



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΟΡΦΟΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Ε. ΓΕΩΡΓΙΟΥ

«Βελτιστοποίηση και αξιολόγηση σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας»

Διδακτορική Διατριβή

Μαρία Γ. Ανδρέου

Φυσικός Ιατρικής-Ακτινοφυσικός

Αθήνα 2015

Επιβλέπων

Καραϊσκος Π., Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Γεωργίου Ε., Καθηγητής Διευθυντής Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Καραϊσκος Π., Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Παπαγιάννης Π., Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Επταμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Γεωργίου Ε., Καθηγητής Διευθυντής Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Καραϊσκος Π., Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Παπαγιάννης Π., Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Γιακουμάκης Ε., Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Μαλαμίτση Ι., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Κόττου Σ., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Κουλουλίας Β., Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»-Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	14
Abstract.....	18
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	20
II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	22
1. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	22
1.1. Καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας	22
1.2. Τεχνική IMRT-Προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφωμένης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy).....	22
1.2.1. Αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας (Inverse Planning)	25
1.2.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της τεχνικής IMRT	26
1.3. Τοξοειδής ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT).	26
1.4. Ακρίβεια στην τοποθέτηση κατά την ακτινοθεραπεία	27
1.5. Εκτίμηση της απορροφημένης δόσης από ακτινοευαίσθητα όργανα που βρίσκονται εκτός του πεδίου ακτινοθεραπείας στις ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές.....	27
1.6. Γραμμικός επιταχυντής AXESSE και SYNERGY.....	27
2. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ	29
2.1. Objective functions.....	30
2.2. Φυσικά κριτήρια βελτιστοποίησης - Συναρτήσεις κόστους δόσης (dose base Cost Functions) ..	31
2.3. Βιολογικά κριτήρια βελτιστοποίησης- Συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος (biological based cost functions)	31
2.3.1. Κριτήρια δόσης-ανταπόκρισης (TCP, NTCP).....	32
2.3.1.1. NTCP (Normal Tissue Control Probability) - Πιθανότητα επιπλοκής των υγιών ιστών	33
2.3.1.2. TCP (Tumor Control Probability)- Πιθανότητα ελέγχου όγκου.....	34
2.3.1.3. EUD (Equivalent Uniform Dose) - Ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση	34
3. ΛΟΓΙΣΜΙΚΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΠΛΑΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	35
3.1. ERGO++	35
3.2. Monaco.....	38
3.2.1. Συναρτήσεις κόστους δόσης (dose base Cost Functions)	39
3.2.1.1. Συνάρτηση τετραγωνικού υπερδοσιασμού (Quadratic Overdose).....	39
3.2.1.2. Συνάρτηση τετραγωνικού υποδοσιασμού (Quadratic Underdose)	40
3.2.1.3. Συνάρτηση μέγιστης δόσης (Maximum Dose).....	40
3.2.1.4. Υπερδοσιασμός και υποδοσιασμός DVH (Overdose and underdose DVH)	41
3.2.2. Συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος (biological based cost functions).....	41
3.2.2.1. Cell killing model -EUD based.....	42
3.2.2.2. Serial complication model.....	43

3.2.2.3.	Parallel complication model.....	44
3.2.3.	Υπολογισμός δόσης με κώδικα λεπτής δέσμης (finite size Pencil Beam)	45
3.2.3.1.	Προσαρμογή κλίμακας ροής (fluence scaling).....	48
3.2.3.2.	Προσαρμογή κλίμακας Πυρήνα (kernel scaling)	48
3.2.4.	Υπολογισμός δόσης με κώδικα Monte Carlo(X-ray Voxel Monte Carlo- XVCM)	49
3.2.4.1.	Μηχανή ροής.....	51
3.2.4.2.	Υπολογισμός δόσης.....	53
3.2.4.3.	Επανάληψη γεγονότων	54
3.2.4.4.	Διαχωρισμός φωτονίων (Photon spitting)	55
3.2.4.5.	Ρώσικη ρουλέτα (Russian Roulette).....	55
3.2.4.6.	Περικοπή (Truncation)	56
4.	ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΛΑΝΩΝ ΜΕ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ.....	56
4.1.	Εκτίμηση πλάνου θεραπείας.....	57
4.2.	ΕUDMODEL κώδικας.....	57
4.3.	Επιβεβαίωση υπολογισμών δόσης	58
4.4.	Εργαλεία και τεχνικές έλεγχου ενός πλάνου θεραπείας	59
4.5.	Έλεγχος ισοδοσιακών καμπύλων (Superimposed dose).....	59
4.6.	Έλεγχος διαφοράς δόσης (Dose difference- DD)	60
4.7.	Συμφωνία σε απόσταση (Distance To Agreement -DTA).....	60
4.8.	Σύνθετη μέθοδος DD και DTA	61
4.9.	Δείκτης γ (γ index)	62
5.	ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ.	63
III.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	67
6.	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	67
7.	ΚΑΡΝΙΚΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	68
7.1.	Παθολογία.....	68
7.2.	Συμπτωματολογία	68
7.3.	Διάγνωση	69
7.4.	Σταδιοποίηση καρκίνου προστάτη	70
7.5.	Θεραπεία.....	71
7.5.1.	Προσεκτική Παρακολούθηση(“Watchful Waiting”).....	71
7.5.2.	Ριζική Προστατεκτομή	71
7.5.3.	Ορμονική Θεραπεία.....	72
7.5.4.	Βραχυθεραπεία.....	72
7.5.5.	Εξωτερική Ακτινοθεραπεία.....	72
7.5.5.1.	Επιπλοκές ακτινοθεραπείας προστάτη	76
7.5.5.2.	Ακτινοθεραπεία και δευτερογενής καρκίνος	77

7.6. Καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας και των οργάνων κινδύνου (target volumes and organs at risk).....	77
7.7. Υπολογισμός πλάνων ακτινοθεραπείας-Κατανομή δόσης.....	79
7.8. Πλάνα θεραπείας	80
7.9. Παράμετροι-περιορισμοί σχεδιασμού πλάνων θεραπείας.....	81
7.10. Εργαλεία αξιολόγησης πλάνων θεραπείας με ραδιοβιολογικά μοντέλα.....	82
7.11. Παράμετροι EUDMODEL κώδικα	82
7.12. Στατιστική ανάλυση	84
8. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ-ΤΡΑΧΗΛΟΥ-ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ	84
8.1. Παθογένεια.....	84
8.2. Συμπτωματολογία	84
8.3. Διάγνωση	84
8.4. Σταδιοποίηση καρκίνου κεφαλής τραχήλου.....	85
8.5. Θεραπεία	87
8.5.1. Χειρουργική εξαίρεση στον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).....	87
8.5.2. Χημειοθεραπεία	88
8.5.3. Ακτινοθεραπεία σε καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα)	88
8.6. Επιλογή ασθενών	89
8.7. Καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας και των οργάνων κινδύνου (target volumes and organs at risk).....	89
8.8. Κρίσιμα ανατομικά όργανα (Organs at Risk-OAR)	90
8.9. Υπολογισμός πλάνων ακτινοθεραπείας-Κατανομή δόσης.....	91
8.10. Πλάνα θεραπείας.....	92
8.11. Παράμετροι-περιορισμοί σχεδιασμού πλάνων θεραπείας	92
8.12. Εργαλεία αξιολόγησης πλάνων θεραπείας με ραδιοβιολογικά μοντέλα.....	94
8.13. Παράμετροι EUDMODEL κώδικα	94
8.14. Στατιστική ανάλυση	95
9. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΛΑΝΩΝ.....	95
10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	97
10.1. Σύγκριση πλάνων VMAT (ERGO++, Monaco) για τον καρκίνο του προστάτη.	98
10.2. Σύγκριση πλάνων IMRT και VMAT (Monaco) για τον καρκίνο του προστάτη.	109
10.3. Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) με επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες ...	118
10.4. Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου-ρινοφάρυγγα χωρίς επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες	134
11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	153
11.1. Καρκίνος προστάτη.....	154
11.2. Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα)	158
13.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	161

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσοι συντέλεσαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντά μου, Αναπληρωτή Καθηγητή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, κ. Παντελή Καραϊσκο, για την πολύτιμη καθοδήγηση που μου παρείχε όλα αυτά τα χρόνια. Επίσης, ευχαριστώ πολύ τα υπόλοιπα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Καθηγητή και Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής κ. Ε. Γεωργίου και τον Επίκουρο Καθηγητή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής κ. Π. Παπαγιάννη για την υποστήριξή τους.

Ευχαριστώ θερμά τα Κοινοφελή Ιδρύματα Μποδοσάκη και Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης για την οικονομική στήριξη που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, τις πολύτιμες συμβουλές, το ενδιαφέρον τους και την άψογη συνεργασία.

Οφείλω να ευχαριστήσω για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχαν, τους συναδέλφους Ακτινοφυσικούς, Ιατρούς και τεχνολόγους και το υπόλοιπο προσωπικό των ιδρυμάτων τα οποία συμμετείχαν στις μετρήσεις και τη συλλογή δεδομένων που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διατριβή.

Κλείνοντας θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στη μητέρα μου και τη γιαγιά μου για όλα όσα έχουν κάνει για εμένα κάτω από εξαιρετικά δύσκολες συνθήκες, εκφράζοντας επίσης την πεποίθησή ότι το αποτέλεσμα τις δικαίωσε.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

• Ονοματεπώνυμο	ΑΝΔΡΕΟΥ ΜΑΡΙΑ
• Διεύθυνση	ΠΑΠΑΓΟΥ 32, 15771, ΖΩΓΡΑΦΟΥ, ΑΘΗΝΑ
• Τηλέφωνο	6976291616, 0035799070451
• Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο	maria_a_n_d@hotmail.com marandreou@med.uoa.gr
• Υπηκοότητα	ΚΥΠΡΙΑΚΗ
• Ημερομηνία γέννησης	1^η Σεπτεμβρίου 1984

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	10/11/2010-εώς σήμερα ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ «Βελτιστοποίηση και αξιολόγηση σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας». ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	11/2007 – 05/2010 ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΔΠΠΜΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ -Ακτινοφυσική -Ακτινοθεραπεία -Ακτινοδιάγνωση -Ακτινοπροστασία -Πυρηνική Ιατρική -Φυσική ιοντιζουσών και μη ακτινοβολιών -Φυσική στην Ιατρική ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ – ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ, ΦΥΣΙΚΗ ΜΗ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΜΕ ΓΕΝΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ 9,38/10.
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες	10/2006 – 10/2007 (με διακοπή για ένα χρόνο και επαναλειτουργία 2010) ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΜΔΕ Πυρηνική Φυσική και στοιχειώδη σωμάτια

• Τίτλος	ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΣΤΗΝ ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΩΜΑΤΙΑ.
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες	9/2002-9/2006 ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ - Μαθηματικά - Φυσική (ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ) - Υπολογιστές - ΥΓΕΙΟΦΥΣΙΚΗ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ - ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΠΤΥΧΙΟΥ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΚΗ-ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΜΕ ΓΕΝΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ 8,14.
• Τίτλος	ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΠΤΥΧΙΟΥ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΚΗ-ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΜΕ ΓΕΝΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ 8,14.
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	9/1999-9/2002 ΛΥΚΕΙΟ ΚΥΚΚΟΥ ΠΑΦΟΥ Απολυτήριο τρίτης τάξης με Πολυτεχνική – Πρακτική Κατεύθυνση ΑΠΟΛΥΤΗΡΙΟ ΛΥΚΕΙΟΥ ΜΕ ΓΕΝΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ 20/20
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	
• Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	• Πιστοποιητικό Εξειδικεύσεως στη Φυσική Νοσοκομείου από το ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ της ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ. • Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «Κάλυψη αναγκών ακτινοπροστασίας και διαχείριση ποιότητας υγειονομικών μονάδων» από 01/01/2008 έως 31/10/2008. • Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «Τήρηση κανόνων των κανονισμών ακτινοπροστασίας. Μελέτη, Ανάπτυξη και Εφαρμογή Συστήματος Ποιότητας σύμφωνα με το ISO 9001:2000 του ξενώνα Βραχείας Παραμονής στο ψυχιατρικό Τμήμα του Γ.Ν.Ν.Θ.Α η Σωτηρία » με αντικείμενο εργασίας «Μελέτες ακτινοπροστασίας ακτινολογικών εργαστηρίων» από 01/01/2008 έως 31/10/2008 και από 01/01/2009 έως 31/05/2010. • Εκπαιδευόμενη Φυσικός Ιατρικής-Ακτινοφυσικός στο Δ.Θ.Κ.Α “Υγεία” στο Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας 01/10/2010-30/04/2011.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ	
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	15/06/2011-15/06/2012 ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ ΚΑΙ ΑΓΛΑΪΑΣ ΚΥΡΙΑΚΟΥ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΟΣ-ΦΥΣΙΚΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ, Γ.Ν.Π.Α Π.&Α ΚΥΡΙΑΚΟΥ ΠΕ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΟΣ
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	1/09/2008-01/09/2009 ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Γ.Ν.Α. ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ Πρακτική άσκηση στα πλαίσια του Δ.Π.Μ.Σ. Ιατρικής Φυσικής-Ακτινοφυσικής στα γνωστικά αντικείμενα της Ακτινοθεραπείας, Ακτινοδιάγνωσης, Πυρηνικής Ιατρικής και Ακτινοπροστασίας ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ – ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ, ΦΥΣΙΚΗ ΜΗ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΟΣΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΑΔΕΙΕΣ	
• Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	14/6/2010 ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ (ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ) • ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΟΣΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ • ΕΓΚΡΙΣΗ ΚΑΝΟΝΙΣΜΩΝ ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΦΥΣΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ – ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, <u>ΕΝΤΟΣ</u> ΚΑΙ <u>ΕΚΤΟΣ</u> ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	
• Μεταπτυχιακή εκπαιδευτική δραστηριότητα	• Επίβλεψη εργαστηριακών ασκήσεων φοιτητών στο πλαίσιο του υποχρεωτικού μαθήματος Πυρηνικής Φυσικής, στο θέμα Δοσιμετρίας και Ακτινοπροστασίας, στο Τμήμα Φυσικής του Παν/μιου Αθηνών (2008-2009). • Επίβλεψη εργαστηριακών ασκήσεων φοιτητών στο πλαίσιο του υποχρεωτικού μαθήματος Φυσικής II-Θερμοδυναμικής, στο τμήμα Φυσικής του Παν/μιου Αθηνών (2008-2009).

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ	
ΜΗΤΡΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ	
• Ικανότητα ανάγνωσης • Ικανότητα γραφής • Ικανότητα ομιλίας Εκπαίδευση Ημερομηνίες (από – έως) • Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση • Κύρια θέματα/επαγγελματικές δεξιότητες • Τίτλος	ΑΓΓΛΙΚΗ ΑΡΙΣΤΗ ΠΟΛΗ ΚΑΛΗ ΠΟΛΗ ΚΑΛΗ ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2007 UNIVERSITY OF CAMBRIDGE ESOL EXAMINATIONS-BRITISH COUNCIL Αγγλική Φιλολογία IELTS
• Ικανότητα ανάγνωσης • Ικανότητα ομιλίας	ΓΑΛΛΙΚΑ ΑΡΙΣΤΗ ΒΑΣΙΚΗ
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ	
	Γνώση Χειρισμού Μηχανημάτων Εργαστηρίων ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ, συστημάτων σχεδιασμού ακτινοθεραπείας Monaco, ERGO++, Xio, Oncentra Masterplan.
ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ	
	Γνώση Χ/ειρισμού Η/Υ σε Επεξεργασία Κείμενων, Υπολογιστικών Φύλλων και Υπηρεσιών/ν Διαδικτύου: Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel) 2003, 2007, 2010, Internet Explorer, Mozilla, Google Throne, MATLAB, IBM SPSS Statistics 20.
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	
• Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά /Ανακοινώσεις σε συνέδρια	• Efstathios P Efstathopoulos, Ioannis Pantos, Maria Andreou, Athanasios Gatzis, Eleftheria Carinou, Christina Koukovara, Nikolaos L Kelekis, Elias Brountzos, "Occupational radiation doses to the extremities and the eyes in interventional radiology and cardiology procedures". British Journal of Radiology <i>Br J Radiol.</i> 2011 Jan;84(997):70-7. • M.Andreou, I.Vamvakas, N.Lagopati, M.Sotiropoulos, A.Gatzis, G.Limouris, C.Antypas, M.Lyra , "Patient specific computer automated dosimetry calculations during therapy with In-111 Octreotide", European Journal of Radiography • M Argyrou, A Valassi, M Andreou, M Lyra (2013) , " Rhenium-188 production in hospitals, by w-188/re-188 generator, for easy use in radionuclide therapy." Int J Mol Imaging 2013.

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/290750>

- **Andreou M**, Karaiskos P, Kordolaimi S, Koutsouveli E, Sandilos P, Dimitriou P, Dardoufas C, Georgiou E. , **“Anatomy- vs. fluence-based planning for prostate cancer treatments using VMAT”**, Phys Med. 2014 Mar;30(2):202-8.
- **M.Andreou**, G.Papanikolos, M.Lyra ,” Molecular Imaging Dosimetry in Rhenium –186 Bone Palliation Therapy”, 442. WE-Heraeus-Seminar / 04 - 07 October 2009 at the Physikzentrum Bad Honnef (Germany):Molecular Imaging.
- M. Andreou, T. Gkatzis, C. Priskas, N. Christogiannis, M. Vergetidou, A. Trohana, C. Antypas, C. Armpilia, M. Balafouta, A. Zygiogianni, P. Gkogkou, J Kouvaris, P. Sandilos and A. Gouliamos, “Evaluation of the positioning setup accuracy in prostate radiotherapy using an a-Si flat panel portal imaging device.”,The Aretaieion University Hospital experience, The 5th International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences (ITBS 2009) From Physiology and Cellular Biology to Pathology through Imaging.
- N. Lagopati , M. Sotiropoulos, M.Andreou, J. Vamvakas,G.S. Limouris, M.E. Lyra, , “Radiopharmaceutical (Sm 153 - EDTMP) bone palliativetreatment and Monte Carlo Simulation”, The 5th International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences (ITBS 2009) From Physiology and Cellular Biology to Pathology through Imaging.
- Ioannis Vamvakas, Nefeli Logopati, Maria Andreou, Marios Sotiropoulos, Athanasios Gatzis,George Limouris, Christos Antypas,Maria Lyra., “Patient specific computer automated dosimetry calculations during therapy with ¹¹¹In Octreotide”, 9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine.
- Maria Argyrou, Maria Andreou, Nefeli Lagopati, Irini Baka, Ioannis, Vamvakas, Maria Lyra, “A comparison of patient specific dosimetric calculations obtained by planar images and monte carlo simulation in In-111 octreotide therapy”, 8th European Conference on Medical Physics, Athens.
- M. Michalitsi, A. Bouladaki, , J. Floros, , M. Rouchota, M. Argyrou, A. Valassi-, I. Baka, B. Letsas, S. Synefia, M. Andreou,,B.Koutoulides, M. Lyra, Effective dose estimate and implementation of the size-specifi dose estimate index in multiple myeloma paients examined by low dose MDCT protocol, 8th European Conference on Medical Physics,

Athens.

- Maria Andreou, Sofia Kordolaimi, Efi Koutsouveli, Panagiotis Sandilos, Constantinos Dardoufas, Evangelos Georgiou, Pantelis Karaiskos, “Biological Versus Physical based pimization for VMAT and IMRT treatment of prostate and head-and-neck cancer”, 8th European Conference on Medical Physics, Athens.
- M. Andreou, S. Kordolaimi, E. Koutsouveli, P. Sandilos, C. Dardoufas, E. Georgiou and P. Karaiskos, Anatomy-Based Vs Fluence-Based Treatment Planning Approach for VMAT Treatment of Prostate Cancer, BIOMEPE 2013: Medical Instruments Technology Dept, TEI of Athens.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η βελτιστοποίηση των τεχνικών ακτινοθεραπείας είναι συνεχής και πραγματοποιείται με αυτοματοποιημένα συστήματα παροχής της ακτινοβολίας και αντίστοιχα λογισμικά που επιτρέπουν την αύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο για μεγιστοποίηση του ποσοστού ίασης της νόσου και ελαχιστοποίηση της δόσης ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς μειώνοντας δραματικά τις παρενέργειες από την ακτινοβολία. Χαρακτηρίζονται από τον πλήρη έλεγχο τους από εξελιγμένα υπολογιστικά συστήματα σε όλα τα στάδια τους και χρησιμοποιούν εξειδικευμένα λογισμικά για τον τρισδιάστατο σχεδιασμό θεραπείας βάσει εξατομικευμένης τρισδιάστατης απεικόνισης. Έτσι εισάγονται διαρκώς στην κλινική πράξη νέες τεχνικές που περιλαμβάνουν τον τρισδιάστατο δοσιμετρικό σχεδιασμό βάσει σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών (CT, MRI, PET) ή της σύνθεσης τους (PET-CT, CT-MR Image fusion). Οι τεχνικές αυτές έχουν αυξημένες απαιτήσεις γεωμετρικής ακρίβειας και περιλαμβάνουν 3D χορηγούμενες κατανομές δόσης που χαρακτηρίζονται από μικρές διαστάσεις και υψηλή χωρική βάρθρωση. Παραδείγματα τέτοιων εφαρμογών αποτελούν η ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης (Intensity Modulated RadioTherapy – IMRT) και η τοξοειδής ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφωμένης έντασης (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η βελτιστοποίηση των σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας καθώς και η αξιολόγησή τους. Για το σκοπό αυτό συγκρίνονται διαφορετικές τεχνικές ακτινοθεραπείας (VMAT, IMRT), οι οποίες θα αξιολογηθούν με στόχο τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής, βάσει της κατανομής της δόσης. Η αξιολόγηση έγινε χρησιμοποιώντας κλινικά κριτήρια και συγκεκριμένα με βάση τα ιστογράμματα δόσης όγκου (ποσοστό όγκου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση) τόσο για τον όγκο-στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα. Για την αξιολόγηση των πλάνων χρησιμοποιήθηκαν επίσης πέραν τον φυσικών και ραδιοβιολογικά κριτήρια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν αξονικές τομογραφίες ασθενών με καρκίνο του προστάτη και καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα). Τα δεδομένα αυτά, τα οποία σε μορφή DICOM, εισάχθηκαν σε σύστημα σχεδιασμού θεραπείας όπου σχεδιάστηκαν τα πλάνα ακτινοθεραπείας με βάση τις τεχνικές IMRT και VMAT προκειμένου να αξιολογηθεί η καλύτερη τεχνική.

Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούν αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας, ο οποίος διαφέρει από τον συμβατικό σχεδιασμό στο γεγονός ότι καθορίζεται πρώτα με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο στόχο και στους υγιείς ιστούς όσο αφορά τη δόση ακτινοβολίας που θα λάβουν, και στη συνέχεια καθορίζονται ο αριθμός των πεδίων και η χωρική κατανομή της έντασης τους που θα το επιτύχουν.

ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΕΔΙΑ ΔΙΑΜΟΡΦΩΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ - ΤΕΧΝΙΚΗ IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*)

Η τεχνική IMRT αποτελεί μια εξέλιξη της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3D-CRT). Σε αντίθεση με την 3D-CRT, στην IMRT τεχνική χρησιμοποιούνται πεδία με μη ομοιογενή ένταση ακτινοβολίας. Έτσι, το προφίλ των δεσμών δεν είναι επίπεδο και ομοιόμορφο και μπορούν να σχηματίζουν πολύπλοκες κατανομές δόσης. Με αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίζονται όγκοι οι οποίοι είναι κοίλου σχήματος και έχουν πολύ κοντά τους υγιή όργανα.

ΤΟΞΟΕΙΔΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΜΟΡΦΩΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ - ΤΕΧΝΙΚΗ VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*)

Είναι μία εξέλιξη της τεχνικής IMRT η οποία χρησιμοποιεί πεδία ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης και τοξοειδή ακτινοβολήση. Η τεχνική VMAT μπορεί να πετύχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στο σχηματισμό-διαμόρφωση της κατανομής της δόσης έτσι ώστε να προσαρμοστεί-συμμορφωθεί στο σχήμα του όγκου, μειώνοντας έτσι τη δόση στους γειτονικούς ιστούς σε μικρότερους χρόνους θεραπείας. Κατά την τεχνική αυτή ο πολύφυλλος κατευθυντήρας του γραμμικού επιταχυντή αλλάζει συνεχώς το σχήμα του πεδίου καθώς η κεφαλή του επιταχυντή περιστρέφεται, και ταυτόχρονα αλλάζει συνεχώς ο ρυθμός ακτινοβολήσης και η ταχύτητα περιστροφής.

ΠΛΑΝΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πραγματοποιήθηκαν πλάνα θεραπείας για 10 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, για 10 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) με επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες και για 10 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) χωρίς επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες.

Για τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιήθηκαν 2 διαφορετικά συστήματα σχεδιασμού θεραπείας (το ERGO++ και το Monaco) τα οποία στηρίζονται σε δύο διαφορετικούς τρόπους βελτιστοποίησης. Το ERGO++ στηρίζεται στην ανατομία του ασθενούς ενώ το Monaco σε διαγράμματα-χάρτες ροής. Προκειμένου να γίνει σύγκριση των δύο λογισμικών για κάθε ασθενή σχεδιάστηκαν συνολικά 4 πλάνα, 3 στο σύστημα σχεδιασμού ERGO++, με διαφορετικές γωνίες περιστροφής κι ένα με το σύστημα σχεδιασμού Monaco (VMAT_{one arc}, VMAT_{one arc in front}, VMAT_{two arcs} και VMAT_{Monaco}).

Τόσο για τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη όσο και για αυτούς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) πραγματοποιήθηκαν επίσης πλάνα θεραπείας για τις τεχνικές IMRT και VMAT στο σύστημα σχεδιασμού Monaco. Το Monaco είναι από τα πρώτα λογισμικά το οποίο βελτιστοποιεί το πλάνο θεραπείας στηριζόμενο όχι μόνο σε φυσικές αλλά κυρίως σε βιολογικές παραμέτρους. Χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης (κόστους), με βάση φυσικές ή ακτινοβιολογικές παραμέτρους αντίστοιχα και για τις δύο περιπτώσεις καρκίνου κατά τη διαδικασία σχεδιασμού για τις τεχνικές IMRT και VMAT. Τα πλάνα αυτά προέκυψαν χρησιμοποιώντας διαφορετικές προσεγγίσεις σχεδιασμού όσον αφορά την κάλυψη του όγκου-στόχου συμπεριλαμβανομένων και των τιμών EUD τόσο για τον όγκο στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα. Για κάθε ασθενή, τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα), σχεδιάστηκαν 4 πλάνα με τις τεχνικές IMRT και VMAT, δύο για κάθε τεχνική τόσο για βιολογικές όσο και για φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης (IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH}).

Για τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής αρχικά γίνεται σύγκριση μεταξύ της ίδιας τεχνικής IMRT ή VMAT αντίστοιχα, για τις διαφορετικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης, φυσικές και βιολογικές ξεχωριστά για την κάθε περίπτωση. Έπειτα γίνεται σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών IMRT και VMAT για τις ίδιες συναρτήσεις κόστους, φυσικές ή βιολογικές αντίστοιχα τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

ΑΠΟΔΟΧΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΛΑΝΩΝ

Η αποδοχή ενός πλάνου ακτινοθεραπείας παράλληλα με τον ποιοτικό του έλεγχο και την επιβεβαίωση δοσιμετρίας γίνεται με κλινικά κριτήρια τα οποία στηρίζονται στην κατανομή δόσης και την αξιολόγηση των ιστογραμμάτων δόσης όγκου (ποσοστό όγκου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση) τόσο για τον όγκο-στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα.

Στόχος στην ακτινοθεραπεία είναι να μεγιστοποιηθεί η δόση στον όγκο, και την ίδια στιγμή να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη στους γύρω υγιείς ιστούς.

Από τα ιστογράμματα δόσης-όγκου εξάγονται πληροφορίες για τη δόση που δέχεται κάποιο ποσοστό όγκου (volume) του όγκου-στόχου και των κρίσιμων οργάνων. Έτσι προέκυψαν συμπεράσματα για την ευαισθησία της κάθε τεχνικής, για τον υποδοσιασμό του όγκου αλλά και για τον υπερδοσιασμό των κρίσιμων οργάνων. Αυτό είναι πολύ σημαντικό στην αποφυγή παρενεργειών κατά την ακτινοβολήση, όσο και μείωσης πιθανοτήτων δευτερογενούς καρκινογένεσης. Επιπλέον ένα χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της σοβαρότητας των παρενεργειών αυτών είναι τα βιολογικά μοντέλα, τα οποία περιγράφουν την ανταπόκριση στη δόση της ακτινοβολίας για τους φυσιολογικούς ιστούς. Με βάση αυτά, εξήχθηκαν και οι αντίστοιχες ραδιοβιολογικές παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση και τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής.

Υπολογίστηκαν επίσης οι δείκτες ποιότητας των πλάνων θεραπείας οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη το ποσοστό του όγκου στόχου που λαμβάνει τη δόση θεραπείας σε σχέση με τον συνολικό όγκο που καταλαμβάνει αυτή τη δόση καθώς και τα επίπεδα χαμηλών δόσεων σε κάθε πλάνο θεραπείας που σχετίζονται με την πιθανότητα πρόκλησης δευτερογενούς καρκίνου από ακτινοβολία.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα ιστογράμματα δόσης-όγκου τόσο για τον όγκο-στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα έγινε στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων με βάση το στατιστικό πακέτο SPSS 21 (**PASW Statistics**), προκειμένου να αξιολογηθεί η καλύτερη τεχνική, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο προσημασμένης διάταξης (Wilcoxon signed-rank test) .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη σύγκριση για τον καρκίνο του προστάτη μεταξύ των δύο διαφορετικών λογισμικών, όλα τα πλάνα που προέκυψαν είναι κλινικά αποδεκτά όσον αφορά την κάλυψη του όγκου στόχου και την προστασία των κρίσιμων οργάνων. Πιο συγκεκριμένα τα πλάνα τα οποία προκύπτουν από το σύστημα σχεδιασμού ERGO++ είναι καλύτερα όσον αφορά τον αριθμό των MU και το χρόνο θεραπείας καθώς δίνουν μικρότερες τις τιμές αυτές. Αυτό οφείλεται κυρίως στο μεγαλύτερο μέγεθος πεδίων θεραπείας συγκριτικά με αυτά του Monaco. Ωστόσο, τα πλάνα τα οποία προκύπτουν από το Monaco, έχουν

καλύτερη συμμορφία, ομοιογένεια και ομοιομορφία όπως φαίνεται και από τις αντίστοιχες παραμέτρους. Αυτό οφείλεται στην ανάλυση που προκύπτει από τα διαγράμματα-χάρτες ροής.

Αντίστοιχα, όλα τα πλάνα που προέκυψαν από το Monaco που στηρίζονται σε διαφορετικούς αλγορίθμους βελτιστοποίησης είναι κλινικά αποδεκτά όσον αφορά την κάλυψη του όγκου στόχου και την προστασία των κρίσιμων οργάνων. Μεταξύ των δύο τεχνικών, όλα τα πλάνα είναι συγκρίσιμα όσον αφορά την κάλυψη του όγκου στόχου, με τις παραμέτρους ομοιομορφίας και συμμορφίας για τα πλάνα της VMAT τεχνικής να είναι λίγο καλύτερα. Ως προς τη σύγκριση των διαφορετικών παραμέτρων βελτιστοποίησης, για τα κρίσιμα όργανα, τα πλάνα τα οποία στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης και για τις δύο περιπτώσεις καρκίνου, είναι καλύτερα σε σχέση με τα αντίστοιχα που προκύπτουν με φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Σαν συμπέρασμα, μπορούμε να καταλήξουμε στο ότι τα πλάνα που στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης είναι καλύτερα όσον αφορά την προστασία των κρίσιμων οργάνων τόσο για την τεχνική IMRT όσο και για τη VMAT και για τις δύο περιπτώσεις καρκίνου που εξετάστηκαν.

Λέξεις κλειδιά: IMRT, VMAT, καρκίνος προστάτη, καρκίνος ρινοφάρυγγα, βιολογική βελτιστοποίηση, TCP, NTCP, EUD, ERGO++, MONACO.

Abstract

“Comparison and optimization of modern radiotherapy techniques”

In addition to the conventional radiotherapy techniques used in standard radiotherapy departments, several specialised techniques are known and used today based on accurate dose delivery and target localization. The basic advantage of these techniques is that tumour control can be improved since compared to conventional ones allow the delivery of a higher tumour dose while maintaining an acceptable level of normal tissue complications. These new techniques are based on 3-D target localization, 3-D treatment planning and 3-D dose delivery.

Target localization is achieved through anatomical and functional imaging: CT, MRI, PET and ultrasound. Treatment planning is achieved either with standard forward planning techniques, which design uniform intensity beams shaped to the geometrical projection of the target, or, for more advanced conformal radiotherapy techniques such as IMRT (Intensive Modulated Radiotherapy) and stereotactic radiotherapy-radiosurgery, with inverse planning, which in addition to beam shaping, intensity modulated beams are used to improve target dose homogeneity and spare organs at risk. Moreover, it has recently become possible imaging of patient anatomy just before delivery of a fraction of radiotherapy, thus gaining precise knowledge of the location of the target volume on a daily basis. This technique of dose delivery to the patient is known as IGRT (image guidance radiation therapy) and has the potential of ensuring that the relative positions of target volume and critical structures for each fraction are the same as is the treatment plan. This may allow reduced treatment margins, fewer complications, dose escalation and the avoidance of geographical misses.

Accurate dosimetry in these advanced and innovative techniques is of great importance because of the requirement for tight conformance of the high-dose region to the target volume and the need of reducing doses to peripheral tissues and thus comprehensive quality assurance programme are needed.

The main purpose of that PhD thesis is to compare these new techniques in terms of tumor control probabilities and normal tissue complication probabilities as well as their verification and optimisation for prostate and head and neck cancer.

Firstly, in this study two different planning approaches were compared used in two different treatment planning systems (TPS) provided by Elekta for Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) treatments. Ten prostate patients were studied retrospectively. Different plans were created for every patient using the anatomy-based approach used in ERGO++, as well as the fluence-based planning approach incorporated in Monaco TPS.

Secondly, in this study two different optimization approaches used for IMRT and VMAT treatment were compared for two cancer types: prostate and head-and-neck cancer. Ten prostate and ten head-and-neck patients were studied respectively. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) is a novel form of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) that allows more degrees of freedom such as variation of dose rate, gantry speed and collimator angle in addition to dynamically changing field shape. Different plans were created for every patient, using two different optimization approaches: a) biological cost functions and b) Dose-Volume-Histograms (DVH) functions using a commercially available treatment planning system (Monaco, Elekta), for IMRT and VMAT respectively.

Plan comparison was performed in terms of delivery efficiency, target coverage and critical organ protection by utilizing physical (DVH values, conformity index-CI, target dose inhomogeneity- TDI, gradient

index- GI) and radiobiological indices (tumor control probability- TCP, normal tissue complication probability- NTCP).

Results of the different plans were compared using the two-sided Wilcoxon matched-pair signed rank test with a threshold of $p = 0.05$ for statistical significance.

Overall, high quality plans in terms of target coverage and critical organ protection were provided by the two approaches although differences between the compared plan approaches exist.

The anatomy-based approach used in ERGO++ can provide plans with increased delivery efficiency (comparable to 3D conformal radiotherapy) in terms of number of MUs and delivery time due to the relatively large segments used. On the other hand advantages of the fluence-based approach used in Monaco TPS include increased conformity, better target dose homogeneity and higher dose gradient (lower dose to normal non-target-tissue) due to the higher degree of modulation of the fluence-based approach used.

High quality plans in terms of target coverage and critical organ protection were also provided by the two different optimization approaches although differences between the compared plan approaches exist, respectively for each case. All plans had comparable target dose coverage, conformity and gradient indexes, with VMAT plans presenting increased delivery efficiency compared to the IMRT ones. Concerning organs at risk (OARs) the optimization approach based on the biological cost functions was found superior to the conventional one using DVH functions for both prostate and head and neck cases.

In conclusion, biological optimization can generate superior plans in terms of OARS sparing using either IMRT or VMAT technique.

Key words: IMRT, VMAT, prostate cancer, head and neck cancer, radiobiological, TCP, NTCP, EUD, ERGO++, Masterplan, MONACO.

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αποτελεί, διεθνώς τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες. Είναι η νόσος που παρουσιάζει αυξανόμενη συχνότητα με τάση να γίνει η πρώτη αιτία θανάτου. Η Ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με τη χειρουργική και την χημειοθεραπεία αποτελεί μία από τις κύριες μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης του. Βάσει διεθνών στατιστικών, οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο, σε ποσοστό περίπου 60% κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, θα χρειαστεί να υποβληθούν σε Ακτινοθεραπεία, με σκοπό τη ριζική θεραπεία ή για ανακουφιστικούς λόγους.

Οι εξελίξεις στις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές καθοδηγούνται από την συνεχή προσπάθεια για την αύξηση της απορροφημένης δόσης από τον όγκο-στόχο με σκοπό τον έλεγχο της νόσου, με παράλληλη μεγιστοποίηση της προστασίας των παρακείμενων υγιών ιστών για την αποφυγή παρενεργειών. Νέες τεχνικές εισάγονται συνεχώς στην κλινική πράξη για την επίτευξη του παραπάνω σκοπού, στηριζόμενες κυρίως στη συνεχή ανάπτυξη των λογισμικών που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό της θεραπείας, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη εξελιγμένων αυτοματοποιημένων συστημάτων παροχής της ακτινοβολίας.

Τέτοιες τεχνικές είναι η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D conformal radiotherapy – 3D CRT), η ακτινοθεραπεία με πεδία ακτινοβολίας διαμορφωμένης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT) και η τοξοειδής ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT) σε συνδυασμό με την οδηγούμενη από απεικόνιση ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiotherapy – IGRT [1-4].

Η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας ομοιόμορφης έντασης, το σχήμα των οποίων είναι τέτοιο που να προσαρμόζεται στον όγκο στόχο, όπως αυτός καθορίζεται από την αξονική τομογραφία (CT) σε συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές μεθόδους (π.χ. MRI και PET). Στην ακτινοθεραπεία με πεδία ακτινοβολίας διαμορφωμένης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT) η χωρική κατανομή της έντασης των πεδίων που τελικά εφαρμόζονται στον ασθενή και ο τρόπος με τον οποίο η κατανομή αυτή επιτυγχάνεται, καθορίζεται με χρήση εξελιγμένων αλγορίθμων βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας. Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας διαφέρει από τον κλασσικό σχεδιασμό στο γεγονός ότι καθορίζονται εξαρχής και με ακρίβεια οι δόσεις που θα λάβουν ο όγκος στόχος και οι υγιείς ιστοί και στη συνέχεια υπολογίζεται από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας ο τρόπος εκτέλεσης της βέλτιστης κατανομής δόσης.

Κατά την τοξοειδή ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT, η οποία είναι μία εξελιγμένη μορφή της τεχνικής IMRT η ακτινοβολήση γίνεται με τη χρήση πολλαπλών τόξων και τα πεδία συνεχώς προσαρμόζονται ακτινοβολώντας τον όγκο-στόχο για βέλτιστη προστασία των υγιών οργάνων και μείωση του χρόνου θεραπείας και των μονάδων ακτινοβολήσης (MU). Η οδηγούμενη από απεικόνιση ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiotherapy – IGRT) χρησιμοποιεί συστήματα απεικόνισης, όπως για παράδειγμα αξονικό τομογράφο (cone-beam CT) ενσωματωμένο στο γραμμικό επιταχυντή, τα οποία μειώνουν στο ελάχιστο σφάλματα τοποθέτησης και εξασφαλίζουν την ακρίβεια ακτινοβολήσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Για την αξιολόγηση των πλάνων θεραπείας στην κλινική ρουτίνα, χρησιμοποιούνται αντικειμενικά κριτήρια τα οποία προσπαθούν να συσχετίσουν τα πλάνα με το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Τα αντικειμενικά αυτά κριτήρια στηρίζονται συνήθως σε φυσικές παραμέτρους με βάση τους υπολογισμούς του συστήματος θεραπείας οι οποίοι βασίζονται σε αναλυτικούς αλγορίθμους. Οι φυσικές παράμετροι αφορούν τιμές δόσης (σημείου, ελάχιστη, μέση, μέγιστη) στον όγκο-στόχο και στα κρίσιμα όργανα καθώς

και ιστογράμματα δόσης-όγκου (ποσοστό οργάνου-όγκου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση). Παρόλα αυτά, ιδανικά, τα αντικειμενικά κριτήρια θα έπρεπε να στηρίζονται στην πιθανότητα ελέγχου της νόσου με το σχεδιασθέν ακτινοθεραπευτικό σχήμα και εφαρμογή και στην πιθανότητα παρενεργειών σε υγιείς ιστούς-όργανα, δηλαδή σε ακτινοβιολογικές παραμέτρους και μοντέλα, τα ραδιοβιολογικά κριτήρια. Τα ακτινοβιολογικά μοντέλα έχουν σκοπό να προβλέψουν το αποτέλεσμα μιας θεραπείας και να βελτιστοποιήσουν τα χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά κριτήρια. Ο ακτινοβιολογικός σχεδιασμός θεραπείας προσδιορίζει τις πιθανότητες απόκρισης για κάθε νεοπλασματικό όγκο και υγιές όργανο με βάση την κατανομή δόσης και τις ακτινοβιολογικές παραμέτρους δόσης-απόκρισης του κάθε ιστού.

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης διατριβής, έγινε αξιολόγηση πλάνων θεραπείας με χρήση φυσικών παραμέτρων και ακτινοβιολογικών μοντέλων, με βάση την τρισδιάστατη κατανομή δόσης για διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο της κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα), καθώς και διάκριση των τεχνικών οι οποίες μεγιστοποιούν την πιθανότητα επιτυχούς ακτινοβολήσης του νεοπλασματικού όγκου χωρίς σοβαρές επιπλοκές στους υγιείς ιστούς μέσα από τη σύγκρισή τους.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν, περιγράφονται αναλυτικά η επιλογή ασθενών, οι τεχνικές και τα λογισμικά που χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό των πλάνων καθώς και οι αντίστοιχες περιοριστικές παράμετροι. Γίνεται επίσης, αναφορά στα κριτήρια αξιολόγησης των πλάνων θεραπείας (φυσικές και ραδιοβιολογικές παράμετροι).

Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, αναλυτικά για όλους τους ασθενείς μαζί με την αντίστοιχη στατιστική ανάλυση. Τέλος, ακολουθούν τα συμπεράσματα, η σύνοψη των αποτελεσμάτων, η εκτίμησή τους καθώς και η σύγκρισή τους με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1.1. Καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας

Πιο κάτω γίνεται καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας, προκειμένου να εφαρμοστεί η αντίστοιχη τεχνική. Καθορίζονται ο όγκος-στόχος καθώς και τα κρίσιμα όργανα σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής Μονάδων Ακτινοβολιών (ICRU).

- **Gross tumour volume (GTV)**

Περιλαμβάνει τον κακοήγη όγκο, όπως αυτός φαίνεται στην κλινική εξέταση με ψηλάφηση ή ενδοσκόπηση ή όπως φαίνεται στις διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους, αξονική και μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα, PET κ.λπ.

- **Clinical target volume (CTV)**

Περιλαμβάνει το GTV αλλά και τις πιθανές μικροσκοπικές (υποκλινικές) επεκτάσεις της νόσου. Ο προσδιορισμός του CTV δεν είναι αντικειμενικά εφικτός και βασίζεται στη γνώση της φυσικής ιστορίας του νεοπλάσματος, όπως προκύπτει από τη βιολογική συμπεριφορά του, τις ιστολογικές εξετάσεις χειρουργικών παρασκευασμάτων, τις μελέτες του τρόπου υποτροπής του νεοπλάσματος που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κ.λπ.

- **Planning Target Volume (PTV)**

Περιλαμβάνει το CTV και κάποια γεωμετρικά περιθώρια (IM+SM).

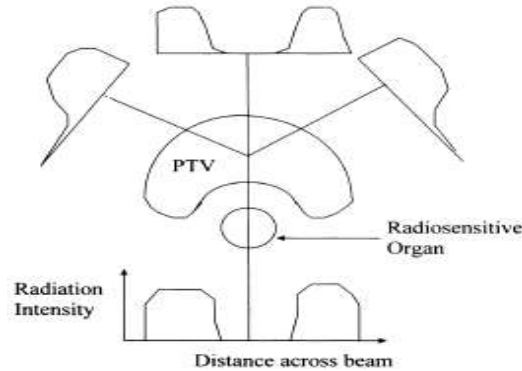
Στο CTV πρέπει να προστεθούν επαρκή περιθώρια (internal margin-IM) που να λαμβάνουν υπόψη τις μεταβολές στο σχήμα, το μέγεθος τη θέση και την κίνηση των οργάνων που ακτινοβολούνται. Εξαιτίας της ανακρίβειας στην τοποθέτηση (set-up) ασθενούς στον γραμμικό επιταχυντή κατά τις καθημερινές συνεδρίες, προστίθεται ακόμα ένα περιθώριο (Set-up Margin - SM). Το PTV επομένως αποτελεί γεωμετρικό όρο και ορίζεται ως:

$$PTV=CTV+[IM+SM]$$

1.2. Τεχνική IMRT-Προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφωμένης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy)

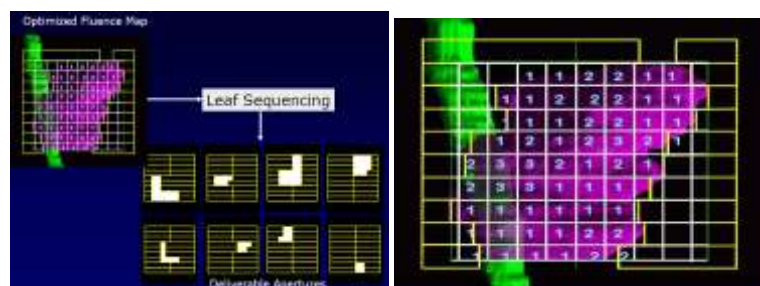
Η τεχνική IMRT αποτελεί μια εξέλιξη της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3D-CRT). Συγκρινόμενη με αυτήν μπορεί να πετύχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στο σχηματισμό-διαμόρφωση της κατανομής της δόσης καθώς μπορεί να προσαρμοστεί-συμμορφωθεί στο σχήμα του όγκου, μειώνοντας έτσι τη δόση στους γειτονικούς ιστούς.

Σε αντίθεση με την προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία, στην τεχνική IMRT χρησιμοποιούνται πεδία με μη ομοιογενή ένταση ακτινοβολίας στην επιφάνεια τους. Έτσι, το προφίλ των δεσμών δεν είναι επίπεδο και ομοιόμορφο και μπορούν να σχηματίζουν πολύπλοκες κατανομές δόσης. Με αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίζονται όγκοι οι οποίοι είναι κοίλου σχήματος και έχουν πολύ κοντά τους υγιή όργανα. Στο 30% των όγκων παρουσιάζονται κοιλότητες στο PTV, μέσα στις οποίες μπορεί να βρίσκεται κάποιο κρίσιμο όργανο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, όπως χαρακτηριστικά παρουσιάζεται στο Σχήμα 1, η τεχνική IMRT αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή.



Σχήμα 1. Δημιουργία μιας κατανομής δόσης με δέσμες διαμορφωμένης έντασης για τη θεραπεία ενός κοίλου PTV .

Στην τεχνική αυτή το κάθε προσαρμοσμένο πεδίο ακτινοβολίας χωρίζεται σε επιμέρους μικρότερα υποπεδία, (segments). Ο χρόνος της ακτινοβολήσης του κάθε υποπεδίου είναι διαφορετικός. Κατά αυτόν τον τρόπο τα ομοιόμορφης έντασης πεδία της 3D σύμμορφης θεραπείας, με την υπέρθεση των υποπεδίων, μετασχηματίζονται σε πεδία ακτινοβολήσης στην περιοχή των οποίων η ένταση μεταβάλλεται από σημείο σε σημείο (Σχήμα 2). Η διαμόρφωση της έντασης είναι συνάρτηση και του χρόνου ακτινοβολήσης του κάθε επιμέρους πεδίου. Έτσι για το κάθε εστιασμένο πεδίο σχηματίζεται μια μήτρα της οποίας το κάθε στοιχείο έχει τιμή που καθορίζεται από την ροή των σωματιδίων. Το κάθε στοιχείο της μήτρας ονομάζεται beamlet. Είναι δηλαδή το μικρότερο στοιχείο το οποίο μπορεί να διαμορφωθεί.



Σχήμα 2. Σχηματισμός μήτρας από υποπεδία-segments διαφορετικής έντασης.

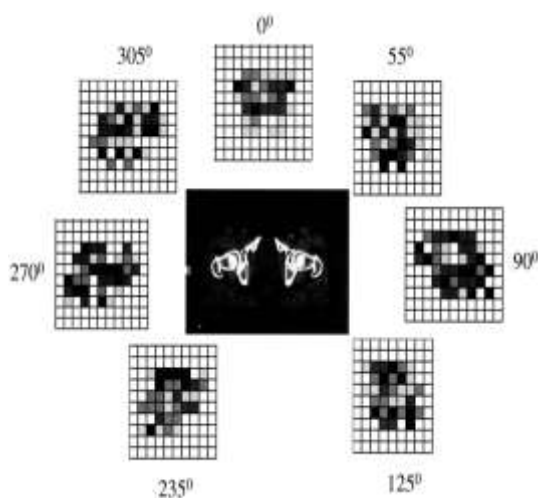
Οι τρόποι με τους οποίους μπορούν να σχηματιστούν τα υποπεδία μπορεί να διαφέρουν, και αναφέρονται παρακάτω:

❖ Segmental (step and shoot) MLC IMRT

Τα τελευταία χρόνια έχει εξελιχθεί η χρήση των πολύφυλλων κατευθυντήρων (MLC) στην Προσαρμοσμένη Ακτινοθεραπεία, δεδομένου ότι με τον τρόπο αυτό μπορεί να συμμορφωθεί το πεδίο στα όρια του στόχου ακριβέστερα σε σχέση με τους συνηθισμένους κατευθυντήρες. Στην 3D CRT η χρησιμοποίηση των blocks μπορεί να αντικαταστήσει τους MLC, στην IMRT όμως η χρήση blocks θα

δημιουργούσε πολλά προβλήματα. Λόγω του μεγάλου αριθμού πεδίων και υποπεδίων, θα έπρεπε να κατασκευάζονται πολλά blocks (πράγμα χρονοβόρο) και επιπλέον θα απαιτούνταν πολύ ώρα για την τοποθέτηση τους και θα καθυστερούσε η διαδικασία της θεραπείας. Έτσι, οι κατευθυντήρες MLC βοήθησαν ουσιαστικά στην εξέλιξη της IMRT.

Στην τεχνική Segmental (step and shoot) MLC IMRT χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία από διάφορες γωνίες του gantry (Σχήμα 3), το κάθε ένα από τα οποία αποτελείται από έναν αριθμό υποπεδίων (segments) το σχήμα των οποίων διαμορφώνεται από τους κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLC) (Σχήμα 4). Σε κάθε γωνιά δηλαδή του gantry, που έχει προεπιλεγεί, εφαρμόζονται υποπεδία με αποτέλεσμα το τελικό πεδίο που εφαρμόζεται να είναι διαμορφωμένης έντασης. Η ακτινοβολία δίνεται όταν τα MLC έχουν καθορίσει το σχήμα του κάθε υποπεδίου και η κίνησή τους έχει σταματήσει. Ο αριθμός και το σχήμα του κάθε υποπεδίου καθορίζεται με τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας με βάση εξελιγμένους αλγόριθμους βελτιστοποίησης.



Σχήμα 3. Υποπεδία -Το κάθε ένα από τα πεδία αποτελείται από έναν αριθμό υποπεδίων (segments).

Με τους πολύφυλλους κατευθυντήρες δίνεται η δυνατότητα να δημιουργηθεί το επιθυμητό σχήμα πεδίου μέσω του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας. Όσον αφορά στην εστίαση των φύλλων τους χωρίζονται σε αυτούς με μονοεστιασμένα και σε αυτούς με διπλοεστιασμένα. Τα μονοεστιασμένα φύλλα μετακινούνται παράλληλα στην κεντρική δέσμη της ακτινοβολίας, σε ένα επίπεδο και έχουν στρογγυλεμένα άκρα, ο σκοπός των οποίων είναι να διατηρήσει σταθερή παρασκιά για τις διάφορες θέσεις που παίρνουν τα φύλλα. Η ολική παρασκιά είναι μεγαλύτερη από ότι στα διπλοεστιασμένα φύλλα. Τα διπλοεστιασμένα φύλλα προχωρούν κατά μήκος ενός τόξου που έχει κέντρο την πηγή της ακτινοβολίας. Έχουν απότομες άκρες με αποτέλεσμα η ροή της ακτινοβολίας να πέφτει αμέσως μόλις βρεθεί στην σκιά του φύλλου, σε αντίθεση με τα μονοεστιασμένα που χρειάζεται ένα μικρό χρονικό διάστημα[5].



Σχήμα 4. Κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων (MLC).

Οι πολύφυλλοι κατευθυντήρες διαφέρουν σχεδιαστικά ανάμεσα στους διάφορους επιταχυντές, όμως ο έλεγχος ότι πληρούν τις προϋποθέσεις σωστής λειτουργίας ισχύει για όλους. Αυτά που πρέπει να ελέγχονται είναι :

- Οι πραγματικές θέσεις των φύλλων σε σχέση με αυτές που εμφανίζονται στον Η/Υ,
- Ο χρόνος που χρειάζονται για να πάνε στην θέση τους (σημαντική παράμετρος στην δυναμική προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία),
- Η ακτινοβολία διαρροής μέσω των φύλλων,
- Η ακτινοβολία διαρροής μεταξύ των φύλλων ,
- Η μόλυνση της δέσμης, που οφείλεται στις σκεδάσεις από τα φύλλα.

Πολλοί από αυτούς τους ελέγχους πρέπει να επαναλαμβάνονται για αρκετές γωνίες της κεφαλής του επιταχυντή, ώστε να βεβαιώνεται ότι οι αλλαγές στις μηχανικές πιέσεις δεν οδηγούν την λειτουργία του συστήματος εκτός των προδιαγραφών του.

❖ **Dynamic**

Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του Γραμμικού Επιταχυντή δεν αλλάζουν θέση παρά μόνο των φύλλων του MLC (και των διαφραγμάτων αν υπάρχουν). Η κίνησή τους είναι γραμμική συνάρτηση της συνολικής χορηγούμενης δόσης του τελικού διαμορφωμένου σε ένταση πεδίου. Έτσι η γωνία θέσης του gantry και η γωνία θέσης της κεφαλής παραμένουν σταθερά ενώ υπάρχει για την κάθε θέση τους συνεχής κίνηση των φύλλων του MLC.

❖ **Dynamic Arc**

Η θέση των φύλλων του MLC αλλάζει όπως και πριν, αλλά ταυτόχρονα και κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης αλλάζει και η γωνία του gantry, με σταθερή γωνιακή ταχύτητα. Η γωνία του gantry και η θέση των φύλλων αλλάζει γραμμικά σε σχέση με τον αριθμό των MUs. Κατά αυτόν τον τρόπο η θεραπεία γίνεται σε λιγότερο χρονικό διάστημα, ενώ η κατανομή της δόσης στον στόχο είναι πιο ομοιόμορφη.

1.2.1. Αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας (Inverse Planning)

Για το σχεδιασμό θεραπείας στην IMRT χρησιμοποιούνται τεχνικές αντιστρόφου σχεδιασμού θεραπείας (Inverse Planning). Στο συμβατικό σχεδιασμό το σχήμα των πεδίων, οι γωνίες ακτινοβολήσης και τα βάρη των δεσμών επιλέγονται από τον χρήστη με διάφορες δοκιμές και το πλάνο αξιολογείται και γίνεται αποδεκτό ή τροποποιείται λαμβάνοντας υπόψη τη δόση στον όγκο-στόχο και στους υγιείς ιστούς . Σε αντίθεση με το συμβατικό, στον αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας καθορίζεται πρώτα με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα όσον αφορά στη δόση που θα λάβουν τόσο ο στόχος όσο και τα κρίσιμα όργανα και στη συνέχεια καθορίζονται ο αριθμός των πεδίων και η χωρική κατανομή της έντασης τους.

Ο Η/Υ με τους αλγορίθμους βελτιστοποίησης που διαθέτει διαμορφώνει τις εντάσεις των δεσμών έτσι ώστε να επιτευχθεί το ιδανικό πλάνο. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται συνήθως μπορεί να περιλαμβάνουν: επαναληπτικές μεθόδους (iterative methods), εξομοιωμένη θέρμανση (simulated annealing), φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή (filtered back projection), γενετικούς αλγορίθμους (genetic algorithms), maximum likelihood approach, linear programming κ.α. Οι γενετικοί αλγόριθμοι και το simulated annealing αποτελούν δυναμικές προσεγγίσεις που όμως έχουν σαν μειονέκτημα τον μεγάλο χρόνο υπολογισμών. Η φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή από την άλλη, δεν μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της αρνητικής ροής. Πιο συνηθισμένες εμφανίζονται να είναι οι επαναληπτικές μέθοδοι [6].

1.2.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της τεχνικής IMRT

Η χρήση της IMRT τεχνικής σήμερα έχει βελτιώσει κατά μεγάλο βαθμό την εξέλιξη της πορείας των ασθενών. Όπως έχει προαναφερθεί, με την τεχνική αυτή μπορούμε να δημιουργήσουμε συμμορφωμένες κατανομές δόσης γύρω από το στόχο, ακόμα και αν αυτός έχει αρκετά σύνθετο σχήμα. Κάτι τέτοιο εξασφαλίζει καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία μιας και ο όγκος μπορεί να δεχτεί μεγαλύτερη δόση και άρα να επιτευχθεί περιορισμός της νόσου. Χάρη στη δυνατότητα διαμόρφωσης των πεδίων ακτινοβολίας, τα γειτονικά του όγκου υγιή όργανα προστατεύονται μιας και δέχονται πολύ μικρότερη δόση από ότι θα δέχονταν στη συμβατική θεραπεία. Έτσι, κρίσιμα όργανα όπως ο νωτιαίος μυελός δεν ξεπερνούν τα όρια ανοχής τους και γενικά η τοξικότητα που παρουσιάζεται είναι περιορισμένη. Επιπλέον, με τον αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας επιλέγει ο χρήστης τον επιθυμητό αποτέλεσμα όσον αφορά στην ελάχιστη δόση του όγκου, στη μέγιστη δόση των κρίσιμων οργάνων, το ποσοστό του όγκου που παίρνει κάποια συγκεκριμένη δόση κ.α. και στη συνέχεια, το ίδιο το σύστημα με τη βοήθεια των εξελιγμένων αλγορίθμων βελτιστοποίησης που έχει, επιλέγει ποιο είναι το βέλτιστο πλάνο που ικανοποιεί τις απαιτήσεις μας.

Από την άλλη μεριά, λόγω των υψηλών απαιτήσεων της τεχνικής IMRT υπάρχουν και μειονεκτήματα. Αρχικά, η θεραπεία απαιτεί αρκετό χρόνο λόγω του ότι σε κάθε πεδίο αντιστοιχεί και ένας αριθμός υποπεδίων. Επίσης, ο εξοπλισμός που χρειάζεται περιλαμβανομένου του λογισμικού και του συστήματος πολύφυλλων κατευθυντήρων κοστίζει ακριβότερα. Επιπλέον, λόγω της ακρίβειας που απαιτεί η θεραπεία, η χρήση ειδικών συσκευών ακινητοποίησης καθώς και τεχνικών ελέγχου-καθοδήγησης της θεραπείας απεικονιστικά (IGRT) είναι απαραίτητη. Τέλος, χρειάζεται πιο σύνθετος έλεγχος ποιότητας του συστήματος καθώς και μεγαλύτερη θωράκιση από ότι ένας απλός γραμμικός λόγω του μεγαλύτερου φόρτου εργασίας που προέρχεται από το μεγάλο αριθμό πεδίων και υποπεδίων.

Παρά τα κάποια μειονεκτήματα της όμως η τεχνική αυτή αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προόδους στην ακτινοθεραπεία και συνεχώς εφαρμόζεται σε περισσότερα ακτινοθεραπευτικά κέντρα παγκοσμίως.

1.3. Τοξοειδής ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT).

Η VMAT τεχνική αποτελεί μια εξέλιξη της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3D-CRT) και μπορεί να πετύχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στο σχηματισμό-διαμόρφωση της κατανομής της δόσης έτσι ώστε να προσαρμοστεί-συμμορφωθεί στο σχήμα του όγκου, μειώνοντας έτσι τη δόση στους γειτονικούς ιστούς με τη μέθοδο του αποκλεισμού με τα MLC των κρίσιμων οργάνων. Ουσιαστικά είναι μια τεχνική κατά την οποία χορηγείται η δόση από πεδία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) από μια απλή περιστροφή (ή και περισσότερες) ενός Γραμμικού Επιταχυντή, ο οποίος περιέχει πολύφυλλο κατευθυντήρα (MLC). Ο πολύφυλλος κατευθυντήρας, αλλάζει το σχήμα του πεδίου κατά την περιστροφή της κεφαλής του Γραμμικού Επιταχυντή, ενώ η ένταση της δέσμης μεταβάλλεται δίνοντας τη δυνατότητα εφαρμογής πλάνων θεραπείας παρόμοιας ποιότητας με τη συμβατική IMRT τεχνική σε πολύ μικρότερο χρόνο. Για το σχεδιασμό της θεραπείας χρησιμοποιούνται επίσης τεχνικές αντιστρόφου σχεδιασμού θεραπείας (Inverse Planning), ενώ όσον αφορά την επιβεβαίωση της θεραπείας οι πρακτικές και οι διαδικασίες που ακολουθούνται είναι παρόμοιες με αυτές που ακολουθούνται στη συμβατική IMRT τεχνική.

1.4. Ακρίβεια στην τοποθέτηση κατά την ακτινοθεραπεία

Η ακρίβεια της τοποθέτησης και της ακτινοβολήσης σε όλες τις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας λόγω των πολύπλοκων και με μεγάλη βαθμίδα κατανομών δόσης είναι ιδιαίτερα σημαντική και πρέπει να είναι της τάξης του χιλιοστού (mm). Αυτό εξασφαλίζεται με τη χρήση ειδικών συστημάτων ακινητοποίησης και με τη χρήση συστημάτων εντοπισμού και επιβεβαίωσης της θέσης του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο εντοπισμός και η επιβεβαίωση της θέσης του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας γίνεται είτε σε 2 διαστάσεις με τη χρήση συστημάτων ηλεκτρονικής απεικόνισης πεδίου (EPID) είτε στα πλέον σύγχρονα συστήματα τρισδιάστατα με αξονικούς τομογράφους ενσωματωμένους στο γραμμικό επιταχυντή (cone beam CT - CBCT), χρησιμοποιώντας τεχνολογία η οποία έχει καταστεί διαθέσιμη τα τελευταία χρόνια και η χρήση της βαίνει συνεχώς αυξανόμενη. Η λήψη εικόνων υπολογιστικής τομογραφίας σε ημερήσια/εβδομαδιαία βάση δίνει τη δυνατότητα καθοδήγησης της δέσμης με εξαιρετική γεωμετρική ακρίβεια λαμβάνοντας υπόψη και πιθανή κίνηση ή αλλαγή διαστάσεων του όγκου.

Η πρακτική αυτή εγείρει από την άλλη μεριά το ζήτημα της επιπλέον δόσης από τις διαδοχικές εκθέσεις κατά την απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία, καθώς και της αύξησης του ακτινογενούς κινδύνου για δευτεροπαθείς βλάβες (κυρίως σε ακτινοευαίσθητους ιστούς εντός του πεδίου απεικόνισης), αν και λόγω της σοβαρότητας της νόσου που αντιμετωπίζεται το ζήτημα αυτό δεν λαμβάνεται μέχρι τώρα σοβαρά υπόψη στην κλινική πρακτική.

1.5. Εκτίμηση της απορροφημένης δόσης από ακτινοευαίσθητα όργανα που βρίσκονται εκτός του πεδίου ακτινοθεραπείας στις ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές

Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας έχουν πολλές φορές το μειονέκτημα του αυξημένου αριθμού «μονάδων παροχής ακτινοβολίας» (Monitor Units – MU) προκειμένου να επιτευχθεί η σχεδιασθείσα κατανομή δόσης. Αυτό όμως έχει σαν αποτέλεσμα αυτού την ακτινοβολήση ακτινοευαίσθητων οργάνων εκτός της πρωτογενούς περιοχής ακτινοβολήσης με σχετικά υψηλή δόση. Η δόση στα παραπάνω όργανα οφείλεται σε διαρροή της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή, σε σκεδαζόμενη ακτινοβολία δημιουργούμενη στα διαφράγματα ή στους τροποποιητές της δέσμης καθώς και σε σκεδαζόμενη ακτινοβολία παραγόμενη μέσα στο σώμα του ασθενούς. Είναι σημαντικό να πραγματοποιηθεί εκτίμηση της απορροφημένης δόσης σε όργανα/ιστούς που βρίσκονται εκτός του πεδίου θεραπείας, προκειμένου να αποφεύγεται αύξηση της πιθανότητας δευτερογενούς καρκινογένεσης.

1.6. Γραμμικός επιταχυντής AXESSE και SYNERGY

Στην παρούσα διατριβή η για τα πλάνα θεραπείας χρησιμοποιηθήκαν οι γραμμικοί επιταχυντές Elekta AXESSE και SYNERGY. Τα πλάνα για τον καρκίνο του προστάτη, τα οποία προέκυψαν από τα συστήματα σχεδιασμού ERGO++ (version 1.7.4) και Monaco (version 2.03) εφαρμόστηκαν στον γραμμικό επιταχυντή της Elekta Axesse ο οποίος έχει με ένα διαμορφωτή δέσμης Elekta (BM), ενώ τα πλάνα για τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα) στον γραμμικό επιταχυντή Elekta Synergy. Το BM είναι ένα

εμπορικό όνομα των διαφραγμάτων της δέσμης ακτινοβολίας πολλαπλών φύλλων MLC που χρησιμοποιείται στους γραμμικούς επιταχυντές Elekta Synergy και Axesse.

Ο γραμμικός επιταχυντής Axesse έχει ενσωματωμένο σύστημα κατευθυντήρων- διαφραγμάτων της δέσμης ακτινοβολίας πολλαπλών φύλλων, μικρών διαστάσεων (micro – multileaf collimator – 4mm) που αποτελείται από 80 ανεξάρτητα πολύφυλλα διαφράγματα φύλλα MLC πλάτους 4mm. Το μήκος τους είναι 7.5 cm και το μέγιστο μέγεθος του πεδίου που μπορεί να σχηματιστεί είναι $16 \times 21 \text{ cm}^2$. Αντίστοιχα ο γραμμικός επιταχυντής Synergy διαθέτει σύστημα από 80 πολύφυλλα διαφράγματα (MLC) πλάτους 10mm και μπορεί να σχηματίσει πεδίο $40 \times 40 \text{ cm}^2$.

Τα φύλλα του «BM» μπορούν να σχηματίσουν υψηλή «διαβάθμιση πεδίου» digitation (δηλαδή οι άκρες των γειτονικών φύλλων μπορούν να είναι αντίθετες και χωρίς περιορισμό να περνούν το ένα το άλλο). Στο ισόκεντρο έχουν πλάτος 4 mm για το γραμμικό επιταχυντή Axesse και 10mm για τον γραμμικό επιταχυντή Synergy . Στον γραμμικό επιταχυντή Axesse δεδομένου ότι δεν υπάρχει διάφραγμα, το πεδίο της θεραπείας ορίζεται μόνο από τα φύλλα [23], ενώ στον γραμμικό επιταχυντή Synergy μπορεί να καθοριστούν μεγαλύτερα πεδία από τα διαφράγματα.

Τόσο ο γραμμικός επιταχυντής Axesse όσο και ο γραμμικός επιταχυντής Synergy χρησιμοποιούν διακριτή λειτουργία ρυθμού δόσης για θεραπείες VMAT (στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν 50, 100, 200 και 400 MU / min) με μέγιστη ταχύτητα του βαθμού 6 / s (δηλαδή ο γραμμικός επιταχυντής είναι σε θέση να ολοκληρώσει μια περιστροφή 360 μοιρών, ενώ κινείται με μέγιστη ταχύτητα σε χρόνο 60 s).

Και οι δύο αυτοί γραμμικοί επιταχυντές έχουν τη δυνατότητα εφαρμογής θεραπειών τόσο με τη χρήση συμβατικών τεχνικών IMRT, όσο και VMAT και διαθέτουν ενσωματωμένου αξονικό τομογράφο που επιτρέπει τη τρισδιάστατη επιβεβαίωση της θεραπείας (IGRT).



Σχήμα 5. Ο Γραμμικός Επιταχυντής Axesse.



Σχήμα 6. Ο Γραμμικός Επιταχυντής Synergy.

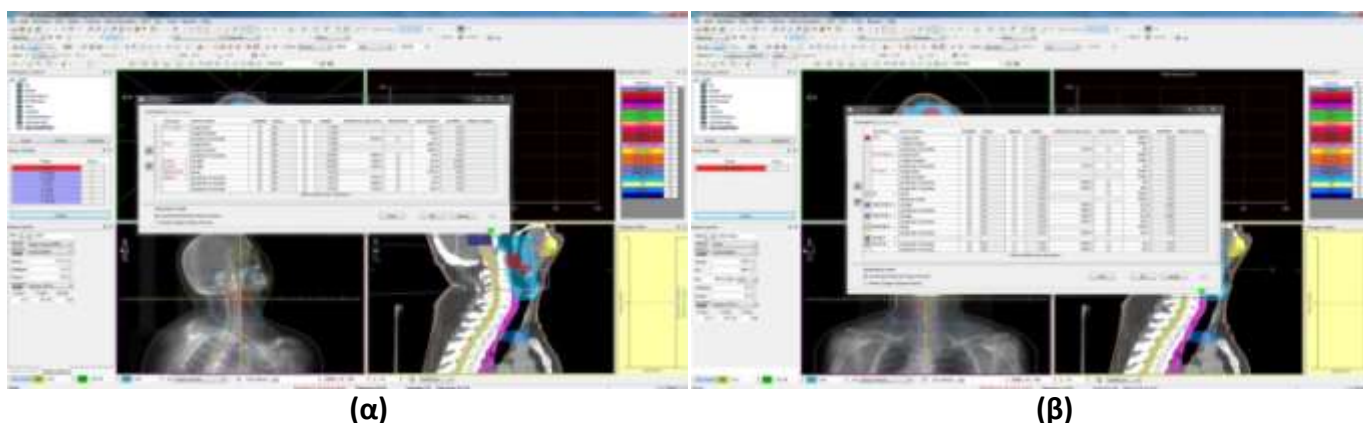
2. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως στον αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας καθορίζονται αρχικά τα κριτήρια (objectives) για τη δόση στον όγκο-στόχο και στα γειτονικά κρίσιμα όργανα. Τέτοια κριτήρια μπορεί να αφορούν το ελάχιστο ποσοστό του όγκου του στόχου που θα δεχτεί τη δόση θεραπείας καθώς και τη μέγιστη και την ελάχιστη δόση στον στόχο, καθώς και αντίστοιχα για τα κρίσιμα όργανα, το ποσοστό του όγκου που ξεπερνά κάποιο όριο στη δόση καθώς και τη μέγιστη δόση που μπορεί να δεχτεί το όργανο. Έτσι επιλέγονται οι επιθυμητές δόσεις και τα όρια μέσα από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας.

Βασιζόμενοι στις τιμές αυτές οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης με μια διαδικασία δοκιμών (trial and error) προσπαθούν να καταλήξουν στο καταλληλότερο πλάνο θεραπείας. Αυτό θα περιλαμβάνει παραμέτρους της θεραπείας όπως οι γωνίες του gantry και του κρεβατιού, ο αριθμός των πεδίων, τα βάρη και ο αριθμός των υποπεδίων.

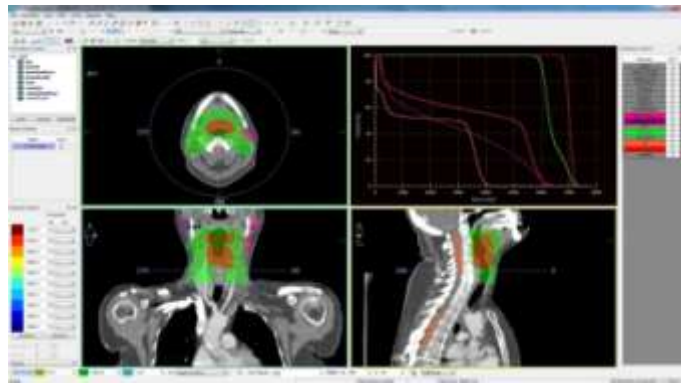
Η έννοια της **φυσικής βελτιστοποίησης** ήταν η πρώτη τεχνική που εφαρμόστηκε στον αντίστροφο σχεδιασμό ακτινοθεραπείας. Ακόμα και η **βιολογική βελτιστοποίηση**, ουσιαστικά αντιστοιχεί σε παρόμοια λογική, με διαφορετικό όμως μαθηματικό αλγόριθμο.

Αρχικά ορίζονται οι περιοχές ακτινοθεραπείας (GTV, PTV, CTV) και τα κρίσιμα όργανα (Σχήμα 7).



Σχήματα 7 (α), (β). Καθορισμός όγκου και κρίσιμων δομών-επιλογή κριτηρίων δόσης στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco για τα πλάνα IMRT και VMAT.

Τα αποτελέσματα του πλάνου εμφανίζονται στην οθόνη. Εκεί φαίνονται οι ισοδοσικές που μας ενδιαφέρουν και στα τρία επίπεδα (axial, coronal και sagital). Το ίδιο το σύστημα σημειώνει ποια από τα κριτήρια που απαιτήθηκαν στην αρχή του σχεδιασμού πραγματοποιήθηκαν και ποια όχι. Από το Σύστημα Σχεδιασμού για το εκάστωτε πλάνο φαίνονται τα ιστογράμματα δόσης-όγκου για το PTV και τα κρίσιμα όργανα προκειμένου να καθοριστεί το κατά πόσο ικανοποιεί το αποτέλεσμα το επιθυμητό πλάνο. Τα παραπάνω απεικονίζονται στα Σχήματα 8,9.



Σχήμα 8. Τυπική εικόνα αποτελέσματος VMAT πλάνου: Ισοδοσικές στις τρεις διαστάσεις που μας ενδιαφέρουν (axial, coronal και sagital) καθώς και τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVH).



Σχήμα 9. Τυπική εικόνα αποτελέσματος IMRT πλάνου: Ισοδοσικές στις τρεις διαστάσεις που μας ενδιαφέρουν (axial, coronal και sagital) καθώς και τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVH).

Αφού το ιδανικό πλάνο εγκριθεί από τον ακτινοθεραπευτή και τον ακτινοφυσικό οι οδηγίες για το πώς θα δοθεί η θεραπεία πηγαίνουν μέσω δικτύου στο Γραμμικό Επιταχυντή .

2.1. Objective functions

Ο σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας απαιτεί τον υπολογισμό κάποιων παραμέτρων προκειμένου να υπολογιστεί το βέλτιστο πλάνο για τον ασθενή. Ιδανικά η κατανομή της δόσης θα ήταν τέτοια έτσι ώστε να προσαρμόζεται τέλεια στον όγκο και να αποφεύγει πλήρως όλους τους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Είναι προφανές ότι κάτι τέτοιο είναι πρακτικά αδύνατο.

Με τη βοήθεια των αλγορίθμων βελτιστοποίησης, ο υπολογιστής μπορεί να απλοποιήσει την διαδικασία επιλογής πλάνων διαλέγοντας ο ίδιος τα καλύτερα δυνατά. Ο βαθμός της καταλληλότητας των τελικών πλάνων καθορίζεται από τη μορφή της Objective function (συνάρτηση σκοπού) και από τις μεθόδους αναζήτησης του ελαχίστου ή του μεγίστου μιας τέτοιας συνάρτησης. Ουσιαστικά η Objective function αποτελεί τη μαθηματική περιγραφή των κριτηρίων που τίθενται με σκοπό τη βελτιστοποίηση του IMRT ή VMAT σχεδιασμού θεραπείας. Έτσι, οι Objective functions βασίζονται σε κριτήρια κατανομής δόσης, κριτήρια δόσης-όγκου και κριτήρια δόσης-ανταπόκρισης (TCP, NTCP). Συνήθως καθορίζονται με όρους περιορισμών δόσης ή δόσης όγκου για κάθε ανατομική δομή καθώς και από τους παράγοντες σημασίας penalty factors για κάθε περιορισμό (constraint). Το λογισμικό βελτιστοποίησης υπολογίζει ένα sub-score που να αντιστοιχεί σε κάθε περιορισμό constraint. Η τιμή αυτού εξαρτάται από την απόκλιση

της κατανομής της δόσης από την επιθυμητή κατανομή και από τον παράγοντα σημασίας (importance factor). Το ολικό σκορ ενός πλάνου είναι ο συνδυασμός των υπό-σκορ κάθε ανατομικής δομής.

2.2. Φυσικά κριτήρια βελτιστοποίησης - Συναρτήσεις κόστους δόσης (dose base Cost Functions)

Ο πιο απλός αλγόριθμος βελτιστοποίησης χρησιμοποιεί φυσικά κριτήρια δόσης-όγκου. Σε αυτή τη βελτιστοποίηση δίνονται παράμετροι όγκου-δόσης ή / και της δόσης-όγκου για τις οριοθετημένες περιοχές, οι οποίες έχουν σχεδιαστεί στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας το οποίο στηρίζεται σε αντίστροφο-προγραμματισμό [7]. Έτσι με βάση αυτές τις παραμέτρους, υπολογίζει ανομοιογενές δέσμες προκειμένου να πετύχει την επιθυμητή κάλυψη.

• Κριτήρια κατανομής δόσης

Ένα τέτοιο κριτήριο θα μπορούσε να ήταν η μεγιστοποίηση της ελάχιστης δόσης στο PTV και ταυτόχρονα περιορισμό μόνο στη μέγιστη τιμή της δόσης που παίρνουν κάποια κρίσιμα όργανα. Μια άλλη μέθοδος για τον καθορισμό της Objective function είναι η ελαχιστοποίηση της τυπικής απόκλισης της δόσης που δίνεται στο PTV σε σχέση με την επιθυμητή-προκαθορισμένη δόση ή της δόσης που δίνεται σε ένα κρίσιμο όργανο σε σχέση με ένα όριο δόσης. Η ελαχιστοποίηση του αθροίσματος των παραπάνω τυπικών αποκλίσεων συναρτήσει ενός παράγοντα σημαντικότητας αποτελεί μια τυπική Objective function.

• Κριτήρια δόσης-όγκου

Είναι γνωστό ότι η ανταπόκριση ενός όγκου ή ενός υγιούς ιστού στην ακτινοβολία δεν εξαρτάται μόνο από την τιμή της δόσης που δέχεται αλλά από την κατανομή της δόσης και κατά συνέπεια από το ποσοστό του όγκου που απορροφά τη συγκεκριμένη δόση. Έτσι, οι Objective functions που στηρίζονται σε κριτήρια δόσης-όγκου είναι καταλληλότερες να χρησιμοποιηθούν όταν υπάρχουν οι επιθυμητές τιμές δόσης-όγκου για κάθε όργανο (Σχήμα 9).

Παραδείγματα Objective functions βασιζόμενες σε κριτήρια δόσης-όγκου είναι οι περιορισμοί που αφορούν στη δόση που μπορεί να πάρει ένας συγκεκριμένος όγκος ενός κρίσιμου οργάνου.

Δηλαδή, για $V_{X Gy} < \Psi$ % το ποσοστό όγκου του οργάνου που λαμβάνει δόση $> X$ Gy να είναι $< \Psi$ %.

Π.χ. στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη :

- Για το ορθό $V_{75Gy} < 5\%$, $V_{72Gy} < 30\%$, $V_{65Gy} < 40\%$
- Για την κύστη $V_{60Gy} < 40\%$.

2.3. Βιολογικά κριτήρια βελτιστοποίησης- Συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος (biological based cost functions)

Στόχος στην ακτινοθεραπεία είναι να μεγιστοποιηθεί η δόση στον όγκο, και την ίδια στιγμή να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη στους γύρω υγιείς ιστούς.

Για τις δόσεις που παίρνουν οι υγιείς ιστοί, πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα για επιπλοκές λόγω της ακτινοβολίας και να καθοριστούν τα επίπεδα ανοχής. Ένα χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της

σοβαρότητας των παρενεργειών αυτών είναι τα ακτινοβιολογικά μοντέλα, τα οποία περιγράφουν την ανταπόκριση στη δόση της ακτινοβολίας για τους φυσιολογικούς ιστούς.

2.3.1. Κριτήρια δόσης-ανταπόκρισης (TCP, NTCP)

Ένα μειονέκτημα των προηγούμενων συναρτήσεων σκοπού (objective function) είναι ότι δεν μπορούν να λάβουν υπόψη τους την ανταπόκριση του όγκου ή των υγιών ιστών στην ακτινοβολία διότι η σχέση δόσης-ανταπόκρισης είναι μη γραμμική. Έτσι, ο υποδοσιασμός ενός μικρού μέρους του στόχου ενώ δεν θα αλλάξει ιδιαίτερα την τιμή μιας συνάρτησης σκοπού (objective function) που στηρίζεται στα προηγούμενα κριτήρια θα δημιουργήσει ένα ψυχρό σημείο το οποίο θα συντελέσει αρνητικά στον έλεγχο της νόσου. Η ανάγκη για να αποφευχθούν τέτοια προβλήματα δημιούργησε τις συναρτήσεις σκοπού (objective function) που στηρίζονται σε βιολογικά κριτήρια (δηλαδή συναρτήσεις οι οποίες λαμβάνουν υπόψη τα βιολογικά αποτελέσματα που προκαλεί η ακτινοβολία σε κάθε είδος ιστού) και σε βιολογικούς δείκτες όπως οι TCP (Tumour Control Probability), NTCP (Normal Tissue Control Probability) και EUD (Equivalent Uniform Dose). Ο σκοπός μιας τέτοιας συνάρτησης θα μπορούσε να είναι η μεγιστοποίηση του TCP σε συνδυασμό με την ελαχιστοποίηση του NTCP.

Στα βιολογικά μοντέλα ιδιαίτερη σημασία έχει η υποκείμενη καμπύλη επιβίωσης κυττάρων για τους όγκους και τους φυσιολογικούς ιστούς, η οποία συχνά περιγράφεται από το γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο (LQ).

Μαθηματικός το κλάσμα επιβίωσης - SF , (το οποίο παριστά το ποσοστό του κυτταρικού πληθυσμού που επιβιώνει μετά από ακτινοβολήσή του με κάποια δόση ακτινοβολίας) , μπορεί να εκφραστεί ως (εάν η δόση χορηγείται σε ένα μονό κλάσμα):

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

Όπου, D είναι η δόση σε Gy, α και β οι παράμετροι που αντιπροσωπεύουν το ποσοστό της θανατηφόρου και υπό-θανατηφόρου κυτταρικής βλάβης, αντίστοιχα.

Εάν η συνολική δόση D δίδεται σε n κλάσματα και το καθένα με μια δόση α, και έχουμε την πλήρη επιδιόρθωση της υπό-θανατηφόρου βλάβης μεταξύ των κλασμάτων τότε :

$$SF = (e^{-\alpha d - \beta d^2})^n = e^{-n d (\alpha + \beta d)} \quad (2)$$

Για το LQ-μοντέλο, η σχέση δόσης-απόκρισης για τους όγκους και φυσιολογικούς ιστούς περιγράφεται από τη γραμμικό-τετραγωνικό-μοντέλο Poisson :

$$P_j(D) = \exp(-N_{0,j} e^{-\alpha_j n d - \beta_j n d^2}) = \exp(-e^{-\gamma_j} - \alpha_j n d - \beta_j n d^2}) = \exp(-e^{-\gamma_j - \left(\frac{D}{D_{50,j}}\right)(\gamma_j - \ln \ln 2)}) \quad (3)$$

Όπου,

P (D): Η πιθανότητα ελέγχου του όγκου που αντιστοιχεί στο ίδιο αποτέλεσμα στο όργανο που ακτινοβολείται με ομοιόμορφη δόση D = nd.

D_{50} : Η συνολική δόση όπου η πιθανότητα απόκρισης είναι 50% και είναι η μέγιστη κανονικοποιημένη τιμή της δόσης-απόκρισης (κλίση).

$N_{0,j}$: Ο αρχικός αριθμός κυττάρων για όγκους ή ο αρχικός αριθμός λειτουργικών υπομονάδων για τους υγιείς ιστούς. Ο δείκτης j δείχνει ότι η πιθανότητα και οι παράμετροι ισχύουν μόνο για τον ιστο j .

Οι παράμετροι D_{50} , α , β (ή γ) είναι συγκεκριμένοι για κάθε όργανο και προκύπτουν από τη βιβλιογραφία [8].

Για d σταθερό, οι παράμετροι D_{50} , α_j και β_j προκύπτουν από τις σχέσεις :

$$\alpha_j = \frac{e\gamma_j - \ln(\ln 2)}{D_{50}(1 + \frac{d}{(a/\beta)_j})}$$

και

$$\beta_j = \frac{a_j}{(\frac{a}{\beta})_j} \quad (4)$$

2.3.1.1. NTCP (Normal Tissue Control Probability) - Πιθανότητα επιπλοκής των υγιών ιστών

Η πιθανότητα επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) όταν η κατανομή δόσης είναι ανομοιόμορφη μπορεί να περιγραφεί από το μοντέλο [8,9] :

$$NTCP_j = [1 - \prod_{i=1}^M [1 - P_{j,i}(D_i)^{S_j}]^{\Delta v_{j,i}}]^{1/S_j}$$

Όπου,

$P_{j,i}(D_i)$: Η πιθανότητα ανταπόκρισης σε voxel i του οργάνου j , αν ακτινοβοληθεί με ομοιόμορφη D_i δόση σύμφωνα με την εξίσωση (3).

$\Delta v_{j,i}$: Ο σχετικός όγκος του j οργάνου που καταλαμβάνεται από i -voxel.

M : Ο συνολικός αριθμός των voxels στο j όργανο.

S_j : Η σχετική παράμετρος σειριακότητας που χαρακτηρίζει την εσωτερική οργάνωση του οργάνου.

Αν το όργανο έχει παράλληλη δομή ,τότε εάν υποστεί βλάβη σε κάποια μικρή περιοχή (voxels) μπορεί να εξακολουθεί να λειτουργεί, ακόμα κι αν και ένα μέρος του έχει καταστραφεί. Αυτά τα όργανα έχουν μια σχετική σειριακότητα μηδέν ($s=0$), όπως π.χ. ο πνεύμονας και η παρωτίδα. Αντίθετα, για μια σειριακή δομή, $s=1$ και η δομή καθίσταται μη λειτουργική, όταν τουλάχιστον μία λειτουργική υπομονάδα της υποστεί βλάβη. Στην περίπτωση περισσότερων από ένα όργανα το συνολικό NTCP μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με την σχέση :

$$NTCP = 1 - \prod_{i=1}^{N_{organs}} [1 - NTCP_j^I] \quad (6)$$

Όπου,

$NTCP_j^I$: Η πιθανότητα να τραυματιστούν I voxels του οργάνου, το οποίο υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση. (5), και

N_{organs} : Ο συνολικός αριθμός των ζωτικών οργάνων σε κίνδυνο [10].

2.3.1.2. TCP (Tumor Control Probability)- Πιθανότητα ελέγχου όγκου

Για την αντιμετώπιση του όγκου θα πρέπει να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα συνεπώς οι όγκοι μπορούν να θεωρηθούν ως παράλληλες οργανωμένες δομές [10]. Η απόκριση τους σε ομοιόμορφη κατανομή δόσης μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση (3). Σύμφωνα με το γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο-Poisson (3), για ομοιόμορφη κατανομή δόσης σε όγκου i :

$$TCP_j = \prod_{i=1}^M (P_{j,i}(D_i))^{A_{v,i,j}} \quad (7)$$

Όπου $P_{j,i}(D_i)$ είναι η πιθανότητα να καταστραφούν i voxel του όγκου, j , εάν ακτινοβοληθεί με ομοιόμορφη δόση D_j δόση σύμφωνα με την εξίσωση. (3).

Αν δύο ή περισσότεροι στόχοι πρέπει να ακτινοβοληθούν (κυρίως συμβαίνει όταν έχουμε λεμφική επέκταση της νόσου) τότε :

$$TCP = \prod_{i=1}^{N_{tumours}} TCP_j^i \quad (8)$$

Όπου TCP_j^i η πιθανότητα ελέγχου του όγκου j και $N_{tumours}$ το πλήθος των όγκων-στόχων.

2.3.1.3. EUD (Equivalent Uniform Dose) - Ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση

Η ιδέα πίσω από την έννοια της EUD εισήχθη από Niemierko [11]. Αντιστοιχούσε στον καθορισμό της βιολογικής ισοδύναμης δόσης που, αν χορηγηθεί ομοιόμορφα, θα οδηγούσε στην ίδια βιολογική δράση όπως η πραγματική μη-ομοιόμορφη δόση. Αυτό το μαθηματικό μοντέλο EUD βασίζεται στη γραμμική τετραγωνική εξάρτηση της κυτταρικής επιβίωσης και προοριζόταν αρχικά για όγκους.

Προϋποθέτει δύο διαδικασίες πρόκλησης βλάβης: τη βλάβη από ένα απλό ακτινικό πλήγμα κατά την οποία καταστρέφονται δια μιας και οι δύο έλικες του DNA (θανατηφόρα βλάβη) και τη βλάβη με ξεχωριστά πλήγματα των δύο ελίκων του DNA, που πρέπει να αλληλεπιδράσουν για να προκύψει θανατική βλάβη. Στην πρώτη περίπτωση η σχέση δόσης-βλάβης είναι γραμμική και ίση με $\exp(-\alpha D)$ όπου α , θετικός συντελεστής αναλογίας, ενώ στη δεύτερη περίπτωση βλάβης, η βλάβη ισούται με $\exp(-\beta D^2)$, όπου β , ένας συντελεστής αναλογίας επίσης. Το άθροισμα αυτών των βλαβών είναι το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων μετά από δόση D (κλάσμα επιβίωσης).

Αργότερα ο Niemierko [12] διεύρυνε την έννοια για τους κανονικούς ιστούς, με αποτέλεσμα να προκύψει η γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση, gEUD:

$$gEUD = (\sum_{i=1}^N v_i d_i^a)^{1/a} \quad (11)$$

Όπου,

d_i : Η δόση στο voxel i .

N : Ο αριθμός των voxels.

v_i : Το κλάσμα που καταλαμβάνεται από το voxel i και

a : χαρακτηριστική παράμετρος για κάθε ιστό παράμετρος

Ο τύπος αυτός χρησιμοποιείται για καρκινικούς και υγιείς ιστούς με τη διαφορά ότι στους υγιείς ιστούς αναπαριστά την ισοδύναμη δόση που οδηγεί στην ίδια πιθανότητα βλάβης όπως και η μη κανονική κατανομή δόσης ενώ στους καρκινικούς ιστούς αναπαριστά την ισοδύναμη δόση που συνεπάγεται στην ίδια πιθανότητα τοπικού ελέγχου της νόσου με τη μη κανονική κατανομή δόσης. Στην ουσία όμως η επιλογή της παραμέτρου α είναι αυτή που καθορίζει τη συμπεριφορά του EUD-μοντέλου.

Όταν το α τείνει προς το ∞ τότε η EUD ισούται με τη μέγιστη δόση ενώ όταν τείνει στο $-\infty$ τότε η EUD ισούται με την ελάχιστη δόση. Για $\alpha=1$, η EUD ισούται με τον αριθμητικό μέσο, ενώ για $\alpha=0$ ισούται με τον γεωμετρικό μέσο.

Το EUD για τους καρκινικούς όγκους θα πρέπει να είναι κοντά στην ελάχιστη τιμή της δόσης για το λόγο ότι ο τοπικός έλεγχος της νόσου εξαρτάται από τον όγκο που λαμβάνει τη μικρότερη δόση αφού σε εκείνη την περιοχή η επιβίωση των καρκινικών κυττάρων θα είναι μεγαλύτερη. Οπότε σε αυτή την περίπτωση, η παράμετρος α λαμβάνει μεγάλες αρνητικές τιμές. Σε υγιείς ιστούς με σειριακή αρχιτεκτονική (π.χ. σπονδυλική στήλη, οπτικό χίασμα) όπου η αλυσίδα σπάει έστω κι αν ένα μικρό μέρος του όγκου του ιστού υπερδοσιαστεί τότε η τιμή του EUD θα πρέπει να είναι κοντά στη μέγιστη τιμή της. Ο λόγος είναι ότι μας ενδιαφέρει η μέγιστη δόση που λαμβάνει ο ιστός αφού αυτό είναι που προκαλεί το σπάσιμο της αλυσίδας. Το α σε αυτή την περίπτωση είναι ένας μεγάλος θετικός αριθμός. Τέλος, για τους υγιείς ιστούς με παράλληλη αρχιτεκτονική (π.χ. ήπαρ, ουροδόχος κύστη), το EUD θα πρέπει να είναι κοντά στη μέση δόση που λαμβάνει ο ιστός οπότε το α παίρνει μια μικρή θετική τιμή.

3. ΛΟΓΙΣΜΙΚΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΠΛΑΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο περιγράφονται αναλυτικά τα λογισμικά σχεδιασμού πλάνων ακτινοθεραπείας ERGO++ και Monaco που χρησιμοποιήθηκαν για τον σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας καθώς και οι περιοριστικές παράμετροι που εφαρμόστηκαν σε αυτά.

Μετά τη σχεδίαση των πλάνων θεραπείας, DICOM πρωτόκολλα χρησιμοποιήθηκαν για τη μεταφορά τους μέσω του συστήματος MOSAIQ (IMPAC Medical Systems, Inc, Sunnysvale, CA) στον γραμμικό επιταχυντή για την εφαρμογή της θεραπείας.

3.1. ERGO++

Το λογισμικό ERGO++ (3D Line Research and Development, Elekta Group, Crawley, UK) δημιουργήθηκε από την ELEKTA για να παρέχει υψηλής ακρίβειας και ταχύτητας σχεδιασμό πλάνων ακτινοθεραπείας που πληρούν τα κριτήρια εναπόθεσης δέσμης. Το πρόγραμμα αυτό παρέχει τη δυνατότητα για δυναμική μετακίνηση της θέσης των MLCs ανάλογα με τη δομή του οργάνου-στόχου καθώς επίσης επιτρέπει και μεταβολές στο ρυθμό δόσης, στην ταχύτητα του κυλινδρικού βραχίονα και τη γωνία του κατευθυντήρα των ακτινών-X κατά τη διάρκεια της περιστροφής. Το ERGO++ στηρίζεται στην ανατομία του ασθενούς, την οποία και λαμβάνει από CT εικόνες, για να δημιουργήσει το πλάνο θεραπείας.

Μια απλοποιημένη προσέγγιση των λογισμικών που βασίζονται στην ανατομία για τη δημιουργία VMAT, όπως το ERGO++, είναι ο ορισμός στατικών σημείων ελέγχου κατά μήκος του τόξου τα οποία χωρίζουν το τόξο σε μικρότερα τόξα χρησιμοποιώντας μια σειρά λογικών πράξεων σε συνδυασμό με το Beam's Eye View - BEV (Απεικόνιση: Όψη μέσα από τη δέσμη) για κάθε κατεύθυνση της δέσμης

φωτονίων. Το βάρος κάθε δέσμης καθώς και ο αριθμός των MU για κάθε υπο-τόξο βελτιστοποιείται λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς του κάθε πλάνου θεραπείας. Η βελτιστοποίηση του πλάνου στο ERGO++ γίνεται με τον αλγόριθμο AMOA (Arc Modulation Optimization Algorithm) ο οποίος υπολογίζει το ρυθμό δόσης και τα MU για κάθε υπο-τόξο.

Ο αλγόριθμος AMOA υποστηρίζει ανάστροφο σχεδιασμό παίρνοντας σαν είσοδο την ελάχιστη και τη μέγιστη δόση των οργάνων-στόχων, τη μέγιστη δόση ανοχής των κρίσιμων δομών, τον προσδιορισμό σχετικών ρητρών καθώς επίσης και το ποσοστό όγκου κάθε οργάνου (κρίσιμου ή στόχου) που θέλουμε να παίρνει συγκεκριμένη δόση. Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται στον PBC (Pencil Beam Convolution) αλγόριθμο για τον υπολογισμό κατανομής της δόσης και των MU και είναι ο μόνος αλγόριθμος που διαθέτει το παρόν λογισμικό.

Η μέθοδος συνέλιξης λεπτής δέσμης (PBC) λειτουργεί ως εξής: Έστω ότι ακτινοβολείται ένα ομογενές επίπεδο ομοίωμα με κυκλικά πεδία. Τότε η δόση βάθους κατά μήκος του κεντρικού άξονα δέσμης (εξαιρουμένου του παράγοντα για το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου) είναι:

$$D'_{r_0} = OF(r_0)TPR(d, r_0) \quad (12)$$

Όπου $OF(r_0)$ ο συντελεστής εξόδου και $TPR(d, r_0)$ ο λόγος ιστού προς ομοίωμα (Tissue-Phantom Ratio).

Εάν είναι γνωστή η συνάρτηση δόσης βάθους συναρτήσει της ακτίνας του πεδίου r_0 σε βάθος d για το διάστημα $[0, r_0]$ τότε η συνολική συνεισφορά της δόσης ενός κυκλικού πεδίου στον κεντρικό άξονα της δέσμης είναι το άθροισμα των συνεισφορών απειροστών μικρών δακτυλίων ακτίνας dr :

$$D'_{r_0}(d) = \int_0^{r_0} \frac{\partial D'_r(d)}{\partial r} dr \quad (13)$$

Αυτός ο φορμαλισμός μπορεί κάλλιστα να γενικευτεί και για πεδία ακανόνιστου σχήματος.

Έστω ότι το σχήμα του πεδίου περιγράφεται από μια δυσδιάστατη συνάρτηση μεταφοράς $F(r, \phi)$ της οποίας οι τιμές μπορεί να κυμαίνονται από 1 για ολική διέλευση και 0 για ολική απορρόφηση. Έτσι, με αυτόν τον τρόπο η συνάρτηση F μπορεί να λαμβάνει υπόψη τους διάφορους μηχανισμούς σχηματισμού της δέσμης όπως MLCs, φίλτρα, μπλοκ και αντισταθμιστές. Σε αυτή την περίπτωση επειδή δεν έχουμε ομόκεντρους δακτυλίους ομογενώς ακτινοβολημένους πρέπει να τους υποδιαιρέσουμε σε μικρότερα υποστοιχεία. Η συνεισφορά κάθε ενός από αυτούς τους κυκλικούς δακτυλίους είναι ανάλογη της συνάρτησης μεταφοράς και της μη τροποποιημένης ενεργειακής ροής $\Psi'(r, \phi)$, όπου ορίζεται ως η ενεργειακή ροή στον αέρα χωρίς την παρουσία τροποποιητικών συσκευών της δέσμης. Ο τόνος στον συμβολισμό υποδηλώνει τη διόρθωση αντιστρόφου τετραγώνου που για αυτό το λόγο η ενεργειακή ροή είναι ανεξάρτητη της απόστασης από την πηγή. Για να πάρουμε την ολική συνεισφορά της δόσης στον κεντρικό άξονα της δέσμης πρέπει να αθροίσουμε (ολοκληρώσουμε) το γινόμενο της συνάρτησης διέλευσης με την ενεργειακή ροή για κάθε ένα δακτύλιο κατά μήκος της πολικής γωνίας ϕ , προτού ολοκληρώσουμε ακτινικά τους δακτυλίους:

$$D'_{irreg}(d) = \int_0^\infty \left(\frac{1}{\Psi'_N(r)} \int_0^{2\pi} \Psi'(r, \phi) F(r, \phi) r d\phi \right) \times \frac{\partial D'_r(d)}{\partial r} dr \quad (14)$$

Όπου,

$$\Psi'_N(r) = \int_0^{2\pi} \Psi'(r, \phi) d\phi.$$

Επειδή όμως στα πλάνα ακτινοθεραπείας μας ενδιαφέρει η δόση που λαμβάνεται και σε άλλα σημεία εκτός του κεντρικού άξονα της δέσμης μπορούμε να ορίσουμε τον πυρήνα:

$$K(r, d) = \frac{1}{\Psi'_N(r)} \frac{\partial D'_r(d)}{\partial r} dr$$

Ο πυρήνας αυτός ονομάζεται πυρήνας λεπτής δέσμης. Το προηγούμενο ολοκλήρωμα σε καρτεσιανές συντεταγμένες τότε γίνεται:

$$D'_{r_0} = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi'(x, y) F(x, y) K(x, y, d) dx dy \quad (15)$$

Εάν τώρα υποθέσουμε ότι η κατανομή δόσης είναι ανεξάρτητη από τα x, y τότε μπορούμε να υπολογίσουμε τη δόση για τα σημεία (x_p, y_p, d) εκτός των αξόνων απλά μετακινώντας τον πυρήνα K από το σημείο $(0,0)$ στο (x_p, y_p) :

$$D'_{irreg}(d) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi'(x, y) F(x, y) \times K(x - x_p, y - y_p, d) dx dy \quad (16)$$

Το μέγεθος αυτό είναι ένα δυσδιάστατο ολοκλήρωμα συνέλιξης αφού λόγω της περιστροφικής συμμετρίας του πυρήνα K έχουμε $K(x - x_p, y - y_p, d) = K(x_p - x, y_p - y, d)$. Το σφάλμα το οποίο εισάγεται από την παραδοχή της μη πλευρικής μεταβολής της δόσης από ένα ιστό σε ένα γειτονικό διαφορετικής πυκνότητας αποτελεί περιορισμό στον χειρισμό των ανομοιογενειών ειδικότερα σε περιπτώσεις όπως οι πνεύμονες όπου ο PBC αλγόριθμος υπερεκτιμά τη δόση σε βάθος και υποτιμά την πλευρική διάδοση της δόσης. Παρόλα αυτά, το σφάλμα αυτό μπορεί να μειωθεί εάν η ροή ενέργειας οριστεί σε ένα μέσο βάθος θεραπείας αντί στον αέρα.

Ο χρόνος υπολογισμού του πλάνου κατανομής της δόσης θα μπορούσε να μειωθεί κατά πολύ εάν ο πυρήνας έσπαγε σε δύο μέρη: το ένα να εξαρτιόταν μόνο από το r και το άλλο μόνο από το d , αλλά αυτός ο διαχωρισμός είναι δύσκολος λόγω των αρχών που διέπουν την αλληλεπίδραση ακτινοβολίας-ύλης. Παρόλα αυτά το K μπορεί να αναλυθεί σε άθροισμα παραγόντων :

$$K(r, d) \approx \sum_{i=1}^N w_i D'_i(d) \quad (17)$$

Όπου,

$D'_i(d)$: Οι καμπύλες δόσης-βάθους και

$w_i(r)$: Ο παράγοντας βάρους.

Ανάλογα με την ακρίβεια που επιθυμούμε στο αποτέλεσμα προσθέτουμε και τον αντίστοιχο αριθμό όρων.

Μετά τον υπολογισμό των καμπύλων των δόσεων με αλγόριθμο που στηρίζεται σε πυρήνες Monte Carlo και τον υπολογισμό των βαρών εφαρμόζοντας τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων στις καμπύλες δόσης-βάθους καταλήγουμε στον υπολογισμό κατανομής δόσης για ακανόνιστα πεδία:

$$D'_{irreg}(x_p, y_p, d) = \sum_{i=1}^3 D'_i(d) \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi'(x, y) F(x, y) \times w_i(x - x_p, y - y_p, d) dx dy \quad (18)$$

Από τον παραπάνω τύπο είναι εμφανές ότι η δυσδιάστατη συνέλιξη πρέπει να διεξαχθεί μόνο τρεις φορές ώστε να υπολογισθεί ολόκληρη τρισδιάστατη κατανομή δόσης για όλα τα βάθη. Για μεγαλύτερη ταχύτητα, ο υπολογισμός αυτός γίνεται μέσω του μετασχηματισμού του Hartley στον χώρο των συχνοτήτων.

Παρόλο που ο υπολογισμός της κατανομής δόσης με το ERGO++ βασίστηκε στη μέθοδο που μόλις παρουσιάστηκε υπάρχουν κάποιες διαφορές. Οι πυρήνες λεπτής δέσμης προσεγγίστηκαν με γκαουσιανές συναρτήσεις ενώ ο υπολογισμός των συνέλιξεων στο χώρο των συχνοτήτων δεν έγινε με τον μετασχηματισμό του Hartley αλλά με μετασχηματισμό Fourier για μείωση του χρόνου υπολογισμού του πλάνου.

3.2. Monaco

Όπως προαναφέρθηκε, μία εναλλακτική προσέγγιση για τον καθορισμό της επιθυμητής δόσης, τόσο για τον στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα OARs, είναι η χρήση της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (θα δοθεί παρακάτω λεπτομερής επεξήγηση), στο εξής Equivalent Uniform Dose –EUD, η οποία κέρδισε αρκετά γρήγορα έδαφος στον τομέα της ακτινοθεραπείας με την τεχνική IMRT. Η προτίμηση της χρήσης της EUD, έγκειται στο γεγονός της παροχής πληροφορίας σχετικά με την αρχιτεκτονική λειτουργία του οργάνου (σειριακή ή παράλληλη) ενώ παράλληλα δεν βασίζεται σε παραμέτρους με μεγάλες αβεβαιότητες, όπως γίνεται στην περίπτωση των TCP και NTCP.

Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (TPS) Monaco, που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία είναι ένα από τα πρώτα εμπορικά διαθέσιμα TPS, που ενσωματώνει βιολογικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης, επιπλέον των λοιπών συναρτήσεων φυσικών παραμέτρων κόστους, όπως είναι το ιστόγραμμα περιορισμού δόσης όγκου, Dose Volume Histogram constraints- DVHc και οι συναρτήσεις μέγιστης και ελάχιστης δόσης. Έτσι ενσωματώνει τρεις ακόμα συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος, EUD, serial και parallel (οι οποίες θα αναλυθούν αναλυτικά παρακάτω) προκειμένου να διαχειριστεί τις ζητούμενες δόσεις στους στόχους και τα OARs με βιολογικά κριτήρια.

Για τον σχεδιασμό θεραπείας στην IMRT όπως αναφέρθηκε χρησιμοποιούνται τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας (Inverse Planning). Στον ευθύ-συμβατικό σχεδιασμό (Forward planning) ο χρήστης επιλέγει τα πεδία και τα βάρη των δεσμών με διάφορες δοκιμές και γνωρίζοντας τη δόση που πρέπει να πάρει ο στόχος επιλέγει τον βέλτιστο συνδυασμό των δεσμών, σε ότι αφορά την γωνία πρόσπτωσης και τον συνολικό αριθμό των MUs ανά πεδίο. Αυτό θα δίνει την επιθυμητή δόση στον όγκο-στόχο αλλά θα ικανοποιεί και τους περιορισμούς όσον αφορά στα επίπεδα ανοχής των δόσεων στους υγιείς ιστούς. Σε αντίθεση με το συμβατικό (Forward planning), στον αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας καθορίζεται πρώτα με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα σε ότι αφορά τη δόση που θα λάβουν τόσο ο στόχος όσο και τα κρίσιμα όργανα και στη συνέχεια καθορίζονται οι θέσεις των γωνιών του Gantry όπου θα εφαρμοστεί το πλάνο θεραπείας. Τα υποπεδία, το πλήθος τους και τελικά η ένταση τους, πραγματοποιείται από τον αλγόριθμο του TPS μέσω διαδικασιών βελτιστοποίησης με βάση τα κριτήρια που αφορούν τους στόχους και τα κρίσιμα όργανα.

Το Monaco διαθέτει διαδικασία 2 σταδίων για την βελτιστοποίηση της κατανομής δόσεων στις δέσμες. Στο πρώτο στάδιο, σχηματίζεται και βελτιστοποιείται η κατανομή δόσης ανάλογα με τα κριτήρια που τίθενται. Δημιουργείται το beamlet του κάθε πεδίου ώστε να επιτευχθεί αυτή η κατανομή, με την χρήση αλγόριθμου πεπερασμένης λεπτής δέσμης Finite Size Pencil Beam – FSPB για γρήγορο υπολογισμό της δόσης. Στο δεύτερο στάδιο βελτιστοποιείται η κατάτμηση των πεδίων και ο τελικός υπολογισμός της

κατανομής δόσης πραγματοποιείται με τη χρήση ακριβή αλγόριθμου υπολογισμού Monte Carlo – MC ο οποίος είναι βασισμένος στον κώδικα X-ray Voxel Monte Carlo, σε συνδυασμό με μοντέλο εικονικής πηγή ακτινοβολίας Virtual Energy Fluence –VEF.

Στη συνέχεια θα αναλυθούν οι έννοιες των συναρτήσεων κόστους δόσης και βιολογικού αποτελέσματος, της FSPB και θα δοθούν οι βασικές αρχές για τον χρησιμοποιούμενο κώδικα MC.

3.2.1. Συναρτήσεις κόστους δόσης (dose base Cost Functions)

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, ο σκοπός αυτών των συναρτήσεων είναι να σχετίσουν με ακρίβεια την σχέση μεταξύ όγκου και δόσης, δίνοντας ένα βέλτιστο αποτέλεσμα σε σχέση με τις ζητούμενες τιμές. Με αυτόν τον τρόπο περιορίζουν την δόση στα όρια του μέγιστου ενώ ταυτόχρονα ικανοποιούν τις εκάστοτε απαιτήσεις για την κάλυψη του όγκου. Οι συναρτήσεις αυτές είναι συναρτήσεις περιορισμού τόσο για τους στόχους όσο και για τα κρίσιμα όργανα. Το Monaco έχει 5 συναρτήσεις κόστους δόσης .

3.2.1.1. Συνάρτηση τετραγωνικού υπερδοσιασμού (Quadratic Overdose)

Η εφαρμογή αυτής της συνάρτησης έχει σαν αποτέλεσμα να θέτει τα υψηλότερα όρια δόσης, τα οποία ορίζονται από τον χρήστη, στους όγκους ενδιαφέροντος (στόχους και κρίσιμα όργανα). Η συνάρτηση δίνεται από τον παρακάτω μαθηματικό τύπο:

$$f_{over} = \Theta_{(D_i - D_p)} \cdot (D_i - D_p)^2 \quad (19)$$

Όπου,

D_p : Το όριο δόσης,

D_i : Η δόση στο στοιχείο όγκου i ,

Θ : Step function.

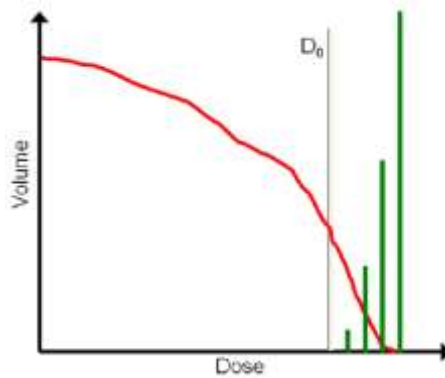
Στην ουσία η f καθορίζει την συμμόρφωση ή όχι της δόσης του κάθε στοιχείου όγκου, με την προκαθορισμένη τιμή κατωφλίου D_p . Η βηματική συνάρτηση Θ είναι δίνει σαν αποτέλεσμα $\Theta=1$ εάν $D > D_p$ και $\Theta=0$ εάν $D < D_p$ (Σχήμα 10).

Για τα στοιχεία όγκου τα οποία ξεπερνούν το όριο D_p γίνεται έλεγχος της RMS (Root Mean Square), που συμβολίζει την τιμή διακύμανσης της δόσης (στο ελεγχόμενο στοιχείο όγκου) πέραν του ορίου γίνεται αποδεκτή από τον χρήστη:

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \Theta_{(D_i - D_p)} \cdot (D_i - D_p)^2}{n}} \quad (20)$$

Όπου,

n : ο αριθμός των στοιχείων όγκου με $D_i > D_p$.



Σχήμα 10. Quadratic Overdose. Πέρα από το D_0 , το κόστος του αποτελέσματος είναι πολύ μεγάλο .

3.2.1.2. Συνάρτηση τετραγωνικού υποδοσιασμού (Quadratic Underdose)

Η εφαρμογή της καθορίζει την ελάχιστη δόση που μπορεί να πάρει ένας όγκος ενδιαφέροντος. Σημειώνουμε ότι αυτό μπορεί και έχει νόημα, να εφαρμοστεί μόνο στους όγκους στόχους και όχι στα κρίσιμα όργανα. Όμοια με την συνάρτηση τετραγωνικού υπερδοσιασμού, θέτεται από τον χρήστη μια δόση κατωφλίου D_p η οποία δίνεται ως η ελάχιστη τιμή που μπορεί να πάρει ο στόχος. Έτσι η συνάρτηση f του τετραγωνικού υποδοσιασμού δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$f_{under} = \theta_{(D_p - D_i)} \cdot (D_p - D_i)^2 \quad (21)$$

Όπου,

D_p : Το όριο δόσης,

D_i : Η δόση στο στοιχείο όγκου i και

θ : Είναι βηματική συνάρτηση.

Με την ίδια λογική, η θ δίνει σαν αποτέλεσμα $\theta=1$ εάν $D < D_p$ και $\theta=0$ εάν $D > D_p$.

Για εκείνα τα στοιχεία όγκου που έχουν δόση μικρότερη του ορίου D_p γίνεται έλεγχος της RMS (Root Mean Square), που συμβολίζει την τιμή διακύμανσης της δόσης (στο ελεγχόμενο στοιχείο όγκου) που είναι μικρότερη της D_p η οποία γίνεται αποδεκτή από τον χρήστη. Η RMS στην περίπτωση αυτή, δίνεται από τον τύπο:

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \theta_{(D_i - D_p)} \cdot (D_i - D_p)^2}{n}} \quad (22)$$

Όπου n ο αριθμός των στοιχείων όγκου με $D_i > D_p$.

3.2.1.3. Συνάρτηση μέγιστης δόσης (Maximum Dose)

Η συνάρτηση αυτή περιορίζει την δόση στον όγκο ενδιαφέροντος. Ο χρήστης ορίζει την μέγιστη δόση D_p , και συνεπώς αυτή είναι και η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση που μπορεί να υπάρξει μέσα στον

όγκο ενδιαφέροντος. Είναι λοιπόν μια συνάρτηση όλα ή τίποτα, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε στα κρίσιμα όργανα είτε στον στόχο, και δίνεται από τον τύπο:

$$f(D_i) = \begin{cases} 0, & D_i < D_p \\ 1, & D_i > D_p \end{cases} \quad (23)$$

3.2.1.4. Υπερδοσιασμός και υποδοσιασμός DVH (Overdose and underdose DVH)

Βασίζονται στους περιορισμούς του DVH, ακολουθούν τους ίδιους κανόνες αλλά δίνουν αντίθετα αποτελέσματα. Έτσι για την περίπτωση του υπερδοσιασμού, δεν επιτρέπεται για έναν όγκο να έχει μεγαλύτερη δόση από μια δόση D_p , που ορίζεται από τον χρήστη, σε έκταση μεγαλύτερη από ένα συγκεκριμένο ποσοστό του. Παρόμοια για την περίπτωση της συνάρτησης υποδοσιασμού, δεν επιτρέπεται για έναν όγκο να έχει μικρότερη δόση από μια δόση D_p , που ορίζεται από τον χρήστη, σε έκταση μεγαλύτερη από ένα συγκεκριμένο ποσοστό του.

3.2.2. Συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος (biological based cost functions)

Τα μοντέλα βιολογικής απόκρισης, ή αποτελέσματος, δόσης στόχου και κανονικού ιστού, μπορεί να χαρακτηριστούν μηχανιστικά ή φαινομενολογικά. Αντίστοιχα, η μαθηματική τους προσέγγιση εστιάζεται είτε στο να δώσουν ένα τύπο που να προσομοιάζει την ίδια βιολογική διαδικασία της απόκρισης τους ιστού είτε προσαρμόζεται στα εμπειρικά δεδομένα της βιολογικής του απόκρισης.

Τα φαινομενολογικά μοντέλα είναι λιγότερο πολύπλοκα από τα μηχανιστικά. Οι φυσιολογικές διαδικασίες και οι αποκρίσεις των ιστών είναι πολύπλοκες διαδικασίες και γι αυτό μέσω των φαινομενολογικών μοντέλων μπορούμε να προσπεράσουμε την ανάγκη για την πλήρη κατανόησή τους. Αυτό είναι σαν αποτέλεσμα της προσέγγισης του αποτελέσματος και όχι της κάθε αυτής διαδικασίας. Στα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας που έχουν βιολογικά μοντέλα βελτιστοποίησης, χρησιμοποιούνται κυρίως τα φαινομενολογικά μοντέλα και εξ αυτών κυρίως η ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση Equivalent Uniform Dose –EUD (η οποία θα αναλυθεί παρακάτω).

Η βελτιστοποίηση με βάση τα μοντέλα που σχετίζονται με βιολογικά κριτήρια είναι δυνητικά πιο ευέλικτη και συνδέεται πιο άμεσα με την έκβαση της θεραπείας από ό,τι εκείνες που βασίζονται σε DVH κριτήρια.

Εάν και τα βιολογικής απόκρισης μοντέλα που κατασκευάζονται για να συλλάβουν την απόκριση δόσης στον ιστό βασίζονται στην κλινική εμπειρία, επιτρέπουν και κάποια προέκταση πέρα από το εύρος των κλινικών στοιχείων. Δυστυχώς, δεν υπάρχει εγγύηση ότι ένα βιολογικά συσχετιζόμενο μοντέλο κάνει και σωστή εκτίμηση του αποτελέσματος της κατανομής δόσης, εάν αυτή αποκλίνει σε μεγάλο βαθμό από το σύνολο δεδομένων αναφοράς. Ωστόσο, για τον σκοπό της βελτιστοποίησης δόσης αρκεί ότι η χρήση του μοντέλων αυτού του τύπου, μπορούν να καθοδηγήσουν την βελτιστοποίηση του πλάνου προς την ευνοϊκότερη κατανομή της.

Το Monaco είναι ένα από τα πρώτα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας και έχει 3 συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος (biological cost function). Αυτά είναι τα: Poisson statistics cell kill model, Serial complication model και Parallel complication model.

Οι biological cost functions (συναρτήσεις βιολογικού κόστους) που ενσωματώθηκαν στο σύστημα σχεδιασμού Monaco βασίστηκαν στον φορμαλισμό που αναπτύχθηκε στο πανεπιστήμιο του Tübingen. Για

κάθε μία από τις τρεις συναρτήσεις, μια 3D κατανομή δόσης σε μία δομή περιορίζεται σε ένα και μόνο δείκτη ο οποίος ουσιαστικά θεωρείται ως η βιολογική απόκριση της δομής στην ακτινοβολία. Ο δείκτης αυτός αναφέρεται ως isoeffect. Για την Poisson statistics cell kill model και για την Serial complication model το isoeffect, δίνεται σε μονάδες δόσης, ενώ για το Parallel complication model, δίνεται σε μονάδες όγκου, και εκφράζει την ποσοστιαία καταστροφή του οργάνου. Οι δόσεις (για τα cell kill model και Serial complication model) ή τα ποσοστά όγκου (για το Parallel complication model) που ορίζονται από τον χρήστη ως στόχοι ονομάζονται ως isoconstraints. Κατά την διαδικασία των υπολογισμών τα isoeffect συγκρίνονται με τις επιθυμητές τιμές (isoconstranints) και με αυτόν τον τρόπο καθορίζεται αν η βελτιστοποίηση έχει πραγματοποιηθεί (επαναληπτική διαδικασία).

3.2.2.1. Cell killing model -EUD based

Η EUD, προτάθηκε αρχικά από τον Niemerko (1997) [11], και παρέχει ένα μόνο μέγεθος για να αποδώσει το αποτέλεσμα της μη ομοιόμορφης κατανομής δόσης σε έναν όγκο ιστού. Ορίζεται δε ως η ομοιόμορφη κατανομή δόσης σε ένα όργανο που αν δοθεί σε ένα όγκο με την ίδια συχνότητα όπως ή μη ομοιόμορφη θα είχε το ίδιο ραδιοβιολογικό αποτέλεσμα. Στην αρχή η χρήση της περιοριζόταν στον όγκο στόχο αλλά για να επεκταθεί η χρήση της και σε κανονικούς ιστούς (Normal Tissue -NT), προτάθηκε πάλι από τον Niemerko (1999), μια γενικευμένη EUD η gEUD η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$gEUD = (\sum v_i D_i^a)^{1/a} \quad (24)$$

Όπου,

v_i : Μέρος όγκου του οργάνου που λαμβάνει δόση D_i και

a : Παράμετρος που περιγράφει την επίδραση στον όγκο.

Όταν το $a \rightarrow -\infty$, η gEUD τείνει προς την ελάχιστη δόση, και γι αυτό για όγκους χρησιμοποιούνται αρνητικές τιμές στο a . Όταν $a \rightarrow +\infty$, η gEUD τείνει προς την μέγιστη δόση οπότε για τους υγιείς ιστούς χρησιμοποιούνται θετικές τιμές στο a . Η Cell killing model -EUD ή cEUD, η οποία χρησιμοποιείται από το σύστημα σχεδιασμού MONACO δίνεται από τον τύπο:

$$cEUD = D_{ref} \frac{\ln[\sum v_i (SF_2)^{D_i/D_{ref}}]}{\ln(SF_2)} \quad (25)$$

Όπου,

$D_{ref}=2$ Gy είναι η δόση αναφοράς,

SF_2 : Το κλάσμα επιβίωσης στην δόση αναφοράς και

D_i, v_i : Η δόση για το στοιχείο όγκου i .

Το isoconstrain για τον όγκο σε αυτήν την περίπτωση δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$D_{eff} = -\frac{1}{a'} \ln \left[\frac{1}{\rho'V} \int_V f(D(\vec{x})) dx^3 \right] \quad (26)$$

Όπου,

α' : Η μέση ευαισθησία των κυττάρων,

ρ' : Η πυκνότητα των κλωνογόνων κυττάρων,

V : Ο συνολικός όγκος του οργάνου και

$f(D(\vec{x}))$: Η συνάρτηση βιολογικής αντίδρασης του ιστού στην ακτινοβολία, η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$f(D(\vec{x})) = \rho(\vec{x}) \exp(-\alpha(\vec{x})D(\vec{x})) \quad (27)$$

Όπου,

$\rho(x)$: Η πυκνότητα των κλωνογόνων καρκινικών κυττάρων,

$\alpha(\vec{x})$: Η ευαισθησία του κυττάρου στο συγκεκριμένο στοιχείο όγκου και

$D(\vec{x})$: Η απορροφημένη δόση στον αυτό όγκο.

3.2.2.2. Serial complication model

Σειριακά όργανα ορίζονται εκείνα που παρουσιάζουν επιπλοκές ακόμα και αν ένα μικρό μέρος, από το σύνολο του όγκου τους, ακτινοβοληθεί παραπάνω από το όριο δόσης, όπως για παράδειγμα ο νωτιαίος μυελός των οστών. Θα μπορούσαν να παρομοιαστούν ως μια αλυσίδα της οποίας αν ένας κρίκος σπάσει παύει να είναι λειτουργική. Η συνάρτηση κόστους είναι περιοριστική για τα σειριακά όργανα και δίνεται από τον παρακάτω τύπο

$$g(D(\vec{x})) = [D(\vec{x})]^k \quad (28)$$

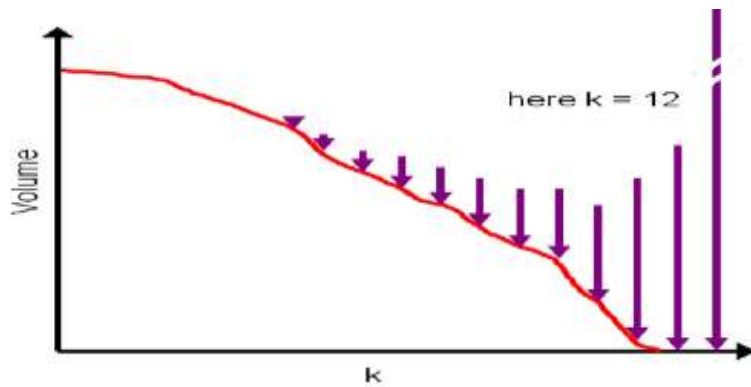
Όπου,

k : Παράμετρος που επηρεάζει την κλίση της απόκρισης του όγκου στην δόση, και κατά συνέπεια τον έλεγχο του DVH, όπως παρουσιάζεται στο σχήμα 11. Η τιμή του k ανήκει στο [13,14]. Η τιμή isoeffect για σειριακά OAR, δίνεται από τον τύπο:

$$D_{eff} = \left[\frac{1}{V} \int_V g(D(\vec{x})) dx^3 \right]^{1/k} \quad (29)$$

όπου V , ο συνολικός όγκος του οργάνου.

Το Monaco συγκρίνει το D_{eff} , με το cEUD. Η βελτιστοποίηση επιτυγχάνεται όταν η διαφορά των δύο μειωθεί στο ελάχιστο. Όσο μεγαλύτερο είναι το k τόσο μεγαλύτερη η κλίση της καμπύλης (Σχήμα 11), δηλώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερη επιπλοκή και ευαισθησία του οργάνου στην δόση. Όσο μεγαλώνει ο παράγοντας k τόσο λιγότερος όγκος οργάνου επιτρέπεται να ακτινοβοληθεί. Εάν η τιμή του k είναι 1 τότε η D_{eff} είναι ίση με την μέση δόση οπότε η ευαισθησία του οργάνου είναι σε γραμμική σχέση με αυτή.



Σχήμα 11. Αποτέλεσμα της Serial complication model στο DVH με k=12

3.2.2.3. Parallel complication model

Αυτή η συνάρτηση κόστους χρησιμοποιείται για όργανα τα οποία η λειτουργία των υποομάδων, από τις οποίες αποτελείται, λειτουργούν ανεξάρτητα η μία από την άλλη ή διαφορετικά, παράλληλα. Τα όργανα αυτά, σε περιορισμένο όγκο τους, μπορούν να πάρουν μεγαλύτερη δόση από την δόση ορίου. Η παραδοχή της parallel cost function, βασίζεται στο γεγονός ότι η πιθανότητα επιπλοκής που μπορεί να παρουσιάσει ένα όργανο σχετίζεται με τον όγκο που θα πάθει βλάβη λόγω υπέρβασης της δόσης ορίου. Η συνάρτηση αυτή (Σχήμα 12) απαιτεί από τον χρήστη να ορίσει τρεις παραμέτρους: την δόση αναφοράς d_0 , την δύναμη εκθέτη k , και την επιτρεπόμενη καταστροφή οργάνου (Mean Organ Damage) και δίνεται από τον τύπο:

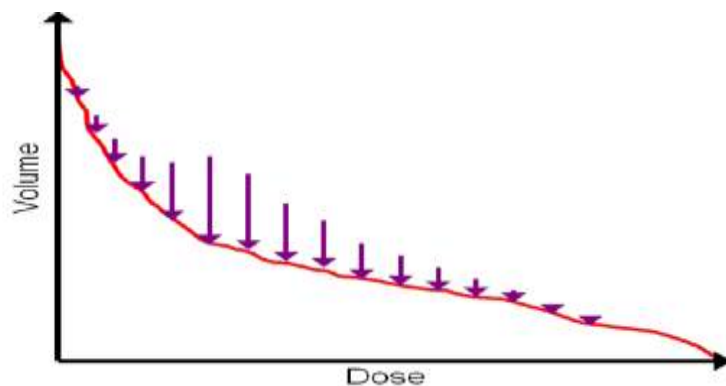
$$h(D(\vec{x})) = \left[1 + \left(\frac{d_0}{D(\vec{x})} \right)^k \right]^{-1} \quad (30)$$

Όπου,

$D(x)$: Η δόση στο Voxel,

d_0 : Η δόση αναφοράς και

k : Ο εκθετικός συντελεστής, που ορίζει την κλίση της εξίσωσης που περιγράφει η συνάρτηση. Η τιμή της παραμέτρου k επηρεάζει την V_{eff} . Όσο η k μεγαλώνει και ο όγκος V_{eff} .



Σχήμα 12 . Επίδραση του Parallel complication model στο DVH

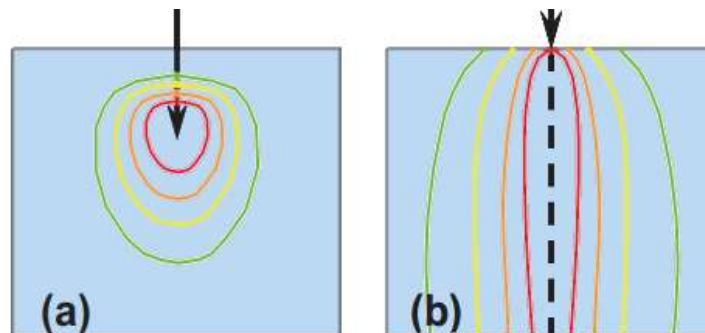
Το ισοδύναμο της δόσης d_0 είναι ισοδύναμο με το TD_{50} (Tumorgenetic Dose Rate 50- η δόση που οδηγεί κατά 50% πιθανότητα το όργανο σε βλάβη). Το Mean organ damage που είναι και ο περιοριστικός όρος και δίνεται από τον χρήστη, αντιστοιχεί σε εκείνον τον όγκο του OAR που επιτρέπεται να του δοθεί δόση πέραν του ορίου. Η τιμή αυτή κυμαίνεται από 1 έως 100.

Η τιμή της isoeffect στην περίπτωση αυτή δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$v_{eff} = \frac{1}{V} \int_V g(D(\vec{x})) dx^3 \quad (31)$$

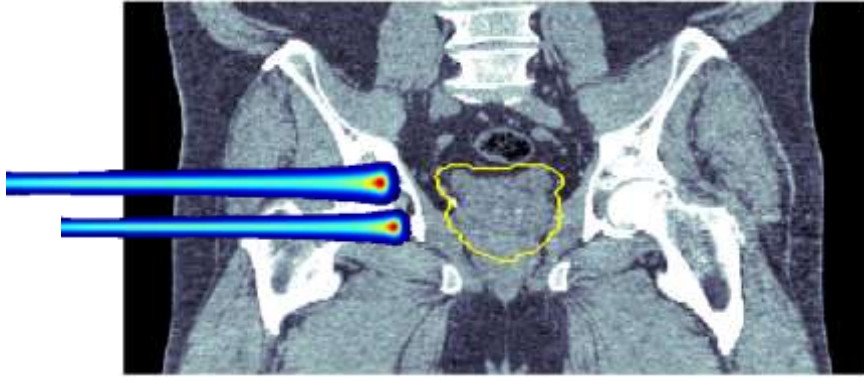
3.2.3. Υπολογισμός δόσης με κώδικα λεπτής δέσμης (finite size Pencil Beam)

Μια αρκετά διαδεδομένη μέθοδος υπολογισμού της δόσης στην τεχνική IMRT, βασίζεται στην ιδέα ότι μια αποτελεσματική μοντελοποίηση της μπορεί να επιτευχθεί με την ανέλιξη της κατανομής της ενεργειακής ροής με πυρήνες απόθεσης ενέργειας, kernels. Αυτοί οι πυρήνες περιγράφουν την χωρική κατανομή της προσδοκώμενης τιμής για την εναπόθεση ενέργειας που προκαλείται από στοιχειώδες δέσμες σε ένα δεδομένο μέσο (συνήθως νερό). Οι πυρήνες μπορούν να διαχωριστούν σε διάφορα είδη ανάλογα με την αλληλεπίδραση και με την γεωμετρία της αλληλεπίδρασης, προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ των διαφόρων φαινομένων αλληλεπίδρασης και να δοθεί η καταλληλότερη παραμετροποίηση τους. Οι πλέον κοινώς εφαρμοζόμενοι πυρήνες εναπόθεσης ενέργειας στους υπολογισμούς για τη θεραπεία δέσμης φωτονίων είναι του σημείου και της λεπτής δέσμης (Σχήμα 13).



Σχήμα 13 . Αναπαράσταση των βασικών μοτίβων πυρήνα εναπόθεσης ενέργειας: α) σημείου και β) λεπτής δέσμης.

Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στην μέθοδο πυρήνων λεπτής δέσμης, δεδομένου ότι το σύστημα σχεδιασμού Monaco βασίζεται σε αυτήν. Αυτό σημαίνει ότι η ενέργεια που εναποτίθεται προέρχεται από φωτόνια που αλληλεπιδρούν κατά μήκος μίας κοινής γραμμής γεγονότων (Σχήμα 14). Η "ανατομία" του πυρήνα της λεπτής δέσμης πρέπει με κάποιο τρόπο να ποσοτικοποιηθεί, ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός της δόσης. Έχουν γίνει και υπολογισμοί με τη μέθοδο που αναλύουμε πιο κάτω προκειμένου να γίνουν συγκρίσεις.



Σχήμα 14. Σχηματική αναπαράσταση beamlet.

Η χρήση των pencil beam kernels, βασίζεται στην υπόθεση ότι το πεδίο ακτινοβολίας μπορεί γεωμετρικά να διαιρεθεί σε πανομοιότυπες λεπτές δέσμες (Pencil beam) οι οποίες μπορούν να ανακατασκευάσουν την αρχική κατανομή δόσης από την οποία προήλθαν, με συνέλιξη. Έτσι το πεδίο ακτινοβολίας μπορεί να διαιρεθεί σε μια μήτρα στοιχείων (beamlet) τα οποία μπορούν να έχουν διαφορετική ένταση ανάλογα με την ομοιομορφία ή όχι του πεδίου από το οποίο προέρχονται. Κατά τον τρόπο αυτό η μήτρα των στοιχείων συνθέτει μια συγκεκριμένη ροή σωματιδίων στο τελικό πεδίο ή μια κατανομή δόσης που προέρχεται από το άθροισμα των εφαπτόμενων λεπτών δεσμών.

Η μέθοδος του πυρήνα λεπτής δέσμης μπορεί να συνδυάσει 2D διαμόρφωση της έντασης με γρήγορο 3D υπολογισμό της δόσης, προσφέροντας έναν καλό συμβιβασμό μεταξύ ακρίβειας και ταχύτητας υπολογισμού. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο αυτός ο αλγόριθμος είναι η πρώτη επιλογή σε πολλές εφαρμογές στην ακτινοθεραπεία. Υπάρχουν μια σειρά από διαφορετικές επιλογές προσέγγισης για την παραμετροποίηση των ιδιοτήτων των πυρήνων λεπτής δέσμης φωτονίων: μπορεί να γίνει με τη βοήθεια: α) προσομοιώσεων Monte Carlo, β) πειραματικά μέσω μετρήσεων με ακτινική διαφόριση της συνεισφοράς σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, γ) μέσω αποσυνέλιξης του μετρούμενου προφίλ της δόσης. Στο Monaco γίνεται η χρήση προσομοίωσης MC.

Στο σύστημα σχεδιασμού Monaco, οι πυρήνες λεπτής δέσμης προέρχονται από μετρήσεις πλατιάς δέσμης και το σχήμα τους καθορίζεται από προσαρμογές των προφίλ τους, με υπολογισμούς MC, στο προφίλ της κατανομής πλατιάς δέσμης. Σε κάθε βάθος, τα προφίλ των πυρήνων ,που έχουν υπολογιστεί από κώδικα MC, χρησιμοποιούνται για να καθοριστούν οι παράμετροι τους. Προβλέπεται με ακρίβεια η παρασκήλια οπουδήποτε πεδίου (ανεξάρτητα από το σχήμα που έχει), ενώ ο χρόνος υπολογισμού παραμένει σχετικά μικρός.

Για την ανάπτυξη της βάσης του αλγόριθμου του MONACO, για υπολογισμό δόσης με χρήση PB, έγινε χρήση ενός μοντέλου που αρχικά προτάθηκε από τους Jelen κ.α.[15], του finite size Pencil Beam-fsPB. Με βάση αυτό τα δεδομένα για την κατασκευή των πυρήνων είναι σχετικά απλά και μικρά σε όγκο, ενώ είναι ειδικά σχεδιασμένοι για τον προσδιορισμό της δόσης σε IMRT τεχνικές, που βασίζονται στην λογική των beamlets. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί αναλυτικές συναρτήσεις για το προφίλ των beamlets, που βασίζεται στην υπόθεση ότι, η αυθαίρετη υπέρθεση εφαπτόμενων στοιχείων του beamlet, θα δίνει ένα ομογενές πεδίο.

Έτσι στον προτεινόμενο αλγόριθμο η συνάρτηση $F(x, y, \vec{w}, \vec{u}_x, \vec{u}_y, x_0, y_0)$ προκύπτει από το άθροισμα δύο σταθμευμένων εκθετικών συναρτήσεων:

$$F(x, y, \vec{w}, \vec{u}_x, \vec{u}_y, x_0, y_0) = w_1 f(x, y, u_{1x}, u_{1y}, x_0, y_0) + w_2 f(x, y, u_{2x}, u_{2y}, x_0, y_0) \quad (32)$$

Η συνάρτηση $f(x, y, u_{2x}, u_{2y}, x_0, y_0)$ μοντελοποιεί την δόση που προκύπτει από την κυρίως δέσμη, την παρασκή που προκαλείται από τον κατευθυντήρα δέσμης (εξαρτάται από το μέγεθος της εστίας φωτονίων το σχήμα των φύλλων του MLC) και τη διασπορά των ηλεκτρονίων που προέρχονται από φωτόνια της αρχικής δέσμης στα όρια του πεδίου. Η δεύτερη συνάρτηση, που είναι μικρότερης βαρύτητας, $f(x, y, u_{1x}, u_{1y}, x_0, y_0)$, αντιπροσωπεύει την δόση που προέρχεται από σκέδαση δηλαδή δόση εκτός του άξονα της λεπτής δέσμης που προέρχεται από σκέδαση στα μέρη της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή, και από σκέδαση από το ομοίωμα.

Κάθε επιμέρους συνάρτηση είναι ένα γινόμενο δύο ανεξάρτητων συναρτήσεων:

$$f(x, y, u_{ix}, u_{iy}, x_0, y_0) = p(x, u_{ix}, x_0) * p(y, u_{iy}, y_0) \quad (33)$$

όπου η p καθορίζεται ως:

$$p(x) = \begin{cases} \sinh(u_{ix}x_0) \exp(u_{ix}x), & x < -x_0 \\ 1 - \cosh(u_{ix}x) \exp(-u_{ix}x_0), & -x_0 \leq x \leq x_0 \\ \sinh(u_{ix}x_0) \exp(-u_{ix}x), & x_0 < x \end{cases} \quad (34)$$

Η τελική κατανομή δόσης σε ένα beamlet, καθορίζεται από την παρακάτω συνάρτηση:

$$D(\vec{r}) = F\left(\frac{x}{r_a}, \frac{y}{r_a}, \vec{w}(t), \vec{u}_x(t), \vec{u}_y(t), x_0, y_0\right) \cdot A(t, \theta) \cdot \left(\frac{1}{r_a}\right)^2 \quad (35)$$

Όπου,

$\vec{r}_a$: Η προβολή της $\vec{r}$, στην διεύθυνση του beamlet,

r_a : Το μέτρο του $\vec{r}_a$,

x, y : Οι προβολές του $\vec{r} - \vec{r}_a$, στα μοναδιαία διανύσματα των αξόνων x και y αντίστοιχα, σε επιφάνεια που είναι κάθετη στην επιφάνεια του beamlet,

t : Το βάθος στο σημείο $\vec{r}_a$ κάτω από την επιφάνεια, και

θ : Η γωνία μεταξύ του κεντρικού άξονα πρωτεύουσας δέσμης και του beamlet.

Η $A(t, \theta)$, είναι παράγοντας καθορισμού κλίμακας, που εξαρτάται από το βάθος και από την απόσταση του beamlet από τον κύριο άξονα της δέσμης.

Οι παράμετροι u_{1x} , u_{1y} , u_{2y} και u_{2x} , καθορίζουν πόσο απότομη θα είναι η εκθετική τους συνάρτηση, ενώ τα βάρη w_1 και w_2 ($w_2 = 1 - w_1$), καθορίζονται από προσαρμογή με MC, σε ευρείς δέσμες σε ομοιογενές ομοίωμα νερού. Όλα τα παραπάνω δεδομένα αποθηκεύονται σε πίνακες για διάφορα μεγέθη πεδίων ενεργειών.

Παρόλα αυτά είναι γνωστό ότι οι κώδικες PB είναι ανακριβής σε περιοχές χαμηλής πυκνότητας, εξαιτίας της παράληψης υπολογισμού της διαδικασίας μεταφοράς των ηλεκτρονίων από το σημείο παραγωγής τους, καθώς και για την παραδοχή της ύπαρξης πλευρικής ηλεκτρονικής ισορροπίας σε οποιοδήποτε υλικό. Έτσι η δόση που αποθηκεύεται σε υλικά διαφορετικά από το νερό επηρεάζεται από την πυκνότητα και την αναλογία Z/A . Έχει αποδειχθεί ότι η διατάραξη στην δόση που προκαλείται από τις ανομοιογένειες δεν είναι γραμμικά εξαρτώμενη από τους παράγοντες της ενέργειας δέσμης, το μέγεθος πεδίου και της πυκνότητας. Γι αυτόν τον λόγο η δόση δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια κάνοντας απλώς προσαρμογή στην κλίμακα (μήκος διαδρομής) ανάλογη της μάζας του υλικού. Προκειμένου να διορθωθεί η επιρροή των ανομοιογενειών, οι παράμετροι $A(t, \theta)$, u_{1x} , u_{1y} , u_{2y} , u_{2x} , καθώς και τα βάρη w_1

και w_2 γίνονται εξαρτώμενα από το την τοπική πυκνότητα του υλικού και από την διεύθυνση του beamlet. Έτσι γίνονται πλέον οι παρακάτω προσεγγίσεις.

3.2.3.1. Προσαρμογή κλίμακας ροής (fluence scaling)

Η ροή της κύριας δέσμης φωτονίων περιέχονται στην $A(t, \theta)$. Η προσαρμογή κλίμακας βασίζεται στο μήκος διαδρομής t_{eq} , και ισχύει για μεταβλητές εξασθένησεις. Δίνεται από την συνάρτηση:

$$t_{eq} = \int_0^t \frac{\mu_\rho}{\mu_{H_2O}} \cdot dt' = \int_0^t f(\rho(t')) \cdot dt' \quad (36)$$

Όπου, t_{eq} , είναι το ισοδύναμο βάθος σε νερό, t το γεωμετρικό βάθος, $\rho(t)$ είναι η κατανομή της πυκνότητα κατά μήκος του beamlet, μ_ρ είναι ο μαζικός συντελεστής εξασθένησης υλικού πυκνότητας ρ και μ_{H_2O} είναι ο ολικός συντελεστής εξασθένησης του νερού. Η $f(\rho)$ δίνεται από την συνάρτηση:

$$f_{6MV}(\rho) = \begin{cases} \rho & \text{για } \rho \leq \rho_{H_2O} \\ 0.12 + 0.88\rho & \text{για } \rho > \rho_{H_2O} \end{cases} \quad (37)$$

Η $f(\rho)$ προέκυψε από συναρτήσεις προσαρμογής στα δεδομένα της ICRU (1992), που αντιστοιχούν την πυκνότητα μάζας σε γραμμικούς συντελεστές εξασθένησης (για ανθρώπινους ιστούς) σε αλληλεπιδράσεις Compton και δίδυμης γέννησης.

3.2.3.2. Προσαρμογή κλίμακας Πυρήνα (kernel scaling)

Η 3D προσαρμογή του πυρήνα, γίνεται προκειμένου να λάβουμε υπ' όψιν την πλευρική διάχυση των ηλεκτρονίων και των φωτονίων. Για να προσαρμοστεί το σχήμα του προφίλ της λεπτής δέσμης έχουμε νέες συναρτήσεις προσαρμογής, που ονομάζονται παράγοντες διεύρυνσης (penumbra widening factors): $f_{u1}(\rho)$, $f_{u2}(\rho)$, $f_{w1}(\rho)$ και $f_{w2}(\rho)$ οι οποίες είναι σε αντιστοιχία με τους παράγοντες u_1 , u_2 , w_1 , και w_2 .

Έτσι οι τιμές των u_1 και u_2 , μπορούν να υπολογιστούν ως:

$$u_1^{inhom}(t) = f_{u1}(\vec{\rho}) \cdot u_1^{hom}(t) \quad (38)$$

$$u_2^{inhom}(t) = f_{u2}(\vec{\rho}) \cdot u_2^{hom}(t) \quad (39)$$

Τα w_1 , και w_2 είναι απαραίτητο να χωριστούν σε δύο συνιστώσες:

Η μία είναι για να αλλάζει το βάρος πίσω από την ανομοιογένεια και δίνεται από την συνάρτηση

$$w_{icorr}(t) = w_i^{inhom}(t) - w_i^{hom}(t) = \int_0^t b_{wi}(\rho(t')) \cdot dt'$$

Όπου,

t : Το γεωμετρικό βάθος,

$\rho(t)$: Η πυκνότητα του υλικού κατά μήκος της διεύθυνσης του beamlet,

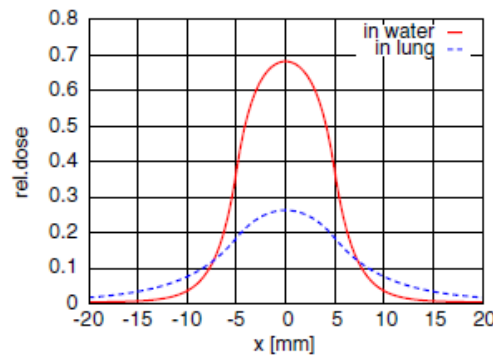
b_{wi} : Οι παράμετροι που περιγράφουν τις αλλαγές πίσω από την ανομοιογένεια.

Η δεύτερη, είναι συνάρτηση της τοπικής πυκνότητας και δίνεται από τις

$$w_1^{inhom}(t) = f_{w1}(\vec{\rho}) \cdot [w_1^{hom}(t) + w_{1corr}(t)] \quad (40)$$

$$w_2^{inhom}(t) = f_{w2}(\vec{\rho}) \cdot [w_2^{hom}(t) + w_{2corr}(t)] \quad (41)$$

Η επίδραση των αλλαγών στον σχηματισμό του πυρήνα παρουσιάζονται στο Σχήμα 15.



Σχήμα 15. Διεύρυνση του προφίλ του PB kernel.

Οι παράγοντες διεύρυνσης καθώς και οι παράγοντες διορθωμένων βαρών έχουν συμπεριληφθεί στον κώδικα fsPB, που χρησιμοποιείται στο Monaco. Ο υπολογισμός δόσης περιλαμβάνει 4 βήματα.

- Υπολογισμός της t_{eq} , και εύρεση του παράγοντα $A(t_{eq}, \theta)$ από τον πίνακα αντιστοίχισης
- Υπολογισμός της $w_{icorr}(t)$
- Εύρεση των παραγόντων u_1 , u_2 , w_1 , και w_2 , από τους πίνακες αντιστοίχισης, διόρθωση βαρών με τις $w_{icorr}(t)$, και πολλαπλασιασμός με τους με τις $f_{u1}(\rho)$, $f_{u2}(\rho)$, $f_{w1}(\rho)$ και $f_{w2}(\rho)$.
- Υπολογισμός δόσης.

3.2.4. Υπολογισμός δόσης με κώδικα Monte Carlo(X-ray Voxel Monte Carlo- XVCM)

Για πολλά χρόνια η τεχνική Monte Carlo χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό δόσης στην ακτινοθεραπεία. Εξάλλου θεωρείται ότι είναι μια αξιόπιστη εφαρμογή για την εκτίμηση της δόσης σε 3D κατανομές δόσης, ειδικά σε περιοχές με ανομοιογένειες. Παρόλα αυτά η πλήρης προσομοίωση μίας ακτινοθεραπευτικής εφαρμογής με την τεχνική Monte Carlo (full blown Monte Carlo) είναι χρονοβόρα και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνταν αρχικά στην κλινική πράξη. Η μείωση του χρόνου υπολογισμού ήταν απαραίτητη. Για τον λόγο αυτό προτάθηκε αρχικά [16], ένας γρήγορος αλγόριθμος Monte Carlo, για δέσμες φωτονίων. Ο αλγόριθμος αυτός ονομάστηκε XVCM(X-ray Voxel Monte Carlo).

Η μεταφορά των ηλεκτρονίων είναι βασικό μέρος για τον κώδικα υπολογισμού δέσμης φωτονίων. Γι αυτό το στάδιο υπολογισμού, ο κώδικας του VCM (και κυρίως η διαδικασία μεταφοράς των ηλεκτρονίων) είναι η βάση του κώδικα XVCM.

Αρχικά ο κώδικας VCM, αναπτύχθηκε για να λύσει το πρόβλημα του υπολογισμού δόσης στις δέσμες ηλεκτρονίων. Περιληπτικά μπορούμε αναφέρουμε ότι ο VCM προσομοιάζει το ίχνος ενός ηλεκτρονίου σε νερό χρησιμοποιώντας, ένα μοντέλο ελαστικής σκέδασης όπως έχει προταθεί από τον

Kawrakow [17] . Το σωματίδιο χάνει ενέργεια, σκεδάζεται λόγω συγκρούσεων και έχουμε παραγωγή ακτινοβολίας πέδησης. Για λόγους οικονομίας χρόνου η παραγωγή της ακτινοβολίας πέδησης δεν υπολογίζεται. Εξάλλου η συνεισφορά της στην συνολική δόση είναι πολύ μικρή.

Έπειτα η ιστορία των συμβάντων των σωματιδίων εφαρμόζεται στην ήδη υπάρχουσα γεωμετρία των CT voxel, όπως αυτά δίνονται από την εκάστοτε περίπτωση (ομοίωμα, σώμα ασθενούς). Οι αποστάσεις που διανύουν τα ηλεκτρόνια σε ανομοιογενές πια υλικό, διαφοροποιούνται σε συνάρτηση της πυκνότητας του. Όταν το σωματίδιο φτάνει στα όρια του voxel, του οποίου οι διαστάσεις ορίζονται από τον χρήστη, οι συντεταγμένες ενός καινούριου voxel υπολογίζονται και επαναλαμβάνεται η διαδικασία μέχρι το τέλος της διαδρομής του σωματιδίου. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται για κάθε ένα καινούριο σωματίδιο. Η διεύθυνση και η θέση εισόδου του σωματιδίου σε κάθε νέο συμβάν δίνεται από μια δεδομένη αρχική κατανομή. Ο αριθμός των επαναλήψεων των γεγονότων εξαρτάται από την στατιστική ακρίβεια που θέλουμε να έχουμε στους υπολογισμούς μας. Εννοείται ότι όση μεγαλύτερη ακρίβεια θέλουμε να πετύχουμε τόσο μεγαλύτερος είναι και ο αριθμός των συμβάντων. Το φάσμα ενέργειας των ηλεκτρονίων επιλέγεται από κατανομή η οποία έχει προκύψει από μετρήσεις καμπύλων δόσης βάθους σε ομοίωμα νερού.

Σε αντίθεση με το full blown Monte Carlo, στον XVCM γίνονται διάφορες προσεγγίσεις, όπως θα δούμε παρακάτω, στην μεταφορά των σωματιδίων. Αρχικά χρησιμοποιείται ένας γρήγορος αλγόριθμος για την μεταφορά των ηλεκτρονίων. Ακόμα ένας γρήγορος υπολογισμός της διεύθυνσης της ακτίνας προστέθηκε για τον υπολογισμό των ηλεκτρονίων που παράγονται σε κάθε στοιχείο όγκου (voxel) της πρωτεύουσας δέσμης φωτονίων. Για να ελαττωθεί ακόμα περισσότερο ο χρόνος υπολογισμού, αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές υπολογισμού, ενώ παρέμεινε η ακρίβεια υπολογισμού της δόσης. Σε τελικό στάδιο προστέθηκε ένα εικονικό προϋπολογισμένο μοντέλο ενεργειακής ροής σωματιδίων το οποίο προκύπτει από μετρήσεις που γίνονται στον κάθε γραμμικό επιταχυντή και από υπολογισμούς Monte Carlo που έχουν γίνει στις μετρήσεις αυτές.

Όπως προαναφέρθηκε, το σύστημα σχεδιασμού Monaco χρησιμοποιεί διαδικασία 2 σταδίων για την βελτιστοποίηση και την εξαγωγή του πλάνου θεραπείας.

Στο πρώτο στάδιο του υπολογισμού χρησιμοποιείται εξελιγμένος κώδικας λεπτής δέσμης (όπως αναπτύχθηκε στην προηγούμενη ενότητα), ώστε να πραγματοποιείται γρήγορα το αρχικό beamlet, και οι κατανομές ροής των δεσμών να βελτιστοποιούνται με χρήση περιορισμού δόσης και βιολογικού αποτελέσματος. Για τον όγκο στόχο, χρησιμοποιείται το cell kill model, βασισμένο στην στατιστική Poisson, ενώ για τα κρίσιμα όργανα, χρησιμοποιούνται σειριακά και παράλληλα μοντέλα (βλέπε Συναρτήσεις κόστους, βιολογικού αποτελέσματος και δόσης).

Για την αποφυγή υπερδοσιασμού στον όγκο και στους υγιείς ιστούς, εφαρμόζονται πάντα κριτήρια ποινής υπερδοσιασμού. Επιπλέον εφαρμόζονται συμβατικοί περιορισμοί στη δόση, σε ότι αφορά την μικρότερη και την μέση τιμή δόσης σε ένα όργανο καθώς υπάρχει και αξιολόγηση στα ιστογράμματα δόσης όγκου (dose volume histogram), αλλά πρακτικά αλλάζουν πολύ λίγο τα δεδομένα που δίνονται από τους περιορισμούς δόσης που προέρχονται από το βιολογικό μοντέλο. Κατά την διάρκεια της βελτιστοποίησης, οι περιορισμοί για τα κρίσιμα όργανα και για τους υγιείς ιστούς, πρέπει πάντα να πληρούνται ενώ για τον όγκο στόχο οι περιορισμοί δίνονται σαν ζητούμενο. Για παράδειγμα το πλάνο θεραπείας είναι αποδεκτό από το σύστημα αν οι όροι για τον στόχο πληρούνται και δεν έρχονται σε αντίθεση με τα κριτήρια δόσης για τα κρίσιμα όργανα και για τους υγιείς ιστούς.

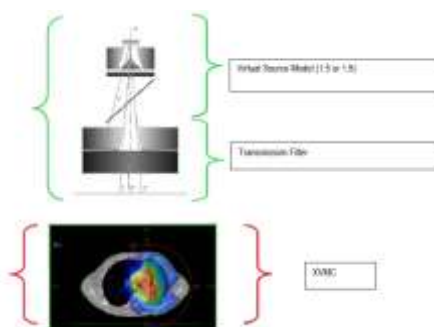
Στο δεύτερο στάδιο χρησιμοποιείται κώδικας Monte Carlo (XVCM). Οι δέσμες τμηματοποιούνται και το στατιστικό τους βάρος βελτιστοποιείται ενώ ταυτόχρονα πληρούνται οι περιορισμοί για τους υγιείς

ιστούς και για τη βελτιστοποίηση της κλασματοποίησης των πεδίων καθώς και για τον τελικό υπολογισμό της δόσης.

Τα δύο βασικά κομμάτια του MC κώδικα είναι η μηχανή ροής φωτονίων και η μηχανή ελέγχου δόσης, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 16.

3.2.4.1. Μηχανή ροής

Αφορά την παραγωγή και την ροή της δέσμης ακτινοβολίας. Σε πραγματική εξομοίωση MC (Σχήμα 16), η προσομοίωση της ροής των φωτονίων μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους. Ένας από αυτούς είναι να γίνει προσομοίωση της παραγωγής των φωτονίων λαμβάνοντας υπόψη όλα τα στάδια παραγωγής τους. Από τα χαρακτηριστικά του κυματοδηγού, το φάσμα των ηλεκτρονίων μέσα σε αυτόν, τη διέλευσή τους από τους μαγνήτες καμπύλωσης δέσμης, τον στόχο καθώς και τα διάφορα τμήματα περιορισμού και σχηματισμού της δέσμης φωτονίων. Για την χρήση αυτής της τεχνικής, αν και θεωρείται η πιο ακριβής, απαιτείται αρκετά μεγάλος χρόνος υπολογισμού και η ακριβής περιγραφή της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή.



Σχήμα 16. Σχηματική αναπαράσταση των βασικών μερών του κώδικα MC.

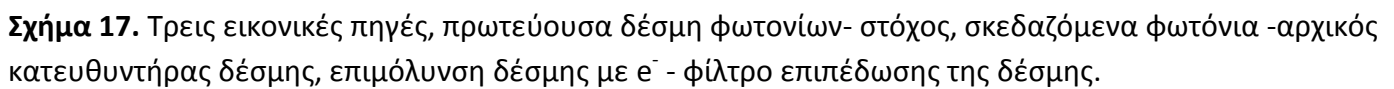
Ο υπολογισμός της ροής μπορεί να απλοποιηθεί, καθώς μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το σημείο εκκίνησης των σωματιδίων εντοπίζεται σε ένα συγκεκριμένο σημείο, όπως είναι για παράδειγμα ο στόχος. Αυτό το σημείο αναφέρεται ως εικονική πηγή σωματιδίων. Η βασική παραδοχή σε μια τέτοια θεώρηση είναι ότι η παραγωγή των σωματιδίων μπορεί να είναι επαναλήψιμη στα όρια κάποιας αβεβαιότητας.

Τα μοντέλα εικονικής πηγής βασίζονται στο γεγονός ότι τα σωματίδια από τα διάφορα μέρη του γραμμικού επιταχυντή έχουν τελείως διαφορετική ενέργεια γωνιακή και χωρική κατανομή, ενώ τα σωματίδια που προέρχονται από το ίδιο υλικό έχουν παρόμοια διεύθυνση, χωρική κατανομή και ενέργεια. Σωματίδια που προέρχονται από διαφορετικά μέρη του γραμμικού επιταχυντή μπορούν να θεωρηθούν ότι προέρχονται από διαφορετική υπο-πηγή (και όχι από την κυρίως πηγή που είναι ο στόχος).

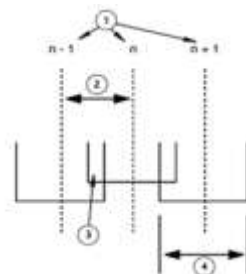
Στο σύστημα σχεδιασμού MONACO χρησιμοποιούνται τρεις πηγές: η πρωτεύουσα πηγή φωτονίων, που είναι η θέση του στόχου, η δευτερεύουσα πηγή φωτονίων που είναι ο κατευθυντήρας δέσμης (primary collimator) και μια πηγή επιμόλυνσης της δέσμης φωτονίων με ηλεκτρόνια που βρίσκεται στην βάση του φίλτρου επιπέδωσης (Σχήμα 17).

Η ροή των φωτονίων που προέρχονται από την κυρίως πηγή δίνεται από κατανομή Gauss με τυπική απόκλιση Σ_{pri} . Όμοια η ροή φωτονίων από τη δευτερεύουσα πηγή, που βρίσκεται στην βάση του κατευθυντήρα δέσμης δίνεται από κατανομή Gauss με τυπική απόκλιση Σ_{scat} . Η κατανομή των ηλεκτρονίων δίνεται επίσης από κατανομή Gauss με τυπική απόκλιση $\sigma_{econ}(E)$, η οποία είναι συνάρτηση

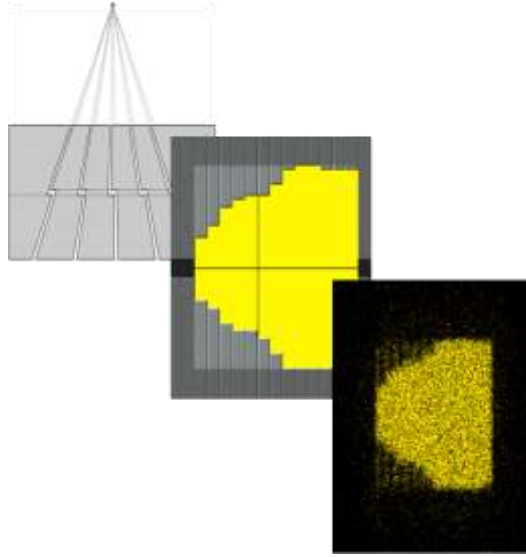
Η δόση υπολογίζεται ξεχωριστά για κάθε μια από τις πηγές. Η συνολική δόση είναι το άθροισμα των σταθμισμένων δόσεων των τριών πηγών .



Σχήμα 18. Μοντελοποίηση φύλλων MLC.



Σχήμα 19. Επικάλυψη των φύλλων του MLC.



Σχήμα 20. Διαρροή από τα φύλλα του MLC

Σε ότι αφορά τα διαφράγματα όταν η ροή των σωματιδίων περνάει από αυτά τότε ανάλογα με το ποσοστό διαπερατότητάς τους ($>1\%$ ή $<1\%$), είτε γίνεται πλήρης απορρόφηση είτε σκεδάζονται μια φορά μέσω αλληλεπίδρασης Compton, και στην συνέχεια απορρίπτονται, αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα της απλής μοντελοποίησης είναι η μικρή επιβάρυνση στον συνολικό χρόνο υπολογισμού.

3.2.4.2. Υπολογισμός δόσης

Οι πιθανότητες αλληλεπίδρασης του φωτονίου βασίζονται στους συντελεστές εξασθένησης και στις πυκνότητες ηλεκτρονίων που δίνονται από το ICRU Report 46. Αρχικά για να προσομοιάσουμε την μεταφορά ενός φωτονίου μεταξύ δύο διαδοχικών σημείων απόστασης z , σαν πρώτο βήμα, μπορούμε να υπολογίσουμε την πιθανότητα επιβίωσης του φωτονίου στην διαδρομή αυτή. Η πιθανότητα $P(z)$ δίνεται από την εκθετική συνάρτηση απορρόφησης:

$$P(z) = 1 - e^{-\mu(\rho,E)z} \quad (42)$$

Όπου το $\mu(\rho,E)$ είναι ο ολικός συντελεστής απορρόφησης που εξαρτάται από την ενέργεια και την πυκνότητα ρ του υλικού.

Δεδομένου ότι έχουμε να διαχειριστούμε υλικά χαμηλού Z η παραπάνω συνάρτηση είναι γραμμένη σε σχέση με ισοδύναμο συντελεστή εξασθένησης νερού και σε ενεργό απόσταση σε νερό σαν συνάρτηση της ενέργειας.

$$P(z_{eff}(E)) = 1 - e^{-\mu^w(E)z_{eff}(E)} \quad (43)$$

Έτσι η ενεργός απόσταση που μπορεί να διανύσει ένα φωτόνιο δίνεται από τον τύπο:

$$z_{eff}(E) = -\frac{1}{\mu^w(E)} \ln(1 - \xi') = -\frac{1}{\mu^w(E)} \ln(\xi) \quad (44)$$

Όπου, ξ και ξ' είναι ομοιόμορφα κατανομημένοι τυχαίοι αριθμοί που ανήκουν στο $[0,1]$ και $\mu^w(E)$ είναι ο ολικός συντελεστής απορρόφησης στο νερό σε συνάρτηση της ενέργειας.

Η πιθανότητα για τον κάθε τύπο αλληλεπίδρασης δίνεται από το λόγο του συντελεστή αλληλεπίδρασης προς τον ολικό και σύμφωνα με τους παρακάτω τύπους:

$$P_c(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_c(\rho, E) \quad (45)$$

$$P_{pp}(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_{pp}(\rho, E) \quad (46)$$

$$P_{pe}(\rho, E) = \frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_{pe}(\rho, E) \quad (47)$$

Όπου, ρ_c , ρ_{pp} και ρ_{pe} , οι πιθανότητες αλληλεπίδρασης με Compton, δίδυμη γέννησης και φωτοηλεκτρικό, αντίστοιχα.

Όταν συμβαίνει μια αλληλεπίδραση Compton υπολογίζεται η ενέργεια και η γωνία του φωτονίου και του παραγόμενου ηλεκτρονίου. Στην συνέχεια το ηλεκτρόνιο “παρακολουθείται” όπως περιγράφηκε παραπάνω, ενώ το φωτόνιο μεταφέρεται με τον ίδιο μηχανισμό που περιγράφεται σε αυτή την παράγραφο, μέχρι να φύγει από την παρακολουθούμενη γεωμετρία ή να πέσει ενεργειακά σε ενέργεια αποκοπής που στο σύστημα σχεδιασμού Monaco ορίζεται στα 50 keV. Στην περίπτωση που το φωτόνιο έχει χαμηλότερη της ενέργειας αποκοπής τότε η δόση εναποτίθεται στο voxel.

Όταν συμβαίνει μια δίδυμη γέννηση εκπέμπεται ένα ηλεκτρόνιο και ένα ποζιτρόνιο και υπολογίζονται η ενέργεια και οι γωνίες των δευτερευόντων σωματιδίων. Επειδή η διαφορά των ενεργειών του ηλεκτρονίου και του ποζιτρονίου στις ενέργειες που έχουμε στην ακτινοθεραπεία είναι της τάξης του 2%, το ποζιτρόνιο θεωρείται ότι είναι ηλεκτρόνιο. Με την απλοποίηση αυτή το λάθος που υπεισέρχεται στον υπολογισμό αναμένεται να είναι πολύ μικρό.

Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο θεωρήθηκε αμελητέο στον αρχικό κώδικα, καθώς για τις ενέργειες (1-2 MeV) και για τα υλικά του ενδιαφέροντός μας, έχουν πολύ μικρή επίδραση στην συνεισφορά της συνολικής δόσης ενώ για μεγαλύτερες ενέργειες είναι εντελώς μηδαμινή.

Οι στατιστικές αβεβαιότητες, για τον ακριβή καθορισμό του υπολογισμού της δόσης παίζουν πάρα πολύ σημαντικό ρόλο κι αυτές καθορίζονται κυρίως από τον αριθμό των συμβάντων - ιστορικών των φωτονίων ή των ηλεκτρονίων που χρησιμοποιούμε για να προσομοιάσουμε την κάθε περίπτωση.

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\Delta D_i}{D_i} \right)^2 \quad (48)$$

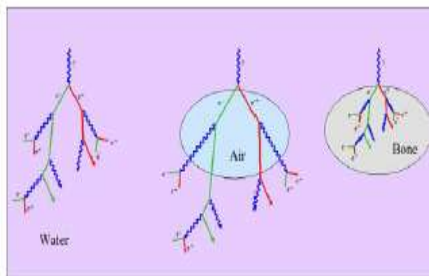
Όπου, D_i είναι η δόση στο i voxel, και ΔD_i είναι η στατιστική αβεβαιότητα.

Κατά αυτόν τον τρόπο, θέλοντας να κρατήσουμε μεγάλη ακρίβεια υπολογισμού δόσης, απαιτείται πολύς χρόνος. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί τεχνικές μείωσης του χρόνου υπολογισμού, VTR (Variance Reduction Techniques). Οι τεχνικές αυτές αναλύονται περιληπτικά παρακάτω.

3.2.4.3. Επανάληψη γεγονότων

Αναφέρεται στην επανάληψη της διαδρομής που κάνει κάθε φωτόνιο (Σχήμα 21). Προσομοιάζεται ένα ίχνος φωτονίου σε ομογενές μέσο, όπως είναι το νερό και χρησιμοποιείται ως ίχνος αναφοράς. Στην συνέχεια εφαρμόζεται στην γεωμετρία που θέλουμε να υπολογίσουμε την δόση (ασθενής, ομοίωμα κλπ.).

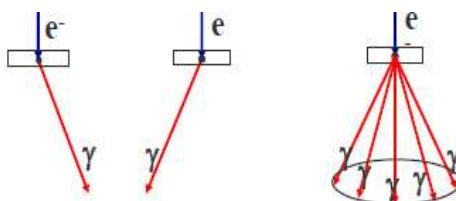
Οι ετερογένειες που υπάρχουν στην νέα γεωμετρία που ορίζουμε (διάφορες πυκνότητες υλικών με μη κανονικά σχήματα), απαιτούν να γίνει αλλαγή στο μήκος διαδρομής του φωτονίου, καθώς και τις γωνίες σκέδασης.



Σχήμα 21. Αλλαγή μήκους διαδρομής του φωτονίου ανάλογα με το υλικό.

3.2.4.4. Διαχωρισμός φωτονίων (Photon spitting)

Η τεχνική αυτή είναι ένας τρόπος για να μειώσουμε τον χρόνο υπολογισμού και να έχουμε μεγαλύτερη ακρίβεια στον τρόπο με τον οποίο εναποτίθεται η δόση σε μία δεδομένη περιοχή χωρίς να αυξήσουμε τον αριθμό των γεγονότων, το οποίο θα ήταν χρονοβόρο. Το φωτόνιο λοιπόν που εισέρχεται σε μία περιοχή, αντιγράφεται πολλές φορές, δίνοντας έτσι πολλαπλά αντίγραφα (εκδόσεις) του εαυτού του. Η διαδικασία για να είναι στατιστικά σωστή, πρέπει το στατιστικό βάρος των παραγόμενων φωτονίων W_F , μέσω της διαδικασίας του διαχωρισμού, να είναι ίση με στατιστικό βάρος W_0 του αρχικού φωτονίου. Δηλαδή $W_F = \frac{W_0}{n_{split}}$, όπου n_{split} ο αριθμός των διαχωρισμών. Έτσι φωτόνια αρχικού στατιστικού βάρους W_0 , τα οποία εισέρχονται στην περιοχή ενδιαφέροντος, αυτόματα χωρίζονται n_{split} φορές. Το κάθε ένα από τα παραγόμενα φωτόνια που έχουν πια βάρος W_F , κατανέμονται ισομερώς σε διάφορες κατευθύνσεις διατηρώντας το αρχικό τους ίχνος (Σχήμα 22).



Σχήμα 22. Αντίγραφα αρχικού φωτονίου, σε διαφορετικές διευθύνσεις.

3.2.4.5. Ρώσικη ρουλέτα (Russian Roulette)

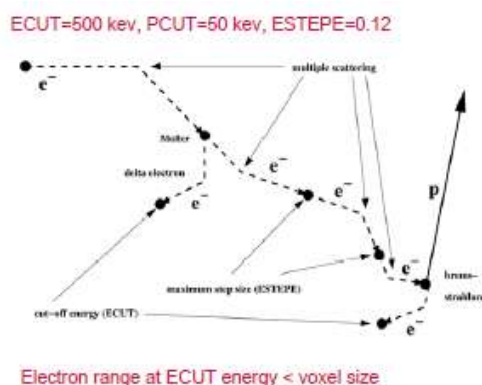
Το βάρος του κάθε σωματιδίου είναι ανάλογο με την συνεισφορά του στην τελική δόση. Εάν αυτό είναι πολύ μικρό, η συνεισφορά του στον υπολογισμό της δόσης είναι πολύ μικρή ενώ ο χρόνος υπολογισμού της διαδρομής είναι σημαντικά μεγάλος. Δηλαδή το όφελος της πληροφορίας που παίρνουμε είναι πολύ μικρό σε σχέση με τον χρόνο που χρειαζόμαστε για να την υπολογίσουμε. Χάριν όμως του στατιστικού σφάλματος, τα σωματίδια αυτά δεν μπορούμε απλά να τα αγνοήσουμε. Αντί λοιπόν αυτού, σωματίδια που έχουν πολύ μικρό βάρος τα θέτουμε στην δοκιμασία ρώσικης ρουλέτας.

Έστω λοιπόν το βάρος του σωματιδίου W . Ορίζουμε ως W_L το βάρος κατωφλίου της δοκιμασίας

Ρώσικης ρουλέτας. Εάν $W < W_L$ το σωματίδιο απορρίπτεται με βάση την προκαθορισμένη πιθανότητα επιβίωσης, P_K . Δίνεται τυχαίος αριθμός n ώστε αν $n < P_K$ το σωματίδιο απορρίπτεται. Αν $n > P_K$ το σωματίδιο επιβιώνει και το καινούριο βάρος του είναι $W' = W/P_K$. Προκειμένου να σκοτώσουμε ένα σωματίδιο και ταυτόχρονα να μην παραβιάσουμε την στατιστική ισορροπία του υπολογισμού, πρέπει να αναδιανείμουμε το στατιστικό του βάρος στα υπόλοιπα σωματίδια.

3.2.4.6. Περικοπή (Truncation)

Αναφέρεται τόσο στα ηλεκτρόνια όσο και στα σκεδαζόμενα φωτόνια. Ορίζουμε ως ενέργεια αποκοπής ηλεκτρονίων E_{CUT} , την ελάχιστη ενέργεια δευτερογενών ηλεκτρονίων και την ελάχιστη ενέργεια των ηλεκτρονίων που μπορούν να διανύσουν το μέσον. Αντίστοιχα για τα φωτόνια ορίζεται μια παράμετρος P_{CUT} που ορίζει την ενέργεια διακοπής της μεταφοράς του φωτονίου. Εάν ένα ηλεκτρόνιο ή ένα σκεδαζόμενο φωτόνιο έχει χαμηλότερη ενέργεια από την E_{CUT} ή P_{CUT} αντίστοιχα, τότε αυτό δεν θα μεταφερθεί αλλά θα απορροφηθεί τοπικά (Σχήμα 23).



Σχήμα 23. Σχηματική αναπαράσταση της λειτουργίας της ECUT και PCUT.

4. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΛΑΝΩΝ ΜΕ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Κατά καιρούς, διάφορα ραδιοβιολογικά μοντέλα πρόβλεψης της απόκρισης του όγκου-στόχου και των υγιών ιστών μετά από ακτινοβολία έχουν προταθεί για την αξιολόγηση πλάνων θεραπείας. Τα ραδιοβιολογικά αυτά μοντέλα είναι συνδυασμός μοντέλων που περιγράφουν την επιβίωση των κυττάρων (LPL μοντέλο, RCR μοντέλο, LQ μοντέλο κτλ) με μοντέλα που περιγράφουν την σχέση δόσης-απόκρισης (στατικές συναρτήσεις όπως poisson, σίγμα κ.τ.λ που εφαρμόζονται στις καμπύλες απόκρισης).

Πιο κάτω, περιγράφεται ο κώδικας EUDMODEL που χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD), των πιθανοτήτων ελέγχου της νόσου (TCP) και επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) που στηρίζεται στο γραμμικό τετράγωνο (LQ) μοντέλο επιβίωσης των κυττάρων καθώς επίσης οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτούς τους υπολογισμούς.

4.1. Εκτίμηση πλάνου θεραπείας

Στις σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές (3D-CRT, IMRT, VMAT) η εκτίμηση των πλάνων θεραπείας πραγματοποιείται συνήθως αξιολογώντας τις τρισδιάστατες κατανομές δόσης που προέρχονται από το σύστημα σχεδιασμού καθώς και τα ιστογράμματα δόσης-όγκου DVH. Από τις ισοδοσικές εκτιμάτε εάν ο στόχος παίρνει τη δόση που επιθυμούμε καθώς και εάν κάποιο κρίσιμο όργανο βρίσκεται εντός κάποιας ισοδοσικής και υπερδοσιάζεται. Επίσης, ελέγχεται η ύπαρξη θερμών ή ψυχρών σημείων. Από τα DVH εξετάζετε το ποσοστό των κρίσιμων οργάνων και του όγκου στόχου που απορροφούν συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας.

Ο Niemierko, 1997 [11] πρότεινε την Ισοδύναμη Ομοιόμορφη Δόση για να αξιολογήσει τις ανομοιογενείς κατανομές. Η λογική της EUD έγκειται στο γεγονός ότι δυο διαφορετικές κατανομές δόσης είναι ισοδύναμες εφόσον προκαλούν το ίδιο ραδιοβιολογικό αποτέλεσμα. Η EUD μπορεί να υπολογιστεί απευθείας από τις υπολογισμένες δόσεις στα σημεία του εξεταζόμενου οργάνου ή και όγκου-στόχου ή από τα DVH. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση είναι λογικό ότι για κάθε ανομοιογενή κατανομή δόσης που δίνεται σε έναν “όγκο” ενδιαφέροντος (volume of interest, VOI) για μια συγκεκριμένη κλασματοποίηση της θεραπείας, θα υπάρχει μια ομοιόμορφη κατανομή δόσης που θα δίνεται στον ίδιο αριθμό κλασμάτων-χρόνου (συνεδριών), και η οποία θα οδηγεί στο ίδιο ραδιοβιολογικό αποτέλεσμα. Θεωρητικά ένας όγκος που ακτινοβολείται αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό από ανεξάρτητα κλωνογόνα, ο θάνατος των οποίων μπορεί να περιγραφεί από την στατιστική Poisson. Η αντίδραση του στόχου (έλεγχος της νόσου ή όχι) καθορίζεται από τον εναπομείναντα αριθμό των επιζώντων κλωνογόνων. Επομένως, δυο διαφορετικές κατανομές δόσης στον στόχο είναι ισοδύναμες εφόσον οι αντίστοιχοι αριθμοί των επιζώντων κλωνογόνων είναι ίσοι. Από αυτές τις υποθέσεις προέκυψε η ιδέα της EUD.

Έτσι, “για κάθε κατανομή δόσης, η EUD είναι η δόση (σε Gy), η οποία όταν διανεμηθεί ομοιόμορφα στον στόχο θα οδηγήσει σε επιβίωση τον ίδιο αριθμό κλωνογόνων”. Με βάση την παραπάνω συλλογιστική, η EUD είναι ικανή να προσδιορίσει από μόνη της την έκβαση της ακτινοθεραπείας σε σχέση με άλλες αυστηρά δοσιμετρικές ποσότητες που συνήθως χρησιμοποιούνται.

Η σημασία της Ισοδύναμης Ομοιόμορφης Δόσης τονίζεται και από άλλους ερευνητές οι οποίοι την θεωρούν καλύτερο μέγεθος στην εκτίμηση της απόκρισης του όγκου και των οργάνων στη θεραπεία σε σχέση με τα Ιστογράμματα Δόσης-Όγκου [7,18]. Για παράδειγμα, ένας υποδοσιασμός ενός μικρού όγκου του PTV ή ένας υπερδοσιασμός κάποιου σημείου ενός OAR μπορεί να μην φανούν στα DVH's όμως θα επηρεάσουν την τιμή της EUD. Επιπλέον, η EUD μπορεί να είναι καλύτερος κλινικός δέκτης όσον αφορά στην απόκριση της θεραπείας από ότι ένα ή περισσότερα σημεία του DVH αλλά είναι ένα θέμα που χρειάζεται περαιτέρω μελέτη μιας και ακόμα η χρησιμότητα της δεν είναι εντελώς σαφής.

4.2. EUDMODEL κώδικας

Το EUDMODEL είναι ένας κώδικας γραμμένος σε Matlab (www.mathworks.com) ο οποίος επιτρέπει τον υπολογισμό της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD), της πιθανότητας ελέγχου της νόσου (TCP) και της πιθανότητας επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) βασιζόμενο στο μαθηματικό μοντέλο ισοδύναμης δόσης (EUD-model). Το μοντέλο αυτό είναι απλό αφού βασίζεται σε δύο ισότητες ενώ ταυτόχρονα είναι και πολύπλευρο αφού μπορεί να εφαρμοστεί και για τον όγκο-στόχο όπως επίσης και για τους υγιείς ιστούς.

Ο τύπος που χρησιμοποιεί είναι ο τύπος (11) που αναφέρθηκε πιο πάνω για τη γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση, gEUD:

$$gEUD = (\sum_{i=1}^N v_i d_i^a)^{1/a} \quad (11)$$

Όπου,

d_i : Η δόση στο voxel i.

N: Ο αριθμός των voxels.

v_i : Το κλάσμα που καταλαμβάνεται από το voxel i και

a: χαρακτηριστική παράμετρος για κάθε ιστό παράμετρος

Ο ίδιος τύπος χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της πιθανότητας επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) μόνο που σε αυτή την περίπτωση το TD_{50} (η δόση που απαιτείται για να πετύχει 50% έλεγχο της νόσου) ορίζεται ως η δόση ανοχής του ιστού για 50% πιθανότητα επιπλοκής μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (5 χρόνια στην παρούσα μελέτη).

Για τη συσχέτιση της δόσης με το βιολογικό αποτέλεσμα έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα αλλά ένα από τα επικρατέστερα είναι το λογιστικό μοντέλο (σιγμοειδής καμπύλη) το οποίο και χρησιμοποιείται από το EUDmodel. Η συνάρτηση αυτού του μοντέλου μπορεί να περιγραφεί πλήρως από δύο παραμέτρους. Η μια παράμετρος είναι η δόση που απαιτείται για να πετύχει 50% έλεγχο της νόσου (TD_{50}), ενώ η άλλη παράμετρος είναι η κλίση της καμπύλης απόκρισης δόσης στη δόση αυτή (γ_{50}). Στην περίπτωση αυτή ο τύπος για την πιθανότητα ελέγχου της νόσου ορίζεται ως:

$$TCP \text{ or } NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (49)$$

Το EUDMODEL αναπτύχθηκε σε γλώσσα Matlab η οποία είναι εύκολη στην κατανόησή της, είναι συμβατή με τα περισσότερα λειτουργικά συστήματα (Microsoft Windows, Linux, UNIX) και έχει διαδραστικό περιβάλλον.

Το πρόγραμμα αυτό δέχεται σαν είσοδο το DVH του κρίσιμου οργάνου ή του οργάνου-στόχου σε ποσοστιαία ή απόλυτη μορφή, την συνολική δόση ακτινοβολήσης, την δόση ανά συνεδρία, τις τιμές των παραμέτρων α , γ_{50} , TD_{50} και τον λόγο α/β . Ο λόγος α/β περιγράφει την ευαισθησία του ιστού στην κλασματοποίηση της δόσης. Για τα άμεσα αποτελέσματα των υγιών ιστών και για τους περισσότερους όγκους είναι περίπου 10 Gy και για τα απώτερα είναι περίπου 3 Gy.

Σαν έξοδο δίνει την EUD και την TCP ή NTCP ανάλογα αν πρόκειται για DVH στόχου ή κρίσιμου οργάνου αντίστοιχα.

4.3. Επιβεβαίωση υπολογισμών δόσης

Στην ακτινοθεραπεία πρέπει να γίνεται επιβεβαίωση της δόσης που δέχεται ο ασθενής και με ένα τρόπο ανεξάρτητο του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας. Δεν αρκεί να σχεδιάσουμε το τέλειο πλάνο αν αυτό δεν μπορούμε να το έχουμε στην κλινική πράξη. Στις συμβατικές θεραπείες κάτι τέτοιο είναι σχετικά απλό μιας και οι υπολογισμοί είναι εύκολοι με τη χρήση πινάκων ανάλογα με την ενέργεια της δέσμης, το μέγεθος του πεδίου, την απόσταση εστίας-δέρματος κ.α. Αντίθετα στην IMRT θεραπεία χρησιμοποιούνται πολλά πεδία ακτινοβολίας, το καθένα από τα οποία αποτελείται από πολλά υποπεδία και η επιβεβαίωσή

τους πραγματοποιείται συνήθως με πειραματικές τεχνικές χρησιμοποιώντας θαλάμους ιονισμού, film και δοσίμετρα πολυμερισμού, polymer gel – MRI. Αντίστοιχα και για τη VMAT.

Στην πράξη, το ίδιο πλάνο που θα χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία του ασθενή, εφαρμόζεται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας σε ειδικό ομοίωμα στο οποίο τοποθετούνται συστήματα δοσιμετρίας (π.χ. θάλαμοι ιονισμού, film). Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας υπολογίζει εκ νέου τη δόση ώστε να ληφθούν υπόψη γεωμετρικές διαφορές μεταξύ ασθενούς και ομοιώματος. Το πλάνο εφαρμόζεται στο ομοίωμα στο γραμμικό επιταχυντή και οι μετρηθείς πειραματικά δόσεις συγκρίνονται με τις αντίστοιχες δόσεις που υπολόγισε το σύστημα σχεδιασμού. Η δόση μετριέται στο κέντρο του όγκου και σε σημεία στα κρίσιμα όργανα με την χρήση θαλάμων ιονισμού.

4.4. Εργαλεία και τεχνικές έλεγχου ενός πλάνου θεραπείας

Η αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας γίνεται με τη χρήση αντικειμενικών κριτηρίων τα οποία προσπαθούν να συσχετίσουν το πλάνο θεραπείας με το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Τα αντικειμενικά αυτά κριτήρια στηρίζονται συνήθως σε φυσικές παραμέτρους με βάση τους υπολογισμούς του συστήματος θεραπείας. Οι φυσικές παράμετροι αφορούν τιμές δόσης (σημείου, ελάχιστη, μέση, μέγιστη) στον όγκο στόχο και τα κρίσιμα όργανα καθώς και ιστογράμματα δόσης-όγκου.

Σαν έλεγχος πλάνου θεραπείας εννοείται η σύγκριση του υπολογισμένου πλάνου από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, σε ότι αφορά την κατανομή δόσης, την συνολική δόση με την μετρούμενη κατανομή δόσης από την μετρητική διάταξη ελέγχου που διαθέτουμε. Για λόγους που θα αναλυθούν παρακάτω, η χρήση 2D διατάξεων είναι απαραίτητη. Τέτοιες διατάξεις ή συστήματα μπορεί να είναι είτε ραδιοχρωμικά φιλμ, 2D arrays με διόδους ή θαλάμους ιονισμού.

Στην συνέχεια αναφέρουμε συνοπτικά τεχνικές με τις οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν τα δεδομένα μιας τέτοιας μετρητικής διάταξης.

4.5. Έλεγχος ισοδοσιακών καμπύλων (Superimposed dose)

Μια ποιοτική μέθοδος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί, είναι η απευθείας σύγκριση των ισοδοσιακών καμπύλων που προκύπτουν από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας σε σχέση με αυτές που προκύπτουν από την μετρητική διάταξη. Απαιτείται να γίνει εκτύπωση σε μεγάλη ανάλυση του πλάνου θεραπείας καθώς και εκτύπωση των αποτελεσμάτων από το ανιχνευτικό σύστημα. Προκειμένου να γίνει αυτό θα πρέπει ο ανιχνευτής να είναι 2D. Επικαλύπτοντας τα δεδομένα μπορούμε να προσδιορίσουμε περιοχές που έχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους.

Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι μη αυτοματοποιημένη, οπότε απαιτείται αρκετός χρόνος για τη διεξαγωγή αποτελεσμάτων και μεγάλη εμπειρία από τον χρήστη. Ακόμα απαιτείται αρκετός χρόνος για την σύγκριση πολλών ισοδοσιακών, που λόγω περιορισμένων επιλογών, περιοχές με μεγάλες αποκλίσεις πιθανόν να μην μπορούν να ελεγχθούν.

Το βασικότερο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν μπορούμε να έχουμε ποσοτικοποίηση των διαφορών στις περιοχές όπου αυτές εντοπίζονται.

4.6. Έλεγχος διαφοράς δόσης (Dose difference- DD)

Προκειμένου να δοθεί η ποσοτική εκτίμηση του σφάλματος που προκύπτει από τις δυο κατανομές, απαιτείται η απευθείας σύγκριση της μετρούμενης και της υπολογισμένης κατανομής δόσης. Η πρώτη προσέγγιση έγινε από τον Van Dyk et al. [19] , όπου η κατανομής δόσης σε ένα επίπεδο χωρίζεται σε περιοχές υψηλής και χαμηλής βαθμίδος δόσης (high and low dose gradient), και σε κάθε μια από αυτές εφαρμόζεται κριτήριο αποδοχής της ταύτισης των δυο συγκρινόμενων κατανομών.

Στην περιοχή χαμηλής βαθμίδος δόσης, οι κατανομές συγκρίνονται σημείο προς σημείο, ενώ ως κριτήριο έλεγχου είναι η ποσοστιαία διαφορά δόσης των δυο σημείων, της οποίας το μέγεθος ορίζεται από τον χρήστη. Κατά τον τρόπο αυτό προκύπτει ένας χάρτης με περιοχές που δηλώνουν την ταύτιση ή όχι των δόσεων στα πλαίσια της ποσοστιαίας διαφοράς που έχει οριστεί. Στην περίπτωση που οι διαφορές υπερβαίνουν το προκαθορισμένο άνω όριο τότε η περιοχή ή σημεία καθορίζονται ως περιοχές ή σημεία μη ταύτισης των δυο κατανομών.

Στις περιοχές όπου η βαθμίδα δόσης είναι μεγάλη τότε, μια μικρή μετατόπιση στην σχετική θέση των δύο κατανομών (σαν παράδειγμα δίνεται η λάθος τοποθέτηση της μετρητικής διάταξης) μπορεί να προκαλέσει μεγάλες διαφορές δόσεις σε σημεία τα οποία είναι πάρα πολύ κοντά. Με άλλα λόγια μεταξύ κατά τα άλλα ίδιων κατανομών προκύπτει μια μεγάλη διαφορά στην δόση (όταν εξετάζεται σημείο προς σημείο). Στην περίπτωση αυτή η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη.

Ακόμα, το τεστ αυτό δίνει διαφορετικά αποτελέσματα (αντισυμμετρικά) ανάλογα με το ποια από τις δύο κατανομές χρησιμοποιείται ως κατανομή αναφοράς.

4.7. Συμφωνία σε απόσταση (Distance To Agreement -DTA)

Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της εφαρμογής της DD στις περιοχές μεγάλης βαθμίδα δόσης, όπου το αποτέλεσμα του έλεγχου μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλή συμπεράσματα, ο Van Dyk et al. [19] εισήγαγε μια νέα μέθοδο, την συμφωνία (δόσης) σε απόσταση, distance to agreement, DTA. Το αποτέλεσμα της μεθόδου εκφράζει την ελάχιστη απόσταση μεταξύ ενός συγκεκριμένου μετρούμενου σημείου της μετρητικής διάταξης και ενός σημείου του υπολογισμένου πλάνου με την ίδια δόση. Για κάθε σημείο αναφοράς ελέγχεται η υπολογιζόμενη κατανομή δόσης ώστε να βρεθεί το κοντινότερο σημείο με την ίδια δόση.

Έτσι από τον χρήστη ορίζεται μια συγκεκριμένη απόσταση (π.χ 3 mm) μέσα στην οποία θα πρέπει να αντιστοιχηθεί σημείο με την ίδια δόση. Ορίζεται λοιπόν στο επίπεδο ένας γεωμετρικός τόπος σημείων, κυκλικός δίσκος, μέσα στον οποίο θα πρέπει να βρεθεί σημείο με την ίδια δόση. Τελικά σχηματίζεται ένας χάρτης με τις περιοχές τις οποίες έχουμε ασυμβατότητα δόσης μέσα στα όρια που ορίζεται η περιοχή ελέγχου

Σε αντίθεση με το DD το DTA δεν είναι τόσο ευαίσθητο στις περιοχές με μεγάλη αλλά με χαμηλή στις βαθμίδα δόσης. Έτσι το DTA έχει νόημα εφαρμογής μόνο σε ορισμένες περιοχές του πεδίου ακτινοβολήσης.

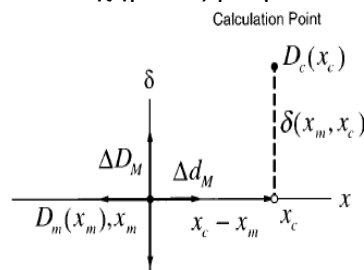
4.8. Σύνθετη μέθοδος DD και DTA

Δεδομένου ότι τα δυο παραπάνω κριτήρια αλληλοσυμπληρώνονται, κατά την διαδικασία έλεγχου του πλάνου θεραπείας μπορούν να συνδυαστούν έτσι ώστε να παρέχουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για την τελική αξιολόγηση του πλάνου. Η πρώτη προσέγγιση για να ενωθούν και οι δύο τρόποι ελέγχου σε μία σύνθετη αξιολόγηση έγινε από τον Harms et al. [20]. Κατά αυτή την μελέτη μπορούν να καθοριστούν ξεχωριστά κριτήρια DD (π.χ. 3%) και DTA (π.χ. 3 mm), όπου τουλάχιστον το ένα από τα δυο πρέπει να πληρούνται, ώστε η ταύτιση να είναι αποδεκτή σε συνάρτηση των κριτηρίων, που θέτονται από τον χρήστη.

Στη μέθοδο όπως παρουσιάζεται, ελέγχεται η υπολογισμένη δόση σε σχέση με την δόση που μετρίεται από την μετρητική μας διάταξη. Στην μαθηματική ανάλυση που ακολουθεί αφορά ένα σημείο ελέγχου. Το σημείο αυτό είναι της μετρούμενης κατανομής και ορίζεται ως σημείο αναφοράς σε σχέση με το σημείο της υπολογιζόμενης κατανομής που θέλουμε να ελέγξουμε. Ο έλεγχος αυτός επαναλαμβάνεται για όλα τα σημεία της δισδιάστατης κατανομής.

Οι άξονες x, y αναπαριστούν την σχετική θέση του σημείου της υπολογιζόμενης κατανομής, r_c σε σχέση με το σημείο αναφοράς, το οποίο τοποθετείται στην αρχή των αξόνων. Ο κάθετος άξονας, δ , αναπαριστά την διαφορά δόσης μεταξύ του σημείου αναφοράς $[D_m(r_m)]$ και του υπολογιζόμενου $[D_c(r_c)]$.

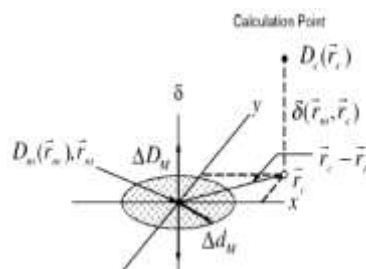
Το κριτήριο DTA, Δd_m , ορίζεται από τον δίσκο που σχηματίζεται στο επίπεδο x, y , με ακτίνα ίση με Δd_m . Εάν το σημείο από την υπολογιζόμενη κατανομή βρίσκεται μέσα στον δίσκο τότε το DTA τεστ θεωρείται επιτυχές. Η κάθετη γραμμή αντιστοιχεί στο τεστ DD. Το μήκος είναι $2\Delta d_m$. Εάν η το επίπεδο κατανομής δόσης είναι μέσα στα όρια του $2\Delta d_m$, δηλαδή $[D_c(r_m) - D_m(r_m) \leq \Delta d_m]$, τότε περνάει το τεστ DD. Στο Σχήμα 24 φαίνεται το ανάλογο του σχήματος για μια διάσταση (ένα σημείο).



Σχήμα 24. Γεωμετρική αναπαράσταση της αξιολόγησης της κατανομής δόσης για σημείο υπολογισμού με κριτήριο DD και DTA.

Η σύνθετη χρησιμοποίηση των δυο εργαλείων μπορεί να λύνει τα προβλήματα τα οποία δεν είναι διαχειρίσιμα από το καθένα ξεχωριστά αλλά δεν δίνει καμία πληροφορία για το μέγεθος της επιτυχίας ή αποτυχίας του ελέγχου. Άρα δεν επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του σφάλματος της ταύτισης των δυο κατανομών, κάνοντας έτσι δύσκολη την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων.

Στο Σχήμα 25 παρουσιάζεται ο έλεγχος για δισδιάστατη κατανομή δόσης.



Σχήμα 25. 2D γεωμετρική αναπαράσταση της αξιολόγησης της κατανομής δόσης για σημείο υπολογισμού με κριτήριο DD και DTA.

4.9. Δείκτης γ (γ index)

Το κριτήριο ελέγχου ενός πλάνου θεραπείας με τον δείκτη γ, ορίζει ένα κριτήριο αποδοχής που ταυτόχρονα λαμβάνει υπ' όψιν και το DD τεστ όσο και το DTA τεστ. Λαμβάνοντας λοιπόν τα κριτήρια για το κάθε τεστ ξεχωριστά και συνδυάζοντας τα με τον τρόπο που αναλύθηκε παραπάνω, λαμβάνουμε τελικά στον χώρο ένα γεωμετρικό τόπο σημείων, όπου χαρακτηρίζει ένα ελλειψοειδές. Οι κύριοι άξονες του ελλειψοειδούς είναι: στον άξονα δ η απόσταση $DD\ 2\Delta d_M$, όπως αυτή προκύπτει από το DD, ενώ ο δεύτερος άξονας ορίζεται από την διάμετρο του κύκλου στο επίπεδο του x, γ όπως αυτός ορίζεται από το DTA τεστ. Η μαθηματική έκφραση της επιφάνειας του ελλειψοειδούς δίνεται από τον τύπο :

$$1 = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r)}{\Delta D_M^2}} \quad (50)$$

Όπου

$$r(r_m, r) = |r - r_m|$$

Και

$$\delta(r_m, r) = D(r) - D_m(r_m)$$

είναι η διαφορά δόσης στο σημείο r_m .

Εάν οποιοδήποτε σημείο της υπολογιζόμενης κατανομής δόσης ικανοποιεί την εξίσωση (50), τότε ο υπολογισμός θεωρείται επιτυχής στο σημείο r_m . Προσδιορίζοντας κριτήρια τόσο στον άξονα δ όσο και στο επίπεδο $r_c - r_m$, επιτρέπεται μια πιο γενική σύγκριση μεταξύ των δύο κατανομών, από ότι με την σύνθετη αξιολόγηση. Η ποσότητα στο δεξιό μέλος της εξίσωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσουμε τον ποιοτικό δείκτη γ, σε κάθε σημείο του υπολογιζόμενου επιπέδου $r_c - r_m$ σε σχέση με το μετρούμενο σημείο r_m ,

$$\gamma(r_m) = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} \forall \{r_c\} \quad (51)$$

Όπου,

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}}$$

με

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m|$$

και

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m)$$

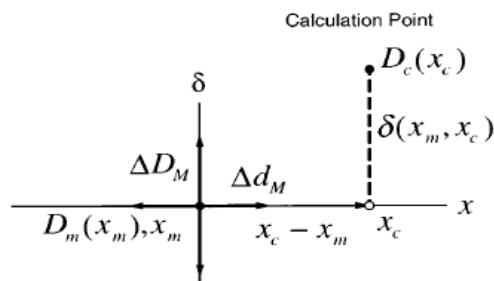
είναι η διαφορά της υπολογισμένης και της μετρούμενης διαφοράς της κατανομής της δόσης

Τα κριτήρια για την επιτυχία η αποτυχία του τεστ είναι:

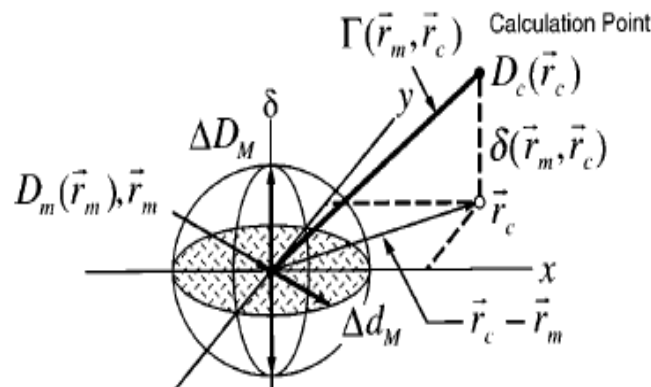
$$\gamma(r_m) \leq 1, \text{ επιτυχία υπολογισμού}$$

$$\gamma(r_m) \geq 1, \text{ αποτυχία υπολογισμού}$$

Η υπολογισμένη τιμή του δείκτη γ , είναι η μετρούμενη απόσταση μεταξύ των δυο κατανομών στον κανονικοποιημένο χώρο. Το διάνυσμα που αντιστοιχεί στο γ είναι συνάρτηση της βαθμίδας δόσης. Όσο πιο απότομη είναι τόσο περισσότερο το διάνυσμα είναι κάθετο στον άξονα της δόσης, και παράλληλο προς το επίπεδο που ορίζει τον χώρο. Όσο τείνει προς το άπειρο η βαθμίδα δόσης ο δείκτης γ γίνεται κάθετος στον άξονα δόσης ώστε γίνεται μέτρο μόνο του DTA. Αντίθετα όταν η βαθμίδα δόσης τείνει προς το μηδέν τότε ο γ γίνεται μέτρο του DD, αφού το διάνυσμα γ είναι παράλληλο με τον άξονα δόσης. Στα παρακάτω Σχήματα 26 και 27, παρουσιάζεται σχηματικά η έννοια του γ -index, για ένα σημείο και σε 2D κατανομή.



Σχήμα 26. Γεωμετρική αναπαράσταση της αξιολόγησης σημείου πλάνου θεραπείας με την χρήση του γ -index.



Σχήμα 27. 2D γεωμετρική αναπαράσταση της αξιολόγησης σημείου πλάνου θεραπείας με την χρήση του γ -index.

5. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ.

Η διασφάλιση ποιότητας (Quality Assurance) σε θεραπεία IMRT, πραγματοποιείται έτσι ώστε να πιστοποιείται ότι το πλάνο θεραπείας που προκύπτει από το TPS, μεταφέρεται σωστά και εκτελείται με ακρίβεια στο γραμμικό επιταχυντή. Η πιστοποίηση πραγματοποιείται μέσω ανεξάρτητων εξωτερικών

μετρητικών διατάξεων. Οι διατάξεις αυτές, υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία και οι τομές που λαμβάνονται μεταφέρονται στο TPS. Στην συνέχεια τα πλάνα θεραπείας που χρειάζεται να ελεγχθούν, αντιγράφονται και υπολογίζονται ξανά στις αξονικές τομές της εξωτερικής διάταξης. Στην συνέχεια η διάταξή μας ακτινοβολείται και τα αποτελέσματα των μετρήσεων που προκύπτουν συγκρίνονται με αυτά που υπολογίζονται από το TPS.

Η αξιολόγηση για την σύγκριση των μετρούμενων και των υπολογισμένων δεδομένων, γίνεται συνήθως με το κριτήριο του γ index, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Για τον λόγο αυτό η χρήση 2D διατάξεων είναι απαραίτητη. Μια τέτοια διάταξη είναι και το MatriXX (IBA Dosimetry, Bartlett, TN) (Σχήμα 28), η οποία και χρησιμοποιήθηκε για την εκτέλεση της παρούσας εργασίας.



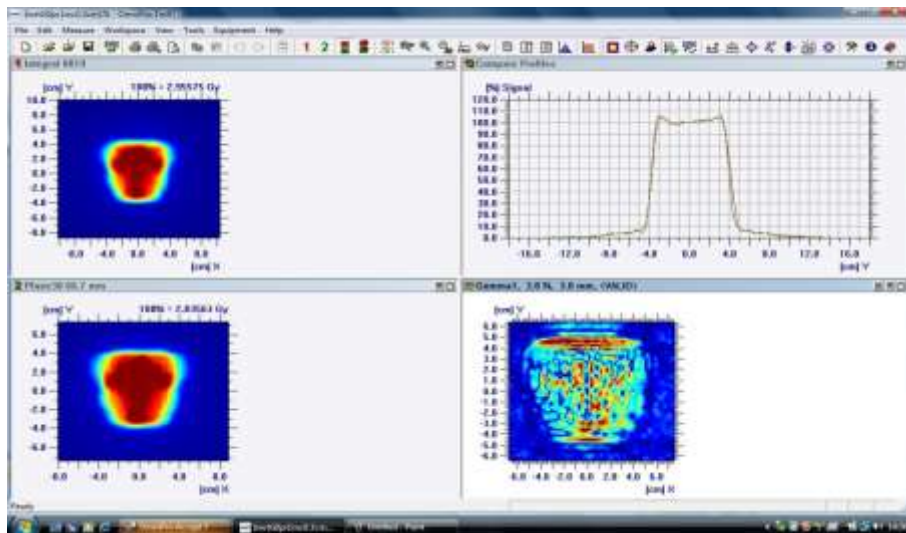
Σχήμα 28. Σύστημα MatriXX.

Το MatriXX, είναι ένας δισδιάστατος πίνακας που αποτελείται από 1024 θαλάμους ιονισμού. Κάθε θάλαμος έχει διάμετρο 4mm, ύψος 5,5mm. ο ωφέλιμος όγκος τους είναι 0.08cm^3 και η τυπική τους ευαισθησία είναι 0,42 Gy/nC. Η μεταξύ τους απόσταση (από τους κεντρικούς τους άξονες) είναι 7,5mm. Οι θάλαμοι καλύπτουν μια περιοχή $24,4 \times 24,4 \text{ cm}^2$.

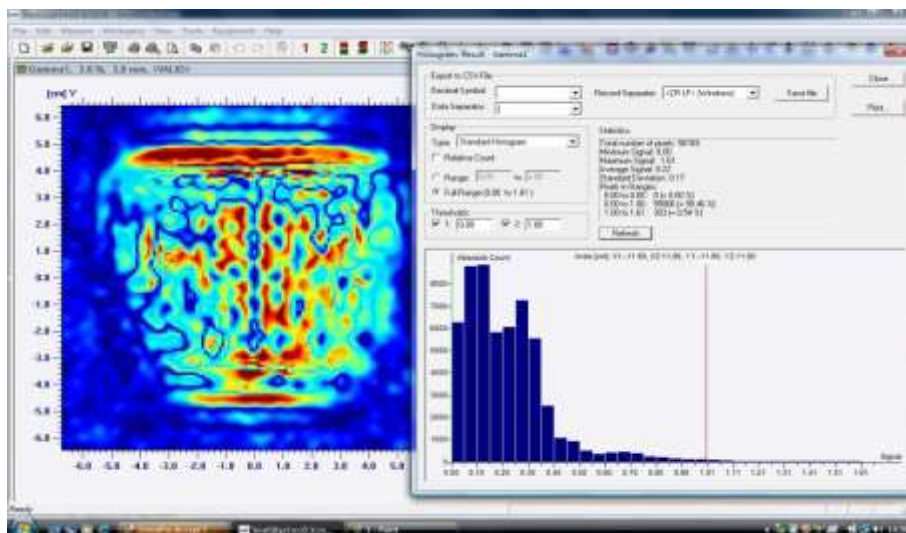
Το MatriXX μπορεί να δουλέψει με διάφορους τρόπους ανάκτησης των δεδομένων, και περιλαμβάνει τις single shot, online και movie mode. Αυτοί αναφέρονται αντίστοιχα, σε μια λήψη, σε συνεχή λήψη και λήψεις σε τακτά διαστήματα, η διάρκεια των οποίων ορίζονται από τον χρήστη, και μπορούν να φτάσουν μέχρι και 20ms. Στο movie mode, που χρησιμοποιείται συνήθως για QA, λαμβάνονται λήψεις –εικόνες οι οποίες αποθηκεύονται για περαιτέρω ανάλυση.

Το ειδικό λογισμικό πρόγραμμα του MatriXX, το IMRT omniPro, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση και σύγκριση των μετρούμενων δεδομένων σε σχέση με τους υπολογισμούς που δίνονται από το TPS. Η διαδικασία πραγματοποιείται στα παρακάτω στάδια:

- Εισαγωγή των δεδομένων από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας και των μετρούμενων δεδομένων από το MatriXX (Σχήμα 29) : Τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν τις εικόνες που προέκυψαν από την ακτινοβολή της διάταξης και από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας.
- Σύγκριση μετρούμενων και υπολογισμένων δεδομένων: Οι εικόνες που λαμβάνονται κανονικοποιούνται στο μέγιστο της δόσης. Καθορίζεται το ισόκεντρο βάση της μέγιστης δόσης. Η επιλογή της ανάλυσης του grid προσδιορίζεται και επιλέγεται ανάλογα. Στην συνέχεια γίνεται επικάλυψη των δύο εικόνων. Επιλέγεται το τεστ που υποβάλλονται οι εικόνες (DD, DTA, γ - index) καθώς και η τιμή.
- Μαθηματική ανάλυση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων (Σχήμα 30).

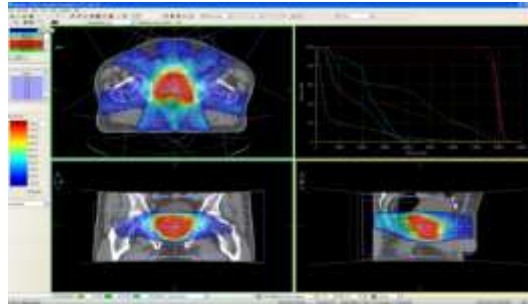


Σχήμα 29. Εισαγωγή εικόνων στο IMRT σύγκριση και ανάλυση.

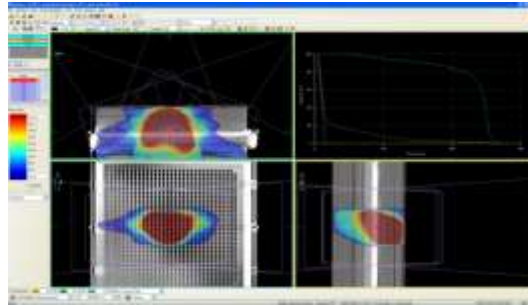


Σχήμα 30. Ανάλυση δεδομένων των δύο εικόνων και εξαγωγή του γ -index.

Το MatriXX τοποθετήθηκε ανάμεσα σε φύλλα solid water, ώστε να υπάρχει ηλεκτρονική ισορροπία και να προσεγγιστεί μια κλινική περίπτωση για θεραπεία προστάτη. Τοποθετήθηκαν 5cm πάχους solid water κάτω από το MatriXX και 5cm από πάνω. Η διάταξη τοποθετήθηκε στην τράπεζα ασθενή. Το κέντρο των θαλάμων τοποθετήθηκε στο ισόκεντρο με την χρήση των laser. Η διάταξη που είναι ίδια για όλους τους ελέγχους, υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία. Στην αξονική τομογραφία σημειώθηκε ως ισόκεντρο της διάταξης το κέντρο του MatriXX. Οι τομές έγιναν εισαγωγή στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, προκειμένου να εξαχθούν τα CT numbers, και να γίνει ο υπολογισμός της δόσης στην διάταξη αυτή. Έτσι τα πλάνα θεραπείας των ασθενών αντιγράφηκαν, και εφαρμόστηκαν στην μετρητική μας διάταξη, ενδεικτικά για την περίπτωση του καρκίνου του προστάτη φαίνονται στα Σχήματα 31,32.



Σχήμα 31. Πλάνο IMRT θεραπείας ασθενή.



Σχήμα 32. Πλάνο του ασθενή που εφαρμόζεται στο MatriXX.

Η εφαρμογή των πλάνων θεραπείας έγινε σε σταθερή γωνία gantry σε 0° (όλα τα πεδία δίνονται από σταθερή γωνία χωρίς καμία αλλαγή) αλλά και με πλήρη περιστροφή.

Έγινε υπολογισμός του δείκτη επιτυχίας του γ index χρησιμοποιώντας ως κριτήρια αποδοχής 3% στη δόση (DD) και 3 mm στην απόσταση (DTA)

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα διατριβή αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση πλάνων ακτινοθεραπείας με βάση την τεχνική VMAT, για την περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, για δύο διαφορετικά λογισμικά, το ERGO++ και το Monaco. Έπειτα πραγματοποιήθηκε σύγκριση των τεχνικών IMRT και VMAT για φυσικές και βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης για δύο διαφορετικές περιπτώσεις, τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα), για το λογισμικό Monaco.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν αξονικές τομογραφίες ασθενών με καρκίνο του προστάτη και ασθενών με καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα). Τα δεδομένα αυτά, σε μορφή DICOM, εισάχθηκαν στα αντίστοιχα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας όπου σχεδιάστηκαν τα πλάνα ακτινοθεραπείας με βάση τις τεχνικές IMRT και VMAT για τα δύο λογισμικά, το ERGO++ και το Monaco.

Σε αυτό το κεφάλαιο παρατίθενται τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, η πρόγνωση, η επιδημιολογία και τα στατιστικά για την κάθε νόσο καθώς και η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την διεξαγωγή των πλάνων θεραπείας, τα λογισμικά με τα οποία σχεδιάστηκαν τα πλάνα καθώς και οι περιορισμοί που εφαρμόστηκαν σε αυτά, αρχικά για τον καρκίνο του προστάτη κι έπειτα για τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Ακολουθεί επίσης αναλυτική περιγραφή της επεξεργασίας των ιστογραμμάτων δόσης-όγκου, προκειμένου να υπολογιστούν οι αντίστοιχες φυσικές παράμετροι για την αξιολόγηση των πλάνων και γίνεται περιγραφή των βιολογικών παραμέτρων όπως προκύπτουν από τα αντίστοιχα ακτινοβιολογικά μοντέλα.

Τα πλάνα για τον καρκίνο του προστάτη, προέκυψαν από τα συστήματα σχεδιασμού ERGO++ (1.7.4) και Monaco (version 2.03) και εφαρμόστηκαν στον γραμμικό επιταχυντή της Elekta Axesse ο οποίος έχει με ένα διαμορφωτή δέσμης Elekta (BM), ενώ τα πλάνα για τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου(ρινοφάρυγγα), προέκυψαν από το σύστημα σχεδιασμού Monaco (version 2.03) κι εφαρμόστηκαν στον γραμμικό επιταχυντή Elekta Synergy.

Οι τεχνικές IMRT και VMAT αυτές όπως περιγράφηκε πιο πάνω χρησιμοποιούν αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας, ο οποίος διαφέρει από τον συμβατικό σχεδιασμό στο γεγονός ότι καθορίζεται πρώτα με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο στόχο και στους υγιείς ιστούς ως αναφορά την δόση ακτινοβολίας που θα λάβουν, και στη συνέχεια καθορίζονται ο αριθμός των πεδίων και η χωρική κατανομή της έντασης τους που θα το επιτύχουν.

Τα πλάνα που σχεδιάστηκαν στο ERGO++ στηρίζονται σε ανατομικές δομές, ενώ τα πλάνα του Monaco TPS σε διαγράμματα ροής. Όσον αφορά την περίπτωση των πλάνων που σχεδιάστηκαν με τις τεχνικές IMRT και VMAT στο Monaco TPS χρησιμοποιήθηκαν τόσο βιολογικές όσο και φυσικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης. Αναλυτική περιγραφή ακολουθεί πιο κάτω για την κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

Η αποδοχή ενός πλάνου ακτινοθεραπείας παράλληλα με τον ποιοτικό του έλεγχο και την επιβεβαίωση της δοσιμετρίας γίνεται τόσο με φυσικά (κλινικά) κριτήρια τα οποία στηρίζονται στην κατανομή δόσης και την αξιολόγηση των ιστογραμμάτων δόσης όγκου (ποσοστό όγκου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση) τόσο για τον όγκο-στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα, όσο και με ακτινοβιολογικά κριτήρια.

Από τα ιστογράμματα δόσης-όγκου προκύπτουν πληροφορίες για τη δόση που δέχεται κάποιο ποσοστό του όγκου (Volume) του όγκου-στόχου και των κρίσιμων οργάνων. Έτσι θα προκύψουν συμπεράσματα για την ευαισθησία της κάθε τεχνικής, για τον υποδοσιασμό του όγκου αλλά και για τον υπερδοσιασμό των κρίσιμων οργάνων. Αυτό είναι πολύ σημαντικό στην αποφυγή παρενεργειών κατά την ακτινοβολήση, όσο και στη μείωση πιθανοτήτων δευτερογενούς καρκινογένεσης.

Από τα ραδιοβιολογικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν προέκυψαν οι αντίστοιχες παράμετροι για τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής, οι οποίες περιλαμβάνουν τις πιθανότητες ελέγχου της νόσου και τις πιθανότητες επιπλοκής των κρίσιμων οργάνων.

7. ΚΑΡΝΙΚΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

7.1. Παθογένεια

Πάνω από το 95% των περιπτώσεων του καρκίνου του προστάτη είναι αδеноκαρκινώματα. Από το υπόλοιπο 5%, το 90% είναι καρκίνος εκ μεταβατικού επιθηλίου, νευροενδοκρινείς όγκοι (μικροκυτταρικοί) ή σαρκώματα. Το αδеноκαρκίνωμα του προστάτη, ο πιο συχνός τύπος προστατικού καρκίνου. Οι περισσότεροι προστατικοί καρκίνοι αναπτύσσονται πολύ αργά.

Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά στον καρκίνο προστάτη, περιλαμβάνουν υπερχρωματικούς, διογκωμένους πυρήνες με έντονα διαγραφόμενους πυρηνίσκους. Η διάγνωση, στηρίζεται στη μη ανεύρεση στιβάδας βασικών κυττάρων, που φυσιολογικά υπάρχει στις περιπτώσεις υπερπλασίας, φυσιολογικών αδένων ή στις προκαρκινικές καταστάσεις.

Το Gleason Score είναι ένα σύστημα βαθμονόμησης της ιστολογικής διαφοροποίησης του προστατικού καρκίνου. Πρόκειται για το άθροισμα 2 βαθμών, εκ των οποίων καθένας κυμαίνεται μεταξύ 1-5. Ο πρώτος βαθμός (πρωτεύων), χαρακτηρίζει το συχνότερα ευρισκόμενο μοντέλο μορφολογίας και αρχιτεκτονικής των καρκινικών κυττάρων, ενώ ο δεύτερος (δευτερεύων) το δεύτερο πιο συχνό μοντέλο καρκινικών κυττάρων. Οι καλά διαφοροποιημένοι καρκίνοι, χαρακτηρίζονται από Gleason Score 2-4, οι μέτρια διαφοροποιημένοι από 5-6, ενώ οι πτωχής διαφοροποίησης από 8-10. Για Gleason Score 7, η περίπτωση (3+4) συγκαταλέγεται στους μέτρια ή (4+3) στους πτωχά διαφοροποιημένους καρκίνους, επιβεβαιώνοντας τη σημασία του πρωτεύοντος βαθμού.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη είναι η ηλικία. Ο επιπολασμός (ποσοστό των νέων διαγνώσεων καρκίνου) του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη μορφή καρκίνου. Επίσης, η πρόοδος της ηλικίας, καθώς το 75% των διαγνωσμένων περιπτώσεων αφορά άντρες άνω των 65 ετών. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου προστάτη σε ηλικία κάτω των 40 ετών είναι 1:10 000, για την ηλικία 40-59 ετών είναι 1:103 και για την ηλικιακή ομάδα 60-79 είναι 1:8.

7.2. Συμπτωματολογία

Στα πρώτα στάδια του καρκίνου του προστάτη συχνά δεν παρουσιάζονται εμφανή συμπτώματα. Γι' αυτό τον λόγο πολλές περιπτώσεις καρκίνου εντοπίζονται όταν έχουν πλέον εξαπλωθεί σε σημεία του σώματος και πέραν του προστάτη.

Όταν υπάρχουν συμπτώματα, μπορεί να περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- Συχνή ή επιτακτική ανάγκη ούρησης, διακοπτόμενη ή καθυστερημένη ροή των ούρων
- Πόνο κατά την ούρηση
- Αίμα στα ούρα
- Πόνο κατά την εκσπερμάτιση ή αίμα στο σπέρμα
- Στυτική δυσλειτουργία
- Πόνος στην περιοχή της πυέλου (λεκάνη) ή στο κάτω μέρος της πλάτης [3,4].

Η συντριπτική πλειοψηφία των προστατικών καρκίνων σε πρώιμα στάδια (ενδοπροστατική βλάβη) δεν προκαλεί καθόλου συμπτώματα, η διάγνυσή τους δε είναι τυχαία, μετά από έλεγχο του ειδικού προστατικού αντιγόνου (P.S.A.) ή από δακτυλική εξέταση ή από τα ιστοτεμάχια μιας διουρηθρικής ή διακυστικής προστατεκτομής.

Μερικοί προστατικοί καρκίνοι δίνουν άτυπα συμπτώματα προστατικής συνδρομής (συχνουρία, νυκτουρία, δυσουρία). Συμπτώματα προχωρημένου καρκίνου του προστάτη περιλαμβάνουν την αιματουρία, τα οστικά άλγη σε διάφορα μέρη του σώματος, άλγη στο υπογάστριο ή στο περίνεο κλπ.

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει κυρίως την δακτυλική εξέταση με την οποία ανακαλύπτονται ύποπτες περιοχές (σκληρά ανώδυνα οζίδια, ασαφείς περιοχές). Μπορεί επίσης να εξαλειφθεί η προστατική αύλακα και σε ορισμένες περιπτώσεις να ψηλάφονται περισσότερες της μια τέτοιες σκληρίες. Επίσης, δακτυλικά μπορεί να προσδιοριστεί η επέκταση της βλάβης στις σπερματοδόχους κύστες και στην ελάσσονα πύελο. Οι ψηλαφούμενες σκληρίες, θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τους προστατικούς λίθους και τις κοκκιωματώδεις φλεγμονές του προστάτη.

Η πιθανότητα τοπικής επέκτασης της νόσου εκτός της προστατικής κάψας, της διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων καθώς και των απομακρυσμένων μεταστάσεων αυξάνει με τον όγκο του καρκίνου και το Gleason score.

7.3. Διάγνωση

Το PSA αποτελεί την κύρια διαγνωστική εξέταση καθώς μπορεί να θέσει την υποψία καρκίνου του προστάτη σε αρχικά στάδια (σε αντίθεση με τη δακτυλική εξέταση). Ο καρκίνος του προστάτη είναι εντοπισμένος στο 50% - 60% των περιπτώσεων όταν ανιχνεύεται με τη δακτυλική εξέταση. Αντίθετα είναι εντοπισμένος στο 65 - 90% των περιπτώσεων όταν ανιχνεύεται με το PSA.

Οι παλιότερα θεωρούμενες φυσιολογικές τιμές (0-4ng/ml) σήμερα έχουν αντικατασταθεί από φυσιολογικές τιμές ανάλογα με την ηλικία καθώς το 15 – 25% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη έχει PSA < 4 ng/ml. Οι φυσιολογικές τιμές ανάλογα με την ηλικία είναι οι κάτωθι:

- 40 – 49 ετών: 2,5ng/ml
- 50 – 59 ετών: 3,5ng/ml
- 60 – 69 ετών: 4,5ng/ml
- >70 ετών: 6,5ng/ml

Πρέπει να τονιστεί ότι αυξημένες τιμές του PSA δεν σημαίνουν απαραίτητα και καρκίνο του προστάτη. Εκτός από τον καρκίνο το PSA αυξάνεται στην υπερπλασία του προστάτη, σε προστατίτιδα, μετά χειρισμούς που ασκούν πίεση στον προστάτη (μάλαξη, κυστεοσκόπηση) καθώς και μετά από βιοψία προστάτη.

Η **τριάδα** της **Δακτυλικής εκτίμησης DRE (Digital Rectal Examination)** των **PSA του ορού, του διορθικού υπερήχου** και της **βιοψίας** του προστάτη χρησιμοποιούνται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη.

7.4. Σταδιοποίηση καρκίνου προστάτη

Εφόσον τεθεί η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αυτός πρέπει να διαφοροποιηθεί προκειμένου να εκτιμηθεί η επιθετικότητά του, δηλαδή η πιθανότητα που έχει να αναπτυχθεί και να μετασταθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ο βαθμός διαφοροποίησης δίνεται από τον Παθολογοανατόμο και εκφράζει τον βαθμό που ο προστατικός καρκίνος μοιάζει με τον φυσιολογικό προστατικό ιστό. Το σύστημα διαφοροποίησης του καρκίνου του προστάτη που έχει επικρατήσει σήμερα, είναι ο Βαθμός Διαφοροποίησης κατά Gleason. Όσο μεγαλύτερος είναι βαθμός αυτός, τόσο υψηλότερη και η πιθανότητα του καρκίνου να αναπτυχθεί και να μετασταθεί γρηγορότερα στο χρόνο, και τόσο χειρότερη η πρόγνωση για τον ασθενή.

Υπάρχει ένας αριθμός επιλογών για την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη, που εξαρτάται από τον βαθμό επέκτασης της νόσου ο οποίος διαφορετικά ονομάζεται στάδιο.

Για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη χρησιμοποιείται το σύστημα TNM (2002) που παρουσιάζεται στη συνέχεια:

- ✚ T1: Όγκος μη κλινικά εμφανής (δεν ψηλαφάτε – δεν απεικονίζεται).
- ✚ T1a :Τυχαίο εύρημα μετά προστατεκτομή σε < 5% του αφαιρεθέντος ιστού.
- ✚ T1b :Τυχαίο εύρημα μετά προστατεκτομή σε > 5% του αφαιρεθέντος ιστού.
- ✚ T1c: Όγκος που ανιχνεύθηκε με βιοψία προστάτη λόγω αυξημένου PSA.
- ✚ T2: Κλινικά ψηλαφητός όγκος εντοπιζόμενος μέσα στον προστάτη.
- ✚ T2a: Ο όγκος εντοπίζεται στο μισό ή λιγότερο του ενός μόνο λοβού.
- ✚ T2b: Ο όγκος εντοπίζεται σε περισσότερο από το μισό ενός λοβού (όχι και στους δύο).
- ✚ T2c :Ο όγκος εντοπίζεται και στους 2 λοβούς.
- ✚ T3 :Κλινικά ψηλαφητός όγκος που εκτείνεται και έξω από την κάψα του προστάτη και/ή στις σπερματοδόχους κύστεις.
- ✚ T3a: Εξωκαψική επέκταση από τη μία ή και τις δύο πλευρές του προστάτη.
- ✚ T3b :Ο όγκος διηθεί τις σπερματοδόχους κύστεις.
- ✚ T4: Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί άλλα γειτονικά όργανα (εκτός από τις σπερματοδόχους κύστεις).
- ✚ T4a: Ο όγκος διηθεί τον αυχένα της κύστης, τον έξω σφιγκτήρα και/ή το ορθό.
- ✚ T4b : Ο όγκος διηθεί τον ανελκτήρα του πρωκτού ή είναι καθηλωμένος στο τοίχωμα της πυέλου.
- ✚ N0: Απουσία επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων.
- ✚ N1 : Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων.
- ✚ M0: Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.
- ✚ M1: Απομακρυσμένες μεταστάσεις (οστά, ήπαρ, πνεύμονες).
- ✚ M1a: Μεταστάσεις σε μη-επιχώριους λεμφαδένες.
- ✚ M1b: Μεταστάσεις στα οστά.
- ✚ M1c: Μεταστάσεις σε άλλες θέσεις.

7.5. Θεραπεία

Επειδή ο καρκίνος του προστάτη τείνει να αναπτύσσεται αργά, συχνά συνιστάται η απλή παρακολούθηση, που περιλαμβάνει τακτικές οργανικές εξετάσεις και μέτρηση του PSA ώστε να ελέγχεται η εξέλιξη του όγκου. Σε άλλες περιπτώσεις χρειάζεται περισσότερο επιθετική θεραπεία. Ο τακτικός έλεγχος συνήθως προτείνεται σε άνδρες 70 - 80 ετών που φαίνεται να έχουν τοπικό (εντοπισμένο) καρκίνο.

Η ολική αφαίρεση του προστάτη (ριζική προστατεκτομή) αποτελεί την πιο συχνή θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Συνήθως συμπεριλαμβάνει την αφαίρεση των κοντινών λεμφαδένων. Η καλύτερη γνώση των σημείων που σχετίζονται με την λειτουργία της στύσης και τον έλεγχο της ούρησης έχουν μειώσει σημαντικά τις πιθανότητες στυτικής δυσλειτουργίας και ακράτειας. Η εγχείρηση συνήθως συνιστάται σε άνδρες που είναι 50 με 70 ετών.

Για πιο ηλικιωμένους άνδρες ή για αυτούς που δεν μπορούν να αντέξουν την εγχείρηση συνιστάται η θεραπεία με ακτινοβολία για να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα.

Ενώ η χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματική σε άλλες μορφές καρκίνου, δεν συμβαίνει το ίδιο στον καρκίνο του προστάτη.

Σε ειδικές περιπτώσεις που ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί, η αφαίρεση των όρχεων ή η ορμονοθεραπεία μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη και επομένως να μειώσει ή να αναστείλει την περαιτέρω εξάπλωση του καρκίνου[3,4].

7.5.1. Προσεκτική Παρακολούθηση(“Watchful Waiting”)

Λόγω του ότι ο καρκίνος του προστάτη αναπτύσσεται πολύ αργά και παίρνει χρόνια για να εξαπλωθεί, ενδέχεται να μην χρειαστεί η άμεση και επιθετική θεραπεία όταν πρόκειται για ηλικιωμένους άνδρες. Για τους ασθενείς αυτούς, η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη ίσως απαιτεί τη στρατηγική της «απλής-προσεκτικής παρακολούθησης», που αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη καλής πρόγνωσης. Η στρατηγική αυτή περιλαμβάνει την διενέργεια τακτικών εξετάσεων, αλλά η θεραπεία ξεκινάει μόνο εφόσον υπάρχουν ενδείξεις ανάπτυξης όγκου.

7.5.2. Ριζική Προστατεκτομή

Ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να θεραπευτεί με την αφαίρεση του αδένου του προστάτη όταν είναι ακόμα περιορισμένος μέσα στον προστάτη. Σκοπός είναι η εκρίζωση της νόσου, με την προσπάθεια διατήρησης μετεγχειρητικά της στυτικής λειτουργίας και της εγκράτειας του ασθενούς.

Η ριζική προστατεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη και προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 10 έτη. Κατά τη ριζική προστατεκτομή, αφαιρείται ο προστάτης και οι σπερματοδόχοι κύστες.

7.5.3. Ορμονική Θεραπεία

Αντιστοιχεί στη θεραπευτική πρόταση επιλογής για τους ασθενείς όπου ο καρκίνος του προστάτη δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με οποιαδήποτε τοπική ή ριζική θεραπεία. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτου. Σκοπός της ορμονικής θεραπείας είναι να καταστείλει την παραγωγή των ανδρικών ορμονών, των ανδρογόνων, με σημαντικότερη την τεστοστερόνη. Τα ανδρογόνα παράγονται κυρίως στους όρχεις και προκαλούν την ανάπτυξη των καρκινικών προστατικών κυττάρων. Η ορμονική θεραπεία δεν θεραπεύει τον καρκίνο του προστάτη, προκαλεί όμως ελάττωση του καρκινικού όγκου και καθυστερεί την ανάπτυξή του. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η ορχεκτομή, τα LHRH ανάλογα, τα αντιανδρογόνα και τα οιστρογόνα.

Η ανδρογονική διέγερση του προστατικού καρκίνου μπορεί να ανασταλεί με τους παρακάτω τρόπους:

- Χειρουργική εκτομή των οργάνων που παράγουν ανδρογόνα (αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή)
- Διακοπή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, ώστε να ελαττωθεί η παραγωγή ανδρογόνων από τους όρχεις (οιστρογόνα, αγωνιστές LHRH, ανταγωνιστές LHRH).
- Απευθείας ανταγωνισμός της δράσης των ανδρογόνων στον ανδρογονικό υποδοχέα (αντιανδρογόνα). [3,4]

7.5.4. Βραχυθεραπεία

Η βραχυθεραπεία είναι μια μορφή ακτινοβολήσης του προστάτη που απαιτεί την τοποθέτηση ραδιενεργών εμφυτευμάτων εντός του προστάτη διαπερινεϊκά με τη βοήθεια διορθικού υπερηχογραφήματος. Η διαδικασία αυτή γίνεται υπό γενική ή περιοχική αναισθησία. Τα ραδιενεργά εμφυτεύματα είναι συνήθως από I-125 και σπανιότερα από Pd-103. Οι δόσεις που χορηγούνται είναι 160 Gy για I-125 και 120 Gy για το Pd-103.

Ενδείκνυται σε ασθενείς με όγκους καλής πρόγνωσης, όπως όγκοι κλινικά εντοπισμένοι εντός του προστάτη, $GS \leq 6$, $PSA \leq 10$ ng/ml, όγκο προστάτη $\leq 50 \text{ cm}^3$ και λίγα ερεθιστικά συμπτώματα (χαμηλό IPSS). Αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρωτίτερα σε TURP.

Μετά τη θεραπεία, συχνά είναι τα ερεθιστικού τύπου συμπτώματα από την ούρηση που συχνά φτάνουν μέχρι την επίσχεση. Η πρωκτίτιδα συμβαίνει σπανιότερα σε σχέση με την εξωτερική ακτινοβολία του προστάτη.

Στην περίπτωση της *ριζικής ακτινοθεραπείας* για όγκους εντοπισμένους στον προστάτη μπορεί να δοθεί με την εμφύτευση στον προστάτη ραδιενεργών σωματιδίων (βραχυθεραπεία). Λεπτομερώς αναφέρεται στο επόμενο κεφάλαιο.

7.5.5. Εξωτερική Ακτινοθεραπεία

Αποτελεί εναλλακτική λύση για αυτούς που δεν θέλουν ή δεν μπορούν να χειρουργηθούν. Έχει θέση στον καρκίνο του προστάτη που είναι περιορισμένος μέσα στον αδένα ή έχει επεκταθεί σε παρακείμενους ιστούς. Μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς ως αρχική θεραπεία αλλά και επικουρικά μετά από αποτυχία άλλης ριζικής θεραπείας όπως ριζική προστατεκτομή ή βραχυθεραπεία.

Στην πρώτη περίπτωση η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με εντοπισμένη αλλά και τοπικά προχωρημένη νόσο. Ειδικά σε ασθενείς με καλούς προγνωστικούς παράγοντες (PSA<10 ng/ml και GS<7) η ακτινοβολία σε δόσεις 70-72 Gy έχει εξαιρετικά αποτελέσματα. Στην περίπτωση της τοπικά προχωρημένης νόσου, εκτελείται ακτινοβολήση της ελάσσονος πυέλου παράλληλα με ορμονική θεραπεία, με χρονική συσχέτιση που ποικίλει αναλόγως του χρησιμοποιούμενου πρωτοκόλλου. Γενικά εφαρμόζεται το συμβατικό σχήμα των 1,8-2 Gy ημερησίως με συνολική δόση 70-72 Gy ή με αυστηρά σύμμορφη IMRT ή VMAT ακτινοθεραπεία έως 80 Gy.

Στην συγκεκριμένη διατριβή ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο των 76 Gy σε 38 συνεδρίες. Η θεραπεία διαρκεί 7-8 εβδομάδες, αλλά αυτό δεν μειώνει τη δραστηριότητά της λόγω του μικρού παράγοντα επαναποικισμού (repopulation) του καρκίνου του προστάτη. Παρόλα αυτά είναι πολύ μακροχρόνια (ίσως η μεγαλύτερη χρονικά) ακτινοθεραπευτική αγωγή στην ογκολογία, με επακόλουθα αποτελέσματα την επιβάρυνση των ασθενών με σχεδόν 40 επισκέψεις που συνιστούν κοινωνικό πρόβλημα, ειδικά αν μένουν μακριά από το Ακτινοθεραπευτικό κέντρο αλλά και τη μεγαλύτερη επιβάρυνση των υπηρεσιών υγείας.

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται πιο βραχύχρονα σχήματα με δόση ανά συνεδρία μεγαλύτερη της συμβατικής, δηλαδή της τάξης των 3 Gy. Αυτό έχει σαφή βιολογική βάση λόγω του χαμηλού λόγου α/β του καρκίνου. Πιο κάτω φαίνονται διάφορα πρωτόκολλα που ακολουθούνται για τον καρκίνο του προστάτη:

ΣΥΝΕΔΡΙΕΣ	ΔΟΣΗ /ΣΥΝΕΔΡΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΟΣΗ (Gy)	$\alpha/\beta=1.5$ Gy		$\alpha/\beta=1.0$ Gy		$\alpha/\beta=2.0$ Gy	
			TD (Gy)	NED (%)	TD (Gy)	NED (%)	TD (Gy)	NED (%)
33	2.00	66.00	66.00	54.60	66.00	52.80	66.00	50.90
25	2.43	60.77	68.30	58.50	69.50	62.80	68.30	58.30
20	2.83	56.60	70.20	64.40	72.30	70.00	68.40	58.40
15	3.42	51.37	72.30	69.90	75.70	77.90	69.40	62.30
10	4.44	44.37	75.30	77.10	80.40	86.00	71.40	67.40
5	6.76	33.81	79.80	85.50	87.50	94.00	74.00	74.40
36	2.00	72.00	72.00	69.20	72.00	69.40	72.00	69.10
25	2.58	64.51	75.20	77.00	77.00	80.30	73.90	73.90
20	3.00	60.00	77.10	81.00	80.00	85.40	75.00	76.70
15	3.62	54.35	79.50	85.20	83.70	90.10	76.40	79.70
10	4.69	46.85	82.80	89.60	88.80	94.30	78.30	83.40
5	7.12	35.58	87.60	94.00	96.30	97.60	81.10	87.80
39	2.00	78.00	78.00	82.60	78.00	82.50	78.00	82.20
25	2.73	68.13	82.20	88.90	84.60	90.90	80.60	86.90
20	3.16	63.28	84.30	91.20	87.80	93.60	81.70	88.60
15	3.82	57.23	86.90	93.50	91.80	95.90	83.20	90.40
10	4.92	49.23	90.30	95.70	97.20	97.80	85.20	92.40
5	7.46	37.29	95.40	97.60	105.10	99.10	88.20	94.70

Πίνακας 1. Διάφορα πρωτόκολλα που ακολουθούνται για τον καρκίνο του προστάτη.

Στην εξωτερική ακτινοβολία, επιτυχία θεωρούνται τιμές PSA κοντά στο 0.5 ng/ml ή ελάχιστη τιμή που παραμένει σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πρέπει να έχει κανείς υπόψη του ότι άμεσα μετά

την ακτινοβολία μπορεί να υπάρχει παροδική αύξηση της τιμής του PSA, η οποία μπορεί να κάνει 2-3 χρόνια να φτάσει την ελάχιστη τιμή της.

Η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και τουλάχιστον 100 χρόνια για τη θεραπεία όγκων του ουρογεννητικού συστήματος. Αντίθετα από τη ριζική προστατεκτομή, που χρησιμοποιείται η χειρουργική επέμβαση για να εκριζώσει την νόσο εξ ολοκλήρου από το σώμα, ο στόχος της θεραπείας ακτινοβολίας είναι η θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Για να επιτευχθεί αυτό, οι πολύ υψηλές δόσεις των ακτίνων Χ στοχεύουν τον προστάτη, επικεντρωμένες σε μικρές συστάδες των καρκινικών κυττάρων που αποτελούν τον καρκίνο μέσα στον προστατικό αδένα.

Ο πιο κοινός τύπος θεραπείας με ακτινοβολίες είναι η εξωτερική 3D-Conformal ακτινοθεραπεία. Με την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ένα αυτοματοποιημένο πρόγραμμα χαράζει την ακριβή θέση των προστατικών όγκων έτσι ώστε η υψηλότερη δόση της ακτινοβολίας μπορεί να φθάσει στα προστατικά καρκινικά κύτταρα. Επειδή ο προγραμματισμός θεραπείας με αυτόν τον τύπο ακτινοβολίας είναι πολύ ακριβέστερος και αποτελεσματικότερος, αφού υψηλότερες δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν με τη λιγότερη πιθανότητα να προσβάλλουν τους περιβάλλοντες ιστούς. Όσον αφορά την συμβατική εξωτερική ακτινοθεραπεία του καρκίνου του προστάτη (1.8 - 2 Gy), μία φορά την ημέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα, η χορηγούμενη δόση σχετίζεται με το στάδιο της νόσου.

Οι μελέτες σαφώς έχουν δείξει ότι η απελευθέρωση υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα. Εντούτοις, ανατομικά, ο προστάτης βρίσκεται ακριβώς δίπλα σε δύο σημαντικές εσωτερικές ανατομικές δομές: την ουροδόχο κύστη και το ορθό έντερο. Οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας σε καθένα από αυτά τα όργανα, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα ούρησης και προβλήματα εντέρων που είναι όχι μόνο απίθανο να βελτιωθούν κατά τη διάρκεια του χρόνου, αλλά που έχει αποδειχθεί ότι θα επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια του χρόνου. Για να αποφευχθούν αυτά τα προβλήματα, οι ογκολόγοι μπαίνουν στον πειρασμό να επιλέξουν την εξαπόλυση χαμηλότερων δόσεων της ακτινοβολίας - εις βάρος της μείωσης των πιθανοτήτων για θεραπεία.

Οι νέες μέθοδοι ακτινοθεραπείας που έχουν εισαχθεί, όπως η IMRT τεχνική, η VMAT τεχνική και η ελικοειδής τομογραφία (Helical Tomography) επιτυγχάνουν μεγαλύτερες δόσεις στον όγκο στόχο και μικρότερες στα κρίσιμα όργανα. Η IMRT τεχνική δίνει τη δυνατότητα τροποποίησης ή αλλαγής της έντασης των δόσεων προκειμένου να αυξηθεί η δόση στον προστάτη, με συγχρόνως χαμηλότερες δόσεις στην κύστη και τον πρωκτό. Με αυτήν την προσέγγιση, τα ποσοστά τοπικών παρενεργειών μειώνονται περαιτέρω, κρατώντας τα ποσοστά θεραπείας όσο το δυνατόν υψηλότερα.

Ανεξάρτητα από τη μορφή εξωτερικής θεραπείας ακτινοβολίας, οι συνεδρίες ακτινοθεραπείας διαρκούν συνήθως πέντε ημέρες εβδομαδιαίως για περίπου επτά ή οκτώ εβδομάδες, και γίνονται χαρακτηριστικά σε εξωτερική βάση. Με τη VMAT τεχνική το σύστημα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, επιτρέπει η ακτινοβολία να προσαρμόζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια στο σχήμα του προστάτη και να προφυλάσσονται τα κρίσιμα όργανα (ουροδόχος κύστη, έντερο).

Η χρονική περίοδος κατά την οποία χορηγείται η συνολική δόση ακτινοβολίας, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα, όσον αφορά το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, για τους περισσότερους όγκους. Η παράταση της συνολικής διάρκειας της ακτινοθεραπείας, ευνοεί την επαναπληθυσμοποίηση καρκινικών κλώνων (repopulation), με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας του τοπικού ελέγχου της νόσου.

Η ακτινοθεραπεία είναι μεν μια ανώδυνη διαδικασία, ωστόσο μπορεί να υπάρξουν κάποια προβλήματα λόγω των παρενεργειών που συνδέονται με αυτήν. Επιπλοκές μετά την ακτινοθεραπεία

υπάρχουν, και αφορούν κόπωση κυστίτιδα, μετακινική κυστίτιδα και πρωκτιτιδα, ακράτεια και στυτική δυσλειτουργία που συμβαίνουν όμως συνήθως αργότερα. Λεπτομερής ανάλυση γίνεται πιο κάτω.

Η συχνότητα παρενεργειών από την κύστη και το έντερο, σχετίζεται με τη συνολική δόση ακτινοθεραπείας, καθώς επίσης και με την έκταση της ακτινοβολούμενης περιοχής. Ο Lawton κ.α. [22], από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων μετά από την εφαρμογή εξωτερικής ακτινοθεραπείας 1000 περίπου ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, οι οποίοι συμμετείχαν σε δύο πρωτόκολλα του RTOG, έδειξαν ότι το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι παρουσίασαν σοβαρές παρενέργειες (βαθμός 3) από το έντερο, ήταν 3.3%. Νοσηρότητα βαθμού 4, επικίνδυνη για την ίδια τη ζωή του ασθενή, όπως ειλεός ή διάτρηση, παρουσιάστηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0.6%. Η τοξικότητα από την κύστη ήταν μέτρια (7.7%). Σοβαρή τοξικότητα από την κύστη (απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση), παρουσίασε ένα ποσοστό ασθενών μικρότερο του 0.5%. Ο κύριος παράγων, ο σχετιζόμενος με τις παρενέργειες, ήταν η συνολική δόση ακτινοθεραπείας (> 70 Gy). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι με δεδομένη τη μικρή συχνότητα σοβαρών παρενεργειών από την εξωτερική ακτινοθεραπεία, αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει εξαιρετική εναλλακτική λύση της ριζικής προστατεκτομής.

Στην περίπτωση της *ριζικής ακτινοθεραπείας* για όγκους εντοπισμένους στον προστάτη μπορεί να δοθεί με δυο τρόπους, είτε σαν εξωτερική ακτινοβολία, είτε με την εμφύτευση στον προστάτη ραδιενεργών σωματιδίων (βραχυθεραπεία).

Στην εξωτερική ακτινοβολία η θεραπεία δίνεται για πέντε μέρες την εβδομάδα επί 6-8 εβδομάδες, με δέσμες όπως έχουν σχεδιαστεί για ΓΕ και οι ασθενείς έρχονται σαν εξωτερικοί ασθενείς. Εάν η ακτινοθεραπεία δίνεται για να θεραπεύσει οστικές μεταστάσεις, τότε μόνο μικρός αριθμός θεραπειών είναι απαραίτητος και εφαρμόζεται τοπικά στην περιοχή της νόσου.

Μπορεί όμως να δοθεί και με τη χρησιμοποίηση ραδιενεργών πηγών όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω (βραχυθεραπεία). Αυτές οι πηγές, συνήθως 80-100 σε αριθμό, διοχετεύονται μέσα από βελόνες οι οποίες περνούν μέσα από το δέρμα, πίσω από το όσχεο και μπροστά από το ορθό, και ακολούθως στον προστάτη. Η διαδικασία εκτελείται κάτω από γενική αναισθησία του ασθενούς. Έχει το πλεονέκτημα να είναι, είτε ημερήσια θεραπεία, είτε διαδικασία με μια διανυκτέρευση. Η διαδικασία είναι σχετικά καινούρια, και οι πρώτοι ασθενείς είχαν θεραπευθεί στα τέλη του 1980. Τα αποτελέσματα της τεχνικής αυτής στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του προστάτη φαίνεται να είναι το ίδιο καλά όσο και με τη ριζική προστατεκτομή ή την εξωτερική ακτινοβολία.

Το πλεονέκτημα της ριζικής ακτινοθεραπείας είναι ότι μπορεί να θεραπεύσει τον καρκίνο του προστάτη στα αρχικά του στάδια, χωρίς να παραστεί ανάγκη μιας μεγάλης χειρουργικής επέμβασης.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να χορηγηθεί και σαν *συμπληρωματική μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία* μετά από ριζική προστατεκτομή, έχει ως στόχο να εξαλείψει τυχόν εναπομείνουσες καρκινικές εστίες στην ανατομική θέση του προστάτη και των επιχώριων λεμφαδένων.

Στόχος της συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας είναι η αύξηση του διαστήματος ελεύθερου νόσου και της επιβίωσης, γεγονός το οποίο βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση.

Οι δόσεις που χορηγούνται είναι 70-76 Gy ή δεδομένης της υποτροπής της νόσου, μετά τη χειρουργική παρέμβαση της τάξης των 60 Gy. Η πρόγνωση του πραγματικού σταδίου σε ασθενή με καρκίνο του προστάτη παίζει σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας.

Το πεδίο ακτινοβολήσης σε καρκίνους μη εντοπισμένους εντός του προστάτη, πρέπει να είναι πιο ευρύ. Το ίδιο συμβαίνει και όταν υπάρχει πιθανότητα για διήθηση και των σπερματοδόχων κύστεων.

Από τη βιοψία του προστάτη τέτοιος επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας είναι η περινευριδιακή διήθηση. Κατά συνέπεια, στην περίπτωση που υπάρχει περινευριδιακή διήθηση στη

βιοψία του προστάτη, το πεδίο ακτινοθεραπείας θα πρέπει να είναι ευρύτερο και να περιλαμβάνει και τις σπερματοδόχους κύστεις.

Πρακτικά σε ασθενείς:

I. **Χαμηλού κινδύνου** όπου δεν χρειάζεται να συμπεριληφθούν στο πεδίο ακτινοθεραπείας οι σπερματοδόχοι κύστεις.

Δόση ακτινοβολίας 70-76 Gy συνίσταται για αυτούς τους ασθενείς.

II. **Ενδιάμεσου κινδύνου** όπου θα πρέπει να συμπεριληφθούν 1 cm των σπερματοδόχων κύστεων και επιπρόσθετο όριο 5 mm περιπροστατικού ιστού.

Η συνιστώμενη δόση ακτινοβολίας είναι 75-80 Gy.

III. **Υψηλού κινδύνου** όπου θα πρέπει να συμπεριληφθούν 2 cm των σπερματοδόχων κύστεων και επιπρόσθετο όριο 5 mm περιπροστατικού ιστού.

Η συνιστώμενη δόση ακτινοβολίας είναι μεταξύ 76-80 Gy.

7.5.5.1. Επιπλοκές ακτινοθεραπείας προστάτη

Η ακτινοθεραπεία του προστάτη μπορεί να ενοχλήσει την ουροδόχο κύστη, το ορθό έντερο και τον πρωκτό. Η πλειοψηφία των ασθενών, εμφανίζει κόπωση, ήπια δυσουρία και επιτακτική ούρηση κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Οι σημαντικότερες επιπλοκές της εξωτερικής ακτινοθεραπείας είναι η διαταραχή της στυτικής λειτουργίας (35-40%), η μετακινητή κυστίτιδα, η αιματουρία, η ανάπτυξη στενωμάτων, η ακράτεια, η πρωκτίτιδα, η χρόνια διάρροια, η απόφραξη του εντέρου και το οίδημα του κάτω άκρου. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου ορθού και ουροδόχου κύστης.

Οι παρενέργειες από τη ακτινοθεραπεία είναι συνήθως περιορισμένες στους ασθενείς που παίρνουν ριζική θεραπεία. Οι περισσότερες από τις παρενέργειες ρυθμίζονται με την πάροδο του χρόνου (6-8 εβδομάδες από το τέλος της ακτινοθεραπείας), ενώ ορισμένες (σε ποσοστό 3%-6%) ίσως να επιμείνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Η διάρροια επίσης είναι μια συχνή παρενέργεια η οποία εμφανίζεται περί το τέλος της όλης σειράς της ακτινοθεραπείας (έκτη έως έβδομη εβδομάδα) και μπορεί εύκολα να ρυθμιστεί με αντιδιαρροϊκά χάπια και με τη λήψη τροφής χαμηλής περιεκτικότητας σε ίνες (τροφές με χαμηλό υπόλειμμα). Αυτές οι παρενέργειες εξαφανίζονται συνήθως τέσσερις με έξι εβδομάδες μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας και αν παρ' ελπίδα επιμένουν τότε θα πρέπει να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός.

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη είναι ότι ο κίνδυνος σεξουαλικής ανικανότητας και ακράτειας ούρων είναι σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με τη ριζική προστατεκτομή (χειρουργική επέμβαση).

Οι παρενέργειες είναι λιγότερο συχνές στους ασθενείς που θεραπεύονται με βραχυθεραπεία. Σε αυτή την ομάδα, ορισμένοι ίσως να έχουν δυσκολία στην ούρηση και να μην μπορούν να ουρήσουν καθόλου, και να χρειάζονται ουρηθρικό καθετήρα για ορισμένες εβδομάδες. Ίσως κάποιοι ασθενείς να έχουν πρόβλημα ακράτειας ούρων εάν είχε προηγηθεί διουρηθρική αφαίρεση του προστάτη.

Στις απώτερες παρενέργειες από την εφαρμογή της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, περιλαμβάνονται η ακτινική πρωκτίτιδα και κυστίτιδα, σε ποσοστό μικρότερο του 10%, καθώς επίσης η ανικανότητα, σε ένα ποσοστό, περίπου 30% των ασθενών. Αυτό το ποσοστό ωστόσο διαφοροποιείται,

ανάλογα με την ηλικία του ασθενή, αλλά και από την παρουσία αυξημένου κινδύνου αγγειακών βλαβών, όπως στην περίπτωση ασθενών πασχόντων από διαβήτη και υπέρταση.

7.5.5.2. Ακτινοθεραπεία και δευτερογενής καρκίνος

Πέραν της πολυπλοκότητας του ποιοτικού ελέγχου που οι σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας απαιτούν λόγω της πολυπλοκότητας της τρισδιάστατης κατανομής δόσης και της χρήσης μικρών πεδίων ακτινοβολίας, οι σύγχρονες τεχνικές αυτές προκαλούν δυνητικά αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου από ακτινοβόληση. Αν και υπάρχει μεγάλη στατιστική διακύμανση όσον αφορά τον κίνδυνο για καρκινογένεση μετά από ακτινοθεραπεία και επιπλέον οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει κάποιο καρκίνο, για την καταπολέμηση του οποίου ακτινοβολούνται, είναι δυνατόν να αναπτύξουν κάποιο δευτερογενή καρκίνο λόγω κάποιας γενετικής προδιάθεσης. Είναι γενικά παραδεκτό ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ενός δευτερογενή καρκίνου, λόγω της ακτινοβόλησης. Η χρήση των σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας αυξάνει θεωρητικά περαιτέρω τον κίνδυνο αυτό για δύο κυρίως λόγους. Ο πρώτος λόγος αφορά στη χρήση εκτεταμένης απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένων επαναληπτικών αξονικών τομογραφιών σε θέση θεραπείας, για την εξασφάλιση της γεωμετρικής ακρίβειας που οι τεχνικές αυτές απαιτούν. Η χρήση των συστημάτων αυτών, η οποία συμπεριλαμβάνει αξονικούς τομογράφους ενσωματωμένους στους γραμμικούς επιταχυντές (cone beam CT - CBCT), χρησιμοποιώντας τεχνολογία η οποία έχει καταστεί διαθέσιμη τα τελευταία χρόνια, εγείρει το ζήτημα της επιπλέον δόσης απεικόνισης και επομένως της αύξησης του κινδύνου εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου.

Ο δεύτερος αφορά στο γεγονός ότι για την ίδια δόση στον ασθενή ο χρόνος θεραπείας και ο αριθμός μονάδων ακτινοβόλησης (MU) είναι αυξημένος με αποτέλεσμα η δόση σε περιφερειακά όργανα (εκτός της περιοχής ακτινοβόλησης) να είναι σχετικά μεγαλύτερη. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται περαιτέρω στις σύγχρονες τεχνικές, λόγω του αυξημένου αριθμού «μονάδων παροχής ακτινοβολίας» (Monitor Units – MU) οι οποίες απαιτούνται για την επίτευξη της σχεδιασθείσας κατανομής δόσης, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δόσης σε ευαίσθητα ιστούς-όργανα εκτός της κυρίως περιοχής ακτινοβόλησης λόγω διαρρέουσας από τα διαφράγματα του γραμμικού επιταχυντή ακτινοβολίας.

Έτσι υπολογίζεται ότι η χρήση τεχνικών ακτινοβολίας διαμορφωμένης έντασης (IMRT) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου λόγω ακτινοθεραπείας κατά περίπου 0.5%, ενώ η χρήση τεχνικών στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής μπορεί να αυξήσει τη δόση μέχρι και δέκα φορές σε όργανα μακριά από την περιοχή ακτινοβόλησης.

7.6. Καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας και των οργάνων κινδύνου (target volumes and organs at risk)

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από αξονική τομογραφία (CT) από 10 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, χωρίς μεταστάσεις. Σχεδιάστηκαν όπως αναφέρεται λεπτομερώς και πιο κάτω τα κρίσιμα όργανα OARs (έντερο, ουροδόχος κύστη και οι κεφαλές των μηριαίων) για κάθε ασθενή καθώς και ο όγκος στόχος (στο CTV περιλαμβάνονται ο προστάτης και οι σπερματοδόχες κύστεις).

Πιο κάτω καθορίζονται ο όγκος-στόχος καθώς και τα κρίσιμα όργανα σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής Μονάδων Ακτινοβολιών (ICRU), ICRU-50 και ICRU-62 ως εξής :

1. Gross tumour volume (GTV)

Περιλαμβάνει τον κακοήγη όγκο, όπως αυτός φαίνεται στην κλινική εξέταση με ψηλάφηση ή ενδοσκόπηση ή όπως φαίνεται στις διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους, αξονική και μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα, PET κ.λπ.

GTV=προστάτης

2. Clinical target volume (CTV)

Περιλαμβάνει το GTV αλλά και τις πιθανές μικροσκοπικές (υποκλινικές) επεκτάσεις της νόσου.

CTV1=προστάτης+άμφω σπερματοδόχες κύστεις (SV)*

*SV=Ορίζονται ως και 2 εκ. πάνω από τον προστάτη.

3. Planning Target Volume (PTV)

Περιλαμβάνει το CTV και κάποια γεωμετρικά περιθώρια (IM + SM).

PTV1=CTV1+1cm σε όλες τις διαστάσεις, με εξαίρεση την πλευρά προς το έντερο που είναι 6mm.

Σαν PTV ορίστηκε το CTV με περιθώριο 1 cm σε όλες τις κατευθύνσεις εκτός από τη μεριά του ορθού που το περιθώριο ήταν 0.6 cm, προκειμένου να εφαρμοστεί στην πράξη η ακτινοθεραπεία.

Ορισμός ημερήσιας συνολικής δόσης ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία ολοκληρώνεται σε μια φάση με βάση το κλινικό στάδιο του ασθενούς. Η συνολική δόση ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο είναι 76 Gy σε 38 συνεδρίες (Ημερήσια δόση: 2 Gy).

4. Κρίσιμα ανατομικά όργανα (Organs at Risk-OAR)

Πρόκειται για φυσιολογικούς ιστούς των οποίων η ακτινοευαισθησία επηρεάζει το σχεδιασμό θεραπείας και το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης ακτινοβολίας. Στην περιοχή της πυέλου τα όργανα αυτά είναι το ορθό, η ουροδόχος κύστη και οι κεφαλές των μηριαίων. Η κύστη οριοθετείται από τη βάση έως τη κορυφή της και το έντερο από το δακτύλιο έως την ορθοσιγμοειδική καμπή. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία [22-24] προτείνονται δόσεις ανοχής σε συσχέτισμό με τον όγκο των οργάνων αυτών Nx: *όγκος του οργάνου (% του συνολικού όγκου) που ακτινοβολείται με δόση (Gy) μεγαλύτερη από x*. Οι δόσεις ανοχής δίνονται στον Πίνακα 5.

ΚΡΙΣΙΜΑ ΟΡΓΑΝΑ	ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ	ΟΡΘΟ	ΚΕΦΑΛΕΣ ΜΗΡΙΑΙΩΝ
	$V_{80 \text{ Gy}} \leq 15 \%$ $V_{75 \text{ Gy}} \leq 25 \%$ $V_{70 \text{ Gy}} \leq 35 \%$ $V_{65 \text{ Gy}} \leq 50 \%$ $V_{47 \text{ Gy}} \leq 53 \%$ $D_2 \% \leq 80 \text{ Gy}$	$V_{40 \text{ Gy}} \leq 84 \%$ $V_{47 \text{ Gy}} \leq 53 \%$ $V_{50 \text{ Gy}} \leq 69 \%$ $V_{60 \text{ Gy}} \leq 59 \%$ $V_{65 \text{ Gy}} \leq 48 \%$ $V_{70 \text{ Gy}} \leq 30\%$ $D_2 \% \leq 76 \text{ Gy}$	$D_{mean} \leq 52 \text{ Gy}$ $D_{max} \leq 68 \text{ Gy}$

Πίνακας 2. Δόσεις ανοχής για τα κρίσιμα όργανα κατά το σχεδιασμό τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας του προστάτη.

7.7. Υπολογισμός πλάνων ακτινοθεραπείας-Κατανομή δόσης

Πιο πάνω έγινε αναφορά στα κριτήρια ανοχής. Αυτά χρησιμοποιούνται για κάθε όργανο προκειμένου η δόση να περιορίζεται στα όρια που θέτουμε. Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας συνθέτει το ιστόγραμμα δόσης-όγκου (Dose Volume Histogram-DVH), το οποίο αποδίδει γραφικά το ποσοστό του όγκου του ιστού (φυσιολογικού ή νεοπλασματικού) που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση. Η εκτίμηση κάθε πλάνου θεραπείας γίνεται με την επισκόπηση της τρισδιάστατης κατανομής της δόσης και την εκτίμηση του DVH.

Η αποδοχή ενός πλάνου ακτινοθεραπείας παράλληλα με τον ποιοτικό του έλεγχο και την επιβεβαίωση δοσιμετρίας γίνεται με κλινικά κριτήρια τα οποία στηρίζονται στην κατανομή δόσης και την αξιολόγηση των ιστογραμμάτων δόσης όγκου (ποσοστό όγκου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση) τόσο για τον όγκο-στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα.

Ο ραδιοβιολογικός σχεδιασμός και αξιολόγηση μιας ακτινοθεραπευτικής τεχνικής με ραδιοβιολογικά κριτήρια αποσκοπεί σε ένα βήμα παραπάνω και συγκεκριμένα στην πρόβλεψη της πιθανότητας ελέγχου της νόσου (tumour control probability – TCP) και της πιθανότητας παρενεργειών στους φυσιολογικούς ιστούς-όργανα (normal tissue complication probability- NTCP) χρησιμοποιώντας την κατανομή δόσης που υπολογίζει το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας και κατάλληλα ακτινοβιολογικά μοντέλα με παραμέτρους τους που έχουν προσδιοριστεί από κλινικές μελέτες. Χρησιμοποιείται επίσης για την επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών παραμέτρων, την αξιολόγηση μιας ακτινοθεραπευτικής τεχνικής και τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ακτινοθεραπευτικών τεχνικών. Αφού γίνει ο σωστός σχεδιασμός ενός πλάνου, το επόμενο στάδιο είναι η αξιολόγησή του.

Όσον αφορά την αξιολόγηση του κλινικού αποτελέσματος μίας ακτινοθεραπευτικής εφαρμογής, δηλαδή τον έλεγχο του όγκου και τις πιθανές παρενέργειες, ολοκληρώνεται με την παρακολούθηση του ασθενούς τόσο κλινικά όσο και με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών και μεθόδων σε τακτά χρονικά διαστήματα (follow – up) συγκρίνοντας το μέγεθος του όγκου πριν και μετά την ακτινοθεραπεία. Θα πρέπει να παρακολουθείται διότι η ακτινοθεραπεία μπορεί να επιφέρει αλλαγές και σε νευροφυσιολογικές παραμέτρους.

7.8. Πλάνα Θεραπείας

Για τον σχεδιασμό των πλάνων χρησιμοποιήθηκαν δύο λογισμικά: το ERGO++ για σχεδιασμό πλάνων με τη VMAT τεχνική και το Monaco το οποίο έχει δυνατότητα IMRT καθώς και VMAT σχεδιασμού. Για κάθε ασθενή σχεδιάστηκαν 7 πλάνα θεραπείας: τρία πλάνα με την τεχνική VMAT στο ERGO++, και 4 πλάνα στο Monaco.

- **VMAT_{one arc}** : Περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή 360° (one arc) του κυλινδρικού βραχίονα με συνολικά 37 πεδία. Ανά 10°, το πεδίο προσαρμόζεται στο σχήμα του στόχου. Στα πεδία από 110°-160° και από 200°-250° προφυλάσσεται το ορθό.
- **VMAT_{one arc in front}**: Περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή 360° με συνολικά 37 πεδία (one in front). Ανά 10°, το πεδίο προσαρμόζεται στο σχήμα του στόχου. Σε όλα τα πεδία προφυλάσσεται το ορθό.
- **VMAT_{two arcs}**: Περιλαμβάνει 2 περιστροφές (two arcs) συνολικά του Γραμμικού Επιταχυντή. Η πρώτη περιστροφή, περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή 360° με συνολικά 54 πεδία. Ανά 10°, το πεδίο προσαρμόζεται στο σχήμα του στόχου. Στα πεδία αυτά, τα MLC είναι στην κατάλληλη θέση, προσαρμοσμένα πάντα στον στόχο. Η δεύτερη περιστροφή, περιλαμβάνει συνολικά 17 πεδία, στα οποία οι θέσεις των MLC είναι τέτοιες ώστε να προφυλάσσεται το ορθό.
- **IMRT_{biol}**: Περιλαμβάνει επτά δέσμες σε γωνίες 0°, 50°, 105°, 155°, 205°, 255° και 305°. Η βελτιστοποίηση πραγματοποιείται στο σύστημα σχεδιασμού Monaco με βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης
- **IMRT_{dvh}**: Αντίστοιχα με την τεχνική IMRT στο σύστημα σχεδιασμού Monaco με φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, με επτά δέσμες σε γωνίες 0°, 50°, 105°, 155°, 205°, 255° και 305°.
- **VMAT_{biol}**: Περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή χρησιμοποιώντας βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.
- **VMAT_{dvh}**: Περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή χρησιμοποιώντας φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Για τα δεδομένα από τους 10 ασθενείς με διάγνωση για καρκίνο του προστάτη για τους οποίους σχεδιαστήκαν τα πλάνα με τις τεχνικές IMRT και VMAT οι υπολογισμοί έγιναν με τον αλγόριθμο **Monte Carlo (MC)** σε πλέγμα σημείων απόστασης 3 mm μεταξύ τους και στατιστική διακύμανση 3%/control point. Αυτός ο αλγόριθμος στηρίζεται στο Photon Voxel Monte Carlo algorithm XVMC με βάση τη βιβλιογραφία για αυτά τα χαρακτηριστικά έχει καταγραφεί υψηλή ακρίβεια [25, 26].

Σαν παράμετροι ελάχιστων διαστάσεων υποπεδίων (segment) χρησιμοποιήθηκαν τα 4 cm², με ελάχιστη ροή 4 MU/ segment.

Για την αξιολόγηση-σύγκριση των τεχνικών θεραπείας αλλά και των λογισμικών που σχεδιάστηκαν, υπολογιστήκαν οι φυσικές παράμετροι που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένο ποσοστό (%) του όγκου του εκάστωτε οργάνου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση (Gy), οι δείκτες ποιότητας όλων των πλάνων θεραπείας οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη το ποσοστό του όγκου στόχου που λαμβάνει τη δόση θεραπείας σε σχέση με τον συνολικό όγκο που αυτή καταλαμβάνει καθώς και τα επίπεδα χαμηλών δόσεων σε κάθε πλάνο θεραπείας που σχετίζονται με την πιθανότητα πρόκλησης δευτερογενούς καρκίνου από ακτινοβολία.

Χρησιμοποιήθηκε επίσης το πρόγραμμα EUDMODEL, το οποίο είναι σχεδιασμένο σε περιβάλλον Matlab, για τον υπολογισμό των πιθανοτήτων TCP και NTCP ορίζοντας ως κρίσιμα όργανα το έντερο, την ουροδόχο κύστη και τις κεφαλές των μηνιαίων.

7.9. Παράμετροι-περιορισμοί σχεδιασμού πλάνων θεραπείας

Οι φυσικές παράμετροι(μέγιστη/ ελάχιστη δόση στόχου και υγιών ιστών, συντελεστής βαρύτητας) που εφαρμόστηκαν για την εξαγωγή των πλάνων θεραπείας στα λογισμικά ERGO++ παρατίθενται στον Πίνακα 6. Όσο μεγαλύτερος ο συντελεστής βαρύτητας τόσο περισσότερο το πρόγραμμα προσπαθεί να πιάσει τον στόχο που έχει τεθεί.

			ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ
ΣΤΟΧΟΣ	PTV	Ελάχιστη Δόση	75.5 Gy	6000
	PTV	Μέγιστη Δόση	81 Gy	2000
ΣΤΟΧΟΣ	CTV	Ελάχιστη Δόση	75.5 Gy	8000
	CTV	Μέγιστη Δόση	81 Gy	2000
ΚΡΙΣΙΜΟ ΟΡΓΑΝΟ	ΕΝΤΕΡΟ	V_{45Gy}	50 %	5000
	ΕΝΤΕΡΟ	V_{72Gy}	20 %	5000
ΚΡΙΣΙΜΟ ΟΡΓΑΝΟ	ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ	V_{34Gy}	50 %	3000
ΚΡΙΣΙΜΟ ΟΡΓΑΝΟ	ΚΕΦΑΛΕΣ ΜΗΡΙΑΙΩΝ	V_{35Gy}	50 %	4000
ΥΓΙΕΙΣ ΙΣΤΟΙ	ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΚΤΟΣ PTV	Μέγιστη Δόση	50 Gy	4000

Πίνακας 3. Φυσικοί περιορισμοί που εφαρμόστηκαν για την εξαγωγή VMAT πλάνων θεραπείας στο λογισμικό ERGO++.

Στον Πίνακα 7, παρατίθενται οι βιολογικές και φυσικές συναρτήσεις κόστους με τις τιμές που λαμβάνουν καθώς επίσης και το κατώφλι πέραν από το οποίο εφαρμόζονται (σε όσες υπάρχει κατώφλι) για τον σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας με τις τεχνικές VMAT και IMRT στο λογισμικό Monaco.

ΟΡΓΑΝΟ-ΔΟΜΗ	ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ	ΤΙΜΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ	ΚΑΤΩΦΛΙ (cGy)	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ				
PTV	EUD prescription	7600 cGy		
	- <i>cell sensitivity</i>	0.5		
	Quadratic Overdose	100 cGy	7800	
ΕΝΤΕΡΟ	EUD	6000 cGy		
	- <i>Power Law Exponent</i>	12		
	EUD	5000 cGy		
	- <i>Power Law Exponent</i>	8		
	EUD	7300 cGy		Voxel optimization
	- <i>Power Law Exponent</i>	20		
ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ	EUD	6000 cGy		Voxel optimization
	- <i>Power Law Exponent</i>	8		
ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΚΤΟΣ PTV	Quadratic Overdose	50 cGy	4500	Shrink margin: 1 cm
	Quadratic Overdose	40 cGy	7000	Shrink margin: 0.5 cm
ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ				
PTV	EUD prescription	7600 cGy		
	Quadratic Overdose	150 cGy	7800	
ΕΝΤΕΡΟ	Overdose DVH	3%	7600	Voxel optimization
	Overdose DVH	30%	6000	Voxel optimization
	Overdose DVH	50%	4000	Voxel optimization
ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ	Overdose DVH	60%	4000	Voxel optimization
	Overdose DVH	40%	6000	Voxel optimization
ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΚΤΟΣ PTV	Quadratic Overdose	50 cGy	4500	Shrink margin: 1 cm
	Quadratic Overdose	40 cGy	7000	Shrink margin: 0.5 cm

Πίνακας 4. Βιολογικές και φυσικές συναρτήσεις κόστους με τις παραμέτρους που εφαρμόστηκαν για την εξαγωγή VMAT και IMRT πλάνων θεραπείας στο λογισμικό Monaco.

7.10. Εργαλεία αξιολόγησης πλάνων θεραπείας με ραδιοβιολογικά μοντέλα

Για την αξιολόγηση πλάνων θεραπείας, έχουν προταθεί διάφορα ραδιοβιολογικά πρόβλεψης της απόκρισης του όγκου-στόχου και των υγιών ιστών μετά από ακτινοβολία. Αυτά μοντέλα είναι συνδυασμός μοντέλων που περιγράφουν την επιβίωση των κυττάρων (LPL μοντέλο, RCR μοντέλο, LQ μοντέλο κτλ) με μοντέλα που περιγράφουν την σχέση δόσης-απόκρισης (στατικές συναρτήσεις όπως poisson, σίγμα κτλ που εφαρμόζονται στις καμπύλες απόκρισης). Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε ο κώδικας EUDMODEL που για την εξαγωγή της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD), των πιθανοτήτων ελέγχου της νόσου (TCP) και της επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) που στηρίζεται στο γραμμικό τετραγωνικό (LQ) μοντέλο επιβίωσης των κυττάρων. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτούς τους υπολογισμούς αναλύονται πιο κάτω.

7.11. Παράμετροι EUDMODEL κώδικα

Όπως αναφέρθηκε και στην παραπάνω παράγραφο, το πρόγραμμα EUDMODEL λαμβάνει σαν είσοδο τα ιστογράμματα δόσης-όγκου τα οποία έχουν σχεδιαστεί στα λογισμικά ERGO++ και Monaco, και

υπολογίζει την EUD, την πιθανότητα ελέγχου της νόσου (TCP) αλλά και την πιθανότητα επιπλοκής των παρακείμενων κρίσιμων οργάνων (NTCP). Για να γίνουν αυτοί οι υπολογισμοί πρέπει να οριστούν και κάποιες παράμετροι.

Οι παράμετροι αυτοί είναι οι ίδιοι και για τον όγκο στόχο αλλά και για τα κρίσιμα όργανα, αλλά λαμβάνουν διαφορετικές τιμές ανάλογα με την περίπτωση. Εκτός από τη συνολική δόση ακτινοβολήσης και τη δόση ανά συνεδρία που είναι καθορισμένα από το πλάνο θεραπείας στο πρόγραμμα ορίζονται και οι εξής παράμετροι: α , γ_{50} , TD_{50} και ο λόγος α/β . Οι τιμές αυτές ορίστηκαν βασιζόμενοι στη βιβλιογραφία και παρουσιάζονται στον πίνακα 8 που ακολουθεί.

Στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, για το όργανο-στόχο, οι τιμές για τη δόση που μειώνει τον όγκο στο μισό (TD_{50}) και για την παράμετρο γ_{50} προέρχονται από την εργασία των Levegrun κ.α. (2002) [25]. Στην εργασία αυτή, τα φαινομενολογικά μοντέλα υπολογισμού του TCP (logistic regression models) εφαρμόστηκαν στα αποτελέσματα των βιοψιών μετά από 3D ακτινοβολήση ώστε αν ποσοτικοποιηθεί η σχέση δόσης-απόκρισης στον καρκίνο του προστάτη. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων αφορούν συνολικά τους όγκους αλλά επίσης διαχωρίζονται και με βάση το στάδιο της νόσου. Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκαν οι παράμετροι για καρκίνο προστάτη χαμηλού σταδίου (<T2). Ο λόγος α/β για το PTV και CTV του προστάτη επιλέχθηκε βάσει της εργασίας των Hoffman κ.α. (2003) [26] ενώ η τιμή της παραμέτρου α είναι η ίδια που χρησιμοποιήθηκε από τους Wu κ.α. (2002) [27] για την βελτιστοποίηση IMRT πλάνων προστάτη με βιολογικές παραμέτρους.

Για το έντερο η TD_{50} ορίστηκε σύμφωνα με την εργασία των Enami κ.α. (1991) [28] οι οποίοι διεξήγαγαν μια εκτενή μελέτη στη μέχρι τότε βιβλιογραφία και παρουσιάζει συνοπτικά τα αποτελέσματα για τη δόση ανοχής των υγιών ιστών. Πάνω στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έχουν βασιστεί πολλές εργασίες για την πιθανότητα επιπλοκής της νόσου. Ο λόγος α/β επιλέχθηκε επίσης όπως στην εργασία των Hoffman κ.α. (2003) [26] όπως και στο PTV ενώ η παράμετρος γ_{50} ορίστηκε σύμφωνα με την προτεινόμενη τιμή του προγράμματος. Η παράμετρος α ορίστηκε ως ένας μεγάλος θετικός αριθμός αφού τείνει περισσότερο με σειριακό παρά με παράλληλο όργανο οπότε μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέγιστη δόση που λαμβάνει το όργανο αυτό.

Για την ουροδόχο κύστη, η TD_{50} ορίστηκε σύμφωνα με τους Enami κ.α. (1991) [28], η γ_{50} σύμφωνα με τους Hoffman κ.α. (2003) [26], ο λόγος α/β σύμφωνα με τον Kehwar et al (2005) [29], ενώ η παράμετρος α σύμφωνα με τους Basu κ.α. (2009) [30].

Για τις κεφαλές των μηριαίων, οι γ_{50} , TD_{50} και ο λόγος α/β ορίστηκαν σύμφωνα με τους Hoffman κ.α. (2003) [26], ενώ η παράμετρος α ορίστηκε σύμφωνα με τους Burman κ.α. (1991) [31].

Στο πρόγραμμα χρησιμοποιήθηκε επίσης σταθερή χορηγούμενη δόση 76 Gy σε 38 συνεδρίες.

	ΟΓΚΟΣ-ΣΤΟΧΟΣ	ΕΝΤΕΡΟ	ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ	ΚΕΦΑΛΕΣ ΜΗΡΙΑΙΩΝ
Δόση (Gy/fr)	2	2	2	2
α	-10	10	2	4
γ_{50}	4	4	3	2,7
$TD_{50}(Gy)$	68,6	80	80	65
α/β	10	3	6	3

Πίνακας 5. Βιολογικές παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των TCP και NTCP.

Τα αποτελέσματα του EUDMODEL για τις πιθανότητες ελέγχου της νόσου (TCP) και επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) και της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD) μαζί με τα αποτελέσματα για τις

φυσικές παραμέτρους για IMRT και VMAT τεχνικές με τα λογισμικά ERGO++ και Monaco, προκειμένου να γίνει αξιολόγηση των πλάνων όταν η χορηγούμενη δόση είναι 76 Gy παρουσιάζονται πιο κάτω.

7.12. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε στο SPSS program (version 21, SPSS, Chicago, IL)εφαρμόζοντας το μη-παραμετρικό στατιστικό Wilcoxon-test δύο κατευθύνσεων (two-sided rank sum test).

Επιλέχθηκε το συγκεκριμένο test διότι για να εφαρμοστεί δεν έχει περιορισμό στο πλήθος και στην κατανομή του δείγματος. Η μηδενική υπόθεση αυτού του test είναι «Οι κατανομές των δύο πληθυσμών δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά», ορίζοντας ως επίπεδο σημαντικότητας το 5%. Η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται όταν η τιμή $-p$ είναι μικρότερη από το 0.05 και όσο μικρότερη τιμή παίρνει τόσο λιγότερο πιθανό είναι να αληθεύει η μηδενική υπόθεση.

8. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ-ΤΡΑΧΗΛΟΥ-ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ

8.1. Παθογένεια

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου προέρχεται από τους βλεννογόνους της κεφαλής και του τραχήλου (λαιμός). Ιστολογικά είναι συνήθως καρκίνος από πλακώδη κύτταρα. Εμφανίζεται στα χείλια, στη στοματική κοιλότητα, στους σιελογόνους αδένες, στη ρινική κοιλότητα ,στα ιγμόρεια, στον φάρυγγα (ρινοφάρυγγα, οροφάρυγγα, υποφάρυγγα) και στο λάρυγγα. Οι καρκίνοι αυτοί αποτελούν το 3-5% όλων των καρκίνων και είναι συχνότεροι σε άτομα άνω των 50 ετών.

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν ιοί όπως ο HPV (ιός των κονδυλωμάτων) και ο EBV (λοιμώδη μονοκυρήνωση) καθώς και η χρήση καπνού σε οποιαδήποτε μορφή και η κατάχρηση οινόπνευματων ποτών (σε συνδυασμό με κάπνισμα). Σε μη καπνιστές και στους μη πότες οι καρκίνοι αυτοί είναι σχεδόν άγνωστοι. Τα τελευταία χρόνια όμως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση κατέχει την πρώτη θέση.

Οι συχνότερες περιοχές εμφάνισης καρκίνου της κεφαλής και τραχήλου είναι η στοματική κοιλότητα 43%, φάρυγγας 44% και λάρυγγας 24%.

8.2. Συμπτωματολογία

Τα συχνότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονόλαιμο που δεν υποχωρεί, δυσκολία στην κατάποση και αλλαγή στη φωνή ή στην ακοή. Στην εξέταση μπορεί να παρατηρηθούν μια πληγή στο στόμα που δεν κλείνει και επίμονη διόγκωση των λεμφαδένων του τραχήλου.

8.3. Διάγνωση

Οι διαγνωστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν:

- Κλινική εξέταση από ΩΡΛ

- Ενδοσκόπηση
- Εξετάσεις αίματος
- Ακτινογραφίες
- Αξονική τομογραφία
- Μαγνητική τομογραφία
- PET-Scan

Η διάγνωση συγκεκριμένα γίνεται με CT τραχήλου, MRI Τραχήλου & Α/α θώρακος. Σε θετικούς λεμφαδένες, υποφαρυγγικό καρκίνωμα και ρινοφαρυγγικό γίνεται επίσης και CT κοιλίας και PET-SCAN. Τέλος η βιοψία καθορίζει τη διάγνωση.

Κλινικές εκδηλώσεις του καρκίνου κεφαλής τραχήλου

Στον καρκίνο λάρυγγα και υποφάρυγγα, το βράγχος φωνής, η δυσκαταποσία και η ωτίτιδα μιας πλευράς είναι συχνές εκδηλώσεις. Εξάπλωση του καρκίνου σε γλωτιδικό καρκίνο λάρυγγα δε γίνεται, διότι η γλωτίδα δεν έχει λεμφαγγεία.

Απομακρυσμένες μεταστάσεις δίνουν μόνο ο ρινοφαρυγγικός και ο υποφαρυγγικός καρκίνος.

Σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου των παραρινίων προσβάλλονται τα 3ο (Κοινό Κινητικό), το 4ο (Τροχλιακό) και το 6ο (Απαγωγό) κρανιακά νεύρα.

Σημασία επίσης έχει και η τοποθεσία των λεμφαδένων που είναι διογκωμένοι. Οι λεμφαδένες χαρτογραφούνται στα επίπεδα I-V. Ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα προσβάλλει τους λεμφαδένες στα επίπεδα II και V. Ο καρκίνος του στόματος προσβάλλει τους λεμφαδένες επιπέδου I, ο καρκίνος του λάρυγγα αυτούς στο επίπεδο II και III. Όταν εμπλέκονται οι λεμφαδένες η θεραπευσιμότητα μειώνεται στο 50%.

8.4. Σταδιοποίηση καρκίνου κεφαλής τραχήλου

Για τη σταδιοποίηση του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου χρησιμοποιείται το σύστημα TNM που εκφράζει την ανατομική έκταση της νόσου και βασίζεται στον προσδιορισμό τριών συνιστωσών:

1. Την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου(T-Tumor)
2. Την απουσία ή παρουσία λεμφαδενικών προσβολών και τον βαθμό προσβολών των περιοχικών λεμφαδένων (N-Nodes)
3. Την απουσία ή παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων(M-Metastasis).

Η χρήση των αριθμητικών προθεμάτων στους δείκτες TNM δείχνει την προϊούσα επέκταση της νόσου:

T0,T1,T2,T3,T4,N0,N1,N2,N3,M0, M1.

❖ ΟΓΚΟΣ

- Ρινοφάρυγγας

- ✚ T1: ρινοφάρυγγας.
- ✚ T2: μαλακοί ιστοί.
- ✚ T2α: ρινικός στοματοφάρυγγας.
- ✚ T2β: φάρυγγας.
- ✚ T3: Οστά ή παραρίνια.
- ✚ T4: ενδοκρανιακή επέκταση.

- Στοματοφάρυγγας

- ✚ T1: μικρότερος από 2 cm.
- ✚ T2: 2-4 cm.
- ✚ T3: μεγαλύτερος από 4 cm.
- ✚ T4α: λάρυγγας-γλώσσα.
- ✚ T4β: βάση κρανίου.

- Υποφάρυγγας

- ✚ T1: Προσβολή της μιας μεριάς στον υποφάρυγγα, μικρότερος από 2 cm.
- ✚ T2: Προσβολή και στις 2 μεριές του υποφάρυγγα, 2-4 cm.
- ✚ T3: Μεγαλύτερος από 4 cm του λάρυγγα.
- ✚ T4: Προσβολή ιστών γύρω από τον λάρυγγα.

❖ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

- Ρινοφάρυγγας

- ✚ N1: Μονόπλευρα σε απόσταση μικρότερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N2: Αμφοτερόπλευρα σε απόσταση μικρότερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N3: Απόσταση μεγαλύτερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N3α: Απόσταση μεγαλύτερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N3β: Προσβολή υπερκλείδιων λεμφαδένων

- Στοματοφάρυγγας-Υποφάρυγγας

- ✚ N1: Μονόπλευρα σε απόσταση μικρότερη των 3 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N2: Μονόπλευρα σε απόσταση των 3-6 cm προς υπερκλείδιους ή πολλοί ομόπλευροι σε απόσταση μικρότερη των 6 cm ή αμφοτερόπλευρα σε απόσταση μικρότερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N2α: Ένας των 3-6 cm.
- ✚ N2b: Πολλοί ομόπλευροι σε απόσταση μικρότερη των 6 cm.
- ✚ N3β: Προσβολή υπερκλείδιων λεμφαδένων.
- ✚ N2c: Αμφοτερόπλευροι σε απόσταση μικρότερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.
- ✚ N3: Λεμφαδένες σε απόσταση μεγαλύτερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.

❖ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

- ✚ Mx: Δεν είναι γνωστό αν υπάρχουν μεταστάσεις.
- ✚ M0: Δεν υπάρχουν μεταστάσεις.
- ✚ M1: Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

❖ Σταδιοποίηση

✚ 0: Tis NO MO

✚ I: T1NOMO

✚ II: T2NOMO

✚ III: T1-3N1MO, T3NOMO

✚ IVA: T4aN0-2MO, T1-3N2MO (προχωρημένη χειρουργήσιμη νόσος)

✚ IVB: Any TN3MO, T4banyNMO (προχωρημένη μη χειρουργήσιμη νόσος)

✚ IVC: AnyTanyNM1 (απομακρυσμένες μεταστάσεις)

8.5. Θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί διάφορες στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου. Οι καινοτόμες αυτές θεραπείες στοχεύουν τα ελαττωματικά γονίδια ή τις ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις πρωτεϊνών σε συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα της κεφαλής και του τραχήλου, που συμβάλλουν στην αύξηση και την ανάπτυξη του καρκίνου.

Οι δυνατότητες για θεραπεία περιλαμβάνουν χειρουργείο, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία με κλασσικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα και νεώτερους στοχευμένους παράγοντες. Μερικές φορές προτιμάται ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία ώστε εάν αυτό είναι δυνατό να αποφευχθεί μία ακρωτηριαστική επέμβαση όπως η λαρυγγεκτομή.

Απαιτείται να μην γίνει ανεπαρκής θεραπεία της νόσου γιατί είναι θεραπεύσιμη νόσος.

Σε στάδια I,II,III που οι όγκοι είναι μικροί η θεραπεία μπορεί να είναι χειρουργείο ή ακτινοβολία ή χειρουργείο και ακτινοβολία και η θεραπεία κυμαίνεται από 50-100%. Από τη μια μεριά το χειρουργείο μπορεί να αφήσει κάποια δυσλειτουργία, από την άλλη η ακτινοθεραπεία έχει μεγάλη διάρκεια περίπου 6 εβδομάδες. Σε όγκους T3-T4N2-3 ή στάδιο IV γίνεται είτε χειρουργείο και ακτινοβολία, είτε ακτινοβολία μόνο, είτε χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Αυτό κυρίως σε χειρουργήσιμους προχωρημένους καρκίνους λάρυγγα και υποφάρυγγα για την αποφυγή της ολικής λαρυγγεκτομής. Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου πρέπει και έχει όλα τα περιθώρια να είναι ιάσιμος.

8.5.1. Χειρουργική εξαίρεση στον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα)

Αρχές της χειρουργικής εξαίρεσης:

- Το χειρουργείο πρέπει να εξασφαλίζει τη λειτουργία του οργάνου.
- Τα χειρουργικά όρια δεν πρέπει να έχουν μεγάλες βλάβες και το να γίνεται με μοναδικό σκοπό την ίαση.
- Γίνεται λεμφαδενικός καθαρισμός 5 επιπέδων με σκοπό τη θεραπεία ενώ εκλεκτικός καθαρισμός για βελτίωση της σταδιοποίησης.
- Το χειρουργείο αντενδείκνυται σε επέκταση του όγκου στη βάση κρανίου, σε σπόνδυλους, στη διήθηση των καρωτίδων και σε διήθηση του δέρματος.

- Σε μετάλλαξη του p53 υπάρχει κίνδυνος υποτροπής.
- Πάντα διατηρείται ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς, οι έσω σφαγίτιδες και το παραπληρωματικό νεύρο.

8.5.2. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία γίνεται σε μεταστατική νόσο (TanyNanyM1).

Επίσης, προεγχειρητική χημειοθεραπεία γίνεται μόνο σε ανεγχείρητη νόσο, σε πρωτόκολλο διατήρησης του οργάνου, όπως του λάρυγγα ενώ συμπληρωματική χημειοθεραπεία γίνεται σε καρκίνο ρινοφάρυγγα μετά την εφαρμογή σύγχρονης χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας (Platina-5FU).

Σε συνδιασμό, σύγχρονη χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία γίνεται είτε προεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά σε τοπικά προχωρημένη νόσο, σταδίου III, IVA,IVB και σε διατήρηση του λάρυγγα. Συγκεκριμένα μετεγχειρητικά γίνεται σε υπολειμματική νόσο, σε αδеноκαρκίνωμα grade 3, σε λεμφαδενική μεταστατική διήθηση και σε διήθηση λεμφαγγείων και νεύρων.

8.5.3. Ακτινοθεραπεία σε καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα)

Η ακτινοθεραπεία στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου γίνεται ανάλογα με το στάδιο της εκάστωτε μορφής. Η θεραπευτική δόση της ακτινοβολίας είναι 70 Gy. Μπορεί όμως να χορηγηθεί και μετεγχειρητικά με δόση 57-60 Gy (60 σε ολική αφαίρεση νόσου κι 70 σε εναπομένουσα νόσο ή και προεγχειρητικά με δόση 50 Gy.

Λόγω των παρενεργειών της ακτινοθεραπείας, πρέπει να προστατεύεται ο νωτιαίος μυελός, γιατί υπάρχει κίνδυνος μυελοπάθειας. Πιθανές επιπλοκές είναι επίσης η βλεννογονίτιδα, το οίδημα, η ξηροστομία, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Lhermitt's όπου η κάμψη του αυχένα σε ασθενείς παράγει ηλεκτρικό σοκ που επεκτείνεται στην σπονδυλική στήλη και στα άκρα κα, η ίνωση καθώς και η νέκρωση της γνάθου.

Οι IMRT και VMAT τεχνικές σε σχέση με την 3D-CONFORMAL τεχνική παρουσίασαν, σύμφωνα με μελέτες, καλύτερο καταμερισμό δόσης στον πρωτοπαθή όγκο και καλύτερη κατανομή δόσης στα υγιή όργανα, που πρέπει να προστατευθούν. Αυτό συμβαίνει γιατί με τις νέες τεχνικές η απαιτούμενη ακτινοθεραπευτική δόση χορηγείται με τη χρήση πολλών ομάδων δεσμών ακτινοβολίας από διαφορετικές πόρτες εισόδου.

Οι νέες τεχνικές IMRT και V-MAT στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία οδηγούν σε καλύτερη στοχοποίηση και ψηλότερη δόση στον όγκο στόχο με αποτέλεσμα ο ασθενής να έχει καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Επίσης στον ίδιο χρόνο προστατεύονται καλύτερα οι υγιείς ιστοί πράγμα που διασφαλίζει μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

Στη συνέχεια περιγράφεται η διαδικασία για τον σχεδιασμό του όγκου προς ακτινοβολήση αλλά και των κρίσιμων οργάνων τα οποία προφυλάσσονται, καθώς και ο σχεδιασμός των πλάνων με τις τεχνικές IMRT και VMAT για ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

8.6. Επιλογή ασθενών

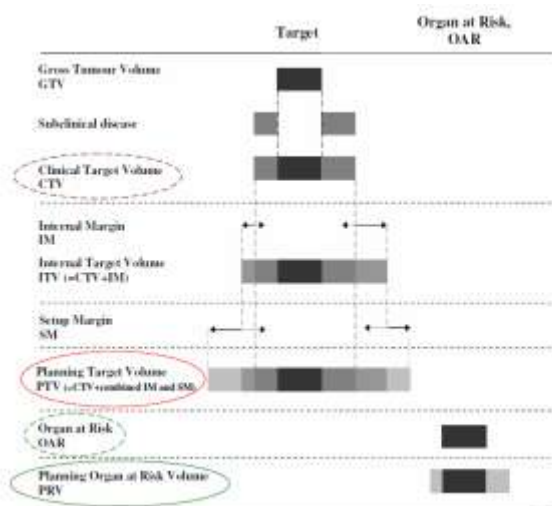
Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από αξονική τομογραφία (CT) από τους 10 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα), με επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες, χωρίς μεταστάσεις και αντίστοιχα δεδομένα από ασθενείς χωρίς επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες. Σχεδιάστηκαν όπως αναφέρεται λεπτομερώς και πιο κάτω τα κρίσιμα όργανα OARs (εγκεφαλικό στέλεχος, νωτιαίος μυελός, παρωτίδες, γνάθος) για κάθε ασθενή καθώς και ο όγκος στόχος.

Για τον σχεδιασμό των πλάνων χρησιμοποιήθηκε το Monaco το οποίο έχει δυνατότητα IMRT καθώς και VMAT σχεδιασμού.

Για κάθε ασθενή σχεδιάστηκαν 4 πλάνα θεραπείας στο Monaco χρησιμοποιώντας φυσικές και βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

8.7. Καθορισμός των περιοχών ακτινοθεραπείας και των οργάνων κινδύνου (target volumes and organs at risk)

Στο κεφάλαιο που ακολουθεί περιγράφονται ο όγκος-στόχος και τα κρίσιμα όργανα για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής Μονάδων Ακτινοβολιών (ICRU), ICRU-50, 62 και ICRU-71 (Σχήμα 34):



Σχήμα 34. Καθορισμός κλινικών δομών προς ακτινοβολήση με βάση το ICRU-62.

1. Gross tumour volume (GTV)

Περιλαμβάνει τον κακοήγη όγκο, όπως αυτός φαίνεται στην κλινική εξέταση με ψηλάφηση ή ενδοσκόπηση ή όπως φαίνεται στις διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους, αξονική και μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα, PET κλπ μαζί με τις μεταστάσεις στους λεμφαδένες ή σε άλλο σημείο.

2. Clinical target volume (CTV)

Περιλαμβάνει το GTV με περιθώριο 8mm σε όλες τις διαστάσεις.

3. Planning Target Volume (PTV)

Περιλαμβάνει όλο το ρινοφάρυγγα και την περιοχή των λεμφαδένων και των λεμφαγγείων.

Ορισμός ημερήσιας συνολικής δόσης ακτινοθεραπείας

Η συνολική δόση ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο στην παρούσα διατριβή ήταν:

- PTV: 59,4 Gy με ημερήσια δόση όγκου 1,8 Gy (33 συνεδρίες). Η ισοδύναμη
- CTV: 68 Gy με ημερήσια δόση όγκου 2,06 Gy (34 συνεδρίες).
-

Με βάση διεθνές πρωτόκολλα, θα πρέπει το 95 % του CTV να καλύπτεται από 64,6 Gy. Επίσης, ο όγκος του PTV που θα παίρνει δόση >110 % της *prescribed dose*, δεν θα πρέπει να είναι >20% και αντίστοιχα ο όγκος του PTV που θα παίρνει δόση <93% να μην είναι μεγαλύτερος του 1%.

8.8. Κρίσιμα ανατομικά όργανα (Organs at Risk-OAR)

Είναι οι φυσιολογικοί ιστοί των οποίων η ακτινοευαισθησία επηρεάζει το σχεδιασμό θεραπείας και το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης ακτινοβολίας. Στην περιοχή της κεφαλής-τραχήλου τα όργανα αυτά είναι η γνάθος, οι παρωτίδες, ο νωτιαίος μυελός και το εγκεφαλικό στέλεχος.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, προτείνονται δόσεις ανοχής σε συσχέτισμό με τον όγκο των οργάνων (Πίνακας 9) και οι οποίες αναφέρονται ως:

- $V_x < \Psi \%$: Ο όγκος του οργάνου (% του συνολικού όγκου) που ακτινοβολείται με δόση μεγαλύτερη από x (Gy) να είναι μικρότερος από ποσοστό Ψ (%).
- $D_{V_\Psi} \leq x$ Gy : Η δόση (Gy) που λαμβάνει ο Ψ όγκος του οργάνου (% του συνολικού όγκου) να είναι μικρότερη από x (Gy).

Οι πιο κρίσιμες δομές (OARs) στην περιοχή της κεφαλής-τραχήλου είναι ο νωτιαίος μυελός και το εγκεφαλικό στέλεχος. Αυτά τα όργανα είναι σειριακά. Δηλαδή οι λειτουργικές υπομονάδες τους διατάσσονται σε σειρά. Μια υπερβολικά υψηλή δόση μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική βλάβη σε ολόκληρο το όργανο, ακόμη και αν είναι παρούσα μόνο σε ένα μικρό υπο-όγκο (λειτουργική υπο-μονάδα) (Metcalf 2007) [34]. Γι 'αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό να μην υπερβαίνεται η καθορισμένη μέγιστη δόση. Άλλα όργανα όπως οι παρωτίδες είναι παράλληλα όργανα (Thieke κ.α 2003) [35], δηλαδή έχουν τις λειτουργικές υπομονάδες τους τοποθετημένες με ένα παράλληλο τρόπο. Η δόση ανοχής τους εξαρτάται έντονα από το κλάσμα του όγκου που ακτινοβολείται και ως εκ τούτου επιδεικνύουν μια ισχυρή σχέση δόσης-όγκου. Αν μόνο ένα μικρό κλάσμα του οργάνου ακτινοβοληθεί με δόση μεγαλύτερη από την ανεκτή, η ανοχή όλου του οργάνου είναι πολύ υψηλότερη από ό,τι εάν ένα μεγαλύτερο κλάσμα ακτινοβολείται με μικρότερη δόση. Αυτό είναι σημαντικό να το γνωρίζουμε κατά τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Για τις παράλληλες δομές, είναι συχνά καλύτερο να χρησιμοποιείται για το όργανο η μέση δόση παρά η μέγιστη δόση για να εκτιμήσουμε την πιθανότητα για επιπλοκές.

Σε γενικές γραμμές η περιοχή της κεφαλής-τραχήλου είναι πολύπλοκη σαν περιοχή.

Πέραν από το νωτιαίο μυελό και το εγκεφαλικό στέλεχος οι παρωτίδες είναι επίσης σημαντικό κρίσιμο όργανο. Η παρωτίδα είναι η μεγαλύτερη από τους τρεις σιελογόνους αδένες. Κατά την ακτινοβόληση των παρωτίδας ανάλογα με τον όγκο που ακτινοβολείται, η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει ξηροστομία. Αυτό είναι φυσικά και η πιο σημαντική παρενέργεια, δυσάρεστη και μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στην κατάποση ή / και στη λήψη σε τροφής και γενικά υγρών από το στόμα.

Αντίστοιχα όπως και στον προστάτη σχεδιάστηκαν πλάνα με τις τεχνικές IMRT και VMAT, τόσο για βιολογικές όσο και για φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης που στηρίζεται σε φυσικές παραμέτρους έχουν προταθεί διάφορες παράμετροι. Με βάση τη βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκε ο πιο κάτω πίνακας. Η δόση για τους όγκους PTV πρέπει να είναι μέσα σε εύρος 95-107% της συνιστώμενης δόσης. Έως 1% του PTV επιτρέπεται να λάβει χαμηλότερη δόση από το 90-95%.

Υπάρχουν επίσης περιορισμοί δόσεων στα κρίσιμα όργανα, έχοντας υπόψη το περιθώριο το οποίο σχεδιάστηκε γύρω από αυτά (PRV). Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στις παρωτίδες (Πίνακας 6).

ΚΡΙΣΙΜΑ ΟΡΓΑΝΑ	ΠΑΡΩΤΙΔΕΣ	ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΕΛΟΣ	ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ	ΓΝΑΘΟΣ
	$D_{mean} \leq 26Gy$ $V_{D_{30Gy}} \leq 50\%$ $D_{V_{20cc(both\ parotids)}} \leq 20\ Gy$	$D_{max} \leq 45Gy$ $D_{V_{0.5cm}} \leq 50Gy$	$D_{mean} \leq 40Gy$ $D_{max} < 54Gy$	$D_{max} \leq 70Gy$

Πίνακας 6. Δόσεις ανοχής για τα κρίσιμα όργανα κατά το σχεδιασμό τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας του ρινοφάρυγγα

Όσο αφορά υγιείς ιστούς, εκτός του PTV θα πρέπει όγκος <1% ή 1cc, να μην λαμβάνει δόση > 110% της prescribed dose των 68 Gy.

8.9. Υπολογισμός πλάνων ακτινοθεραπείας-Κατανομή δόσης

Στο σύστημα ανάστροφου σχεδιασμού θεραπείας επιλέγεται η διάταξη των δεσμών (πλάνο θεραπείας) η οποία αντιστοιχεί σε ομοιογενή κατανομής της δόσης που να ικανοποιεί τα κριτήρια της ICRU. Η διαμόρφωση των πεδίων ακτινοβολίας επιτυγχάνεται με τη χρήση πολύφυλλου κατευθυντήρα (Multileaf Collimator-MLC).

Χρησιμοποιούνται κριτήρια ανοχής για κάθε όργανο προκειμένου η δόση να περιορίζεται στα όρια που θέτουμε. Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας συνθέτει το ιστόγραμμα δόσης-όγκου (Dose Volume Histogram-DVH), το οποίο αποδίδει γραφικά το ποσοστό του όγκου του ιστού (φυσιολογικού ή νεοπλασματικού) που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση. Η εκτίμηση κάθε πλάνου θεραπείας γίνεται με την επισκόπηση της τρισδιάστατης κατανομής της δόσης και την εκτίμηση του DVH.

Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε για τον σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας των ασθενών με διαγνωσμένο καρκίνο του ρινοφάρυγγα καθώς επίσης και τα κριτήρια σύγκρισης των πλάνων. Σχεδιάστηκαν αντίστοιχα πλάνα για την περίπτωση επέκτασης ή όχι της νόσου στο λεμφαδένες.

8.10. Πλάνα θεραπείας

Για τον σχεδιασμό των πλάνων χρησιμοποιήθηκαν το λογισμικό MONACO το οποίο έχει δυνατότητα IMRT καθώς και VMAT σχεδιασμού. Για κάθε ασθενή σχεδιάστηκαν 4 πλάνα θεραπείας: δύο πλάνα με την τεχνική VMAT και δύο με την τεχνική IMRT.

- **IMRTbiol**: Με την τεχνική IMRT στο σύστημα σχεδιασμού Monaco με βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, με εννέα δέσμες σε γωνίες 0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280° και 320°.
- **IMRTdvh**: Αντίστοιχα με την τεχνική IMRT στο σύστημα σχεδιασμού Monaco με φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, με εννέα δέσμες σε γωνίες 0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280° και 320°.
- **VMATbiol**: Περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή χρησιμοποιώντας βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.
- **VMATdvh**: Περιλαμβάνει μια πλήρη περιστροφή χρησιμοποιώντας φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Για τα δεδομένα από τους 10 ασθενείς με διάγνωση για τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα) για τους οποίους σχεδιάστηκαν τα πλάνα με τις τεχνικές IMRT και VMAT οι υπολογισμοί έγιναν με τον αλγόριθμο **Monte Carlo (MC)** σε πλέγμα σημείων απόστασης 3 mm μεταξύ τους και στατιστική διακύμανση 3%/control point. Αυτός ο αλγόριθμος στηρίζεται στο Photon Voxel Monte Carlo algorithm XVMC με βάση τη βιβλιογραφία για αυτά τα χαρακτηριστικά έχει καταγραφεί υψηλή ακρίβεια [25, 26].

Σαν παράμετροι ελάχιστων διαστάσεων υποπεδίων (segment) χρησιμοποιήθηκαν τα 2 cm², με ελάχιστη ροή 4 MU/ segment.

Για όλους τους ασθενείς, έγιναν υπολογισμοί λαμβάνοντας υπόψη τόσο την επέκταση της νόσου και στους λεμφαδένες όσο και μη, χρησιμοποιώντας τις ίδιες παραμέτρους.

Για την αξιολόγηση-σύγκριση των τεχνικών θεραπείας αλλά και των λογισμικών που σχεδιάστηκαν, υπολογιστήκαν οι φυσικές παράμετροι που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένο ποσοστό (%) του όγκου του εκάστου οργάνου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση (Gy), οι δείκτες ποιότητας όλων των πλάνων θεραπείας οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη το ποσοστό του όγκου στόχου που λαμβάνει τη δόση θεραπείας σε σχέση με τον συνολικό όγκο που καταλαμβάνει αυτή τη δόση καθώς και τα επίπεδα χαμηλών δόσεων σε κάθε πλάνο θεραπείας που σχετίζονται με την πιθανότητα πρόκλησης δευτερογενούς καρκίνου από ακτινοβολία. Χρησιμοποιήθηκε επίσης το πρόγραμμα EUDMODEL, το οποίο είναι σχεδιασμένο σε περιβάλλον Matlab, για τον υπολογισμό των πιθανοτήτων TCP και NTCP ορίζοντας ως κρίσιμα όργανα τις παρωτίδες, το νωτιαίο μυελό και το εγκεφαλικό στέλεχος.

Οι υπολογισμοί αυτοί έγιναν θεωρώντας ως χορηγούμενη δόση τα 68 Gy όπως συμβαίνει στην κλινική πράξη.

8.11. Παράμετροι-περιορισμοί σχεδιασμού πλάνων θεραπείας

Στους πίνακες που ακολουθούν, παρατίθενται οι φυσικές και οι βιολογικές συναρτήσεις κόστους που χρησιμοποιήθηκαν με τις τιμές που λαμβάνουν καθώς επίσης και το κατώφλι πέραν από το οποίο εφαρμόζονται (σε όσες υπάρχει κατώφλι) για τον σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας με τις τεχνικές IMRT και VMAT στο λογισμικό Monaco. Ο ρυθμός με τον οποίο εναποτίθεται η δόση από το μηχάνημα είναι 200 MU/min.

ΔΟΜΗ	ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ	ΤΙΜΗ	ΚΑΤΩΦΛΙ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
CTV	EUD	6800 cGy		Cell sensitivity: 0.8
	Target Penalty	6460 cGy	Min Vol. 98%	
	Quadratic Overdose	7140 cGy		RMS: 60 cGy
	Overdose DVH	6460 cGy	Min Vol. 95%	Voxel optimization
	Overdose DVH	7480 cGy	Max Vol. 20%	Voxel optimization
	Underdose DVH	6324 cGy	Min Vol. 1%	Voxel optimization
PTV	EUD	5940cGy		Cell sensitivity: 0.8
	Target Penalty	5700 cGy	Min Vol. 98%	
	Quadratic Overdose	6460 cGy		RMS: 30 cGy Shrink margin 0.3 cm
	Quadratic Overdose	6250 cGy		RMS: 60 cGy Shrink margin 0.9 cm
	Overdose DVH	5940 cGy	Min Vol. 95%	Voxel optimization
	Overdose DVH	6534 cGy	Max Vol. 20%	Voxel optimization
	Underdose DVH	5524 cGy	Min Vol. 1%	Voxel optimization
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	EUD	6800 cGy		Cell sensitivity: 0.8
	Target Penalty	6460 cGy	Min Vol. 98%	
	Quadratic Overdose	7140 cGy		RMS: 50 cGy
ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΕΛΟΣ	EUD	3600 cGy		Power Law Exponent: 14
	Overdose DVH	4300 cGy	Max Vol. 2%	Voxel optimization
	Maximum Dose	4400 cGy		
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ	EUD	3600 cGy		Power Law Exponent: 14
	Overdose DVH	4400 cGy	Max Vol. 2%	Voxel optimization
	Maximum Dose	4600 cGy		
ΓΝΑΘΟΣ	EUD	4700 cGy		Power Law Exponent: 14
	Overdose DVH	5800 cGy	Max Vol. 2%	Voxel optimization
	Quadratic Overdose	4000 cGy		RMS: 100 cGy
ΠΑΡΩΤΙΔΕΣ	Overdose DVH	50%	3000 cGy	Voxel optimization
ΥΓΙΕΙΣ ΙΣΤΟΙ	Quadratic Overdose	5660 cGy		RMS: 50 cGy Shrink margin : 0.3 cm
	Quadratic Overdose	35000 cGy		RMS: 100 cGy Shrink margin : 1.8 cm

Πινάκας 7. Φυσικές συναρτήσεις κόστους με τις παραμέτρους τους που εφαρμόστηκαν για την εξαγωγή VMAT και IMRT πλάνων θεραπείας στο λογισμικό Monaco.

ΔΟΜΗ	ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ	ΤΙΜΗ
CTV	EUD	6800 cGy
	- cell sensitivity	0.8
	Target Penalty: Min Vol. 98%	6460 cGy
	Quadratic Overdose: 7140 cGy	RMS excess: 60 cGy
PTV	EUD	5940 cGy
	- cell sensitivity	0.8
	Target Penalty: Min Vol. 98%	5700 cGy
	Quadratic Overdose: 6460 cGy	RMS excess: 30 cGy
	- Shrink margin	0.3 cm
	Quadratic Overdose: 6250 cGy	RMS excess: 60 cGy
ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΕΛΟΣ	EUD	3600 cGy
	- Power Law Exponent	14
	Maximum Dose	4400 cGy
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ	EUD	3600 cGy
	- Power Law Exponent	14
	Maximum Dose	4400 cGy
ΓΝΑΘΟΣ	EUD	4700 cGy
	- Power Law Exponent	14
	Quadratic Overdose: 6000 cGy	RMS excess: 100 cGy
ΠΑΡΩΤΙΔΕΣ	Mean Org Damage : 40%	3000 cGy
	- Power Law Exponent	3
ΥΓΙΕΙΣ ΙΣΤΟΙ	Quadratic Overdose: 5660 cGy	RMS excess: 50 cGy
	- Shrink margin	0.3 cm
	Quadratic Overdose: 3500 cGy	RMS excess: 100 cGy
	- Shrink margin	1.8 cm

Πινάκας 8. Βιολογικές συναρτήσεις κόστους με τις παραμέτρους τους που εφαρμόστηκαν για την εξαγωγή VMAT και IMRT πλάνων θεραπείας στο λογισμικό Monaco.

8.12. Εργαλεία αξιολόγησης πλάνων θεραπείας με ραδιοβιολογικά μοντέλα

Όπως και στον καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιήθηκε ο κώδικας EUDMODEL που για την εξαγωγή της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD), των πιθανοτήτων ελέγχου της νόσου (TCP) και επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP), που στηρίζεται στο γραμμικό τετραγωνικό (LQ) μοντέλο επιβίωσης των κυττάρων.

8.13. Παράμετροι EUDMODEL κώδικα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το πρόγραμμα EUDMODEL λαμβάνει σαν είσοδο τα ιστογράμματα δόσης-όγκου τα οποία έχουν σχεδιαστεί με το σύστημα σχεδιασμού Monaco, και υπολογίζει την EUD, την πιθανότητα ελέγχου της νόσου (TCP) αλλά και την πιθανότητα επιπλοκής των παρακείμενων κρίσιμων οργάνων (NTCP). Για να γίνουν αυτοί οι υπολογισμοί πρέπει να οριστούν και κάποιες επιπλέον παράμετροι.

Οι παράμετροι αυτοί είναι οι ίδιοι και για τον όγκο στόχο αλλά και για τα κρίσιμα όργανα, αλλά λαμβάνουν διαφορετικές τιμές ανάλογα με την περίπτωση. Εκτός από τη συνολική δόση ακτινοβολήσης και τη δόση ανά συνεδρία που είναι καθορισμένα από το πλάνο θεραπείας στο πρόγραμμα ορίζονται και οι παράμετροι: α , γ_{50} , TD_{50} και ο λόγος α/β . Οι τιμές αυτές ορίστηκαν βασιζόμενοι στη βιβλιογραφία και παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Στην περίπτωση του καρκίνου του ρινοφάρυγγα, για το όργανο-στόχο, οι τιμές για τη δόση που μειώνει τον όγκο στο μισό, TD_{50} και για την παράμετρο γ_{50} , προέρχονται από την εργασία των Ferreira κ.α (2010) [36]. Ο λόγος α/β για το PTV και CTV του ρινοφάρυγγα επιλέχθηκε με βάση το πρόγραμμα.

Για το εγκεφαλικό στέλεχος, το νωτιαίο μελό και τις παρωτίδες οι παραμέτροι γ_{50} , TD_{50} και ο λόγος α/β ορίστηκαν σύμφωνα με τους Lee κ.α (2011) [37]. Στη συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα για τη δόση ανοχής των υγιών ιστών. Πάνω στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έχουν βασιστεί πολλές εργασίες για την πιθανότητα επιπλοκής της νόσου. Η παράμετρος α για τα σειριακά όργανα (εγκεφαλικό στέλεχος, νωτιαίος μυελός) ορίζεται ως ένας μεγάλος θετικός αριθμός δεδομένου ότι το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέγιστη δόση που λαμβάνει το όργανο αυτό.

	TARGET (PTV, CTV)	ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ	ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΕΛΟΣ	ΠΑΡΩΤΙΔΕΣ
α	-10	7	7,4	1
γ_{50}	7,5	3	4	2,2
TD_{50}	51	65	66,5	28,4
α/β	10	3	3	8

Πίνακας 9. Βιολογικές παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των TCP και NTCP.

Τα αποτελέσματα του EUDMODEL για τις πιθανότητες ελέγχου της νόσου (TCP) και επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) και της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD) μαζί με τα αποτελέσματα για τις φυσικές παραμέτρους για IMRT και VMAT τεχνικές με το Monaco, προκειμένου να γίνει αξιολόγηση των πλάνων όταν η χορηγούμενη δόση είναι 68 Gy στο CTV, σε 34 συνεδρίες παρουσιάζονται πιο κάτω.

8.14. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε εφαρμόζοντας το μη-παραμετρικό στατιστικό Wilcoxon-test δύο κατευθύνσεων (two-sided rank sum test) στο SPSS program (version 21, SPSS, Chicago, IL) όπως και στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη.

9. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΛΑΝΩΝ

Πιο κάτω, παρουσιάζονται τα εργαλεία και οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των πλάνων και των λογισμικών με τις αντίστοιχες παραμέτρους (υπολογισμός φυσικών και βιολογικών δεικτών).

Προκειμένου να καθορισθεί η βέλτιστη τεχνική υπολογίστηκαν οι δείκτες ποιότητας των πλάνων θεραπείας, φυσικές και ραδιοβιολογικές παραμέτρους.

Οι φυσικές παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των πλάνων είναι οι εξής :

- D_{mean} : Μέση Δόση
- D_x : Η μέγιστη δόση που παίρνει ποσοστό x (%) του συγκεκριμένου οργάνου
- V_x : Το μέγιστο ποσοστό (%) του εκάστου οργάνου που παίρνει x δόση
- Συντελεστής Συμμορφίας-Conformity Index (CI): Ορίζεται ως ο λόγος του όγκου του «όγκου-στόχου» (PTV) - TV_{RI} που καλύπτεται από την ισοδοσική των 95% της δόσης κανονικοποίησης προς τον όγκο του «όγκου-στόχου» (PTV) - TV σύμφωνα με Radiation Therapy Oncology Group (RTOG):

$$CI_{RTOG} = \frac{TV_{RI}}{TV},$$

Όσο πιο μικρές οι τιμές του δείκτη CI τόσο καλύτερη η συμμορφία της κατανομής της δόσης. Για κάλυψη του όγκου-στόχου από το 100% της δόσης, η τιμή του CI είναι ίση με τη μονάδα.

- Συντελεστής Ομοιογένεια δόσης- Target Dose Homogeneity (TDI): Ορίζεται ως ο λόγος:

$$TDI = \frac{D_{02} - D_{98}}{D_{50}},$$

Όπου, D_x η δόση που παίρνει ποσοστό x (%) του όγκου-στόχου (D_{02} and D_{98} , αντίστοιχα ορίζονται αντιπροσωπευτικά ως η μέγιστη και η ελάχιστη αποδεκτή δόση).

Όσο μικρότερη η τιμή, τόσο πιο «ομοιογενής» είναι η κατανομή.

- Συντελεστής Ομοιομορφίας- Gradient Index (GI): Ορίζεται ως ο λόγος του ποσοστού του «όγκου-στόχου» που προσλαμβάνει το 50% της δόσης κανονικοποίησης - $PV_{50\%}$ προς το ποσοστό του «όγκου-στόχου» που παίρνει το 100% της δόσης κανονικοποίησης- $PV_{100\%}$.

$$GI = \frac{PV_{50\%}}{PV_{100\%}}$$

Οι ραδιοβιολογικές παράμετροι, που προέκυψαν από ραδιοβιολογικά μοντέλα επίσης με σκοπό την εκτίμηση της κατανομής της δόσης στο όγκο και τα κρίσιμα όργανα είναι:

- Οι πιθανότητες ελέγχου της νόσου TCP (%)
- Οι πιθανότητες επιπλοκής των κρίσιμων οργάνων NTCP (%) .

Αυτή η διαδικασία επιτρέπει την αξιολόγηση των διαφόρων τεχνικών ακτινοβολίας σε σχέση με την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης και τη διάκριση της βέλτιστης τεχνικής που μεγιστοποιεί την πιθανότητα για την επιτυχή ακτινοβολήση του όγκου χωρίς σοβαρές επιπλοκές σε φυσιολογικούς ιστούς.

Τα ραδιοβιολογικά μοντέλα, δίνουν την απόκριση του εκάστου ιστού βάσει της επιβίωσης των κυττάρων μετά την ακτινοβολήση σε συνδυασμό με τη δόση (καμπύλες δόσης-απόκρισης). Για την συσχέτιση της δόσης με το βιολογικό αποτέλεσμα χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα EUDmodel που περιγράφηκε πιο πάνω.

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, η συνάρτηση αυτού του μοντέλου μπορεί να περιγραφεί από δύο παραμέτρους. Η μια παράμετρος είναι η δόση που απαιτείται για να πετύχει 50% έλεγχο της νόσου (TD_{50}), ενώ η άλλη παράμετρος είναι η κλίση της καμπύλης απόκρισης δόσης στη δόση αυτή (γ_{50}). Οπότε ο τύπος για την πιθανότητα ελέγχου της νόσου ορίζεται ως:

$$TCP \text{ or } NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}}$$

Ο ίδιος τύπος χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της πιθανότητας επιπλοκής των υγιών ιστών (NTCP) μόνο που σε αυτή την περίπτωση το TD_{50} ορίζεται ως η δόση ανοχής του ιστού για 50% πιθανότητα επιπλοκής μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (5 χρόνια στην παρούσα μελέτη).

10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης διατριβής, γίνεται σύγκριση πλάνων θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) προκειμένου να καθοριστεί η βέλτιστη τεχνική.

Αρχικά γίνεται σύγκριση πλάνων για την περίπτωση του καρκίνου του προστάτη με την τεχνική VMAT για δύο διαφορετικά λογισμικά, τα οποία στηρίζονται σε διαφορετικούς αλγορίθμους βελτιστοποίησης. Τα πλάνα που συγκρίθηκαν, σχεδιάστηκαν σε δύο διαφορετικά συστήματα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, το ERGO++ (3D Line Research and Development, Elekta Group, Crawley, UK) και το Monaco (CMS Inc., St. Louis, MO).

Το λογισμικό ERGO++ (3D Line Research and Development, Elekta Group, Crawley, UK) στηρίζεται στην ανατομία του ασθενούς που λαμβάνει από CT εικόνες, για να δημιουργήσει το πλάνο θεραπείας. Όσον αφορά το λογισμικό Monaco η βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας (TPS) δεν στηρίζεται σε ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως στην περίπτωση του λογισμικού ERGO++, αλλά σε διαγράμματα-χάρτες ροής. Στη συνέχεια το λογισμικό Monaco χρησιμοποιήθηκε για τον σχεδιασμό πλάνων με τις τεχνικές IMRT και VMAT και στις δύο περιπτώσεις καρκίνου, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) για τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής (IMRT ή VMAT) με βάση τις βιολογικές ή τις φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Το Monaco είναι από τα πρώτα λογισμικά το οποίο βελτιστοποιεί το πλάνο θεραπείας στηριζόμενο όχι μόνο σε φυσικές αλλά κυρίως σε βιολογικές παραμέτρους. Χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης (κόστους), με βάση φυσικές ή ακτινοβιολογικές παραμέτρους αντίστοιχα και για τις δύο περιπτώσεις καρκίνου κατά τη διαδικασία σχεδιασμού για τις τεχνικές IMRT και VMAT. Τα πλάνα αυτά προέκυψαν χρησιμοποιώντας διαφορετικές προσεγγίσεις σχεδιασμού όσον αφορά την κάλυψη του όγκου-στόχου συμπεριλαμβανομένων και των τιμών EUD τόσο για τον όγκο στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα.

Προκειμένου να γίνει σύγκριση των δύο λογισμικών που στηρίζονται σε διαφορετικούς αλγορίθμους βελτιστοποίησης για κάθε ασθενή με καρκίνο του προστάτη σχεδιάστηκαν συνολικά 4 πλάνα, 3 στο σύστημα σχεδιασμού ERGO++, με διαφορετικές γωνίες περιστροφής κι ένα με το σύστημα σχεδιασμού Monaco (VMAT_{one arc}, VMAT_{one arc in front}, VMAT_{two arcs} και VMAT_{Monaco}).

Επιπλέον, για κάθε ασθενή, τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα), σχεδιάστηκαν ακόμα 4 πλάνα με τις τεχνικές IMRT και VMAT, δύο για κάθε τεχνική τόσο για βιολογικές όσο και για φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης (IMRT_{BIO}, VMAT_{BIO}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH}).

Για τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής αρχικά γίνεται σύγκριση μεταξύ της ίδιας τεχνικής IMRT ή VMAT αντίστοιχα, για τις διαφορετικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης, φυσικές και βιολογικές ξεχωριστά για την κάθε περίπτωση. Έπειτα γίνεται σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών IMRT και VMAT για τις ίδιες συναρτήσεις κόστους, φυσικές ή βιολογικές αντίστοιχα τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Η αξιολόγηση των πλάνων θεραπείας έγινε με τη χρήση φυσικών κριτηρίων και ακτινοβιολογικών μοντέλων, βάσει της τρισδιάστατης κατανομής δόσης για τις δύο διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης, IMRT και VMAT.

Ακολουθούν οι τυπικές τιμές κατανομής δόσης για όλα τα πλάνα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας ως ο μέσος όρος από τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) για τους ασθενείς που εξετάστηκαν για κάθε περίπτωση ξεχωριστά καθώς και τα επιμέρους ιστογράμματα για κάθε ασθενή. Γίνεται επίσης διάκριση των τεχνικών οι οποίες μεγιστοποιούν την πιθανότητα επιτυχούς ακτινοβολήσης του νεοπλασματικού όγκου χωρίς σοβαρές επιπλοκές στους υγιείς ιστούς μέσα από τη σύγκρισή τους.

Σε κάθε πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι φυσικές παραμέτροι αξιολόγησης, δηλαδή οι τιμές δόσης ή όγκου ως ο μέσος όρος των ασθενών που εξετάστηκαν με την αντίστοιχη τυπική απόκλιση για όλα τα πλάνα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, για κάθε όργανο, τόσο για τον όγκο στόχο όσο και για τα κρίσιμα όργανα. Φαίνονται επίσης οι βιολογικές παραμέτροι αξιολόγησης, δηλαδή οι αντίστοιχες πιθανότητες ελέγχου της νόσου TCP (%) και οι πιθανότητες επιπλοκής των κρίσιμων οργάνων NTCP (%) ως ο μέσος όρος των ασθενών που εξετάστηκαν με την αντίστοιχη τυπική απόκλιση. Στις φυσικές παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολογηση περιλαμβάνονται και οι δείκτες ομοιομορφίας (GI), συμμορφίας (CI) και ομοιογένειας (TDI) της κατανομής της δόσης, οι οποίοι περιγράφηκαν αναλυτικά.

Για τα αποτελέσματα έγινε στατιστική ανάλυση με Wilcoxon matched-pair signed rank test στο SPSS program (version 21, SPSS, Chicago, IL).

Όπως προαναφέρθηκε, η χορηγούμενη δόση (prescribed dose) για τον καρκίνο του προστάτη ήταν 76 Gy σε 38 συνεδρίες (2 Gy ανά συνεδρία) και για τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) 68 Gy σε 33 συνεδρίες για το CTV και 59,4 Gy για το PTV.

Συνολικά, όλα τα πλάνα από τις διαφορετικές προσεγγίσεις είναι κλινικά αποδεκτά και υψηλής ποιότητας όσον αφορά την κάλυψη του όγκου-στόχου και την προστασία των κρίσιμων οργάνων, αν και υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφορετικών προσεγγίσεων οι οποίες αναλύονται στη συνέχεια.

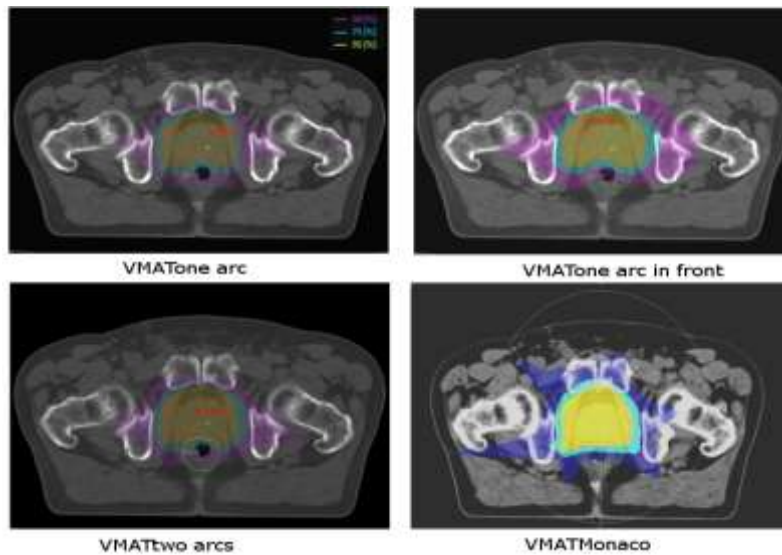
10.1. Σύγκριση πλάνων VMAT (ERGO++, Monaco) για τον καρκίνο του προστάτη.

Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας ERGO++ χρησιμοποιεί την ανατομία του ασθενούς που λαμβάνει από CT εικόνες, για να δημιουργήσει το πλάνο θεραπείας, ενώ όσον αφορά το λογισμικό Monaco η βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας (TPS) δε βασίζεται σε ανατομικά χαρακτηριστικά, αλλά σε διαγράμματα-χάρτες ροής. Στην παράγραφο αυτή συγκρίνονται οι δύο διαφορετικές αυτές προσεγγίσεις για 10 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

Με το σύστημα ERGO++, για κάθε ασθενή σχεδιάστηκαν τρία διαφορετικά πλάνα, στηριζόμενα σε 3 διαφορετικές προσεγγίσεις όπως αναφέρθηκε πιο πάνω όπως επίσης σχεδιάστηκε ακόμα ένα πλάνο θεραπείας στο λογισμικό Monaco (VMAT_{Monaco}), στηριζόμενο σε διαγράμματα ροής και βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

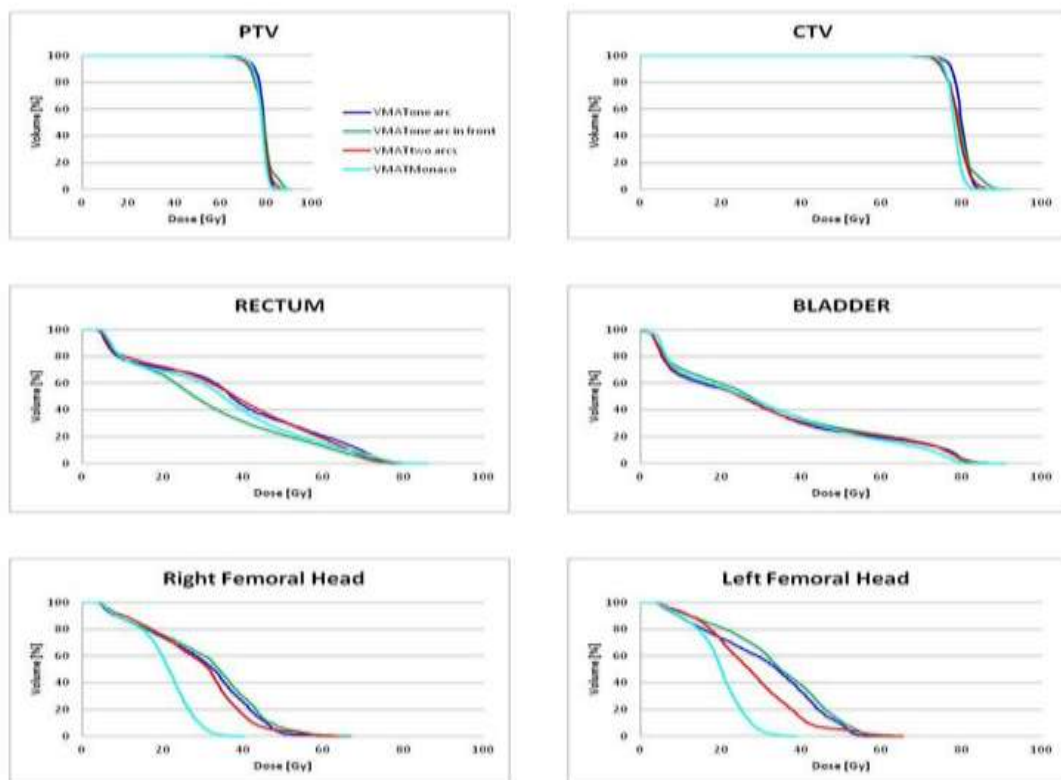
Παρουσιάζονται οι τυπικές τιμές κατανομής δόσης για όλα τα πλάνα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, ο μέσος όρος από τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) για τους ασθενείς που εξετάστηκαν για κάθε περίπτωση ξεχωριστά καθώς και τα ιστογράμματα δόσης-όγκου για κάθε ασθενή.

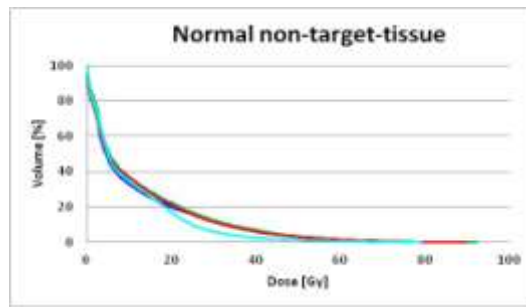
Αναλυτικότερα, στο Σχήμα 34 παρουσιάζονται οι τυπικές κατανομές δόσης για όλες τις προσεγγίσεις σχεδιασμού VMAT που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή, προκειμένου να γίνει σύγκριση μεταξύ των δύο διαφορετικών συστημάτων.



Σχήμα 34. Τυπικές κατανομές δόσης για όλες τις προσεγγίσεις σχεδιασμού VMAT που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο Σχήμα 35 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο του προστάτη.

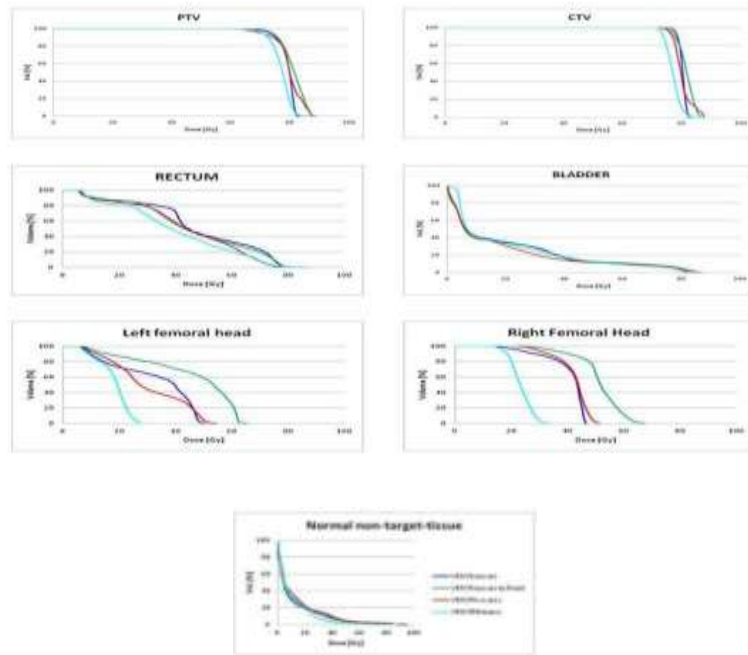




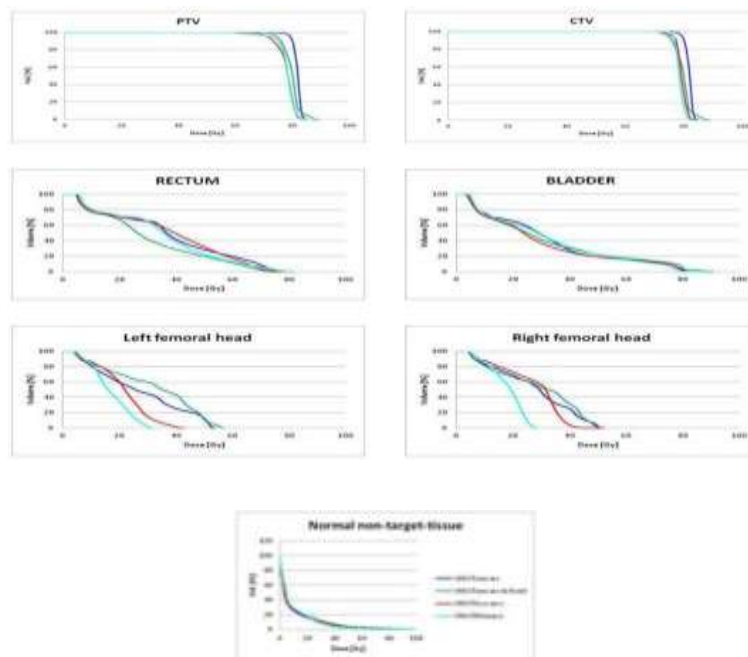
Σχήμα 35. Ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο του προστάτη για κάθε πλάνο αντίστοιχα.

Ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών, προέκυψε με βάση τα επιμέρους ιστογράμματα των ασθενών που εξετάστηκαν και τα οποία φαίνονται πιο κάτω. Στα Σχήματα 36 που ακολουθούν, φαίνονται οι αντίστοιχες κατανομές δόσης ανά όργανο για τους επιμέρους ασθενείς.

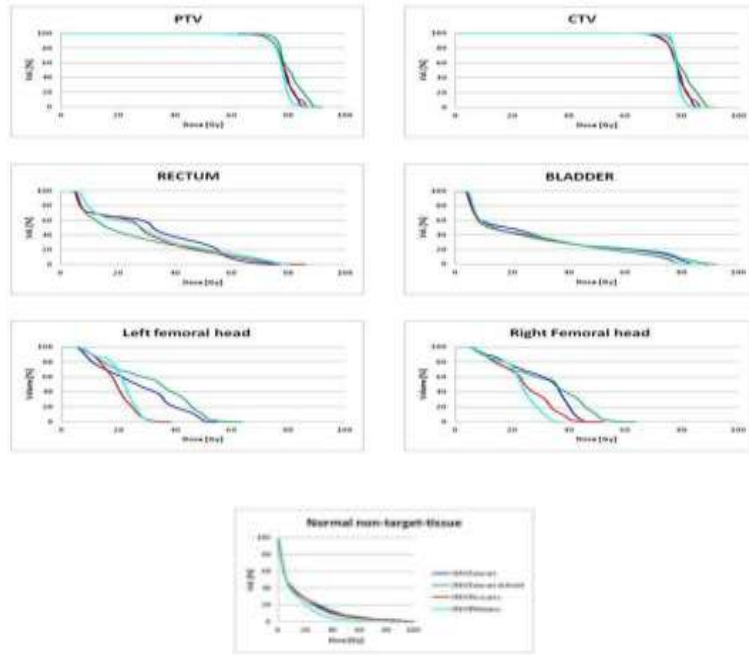
Patient 1



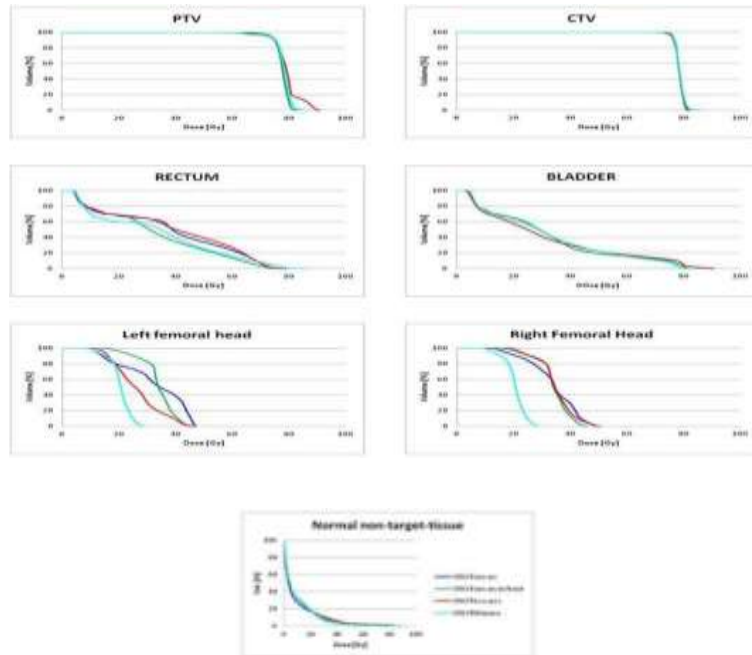
Patient 2



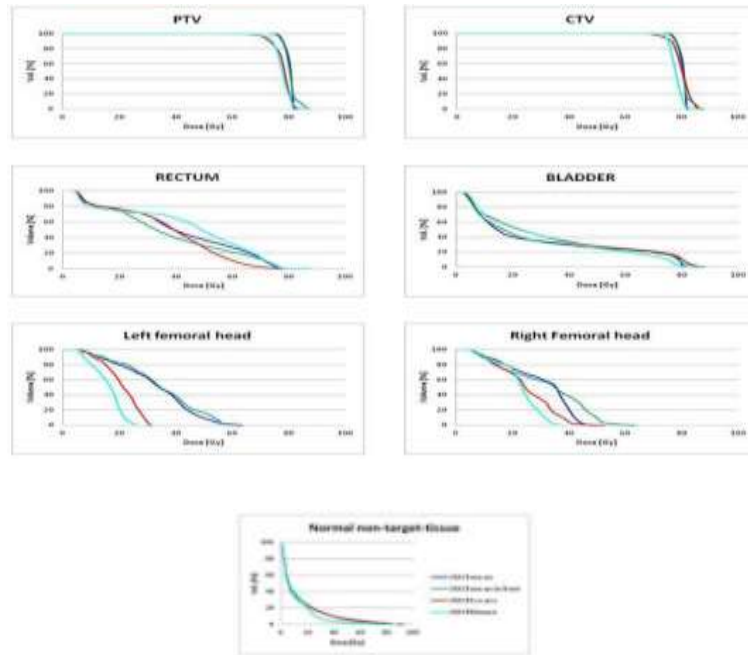
Patient 3



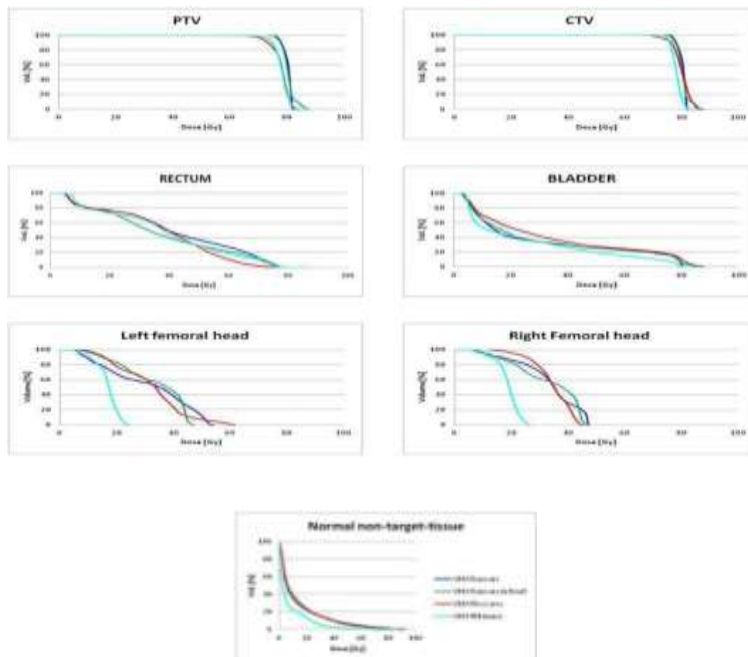
Patient 4



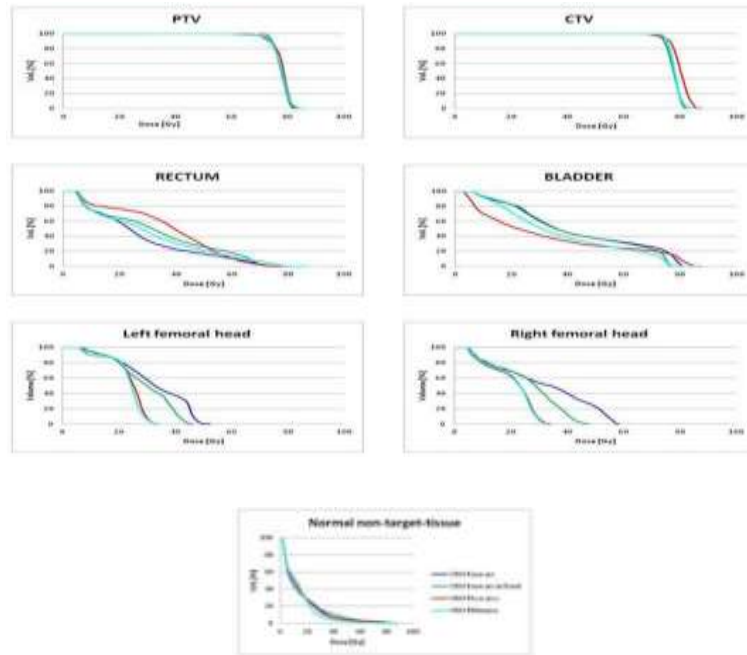
Patient 5



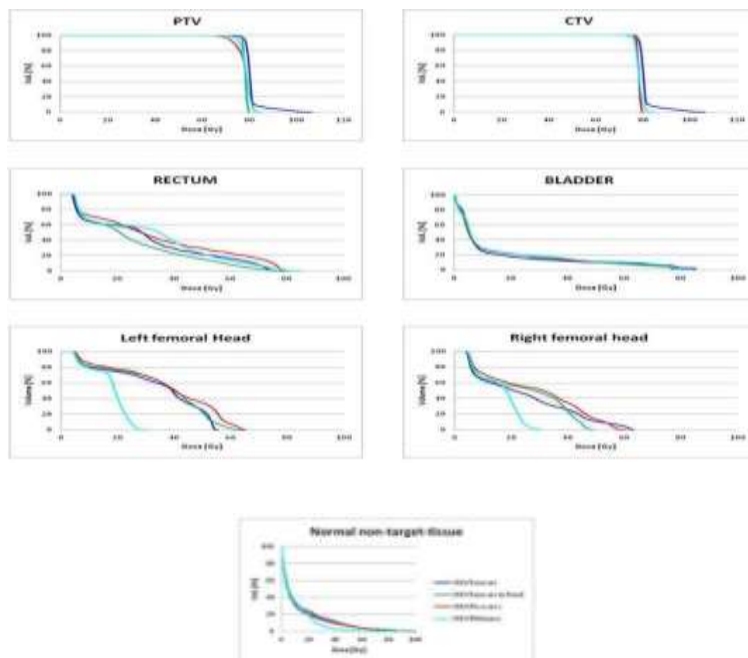
Patient 6



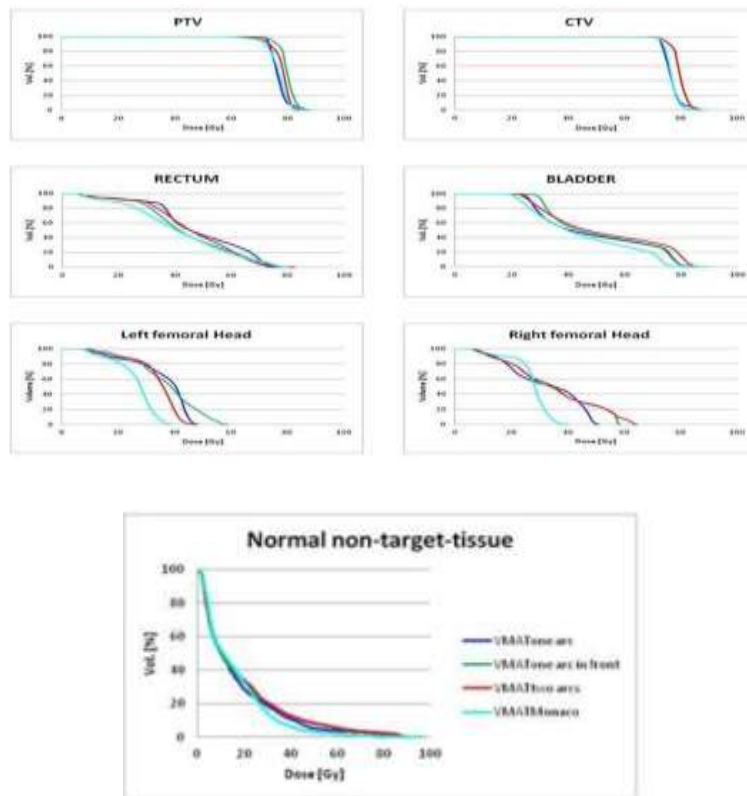
Patient 7



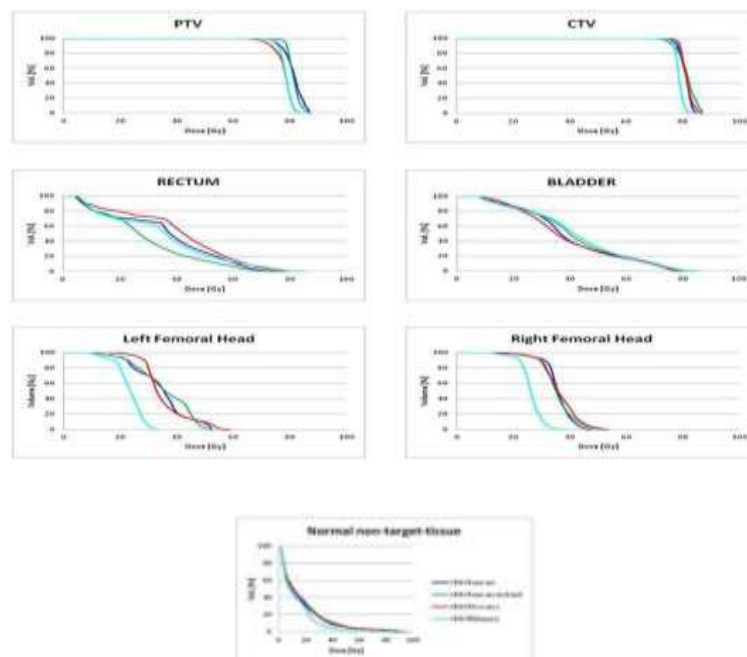
Patient 8



Patient 9



Patient 10



Σχήμα 36. Ιστογράμματα δόσης-όγκου που εξετάστηκαν για τον καρκίνο του προστάτη για κάθε πλάνο αντίστοιχα, για τον κάθε ασθενή.

Μια επισκόπηση όλων των εξεταζόμενων παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση και την αξιολόγηση των πλάνων παρουσιάζονται στους Πίνακες 10 και 11.

Πίνακας 10. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για τον όγκο-στόχο PTV και CTV όπως υπολογίστηκαν για κάθε πλάνο, στην σύγκριση πλάνων VMAT μεταξύ ERGO++ και Monaco.

		VMAT _{one arc}	VMAT _{one arc in front}	VMAT _{two arcs}	VMAT _{Monaco}	VMAT _{one arc} vs. VMAT _{one arc in front}	VMAT _{one arc} vs. VMAT _{two arcs}	VMAT _{one arc in front} vs. VMAT _{two arcs}	VMAT _{one arc} vs. VMAT _{Monaco}	VMAT _{one arc in front} vs. VMAT _{Monaco}	VMAT _{two arcs} vs. VMAT _{Monaco}
PTV	D _{98%} (Gy)	72.2±0.0	72.2±0.0	72.2±0.0	72.2±0.00	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
	TCP (%)	91.11±4.24	91.49±4.45	91.78±3.15	88.1±1.08	n.s	n.s	n.s	n.s	ns	ns
	CI _{95%}	1.36±0.16	1.47±0.22	1.50±0.20	1.30±0.06	n.s	0.009*	n.s	n.s	n.s	0.037††
	TDI	0.15±0.01	0.21±0.01	0.18±0.01	0.13±0.01	0.007*	n.s	n.s	n.s	0.005††	0.047††
	G.I.	6.6±1.2	5.9±1.0	5.3±0.5	5.1±0.2	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
CTV	D _{98%} (Gy)	78.3±2.0	78.0±1.9	78.0±2.1	75.0±0.4	n.s	n.s	n.s	0.005*	ns	0.007††
	TCP (%)	94.4±2.1	94.2±2.8	93.6±3.1	91.8±0.8	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s.
MU/ fraction		368±18	399±33	375±15	626±57	n.s	n.s	n.s	0.008*	0.008†	0.008††
Treatment delivery time (min)		2.1 ±0.2	2.2 ±0.2	4.0 ±0.2	4.5±1.2	n.s	0.007*	0.007†	0.007*	0.008†	0.007††

n.s: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Όριο κατωφλίου p =0.05).

** VMAT_{one arc} στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική, † VMAT_{one arc in front} στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική, †† VMAT_{two arcs} significantly στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική, ¶ VMAT_{Monaco} στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική.*

Πίνακας 11. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για τα κρίσιμα όργανα όπως υπολογίστηκαν για κάθε πλάνο στην σύγκριση πλάνων VMAT μεταξύ ERGO++ και Monaco											
		VMAT _{one arc}	VMAT _{one arc in front}	VMAT _{two arcs}	VMAT _{Monaco}	VMAT _{one arc} vs. VMAT _{one arc in front}	VMAT _{one arc} vs. VMAT _{two arcs}	VMAT _{one arc in front} vs. VMAT _{two arcs}	VMAT _{one arc} vs. VMAT _{Monaco}	VMAT _{one arc in front} vs. VMAT _{Monaco}	VMAT _{two arcs} vs. VMAT _{Monaco}
Rectum	D _{mean} (Gy)	38.1±4.8	34.0±4.9	39.0±4.0	37.1±4.1	0.028†	n.s	0.005†	n.s	n.s	0.028¶
	V _{70 Gy} (%)	2.6±4.1	2.8±2.6	4.1±3.2	2.1±0.8	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
	V _{76 Gy} (%)	11.8±5.0	9.7±6.2	12.0±4.4	9.8±2.6	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
	NTCP (%)	1.6±1.7	1.41±1.8	2.2±1.5	0.9±0.4	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	0.037††
Bladder	D _{mean} (Gy)	31.8±11.7	31.7±11.2	32.6±12. 6	32.8±11.9	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
	NTCP (%)	0.15±0.07	0.2±0.3	0.3±0.4	0.2±0.4	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
RFH	D _{50%} (Gy)	30.4±9.4	36.4±6. 6	32.3±8.0	21.9±8.0	n.s	0.05*	0.013††	0.008¶	0.005¶	0.013¶
	NTCP (%)	0.06 ±0.05	0.1 ±0.1	0.2 ±0.3	0.001±0.002	n.s	n.s	0.005¶	0.005¶	0.005¶	0.005¶
LFH	D _{50%} (Gy)	32.3±11. 0	39.0±6.9	29.0 ±7.0	27.4±3.2	0.016*	n.s	0.07††	0.008¶	0.005¶	0.007¶
	NTCP (%)	0.09±0.06	0.2±0.2	0.10 ±0.13	0.001±0.002	0.009*	n.s	0.005¶	0.014¶	0.005¶	0.005¶
Normal non target tissue	V _{70%} (cm ³)	587±214	653±201	655±216	474±95	0.017*	n.s	n.s	n.s	0.022¶	0.037¶
	V _{50%} (cm ³)	1343±350	1470±374	1393±375	952±209	0.009*	0.05*	0.05††	0.009¶	0.047¶	n.s
	V _{30%} (cm ³)	2517±987	3447±1123	3014±552	2664±485	0.009*	0.047*	n.s	0.007¶	0.007¶	0.017¶
	V _{10%} (cm ³)	5825±934	6139±1075	6359±1075	6221±1093	0.028*	0.005*	n.s	n.s	n.s	n.s

n.s: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Όριο κατωφλίου p =0.05).
 * VMAT_{one arc} στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική, † VMAT_{one arc in front} στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική, †† VMAT_{two arcs} significantly στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική, ¶ VMAT_{Monaco} στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική.

Σε γενικές γραμμές, βάσει των παραμέτρων από τους Πίνακες 10, 11 όλα τα πλάνα είναι κλινικά αποδεκτά όσον αφορά την κάλυψη του όγκου-στόχου και την προστασία των κρίσιμων οργάνων. Για τα κρίσιμα όργανα, τα οποία περιλαμβάνουν το ορθό, την ουροδόχο κύστη, τις κεφαλές των μηριαίων και τους υγιείς ιστούς οι διαφορές είναι κλινικά σημαντικές κυρίως για το ορθό.

Για τα πλάνα VMAT_{one arc}, VMAT_{one arc in front}, VMAT_{two arcs} και VMAT_{Monaco}, οι μέσες τιμές για τις παραμέτρους $D_{98\%}^{PTV}$ και $D_{98\%}^{CTV}$ είναι 72.2 Gy / 72.2 Gy / 72.2 Gy / 72.7 Gy και 77.3 Gy / 77.0 Gy / 77.0 Gy / 75.1 Gy, αντίστοιχα, με τις αντίστοιχες τιμές TCP για το PTV 91.11 % / 91.49 % / 91.78 % / 88.1% και για το CTV 94.4 % / 94.2 % / 93.6 % / 91.8% αντίστοιχα για κάθε πλάνο.

Για τα πλάνα του ERGO++ τα οποία στηρίζονται στην ανατομία του ασθενή τα πλάνα ενός τόξου VMAT_{one arc}, δίνουν κατανομές με καλύτερη συμμορφία (CI) και ομοιογένεια (HI). Από την άλλη πλευρά τα πλάνα όπως προκύπτουν από το Monaco είναι καλύτερα όσον αφορά τις τιμές του CI καθώς αυτές είναι πιο κοντά στη μονάδα σε σχέση με αυτά του ERGO ++. Αυτό όμως επιτυγχάνεται εις βάρος της αποτελεσματικότητας της χορήγησης της δόσης, όπως μπορεί να φανεί από τον αυξημένο αριθμό των MU και του χρόνου θεραπείας ανά συνεδρία των πλάνων VMAT_{Monaco}.

Σε γενικές γραμμές, τα πλάνα VMAT_{one arc in front} παρέχουν καλύτερη προστασία του ορθού σε σχέση με τις άλλες δύο προσεγγίσεις που βασίζονται στην ανατομία (VMAT_{one arc} και VMAT_{two arcs}) τα οποία εμφανίζονται ισοδύναμα. Οι διαφορές που παρατηρούνται είναι στατιστικά σημαντικές για τη μέση δόση στο ορθό (34,0 Gy για VMAT_{one arc in front} σε σχέση με την τιμή των 38,1 Gy για VMAT_{one arc} και 39,0 για VMAT_{two arcs}).

Από την άλλη πλευρά, τα πλάνα τα οποία σχεδιάστηκαν στο Monaco δίνουν παρόμοια προστασία του ορθού σε σχέση με όλες τις προσεγγίσεις του ERGO ++.

Όσον αφορά την ουροδόχο κύστη, όλες οι τεχνικές που έχουν διερευνηθεί δίνουν παρόμοια αποτελέσματα και μια αυξημένη προστασία (μέσες δόσεις της τάξης των 32 Gy και NTCP τιμές <0,3%), κυρίως λόγω του γεγονότος ότι σε όλους τους ασθενείς είχαν δοθεί οδηγίες προκειμένου να είναι γεμάτη η κύστη κατά τη διάρκεια της CT απεικόνισης. Έτσι ένα σημαντικό μέρος της ουροδόχου κύστης είναι έξω από το ακτινοβολημένο όγκο. Μια επαρκής προστασία με πολύ χαμηλές τιμές NTCP (<0,1%) παρατηρείται επίσης για τις κεφαλές των μηριαίων για όλες τις τεχνικές που διερευνώνται με τα πλάνα VMAT_{Monaco} να είναι κάπως καλύτερα από τα πλάνα του ERGO ++.

Οι δόσεις στους φυσιολογικούς υγιείς ιστούς είναι χαμηλότερες στα πλάνα του VMAT_{Monaco} σε σχέση με αυτά του ERGO ++ όπως αναμενόταν από τις καλύτερες τιμές (χαμηλότερο) GI όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Όσον αφορά τα MU, παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές στα πλάνα VMAT_{Monaco}, το οποίο συμφωνεί και με τους αντίστοιχους χρόνους ακτινοθεραπείας.

Συμπερασματικά και με τα δύο συστήματα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, τα οποία στηρίζονται σε διαφορετικούς αλγορίθμους βελτιστοποίησης (ERGO++, Monaco) προκύπτουν κλινικά αποδεκτά πλάνα. Αυτό φαίνεται από τις αντίστοιχες κατανομές δόσης στον όγκο-στόχο καθώς και την προστασία του ορθού.

Τα πλάνα που στηρίζονται σε ανατομικές δομές (ERGO++) υπερτερούν καθώς δίνουν τη δυνατότητα παροχής δόσης στον όγκο στόχο υψηλής ακρίβειας, συγκρίσιμη με τις τεχνικές 3D-Conformal όσον αφορά τα MU και το χρόνο ακτινοθεραπείας χάριν στη μέθοδο παροχής της δόσης, καθώς δίνει μεγάλα πεδία προσαρμοσμένα στον στόχο ανά συγκεκριμένο βηματισμό σε κάθε τόξο.

Όσον αφορά τα πλάνα του Monaco, δίνουν κατανομές υψηλής ομοιομορφίας, συμμορφίας και ομοιογένειας καθώς και μικρότερες δόσεις στους γύρω υγιείς ιστούς χάριν στα διαγράμματα-χάρτες ροής στα οποία στηρίζεται η βελτιστοποίηση κάθε πλάνου.

Επαλήθευση της δόσης

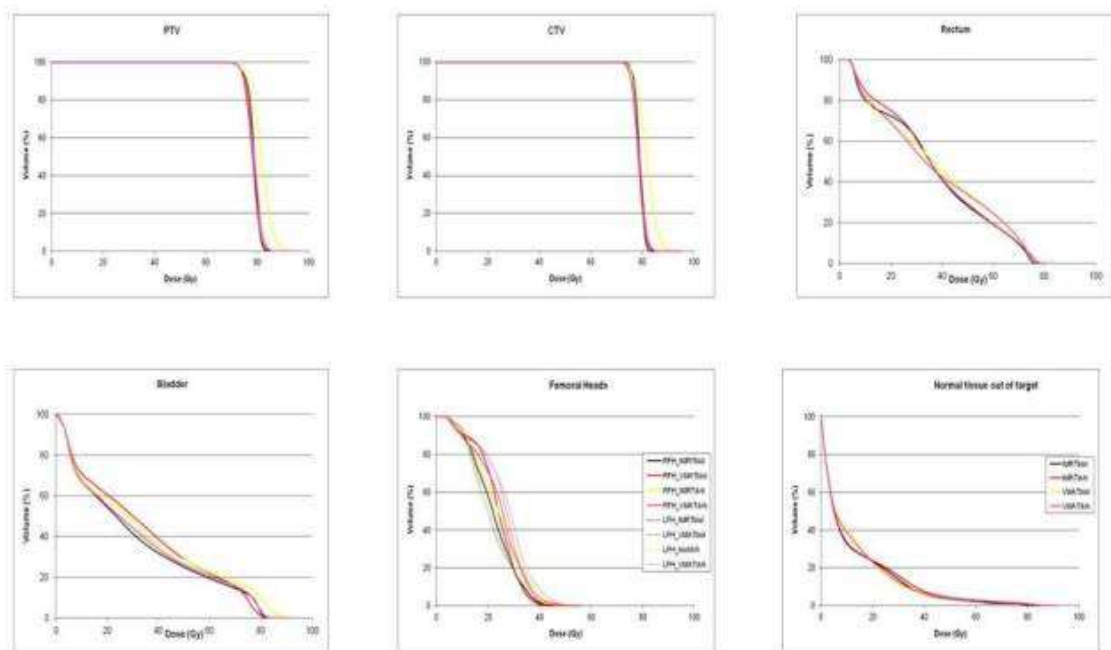
Η ανάλυση των μετρήσεων με το ομοίωμα MatriXX έδειξε ότι περισσότερο από το 95% των σημείων με δόσεις μεγαλύτερες από 30% της μέγιστης δόσης στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο ικανοποιούν το κριτήριο αποδοχής (γ -Index) / 3 mm 3% για όλα τα πλάνα που σχεδιάστηκαν στο Monaco και στο ERGO ++ , με μέσο ετήσιο ρυθμό 96,5%, 97,1 %, 96,9% και 98,5% για τα πλάνα VMAT_{one arc}, VMAT_{one arc in front}, VMAT_{two arcs} και VMAT_{Monaco}, αντίστοιχα.

10.2. Σύγκριση πλάνων IMRT και VMAT (Monaco) για τον καρκίνο του προστάτη.

Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (TPS) MONACO, που χρησιμοποιήθηκε είναι ένα από τα πρώτα εμπορικά διαθέσιμα TPS, που ενσωματώνει βιολογικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης, επιπλέον των λοιπών συναρτήσεων φυσικών συναρτήσεων βελτιστοποίησης, όπως είναι το ιστόγραμμα περιορισμού δόσης όγκου, Dose Volume Histogram constraints- DVHc και οι συναρτήσεις μέγιστης και ελάχιστης δόσης. Έτσι ενσωματώνει τρεις ακόμα συναρτήσεις κόστους βιολογικού αποτελέσματος, EUD, serial και parallel (οι οποίες αναφέρθηκαν αναλυτικά παραπάνω) προκειμένου να διαχειριστεί τις ζητούμενες δόσεις στους στόχους και τα κρίσιμα όργανα (OARs) με βιολογικά κριτήρια.

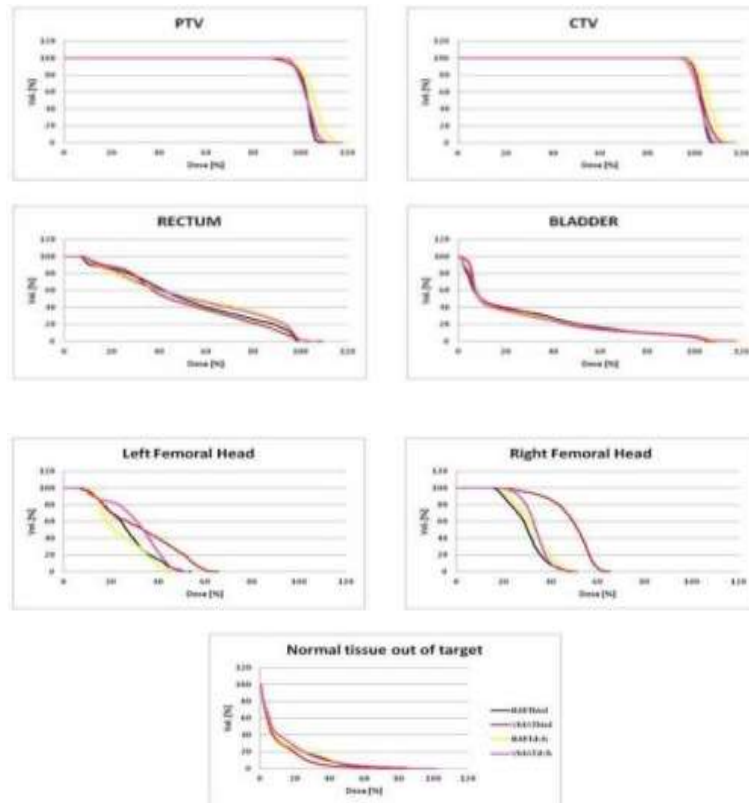
Στην παρούσα διατριβή σχεδιάστηκαν για κάθε ασθενή συνολικά 4 πλάνα ακτινοθεραπείας. Για κάθε τεχνική (IMRT και VMAT) ένα πλάνο θεραπείας που στηρίζεται σε φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης και ένα πλάνο θεραπείας που στηρίζεται σε ραδιοβιολογικές.

Στο Σχήμα 37 φαίνονται τα ιστογράμματα δόσης-όγκου και οι αντιπροσωπευτικές τυπικές τιμές κατανομής δόσης για όλα τα πλάνα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, ως ο μέσος όρος από τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) για τους ασθενείς που εξετάστηκαν για κάθε περίπτωση ξεχωριστά ενώ στο Σχήμα 38 τα ιστογράμματα δόσης-όγκου για κάθε επιμέρους ασθενή.

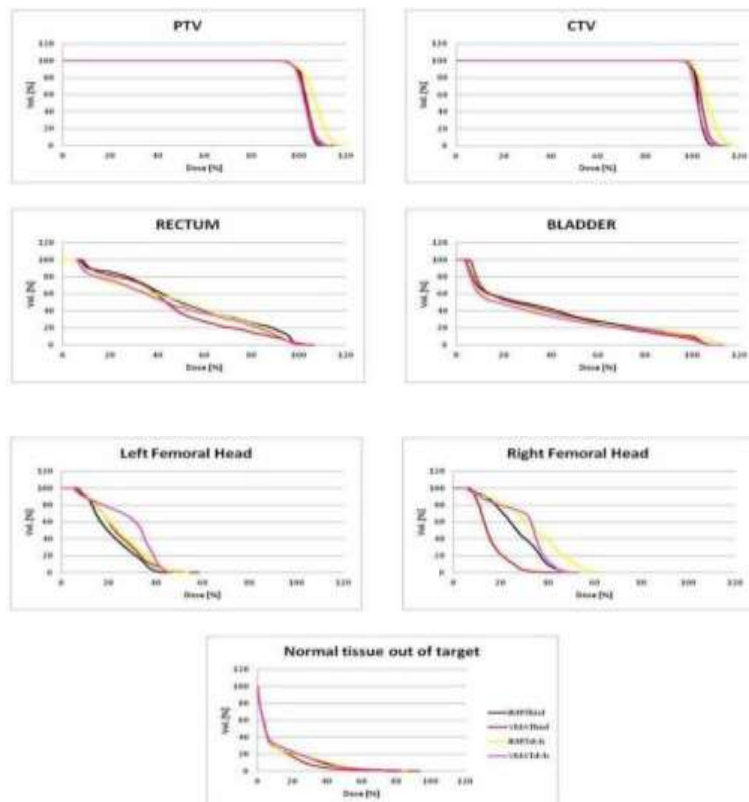


Σχήμα 37. Ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο του προστάτη για κάθε πλάνο IMRT και VMAT σχεδιασμένο με βάση ραδιοβιολογικές ή φυσικές παραμέτρους αντίστοιχα.

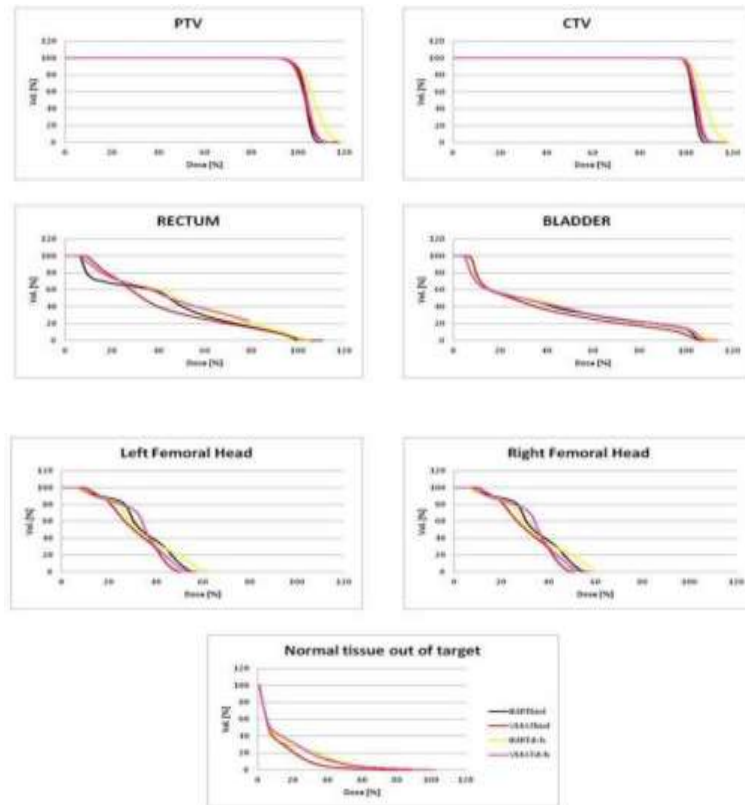
Patient 1



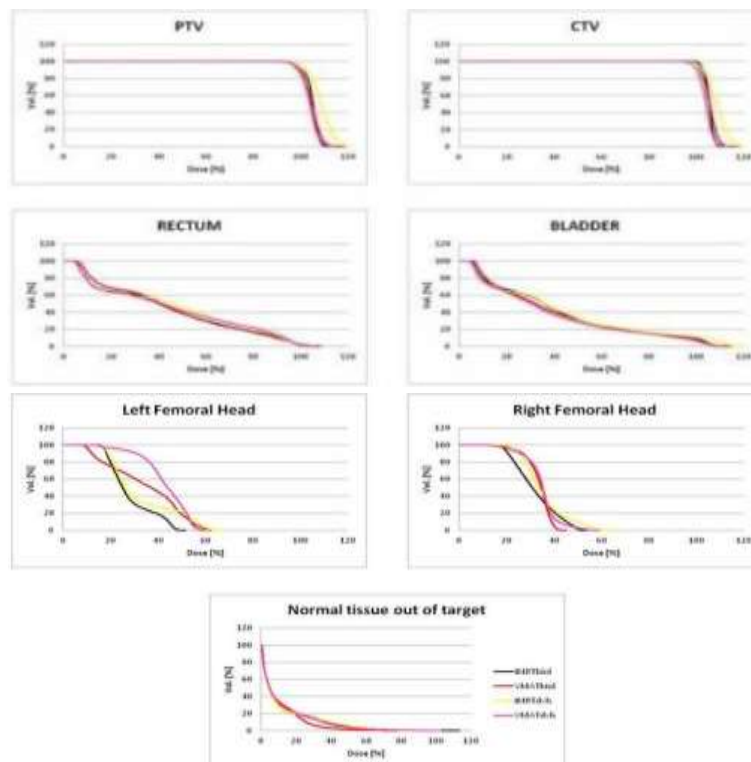
Patient 2



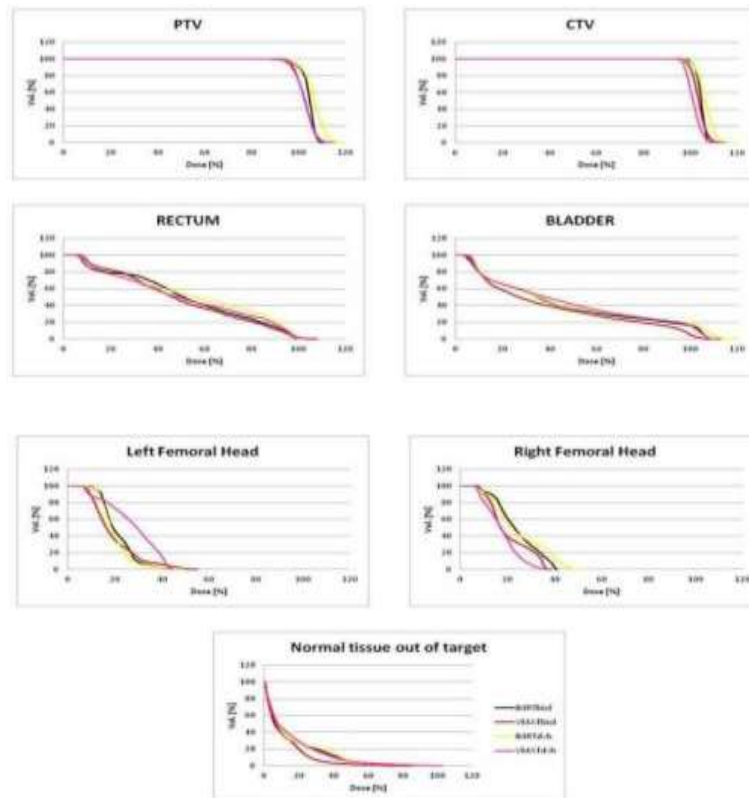
Patient 3



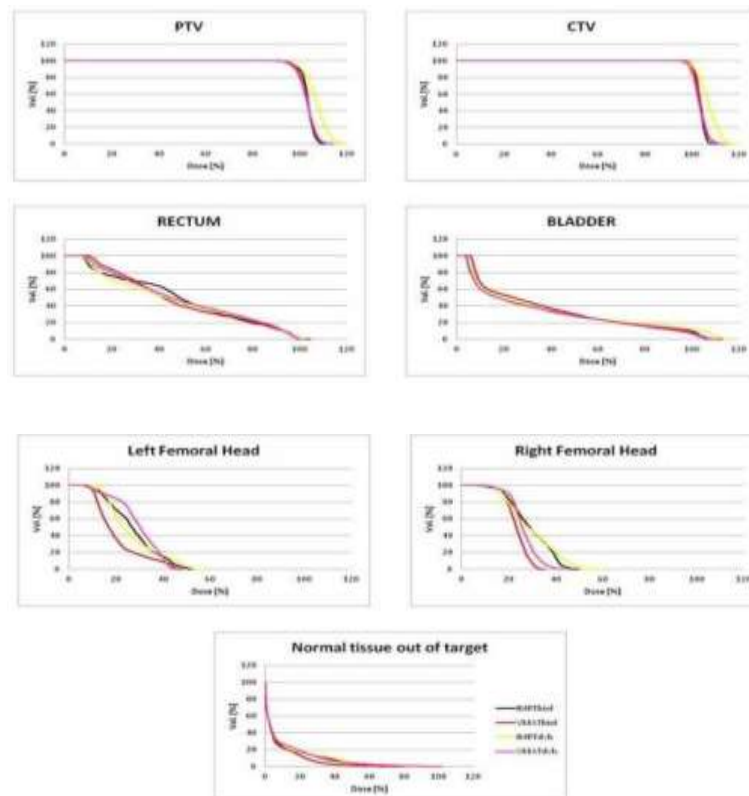
Patient 4



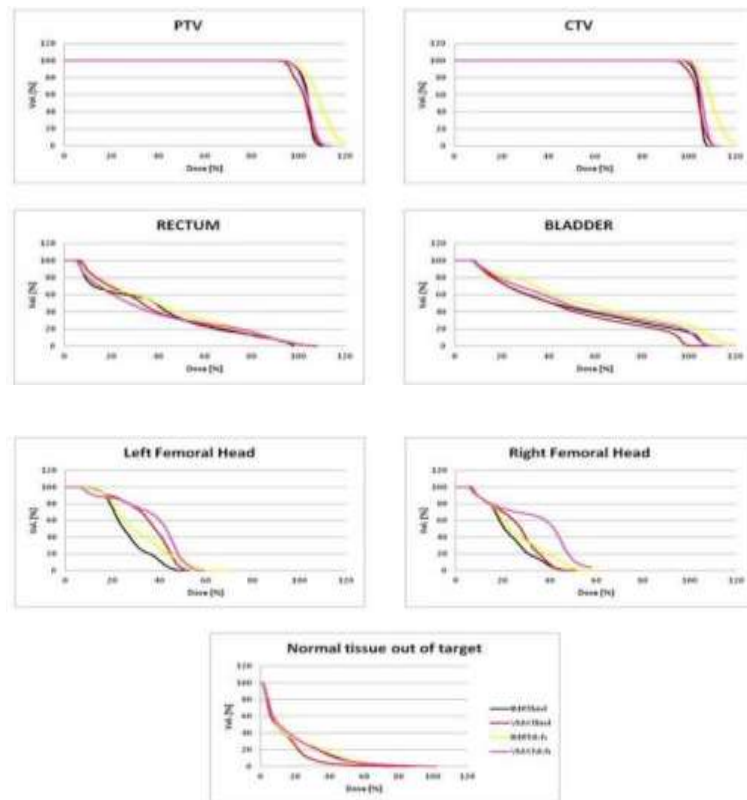
Patient 5



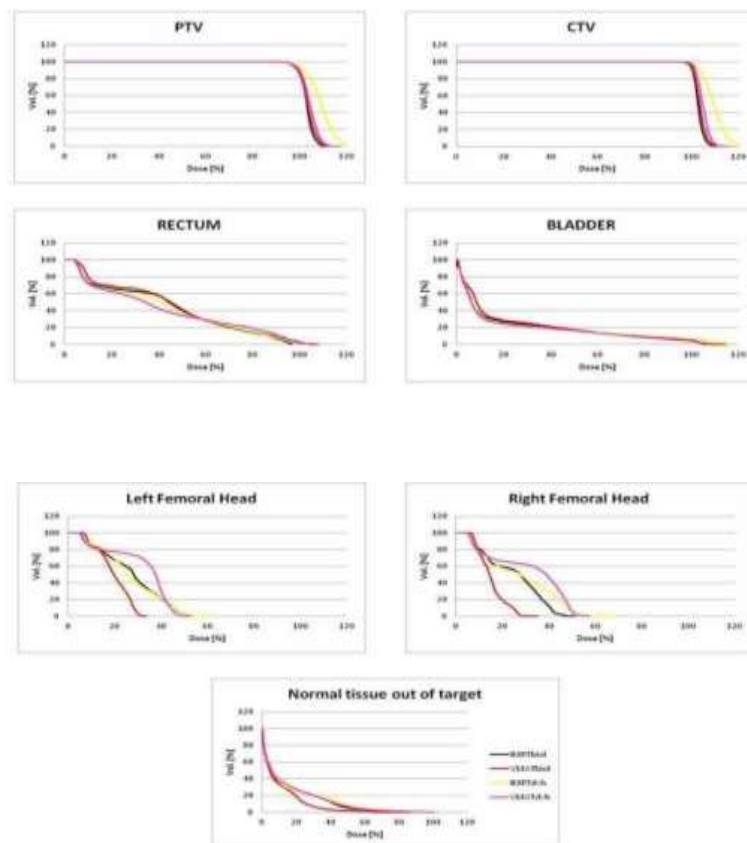
Patient 6



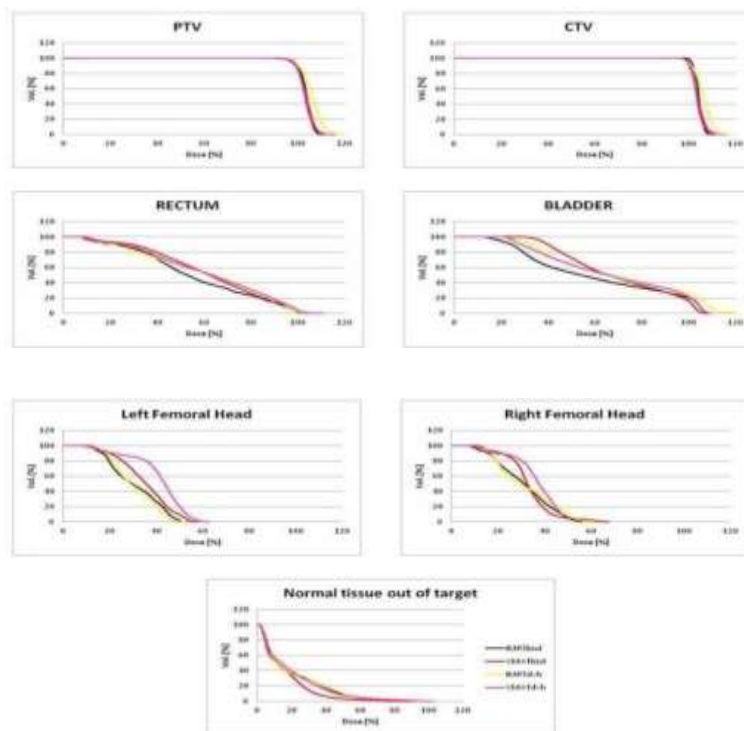
Patient 7



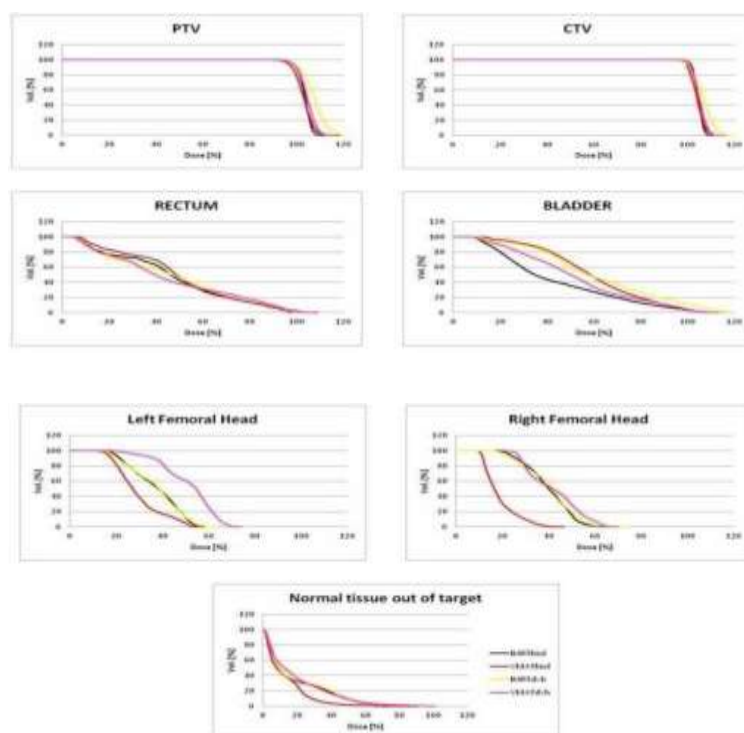
Patient 8



Patient 9



Patient 10



Σχήμα 38. Ιστογράμματα δόσης-όγκου που εξετάστηκαν για τον καρκίνο του προστάτη για κάθε πλάνο αντίστοιχα, για τον κάθε ασθενή.

Μια επισκόπηση όλων των εξεταζόμενων παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση και την αξιολόγηση των πλάνων παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για τον όγκο-στόχο PTV και CTV καθώς και για τα κρίσιμα όργανα όπως υπολογίστηκαν για κάθε πλάνο, στην σύγκριση πλάνων IMRT και VMAT για το Monaco TPS, με βάση ραδιοβιολογικές και φυσικές παραμέτρους.

		IMRTbiol	VMATbiol	IMRTdvh	VMATdvh	IMRTbiol Vs VMATbiol	IMRTbiol Vs IMRTdvh	VMATbiol Vs VMATdvh	IMRTdvh Vs VMATdvh
PTV	D _{95%} (Gy)	74.29±0.40	73.97±0.38	74.51±0.62	74.06±0.49	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	TCP (%)	89.61±1.05	88.11±1.08	93.43±0.99	89.77±1.00	0.011*	0.05*	0.016*	0.04*
	CI _{95%}	1.31±0.05	1.30±0.07	1.46±0.05	1.34±0.06	n.s.	0.005*	n.s.	0.005*
	TDI	0.121±0.006	0.131±0.007	0.199±0.012	0.139±0.004	0.022*	0.005*	0.007*	0.005*
	G.I.	5.00±0.59	5.54±0.75	5.30±0.51	5.38±0.36	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CTV	D _{95%} (Gy)	76.13±0.82	74.84±0.47	76.66±0.93	75.27±1.24	0.01*	n.s.	n.s.	0.006*
	TCP (%)	90.40±1.53	89.33±0.85	94.47±2.22	91.31±1.36	n.s.	0.007*	0.005*	n.s.
MU/fraction		678±124	626±57	699±142	660±150	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Treatment delivery time (min)		6.9±0.2	5.5±0.5	7.1±0.3	5.7±0.3	0.007*	n.s.	n.s.	0.008*
RECTUM	D _{mean} (Gy)	36.23±4.20	37.11±4.91	37.57±4.62	36.89±5.22	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	V _{70 Gy} (%)	9.56±3.42	9.86±2.66	12.09±5.21	12.01±4.44	n.s.	n.s.	0.011*	n.s.
	V _{76 Gy} (%)	0.43±0.58	2.09±0.83	1.82±0.94	1.54±1.13	0.004*	0.004*	0.046*	n.s.
	NTCP (%)	0.60±0.4.	0.93±0.41	1.18±0.64	1.11±0.52	0.014*	0.011*	n.s.	n.s.
BLADDER	D _{mean} (Gy)	30.91±8.49	32.84±11.87	33.69±11.71	31.66±10.64	n.s.	n.s.	n.s.	0.007*
	NTCP (%)	0.06±0.11	0.22±0.63	0.12±0.21	0.14±0.31	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RFH	D _{50%} (Gy)	20.08±4.30	21.91±8.04	23.21±4.57	25.98±5.76	n.s.	0.007*	n.s.	n.s.
	NTCP (%)	0.0008±0.0015	0.0008±0.0022	0.0017±0.0022	0.0033±0.0051	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LFH	D _{50%} (Gy)	22.30±4.1	27.40±3.18	20.41±4.78	29.18±5.19	0.013*	n.s.	n.s.	n.s.
	NTCP (%)	0.0008±0.0014	0.0017±0.0023	0.0009±0.0014	0.0178±0.0415	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Regions out of target	V _{53.2Gy} (cm ³)	426±103	474±95	510±89	477±77	n.s.	0.005*	n.s.	0.009*
	V _{36Gy} (cm ³)	1112±396	952±209	1234±262	1030±264	n.s.	n.s.	n.s.	0.009*
	V _{22.8 Gy} (cm ³)	2937±1090	2664±485	3077±540	2809±569	n.s.	n.s.	n.s.	0.005*
	V _{7.6 Gy} (cm ³)	6073±2854	6221±1093	5433±823	5979±970	n.s.	n.s.	n.s.	0.005*

n.s: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Όριο κατωφλίου $p=0.05$).

* στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική.

Γενικά όλα τα πλάνα είναι συγκρίσιμα όσον αφορά την κάλυψη του όγκου-στόχου και την κατανομή της δόσης. Επίσης, όσον αφορά τα κρίσιμα όργανα για όλα τα πλάνα πετυχαίνεται υψηλού βαθμού προστασία στους υγιείς ιστούς και τα κρίσιμα όργανα.

Σχετικά με τα κρίσιμα όργανα, και πιο συγκεκριμένα το ορθό, την ουροδόχο κύστη, τις κεφαλές των μηριαίων, καθώς και τους υγιείς ιστούς, οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών σχεδιασμού θεραπείας που παρατηρούνται είναι κλινικά σημαντικές κυρίως για το ορθό το οποίο αποτελεί το πιο κρίσιμο όργανο.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 12, για τα $IMRT_{BIOL}$, $VMAT_{BIOL}$, $IMRT_{DVH}$ και $VMAT_{DVH}$, οι μέσες τιμές για το PTV είναι 78.53 Gy / 78.01 Gy / 81.46 Gy / 78.59 Gy αντίστοιχα. Όσον αφορά τις δόσεις για $D_{95\%}^{PTV}$ και $D_{98\%}^{PTV}$ (%) είναι 74.29 Gy / 73.97 Gy / 74.51 Gy / 74.06 Gy και 72.73 Gy / 72.68 Gy / 72.54 Gy και 72.42 Gy αντίστοιχα, με τις αντίστοιχες τιμές TCP 89,61% / 88,11% / 93,43% / 89,77%. Όσον αφορά τώρα το CTV τα αντίστοιχα αποτελέσματα $D_{95\%}^{CTV}$ (%), $D_{98\%}^{CTV}$ (%) και TCP είναι 76.13 Gy / 74.84 Gy / 76.66 Gy / 75.27 Gy, 75.30 Gy / 74.29 Gy / 75.02 Gy / 74.29 Gy και 90,40% / 89,33% / 94,47% / 91,31%.

Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με μικρές διαφορές. Παρατηρούμε ότι όλα πλάνα προσφέρουν ικανοποιητική κάλυψη τόσο για CTV όσο και για το PTV. Αυτό φαίνεται επίσης και από τις αυξημένες τιμές TCP. Ωστόσο, για τον καρκίνο του προστάτη τα πλάνα της VMAT τεχνικής προσφέρουν καλύτερη κατανομή και υψηλότερες δόσεις στον όγκο συγκριτικά με της IMRT.

Σε γενικές γραμμές, τα $IMRT_{BIOL}$ πλάνα παρέχουν καλύτερη προστασία του ορθού σε σύγκριση με τα υπόλοιπα. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να εξαχθεί το γενικό συμπέρασμα ότι τα IMRT πλάνα είναι καλύτερα από τα VMAT καθώς και μεν τα $IMRT_{BIOL}$ πλάνα είναι καλύτερα από τα $VMAT_{BIOL}$, αλλά στην σύγκριση $IMRT_{DVH}$ με $VMAT_{DVH}$ ισχύει το αντίθετο.

Όλα τα πλάνα όμως είναι κλινικά αποδεκτά στην περίπτωση του εντέρου καθώς οι τιμές που ισχύουν για τα NTCP του ορθού είναι χαμηλές.

Όσον αφορά την ουροδόχο κύστη, όλες οι διαφορετικές τεχνικές παρέχουν παρόμοια κατανομή χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές, με υψηλού βαθμού προστασία της ουροδόχου (μέσες δόσεις της τάξης των 30 Gy και NTCP τιμές <0,2%), κυρίως λόγω του γεγονότος ότι στους ασθενείς είχαν δοθεί οδηγίες προκειμένου να είναι γεμάτη η κύστη κατά τη διάρκεια της CT απεικόνισης και έτσι ένα σημαντικό μέρος της ουροδόχου κύστης βρισκόταν έξω από το ακτινοβολημένο όγκο. Μια επαρκής προστασία με πολύ χαμηλές τιμές NTCP (<0,1%) παρατηρείται επίσης για τις μηριαίες κεφαλές για όλες τις τεχνικές αν και υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την τεχνική $IMRT_{BIOL}$ να είναι ανώτερη σε σύγκριση με τις άλλες προσεγγίσεις ($VMAT_{BIOL}$, $IMRT_{DVH}$).

Οι δόσεις στους υγιείς ιστούς είναι χαμηλότερες στα VMAT πλάνα σε σύγκριση με τα IMRT. Αυτό ήταν αναμενόμενο όπως φαίνεται στις τιμές για το GI- V_{36Gy} (cm^3). (Πίνακας 12). Εξαίρεση αποτελεί η σχετικά χαμηλή των 7.6 Gy που παρουσιάζει η τεχνική $VMAT_{DVH}$. Στις περιστροφικές θεραπείες οι χαμηλές δόσεις κατανέμονται σε μεγάλο ποσοστό των υγιών ιστών, γεγονός που αυξάνει και τις πιθανότητες δευτερογενούς καρκινογένεσης.

Όσον αφορά τα MU για όλες τις τεχνικές είναι συγκρίσιμα, ενώ όσον αφορά τους χρόνους ακτινοθεραπείας παρατηρούνται κάπως αυξημένοι στα πλάνα που προκύπτουν από τις τεχνικές IMRT.

Συμπερασματικά, παρακολουθώντας την κατανομή της δόσης στο ορθό, τα $IMRT_{BIOL}$ πλάνα είναι καλύτερα από τα $IMRT_{DVH}$ ενώ τα VMAT πλάνα και με τους δύο διαφορετικούς αλγορίθμους βελτιστοποίησης είναι συγκρίσιμα.

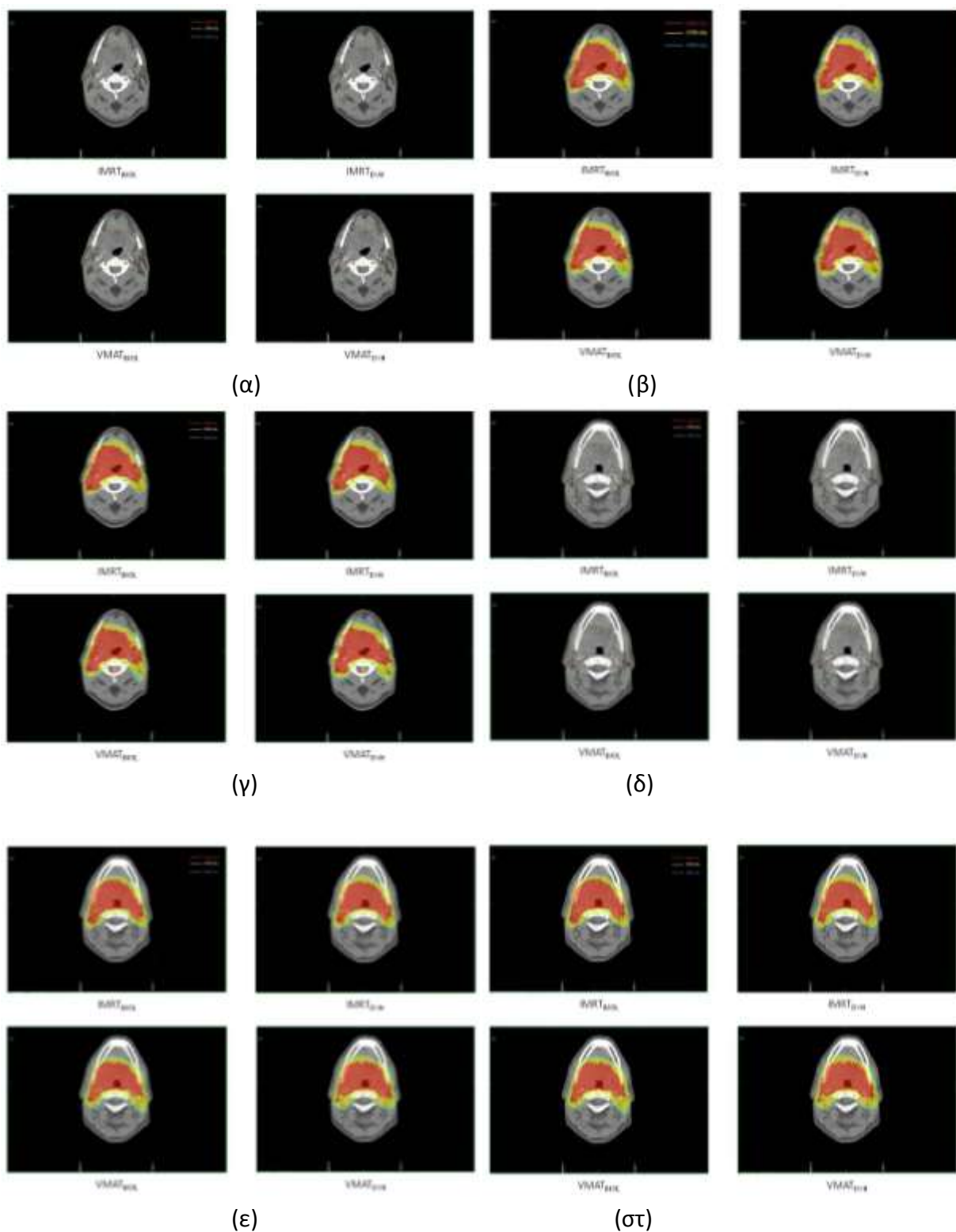
Η ανάλυση των μετρήσεων με το ομοίωμα MatriXX έδειξε ότι περισσότερο από το 98% των σημείων με δόσεις μεγαλύτερες από 30% της μέγιστης δόσης στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο ικανοποιούν το κριτήριο αποδοχής (γ -Index) / 3 mm 3% για όλα τα πλάνα που σχεδιάστηκαν στο Monaco, με μέσο ετήσιο ρυθμό 98,7%, 98,5%, 98,2% και 98,8%, για τα πλάνα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH} αντίστοιχα.

10.3. Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) με επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες

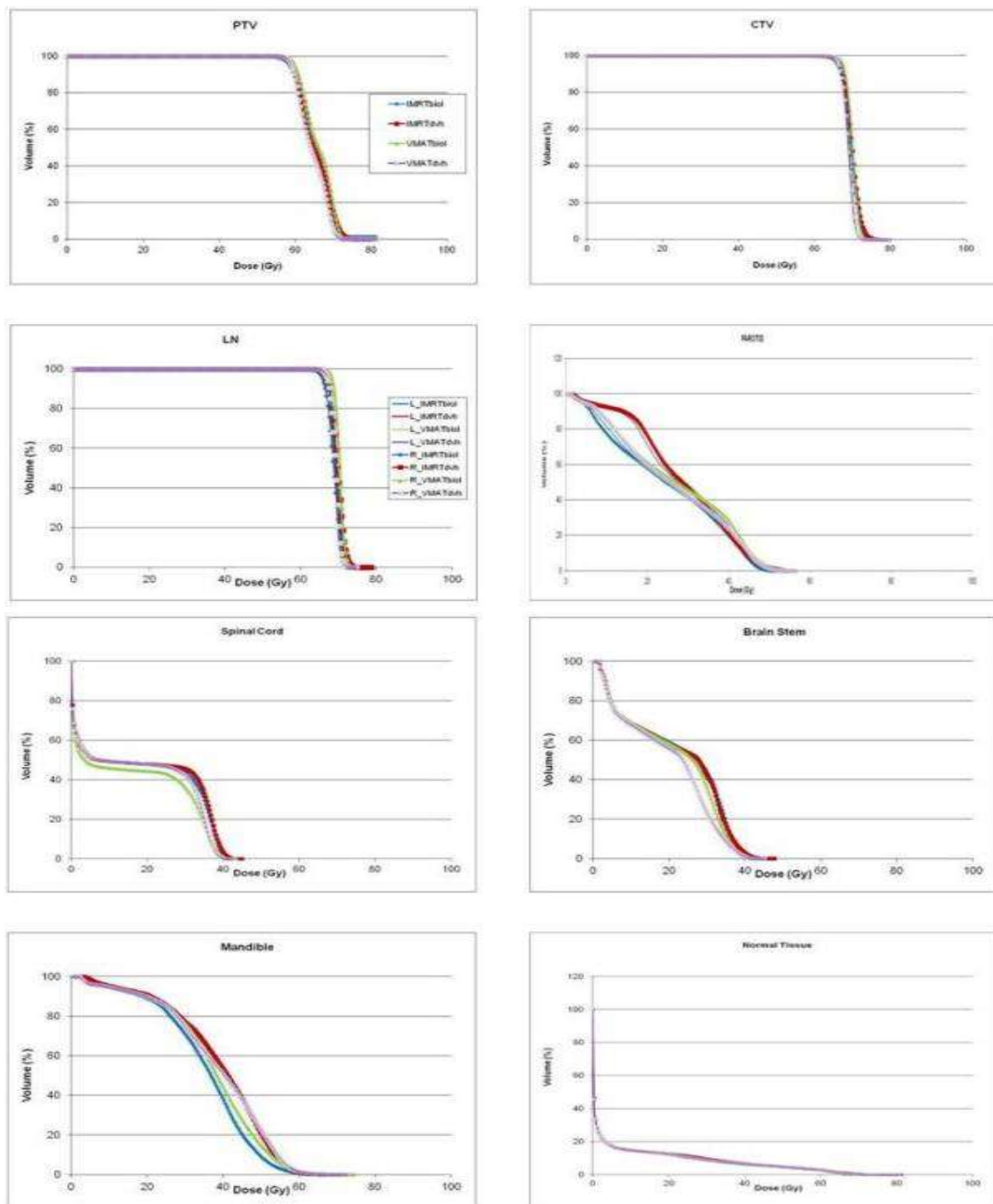
Σε συνέχεια για τον καθορισμό της βέλτιστης τεχνικής, μεταξύ βιολογικών και φυσικών παραμέτρων βελτιστοποίησης, γίνεται αντίστοιχα σύγκριση πλάνων ακτινοθεραπείας όπως στον καρκίνο του προστάτη, για τις διαφορετικές τεχνικές και τις διαφορετικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, για την περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 10 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) με επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες. Σχεδιάστηκαν για κάθε ασθενή συνολικά 4 πλάνα. Για κάθε τεχνική (IMRT και VMAT) ένα πλάνο θεραπείας που στηρίζεται σε φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης και ένα πλάνο θεραπείας που στηρίζεται σε ραδιοβιολογικές. Παρουσιάζεται η σύγκριση αρχικά για τις δύο διαφορετικές τεχνικές κι έπειτα για τους 2 διαφορετικούς τρόπους βελτιστοποίησης.

Στο Σχήμα 39 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι τυπικές κατανομές δόσης για όλες τις προσεγγίσεις σχεδιασμού IMRT και VMAT που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή, προκειμένου να γίνει σύγκριση μεταξύ των δύο διαφορετικών αλγορίθμων βελτιστοποίησης, ενώ στο Σχήμα 40 φαίνονται τα ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) καθώς και οι κατανομές για τον κάθε επιμέρους ασθενή ξεχωριστά (Σχήμα 41).

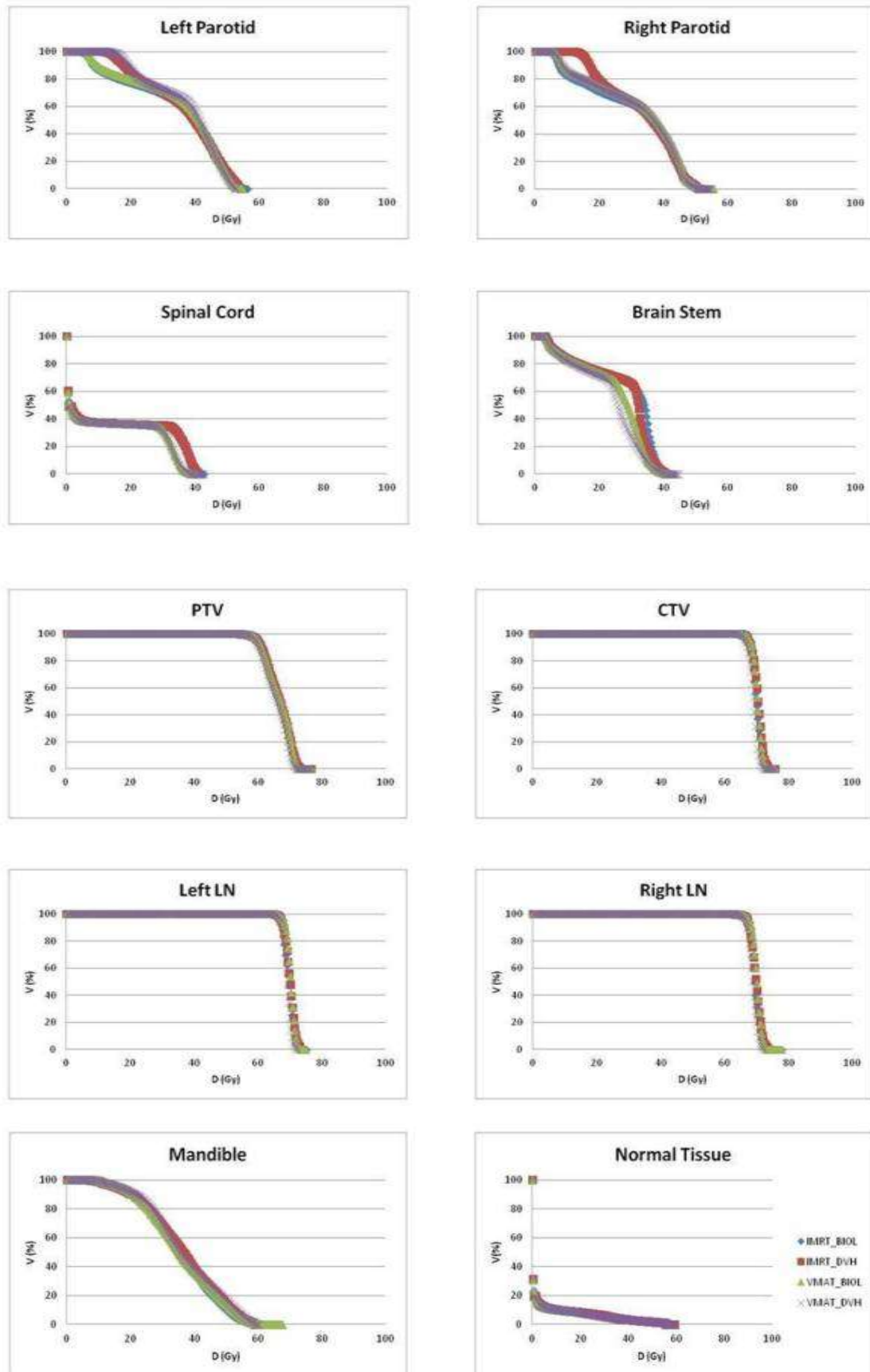


Σχήμα 39 . Τυπικές κατανομές δόσης για όλες τις προσεγγίσεις σχεδιασμού IMRT και VMAT που χρησιμοποιήθηκαν, αντίστοιχα για ραδιοβιολογικές και φυσικές παραμέτρους σε διαφορετικές τομές και σε διαφορετικά επίπεδα.

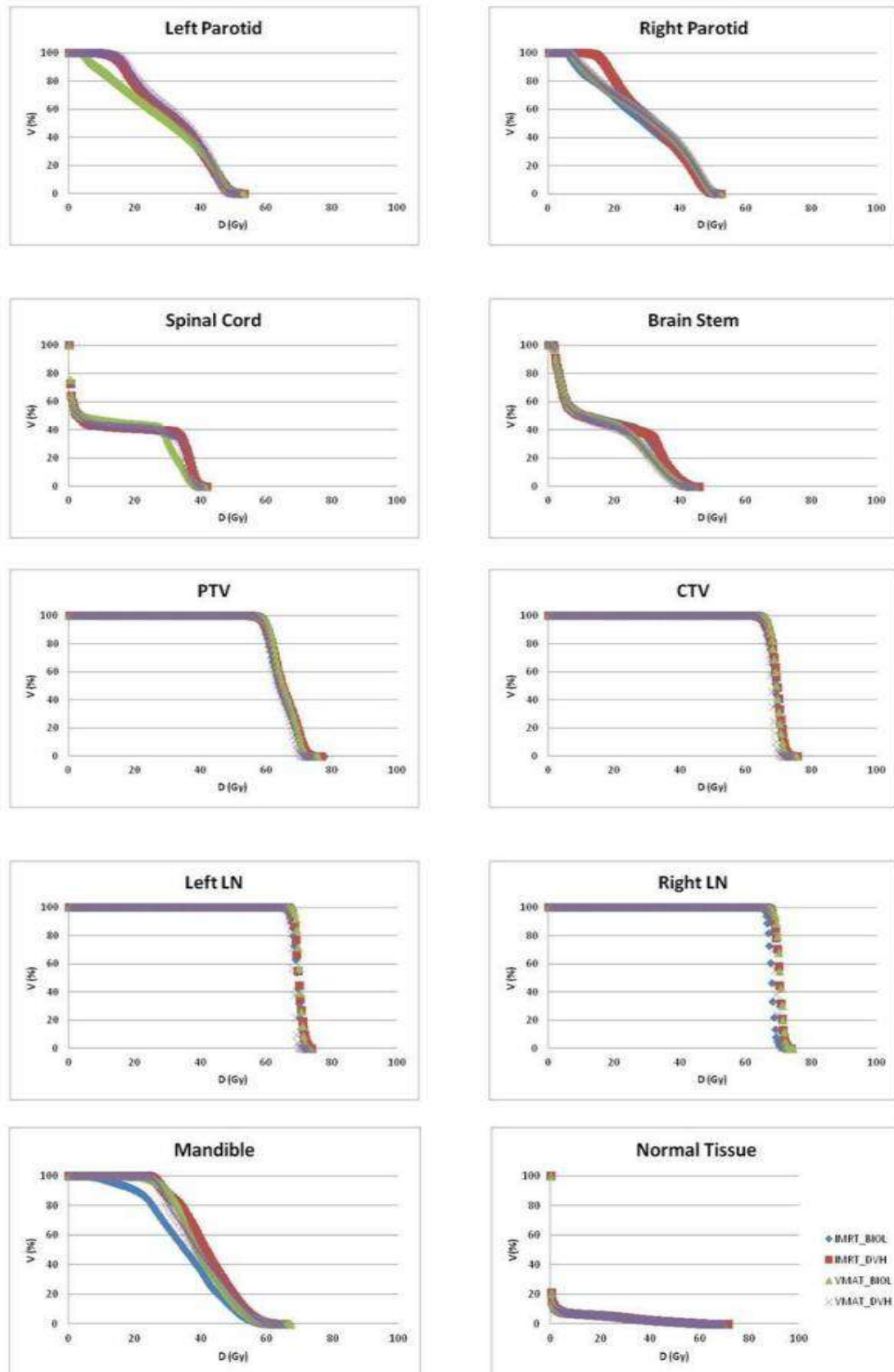


Σχήμα 40. Ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) για κάθε πλάνο IMRT και VMAT σχεδιασμένο με βάση ραδιοβιολογικές ή φυσικές παραμέτρους αντίστοιχα.

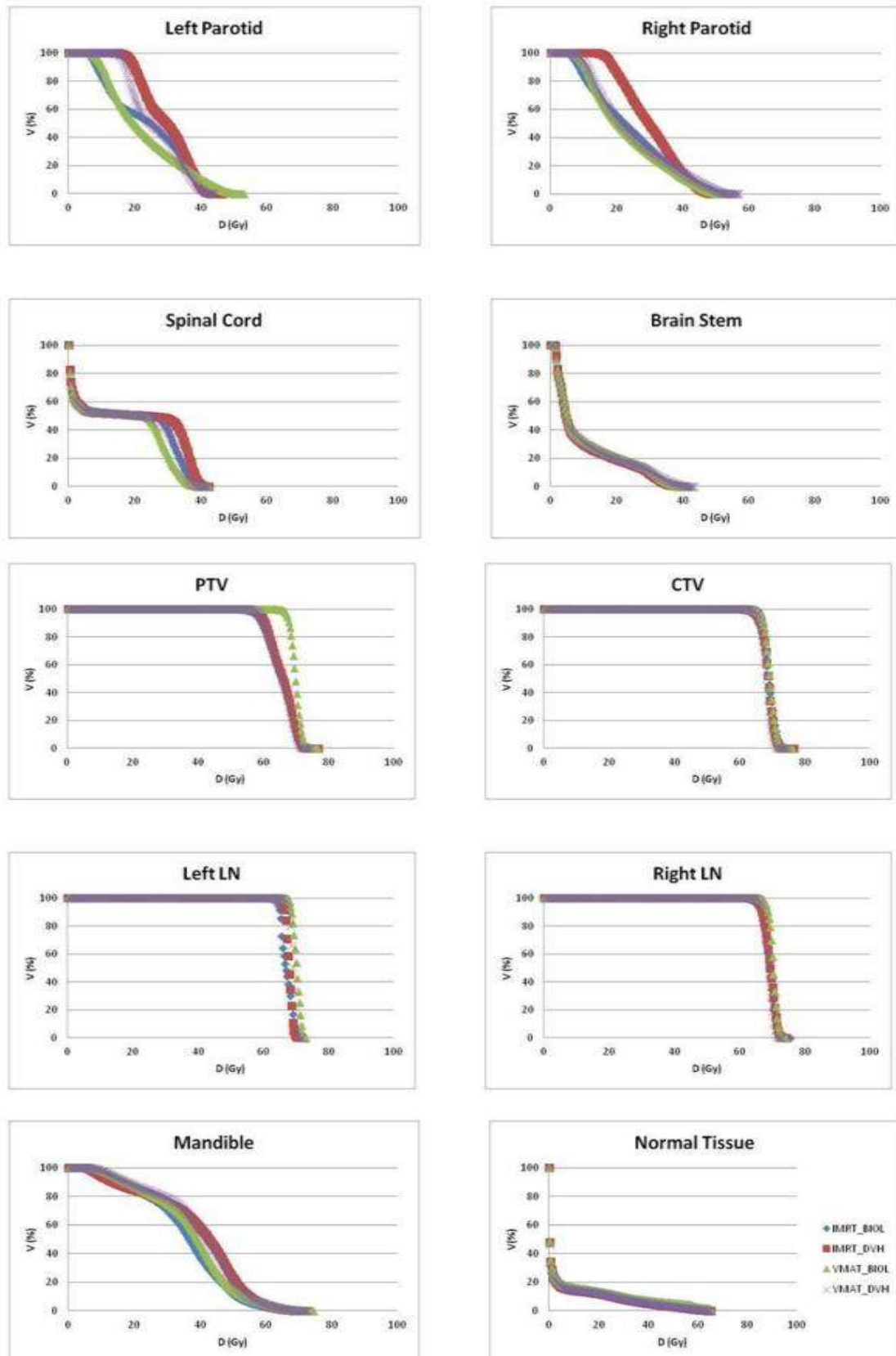
Patient 1



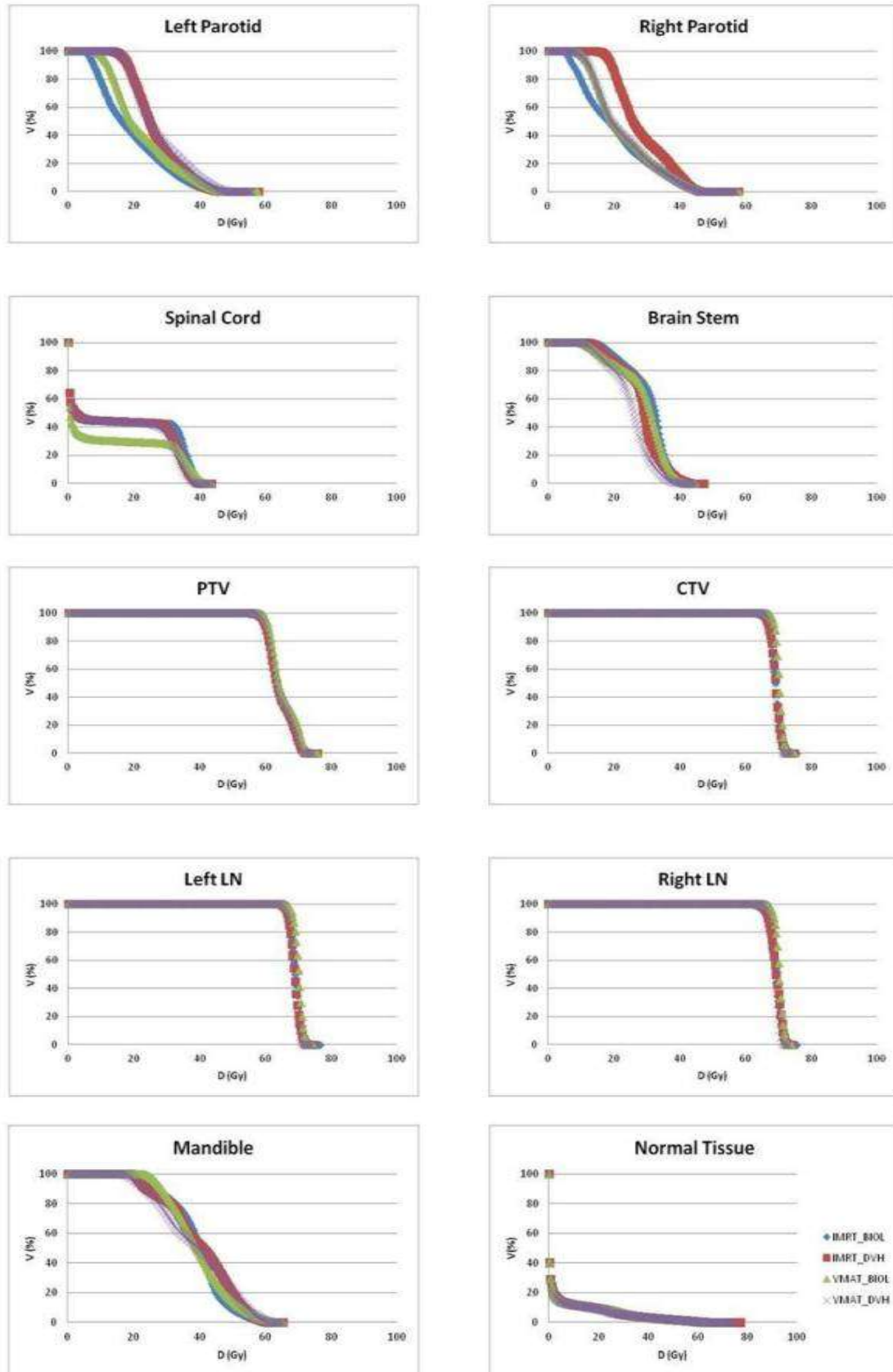
Patient 2



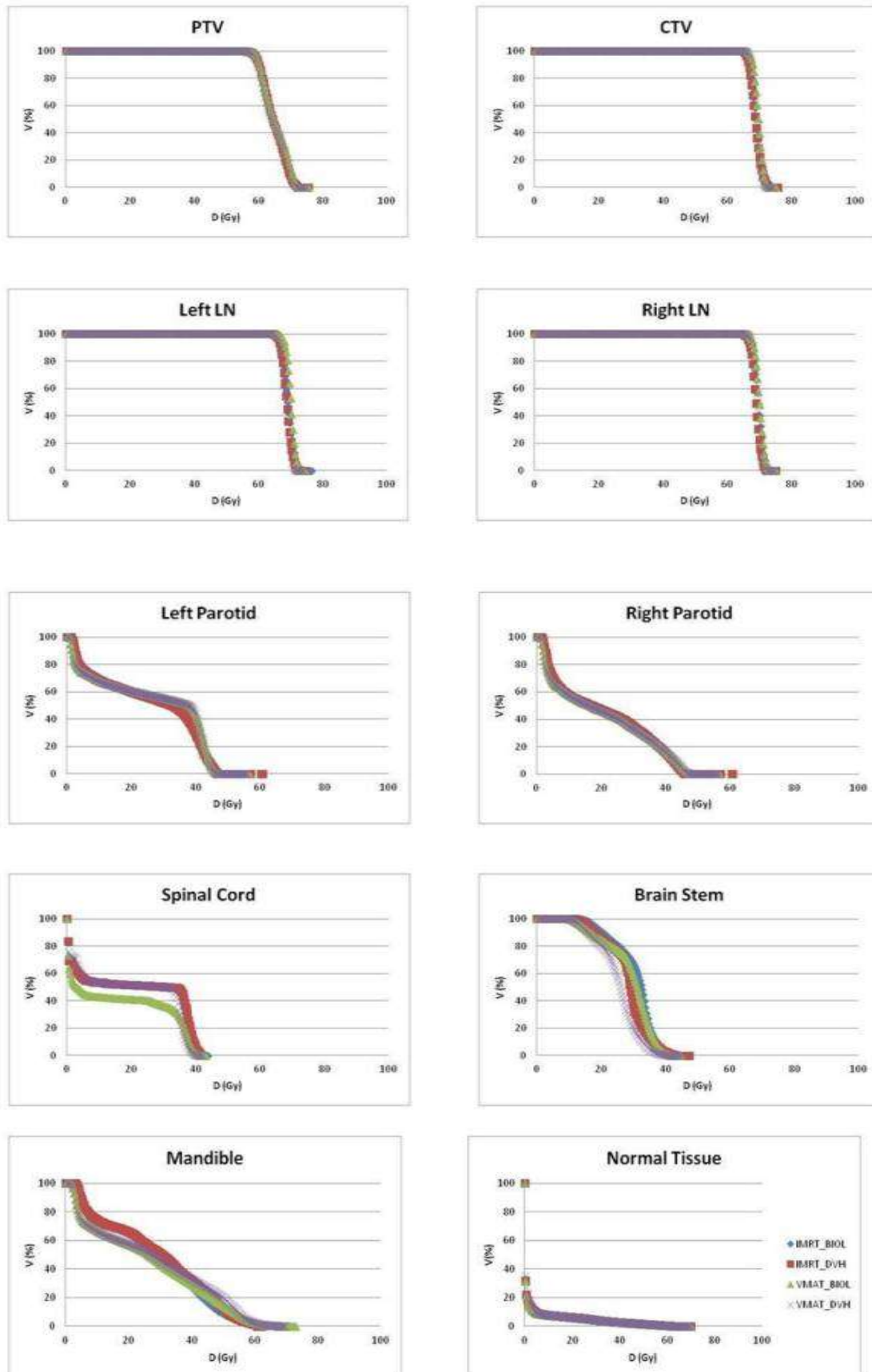
Patient 3



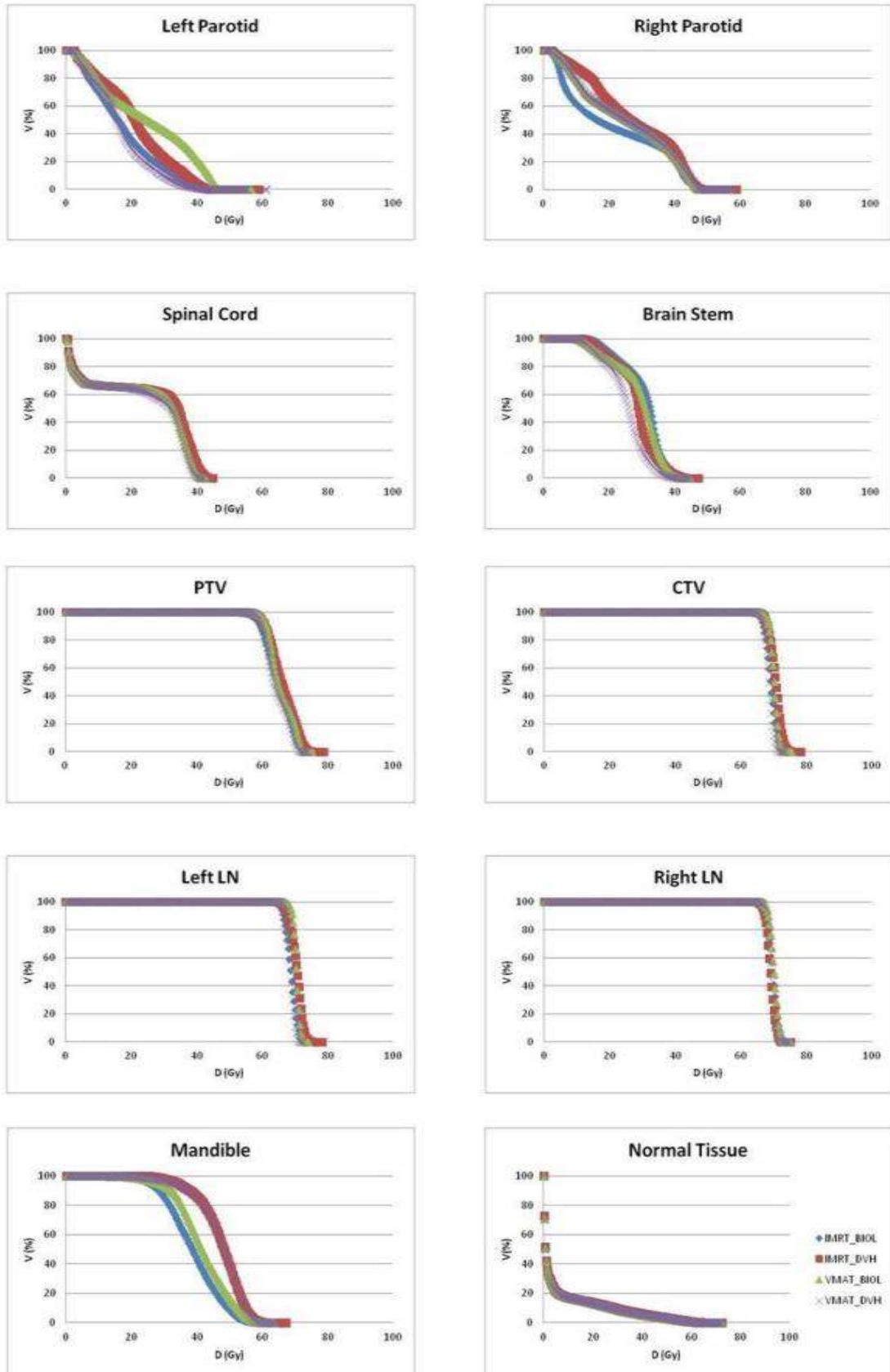
Patient 4



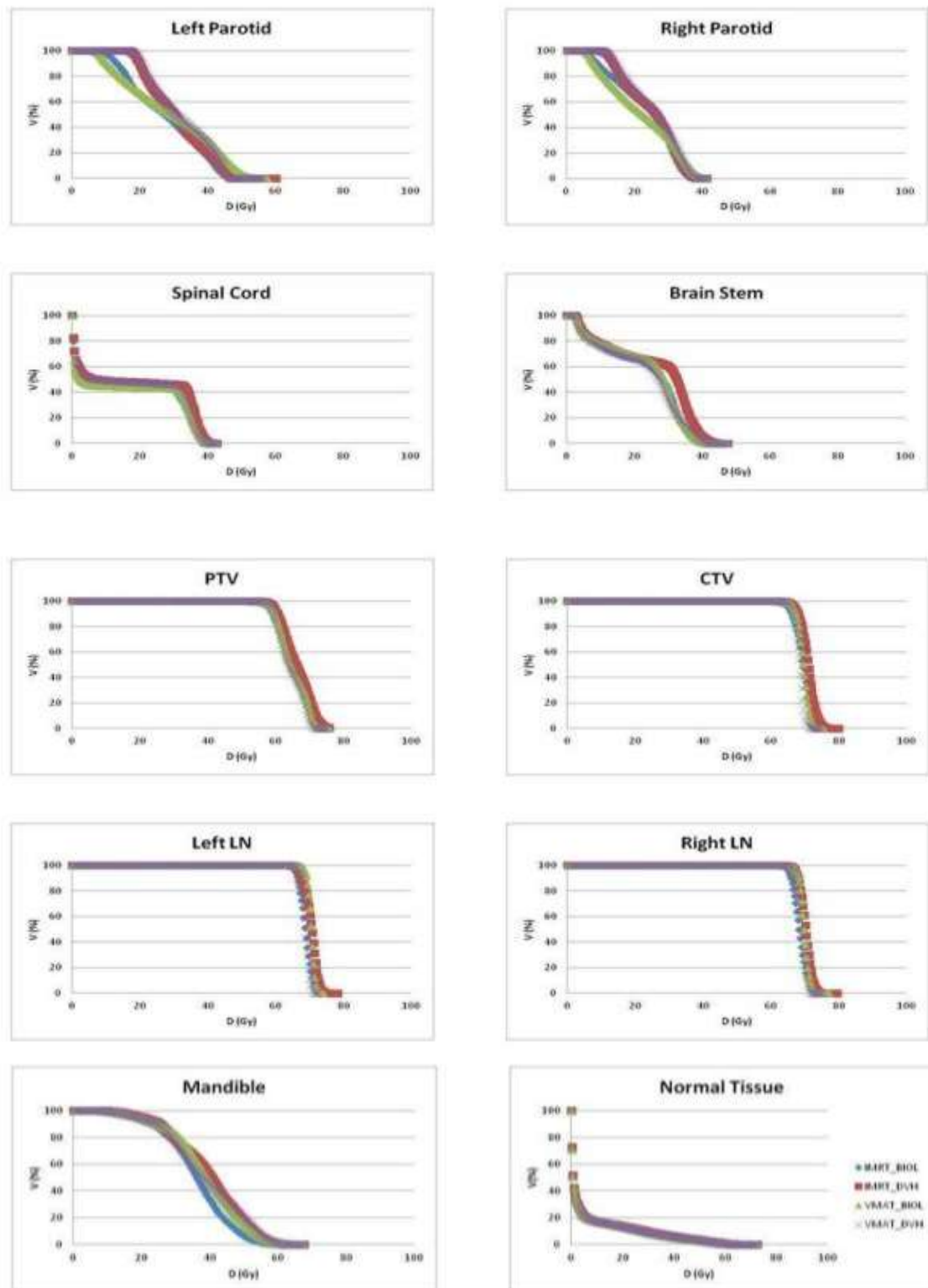
Patient 5



Patient 6



Patient 7



Σχήμα 41. Ιστογράμματα δόσης-όγκου που εξετάστηκαν για τον καρκίνο της κεφαλής τραχήλου για κάθε πλάνο αντίστοιχα, ενδεικτικά για κάποιους ασθενείς.

Όσον αφορά τον όγκο στόχο, όλα τα πλάνα ικανοποιούν τις απαιτήσεις της κάλυψης του όγκου και είναι συγκρίσιμα. Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν και για τα κρίσιμα όργανα.

Μια επισκόπηση όλων των εξεταζόμενων παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση και την αξιολόγηση των πλάνων παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για τον όγκο-στόχο PTV και CTV καθώς και για τα κρίσιμα όργανα όπως υπολογίστηκαν για κάθε πλάνο, στην σύγκριση πλάνων IMRT και VMAT για το Monaco TPS, με βάση ραδιοβιολογικές και φυσικές παραμέτρους.

		IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh	IMRTbiol Vs VMATbiol	IMRTbiol Vs IMRTdvh	IMRTdvh Vs VMATdvh	VMATbiol Vs VMATdvh
PTV	D _{95%} (Gy)	59.55±0.35	59.39±0.24	59.14±0.14	59.06±0.14	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{98%} (Gy)	58.20±0.00	58.20±0.00	58.20±0.00	58.20±0.00	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{2%} (Gy)	72.92±1.31	72.08±0.79	71.12±0.74	70.69±0.37	0.008*	0.018*	0.018*	0.018*
	TCP (%)	99.87±0.07	99.83±0.05	99.75±0.13	99.76±0.05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	CI _{95%}	1.23±0.14	1.22±0.02	1.08±0.15	1.20±0.04	0.028*	n.s.	n.s.	n.s.
	TDI (%)	22.27±1.38	21.70±1.40	20.09±0.98	19.50±0.57	0.018*	0.018*	n.s.	n.s.
	G.I.	2.79±0.50	2.75±0.22	2.67±0.30	2.49±0.20	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CTV	D _{95%} (Gy)	67.15±0.37	66.91±0.58	66.82±0.89	66.72±0.57	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{98%} (Gy)	66.51±0.75	66.10±0.60	66.21±0.82	66.11±0.63	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	TCP (%)	99.98±0.01	99.98±0.01	99.99±0.01	99.92±0.12	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	CI _{95%}	2.42±0.58	2.79±0.60	1.68±0.89	2.51±0.54	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	TDI (%)	9.51±0.69	9.89±0.66	9.14±1.55	7.64±0.69	n.s.	n.s.	n.s.	0.043*
LN (RIGHT)	D _{95%} (Gy)	66.43±0.53	67.16±0.72	67.57±0.56	67.22±0.40	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{98%} (Gy)	66.71±0.53	66.46±0.83	66.99±0.53	66.58±0.50	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LN (LEFT)	D _{95%} (Gy)	67.52±0.42	67.23±0.45	66.72±1.32	67.27±0.36	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{98%} (Gy)	66.88±0.61	66.80±0.92	66.83±0.63	66.72±0.43	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MU/FRACTION		558±93	470±68	655±97	587±112	0.028*	0.018*	0.018*	0.018*
Treatment delivery time (min)		11.1±0.7	10.4±0.6	6.5±0.9	5.9±1.2	0.007*	n.s.	0.008*	n.s.
Spinal Cord	D _{mean} (Gy)	18.01±3.47	18.01±3.94	16.63±3.57	17.03±3.39	0.018*	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{1%} (Gy)	45.66±12.06	40.64±1.33	40.60±0.86	38.95±0.71	0.018*	0.043*	0.018*	n.s.
	D _{2%} (Gy)	45.32±12.00	40.08±1.27	37.74±1.29	38.32±0.81	0.018*	0.028*	0.018*	n.s.
	D _{max} (Gy)	43.69±1.15	42.83±1.23	40.99±0.80	41.72±0.73	0.018*	0.018*	n.s.	n.s.
	NTCP (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Brain Stem	D _{mean} (Gy)	22.18±8.13	20.57±8.64	20.84±7.24	19.58±6.23	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{1%} (Gy)	40.58±1.28	39.93±0.98	39.07±1.20	39.93±0.98	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{2%} (Gy)	40.15±1.39	38.71±1.22	38.58±1.26	38.73±1.23	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{max} (Gy)	40.67±7.38	44.21±0.63	43.04±1.08	44.39±0.64	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	NTCP (%)	0.002±0.001	0.001±0.001	0.001±0.001	0.001±0.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Parotid Left	D _{mean} (Gy)	25.02±5.78	29.83±7.53	26.68±8.85	29.58±8.85	0.05*	0.047*	n.s.	0.028*
	V _{25 Gy} (%)	49.42±17.86	58.51±13.83	53.30±14.28	55.75±19.80	0.043*	0.028*	n.s.	n.s.
	V _{30 Gy} (%)	40.78±19.46	46.91±16.89	45.67±16.98	45.68±20.87	0.047*	0.028*	n.s.	n.s.
	V _{39 Gy} (%)	21.56±18.49	23.96±17.79	22.93±15.07	28.06±22.62	n.s.	n.s.	n.s.	0.047*
	NTCP (%) (α/β=8)	10.32±15.44	19.02±20.28	13.59±18.88	20.58±22.79	0.043*	0.028*	n.s.	n.s.

	NTCP (%) ($\alpha/\beta=3$)	5.83±8.11	11.87±13.18	7.64±10.83	12.36±14.72	n.s.	0.043*	n.s.	n.s.
Parotid Right	D _{mean} (Gy)	24.18±4.51	30.04±6.25	25.67±6.18	30.56±6.79	n.s.	0.028*	n.s.	0.028*
	V _{25 Gy} (%)	49.52±13.99	60.56±10.63	50.58±13.34	50.90±12.85	n.s.	0.043*	0.043*	n.s.
	V _{30 Gy} (%)	41.66±14.88	49.14±11.15	42.10±15.10	42.35±14.61	n.s.	0.047*	0.047*	n.s.
	V _{39 Gy} (%)	23.58±12.22	27.82±11.05	25.80±13.58	25.92±12.55	n.s.	0.028*	n.s.	n.s.
	NTCP (%) ($\alpha/\beta=8$)	8.08±10.88	16.82±15.09	9.43±12.71	19.76±16.69	n.s.	0.028*	n.s.	0.028*
	NTCP (%) ($\alpha/\beta=3$)	3.94±5.00	7.29±6.17	4.38±5.69	9.71±8.55	n.s.	0.028*	n.s.	0.028*
Mandible	D _{mean} (Gy)	36.46±4.22	38.79±6.14	36.72±5.13	38.33±5.88	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{max} (Gy)	68.01±3.71	67.36±3.01	67.79±4.15	65.53±6.11	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	D _{1%} (Gy)	59.26±2.80	60.25±2.58	59.04±3.01	61.01±2.81	n.s.	0.018*	n.s.	n.s.
	D _{2%} (Gy)	58.33±2.98	58.74±2.20	57.72±4.77	58.38±0.45	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	V _{39 Gy} (cc)	45.28±9.21	56.41±18.84	48.00±6.40	52.78±17.86	n.s.	0.043*	n.s.	0.047*
	V _{60 Gy} (cc)	0.99±1.36	1.16±1.40	1.06±1.34	1.17±0.69	n.s.	n.s.	n.s.	0.018*
Normal Tissue	V _{5 Gy} (cc)	3243±838	3276±1018	3280±1024	3148±1058	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	V _{10 Gy} (cc)	2832±742	2839±975	2860±886	2867±895	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	V _{20 Gy} (cc)	2347±577	2446±724	2366±691	2391±704	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Όριο κατωφλίου $p=0.05$).

* Στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκρινόμενη τεχνική.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 13 για τα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH} όσον αφορά $D_{95\%}^{PTV}$ και $D_{98\%}^{PTV}$ (%) οι αντίστοιχες τιμές είναι 59.55 Gy / 59.39 Gy / 59.14 Gy / 59.06Gy και 58.2Gy / 58.2Gy / 58.2 Gy και 58,2 Gy αντίστοιχα. Όσον αφορά τις τιμές TCP είναι 99,87% / 99,83% / 99,75% / 99,76%, για PTV και 99,98% / 99,98% / 99,88% / 99,92% για το CTV αντίστοιχα.

Για το νωτιαίο μυελό η D_{max} (Gy) για τα πλάνα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH} είναι 43,69 Gy/ 40.99 Gy/ 42.83 Gy/ 41.72 Gy αντίστοιχα. Όσον αφορά το εγκεφαλικό στέλεχος οι τιμές D_{max} (Gy) είναι 40.67 Gy/ 43.04 Gy/ 44.21 Gy/ 44.39 Gy.

Για τις παρωτίδες μας ενδιαφέρουν οι μέσες δόσεις όπου παρατηρούμε πως οι αντίστοιχες τιμές για το D_{mean} (Gy) για τη δεξιά παρωτίδα είναι 24.18 Gy/25.67 Gy/ 30.04 Gy/ 30.56 Gy ενώ για την αριστερή 25.02 Gy/ 26.68 Gy/ 29.83 Gy/ 29.58 Gy αντίστοιχα.

Σε πρώτο στάδιο, συγκρίνοντας αρχικά τις δύο διαφορετικές τεχνικές IMRT και VMAT, παρατηρούμε ότι τα πλάνα τα οποία προκύπτουν με την VMAT τεχνική είναι λίγο καλύτερα από αυτά που προκύπτουν από την IMRT τεχνική.

Αναλυτικότερα στηριζόμενες σε βιολογικές παραμέτρους τα IMRT_{BIOL} συγκριτικά με τα VMAT_{BIOL} πλάνα πλέον προσφέρουν παρόμοια κατανομή στον όγκο, αλλά όσον αφορά όμως τις παρωτίδες που είναι και το κρίσιμο όργανο, υπερτερούν ελαφρά τα IMRT_{BIOL}.

Στα υπόλοιπα κρίσιμα όργανα, οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές στην περίπτωση του νωτιαίου μυελού ($\sim >5$ Gy) για τις μικρές δόσεις και για τις μέσες δόσεις γεγονός που όπως αναφέρθηκε δεν είναι κλινικά σημαντικό αφού όλες οι τεχνικές καταφέρνουν να κρατούν τη μέγιστη δόση πολύ κάτω από το επίπεδο παρενεργειών όπως φαίνεται και από τις περίπου μηδενικές τιμές του NTCP ($<<0.1\%$).

Όσον αφορά τις δόσεις στους υγιείς ιστούς οι τιμές είναι παρόμοιες.

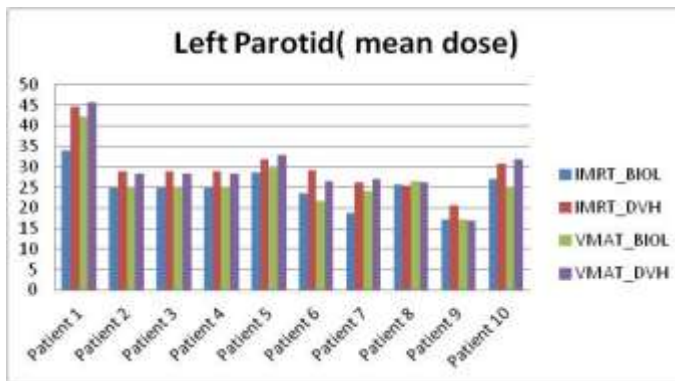
Μεταξύ των πλάνων που στηρίζονται σε φυσικές παραμέτρους δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές πέραν από τις δόσεις στο νωτιαίο μυελό.

Σε δεύτερο στάδιο πραγματοποιήθηκε σύγκριση των διαφορετικών παραμέτρων βελτιστοποίησης για κοινή τεχνική. Συμπερασματικά τα πλάνα που στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης υπερτερούν έναντι των φυσικών.

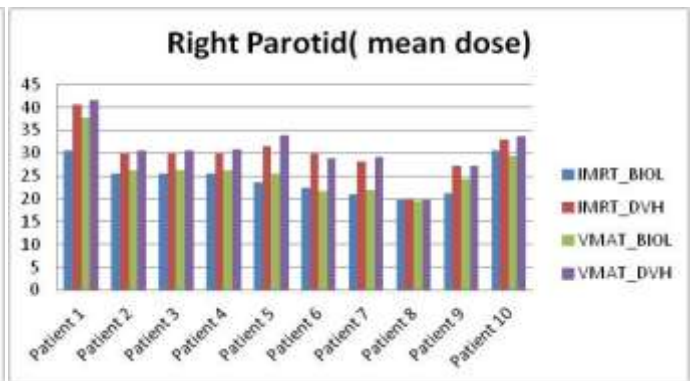
Αναλυτικότερα, στη σύγκριση μεταξύ IMRT_{DVH} και IMRT_{BIOL}, η κατανομή στον όγκο στόχο είναι συγκρίσιμη. Όσον αφορά τα κρίσιμα όργανα τα πρώτα δίνουν μεγαλύτερες τιμές στην περίπτωση των παρωτίδων και της γνάθου για όλες σχεδόν τις παραμέτρους, αν και δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Στατιστικά σημαντικές διαφορές υπάρχουν στις τιμές του NTCP για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας όσον αφορά τις παρωτίδες με τα IMRT_{BIOL} πλάνα να υπερτερούν.

Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν από τη σύγκριση VMAT_{DVH} και VMAT_{BIOL} και τα πλάνα που στηρίζονται στις βιολογικές παραμέτρους πάλι να υπερτερούν.

Σημειώνεται ότι στην ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) έχει ιδιαίτερη σημασία η δόση που λαμβάνουν οι παρωτίδες. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας κεφαλής-τραχήλου για τις παρωτίδες αναφερόμαστε στη μείωση της ποσότητας του σάλιου και τη ξηροστομία. Σε σημαντικό βαθμό επανέρχεται εβδομάδες μετά την θεραπεία. Σπάνια εμφανίζεται οξεία παρωτίδα, μη μικροβιακής αιτιολογίας με άλγος για λίγες ημέρες. Γι αυτό και είναι σημαντική η μέση δόση που λαμβάνουν. Για το λόγο αυτό στα σχήματα 42 (α), (β) γίνεται σύγκριση των τιμών αυτών.



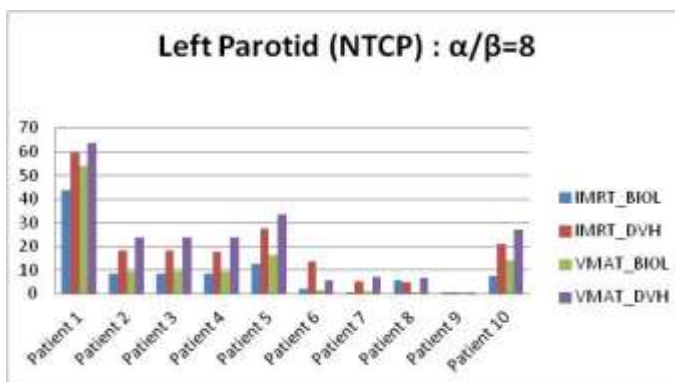
(α)



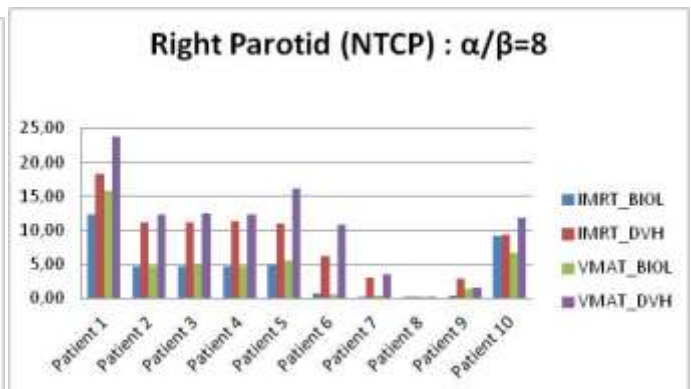
(β)

Σχήμα 42. Η μέση δόση για τις παρωτίδες για τις διαφορετικές τεχνικές βελτιστοποίησης , για κάθε πλάνο και για κάθε ασθενή.

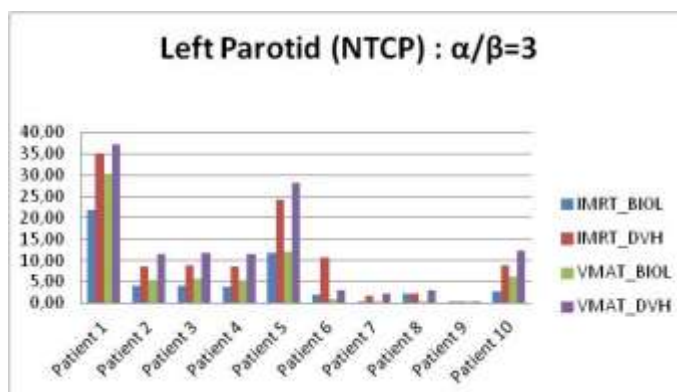
Τα πλάνα ακτινοθεραπείας συγκρίθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας τις τιμές NTCP για τα άμεσα ($\alpha/\beta=8$) και τα απώτερα αποτελέσματα ($\alpha/\beta=3$) της ακτινοθεραπείας . Στο Σχήμα υπολογίζονται οι τιμές NTCP για τις παρωτίδες αντίστοιχα, φαίνονται. Οι υπολογισμοί έγιναν με διαφορετικές παραμέτρους α/β που αντιστοιχούν στα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας όσον αφορά το "βαθμό ξηροστομίας II ». Οι αντίστοιχες τιμές, φαίνονται στο Σχήμα 43 (α), (β), (γ), (δ).



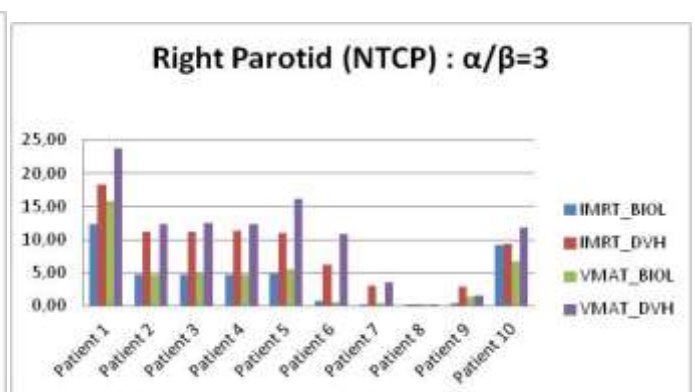
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 43 . NTCP τιμές για τις για κάθε μεθόδου βελτιστοποίησης για κάθε ασθενή, για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας .

Οι αντίστοιχες τιμές φαίνονται στους πίνακες 14,15 που ακολουθούν.

Left Parotid-Mean Dose				
Dose (Gy)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	34.05	44.55	42.15	45.82
Patient 2	24.80	28.86	25.17	28.34
Patient 3	24.86	28.90	25.20	28.30
Patient 4	24.83	28.82	25.14	28.38
Patient 5	28.61	31.94	29.81	32.93
Patient 6	23.56	29.30	21.80	26.39
Patient 7	18.84	26.27	24.09	27.00
Patient 8	25.76	25.45	26.42	26.22
Patient 9	17.20	20.52	17.31	16.85
Patient 10	27.16	30.85	25.19	31.92

Right Parotid-Mean Dose				
Dose (Gy)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	30.52	40.57	37.72	41.55
Patient 2	25.56	30.06	26.27	30.65
Patient 3	25.60	30.00	26.30	30.60
Patient 4	25.52	30.12	26.24	30.70
Patient 5	23.72	31.63	25.43	33.91
Patient 6	22.49	29.99	21.64	28.85
Patient 7	21.06	28.08	21.87	29.16
Patient 8	19.75	19.97	19.49	19.67
Patient 9	21.22	27.19	24.25	27.10
Patient 10	30.56	32.91	29.33	33.72

Πίνακας 14. Η μέση δόση για τις παρωτίδες για τις διαφορετικές τεχνικές βελτιστοποίησης , για κάθε πλάνο και για κάθε ασθενή.

Left Parotid-NTCP ($\alpha/\beta=8$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	43.85	59.54	53.85	63.94
Patient 2	8.41	18.08	9.47	23.83
Patient 3	8.45	18.12	9.50	23.93
Patient 4	8.37	18.04	9.44	23.73
Patient 5	12.67	27.79	16.38	33.82
Patient 6	2.17	13.73	1.58	5.62
Patient 7	0.27	5.34	1.25	6.94
Patient 8	5.58	5.02	7.38	6.73
Patient 9	0.12	0.74	0.36	0.08
Patient 10	7.60	21.01	14.35	26.99
Right Parotid- NTCP ($\alpha/\beta=8$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	26.72	40.62	35.81	45.35
Patient 2	10.07	22.65	11.34	24.93
Patient 3	10.00	22.75	11.24	25.03
Patient 4	10.14	22.70	11.44	24.83
Patient 5	5.42	24.33	7.34	17.22
Patient 6	2.05	5.13	1.74	18.30
Patient 7	0.46	8.95	1.38	12.43
Patient 8	0.50	0.50	0.46	0.44
Patient 9	0.96	7.54	3.94	4.26
Patient 10	20.48	30.73	15.40	38.27
Left Parotid-NTCP ($\alpha/\beta=3$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	21.90	35.19	30.25	37.27
Patient 2	4.04	8.69	5.50	11.64
Patient 3	4.14	8.79	5.60	11.84
Patient 4	3.94	8.59	5.40	11.44
Patient 5	11.69	24.32	12.11	28.34
Patient 6	2.04	10.67	1.04	3.16
Patient 7	0.07	1.70	0.36	2.35
Patient 8	2.37	2.11	3.36	3.03
Patient 9	0.03	0.22	0.13	0.02
Patient 10	2.76	8.90	6.23	12.35
Right Parotid- NTCP ($\alpha/\beta=3$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	12.29	18.32	15.81	23.73
Patient 2	4.64	11.20	4.79	12.38
Patient 3	4.65	11.10	4.89	12.48
Patient 4	4.63	11.30	4.69	12.28
Patient 5	4.87	11.08	5.48	16.22
Patient 6	0.66	6.14	0.55	10.77
Patient 7	0.13	3.12	0.40	3.61
Patient 8	0.18	0.17	0.17	0.16
Patient 9	0.35	2.94	1.47	1.61
Patient 10	9.17	9.30	6.78	11.87

Πίνακας 15 . NTCP τιμές για τις για κάθε μεθόδου βελτιστοποίησης για κάθε ασθενή, για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας .

Από τους παραπάνω πίνακες προκύπτει ότι τα πλάνα που στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης είναι καλύτερα των πλάνων της αντίστοιχης τεχνικής που προκύπτει από φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Τέλος για τους υγιείς ιστούς, είναι σημαντικό να καθοριστεί η δόση που λαμβάνουν οι περιοχές εκτός του όγκου-στόχου προκειμένου να μελετηθούν οι πιθανότητες δευτερογενούς πρόκλησης καρκίνου. Οι τιμές που προκύπτουν δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Όσον αφορά τα MU είναι λιγότερα στα IMRT πλάνα συγκριτικά με τα VMAT. Όσον αφορά όμως τους χρόνους θεραπείας που είναι και το πιο σημαντικό, πλεονεκτούν τα VMAT πλάνα με στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Επαλήθευση της δόσης

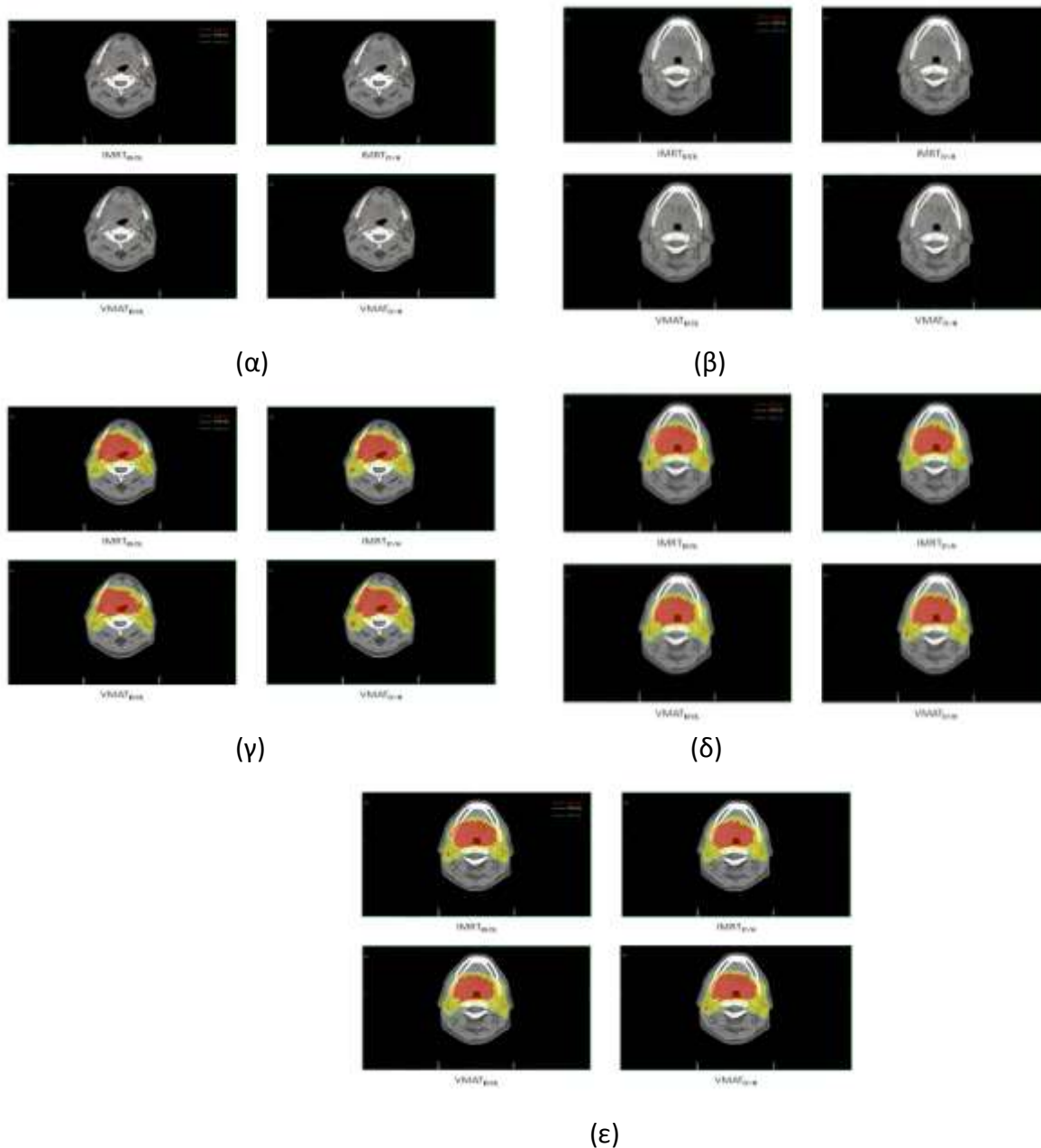
Η ανάλυση των μετρήσεων με το ομοίωμα MatriXX έδειξε ότι περισσότερο από το 96% των σημείων με δόσεις μεγαλύτερες από 30% της μέγιστης δόσης στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο ικανοποιούν το κριτήριο αποδοχής (γ -Index) / 3 mm 3% για όλα τα πλάνα που σχεδιάστηκαν στο Monaco, με μέσο ετήσιο ρυθμό 96,9%, 97,2%, 97,1% και 96,3%, για τα πλάνα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH} αντίστοιχα.

10.4. Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου-ρινοφάρυγγα χωρίς επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες

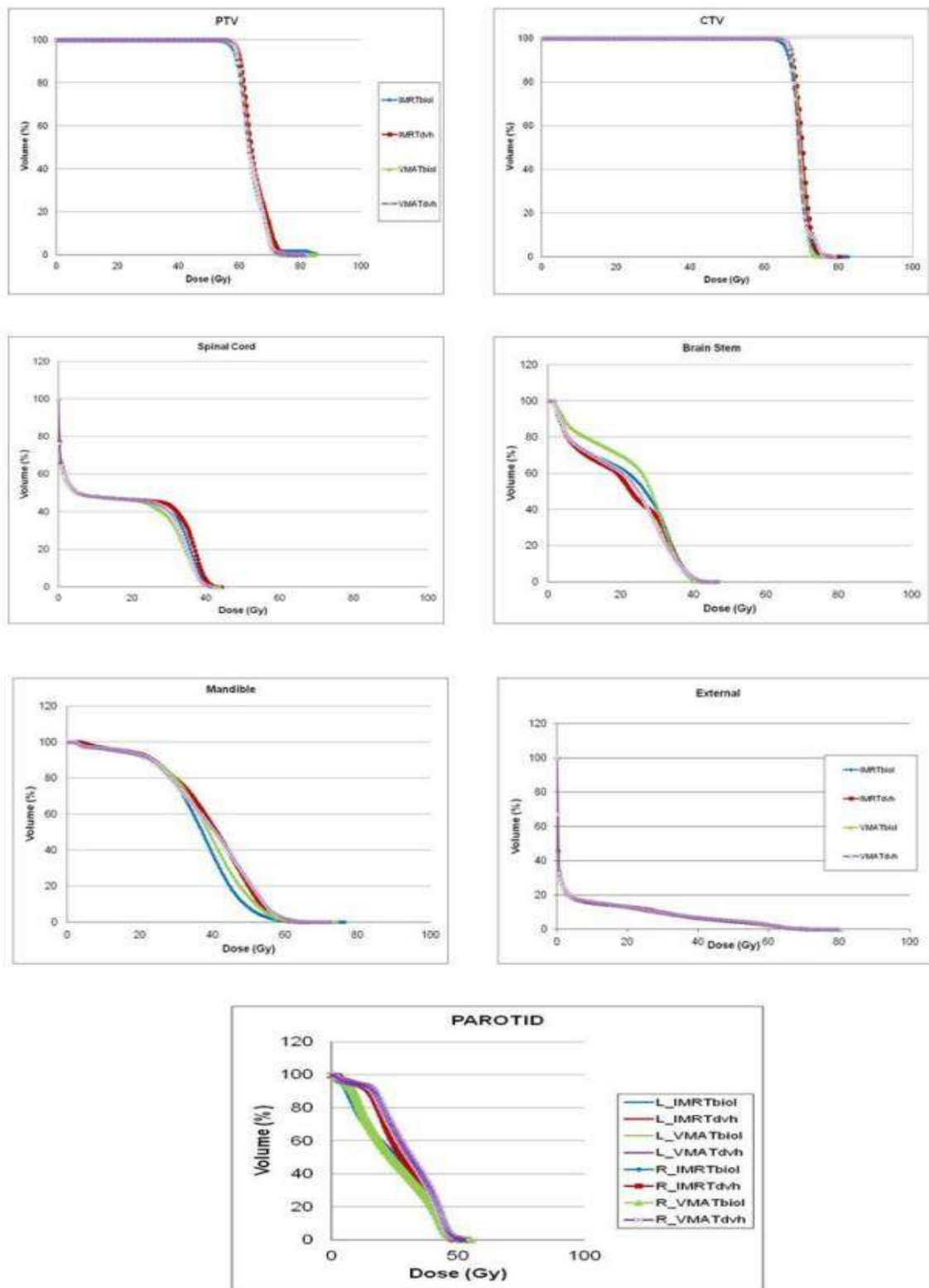
Αντίστοιχη μελέτη με το πάνω υποκεφάλαιο 10.3 έγινε για δέκα ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα), χωρίς να υπάρχει επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες.

Σχεδιάστηκαν για κάθε ασθενή 4 πλάνα. Για κάθε τεχνική (IMRT και VMAT) ένα πλάνο θεραπείας που στηρίζεται σε φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης και ένα πλάνο θεραπείας που στηρίζεται σε ραδιοβιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης. Αναλυτικότερα στο λογισμικό Monaco σχεδιάστηκαν δύο πλάνα με την τεχνική IMRT και δύο με την τεχνική VMAT ένα με βιολογικές και ένα με φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Στο Σχήμα 44 που ακολουθεί φαίνονται οι τυπικές κατανομές δόσης για όλες τις προσεγγίσεις σχεδιασμού IMRT και VMAT που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή, προκειμένου να γίνει σύγκριση μεταξύ των δύο διαφορετικών αλγορίθμων βελτιστοποίησης, ενώ στο Σχήμα 45 φαίνονται τα ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) καθώς και για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (Σχήμα 46).

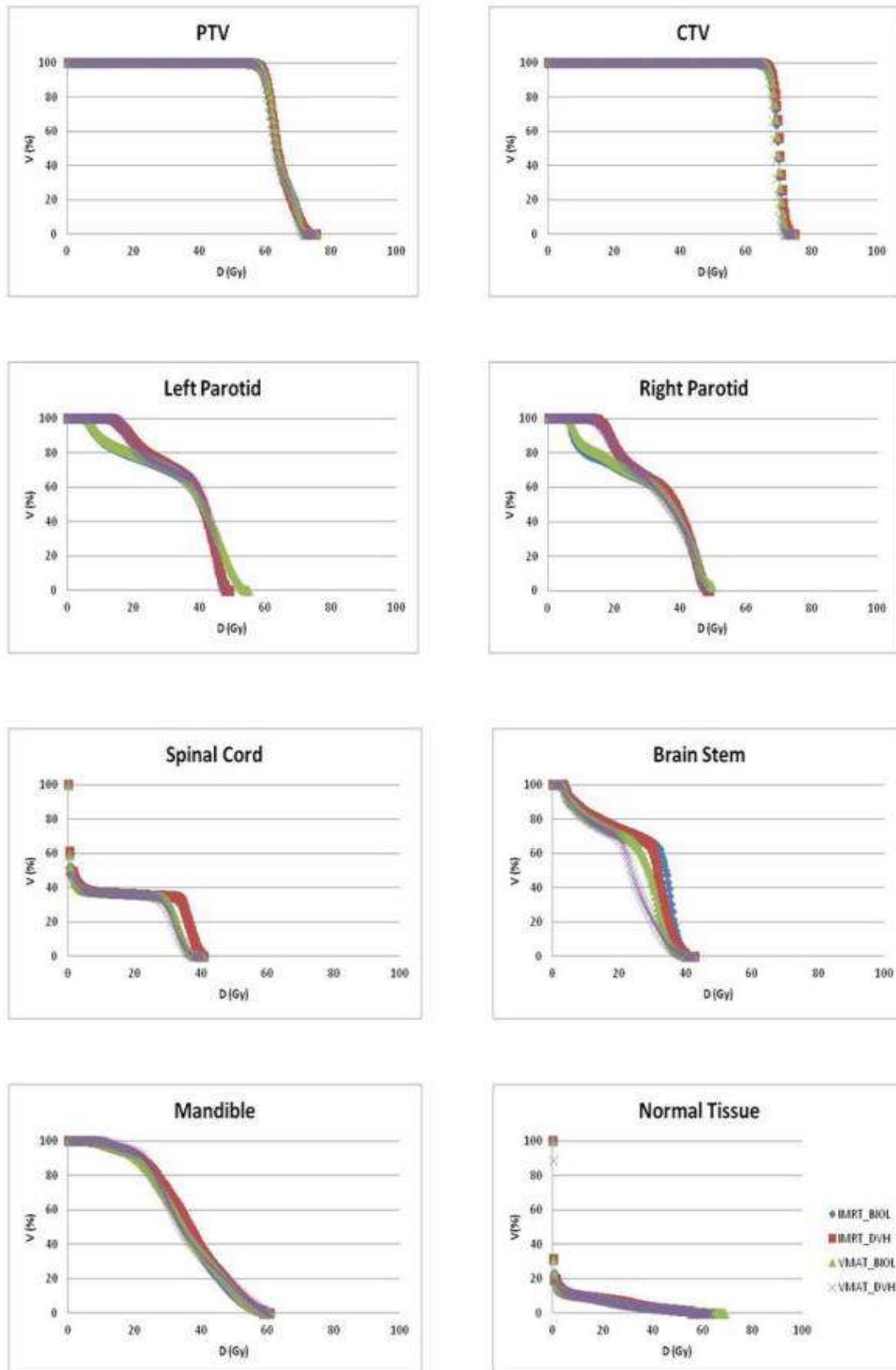


Σχήματα 44 . Τυπικές κατανομές δόσης για όλες τις προσεγγίσεις σχεδιασμού IMRT και VMAT που χρησιμοποιήθηκαν, αντίστοιχα για ραδιοβιολογικές και φυσικές παραμέτρους όταν δεν έχει επεκταθεί η νόσος στους λεμφαδένες, σε διαφορετικές τομές και επίπεδα.

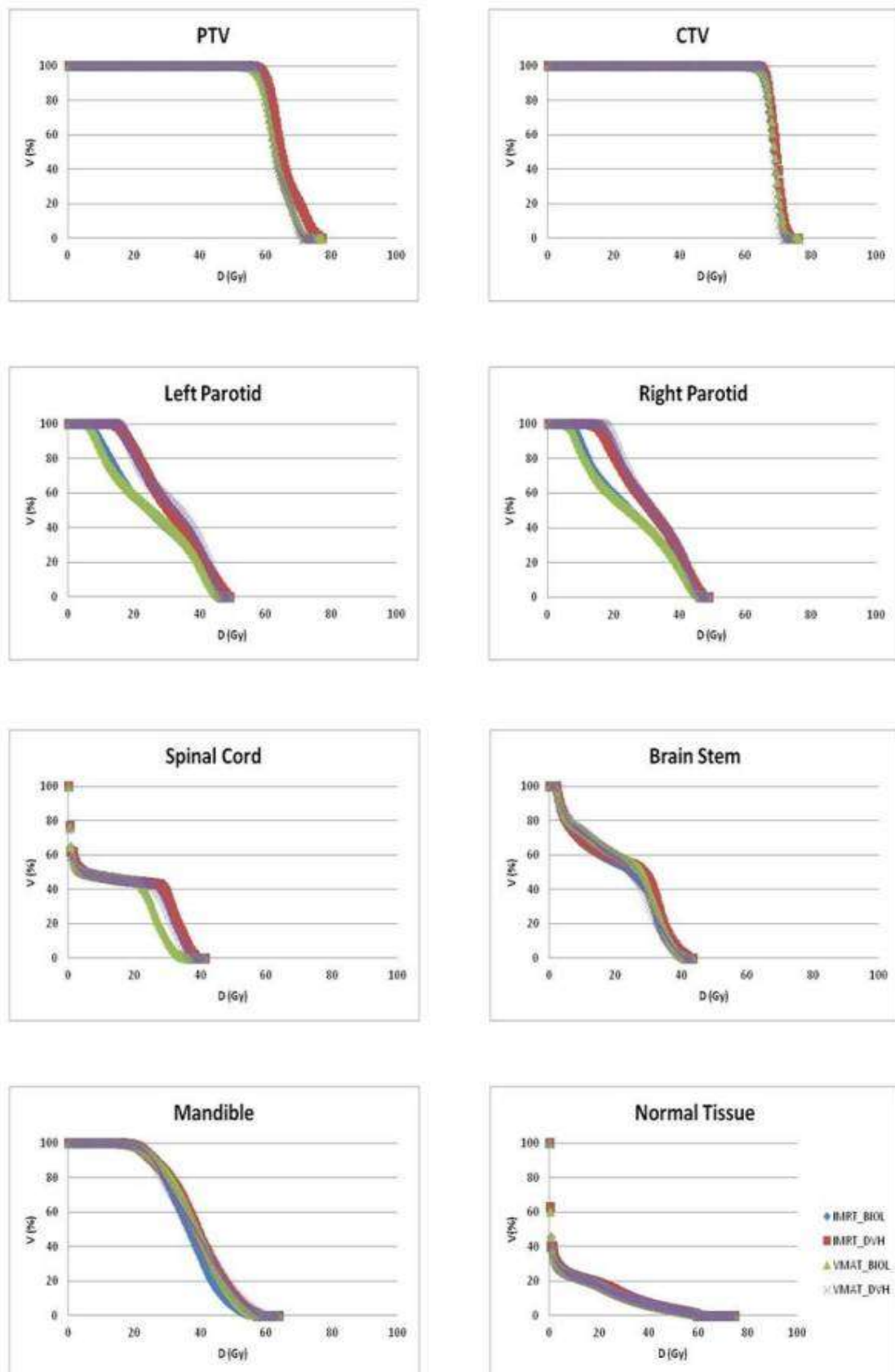


Σχήμα 45. Ιστογράμματα δόσης-όγκου ως ο μέσος όρος για τις 10 περιπτώσεις ασθενών που εξετάστηκαν για τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) για κάθε πλάνο IMRT και VMAT σχεδιασμένο με βάση ραδιοβιολογικές ή φυσικές παραμέτρους αντίστοιχα, όταν δεν έχει επεκταθεί η νόσος στους λεμφαδένες.

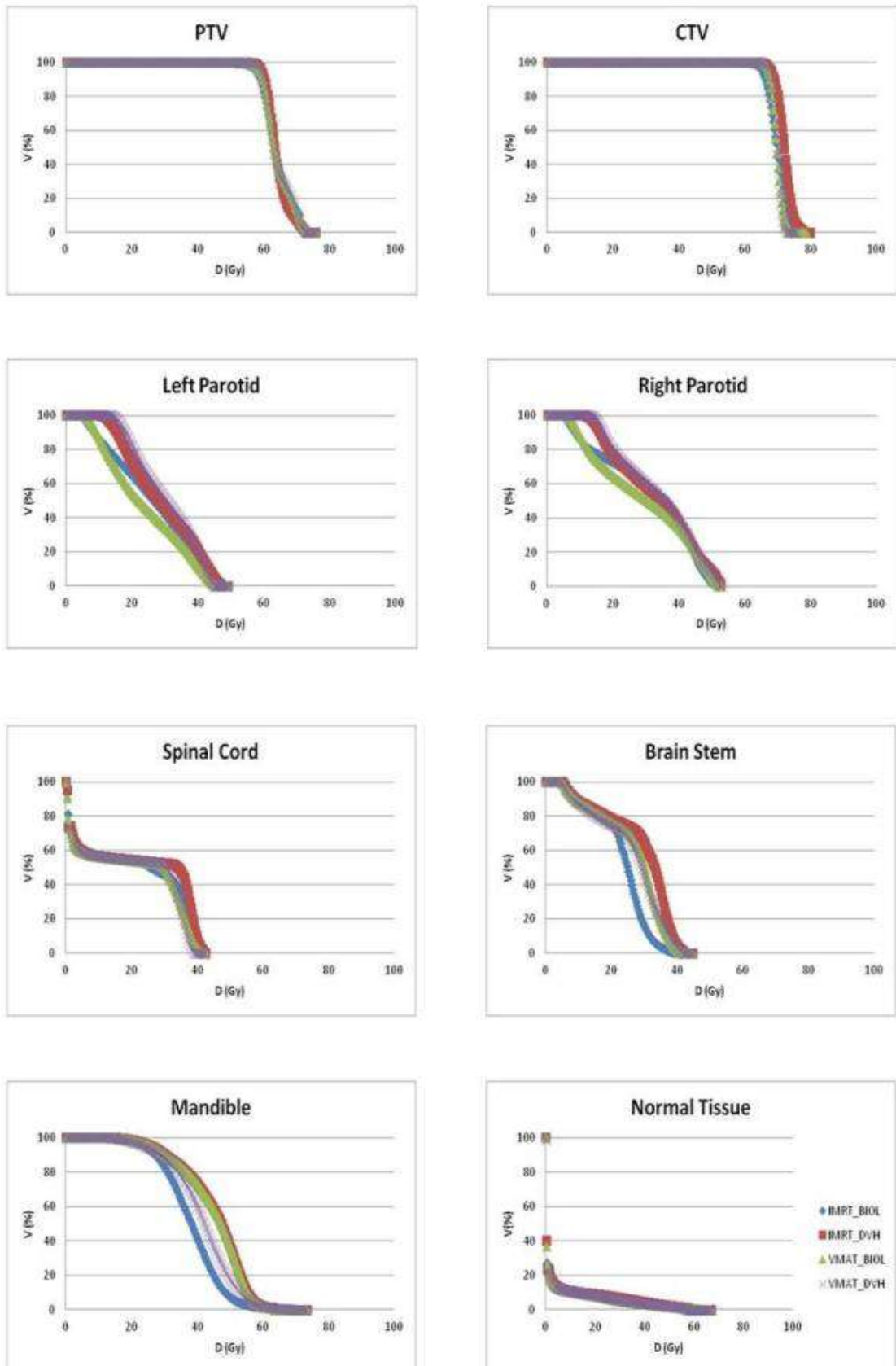
Patient 1



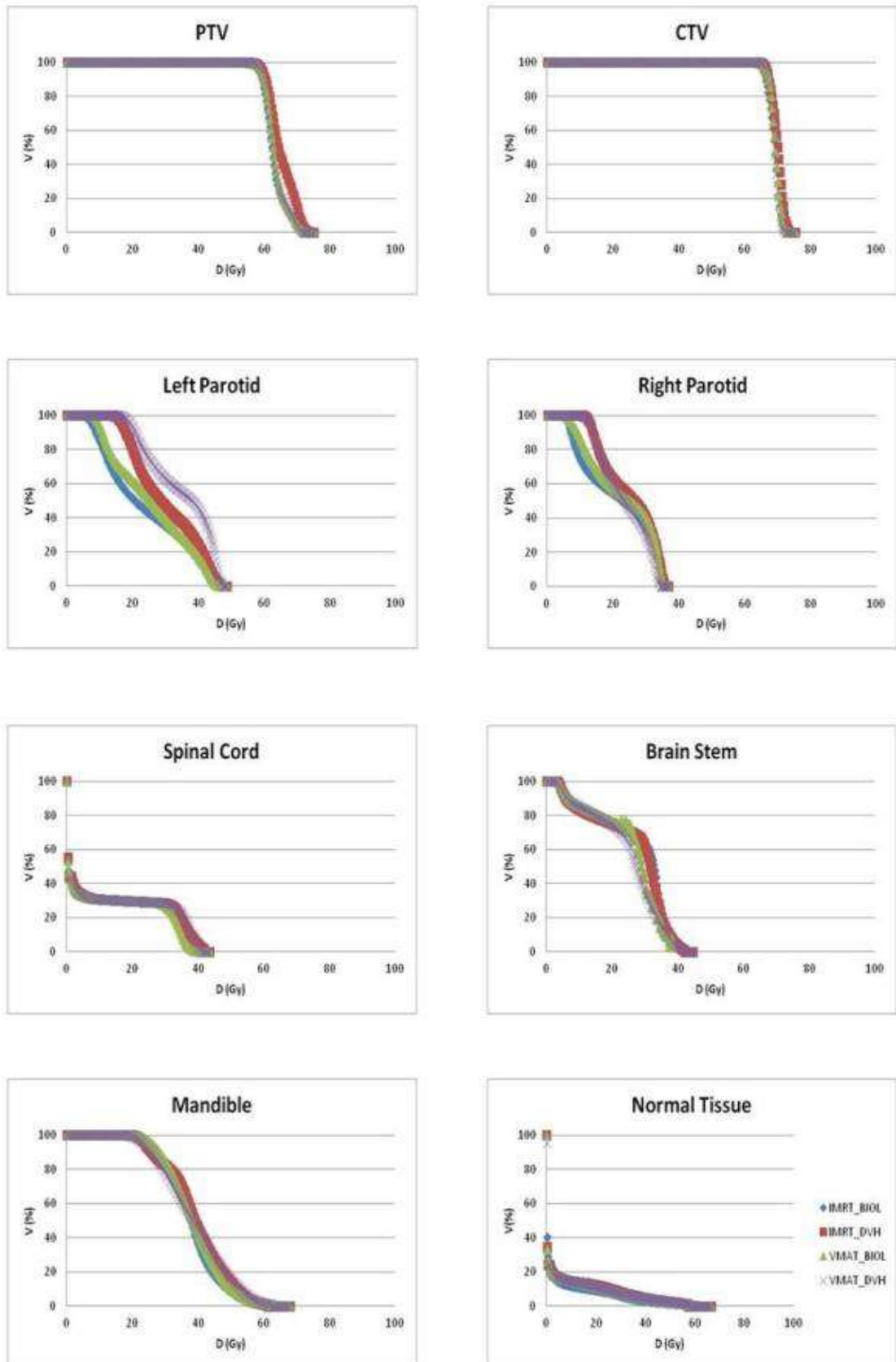
Patient 2



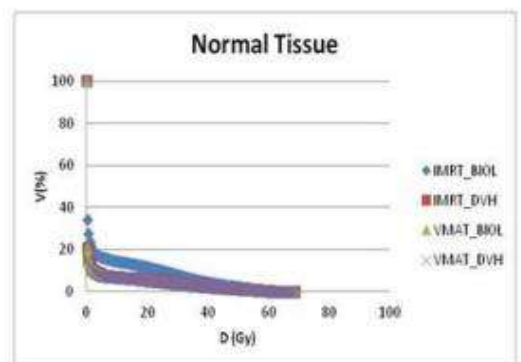
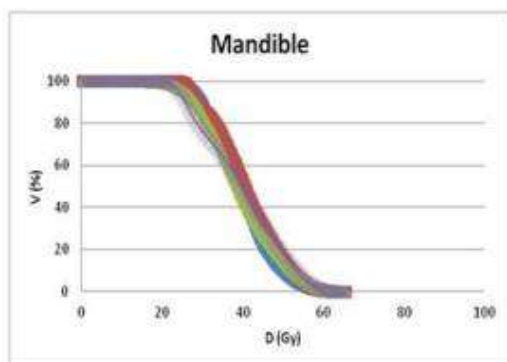
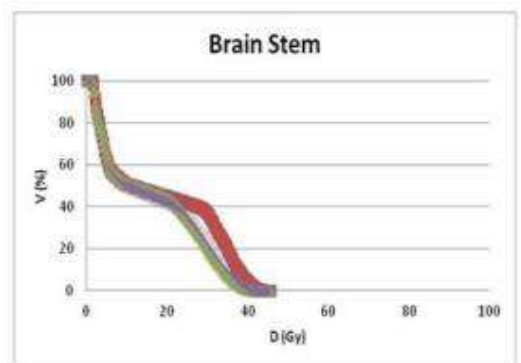
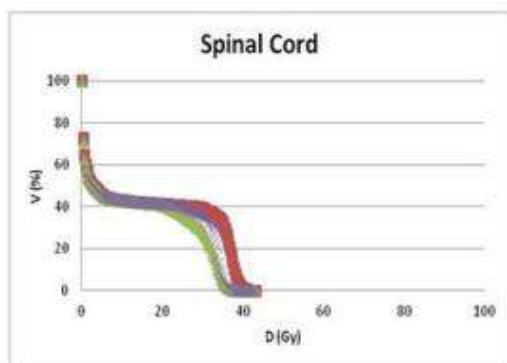
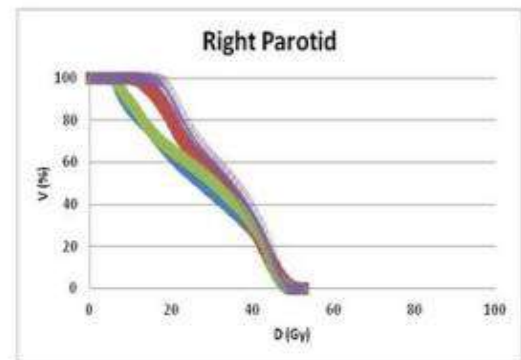
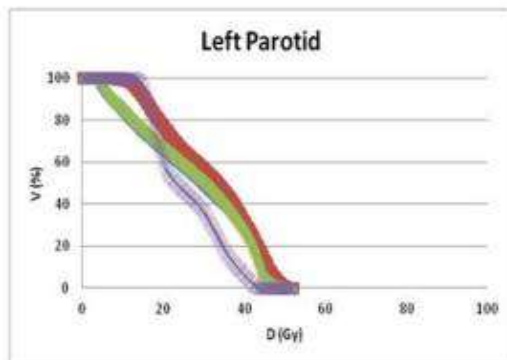
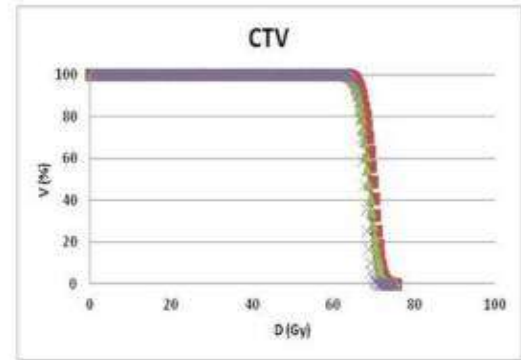
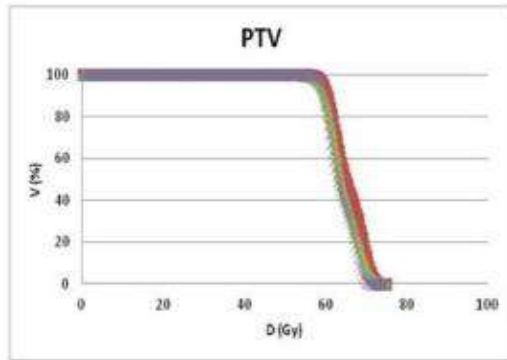
Patient 3



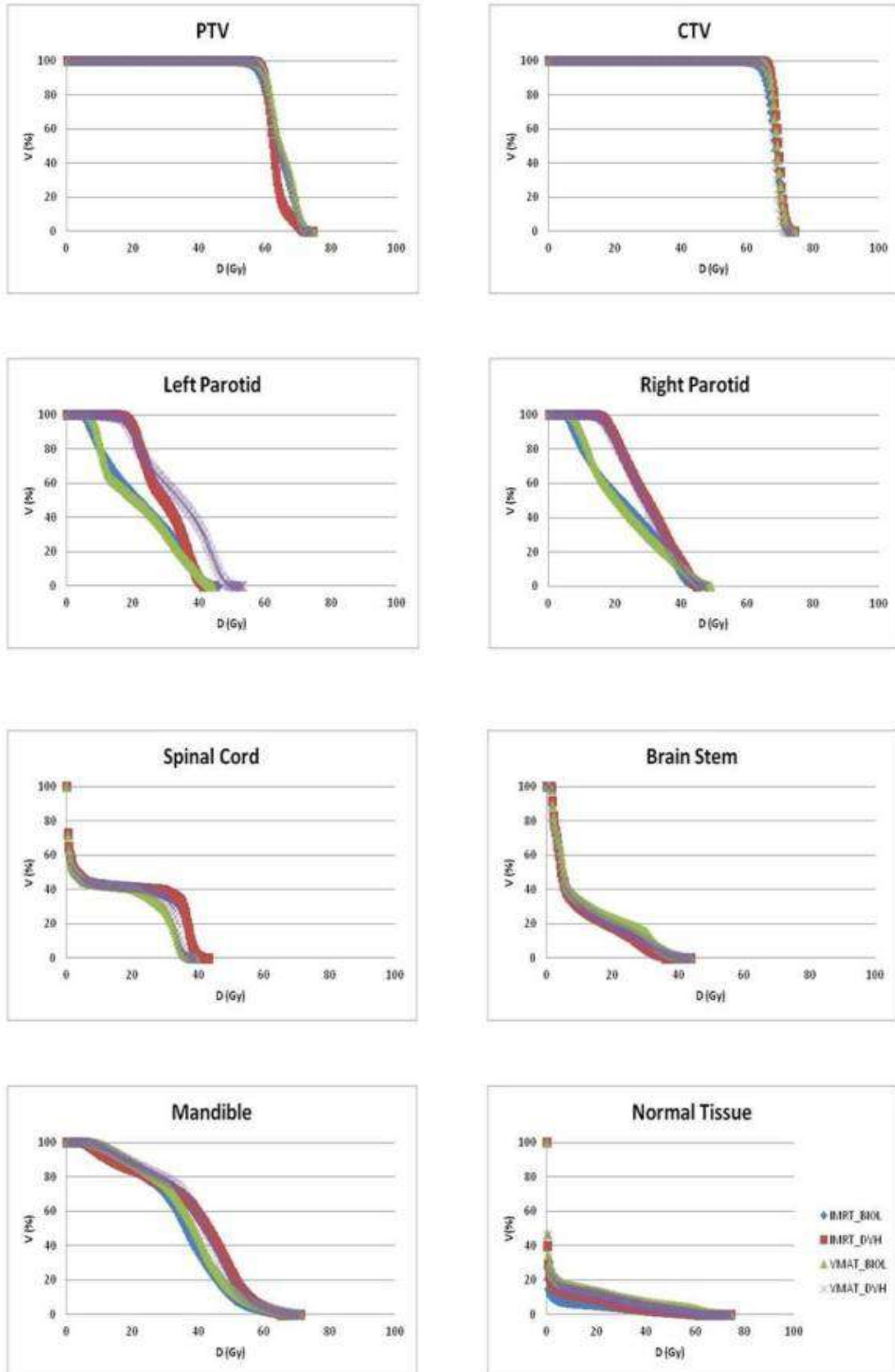
Patient 4



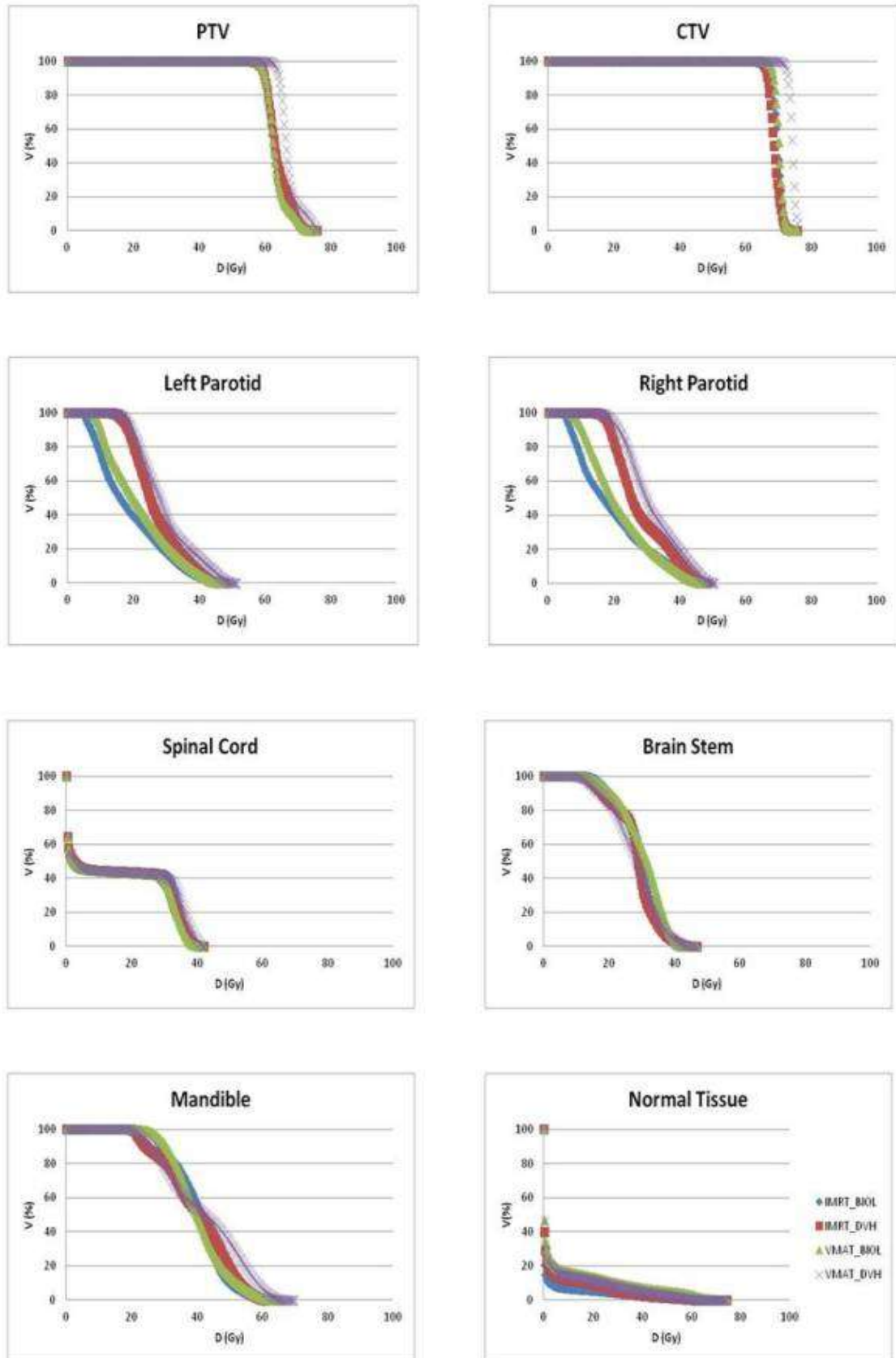
Patient 5



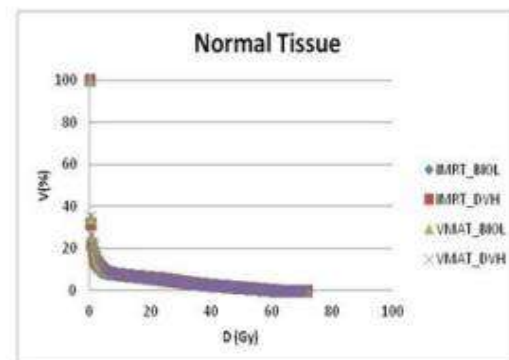
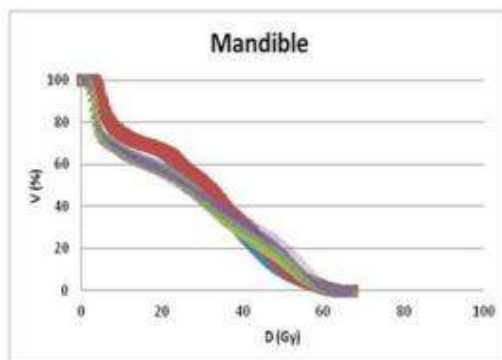
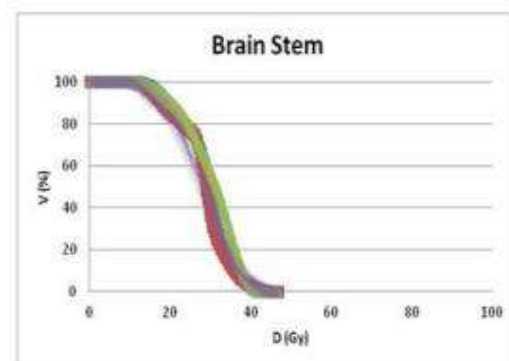
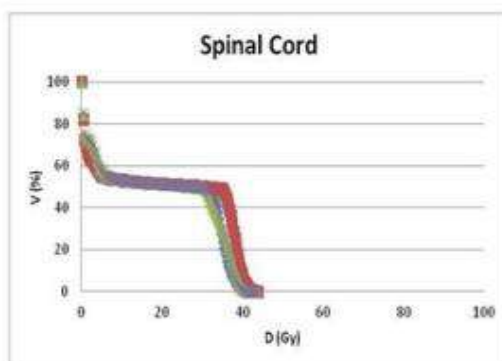
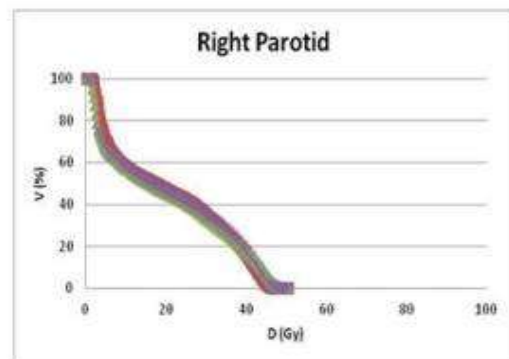
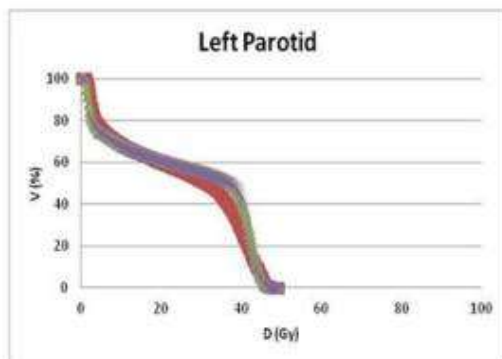
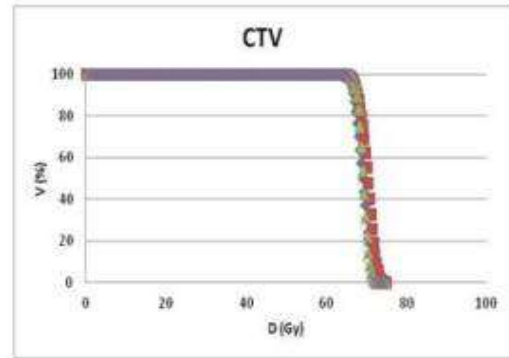
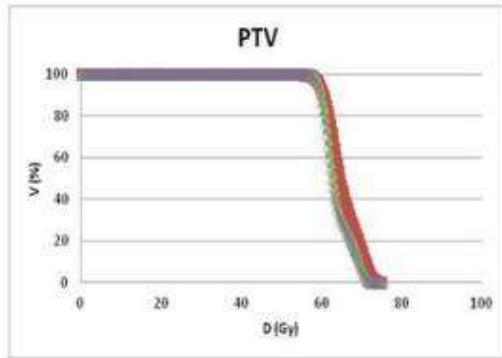
Patient 6



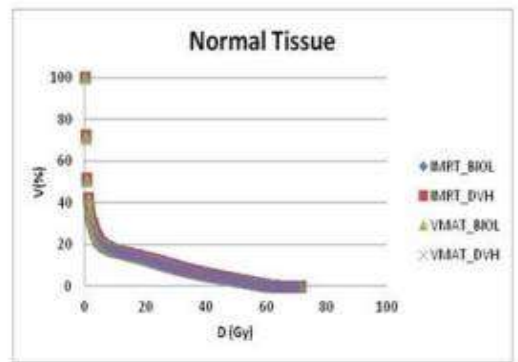
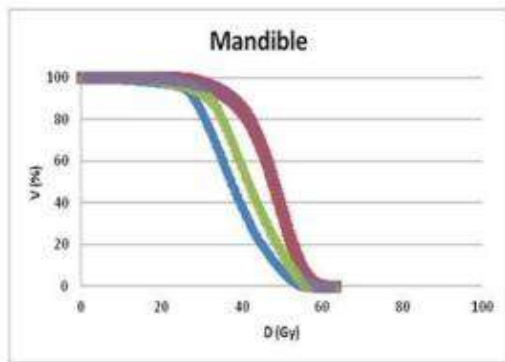
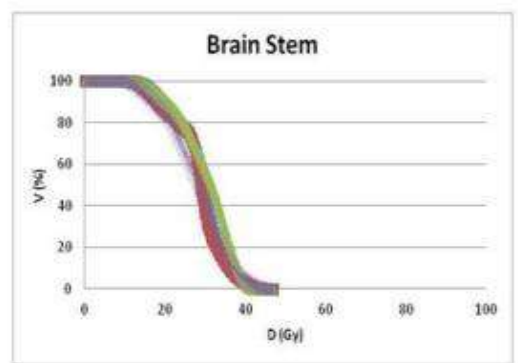
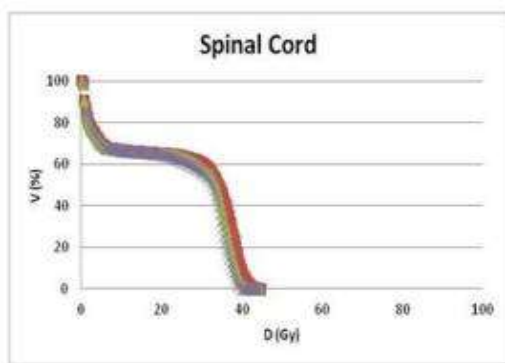
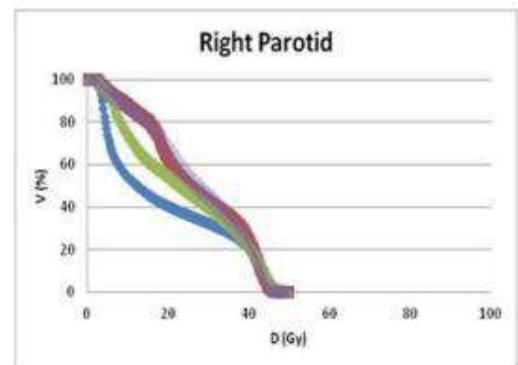
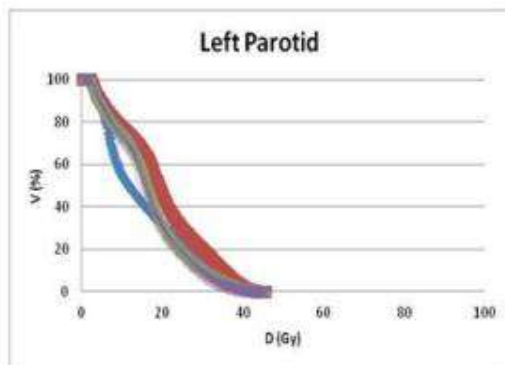
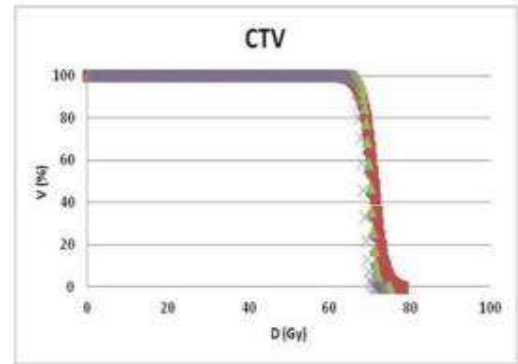
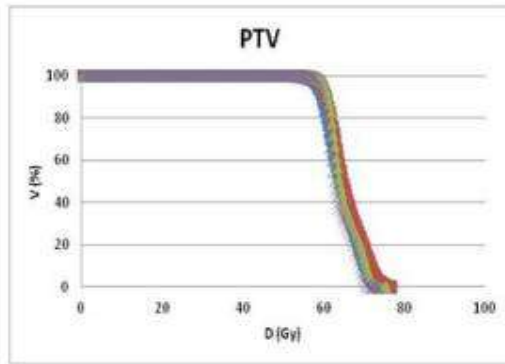
Patient 7



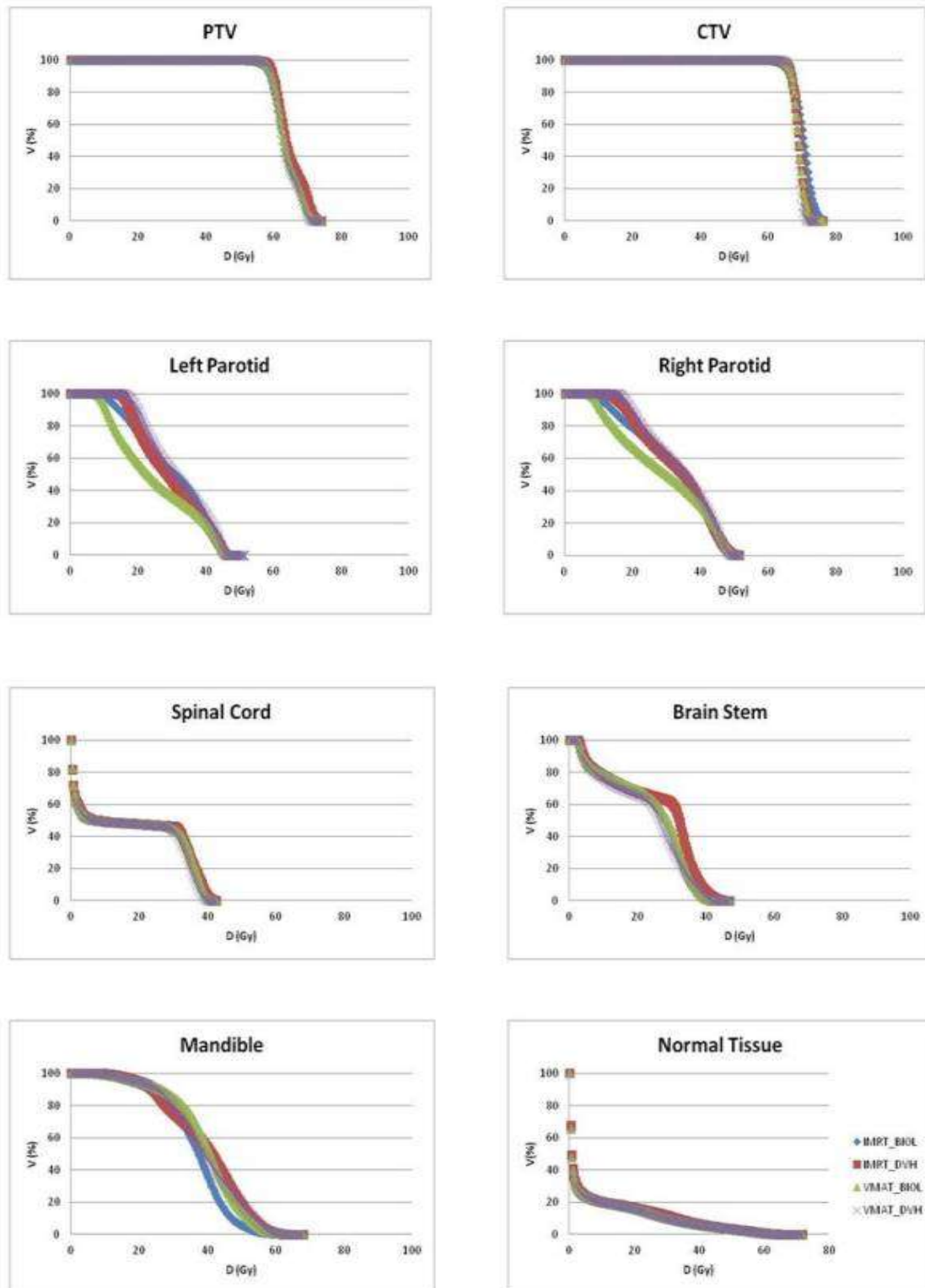
Patient 8



Patient 9



Patient 10



Σχήμα 46. Ιστογράμματα δόσης-όγκου που εξετάστηκαν για τον καρκίνο της κεφαλής τραχήλου για κάθε πλάνο αντίστοιχα, για τον κάθε ασθενή.

Μια επισκόπηση όλων των εξεταζόμενων παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση και την αξιολόγηση των πλάνων παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για τον όγκο-στόχο PTV και CTV καθώς και για τα κρίσιμα όργανα όπως υπολογίστηκαν για κάθε πλάνο, στην σύγκριση πλάνων IMRT και VMAT για το Monaco TPS, με βάση ραδιοβιολογικές και φυσικές παραμέτρους όταν η νόσος δεν είναι εκτεταμένη στους λεμφαδένες.

		IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh	IMRTbiol Vs VMATbiol	IMRTbiol Vs IMRTdvh	IMRTdvh Vs VMATdvh	VMATbiol Vs VMATdvh
PTV	D _{95%} (Gy)	59.08±0.90	59.33±0.13	59.10±0.15	59.95±0.05	n.s	n.s	0.08*	0.011*
	D _{98%} (Gy)	58.20±0.00	58.20±0.00	58.20±0.00	58.20±0.00	n.s	n.s	n.s.	n.s
	D _{2%} (Gy)	72.02±1.66	72.48±1.39	71.70±1.17	70.69±0.37	0.015*	n.s	0.008*	0.015*
	TCP (%)	99.75±0.13	99.77±0.08	99.72±0.11	99.68±0.10	n.s	n.s	n.s.	n.s
	CI _{95%}	1.43±0.65	1.20±0.03	1.42±0.55	1.19±0.04	n.s	n.s	n.s.	n.s
	TDI (%)	21.71±0.73	21.50±0.85	19.22±6.93	19.55±1.02	0.021*	n.s	n.s.	n.s
	G.I.	2.91±0.26	2.66±0.21	2.52±0.65	2.74±0.21	0.015*	n.s	n.s.	n.s
CTV	D _{95%} (Gy)	67.01±0.76	67.15±0.75	66.82±0.79	66.72±0.57	n.s	n.s	n.s.	n.s
	D _{98%} (Gy)	65.69±0.99	66.18±0.60	66.90±0.94	66.11±0.66	0.012*	n.s	n.s.	n.s
	TCP (%)	99.98±0.01	99.98±0.01	99.99±0.01	99.98±0.01	n.s	n.s	n.s.	n.s
	CI _{95%}	1.47±0.63	2.27±0.28	1.42±0.55	1.95±0.25	0.028*	n.s	n.s.	n.s
	TDI (%)	12.58±3.21	10.77±2.04	10.38±2.013	14.28±2.51	0.021*	n.s	n.s.	n.s
MU/FRACTION		576±89	481±60	687±70	597±102	n.s	0.005*	0.005*	n.s
Treatment delivery time (min)		11.8±0.8	9.8±0.5	6.5±0.9	6.2±1.1	0.007*	n.s	0.008*	n.s
Spinal Cord	D _{mean} (Gy)	16.48±3.57	16.69±2.31	16.06±3.85	15.62±3.47	0.015*	n.s	0.008*	n.s
	D _{1%} (Gy)	40.61±0.86	40.64±1.33	38.71±1.64	38.54±1.28	0.024*	n.s	0.008	n.s
	D _{2%} (Gy)	40.26±0.98	40.01±1.35	37.74±1.29	37.89±1.34	0.038*	n.s	n.s.	n.s
	D _{max} (Gy)	43.77±0.91	43.26±1.24	41.77±1.36	40.38±3.59	0.015*	n.s	n.s.	n.s
	NTCP (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	n.s	n.s	n.s.	n.s
Brain Stem	D _{mean} (Gy)	22.74±6.34	23.25±6.60	21.96±5.89	21.73±6.03	0.017*	n.s	n.s.	n.s
	D _{1%} (Gy)	39.53±1.75	41.19±2.30	40.21±0.99	40.67±0.92	n.s	n.s	n.s.	n.s
	D _{2%} (Gy)	38.81±1.87	40.19±2.52	39.9±1.03	39.54±1.27	n.s	n.s	n.s.	n.s
	D _{max} (Gy)	43.89±1.29	43.05±4.41	43.71±2.32	43.41±3.56	n.s	n.s	n.s.	n.s
	NTCP (%)	0.001±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001	0.001±0.001	n.s	n.s	n.s.	n.s
Parotid Left	D _{mean} (Gy)	24.83±5.19	28.86±4.48	25.17±4.68	28.34±6.35	n.s	0.011*	n.s.	0.043*
	V _{25 Gy} (%)	48.80±15.63	58.85±12.77	48.35±15.20	60.77±17.09	n.s	0.011*	n.s.	0.021*
	V _{30 Gy} (%)	40.23±16.87	46.88±14.45	39.61±17.37	49.38±17.47	n.s	0.011*	n.s.	0.047*
	V _{39 Gy} (%)	21.80±15.57	24.59±16.18	23.13±17.73	30.95 ±18.58	n.s	0.011*	n.s.	0.028*
	NTCP (%) (α/β=8)	8.41±12.23	18.08±15.81	9.47±16.52	23.83±20.11	n.s	0.021*	n.s.	n.s
	NTCP (%) (α/β=3)	4.04±7.09	8.69±10.99	5.50±11.34	11.64±12.22	n.s	0.007*	n.s.	0.017*
Parotid Right	D _{mean} (Gy)	25.56±5.04	30.06±4.29	26.27±4.16	30.65±4.63	n.s	n.s	n.s.	0.007*

	V _{25 Gy} (%)	51.24±13.97	61.74±10.03	51.34±11.21	65.70±10.48	n.s	0.008*	0.028*	0.008*
	V _{30 Gy} (%)	43.71±14.23	50.88±10.74	43.33±12.93	52.49±9.50	n.s	0.008*	0.022*	0.008*
	V _{39 Gy} (%)	26.54±13.17	30.61±11.52	27.39±12.71	30.59±9.87	n.s	0.015*	n.s.	0.008*
	NTCP (%) ($\alpha/\beta=8$)	10.07±10.54	22.70±14.41	11.34±10.79	24.93±14.36	n.s	n.s	n.s.	n.s
	NTCP (%) ($\alpha/\beta=3$)	4.64±5.18	11.20±8.28	4.79±5.12	12.38±8.21	0.013*	0.05*	n.s.	n.s
Mandible	D _{mean} (Gy)	32.55±11.85	39.42±4.80	38.01±4.74	38.84±5.22	0.028*	0.008*	n.s.	n.s
	D _{max} (Gy)	68.69±5.48	66.86±3.44	68.71±4.37	67.54±3.49	n.s.	n.s.	n.s.	n.s
	D _{1%} (Gy)	57.64±1.82	60.26±2.44	59.80±2.56	60.92±2.68	0.011*	0.008*	n.s.	n.s
	D _{2%} (Gy)	58.46±4.36	58.42±2.00	59.36±2.65	59.20±2.16	n.s	n.s	n.s.	n.s
	V _{39 Gy} (cc)	44.8±8.49	52.28±12.65	50.08±11.30	45.13±19.92	n.s	0.023*	n.s.	0.007*
	V _{60 Gy} (cc)	1.24±0.09	1.41±1.41	1.13±1.14	1.78±1.46	0.038*	n.s	n.s.	0.008*
Normal Tissue	V _{5 Gy} (cc)	3694±1642	3694±1653	3774±1962	3677±1649	n.s.	n.s	n.s.	n.s.
	V _{10 Gy} (cc)	3266±1614	3301±1629	3266±1614	3296±1629	n.s	n.s	n.s.	n.s
	V _{20Gy} (cc)	2809±1591	2890±1586	2589±1698	2787±1558	n.s	n.s	n.s.	n.s

n.s: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Όριο κατωφλίου $p=0.05$).

* στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη τεχνική.

Για τον όγκο στόχο, όλα τα πλάνα ικανοποιούν τις απαιτήσεις της κάλυψης του όγκου και είναι συγκρίσιμα. Όπως φαίνεται πιο πάνω στον Πίνακα 16, για τα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH} όσον αφορά τις παραμέτρους $D_{95\%}^{PTV}$ and $D_{98\%}^{PTV}$ (%) οι αντίστοιχες τιμές είναι 59.08 Gy / 59.10 Gy / 59.33 Gy / 59.95Gy και 58.2Gy / 58.2Gy / 58.2 Gy και 58,2 Gy αντίστοιχα. Όσον αφορά τις τιμές TCP είναι 99,75% / 99,72% / 99,77% / 99,68%, για PTV και 99,98% / 99,98% / 99,98% / 99,98% για το CTV αντίστοιχα.

Για το νωτιαίο μυελό η D_{max} (Gy) για τα πλάνα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH} είναι 43.77 Gy/ 41.77 Gy/ 43.26 Gy/ 37.89 Gy αντίστοιχα. Όσον αφορά το εγκεφαλικό στέλεχος οι τιμές D_{max} (Gy) είναι 43.89 Gy/ 43.71 Gy/ 43.05 Gy/ 43.41 Gy.

Για τις παρωτίδες μας ενδιαφέρουν οι μέσες δόσεις όπου παρατηρούμε πως οι αντίστοιχες τιμές για το D_{mean} (Gy) για τη δεξιά παρωτίδα είναι 25.56 Gy/26.27 Gy/ 30.06 Gy/ 30.65 Gy ενώ για την αριστερή 24.83 Gy/ 25.17 Gy/ 28.86 Gy/ 28.34 Gy αντίστοιχα.

Αναλυτικότερα για τις τεχνικές στηριζόμενες σε βιολογικές παραμέτρους τα IMRT_{BIOL} συγκριτικά με τα VMAT_{BIOL} πλάνα προσφέρουν παρόμοια κατανομή στον όγκο, αλλά όσον αφορά τις παρωτίδες που είναι και το κρίσιμο όργανο, υπερτερούν τα IMRT_{BIOL}. Στα υπόλοιπα κρίσιμα όργανα, οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές στην περίπτωση του νωτιαίου μυελού τόσο για τις μικρές και μέσες δόσεις όσο και για τη μέγιστη δόση γεγονός που όπως αναφέρθηκε δεν είναι κλινικά σημαντικό αφού όλες οι τεχνικές καταφέρνουν να κρατούν τη μέγιστη δόση πολύ κάτω από το επίπεδο παρενεργειών όπως φαίνεται και από τις περίπου μηδενικές τιμές του NTCP (<<0.1 %).

Αντίστοιχα συμπεράσματα προκύπτουν από τη σύγκριση των δύο τεχνικών για τις φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Όσον αφορά τις δόσεις στους υγιείς ιστούς οι τιμές είναι παρόμοιες.

Σε δεύτερο στάδιο πραγματοποιήθηκε σύγκριση προκειμένου να καθοριστεί η βέλτιστη κατανομή δόσης για τις διαφορετικές παραμέτρους βελτιστοποίησης. Προκύπτουν καλύτερα τα πλάνα που στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους τόσο για την τεχνική IMRT όσο και για τη VMAT.

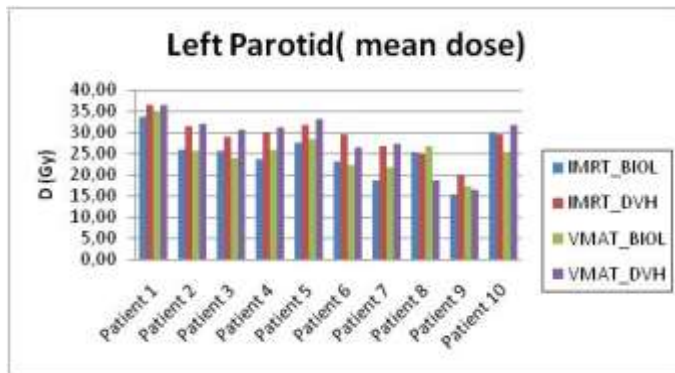
Τα πλάνα που προκύπτουν από τις τεχνικές IMRT και VMAT τα οποία σχεδιάστηκαν στηριζόμενοι σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης προσφέρουν κατά βάση καλύτερη προσέγγιση για τα κρίσιμα όργανα. Αυτό φαίνεται από τις τιμές που προέκυψαν και παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Μια επαρκής προστασία με πολύ χαμηλές τιμές NTCP (<0,1%) για όλες τις κρίσιμες δομές παρατηρείτε σε όλα τα πλάνα.

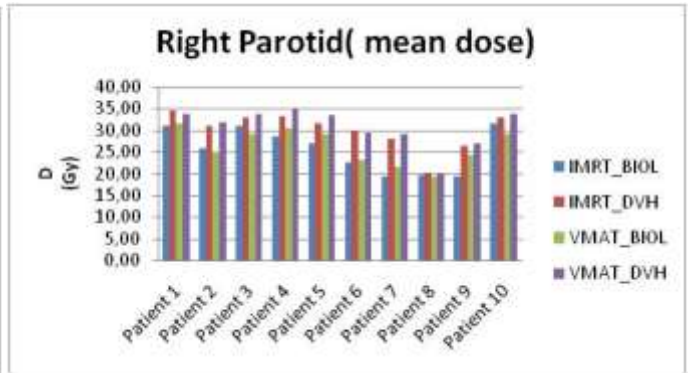
Αναλυτικότερα, στη σύγκριση μεταξύ IMRT_{DVH} και IMRT_{BIOL}, η κατανομή στον όγκο στόχο είναι συγκρίσιμη. Όσον αφορά τα κρίσιμα όργανα τα πρώτα δίνουν μεγαλύτερες τιμές στην περίπτωση του των παρωτίδων και της γνάθου για όλες σχεδόν τις φυσικές παραμέτρους, με τις διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές. Στατιστικά σημαντικές διαφορές υπάρχουν και στις τιμές του NTCP για τις παρωτίδες για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας με τα IMRT_{BIOL} πλάνα να υπερτερούν.

Από τη σύγκριση μεταξύ VMAT_{DVH} και VMAT_{BIOL} προκύπτει ότι τα πλάνα που στηρίζονται στις βιολογικές παραμέτρους πάλι υπερτερούν, με στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις δόσεις στις παρωτίδες και τη γνάθο, τα πιο κρίσιμα όργανα για αυτή την περίπτωση καρκίνου.

Όσον αφορά τις δόσεις στις παρωτίδες, προκειμένου να μελετηθούν οι άμεσες κι απώτερες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας πραγματοποιήθηκε σύγκριση στη μέση δόση που λαμβάνουν (Βλέπε Σχήματα 47 (α), (β)).



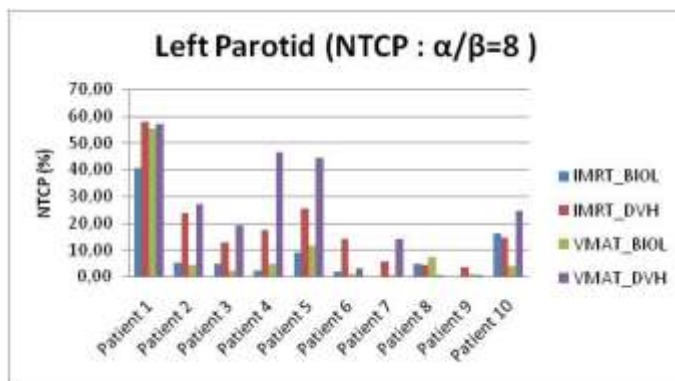
(α)



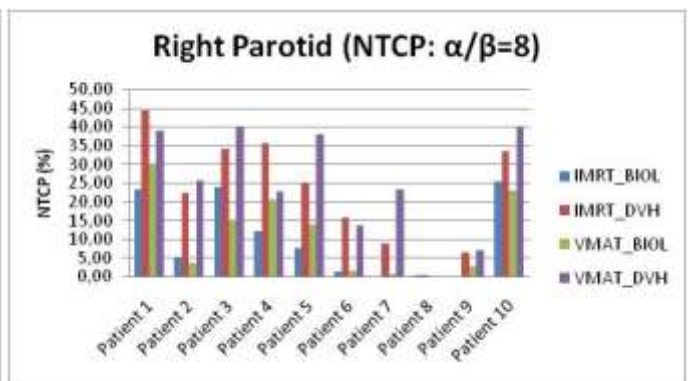
(β)

Σχήμα 47. Η μέση δόση για τις παρωτίδες για τις διαφορετικές τεχνικές βελτιστοποίησης , για κάθε πλάνο και για κάθε ασθενή.

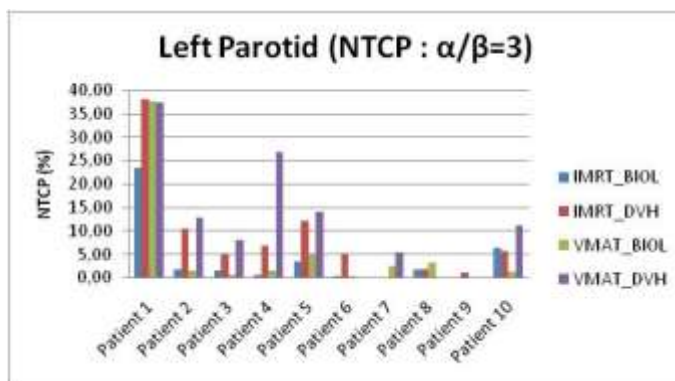
Τα πλάνα ακτινοθεραπείας συγκρίθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας τις τιμές NTCP για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας. Οι τιμές NTCP για τις παρωτίδες αντίστοιχα, φαίνονται στο Σχήμα 48. Οι υπολογισμοί έγιναν με διαφορετικές παραμέτρους α/β για τις άμεσες ($\alpha/\beta=8$) και τις απώτερες παρενέργειες ($\alpha/\beta=3$) που αντιστοιχούν στον τελικό "βαθμό ξηροστομίας II».



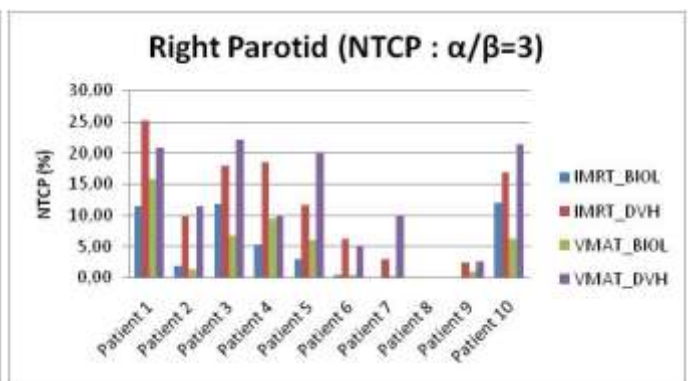
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 48 . NTCP τιμές για τις για κάθε μεθόδου βελτιστοποίησης για κάθε ασθενή, για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας .

Οι αντίστοιχες τιμές φαίνονται στους πίνακες 17, 18 που ακολουθούν.

Left Parotid-Mean Dose				
Dose (Gy)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	33.73	36.50	35.05	36.37
Patient 2	25.87	31.33	25.63	31.93
Patient 3	25.67	28.97	23.78	30.49
Patient 4	23.66	30.08	25.79	31.15
Patient 5	27.44	31.55	28.43	33.17
Patient 6	23.09	29.41	22.14	26.38
Patient 7	18.62	26.69	21.62	27.20
Patient 8	25.23	25.11	26.57	18.64
Patient 9	15.38	19.61	17.26	16.52
Patient 10	29.65	29.42	25.37	31.56
Right Parotid-Mean Dose				
Dose (Gy)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	30.95	34.48	31.52	33.69
Patient 2	25.79	31.16	25.14	31.70
Patient 3	31.05	32.90	29.20	33.79
Patient 4	28.49	33.19	30.50	34.85
Patient 5	26.97	31.52	29.00	33.59
Patient 6	22.71	29.80	23.00	29.25
Patient 7	19.24	28.07	21.50	29.16
Patient 8	19.52	20.03	19.41	19.82
Patient 9	19.33	26.52	24.26	26.82
Patient 10	31.53	32.90	29.14	33.86

Πίνακας 17. Η μέση δόση για τις παρωτίδες για τις διαφορετικές τεχνικές βελτιστοποίησης , για κάθε πλάνο και για κάθε ασθενή.

Left Parotid-NTCP ($\alpha/\beta=8$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	40.55	57.76	55.50	57.02
Patient 2	5.17	23.78	4.78	27.32
Patient 3	4.74	13.04	2.38	19.26
Patient 4	2.33	17.47	4.94	46.45
Patient 5	8.94	25.66	11.87	44.30
Patient 6	1.56	14.06	1.23	3.52
Patient 7	0.25	6.03	0.95	14.08
Patient 8	4.63	4.46	7.53	0.65
Patient 9	0.04	3.98	1.19	0.80
Patient 10	15.88	14.59	4.31	24.90
Right Parotid- NTCP ($\alpha/\beta=8$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	23.45	44.19	30.25	38.78
Patient 2	5.01	22.50	4.01	25.65
Patient 3	23.97	34.28	15.14	39.94
Patient 4	12.39	35.50	20.65	22.79
Patient 5	7.65	25.15	14.00	37.88
Patient 6	1.56	15.87	1.75	13.69
Patient 7	0.34	8.95	0.91	23.33
Patient 8	0.45	0.57	0.45	0.42
Patient 9	0.42	6.48	3.07	7.12
Patient 10	25.50	33.52	23.20	39.73
Left Parotid-NTCP ($\alpha/\beta=3$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	23.42	38.03	37.53	37.38
Patient 2	1.88	10.59	1.72	12.78
Patient 3	1.67	5.12	0.78	8.03
Patient 4	0.78	7.02	1.74	26.85
Patient 5	3.63	12.07	4.95	14.21
Patient 6	0.50	5.25	0.38	0.18
Patient 7	0.06	0.19	2.72	5.39
Patient 8	1.91	1.84	3.41	0.29
Patient 9	0.01	1.11	0.30	0.20
Patient 10	6.54	5.74	1.52	11.11
Right Parotid- NTCP ($\alpha/\beta=3$)				
NTCP (%)	IMRTbiol	IMRTdvh	VMATbiol	VMATdvh
Patient 1	11.51	25.16	15.81	20.78
Patient 2	1.81	9.87	1.43	11.53
Patient 3	11.81	18.04	6.81	22.11
Patient 4	5.36	18.45	9.56	10.03
Patient 5	3.02	11.60	6.02	19.88
Patient 6	0.50	6.20	0.56	5.19
Patient 7	0.10	3.14	0.26	10.09
Patient 8	0.16	0.20	0.16	0.20
Patient 9	0.15	2.43	1.13	2.69
Patient 10	11.97	16.91	6.22	21.31

Πίνακας 18 . NTCP τιμές για τις για κάθε μεθόδου βελτιστοποίησης για κάθε ασθενή, για τα άμεσα και τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας .

Από τους παραπάνω πίνακες προκύπτει ότι τα πλάνα που στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης είναι καλύτερα των πλάνων της αντίστοιχης τεχνικής που προκύπτει από φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης.

Όσον αφορά το νωτιαίο μυελό και το εγκεφαλικό στέλεχος που είναι σειριακά όργανα, η δόση που λαμβάνει το 1% του όγκου τους, όταν είναι κοντά στη μέγιστη δόση είναι και η πιο καθοριστική τιμή. Οι τιμές του NTCP ήταν σχεδόν μηδενικές γι αυτό και δεν έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην σύγκριση.

Τέλος για τους υγιείς ιστούς, είναι σημαντικό να καθοριστεί η δόση που λαμβάνουν οι περιοχές εκτός του όγκου-στόχου προκειμένου να μελετηθούν οι πιθανότητες δευτερογενούς πρόκλησης καρκίνου. Οι τιμές που προκύπτουν δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Όσον αφορά τα MU είναι λιγότερα στα IMRT πλάνα συγκριτικά με τα VMAT. Όσον αφορά όμως τους χρόνους θεραπείας που είναι και το πιο σημαντικό, πλεονεκτούν τα VMAT πλάνα με στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Επαλήθευση της δόσης

Η ανάλυση των μετρήσεων με το ομοίωμα MatriXX έδειξε ότι περισσότερο από το 98% των σημείων με δόσεις μεγαλύτερες από 30% της μέγιστης δόσης στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο ικανοποιούν το κριτήριο αποδοχής (γ -Index) / 3 mm 3% για όλα τα πλάνα που σχεδιάστηκαν στο Monaco, με μέσο ετήσιο ρυθμό 98,1%, 98,6%, 98,8% και 98,9%, για τα πλάνα IMRT_{BIOL}, VMAT_{BIOL}, IMRT_{DVH} και VMAT_{DVH}, αντίστοιχα.

11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης διατριβής, έγινε αξιολόγηση πλάνων ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου (ρινοφάρυγγα). Τα πλάνα σχεδιάστηκαν με χρήση φυσικών και βιολογικών μοντέλων βελτιστοποίησης, και η σύγκριση έγινε βάσει της τρισδιάστατης κατανομής δόσης για τις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης, IMRT και VMAT. Για τη σύγκριση, χρησιμοποιήθηκαν πέραν των φυσικών παραμέτρων, οι τιμές για τα TCP, καθώς και από την πλευρά ακτινοπροστασίας των κρίσιμων οργάνων οι αντίστοιχες τιμές NTCP.

Τα πλάνα σχεδιάστηκαν σε δύο διαφορετικά συστήματα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, το ERGO++ (3D Line Research and Development, Elekta Group, Crawley, UK) και το Monaco (CMS Inc., St. Louis, MO).

Το ERGO ++ στηρίζεται στην ανατομία του ασθενούς που λαμβάνει από CT εικόνες, για να δημιουργήσει το πλάνο θεραπείας και χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη για σύγκριση πλάνων VMAT ενώ το Monaco σε διαγράμματα-χάρτες ροής.

Το Monaco χρησιμοποιήθηκε για τον σχεδιασμό πλάνων και στις δύο περιπτώσεις, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα). Χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές συναρτήσεις κόστους, με βάση φυσικές ή ραδιοβιολογικές παραμέτρους αντίστοιχα και για τις δύο περιπτώσεις καρκίνου κατά τη διαδικασία σχεδιασμού για τις τεχνικές IMRT και VMAT.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν αντιστοιχούν σε κλινικά αποδεκτά πλάνα τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τον καρκίνο κεφαλής -τραχήλου (ρινοφάρυγγα), για όλες τις περιπτώσεις. Παρ'όλα αυτά υπήρχαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων σχεδιασμού οι οποίες καθορίζουν και τη βέλτιστη τεχνική.

Τα αποτελέσματα των διαφόρων πλάνων που προέκυψαν από τις τεχνικές IMRT και VMAT για ραδιοβιολογικές και φυσικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης και για τις δύο διαφορετικές περιπτώσεις καρκίνου συγκρίθηκαν με τη χρήση του Wilcoxon test για κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας $p = 0,05$ και καταλήγουν στα ίδια συμπεράσματα.

Όλα τα πλάνα και από τις δύο διαφορετικές προσεγγίσεις βελτιστοποίησης ήταν υψηλής ποιότητας όσον αφορά την κάλυψη του στόχου και την προστασία των κρίσιμων οργάνων με κάποιες μικρές διαφορές. Κατά βάση όμως όλα τα πλάνα είχαν συγκρίσιμες δόσεις στον στόχο όσον αφορά την κάλυψή του, σύμφωνα με κλινικούς δείκτες, με τα VMAT πλάνα να παρουσιάζουν αυξημένη απόδοση σε σύγκριση με τα αντίστοιχα IMRT.

Σχετικά με τα κρίσιμα όργανα (OARs) η καλύτερη προσέγγιση βελτιστοποίησης αποδεικνύεται να είναι αυτή που στηρίζεται σε βιολογικές συναρτήσεις κόστους συγκριτικά με την συμβατική χρήση των φυσικών συναρτήσεων DVH τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Εν κατακλείδι, ο αλγόριθμος βιολογικής βελτιστοποίησης δίνει τη δυνατότητα παροχής πλάνων τα οποία υπερέχουν σε σχέση με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης ο οποίος στηρίζεται μόνο σε φυσικά κριτήρια με τη χρήση είτε της IMRT είτε της VMAT τεχνικής.

11.1. Καρκίνος προστάτη

Στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, οι τεχνικές IMRT και VMAT, αποτελούν τις πιο σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και δίνουν τη δυνατότητα τοπικού ελέγχου της νόσου με την παροχή υψηλών δόσεων στον όγκο στόχο και παράλληλα προστασία των υγιών οργάνων για την αποφυγή παρενεργειών. Παρά την τοξικότητα της ακτινοβολίας της οποίας η επικινδυνότητα μπορεί να εκφραστεί με δευτερογενείς μορφές καρκίνου, καθώς τα MU που απαιτούνται είναι περισσότερα, η αντιμετώπιση της πρωτογενούς μορφής καρκίνου με τις σύγχρονες τεχνικές προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής και λιγότερες παρενέργειες, συγκριτικά με τις πιο συμβατικές μορφές ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνταν έως τώρα όπως η τρισδιάστατη 3D-CONFORMAL θεραπεία.

Αρχικά έγινε σύγκριση πλάνων με την τεχνική VMAT για τα δύο διαφορετικά συστήματα σχεδιασμού πλάνων ακτινοθεραπείας, ERGO++ και Monaco. Το ERGO++ στηρίζεται στην ανατομία του ασθενούς ενώ το Monaco σε διαγράμματα –χάρτες ροής.

Στην περίπτωση του ERGO++, σχεδιάστηκαν πλάνα, μιας περιστροφής μέρος της οποίας προστατεύει το ορθό, μιας περιστροφής με πλήρη προστασία του ορθού και δύο περιστροφών εκ των οποίων η μία προστατεύει το ορθό. Στο Monaco σχεδιάστηκαν πλάνα μιας περιστροφής.

Όλα τα πλάνα που προέκυψαν από τις διαφορετικές προσεγγίσεις είναι κλινικά αποδεκτά, λαμβάνοντας υπόψη την κάλυψη του όγκου-στόχου, τις τιμές για το TCP, την προστασία των κρίσιμων οργάνων και αντίστοιχα τις τιμές NTCP. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων μεταξύ ERGO++ και Monaco που μελετήθηκαν παρατηρούνται κυρίως στην παροχή θεραπείας ως προς τα MU, καθώς και στη συμμορφία, ομοιομορφία και ομοιογένεια στην κατανομή της δόσης.

Το λογισμικό ERGO++ χρησιμοποιεί μια μέθοδο σύμμορφης κατανομής δόσης προκειμένου να δημιουργήσει τα τμήματα του τόξου για την παροχή της δόσης. Το τελικό πλάνο αποτελείται από πολλαπλά πεδία, με τα MLC να είναι διαμορφωμένα με βάση τον στόχο αποφεύγοντας μια κρίσιμη δομή, παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στην 3D-Conformal ακτινοθεραπεία, ενώ το Monaco

χρησιμοποιεί μια προσέγγιση ροής που βασίζεται σε τμήματα τα οποία είναι πολύ πιο περίπλοκα και σαν λογική προσεγγίζουν αυτή της τεχνικής IMRT [26]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τα πλάνα που προκύπτουν από το ERGO++ να παρουσιάζουν υψηλότερη απόδοση παροχής συγκριτικά με το Monaco, όπως φαίνεται από τα MU και τους χρόνους θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μικρός χρόνος παράδοσης βελτιώνει την άνεση του ασθενούς και μειώνει την επίδραση από την ενδο-κλασματική κίνηση του προστάτη, η οποία είναι ελάχιστη στα πρώτα 2-3 λεπτά της θεραπείας και στη συνέχεια αυξάνεται με το χρόνο [38, 39], αυτό αποτελεί ένα πλεονέκτημα για τα πλάνα που προκύπτουν από το ERGO++.

Από την άλλη μεριά, ο υψηλότερος βαθμός διαμόρφωσης που χρησιμοποιείται στον σχεδιασμό πλάνων στο Monaco TPS, δίνει αποτελέσματα αυξημένης συμμορφίας, όπως μπορεί να φανεί από τις τιμές του CI στον Πίνακα 10, υψηλότερη βαθμίδα δόσης η οποία σχετίζεται με χαμηλότερες δόσεις στους υγιείς ιστούς εκτός του στόχου (Βλ. τιμές GI Πίνακας 10 και τις δόσεις στους υγιείς ιστούς που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11) και καλύτερη ομοιογένεια (Βλ τιμές TDI που παρουσιάζονται στον Πίνακα 10) σε σχέση με το ERGO++. Αυτό σε υψηλότερο βαθμό διαφοροποίησης είναι επίσης δυνητικά ένα πλεονέκτημα για την θεραπευτική αντιμετώπιση πολύπλοκων στόχων (στόχων με ακανόνιστο περίγραμμα ή πολλαπλές επικαλυπτόμενες περιοχές) ειδικά υπό την παρουσία πολλαπλών OARs, όπως σε ασθενείς με προστάτη με την ταυτόχρονη παρουσία πυελικών κόμβων εντός του όγκου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, απαιτούνται πολλαπλά τόξα και επειδή το ERGO++ βασίζεται στην ανατομία η ποιότητα του πλάνου, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του χρήστη. Επιπλέον, ο αλγόριθμος Monte Carlo που χρησιμοποιείται στο Monaco TPS μπορεί να χειριστεί με ακρίβεια αυτό το υψηλό βαθμό διαφοροποίησης, παρέχοντας σχέδια με αυξημένη δοσιμετρική ακρίβεια.

Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με αντίστοιχα αποτελέσματα που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία.

Οι Rao κ.α. [41], σε αντίστοιχη σύγκριση μεταξύ του ERGO++ και του Pinnacle TPS κατέληξαν για τις περιπτώσεις μικρής ή μέσης πολυπλοκότητας όπως του προστάτη, ότι ο αλγόριθμος που στηρίζεται στην ανατομία του ασθενή ERGO++ παρέχει παρόμοια κάλυψη στον στόχο με ταυτόχρονη προστασία των κρίσιμων οργάνων με μικρότερο αριθμό MU και χρόνο θεραπείας, αλλά μικρότερη συμμορφία δόσης ως προς την κατανομή σύμμορφων κατανομές, σε σύγκριση με την αντίστοιχη προσέγγιση ροής που χρησιμοποιήθηκε στο Pinnacle TPS.

Μικρές διαφορές ως προς την κάλυψη του PTV και κάποιες διακυμάνσεις στα κρίσιμα όργανα που παρατηρήθηκαν μεταξύ των αντίστοιχων μελετών οφείλονται κυρίως στα διαφορετικά περιθώρια που χρησιμοποιούνται στον καθορισμό του PTV από το CTV. Στις μελέτες των Wolf κ.α. και Rao κ.α., [40,41] κανένα περιθώριο δεν χρησιμοποιήθηκε κατά τον σχεδιασμό του όγκου-στόχου ως προς την πίσω κατεύθυνση που γειτονιάζει με το ορθό ενώ στη μελέτη των Asnaashari K. κ.α. [42], χρησιμοποιήθηκε ένα περιθώριο 5 mm. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε περιθώριο 6 mm. Οι διαφορές αυτές δικαιολογούν και τις διακυμάνσεις στις αντίστοιχες τιμές. Οι Lafond κ.α. [43] στη σύγκριση μεταξύ Monaco και Pinnacle TPS κατέληξαν στο ότι το Monaco δίνει κατανομές με αυξημένη ομοιογένεια και συμμορφία, καθώς και αυξημένη δοσιμετρική ακρίβεια εξαιτίας του αλγόριθμου Monte Carlo που χρησιμοποιείται στους υπολογισμούς, σε βάρος όμως των MU (αυξημένες τιμές).

Συγκρίνοντας τώρα τα πλάνα του Monaco για τις δύο τεχνικές και για τους δύο διαφορετικούς αλγορίθμους βελτιστοποίησης (φυσικές ή ραδιοβιολογικές συναρτήσεις κόστους) όλα τα πλάνα είναι επίσης κλινικά αποδεκτά τόσο ως προς την κάλυψη του PTV όσο κι ως προς την κάλυψη των κρίσιμων οργάνων. Αυτό φαίνεται επίσης από τις υψηλές τιμές του ΤΣΠ και τις χαμηλές τιμές του NTCP.

Τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί μελέτες στις οποίες συγκρίνονται διαφορετικά πλάνα μεταξύ τους καθώς και διαφορετικοί αλγόριθμοι βελτιστοποίησης προκειμένου να

καταλήξουν στα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα [40, 41, 43, 44, 46]. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί στηρίζουν τη βελτιστοποίηση των σχεδιασθέντων πλάνων αλλά και τη σύγκριση μεταξύ τους σε φυσικά κριτήρια όπως το ποσοστό του όγκου ενός εμπλεκόμενου οργάνου που παίρνει μια συγκεκριμένη δόση, την ελάχιστη/μέγιστη/μέση δόση μιας δομής, την ομοιομορφία (HI) και τη συμμορφία (CI) της κατανομής στον όγκο-στόχο και τον χρόνο θεραπείας της κάθε τεχνικής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις συγκρίσεις, παρουσιάζουν οι τεχνικές οι οποίες έχουν να κάνουν με σύγκριση ή/και βελτιστοποίηση IMRT και VMAT πλάνων θεραπείας με βιολογικούς δείκτες.

Στην παρούσα μελέτη προκύπτει ότι τα πλάνα τα οποία στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης παρέχουν δοσιμετρικό πλεονέκτημα έναντι των πλάνων που στηρίζονται σε φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης. Το συμπέρασμα αυτό είναι σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.

Οι Ost κ.α. [23] σε μια πρόσφατη εργασία πραγματοποίησαν σύγκριση πλάνων με την τεχνική IMRT (με 3,5 και 7 πεδία) με πλάνα από την τεχνική VMAT και καταλήγουν σε αντίστοιχα αποτελέσματα. Η βελτιστοποίηση έγινε με το λογισμικό Pinnacle όπου εφαρμόζονται ταυτόχρονα φυσικοί και βιολογικοί περιορισμοί (TCP, NTCP) σε όλα τα πλάνα και η σύγκριση με βιολογικούς δείκτες.

Οι Semenko κ.α [44] συγκρίναν πλάνα τα οποία προκύπτουν από την IMRT τεχνική, τα οποία σχεδιάστηκαν στο Monaco με βιολογικές συναρτήσεις κόστους, με πλάνα τα οποία σχεδιάστηκαν στο Xio με φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης και καταλήγουν στα ίδια συμπεράσματα, με ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση για τα περισσότερα κρίσιμα όργανα (ορθό, κεφαλές μηριαίων), εκτός της ουροδόχου κύστεως, ενώ βρίσκουν αντίθετα αποτελέσματα με την παρούσα διατριβή όσον αφορά τον καλύτερο έλεγχο του PTV, όπου βρίσκουν ότι υπερτερεί η τεχνική που στηρίζεται στις βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης χωρίς όμως να αναφέρει αν η διαφορά είναι στατιστικά σημαντικές.

Οι Hardcastle N κ.α., συγκρίνουν τις τεχνικές VMAT και IMRT για πλάνα τα οποία έχουν προκύψει από το Pinnacle με βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης [45]. Η σύγκριση γίνεται με τη χρήση του NTCP για το ορθό το οποίο υπολογίζεται για 3 σετ παραμέτρων: το πρώτο θεωρεί το ορθό παράλληλο όργανο, το δεύτερο σειριακό και το τρίτο κάτι ενδιάμεσο. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του κατάλληλου σετ βιολογικών παραμέτρων, υπερτερεί σε σύγκριση με τη χρήση φυσικών παραμέτρων.

Οι Tsai κ.α [46], συγκρίναν πλάνα που προκύπτουν από τη VMAT τεχνική με μια περιστροφή σχεδιασμένων στο ERGO++ και πλάνων IMRT τεχνικής με 5 δέσμες σχεδιασμένων στο Pinnacle με φυσικούς περιορισμούς χρησιμοποιώντας μεταξύ των άλλων και βιολογικά κριτήρια αξιολόγησης, όπως το EUD για όλες τις σχεδιασμένες δομές και το NTCP για το ορθό και την ουροδόχο κύστη. Δεν βρεθήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση στο PTV και CTV ούτε στο NTCP του εντέρου και της ουροδόχου κύστεως για αυτές τις δύο τεχνικές. Για την πιθανότητα επιπλοκής του ορθού και τον έλεγχο της νόσου του PTV, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με την παρούσα εργασία όπως προέκυψαν από την σύγκριση των VMAT (one arc) πλάνων με τα πλάνα του Monaco.

Στατιστικά σημαντική διαφορά για την πιθανότητα επιπλοκής του ορθού και των κεφαλών των μηριαίων υπέρ της VMAT τεχνικής βρέθηκε επίσης σε άλλες δύο εργασίες που συγκρίνουν τη VMAT με την IMRT τεχνική[22,47]. Στη μια από τις πρώτες μελέτες για τη VMAT τεχνική που έγινε από τους Palma κ.α [47] περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός και η σύγκριση πλάνων σε 10 ασθενείς με τις τεχνικές (3D) -CRT, IMRT με 5 συνεπίπεδα πεδία, σταθερού ρυθμού δόσης-VMAT (CDR-VMAT) και μεταβλητού ρυθμού δόσης-VMAT (VDR-VMAT). Παρατηρήθηκε πως η έκθεση των κρίσιμων οργάνων, μειώνεται σημαντικά με τη χρήση των πεδίων IMRT και VMAT σε σύγκριση με τα συμβατικά 3D-CRT, με αποδεκτά κλινικά αποτελέσματα για την κάλυψη του σχεδιασμένου όγκου-στόχου (PTV). Οι χαμηλότερες δόσεις για τα κρίσιμα όργανα επιτεύχθηκαν στα σχέδια VDR-VMAT, όπου απαιτούνται 42% λιγότερα MU σε σύγκριση

με τα IMRT πλάνα (σταθερά πεδία). Παρόλα αυτά οι Zhang κ.α [22], κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική διαφορά στη πιθανότητα ελέγχου της νόσου του PTV με την IMRT τεχνική που δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα ενώ οι Palma κ.α , [47] καταλήγουν ότι επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος της νόσου για τη VMAT τεχνική στο CTV συμπέρασμα που δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα διατριβή.

Μια άλλη μελέτη από τους Wolff κ.α [40], σύγκρινε πλάνα της VMAT τεχνικής με πλάνα από το Tomotherapy, IMRT και 3D-CRT . Στη μελέτη αυτή χαμηλότερες δόσεις στο ορθό βρέθηκαν με τα πλάνα από την τεχνική Tomotherapy και την IMRT τεχνική σε σύγκριση με τη VMAT τεχνική. Αντίστοιχα στη μελέτη του Tsai κ.α [46] σύγκριναν VMAT πλάνα με την τεχνική IMRT και πλάνα από την τεχνική Ελικοειδούς Τομογραφίας-Helical Tomography . Βρέθηκε καλύτερη κατανομή δόσης με τα πλάνα με την τεχνική HT . Μια παρόμοια μελέτη σχεδιασμού από τους Rao κ.α [41] συγκρίνοντας VMAT με HT και σταθερά IMRT πλάνα (SS) δείχνει συγκρίσιμα και ισοδύναμα πλάνα μεταξύ των τριών τεχνικών (αν και μέγιστη δόση στις κεφαλές των μηριαίων ήταν χαμηλότερη κατά μέσο όρο στα VMAT πλάνα σύγκριση με HT κατά 1,3 Gy). Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι αρκετές από τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των μελετών, εν μέρει δικαιολογούνται λόγω και των διαφορετικών περιθωρίων που χρησιμοποιούνται κατά τον σχεδιασμό], ιδιαίτερα όσον αφορά το ορθό.

Στα πλαίσια μελέτης και καθορισμού των καλύτερων κλινικά πλάνων, αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει διαφορετικούς περιορισμούς δόσης-όγκου για να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα του ορθού [20,22]. Ο Zhang κ.α. [22] πρότειναν τον περιορισμό δόσεων των 60, 70, 75.6, και 78 Gy στο ορθό για όγκους 40%, 25%, 15%, και 5% αντίστοιχα. Στη μελέτη μας, αξιολογώντας τους προτεινόμενους περιορισμούς δόσεων χρησιμοποιήθηκε σαν όριο τα 70 και 76 Gy για συγκεκριμένο ποσοστό του ορθού καθώς και τη μέση δόση στο ορθό.

Μία από τις κύριες ανησυχίες της τεχνικής IMRT είναι η πρόκληση δευτερογενούς καρκίνου. Στις περισσότερες μελέτες, υπολογίζεται ο όγκος των υγιών ιστών που έλαβαν συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας . Αυτό εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των MU, τα οποία σχετίζονται και με τη διαρροή της ακτινοβολίας από το γραμμικό επιταχυντή καθώς και την κατανομή και διασπορά της δόσης. Στις περισσότερες μελέτες τα πλάνα της VMAT τεχνικής χρησιμοποιούν γενικά λιγότερα MU (έως και 65%) σε σύγκριση με τα IMRT πλάνα [48,49].

Όσον αφορά τον όγκο στόχο, οι περισσότερες από τις μελέτες αναφέρουν συγκρίσιμες τιμές για τις δόσεις στον όγκο και αντίστοιχα για τις παραμέτρους ποιότητας και κάλυψης τους. Λίγο καλύτερη κάλυψη για το PTV παρατηρείται συνήθως με τις τεχνικές VMAT σε σύγκριση με τα σταθερά IMRT πεδία. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την ομοιογένεια , την ομοιομορφία και τη συμμορφία του όγκου είναι πιο αντιφατικά, με μερικές μελέτες να αναφέρουν βελτίωση της συμμόρφωσης ή / και της ομοιογένειας με VMAT [48,49]. Αυτή η διαφοροποίηση θα μπορούσε να οφείλεται σε πλήθος παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των τόξων που χρησιμοποιούνται στα σχέδια VMAT τεχνικής (σε γενικές γραμμές, πλάνα με δύο τόξα μπορεί να επιτύχουν υψηλότερου βαθμού συμμορφία και ομοιογένεια σε σχέση με πλάνα ενός τόξου) καθώς και την προσέγγιση βελτιστοποίησης και τον αριθμό των πεδίων που χρησιμοποιούνται στα πλάνα IMRT τεχνικής. Γενικά, υψηλότερης ποιότητας IMRT πλάνα μπορούν να ληφθούν με μεγαλύτερο αριθμό πεδίων και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει και τα καλύτερα αποτελέσματα που αναφέρονται στη μελέτη από τους Wolff κ.α [40].

Ένα μειονέκτημα των τεχνικών αυτών, τόσο της IMRT τεχνικής όσο και της VMAT τεχνικής είναι η πολυπλοκότητα τους και οι απαιτήσεις που προκύπτουν για τον ποιοτικό έλεγχο της εφαρμογής τους (QA) και η ακρίβεια χορήγησης των δόσεων. Αυτό συνδέεται κυρίως με τις απαιτήσεις ποιοτικών ελέγχων των φύλλων MLC που αφορούν την ακρίβεια θέσης τους, δεδομένου ότι τα πεδία χορήγησης της ακτινοβολίας είναι πολύ μικρά, προκειμένου να δημιουργηθεί η επιθυμητή κατανομή της δόσης. Έτσι, όπως φαίνεται

από τη μελέτη του Tatsumi και Hoson [50], τα VMAT πλάνα για τον καρκίνο του προστάτη όπως σχεδιάστηκαν στο Monaco είναι πιο «ευαίσθητα» σε σφάλματα τοποθέτησης των MLC και των συνεχόμενων κινήσεων απαιτώντας έτσι ένα πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας με πολύ αυστηρά κριτήρια ανοχής της θέσης των MLC (0,5 mm). Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο δοσιμετρικός αλγόριθμος του Monaco είναι ικανός να υπολογίσει με ικανοποιητική ακρίβεια τις πολύπλοκες κατανομές δόσης λαμβάνοντας υπόψη ότι περισσότερο από το 98% των σημείων με δόσεις μεγαλύτερες από 30% της μέγιστης δόσης στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο ικανοποιούν το κριτήριο αποδοχής (γ -Index) / 3 mm 3% (ισχύει για όλα τα πλάνα που σχεδιάστηκαν στο Monaco).

11.2. Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα)

Η ακτινοθεραπεία στον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) αποτελεί πρόκληση λόγω της πολυπλοκότητας στην ανατομία της περιοχής με αυτούς τους όγκους γιατί βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από κρίσιμες δομές που θέτουν περιορισμούς στη δόση ακτινοβολίας. Η ακτινοθεραπεία είναι μια σημαντική μορφή θεραπείας σε αυτούς τους όγκους, δεδομένου ότι προσφέρει μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε σχέση με τη χειρουργική εκτομή η οποία μπορεί να προκαλέσει λειτουργική ανεπάρκεια και αισθητικά το μη αναμενόμενο αποτέλεσμα. Οι IMRT και VMAT τεχνικές συγκριτικά με την 3D-Conformal ακτινοθεραπεία για αυτή την περίπτωση καρκίνου, προσφέρουν την επιθυμητή κατανομή δόσης στον όγκο-στόχο με τρόπο ώστε να προστατεύονται τα κρίσιμα όργανα και ταυτόχρονα να μειώνονται οι παρενέργειες [51].

Σαν εξέλιξη αυτών των τεχνικών έχουν εισαχθεί νέοι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης. Οι αλγόριθμοι αυτοί δίνουν και την επιλογή κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού, μεταξύ φυσικών και βιολογικών παραμέτρων βελτιστοποίησης.

Στην παρούσα διατριβή σχεδιάστηκαν πλάνα χρησιμοποιώντας αλγόριθμους βελτιστοποίησης στηριζόμενους είτε σε βιολογικές είτε σε φυσικές παραμέτρους (βιολογικά ή φυσικά κριτήρια) για τις τεχνικές IMRT και VMAT. Για τα πλάνα αυτά συγκρίθηκαν οι μέσες τιμές, το ποσοστό του όγκου-στόχου το οποίο πρέπει να λαμβάνει συγκεκριμένη δόση, οι μέγιστες τιμές δόσεων για τα κρίσιμα σειριακά όργανα και τέλος οι τιμές για τα TCP, καθώς και από την πλευρά ακτινοπροστασίας των κρίσιμων οργάνων οι αντίστοιχες τιμές NTCP [32].

Χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος αριθμός υποπεδίων και γενικά οι ίδιες παράμετροι υπολογισμού για όλα τα πλάνα, με σκοπό να συγκριθούν αρχικά οι τεχνικές IMRT και VMAT κι έπειτα οι βιολογικές και οι φυσικές συναρτήσεις κόστους.

Όσον αφορά τα κρίσιμα όργανα, ιδιαίτερη προσοχή χρήζουν οι δόσεις που κατανέμονται στις παρωτίδες. Για τις παρωτίδες, σημαντική είναι η μέση δόση που λαμβάνουν καθώς καθορίζει τις παρενέργειες όσον αφορά την ξηροστομία. Διάφορα πρωτόκολλα προτείνουν τιμές από 25-30 Gy [52, 53] με επικρατέστερη την τιμή των 26 Gy [53-56]. Με αυτές τις τιμές φαίνεται πως ο ασθενής επανέρχεται 2 χρόνια μετά τη θεραπεία. Για το νωτιαίο μυελό και το εγκεφαλικό στέλεχος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι μέγιστες δόσεις, οι οποίες τελικά δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Δεν βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, ανεξάρτητα από την τεχνική (IMRT ή VMAT) και τη μέθοδο βελτιστοποίησης. Οι πιθανότητες επιπλοκής της νόσου NTCP βρέθηκαν για τα όργανα αυτά πρακτικά μηδενικές.

Σε γενικές γραμμές, όλα τα πλάνα που προέκυψαν και από τις δύο τεχνικές είναι κλινικά αποδεκτά, με παρόμοια κάλυψη του όγκου-στόχου, με τις διαφορές να στιάζονται στη δόση στα κρίσιμα όργανα και κυρίως στις παρωτίδες και την γνάθο. Αρχικά συγκρίνονται οι δύο διαφορετικές τεχνικές κι

έπειτα, συγκρίνονται οι διαφορετικές παράμετροι βελτιστοποίησης. Χρησιμοποιώντας βιολογικές συναρτήσεις βελτιστοποίησης τόσο με την τεχνική IMRT όσο και με την τεχνική VMAT παρατηρούνται μικρότερες δόσεις στις παρωτίδες και στη γνάθο.

Υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες στη βιβλιογραφία όπου για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα) συγκρίνονται και αξιολογούνται οι τεχνικές IMRT και VMAT [58-62]. Λιγότερες είναι οι μελέτες στις οποίες συγκρίνονται οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης, οι οποίοι στηρίζονται σε βιολογικές ή φυσικές παραμέτρους για τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου [62-65].

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η IMRT θεραπεία στις περιοχές κεφαλής-τραχήλου συγκριτικά με την 3D-CONFORMAL τεχνική μπορεί να μειώσει τις παρενέργειες της τοξικότητας όπως είναι ξηροστομία, επιδρώντας της δόση στις παρωτίδες με βασικό μειονέκτημα όμως ως προς την παροχή της δόσης χρονικά και στον αριθμό των MU [57-59]. Με τα πλάνα IMRT και τις ανομοιογενείς κατανομές δόσης μπορεί επίσης να χορηγηθεί θεραπεία με διαφορετικές δόσεις ανά κλάσμα στην περιοχή του όγκου (CTV) και σε μία ευρύτερη περιοχή (PTV) προσέγκιση που ακολουθήθηκε στην παρούσα διατριβή, αυθάνοντας όμως τον αριθμό των MU και τον χρόνο θεραπείας. Ενώ η VMAT τεχνική μπορεί να μειώσει δραματικά το χρόνο θεραπείας.

Οι Stieler κ.α. [58] σύγκριναν για την περίπτωση του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου πλάνα τα οποία προέκυψαν από τις τεχνικές IMRT, VMAT και Tomotherapy. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής, συμφωνούν με της παρούσας, καθώς για συγκρίσιμες κατανομές δόσης στον όγκο στόχο, υπερτερούν τα IMRT πλάνα στις παρωτίδες. Το μειονέκτημα της τεχνικής IMRT έγκειται στον χρόνο εκτέλεσης της θεραπείας [58]. Τα πλάνα που προκύπτουν από τη VMAT τεχνική χορηγούνταν σε χρόνο 1,8 λεπτών, σε σχέση με την IMRT τεχνική τα οποία χρειαζόταν 7,1 λεπτά, αποτελέσματα αντίστοιχα με τη παρούσα διατριβή.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που λαμβάνεται υπόψη κατά τη σύγκριση των δύο τεχνικών είναι ο αριθμός των MU σε κάθε τεχνική. Οι Verbakel κ.α [59] χρησιμοποιώντας το σύστημα Rapid-Arc (RA, Varian Eclipse) είτε με ένα ή δύο τόξα κατέληξαν στη μείωση του αριθμού των MU κατά σχεδόν 60 % με τη χρήση μιας περιστροφής (439 MU) και δύο περιστροφών (459 MU) έναντι της τεχνικής IMRT (1108 MU). Επίσης τα πλάνα δύο περιστροφών παρέχουν καλύτερη ομοιογένεια δόσης στο PTV.

Οι Bertelsen κ.α. [60], διερεύνησαν τη δυνατότητα του ενιαίου τόξου VMAT για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου χρησιμοποιώντας τον SmartArc (SA) αλγόριθμο στο Pinnacle TPS. Μελετήθηκαν 25 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου για τους οποίους σχεδιάστηκαν πλάνα με τις τεχνικές IMRT και VMAT. Με τη VMAT τεχνική, παρατηρήθηκε ισοδύναμη ή και καλύτερη κάλυψη του στόχου με μειωμένο κατά 8,5 % τον αριθμό MU (IMRT : 503, VMAT : 460) και 35 % όσον αφορά το χρόνο θεραπείας. Αντίστοιχα είναι τα αποτελέσματα με της παρούσας διατριβής και για τον χρόνο της θεραπείας και για τα MU.

Όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ βιολογικών και φυσικών παραμέτρων βελτιστοποίησης, οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης που στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους δείχνουν να υπερτερούν. Στη μελέτη των Wu κ. α [62], η χρήση των παραμέτρων αυτών σε συνδυασμό με τις παραμέτρους για τα EUD δείχνει να καταλήγει σε καλύτερα πλάνα συγκριτικά με τα πλάνα τα οποία σχεδιάστηκαν μόνο με βάση DVH κριτήρια. Η επιλογή βιολογικών παραμέτρων βελτιστοποίησης, δίνει επιπλέον δυνατότητες περιορισμού της δόσης στα κρίσιμα όργανα. Στις φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, τίθεται το περιθώριο μεταξύ των επιτρεπόμενων δόσεων και το οποίο το εκάστωτε σύστημα καλείται να «πετύχει» σε συγκεκριμένο αριθμό voxel με συγκεκριμένο κόστος εάν το επιτύχει ή όχι και χωρίς δυνατότητα βελτίωσης. Σε αντίθεση, στις βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης λαμβάνεται υπόψη η συνολική κατανομή δόσης η οποία βελτιστοποιείται κατά το δυνατόν. Έτσι, δυνητικά η χρήση βιολογικών

παραμέτρων βελτιστοποίησης αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, με τη μείωση της δόσης στους υγιείς ιστούς. Η βελτίωση της ποιότητας της ζωής πέρα από τη θεραπεία είναι εξαιρετικά ενθαρρυντική. Σε μελέτη τους οι Anderson κ.α. [63] κατέληξαν σε μια στατιστικά σημαντική μείωση της δόσης σε έναν αριθμό κρίσιμων οργάνων OARs με τη χρήση των βιολογικών παραμέτρων. Παρόλα αυτά υπάρχει σχετικά μικρή εμπειρία κλινικά από τη χρήση ραδιοβιολογικών παραμέτρων και άλλων δεικτών δόσης-απόκρισης για την αξιολόγηση του εκάστωτε πλάνου. Έτσι, για το άμεσο μέλλον, θα πρέπει να συνεχιστεί η χρήση ραδιοβιολογικών παραμέτρων για την αξιολόγηση πλάνων. Όσον αφορά τώρα τις βιολογικές συναρτήσεις κόστους συγκριτικά με τις φυσικές, δεν υπάρχουν διαθέσιμες αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία.

Συμπερασματικά και συμφωνώντας με τη βιβλιογραφία, προκύπτει ότι τα πλάνα τα οποία στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους τόσο για την τεχνική VMAT όσο και για την IMRT τα οποία υπερτερούν σε σχέση με αυτά που στηρίζονται μόνο σε φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, με λίγο καλύτερη την τεχνική IMRT όσον αφορά την προστασία των κρίσιμων οργάνων.

Επίσης, χρησιμοποιώντας παραμέτρους βιολογικής βελτιστοποίησης φαίνεται η κατανομή της δόσης να είναι καλύτερη σε θέματα συμμορφίας και ομοιογένειας με την επίτευξη χαμηλότερων δόσεων στα κρίσιμα όργανα OAR και για πιο σύνθετες δομές όπως είναι ο καρκίνος κεφαλής-τραχήλου σε συμφωνία με αντίστοιχες μελέτες [65].

Ολοκληρώνοντας, συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι και οι δύο τεχνικές IMRT και VMAT που βασίζονται σε φυσικές και βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης που παρέχονται από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco που στηρίζεται σε διαγράμματα-χάρτες ροής καθώς και τα πλάνα που προέκυψαν από το ERGO++ που στηρίζεται στην ανατομία του ασθενούς αντιστοιχούν σε πλάνα υψηλής ποιότητας όσον αφορά την κάλυψη του όγκου στόχου και την προστασία των κρίσιμων οργάνων για τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Τόσο τα πλάνα IMRT και VMAT τεχνικών είναι εξέχουσες επιλογές για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και της κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Τα πλάνα της VMAT τεχνικής του ERGO++ πλεονεκτούν έναντι του Monaco όσον αφορά κυρίως τα MU και το χρόνο θεραπείας, με παρόμοιες δόσεις στον όγκο για όλες τις περιπτώσεις.

Τα πλάνα της VMAT τεχνικής συγκριτικά με τα αντίστοιχα της IMRT τεχνικής υπερτερούν όσον αφορά το χρόνο θεραπείας με παρόμοιες δόσεις στον όγκο για όλες τις περιπτώσεις.

Τα πλάνα του Monaco τα οποία στηρίζονται σε βιολογικές παραμέτρους βελτιστοποίησης, τόσο με την τεχνική IMRT όσο και τη VMAT πλεονεκτούν γενικά συγκριτικά με τα αντίστοιχα που στηρίζονται σε φυσικές παραμέτρους βελτιστοποίησης. Αυτό προέκυψε και για τις δύο περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη και καρκίνου κεφαλής-τραχήλου (ρινοφάρυγγα).

Στη σύγκριση μεταξύ των τεχνικών IMRT και VMAT προσφέρεται παρόμοια κάλυψη του όγκου-στόχου όμως με τα πλάνα της IMRT τεχνικής να υπερτερούν ελαφρά όσον αφορά την προστασία των κρίσιμων οργάνων.

13.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. "The human body:An Introduction to Structure and function", A. Faller, M.Schuenke, 2004.
2. "Pocket Atlas of Sectional Anatomy", Vol.2, 2001, Thieme
3. "Αρχές Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας", Γ.Α.Πλατανιώτης, 2004.
4. "Ουρολογία", Χαράλαμπος Ν.Δεληβελιώτης, 2004.
5. Χ. Χατζηγιάννης, "Ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφωμένης έντασης" (Διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2002
6. L. Xing, A. Boyer, T. Pawlicki, G. Luxton "Overview of IMRT Treatment Planning Systems", Department of Radiation Oncology, Stanford University
7. Thieke C, Bortfield T, Niemierko A and Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. Med Phys 2003;30(9):2332-2339.
8. Tsougos I, Mavroidis P, Rajala J, et al. Evaluation of dose-response models and parameters predicting radiation induced pneumonitis using clinical data from breast cancer radiotherapy. Phys Med Biol 2005;50:3535-3554.
9. Källman P, Ågren A and Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. Int J Radiat Biol 1992; 62(2):249-262.
10. Lind BK, Mavroidis P, Hyödynmaa S and Kappas C. Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication-free tumor cure. Acta Oncologica 1999;38(6):787-798.
11. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent dose. Med Phys 1997;24(1):103-110.
12. Niemierko A. A generalizaed concept of equivalent uniform dose (EUD). Med Phys 1999;26(6):1100.
13. Webb, "The physical basis of IMRT and inverse planning", The British Journal of Radiology, 76 (2003), 678–689.
14. A. Low and J. F. Dempsey, "Evaluation of the gamma dose distribution comparison method," Med. Phys. 30, (2003).2455–2464
15. Jelen, U, Sohn, M, and Alber M, "A finite size pencil beam for IMRT optimization," Phys. Med. Biol. 50 (2005) pp. 1747-1766.
16. Fippel, M. "Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm", Med. Phys. 26 (1999), pp 1466-1475.
17. Kawrakow, I., Fippel, M. and Friedrich, K. "3D electron dose calculation using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC)", Med. Phys. 23 (1996) 445-457.
18. Wu Q, Mohan R, Niemierko A and Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(1):224-235.
19. J. Van Dyk, R. B. Barnett, J. E. Cygler, and P. C. Shragge, "Commissioning and quality assurance of treatment planning computers," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 26, (1993) pp 261–273.
20. W. B. Harms, D. A. Low, J. W. Wong, and J. A. Purdy, "A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms," Med. Phys. 25, (1998), pp 1830–1836..
21. Lawton GE, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, Cox JD, Perez CA, Sause WT, Doggett SRL, Rubin P. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for

- adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:935-940.
22. Zhang, P., Happersett, L., Hunt, M., Jackson, A., Zelefsky, M. and Mageras, G. (2010) Volumetric Modulated Arc Therapy: Planning and Evaluation for Prostate Cancer Cases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76, 1456-1462.
 23. Ost P, Speleers B, De Meerleer G, De Neve W, Fonteyne V, Villeirs G, De Gersem W. Volumetric arc therapy and intensity-modulated radiotherapy for primary prostate radiotherapy with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion with 6 and 18 MV: a planning comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Volume 79, Issue 3, 1 March 2011, Pages 920–926,
 24. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2008;55:241e9.
 25. Levegrün, S., Jackson, A., Zelefsky, M.J. et al, Analysis of biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer using dose distribution variables and tumor control probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1245–1260.
 26. Hoffmann A, Larsson M, Van Lin E, Lof J, Huizenga H. Possible routes towards radiobiological-based treatment plan optimization for clinical IMRT. *ESTRO* 2003.
 27. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Rupert Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:224e35.
 28. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.
 29. Kehwar TS. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. *J Cancer Res Ther* 2005;1:168e79.
 30. Basu KSJ, Bahl A, Subramani V, Sharma DN, Rath GK, Julka PK> Normal tissue complication probability: Does simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy score over other techniques in treatment of prostate adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther* 2009; 5; 78-84.
 31. Burman C, Kijtcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 991;21:123e35.
 32. DAHANCA. Retningslinier for strålebehandling af hoved-hals cancer. 2004 [online] Available from: http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=57 [Accessed:December 2007]
 33. National cancer institute. Head and neck cancer: Questions and answers. 2005 [online] Available from: http://www.cancer.gov/images/Documents/7bdb0b90-2f6e-48a0-bcea-00b2920a8933/Fs6_37.pdf [Accessed: 5 December 2007].
 34. Metcalfe P, Kron T and Hoban P. The physics of radiotherapy x-rays and electrons. *Med Phys Pub* 2007;797-846.
 35. Thieke C, Bortfield T, Niemierko A and Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med Phys* 2003;30(9):2332- 2339.
 36. Brigida C Ferreira¹, Maria do Carmo Lopes , Josefinia Mateus , Miguel Capela , Panayiotis Mavroidis. Radiobiological evaluation of forward and inverse IMRT using different fractionations for head and neck tumours, *Radiation Oncology* 2010, 5:57 <http://www.ro-journal.com/content/5/1/57>.

37. Lee N, Akazawa C, Akazawa P, Quivey JM, Tang C, Verhey LJ, Xia P: A forward-planned treatment technique using multisegments in the treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59(2):584-94.
38. Lagen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1084e90.
39. Shimizu S, Osaka Y, Shinohara N, Sazawa A, Nishioka K, Suzuki R, et al. Use of implanted markers and interportal adjustment with real-time tracking radiotherapy system to reduce intrafraction prostate motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e393e9.
40. Wolf D, Stieler F, Welzel G, Lorenz F, Abo-Madyan Y, Mai S, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiat Oncol* 2009;93:226e33.
41. Rao M, Cao D, Chen F, Ye J, Mehta V, Wong T, et al. Comparison of anatomy-based, fluence-based and aperture-based treatment planning approaches for VMAT. *Phys Med Biol* 2010;55:6475e90.
42. Asnaashari K, Chow JC, Heydarian M. Dosimetric comparison between two MLC systems commonly used for stereotactic radiosurgery and radiotherapy: a Monte Carlo and experimental study. *Phys Med* 2013;29(4):350e6.
43. Lafond C, Odin C, Dréan G, Even J, De Crevoisier R, Pommier P, et al. Comparison between two treatment planning systems for volumetric modulated arc therapy optimization for prostate cancer. *Phys Med* 2013;30(1):2e9.
44. Semenko VA, Reitz B, Day E, Qi XS, Miften M, Li XA. Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system. *Med Phys* 2008; 35: 5851-5860.
45. Hardcastle N, Tome WA, Foo K, Miller A, Carolan M, Metcalfe P. Comparison of prostate IMRT and VMAT biologically optimized treatment plans. *Med dosim*, 2010.
46. Tsai CL, Wu JK, Chao HL, Tsai YC, Cheng CH. Treatment and Dosimetric advantages between VMAT, IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer. *Med dosim* 2010.
47. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:996e1001.
48. Little, D.J.; Dong, L.; Levy, L.B.; et al. Use of portal images and BAT ultrasound to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56:1218–24; 2003.
49. Kopp R., Duff M., Catalfamo F., Shah D., Rajecki M., Ahmad K., VMAT VS. 7-FIELD-IMRT: Assessing the Dosimetric parameters of prostate cancer treatment with a 292-patient sample *Med Dosim.* 2011 Winter;36(4):365-72.
50. Tatsumi D, Hosono MN, Nakada R, Ishii K, Tsutsumi S, Inoue M, Ichida T, Miki Y. Direct impact analysis of multi-leaf collimator leaf position errors on dose distributions in volumetric modulated arc therapy: a pass rate calculation between measured planar doses with and without the position errors. *Phys Med Biol.* 2011 Oct 21;56(20):N237-46.
51. Nutting, C., A'Hern, R., Rogers, M. S., 23. et al. First results of a phase III multicenter randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) versus conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005). *Journal of Clinical Oncology* 27, Supplement (2009).

52. Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, et al. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:660–9.
53. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:175–84.
54. Klem, M. L., Mechalakos, J. G., Wolden, S. L., Zelefsky, M. J., Singh, 3. B., Kraus, D., Shaha, A., Shah, J., Pfister, D. G., Lee, N. Y. Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer of Unknown Primary: Toxicity and Preliminary Efficacy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70, 1100-1107 (2008).
55. Li, Y., Taylor, J. M. G., Ten Haken, R. K., Eisbruch, A. The impact 26. of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67, 660-669 (2007).
56. Münter, M. W., Hoffner, S., Hof, H., Herfarth, K. K., Haberkorn, U., 27. Rudat, V., Huber, P., Debus, J., Karger, C. P. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: Comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine. *International Journal of Radiation Oncology, Biology*, hysics* 67, 651-659 (2007).
57. Blanco, A. I., Chao, K. S. C., El Naqa, I., Franklin, G. E., Zakarian, 28. K., Vicic, M., Deasy, J. O. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 62, 1055-1069 (2005).
58. Florian Stieler, Dirk Wolff, Heike Schmid, Grit Welzel, Frederik Wenz, Frank Lohr, “A comparison of several modulated radiotherapy techniques for head and neck cancer and dosimetric validation of VMAT”, *Radiation and Oncology* ,101: 3; 388–393 (2011).
59. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *MedPhys* 2008;35:310–7.
60. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, et al., Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:252–9.
61. Bertelsen A, Hansen CR, Johansen J, et al. Single arc volumetric modulated arc therapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2010;95:142–8.
62. Wu, Q., Mohan, R., Niemierko, A., Schmidt-Ullrich, R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 224-235 (2002).
63. Elin Styf, Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in head and neck cancer-*A comparative treatment planning study using physically and biologically based optimization*, Thesis for Master of Science in Medical Radiation Physics.
64. Anderson N., Lawford C., Khoo V., Rolfo M., Lim Joon D., Wada M, Improved Normal Tissue Sparing in Head and Neck Radiotherapy Using Biological Cost Function Based-IMRT, *Technology in Cancer Research and Treatment*, Volume 10, Number 6, 2011.
65. Pyshniak V, Fotina I, Zverava A, Siamkouski S, Zayats E, Kopanitsa G, Okuntsau DJ, Efficiency of biological versus physical optimization for single-arc VMAT for prostate and head and neck cases, *Appl Clin Med Phys*. 2014 Jul 8;15(4):4514.