

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

Επιβλέπων: Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Παπαγιάννης Παναγιώτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή :

Παναγιώτης Παπαγιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Ελευθέριος Παππάς, Μεταδ. Ερευνητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Παντελής Καραΐσκος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αρχικά θέλω να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Παναγιώτη Παπαγιάννη, ο οποίος ανέλαβε την ευθύνη της επίβλεψης και καθοδήγησης της διατριβής μου. Η αρχική εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου και η συνεχής επιστημονική του συνεισφορά ήταν καθοριστικοί παράγοντες για την ολοκλήρωση της διατριβής μου. Επίσης, τον ευχαριστώ για την ηθική στήριξη που μου προσέφερε όλα τα χρόνια της συνεργασίας μας.

Είμαι ευγνώμων στον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής κ. Παντελή Καραΐσκο για την επιστημονική του καθοδήγηση του σε όλα τα στάδια της διατριβής αυτής. Εκτός από την επιστημονική καθοδήγηση, σημαντική ήταν και η συμβολή του στην διεκπεραίωση του πειράματος που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στον Μεταδιδάκτορα και Ερευνητή της Ιατρικής Σχολής Αθηνών Λευτέρη Παππά για την πολύτιμη επιστημονική βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της διατριβής, αλλά και για την καθημερινή μας αλληλεπίδραση και τις συμβουλές του.

Ευχαριστώ θερμά την υποψήφια διδάκτωρ Κωνσταντίνα Κουβάτη για την καθοριστική της συμβολή σε αυτή την εργασία και για τις ώρες που αφιέρωσε τόσο για την διεξαγωγή των πειραμάτων αλλά και για τις συμβουλές της σε επιστημονικό και προσωπικό επίπεδο.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου Βιολέτα και Βαγγέλη καθώς και την αδερφή μου Σοφία για την στήριξη που μου προσφέρουν όλα αυτά τα χρόνια. Οφείλω, επίσης, ευγνωμοσύνη στις φίλες μου για την αγάπη και την ενθάρρυνση που μου προσφέρουν. Συγκεκριμένα θέλω να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τη συνοδοιπόρο μου και φίλη Σάντρα Δρακοπούλου για τις αμέτρητες ώρες διαβάσματος που περάσαμε μαζί.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

4	X	HMI	ΚΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ	33
	4.1	ПР	ΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ	34
	4.2	ΑΓ	ΙΕΙΚΟΝΙΣΗ 3D ΡΑΔΙΟΧΡΩΜΙΚΗΣ ΥΔΡΟΓΕΛΗΣ ΜΕ 3D	ΣΑΡΩΤΗ
	ΟΠΤ	TIKH	Σ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (ΟCT) ΚΩΝΙΚΗΣ ΔΕΣΜΗΣ	
	4.2	2.1	Αναλυτικές οδηγίες προετοιμασίας της διάταξης ΟCT	42
	4.2	2.2	Οδηγίες Σάρωσης	43
	4.2	2.3	Ακτινοβόληση και σάρωση μετά από ακτινοβόληση	45
	4.2	2.4	Ανακατασκευή εικόνας και επεξεργασία	45
5	E	YOY	ΓΡΑΜΜΙΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ	46
	5.1	ΣΥ	ΜΠΑΓΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ	46
6	EI	TIBE	ΈΒΑΙΩΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΩΝ ΔΟΣΗΣ	48
	6.1	ΈΛ	ΑΕΓΧΟΣ ΙΣΟΔΟΣΙΑΚΩΝ ΚΑΜΠΥΛΩΝ	48
	6.2	ΈΛ	ΔΕΓΧΟΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΔΟΣΗΣ (DOSE DIFFERENCE -DD)	48
	6.3	ΣΥ	ΜΦΩΝΙΑ ΣΕ ΑΠΟΣΤΑΣΗ (DISTANCE TO AGREEMENT - I	DTA)49
	6.4	ΣΥ	ΎΝΘΕΤΗ ΜΕΘΟΔΟΣ DD KAI DTA	49
	6.5	ΔE	EIKTΗΣ γ (γ-INDEX)	50
7	П	EIPA	ΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	53
	7.1	ΣΥ	ΎΝΘΕΣΗ ΤΟΥ 3D ΔΟΣΙΜΕΤΡΟΥ ΥΔΡΟΓΕΛΗΣ LCV- PLURO	NIC 53
	7.	1.1	Συστατικά δοσιμέτρου	53
	7.	1.2	Παρασκευή τζελ Pluronic-LCV	55
	7.2	ПР	ΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΟCT	
	7.3	Пр	ροετοιμασία κατάλληλου υγρού δεξαμενής (Refractive Index	Matching
	Liqu	id)		59
	7.	3.1	Προετοιμασία σάρωσης	60
	7.	3.2	Σάρωση πριν την ακτινοβόληση	61
	7.4	TC	ΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ ΔΟΣΙΜΕΤΡΟΥ ΥΔΡΟΓΕΛΗΣ ΣΤΟ ΟΝ	ΛΟΙΩΜΑ
	(PHA	ANT	OM)	62
	7.5	AΓ	ΙΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ	64

	7.6	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (TPS)	64		
	7.7	ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ ΤΟΥ ΟΜΟΙΩΜΑΤΟΣ	65		
	7.8	ΣΑΡΩΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ	65		
	7.9	ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΙΚΟΝΩΝ	65		
8	ΕΓ	ΙΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	67		
9	ΣΥ	ΖΗΤΗΣΗ	75		
В	ВІВЛІОГРАФІА				

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τεχνολογικές εξελίξεις στους τομείς της ιατρικής απεικόνισης και της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας έχουν ανοίξει το δρόμο για την όλο και πιο συχνή εφαρμογή τεχνικών Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής (Stereotactic Radiosurgery – SRS). Αν και η υπεροχή στην κλινική αποτελεσματικότητα των εφαρμογών SRS είναι αποδεδειγμένη σε σχέση με τις συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας, η δοσιμετρική και γεωμετρική τους ακρίβεια καθώς και οι μηχανισμοί βιολογικής απόκρισης είναι κρίσιμοι παράγοντες τόσο για την αποδοτική όσο και την ασφαλή χορήγηση της SRS θεραπείας. Συνεπώς, οι διαδικασίες ποιοτικών ελέγχων σε SRS θεραπείες παίζουν σημαντικό ρόλο στο κλινικό αποτέλεσμα.

Συγκεκριμένα, δεδομένου του αυξανόμενου ρόλου της Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής (SRS) στη διαχείριση πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, υπάρχει ανάγκη για την εφαρμογή προηγμένων εργαλείων για τη διασφάλιση ποιότητας (Quality Assurance, QA), προσαρμοσμένων στη φύση πολλών στόχων τέτοιων θεραπειών και τις άμεσα συνυφασμένες απαιτήσεις χωρικής ακρίβειας. Στην παρούσα εργασία αξιολογούνται τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά ενός πρότυπου τρισδιάστατου δοσίμετρου σε συνδυασμό με οπτικό CT εξετάζεται για SRS QA πολλαπλών στόχων.

Τα υλικά και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν είναι ένα κυλινδρικό δοχείο το οποίο πληρούται με ραδιοχρωμικό τζελ που έχει ως βάση την υδρογέλη Pluronic F-127 και μία βελτιστοποιημένη σύνθεση για χαρακτηριστικά SRS δόσης. Για λόγους χωρικής καταγραφής, τοποθετήθηκαν στην κορυφή κουκίδες. Το δοσίμετρο στη συνέχεια στερεώθηκε σε ομοίωμα κεφαλής πληρούμενο με νερό (RTsafe, Greece). Ο σχεδιασμός θεραπείας περιλαμβάνει 5 στόχους κατανεμημένους σε όλο το διαθέσιμο όγκο, οι οποίο ακτινοβολήθηκαν με 5 Gamma Knife shots (Elekta, Sweden). Χορηγήθηκαν 20Gy στην 50% ισοδοσιακή καμπύλη. Η ανάγνωση της δόσης πραγματοποιήθηκε 20 ώρες μετά την ακτινοβόληση με έναν Vista 15 oCT scanner (Modus, Canada). Οι μετρούμενες και οι εκτιμώμενες σχετικές κατανομές δόσης καταγράφηκαν χωρικά και συγκρίθηκαν.

Με την αξιολόγηση των κέντρων των shots σε 3D, η χωρική αβεβαιότητα που εκτιμάται είναι στα 0,8mm. Τα χαρακτηριστικά της απόκρισης δόσης για τη συγκεκριμένη σύνθεση και τον oCT scanner είναι: (i) επαρκής ευαισθησία μέτρησης σχετικής δόσης >10%, (ii) δεν παρατηρείται κορεσμός, (iii) άριστο ποσοστό σήματος-θορύβου με (iv) κατάλληλη SRS χωρική ανάλυση 0,5mm.

Όμως, η σύγκριση επίσης αποκάλυψε μία συστηματική μεγέθυνση των μετρούμενων Full-Width at Half-Maximums (FWHMs) κατά 0,7 – 1,9mm, αναλόγως το μέγεθος του κατευθυντήρα, το οποίο μπορεί να αποδοθεί στο μη αποδεκτό ρυθμό διάχυσης ραδιοχρωμικού σήματος. Η εξεταζόμενη σύνθεση και μεθοδολογία δείχνει ευοίωνα χαρακτηριστικά για τον ποιοτικό έλεγχο των εφαρμογών SRS, δεδομένου ότι η διάχυση σήματος περιορίζεται, πιθανώς ελαχιστοποιώντας το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβόλησης και της σάρωσης με τον οCT

Λέξεις κλειδιά: Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS), Εργαλεία ποιοτικού ελέγχου (QA), optical CT (oCT), 3D δοσίμετρο, SRS QA πολλαπλών στόχων.

ABSTRACT

Technological evolutions in medical imaging and radiation oncology have paved the way towards an increased application of Stereotactic Radiosurgery (SRS) techniques. Although the proven superiority in the clinical efficacy of SRS techniques compared to conventional ones, the dosimetric and geometric accuracy as well as the radiobiological mechanisms are crucial factors for the efficient and safe implementation of an SRS treatment. Therefore, quality assurance procedures and accurate radiobiological estimations play an important role in the clinical outcome.

Given the increasing role of Stereotactic Radiosurgery (SRS) in the management of multiple brain metastases, there is a need for implementing advanced Quality Assurance (QA) tools, adapted to the multi-target nature of such treatments, and associated spatial accuracy requirements. In this work, the dosimetric characteristics of a novel 3D dosimeter coupled with optical CT (oCT) readout, are evaluated for multi-target SRS QA.

The materials and methods used were a cylindrical container filled with a radiochromic gel based on Pluronic F-127 hydrogel and a formulation optimized for SRS dose characteristics. For spatial registration purposes, fiducials were placed on-top of markers. The dosimeter was then fixed inside a water-filled prime head phantom (RTsafe, Greece). Treatment planning involved 5 targets distributed over the entire available volume, irradiated by 5 Gamma Knife single-collimator shots (ELEKTA, Sweden). 20Gy were delivered to the 50% isoline. Dose readout was performed 20hr after irradiation by a Vista 15 oCT scanner (Modus, Canada). Measured and calculated relative dose distributions were spatially registered and compared.

By evaluating shot centroids in 3D, a spatial uncertainty of 0.8mm was estimated. Doseresponse characteristics for the specific formulation and oCT scanner are: (i) adequate sensitivity to measure relative doses of >10%, (ii) no saturation effects observed, (iii) excellent signal-to-noise ratio with (iv) a suitable for SRS spatial resolution of 0.5mm.

However, the comparison also revealed a systematic enlargement of all measured fullwidth at half-maximums (FWHMs) by 0.7 - 1.9mm, depending on the collimator size, which can be attributed to unacceptable radiochromic signal diffusion rate. The investigated formulation and methodology demonstrate favourable characteristics for SRS QA, provided that signal diffusion is mitigated, potentially by minimizing the time interval between irradiation and oCT scanning.

Keywords: Stereotactic Radiosurgery (SRS), Quality Assurance (QA) tools, optical CT (oCT), 3D dosimeter , multi-target SRS QA.

1 ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Sreteotactic RadioSurgery – SRS) είναι μία αναίμακτη ακτινοθεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπιση λειτουργικών ανωμαλιών και όγκων, κατά την οποία ακτίνες φωτονίων κατευθύνονται με μεγάλη ακρίβεια προς ένα στερεοστατικά προσδιορισμένο στόχο. Ο στόχος καθορίζεται μέσω στερεοτακτικής απεικόνισης υψηλής ανάλυσης. Αξιοποιεί στο μέγιστο την πιο σημαντική φιλοσοφία κάθε ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης, εξασφαλίζοντας την προφύλαξη των γειτονικών υγιών ιστών κατά τη συγκέντρωση υψηλής δόσης ακτινοβολίας στον στόχο, με τη χρήση ειδικού εξοπλισμού. Οι SRS θεραπείες εκτελούνται συνήθως σε μια συνεδρία, χρησιμοποιώντας μια συμπαγώς στερεωμένη στον ασθενή στερεοτακτική συσκευή καθοδήγησης, άλλες τεχνολογίες ακινητοποίησης ή/και ένα στερεοτακτικό σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης. Ενναλακτικά, μπορούν να εκτελεστούν εφαρμόζοντας ένα σχήμα με περιορισμένο αριθμό συνεδριών, το πολύ έως 5. [41]

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Προσφάτως, σημαντική κλινική έρευνα έχει επικεντρωθεί στο ρόλο της SRS στη σύγχρονη ακτινοθεραπευτική ογκολογία και στις νευροχειρουργικές κλινικές. Η χρήση στερεοστατικών μεθόδων στην νευροχειρουργική εισήχθη για πρώτη φορά στις αρχές του 19^{ου} αιώνα από τον νευροχειρούργο Victor Horsley και τον φυσιολόγο Robert H. Clarke, με την καταστροφή τμημάτων και πυρήνων του εγκεφάλου σε πειραματόζωα με στόχο τον καθορισμό της λειτουργίας τους. Η πρώτη στερεοτακτική συσκευή που σχεδιάστηκε για τον ανθρώπινο εγκέφαλο κατασκευάστηκε κατά παραγγελία του Aubrey T. Mussen από εργαστήριο του Λονδίνου το 1918, αλλά δεν χρησιμοποιήθηκε σ ανθρώπους.[2] Το διάστημα 1947 ως 1952, καθορίζεται η χρήση της στερεοτακτικής νευροχειρουργικός άτλαντας για τον ανθρώπινο εγκέφαλο από τους δύο νευροχειρουργικός τους Ε.Α.Spiegel και Η.Τ.Wyeis.[3] Την ίδια περίοδο αναπτύσσεται επίσης σημαντικά η ακτινοθεραπευτική ογκολογία με την χρήση ακτινοβολιών υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων στον υπό θεραπεία στόχο.



Εικόνα 1 Στερεοτακτικά πλαίσια των Horsley and Clarke.[4]

Η SRS περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1951 από τον Σουηδό νευροχειρουργό Lars Leksell (Leksell 1951), όπου ο Leksell και ο ραδιοβιολόγος Borje Larsson, άρχισαν να διερευνούν το συνδυασμό δέσμης ακτινών με στερεοτακτικές συσκευές ικανές να εντοπίζουν στόχους εντός του εγκεφάλου. Ο Leksell χρησιμοποίησε ένα στερεοτακτικό πλαίσιο δικής του σχεδίασης σε συνδυασμό με συσκευή θεραπείας ακτινών-X 200kV για τη θεραπεία ασθενών με νευραλγία τριδύμου, (σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου στην περιοχή του προσώπου). Η στρατηγική του Leksell (ακριβής στερεοτακτικός προσδιορισμός της θέσης-στόχου και ακολούθως ακτινοβόληση του στόχου με μία εστιασμένη δέσμη ακτινών-Χ) ήταν το πρώτο παράδειγμα μιας ελάχιστης επεμβατικής διαδικασίας που ονομάζεται ακτινοχειρουργική, η οποία έχει αναπτυχθεί εκτενώς από τότε. Μεταξύ 1957 και 1967 το πανεπιστήμιο της Uppsala εγκατέλειψε της χαμηλής ενέργειας ακτίνες-Χ και πέρασε στην αξιοποίηση των πρωτονίων. Το έργο αυτό οδήγησε τον Leksell και τον Borje Larsson στην εφεύρεση μίας συσκευής ακτινογειρουργικής θεραπείας, το Leksell Gamma Knife. Η συσκευή αυτή περιείγε 179 πηγές ⁶⁰Co υψηλής έντασης κατανεμημένες σε ημισφαιρικό σχέδιο με την ακτινοβολία να κατευθύνεται με εξαιρετική ακρίβεια σε σφαιρικούς όγκους διαμέτρων 4mm,8mm ή 14mm. Οι πηγές ακτινοβολίας στεγάζονταν σε σώμα από χάλυβα 20.000kg (Εικόνα 2). Το Leksell Gamma Knife, που δοκιμάστηκε για πρώτη φορά το 1967 χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία λειτουργικών ασθενειών, αφού η ενδοκρανιακή απεικόνιση εκείνη την εποχή δεν μπορούσε να αποκαλύψει όγκους στον εγκέφαλο. Όλοι οι ασθενείς είχαν το στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell στερεωμένο στο κεφάλι τους. Το 1984 και το 1985 κατασκευάστηκαν άλλες δύο μονάδες κατά παραγγελία για νευροχειρουργούς στο Buenos Aires της Αργεντινής και το Sheffield της Αγγλίας. Τελικά, την εφεύρεση του Leksell ανέλαβε η εταιρεία Elekta, που παρέδωσε το πρώτο εμπορικό Gamma Knife Model U, το 1987 στο πανεπιστήμιο του Pittsburg. Το Gamma Knife Model U ήταν ειδικά σχεδιασμένο να παρέχει ρυθμό απορροφούμενης δόσης 3Gy min⁻¹ στο ισόκεντρο του όγκου με ακρίβεια εντός 0,5mm. Ενώ οι συσκευές με ακτίνες γ ήταν αφιερωμένες σε ένα μόνο σκοπό, οι γραμμικοί επιταχυντές που χρησιμοποιήθηκαν για την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία ξεκίνησαν ως συμβατικές συσκευές ακτινοθεραπείας που προσαρμόστηκαν για ειδικές διαδικασίες με την προσθήκη εξειδικευμένων κατευθυντήρων και άλλων συσκευών.

Στα χρόνια που ακολουθούν, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική εφαρμόζεται σε πολλά κέντρα διεθνώς, συλλέγεται μεγάλος αριθμός κλινικών αποτελεσμάτων και καθορίζονται οι ασθένειες για τις οποίες χρησιμοποιείται. Με την πρόοδο της επιστήμης και της τεχνολογίας στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία δημιουργήθηκαν συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης μέσα από τα οποία καθορίζεται η ακριβής στόχευση της δέσμης με βάση την θέση του στόχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Με αυτά τα συστήματα μπορεί να γίνει εφαρμογή της SRS για την θεραπεία όγκων του σώματος. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT).[4]



Εικόνα 2 Leksell και Lindstrom προετοιμάζουν ασθενή για ενδοκρανιακή ακτινοχειρουργική. [4]

1.2 ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ (SRS-SRT)

Ο όρος «στερεοτακτική» αναφέρεται σε μία διαδικασία στην οποία ο στόχος όπου βρίσκεται η βλάβη εντοπίζεται και ελέγχεται σε σχέση με ένα γνωστό τρισδιάστατο σύστημα αναφοράς, με αποτέλεσμα ο ανατομικός εντοπισμός του όγκου να γίνεται με την ακρίβεια που απαιτεί η μέθοδος. Το σύστημα αναφοράς συνήθως παρέχεται από ένα πλαίσιο στερεοταξίας κεφαλής ή σώματος που φέρει εξωτερικούς δείκτες αναφοράς, ή μέσω κατάλληλης εφαρμογής οδηγών αναφοράς στο κεφάλι ή στο σώμα αφού μπορούν να απεικονιστούν σε 2 διαστάσεις ή τρισδιάστατα με αξονικό τομογράφο.[4] [5][6]

Η μέθοδος της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας – ακτινοχειρουργικής (ΣΤ-ΑΚΘ/ΑΚΧ, SRT - SRS) αποτελεί μια τεχνική για την θεραπεία μικρών βλαβών οπουδήποτε στο σώμα του ασθενούς. Σήμερα χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία συνήθως μικρών όγκων-στόχων, κυρίως ενδοκρανιακών και όχι μόνο. Ο όρος Στερεοτακτική Ακτινοβόληση χρησιμοποιείται για να περιγράψει τεχνικές εστιασμένης ακτινοβόλησης, όπου χρησιμοποιούνται πολλαπλές μη – συνεπίπεδες δέσμες φωτονίων για να χορηγηθεί ορισμένη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο στερεοτακτικά εντοπισμένο όγκο-στόχο [7]. Πρόκειται για μία θεραπεία που συνδυάζει εξαιρετική ακρίβεια στην ακτινοβόληση του όγκου – στόχου και επαναληψιμότητα για την γορήγηση υψηλών δόσεων. Η ακτινοβόληση μπορεί να γίνει με ακτίνες X και γ, πρωτόνια ή βαριά σωματίδια. Συνήθως στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται ιοντίζουσα ακτινοβολία και εξωτερική ακτινοβόληση, χορηγείται υψηλή δόση σε μία μόνο συνεδρία (στην περίπτωση αυτή καλείται συνήθως στερεοτακτική ακτινογειρουργική) ή σε μικρό (1-10) αριθμό συνεδριών (στην περίπτωση αυτή καλείται συνήθως στερεοτακτική ακτινοθεραπεία - ακτινοχειρουργική). Επιτυγχάνεται, μέγιστη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων του όγκου και ταυτόχρονα ελαχιστοποίηση της βλάβης των γειτονικών υγιών ιστών [5][6].

Η προστασία των υγιών γειτονικών ιστών επιτυγχάνεται μέσω υψηλής ακρίβειας στόχευσης, αλλά και με την απότομη πτώση της δόσης εκτός της περιοχής του στόχου(dose fall off). Έτσι, η κάλυψη του PTV είναι ιδιαίτερα σύμμορφη και επιπλέον έχουμε ελάχιστη επιβάρυνση των γύρω κρίσιμων δομών – υγιών ιστών. Το dose fall off εκφράζεται με την απόσταση της ισοδοσιακής καμπύλης που αναφέρεται η συνταγογράφηση της δόσης από μία μικρότερη ισοδοσιακή καμπύλη. Το dose fall off εξαρτάται από: (i) την φύση της ακτινοβολίας, (ii) τον γεωμετρικό όγκο του στόχου και το μέγεθος του πεδίου και (iii) από την τεχνική ακτινοβόλησης, ενώ δεν εξαρτάται σημαντικά από τον τύπο του μηχανήματος. Ειδικά σε θεραπείες με γραμμικό εξαρτάται σημαντικά από το πάχος των φύλλων του MLC, τα οποία θα πρέπει είναι το πολύ 2-3mm στο ισόκεντρο.[8]

Η SRS και η SBRT βασίζονται στις ακόλουθες τεχνολογίες:

- Τεχνική τρισδιάστατης απεικόνισης και εντοπισμού του στόχου που καθορίζει τις ακριβείς συντεταγμένες του μέσα στο σώμα.
- Συστήματα ακινητοποίησης, προσεκτική τοποθέτηση του ασθενούς και διατήρηση της θέσης του κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Υψηλής εστίασης ακτίνες γ ή X που στοχεύουν έναν όγκο ή μια ανωμαλία.
- Ακτινοθεραπεία κατευθυνόμενη από την εικόνα (IGRT), οποία χρησιμοποιεί ιατρική απεικόνιση για να επιβεβαιώσει τη θέση ενός όγκου αμέσως πριν και κατά τη διάρκεια χορήγησης της ακτινοβολίας.



Εικόνα 3 (α) Στερεοτακτικό πλαίσιο (β) Τοποθετημένη θερμοπλαστική μάσκα ακινητοποίησης και στερεοτακτικό πλαίσιο.

1.3 ΚΥΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Για την εφαρμογή της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας – ακτινοχειρουργικής χρησιμοποιούνται λεπτές δέσμες ακτινοβολίας, συνήθως φωτονίων. Οι δέσμες αυτές είναι είτε:

α) λεπτές δέσμες ακτινών-γ (4, 8, 14 και 18 mm) παραγόμενες από 192-201 ημισφαιρικά κατανεμημένες πηγές ⁶⁰Co που επικεντρώνονται με εξαιρετική ακρίβεια στο στόχο και χρησιμοποιούνται για όγκους εγκεφάλου,

β) λεπτές δέσμες ακτινών-Χ που παράγονται από εξειδικευμένο γραμμικό επιταχυντή ενσωματωμένο σε ρομποτικό βραχίονα υψηλής ακρίβειας,

γ) δέσμες ακτινών-Χ παραγόμενες από γραμμικό επιταχυντή με χρήση κατάλληλων κατευθυντήρων που επιτρέπουν την παραγωγή ιδιαίτερα λεπτών δεσμών

Σε κάθε περίπτωση, τα πεδία ακτινοβολίας έχουν σχήμα το οποίο προσαρμόζεται κάθε φορά στο σχήμα του όγκου ενώ μπορεί στην πιο εξελιγμένη τους μορφή, να έχουν διαμορφωμένη ένταση για μεγαλύτερη προστασία των υγιών ιστών.

- 1.3.1 Φυσικές και κλινικές απαιτήσεις για την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία
 - Ακριβής προσδιορισμός του γεωμετρικού όγκου του στόχου και της θέσης με στερεοτακτικές τεχνικές.
 - Υπολογισμός της τρισδιάστατης κατανομής δόσης μέσα και έξω από τον όγκο του στόχου.
 - Υπολογισμός των ιστογραμμάτων δόσης-όγκου (DVHs)
 - Επίτευξη κατανομών που είναι σύμμορφες με το σχήμα του όγκου όπου η δόση πέφτει κατακόρυφα έξω από τα όρια του όγκου αυτού.
 - Επίτευξη υπέρθεσης των ισοδοσιακών κατανομών στις διαγνωστικές εικόνες που δείχνουν και την ακριβή θέση του στόχου, ανατομικά, αλλά και τις γύρω δομές.
 - Επακριβή γνώση των δεδομένων που αφορούν τη συνολική δόση και το σχήμα κλασματοποίησης που απαιτούνται για τη συγκεκριμένη θεραπεία.
 - Ακριβής τοποθέτηση, για την χωρική ακρίβεια (εντός 1 mm)
 - Ποσοτική ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης που να συμφωνεί με την προκαθορισμένη στο πλάνο θεραπείας.
 - Χορήγηση της δόσης εντός εύλογου χρόνου.
 - Επίτευξη όσο το δυνατόν μικρότερης απορρόφησης δόσης από άλλες κρίσιμες δομές.
 - Επίτευξη όσο το δυνατόν χαμηλότερης δόσης, λόγω σκεδαζόμενης ή διαρρέουσας ακτινοβολίας, στα ακτινοευαίσθητα όργανα.

1.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία έχει ως σκοπό την ακτινοβόληση συνήθως μικρών όγκων με την μέγιστη δυνατή ακρίβεια, για την θεραπεία βλαβών που δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν χειρουργικά ή βρίσκονται σε δυσπρόσιτα σημεία. [7]

Συνήθεις βλάβες για τις οποίες ενδείκνυται η αντιμετώπιση με στερεοτακτική ακτινοβόληση, εμφανίζονται:

- Στην ογκολογική χειρουργική (καρκίνος του πνεύμονα σε αρχικό στάδιο, καρκίνος παγκρέατος, καρκίνος του ύπατος και υπατικές μεταστάσεις, καρκίνος προστάτη, απομονωμένες μεταστάσεις, κ.α.)
- Στην λειτουργική νευροχειρουργική (νευραλγία τριδύμου, Parkinson, επιληψία κ.α.)
- Σε αγγειακές ή αρτηριοφλεβικές δυσλειτουργίες (AVMs)

Οι βλάβες μπορεί να είναι αγγειακές είτε λειτουργικές διαταραχές είτε πρωτοπαθείς καλοήθεις ή κακοήθεις όγκοι, είτε μεταστατικοί όγκοι, (που δεν ξεπερνούν συνήθως τα 5cm). [9]

1.5 ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, είτε το στερεοτακτικό πλαίσιο προσαρμόζεται στο κεφάλι του ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, είτε χρησιμοποιείται άλλο κατάλληλο πλαίσιο για τον εντοπισμό, που προσαρμόζεται στην περιοχή ενδιαφέροντος σε κάθε ξεχωριστή θεραπεία. Η δόση ανά συνεδρία είναι μεγαλύτερη απ' ότι στην κανονική ακτινοθεραπεία.[9]

Ο καθορισμός της δόσης και ο κερματισμός της σε συνεδρίες στην στερεοτακτική ακτινοθεραπεία εξαρτάται από τον τύπο της νόσου, τον γεωμετρικό όγκο και την θέση της βλάβης που πρέπει να θεραπευτεί. Τις περισσότερες φορές, οι καλοήθεις όγκοι και οι μεταστάσεις θεραπεύονται με μία μόνο συνεδρία, οπότε προτιμάται η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS), ενώ οι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι θεραπεύονται με κλασματοποιημένα θεραπευτικά σχήματα, οπότε προτιμάται η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SRT). [9]

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική κατά την οποία όλη η συνταγογραφούμενη δόση δίνεται σε μία συνεδρία, χρησιμοποιείται:

- για την θεραπεία λειτουργικών διαταραχών, αγγειακών δισπλασιών, κάποιων κακοήθων όγκων και μεταστάσεων.
- σε κάποιες περιπτώσεις σαν ενίσχυση θεραπείας και σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές τεχνικές.

Η δόση που συνταγογραφείται για ακτινοχειρουργική είναι συνήθως 12-25 Gy, χρησιμοποιώντας την μικρότερη δόση για την μεγαλύτερη σε έκταση βλάβη.[9]

Ενδεικτικοί προσδιορισμοί της δόσης δίνονται από το εξειδικευμένο Radiation Oncology Group (RTOG), ανάλογα με την έκταση της βλάβης. Έτσι,

- Για όγκους ≤ 2 cm, συνίσταται δόση 24 Gy
- Για όγκους > 2cm και ≤ 3cm, συνίσταται δόση 18 Gy
- Για όγκους > 3cm και ≤ 4cm, συνίσταται δόση 15 Gy

Μερικά τυπικά κλασματοποιημένα ακτινοθεραπευτικά σχήματα είναι:

- Σε πνεύμονα: 10-12 Gy/fr X 5 fr = 50-60 συνολική δόση, (BED > 100Gy)
- Σε συκώτι: 10 Gy/fr X 5 fr = 50 Gy (BED > 100Gy)
- $\Sigma \epsilon \Sigma \Sigma$: 6 Gy/fr X 5 fr = 30 Gy

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του εξειδικευμένου Radiation Therapy Oncology Group – RTOG, το πλάνο θεραπείας και στις δύο περιπτώσεις (SRS-SRT), κανονικοποιείται στο ισόκεντρο (κέντρο του PTV) και η περιφέρεια του όγκου καλύπτεται με την 80-90% ισοδοσιακή καμπύλη. Επίσης:

- Αξιολογείται ο όγκος του φυσιολογικού ιστού που ακτινοβολείται.
- Κατασκευάζονται τα ιστογράμματα DVH για να αξιολογηθεί η συμμορφία της δόσης στον στόχο και η ελάχιστη δόση του στόχου.
- Αξιολογείται η ομοιογένεια της δόσης μέσα στον στόχο.
- Ειδικότερα για την SRS η συμμορφία της δόσης προέχει της ομοιογένειας της δόσης.

1.6 ЕФАРМОГН ТН
Σ Σ ТЕРЕОТАКТІКН Σ АКТІ
NO
ΘΕΡΑΠΕΙΑ Σ

1.6.1 Βασικές προϋποθέσεις

Σε κάθε περίπτωση βλάβης που είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί με στερεοτακτική ακτινοβόληση, βασικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή της είναι:

- Ακριβής εντοπισμός της βλάβης
- Ακριβής επαναποθέτηση του ασθενή και συγκεκριμένα του πεδίου της βλάβης σε ένα μηχανικό σύστημα ακινητοποίησης, για κάθε διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία.
- Δυνατότητα συγκέντρωσης της απορροφούμενης δόσης σε μικρό όγκο επακριβώς προσδιορισμένο, με παράλληλη αποφυγή της ακτινοβόλησης των γειτονικών κρίσιμων δομών πάνω από το όριο ανοχής τους.[40]

1.6.2 Εξοπλισμός

Για την εφαρμογή της στερεοτακτικής τεχνικής ακτινοβόλησης απαιτείται κατάλληλος εξοπλισμός ο οποίος παρέχει τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια. Δηλαδή:

- Κατάλληλη πηγή ακτινοβόλησης και υποδομή για εφαρμογή τεχνικής στερεοτακτικής ακτινοβόλησης.
- Σύστημα ευθυγράμμισης και διαμόρφωση δέσμης, με δυνατότητα πολλαπλών βαθμών ελευθερίας στη διαμόρφωση της δέσμης και επίτευξη απότομης πτώσης της δόσης (dose fall off).
- Ειδικός εξοπλισμός ακινητοποίησης του ασθενή.

- Σύστημα παρακολούθησης της κίνησης με χρήση οδηγών και αναπνευστικής καθοδήγησης.
- Απεικονιστικός εξοπλισμός CT ή και MRI.
- Κατάλληλο κρεβάτι στερεοταξίας με μέγιστη μηχανική ακρίβεια.
- Χρήση κατάλληλου software για τον εντοπισμό των συντεταγμένων του στόχου, με σκοπό την εισαγωγή τους στο σύστημα θεραπείας.
- Σύστημα Σχεδίασης Θεραπείας (ΣΣΘ)

1.7 ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τα πρώτα χρόνια που εμφανίστηκε η τεχνική της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας υπήρξε πολύ αργή ανάπτυξη, εν μέρει λόγω της αναγκαιότητας για απόλυτο εντοπισμό του στόχου. Τις τελευταίες δεκαετίες όμως η τεχνική της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας γνωρίζει ιδιαίτερη πρόοδο και σε αυτό συνέτρεξαν δύο κυρίως λόγοι: α) η ανάπτυξη διαγνωστικών τεχνικών (CT και MRI) και β) η πρόοδος της τεχνολογίας των γραμμικών επιταχυντών. Οι γραμμικοί επιταχυντές είναι πλέον σε θέση να παράγουν σαφώς καθορισμένες (με χαμηλή παρασκιά), υψηλής έντασης και ενέργειας δέσμες φωτονίων. Η επέκταση επίσης της τεχνικής της στερεοταξίας για την αντιμετώπιση περισσότερων βλαβών και ασθενειών και όχι μόνο ενδοκρανιακών, συνετέλεσε στην ανάπτυξη της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας. Σημαντική συμβολή είχε ακόμη και η δυνατότητα επίτευξης πολλαπλών συνεδριών, οπότε και έγινε αναγκαίος ο σχεδιασμός και η κατασκευή μη επεμβατικών συστημάτων ακινητοποίησης της κεφαλής ή του σώματος του ασθενούς, που να προσφέρει δυνατότητα εναποθέτησης του ασθενή με ακρίβεια, για να μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια οι πολλαπλές συνεδρίες.[9]

2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

2.1 GAMMA KNIFE

Το Gamma Knife είναι μια εναλλακτική λύση για την παραδοσιακή χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο. Πρόκειται για ένα μηγάνημα ακτινογειρουργικής, που δημιουργήθηκε πριν τέσσερις δεκαετίες αποκλειστικά γι' αυτόν τον σκοπό, χρησιμοποιεί ηλεκτρονικό λογισμικό σχεδιασμού θεραπείας έτσι ώστε να μπορούν να εντοπιστούν και να ακτινοβοληθούν μικροί στόχοι εντός της κεφαλής και του εγκεφάλου με υψηλή ακρίβεια [10]. Παρά τις τεράστιες τεχνολογικές προόδους οι αρχές λειτουργίας και το βασικό σχέδιο του Gamma Knife δεν άλλαξαν δραματικά από όταν ο Leksell παρήγαγε το πρωτότυπο στα τέλη της δεκαετίας του '60. Η ακτινοθεραπευτική αυτή μονάδα αποτελεί ένα μη επεμβατικό στερεοτακτικό όργανο ακτινοχειρουργικής που δεν περιλαμβάνει νυστέρι ή τομή. Αντίθετα, χρησιμοποιεί περίπου 200 πηγές ⁶⁰Co, ενσωματωμένες κατάλληλα στο κεντρικό τμήμα της μονάδας. Αυτές οι πηγές με τη βοήθεια κατάλληλου collimator παράγουν 200 κατάλληλα ευθυγραμμισμένες δέσμες που κατευθύνονται σε ένα σημείο εστίασης, το οποίο απέχει περίπου 40 cm από τις πηγές. Η όλη διάταξη έχει τη μορφή κράνους, ενώ με αυτήν την διάταξη των πηγών και κατάλληλα collimator - κράνη που προσαρμόζονται στη μονάδα εσωτερικά, το πεδίο είναι ακτινικό με διάμετρο 4-18 mm στο σημείο εστίασης (ισόκεντρο - ISO). [4][9]



Εικόνα 4 Ο Δρ. Lars Leksell στην πρώτη θεραπεία GammaKnife το 1968 στο Ινστιτούτο Karolinska στη Στοκχόλμη.[4]

Η ακτινοχειρουργική του Gamma Knife χρησιμοποιείται σε μία ευρεία ποικιλία προβλημάτων για τη θεραπεία όγκων και άλλων αλλοιώσεων στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ορισμένων νευρολογικών

διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών μεταστάσεων, των αρτηριοφλεβικών δυσμορφιών, της νευραλγίας του τριδύμου, των μηνιγγειωμάτων, των γλοιωμάτων και των όγκων της υπόφυσης και των ακουστικών νευρώνων. Η ακτινοχειρουργική του Gamma Knife έχει δείξει κάποια υπόσχεση για τη θεραπεία καταστάσεων όπως της νόσου του Parkinson, την επιληψία και τον χρόνιο πόνο.

Τα κύρια μέρη της μονάδας Gamma Knife είναι:

- Η μονάδα που φέρει τις πηγές και εξωτερικά καλύπτεται με κατάλληλη θωράκιση.
- Ένα σύνολο τεσσάρων collimator που θα τοποθετηθούν σαν κράνος εσωτερικά της μονάδας των πηγών και θα διασφαλίσουν το ακτινικό πεδίο στο ισόκεντρο (ISO).
- Μονάδα ελέγχου όλου του συστήματος. [9]

To 2006 η Elekta παρουσίασε μία σχετικά ολοκληρωτική αλλαγή στο σχεδιασμό του GammaKnife παρουσιάζοντας το Gamma Knife PerfectionTM (PFX) (Εικόνα 5)

με σκοπό τη βελτιστοποίηση του συστήματος σχετικά με τη θεραπεία πολλαπλών βλαβών σε ένα ασθενή σε λογικά χρονικά πλαίσια. Οι σημαντικότερες αλλαγές αφορούσαν τη μονάδα ακτινοβόλησης, τους κατευθυντήρες, τα μηχανικά μέρη, το σύστημα τοποθέτησης του ασθενούς, τον ποιοτικό έλεγχο και το TPS. Σε αντίθεση με την ημισφαιρική κατανομή των πηγών και τη σταθερή τους απόσταση από το σημείο επικέντρωσής τους (περίπου 400mm) που είχαν οι προκάτοχοι του, το PFX διαθέτει 192 πηγές ⁶⁰Co κατανεμημένες κυλινδρικά σε πέντε ομόκεντρους κύκλους με αποστάσεις από το σημείο επικέντρωσης που κυμαίνονται από 374 έως 433mm.[11][12]

Δεν υπάρχει πλέον το κράνος κατευθυντήρων αλλά μια συστοιχία δακτυλίων βολφραμίου που δρουν ως κατευθυντήρες. Το σύστημα ακτινοβόλησης περιλαμβάνει τρεις κατευθυντήρες με ονομαστικές διαμέτρους 4, 8, 16 m. Η συστοιχία κατευθυντήρων βολφραμίου χωρίζεται σε 8 όμοιους και ανεξάρτητους μεταξύ τους τομείς, καθένας από τους οποίους περιέχει 72 κανάλια (24 κανάλια για κάθε ένα από τους τρεις κατευθυντήρες). Κάθε τομέας που περιλαμβάνει 24 πηγές μπορεί να κινηθεί ανεξάρτητα σε πέντε διαφορετικές θέσεις που περιλαμβάνουν τους τρεις κατευθυντήρες, τη θέση αναμονής του τομέα και τη θέση φραγής, και συνεπώς απενεργοποίησης του τομέα. Η αλλαγή αυτή στον τρόπο διαμόρφωσης των πηγών επέτρεψε στο PFX τη δημιουργία σύνθετων πεδίων ακτινοβολίας με διάφορα μεγέθη κατευθυντήρων ώστε να υπάρξει πιο σύμμορφη στο στόχο κατανομή δόσης.[11][12] Άλλες σημαντικές αλλαγές του PFX σε σχέση με τα προηγούμενα μοντέλα είναι η αύξηση του όγκου που μπορεί να ακτινοβοληθεί κατά 300% και η αντικατάσταση του συστήματος τοποθέτησης του ασθενούς. Η αύξηση του δυνητικού όγκου θεραπείας ενίσχυσε την ικανότητα του συστήματος στην πραγματοποίηση θεραπειών ασθενών με πολλαπλές βλάβες κατανεμημένες σε όλο τον εγκέφαλο με μία τοποθέτηση του στερεοτακτικού πλαισίου.[13]. Ο επανασχεδιασμός του συστήματος τοποθέτησης και μετακίνησης του ασθενούς στις εκάστοτε συντεταγμένες ισοκέντρου είχε ως στόχο τη μετακίνηση ολόκληρης της θεραπευτικής τράπεζας στο επιθυμητό σημείο σε αντίθεση με τα προηγούμενα μοντέλα όπου πραγματοποιούνταν μόνο μετακινήσεις του κεφαλιού.

Το πιο πρόσφατο μοντέλο του GK είναι το Gamma Knife Icon, έχοντας ωστόσο παρόμοι σχεδιασμό με το PFX. Συγκεκριμένα έχει την ίδια μονάδα ακτινοβόλησης, ενώ οι προσθήκες είναι ένα ενσωματωμένο σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης με YT κωνικής δέσμης (Cone-Beam Computed Tomography – CBCT) και ένα ενσωματωμένο σύστημα παρακολούθησης και διαχείρισης των κινήσεων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας μέσω υπέρυθρης ακτινοβολίας.[14] Με αυτές τις προσθήκες οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε SRS θεραπεία χωρίς με το GK χωρίς τη χρήση στερεοτακτικού πλαισίου αλλά με θερμοπλαστική μάσκα. Οι στερεοτακτικές συντεταγμένες αναφοράς ορίζονται από το CBCT σε κάθε ασθενή ξεχωριστά πριν την έναρξη χορήγησης της δόσης και αφού έχει τοποθετηθεί η θερμοπλαστική μάσκα. Το σύστημα παρακολούθησης ανιχνεύει πιθανές κινήσεις του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διακοπή της ακτινοβόλησης αν αυτές ξεπεράσουν ένα προκαθορισμένο όριο. Το Icon ωστόσο έχει τη δυνατότητα πραγματοποίησης θεραπειών και με το στερεοτακτικό πλαίσιο, όπου σε αυτή την περίπτωση το CBCT έχει το ρόλο της διασφάλισης σωστής τοποθέτησης.[15]



Eικόνα 5 (a) Gamma Knife Perfection (PFX) (b) Gamma knife Icon [www.gammaknife.org.uk]

2.1.1 Η διαδικασία θεραπείας του Gamma Knife

Η πραγματοποίηση μιας ακτινοθεραπείας χρησιμοποιώντας το Gamma Knife περιλαμβάνει μία επιστημονική ομάδα θεραπείας. Η ομάδα αποτελείται από έναν ακτινοθεραπευτή ογκολόγο, έναν ακτινοφυσικό, έναν νευροχειρούργο, νοσηλευτές, αναισθησιολόγο και βοηθούς γιατρού, που συνεργάζονται για την θεραπεία του ασθενούς.

Η θεραπεία με το Gamma Knife περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

α) Τοποθέτηση πλαισίου κεφαλής

Αρχικά πραγματοποιείται τοπική αναισθησία στον ασθενή για να εξασφαλιστεί η τοποθέτηση ενός πλαισίου στο κεφάλι και σε σχήμα κουτιού, για να διατηρηθεί σταθερή η κίνηση του κεφαλιού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.[16] Το άκαμπτο μεταλλικό πλαίσιο κεφαλής στερεώνεται με ασφάλεια στο κρανίο με τη βοήθεια τεσσάρων ακίδων που έχουν σχεδιαστεί για αυτόν τον σκοπό. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για την εστίαση των ακτινών γάμμα στην ακριβή θέση της θεραπευτικής βλάβης.

β) Απεικόνιση θέσης της βλάβης ή του όγκου

Μετά της ασφαλή τοποθέτηση του πλαισίου κεφαλής, προσδιορίζεται η ακριβής θέση της βλάβης που πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπεία με τη χρήση αξονικής τομογραφίας (CT scan) ή μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

γ) Σχεδιασμός πλάνου θεραπείας

Μόλις ολοκληρωθεί η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία, η ομάδα ακτινοθεραπείας καθορίζει το σχέδιο θεραπείας και οριοθετεί τον στόχο και τους κοντινούς κρίσιμους ιστούς μέσω υπολογιστή.[16] Ο χρόνος που διαρκεί αυτή η διαδικασία είναι ανάλογος με τη γεωμετρία και τη θέση του στόχου. Τα αποτελέσματα της απεικόνισης και άλλες πληροφορίες χρησιμοποιούνται από τους γιατρούς για να καθορίσουν την καλύτερη θεραπεία.

δ) Επεξεργασία της ακτινοβολίας

Μετά την ολοκλήρωση του εξατομικευμένου θεραπευτικού σχεδιασμού, ο ασθενής τοποθετείται για τη θεραπεία, ξαπλώνει στο ειδικό κρεβάτι και το κεφάλι του τοποθετείται μέσα σε μια μεγάλη συσκευή τη μονάδα ακτινοβολίας.[16]Πάνω από το πλαίσιο της κεφαλής τοποθετείται ένας τύπος κράνους με εκατοντάδες οπές οι οποίες βοηθούν να εστιάσουν οι δέσμες ακτινοβολίας στον στόχο, ενώ η μικρή σχετική ένταση κάθε δέσμης εξασφαλίζει τον περιορισμό του κινδύνου για τον υγιή ιστό από τον οποίο διέρχεται αυτή. Η θεραπεία διαρκεί από μερικά λεπτά έως μερικές ώρες (20min – 2h), ανάλογα με τον τύπο και τη θέση της περιοχής που αντιμετωπίζεται. Η εξαιρετική ακρίβεια του Gamma Knife καθιστά εφικτή τη χορήγηση υψηλής δόσης σε μία μόνο συνεδρία χωρίς επιβάρυνση στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να επιλεγεί η χορήγηση θεραπείας σε μερικές ημέρες, αλλά δεν είναι πρακτικό διότι θα πρέπει να τοποθετείται κάθε φορά το πλαίσιο κεφαλής στον ασθενή.(Εικόνα 5) Ο αριθμός των θεραπειών εξαρτάται από την ιδιαίτερη κατάσταση του κάθε ασθενή. όλη περίοδος θεραπείας μπορεί να διαρκέσει από διο έως τέσσερις ώρες, αλλά η

διάρκεια της συνεδρίας εξαρτάται από το πλάνο θεραπείας που έχει σχεδιαστεί για κάθε ασθενή.



Εικόνα 6 Η Αρχή λειτουργίας του γ-Knife με συνήθως 200 μικρές πηγές 60Co, η ακτινοβολία γ των οποίων συγκλίνει στο στόχο.

2.1.2 Κίνδυνοι της θεραπείας

Κίνδυνοι που μπορεί να δημιουργηθούν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας είναι: το οίδημα του εγκεφάλου, ο πονοκέφαλος, η ναυτία και το μούδιασμα.

Εάν η ασθενής είναι έγκυος ή υπάρχει πιθανότητα να είναι έγκυος θα πρέπει να ενημερωθεί άμεσα ο γιατρός, για την εκτίμηση της διακινδύνευσης και την τεκμηρίωση της εξατομικευμένης αιτιολόγησης της θεραπείας.

Επίσης, κάποιες παρενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τη θέση και το μέγεθος της περιοχής που αντιμετωπίζεται με τη διαδικασία του Gamma Knife, όπως για παράδειγμα:

- απώλεια τριχοφυΐας κοντά στην περιοχή που υποβλήθηκε σε θεραπεία
- επιληπτικές κρίσεις
- η αδυναμία του ασθενούς
- η απώλεια ισορροπίας
- τα προβλήματα όρασης .[17]



Εικόνα 7 Σχηματικό διάγραμμα συστήματος GammaKnife

2.2 ΓΡΑΜΜΙΚΟΣ ΕΠΙΤΑΧΥΝΤΗΣ (LINEAR ACCELERATOR - LINAC)

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία με γραμμικό χρησιμοποιεί ένα ισοκεντρικό Linac, στον οποίο έχουν γίνει κατάλληλες τροποποιήσεις (μηχανικές αλλά και στο software) ώστε να έχει αυστηρότερα όρια και ανοχές. Συγκεκριμένα χρειάζεται:

- Συμπληρωματική ευθυγράμμιση χρησιμοποιώντας είτε ένα σύνολο από collimator (cones) για να επιτευχθεί η διαμόρφωση πεδίου ακτινοβολίας μικρής διαμέτρου, είτε πολύφυλλα διαφράγματα micro multileaf collimator (micro MLC ή μMLC), για να επιτευχθεί πολύ μικρό και ακανόνιστο πεδίο ακτινοβόλησης.
- Τηλεχειριζόμενο μηχανοκίνητο τραπέζι θεραπείας, ή ανάλογα τηλεχειριζόμενη καρέκλα θεραπείας.
- Υποδοχές στο τραπέζι θεραπείας, κατά προτίμηση, για την ακινητοποίηση και του πλαισίου της στερεοταξίας ή των διατάξεων που χρησιμοποιούνται για τον ίδιο σκοπό, δηλαδή για τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης.
- Ενδείξεις αυτόματων διακοπτών ασφαλείας (interlock readouts) για τη γωνία και το ύψος της θέσης του κρεβατιού.
- Ειδικά φρένα για την απενεργοποίηση των κινήσεων (vertical, longitudinal και lateral) του κρεβατιού κατά την θεραπεία.[18]



Εικόνα 8 Γραμμικός επιταχυντής (www.iaea.org)

Οι ισοκεντρικές τεχνικές στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας με γραμμικό είναι τριών κατηγοριών:

i) πολλαπλά μη-συνεπίπεδα συγκλίνοντα τόξα, οπού ο ασθενής είναι σταθερός ενώ το περιστρεφόμενο ικρίωμα (gantry) κινείται σε συγκεκριμένο τόξο.

 ii) δυναμική στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, όπου ο ασθενής και το gantry περιστρέφονται ταυτόχρονα κατά τη χορήγηση της δόσης.

iii)κωνική περιστροφή, όπου ο ασθενής περιστρέφεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενώ το gantry παραμένει σταθερό.

Η κάθε τεχνική χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερο σύνολο ξεχωριστών περιστροφικών κινήσεων του gantry του γραμμικού και του ασθενή.[18]

2.3 CYBERKNIFE

Το CyberKnife προέκυψε με την τοποθέτηση ενός μικρού γραμμικού (miniature linac) επάνω σε ένα ρομποτικό βραχίονα (robotic arm ή robotic gantry). Στηρίζεται στον στερεοτακτικό εντοπισμό του στόχου και τη χορήγηση της δόσης πάλι με την χρήση στερεοτακτικής λογικής. Το σύστημα αυτό έχει μία εντελώς μη-επεμβατική τεχνική, που στηρίζει τον εντοπισμό του στόχου σε απεικονιστική καθοδήγηση, ενώ ο γραμμικός των 6 MV που χρησιμοποιεί παράγει ακτίνες X των 10⁴ MHz και είναι προσαρμοσμένος σε ρομποτικό βραχίονα (με 6 βαθμούς ελευθερίας) για τον πιο επιδέξιο χειρισμό του.[18]





Εικόνα 6 (α) Το Cyberknife που εγκαταστήθηκε στο πανεπιστήμιο του Stanford, (β) το Cyberknife σήμερα.[4]

Η τεχνική CyberKnife άνοιξε νέους ορίζοντες στην ακτινοχειρουργική όπως αναφέρονται παρακάτω.

- Απαλλάσσει από την αναγκαιότητα ενός πλαισίου στερεοταξίας (που απαιτούσε επεμβατική διαδικασία)
- Παρακολουθεί συνεχώς την κίνηση του ασθενούς και χρησιμοποιεί on-line εικόνες (πραγματικού χρόνου) για τον εντοπισμό της ακριβούς θέσης του στόχου, με βάση το σύστημα συντεταγμένων του δωματίου θεραπείας.
- Κατευθύνει τη δέσμη ακτινοβολίας μέσα στην on-line προσδιορισμένη θέση.
 Έτσι με αυτήν την απεικονιστικά καθοδηγούμενη μέθοδο στόχευσης, πετυχαίνει χωρική ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης της τάξεως του 0.3mm.
- Επιτρέπει την ακτινοχειρουργική χωρίς πλαίσιο σε εξωκρανιακούς στόχους που βρίσκονται, στην σπονδυλική στήλη, στους πνεύμονες ή στον προστάτη χρησιμοποιώντας τα σαν αναφορά, για το σύστημα καθοδήγησης της δέσμης, αντί πλαισίου τον σκελετό του ανθρώπου ή εμφυτεύματα σημάδιαοδηγούς.[18]

2.4 TOMOTHERAPY

Αυτό το σύστημα ακτινοθεραπείας που αναπτύχθηκε στη δεκαετία του 1990 στο πανεπιστήμιο του Wisconsin, παρουσιάστηκε ως μία καινούρια μέθοδος ελικοειδούς ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με την καθοδήγηση εικόνας. Αποτελείται από έναν γραμμικό επιταχυντή 6MV που συνδυάζει την παραγωγή δέσμης γεωμετρίας βεντάλιας (fan beam) σε ένα συνεχώς περιστρεφόμενο ικρίωμα (gantry) τύπου CT, με διπλούς πολύφυλλους διαμορφωτές πεδίου (binary multileaf collimators) που επιτρέπουν την ακτινοβόληση διαμορφωμένης έντασης (IMRT). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η δόση ακτινοβολίας χορηγείται στον ασθενή με ελικοειδή γεωμετρία γύρω απ΄τον όγκο στόχο, ενώ το κρεβάτι κινείται. Δίνει τη δυνατότητα λήψης εικόνων από τον ενσωματωμένο αξονικό που διαθέτει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι εικόνες αυτές αποκτώνται με μια συστοιχία θαλάμου ιονισμού, η οποία περιστρέφεται μέσα στο gantry απέναντι από το linac. Με τον τρόπο αυτό, επιτρέπεται η ρύθμιση της θέσης του ασθενούς σε κάθε κλάσμα της θεραπείας, με αποτέλεσμα να διασφαλίζεται πως η δέσμη ακτινοβολίας παραδίδεται με ακρίβεια στο σημείο ενδιαφέροντος. Το σύστημα αυτό προσφέρει ολοκληρωμένη προσέγγιση στην ακτινοθεραπεία, και ανταποκρίνεται σε ευρεία γκάμα παθολογίας, εφαρμόζοντας βέλτιστα την τεχνική IMRT.[18]

2.5 ΣΥΓΚΡΙΣΗ

Για την σύγκριση των συστημάτων θα πρέπει να γίνει σαφές ότι κάθε σύστημα SRS έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Από πλευράς δοσιμετρίας το Gamma Knife προσφέρει μεγάλη ακρίβεια και απότομη πτώση δόσης, πράγμα εξαιρετικά χρήσιμο για την θεραπεία μικρών καλοηθών όγκων με ακανόνιστο σχήμα. Τα συστήματα που βασίζονται σε γραμμικό επιταχυντή υπερτερούν λόγω της ικανότητας θεραπείας εξωκρανιακών βλαβών. Οι γραμμικοί επιταχυντές είναι γενικά πιο ευέλικτα συστήματα και μπορούν να διαχειριστούν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με πρωτεύουσα ή μεταστατική κακοήθεια, ενδοκρανιακή ή εξωκρανιακή, τόσο με εφάπαξ όσο και με κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία. Γενικά, η επιλογή για την απόκτηση ενός μέσου ακτινοθεραπείας διαφέρει ανάλογα με την εμπειρία και τις ανάγκες της κάθε ομάδας. Το Gamma Knife χρησιμεύει στην αποκλειστική θεραπεία νευροχειρουργικών νόσων, συμπεριλαμβανομένων και των καλοηθών, ενώ το Cyber Knife και το Linac χρησιμεύουν αποκλειστικά για SRS με στόχους εντός και εκτός κεφαλής. Στον παρακάτω πίνακα διατίθεται μια συνολική σύγκριση των χαρακτηριστικών καθεμίας από τις μεθόδους ακτινοθεραπείας.[46]

Βάσει μελετών προκύπτει πως η SBRT είναι ανώτερη από άλλες επιλογές ακτινοθεραπείας, και επιτυγχάνει ισοδύναμο ή καλύτερο αποτέλεσμα σε σύγκριση με τη συμβατική ακτινοθεραπεία.

Συστήματα	Gamma Knife	Cyber Knife	Linac
Πηγή	Ακτινοβολία	Ακτινοβολία	Ακτινοβολία Χ
	Γάμμα(Co-60)	X(6MV)	(6-18MV)
Έξοδος	≥3.5Gy/min	300-400MU/min	Ανάλογα τον
			κατασκευαστή
Μέθοδος	Πολλαπλές δέσμες	Πολλαπλές	Πολλαπλές
Θεραπείας	κοβαλτίου	διαμορφωμένες	διαμορφωμένες
		δέσμες μικρών	δέσμες
		διαστάσεων	

TT/ 1	T (° '	,	A /
LINAKAC L	LEVVIKEC	01000020	στα συστηματα	ακτινοθεοαπειας
IIII WARAS I	TOLVINOS	υιώφυρυς	010 000 inpate	unterrooopwholds.

Συστήματα	Gamma Knife	Cyber Knife	Linac	
Σύστημα	Στερεοτακτικό	Δεν υπάρχει	Υπάρχουν	
Τοποθέτησης	πλαίσιο	στερεοτακτικό	εμπορικά διαθέσιμα	
	ακινητοποίησης	πλαίσιο	συστήματα	
		ακινητοποίησης	ακινητοποίησης	
			κεφαλής και	
			σώματος	
Παράδοση Δόσης	Στατικό σημείο	Ισοκεντρική ή μη	Ισοκεντρική	
	σύγκρισης	κυκλική	κλασσική	
		περιστροφή	(σύμμορφη) και	
			τομοθεραπεία	
Χρόνος Θεραπείας	Εξαρτάται από τα	30-60 λεπτά	Κλασματοποιημένη	
	συμπτώματα και		ανάλογα με την	
	τον χρόνο ημιζωής		κατηγοριοποίηση	
	των πηγών		του όγκου	
	κοβαλτίου			
Ανατομική	Κεφαλή και λαιμός	Ολόκληρο σώμα	Ολόκληρο σώμα	
περιοχή θεραπείας				

3 ΠΟΙΟΤΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στις εφαρμογές της ακτινοθεραπείας αποτελεί βασική απαίτηση η δοσιμετρική και γεωμετρική ακρίβεια στην εναπόθεση της δόσης, διότι είναι αρκετά σημαντική για την αποδοτική και ασφαλή χορήγηση των κατανομών δόσεων ακτινοβολίας και την επιτυχία της θεραπείας. Ειδικά στην SRS μέθοδο ακτινοθεραπείας που η ανάγκη για ακρίβεια είναι επιτακτική απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη σχεδίαση των δοκιμών και ελέγχων για την παραλαβή, την παράδοση σε λειτουργία και στον ποιοτικό έλεγχο (acceptance, commissioning και Quality Assurance - QA, αντίστοιχα) λόγω υψηλής δόσης ανά συνεδρία αλλά και λόγω εγγύτητας των εγκεφαλικών δομών. Έχοντας διασφαλίσει την δοσιμετρική και γεωμετρική ακρίβεια, επιτυγγάνεται η εναπόθεση της θεραπευτικής δόσης στον όγκο-στόχο με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της δόσης στους παρακείμενους υγιείς ιστούς, και κατ' επέκταση η ελαγιστοποίηση της πιθανότητας βλάβης που μπορεί να προκαλέσει η ακτινοβολία. Η διασφάλιση της δοσιμετρικής ακρίβειας στα σύγχρονα συστήματα SRS πραγματοποιείται μέσω εξειδικευμένων αλγορίθμων υπολογισμού δόσεων από τα διάφορα ΣΣΘ σε συνδυασμό με δοσιμετρικές μετρήσεις ακριβείας πριν και κατά την διάρκεια λειτουργίας του συστήματος. Η εξασφάλιση χωρικής ακρίβειας στις εφαρμογές SRS επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων συσκευών ακινητοποίησης, όπως στερεοτακτικών πλαισίων τοποθετημένα στο κρανίο του ασθενούς, ή μη άκαμπτων συσκευών ακινητοποίησης (π.γ. θερμοπλαστικές μάσκες) μαζί με απεικονιστικά συστήματα καθοδήγησης που περιλαμβάνουν συσκευές απεικόνισης και εργαλεία λογισμικού εξειδικευμένα στη γωρική συνταύτιση ιατρικών εικόνων.

Δεδομένου ότι υπάρχουν απότομες αλλαγές στην χωρική βαθμίδα των κατανομών δόσης που σχετίζονται με τις εφαρμογές SRS, αλλά και των πολύ μικρών διαστάσεων των όγκων στόχων, κρίνεται αναγκαίος ο σχεδιασμός και η εφαρμογή ενός αναλυτικού προγράμματος ποιοτικών ελέγχων. Οι ποιοτικοί έλεγχοι και τα προτεινόμενα όρια ασφαλούς λειτουργίας των συστημάτων SRS τίθεται από σχετικά πρωτόκολλα διεθνών και ευρωπαϊκών οργανισμών.

Οι έλεγχοι που περιλαμβάνει ένα πρόγραμμα QA για εφαρμογές SRS ανεξαρτήτου συστήματος περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες:

- Δοσιμετρικοί έλεγχοι
- Έλεγχοι μηχανικής ακρίβειας
- Έλεγχοι των συστημάτων απεικόνισης
- Έλεγχοι του ΣΣΘ
- Έλεγχοι στα συστήματα ακινητοποίησης και παρακολούθησης των κινήσεων του ασθενούς
- Έλεγχοι θωρακίσεων και ακτινοπροστασίας

Οι τιμές αναφοράς των δοσιμετρικών και γεωμετρικών παραμέτρων που ελέγχονται περιοδικά μέσω του προγράμματος QA καθορίζονται με κατάλληλες μετρήσεις κατά τις διαδικασίες αρχικής βαθμονόμησης για να τεθεί το σύστημα SRS σε λειτουργία(commissioning) [19]. Οι έλεγχοι σύμφωνα με τα πρωτόκολλα διαχωρίζονται σε ημερήσιους, μηνιαίους και ετήσιους με αντίστοιχα επιτρεπόμενα όρια.

Σύμφωνα με όλα τα πρωτόκολλα τα επιτρεπόμενα όρια ασφαλούς λειτουργίας στις περισσότερες παραμέτρους που αναφέρονται στις παραπάνω κατηγορίες είναι 3% ή λιγότερο για τις δοσιμετρικές παραμέτρους και ±1 mm για τις γεωμετρικές. Ενώ η ακρίβεια των γεωμετρικών παραμέτρων προτείνεται να ελέγχεται στο ισόκεντρο του κάθε συστήματος, στις σύγχρονες τεχνικές SRS που περιλαμβάνονται μη συνεπίπεδα και μη ισοκεντρικά πεδία ακτινοβολίας κρίνεται αναγκαία η επαλήθευση της χωρικής ακρίβειας στην κατανομή χορηγούμενης δόσης και σε περιοχές που βρίσκονται εκτός του κεντρικού άξονα των πεδίων.

Οι εφαρμογές SRS όμως εμφανίζουν μεγάλη πολυπλοκότητα, γι' αυτό το λόγο ο προτεινόμενος τρόπος αξιολόγησης της συνολικής δοσιμετρικής και γεωμετρικής ακρίβειας τους είναι οι εξειδικευμένες δοκιμές End-to-End.[19][20] Η End-to-End δοκιμή είναι μία μέθοδος κατά την οποία ελέγχεται εάν η ροή μίας εφαρμογής αποδίδει από την αρχή ως το τέλος όπως έχει σχεδιαστεί. Στις εφαρμογές SRS οι δοκιμές End-to-End έχουν ως σκοπό τον εντοπισμό αβεβαιοτήτων του συστήματος, τη διασφάλιση σωστής μετάδοσης των απαιτούμενων πληροφοριών μεταξύ των υποσυστημάτων, τη επιβεβαίωση του σωστού χειρισμού από κάθε μέλος της κλινικής ομάδας και την αξιολόγηση της ακρίβειας των SRS θεραπειών. Σε κάθε δοκιμή θα πρέπει περιλαμβάνονται όλα τα βήματα της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας, δηλαδή την απεικόνιση σχεδιασμού θεραπείας, την ακινητοποίηση και την παρακολούθηση κινήσεων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης, τον σχεδιασμό της θεραπείας, την χορήγηση της δόσης και τα απεικονιστικές διαδικασίες.

Η πραγματοποίηση των δοκιμών End-to-End προτείνεται να συμβεί πριν την έναρξη ενός κλινικού προγράμματος SRS, για να μπορεί να χαρακτηριστεί κάθε πτυχή του συστήματος και των διαδικασιών που ακολουθούνται.[20] Επιπλέον γίνεται αυστηρή σύσταση για την επανάληψη των δοκιμών σε ετήσια βάση ώστε να επαληθεύεται η σωστή και ασφαλής λειτουργία του συστήματος SRS. Τα επιτρεπόμενα όρια για τις End-to-End μετρήσεις είναι 1 mm στη γεωμετρική ακρίβεια εντοπισμού του όγκου στόχου και ±5% στη μετρούμενη κατανομή δόσης σε σύγκριση με την υπολογισθείσα από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (ΣΣΘ).[19]

Για να πραγματοποιηθεί η δοκιμή End-to-End, που αποτελεί μία προσομοίωση ολόκληρης της θεραπευτικής πράξης, είναι εύλογη η χρήση ενός ομοιώματος (phantom) με ανθρωπόμορφα χαρακτηριστικά. Ειδικά για ενδοκρανιακές SRS εφαρμογές, τα ιδανικά χαρακτηριστικά ενός ομοιώματος για τις End-to-End δοκιμές είναι τα ακόλουθα:

- Συμβατότητα με απεικονιστικές μεθόδους, Υπολογιστική Τομογραφία (ΥΤ), Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ), CBCT και απεικόνιση με ενέργειες τάξεως MV
- Μέγεθος και σχήμα παρόμοιο με το κεφάλι ενός μέσου ασθενή
- Εξωτερικά σημάδια για γρήγορη και εύκολη τοποθέτηση
- Συμβατότητα με τον κλινικά χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό τοποθέτησης ακινητοποίησης (στερεοστατικό πλαίσιο, θερμοπλαστική μάσκα κλπ.)
- Να μην περιλαμβάνει υλικά και εξαρτήματα που προκαλούν διαταραχές στα πεδία φωτονίων και στις ενεργειακές ροές των ηλεκτρονίων ακόμη και σε μη συνεπίπεδα πεδία ακτινοβολίας
- Δυνατότητα τοποθέτησης εξωτερικών σκιαγραφικών σημαδιών (fiducial markers),σημειακών ανιχνευτών και ραδιοχρωμικών φιλμ σε διάφορα σημεία και επίπεδα
- Να μην δημιουργούνται διάκενα αέρα εντός του ομοιώματος και στις γειτονικές περιοχές με τους ανιχνευτές
- Βέλτιστη σχέση κόστους αποδοτικότητας.

4 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Σε κάθε θεραπευτική παρέμβαση ο ακριβής καθορισμός της δόσης αποτελεί βασική ανάγκη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ακτινοθεραπεία οπού η αβεβαιότητα της χορηγούμενης δόσης επιδεινώνει το κλινικό αποτέλεσμα.

Είναι απαραίτητη η επίτευξη της απαιτούμενης ακρίβειας μέσω δοσιμετρικών διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου, και ειδικότερα η συμφωνία της σχεδιασθείσας και χορηγηθείσας κατανομής της δόσης. Γι' αυτό τον σκοπό χρειάζονται δοσιμετρικά συστήματα τα οποία είναι ακριβή, πρακτικά και ικανά να συμβαδίσουν με την πολυπλοκότητα των τεχνικών ακτινοθεραπείας.[21]

Ιδανική επιλογή θα αποτελούσε ένα τρισδιάστατο δοσιμετρικό σύστημα, και σε συνδυασμό με την τρισδιάστατη απεικόνιση η χημική δοσιμετρία αποτελεί την μοναδική εγγενώς τρισδιάστατη μέθοδο δοσιμετρίας. Παρά την εντατική έρευνα η χημική δοσιμετρία δεν έχει εισαχθεί στην κλινική ρουτίνα λόγω κυρίως, της περιορισμένης πρακτικότητας της και επιπλέον της αυξημένης αβεβαιότητας της μέτρησης και της ανάγκης διαθέσιμου συστήματος ΑΜΣ.

Οι ανάγκες αυτές οδήγησαν στη δημιουργία νέου τύπου οπτικά διαυγών ραδιοχρωμικών τζελ, όπως τα πλαστικά PRESAGE, τα τζελ γενιπίνης και τα τζελ μικυλλίων [22][23] και στην ανάπτυξη κατάλληλου συστήματος τρισδιάσατης οπτικής τομογραφίας (Optical Computed Tomography, OCT) για την απεικόνιση τους. Τα συγκεκριμένα τζελ εμφανίζουν και πλεονεκτήματα όπως χαμηλότερο κόστος, εύκολη παρασκευή, μηδαμινή τοξικότητα, και αμελητέα διάχυση. Τα ραδιοχρωμικά τζελ μικυλλίων είναι αυτά που ξεχωρίζουν, λόγω μηδαμινής τοξικότητας, μεγαλύτερης ραδιοβιολογικής ισοδυναμίας με το νερό και καλύτερης ακρίβειας. Σύμφωνα όμως με μελέτη του 2013 [24], απαιτείται βελτιστοποίηση της σύστασης του τζελ μικυλλίων και εφαρμογή τεχνικών σταθεροποίησης θερμοκρασίας και απαλοιφής ψευδοσημάτων για την επίτευξη ακρίβειας συγκρίσιμης με την αντίστοιχη δοσιμετρικού συστήματος τζελ πολυμερισμού και συστήματος ΑΜΣ (5%) με στόχο την ένταξη τους στην κλινική ρουτίνα.

4.1 ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ

Ο όρος γημική δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού ως τεχνική κατάλληλη για κλινική δοσιμετρία, μελετάται από την δεκαετία του 1950, όταν οι Day και Stein γρησιμοποίησαν γέλες με γρωστικές, όπως το κυανό του μεθυλενίου, και συσγέτισαν την απορροφούμενη δόση με την μεταβολή του χρώματος τους κατά την έκθεση σε ακτινοβολία. Η μέθοδος αποτελεί εξέλιξη της γημικής δοσιμετρίας όπου η απορροφούμενη δόση συσχετίζεται με την μεταβολή μίας χημικής παραμέτρου. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες οι έρευνες και η γνώση πάνω στο συγκεκριμένο αντικείμενο έχουν αυξηθεί ραγδαία. Ωστόσο, τη βάση της τζελ δοσιμετρίας αποτέλεσε μελέτη [25] του 1984, η οποία έδειξε ότι μεταβολές, προκληθείσες από ιοντίζουσα ακτινοβολία, των παραμαγνητικών ιδιοτήτων Fricke διαλυμάτων δοσιμετρίας, τα οποία αναπτύχθηκαν το 1920, μπορούν να μετρηθούν με τη χρήση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (ΠΜΣ). Συγκεκριμένα, εξετάστηκε η αποκατάσταση ΠΜΣ ακτινοβολημένου Fricke δοσιμετρικού διαλύματος θειικού σιδήρου και αποδείχθηκε ότι η μετατροπή ιόντων σιδήρου Fe²⁺ σε ιόντα Fe³⁺, προκληθείσα από ιοντίζουσα ακτινοβολία, μπορεί να καταμετρηθεί μέσω της μέτρησης αυτής. Επόμενη μελέτη έδειξε ότι τα δοσιμετρικά διαλύματα Fricke κατασκευασμένα σε τρισδιάστατο πλέγμα υπό μορφή τζελ μπορούν να αξιοποιηθούν για την απόκτηση τρισδιάστατης χωρικής πληροφορίας της δόσης με χρήση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (ΑΜΣ). Ωστόσο, ο πρώτος τύπος Fricke τζελ δοσιμέτρου δεν διατηρούσε χωρικά σταθερή την κατανομή της δόσης λόγω διάχυσης των ιόντων στον όγκο του ακτινοβολούμενου τζελ. Με σκοπό τον περιορισμό του φαινομένου αυτού, εξετάστηκε μέχρι το 1990 πληθώρα πηκτωματογόνων και γηλικών ενώσεων με μικρή όμως επιτυγία.

Το 1992, προτάθηκε ένας καινούριος τύπος δοσιμετρικής υδρογέλης ο οποίος στηρίζεται στο χημικό μηχανισμό πολυμερισμού, προκληθέντα από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, ακρυλαμιδίων, τα οποία εμπεριέχονται σε τρισδίαστατο υδατικό πλέγμα αγαρόζης. Η συγκεκριμένη σύνθεση παρουσίασε μεγαλύτερη σταθερότητα, σε σύγκριση με την υδρογέλη Fricke, εξαλείφοντας σημαντικά φαινόμενα διάχυσης κατά την αντίδραση του πολυμερισμού. Η σύνθεση βελτιστοποιήθηκε ως προς την σταθερότητα της, μέσω αντικατάστασης της αγαρόζης από ζελατίνη, και διατέθηκε στο εμπόριο το 1994, υπό το ακρωνύμιο BANG, ενώ υιοθετήθηκε η ονομασία PAG από τους ερευνητές για να αναφερθούν σε αυτό σε διάφορες μελέτες. Ωστόσο, το οξυγόνο

μπορεί να δράσει ανασταλτικά στον πολυμερισμό των ελεύθερων χημικών ριζών των πολυμερών του συγκεκριμένου δοσιμέτρου, καθώς αντιδρά με τις ρίζες αυτές και τις μετατρέπει σε υπεροξείδια τα οποία δεν έχουν μεγάλη δραστικότητα. Επιπλέον η παρασκευή του συγκεκριμένου τύπου δοσιμέτρου υδρογέλης απαιτούσε τη χρήση απαγωγού εστίας, για την δημιουργία συνθηκών έλλειψης οξυγόνου με παράλληλη διοχέτευση αερίου αζώτου και τη χρήση πιθανών τοξικών χημικών ουσιών, περιορίζοντας έτσι τη διάδοση τη δοσιμετρίας υδρογέλης στον κλινικό χώρο. Το 2001 δημοσιεύτηκε ένα τροποποιημένο δοσίμετρο πολυμερισμού, υπό την ονομασία MAGIC, που έφερε ικανή τη δέσμευση του οξυγόνου σε μέταλλο-οργανικό σύμπλοκο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της οξειδωτικής τάσης στα πολυμερή της υδρογέλης και επέτρεψε την απλοποίηση της παρασκευής του δοσιμέτρου σε τυπικό εργαστήριο υπό κανονικές ατμοσφαιρικές συνθήκες. Το MAGIC ακολούθησαν παρόμοια νορμοξικά δοσίμετρα πολυμερισμού με διαφοροποιημένους αντιοξειδωτικούς παράγοντες όπως το PAGAT, το VIPAR και το MAGAT, ωστόσο όλα παρέμειναν τοξικά. Σε σχετική μελέτη [24] βρέθηκε ότι δοσιμετρικό σύστημα νορμοξικού δοσιμέτρου υδρογέλης και συστήματος ΑΜΣ είναι χαμηλής ακρίβειας λόγω του παράγοντα της θερμοκρασίας, και για τον περιορισμό της σε 5% απαιτείται αυστηρός έλεγχος των πειραματικών διαδικασιών.

Συγχρόνως με την εμφάνιση δοσιμέτρων πολυμερισμού διεξήχθησαν έρευνες και για εναλλακτικές μεθόδους απεικόνισης τους, καθώς αυτός ο τύπος δοσιμέτρων έδειξε να σχετίζεται με μεταβολές όχι μόνο των παραμαγνητικών ιδιοτήτων του αλλά και των χωρικών και των φυσικών ιδιοτήτων του, για παράδειγμα της διαφάνειας και της πυκνότητας του. Οι πρώτες μελέτες [26][27] πρότειναν την οπτική υπολογιστική τομογραφία (Optical Computed Tomography, OCT) έναντι της ΑΜΣ για την εξαγωγή της χωρικής πληροφορίας δόσης από δοσίμετρο PAG, ως μία μέθοδο σχετικά γρηγορότερη σε σχέση με τη ΑΜΣ. Η τεχνική OCT βασίζεται στο γεγονός ότι προσπίπτον φως σε δοσίμετρο υδρογέλης εξασθενεί με διαφορετικό τρόπο όταν αυτό έχει ακτινοβοληθεί σε σχέση με ένα μη ακτινοβολημένο. Στην περίπτωση υδρογέλης πολυμερισμού, η εξασθένιση αυτή σχετίζεται σε σκεδάσεις του φωτός του OCT από σχηματιζόμενα πολυμερή του εκτιθέμενου δοσιμέτρου, αυτό οδηγεί σε σχετικά χαμηλής ακρίβειας μέτρηση της χωρικής κατανομής της δόσης [28][29]. Επόμενες μελέτες εξέτασαν κι άλλες μεθόδους όπως τη φασματοσκοπία Raman, τους υπερήχους και την υπολογιστική τομογραφία ακτινών χ. Μία σύγκριση των μεθόδων των συστημάτων

απεικόνισης παρέχουν τα πρακτικά των δύο διεθνών συνέδριων DosGel σχετικά με την τζελ δοσιμετρία στην ακτινοθεραπεία [30][31], ενώ μια μετέπειτα μελέτη κατέληξε ότι η τεχνική απεικόνισης πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με την σύσταση του τρισδιάστατου χημικού δοσιμέτρου ξεχωριστά. [32]

Παράλληλα οι προσπάθειες βελτίωσης του πρώτου τύπου Fricke δοσιμέτρου οδήγησαν σε ένα νέο τύπο υδρογέλης Fricke, όπου έγινε προσθήκη της μεταλλικής χειλικής ένωσης – δείκτης πορτοκαλί της ξυλενόλης (XO) σε τρισδιάστατο πλέγμα ζελατίνης. Το τροποποιημένο Fricke τζελ ονομάστηκε FXO (ή FXG) το οποίο κατάφερε να περιορίσει την διάχυση των ιόντων, βελτιώνοντας λίγο τη σταθερότητα του δοσιμέτρου, χωρίς όμως να την εξαλείψει στο βαθμό των κλινικών αναγκών. Επίσης λόγω της προσθήκης της χηλικής ένωσης, το χρώμα του FXO τζελ δοσιμέτρου βρέθηκε να μεταβάλλεται από πορτοκαλί σε μωβ, μετά από ακτινοβόληση, επιτρέποντας έτσι τη μέτρηση της απορροφούμενης δόσης με την χρήση οπτικών μεθόδων. Η διάχυση όμως του φωτός συστήματος OCT από το ίδιο το FXO τζελ δοσίμετρο στάθηκε εμπόδιο στην επίτευξη υψηλής ακρίβειας μέτρησης της απόλυτης δόσης χρήσει οπτικού συστήματος [33].

Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αναζήτηση νέου χημικού μηχανισμού και την ανάπτυξη νέων τρισδιάστατων χημικών δοσιμέτρων, με τη μεταβολή του χρώματος του δοσιμέτρου ως αποτέλεσμα του πυροδοτούμενο από ιοντίζουσα ακτινοβολία χημικού μηχανισμού. Τα δοσίμετρα αυτά που ονομάζονται ραδιοχρωμικά, σε συνδυασμό με ένα σύστημα OCT, εισάγουν ένα νέο είδος τρισδιάστατου χημικού δοσιμετρικού συστήματος με σχετικά χαμηλότερο κόστος, με γρήγορη και ακριβή ανάγνωση, χωρίς σκεδάσεις, σε σχέση με αντίστοιχο σύστημα πολυμερισμού ή τύπου FXO και συστήματος AMΣ ή OCT.

Έτσι το 2003, προτάθηκε ένας νέος τύπος ραδιοχρωμικού, πλαστικού δοσιμέτρου και διατέθηκε με την τελική του μορφή, το 2006 υπό το όνομα PRESAGE. Σε αυτό το πλέγμα από διαυγή πολυουρεθάνη προσδίδει ανθεκτικότητα και σταθερότητα στην κατασκευή του, και η προστιθέμενη λευκοχρωστική (κυρίως πράσινος λευκομαλαχίτης LMG) στο πλέγμα του μεταβάλλει το χρώμα του μέσω του χημικού μηχανισμού της οξείδωσης μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία και σε βαθμό σχετιζόμενο με την απορροφούμενη δόση. Βασικό πλεονέκτημα των δοσιμέτρων αυτών αποτελεί το γεγονός πως το προσπίπτον φως σε ακτινοβολημένο PRESSAGE, εξασθενεί κατά κύριο λόγο, μέσω απορρόφησης του από τα οξειδωμένα μόρια της λευκοχρωστικής, ενώ
αμελητέο μέρος του σκεδάζεται από αυτά. Η χρωματική μεταβολή αυτή μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω ανίχνευσης φωτός διέλευσης από το PRESSAGE, με ακρίβεια ανάγνωσης καλύτερη από τα δοσίμετρα πολυμερισμού, και για αυτό το λόγο, την ίδια περίοδο, κατασκευάστηκε ειδικός σαρωτής οπτικής τομογραφίας OCT. Η στερεή του κατάσταση τον απαλλάσσει από την ανάγκη χρήσης δοχείου, όπως χρειάζονται τα δοσίμετρα υδρογέλης, αυτό είναι σημαντικό για την διαδικασία ανάγνωσης τους καθώς υπάρχει μειωμένο πλήθος διεπιφανειών κατά τη διέλευση φωτός του συστήματος ΟCT από το δοσίμετρο, οπότε ελαχιστοποιούνται τα πιθανά ψευδοσήματα. Βέβαια η κατασκευή του PRESSAGE είναι δύσκολη, ο χρήστης αναγκάζεται να το προμηθευτεί, το οποίο ακούει πρακτικότερο από το να το παρασκευάζει στο εργαστήριο όπως τα δοσίμετρα υδρογέλης, αλλά μπορεί να αντιμετωπίσει πιθανές αλλαγές στα χαρακτηριστικά του δοσιμέτρου μεταξύ διαφορετικών παρτίδων. Για παράδειγμα μελέτες έδειξαν ισχυρή εξάρτηση του δοσιμέτρου από την θερμοκρασία κατά την ανάγνωση του σήματος και κατά την περίοδο φύλαξης του, η οποία προδίδει μη γραμμική συμπεριφορά της καμπύλης δόσης-απόκρισης του δοσιμέτρου, [34][35] ενώ άλλες ανεξάρτητες μελέτες έδειξαν αμελητέα εξάρτηση από τη θερμοκρασία, χωρίς να γίνεται αναφορά σε μη γραμμική συμπεριφορά.[36][37] Έχει διαπιστωθεί επίσης, ότι παρουσιάζουν εξάρτηση από το ρυθμό δόσης όταν αυτός είναι χαμηλός[38] και ότι δεν αποτελούν ραδιοβιολογικό ισοδύναμο του νερού ως προς τις πραγματοποιούμενες αντιδράσεις μετά από έκθεση σε ακτινοβολία.[39]

Ταυτόχρονα με τα PRESSAGE το 2004 προτάθηκε ένας νέος τύπος ραδιοχρωμικού δοσιμέτρου υδρογέλης, γνωστού ως υδρογέλη γενιπίνης (Genipin gel) το οποίο βασίζεται στη διασύνδεση φυσικής γενιπίνης με αμινοξέα πλέγματος ζελατίνης. Το δοσίμετρο αυτό είναι χρώματος μπλε και ύστερα από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, αποχρωματίζεται, αυτό παρέχει με τη χρήση του συστήματος OCT, την πληροφορία μιας χωρικά σταθερής κατανομής δόσης αμελητέας διάχυσης[2]. Η απλότητα από χημικής άποψης λόγω της μικρής περιεκτικότητας του σε οργανικά συστατικά το καθιστούν ισοδύναμο του νερού με υψηλή ομοιομορφία, χρήσιμα για τρισδιάστατη δοσιμετρία ενεργειών στην περιοχή των kV.[20]

Το 2009, μελέτες [2][22] πρότειναν παρόμοιο τύπο ραδιοχρωμικού χημικού δοσιμέτρου, τζελ αντί πλαστικού, οπού λευκοχρωστική (πράσινος λευκομαλαχίτης LMG ή ιώδης χρωστική LCV) διαλύεται σε πλέγμα ζελατίνης, παρά την υδροφοβικότητα της, με τη βοήθεια κατάλληλων τασιενεργών τα οποία δημιουργούν

μικύλλια. Η συγκεκριμένη σύσταση μικυλλίων προσφέρει περισσότερη ισοδυναμία με το νερό, σε σχέση με τα PRESSAGE δοσίμετρα εμπορίου, κατανομή χρωστικής σε μεγαλύτερη έκταση και με καλύτερη ομοιογένεια στο συνολικό όγκο του τρισδιάστατου τζελ δοσιμέτρου[2][3] και βελτιωμένη χωρική σταθερότητα, όπως τα δοσίμετρα τύπου Fricke, χάρη στα μικύλλια τα οποία αποτρέπουν, παράλληλα τη διάχυση χρωστικής [2],[17],[22]. Ωστόσο μελέτες [24],[40] έδειξαν εξάρτηση της απόκρισης υδρογέλης μικυλλίων από το ρυθμό δόσης, αναφέροντας βέβαια ότι είναι εφικτή επιπλέον βελτίωση της γημικής τους σύστασης. Οι Vandecasteele και De Deene [24] συνέκριναν δοσιμετρικό σύστημα νορμοξικής υδρογέλης πολυμερισμού PAGAT και συστήματος ΑΜΣ με δοσιμετρικό σύστημα ραδιοχρωμικής υδρογέλης μικυλλίων και συστήματος ΟCT και διαπίστωσαν ότι το δεύτερο έπασχε από αβεβαιότητες ραδιο-φυσικής φύσεως προερχόμενες από ψευδοσήματα Schlieren σε συνδυασμό με σφάλματα σάρωσης προερχόμενα από ανεπαρκή επαναληψιμότητα τοποθέτησης του δοσιμέτρου και από ασυμφωνία του δείκτη διάθλασης μεταξύ της υδρογέλης και του υγρού της δεξαμενής του ΟCT. Οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι τα ραδιοχρωμικά δοσίμετρα υδρογέλης χρήζουν περαιτέρω βελτιστοποίησης ως προς τη σύσταση και της μεθόδου παρασκευής τους, αν αυτό επιτευχθεί αναμένεται ότι η αβεβαιότητα τους θα είναι συγκρίσιμη με αυτήν υδρογέλης πολυμερισμού (<5%) και μάλιστα με επιπλέον πλεονεκτήματα, όπως χαμηλότερο κόστος, ευκολότερη παρασκευή, γρηγορότερη ανάγνωση, χωρίς σκεδάσεις , αμελητέας διάχυσης και τοξικότητας και γραμμικής καμπύλης δόσης – απόκρισης για μεγάλο εύρος δόσεων.

Το 2005, πραγματοποιήθηκε μελέτη [23] οπού εξετάστηκε η ευαισθησία στη δόση και τον αρχικό χρωματισμό δοσιμέτρου μικυλλίων με LCV συναρτήσει της συγκέντρωσης του σε συστατικά TCAA και Tx-100. Παρατηρείται μέγιστη ευαισθησία για 21.5mM TCAA, (θολό τζελ για <18mM TCAA). Αύξηση της συγκέντρωσης του Tx-100 βελτιώνει την ευαισθησία αλλά αυξάνει το αρχικό χρώμα μη ακτινοβολημένης υδρογέλης. Αποδεικνύεται ότι η αντικατάσταση του Triton X-100 με CTAB βοηθά στη δημιουργία υδρογέλης σχεδόν άχρωμης πριν την ακτινοβόληση αλλά μειώνει παράλληλα την ευαισθησία. Η μελέτη προτείνει για αντικατάσταση του TCAA από TCE πρωτίστως για βελτίωση της ευαισθησίας του τζελ δοσιμέτρου και ως λιγότερο πτητικής ουσίας σε σχέση με το χλωροφόρμιο της TCAA. Το προτεινόμενο δοσίμετρο μικυλλίων LCV με CTAB ως τασιενεργό ουσία και TCE ως ευαισθητοποιητή είναι βελτιωμένης ευαισθησίας από αντίστοιχο του Jordan. Ακόλουθα πειράματα [10] χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο τροποποιημένο δοσίμετρο υδρογέλης της μελέτης αυτής [23] σε δοχείο ενός λίτρου, έδειξαν ότι η πληροφορία χωρικής κατανομής διατηρείται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες, ενώ πρέπει να πραγματοποιηθούν περεταίρω έλεγχοι για εκτίμηση χωρικής και θερμοκρασιακής σταθερότητας, της διακριτικής ικανότητας της δόσης και εξάρτηση από το ρυθμό δόσης.

Πρόσφατα [41], [42] προτάθηκε αντικατάσταση ζελατίνης, η οποία διαμορφώνει το πλέγμα υδρογέλης από συνθετικό πολοξαμερές Pluronic F-127. Το συγκεκριμένο επιλέχθηκε λόγω μεγαλύτερης διαύγειας, έναντι της ζελατίνης[41], γεγονός που ωφελεί στην ανάγνωση με σαρωτή ΟCT, και λόγω της βελτίωσης που επιφέρει στις θερμικές ιδιότητες του τζελ, σε εύρος άνω των ~30 °C, όπου φυσική υδρογέλη ζελατίνης μετατρέπεται σε διάλυμα. Στα πλεονεκτήματα του ανήκουν η δυνατότητα παρασκευής του τόσο σε γαμηλές θερμοκρασίες όσο και σε υψηλές και η μη τοξικότητα του. Σε σχετικές μελέτες δοκιμάστηκαν διαφορετικά ακτινοευαίσθητα υλικά (αντικατάσταση του ΤCAA από π.γ. ΤΤC και διάφορα άλλα τετραζολίου) για την ενίσχυση της ευαισθησίας του δοσιμέτρου υδρογέλης. Η πιο πρόσφατη από αυτές [42] προτείνει βελτιστοποιημένη σύσταση αποτελούμενη από 2mM LCV, 4mM Triton X-100, 17mM TCAA και 25% Pluronic F-127 οδηγώντας στη δημιουργία ενός δοσιμέτρου με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά της σχέσης δόσης – απόκρισης του : 1) γραμμικότητα σε μελετώμενο εύρος δόσεων 4-150 Gy, 2) 0.0070 Gy⁻¹ cm⁻¹ ευαισθησία στη δόση όπως προέκυψε από απορρόφηση στα 600nm συναρτήσει δόσης για 6 MeV ηλεκτρονίων με 0.883 Gy s⁻¹ και ίση με 0.0156 Gy⁻¹ s⁻¹ όπως προέκυψε από μέτρηση της μεταβολής της εξασθένησης Δμ συναρτήσει της δόσης για 6 MV ακτίνες X με 0.1010 Gy s⁻¹, 3) χαμηλό αρχικό χρωματισμό (αρχική απορρόφηση = 0.0429) και 4) συντελεστή διάχυσης του κρυσταλλικού ιώδους CV στο συνολικό ίσο με 0.054±0.023 mm²h⁻¹. Επίσης αποδείχτηκε ότι το δοσίμετρο είναι μηγανικά σταθερό σε θερμοκρασίες περίπου 11°C -56 °C. Λόγω των παραπάνω το LCV-Pluronic αποτελεί ένα τρισδιάστατο δοσίμετρο πολλά υποσγόμενο σε ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές.

4.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ 3D ΡΑΔΙΟΧΡΩΜΙΚΗΣ ΥΔΡΟΓΕΛΗΣ ΜΕ 3D ΣΑΡΩΤΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (ΟCT) ΚΩΝΙΚΗΣ ΔΕΣΜΗΣ

Η βασική αρχή του 3D σαρωτή οπτικής τομογραφίας (OCT) στηρίζεται στο γεγονός ότι το φως που προσπίπτει σε δοσίμετρο γέλης εξασθενεί με διαφορετικό τρόπο (συνήθως περισσότερο) όταν αυτό είναι ακτινοβολημένο σε σχέση με μη ακτινοβολημένο. Για ένα ομογενές μέσο με γραμμικό συντελεστή εξασθένισης μ, η ένταση του φωτός το οποίο διέρχεται από δείγμα πάχους d δίνεται από τον νόμο των Lambert – Beer ως εξής :

$$I(d) = Io \cdot e^{-\mu d} (1)$$

όπου,

Ιο: η ένταση του προσπίπτοντος φωτός, *I(d)*: η ένταση του φωτός διέλευσης από πάχος *d*

Στην περίπτωση υδρογέλης πολυμερισμού, η εξασθένηση βασίζεται στη σκέδαση του φωτός από πολυμερή επαγόμενα από ακτινοβόληση, ενώ στα ραδιοχρωμικά δοσίμετρα υδρογέλης που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, η εξασθένηση οφείλεται σε απορρόφηση του φωτός από μόρια χρωστικής στη χρωματική μορφή τους όπως αυτή επέρχεται μέσω οξείδωσης επαγόμενης από την ακτινοβόληση του δοσιμέτρου. Για να λαμβάνεται η πληροφορία χωρικής κατανομής της δόσης από ένα ακτινοβολούμενο δοσίμετρο, έχουν αναπτυχθεί σαρωτές οπτικής τομογραφίας, οι οποίοι δίνουν τη δυνατότητα καταγραφής του συντελεστή εξασθένησης σε ολόκληρο το δοσίμετρο.

Πληθώρα δοσιμέτρων υδρογέλης και συστημάτων OCT διατίθενται στο εμπόριο. Ωστόσο κάθε συνδυασμός των δύο απαιτεί το χαρακτηρισμό του χρησιμοποιούμενου σαρωτή, και ιδανικά, το δικό του εξατομικευμένο δοσιμετρικό πρωτόκολλο απεικόνισης, το οποίο διαφέρει ανάλογα με το μηχανισμό και τη σύνθεση του τζελ δοσιμέτρου και τον βαθμό ευαισθησίας της απόκρισης του από πιθανόν ευμετάβλητους παράγοντες όπως είναι η θερμοκρασία και ο χρόνος. Η συνήθης πρακτική θέλει τον απαραίτητο τον χαρακτηρισμό του σαρωτή να προηγείται έτσι ώστε να συνυπολογίζονται πιθανοί περιορισμοί και να κατευθύνουν τη βελτιστοποίηση του δοσιμέτρου υδρογέλης με στόχο την ακρίβεια της μέτρησης.

Στην παρούσα διπλωματική για την διεξαγωγή πειραματικής τζελ δοσιμετρίας με τη χρήση πρωτότυπου δοσιμέτρου μικυλλίων, χρησιμοποιήθηκε σύστημα τρισδιάστατης οπτικής τομογραφίας με σαρωτή κωνικής δέσμης VISTATM (Modus Medical Devices Inc., London, ON, Canada). Σύμφωνα με τηβιβλιογραφία [28], το σύστημα σάρωσης VISTATM προσαρμόζεται, μέσω κατάλληλης επιλογής του διαφράγματος της κάμερας, σε συνθήκες «στενής δέσμης» («narrow ray bundle») για απεικόνιση δοσιμέτρου απορρόφησης φωτός. Η ανακατασκευή του συγκεκριμένου συστήματος στηρίζεται στο φίλτρο οπισθοπροβολής Feldkamp το οποίο έχει βασιστεί στο νόμο του Beer. Έχει

αποδειχθεί ότι το σύστημα είναι ικανό για απεικόνιση τόσο μέσων απορρόφησης όσο και μέσων διάχυσης με ανάλυση (μέγεθος ανακατασκευασμένων voxel) ίση με 0.5 x 0.5 x 0.5 mm³. Για την ανάλυση αυτή μπορεί να αναπαραχθεί σε λιγότερο από 20 λεπτά μία εικόνα οπτικής τομογραφίας δοσιμέτρου που τοποθετείται σε δοχείο τυπικού μεγέθους (1L) κατασκευασμένο από τερεφθαλικό πολυαιθυλαίνιο (PETE), με χρήση τυπικού Η/Υ. Ο σαρωτής αποδείχθηκε ικανός για απεικόνιση παρότι οι προκαταρκτικές μετρήσεις απορρόφησης υποδεικνύουν διαταραχή λόγω ανεπιθύμητου φωτός (stray light), επιτρέπει απεικόνιση άνω του 60 % του συνολικού όγκου ενός μέσου απορρόφησης εντός 1L PETE δοχείου με ανάλυση 0.5 x 0.5 x 0.5 mm³, ελάχιστη χωρική παραμόρφωση, ακρίβεια 3-4% και λόγο σήματος προς θόρυβο, σε όρους μέσης τιμής σήματος προς τυπική απόκλιση αυτής, καλύτερη από 100 σε εύρος οπτικής απορρόφησης 0.06 – 0.18 cm⁻¹. Αυτές οι μετρήσεις απορρόφησης συμφωνούν ικανοποιητικά με τιμές 1 x 1 x1 mm³ χωρικής ανάλυσης, 60 min χρόνου απεικόνισης, 3% απόκλιση από την πραγματική τιμή, 1% ακρίβεια στη μέτρηση, οι οποίες αποτελούν κριτήρια για σύγκριση της μεθόδου ΟCT με αντίστοιχη της ΑΜΣ, η οποία αποτελεί μέθοδο αναφοράς.[8] Αυτό υποδεικνύει ότι η μέθοδος ΟCT με τη χρήση κωνικής δέσμης αποτελεί κατάλληλη επιλογή τρισδιάστατης ανάγνωσης χημικών δοσιμέτρων απορρόφησης. Ωστόσο, οι μετρήσεις αυτές φανέρωσαν ενδείξεις διαταραχής από ανεπιθύμητο φως (stray light) ικανές να προκαλέσουν ψευδοσήματα, τα οποία αν αντιμετωπιστούν καταλλήλως βελτιώνουν την ακρίβεια της οπτικής ανάγνωσης. Αντιθέτως, διαπιστώθηκε περιορισμένη δυνατότητα 3D απεικόνισης μέσων τα οποία σκεδάζουν το φως όπως τα δοσίμετρα πολυμερισμού. Σε συνέχεια αυτής της μελέτης προτάθηκε [43] πρωτόκολλο απεικόνισης δοσιμετρικού συστήματος FXO τζελ -VISTA σαρωτή κωνικής δέσμης και διαπιστώθηκε ότι τις μεγαλύτερες διαταραχές λόγω ανεπιθύμητου φωτός, αποτέλεσαν όσες προήλθαν από σκεδάσεις υπό γωνία από πλέγμα ζελατίνης τζελ δοσιμέτρου και από διάθλαση από τα τοιχώματα του δοχείου τα οποία δρουν ως διεπιφάνειες. Στην προσπάθεια αντιμετώπισης αυτού προτάθηκε η αντικατάσταση της ζελατίνης και των υλικών του δοχείου από άλλα μειωμένης διάχυσης φωτός, ή η ανάπτυξη μεθοδολογίας συνυπολογισμού διάχυσης από τα τοιχώματα κατά τη βαθμονόμηση σήματος απορρόφησης συναρτήσει της δόσης.

Στη μελέτη του Doran [44] παρέχεται οδηγός διεξαγωγής αξιόπιστης σάρωσης δείγματος (δοχείο με τζελ δοσιμέτρου) σε οποιοδήποτε σύστημα OCT. Σύμφωνα με τον οδηγό θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πληθώρα διεργασιών για την προετοιμασία της σάρωσης, όπως φαίνεται στην εικόνα.



4.2.1 Αναλυτικές οδηγίες προετοιμασίας της διάταξης ΟCT

• Έλεγχος τοποθέτησης δείγματος

Η ικανότητα πρόσδεσης δείγματος εντός του σαρωτή σ' ένα συγκεκριμένο σημείο και υπό σταθερή γωνία περιστροφής αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ορθότητα της μέτρησης. Ως μέρος των ελέγχων παραλαβής και των διαδικασιών διασφάλισης ποιότητας της διάταξης σάρωσης, προτείνεται ο έλεγχος της τοποθέτησης του δείγματος μέσω πολλών επαναλήψεων της εισαγωγής του δείγματος ακολουθημένης από την περιστροφή του σε προκαθορισμένη γωνία και απόκτηση μίας εικόνας προβολής και έπειτα ρυθμίζοντας εκ νέου τη θέση της βάσης περιστροφής ύστερα από απομάκρυνση του δείγματος απ' αυτήν. Η αφαίρεση των εικόνων είναι μία ιδανική μέθοδος για την ανάμειξη πιθανών διαφορών θέσης απεικονιζόμενων δομών στις προηγούμενες προβολές.

• Ταύτιση της τιμής του δείκτη διάθλασης (δ.δ.) του δείγματος – υγρού δεξαμενής

Ο αλγόριθμος ανακατασκευής δεν συνυπολογίζει πιθανή απόκλιση ακτινών φωτός από την πορεία της δέσμης η οποία μπορεί να συντελέσει λόγω διάθλασης από τη διεπιφάνεια μεταξύ του δείγματος και του υλικού που το περιβάλλει. Η μεταβολή του δείκτη διάθλασης πέραν της διεπιφάνειας οδηγεί σε απόκλιση ακτινών φωτός και σε αλλοίωση των δεδομένων. Αυτό, έχει ως συνέπεια το γνωστό «ψευδοσήμα τοιχωμάτων» (wall artifact). Σε κάποιες περιπτώσεις η έκφραση αυτού του ψευδοσήματος σε πολύ μικρό βαθμό μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ορίων του δείγματος, αλλά μπορεί και να οδηγήσει [26] σε σημαντικό "baseline roll", ψευδοσήμα το οποίο εκτείνεται. πολύ περισσότερο από το αναμενόμενο, και σε περιοχές εντός του δείγματος, επηρεάζοντας έτσι τα αριθμητικά δεδομένα της σάρωσης. Τα ραδιοχρωμικά τζελ έχουν τιμές δ.δ. σχετικά παραπλήσιες του νερού οι οποίες επιτυγχάνονται με ανάμιξη γλυκερόλης ή αιθυλενογλυκόλης με νερό. Σε κάθε περίπτωση οι πρόσθετες ουσίες είναι αναμίζιμες σε οποιαδήποτε αναλογία οδηγώντας σε τιμές δ.δ εύρους 1.33-1.39 και 1.33-1.43 αντίστοιχα. Εξαίρεση εμφανίζει το πλαστικό ραδιοχρωμικό PRESAGE, το οποίο έχει αρκετά μεγαλύτερη τιμή δ.δ. περίπου 1.503, οπότε για την επίτευξη ταύτισης του χρειάζονται διαφορετικοί συνδυασμοί υγρών. Η ακριβής τιμή του δ.δ. οποιουδήποτε δείγματος τζελ μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η σύσταση του και η θερμοκρασία. Αν διαπιστωθεί εξάρτηση του δείγματος από τη θερμοκρασία είναι απαραίτητη η διασφάλιση θερμοκρασιακής ισορροπίας ανάμεσα στο δείγμα και στο υλικό περιβάλλον της δεξαμενής.

• Καθάρισμα

Αρκετά σημαντική για την λήψη καλών αποτελεσμάτων είναι η διατήρηση της καθαριότητας όλων των μερών της διάταξης. Βεβαίως πολλά από τα πιθανά ψευδοσήματα μπορούν να διορθωθούν από τις ανακατασκευασμένες εικόνες ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία, αλλά η πρόληψη αυτού του προβλήματος παρέχει στο σύστημα εικόνες καλύτερης ποιότητας. Σε κάποιες περιπτώσεις ατέλειες του ίδιου του τζελ (π.χ. ανεπαρκής διάλυση χρωστικής) μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες κυκλικές τροχιές κατά την περιστροφή του δείγματος και κατά συνέπεια σε ψευδοσήματα «δακτυλίων» ("ring artifacts") της ανακατασκευασμένης εικόνας, τα οποία δύσκολα εξαλείφονται στη συνέχεια.

4.2.2 Οδηγίες Σάρωσης

Σάρωση πριν την ακτινοβόληση

Η σάρωση του τζελ δοσιμέτρου πριν την ακτινοβόληση είναι σημαντική για τους εξής λόγους:

 Επιτρέπει τη βαθμονόμηση του πεδίου φωτός το οποίο παρέχει ο σαρωτής και το οποίο τυπικά δεν είναι αμιγώς ομοιογενές (π.χ. μία κηλίδα / στίγμα μπορεί να αλλοιώνει τοπικά το πεδίο φωτός)

- 2) Επιτρέπει την αφαίρεση ειδικών στοιχείων / δομών του δείγματος από τις εικόνες οι οποίες κατηγοριοποιούνται σε i) αυτές που προέρχονται από φαινόμενα που σχετίζονται με τα τοιχώματα και από baseline roll ψευδοσήμα, λόγω τυχόν διαφοράς του δ.δ. και τα οποία μπορούν να αφαιρεθούν ή να μοντελοποιηθούν βελτιώνοντας και το λόγο σήματος προς θόρυβο της τελικής εικόνας, και ii) σε εικόνες οι οποίες προέρχονται από ατέλειες του δείγματος δημιουργώντας οπτικά ψευδοσήματα τα οποία διατηρούνται σταθερά μεταξύ των δύο σαρώσεων (πριν και μετά την ακτινοβόληση) τα οποία μπορούν να εξαλειφθούν κατά την ακτινοβόληση. Βέβαια η συγκεκριμένη voxel ανά voxel διόρθωση απαιτεί εξαιρετική επαναληψιμότητα της τοποθέτησης του δείγματος.
- 3) Παρέχει το βασικό χάρτη οπτικής πυκνότητας του δείγματος. Αφού αυτός αφαιρεθεί από τα τελικά δεδομένα σάρωσης, μετά την ακτινοβόληση, οπότε αυτό που απομένει είναι ένας χάρτης της μεταβολής της οπτικής πυκνότητας, προκληθείσας από την ακτινοβολία ή την επίδραση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν την απόκριση (π.χ. η αυτό-οξείδωση λόγω θερμοκρασίας περιβάλλοντος ή έκθεσης σε ακτινοβολία UV), ο οποίος συνδέεται με την απορροφούμενη δόση.

Ένα βασικό μειονέκτημα της σάρωσης πριν την ακτινοβόληση αποτελεί το γεγονός ότι δεν είναι πάντα εφικτή η εξασφάλιση διατήρησης όλου του εξοπλισμού στην ίδια ακριβώς κατάσταση μεταξύ των δύο σαρώσεων (πριν και μετά την ακτινοβόληση), τα συνηθέστερα προβλήματα που εμφανίζονται είναι τα εξής: μεταβολές στην ένταση του προσπίπτοντος φωτός (συνήθως επιδέχεται διόρθωση), μεταβολές του οπτικού πεδίου ("field of view") και της εστίασης (δύσκολο να ληφθούν υπόψη αν στο σύστημα είναι χειροκίνητη η προσαρμογή του φακού) και μεταβολές του δ.δ. του υγρού ή επιπρόσθετης «μόλυνσης» των επιφανειών του υγρού. Λόγω των συνθηκών αυτών, προτείνεται μία λήψη προβολής, χωρίς την τοποθέτηση του δείγματος, η προβολή αυτή είναι γνωστή ως «εικόνα πεδίου φωτός» ("light field scan") αναγκαία για την συνταύτιση του κάθε σετ δεδομένων σάρωσης του δείγματος. Ακόμη, επωφελής θα ήταν η λήψη μίας προβολής απουσία φωτός (π.χ. με τοποθετημένο το κάλυμμα του φακού σε αυτόν, η προβολή αυτή είναι γνωστή ως σκοτεινή εικόνα ("dark image"), για να είναι εφικτή η ποσοτικοποίηση τυχόν ανεπιθύμητου φωτός και ο ηλεκτρονικός θόρυβος. Η συγκεκριμένη πληροφορία συμβάλλει στην βελτίωση της ανακατασκευής των δεδομένων. Οι δύο εικόνες «πεδίου φωτός» και «σκοτεινή εικόνα» δίνουν την δυνατότητα στο χρήστη να διεξάγει την ελάχιστη δυνατή σειρά διορθώσεων ως προς τα γαρακτηριστικά του σαρωτή, και έγουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία της «βασικής εικόνας», η οποία μπορεί να συμπληρωθεί με δεδομένα σχετιζόμενα με το δείγμα, στο στάδιο της επεξεργασίας των δεδομένων ανακατασκευής. Επιπλέον, σημαντικός είναι ο

προσδιορισμός πιθανών μεταβολών των ιδιοτήτων του δείγματος οι οποίες δε σχετίζονται με την έκθεση σε ακτινοβολία (π.χ. UV ακτινοβολία ή θερμοκρασία) με σκοπό τη διόρθωση τους και την αποφυγή τους.

4.2.3 Ακτινοβόληση και σάρωση μετά από ακτινοβόληση

Για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, η ακτινοβόληση και η σάρωση του δείγματος, ιδανικά θα πρέπει να διεξάγονται όσο το δυνατόν πιο κοντά στο χρόνο της σάρωσης πριν την ακτινοβόληση. Επιπλέον, η σάρωση μετά την ακτινοβόληση θα πρέπει να πραγματοποιείται με πανομοιότυπες παραμέτρους με την σάρωση πριν την ακτινοβόληση.

4.2.4 Ανακατασκευή εικόνας και επεξεργασία

Τυπικές διεργασίες επεξεργασίας των τελικών δεδομένων ανακατασκευής, περιλαμβάνουν την αφαίρεση των ψευδοσημάτων και την ενίσχυση της εικόνας με τη χρήση φίλτρων. Επίσης, μπορεί να διεξαχθεί μετατροπή των τιμών μεταβολής της οπτικής πυκνότητας του σαρωτή σε δόση μέσω κατάλληλης συνάρτησης βαθμονόμησης. Ωστόσο δεν υπάρχει διαθέσιμο κάποιο πρότυπο λογισμικό επεξεργασίας για την ανακατασκευή του τρισδιάστατου χάρτη δόσης χρησιμοποιώντας οπτική τομογραφία, αλλά η εκάστοτε ερευνητική ομάδα αναπτύσσει τα δικά της υπολογιστικά περιβάλλοντα επεξεργασίας.

Τέλος, η απόκτηση εικόνων με τη χρήση συστήματος οπτικής τομογραφίας δεν αποτελεί ακόμα αυτοματοποιημένη τεχνολογία στο βαθμό απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Όλα τα παραπάνω βήματα λαμβάνονται υπόψη στη διεξαγωγή ενός πρωτοκόλλου απεικόνισης πρωτότυπου τζελ μικυλλίων όπως θα παρουσιαστεί στο πειραματικό μέρος.

5 ΕΥΘΥΓΡΑΜΜΙΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ

Στον κλάδο της ιατρικής απεικόνισης, η ευθυγράμμιση εικόνων παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη των τεχνικών απεικόνισης, συμπεριλαμβανόμενων του MRI, CT και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Ταυτόχρονα καθίσταται διαθέσιμη, μια πιο λεπτομερή εσωτερική, ανατομική και λειτουργική πληροφορία ζωντανών οργανισμών.

Οι διαφορές μεταξύ δομών ή εικόνων που έχουν ληφθεί από CT ή MRI στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, απεικονίζουν σημαντικές ανατομικές πληροφορίες, όπου σε πολλούς τομείς της ιατρικής η εκτίμηση τους κρίνεται απαραίτητη. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των διαφορών αυτών είναι σημαντικός για παρακολούθηση της εξέλιξης συγκεκριμένων ασθενειών, και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εκάστοτε θεραπείας. Για το συνδυασμό ιατρικής πληροφορίας, προερχόμενης από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους, η ευθυγράμμιση χρησιμοποιείται κατά κόρον. Οι απεικονιστικές τεχνικές παρέχουν σημαντικές πληροφορίες, η μέγιστη αξιοποιήσιμη διαγνωστική πληροφορία προκύπτει μέσω σύνθεσης ευθυγραμμισμένων ιατρικών δεδομένων. Η ανάγκη της ευθυγράμμισης προκύπτει σε περιπτώσεις που παρατηρείται χωρική μετατόπιση μεταξύ εικόνων, η οποία μπορεί να προκύψει λόγω πιθανής κίνησης του υπό εξέταση ασθενή ή των ακούσιων κινήσεων του σώματος (π.χ. αναπνοή)

Στο πειραματικό μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας έγινε χρήση γεωμετρικού συμπαγούς μετασχηματισμού για την μετατροπή των συντεταγμένων από αρχεία dicom CT σε συντεταγμένες OCT.

5.1 ΣΥΜΠΑΓΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ

Με τη χρήση του γεωμετρικού συμπαγούς μετασχηματισμού, το μέγεθος και το σχήμα των αντικειμένων προς ευθυγράμμιση παραμένουν αμετάβλητα, καθώς θα διατηρούνται ίδιες οι διαστάσεις και οι γωνίες. Εν γένει ο συμπαγής μετασχηματισμός αναλύεται σε δύο συνιστώσες την περιστροφή και την μετατόπιση. Στην περίπτωση επίλυσης προβλήματος σε τρεις διαστάσεις, η περιστροφή καθορίζεται από ένα (3x3) πίνακα, ο οποίος παράγεται από το γινόμενο τριών υποπινάκων R_x, R_y, R_z που αντιπροσωπεύουν αντίστοιχα τη περιστροφή γύρω από τους άξονες x,y,z. Πιο αναλυτικά η περιστροφή (R) προκύπτει ως εξής:

$$R = Rx \cdot Ry \cdot Rz (1)$$

$$R = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\varphi_{\chi} & -\sin\varphi_{\chi} \\ 0 & \sin\varphi_{\chi} & \cos\varphi_{\chi} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\varphi_{y} & 0 & \sin\varphi_{y} \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\varphi_{y} & 0 & \cos\varphi_{y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\varphi_{z} & -\sin\varphi_{z} & 0 \\ \sin\varphi_{z} & \cos\varphi_{z} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$
(2)

me $\varphi_{\chi}, \varphi_y, \varphi_z$, oi gunies peristrogás apó tous antístoicous áxones x, y, z.

Η μετατόπιση (d) από έναν πίνακα (3x1) ως εξής:

$$\mathbf{d} = \begin{bmatrix} d_x \\ d_y \\ d_z \end{bmatrix} (3)$$

με d_{χ}, d_{y}, d_{z} , να καθορίζει τη μετατόπιση στους αντίστοιχους άξονες x, y, z. Στη γενική περίπτωση όταν εφαρμόζουμε γεωμετρικά συμπαγή μετασχηματισμό σε ένα σημείο r = (x, y, z), το προκύπτον σημείο είναι της μορφής r' = (x', y', z'), υπακούωντας την εξής σχέση:

$$r' = R \cdot r + d(4)$$

ή

$$\begin{bmatrix} x'\\ y'\\ z' \end{bmatrix} = R \cdot \begin{bmatrix} x\\ y\\ z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} d_x\\ d_y\\ d_z \end{bmatrix} (5)$$

Το γεγονός ότι είναι αναγκαίο να υπολογιστούν μόνο έξι παράμετροι (τρείς για την περιστροφή και τρεις για την μετατόπιση), καθιστά τον συμπαγή μετασχηματισμό πιο προσιτό και ταχύτερα υλοποιήσιμο, εν συγκρίσει με οποιοδήποτε άλλον. Πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό του μετασχηματισμού αυτού είναι η εύκολη κλιμάκωση του. Δηλαδή μπορεί να γίνει υπολογισμός σε μία μικρή περιοχή ενδιαφέροντος στην αρχική εικόνα και ακολούθως να χρησιμοποιηθεί ο παραγόμενος μετασχηματισμός για όλο το εύρος της εικόνας.

6 ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΩΝ ΔΟΣΗΣ

Στην ακτινοθεραπεία πρέπει να γίνει επιβεβαίωση της δόσης που δέχεται ο ασθενής και με ένα τρόπο ανεξάρτητο του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας, διότι είναι αρκετά σημαντικός ο σχεδιασμός του τέλειου πλάνου όταν αυτό μπορεί να έρθει σε συμφωνία με την εφαρμογή του στην κλινική πράξη. Στην πράξη το ίδιο πλάνο που θα χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία, εφαρμόζεται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας σε ειδικό ομοίωμα στο οποίο τοποθετούνται συστήματα δοσιμετρίας. Το πλάνο εφαρμόζεται στο ομοίωμα και οι πειραματικά μετρούμενες δόσεις συγκρίνονται με τις αντίστοιχες δόσεις που υπολόγισε το σύστημα σχεδιασμού. Στη συνέχεια αναφέρονται τεχνικές με τις οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν τα δεδομένα.

6.1 ΈΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΔΟΣΙΑΚΩΝ ΚΑΜΠΥΛΩΝ

Μία ποιοτική μέθοδος η οποία μπορεί να αξιοποιηθεί, είναι η απευθείας σύγκριση των ισοδοσιακών καμπύλων που προκύπτουν από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας σε σχέση με αυτές που προκύπτουν από την μετρητική διάταξη. Η υπέρθεση των δεδομένων αυτών επιτρέπει να προσδιοριστούν περιοχές που έχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους. Με αυτή τη μέθοδο δεν μπορεί να γίνει ποσοτικοποίηση των διαφορών στις περιοχές όπου αυτές εντοπίζονται.

6.2 ΈΛΕΓΧΟΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΔΟΣΗΣ (DOSE DIFFERENCE -DD)

Για να δοθεί η ποσοτική εκτίμηση του σφάλματος που προκύπτει από τις δύο κατανομές, απαιτείται η απευθείας σύγκριση της μετρούμενης και της υπολογισμένης κατανομής δόσης.[16] Η κατανομή δόσης σε ένα επίπεδο χωρίζεται σε περιοχές υψηλής και χαμηλής βαθμίδος δόσης, και σε κάθε περιοχή εφαρμόζεται κριτήριο αποδοχής της ταύτισης των δύο κατανομών. Στην περιοχή χαμηλής βαθμίδος, οι κατανομές συγκρίνονται σημείο προς σημείο, και κριτήριο ελέγχου είναι η ποσοστιαία διαφορά δόσης των σημείων, το αποδεκτό μέγεθος της οποίας καθορίζεται από τον χρήστη. Με αυτό τον τρόπο προκύπτει ένας χάρτης με περιοχές που δηλώνουν την ταύτιση ή όχι των δόσεων στα πλαίσια της ποσοστιαίας διαφοράς που έχει οριστεί. Στην περίπτωση όπου οι διαφορές υπερβαίνουν το προκαθορισμένο άνω όριο τότε η περιοχή κρίνεται ως περιοχή μη ταύτισης των δύο κατανομών. Στις περιοχές όπου η βαθμίδα δόσης είναι μεγάλη τότε, μια μικρή μετατόπιση στην σχετική θέση των δύο κατανομών μπορεί να προκαλέσει μεγάλες διαφορές δόσης σε σημεία τα οποία είναι πάρα πολύ κοντά. Δηλαδή μεταξύ κατά τα άλλα ίδιων κατανομών προκύπτει μια μεγάλη διαφορά στην δόση όταν αυτή εξετάζεται σημείο προς σημείο και στην περίπτωση αυτή η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη. Επιπλέον, το τεστ αυτό δίνει διαφορετικά αποτελέσματα ανάλογα με το ποια από τις δύο κατανομές λαμβάνεται ως κατανομή αναφοράς.

6.3 ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΣΕ ΑΠΟΣΤΑΣΗ (DISTANCE TO AGREEMENT - DTA)

Στην προσπάθεια αντιμετώπισης του προβλήματος της εφαρμογής της DD στις περιοχές μεγάλης βαθμίδας δόσης, όπου το αποτέλεσμα του ελέγχου μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλή συμπεράσματα[16] εισάχθηκε μία νέα μέθοδος, η συμφωνία (δόσης) σε απόσταση, Distance To Agreement – DTA. Το αποτέλεσμα της μεθόδου εκφράζει την ελάχιστη απόσταση μεταξύ ενός συγκεκριμένου σημείου της πειραματικά προσδιορισμένης κατανομής και ενός σημείου του υπολογισμένου πλάνου με την ίδια δόση. Για κάθε σημείο αναφοράς ελέγχεται η υπολογισμένη κατανομή δόσης ώστε να βρεθεί το κοντινότερο σημείο με την ίδια δόση.

Ορίζεται λοιπόν από τον χρήστη μια συγκεκριμένη απόσταση (π.χ. 1.5mm) μέσα στην οποία θα πρέπει να αντιστοιχηθεί σημείο με την ίδια δόση. Με αυτή τη διαδικασία δημιουργείται ένας γεωμετρικός τόπος σημείων στο επίπεδο μέσα στο οποίο θα πρέπει να βρεθεί σημείο με την ίδια δόση. Τέλος, σχηματίζεται ένας χάρτης με τις περιοχές που έχουμε ασυμβατότητα δόσης μέσα στα όρια που ορίζεται η περιοχή ελέγχου.

Το DTA σε αντίθεση με το DD δεν είναι τόσο ευαίσθητο στις περιοχές με μεγάλη βαθμίδα δόσης όσο στη χαμηλή, οπότε έχει νόημα εφαρμογής μόνο σε ορισμένες περιοχές του πεδίου ακτινοβόλησης.

6.4 ΣΥΝΘΕΤΗ ΜΕΘΟΔΟΣ DD KAI DTA

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω αυτά τα δύο κριτήρια αλληλοσυμπληρώνονται, γι' αυτόν ακριβός τον λόγο μπορούν να συνδυαστούν κατά τη διαδικασία ελέγχου του πλάνου θεραπείας ώστε να παρέχουν μία πλήρη εικόνα για την τελική αξιολόγηση του πλάνου. Από τα αποτελέσματα μελέτης [20] μπορούν να καθοριστούν ξεχωριστά κριτήρια DD (π.χ. 3%) και DTA (π.χ. 3mm) όπου πρέπει να πληρείται τουλάχιστον ένα από τα δύο, ώστε η ταύτιση να είναι αποδεκτή σε σχέση με τα κριτήρια που έχει ορίσει ο χρήστης.

Στη μέθοδο αυτή ελέγχεται η υπολογισμένη δόση σε σχέση με την δόση που υπολογίζεται από την μετρητική διάταξη. Ακολουθείται μία μαθηματική ανάλυση όπου 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 επαναλαμβάνεται για όλα τα σημεία.

6.5 Δ EIKTH $\Sigma \gamma$ (γ -INDEX)

Το κριτήριο ελέγχου ενός πλάνου θεραπείας με τον δείκτη γ, ορίζει ένα κριτήριο αποδοχής που λαμβάνει υπόψιν ταυτόχρονα και το DD τεστ και το DTA τεστ. Λαμβάνοντας λοιπόν τα κριτήρια για το κάθε τεστ ξεχωριστά και συνδυάζοντας, λαμβάνουμε τελικά στο χώρο ένα ελλειψοειδές. Οι κύριοι άξονες του ελλειψοειδούς είναι: στον άξονα δ η απόσταση DD 2Δd_M, όπως προκύπτει από το DD, και ο δεύτερος άξονας ορίζεται από τη διάμετρο του κύκλου στο επίπεδο x,y όπως αυτός ορίζεται από το DTA τεστ. Η μαθηματική έκφραση της επιφάνειας του ελλειψοειδούς δίνεται από τον τύπο:

$$1 = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r)}{\Delta D_M^2}} \,(6)$$

όπου,

$$r(r_m, r) = |r - r_m|(7)$$

και, η διαφορά δόσης στο σημείο r_m:

$$\delta(r_m, r) = D(r) - D_m(r_m)(8)$$

Εάν οποιοδήποτε σημείο της υπολογιζόμενης δόσης ικανοποιεί την εξίσωση (1), τότε ο υπολογισμός θεωρείται επιτυχής στο σημείο r_m . Προσδιορίζοντας κριτήρια τόσο στον άξονα δ όσο και στο επίπεδο r_c - r_m , επιτρέπεται μία πιο γενική σύγκριση μεταξύ των δύο κατανομών, από ότι με τη σύνθετη αξιολόγηση. Η ποσότητα στο δεξιό μέλος της εξίσωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του δείκτη γ, σε κάθε σημείο του υπολογισμένου επιπέδου r_c - r_m σε σχέση με το μετρούμενο σημείο r_m ,

$$\gamma(r_m) = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} \forall \{r_c\}(9)$$

$$\Gamma(r_{m}, r_{c}) = \sqrt{\frac{r^{2}(r_{m}, r_{c})}{\Delta d_{M}^{2}}} + \frac{\delta^{2}(r_{m}, r_{c})}{\Delta D_{M}^{2}} (10)$$

με,

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m|(11)$$

και, η διαφορά της υπολογισμένης και της μετρούμενης διαφοράς της κατανομής της δόσης:

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m)(12)$$

Τα κριτήρια για την επιτυχία ή αποτυχία του τεστ είναι:

 $\gamma(r_m) \leq 1$, επιτυχία υπολογισμού

$\gamma(r_m) \ge 1$, αποτυχία υπολογισμού

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



Εικόνα 7 2D γεωμετρική αναπαράσταση της αξιολόγησης πλάνου θεραπείας με τη χρήση του γ-index.[47]



Εικόνα 8 Γεωμετρική αναπαράσταση της αξιολόγησης σημείου πλάνου θεραπείας με τη χρήση του γ-index[47]

7 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ 3D ΔΟΣΙΜΕΤΡΟΥ ΥΔΡΟΓΕΛΗΣ LCV- PLURONIC

7.1.1 Συστατικά δοσιμέτρου

Η επιλογή της σύστασης του πρωτότυπου 3D ραδιοχρωμικού δοσιμέτρου υδρογέλης LCV-Pluronic που παρασκευάστηκε στην παρούσα εργασία βασίστηκε σε πρόσφατη μελέτη και μία σειρά πειραμάτων που έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στα πειράματα αυτά ως πλέγμα υδρογέλης χρησιμοποιείται το 25% w/w Pluronic[®] F-127 (Sigma – Aldrich, BioReagent). Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν πέντε συστατικά, τα οποία αναλύονται στις επόμενες ενότητες, με συγκεντρώσεις που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Συστατικά	Pluronic	LCV	Triton X-100	TCAA	TCE
	F-127				
CAS-number	9003-11-6,	603-48-5	9002-93-1	76-03-9	79-01-6
	P2443				
Συγκέντρωση	25% w/w	4 mM	7 mM	17 mM	150 mM
Μοριακός	C7 H16 O4	$CH[C_6H_4N(CH_3)_2]_3$	$C_4H_{22}O(C_2H_4O)n$	CCl ₃ COOH	ClCH=CCl
Τύπος			(n=9-10)		

Πίνακας 2 Συστατικά σύνθεσης 3D δοσιμέτρου LCV-Pluronic [43].

7.1.1.1 Pluronic F-127 (Sigma- Aldrich, BioReagent)

Το F-127, Pluronic αποτελεί αμφιφιλικό, μη ιονικό τασιενεργό που δημιουργεί μικύλλια μεγέθους και σχήματος εξαρτώμενου από τη συγκέντρωση, τη θερμοκρασία, και το pH. Επιπλέον, λόγω της χημικής του φύσης, ανάλογα με τη συγκέντρωση F-127, ένα υδατικό διάλυμα μπορεί να παρασκευαστεί σε χαμηλές θερμοκρασίες και να περνά στη φάση πήγματος (τζελ) σε θερμοκρασίες περιβάλλοντος, επιτρέποντας έτσι την εύκολη παρασκευή δοσιμέτρων με εξαιρετική διαφάνεια. Στην παρούσα εργασία έγινε χρήση της συγκεκριμένης συγκέντρωσης υδατικού διαλύματος Pluronic F-127, 25 % w/w, για την επίτευξη ταχέως σχηματιζόμενου και ιδιαίτερης σταθερότητας πήγματος (τζελ) κατά την έκθεση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (>10 °C), το οποίο διατηρείται έως και τους 100 °C περίπου

Το τζελ με βάση το Pluronic 25 % w/v είναι σταθερό σε εύρος θερμοκρασίας ~ 20 – 85 °C (Εικόνα 12). Για υψηλότερες ή χαμηλότερες θερμοκρασίες των προαναφερθέντων, το τζελ μετατρέπεται σε διάλυμα. Η δυνατότητα παρασκευής τζελ Pluronic σε χαμηλές θερμοκρασίες είναι κατάλληλη για ευαίσθητες σε ακτινοβολία ενώσεις για τις οποίες οι υψηλές θερμοκρασίες μπορούν να αποφέρουν ανεπιθύμητες χημικές αλλαγές.



Εικόνα 9 Συμπεριφορά της ποσοστιαίας συγκέντρωσης του Pluronic συναρτήσει της θερμοκρασίας.[40]

Όπως φαίνεται και από το διάγραμμα της Εικόνας 12, η επιλογή του Pluronic 25% ως βάση προσφέρει μία σταθερότητα σε ένα ικανό εύρος θερμοκρασιών, αυτή η συμπεριφορά κάνει τις γέλες με βάση το Pluronic πιο εύκολες στην παρασκευή με χρήση ψύξης για τη διάλυση των συστατικών και παρέχει σταθερό διάλυμα σε μορφή τζελ σε θερμοκρασίες εύρους 11-56 °C.

7.1.1.2 Leucocrystal violet (LCV)

Όσον αφορά στην ακτινο-ευαίσθητη χημική ένωση που χρησιμοποιήθηκε, αυτή είναι η ιώδης χρωστική LCV (4,4',4''-Methylidynetris (N,N-dimethylaniline) Leucocrystal violet, Sigma Aldrich).

7.1.1.3 Tri-Chloro-Acetic Acid (TCAA)

Η χλωριωμένη χημική ένωση που χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα της εργασίας αυτής είναι το τριχλωροξικό οξύ (trichloroacetic acid, Sigma Aldrich,CAS76-03-9,T6399).

Είναι οργανική χημική ένωση που περιέχει άνθρακα, υδρογόνο, χλώριο και οξυγόνο με χημικό τύπο: CCl₃COOH. Το TCAA προάγει την ευαισθησία και την θραύση του χημικού δεσμού του αλογόνου κατά την ακτινοβόληση και οδηγεί στη λειτουργία ελεύθερων ριζών που συνεισφέρουν στην οξείδωση του πρωτονίου του μεθανυλυδενίου της λευκοχρωστικής και την μετατροπή του σε χρωστική.

7.1.1.4 Triton X-100

Η τασιενεργή ουσία Triton X-100 (Sigma Aldrich, CAS 9002-93-1, X100) είναι ένα μη ιονικό επιφανειοδραστικό το οποίο εξασφαλίζει τη διάλυση της χρωστικής στο πλέγμα της υδρογέλης και την σταθεροποίηση της σε αυτό, καθώς και την παραγωγή μικυλλίων.

7.1.1.5 Trichloroethanol (TCE)

Η αλογονούχος ένωση TCE (Trichloroethanol-Cas No.79-01-6, Sigma-Aldrich) βελτιώνει την ευαισθησία των δοσιμέτρων LCV με ζελατίνη, όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, αλλά και από πρόσφατα πειράματα. Είναι μια οργανική ένωση που περιέχει άνθρακα, υδρογόνο και χλώριο με μοριακό τύπο C₂H₃Cl.

7.1.2 Παρασκευή τζελ Pluronic-LCV

Το 3D ραδιοχρωμικό δοσίμετρο παρασκευάστηκε χρησιμοποιώντας Pluronic F-127 25% w/w ως μήτρα και χρωστική LCV (M=373.53gr mol⁻¹).

Αρχικά το Pluronic αναμίχθηκε με δις αποσταγμένο νερό (Diamond, pH=5-7, με μέγιστη αγωγιμότητα <1µ/cm). Συγκεκριμένα, προστέθηκε σκόνη Pluronic σε ποτήρι ζέσεως, το οποίο περιείχε το δις αποσταγμένο νερό, χωρίς ανάδευση, για την αποφυγή δημιουργίας αφρού. Το μίγμα παρέμεινε στο ψυγείο για περίπου 72 ώρες (θ=4°C), αφού είχε καλυφθεί πρωτίστως με παραφίλμ. Η τελική συγκέντρωση του Pluronic στα διαλύματα ήταν 25% w/w. Η συγκέντρωση αυτή του Pluronic σχηματίζει γέλη σε θερμοκρασία δωματίου υψηλότερη των 20 °C.



Εικόνα 10 Ανάμειξη Pluronic F127 με αποσταγμένο νερό.

Στη συνέχεια παρασκευάστηκε το διάλυμα της χρωστικής, ακολουθώντας τα εξής βήματα:

 Προστέθηκε TCAA (Trichloroacetic acid, Sigma Aldrich, CAS 76-03-9, T6399) σε δις αποσταγμένο νερό σε θερμοκρασία δωματίου, το οποίο αναδεύτηκε με τη βοήθεια ενός μαγνήτη που τοποθετήθηκε στο φιαλίδιο.

2)Στο διάλυμα του βήματος (1) προστέθηκε TX-100 (Triton X-100, Sigma Aldrich, CAS 9002-93-1, X100) και αναδεύτηκε για περίπου 10 min.

3)Το διάλυμα του βήματος (2) καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο και προστέθηκε σε αυτό LCV (4,4',4''-Methylidynetris(N,N-dimethylaniline) Leucocrystal violet, Sigma Aldrich). Το διάλυμα, στη συνέχεια, αναδεύτηκε για ~15 min.

4)Τέλος, στο διάλυμα του βήματος (3) προστέθηκε το TCE, το οποίο με βάση τη βιβλιογραφία έδειξε να είναι αποτελεσματικός σταθεροποιητής των δοσιμέτρων LCV – ζελατίνης και να προάγει την ευαισθησία, το TCE αναδεύτηκε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

Στη συνέχεια, το διάλυμα της χρωστικής παρέμεινε στο ψυγείο για περίπου 30 λεπτά, έτσι ώστε κατά την ανάμιξή του με το Pluronic να βρίσκονται σε παρόμοια θερμοκρασία (4 °C). Το τελικό διάλυμα μεταφέρθηκε σε δοχείο ειδικά κατασκευασμένο, ώστε να προσαρτάται σε αντίστοιχη διαθέσιμη διάταξη 3D οπτικής τομογραφίας. Το δοχείο είχε διαστάσεις: ύψος (δίχως λαιμό) ίσο με 10 cm, διάμετρος (με τοιχώματα) ίση με 7.25 cm και πάχος τοιχώματος ίσο με 0.2 cm Το τελικό διάλυμα πήρε τη μορφή τζελ μέσα σε λίγα λεπτά. Το δοχείο τυλίχτηκε με αλουμινόχαρτο και το μίγμα του τζελ αφέθηκε να σταθεροποιηθεί περίπου 6 – 7 ώρες. Η ποσότητα του δοσιμέτρου που παρασκευάστηκε ήταν τόση ώστε όλος ο όγκος του δοχείου να καλυφθεί, πέραν του λαιμού του, ο οποίος δεν μπορεί να σαρωθεί λόγω κατασκευαστικού περιορισμού της 3D διάταξης οπτικής τομογραφίας. Το τελικό διάλυμα έχει όγκο 450ml και προσφέρει 10 cm διαθέσιμο βάθος για μετρήσεις.



Εικόνα 11 (α) παρασκευή διαλύματος TCAA (b) παρασκευή διαλύματος TX-100 (c) παρασκευή διαλύματος LCV.



Εικόνα 12(α) Μετάγγιση του τζελ στο κατάλληλο δοχείο για 3D δοσιμετρία (b) το 3D δοσίμετρο LCV Pluronic F127,σε κατάλληλο δοχείο για 3D δοσιμετρία.

Οι συγκεντρώσεις των συστατικών του δοσιμέτρου τζελ που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία διαμορφώθηκαν βάσει προηγούμενων πειραμάτων, τα οποία έδειξαν ότι η προσθήκη του TCE σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις του LCV αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [29][32].

7.2 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΟCT

Για τη διεξαγωγή του πειράματος χρησιμοποιήθηκε το σύστημα τρισδιάστατης οπτικής τομογραφίας Vista 10/15 (Vista TM), η διάταξη του ΟCT βρίσκεται στον εργαστηριακό χώρο τοποθετημένη σε σταθερή επιφάνεια, χωρίς να επηρεάζεται από πηγές που μπορεί να μεταβάλλουν την θερμοκρασία ή την υγρασία. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 14 αποτελείται από σκοτεινό φωτοστεγανό κάλυμμα, στο εσωτερικό του οποίου βρίσκεται κάμερα CCD για την καταγραφή, μία πηγή LED σε δύο διαφορετικά μήκη κύματος, τα οποία ρυθμίζονται από διακόπτη και ένα κενό γώρο για την υποδογή της δεξαμενής, στο εσωτερικό της οποίας θα τοποθετηθεί το δοσίμετρο τζελ. Τα τοιχώματα της δεξαμενής είναι κατασκευασμένα από μαύρο ακρυλικό, άθραυστο γυαλί αντανακλαστικής επίστρωσης στο εσωτερικό και εξωτερικό μέρος τους. Στο εσωτερικό του συστήματος υπάρχει ειδικός μηγανισμός για την τοποθέτηση και την περιστροφή του δείγματος, στην προκειμένη περίπτωση του δοχείου τζελ δοσιμέτρου. Ο μηχανισμός αυτός αποτελείται από ρότορα, ο βραγίονας του οποίου είναι συνδεδεμένος με το καπάκι της συσκευής, από το οποίο εισέρχεται και εξέρχεται η δεξαμενή, και από περιστρεφόμενη βάση με μηγανισμό στερέωσης για να μπορεί να προσδεθεί το δοχείο με το τζελ. Εικόνα 16.



Εικόνα 13 Τα μέρη συστήματος τρισδιάστατης οπτικής τομογραφίας και του εξοπλισμού για τη βαθμονόμηση του συστήματος και τη χρήση του στις μετρήσεις τρισδιάστατης χημικής δοσιμετρίας.

Τα βήματα για την προετοιμασία του συστήματος αναλύονται στις επόμενες ενότητες.

7.3 Προετοιμασία κατάλληλου υγρού δεξαμενής (Refractive Index Matching Liquid)

Για την διεξαγωγή του πειράματος απαιτείται κατάλληλο υγρό πλήρωσης της δεξαμενής, ο δείκτης διάθλασης του οποίου θα πρέπει να ταυτίζεται με το δείκτη διάθλασης του πρωτότυπου δοσιμέτρου LCV-Pluronic. Η προετοιμασία του υγρού συνίσταται να πραγματοποιείται μια ημέρα πριν την παρασκευή του τζελ δοσιμέτρου. Αρχικά, όλα τα τοιχώματα της δεξαμενής καθαρίζονται με δις αποσταγμένο νερό, και αφού φυλάσσεται σε κλειστό χώρο καθαρίζεται με ειδικό ύφασμα για πιθανά υπολείμματα από σταγονίδια νερού ή πιθανή σκόνη, ώστε να αποφευχθούν ψευδοσήματα απεικόνισης. Το υγρό της δεξαμενής αποτελείται από νερό και προπυλενογλυκόλη (PG), σε αναλογία 32% και 68% αντίστοιχα [207] για να ταυτιστεί ο δείκτης διάθλασης με αυτόν του δοσιμέτρου. Προς επιβεβαίωση πραγματοποιήθηκε μέτρηση του δείκτη διάθλασης του υγρού με ρεφρακτόμετρο, και βρέθηκε ίσος με $RI_{\delta}=1.3723$ (18 °C). Η τιμή αυτή συμφωνεί εξαιρετικά με το δείκτη διάθλασης του δοσιμέτρου, η τιμή του οποίου είναι ίση με $RI_{gel}=1.369$ (17.5 °C). Για να είναι ακριβής η σάρωση και να εξαλειφθούν όσο είναι εφικτό ψευδοσήματα, είναι απαραίτητη η

παραμονή του υγρού μέσα στη δεξαμενή του σαρωτή τουλάχιστον μία μέρα πριν τη σάρωση, έτσι ώστε πιθανά αιωρούμενα στερεά να κατακαθίσουν στον πυθμένα και πιθανές φυσαλίδες να συγκεντρωθούν στην επιφάνεια ή στα τοιχώματα όπου εύκολα μπορούν να απομακρυνθούν. Τέλος, με τη χρήση φυσητήρα απομακρύνεται από την κάμερα και την πηγή πιθανή σκόνη, ώστε να αποφευχθούν ψευδοσήματα από τις τελικές εικόνες.

7.3.1 Προετοιμασία σάρωσης

Για τη σάρωση του δοσιμέτρου πριν την ακτινοβόληση, προηγείται προθέρμανση της λάμπας LED και γεωμετρική βαθμονόμηση του συστήματος OCT. Η δέσμη LED που επιλέχθηκε είναι 589nm, γιατί αυτή η τιμή αντιστοιχεί στη μέγιστη απορρόφηση του δοσιμέτρου LCV- Pluronic, και η πηγή ενεργοποιήθηκε για προθέρμανση της δέσμης περίπου 7 ώρες πριν την σάρωση του δοσιμέτρου, χωρίς την δεξαμενή στο εσωτερικό, για την αποφυγή υπερθέρμανσης του υγρού η οποία μπορεί να επιφέρει μεταβολή στον δ.δ. του. Όταν η δέσμη σταθεροποιήθηκε και αμέσως πριν τη σάρωση του δοσιμέτρου, η δεξαμενή με το υγρό τοποθετήθηκε εντός του συστήματος ΟCT και πραγματοποιήθηκε γεωμετρική βαθμονόμηση αυτού, καθώς ο δ.δ. του υγρού της δεξαμενής αποτελεί παράγοντα εξάρτησης των παραμέτρων βαθμονόμησης του συστήματος και πρέπει να συνυπολογιστεί. Η βαθμονόμηση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια πλέγματος βαθμονόμησης και οι παράμετροι βαθμονόμησης εισήχθησαν στο πρόγραμμα VistaScan του σαρωτή ώστε η ανακατασκευή να παράγει ορθό σετ 3D δεδομένων. Ύστερα από την διαδικασία αυτή, τοποθετείται η δεξαμενή με το υγρό εντός του συστήματος OCT, ο σαρωτής και η κάμερα δεν μετακινήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των πειραμάτων οπότε δεν υπήρξε ανάγκη ελέγχου μετατόπισης του άξονα περιστροφής (Axis of rotation offset, AOR) σε σταθερή τιμή AOR=3. Είναι αναμενόμενη η ύπαρξη φυσαλίδων στα τοιγώματα της δεξαμενής οι οποίες αφαιρέθηκαν με τη γρήση ειδικού εργαλείου.



Εικόνα 14 (a) σύστημα οπτικής τομογραφίας OCT (Vista/15) με το καπάκι του χώρου υποδοχής του δοσιμέτρου ανοιχτό (b) το 3D δοσίμετρο τοποθετημένο στο μηχανισμό επαφής που συνδέεται με τον ρότορα του συστήματος.

(b)





Εικόνα 15 (a)δεξαμενή του συστήματους OCT με τοποθετημένο κατάλληλο υγρό στο εδωτερικό της (Refractive Index Matching Liquid) (b) απομάκρυνση φυσαλίδων από το υγρό και τα τοιχώματα της δεξαμενής.

7.3.2 Σάρωση πριν την ακτινοβόληση

Με σκοπό την ακριβή επανατοποθέτηση του δοσιμέτρου με το μηχανισμό στερέωσης του ρότορα, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί σάρωση του δοσιμέτρου πριν την ακτινοβόληση, κατά την οποία σημειώθηκαν τα σημεία επαφής του δοσιμέτρου με το μηχανισμό στερέωσης ώστε να γίνει ακριβής τοποθέτηση της θέσης του και μετά την ακτινοβόληση. Για να ξεκινήσει η διαδικασία της σάρωσης αφαιρέθηκε το κάλυμμα από αλουμινόχαρτο του δοχείου του δοσιμέτρου LCV-Pluronic σε σκιερό περιβάλλον και το δοσίμετρο τοποθετήθηκε στη βάση περιστροφής, βυθίστηκε αργά για την αποφυγή νέων φυσαλίδων, και τοποθετήθηκε υπό γωνία στο εσωτερικό της δεξαμενής μέσω πρόσδεσης της βάσης στο βραχίονα του ρότορα. Με την παραπάνω διαδικασία τοποθέτησης εξασφαλίζεται η τοποθέτηση του δείγματος στη σωστή θέση πριν και μετά την ακτινοβόληση. Με την βοήθεια προεπισκόπησης του VistaScan ελέγχεται η ύπαρξη φυσαλίδων στα τοιχώματα αλλά και στην επιφάνεια του υγρού, μέσω του ελέγχου "Bubble Check" του VistaScan. Η σάρωση του δοσιμέτρου πραγματοποιήθηκε με κλειστά φώτα για μείωση εισροής ανεπιθύμητου φωτός και μετρήθηκαν οι θερμοκρασίες, με θερμοκρασία δοσιμέτρου ($T_{\delta} = 19$ °C), θερμοκρασία εργαστηρίου ($T_{lab} = 24$ °C) και θερμοκρασία δεξαμενής ($T_{tank} = 24.1$ °C). Πραγματοποιήθηκαν 512 προβολές στις 360°, δηλαδή ανά 0.7° λαμβάνεται μία προβολή (εικόνα) και αποθηκεύεται. Τέλος, λαμβάνεται και μία εικόνα με σβηστή την πηγή 'dark image' για να καταγραφεί το υπόβαθρο φωτός, το οποίο αφαιρείται απ' όλες τις προβολές σαν μία σταθερά, με σκοπό την εξάλειψη τυχόν ανεπιθύμητου φωτός (ως υπόβαθρο φωτός που επηρέασε όλες τις προβολές). Η διαδικασία της σάρωσης πριν την ακτινοβόληση διήρκησε 10 λεπτά.

Μετά την ολοκλήρωση της σάρωσης το δοσίμετρο αφαιρέθηκε από το δοχείο και πραγματοποιήθηκε επισήμανση του δοσιμέτρου με ανεξίτηλο μαρκαδόρο σε 4 διαφορετικά σημεία, με το πρώτο σημείο να τοποθετείται 4.1 cm από τον πυθμένα (με σφάλμα ανάγνωσης του υποδεκάμετρου που χρησιμοποιήθηκε ίσο με 0.1cm), τα σημεία τοποθετήθηκαν για λόγους ευθυγράμμισης της εικόνας. Η κουκκίδα σχεδιάστηκε όσο το δυνατόν μικρότερη, για τον περιορισμό του επαγόμενου ψευδοσήματος. Πάνω από τις κουκκίδες τοποθετήθηκαν προσεκτικά οι ιχνηθέτες φέροντες ακτινοσκιερό σφαιρίδιο (ball bearing markers ή BBs), με προσπάθεια ταύτισης του κέντρου τους με την κουκίδα. Με αυτή τη διαδικασία η κουκίδα είναι ορατή στις εικόνες OCT ενώ οι BBs είναι ορατοί στις εικόνες CT επιτρέποντας έτσι την ευθυγράμμιση των αντίστοιχων εικόνων.

7.4 ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ ΔΟΣΙΜΕΤΡΟΥ ΥΔΡΟΓΕΛΗΣ ΣΤΟ ΟΜΟΙΩΜΑ (PHANTOM)

Στην παρούσα εργασία για να πραγματοποιηθεί μία end-to-end δοκιμή ποιοτικού ελέγχου στην στρεοτακτική ακτινοχειρουργική εγκεφάλου (SRS) με την χρήση πρότυπου χημικού δοσιμέτρου χρησιμοποιήθηκε για την ακτινοβόληση του δοσιμέτρου, ένα τρισδιάστατο ομοίωμα, μέσα στο οποίο εισήχθη το δοσίμετρο. Το ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο ασθενούς αποτελεί πιστή αναπαράσταση ανθρώπινου κρανίου. Για την κατασκευή του εκτυπωμένου τρισδιάστατου ομοιώματος χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη το ασβέστιο, που βέβαια το κάνει πολύ εύθραυστο και χαμηλής πυκνότητας με αποτέλεσμα να καλύπτεται με δύο στρώσεις εποξειδικού διεισδυτικού ώστε να έχει αυξημένη μηχανική ακεραιότητα, με αποτέλεσμα και την

αύξηση της φυσικής πυκνότητας (και HUs). Όπως φαίνεται και στο παρακάτω πίνακα(πίνακας 3) το εκτυπωμένο οστό είναι αριθμητικά κοντά σε αυτό που συναντάμε σε έναν ασθενή. Το ομοίωμα πληρούται με νερό,το πυκνότητας κοντά στο 1g/cm³, που προσιδιάζει στην πυκνότητα εγκεφάλου, εκτός από περιοχές του ομοιώματος που εσκεμμένα φέρουν αέρα, όπως τα ιγμόρεια. Το δοσίμετρο τοποθετήθηκε σε ειδική εγκοπή που φράσσεται με καπάκι και το ομοίωμα με το δοσίμετρο στο εσωτερικό του τοποθετήθηκε σε κλειστό κουτί για την ασφαλή μεταφορά του στο χώρο ακτινοβόλησης.



(a)

(b)





(d)

(e)

Εικόνα 16 (a)(b) το ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία (c)τα εσωτερικά οστά του ομοιώματος (οπές ιγμορίων) (d)το δοσίμετρο με τους ιχνηθέτες τοποθετημένους σε 4 σημεία (e) ομοίωμα γεμισμένο με νερό βρύσης.

Πίνακας 3 μέση και τυπική απόκλιση των HUs και αντίστοιχες τιμές φυσικής πυκνότητας όπως ορίστηκαν εντός των ορισμένων ROIs στις σαρώσεις του ασθενή και του ομοιώματος για διάφορες ανατομικές περιοχές. Οι διαφορές των ποσοστών

CT Hounsfield Units (HU)				Physical density (g·cm ³)	
Anatomical	Patient	Phantom	Patient	Phantom	Density
region					difference(%)
Central	27.57±19.32	7.83±6.61	1.038±0.02	1.017 ± 0.007	-1.97
brain					
Skull	996.28±167.23	986.04±25.69	1.716±0.12	1.709±0.018	-0.43
Sinuses	926.35±10.08	35.12±7.23	0.050±0.01	1.045±0.007	1981.22
Brainsterm	58.62±15.23	44.65±17.11	1.070±0.016	1.055±0.018	-1.35
Upper jaw	933.58±227.65	1002±76.53	1.671±0.163	1.721±0.055	2.96

πυκνότητας μεταξύ των ανατομικών περιοχων μεταξύ του ασθενή και του ομοιώματος παρουσιάζονται για να βοηθήσουν τη σύγκριση.

7.5 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ύστερα από την τοποθέτηση του δοσιμέτρου στο ανθρωπομορφικό ομοίωμα κεφαλής, το τελευταίο υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία. Στο ομοίωμα τοποθετήθηκε το πλαίσιο κεφαλής (frame) και υποβλήθηκε σε απεικόνιση εγκεφάλου η οποία πραγματοποιήθηκε με αξονική τομογραφία (CT), 120 kV. Η επιλογή του αξονικού έγινε βάσει πρωτοκόλλου στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας Gamma Knife, καθώς η λήψη εικόνων είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό θεραπείας.



Εικόνα 17 Πλαίσιο κεφαλής τοποθετημένο στο ομοίωμα.

7.6 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (TPS)

Μετά την ολοκλήρωση της απεικόνισης, λήφθηκαν οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας και εισήχθησαν στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Gamma Plan

v.11.1.1. Συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία σχεδιάστηκαν 5 shots, εκ των οποίων τα δύο είναι προς τη κεφαλή και τα δύο προς τα άκρα με κατευθυντήρα των 4mm και ένα στο κέντρο με κατευθυντήρα 16mm, για χορήγηση δόσης 20 Gy στο καθένα (10 Gy στην 50%). Οι εικόνες εξήχθησαν σε διαμόρφωση Dicom και χρησιμοποιήθηκε και το RT dose από το Gamma Plan.

7.7 ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ ΤΟΥ ΟΜΟΙΩΜΑΤΟΣ

Έπειτα από την ολοκλήρωση του σχεδιασμού θεραπείας το ομοίωμα μαζί με το πλαίσιο κεφαλής μεταφέρθηκε στο δωμάτιο που βρίσκεται ο εξοπλισμός του Gamma Knife για ακτινοβόληση. Η ακτινοβόληση πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο Υγεία από σύστημα ακτινοχειρουργικής εγκεφάλου της εταιρίας Elekta.

7.8 ΣΑΡΩΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ

Το ομοίωμα μαζί με το τζελ δοσίμετρο μεταφέρθηκαν στο εργαστήριο. Αφού το δοσίμετρο αφαιρέθηκε από το ομοίωμα και απομακρύνθηκαν τα BBs πραγματοποιήθηκε σάρωση στον ΟCT περίπου 20 ώρες μετά την ακτινοβόληση. Οι παράμετροι της σάρωσης παρέμειναν ίδιες όπως και πριν την ακτινοβόληση.



Εικόνα 18 Το χημικό 3D δοσίμετρο 20h μετά την ακτινοβόληση.

7.9 ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΙΚΟΝΩΝ

Πραγματοποιήθηκε τρισδιάστατη ανακατασκευή υψηλής ποιότητας μέσω μεθόδου οπισθοπροβολής, με τη χρήση του λογισμικού 'Vista 3D reconstruction'. Συγκεκριμένα η κάθε 2D προβολή από τα δύο σετ δεδομένων σάρωσης πριν και μετά την

ακτινοβόληση, διορθώθηκε ως προς το ανεπιθύμητο φως της αντίστοιχης «σκοτεινής εικόνας» (dark image) που λήφθηκε από το κάθε σετ, και στη συνέχεια μέσω αφαίρεσης των διορθωμένων αρχικών δεδομένων από αντίστοιχα μετά την ακτινοβόληση προέκυψε ένας τρισδιάστατος χάρτης της μεταβολής της εξασθένησης $S=\Delta\mu$ σε μονάδες cm⁻¹. Η μετατροπή αυτή επιτυγχάνει την απαλοιφή συστηματικών ατελειών και ανομοιογενειών και το τελικό σήμα που προκύπτει από τη μετρούμενη μεταβολή της οπτικής πυκνότητας Δ OD η οποία ταυτίζεται με τη μεταβολή της απορρόφησης και δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\Delta OD = OD_{post} - OD_{pre} = \log_{10} \left(\frac{I_{pre} - I_{pre,stray}}{I_{post} - I_{post,stray}} \right) = \log_{10} \left(\frac{e^{-\mu_{pre} \cdot d}}{e^{-\mu_{post} \cdot d}} \right) (13)$$

Σύμφωνα με την παραπάνω σχέση το σήμα S του τρισδιάστατου χάρτη προκύπτει από μετρήσεις ΔΟD ως εξής:

$$S = \Delta \mu = \mu_{post} - \mu_{pre} = \ln(10) \cdot \Delta OD/d(14)$$

όπου d: το πάχος voxel καταγραφής. Τέλος από ανακατασκευή εικόνας υψηλής ποιότητας προκύπτει τρισδιάστατη πληροφορία σήματος όπου κάθε voxel έχει μέγεθος 0.5 x 0.5 x 0.5 mm³. Τα δεδομένα αυτά μαζί με την πληροφορία χαρακτηριστικών ανακατασκευής εξάγονται από το πρόγραμμα 'Vista 3D reconstruction' σε διαμόρφωση .vff (Visualization Vile Format).

8 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Έγινε ανάγνωση του .vff αρχείου με τη χρήση κώδικα Matlab, διαχωρίστηκαν τα ανακατασκευασμένα 3D δεδομένα σήματος από την πληροφορία παραμέτρων ανακατασκευής και πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή εισαγωγή αυτών στο λογισμικό Matlab για επιπλέον ανάλυση, όπως αναφέρεται στα ακόλουθα βήματα:

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της ανακατασκευασμένης εικόνας από τον αξονικό τομογράφο (CT) που ήταν σε μορφή αρχείου dicom με αυτής του OCT. Συγκεκριμένα με τη χρήση κώδικα, βρέθηκαν οι θέσεις των 4 κουκίδων που είχαν τοποθετηθεί περιμετρικά του μπουκαλιού με ανεξίτηλο μαρκαδόρο, και αφού προσδιορίστηκε η θέση σε pixels των κέντρων τους εκφράστηκε σε σύστημα συνταταγμένων (x,y,z). Αντίστοιχα, από τα αρχεία dicom βρέθηκαν οι θέσεις τους στο σύστημα συντεταγμένων που ορίζει το αρχεία αυτό και δίνεται στο header του και σημειώθηκαν οι αντίστοιχες συντεταγμένες (x', y', z'). Μέσω του γεωμετρικού συμπαγούς μετασχηματισμού, βάσει της αντιστοίχισης των συντεταγμένων των 4 σημείων από τις εικόνες του OCT και dicom CT δημιουργήθηκε ένας πίνακας μετασχηματισμού, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για την προβολή των συντεταγμένων του dicom CT. Ο πίνακας μετασχηματισμού που χρησιμοποιήθηκε για να πραγματοποιηθεί η προβολή αυτή παρουσιάζεται παρακάτω.

$$T = \begin{pmatrix} -0.5188725 & 0.85474854 & -0.0132769 & -17.772944 \\ -0.8545505 & -0.5190393 & -0.0184823 & -80.13973 \\ -0.0226889 & -0.5190393 & -0.0184823 & -80.13973 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} (15)$$

 Στη συνέχεια έγινε χωρική σύγκριση με την χρήση του πίνακα μετασχηματισμού που υπολογίστηκε για την εύρεση των κέντρων των shots στον OCT με τα κέντρα των shots στο RTdose τα οποία συγκρίθηκαν μεταξύ τους μέσω της υπολογιζόμενης ευκλείδειας απόστασης όπως φαίνεται στον πίνακα.

Shot#	Θέση ΟCΤ		Θέση RTdose		Ευκλείδεια		
							απόσταση
	x	У	Z	х	У	Z	Δr
1	80.1194	57.6938	88.7761	-10.4231	-180.2549	957.0816	0.79457726
2	45.2595	77.965	82.6761	24.7153	-160.5049	951.6844	0.57087898
3	61.4625	64.264	64.9911	4.782	-166.9076	933.6716	0.51621544
4	65.2286	78.0845	43.417	14.8269	-176.6111	912.1119	0.6686967
5	60.7286	46.5845	32.417	-9.6731	-156.1111	901.6119	0.82078086

Πίνακας 4 Θέση για κάθε shot (x,y,z) στον OCT και RTdoose, και η αντίστοιχη ευκλείδια απόσταση των σημείων.



Εικόνα 19 (α),(β)Ταύτιση των σημείων που ορίζουν τα όρια το δοχείου του δοσιμέτρου και των σημείων στόχων στον optical CT και στον CT αντίστοιχα.

Για τη δοσιμετρική σύγκριση με τη χρήση κώδικα Matlab βρέθηκαν τα προφίλ δόσης για κάθε shot για διαφορετικές τομές, κάποια από τα οποία δίνονται ενδεικτικά παρακάτω. Από τα προφίλ αυτά υπολογίστηκαν με γραμμική παρεμβολή τα FWHM για κάθε shot και στις τρεις διαστάσεις (x,y,z) και για το TPS και για το gel, όπου όπως φαίνεται και στον πίνακα 4, στο gel είναι λίγο συστηματικά μεγαλύτερα. Ακολουθούν εικόνες από τα προφίλ δόσης και ισοδοσιακές που υπολογίστηκαν.



Εικόνα 20 Προφίλ δόση για τον 1° στόχο (a) ως προς τον οριζόντιο άξονα (x axis) (b) ως προν τον κάθετο άξονα (y-axis) (c) ως προς τον διαγώνιο άξονα (d) ισοδοσιακή καμπύλη για τον 1° στόχο.





Εικόνα 21 Προφίλ δόση για τον 2° στόχο (a) ως προς τον οριζόντιο άξονα (x axis) (b) ως προν τον κάθετο άξονα (y-axis) (c) ως προς τον διαγώνιο άξονα (d) ισοδοσιακή καμπύλη για τον 2° στόχο.



Εικόνα 22 Προφίλ δόση για τον 3° στόχο (a) ως προς τον οριζόντιο άξονα (x axis) (b) ως προν τον κάθετο άξονα (y-axis) (c) ως προς τον διαγώνιο άξονα (d) ισοδοσιακή καμπύλη για τον 3° στόχο.



Εικόνα 23 Προφίλ δόση για τον 4° στόχο (a) ως προς τον οριζόντιο άξονα (x axis) (b) ως προν τον κάθετο άξονα (y-axis) (c) ως προς τον διαγώνιο άξονα (d) ισοδοσιακή καμπύλη για τον 4° στόχο.



Εικόνα 24 Προφίλ δόση για τον 5° στόχο (a) ως προς τον οριζόντιο άξονα (x axis) (b) ως προν τον κάθετο άξονα (y-axis) (b) ως προς τον διαγώνιο άξονα (d) ισοδοσιακή καμπύλη για τον 5° στόχο.

shot #	FWHM_TPS (x-axis)	FWHM_gel (x-axis)
1	6.16	7.00
2	6.2	7.05
3	10.3	12.5
4	6.9	6.29
5	6.3	6.94

Πίνακας 5 FWHM για κάθε shot στον άξονα x
shot#	FWHM_TPS (y-axis)	FWHM_gel (y-axis)
1	5.93	6.92
2	6.11	7.21
3	10.89	12.76
4	6.08	6.82
5	6.09	6.77

Πίνακας 6 FWHM για κάθε shot στον άξονα y.

Τέλος για επαλήθευση της δόσης, επιλέχθηκε το τεστ που υποβάλλονται οι εικόνες (DT, DTA, γ – index). Έγινε επιλογή του δείκτη επιτυχίας γ index χρησιμοποιώντας ως κριτήρια αποδοχής 3% στη δόση (DD) και 1.5mm ,2mm στην απόσταση (DTA)



Εικόνα 25 γ ανάλυση για το shot 3 και 5 (3% / 1.5mm)

	Global GI	Loca	Local GI passing rate		
Shot #	3% / 2mm	3% / 1.5mm	3% / 2	lmm	3% / 1.5mm
1	100%	92.6%	97.8	3%	80.1%
2	100%	95.5%	79.6	6%	56%
3	89.4%	70.8%	66.3	%	41.8%
4	100%	95%	86.5	%	73.8%
5	100%	99.9%	98.1	%	93.9%

TT/		A 7 /		10
Πινακας	1	Αποτελεσ	ματα ν	αναλυσης.

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 7 οπού συνοψίζεται η 3D global και local ανάλυσηγ,οπού φαίνονται για κάθε στόχο τα ποσοστά 3% / 2mm και 3% / 1.5 mm που περνάει η global γ (καθολική) είναι >90% εκτός από το στόχο 3, ο οποίος εμφανίζει και τη μεγαλύτερη τιμή FWHM, και αποτελεί και τον στόχο με τη μεγαλύτερη διάμετρο.

9 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πρότυπο τρισδιάστατο σύστημα χημικής δοσιμετρίας με τη χρήση 3D δοσιμέτρου LCV-Pluronic και 3D συστήματος οπτικής τομογραφίας με σαρωτή κωνικής δέσμης, που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία εμφανίζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Φαίνεται ικανό να πραγματοποιήσει end-to-end έλεγχο στη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (SRS).

Αναλυτικότερα, το σύστημα αυτό εμφανίζει χωρικές διαφορές κάτω από 1mm, με περίπου 1 pixel διαφορά στον αξονικό, δηλαδή είναι ικανό να αναδείξει χωρική ακρίβεια ακόμα και στο 1 pixel. Συγκεκριμένα, με την αξιολόγηση των κέντρων των shots σε 3D, η χωρική αβεβαιότητα που εκτιμάται είναι στα 0,8mm.

Τα χαρακτηριστικά της απόκρισης δόσης για τη συγκεκριμένη σύνθεση και τον oCT scanner είναι: (i) επαρκής ευαισθησία μέτρησης σχετικής δόσης >10%, (ii) δεν παρατηρείται κορεσμός, (iii) άριστο ποσοστό σήματος-θορύβου με (iv) κατάλληλη SRS χωρική ανάλυση 0,5mm

Όσον αφορά τις δοσιμετρικές διαφορές, από τη διεξαγωγή των προφίλ δόσης υπολογίστηκαν τα FWHM για κάθε shot και παρατηρήθηκε ότι ήταν πιο ανοιχτά στα πειραματικά αποτελέσματα σε σχέση με τα αποτελέσματα του σχεδιασμού θεραπείας (TPS). Μεγαλύτερη διαφορά εμφανίστηκε στο shot από τον collimator 16mm, όπου η διαφορά σημειώθηκε μεγαλύτερη από 1.5 mm ,σε σχέση με τα υπόλοιπα 4 shots, για τα οποία χρησιμοποιήθηκε collimator 4mm , οπού εκεί το FWHM ήταν μικρότερο από 1.5mm. Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται στη διάχυση της χρωστικής, η οποία μπορεί να έγινε εντονότερη λόγω καθυστέρησης της σάρωσης μετά την ακτινοβόληση, για πρακτικούς λόγους. Το πόρισμα αυτό απορρέει και από τη διαφορά που εμφανίζουν τα shots, αφού αναμένεται να υπάρχει μεγαλύτερη διάχυση στον collimator των 16mm, λόγω μεγαλύτερης διάστασης γεγονός που επηρεάζει τη συγκέντρωση της χρωστικής και την κάνει μεγαλύτερη.



Εικόνα 26(a) δοσίμετρο αμέσως μετά την ακτινοβόληση (b) δοσίμετρο 50h μετά οπού παρατηρείται διάχυση.[43]

Οι διαφορές που εντοπίζονται μπορεί να οφείλονται σε διάφορες παραμέτρους.

Αρχικά αβεβαιότητες υπάρχουν στη χωρική ευθυγράμμιση των εικόνων, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν κουκίδες με τη χρήση μαρκαδόρου, τα κέντρα των οποίων βρέθηκε να απέχουν 7mm. Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται σε σφάλμα κατά την τοποθέτηση της κουκίδας αλλά και του ιχνηθέτη που φέρεται από πάνω, λόγω του ότι μπορεί να μην έγινε ακριβής ταύτιση της σφαίρας που διαθέτει με την αντίστοιχη κουκίδα κατά την τοπόθετηση του στο εργαστήριο Ωστόσο, αβεβαιότητες προκύπτουν και από το σύστημα οπτικής τομογραφίας (OCT), συγκεκριμένα στη Led λάμπα του συστήματος, όσον αφορά τη σταθερότητα της κατά τη διάρκεια της σάρωσης, αλλά και την πιθανή ύπαρξη σκόνης στην επιφάνεια της.[48]Τέλος, οι διαφορές μπορεί να οφειλονται και σε αβεβαιότητες στη χημική σύσταση του δοσιμέτρου, συγκεκριμένα στην ομοιογένεια που φέρει η σύσταση αλλά και σε σφάλματα κατά την διαδικασία παρασκευής της.

Η εξεταζόμενη σύνθεση και μεθοδολογία δείχνει ευοίωνα χαρακτηριστικά για τον ποιοτικό έλεγχο των εφαρμογών SRS, δεδομένου ότι η διάχυση σήματος περιορίζεται, πιθανώς ελαχιστοποιώντας το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβόλησης και της σάρωσης με τον oCT

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] AAPM REPORT NO.54, Stereotactic Radiosurgery, Report of Task Group 42, Radiation Therapy Committee, Michael C. Schell, Frank J.Bova, David A. Larson, Wendell R. Lutz, Ervin B. Podgorsak, Andrew Wu (June1995)

[2] S. Babic, J. Battista, and K. Jordan, "Radiochromic leuco dye micelle hydrogels: II.
 Low diffusion rate leuco crystal violet gel," Phys. Med. Biol., vol. 54, no. 22, pp. 6791–6808, Oct. 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/22/003.

[3] A. T. Nasr, T. Olding, L. J. Schreiner, and K. B. McAuley, "Evaluation of the potential for diacetylenes as reporter molecules in 3D micelle gel dosimetry," Phys. Med. Biol., vol. 58, no. 4, pp. 787–805, Jan. 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/4/787.

[4] ICRU REPORT No.91 'The international comission on radiation units and measurements' (published July,2017)

[6] Podgorsak B. Ervin. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA), 2005.

[7] Benedict H. Stanley, Kamil M. Yenice, David Followill, James M. Galvin, William Hinson, Brian Kavanagh, Paul Keall, Michael Lovelock, Sanford Meeks, Lech Papiez, Thomas Purdie, Ramaswamy Sadagopan, Michael C. Schell, Bill Salter, David J. Schlesinger, Almon S. Shiu, Timothy Solberd, Danny Y. Song, Volker Stieber, Robert Timmerman, Wolfgang A. Tome, Dirk Verellen, Lu Wang and Fang-Fang Yin. Stereotactic Body Radiation Therapy: Report of the TG-101. AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE (AAPM), 2010.

[8] Monk Jacqueline Elizabeth, Julian Richard Perks, David Doughty and Piers Nicholas Plowman. Comparison of a micro-multileaf collimator with a 5-mm-leaf-width collimator for intracranial stereotactic radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol. 57. 5, pp. 1443-1449, 2003.

[9] ASTRO. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) – Model Policies. American Medical Association, 2010.

[10] P. S. Skyt, I. Wahlstedt, E. S. Yates, L. P. Muren, J. B. B. Petersen, and P. Balling, "Exploring the dose response of radiochromic dosimeters," J. Phys. Conf. Ser., vol. 444, p. 12036, Jun. 2013, doi: 10.1088/1742-6596/444/1/012036.

[11] C. Lindquist and I. Paddick, The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparison with its predecessors, Oper. Neurosurg. 61, 130–141 (2007).

[12] J. Novotny, J.P. Bhatnagar, M.A. Quader, G. Bednarz, L.D. Lunsford, and M.S.
Huq, Measurement of relative output factors for the 8 and 4 mm collimators of Leksell
Gamma Knife Perfexion by film dosimetry, Med. Phys. 36(5), 1768–1774 (2009).

[13] J. Régis, M. Tamura, C. Guillot, et al., Radiosurgery with the world's first fully robotized Leksell Gamma Knife PerfeXion in clinical use: a 200-patient prospective, randomized, controlled comparison with the Gamma Knife 4C., Neurosurgery 64(2), 346–56 (2009).

[14] M. Zeverino, M. Jaccard, D. Patin, et al., Commissioning of the Leksell Gamma Knife® IconTM:, Med. Phys. 44(2), 355–363 (2017).

[15] D.M. Trifiletti, S.T. Chao, A. Sahgal, and J.P. Sheehan (Editors), Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy, Springer International Publishing (2019).

[16] S. J. Doran, "How to perform an optical CT scan: an illustrated guide," J. Phys. Conf. Ser., vol. 444, p. 12004, 2013, doi: 10.1088/1742-6596/444/1/012004.

[17] A. T. Nasr, T. Olding, L. J. Schreiner, and K. B. McAuley, "Evaluation of the potential for diacetylenes as reporter molecules in 3D micelle gel dosimetry," Phys. Med. Biol., vol. 58, no. 4, pp. 787–805, Jan. 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/4/787.

[18] Solberg D. Timothy, James M. Balter, Stanley H. Benedict, Benedick A. Fraass, Brian Kavanagh, Curtis Miyamoto, Todd Pawlicki, Louis Potters and Yoshiya Yamada. Quality and Safety Considerations in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. Practical Radiation Oncology, 2011.

[19] J. Adamovics and M. J. Maryanski, "Characterisation of PRESAGETM: A new 3-D radiochromic solid polymer dosemeter for ionising radiation," Radiat. Prot. Dosimetry, vol. 120, no. 1–4, pp. 107–112, Jun. 2006, doi: 10.1093/rpd/nci555.

[20] E. P. Pappas et al., "On the experimental validation of model-based dose calculation algorithms for192Ir HDR brachytherapy treatment planning," Phys. Med. Biol., vol. 62, no. 10, pp. 4160–4182, 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa6a01.

[21] "Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiation Therapy," Vienna: International Atomic Energy Agency, 2013.

[22] K. Jordan and N. Avakumov, 'Radiochromic leuco dye mecelle hydrogels : I. Initial investigation,' Phy. Med. Biol., vol.54, no.22, pp. 6773-6789,2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/22/002.

[23] A.T. Nasr, K. M. Alexander, L. J. Schreiner, and K.B. McAuley, 'Opportunities for improving the performance of LCV micelle gel dosimeters: I. Preliminary investigation,' J. Phys. Conf. Ser., vol. 573, p. 12037, Jan.2015, doi: 10.1088/1742-6596/573/1/012037.

[24] J. Vandecasteele and Y. De Deene, 'Evaluation of radiochromic gel dosimetry and polymer gel dosimetry in a clinical dose verification,' Phys. Med. Biol., vol. 58, no. 18,pp. 6241-6262, Aug.2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/18/6241.

[25] J.C. Gore, Y.S.Kang, and R.J.Schulz, 'Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonanace (NMR) imaging.,' Phys.Med.Biol., vol.29, no. 10, pp.1189-1197, Oct. 1984, doi: 10.1088/0031-9155/29/10/002.

[26] J.C.Gore, M. Ranade, M. J. Maryanski, and R. J.Schulz, 'Radiation distributions in three dimensions from tomographic oprical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner,' Phys. Med. Biol., vol. 41, no. 12, pp. 2695-2704,1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/12/009.

[27] M. J. Maryanski, Y. Z. Zastavker, and J.C. Gore, 'Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic oprical density scanning of polymer gels: II. Optical properies of the Bang polymer gel Phys. Med. Biol., vol. 41, no. 12, pp. 2605-2717,1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/12/010.

[28] T. Olding, O. Holmes, and L. J. Schreiner, 'Cone beam optical computed tomography for gel dosimetry I: scanner characterization,' Phys. Med. Biol., vol. 55, no. 10, pp. 2819-2840,2010, doi: 10.1088/0031-9155/41/10/003.

[29] L. Schreiner and T. Olding, 'Gel dosimetry Clinical Dosimetry Measurements in Radiotherapy (AAPM Medical Physics Monograph No.34),' D. Rogers and J. Cygler, Eds. Madison WI: Medical Physics Publishing, 2009, pp. 979-1025.

[30] L. J Schreiner and I.W. on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DosGel '99: Proceedings of the 1st International Workshop of Radiation Therapy Gel Dosimetry. Canadian Organitation of Med. Physicists, 1999. [31] Q. International Conference on Radiotherapy Gel dosimetry 2001: Brisbane, Proceedings of DOSGEL 2001, 2nd International Conference Radiotherapy Gel Dosimetry. Brisbane: Queensland University of Technology, 2001.

[32] K. B. McAuley and A. T. Nasr, 'Fundamentals of gel dosimeters,'J. Phys. Conf. Ser.,vol. 444, p. 12001,2013, doi: 10.1088/1742-6596/444/1/012001.

[33] J. Solc and V. Sochor, 'Feasibility of radiochromic gels for 3D dosimetry of brachytherapy sources,' Metrologia, vol.49,no.5,pp. S231-S236,2012,doi: 10.1088/0026-1394/49/5/s231.

[34] P.S. Skyt, P. Balling, J. B. B. Petersen, E. S. Yates, and L. P. Muren, 'Temperature dependence of the dose response for a solid-state radiochromic dosimeter during irradiation and strorage,' Phys. Med., vol. 38, no. 5, pp. 2806-2811,2011, doi: 10.1118/1.3582702.

[35] P. S. Skyt, I. Wahlstedt, L. P. Muren, J. B. B. Petersen, and P. Balling, "Temperature and temporal dependence of the optical response for a radiochromic dosimeter," Med. Phys., vol. 39, no. 12, pp. 7232–7236, Dec. 2012, doi: 10.1118/1.4764486.\

[36] J. Adamovics, K. Jordan, and J. Dietrich, "PRESAGETM- Development and optimization studies of a 3D radiochromic plastic dosimeter–Part 1," J. Phys. Conf. Ser., vol. 56, pp. 172–175, 2006, doi: 10.1088/1742-6596/56/1/020.

[37] J. Adamovics and M. J. Maryanski, "Characterisation of PRESAGETM: A new 3-D radiochromic solid polymer dosemeter for ionising radiation," Radiat. Prot. Dosimetry, vol. 120, no. 1–4, pp. 107–112, Jun. 2006, doi: 10.1093/rpd/nci555.

[38] J. Adamovics and M. J. Maryanski, "Characterisation of PRESAGETM: A new 3-D radiochromic solid polymer dosemeter for ionising radiation," Radiat. Prot. Dosimetry, vol. 120, no. 1–4, pp. 107–112, Jun. 2006, doi: 10.1093/rpd/nci555.

[39] M. Lepage and K. Jordan, "3D dosimetry fundamentals: gels and plastics," J. Phys. Conf.
 Ser., vol. 250, p. 12055, Nov. 2010, doi: 10.1088/1742-6596/250/1/012055.

[40] M. Lepage and K. Jordan, "3D dosimetry fundamentals: gels and plastics," J. Phys. Conf.
 Ser., vol. 250, p. 12055, Nov. 2010, doi: 10.1088/1742-6596/250/1/012055.

[41] L. N. de Oliveira, F. G. A. Sampaio, M. V. Moreira, and A. de Almeida, "Measurements of the Fe3+ diffusion coefficient in Fricke Xylenol gel using optical density measurements," Appl. Radiat. Isot., vol. 90, pp. 241–244, 2014, doi: https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.04.004.

[42] A. T. Nasr, K. M. Alexander, T. Olding, L. J. Schreiner, and K. B. McAuley, "Opportunities for improving the performance of LCV micelle gel dosimeters: II. Recipe optimization," J. Phys. Conf. Ser., vol. 573, p. 12038, 2015, doi: 10.1088/1742-6596/573/1/012038.

[43] K. Kouvati et al., "Leuco crystal violet-Pluronic F-127 3D radiochromic gel dosimeter,"Phys. Med. Biol., vol. 64, no. 17, p. 175017, Sep. 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab2f5d.

[44] M. Oldham, J. H. Siewerdsen, A. Shetty, and D. A. Jaffray, "High resolution gel- dosimetry by optical-CT and MR scanning," Med. Phys., vol. 28, no. 7, pp. 1436–1445, Jul. 2001, doi: 10.1118/1.1380430.

[45] M. Kozicki, K. Kwiatos, S. Kadlubowski, and M. Dudek, "TTC-Pluronic 3D radiochromic gel dosimetry of ionizing radiation," Phys. Med. Biol., vol. 62, no. 14, pp. 5668–5690, Jun. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa77eb.

[46] Levivier, Marca; Gevaert, Thierryb; Negretti, Laurac, Department of Neurosurgery, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland.Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy

[47] Gamma Analysis Index Illustration From D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic and J. A. Purdy, Medical Physics 25 (5), (1998).

[48] Eleftherios P. Pappas, Vasiliki Peppa, Costas J. Hourdakis, Pantelis Karaiskos, Panagiotis Papagiannis. On the use of a novel Ferrous Xylenol-orange gelatin dosimeter for HDR brachytherapy commissioning and quality assurance testing. Medical Physics Laboratory, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens 115 27, Greece