



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Παντελής Καραϊσκος

**«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΙΣ
ΚΑΤΑΝΟΜΕΣ ΔΟΣΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»**

Πρέντου Γεωργία M.Sc

Ακτινοφυσικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2020





ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Παντελής Καραϊσκος

**«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΙΣ
ΚΑΤΑΝΟΜΕΣ ΔΟΣΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»**

Πρέντου Γεωργία M.Sc

Ακτινοφυσικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2020



ΕΛΙΔΕΚ.

Ελληνικό Ίδρυμα
Έρευνας & Καινοτομίας



**ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδασκτόρων» (αρ. Σύμβασης 74112/2017, 060019/2019).



The research work was supported by the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) and the General Secretariat for Research and Technology (GSRT), under the HFRI PhD Fellowship grant (GA. no. 74112/2017, 060019/2019).



Ημερομηνία αιτήσεως Πρέντου Γεωργίας:	27.05.2016
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:	22.07.2016
Ημερομηνία ορισμού θέματος:	26.09.2016
Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής:	13.01.2020
Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής:	11.02.2020

Επιβλέπων Καθηγητής

Παντελής Καραΐσκος Καθηγητής, Διευθυντής Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Παντελής Καραΐσκος	Καθηγητής
Παναγιώτης Παπαγιάννης	Αναπληρωτής Καθηγητής
Ευάγγελος Παντελής	Επίκουρος Καθηγητής

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Πέτρος Π. Σφηκάκης Καθηγητής Παθολογίας

Επταμελής εξεταστική επιτροπή

Καθηγητής Παντελής Καραΐσκος, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (επιβλέπων)
Καθηγητής Ιωάννης Σεϊμένης, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Καθηγήτρια Σοφία Κόττου, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Αναπληρωτής Καθηγητής Παναγιώτης Παπαγιάννης, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Αναπληρωτής Καθηγητής Βασίλειος Κουλουλιάς, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Επίκουρος Καθηγητής Ευάγγελος Παντελής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Επίκουρος Καθηγητής Κωνσταντίνος Λουκάς, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: Άριστα

Συνοπτικό Βιογραφικό Σημείωμα Γεωργίας Πρέντου

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2017: Άδειες Άσκησης Επαγγέλματος Ακτινοφυσικού Νοσοκομείου στις ιοντίζουσες και στις μη ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

1/6/2016 έως 1/6/2017 πρακτική άσκηση στην Ακτινοφυσική, στο Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας».

2016: Μεταπτυχιακό δίπλωμα, Διαπανεπιστημιακό Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Ιατρική Φυσική – Ακτινοφυσική (Βαθμός:8.60 Άριστα)

2014: Πτυχίο Φυσικής, κατεύθυνση πηρυνικής φυσικής και στοιχειωδών σωματιδίων, Τμήμα Φυσικής, Σχολή Θετικών Επιστημών, ΕΚΠΑ (Βαθμός: 7.04 Λίαν Καλώς)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

2016: ESTRO School, Physics for modern radiotherapy, Αθήνα, 11-15 Σεπτέμβρη.

2017: ESTRO School, Image Guided Radiotherapy In Clinical Practice, Αθήνα 29/10-2/11.

2018: ESTRO School, Advanced Treatment Planning, Αθήνα 23-27/9 2018.

2019: Σεμινάριο Επεξεργασίας Εικόνας με λογισμικό MATLAB 20/3/2019 Κτήριο Πληροφορικής, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου.

2019: European School for Medical Physics Experts (ESMPE)-Radiotherapy edition “Treatment Planning systems”, Βαρσοβία, Πολωνία, Centre for Innovation and Technology Transfer, Warsaw University of Technology, 10-12 Οκτώβρη 2019.

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2016: Χορηγία Υποτροφίας από το ΕΛΙΔΕΚ / ΓΓΕΤ για την εκπόνηση της Διδακτορικής μου Διατριβής.

2018: Χορηγία χρηματοδότησης από το European Nuclear Education Network (ENEN) μέσω του EURATOM Research and Training programme H2020 για την παρακολούθηση του ESMPE - Radiotherapy edition, Autumn 2019, στην Βαρσοβία .

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. P. Karaiskos, **G. Prentou**, E. Pappas, E. Georgiou, E. Koutsouveli, Christos Skarleas, Michael Torrens, “Influence of the degree of geometric uncertainty on the quality of gamma knife dose delivery”, 18th International Leksell Gamma Knife Society Meeting, book of abstracts electronic presentations, page 207, Amsterdam, May 15 - 19 2016.
2. **G. Prentou**, E. Pappas, E. Koutsouveli, P. Nomikos, E. Georgiou, P. Karaiskos, “GEOMETRIC, DVH AND PLAN QUALITY DIFFERENCES INDUCED FROM DIFFERENT PATIENT IMAGE REGISTRATION METHODS USED IN GAMMA KNIFE APPLICATIONS”, 1st European Congress of Medical Physics, Athens, Sept 1 – 4 (2016), European Journal of Medical Physics, Volume 32 (Supplement 3), page 324 (2016) http://www.prctravel.gr/ecmp2016/index_files/PP123.pdf
3. J. Tsalafoutas, A. Salametis, **G. Prentou**, H. Prentou, V. Tsapaki, “CT Dose Check into evaluation: Correlation of CTDIvol alert values with actual peak skin dose” E-poster, European Congress of Radiology, Vienna, 1-5 March 2017, doi-link: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2017/C-0599>
4. **G. Prentou**, E. Koutsouveli, E. Pantelis, P. Papagiannis, E. Georgiou, P. Karaiskos “Influence of multiple brain metastases’ size and number on the quality of SRS – VMAT dose delivery” ομιλία στο BIOMEPE 2017 - Conference on Bio-Medical Instrumentation and related Engineering and Physical Sciences, Αθήνα, Οκτώβριος 12 -13 2017.
5. **G. Prentou**, Pantelis Karaiskos, Panagiotis Papagiannis, Evangelos Pantelis, Efi Koutsouveli “Influence of the degree of the geometric uncertainty on the quality of single isocenter VMAT multiple target treatments” ομιλία στο ECMP 2018 Conference, Κοπεγχάγη 23-25 Αυγούστου 2018 [https://www.physicamedica.com/article/S1120-1797\(18\)30745-2/full](https://www.physicamedica.com/article/S1120-1797(18)30745-2/full) <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.263>
6. **G. Prentou**, Andreas Logothetis, Eleftherios Pappas, Efi Koutsouveli, Evangelos Pantelis, Panagiotis Papagiannis, Pantelis Karaiskos “Influence of the rotational patient setup errors on the quality of single isocenter SRS-VMAT brain metastases treatments”, 14th biennial Congress and Exhibition of the International Stereotactic Radiosurgery Society, book of abstracts electronic presentations, page 110, Brazil Rio de Janeiro, June 9 - 13 2019.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. G. Prentou, E. Koutsouveli, E. Pantelis, P. Papagiannis, E. Georgiou , P. Karaiskos “Influence of multiple brain metastases’ size and number on the quality of SRS – VMAT dose delivery”, IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 931 (2017) 012022 doi :10.1088/1742-6596/931/1/012022

2. G.Prentou, Eleftherios P Pappas, Andreas Logothetis, Efi Koutsouveli, Evaggelos Pantelis, Panagiotis Papagiannis, Pantelis Karaiskos “Dosimetric and geometric impact of rotational setup errors on the quality of VMAT-SRS for multiple brain metastases: Comparison between single- and two-isocenter treatment planning techniques”(Journal of Applied Clinical Medical Physics JACMP, <https://doi.org/10.1002/acm2.12815>)

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

- Προσομοιώσεις Monte Carlo με πακέτα λογισμικού: GATE (GEANT4 Application for Tomographic Emission), DETECT2000
- Medical Image Processing (DICOM)
- Λογισμικό ανοιχτού κώδικα: 3D Slicer
- Συστήματα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας: Eclipse Varian, Oncentra Elekta, Monaco Elekta, Raystation Raysearch, Pinnacle Philips
- Σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας: 3D-CRT, IMRT, VMAT
- Matlab
- Πειραματική δοσιμετρία με φιλμ

Ξένες Γλώσσες

- Αγγλικά (άριστη γνώση)
 - First Certificate in English University of Cambridge
 - Certificate of Proficiency in English University of Michigan
- Γαλλικά (ικανοποιητική γνώση) (Delf 1, Delf 2)

Άλλα

Από τον Δεκέμβριο έως σήμερα μέλος της Επιτροπής Δημοσίων Σχέσεων και Επικοινωνίας της Ένωσης Φυσικών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΦΙΕ) .

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε ένα από τα πιο σημαντικά στάδια της εξέλιξής μου, ως επιστήμονας και ως άτομο. Ήταν μία διαδικασία διαρκούς μάθησης, δοκιμασίας και ωρίμανσης. Στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, μου δόθηκε η ανεκτίμητη ευκαιρία να συνεργαστώ, να συμβουλευτώ και να αλληλεπιδράσω με επιστήμονες και καθηγητές, οι οποίοι μου εμφύσησαν, κατά το μέγιστο, τις αξίες της εργατικότητας και της συνεργασίας καθώς επίσης την αμέριστη αφοσίωση προς το ερευνητικό αντικείμενο και την προσφορά στην επιστήμη της Υγείας. Για τους λόγους αυτούς, θα ήθελα να εκφράσω τον βαθύ σεβασμό μου προς τα πρόσωπά τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της διατριβής μου, Καθηγητή κ. Παντελή Καραϊσκό, για την άρτια συνεργασία και την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Είμαι εκ βαθέων καρδιάς ευγνώμων για την εμπιστοσύνη που έδειξε στις δυνατότητες μου να αναλάβω και να φέρω σε πέρας τις απαιτητικές ερευνητικές μου υποχρεώσεις και για την υποστήριξή του στην εξασφάλιση υποτροφίας στο πλαίσιο των διδακτορικών σπουδών μου. Θα αποτελεί για μένα πάντα ένα φωτεινό παράδειγμα, τόσο ως επιστήμονας και καθηγητής όσο και ως άνθρωπος.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη νιώθω επίσης για τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Παναγιώτη Παπαγιάννη και για τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Ευάγγελο Παντελή, οι οποίοι πάντα διέθεταν ποιοτικό χρόνο για όσα θέματα προέκυπταν και συνέβαλλαν καίρια και καθοριστικά στη διεκπεραίωση της διατριβής. Αποτελούν πρότυπα συνεργασίας και καλής διάθεσης και η συνεισφορά τους είναι αναπόσπαστο κομμάτι της επιτυχούς ολοκλήρωσης του κύκλου σπουδών μου.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στην Καθηγήτρια κ. Σοφία Κόττου, στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Λουκά, στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ιουλία Μαλαμίτση και στους συνεργάτες κ. Μιχάλη Γκατζώνη και κ. Δημήτρη Θανασά, οι οποίοι δημιούργησαν καθημερινά, ένα πολύ καλό περιβάλλον συνεργασίας, καλής επικοινωνίας και αλληλοϋποστήριξης. Είμαι ευγνώμων για την βοήθειά τους και τις ευχάριστες και ενδιαφέρουσες συζητήσεις μας.

Όσον αφορά τους υποψήφιους διδάκτορες του εργαστηρίου, είμαι ευγνώμων για το φιλικό περιβάλλον συνεργασίας που αναπτύχθηκε μεταξύ μας και εύχομαι καλή σταδιοδρομία σε όλους. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες

Ελένη Πρέντου, Ανδρέα Λογοθέτη, Μάνο Ζώρο και τους διδάκτορες Λευτέρη Παππά και Βασιλική Πέππα, για την καταλυτική βοήθεια και συνεισφορά τους. Ήταν μεγάλη μου τιμή να συνεργαστώ μαζί τους και να διευρύνω τις γνώσεις μου, χάρη σε αυτούς.

Τέλος, ευχαριστώ εκ βαθέων καρδιάς τους στενούς μου φίλους, οι οποίοι ήταν πάντα δίπλα μου και μου έδιναν θετική ενέργεια με την αγάπη τους. Είστε τα φτερά μου. Επίσης, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένεια μου, η οποία με υποστηρίζει όλα αυτά τα χρόνια με αμέριστη αγάπη και πίστη. Είστε οι ρίζες μου· είθε να ψηλώσω και να ανοίξω τα κλαδιά μου προσφέροντας στο πολλαπλάσιο, την αγάπη και την καλοσύνη που εισέπραξα από εσάς.

Η παρούσα διατριβή έχει χρηματοδοτηθεί από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδασκτόρων» (αρ. Σύμβασης 74112/2017, 060019/2019).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT), καθοδηγούμενη από απεικόνιση (Image Guided Radiotherapy – IGRT), αποτελεί μία τεχνική η οποία χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο σε στερεοτακτικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας. Ειδικότερα, η τεχνική SRS – VMAT με πολλαπλά μη ομοεπίπεδα τόξα και με χρήση ενός ισοκέντρου θεραπείας, μπορεί να αποδώσει πλάνα ακτινοθεραπείας υψηλής συμμόρφωσης στους όγκους-στόχους, χωρίς να βλάπτει τις υγιείς παρακείμενες δομές και η διάρκεια της θεραπείας είναι συνολικά μικρή. Ωστόσο, η τεχνική SRS – VMAT με ένα ισόκεντρο παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία σε γεωμετρικές αβεβαιότητες. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η αξιολόγηση γεωμετρικών αβεβαιοτήτων, που υπεισέρχονται στη σύγχρονη τεχνική SRS – VMAT με χρήση ενός ισοκέντρου για την θεραπεία πολύπλοκων περιστατικών, όπως είναι οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Μελετάται, λοιπόν, η επίδραση των αβεβαιοτήτων στις κατανομές δόσης και στα εργαλεία αξιολόγησης των πλάνων ακτινοθεραπείας. Αρχικά διερευνήθηκε ο τρόπος επίδρασης των χαρακτηριστικών (πλήθος, μέγεθος) των όγκων-στόχων στην απόδοση της SRS-VMAT τεχνικής, ενός ισοκέντρου. Παρατηρήθηκε ότι με την αύξηση της διαμέτρου του όγκου-στόχου, από 1 cm σε 2 cm, οι δείκτες βελτιώνονται για τα πλάνα πολλαπλών μεταστάσεων, περιορισμένου πλήθους (≤ 6). Λόγω των μεγαλύτερων διαστάσεων των όγκων-στόχων (2 cm), τα φύλλα διαμορφώνονται πιο σύμμορφα ως προς αυτούς και για αυτό τον λόγο οι δείκτες ποιότητας είναι ελαφρώς πιο βελτιωμένοι για τους μεγαλύτερους όγκους-στόχους. Διαπιστώθηκε ότι οι τιμές των δεικτών ποιότητας (συμμόρφωση δόσης, κάλυψη δόσης) των πλάνων υποβαθμίζονται και η διάχυση των χαμηλών δόσεων αυξάνεται όταν: i) το πλήθος των στόχων αυξάνεται (>6), ii) το μέγεθος των στόχων αυξάνεται (~ 2 cm, μέγιστη διάμετρος όγκου-στόχου) και iii) ο διαμοιρασμός φύλλων μεταξύ δύο ή περισσότερων όγκων-στόχων αυξάνεται. Οι παράμετροι αβεβαιότητας που διερευνήθηκαν είναι τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, τα σφάλματα περιστροφής και τα σφάλματα της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης ≥ 1 mm δύναται να οδηγήσουν σε σημαντικό υποδοσιασμό των όγκων-στόχων (επιδείνωση κλινικών δεικτών $>10\%$). Ο υποδοσιασμός φαίνεται να αυξάνεται όταν: i) ο βαθμός του σφάλματος αυξάνεται, ii) το μέγεθος των όγκων-στόχων μειώνεται (<1 cc) και iii) το πλήθος των στόχων αυξάνεται (>6). Όσον αφορά τη μελέτη των σφαλμάτων περιστροφής, η απόσταση του όγκου-στόχου από το ισόκεντρο αποτελεί έναν παράγοντα ο οποίος παίζει καθοριστικό ρόλο στην δοσιμετρική και γεωμετρική επίδραση των σφαλμάτων

περιστροφής στους όγκους-στόχους. Τα σφάλματα περιστροφής αναμένεται γεωμετρικά να επιδρούν περισσότερο σε όγκους-στόχους οι οποίοι εντοπίζονται σε μεγάλες αποστάσεις από το ισόκεντρο (έως και 6.5 cm, για την υπό μελέτη SRS-VMAT τεχνική ενός ισόκεντρου). Για λόγους σύγκρισης, εξετάστηκε και η τεχνική δύο ισόκεντρων στη μελέτη σφαλμάτων περιστροφής, στην οποία, οι αποστάσεις των όγκων-στόχων από το κοντινότερο ισόκεντρο είναι μικρότερες (έως και 4 cm) σε σχέση με τις αποστάσεις των όγκων-στόχων στην τεχνική ενός ισόκεντρου, προκειμένου να διερευνηθεί το πιθανό όφελος μειωμένης επίδρασης των σφαλμάτων περιστροφής σε όγκους-στόχους, σε αποστάσεις ≤ 4 cm. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δύναται να προκύψουν χωρικές ανακρίβειες της θέσης όγκων-στόχων >1 mm, όταν σφάλματα $\geq 1^\circ$ επιδρούν σε στόχους, σε αποστάσεις ~ 4 cm και για τις δύο τεχνικές ισόκεντρων. Επιβεβαιώθηκε ότι η τεχνική δύο ισόκεντρων η οποία οδήγησε σε μειωμένες αποστάσεις μεταξύ στόχων και κοντινότερου ισόκεντρου, είχε ως συνέπεια μειωμένη δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής σε όγκους-στόχους και κρίσιμα όργανα. Συγκεκριμένα, στη τεχνική δύο ισόκεντρων διαπιστώθηκε ότι σφάλματα περιστροφής έως και 1° δεν επιδρούν σημαντικά στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων (διαφορές δεικτών $<5\%$), ενώ στην τεχνική ενός ισόκεντρου, παρατηρήθηκε ότι μόνο σφάλματα της τάξης 0.5° δεν επιδρούν σημαντικά στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων. Επίσης τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όγκοι-στόχοι μικρών διαστάσεων (≤ 1 cc) είναι πιο επιρρεπείς σε σφάλματα περιστροφής. Τα σφάλματα περιστροφής, ανάλογα με τον προσανατολισμό τους, δύναται να επιδράσουν σημαντικά και στη δοσιμετρία κρίσιμων οργάνων, τα οποία εντοπίζονται περίξ των όγκων-στόχων, οδηγώντας σε υπερβάσεις ορίου δόσης D_{max} (10%-50%), ακόμα και για την μικρότερη γωνία (0.5°) αν και πιο σπάνια και σε μικρότερο βαθμό για την τεχνική δύο ισόκεντρων. Όσον αφορά τη μελέτη των σφαλμάτων της θέσης των φύλλων, προέκυψε ότι σφάλματα ≥ 0.3 mm δύναται να επιδεινώνουν τη δοσιμετρία των όγκων-στόχων (μείωση κάλυψης $>10\%$) και σφάλματα ≥ 0.2 mm δύναται να επιδεινώσουν τη δοσιμετρία γειτονικών κρίσιμων οργάνων (μέσες μεταβολές: 10%-30%, υπερβάσεις ορίου δόσης D_{max} κρίσιμων οργάνων). Επίσης διαπιστώθηκε γραμμική σχέση μεταξύ της μεταβολής της δόσης και του σφάλματος της θέσης των φύλλων (12%/mm). Για όλες τις εξεταζόμενες πηγές αβεβαιοτήτων φάνηκε ότι όγκοι-στόχοι μικρών διαστάσεων (<1 cc) είναι πιο ευαίσθητοι σε αυτές.

ABSTRACT

Stereotactic radiosurgery with Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) combined with image guidance (IGRT) has been increasingly implemented in applications of stereotactic radiosurgery/radiotherapy. More specifically, single isocenter SRS – VMAT technique with multiple non coplanar arcs can efficiently deliver plans of high dose conformity to the target volumes, while ensuring the required radioprotection of the adjacent healthy tissues and overall, the treatment time is short. However, the technique demonstrates increased sensitivity to geometric uncertainties. The scope of the thesis is to assess the geometric uncertainties involved in the modern radiotherapy SRS – VMAT technique for the treatment of complex cases, such as multiple brain metastases. To that end, the effect of the geometric uncertainties on dose distributions and plan quality indices, clinically used for plan evaluation and acceptance, is quantified and investigated. Firstly, the effect of the targets characteristics (size, number) on single-isocenter SRS-VMAT efficiency was examined. For limited number of targets (≤ 6), it was noticed that the plan quality indices were improved, for increasing diameter of target up to 2 cm. When the target size is quite large (2 cm in diameter targets), the mlc leaves adjust better according to the shape of target and contribute in higher conformity. It was also confirmed that the plan quality indices (dose conformity, target coverage) deteriorated and an increase in low dose bath was noticed with: i) target number increase (>6), ii) target size increase (up to 2 cm, maximum diameter), and iii) two or more targets sharing multiple pairs of leaves resulting in enhancement of island blocking effect. The examined sources of geometric uncertainty are the translation and rotational setup errors as well as the MLC leaf positional uncertainty. The results showed that translational errors ≥ 1 mm could lead to severe underdosage of targets (target indices deterioration $<10\%$). The underdosage seems to increase with: i) increasing degree of uncertainty, ii) reducing target size (<1 cc) and iii) target number increase (>6). Regarding rotational errors investigation, it was noted that target distance from the isocenter is a factor that plays major role in dosimetric and geometric impact of rotational errors on targets. Rotational errors are geometrically expected to greatly influence targets in large distance from the isocenter (up to 6.5 cm, for the investigated single-isocenter SRS-VMAT technique). For comparison purposes, two-isocenter technique was also included in rotational errors investigation. Including two isocenters resulted in shorter target distances from the nearest isocenter (up to ~ 4 cm) compared to target distances of single-isocenter technique. Therefore, the potential benefit of reduced dosimetric impact of rotational errors on targets located at distance ≤ 4 cm was

assessed. The results revealed that spatial displacements $>1\text{mm}$ of the targets occurred, when rotational errors $\geq 1^\circ$ impacted targets, at distances of the order of $\sim 4\text{cm}$ for both isocenter techniques. It was also confirmed that two-isocenter technique which led to shorter target distances from the nearest isocenter, resulted in reduced dosimetric impact of rotational errors on targets and adjacent OARs. More specifically, it was noticed that rotational errors $\leq 1^\circ$ did not influence significantly the target dosimetry (indices changes $<5\%$), when two-isocenter technique was used while for single-isocenter technique, only rotational errors of the order of 0.5° were tolerated in terms of causing insignificant impact on target dosimetry. Moreover, the results showed that small targets ($\leq 1\text{cc}$) are more susceptible to rotational errors, for both techniques. Rotational errors, according to their direction, could impact significantly OARs dosimetry, for OARs laying in close proximity to target(s), leading to maximum dose limit (D_{max}) exceeding the limit value D_{max} even for the smaller rotational errors (0.5°), with observed changes of D_{max} in the range of 10%-50%, for all simulated rotational errors. However, exceeding the dose limit occurred less frequently and in a smaller degree for two-isocenter technique. Regarding the investigation of the dosimetric impact of leaf positional uncertainty on the quality of SRS-VMAT technique, it was found that leaf positional uncertainties $\geq 0.3\text{mm}$ could significantly deteriorate target dosimetry, leading to target coverage reduction $>10\%$. Moreover it was noted that leaf positional uncertainties $\geq 0.2\text{mm}$ could also impact considerably the dosimetry of OARs in the vicinity of targets, leading to mean changes of D_{max} in the range of 10%-30%, and the dose limit was exceeded in many cases. A linear relationship between the change in dose and the leaf positional uncertainty was also noticed (12%/mm). For all the investigated sources of uncertainty, it was noticed that small targets ($<1\text{cc}$) were more sensitive to them.

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	19
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
1. Σύγχρονες Τεχνικές Ακτινοθεραπείας	22
1.1 Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS)	22
1.2 Γραμμικός Επιταχυντής	23
1.3 Γραμμικός επιταχυντής νεότερης τεχνολογίας (Versa HD™).....	24
1.4 Ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από απεικόνιση (IGRT)	26
1.5 Κατευθυντήρας νεότερης τεχνολογίας (Agility MLC).....	28
1.6 Ακτινοθεραπεία με πεδία ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT)	29
1.7 Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT).....	30
1.7.1 Γενικές αρχές VMAT	30
1.7.2 VMAT – SRS καθοδηγούμενη από απεικόνιση	31
1.8 Αβεβαιότητες στην VMAT – SRS ακτινοθεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων.....	32
1.8.1 Μέγεθος και αριθμός εγκεφαλικών μεταστάσεων.....	33
1.8.2 Σφάλματα τοποθέτησης ασθενούς.....	34
1.8.3 Σφάλματα στη θέση των φύλλων του κατευθυντήρα MLC	36
2. Σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco [®] , Elekta.....	42
2.1 Αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας	43
2.2 Συναρτήσεις κόστους (Cost Functions)	45
2.2.1 Συνάρτηση Quadratic Overdose	46
2.2.2 Συνάρτηση Poisson Cell Kill Objective	48
2.2.3 Συνάρτηση Serial Complication Model.....	50
2.2.4 Συνάρτηση Parallel Complication Model.....	52
2.2.5 Συνάρτηση Conformality.....	54

2.3	Μέθοδοι Monte Carlo (MC) στην Ακτινοθεραπεία	55
2.3.1	Γενικές αρχές μεθόδων MC	55
2.3.2	Μέθοδοι MC του συστήματος Monaco [®] , Elekta	57
2.3.2.1	Μοντέλο Fluence Engine	57
2.3.2.2	Μοντέλο Dose Engine	59
2.4	Τεχνικές VRT (Variance Reduction techniques)	62
2.4.1	History Repetition	62
2.4.1.1	Photon Splitting	63
2.4.1.2	Russian Roulette	64
2.4.1.3	Truncation	65
3.	Εργαλεία αξιολόγησης SRS πλάνου θεραπείας	68
3.1	Ιστόγραμμα δόσης-όγκου (DVH)	69
3.2	Δείκτης αξιολόγησης συμμόρφωσης της δόσης (Paddick's Conformity Index)	70
3.3	Δείκτης αξιολόγησης βάρθρωσης της δόσης (Paddick's Gradient Index)	72
3.4	Δείκτης αξιολόγησης ομοιογένειας της δόσης (Homogeneity Index)	73
4.	Πειραματική Δοσιμετρία	74
4.1	Δεδομένα εισόδου σε TPS (commissioning)	74
4.2	Μοντελοποίηση και επαλήθευση υπολογισμών TPS (commissioning)	75
4.3	Επιβεβαίωση κατανομής δόσης πλάνου θεραπείας	76
4.4	Συστήματα δοσιμετρίας	77
4.4.1	Φιλμ	78
4.4.1.1	Ραδιοχρωμικά φιλμ	78
4.5	Μέθοδοι σύγκρισης κατανομών δόσης	82
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	88
5.	Επίδραση του μεγέθους και του πλήθους των εγκεφαλικών μεταστάσεων στην ποιότητα της χορήγησης δόσης, με την τεχνική SRS – VMAT	88
5.1	Στόχος	88

5.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	89
5.2.1	Σχεδιασμός δομών	90
5.2.2	Πλάνα θεραπείας.....	91
5.2.3	Εργαλεία Αξιολόγησης πλάνων.....	97
5.3	Αποτελέσματα	97
5.4	Συζήτηση και συμπεράσματα	101
6.	Επίδραση σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης στην ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT.....	104
6.1	Στόχος.....	104
6.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	105
6.2.1	Προσομοίωση περιστατικών πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων	105
6.2.2	Πλάνα θεραπείας.....	106
6.2.3	Προσομοίωση σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης.....	106
6.2.4	Εργαλεία Αξιολόγησης πλάνων.....	108
6.3	Αποτελέσματα	109
6.3.1	Γραφήματα δεικτών (2D).....	109
6.3.2	Ποσοστιαίες μεταβολές (%)	114
6.3.3	Επίδραση σε DVHs όγκων-στόχων	115
6.3.4	Επίδραση σε κατανομή δόσης	117
6.4	Συζήτηση και συμπεράσματα	118
7.	Επίδραση σφαλμάτων περιστροφής στην ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT.....	120
7.1	Στόχος.....	120
7.2	Υλικά και μέθοδοι.....	122
7.2.1	Σχεδιασμός όγκων-στόχων και κρισίμων οργάνων	122
7.2.2	Σχεδιασμός πλάνων αναφοράς	125
7.2.3	Προσομοίωση σφαλμάτων περιστροφής	128
7.2.4	Εργαλεία αξιολόγησης και σύγκρισης πλάνων.....	131

7.3	Αποτελέσματα.....	132
7.3.1	Σύγκριση πλάνων αναφοράς.....	132
7.3.2	Προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής.....	134
7.3.2.1	Γεωμετρική επίδραση σε όγκους-στόχους.....	134
7.3.2.2	Δοσιμετρική επίδραση σε όγκους-στόχους.....	135
7.3.2.3	Δοσιμετρική επίδραση σε κρίσιμα όργανα	142
7.4	Συζήτηση και συμπεράσματα	145
8.	Πειραματική επιβεβαίωση υπολογισμού δόσης πλάνων θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT, με χρήση ενός και δύο ισοκέντρων.....	152
8.1	Στόχος.....	152
8.2	Υλικά και μέθοδοι.....	153
8.2.1	Αξονική σχεδιασμού ομοιώματος PMMA	153
8.2.2	Σχεδιασμός όγκων-στόχων & πλάνων θεραπείας.....	156
8.2.3	Βαθμονόμηση των EBT3 φιλμ	158
8.2.4	Πειραματική επιβεβαίωση συστήματος Monaco.....	159
8.2.5	Ανάλυση δεδομένων πειραματικής δοσιμετρίας	163
8.3	Αποτελέσματα.....	163
8.4	Συζήτηση και συμπεράσματα	169
9.	Επίδραση σφαλμάτων της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC στη ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT	172
9.1	Στόχος.....	172
9.2	Υλικά και μέθοδοι.....	173
9.2.1	Δομές ενδιαφέροντος και πλάνα θεραπείας αναφοράς.....	173
9.2.2	Προσομοίωση σφαλμάτων της θέσης των MLC φύλλων.....	174
9.3	Αποτελέσματα.....	179
9.3.1	Δοσιμετρική επίδραση σε όγκους-στόχους	179
9.3.2	Δοσιμετρική επίδραση σε κρίσιμα όργανα	185
9.4	Συζήτηση και συμπεράσματα	189

Καταληκτικά Συμπεράσματα.....	193
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	197

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία διαφόρων νόσων με τη χρήση ιοντιζουσών ακτινοβολιών. Χρησιμοποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση του καρκίνου και σε συνδυασμό με την χειρουργική και την χημειοθεραπεία αποτελεί μία επιτυχημένη θεραπευτική μέθοδο. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε περισσότερο από το 50% των πασχόντων από καρκίνο καθώς επίσης και σε ποικίλες περιπτώσεις καλοήθων όγκων. Τα τελευταία χρόνια η βελτιστοποίηση των τεχνικών ακτινοθεραπείας είναι συνεχής και πραγματοποιείται με αυτοματοποιημένα συστήματα παροχής της ακτινοβολίας και με αντίστοιχο λογισμικό, που επιτρέπουν την αύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο για μεγιστοποίηση του ποσοστού ίασης της νόσου και ελαχιστοποίηση της δόσης ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς, οδηγώντας σε δραματική μείωση των παρενεργειών από την ακτινοβολία. Ο βαθμός της κλινικής αποτελεσματικότητας των σύγχρονων τεχνικών αυτών εξαρτάται κυρίως από την ακρίβεια χορήγησης της δόσης, ώστε να διασφαλίζεται τόσο η ακριβής ακτινοβολήση του όγκου-στόχου, όσο και η ακτινοπροστασία των παρακείμενων υγιών ιστών.

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery - SRS) αποτελεί μία από τις πιο σύγχρονες τεχνικές εξωτερικής ακτινοθεραπείας με χρήση δεσμών εξαιρετικά μικρών διαστάσεων. Αξιοποιείται στην θεραπεία μικρών ενδοκρανιακών βλαβών, όπως τα ακουστικά νευρινώματα, τα γλοιώματα, οι μεταστατικοί όγκοι κ.α. [1]–[3]. Σε αντίθεση με τις συμβατικές κλασματοποιημένες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, η συγκεκριμένη τεχνική εναποθέτει πολύ υψηλή δόση σε μία μόνο συνεδρία ή σε πολύ μικρό αριθμό συνεδριών (2-5) και σε αυτή την περίπτωση καλείται στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic Radiotherapy - SRT). Καθώς η ακτινοχειρουργική αποδίδει μία υψηλή δόση εφάπαξ στον ασθενή απαιτείται η εξασφάλιση της μέγιστης δυνατής ακριβείας χορήγησής της με ταυτόχρονη απόδοση πολύ χαμηλών δόσεων στους παρακείμενους υγιείς ιστούς για την βέλτιστη ακτινοπροστασία τους.

Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT), καθοδηγούμενη από απεικόνιση (Image Guided Radiotherapy – IGRT) χρησιμοποιείται ευρέως στην ακτινοχειρουργική τα τελευταία χρόνια. Συναφείς μελέτες καταδεικνύουν ότι η τεχνική VMAT - SRS με πολλαπλά μη ομοεπίπεδα τόξα μπορεί να αποδώσει πλάνα ακτινοθεραπείας υψηλής συμμόρφωσης στους όγκους-στόχους, χωρίς να βλάπτει τις υγιείς παρακείμενες δομές.([4]–[9]). Ένα βασικό πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής

είναι ότι χαρακτηρίζεται από πολύ μικρή διάρκεια θεραπείας, καθώς η κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή θεραπείας, η κίνηση των διαφραγμάτων πολλαπλών φύλλων της κεφαλής και η χορήγηση της θεραπευτικής δόσης αποτελούν διαδικασίες που εκτελούνται ταυτόχρονα.

Ωστόσο, κοινή διαπίστωση είναι ότι τόσο η δοσιμετρική όσο και η χωρική ακρίβεια των τεχνικών ακτινοχειρουργικής είναι δυνατόν να επιδεινωθούν λόγω ανακρίβειών που υπεισέρχονται στα διάφορα στάδια της θεραπευτικής αλυσίδας. Ειδικότερα η τεχνική VMAT – SRS παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία σε γεωμετρικές αβεβαιότητες, συγκριτικά με άλλες τεχνικές [1], [2], [10]–[13]. Μερικά είδη γεωμετρικών αβεβαιοτήτων αποτελούν: τα σφάλματα τοποθέτησης του ασθενούς (setup errors), η μετακίνηση του ασθενούς ή η εσωτερική κίνηση των οργάνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (intra-fraction patient motion), τα σφάλματα ευθυγράμμισης εικόνων MR/CT (MR/CT registration errors), η γεωμετρική παραμόρφωση στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI geometric distortion), σφάλματα σε μηχανικά μέρη του γραμμικού επιταχυντή κ.α.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η αξιολόγηση γεωμετρικών αβεβαιοτήτων, που υπεισέρχονται στη σύγχρονη τεχνική ακτινοθεραπείας VMAT-SRS για την θεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων και η μελέτη της επίδρασής τους στις κατανομές δόσης και στα εργαλεία αξιολόγησης των πλάνων ακτινοθεραπείας, ενός δείγματος ασθενών. Για το σκοπό αυτό εισήχθησαν και μελετήθηκαν διαφορετικές παράμετροι αβεβαιότητας, οι οποίες διακρίνονται σε σφάλματα γραμμικής μετατόπισης (translational errors) και σε σφάλματα περιστροφής (rotational errors), μελετήθηκαν σφάλματα της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC του γραμμικού επιταχυντή (leaf positional error). Η μελέτη των σφαλμάτων περιστροφής, λόγω της πολυπαραμετρικής φύσης της ανάλυσής της πραγματοποιήθηκε τόσο σε επίπεδο προσομοιώσεων όσο και σε επίπεδο πειραματικής επιβεβαίωσης. Η αξιολόγηση έγινε σύμφωνα με κλινικά κριτήρια και συγκεκριμένα βάσει των κατανομών δόσης και των ιστογραμμάτων δόσης όγκου (ποσοστό όγκου που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση) τόσο για τους όγκους-στόχους, όσο και για τα κρίσιμα όργανα όπως το εγκεφαλικό στέλεχος, το οπτικό χίασμα, τα οπτικά νεύρα κ.α. Με την ολοκλήρωση των επί μέρους αυτών μελετών, διερευνήθηκε σε βάθος η τεχνική VMAT – SRS για την διαχείριση πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων και εξήχθησαν χρήσιμα συμπεράσματα για την βελτιστοποίηση της συγκεκριμένης ακτινοθεραπευτικής τεχνικής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σύγχρονες Τεχνικές Ακτινοθεραπείας

1.1 Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS)

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery - SRS) αποτελεί μία εξελιγμένη τεχνική ακτινοθεραπείας, υψηλής ακριβείας στη χορήγησή της, η οποία αρχικά αναπτύχθηκε για την θεραπεία μικρών εγκεφαλικών όγκων και λειτουργικών ανωμαλιών του εγκεφάλου. Η βασική αρχή της ενδοκρανιακής ακτινοχειρουργικής είναι η ακριβής χορήγηση (ακρίβεια χιλιοστού), εξαιρετικά στοχευμένης ακτινοβολίας σε μία πολύ μικρή πάσχουσα περιοχή και η καταστροφή του DNA των καρκινικών κυττάρων. Η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιεί λεπτές δέσμες φωτονίων υψηλής ενέργειας. Οι δέσμες αυτές είναι: είτε λεπτές δέσμες φωτονίων (4, 8, 14 και 18 mm) παραγόμενες από 201 ημισφαιρικά κατανομημένες πηγές ^{60}Co (γ -knife) είτε δέσμες ακτίνων-X παραγόμενες από γραμμικό επιταχυντή με χρήση κατάλληλων κατευθυντήρων (micro MLC), που επιτρέπουν την παραγωγή ιδιαίτερα λεπτών δεσμών (κυκλικές δέσμες διαμέτρου 5 – 40 mm) (X-knife) [14].

Σε αντίθεση με τις συμβατικές κλασματοποιημένες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές η ακτινοχειρουργική εναποθέτει πολύ υψηλή δόση σε μία μόνο συνεδρία με στόχο τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Χάρη στην υψηλή ακρίβεια χορήγησης, η οποία σε όλα της τα στάδια ελέγχεται πλήρως από εξελιγμένα υπολογιστικά συστήματα, η δόση μειώνεται δραματικά εκτός της περιοχής του όγκου-στόχου με αποτέλεσμα την εξασφάλιση της μέγιστης δυνατής ακτινοπροστασίας των παρακείμενων υγιών ιστών. Τα τελευταία χρόνια η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής της και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως οι πνεύμονες και η σπονδυλική στήλη με τη βοήθεια 3D απεικόνισης και συνήθως αποδίδεται

σε μία έως πέντε συνεδρίες, σε μικρούς καρκινικούς όγκους (Stereotactic Body Radiotherapy - SBRT).

1.2 Γραμμικός Επιταχυντής

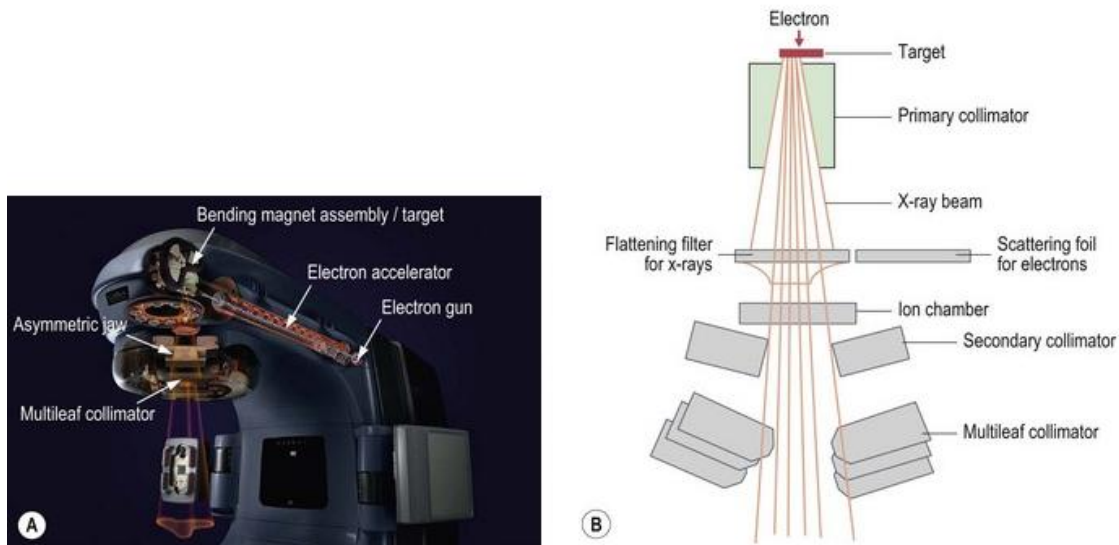
Ο γραμμικός επιταχυντής (linear accelerator - linac) (Εικόνα 1-1) είναι ένα ειδικό μηχάνημα παραγωγής και παροχής εξωτερικής ακτινοβολίας για την ακτινοθεραπεία καλοηθών ή κακοηθών όγκων. Αποτελεί μονάδα επιτάχυνσης ηλεκτρονίων σε υψηλές τιμές ενέργειας με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικών πεδίων ραδιοσυχνότητας (RF). Τα υψηλής ενέργειας ηλεκτρόνια μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε άμεσα για ακτινοθεραπεία είτε έμμεσα για την παραγωγή θεραπευτικών ακτίνων-X. Οι δέσμες ακτίνων-X έχουν συνήθως ενέργεια 6, 10, 18 MV, ενώ οι δέσμες ηλεκτρονίων 6, 9, 12, 15 και 18 MeV.

Η παραγωγή της ακτινοθεραπευτικής ακτινοβολίας γίνεται ως εξής: ένα πυροβόλο ηλεκτρονίων παράγει με θερμιονική εκπομπή ηλεκτρόνια υπό μορφή παλμών. Τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται με τη χρήση επιταχυντικής διάταξης, η οποία αποτελείται από έναν κυματοδηγό που χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικά πεδία ραδιοσυχνότητας (RF). Αφού αποκτήσουν ικανή ενέργεια (της τάξης των MeV) τα ηλεκτρόνια κατευθύνονται στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή, όπου παράγεται η χρήσιμη δέσμη της ακτινοβολίας.

Όταν ο γραμμικός επιταχυντής πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια, τότε η δέσμη των ηλεκτρονίων εξέρχεται από την επιταχυντική διάταξη μέσω ενός λεπτού παραθύρου και κατευθύνεται προς την κεφαλή όπου σκεδάζεται ή σε μερικές περιπτώσεις σαρώνεται ηλεκτρομαγνητικά, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή διάσταση της χρήσιμης δέσμης.

Όταν ο γραμμικός επιταχυντής πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για παραγωγή δέσμης ακτίνων-X, τα ηλεκτρόνια προσπίπτουν σε ειδικό υλικό-στόχο, υψηλού ατομικού αριθμού και χάνουν την ενέργεια τους, της οποίας ένα μικρό μέρος (~3%) μετατρέπεται σε ακτινοβολία X ενώ το μεγαλύτερο μέρος της μετατρέπεται σε θερμότητα. Ένα ειδικό φίλτρο, το οποίο καλείται φίλτρο επιπέδωσης, χρησιμοποιείται για την ομοιογένεια της χρήσιμης δέσμης, ενώ ένα σύστημα διαφραγμάτων χρησιμοποιείται για να προσαρμόσει τις διαστάσεις

της. Το πεδίο ακτινοβολίας που τελικά προσπίπτει στον ασθενή καθορίζεται από ειδικά διαφράγματα – κατευθυντήρες που βρίσκονται στην κεφαλή του επιταχυντή [15].



Εικόνα 1-1. Τρισδιάστατη απεικόνιση του γραμμικού επιταχυντή (A) όπου φαίνονται τα βασικά δομικά του μέρη: πυροβόλο ηλεκτρονίων (electron gun), επιταχυντική διάταξη (electron accelerator), μαγνήτης κάμψης ηλεκτρονίων/ στόχος παραγωγής ακτίνων-X (bending magnet assembly/target), διαφράγματα (asymmetric jaw), κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων (multileaf collimator). Σχηματική απεικόνιση των δομικών μερών του επιταχυντή (B). Πρόσβαση εικόνας από: <https://oncohemakey.com/principles-of-radiotherapy-2/> [(Courtesy of Varian Medical Systems.)]

1.3 Γραμμικός επιταχυντής νεότερης τεχνολογίας (Versa HD™)

Οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές αξιοποιούνται πλέον και στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και στη συγκεκριμένη διατριβή μελετάται ο γραμμικός επιταχυντής Versa HD™ της εταιρίας Elekta (Εικόνα 1-2). Ο Versa HD™ παρέχει τη δυνατότητα εφαρμογής ανατομικά καθοδηγούμενης στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής με χρήση οπτικής καθοδήγησης (IGRT) και ακρίβεια στόχευσης της τάξης υπό-χιλιοστού. Για τις περιστροφικές θεραπείες (τεχνική VMAT), διαθέτει 1.024 δυναμικά σημεία ελέγχου ανά τόξο επιτυγχάνοντας υψηλή διαμόρφωση της δέσμης, υψηλή συμμόρφωση της δόσης και μειωμένο χρόνο θεραπείας.

Επίσης, ο συγκεκριμένος γραμμικός επιταχυντής διαθέτει έξι βαθμών ελευθερίας ρομποτική τράπεζα τοποθέτησης του ασθενή, η οποία παρέχει τη δυνατότητα διόρθωσης σφαλμάτων τοποθέτησης είτε γραμμικής μετατόπισης (translational setup errors) είτε περιστροφής (rotational setup errors). Η τράπεζα αυτή είναι ιδανική για τη θεραπεία πολλαπλών όγκων-στόχων, όπου τα σφάλματα περιστροφής είναι σημαντικά και χρήζουν διόρθωσης. Χάρη στην ρομποτική τράπεζα είναι δυνατή η ακτινοχειρουργική σε ασθενείς με πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Επιπλέον, ο Versa επιτρέπει την εφαρμογή στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας σώματος (SBRT) με τη βοήθεια τετραδιάστατης οπτικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας (4D IGRT), δηλαδή τρισδιάστατης απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο θεραπείας. Η 4D IGRT προσφέρει το πλεονέκτημα οπτικοποίησης πολύ μικρών και κινούμενων όγκων (π.χ. όγκοι στον πνεύμονα), οι οποίοι πιθανόν να μην φαίνονται με τρισδιάστατη απεικόνιση. Επίσης προσφέρει τη δυνατότητα κλιμάκωσης της δόσης με μείωση των περιθωρίων του όγκου-στόχου [16].



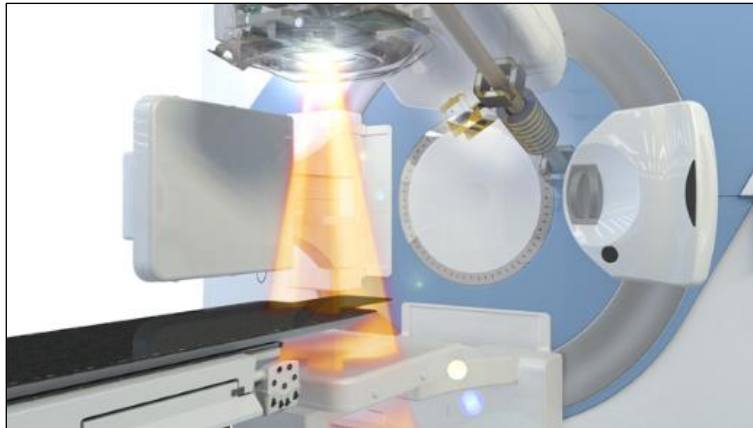
Εικόνα 1-2. Γραμμικός επιταχυντής Versa HD (Elekta), με ρομποτική τράπεζα, και κατάλληλη διάταξη για κωνική ογκομετρική απεικόνιση (CBCT) για IGRT. Πρόσβαση εικόνας από: <https://www.elekta.com/radiosurgery/>

1.4 Ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από απεικόνιση (IGRT)

Τα τελευταία χρόνια είναι κοινή διαπίστωση η συνεχής εξέλιξη της τεχνολογίας στον κλάδο της Ακτινοθεραπείας, καθοδηγούμενη από τη συνεχή προσπάθεια για την αύξηση της απορροφούμενης δόσης από τον όγκο - στόχο με παράλληλη μεγιστοποίηση της προστασίας των παρακείμενων υγιών ιστών. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται ευρέως γραμμικοί επιταχυντές νεότερης τεχνολογίας οι οποίοι έχουν ενσωματωμένους ειδικά κατασκευασμένους κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (multileaf collimator – MLC). Οι κατευθυντήρες MLC νεότερης τεχνολογίας παρέχουν τη δυνατότητα διαμόρφωσης του σχήματος και της έντασης της ακτινοθεραπευτικής δέσμης με μεγάλη αξιοπιστία και ακρίβεια.

Οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές έχουν πλέον τη δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης των μαλακών ιστών σε οποιοδήποτε χρονικό στάδιο μίας ακτινοθεραπευτικής συνεδρίας (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά), βελτιώνοντας τον εντοπισμό του όγκου-στόχου προς ακτινοβολία, εξασφαλίζοντας ότι η θεραπευτική ακτινοβολία χορηγείται αυστηρά βάσει του σχεδιασμού της. Η συχνή απεικόνιση στο χώρο ακτινοθεραπείας κατά τη διάρκεια ενός κύκλου ακτινοθεραπείας, με λήψη αποφάσεων βάσει της απεικόνισης αποτελεί συνολικά μία διαδικασία που ονομάζεται απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy – IGRT)[17].

Η συνήθης απεικόνιση στην ακτινοθεραπεία είναι η απεικόνιση σε 2 διαστάσεις με τη χρήση ηλεκτρονικών διατάξεων πυλαίας απεικόνισης (electronic portal imaging device - EPID). Τα τελευταία χρόνια η τεχνική IGRT έχει αναβαθμιστεί με τη νέα απεικονιστική μέθοδο της κωνικής ογκομετρικής απεικόνισης με αξονικό τομογράφο ενσωματωμένο στον γραμμικό επιταχυντή (cone beam CT - CBCT) (Εικόνα 1-3) για τον εντοπισμό και την επιβεβαίωση της θέσης του όγκου-στόχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η λήψη εικόνων υπολογιστικής τομογραφίας CT σε ημερήσια/εβδομαδιαία βάση δίνει τη δυνατότητα καθοδήγησης της δέσμης με εξαιρετική γεωμετρική ακρίβεια λαμβάνοντας υπόψη και πιθανή κίνηση ή αλλαγή διαστάσεων του όγκου.



Εικόνα 1-3. Παράδειγμα κωνικής ογκομετρικής απεικόνισης (CBCT) κατά την πρακτική της IGRT. Πρόσβαση εικόνας από: <https://www.elekta.com/>

Στο στάδιο του σχεδιασμού του πλάνου ακτινοθεραπείας, καθορίζονται οι δομές ακτινοθεραπείας. Ο κλινικά ορισμένος όγκος-στόχος με τις μικροσκοπικές επεκτάσεις της νόσου ονομάζεται Clinical target volume (CTV) και σε αυτόν προστίθεται ένα περιθώριο προκειμένου να ληφθούν υπόψη πιθανές μεταβολές στο σχήμα, το μέγεθος, τη θέση και την εσωτερική κίνηση των οργάνων, καθώς επίσης και τα πιθανά σφάλματα στη τοποθέτηση του ασθενή. Το CTV συνδυαστικά με αυτό το περιθώριο αποτελεί την τελική και προς ακτινοβολία δομή PTV (planning target volume - PTV). Ο ρόλος των αυξημένων περιθωρίων είναι η εξασφάλιση της ακριβούς στόχευσης και χορήγησης δόσης του καρκινικού όγκου. Το μειονέκτημα των αυξημένων περιθωρίων είναι ότι εντός αυτών περιλαμβάνεται και τμήμα υγιών ιστών ή κρίσιμων οργάνων που χρήζουν ακτινοπροστασίας.

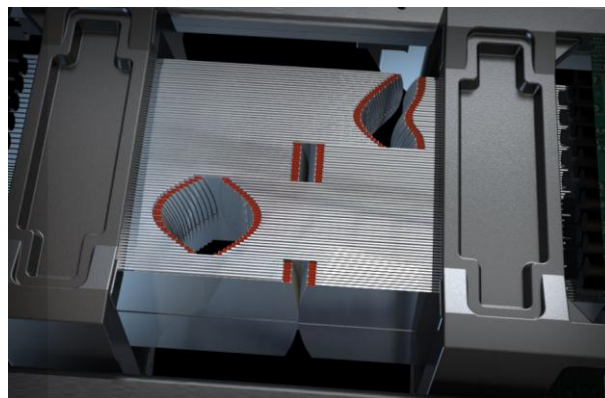
Ένα βασικό πλεονέκτημα της τεχνικής IGRT είναι ότι διορθώνει και συνεπώς μειώνει τα σφάλματα τοποθέτησης του ασθενή και προσφέρει τη δυνατότητα πιθανής μείωσης του περιθωρίου του PTV. Η μείωση του περιθωρίου επιτρέπει τον σαφή διαχωρισμό των δομών και συνεπώς την ασφαλή εφαρμογή υψηλής χωρικής βάρθρωσης της δόσης μεταξύ των ορίων του PTV και των κρίσιμων οργάνων. Η επιβεβαίωση των εικόνων που λαμβάνονται πριν από μία ημερήσια ακτινοθεραπεία και οι διορθωτικές κινήσεις πραγματοποιούνται είτε πριν από την χορήγηση της δόσης (online IGRT corrections), είτε σε κάποια άλλη χρονική στιγμή, μετά την ημερήσια ακτινοθεραπεία (offline IGRT corrections).

Η έλλειψη προτυποποίησης της IGRT τεχνικής ως προς τις ιδανικές στρατηγικές μεθόδους (online, offline, συνδυασμός online-offline) και την ιδανική συχνότητα απεικόνισης αποτελεί ένα πρόβλημα προς επίλυση επί του παρόντος [18].

1.5 Κατευθυντήρας νεότερης τεχνολογίας (Agility MLC)

Στη παρούσα διατριβή θα μελετηθεί ο κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων νεότερης τεχνολογίας Agility MLC (Εικόνα 1-4) ο οποίος είναι ενσωματωμένος στον γραμμικό επιταχυντή Versa HD™. Οι βασικές προδιαγραφές και τα πλεονεκτήματα του Agility MLC παρατίθενται αναλυτικά. Ο συγκεκριμένος κατευθυντήρας περιλαμβάνει 160 φύλλα βολφραμίου πάχους 5 mm στο ισόκεντρο, τα οποία χαρακτηρίζονται από ελάχιστη διαρροή ακτινοβολίας μέσα από το υλικό τους (leaf transmission <0.5%) και ως εκ τούτου μειώνεται η ανεπιθύμητη δόση στους υγιείς ιστούς και τα κρίσιμα όργανα, η μη-κεντρική δόση κατά την απόδοση ακτινοβολίας σε μη-κεντρικούς όγκους-στόχους καθώς επίσης και η συνολική δόση του ασθενή με συνέπεια την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης δευτερογενούς καρκίνου. Ο Agility MLC έχει την ικανότητα διαμόρφωσης μικρών και μεγάλων πεδίων (έως 40 x 40 cm) και την ικανότητα απόδοσης στατικών ή δυναμικών ακτινοθεραπευτικών πλάνων για συμβατικές ή στερεοτακτικές τεχνικές θεραπείας.

Επίσης, παρέχει τη δυνατότητα απόδοσης ομοεπίπεδων και μη-ομοεπίπεδων ακτινοθεραπευτικών πλάνων σε στόχους κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης (στο ισόκεντρο), καθώς επίσης και σε μη-κεντρικούς στόχους που εντοπίζονται κοντά ή μακριά από το ισόκεντρο (π.χ. θεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων με ένα ισόκεντρο [19]). Τα φύλλα του κατευθυντήρα MLC αναπτύσσουν ταχύτητα κίνησης 65mm/s. Η υψηλή ταχύτητα των φύλλων αυξάνει την ταχύτητα της θεραπείας και επιτρέπει την αύξηση του ρυθμού δόσης οδηγώντας στο βέλτιστο ακτινοθεραπευτικό αποτέλεσμα [20].



Εικόνα 1-4. Κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων Agility MLC, Elekta [20] . Πρόσβαση εικόνας από: <https://www.elekta.com/dam/jcr:06a48d0e-0971-426e-b804-c03b06c4e839/Agility%E2%84%A2%20brochure%20Intelligent%20beam%20shaping.pdf>

1.6 Ακτινοθεραπεία με πεδία ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT)

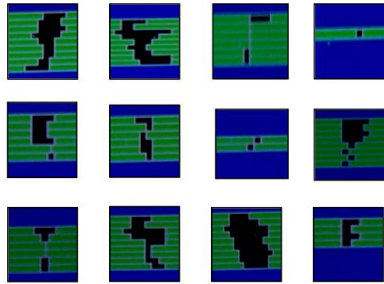
Η ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (intensity-modulated radiation therapy– IMRT) είναι μία εξελιγμένη τρισδιάστατη τεχνική, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ακόμα μεγαλύτερη μείωση της δόσης στους φυσιολογικούς ιστούς. Χρησιμοποιεί πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας διαμορφούμενα τόσο ως προς το σχήμα τους όσο και ως προς την έντασή τους. Η χωρική κατανομή της έντασης τους και ο τρόπος με τον οποίο η κατανομή αυτή επιτυγχάνεται, καθορίζεται με χρήση εξελιγμένων αλγορίθμων βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας.

Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας διαφέρει από το συμβατικό σχεδιασμό στο γεγονός ότι καθορίζεται εξαρχής και με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο στόχο και στους υγιείς ιστούς όσον αφορά στη δόση ακτινοβολίας που θα λάβουν και στη συνέχεια καθορίζεται από τον υπολογιστή του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας ο τρόπος με τον οποίο αυτή η κατανομή δόσης θα επιτευχθεί με τεχνικές βελτιστοποίησης. Ο καθορισμός του επιθυμητού αποτελέσματος πραγματοποιείται με τη χρήση κριτηρίων που θέτει ο χρήστης στον υπολογιστή του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας και τα οποία μπορεί να περιγραφούν σε όρους ορίων δόσης και σε όρους ορίων δόσης-όγκου.

Μετά τον καθορισμό των κριτηρίων βάσει των οποίων θα γίνει η βελτιστοποίηση, καθορίζεται από τον υπολογιστή του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας η κατανομή δόσης που θα επιτύχει το βέλτιστο αποτέλεσμα και στη συνέχεια υπολογίζεται για κάθε πιθανό τρόπο ακτινοβολήσης η κατανομή δόσης και επιλέγεται ο τρόπος που θα επιτύχει την βέλτιστη κατανομή δόσης, όπως αυτή έχει καθοριστεί με βάση τα κριτήρια που έχουν δοθεί. Παρά το μεγάλο αριθμό των πιθανών τρόπων ακτινοβολήσης για κάθε περίπτωση, η ισχύς των παρόντων υπολογιστικών συστημάτων επιτρέπει την επίτευξη της διαδικασίας βελτιστοποίησης σε κλινικά αποδεκτούς χρόνους (μερικά λεπτά της ώρας).

Στην πράξη εφαρμόζεται στον ασθενή μεγάλος αριθμός υποπεδίων (> 50), το σχήμα των οποίων διαμορφώνεται από τους κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (Εικόνα 1-5). Τα υποπεδία επιτυγχάνουν την κατανομή δόσης, η οποία συμπίπτει με το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αναλυτικότερα, ο ασθενής ακτινοβολείται από πολλές γωνίες (7-9) και από κάθε γωνία το πεδίο διαμορφούμενης έντασης προκύπτει από το άθροισμα πολλών υποπεδίων. Η κλινική εφαρμογή της τεχνικής αυτής δίνει τη δυνατότητα αύξησης της δόσης

στον όγκο στόχο με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη πιθανότητα ελέγχου της νόσου, χωρίς επιβάρυνση της δόσης στους υγιείς ιστούς [14].



Εικόνα 1-5. Παράδειγμα υποπεδίων όπως αυτά διαμορφώνονται από τους κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων [14].

1.7 Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT)

1.7.1 Γενικές αρχές VMAT

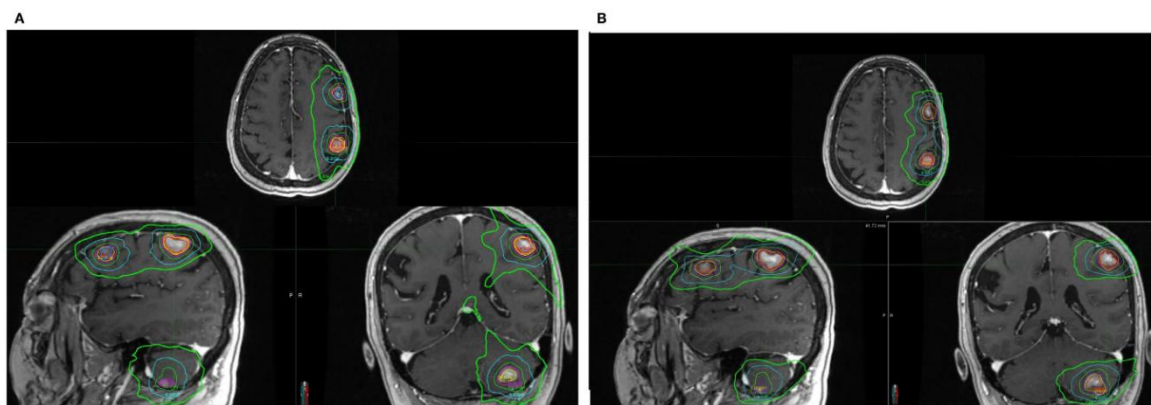
Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT), αποτελεί μία εξελιγμένη μορφή της IMRT τεχνικής, κατά την οποία ο ασθενής ακτινοβολείται περιστροφικά. Πιο συγκεκριμένα, καθώς η κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή περιστρέφεται με τοξοειδή τρόπο και με μεταβλητή ταχύτητα, ακτινοβολεί ταυτόχρονα τον ασθενή, αναπροσαρμόζοντας συνεχώς το σχήμα και την ένταση της δέσμης, μέσω της δυναμικής κίνησης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC και του μεταβλητού ρυθμού δόσης, με σκοπό την παραγωγή επιθυμητής τρισδιάστατης κατανομής δόσης (σε ένα ή περισσότερα τόξα περιστροφής). Με τον τρόπο αυτό ο ασθενής ακτινοβολείται από πάρα πολλές κατευθύνσεις με την δέσμη ακτινοθεραπείας να εστιάζει πάντα τον όγκο στόχο αλλά διαπερνώντας στη διαδρομή της διαφορετικούς κάθε φορά υγιείς ιστούς, ελαχιστοποιώντας τη δόση που λαμβάνει ο καθένας τους.

Βάσει του δυναμικού τρόπου χορήγησης της ακτινοβολίας, η τεχνική VMAT παρέχει πλάνα θεραπείας υψηλής συμμόρφωσης στο μέγεθος και το σχήμα του όγκου-στόχου. Σε συνδυασμό με τους γραμμικούς επιταχυντές νεότερης τεχνολογίας, που διαθέτουν υψηλούς

ρυθμούς δόσης λόγω απουσίας του φίλτρου επιπέδωσης (Flattening Filter Free - FFF mode), η τεχνική VMAT παρουσιάζει το επιπλέον πλεονέκτημα της μείωσης του χρόνου ακτινοβολήσης (έως 10 λεπτά), διατηρώντας μέγιστη ακρίβεια χορήγησης της δόσης.

1.7.2 VMAT – SRS καθοδηγούμενη από απεικόνιση

Η τεχνική VMAT, καθοδηγούμενη από απεικόνιση (IGRT-VMAT) χρησιμοποιείται ευρέως στην ακτινοχειρουργική τα τελευταία χρόνια. Συναφείς μελέτες καταδεικνύουν ότι η τεχνική VMAT – SRS, καθοδηγούμενη από εικόνα με χρήση πολλαπλών μη ομοεπίπεδων τόξων μπορεί να αποδώσει πλάνα ακτινοθεραπείας υψηλής συμμόρφωσης στους όγκους-στόχους, χωρίς να βλάπτει τις υγιείς παρακείμενες δομές ([4]–[9]), σε περιπτώσεις πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων. Οι μελέτες έχουν αναδείξει την χρήση ενός ισοκέντρου για τη θεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων με την τεχνική VMAT – SRS η οποία περιλαμβάνει πολλαπλά μη-ομοεπίπεδα τόξα (Εικόνα 1-6). Η χρήση ενός ισοκέντρου εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο σε ακτινοθεραπευτικά κέντρα καθώς οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της διάρκειας θεραπείας, χωρίς να υποβαθμίζεται η ποιότητα του πλάνου θεραπείας [21]–[23]. Σύμφωνα με την μελέτη των Morrison J et al. [24], ένα ισοκέντρο έχει αποδειχθεί επαρκές για την συγκεκριμένη τεχνική (VMAT – SRS) θεραπείας πολλαπλών ενδοκρανιακών μεταστάσεων, ενώ η χρήση περισσότερων ισοκέντρων δεν συνεισφέρει σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας του πλάνου θεραπείας.



Εικόνα 1-6. Απεικόνιση ισοδοσικών καμπύλων (24, 20, 16, 12, 6 και 3 Gy) σε πλάνο: (A) VMAT – SRS με 4 μη ομοεπίπεδα τόξα και ένα ισοκέντρο, και (B) Gamma Knife –SRS, του ίδιου ασθενή για 3 εγκεφαλικών μεταστάσεων. Κλινικά αποδεκτά πλάνα παρήχθησαν και με τις δύο τεχνικές ακτινοθεραπείας. Τα αποτελέσματα της εικόνας προέρχονται από τη σχετική μελέτη των Liu et al. [6].

1.8 Αβεβαιότητες στην VMAT – SRS ακτινοθεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων

Το βασικό μειονέκτημα της τεχνικής VMAT – SRS με χρήση ενός ισοκέντρου και πολλαπλών μη-ομοεπίπεδων τόξων, συγκριτικά με άλλες τεχνικές, είναι η αυξημένη της ευαισθησία σε γεωμετρικές αβεβαιότητες [8], [22], [25]–[28]. Συνεπώς η απόδοση της συγκεκριμένης τεχνικής, εν μέρει στηρίζεται στην ολική χωρική ακρίβεια. Παρόλο που εφαρμόζονται αυστηρά προγράμματα ποιοτικού ελέγχου στα διάφορα ακτινοθεραπευτικά κέντρα, για τη διασφάλιση της ποιότητας της ακτινοθεραπευτικής πρακτικής, δεν υπάρχει ένα ειδικό προτυποποιημένο πρωτόκολλο διασφάλισης ποιότητας (QA) σε εθνικό επίπεδο για τη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία-ακτινοχειρουργική με γραμμικό επιταχυντή. Επιπλέον υπάρχουν προκλήσεις στην πειραματική δοσιμετρία των πεδίων ακτινοβολίας στην ακτινοχειρουργική, τα οποία χαρακτηρίζονται από μικρές διαστάσεις. Σύμφωνα με σχετική αναφορά (Technical report) της Διεθνούς Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (International Atomic Energy Agency – IAEA), TRS-483 [29], τα πεδία μικρών διαστάσεων χαρακτηρίζονται από τις εξής συνθήκες οι οποίες συνδέονται με προκλήσεις στη πειραματική δοσιμετρία τους: (α) έλλειψη πλευρικής ισορροπίας φορτισμένων σωματιδίων (CPE), (β) μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας (εστίας) από τους κατευθυντήρες και (γ) οι διαστάσεις των διαθέσιμων ανιχνευτών είναι συγκρίσιμες με αυτές των πεδίων ακτινοβολίας στο βάθος μέτρησης.

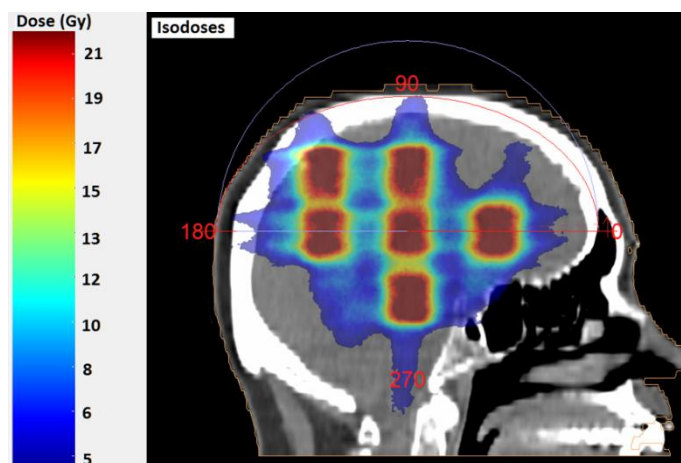
Βάσει των παραπάνω, είναι σαφές ότι η προσπάθεια διασφάλισης της μέγιστης δοσιμετρικής και χωρικής ακρίβειας ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, όπως η ακτινοχειρουργική, είναι μία σύνθετη διαδικασία με στόχο την συνεχή βελτίωση. Γεωμετρικές αβεβαιότητες υπεισέρχονται σε διάφορα στάδια της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας και υπάρχουν περιθώρια μείωσής τους, μέσω βελτιστοποίησης της συγκεκριμένης θεραπευτικής τεχνικής. Πηγές αβεβαιότητας, που συσχετίζονται με την απόδοση της συγκεκριμένης ακτινοθεραπευτικής τεχνικής παρουσιάζονται αναλυτικά στην επόμενη ενότητα και αποτελούν αντικείμενο μελέτης της παρούσας διατριβής.

1.8.1 Μέγεθος και αριθμός εγκεφαλικών μεταστάσεων

Μία παράμετρος αβεβαιότητας, που συσχετίζεται με την απόδοση της τεχνικής VMAT – SRS με πολλαπλά μη ομοεπίπεδα τόξα και χρήση ενός ισοκέντρου, είναι τα χαρακτηριστικά των εγκεφαλικών μεταστάσεων, οι οποίες αποτελούν τους όγκους-στόχους. Ειδικότερα, η υψηλή απόδοση της τεχνικής μπορεί να υποβαθμιστεί για ορισμένα μεγέθη και αριθμό μεταστάσεων. Σύμφωνα με την μελέτη των Warnick et al. [12], ασθενείς με έξι ή λιγότερους επανεμφανιζόμενους όγκους, συνήθως θεραπεύονται με ακτινοχειρουργική, για όλες τις βλάβες μεγέθους μικρότερου από 3.5 cm. Για βλάβες μεγαλύτερων διαστάσεων (Εικόνα 1-7), η μείωση της δόσης στους υγιείς γειτονικούς ιστούς του εγκεφάλου δεν είναι τόσο μεγάλη και ο κίνδυνος ακτινοπροκλητής νέκρωσης αυξάνεται εκθετικά. Επιπροσθέτως, σχετική αναφορά της Ομάδας Εργασίας Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας της Γερμανικής Κοινότητας Ογκολογίας (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, DEGRO) παρέχει συστάσεις, για την εφαρμογή στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής για την θεραπεία των εγκεφαλικών μεταστάσεων. Συγκεκριμένα, συστήνει ως θεραπεία επιλογής, την ακτινοχειρουργική έναντι άλλων τεχνικών (όπως η ακτινοβολήση ολόκληρου του εγκεφάλου – Whole brain radiotherapy WBRT), για πολλαπλές μεταστάσεις πλήθους 2 – 4 και διαμέτρου μικρότερης από 2.5 cm, σε ασθενείς με προσδόκιμο ζωής άνω των τριών μηνών [30].

Στη μελέτη των Limon et al. [31] αναφέρεται ότι η VMAT – SRS ενός ισοκέντρου συσχετίζεται με καλύτερη επιβίωση, για συνολικό όγκο μεταστάσεων $<10 \text{ cm}^3$, συγκριτικά με όγκο $> 10 \text{ cm}^3$ (7.1 έναντι 4.2 μήνες αντιστοίχως, $P = 0.0028$). Πρόσφατα, η ακτινοχειρουργική χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο για τη θεραπεία 10 ή και περισσότερων μεταστάσεων και εγείρεται το ερώτημα για ποιο μέγεθος και αριθμό μεταστάσεων διατηρείται η υψηλή ποιότητα πλάνου θεραπείας της τεχνικής VMAT – SRS με ένα ισόκεντρο και πολλαπλά μη ομοεπίπεδα τόξα.

Μία από τις εργασίες της παρούσας διατριβής έχει ως αντικείμενο την μελέτη της δοσιμετρικής επίδρασης του μεγέθους και του πλήθους των μεταστάσεων, στους κλινικούς δείκτες ποιότητας και αξιολόγησης του πλάνου θεραπείας για την συγκεκριμένη τεχνική και επιπλέον εξετάζει το μέγιστο πλήθος μεταστάσεων για το οποίο διατηρούνται οι βέλτιστες τιμές των δεικτών ποιότητας του πλάνου και συνεπώς διατηρείται η υψηλή ποιότητα του πλάνου.



Εικόνα 1-7. Παράδειγμα υπέρθεσης της κατανομή δόσης (colorwash) πλάνου θεραπείας VMAT, με 4 μη ομοεπίπεδα τόξα και ένα ισόκεντρο, σε αξονική CT σχεδιασμού θεραπείας (οβελιαία τομή), για θεραπεία οχτώ εγκεφαλικών μεταστάσεων. Οι χαμηλές δόσεις (1-8Gy, μπλε χρώμα) φαίνεται να εκτείνονται ευρέως σε περιοχές υγιών ιστών του εγκεφάλου, για την κεντρική τομή η οποία απεικονίζεται.

1.8.2 Σφάλματα τοποθέτησης ασθενούς

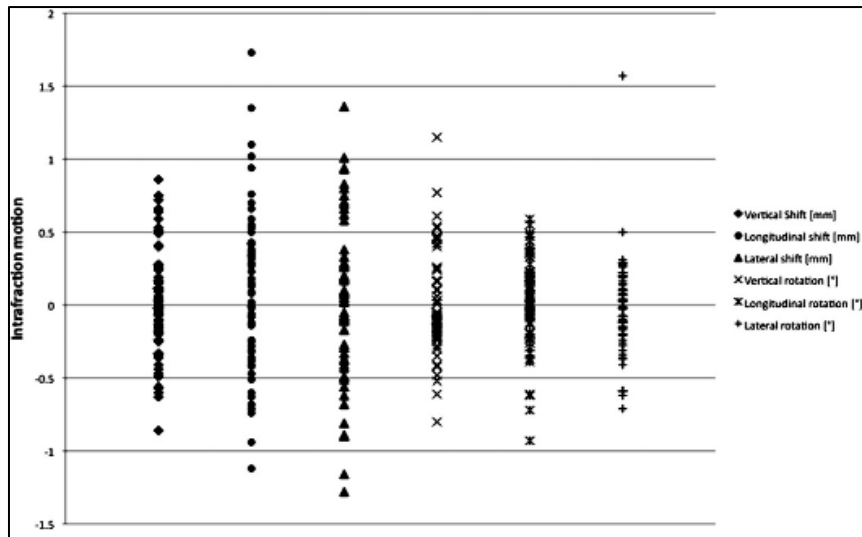
Η τοποθέτηση και η ακινητοποίηση του ασθενή στην τράπεζα θεραπείας αποτελεί μία τυπική πηγή γεωμετρικών σφαλμάτων. Τα σφάλματα τοποθέτησης διακρίνονται σε συστηματικά και τυχαία. Τα συστηματικά σφάλματα αναφέρονται στη διαφορά που παρουσιάζει η θέση και η γεωμετρία του όγκου μεταξύ της απεικόνισης και της θεραπείας ενώ τα τυχαία σφάλματα αναφέρονται στην απόκλιση της θέσης του όγκου μεταξύ των διαφόρων συνεδριών.

Τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης (translational setup errors) και τα σφάλματα περιστροφής (rotational errors) αποτελούν γεωμετρικές αβεβαιότητες, που προκύπτουν κατά την τοποθέτηση του ασθενή σε θέση θεραπείας. Ειδικές θερμοπλαστικές μάσκες αποτελούν τον πλέον εξελιγμένο εξατομικευμένο εξοπλισμό ακινητοποίησης του ασθενή. Οι θερμοπλαστικές μάσκες εφαρμόζονται στο κεφάλι του ασθενή και το πλαίσιο της μάσκας προσαρμόζει σε ειδική βάση στην τράπεζα θεραπείας για ακινητοποίηση. Οι θερμοπλαστικές μάσκες εξασφαλίζουν μεγάλη ακρίβεια αναπαραγωγής και επανατοποθέτησης της ακριβούς θέσης θεραπείας. Τα εναπομείναντα σφάλματα τοποθέτησης ανιχνεύονται κατά την απεικόνιση με IGRT. Τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης διορθώνονται άμεσα και εύκολα μετατοπίζοντας την τράπεζα θεραπείας κατά μήκος των τριών αξόνων. Ωστόσο, τα αρχικά

σφάλματα περιστροφής που ανιχνεύονται πριν τη θεραπεία, μπορούν να ληφθούν υπόψη και να διορθωθούν μόνο με τη χρήση ρομποτικής τράπεζας θεραπείας έξι βαθμών ελευθερίας [32], [33], η οποία δεν αποτελεί πάντα μια διαθέσιμη επιλογή στα ακτινοθεραπευτικά κέντρα λόγω υψηλού κόστους [34].

Ανεξαρτήτως όμως της απεικόνισης πριν τη θεραπεία και των μεθόδων διόρθωσης των αρχικών ανιχνευόμενων σφαλμάτων τοποθέτησης, διαπιστώνεται επίσης κίνηση (γραμμική μετατόπιση, περιστροφή) του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία έχει καταγραφεί επανειλημμένως σε περιπτώσεις θεραπείας ενδοκρανιακών βλαβών με τη τεχνική VMAT – SRS και δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα [33]–[37]. Στη μελέτη των Gevaert et al. [33] (Εικόνα 1-8), παρουσιάζεται ένα παράδειγμα καταγραφής του εναπομείναντος σφάλματος αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και ύστερα από διόρθωση αρχικού σφάλματος με 6D ρομποτική τράπεζα. Το εναπομείναν σφάλμα οφείλεται σε μετακίνηση του ασθενή κατά τη διάρκεια θεραπείας του. Για 9 ενδοκρανιακές βλάβες, από τις συνολικές 66, η χωρική αβεβαιότητα που καταγράφηκε λόγω μετακίνησης (ευθύγραμμης μετατόπισης) του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη από 1 mm, το οποίο θεωρείται όριο ανοχής για αποδεκτή θεραπεία. Επιπλέον, για 18 ενδοκρανιακές βλάβες του ίδιου δείγματος, η χωρική αβεβαιότητα που καταγράφηκε λόγω περιστροφής του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν πάλι μεγαλύτερη από το όριο ανοχής αποδεκτής θεραπείας (0.5^0). Σε περίπτωση που δεν υπάρχει δυνατότητα 6D διόρθωσης σφαλμάτων περιστροφής, οι γεωμετρικές αβεβαιότητες αναμένεται να αυξηθούν.

Συνεπώς η ποσοτικοποίηση της δοσιμετρικής επίδρασης των συγκεκριμένων γεωμετρικών αβεβαιοτήτων είναι σημαντική για ενδοκρανιακές θεραπείες με VMAT – SRS τεχνική. Δύο από τις εργασίες της παρούσας διατριβής αφορούν στη συσχέτιση των γεωμετρικών αβεβαιοτήτων, αφενός, λόγω ευθύγραμμης μετατόπισης και αφετέρου λόγω περιστροφής, με την ποιότητα του πλάνου θεραπείας. Στις εργασίες διερευνάται η δοσιμετρική επίδραση των συγκεκριμένων αβεβαιοτήτων στα εργαλεία αξιολόγησης του πλάνου.



Εικόνα 1-8. Απεικόνιση εναπομεινάντων σφαλμάτων (γραμμικής μετατόπισης, περιστροφής) λόγω μετακίνησης του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα οποία καταγράφηκαν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το διαφορετικό σχήμα των σημείων υποδεικνύει τη διαφορετική φύση του σφάλματος. Παρατίθενται ονομαστικά τα σφάλματα για τα διαφορετικά σχήματα σημείων από αριστερά προς τα δεξιά: κατακόρυφη μετατόπιση (mm), διαμήκης μετατόπιση (mm), πλευρική μετατόπιση (mm), στροφή (°) γύρω από τον κατακόρυφο άξονα, στροφή (°) γύρω από τον διαμήκη άξονα, στροφή (°) γύρω από τον πλευρικό/ εγκάρσιο άξονα. Σημειώνεται ότι πριν τη θεραπεία προηγήθηκαν διορθώσεις έξι βαθμών θεραπείας με τη ρομποτική τράπεζα (6D corrections). Τα αποτελέσματα της εικόνας προέρχονται από τη μελέτη των Gevaert et al. [33].

1.8.3 Σφάλματα στη θέση των φύλλων του κατευθυντήρα MLC

Η χορήγηση δόσης με την τεχνική VMAT – SRS εμπλέκει την ταυτόχρονη διαμόρφωση διαφόρων μηχανικών παραμέτρων, όπως: τη θέση των φύλλων του κατευθυντήρα MLC, την ταχύτητα περιστροφής της κεφαλής του επιταχυντή και τον ρυθμό δόσης [38], [39]. Τα φύλλα του κατευθυντήρα MLC (Εικόνα 1-4) συνεισφέρουν στη διαμόρφωση της δέσμης ακτινοβολίας μέσω παραγωγής πολλαπλών υποπεδίων (διαφορετικού σχήματος κι έντασης ακτινοβολίας το καθένα) ανά τόξο, προκειμένου να αποδώσουν συνολικά μία σχετικά ομοιόμορφη κατανομή δόσης στους όγκους-στόχους και την ελάχιστη δυνατή δόση στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Ως εκ τούτου η θέση των φύλλων αποτελεί μία κρίσιμη παράμετρο για την ακρίβεια χορήγησης δεσμών διαμορφούμενης έντασης [40].

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη των Snyder et al. [41], προκειμένου να καθοριστούν οι πιο κατάλληλες παράμετροι MLC κατά τη μοντελοποίηση για τον Agility MLC στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco, ένα πακέτο διασφάλισης ποιότητας QA παρέχεται στο τμήμα Ακτινοφυσικής του νοσοκομείου από την προμηθεύτρια εταιρία. Διαδικασίες

σχετιζόμενες με το συγκεκριμένο QA πακέτο γενικά συνιστούν την διατήρηση όλων των προεπιλεγμένων τιμών των παραμέτρων, εκτός από την παράμετρο "leaf offset" η οποία εκφράζει την μετατόπιση της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC.

Η παράμετρος leaf offset ορίζεται στο Monaco TPS, ως η διαφορά μεταξύ της προβλεπόμενης θέσης του φύλλου και της πραγματικής θέσης του, η οποία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της δόσης. Το leaf offset προσαρμόζεται έτσι ώστε να ταιριάζει με τη βαθμονόμηση της θέσης των φύλλων. Μία μεγάλη τιμή του leaf offset έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του εύρους ενός παραγόμενου υποπεδίου, που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της δόσης. Αντίστοιχα, μια μικρή τιμή του leaf offset συνεπάγεται την μείωση του εύρους ενός παραγόμενου υποπεδίου. Συνεπώς, η παράμετρος leaf offset δύναται να επηρεάσει σημαντικά την ολική ακρίβεια της θέσης των φύλλων του MLC, καθώς επίσης τον συντελεστή εξόδου (Output factor - OF) και την κατανομή δόσης για πολλαπλά μικρά υποπεδία, σχετιζόμενα με δυναμικές τεχνικές θεραπείας όπως οι IMRT και VMAT.

Σχετικά με την διενέργεια εξειδικευμένων μετρήσεων για την εισαγωγή δοσιμετρικών δεδομένων (commissioning) για έναν γραμμικό επιταχυντή, η αναφορά της ομάδας εργασίας TG-106 [42] της Αμερικάνικης Ένωσης Φυσικών Ιατρικής (American Association of Physics in Medicine, AAPM) πρότεινε την χρήση φιλμ, εικόνων πυλαίας απεικόνισης και διόδων ως μετρητικό εξοπλισμό για τον καθορισμό των MLC παραμέτρων. Περιοδικός έλεγχος και επαναβαθμονόμηση χρήζουν σημασίας για την εξασφάλιση της ακεραιότητας του συστήματος ελέγχου.

Σύμφωνα με την αναφορά της ομάδας εργασίας TG-142 της AAPM, απλοί έλεγχοι όπως το "picket fence test", το οποίο περιγράφεται από τον LoSasso [43] μπορούν να αξιολογήσουν ποιοτικά την ακρίβεια της θέσης των φύλλων, μέσω αντιστοίχισης διαδοχικών πεδίων και διαρροής ακτινοβολίας ανάμεσα από τα φύλλα του MLC. Η αναφορά TG-142 συνιστά την εκτέλεση του ελέγχου picket fence σε εβδομαδιαία βάση με προσεκτική εξέταση της αποκτηθείσας εικόνας με χρήση φιλμ ή online πυλαίας απεικόνισης. Σε μηνιαία βάση, προτείνεται μία επέκταση του ελέγχου ακρίβειας της θέσης των φύλλων με την συμπερίληψη της περιστροφής της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή, η οποία μπορεί να επηρεάσει την κίνηση των φύλλων λόγω βαρυτικών φαινομένων, τα οποία επιδρούν στο σύστημα τοποθέτησης και μετακίνησης των φύλλων. Η προτεινόμενη τιμή ανοχής (tolerance value) της ακρίβειας της θέσης των φύλλων σε μηνιαία βάση ισούται με 1 mm για ένα πεδίο IMRT

για τις τέσσερις κύριες γωνίες της κεφαλής. Επιπροσθέτως, λαμβάνεται υπόψη η τιμή ανοχής ± 1 mm της επαναληπτικότητας της θέσης των φύλλων, για ετήσιους ελέγχους.

Ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της αναφοράς TG-142, μία πρόσφατη μελέτη των Denton et al. [44] εστίασε σε μετρήσεις σχετικές με το μηχανικό ισόκεντρο ενός γραμμικού επιταχυντή, για τον καθορισμό κλινικά σημαντικών επιπέδων ανοχής με τη μορφή τιμών κατωφλίου, βασιζόμενων στις απαιτήσεις ενός SRS προγράμματος θεραπείας υψηλής ακρίβειας με χρήση γραμμικού επιταχυντή. Ο έλεγχος Winston-Lutz πραγματοποιήθηκε και μία μεμονωμένη παράμετρος συνεισφοράς στην αβεβαιότητα ήταν το MLC offset. Παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στην τοποθέτηση του εργαλείου ελέγχου, οι οποίες συνιστούν κατά μέσο όρο διορθώσεις της τάξης των 0.38mm, όπου το MLC offset συνεισφέρει κατά 0.16mm. Οι συστάσεις της μελέτης για τον δεδομένο γραμμικό επιταχυντή (Novalis Tx) συμπεριλαμβάνουν ένα επίπεδο δράσης στον προγραμματισμό της θεραπείας, της τάξης του 1.25mm και ένα επίπεδο άμεσης δράσης της τάξης του 1.50mm, το οποίο συσχετίζεται με άμεση διορθωτική δράση από τους ακτινοφυσικούς πριν την εφαρμογή της SRS θεραπείας.

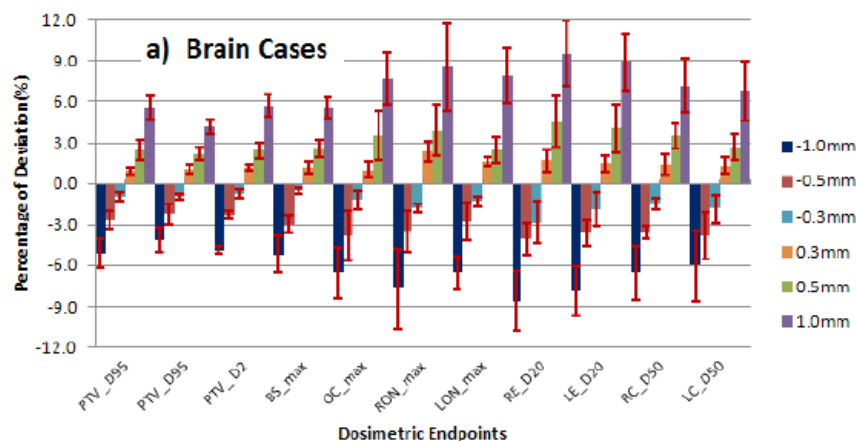
Αναγνωρίζοντας την σημαντικότητα της χωρικής ακρίβειας, διάφορες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC για την ακτινοθεραπεία με γραμμικό επιταχυντή, ποικίλων περιστατικών [40], [41], [45]–[49]. Σε μερικές από αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη επεξεργασία των θέσεων των MLC φύλλων και εφάρμοστηκε ένα γνωστό μέγεθος σφάλματος σε αυτές. Ακολουθώντας, το τροποποιημένο αρχείο που αφορά στις θέσεις των φύλλων, επαναεισήχθη στο TPS προκειμένου να μελετηθούν οι αλλαγές στην κατανομή της δόσης [46], [47].

Η μελέτη των Mu et al. [49] έδειξε ότι συστηματικά σφάλματα στη θέση των φύλλων, της τάξης του 1mm σχετίζονταν με μέσες μεταβολές του δείκτη D95% του όγκου-στόχου, ίσες με 8% για πολυσύνθετα IMRT πλάνα, συμβατικής κλασματοποίησης της δόσης, για περιστατικά καρκίνου κεφαλής-τραχήλου. Μία άλλη μελέτη (Luo et al. [50]) έδειξε ότι για IMRT θεραπεία με 9 δέσμες, συμβατικά κλασματοποιημένης δόσης σε περιστατικά καρκίνου του προστάτη, μεταβολή της θέσης λόγω μετακίνησης των φύλλων κατά 1 mm οδηγούν σε μέση μεταβολή της δόσης του όγκου-στόχου ίση με 6%.

Στη μελέτη των Nithiyantham et al. [40] φάνηκε ότι σφάλμα της θέσης φύλλων της τάξης των 0.5 mm είχε σημαντική επίδραση στους κλινικούς δείκτες (όρια δόσης-όγκου) ποιότητας του πλάνου θεραπείας, συμβατικά κλασματοποιημένης VMAT θεραπείας

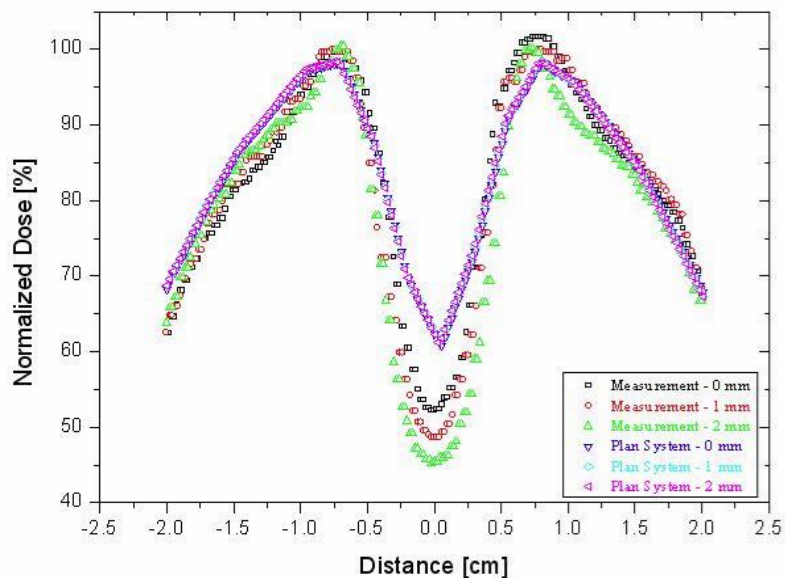
εγκεφαλικών νόσων. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των δεικτών απεικονίζονται στην Εικόνα 1-9 και η μελέτη αναφέρει ότι η μέση μεταβολή του δείκτη $D_{95\%}$ για το PTV για ± 1 , ± 0.5 mm και ± 0.3 mm ισούται με 5.15%, 2.58% και 0.96% αντίστοιχα. Επίσης η μέση μεταβολή της μέγιστης δόσης D_{max} , που λαμβάνει το κρίσιμο όργανο, εγκεφαλικό στέλεχος, ισούται με 5.4%, 2.8% και 0.83% για τα αντίστοιχα σφάλματα θέσης φύλλων του MLC: ± 1 , ± 0.5 mm και ± 0.3 mm. Η μελέτη έδειξε ότι σφάλματα μεγαλύτερα της τιμής 0.3 mm επιδρούν σημαντικά στην ποιότητα του πλάνου θεραπείας.

Ωστόσο η πλειοψηφία των μελετών εστιάζουν σε συμβατικά κλασματοποιημένες θεραπείες με τεχνικές IMRT, VMAT, για περιστατικά όπως ο καρκίνος κεφαλής-τραχήλου, ο καρκίνος του προστάτη, γλοιώματα και γλοιοβλαστώματα εγκεφάλου [40], [41], [46], [48], [49]. Έχει φανεί ότι σε τέτοιες θεραπείες, μια μεταβολή της θέσης των φύλλων κατά 1mm εμφανίζει αξιοσημείωτη επίδραση στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων. Για SRS/SRT τεχνικές θεραπείας, όπου απαιτείται υψηλή χωρική ακρίβεια (υπο-χιλιοστού) αναμένεται μεγαλύτερος βαθμός επίδρασης της αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων στην κατανομή δόσης.



Εικόνα 1-9. Απεικόνιση μπαρών μέσης τιμής και σφάλματος της % ποσοστιαίας μεταβολής διαφόρων ορίων δόσης (D_{95} , D_{max} , D_{50} , D_{20} , D_2) από τις αρχικές τιμές τους για τους όγκους-στόχους και τα κρίσιμα όργανα εγκεφαλικών νόσων (γλοιώματα/ γλοιοβλαστώματα) και για αβεβαιότητες θέσης φύλλων MLC: ± 0.3 , ± 0.5 , ± 1 mm. Οι αρχικές τιμές των ορίων δόσης αφορούν σε αρχικό πλάνο μηδενικής αβεβαιότητας θέσης φύλλων MLC. Τα αποτελέσματα της εικόνας προέρχονται από τη μελέτη των Nithiyantham et al. [40].

Στην μελέτη των Lee et al. [51] μελετήθηκε μία ειδική παραμέτρος του MLC μοντέλου η οποία ονομάζεται Dosimetric Leaf Gap (DLG) και ποσοτικοποιεί την μερική διαρροή ακτινοβολίας μέσα από τα άκρα των φύλλων του MLC. Σε αυτή τη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση του στατικού DLG στην κατανομή δόσης παραγόμενης από μικρές δέσμες ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης για ακτινοχειρουργική (IMRT - SRS). Τα ευρήματα της μελέτης ήταν τα εξής: παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά δόσης, με μέγιστη καταγεγραμμένη τιμή ίση με 30.8%, για διαφορά της πραγματικής τιμής DLG από την αντίστοιχη τιμή του TPS ίση με 1 mm (παράδειγμα, Εικόνα 1-10). Καθώς το DLG αποτελεί μία παράμετρο του MLC μοντέλου ενός γραμμικού επιταχυντή η οποία επηρεάζει σημαντικά την απόδοση μίας SRS τεχνικής [51], αναμένεται ότι το leaf offset επίσης θα επηρεάζει σημαντικά της απόδοση της SRS, καθώς αποτελεί και αυτό μία σημαντική παράμετρο του MLC μοντέλου η οποία καθορίζει την θέση των φύλλων.



Εικόνα 1-10. Απεικόνιση της σχεδιασμένης κατανομής δόσης και της πειραματικά μετρούμενης κατανομής δόσης χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές εισαγόμενες τιμές της παραμέτρου DLG (0, 1, 2 mm). Όπως φαίνεται στην εικόνα, για την πειραματικά μετρούμενη κατανομή δόσης, το μεταβαλλόμενο DLG οδηγεί σε σημαντικές διαφορές δόσης και επηρεάζει την απόδοση της IMRS τεχνικής. Η εικόνα προέρχεται από την μελέτη των Lee et al. [51].

Η επίδραση της αβεβαιότητας της θέσης των MLC φύλλων, η οποία πηγάζει από την παράμετρο leaf offset, στην απόδοση της VMAT – SRS θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων δεν προκύπτει ως αντικείμενο μελέτης σχετικής βιβλιογραφίας. Καθώς όμως το leaf offset μπορεί να αποτελέσει πηγή γεωμετρικής αβεβαιότητας, που πιθανόν υποβαθμίζει σημαντικά την απόδοση της δεδομένης τεχνικής (συγκριτικά με συμβατικά κλασματοποιημένες θεραπείες και συγκριτικά με άλλες παραμέτρους του MLC μοντέλου), είναι επιτακτική η ανάγκη διερεύνησης και ποσοτικοποίησης της δοσιμετρικής της επίδρασης, στην ποιότητα του πλάνου θεραπείας VMAT - SRS και ως εκ τούτου αποτελεί σκοπό μίας από τις εργασίες της παρούσας διατριβής.

2. Σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco[®], Elekta

Στη παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (Treatment Planning System – TPS) Monaco της εταιρίας Elekta (version 5.11) για την παραγωγή πλάνων ακτινοθεραπείας της σύγχρονης τεχνικής VMAT – SRS. Το Monaco αποτελεί ένα σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, το οποίο υποστηρίζει όλες τις σύγχρονες τεχνικές θεραπείας (3D σύμμορφη, IMRT, VMAT, στερεοτακτική ακτινοθεραπεία/ ακτινοχειρουργική) με δυνατότητα ευθέως και αντίστροφου σχεδιασμού. Παρέχει τη δυνατότητα φόρτωσης αξονικής τομογραφίας CT του ασθενή για τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, καθώς επίσης και τη δυνατότητα ευθυγράμμισης (registration) της εικόνας με άλλου τύπου εικόνες (PET, MRI), με στόχο την σύντηξη της εικόνας (fusion), δηλαδή την απεικόνιση της μέγιστης δυνατής πληροφορίας των δομών που εμπλέκονται στο σχεδιασμό θεραπείας. Διαθέτει πληθώρα εργαλείων για τον σχεδιασμό των δομών των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων, καθώς επίσης και βοηθητικών δομών (aiding structures) για τη βελτιστοποίηση στην επίτευξη των στόχων του πλάνου.

Επίσης, το Monaco αποτελεί ένα από τα πρώτα εμπορικά διαθέσιμα TPS, που αξιοποιεί βιολογικά μοντέλα για την εφαρμογή και επίτευξη των κλινικών στόχων του σχεδιασμού, πέραν των φυσικών μοντέλων, που χρησιμοποιούνται κατά κόρον για το σχεδιασμό IMRT πλάνων. Πιο συγκεκριμένα, τα φυσικά μοντέλα περιλαμβάνουν συναρτήσεις κόστους φυσικών παραμέτρων, σχετιζόμενων με τη δόση (physical dose-based cost functions). Οι συναρτήσεις κόστους φυσικών παραμέτρων παρουσιάζουν το μειονέκτημα ότι δεν λαμβάνουν πλήρως υπόψη τους τη σχέση μεταξύ δόσης και ανταπόκρισης του όγκου και των υγιών ιστών. Για τη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού θεραπείας, κριτήρια που βασίζονται σε βιολογικούς όρους εισάγονται στο Monaco· πιο συγκεκριμένα είναι διαθέσιμες τρεις επιπρόσθετες συναρτήσεις κόστους, σχετιζόμενες με τη δόση-ανταπόκριση (biological dose-response based cost functions), οι οποίες ονομαστικά είναι οι: Poisson Cell kill objective, serial complication model, parallel complication model και θα παρουσιαστούν αναλυτικά κατωτέρω.

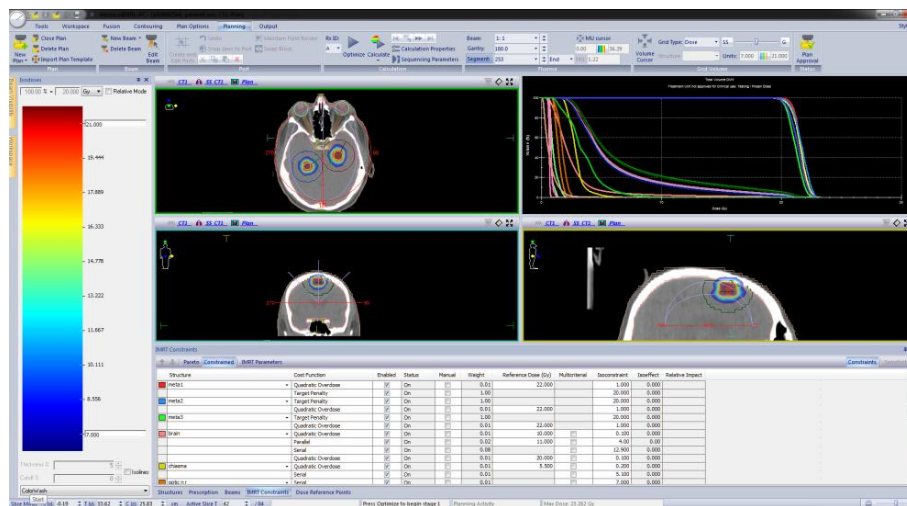
Μία επιπλέον δυνατότητα που προσφέρει το Monaco, είναι ο αλγόριθμος υπολογισμού δόσης XVMC Monte Carlo για φωτόνια, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ακρίβεια της τάξης ~ 1% [52], [53].

Στον αντίστροφο σχεδιασμό πλάνου θεραπείας στο Monaco TPS, η διαδικασία βελτιστοποίησης του πλάνου εκτελείται σε δύο στάδια, βάσει των κλινικών στόχων που ορίζονται για όλες τις δομές (όγκος-στόχος, κρίσιμα όργανα). Στο πρώτο στάδιο υπολογίζεται η "ιδανική" ροή φωτονίων για την παραγωγή της κατανομής δόσης, με δέσμες διαμορφούμενης έντασης (IMRT/ VMAT). Στο δεύτερο στάδιο υπολογίζεται η εκτελέσιμη βέλτιστη δόση, μέσω διαμόρφωσης επιτεύξιμων υποπεδίων και βελτιστοποίησής τους, ως προς το σχήμα, τον αριθμό και την ένταση ακτινοβολίας, σύμφωνα με τους κλινικούς στόχους.

2.1 Αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας

Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας χρησιμοποιείται κατά κόρον για IMRT/ VMAT θεραπείες (Εικόνα 2-1). Ο αντίστροφος σχεδιασμός διαφέρει από τον ευθύ (συμβατικό) σχεδιασμό ενός πλάνου θεραπείας κατά τον οποίον αρχικά ορίζονται από τον χρήστη τα σχήματα, το πλήθος και οι γωνίες των πεδίων και στη συνέχεια καθορίζεται η βαρύτητα των πεδίων με τη βοήθεια κατάλληλου αλγορίθμου για την επίτευξη της επιθυμητής κατανομής δόσης [54]. Σε αντίθεση, λοιπόν, με τον ευθύ σχεδιασμό θεραπείας, κατά τον αντίστροφο σχεδιασμό, καθορίζονται εξαρχής και με ακρίβεια οι δόσεις που θα λάβουν ο όγκος-στόχος και οι υγιείς ιστοί και στη συνέχεια υπολογίζεται από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας ο τρόπος εκτέλεσης της βέλτιστης κατανομής της δόσης. Για τον καθορισμό του επιθυμητού αποτελέσματος δόσης ορίζονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας ορισμένα κριτήρια, τα οποία αποτελούν συναρτήσεις κόστους, συνήθως φυσικών παραμέτρων (όρια δόσης, όρια δόσης-όγκου). Για αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας στο Monaco εισάγονται επιπρόσθετα κριτήρια βιολογικών παραμέτρων. Οι κλινικοί στόχοι μπορούν να εκφραστούν μέσω των συναρτήσεων κόστους των φυσικών και βιολογικών παραμέτρων. Γενικά, για την διαδικασία της βελτιστοποίησης καθορίζονται προτεραιότητες (priorities), με βάση το επίπεδο σημαντικότητας, ως προς την βελτιστοποίηση της κάθε συνάρτησης κόστους.

Στο Monaco η βελτιστοποίηση γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος αφορά σε βελτιστοποίηση βάσει περιορισμών (constrained optimization), όπου η επίτευξη των συναρτήσεων κόστους των κρίσιμων οργάνων αποτελεί προτεραιότητα έναντι των συναρτήσεων κόστους των όγκων-στόχων, όταν οι συναρτήσεις για ένα κρίσιμο όργανο είναι αντικρουόμενες με τις συναρτήσεις ενός όγκου-στόχου (πχ: όταν το κρίσιμο όργανο εντοπίζεται πολύ κοντά ή σε επαφή με έναν όγκο-στόχο και είναι επιθυμητή η ελαχιστοποίηση της δόσης στο κρίσιμο όργανο και η μεγιστοποίηση της δόσης στον όγκο-στόχο). Αντίθετα, σύμφωνα με τον δεύτερο τρόπο βελτιστοποίησης (Pareto mode) προτεραιότητα δίνεται στις συναρτήσεις κόστους των όγκων-στόχων έναντι των κρίσιμων οργάνων, όταν αυτές είναι αντικρουόμενες και συγκεκριμένα προτεραιότητα δίνεται σε περιορισμούς, που σχετίζονται με τις ελάχιστες δόσεις των όγκων-στόχων. Στους δύο τύπους βελτιστοποίησης (constrained, pareto) δεν χρειάζεται χειροκίνητος ορισμός προτεραιοτήτων των κλινικών στόχων, καθώς αυτές ορίζονται αυτόματα μέσω του μηχανισμού βελτιστοποίησης, στο σύστημα του Monaco.



Εικόνα 2-1. Παράδειγμα ολοκληρωμένου αντίστροφου σχεδιασμού πλάνου θεραπείας VMAT για πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις στο Monaco TPS, με υπέρθεση της υπολογισμένης τρισδιάστατης κατανομής δόσης σε εγκάρσια (transverse), στεφανιαία (coronal) και οβελιαία (sagittal) τομή. Απεικονίζονται επίσης τα ιστογράμματα δόσης-όγκου όλων των δομών (άνω-δεξιά) καθώς επίσης και τα φυσικά-βιολογικά κριτήρια υπό τη μορφή στόχων/περιορισμών που εφαρμόστηκαν στο δεδομένο πλάνο (κάτω κεντρικά).

Επιπλέον στο Monaco προσφέρεται η δυνατότητα προσδιορισμού/ απεικόνισης της ισοδύναμης επίδρασης μιας δεδομένης κατανομής δόσης, σε μία συνάρτηση κόστους. Η ισοδύναμη επίδραση αντιστοιχίζεται σε μία τιμή, η οποία ορίζεται ως isoeffect. Η τιμή του isoeffect υπολογίζεται και συνεχώς ανανεώνεται, κατά τη διάρκεια της βελτιστοποίησης στο παράθυρο διαλόγου. Η αποδεκτή μέγιστη τιμή του isoeffect μιας συνάρτησης κόστους, τύπου περιορισμού (constraint) ονομάζεται isoconstraint και εισάγεται από τον χρήστη πριν την έναρξη της βελτιστοποίησης, ως επιθυμητός στόχος.

2.2 Συναρτήσεις κόστους (Cost Functions)

Το Monaco χρησιμοποιεί ειδικές μαθηματικές συναρτήσεις, τις συναρτήσεις κόστους, οι οποίες μοντελοποιούν τα διαφορετικά είδη επίδρασης/ συνέπειας της υπολογιζόμενης δόσης, τόσο στους όγκους-στόχους, όσο και στα κρίσιμα όργανα. Γενικά οι μηχανισμοί βελτιστοποίησης του Monaco αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση των συναρτήσεων κόστους, οι οποίες εκφράζονται είτε ως στόχοι (objectives) είτε ως περιορισμοί (constraints) για κάθε μία δομή. Αυτές οι μαθηματικές συναρτήσεις υπολογίζουν το κόστος (penalty) για την παραβίαση ενός στόχου ή περιορισμού. Γενικά οι συναρτήσεις προβλέπουν το κλινικό αποτέλεσμα του θεραπευτικού πλάνου και συγκρίνουν την δυνατότητα αποδοχής του, σύμφωνα με τους ορισμένους στόχους και τους περιορισμούς [53].

Μία συνάρτηση κόστους συσχετίζει μία κατανομή δόσης με μία τιμή. Η τιμή αυτή μπορεί να είναι είτε μια ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (equivalent uniform dose EUD) για τον όγκο στόχο ή για ένα παράλληλο κρίσιμο όργανο, είτε ο ενεργός όγκος, είτε η μέση τετραγωνική ρίζα διαφόρων φυσικών και βιολογικών παραμέτρων. Αυτή η τιμή θεωρείται οριακή και αξιολογείται κατά τη διάρκεια της βελτιστοποίησης. Οι συναρτήσεις κόστους εφαρμόζονται με σκοπό την παραγωγή μίας επαρκούς δόσης στους όγκους-στόχους και την αποφυγή υπέρβασης αποδεκτών τιμών δόσης στα υγιή κρίσιμα όργανα [53].

Το Monaco παρέχει ένα σύνολο συναρτήσεων κόστους βιολογικών και φυσικών παραμέτρων για την διαδικασία της βελτιστοποίησης.

- Οι φυσικές παράμετροι αποτελούν όρια δόσης και όρια δόσης-όγκου για όλα τα είδη δομών (όγκοι-στόχοι, κρίσιμα όργανα) και εφαρμόζονται σε κάθε στοιχείο όγκου (voxel) αυτών. Οι πιο συνήθεις συναρτήσεις κόστους για αυτές τις παραμέτρους είναι: η συνάρτηση μέγιστης δόσης, οι συναρτήσεις τετραγωνικού υπερδοσιασμού/ υποδοσιασμού και οι συναρτήσεις υπερδοσιασμού/ υποδοσιασμού DVH.
- Οι βιολογικές παράμετροι εμφανίζουν το πλεονέκτημα του συσχετισμού της βιολογικής επίδρασης/ απόκρισης του όγκου μίας δομής με τη δόση που λαμβάνει. Χάρη σε αυτό το πλεονέκτημα, η βιολογική επίδραση στον όγκο μίας δομής δύναται να υποδείξει ότι υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι ανεκτές αν το ποσοστό του ακτινοβολούμενου όγκου μειωθεί. Επίσης, όταν χρησιμοποιούνται οι βιολογικές συναρτήσεις κόστους, έναντι των φυσικών, κάθε δομή χαρακτηρίζεται από μία συγκεκριμένη απόκριση όγκου κατά τη βελτιστοποίηση. Σε αντίθεση με τις βιολογικές συναρτήσεις, όταν γίνεται χρήση φυσικών συναρτήσεων, ο μηχανισμός βελτιστοποίησης αντιμετωπίζει τις δομές σαν να χαρακτηρίζονται όλες από τον ίδιο μηχανισμό απόκρισης στη δόση.

Θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι βασικές συναρτήσεις κόστους, που χρησιμοποιούνται για πλάνα θεραπείας VMAT - SRS της παρούσας διατριβής.

2.2.1 Συνάρτηση Quadratic Overdose

Η συνάρτηση τετραγωνικού υπερδοσιασμού (Quadratic Overdose) αποτελεί μία φυσική συνάρτηση κόστους, εκφράζεται ως περιορισμός (constraint) στη διαδικασία της βελτιστοποίησης και μπορεί να εφαρμοστεί είτε σε όγκο-στόχο, είτε σε κρίσιμο όργανο με σκοπό τον περιορισμό των υψηλών δόσεων εντός της δομής, στην οποία εφαρμόζεται και την εξασφάλιση μίας ομοιόμορφης κατανομής δόσης. Συνήθως χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την συνάρτηση Poisson Cell Kill για τον περιορισμό των «θερμών σημείων» (hot spots) ή αλλιώς σημείων υπερδοσιασμού εντός της δομής ενδιαφέροντος αλλά όχι υποχρεωτικά για την εξάλειψη όλων των «θερμών σημείων». Γενικότερα, όταν κατά τη βελτιστοποίηση ορίζονται ποινές (penalties) για όλα τα «θερμά σημεία» είναι πιθανόν να προκληθούν προβλήματα σχετιζόμενα με «ψυχρά σημεία» (cold spots) ή αλλιώς σημεία υποδοσιασμού εντός του όγκου-στόχου. Για την αποφυγή μίας τέτοιας κατάστασης, ορισμένες υπερβάσεις του μέγιστου ορίου δόσης θεωρούνται αποδεκτές.

Η συνάρτηση τετραγωνικού υπερδοσιασμού προϋποθέτει την εισαγωγή δύο παραμέτρων από τον χρήστη, εκ των οποίων η πρώτη είναι η Μέγιστη Δόση (Gy). Αν η τιμή της μέγιστης δόσης υποστεί υπέρβαση κατά την βελτιστοποίηση, τότε προκύπτει μία ποινή/κόστος (penalty). Στην Εικόνα 2-2 φαίνεται η μορφή της καμπύλης της συνάρτησης. Η δεύτερη ζητούμενη παράμετρος είναι η μέση τετραγωνική ρίζα της υπέρβασης της δόσης (RMS Dose Excess) (Gy), η οποία αποτελεί την ποσότητα της υπέρβασης της αποδεκτής μέγιστης δόσης. Η μέση τετραγωνική ρίζα υπέρβασης δόσης δίνεται από τον εξής μαθηματικό τύπο:

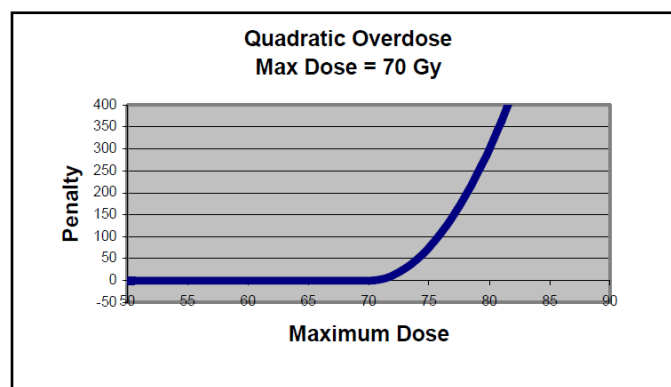
$$RMS \text{ Dose excess} = \sqrt{\frac{\sum D(x)^2}{n}} \quad (2-1)$$

όπου,

D: η υπερβαίνουσα δόση ενός στοιχείου όγκου

n: ο συνολικός αριθμός των στοιχείων όγκου της δομής.

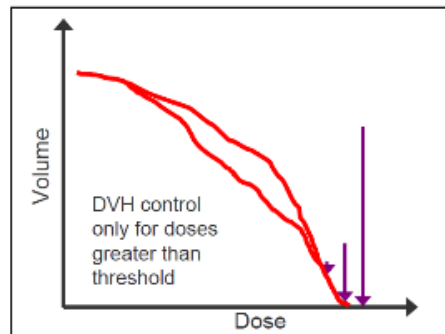
Σημειώνεται ότι μόνο τιμές δόσης που υπερβαίνουν τη μέγιστη δόση συμπεριλαμβάνονται στον μαθηματικό τύπο.



Εικόνα 2-2. Παράδειγμα καμπύλης της φυσικής συνάρτησης κόστους τετραγωνικού υπερδοσιασμού συναρτήσει της αντίστοιχης ποινής (penalty) για υπέρβαση της μέγιστης δόσης (70 Gy). Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco[®], Elekta [53].

Η συγκεκριμένη συνάρτηση παίζει σημαντικό ρόλο για τους όγκους-στόχους. Χωρίς τη δράση αυτής της συνάρτησης για τον περιορισμό της δόσης, η συνάρτηση Poisson Cell Kill, που επίσης εφαρμόζεται στους όγκους-στόχους, θα ωθούσε την δόση σε τιμές υψηλότερες

από την καθορισμένη δόση θεραπείας. Στην Εικόνα 2-3 φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο επιδρά η συνάρτηση τετραγωνικού υπερδοσιασμού στην καμπύλη του ιστογράμματος δόσης-όγκου DVH μιας δομής. Όπως υποδεικνύουν τα τρία μωβ βέλη, ο περιορισμός δρα μόνο στις υψηλές δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν τη μέγιστη επιτρεπτή δόση και προσπαθεί να τις περιορίσει/ μειώσει.



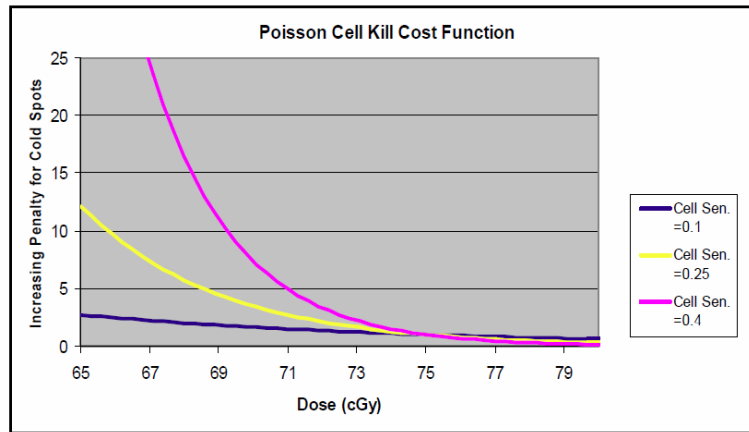
Εικόνα 2-3. Απεικόνιση του τρόπου δράσης του περιορισμού (constraint) τετραγωνικού υπερδοσιασμού στο ιστογράμμα δόσης-όγκου DVH (κόκκινη γραμμή). Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco®, Elekta [53].

2.2.2 Συνάρτηση Poisson Cell Kill Objective

Η συνάρτηση Poisson Cell Kill αποτελεί μία βιολογική συνάρτηση κόστους, εκφράζεται ως στόχος (objective) στη διαδικασία της βελτιστοποίησης και εφαρμόζεται κατεξοχήν στους όγκους-στόχους. Η Poisson Cell Kill εκφράζει την πιθανότητα επιβίωσης ενός κυττάρου της δομής ενδιαφέροντος, για μία συγκεκριμένη δόση. Η συγκεκριμένη συνάρτηση προϋποθέτει την εισαγωγή δύο παραμέτρων.

Η μία παράμετρος είναι η ακτινοευαισθησία των κυττάρων (Cell sensitivity) του όγκου-στόχου. Τα κύτταρα μεγαλύτερης ακτινοευαισθησίας επηρεάζονται περισσότερο από μια - ακόμη και μικρή - μεταβολή της δόσης. Για ένα εξαιρετικά ακτινοευαίσθητο όγκο-στόχο, η παρουσία ενός «ψυχρού σημείου» οδηγεί σε μεγάλη πτώση καταστροφής του κυττάρου, το οποίο αποτελεί μη επιθυμητό αποτέλεσμα. Έτσι λοιπόν, αυξάνοντας την τιμή της παραμέτρου της ακτινοευαισθησίας, αυξάνεται και η ποινή για τα «ψυχρά σημεία» εντός της δομής, προκειμένου να αυξηθεί η πίεση για χορήγηση δόσης στα «ψυχρά σημεία». Η Εικόνα 2-4 παρουσιάζει τις μεταβολές της ποινής για χαμηλές δόσεις, όταν η ακτινοευαισθησία των

κυττάρων τροποποιείται. Ενδείκνυται να χρησιμοποιείται η προκαθορισμένη τιμή 0.5 για τις περισσότερες περιπτώσεις.



Εικόνα 2-4. Παράδειγμα καμπύλης της συνάρτησης Poisson Cell Kill, για διάφορες εισαγόμενες τιμές της παραμέτρου της cell sensitivity. Για αυξανόμενη τιμή ακτινοευαισθησίας, αυξάνεται η ποινή (penalty) για τα «ψυχρά σημεία» του όγκου-στόχου. Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco®, Elekta [53].

Η άλλη εισαγόμενη παράμετρος της συνάρτησης είναι η ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (Equivalent Uniform Dose – EUD), η τιμή της ταυτίζεται με την χορηγούμενη δόση (prescription dose), έχει ως μονάδα μέτρησης τα Gy και αποτελεί isoconstraint. Αν η κατανομή δόσης εντός του όγκου-στόχου είναι ομοιογενής, η EUD τείνει προς τη μέση δόση, η οποία στην περίπτωση του όγκου-στόχου αντιπροσωπεύει και την επιθυμητή μέγιστη δόση. Αν υπάρχουν σημαντικά «ψυχρά σημεία», η EUD τείνει προς την ελάχιστη δόση, ανάλογα με την ακτινοευαισθησία του κυττάρου. Η Poisson Cell Kill συνάρτηση βασίζεται στον γενικευμένο μαθηματικό τύπο της ομοιόμορφης δόσης (generalised EUD – gEUD), η οποία αφορά σε οποιοδήποτε είδος ιστού (όγκος-στόχος, κρίσιμο όργανο) και προτάθηκε από τον Niemierko [55]. Η σχέση της γενικευμένης gEUD έχει την εξής μορφή:

$$gEUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (2-2)$$

όπου,

N: ο αριθμός των στοιχείων όγκου (voxels) της δομής ενδιαφέροντος

D_i : η δόση του i -οστού στοιχείου όγκου

a : η ειδική παράμετρος, που περιγράφει την επίδραση της δόσης στον όγκο της δομής ενδιαφέροντος. Για $a = \infty$, η gEUD ισούται με την μέγιστη δόση και για $a = -\infty$ ισούται με την ελάχιστη δόση.

Βάσει της γενικευμένης μορφής της EUD, που περιγράφηκε παραπάνω, εισήχθηκε ο βιολογικός φορμαλισμός της Poisson Cell Kill, ανεπτυγμένος από τους Alber και Reemtsen [56], στο σύστημα του Monaco. Ο φορμαλισμός έχει την εξής μορφή [57]:

$$Def_f = -\frac{1}{a'} \ln \left[\frac{1}{\rho'V} \int_V f(D(\vec{x})) dx^3 \right] \quad (2-3)$$

όπου,

a' : η μέση ακτινοευαισθησία κυττάρου

ρ' : η μέση κλωνογόνος πυκνότητα καρκινικών κυττάρων

V : ολικός όγκος δομής ενδιαφέροντος (όγκος-στόχος)

$f(D(\vec{x}))$: συνάρτηση βιολογικής απόκρισης η οποία εκφράζεται με τον μαθηματικό τύπο,

$$f(D(\vec{x})) = \rho(\vec{x}) e^{[-a(\vec{x})D(\vec{x})]} \quad (2-4)$$

όπου,

$\rho(\vec{x})$: τοπική κλωνογόνος πυκνότητα καρκινικών κυττάρων

$a(\vec{x})$: ακτινοευαισθησία κυττάρων ενός συγκεκριμένου στοιχείου όγκου (voxel)

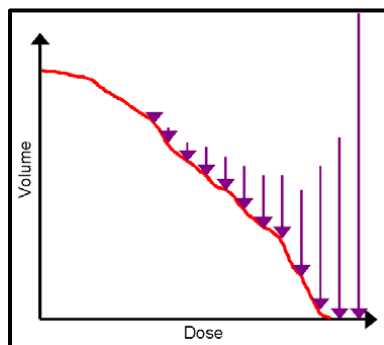
$D(\vec{x})$: απορροφημένη δόση ενός συγκεκριμένου στοιχείου όγκου

2.2.3 Συνάρτηση Serial Complication Model

Η συνάρτηση Serial Complication Model αποτελεί μία βιολογική συνάρτηση κόστους, εκφράζεται ως περιορισμός (constraint) στη διαδικασία της βελτιστοποίησης και εφαρμόζεται στα σειριακά κρίσιμα όργανα. Ένα κρίσιμο όργανο χαρακτηρίζεται ως σειριακό όταν μία υψηλή δόση είναι επιβλαβής για αυτό, ακόμη κι αν εναποτίθεται σε ένα μικρό τμήμα του. Σε ένα κρίσιμο όργανο εμφανίζεται επιπλοκή όταν οποιαδήποτε από τις

λειτουργικές υπομονάδες του αδρανοποιηθεί, λόγω υπέρβασης της δόσης ανοχής (π.χ. νωτιαίος μυελός). Βάσει των χαρακτηριστικών ενός σειριακού κρίσιμου οργάνου, η συγκεκριμένη συνάρτηση κόστους εφαρμόζει υψηλές ποινές για την παρουσία «θερμών σημείων» και με αυτό τον τρόπο τα περιορίζει.

Η συνάρτηση προϋποθέτει την εισαγωγή δύο παραμέτρων. Η μία παράμετρος ονομάζεται Power Law exponent (k) και σχετίζεται με την απόκριση του όγκου του κρίσιμου οργάνου στη δόση. Η παράμετρος k καθορίζει την κλίση της καμπύλης απόκρισης του οργάνου. Μία μεγάλη τιμή της παραμέτρου k σχετίζεται με μεγάλη κλίση στη καμπύλη απόκρισης, η οποία συνδέεται με μεγάλη ακτινοευαισθησία του οργάνου και συνεπώς μικρή ανοχή στη δόση. Επομένως για μεγάλες τιμές της παραμέτρου k εφαρμόζονται αυστηρές/ υψηλές ποινές για πιθανά «θερμά σημεία». Η συγκεκριμένη συνάρτηση κόστους δρα σε όλο τον όγκο της δομής ενδιαφέροντος και συνεπώς επιδρά σε όλο το μήκος του ιστογράμματος δόσης-όγκου (DVH) της δομής και όχι σε ένα μεμονωμένο σημείο, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2-5. Τα μωβ βέλη της εικόνας υποδεικνύουν σε ποια σημεία του DVH δρα η συνάρτηση κόστους και το μήκος των βελών υποδεικνύει το βαθμό πίεσης (πχ: μεγάλος μήκος βέλους αντιστοιχεί σε υψηλή πίεση της συνάρτησης για επίτευξη του περιορισμού isoconstraint).



Εικόνα 2-5. Παράδειγμα επίδρασης της συνάρτησης Serial Complication Model στο ιστογράμμα δόσης-όγκου (DVH) ενός κρίσιμου οργάνου. Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco[®], Elekta [53].

Η δεύτερη παράμετρος της συνάρτησης είναι η ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (EUD), η οποία αποτελεί το isoconstraint της συνάρτησης και η τιμή της είτε προσιδιάζει σε μία αποδεκτή μέγιστη δόση, όταν η παράμετρος k λαμβάνει μεγάλες τιμές, είτε είναι ισοδύναμη με την μέση δόση, όταν η παράμετρος k είναι ίση με τη μονάδα. Το isoconstraint ορίζεται

από τον χρήστη, προκειμένου να επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος για το δεδομένο κρίσιμο όργανο, κατά τη βελτιστοποίηση. Ο μαθηματικός τύπος της συνάρτησης είναι ο εξής:

$$Deff = \left[\frac{1}{V} \int_V g(D(\vec{x})) dx^3 \right]^{1/k} \quad (2-5)$$

όπου,

k: παράμετρος σχετιζόμενη με την απόκριση του όγκου στη δόση

V: συνολικός αριθμός των voxels του οργάνου ενδιαφέροντος (συνολικός όγκος)

$g(D(\vec{x}))$: συνάρτηση απόκρισης εφαρμοζόμενη σε κάθε voxel του οργάνου, με τη μορφή:

$$g(D(\vec{x})) = [D(\vec{x})]^k \quad (2-6)$$

Ο συνδυασμός των τύπων (2-5) και (2-6) είναι μαθηματικά ισοδύναμος της gEUD σχέσης (2-2) όπου $k = a$.

2.2.4 Συνάρτηση Parallel Complication Model

Η συνάρτηση Parallel Complication Model αποτελεί μία βιολογική συνάρτηση κόστους, εκφράζεται ως περιορισμός (constraint) στη διαδικασία της βελτιστοποίησης και εφαρμόζεται στα παράλληλα κρίσιμα όργανα. Ένα κρίσιμο όργανο χαρακτηρίζεται ως παράλληλο, όταν εμφανίζει ανοχή σε μία υψηλή δόση, η οποία εναποτίθεται σε μια μικρή περιοχή του όγκου του, αφήνοντας άθικτο τον υπόλοιπο όγκο του οργάνου. Σε αντίθεση με ένα σειριακό κρίσιμο όργανο, για ένα παράλληλο όργανο που απορροφά δόση μεγαλύτερη από τη δόση ανοχής, χρειάζεται ικανός αριθμός βλάβης των υπομονάδων του, προκειμένου να εμφανιστεί επιπλοκή (πχ: πνεύμονες, νεφρά).

Η συγκεκριμένη συνάρτηση προϋποθέτει την εισαγωγή τριών παραμέτρων. Η πρώτη παράμετρος είναι η δόση αναφοράς (EUD), της οποίας η τιμή είναι ανάλογη της οριακά αποδεκτής δόσης για το δεδομένο όργανο και για την οποία, μία σαφής απόκριση δόσης εμφανίζεται.

Η δεύτερη παράμετρος είναι η Power Law exponent (k), η οποία μεταβάλλει το σχήμα της καμπύλης της απόκρισης δόσης και καθορίζει πόσο έντονα αποκρίνεται το όργανο στην εισαγόμενη δόση αναφοράς. Ανάλογα με την επιλεγμένη τιμή k, επιλέγεται ένα συγκεκριμένο complication model βασιζόμενο στο επιθυμητό αποτέλεσμα για την δομή ενδιαφέροντος.

Καθώς ένα παράλληλο όργανο μπορεί να λάβει μια εξαιρετικά υψηλή δόση σε μικρά τμήματα του όγκου του, έχει νόημα να καθοριστεί η ποσότητα του όγκου που επηρεάζεται από τις υψηλές δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν τη δόση ανοχής. Ως εκ τούτου, η τρίτη εισαγόμενη παράμετρος είναι η μέση καταστροφή του οργάνου (Mean Organ Damage) και έχει μονάδες ποσοστού (%) όγκου. Αποτελεί το isocostraint της συνάρτησης και είναι το βιολογικό ισοδύναμο του κλάσματος του όγκου, που μπορεί να εκτεθεί σε δόση μεγαλύτερη από τη δόση ανοχής. Συνεπώς η παράμετρος είναι βιολογικά ισοδύναμη με το πλήθος των υπομονάδων που υφίστανται βλάβη. Ο μαθηματικός τύπος της συνάρτησης είναι ο εξής:

$$V_{eff} = 100\% \times \frac{1}{V} \int_V h(D(\vec{x})) dx^3 \quad (2-7)$$

όπου,

V: ολικός αριθμός των voxels δομής

$h(D(\vec{x}))$: συνάρτηση απόκρισης των voxels η οποία υπολογίζεται ως εξής:

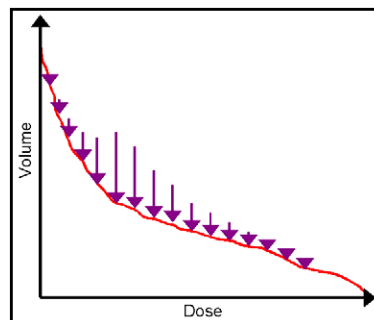
$$h(D(\vec{x})) = \left[1 + \left(\frac{d_0}{D(\vec{x})} \right)^k \right]^{-1} \quad (2-8)$$

όπου:

d_0 : δόση αναφοράς, που είναι το ισοδύναμο του TD₅₀ (Tumorigenic Dose Rate 50), το οποίο ορίζεται ως ο ρυθμός δόσης, που αν χορηγηθεί χρόνια για τον τυπικό χρόνο ζωής του είδους, θα οδηγήσει σε μείωση κατά το ήμισυ της πιθανότητας επιβίωσης των υγιών κυττάρων

k: power law exponent παράμετρος, που καθορίζει την κλίση της καμπύλης απόκρισης δόσης, η οποία όταν λαμβάνει μεγάλες τιμές οδηγεί σε αύξηση του ενεργού όγκου V_{eff} .

Η επίδραση της συνάρτησης σε ένα ιστόγραμμα δόσης-όγκου DVH ενός κρίσιμου οργάνου φαίνεται στην Εικόνα 2-6. Όπως είναι εμφανές, η συνάρτηση δεν επηρεάζει ένα μεμονωμένο σημείο του ιστογράμματος, αλλά επιδρά σε όλη την καμπύλη με μεταβλητό βαθμό. Πιο συγκεκριμένα, δρα σε μεγάλο βαθμό στη μέση της καμπύλης του DVH, όπου τα βέλη έχουν το μέγιστο μήκος γραμμής, συμβολίζοντας την μεγάλη πίεση που ασκεί ο περιορισμός, σε αυτό το εύρος δόσης-όγκου.



Εικόνα 2-6. Παράδειγμα επίδρασης της συνάρτησης Parallel Complication Model στο ιστόγραμμα δόσης-όγκου (DVH) ενός κρίσιμου οργάνου. Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco[®], Elekta [53].

2.2.5 Συνάρτηση Conformality

Η συνάρτηση κόστους Conformality αποτελεί μία υβριδική συνάρτηση, η οποία εκφράζεται ως περιορισμός, ελέγχει τους υγιείς ιστούς συνολικά και όχι τμηματικά, ως κρίσιμα όργανα. Η συγκεκριμένη συνάρτηση σχετίζεται με την συμμόρφωση της δόσης και ειδικότερα, διαμορφώνει τον όγκο της υψηλής δόσης αυστηρά γύρω από τους όγκους-στόχους, χωρίς όμως να περιορίζει την απόδοση της επιθυμητής δόσης σε αυτούς.

Η συγκεκριμένη συνάρτηση διαφοροποιείται από τις άλλες συναρτήσεις με δύο τρόπους:

- Κατά τη βελτιστοποίηση, χρησιμοποιεί «προτεραιότητες» τοπικού χαρακτήρα, δηλαδή προτεραιότητες, οι οποίες είναι ανάλογες της απόστασης ενός voxel από τον κοντινότερο όγκο-στόχο και ανάλογες της δόσης αναφοράς στο δεδομένο voxel, προκειμένου να καθοριστεί το τοπικό αποτέλεσμα της συνάρτησης.
- Δεν προϋποθέτει την εισαγωγή ενός απόλυτου isoconstraint, το οποίο πιθανόν να ήταν δύσκολο να επιτευχθεί. Αντιθέτως, εκτιμά ένα υλοποιήσιμο μέτρο συμμόρφωσης της

δόσης για κάθε κλινική περίπτωση και στη συνέχεια απαιτεί από τον χρήστη να περιγράψει, πόσο περισσότερο ή λιγότερο σύμμορφη επιθυμεί να είναι η δόση, σε σχέση με την εκτιμώμενη τιμή που παρέχει η συνάρτηση.

Με βάση τα παραπάνω, η συνάρτηση Conformality είναι υπεύθυνη για την «συμπίεση» της ορισμένης χορηγούμενης δόσης εντός της δομής του όγκου-στόχου, ορίζοντας ποινές για τα μακρινά voxels, που αντιστοιχίζονται σε υγιείς ιστούς. Οι τιμές της συνάρτησης έχουν εύρος 0.1 – 1.0. Η προτεινόμενη τιμή της συνάρτησης για το πρώτο στάδιο βελτιστοποίησης είναι 0.75. Στο δεύτερο στάδιο της βελτιστοποίησης, ο χρήστης μπορεί να μειώσει την τιμή όσο επιθυμεί, οδηγώντας σε πιο αυστηρό περιορισμό, δηλαδή σε μεγαλύτερη πίεση της συνάρτησης για συμμόρφωση της δόσης [58].

Η συνάρτηση λειτουργεί πολύ αποτελεσματικά, όταν το πλάνο θεραπείας αφορά σε έναν μοναδικό όγκο-στόχο. Ο βαθμός δυσκολίας για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος αυξάνεται για πιο σύνθετα περιστατικά με πολλές επιπρόσθετες δομές ή με μεγάλες μεταβολές στη γεωμετρία του ασθενή (πχ: καρκίνος κεφαλής-τραχήλου).

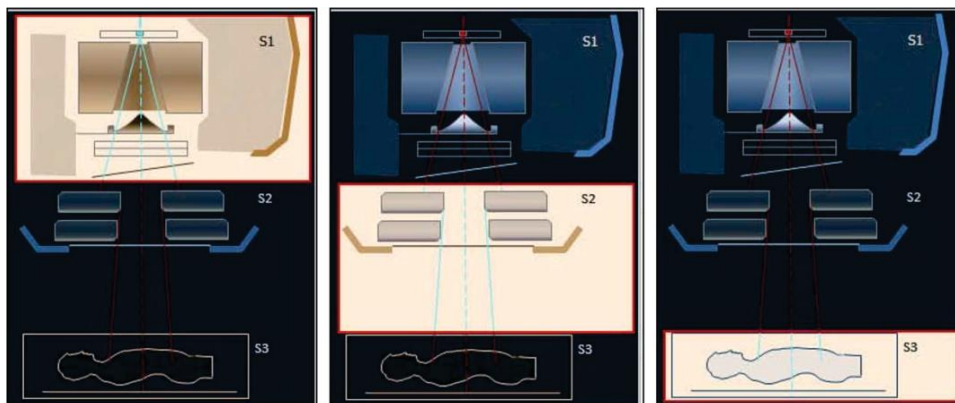
2.3 Μέθοδοι Monte Carlo (MC) στην Ακτινοθεραπεία

2.3.1 Γενικές αρχές μεθόδων MC

Οι μέθοδοι Monte Carlo (MC) είναι αναγνωρισμένα οι πιο ακριβείς μέθοδοι υπολογισμού δόσης στην ακτινοθεραπεία, καθώς παρέχουν τη δυνατότητα καθορισμού των αρχείων «φάσης χώρου» (phase space), τα οποία χαρακτηρίζουν την ενέργεια, τη θέση και την κατεύθυνση, όλων των παραγόμενων σωματιδίων, που προσπίπτουν σε έναν ανιχνευτή εντός ενός ομοιώματος ή σε ένα όργανο εντός του ασθενή. Ως εκ τούτου, η απορροφούμενη δόση και άλλες δοσιμετρικές ποσότητες, όπως η ροή (fluence), το kerma, κ.α. μπορούν να υπολογιστούν είτε άμεσα είτε με την εκτέλεση διαδοχικών αναλυτικών υπολογισμών [59].

Γενικά οι μέθοδοι MC στην ακτινοθεραπεία βασίζονται σε τρία στάδια υπολογισμού: (i) τον καθορισμό των αρχείων «φάσης χώρου» μετά από το πρωταρχικό ζεύγος κατευθυντήρων

(primary collimators), όπου σε αυτό το στάδιο, ο υπολογισμός χαρακτηρίζει το μηχάνημα και όχι τον ασθενή, (ii) τον καθορισμό των αρχείων «φάσης χώρου» μετά από τους δευτερεύοντες κατευθυντήρες ή τους κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων, οι οποίοι ορίζουν το πεδίο ακτινοβολίας για μία δεδομένη θεραπεία και (iii) την προσομοίωση της γεωμετρίας του ασθενή βάσει μιας σειράς CT, όπου εκτελείται ο υπολογισμός της σχεδιασμένης κατανομής δόσης [59]. Τα τρία στάδια απεικονίζονται στην Εικόνα 2-7, η οποία προέρχεται από την εργασία των Brualla et al. [60] και αναφέρεται στην μελέτη του Pedro Andreo [59].



Εικόνα 2-7. Γραφική απεικόνιση των τριών σταδίων υπολογισμού, των MC μεθόδων στον σχεδιασμό πλάνου ακτινοθεραπείας. Το πρώτο στάδιο συμβολίζεται ως S1, απεικονίζεται στο αριστερό τμήμα της εικόνας και σχετίζεται με τον καθορισμό των αρχείων «φάσης χώρου» μετά από το πρωταρχικό ζεύγος κατευθυντήρων. Το δεύτερο στάδιο συμβολίζεται ως S2, απεικονίζεται στο κεντρικό τμήμα της εικόνας και σχετίζεται με τον υπολογισμό των αρχείων «φάσης χώρου» μετά από τους δευτερεύοντες κατευθυντήρες ή τα MLC, όπου διαμορφώνεται το πεδίο ακτινοβολίας. Το τρίτο στάδιο συμβολίζεται ως S3, απεικονίζεται στο δεξί τμήμα της εικόνας και σχετίζεται με τον υπολογισμό της κατανομής δόσης στον ασθενή, βάσει της γεωμετρίας που προκύπτει από την σειρά CT σχεδιασμού θεραπείας του συγκεκριμένου ασθενή. Η εικόνα συμπεριλαμβάνεται στη μελέτη του Andreo [59] και προέρχεται από το PRIMO user's manual [60].

Ένα βασικό πλεονέκτημα των μεθόδων MC, έναντι άλλων αναλυτικών μεθόδων υπολογισμού δόσης είναι ότι υπολογίζει με καλή ακρίβεια τη δόση εκτός των ομοιογενών περιοχών και σε περιοχές με ανομοιογένειες, [59], [61], [62] εντός του ασθενή. Ωστόσο οι προσομοιώσεις MC αποτελούν χρονοβόρες διαδικασίες, οι οποίες απαιτούν υψηλές υπολογιστικές επιδόσεις προκειμένου να είναι αποδοτικές από άποψη χρόνου και εφαρμόσιμες στη κλινική πράξη. Τα τελευταία χρόνια οι αλγόριθμοι MC έχουν αναβαθμιστεί περαιτέρω και εξασφαλίζουν ταχύτερους υπολογισμούς. Οι τρόποι με τους οποίους επιτεύχθηκαν ταχύτεροι υπολογισμοί παρουσιάζουν αναλυτικά παρακάτω.

2.3.2 Μέθοδοι MC του συστήματος Monaco[®], Elekta

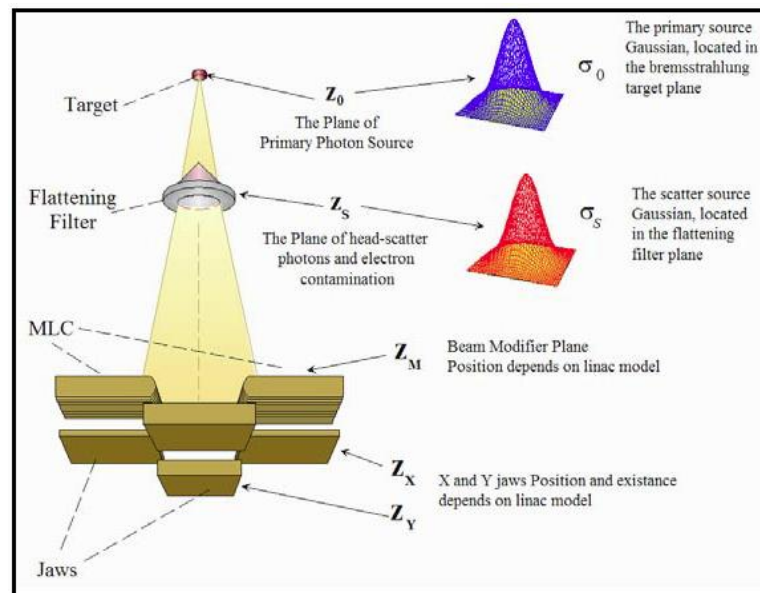
Βάσει όσων περιγράφηκαν παραπάνω για τις προδιαγραφές των μεθόδων MC στην ακτινοθεραπεία, το σύστημα σχεδιασμού Monaco πρέπει να ικανοποιεί ορισμένα κριτήρια για την εναπόθεση της ενέργειας. Πρέπει επίσης να χαρακτηρίζει με ακρίβεια την παραγωγή ακτινοβολίας εντός του γραμμικού επιταχυντή, τη διαμόρφωση της δέσμης και να λαμβάνει υπόψιν τις δομές του ασθενή και τις ανομοιογένειες εντός αυτού.

Οι μέθοδοι προσομοίωσης MC που χρησιμοποιούνται στο Monaco ικανοποιούν τα παραπάνω κριτήρια και απαιτήσεις και προκειμένου να εξασφαλίσουν τον απαιτούμενο χαρακτηρισμό της δόσης σε έναν ασθενή, διαχωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες οι οποίες εκτελούνται σε δύο διαδοχικά στάδια. Η μία κατηγορία προσομοιώσεων αφορά στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή και η μέθοδος MC σε αυτή την περίπτωση αποτελεί ένα ακριβές μοντέλο προσομοίωσης της ροής της ακτινοβολίας που προσπίπτει στον ασθενή (Fluence Engine). Η δεύτερη κατηγορία προσομοιώσεων αφορά στον όγκο του ασθενή και η μέθοδος MC σε αυτή την περίπτωση προσομοιώνει της εναπόθεση της ενέργειας και υπολογίζει με ακρίβεια την 3D κατανομή δόσης στην ασθενή (Dose Engine) με χρήση του εξελιγμένου αλγορίθμου XVMC.

2.3.2.1 Μοντέλο Fluence Engine

Το μοντέλο προσομοίωσης ροής (Fluence Engine) ονομάζεται Virtual Energy Fluence (VEF), προτάθηκε από τους Fippel et al. [63] και χρησιμοποιείται συνδυαστικά με το μοντέλο προσομοίωσης δόσης (Dose Engine). Το μοντέλο VEF αποτελείται από δύο πηγές φωτονίων και μία πηγή ηλεκτρονίων (Εικόνα 2-8). Οι δύο πηγές φωτονίων εκπέμπουν ακτινοβολία, η οποία ακολουθεί την κατανομή Gauss, ενώ η πηγή ηλεκτρονίων εκπέμπει ακτινοβολία, η οποία ακολουθεί μία ομοιόμορφη κατανομή. Η μία πηγή φωτονίων (σ_0) εντοπίζεται στο επίπεδο του στόχου της κεφαλής (πρωταρχική πηγή) και προσομοιώνει την βασική πηγή φωτονίων για την παραγωγή της θεραπευτικής δέσμης ακτινοβολίας. Η δεύτερη πηγή φωτονίων (σ_s) εντοπίζεται είτε στο επίπεδο του φίλτρου επιπέδωσης εφόσον αυτό χρησιμοποιείται, είτε στο επίπεδο του κατευθυντήρα (δευτερεύουσα πηγή) και προσομοιώνει την πηγή σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, η οποία προέρχεται συνήθως από τα υλικά της κεφαλής. Η πηγή ηλεκτρονίων εντοπίζεται στο ίδιο επίπεδο με την πηγή σκεδαζόμενης

ακτινοβολίας και προσομοιώνει την μόλυνση της δέσμης φωτονίων από δευτερογενή παραγόμενα ηλεκτρόνια (electron contamination), που προκύπτουν από τις αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με τα υλικά της κεφαλής. Επιπλέον εφαρμόζονται διορθωτικοί παράγοντες για πιθανές μεταβολές της ροής, οι οποίες οδηγούν σε μεταβολή της έντασης της δέσμης κατά μήκος του πεδίου (πχ: παρουσία beam horns).



Εικόνα 2-8. Γραφική απεικόνιση των τριών εικονικών πηγών του μοντέλου VEF, όπου η πρώτη είναι η πρωταρχική πηγή φωτονίων στο επίπεδο του στόχου, η δεύτερη είναι η δευτερεύουσα πηγή σκεδαζόμενων φωτονίων στο επίπεδο του φίλτρου επιπέδωσης/ κατευθυντήρα και η τρίτη είναι η πηγή ηλεκτρονίων επιμόλυνσης της δέσμης φωτονίων στο επίπεδο του φίλτρου επιπέδωσης/ κατευθυντήρα. Η εικόνα περιλαμβάνει και τις κατανομές Gauss των πηγών. Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco[®], Elekta [53].

Το μοντέλο προσομοίωσης ροής περιλαμβάνει και την μοντελοποίηση του κατευθυντήρα MLC, ο οποίος διαμορφώνει τις δέσμες μέσω της παραμέτρου beam modifier. Η μοντελοποίηση γίνεται μέσω χρήσης ενός φίλτρου πιθανότητας μετάδοσης (transmission probability filter - TPF), το οποίο λαμβάνει υπόψιν φαινόμενα σχετικά με τη γεωμετρία και μορφολογία των φύλλων του κατευθυντήρα (tongue and groove, curve tip effects). Η μοντελοποίηση του MLC καταναλώνει ελάχιστο χρόνο υπολογισμού και δεν καθυστερεί τη συνολική διαδικασία της MC προσομοίωσης.

Η ροή εργασιών του μοντέλου περιλαμβάνει τα εξής: απόκτηση των παραμέτρων μοντέλου VEF και δημιουργία δείγματος των παραμέτρων (τύπος πηγής, ενέργεια, θέση, κατεύθυνση σωματιδίων), παραγωγή ιστοριών των σωματιδίων όπου η ιστορία ενός σωματιδίου θα εξηγηθεί αναλυτικά παρακάτω, προβολή των σωματιδίων στο επίπεδο που βρίσκεται πριν τους κατευθυντήρες για την σύνθεση των αρχείων «φάσης χώρου», μεταφορά των σωματιδίων μέσω των διαμορφωτών δέσμης (MLC παράμετρος) όπου χρησιμοποιείται και το φίλτρο TPF.

Χρησιμοποιώντας τις προαναφερόμενες κατανομές των πηγών παράγεται ένα σύνολο μονοενεργειακών κατανομών δόσης-βάθους, κατά μήκος του κεντρικού άξονα εντός του νερού, οι οποίες εν συνεχεία χρησιμοποιούνται για την παραγωγή του ενεργειακού φάσματος. Το παραγόμενο φάσμα και οι συναρτήσεις κατανομής πηγής εισάγονται στο μοντέλο προσομοίωσης δόσης (Dose Engine), όπου με τη βοήθεια του XVMC αλγορίθμου υπολογίζεται η δόση.

2.3.2.2 Μοντέλο Dose Engine

Το μοντέλο προσομοίωσης δόσης (Dose Engine) προσομοιώνει την μεταφορά φωτονίων και υπολογίζει τη μέση ελεύθερη διαδρομή (mean free path) των ηλεκτρονίων, καθώς επίσης την πιθανότητα επιβίωσής τους (survival probability). Η μέση ελεύθερη διαδρομή ορίζεται ως η μέση απόσταση, που διανύει ένα ηλεκτρόνιο μεταξύ διαδοχικών αλληλεπιδράσεων. Για την επίτευξη της προσομοίωσης μεταφοράς φωτονίων, αρχικά καθορίζεται η απόσταση από ένα σημείο αλληλεπίδρασης σε ένα επόμενο. Η πιθανότητα επιβίωσης $p(s)$ ενός σωματιδίου ως συνάρτηση της απόστασης s , δίνεται από τη σχέση:

$$p(s) = e^{-\mu s} \quad (2-9)$$

όπου μ : η πιθανότητα αλληλεπίδρασης ανά μονάδα μήκους διαδρομής ενός σωματιδίου.

Η αθροιστική πιθανότητα $P(s)$ διαμορφώνεται ως εξής:

$$P(s) = 1 - p(s) = 1 - e^{-\mu s} \quad (2-10)$$

Η διαφορική πιθανότητα αλληλεπίδρασης σε απόσταση s δίνεται από τη σχέση:

$$P(s)ds = \mu e^{-\mu s} ds \quad (2-11)$$

Η μέση ελεύθερη διαδρομή ποσοτικοποιείται ως εξής, αντιστρέφοντας την πιθανότητα $P(s)$:

$$s = -\frac{1}{\mu} \ln[1 - P(s)] \quad (2-12)$$

όπου η πιθανότητα $P(s)$ μπορεί να περιγραφεί με έναν τυχαίο αριθμό σε εύρος $0 - 1$.

Για το θεραπευτικό εύρος ενεργειών των φωτονίων, οι κύριοι τύποι αλληλεπιδράσεων των φωτονίων με την ύλη (ανθρώπινοι ιστοί), που οδηγούν σε εναπόθεση ενέργειας υπό μορφή δόσης είναι: το φαινόμενο Compton (Compton interaction), η δίδυμη γένεση (Pair Production) και το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο (Photoelectric Effect). Οι τρεις τύποι αλληλεπίδρασης περιγράφονται συνοπτικά:

- Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Κυρίαρχη μορφή αλληλεπίδρασης φωτονίων χαμηλής ενέργειας, κατά την οποία το φωτόνιο αποδίδει όλη την ενέργειά του σε ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο. Στη συνέχεια το ηλεκτρόνιο χάρη στην ενέργεια που απορρόφησε εγκαταλείπει το άτομο. Ακολουθεί η εκπομπή φωτονίων χαμηλής ενέργειας, καθώς το νέφος ηλεκτρονίων επανέρχεται στη θεμελιώδη κατάσταση.

- Φαινόμενο Compton

Αποτελεί την αλληλεπίδραση ενός φωτονίου με ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο, υπό τη μορφή ανελαστικής σκέδασης, κατά την οποία το φωτόνιο αποδίδει ένα μέρος της ενέργειάς του στο ηλεκτρόνιο και συνεχίζει τη πορεία του με μειωμένη ενέργεια και αλληλεπιδρά περαιτέρω με την ύλη. Το ηλεκτρόνιο εγκαταλείπει το άτομο με την επιπρόσθετη ενέργεια που απορρόφησε από το φωτόνιο, μειωμένη κατά την ενέργεια σύνδεσής του.

- Δίδυμη Γένεση

Όταν τα φωτόνια έχουν επαρκώς υψηλή κινητική ενέργεια και διέρχονται από ένα ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο, όπως το πεδίο Coulomb του πυρήνα ενός ατόμου, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με αυτό και να μετατραπούν σε ένα ζεύγος ηλεκτρονίου-ποζιτρονίου. Η δίδυμη γένεση συμβαίνει όταν η ενέργεια του φωτονίου είναι τουλάχιστον ίση με την ολική μάζα ηρεμίας των δύο σωματιδίων (1.022 MeV στην περίπτωση του ηλεκτρονίου-ποζιτρονίου).

Το μοντέλο προσομοίωσης της δόσης λαμβάνει υπόψιν τους διαφορετικούς τύπους αλληλεπίδρασης και υπολογίζει τους συντελεστές απορρόφησης για κάθε τύπο αλληλεπίδρασης. Η ολική πιθανότητα αλληλεπίδρασης ενός φωτονίου με το άτομο είναι ανάλογη του ολικού συντελεστή εξασθένισης (μ_{tot}), ο οποίος ισούται με το άθροισμα των επιμέρους μαζικών συντελεστών απορρόφησης, όπως φαίνεται και στη μαθηματική σχέση (2-13):

$$\mu_{tot} = \mu_{Phot} + \mu_{Comp} + \mu_{Pair} \quad (2-13)$$

όπου,

μ_{Phot} : συντελεστής απορρόφησης για φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

μ_{Comp} : συντελεστής απορρόφησης για φαινόμενο Compton

μ_{Pair} : συντελεστής απορρόφησης για δίδυμη γένεση

Η στατιστική αβεβαιότητα παίζει σημαντικό ρόλο στις προσομοιώσεις MC ως προς την ακρίβεια υπολογισμού της δόσης και καθορίζεται από τον αριθμό των ιστοριών των φωτονίων και των ηλεκτρονίων [53]. Η στατιστική αβεβαιότητα σύμφωνα με το Monaco Training Guide [53] εκφράζεται ως εξής:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{\Delta D_i}{D_i} \right)^2 \quad (2-14)$$

όπου,

D_i : η δόση του i -οστού voxel

ΔD_i : η στατιστική αβεβαιότητα του D_i

$D_i > 0.5 D_{\max}$

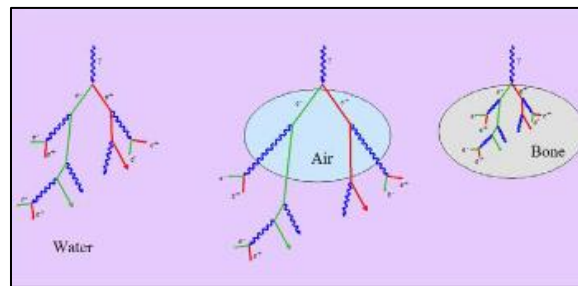
Προκειμένου να μειωθεί η στατιστική αβεβαιότητα και ο χρόνος της προσομοίωσης έχουν αναπτυχθεί ειδικές τεχνικές, οι Variance reduction techniques (VRT) οι οποίες ονομαστικά είναι οι: επανάληψη ιστορίας, διαχωρισμός φωτονίων, ρώσικη ρουλέτα, μέθοδοι αποκοπής. Οι VRT τεχνικές εκτελούνται με την βοήθεια του μοντέρνου MC αλγορίθμου XVMC για τον ακριβή υπολογισμό δόσης και θα αναφερθούν αναλυτικά στην επόμενη ενότητα.

2.4 Τεχνικές VRT (Variance Reduction techniques)

2.4.1 History Repetition

Ως ιστορία ενός φωτονίου ορίζεται το σύνολο των αλληλεπιδράσεών του κατά την μετάδοση του στην ύλη και η διαδρομή που ακολουθεί, μοιρασμένη σε διαστήματα (αποστάσεις), ανά αλληλεπίδραση. Αρχικά προσομοιώνεται η διαδρομή αναφοράς ενός

φωτονίου σε ένα ομοιογενές μέσο (τυπικά στο νερό) και με την μέθοδο επανάληψης ιστορίας (history repetition) εφαρμόζεται επανάληψη της διαδρομής στην πραγματική γεωμετρία του ασθενή, σε διαφορετικά σημεία αλληλεπίδρασης. Η εφαρμογή της διαδρομής αναφοράς σε ετερογενείς περιοχές (διαφορετικών πυκνοτήτων), εντός του ασθενή, απαιτεί κατάλληλη προσαρμογή του μήκους διαδρομής του φωτονίου και των πολλαπλών γωνιών ελαστικής σκέδασης (Εικόνα 2-9) [53]. Η μέθοδος της επανάληψης ιστορίας οδηγεί στην αύξηση της απόδοσης της MC προσομοίωση [53].



Εικόνα 2-9. Απεικόνιση προσαρμογής του μήκους της διαδρομής και των γωνιών σκέδασης φωτονίου, για διαφορετικό υλικό αλληλεπίδρασης (νερό, αέρας, κόκκαλο). Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco[®], Elekta [53].

2.4.1.1 Photon Splitting

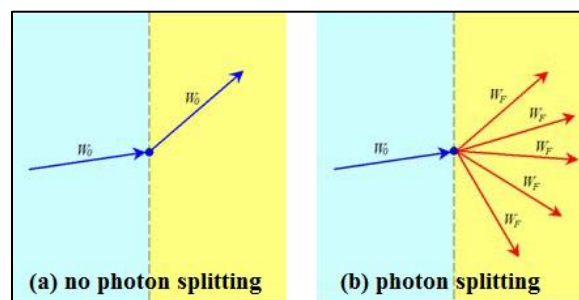
Η μέθοδος διαχωρισμού φωτονίου (Photon Splitting) προτάθηκε αρχικά από τους J. Von Neumann και S. Ulam (Khan 1956). Αποτελεί μία VRT τεχνική, ιδιαίτερα χρήσιμη στη προσομοίωση της κεφαλής ενός γραμμικού επιταχυντή, σύμφωνα με τις μελέτες των Rogers et al. [64], Sheikh-Bagheri [65], Kawrakow et al. [66]. Η κεντρική ιδέα της τεχνικής αυτής είναι η εξοικονόμηση χρόνου υπολογισμού, διαχωρίζοντας ένα φωτόνιο κατά την είσοδο του εντός μίας περιοχής, σε πολλαπλές εκδοχές του. Ο διαχωρισμός επιτρέπει την απόκτηση περισσότερης πληροφορίας για την εναπόθεση δόσης σε μία δεδομένη περιοχή, χωρίς την επιπρόσθετη παραγωγή νέων φωτονίων από την πηγή ακτινοβολίας, η οποία θα ήταν μία πιο χρονοβόρα διαδικασία. Ο όρος περιοχή, σε αυτή τη περίπτωση, δεν σχετίζεται με τις αλλαγές του υλικού μέσου διάδοσης αλλά αφορά στον χώρο πριν και μετά τον διαχωρισμό [53].

Για να είναι στατιστικά έγκυρος και αποδεκτός ο διαχωρισμός φωτονίου, θα πρέπει το στατιστικό βάρος (W_0) του φωτονίου, πριν τον διαχωρισμό, να ισούται με το ολικό

στατιστικό βάρος (W_F) των νεοδημιούργητων φωτονίων μετά τον διαχωρισμό. Το βάρος W_F δίνεται από την μαθηματική σχέση:

$$W_F = \frac{W_0}{n_{split}} \quad (2-15)$$

όπου n_{split} : το πλήθος των διαχωρισμών.



Εικόνα 2-10. Απεικόνιση (a) ενός φωτονίου στο οποίο δεν εφαρμόζεται τεχνική διαχωρισμού και (b) ενός φωτονίου που υφίσταται διαχωρισμό. Τα φωτόνια μετά τον διαχωρισμό κατανέμονται ομοιόμορφα κατά μήκος της διαδρομής του αρχικού φωτονίου. Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco[®], Elekta [53].

2.4.1.2 Russian Roulette

Η μέθοδος ρώσικη ρουλέτα (Russian Roulette), όπως και η μέθοδος διαχωρισμού φωτονίου, προτάθηκε αρχικά από τους J. Von Neumann και S. Ulam (Khan 1956). Αποτελεί μία VRT τεχνική ιδιαίτερα χρήσιμη στη προσομοίωση της κεφαλής ενός γραμμικού επιταχυντή, σύμφωνα με τις μελέτες των Rogers et al. [64], Sheikh-Bagheri [65], Kawrakow et al. [66]. Γενικά, το βάρος κάθε σωματιδίου είναι ανάλογο με την συνεισφορά του στη τελική δόση. Αν το βάρος ενός σωματιδίου είναι πολύ μικρό, τότε η συνεισφορά του είναι περιορισμένη, ενώ ο χρόνος υπολογισμού της διαδρομής είναι σημαντικά μεγάλος. Δηλαδή το όφελος της πληροφορίας που λαμβάνεται είναι πολύ μικρό σε σχέση με τον χρόνο που χρειάζεται για να την υπολογιστεί [53]. Τα σωματίδια με βάρος μικρότερο από μία αποδεκτή

τιμή-κατώφλι (threshold), δεν μπορούν απλά να παραλειφθούν από την διαδικασία της προσομοίωσης, λόγω συστηματικού σφάλματος στη στατιστική (bias). Για αυτά τα σωματίδια, πρέπει να γίνει αναδιανομή του βάρους τους στα υπόλοιπα σωματίδια και να εκτιμηθεί το ολικό βάρος των καταγραφόμενων σωματιδίων. Τα παραπάνω επιτυγχάνονται με την εφαρμογή της τεχνικής της ρώσικης ρουλέτας.

Η τεχνική αυτή λειτουργεί ως εξής: αρχικά συγκρίνεται το βάρος (W) του σωματιδίου με ένα βάρος-κατώφλι (W_L). Αν ισχύει $W < W_L$, τότε το σωματίδιο απορρίπτεται σύμφωνα με την προκαθορισμένη πιθανότητα επιβίωσης P_k . Επίσης, αν για έναν τυχαίο αριθμό n ισχύει $n < P_k$, τότε το σωματίδιο απορρίπτεται. Εάν, όμως, ισχύει $n > P_k$, τότε το σωματίδιο επιβιώνει και το νέο του βάρος είναι $W' = W/P_k$.

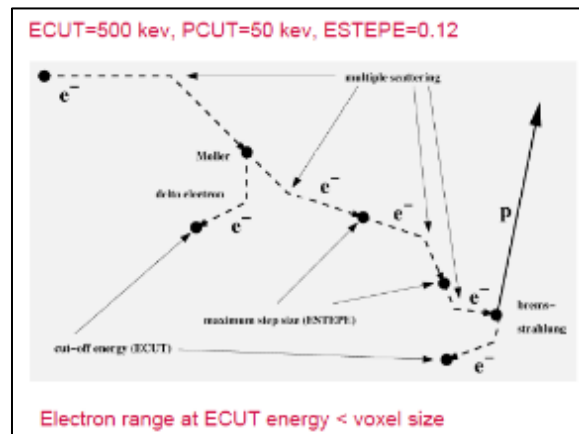
2.4.1.3 Truncation

Η μέθοδος αποκοπής (Truncation) αξιοποιεί την ενέργεια αποκοπής (cut-off-energy) ως παράμετρο βελτιστοποίησης της απόδοσης της προσομοίωσης. Η ενέργεια αποκοπής γενικά ορίζεται ως το ενεργειακό κατώφλι, κάτω από το οποίο ο κώδικας παύει να καταγράφει το σύνολο των γεγονότων (διαδρομή, αλληλεπιδράσεις) του σωματιδίου και θεωρεί ότι εναποτίθεται όλη η ενέργειά του στο σημείο που βρίσκεται.

Η μέθοδος truncation χρησιμοποιεί την ενέργεια αποκοπής για ηλεκτρόνια (E_{cut}), η οποία αναφέρεται τόσο στο ενεργειακό κατώφλι παραγωγής των δευτερογενών ηλεκτρονίων, όσο και στο ενεργειακό κατώφλι για τη μετάδοση των ηλεκτρονίων στην ύλη. Επίσης η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί την ενέργεια αποκοπής για τα φωτόνια (P_{cut}), η οποία αναφέρεται στο ενεργειακό κατώφλι για τη μετάδοση των σκεδαζόμενων φωτονίων στην ύλη. Αν δηλαδή, ένα σκεδασμένο φωτόνιο έχει ενέργεια μικρότερη από την P_{cut} ή ένα ηλεκτρόνιο έχει ενέργεια μικρότερη από την E_{cut} , τότε δεν θα μεταδοθούν περαιτέρω στην ύλη και θα εναποθέσουν όλη την ενέργειά τους στο οποίο που βρίσκονται. Όσο μικρότερη η τιμή του P_{cut} και του E_{cut} τόσο πιο ακριβή τα αποτελέσματα του υπολογισμού της δόσης.

Υπάρχουν δύο πιθανά κριτήρια για την επιλογή του P_{cut} : (α) το μήκος ελεύθερης διαδρομής των φωτονίων που έχουν ενέργεια ίση ή μικρότερη από P_{cut} να είναι μικρό συγκριτικά με τα μεγέθη των voxels ή (β) το ποσό της ενέργειας που μεταφέρουν τα φωτόνια με ενέργεια ίση ή μικρότερη από P_{cut} να είναι αμελητέα συγκριτικά με το ποσό της ενέργειας

που εναποτίθεται. Στην τελευταία περίπτωση, η ενέργεια των φωτονίων που αποκόπηκαν μπορεί να αποδοθεί τοπικά ή να θεωρηθεί αμελητέα. Στο Monaco το μέγεθος ενός voxel χρησιμοποιείται ως κριτήριο επιλογής του P_{cut} .



Εικόνα 2-11. Απεικόνιση της μεθόδου truncation για $E_{cut} = 500\text{keV}$ και $P_{cut} = 50\text{ keV}$ καθώς επίσης για κριτήριο επιλογής των ενεργειών αποκοπής να είναι το μέγεθος του voxel. Η εικόνα προέρχεται από το Training Guide, Monaco®, Elekta [53].

3. Εργαλεία αξιολόγησης SRS πλάνου θεραπείας

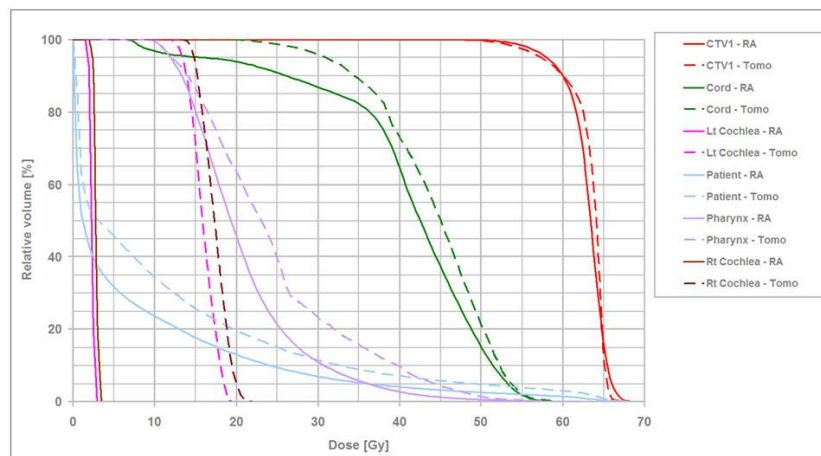
Η συνεχής βελτίωση στα λογισμικά δοσιμετρίας έχει επιτρέψει τον υπολογισμό τρισδιάστατων (3D) κατανομών δόσης, με ταυτόχρονη απεικόνισή τους από οποιαδήποτε γωνία του χώρου, στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας [67]. Συστηματικά πλέον, η ποιότητα ενός SRS πλάνου θεραπείας μπορεί να αξιολογηθεί είτε ποιοτικά με εκτίμηση της 3D κατανομής της παραγόμενης δόσης, είτε ποσοτικά με την χρήση ιστογραμμάτων δόσης-όγκου και τη χρήση άλλων κλινικών δεικτών οι οποίοι ποσοτικοποιούν την πληροφορία των ιστογραμμάτων δόσης-όγκου και της κατανομής δόσης του πλάνου.

Τα SRS πλάνα θεραπείας, λόγω της υψηλής χορηγούμενης δόσης εντός μίας συνεδρίας προϋποθέτουν την επίτευξη ορισμένων κλινικών απαιτήσεων, μία εκ των οποίων είναι η υψηλή συμμόρφωση της δόσης, για την ελαχιστοποίηση τραυματισμού των γειτονικών υγιών ιστών. Σε ένα SRS πλάνο θεραπείας υπάρχει η κλινική απαίτηση, για την ισοδοσική της θεραπευτικής δόσης (prescription dose) να προσαρμόζεται στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό στον όγκο του καρκινικού στόχου με παράλληλη απότομη μείωση της δόσης στην περιφέρεια του στόχου [25], [68]–[71]. Δηλαδή απαιτείται και υψηλή χωρική βάρθρωση της δόσης. Δευτερευόντως άλλη μία κλινική απαίτηση η οποία τυπικά εφαρμόζεται σε SRS εφαρμογές είναι η ομοιογένεια της δόσης [9], [69], [72].

Συνεπώς, ενδείκνυται να χρησιμοποιούνται ορισμένοι ειδικοί κλινικοί δείκτες αξιολόγησης της συμμόρφωσης της δόσης, της ομοιογένειας της δόσης και της χωρικής βάρθρωσης της δόσης, για την επίτευξη των προαναφερόμενων κλινικών απαιτήσεων και τον έλεγχο αποδοχής ενός SRS πλάνου. Οι κλινικοί δείκτες εκφράζονται με μαθηματικές σχέσεις και αξιοποιούν την πληροφορία που παρέχει ένα ιστόγραμμα δόσης-όγκου της δομής ενδιαφέροντος (καρκινικός στόχος, ή κρίσιμο όργανο). Στις παρακάτω υπο-ενότητες θα αναφερθούν αναλυτικά οι συγκεκριμένοι δείκτες, καθώς επίσης και τα λοιπά εργαλεία αξιολόγησης (DVH, 3D κατανομή δόσης) ενός SRS πλάνου.

3.1 Ιστόγραμμα δόσης-όγκου (DVH)

Η υπολογισμένη κατανομή δόσης ενός πλάνου μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω του ιστογράμματος δόσης-όγκου (Dose Volume Histogram - DVH) [73], [74]. Το ολοκληρωτικό ιστόγραμμα δόσης-όγκου (cumulative DVH) (Εικόνα 3-1) είναι ένα ιστόγραμμα συχνοτήτων, που χρησιμοποιείται κατά κόρον στην Ακτινοθεραπεία. Αποτελεί ένα δισδιάστατο γράφημα απεικόνισης του όγκου μιας σχεδιασμένης δομής ενδιαφέροντος και της δόσης, όπου ο όγκος αποτελεί την τεταγμένη του γραφήματος και η δόση αποτελεί την τεταγμένη. Σε αυτό το γράφημα, το λογισμικό υπολογίζει τον όγκο της δομής ενδιαφέροντος, που λαμβάνει τουλάχιστον μια δεδομένη τιμή δόσης και παρουσιάζει το ποσοστό ή την απόλυτη τιμή του όγκου αυτού σε συνάρτηση με την λαμβανόμενη δόση. Ο όγκος μετράται λοιπόν, είτε σε απόλυτη τιμή (cm^3) είτε σε ποσοστό (%), ενώ η δόση μετράται σε απόλυτη τιμή (Gy ή cGy). Μέσω της σύγκρισης των DVH διαφόρων υποψηφίων πλάνων θεραπείας μπορεί να γίνει επιλογή του καλύτερου για την εφαρμογή της βέλτιστης ακτινοθεραπείας.



Εικόνα 3-1. Παράδειγμα ενός ολοκληρωτικού DVH. Πρόσβαση εικόνας από: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Cumulative_dose-volume_histogram.jpg

Με τη βοήθεια ενός DVH προσδιορίζονται η μέγιστη δόση (D_{\max}), η ελάχιστη δόση (D_{\min}), η μέση δόση (D_{mean}), για κάθε σχεδιασμένη δομή ενδιαφέροντος, για την εκτίμηση της ποιότητας του πλάνου. Επιπροσθέτως, μέσω του DVH μπορούν να υπολογιστούν συγκεκριμένες τιμές δόσης, που λαμβάνουν συγκεκριμένα ποσοστά όγκου μίας δομής και να

αξιολογηθούν μέσω της σύγκρισής τους με προκαθορισμένα όρια δόσης και όρια δόσης-όγκου. Τα όρια αυτά εξασφαλίζουν ότι τα κρίσιμα όργανα δεν θα υποστούν βλάβη παραπάνω από τα όρια ανοχής τους, ενώ για τον όγκο-στόχο εξασφαλίζουν ότι θα λάβει την επιθυμητή δόση ομοιογενώς.

Στη περίπτωση θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, η οποία είναι αντικείμενο μελέτης της παρούσας διατριβής, εφαρμόζονται όρια δόσης της μορφής D_{max} για κρίσιμα όργανα, όπως το εγκεφαλικό στέλεχος, το οπτικό χίασμα, οι φακοί και τα οπτικά νεύρα. Επιπλέον, εφαρμόζονται όρια δόσης-όγκου της μορφής $V12Gy$ (cc), $V7Gy$ (%) για το εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Ένα βασικό μειονέκτημα του DVH είναι ότι δεν παρέχει χωρική πληροφορία, δηλαδή δεν δύναται να δείξει σε ποια περιοχή λαμβάνεται η δόση εντός μιας δομής. Προκειμένου να είναι πληρέστερη η αξιολόγηση του πλάνου, συνδυαστικά με το DVH, συνεκτιμώνται και οι κλινικοί δείκτες για τις σχεδιασμένες δομές του πλάνου.

3.2 Δείκτης αξιολόγησης συμμόρφωσης της δόσης (Paddick's Conformity Index)

Γενικά έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες συμμόρφωσης της δόσης (Conformity Index - CI) από ερευνητικές ομάδες, εκ των οποίων δύο βασικές είναι το Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) και το Saint-Anne, Lariboisiere, Tenon group (SALT). Το 2000 προτάθηκε ένας νέος δείκτης CI από τον Paddick [75], ο οποίος συνδυάζει τους δείκτες συμμόρφωσης των παραπάνω ομάδων CI_{RTOG} και $CI_{SALT-Lomax}$, προκειμένου να εξαλειφθούν εσφαλμένα αποτελέσματα. Ο δείκτης CI_{RTOG} , λόγω χάρη, ορίζεται σύμφωνα με την μαθηματική σχέση 3-1 και δεν συνεκτιμά τον όγκο του καρκινικού στόχου, που καλύπτεται από την ισοδοσική καμπύλη θεραπευτικής δόσης. Ως εκ τούτου ο δείκτης υπολογίζει εσφαλμένα την συμμόρφωση της δόσης (παράδειγμα, Εικόνα 3-2).

$$CI_{RTOG} = \frac{PIV}{TV} \quad (3-1)$$

Ο προτεινόμενος δείκτης του Paddick (Paddick's Conformity Index - PCI) διορθώνει την παραπάνω εσφαλμένη εκτίμηση, λαμβάνοντας υπόψη τον όγκο του στόχου, που καλύπτεται από την ισοδοσική καμπύλη θεραπευτικής δόσης. Ο δείκτης PCI αποτελεί ένα μέτρο ποσοτικοποίησης της συμμόρφωσης της δόσης, τόσο ως προς τον όγκο του καρκινικού στόχου, όσο και ως προς το σχήμα του στόχου. Ο δείκτης PCI περιλαμβάνει τρεις παραμέτρους, οι οποίες προκύπτουν από το υπολογισμένο DVH του στόχου. Ο δείκτης ιδανικά λαμβάνει την τιμή μονάδας και όσο μειώνεται η τιμή του, τόσο λιγότερο σύμμορφη είναι η δόση και συνεπώς τόσο χειρότερη είναι η ποιότητα του πλάνου. Η μαθηματική έκφραση του δείκτη είναι η εξής:

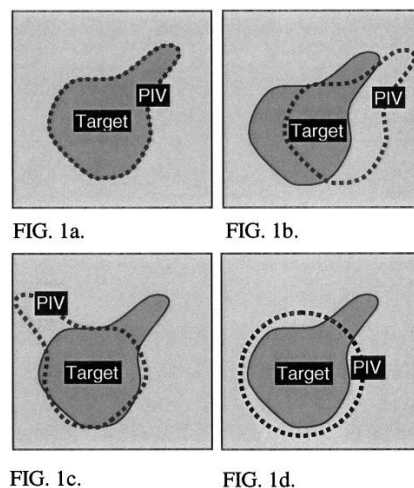
$$PCI = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \times PIV} \quad (3-2)$$

όπου,

TV: όγκος καρκινικού στόχου προς ακτινοβολήση (Target Volume - TV)

PIV: όγκος που καλύπτεται από την ισοδοσική καμπύλη θεραπευτικής δόσης (Prescription Isodose Volume - PIV)

TV_{PIV}: όγκος καρκινικού στόχου που καλύπτεται από την ισοδοσική θεραπευτικής δόσης.



Εικόνα 3-2. Γραφική απεικόνιση τεσσάρων διαφορετικών πλάνων (a,b,c,d), όπου γίνεται χρήση του CI_{RTOG}. Η γκρι σκιερή περιοχή αποτελεί τον SRS στόχο. Η διακεκομμένη γραμμή αποτελεί την ισοδοσική θεραπεία. Όλα τα πλάνα (a-d) έχουν ίδιο υπολογισμένο CI_{RTOG} και ίσο με μονάδα, δηλαδή έχουν την ίδια υπολογισμένη ιδανική συμμόρφωση, η οποία στις περιπτώσεις b, c, d είναι εσφαλμένη, καθώς γραφικά διαφοροποιούνται οι παράμετροι TV και PIV, για το κάθε πλάνο. Η εικόνα προέρχεται από τη μελέτη του Paddick [75].

3.3 Δείκτης αξιολόγησης βάθμωσης της δόσης (Paddick's Gradient Index)

Ένα δεύτερο εργαλείο αξιολόγησης του SRS πλάνου προτάθηκε το 2006 από τους Paddick και Lippitz [76], ως συμπληρωματικό του δείκτη συμμόρφωσης PCI και ονομάζεται δείκτης αξιολόγησης της χωρικής βάθμωσης της δόσης (Paddick's Gradient Index – PGI). Η υψηλή χωρική βάθμωση της δόσης, η οποία οδηγεί στην απότομη μείωση της δόσης στην περιοχή έξω ακριβώς από τα όρια του όγκου-στόχου, είναι ένας από τους παράγοντες που κάνουν την ακτινοχειρουργική εφικτή στη πράξη. Επομένως κρίνεται επιτακτική η ανάγκη ποσοτικοποίησης αυτού του παράγοντα και χρήσης του για τη σύγκριση διαφορετικών τεχνικών θεραπειών. Επίσης, με την βοήθεια αυτού του δείκτη μπορεί να πραγματοποιηθεί η σύγκριση μεταξύ συναγωνιζόμενων πλάνων θεραπείας ίδιας συμμόρφωσης.

Ο δείκτης PGI ορίζεται ως ο λόγος του όγκου που καλύπτεται από την ισοδοσική καμπύλη του 50% της δόσης κανονικοποίησης προς τον όγκο που καλύπτεται από την ισοδοσική της δόσης κανονικοποίησης. Παραδείγματος χάρη, εάν ένα πλάνο κανονικοποιείται στην 50% ισοδοσική καμπύλη, τότε ο δείκτης PGI ισούται με τον λόγο του όγκου της 25% ισοδοσικής προς τον όγκο της 50% ισοδοσικής. Η μαθηματική έκφραση του PGI είναι η εξής:

$$PGI = \frac{PIV_{50\%}}{PIV} \quad (3-3)$$

Όσο μικρότερη είναι η τιμή του PGI δείκτη, τόσο πιο υψηλή είναι η χωρική βάθμωση της δόσης και άρα συνεισφέρει σε καλύτερη ποιότητα πλάνου. Τυπικές τιμές του δείκτη PGI αποτελούν οι τιμές 3-7, για θεραπεία εγκεφαλικών μεταστάσεων με χρήση γραμμικού επιταχυντή, σε στερεοτακτικές εφαρμογές [69], [71], [77], [78]. Ο βαθμός επίτευξης της ελάχιστης τιμής του δείκτη εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της τεχνικής θεραπείας και του περιστατικού, δηλαδή από τον αριθμό και τον συνολικό όγκο των στόχων στη περίπτωση των εγκεφαλικών μεταστάσεων και αποτελεί αντικείμενο μελέτης της παρούσας διατριβής.

3.4 Δείκτης αξιολόγησης ομοιογένειας της δόσης (Homogeneity Index)

Λόγω του μεγάλου όγκου δεδομένων που εμπεριέχονται στα ιστογράμματα δόσης-όγκου για τις δομές ενός πλάνου όπως είναι οι πολλαπλές γραμμές DVH των δομών και η μορφή τους σε συνδυασμό με τα ποικίλα κριτήρια δόσης-όγκου αυτών αποτελούν μία σύνθετη και πολύπλοκη διαδικασία αξιολόγησης [79]. Ο δείκτης αξιολόγησης της ομοιογένειας της δόσης HI προτείνεται ως εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ενός πλάνου, σε στερεοτακτικές εφαρμογές [9], [69], [72], [79]. Με τη βοήθεια του εργαλείου αυτού, μπορούν να συγκριθούν δύο συναγωνιζόμενα πλάνα ίδια συμμόρφωσης.

Μία μαθηματική έκφραση του δείκτη ομοιογένειας, η οποία χρησιμοποιείται από το Monaco TPS, είναι η εξής:

$$HI = \frac{D_5}{D_{95}} \quad (3-4)$$

όπου,

D_5 : η μέγιστη δόση στο 5% του όγκου του καρκινικού στόχου

D_{95} : η ελάχιστη δόση στο 95% του όγκου του καρκινικού στόχου

Ιδανικά, μέγιστη ομοιογένεια επιτυγχάνεται όταν η τιμή του δείκτη HI ισούται με τη μονάδα.

4. Πειραματική Δοσιμετρία

Η πειραματική δοσιμετρική επιβεβαίωση των κλινικών πλάνων θεραπείας αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα των προγραμμάτων διασφάλισης ποιότητας στην παροχή ακτινοθεραπευτικών υπηρεσιών και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό το θεραπευτικό τους όφελος. Όσον αφορά στον υπολογισμό των κατανομών δόσης, τα σύγχρονα λογισμικά σχεδιασμού θεραπείας προσφέρουν δοσιμετρικά αποτελέσματα υψηλής ακρίβειας λαμβάνοντας υπόψη την γεωμετρία του ασθενούς, καθώς και τις ανομοιογένειες που εισάγονται από τις διαφορετικές ανατομικές δομές. Στην πλειονότητα των συστημάτων σχεδιασμού – συμπεριλαμβανομένου και του υπό μελέτη συστήματος σχεδιασμού Monaco TPS – οι υπολογισμοί αυτοί απαιτούν δεδομένα εισόδου, όπως οι παράγοντες παροχής των διαθέσιμων κλινικών πεδίων, προφίλ σχετικής δόσης κ.α., τα οποία παρέχονται από το χρήστη και συνήθως προκύπτουν από αντίστοιχες πειραματικές μετρήσεις. Ως εκ τούτου, η ακρίβεια των δοσιμετρικών υπολογισμών εξαρτάται άμεσα από την ακρίβεια των δεδομένων εισόδου, η οποία ελέγχεται υπό όρους πειραματικής επιβεβαίωσης [80].

4.1 Δεδομένα εισόδου σε TPS (commissioning)

Η εγκατάσταση (commissioning) ενός νέου λογισμικού για τον σχεδιασμό SRS θεραπείας περιλαμβάνει τη διενέργεια μίας σειράς μετρήσεων στον γραμμικό επιταχυντή και τα αποκτηθέντα δεδομένα (δεδομένα εισόδου) των δεσμών που μετρήθηκαν εισάγονται στο λογισμικό του σχεδιασμού. Τρεις βασικές παράμετροι δέσμης, που μετρώνται για τον υπολογισμό της δόσης, είναι η επί τοις εκατό (%) δόση βάθους (PDD), οι παράγοντες σκέδασης σχετιζόμενοι με το μέγεθος του πεδίου και το προφίλ μονής δέσμης [81].

Παρόλο που ο υπολογισμός της δόσης μπορεί να εκτελεστεί χρησιμοποιώντας δοσιμετρικές παραμέτρους από μετρήσεις δεδομένων δέσμης, η μεθοδολογία σύμφωνα με την οποία συλλέγονται αυτά τα δεδομένα εμφανίζει προκλήσεις. Για SRS δέσμες μικρών διαστάσεων απαιτούνται ανιχνευτές μικρού όγκου και θάλαμοι ιονισμού μεγάλης χωρικής ακρίβειας. Για μετρήσεις επί του κεντρικού άξονα δέσμης, όπως είναι: η % δόση βάθους, οι παράγοντες σκέδασης, ο λόγος ιστού προς ομοίωμα (Tissue-Phantom Ratio – TPR), θα

πρέπει να χρησιμοποιείται ανιχνευτής, του οποίου οι διαστάσεις θα είναι σημαντικά μικρότερες από το μέγεθος πεδίου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην επιλογή και διαχείριση του απαιτούμενου δοσιμετρικού εξοπλισμού [81].

4.2 Μοντελοποίηση και επαλήθευση υπολογισμών TPS (commissioning)

Η AAPM (Practice Guideline 5.a.) [82] παρέχει τις κατευθυντήριες οδηγίες εφαρμογής μετρήσεων και ελέγχων, κατά τις διαδικασίες Commissioning και QA των υπολογισμών δόσης, κατά το σχεδιασμό θεραπείας. Σύμφωνα με αυτές, με την ολοκλήρωση της εισόδου των απαραίτητων πειραματικών δεδομένων στο σύστημα TPS πραγματοποιείται η μοντελοποίηση των δεσμών (beam modeling), καθώς επίσης και η επαλήθευσή της με τη βοήθεια οδηγιών από την προμηθεύτρια εταιρία. Στη συνέχεια εκτελούνται επιπρόσθετοι έλεγχοι για την επαλήθευση των υπολογισμών δόσης του TPS και τα αποτελέσματά τους λαμβάνονται υπόψη για την προσαρμογή του μοντέλου. Οι επιπρόσθετοι έλεγχοι πραγματοποιούνται κατά τη διαδικασία του commissioning αλλά και συστηματικά στο πλαίσιο διασφάλισης της ποιότητας (QA). Αυτοί οι έλεγχοι αξιοποιούνται για τις ακόλουθες επαληθεύσεις των λειτουργιών του TPS: επαλήθευση αλγορίθμων υπολογισμού δόσης (monte carlo, point kernel, pencil kernel), επαλήθευση διόρθωσης ετερογένειας (λαμβάνονται υπόψη οι επιδράσεις διαφορετικών πυκνοτήτων των ιστών), επαλήθευση IMRT/ VMAT τεχνικών χορήγησης δόσης, επαλήθευση δεσμών ηλεκτρονίων.

Για την βαθύτερη κατανόηση της μεγάλης σημασίας των επιπρόσθετων ελέγχων, αναφέρεται ένα παράδειγμα σχετιζόμενο με την επαλήθευση διόρθωσης της ετερογένειας. Η παρουσία ανομοιογενειών των ιστών μπορεί να προκαλέσει σημαντικές διαφορές μεταξύ της υπολογισμένης και της μετρούμενης δόσης, αν δεν εφαρμοστούν σωστά διορθώσεις ετερογένειας. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να έχει ως συνέπεια τη χορήγηση ενός λανθασμένου πλάνου, παραδείγματος χάριν, στη περίπτωση θεραπείας καρκίνου του πνεύμονα σε SBRT τεχνικές [83]. Έλεγχοι ετερογένειας παρατίθενται λεπτομερώς σε

σχετική αναφορά (Technical report) της Διεθνούς Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (International Atomic Energy Agency – IAEA), TRS-430 [84].

Η επαλήθευση της απόλυτης δόσης συνεπάγεται ενδελεχή σύγκριση μεταξύ της μετρούμενης δόσης, με τη χρήση ανιχνευτών και της υπολογισμένης δόσης από το TPS, η οποία βασίζεται στα δεδομένα εισόδου. Για την πειραματική επιβεβαίωση της κατανομής δόσης αξιοποιούνται διάφοροι τύποι ανιχνευτών, όπως οι θάλαμοι ιονισμού, τα φιλμ και οι δίοδοι. Εν τέλει, βάσει των συστάσεων της αναφοράς της Διεθνούς Επιτροπής Μονάδων Ακτινοβολιών (International Commission on Radiation Units and Measurements – ICRU) , Report No. 50 [85], για την αποδιδόμενη δόση στον όγκο-στόχο, το επιτρεπτό όριο σφάλματος είναι $\pm 5\%$.

4.3 Επιβεβαίωση κατανομής δόσης πλάνου θεραπείας

Η επιβεβαίωση της κατανομής δόσης ενός IMRT/ VMAT πλάνου θεραπείας, που υπολογίζεται από το TPS αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι του ελέγχου διασφάλισης ποιότητας (QA) της ακτινοθεραπείας. Η επιβεβαίωση πραγματοποιείται με την μεταφορά και τη χορήγηση του πλάνου του ασθενούς σε ένα ειδικό ομοίωμα, εντός του οποίου τοποθετείται κατάλληλος ανιχνευτής - δοσίμετρο. Το δοσίμετρο επιλογής μπορεί να είναι συμβατικός θάλαμος ιονισμού, δισδιάστατη διάταξη θαλάμου ιονισμού (2D-array), φιλμ, δίοδοι ή gel πολυμερισμού. Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας υπολογίζει εκ νέου την κατανομή δόσης, ώστε να ληφθούν υπόψη οι γεωμετρικές διαφορές μεταξύ ασθενούς και ομοιώματος. Η μετρούμενη κατανομή της δόσης στο ομοίωμα συγκρίνεται με την υπολογισμένη κατανομή της δόσης από το TPS με χρήση ειδικών υπολογιστικών μεθόδων. Η δόση η οποία μετράται πειραματικά, συνήθως μετράται στο κέντρο του όγκου-στόχου και αποδίδει δοσιμετρική πληροφορία τόσο για τον όγκο-στόχο όσο και για τα γειτονικά κρίσιμα όργανα. Εν τέλει, με την βοήθεια της πειραματικής επαλήθευσης της δόσης, θα πρέπει κατά την προσομοίωση μιας θεραπείας σε TPS πριν την έναρξη της, να βεβαιώνεται ότι η δοσιμετρική ακρίβεια είναι καλύτερη από 5% [86], [87] ή και ακόμα μικρότερη (3%) για την εφαρμογή στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας.

Συνήθως τα δοσίμετρα επιλογής αποτελούν είτε δισδιάστατες (2D) διατάξεις μέτρησης (πχ:θάλαμος ιονισμού, φιλμ, δίοδοι κ.α.), είτε τρισδιάστατες (3D) διατάξεις (πχ: gel πολυμερισμού). Οι 2D/ 3D πληροφορίες δόσης, που προκύπτουν από τις ανιχνευτικές διατάξεις, μπορούν να συγκριθούν άμεσα με τις 2D/ 3D πληροφορίες δόσης που υπολογίζει το TPS. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να γίνει εξαγωγή της 2D υπολογισμένης δόσης σε οποιαδήποτε τομή (εγκάρσια, στεφανιαία, οβελιαία) από το TPS. Επίσης δύναται και η εξαγωγή του αρχείου δόσης RT-Dose του πλάνου από το TPS, το οποίο εμπεριέχει την πληροφορία της 3D υπολογισμένης δόσης για σύγκριση με την μετρούμενη δόση, μέσω ειδικών υπολογιστικών μεθόδων, που θα αναφερθούν σε επόμενη ενότητα του κεφαλαίου.

4.4 Συστήματα δοσιμετρίας

Τα συστήματα δοσιμετρίας αποτελούνται από το δοσίμετρο και το σύστημα ανάγνωσης του σήματος του δοσιμέτρου. Προκειμένου ένα δοσίμετρο να είναι χρήσιμο σε μία πειραματική μέτρηση της δόσης, θα πρέπει να πληροί κάποια βασικά χαρακτηριστικά. Παραδείγματος χάρη, είναι σημαντική η ακριβής γνώση της απορροφούμενης δόσης στο νερό σε ένα συγκεκριμένο σημείο και η χωρική κατανομή της, καθώς επίσης και η πιθανότητα προσδιορισμού της δόσης σε ένα όργανο ενδιαφέροντος, ενός ασθενή. Βάσει αυτού, οι επιθυμητές προδιαγραφές ενός δοσιμέτρου θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από: υψηλή χωρική ακρίβεια, γραμμικότητα σήματος-δόσης σε μεγάλο εύρος, υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα, επίπεδη ενεργειακή απόκριση, μικρή εξάρτηση από τη δόση ή τον ρυθμό δόσης και μικρή εξάρτηση από την κατεύθυνση. Προφανώς δεν μπορούν όλα τα δοσίμετρα να πληρούν όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά· συνεπώς η επιλογή κατάλληλου δοσιμέτρου και συστήματος ανάγνωσης σήματος γίνεται με κριτική σκέψη και βάσει των προϋποθέσεων της μέτρησης για την δεδομένη περίπτωση [88]. Στη παρούσα διατριβή θα μελετηθούν τα ραδιοχρωμικά φιλμ ως δοσίμετρα επιλογής.

4.4.1 Φιλμ

Η δοσιμετρία με χρήση φιλμ αξιολογείται στον κλάδο της Ακτινοθεραπείας και είναι μία μέθοδος που αποδίδει οπτική αναπαράσταση της κατανομής της δόσης σε ένα επίπεδο με εξαιρετική χωρική διακριτική ικανότητα (καλύτερη από 1 mm). Τα πρώτα φωτογραφικά δοσίμετρα που αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιούνται ευρέως στην ακτινοθεραπεία είναι τα ραδιογραφικά φιλμ. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και νεότερου τύπου φιλμ δοσιμετρίας, τα ραδιοχρωμικά φιλμ.

4.4.1.1 Ραδιοχρωμικά φιλμ

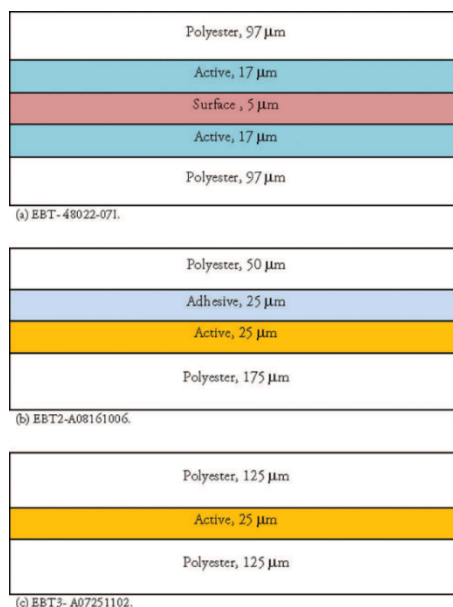
Το ραδιοχρωμικό φιλμ GafChromic™ χρησιμοποιείται ευρέως ως δοσίμετρο στο κλάδο της Ακτινοθεραπείας. Όπως περιγράφεται και από τον Podgorsak [88], το φιλμ GafChromic™ έχει σύσταση σχεδόν ισοδύναμη των ιστών (9% υδρογόνο, 60,6% άνθρακας, 11,2% άζωτο και 19,2% οξυγόνο) και χρωματίζεται μπλε όταν εκτεθεί σε ακτινοβολία. Το ραδιοχρωμικό φιλμ περιέχει μια ειδική χρωστική οργανική βάση, η οποία πολυμερίζεται όταν εκτεθεί σε ακτινοβολία με άμεσο αποτέλεσμα τον χρωματισμό του φιλμ.

Η δοσιμετρία με ραδιοχρωμικά φιλμ παρουσιάζει μερικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τα ραδιογραφικά φιλμ, όπως: η εξάλειψη της ανάγκης σκοτεινών θαλάμων, κασετών φιλμ, χημικής επεξεργασίας, η ανεξαρτησία από τον ρυθμό δόσης, η σημαντική μείωση ευαισθησίας σε συνθήκες περιβάλλοντος, όπως το ορατό φως. Καθώς το συγκεκριμένο φιλμ δεν αποτελείται από κόκκους, όπως τα ραδιογραφικά φιλμ, εμφανίζει υψηλή διακριτική ικανότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιοχές υψηλής χωρικής βαθμίδας δόσης (πχ: σε στερεοτακτικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας) [88].

Βάσει των παραπάνω πλεονεκτημάτων, ένας νέος τύπος ραδιοχρωμικών φιλμ ειδικά για κλινική δοσιμετρία σε εξωτερική ακτινοθεραπεία (external beam therapy) EBT GafChromic™ φιλμ, εισήχθηκε από την International Specialty Products (ISP, Wayne, NJ) (πλέον μέρος του ASH-LAND Inc.). Στην αγορά υπάρχουν τρία μοντέλα τέτοιων φιλμ, τα EBT, EBT2 και τα νεότερα EBT3, με ειδοποιό διαφορά την μεταβολή στο πάχος των επί μέρους στρωμάτων των υλικών τους (Εικόνα 4-1). Αρχικά τα EBT φιλμ σχεδιάστηκαν για

την αντικατάσταση των ραδιογραφικών φιλμ για τις διάφορες διαδικασίες QA ελέγχου IMRT θεραπείας [89], αλλά πλέον χρησιμοποιούνται κατά κόρον σε IMRT, VMAT θεραπείες, καθώς και σε εφαρμογές βραχυθεραπείας. Γενικά, τα EBT φιλμ έχουν μελετηθεί εκτενώς και χαρακτηρίζονται από υψηλής ακρίβειας μετρήσεις δόσης, χρησιμοποιώντας το κόκκινο κανάλι της RGB κλίμακας, για τις σαρωμένες εικόνες με έναν εμπορικά διαθέσιμο επίπεδο σαρωτή. Το κόκκινο κανάλι αναδεικνύεται ως το κανάλι μέγιστης απορρόφησης για τα EBT φιλμ [90]. Έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα για τη χρήση των ραδιοχρωμικών φιλμ για IMRT QA διαδικασίες, καθώς επίσης έχει εκτιμηθεί η αβεβαιότητα του αναγνώστη (reader) μοντέλου EBT φιλμ [91], [92].

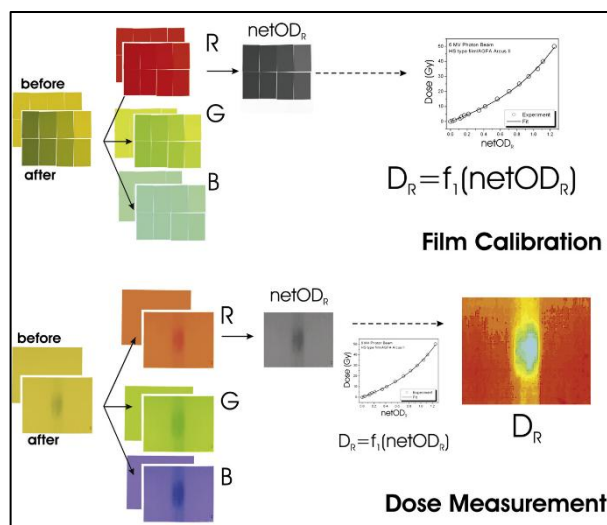
Το νεότερο μοντέλο EBT3 (Εικόνα 4-1, (c)) αποτελείται από ένα μόνο ενεργό στρώμα, πάχους 25 μm , το οποίο βρίσκεται ανάμεσα σε δύο υποστρώματα πολυεστέρα, πάχους 125 μm , το καθένα [93]. Τα υποστρώματα πολυεστέρα έχουν το ρόλο προστατευτικών καλυμμάτων και ελαχιστοποιούν φαινόμενα έκθεσης στην περιοχή UV (ultra-violet) του φάσματος [94]. Το ενεργό στρώμα έχει ατομικό αριθμό $Z_{\text{eff}} = 9.38$ και πυκνότητα 1.2 g/cm^3 . Η ατομική του σύσταση είναι η εξής: 9.7% υδρογόνο, 0.9% λίθιο, 58.4% άνθρακα, 0.1% άζωτο, 28.4% οξυγόνο, 0.4% νάτριο, 0.2% θείο, 1.1% χλώριο και 0.8% βρώμιο. Σύμφωνα με την παρασκευάστρια εταιρία, το εύρος δόσης το οποίο ανιχνεύει βέλτιστα το EBT3 είναι 0,2Gy-10Gy, για εφαρμογές όπως το VMAT και IMRT.



Εικόνα 4-1. Βασική δομή ραδιοχρωμικού φιλμ μοντέλου (a) EBT, (b) EBT-2, (c) EBT-3. Η εικόνα προέρχεται από την μελέτη των Bekerat et al. [93].

Η απόκριση του ραδιοχρωμικού φιλμ στην ακτινοβολία εκφράζεται ως η μεταβολή της οπτικής πυκνότητας (netOD), η οποία αντιπροσωπεύει την διαφορά των οπτικών πυκνοτήτων του ίδιου φιλμ, πριν και μετά την ακτινοβολία. Καθώς η οπτική πυκνότητα, σαν ποσότητα επιλογής, προέρχεται από τα ραδιογραφικά φιλμ, πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες για την εισαγωγή νέας μετρούμενης έννοιας, της Pixel Value (PV), η οποία ποσοτικοποιείται με τη βοήθεια του ψηφιακού σαρωτή του φιλμ και χρησιμοποιείται για την κατασκευή της καμπύλης βαθμονόμησης του ραδιοχρωμικού φιλμ. Παρομοίως με την χαρακτηριστική καμπύλη του ραδιογραφικού φιλμ, έτσι και στην καμπύλη βαθμονόμησης ραδιοχρωμικού φιλμ, υπάρχει η γραμμική περιοχή, η οποία αντιπροσωπεύει την χρήσιμη περιοχή μέτρησης.

Βάσει του προτεινόμενου πρωτοκόλλου χρήσης ραδιοχρωμικού φιλμ για δοσιμετρία, από τους Devic et al. [95] (Εικόνα 4-2), η διαδικασία της δοσιμετρίας με χρήση ραδιοχρωμικών φιλμ χωρίζεται σε δύο βασικά στάδια. Το πρώτο στάδιο αφορά στη διαδικασία της βαθμονόμησης, κατά την οποία ακτινοβολούνται μικρά κομμάτια φιλμ σε γνωστή δόση και κατασκευάζεται η καμπύλη σήματος (OD) - δόσης (καμπύλη βαθμονόμησης). Το δεύτερο στάδιο αφορά στην μέτρηση άγνωστης δόσης με την βοήθεια της καμπύλης βαθμονόμησης. Σύμφωνα με μελέτες, ένα ακτινοβολημένο φιλμ πρέπει να σαρώνεται τουλάχιστον 8 ώρες μετά την ακτινοβολία του, προκειμένου να σταθεροποιηθεί η αμαύρωσή του [95], [96].



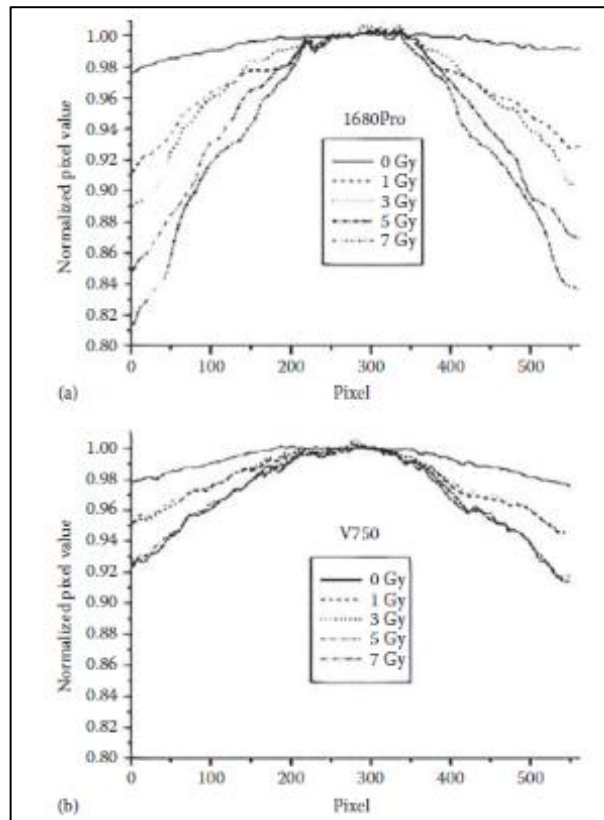
Εικόνα 4-2. Σύνοψη του πρωτοκόλλου δοσιμετρίας αναφοράς για ραδιοχρωμικά φιλμ, που αναπτύχθηκε από τον Devic. Το άνω μέρος της εικόνας αφορά στη βαθμονόμηση του συστήματος δοσιμετρίας φιλμ, ενώ το κάτω μέρος της εικόνας αφορά στη μέτρηση της άγνωστης δόσης. Η εικόνα προέρχεται από τη μελέτη του Devic [96].

Βάσει του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, το κάθε φιλμ προς ακτινοβολήση, σαρώνεται 5 φορές πριν την ακτινοβολήση και 5 φορές μετά την ακτινοβολήση σε υψηλής ποιότητας σαρωτή για ψηφιοποίηση της πληροφορίας του φιλμ. Η σάρωση του ακτινοβολημένου φιλμ πρέπει να πραγματοποιείται εντός 24 ωρών μετά την ακτινοβολήση. Από τις πολλαπλές εικόνες που λαμβάνονται, προκύπτει μία εικόνα μέσου όρου και τα pixels που συσχετίζονται με λάθη, εξαιρούνται ή αντικαθίστανται από τις μέσες τιμές γειτονικών pixels, προκειμένου να προκύψει εικόνα βέλτιστης πληροφορίας (εικόνα μέσου όρου). Για τη σάρωση πριν και μετά την ακτινοβολήση, απαιτούνται ίδιες συνθήκες σάρωσης (ίδια θέση, ίδιος προσανατολισμός φιλμ στην επιφάνεια του σαρωτή).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στον προσανατολισμό του φιλμ, κατά την τοποθέτησή του στον σαρωτή, καθώς έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στην μετρούμενη σχετική οπτική πυκνότητα του φιλμ, οι οποίες σχετίζονται με τον τρόπο που προσανατολίζονται τα φιλμ ως προς τον σαρωτή. Σε σχετική μελέτη των Butson et al. [94] αναδείχθηκαν μεταβολές της τάξης του 15% στο netOD για δόση 50 cGy ακτινοβολημένου EBT φιλμ και μεταβολές της τάξης του 4% για δόση 3 Gy αντιστοίχως. Ο λόγος της παρατηρούμενης απόκλισης είναι οι ιδιότητες σκέδασης του φωτός μέσω των EBT φιλμ, οι οποίες προκαλούν μεταβλητότητα στην διερχόμενη ένταση. Πιο συγκεκριμένα, το σχήμα και ο προσανατολισμός των σωματιδίων του ενεργού στρώματος του φιλμ (μορφή βελόνων, διαμέτρου 1-2 μ m και μήκους 15-25 μ m) προκαλούν ανισότροπη σκέδαση του φωτός και ευθύνονται για τις μεταβολές της έντασης. Οι συστάσεις που δίνονται για τον περιορισμό αυτού του τύπου σφάλματος (artifact) είναι η διατήρηση του ίδιου προσανατολισμού σάρωσης του φιλμ είτε πρόκειται για βαθμονόμηση, είτε για απλή μέτρηση στο πλαίσιο κάποιου ελέγχου [94],[97].

Ένα άλλο σημαντικό artifact, που προκύπτει κατά την ψηφιοποίηση του σήματος του ραδιοχρωμικού φιλμ με την χρήση του σαρωτή είναι το σφάλμα πλευρικής απόκρισης (lateral response artifact, Εικόνα 4-3). Αποτελεί το φαινόμενο, κατά το οποίο συλλέγεται λιγότερο φως από περιοχές μακριά από το κέντρο της εκτεινόμενης γραμμής της πηγής φωτός του σαρωτή [97]. Ο βαθμός του artifact εξαρτάται από τη δόση στην περιβάλλουσα περιοχή και εν μέρει από το μοντέλο του σαρωτή. Λόγω της σύνθετης φύσης του artifact, ο απλός υπολογισμός ενός 2D πίνακα διόρθωσης, βάσει των εικόνων των φιλμ βαθμονόμησης και της εφαρμογής του στις εικόνες του μετρούμενου φιλμ, θεωρείται ανεπαρκής. Αντιθέτως, απαιτείται η ανάπτυξη ενός μοντέλου του φαινομένου, βάσει των φυσικών μηχανισμών στους οποίους έγκειται το artifact. Το artifact ουσιαστικά πηγάζει από τον περιορισμό του

σχεδιασμού του σαρωτή, καθώς η ανισότροπη σκέδαση του φωτός υπόκειται σε γωνίες μεγαλύτερες από τη μέγιστη επιτρεπτή. Νέα σύγχρονα μοντέλα σαρωτών έχουν τη δυνατότητα σημαντικής μείωσης ή και εξάλειψης αυτού του artifact.



Εικόνα 4-3. Παράδειγμα του artifact της πλευρικής απόκρισης (lateral response) και της εξάρτησής της από τη δόση και το μοντέλο του σαρωτή: Epson (a) 1680Pro και (b) V750. Η εικόνα προέρχεται από τη μελέτη των Menegotti et al. [98].

4.5 Μέθοδοι σύγκρισης κατανομών δόσης

Όπως προαναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου, προκειμένου να αξιολογηθεί το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, ως προς την ακρίβεια υπολογισμού της δόσης, πραγματοποιείται σύγκριση μεταξύ της δόσης ενός πλάνου θεραπείας, όπως αυτή υπολογίζεται από το TPS και της δόσης που μετράται με ένα καθορισμένο δοσιμετρικό σύστημα, όταν το ίδιο πλάνο θεραπείας εφαρμόζεται σε ομοίωμα που φέρει το δοσίμετρο.

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες υπολογιστικές μέθοδοι για την ποσοτικοποίηση και αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ υπολογισμένης και μετρούμενης δόσης. Οι μέθοδοι παρουσιάζονται από την πιο απλή προς την πιο σύνθετη.

- Διαφορά Δόσης (Dose Difference – DD)

Η πιο απλή μέθοδος σύγκρισης δύο κατανομών δόσης (μετρούμενης και υπολογισμένης) είναι ο υπολογισμός της διαφοράς δόσης (Dose difference – DD). Με τη μέθοδο αυτή, ορίζεται ένα κριτήριο αποδοχής από τον χρήστη, για την επιτρεπτή διαφορά δόσης (%) και συγκρίνονται σημείο προς σημείο οι κατανομές δόσης. Έτσι, προκύπτει ένας χάρτης περιοχών που δηλώνουν την ταύτιση ή την μη-ταύτιση των δόσεων σε σχέση με το κριτήριο που έχει οριστεί. Στην περίπτωση που οι διαφορές υπερβαίνουν το προκαθορισμένο κριτήριο, τότε η περιοχή ή το σημείο υπέρβασης καθορίζονται ως περιοχή ή σημείο μη ταύτισης των δυο κατανομών. Ωστόσο, σε περιοχές υψηλής χωρικής βάρθρωσης της δόσης, μια μικρή μετατόπιση στην σχετική θέση των κατανομών οφειλόμενη σε μία μικρή αλλά όχι αμελητέα αβεβαιότητα (πχ: υπερ-απόκριση του φιλμ δοσιμέτρου, σφάλμα στη τοποθέτηση του δοσιμέτρου, κ.α.) μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες διαφορές δόσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα της μεθόδου DTA δεν είναι αξιόπιστα, καθώς οι διαφορές δόσης δεν οφείλονται αμιγώς στη διαφορά των δύο συστημάτων υπολογισμού δόσης, αλλά σε σφάλματα της μέτρησης. Η διαφορά δόσης δεν είναι επαρκής μέθοδος για την εκτίμηση της σύγκρισης των δόσεων και θα πρέπει να συνδυαστεί και με άλλα εργαλεία αξιολόγησης.

- Συμφωνία σε απόσταση (Distance to agreement – DTA)

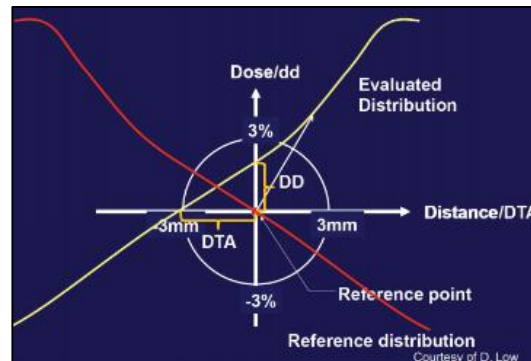
Σύμφωνα με τη μελέτη των Van Dyk et al. [99], η οποία δημοσιεύτηκε το 1993, δόθηκε έμφαση στην ανάγκη προσδιορισμού κριτηρίων αποδοχής για τον υπολογισμό δόσης, για δέσμες φωτονίων. Στη μελέτη σημειώνεται ότι είναι δύσκολο να οριστεί ένα κριτήριο αποδοχής για την περιοχή buildup, καθώς η δόση σε αυτή τη περιοχή επηρεάζεται από την μόλυνση δέσμης από ηλεκτρόνια. Από τους Van Dyk et al. προτάθηκε ο διαχωρισμός της αξιολόγησης ανάλογα με το μέγεθος της βάρθρωσης της δόσης σε: αξιολόγηση για

περιοχές υψηλής βάρθρωσης δόσης και αξιολόγηση για περιοχές χαμηλής βάρθρωσης δόσης. Ο διαχωρισμός βασίζεται στο γεγονός ότι η διαφορά δόσης σε μία περιοχή υψηλής βάρθρωσης μπορεί να είναι εξαιρετικά μεγαλύτερη απ' ό,τι σε μία περιοχή χαμηλής βάρθρωσης, λόγω ελαττωματικής ευθυγράμμισης μεταξύ των δύο εικόνων/κατανομών (μετρούμενης και υπολογισμένης δόσης). Η αξιολόγηση της συμφωνίας των δύο κατανομών δόσης επιτυγχάνεται με την μέθοδο «συμφωνία σε απόσταση» (DTA). Η DTA ορίζεται ως η κοντινότερη απόσταση μεταξύ ενός σημείου δόσης της κατανομής αναφοράς (μετρούμενη κατανομή δόσης) και του σημείου που αντιστοιχεί σε δόση ίδιας τιμής, της συγκρινόμενης κατανομής (υπολογισμένη κατανομή δόσης). Το κριτήριο αποδοχής για δέσμη φωτονίων που προτάθηκε στη δεδομένη μελέτη για τη σύγκριση δόσεων σε περιοχή υψηλής βάρθρωσης (με διαφορά δόσης $>30\%/cm$) είναι 4 mm. Αντίστοιχα σε περιοχή χαμηλής βάρθρωσης, για υψηλές δόσεις, θα πρέπει η διαφορά δόσης να μην ξεπερνά την τιμή 3%. Ωστόσο, η μέθοδος DTA δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε περιοχές μεγάλης χωρικής βάρθρωσης. Για την πληρέστερη αξιολόγηση των συγκρινόμενων κατανομών δόσης, η μέθοδος DTA συνδυάζεται με την διαφορά δόσης.

- *Συνδυαστική μέθοδος DD και DTA*

Μία μεταγενέστερη μελέτη, των Harms et al. [100] πρότεινε ένα νέο εργαλείο αξιολόγησης του υπολογισμού δόσης από ένα TPS, το οποίο συνδυάζει τις μεθόδους DD και DTA. Όπως προαναφέρθηκε η μέθοδος DD παρουσιάζει υπερ-ευαισθησία σε περιοχές υψηλής βάρθρωσης της δόσης, ενώ η μέθοδος DTA παρουσιάζει υπερ-ευαισθησία σε περιοχές χαμηλής βάρθρωσης της δόσης. Η συνδυαστική μέθοδος εξαλείφει την υπερ-ευαισθησία σε αυτές τις περιοχές, καθώς η αδυναμία απόδοσης αξιόπιστου αποτελέσματος σε μία περιοχή για μία μέθοδο αντισταθμίζεται/ επιλύεται από την άλλη μέθοδο. Η συνδυαστική μέθοδος απεικονίζει μόνο περιοχές, στις οποίες αποτυγχάνουν και τα δύο καθορισμένα κριτήρια (DD, DTA). Λόγω περιορισμών της μέτρησης της κατανομής δόσης και των απεικονιστικών συσκευών, η σύγκριση εκτελείται κατά βάση στο επίπεδο και η υπολογισμένη κατανομή δεν εξετάζεται πέραν του επιπέδου αυτού. Η σύγκριση γίνεται για κάθε σημείο της μετρούμενης κατανομής και ως σύστημα συντεταγμένων για τις ποσότητες που προσδιορίζονται για τις ανάγκες της σύγκρισης, ορίζεται το σύστημα συντεταγμένων της μέτρησης. Τυπικά κριτήρια ΔD_M (για τη διαφορά δόσης) και Δd_m (για την συμφωνία σε απόσταση), που

χρησιμοποιούνται, είναι 3% και 3mm αντιστοίχως, όπου η διαφορά δόσης αποτελεί ποσοστό μίας επιλεγμένης τιμής κανονικοποίησης (πχ: η δόση στο d_{max}).



Εικόνα 4-4. Γεωμετρική αναπαράσταση μεθόδου αξιολόγησης DD και DTA. Ο οριζόντιος άξονας εκφράζει τον άξονα της απόστασης όπου εφαρμόζεται το κριτήριο 3mm με την μέθοδο DTA και ο κάθετος άξονας εκφράζει τον άξονα δόσης όπου εφαρμόζεται το κριτήριο 3% με την μέθοδο DD. Courtesy of D. Low. Πρόσβαση εικόνας από: <http://amos3.aapm.org/abstracts/pdf/124-34859-405535-125518.pdf>

Η σύνθετη κατανομή κατασκευάζεται από τα σημεία που έχουν αποτύχει να περάσουν και τους δύο ελέγχους, υπό την έννοια ότι υπερβαίνουν τις αποδεκτές τιμές κριτηρίων για DD και για DTA αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, η σύνθετη κατανομή είναι μία δυαδική κατανομή, η οποία δεν έχει κάποια εξυπηρετική απεικόνιση. Έτσι, κατά κανόνα, η απεικονιζόμενη ποσότητα για τη σύνθετη κατανομή είναι η διαφορά δόσης. Καθώς η σύνθετη κατανομή επισημαίνει περιοχές ασυμφωνίας, η απεικόνιση της διαφοράς δόσης μπορεί να αποδώσει εμφατικά την εντύπωση αποτυχίας σε περιοχές υψηλής βάρμωσης της δόσης. Ένας επιπρόσθετος περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν ορίζεται ένας μοναδικός αριθμητικός δείκτης, ο οποίος θα επιτρέψει την παρουσίαση και ανάλυση μίας κατανομής, η οποία ποσοτικοποιεί την ποιότητα του υπολογισμού [101].

- Μέθοδος δείκτη γ (*gamma index*)

Η μέθοδος του δείκτη γ αποτελεί ένα κριτήριο αποδοχής, το οποίο συμπεριλαμβάνει τα κριτήρια DD και DTA. Όπως περιγράφεται στη μελέτη των Low et al. [101] παρέχει έναν αριθμητικό δείκτη ποιότητας που εξυπηρετεί ως μέτρο ασυμφωνίας σε περιοχές όπου η

ικανοποίηση των κριτηρίων αποδοχής αποτυγχάνει, καθώς επίσης επισημαίνει την ποιότητα του υπολογισμού δόσης σε περιοχές όπου επιτυγχάνεται η ικανοποίηση των κριτηρίων αποδοχής. Τα κριτήρια DD και DTA, θεωρούνται ίδιας σημαντικότητας για τη διαδικασία εκτίμησης της ποιότητας του υπολογισμού. Η μετρούμενη κατανομή δόσης αποτελεί την κατανομή αναφοράς και η εξεταζόμενη υπολογισμένη δόση χρησιμοποιείται για σύγκριση. Η Εικόνα 4-8 δείχνει την αναπαράσταση της μεθόδου για τον καθορισμό κριτηρίου αποδοχής, που ταυτόχρονα λαμβάνει υπόψη τις μεθόδους DD και DTA. Μία ελλειψοειδής επιφάνεια αντιπροσωπεύει το κριτήριο αποδοχής. Η συνάρτηση που καθορίζει την επιφάνεια είναι:

$$1 = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r)}{\Delta D_M^2}} \quad (4-3)$$

όπου,

$$r(r_m, r) = |r - r_m| \quad (4-4)$$

και

$$\delta(r_m, r) = D(r) - D_m(r_m) \quad (4-5)$$

με $\delta(r_m, r)$: διαφορά δόσης στη θέση r_m .

Εάν κάποιο τμήμα της επιφάνειας της υπολογισμένης δόσης $D_c(r_c)$ τέμνει την ελλειψοειδή επιφάνεια, ο υπολογισμός περνάει το κριτήριο στη θέση r_m . Η ποσότητα στο δεξί μέρος της ισότητας της μαθηματικής σχέσης (4-3) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του δείκτη γ σε κάθε σημείο στο επίπεδο αξιολόγησης $r_c - r_m$, για το μετρούμενο σημείο r_m :

$$\gamma(r_m) = \min\{ \Gamma(r_m, r_c) \} \forall \{r_c\} \quad (4-6)$$

όπου,

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}} \quad (4-7)$$

και

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m| \quad (4-8)$$

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m) \quad (4-5)$$

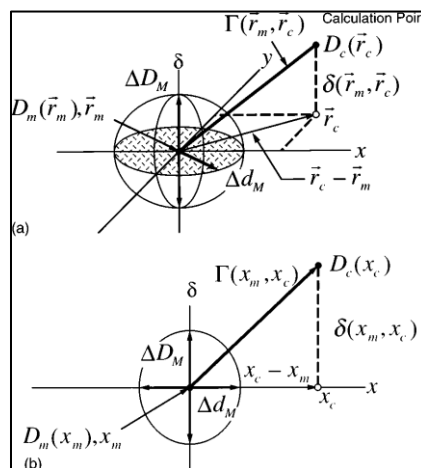
με $\delta(r_m, r_c)$: διαφορά μεταξύ τιμών δόσης υπολογισμένης και μετρούμενης κατανομής.

Τα κριτήρια επιτυχίας-αποτυχίας του ελέγχου γ δείκτη περιγράφονται ως εξής:

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

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

Οι περιοχές όπου το $\gamma(r_m)$ είναι μεγαλύτερο από τη μονάδα, αλλά λαμβάνει τιμή κοντά στη μονάδα, θα συσχετίζεται με περιοχές σημαντικής ασυμφωνίας.



Εικόνα 4-5. Γεωμετρική αναπαράσταση του κριτηρίου γ -index αξιολόγησης δόσης για (α) 2D και (β) 1D αναπαραστάσεις. Η εικόνα προέρχεται από τη μελέτη των Low et al. [101].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Επίδραση του μεγέθους και του πλήθους των εγκεφαλικών μεταστάσεων στην ποιότητα της χορήγησης δόσης, με την τεχνική SRS – VMAT

5.1 Στόχος

Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις αποτελούν τον πιο κοινό δευτεροπαθή εγκεφαλικό όγκο και την τελευταία δεκαετία, ποικίλες προσεγγίσεις θεραπείας έχουν αξιοποιηθεί για την αντιμετώπισή τους, όπως η χειρουργική και η ακτινοχειρουργική (SRS) [7], [12]. Συγκεκριμένα, η τεχνική VMAT με χρήση πολλαπλών μη ομοεπίπεδων τόξων και ένα ισόκεντρο θεραπείας αποτελεί μία αποτελεσματική SRS τεχνική, καθώς παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης μίας τρισδιάστατης κατανομής δόσης, παραγόμενης με μεγάλη ακρίβεια, με στροφή της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή έως και 360 μοίρες, με μεταβλητή ταχύτητα κεφαλής και με τη βοήθεια ενός δυναμικού MLC κατευθυντήρα, με μεταβλητό ρυθμό δόσης. Συνεπώς, η τεχνική SRS – VMAT με χρήση ενός ισοκέντρου παρέχει τη δυνατότητα μειωμένου χρόνου θεραπείας, συγκριτικά με άλλες τεχνικές (πχ: SRS – VMAT με πολλαπλά ισόκεντρα, κ.α.) [21]–[23] και υψηλή συμμόρφωση της δόσης, με ταυτόχρονη προστασία των υγιών ιστών.

Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1 (ενότητα **1.8.1**) η απόδοση της τεχνικής μπορεί να περιοριστεί, λόγω της συσχέτισής της με τα χαρακτηριστικά των εγκεφαλικών

μεταστάσεων, όπως το μέγεθος και το πλήθος τους. Εάν, συνολικά, οι εγκεφαλικές μεταστάσεις καταλαμβάνουν σημαντικό μέρος του εγκεφαλικού παρεγχύματος και εμφανίζουν μεγάλη διασπορά εντός αυτού, υπάρχει ο κίνδυνος εκτενούς χορήγησης χαμηλών δόσεων (low dose bath) στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και σε κρίσιμα όργανα, όπως το οπτικό χίασμα, τα οπτικά νεύρα και το εγκεφαλικό στέλεχος. Δηλαδή σε τέτοιες περιπτώσεις αυξάνεται ο κίνδυνος ραδιοτοξικότητας στους υγιείς ιστούς, καθώς επίσης αυξάνεται η πιθανότητα αδυναμίας επίτευξης της επιθυμητής συμμόρφωσης της δόσης ως προς τους όγκους-στόχους και έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος μείωσης του τοπικού ελέγχου της νόσου. Σε μία ανάλυση 448 ασθενών φάνηκε ότι η υποκλασματοποίηση της δόσης (hyperfractionated stereotactic radiotherapy – HFSRT) μπορεί με ασφάλεια να εφαρμοστεί σε ασθενείς με μεγάλες μεταστάσεις (διαμέτρου μεγαλύτερης από 1 cm) με ιδιαίτερα βελτιωμένα αποτελέσματα σε μεταστάσεις διαμέτρου > 2 cm, για HFRT τεχνική έναντι της SRS τεχνικής [102], [103].

Στόχος της παρούσας εργασίας της διατριβής είναι η μελέτη της επίδρασης του μεγέθους και του αριθμού των εγκεφαλικών μεταστάσεων στους κλινικούς δείκτες ποιότητας ενός SRS πλάνου θεραπείας με χρήση της τεχνικής VMAT ενός ισοκέντρου. Μελετάται εκτενώς ένα μεγάλο εύρος του αριθμού των εγκεφαλικών μεταστάσεων, προκειμένου να προσδιοριστεί ένα όριο αποδοχής για τον αριθμό, για τον οποίο διατηρείται η υψηλή ποιότητα του πλάνου για τη συγκεκριμένη τεχνική. Έμφαση δίδεται στην κάλυψη των όγκων-στόχων (εγκεφαλικές μεταστάσεις) με τη δόση αναφοράς (θεραπευτική δόση) και στον βαθμό και τον τρόπο επιδείνωσης της κάλυψης, ανάλογα με το πλήθος και το μέγεθος των μεταστάσεων για τη δεδομένη τεχνική.

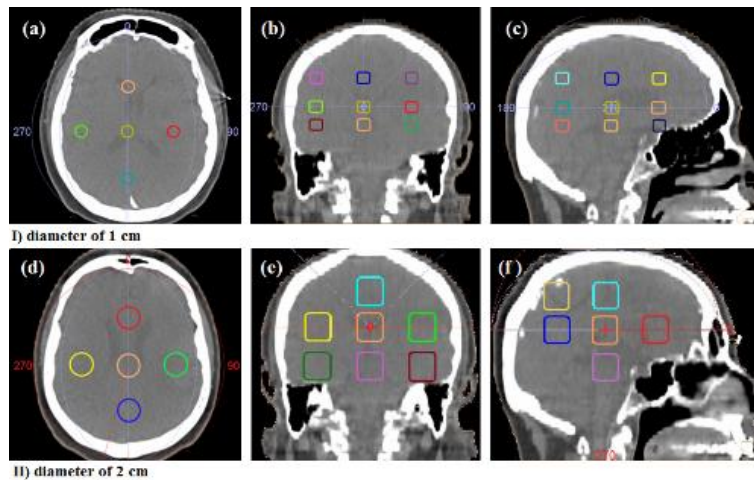
5.2 Υλικά και Μέθοδοι

Για τις ανάγκες της μελέτης εισήχθη στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco, Elekta (version 5.11) μία ανώνυμη CT σειρά, για τον σχεδιασμό πολλαπλών όγκων-στόχων, διαφόρων μεγεθών. Στη συνέχεια θα παραχθούν πλάνα θεραπείας για διαφορετικό πλήθος και μέγεθος όγκων-στόχων, προσομοιώνοντας διάφορα περιστατικά πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων.

5.2.1 Σχεδιασμός δομών

Αρχικά, έγινε φόρτωση της αξονικής σχεδιασμού στο Monaco TPS για τον σχεδιασμό των εγκεφαλικών μεταστάσεων (target contouring). Λαμβάνοντας υπόψη ότι τυπικά οι εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι σφαιρικές ή περίπου σφαιρικές [12], σχεδιάζονται δεκαπέντε - περίπου σφαιρικοί - όγκοι-στόχοι με μέγιστη διάμετρο ίση με 1 cm και μέσο όγκο 0.7 cc, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν μικρές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Επιπροσθέτως σχεδιάζονται στην ίδια αξονική, δέκα - περίπου σφαιρικοί - όγκοι-στόχοι με μέγιστη διάμετρο ίση με 2 cm και μέσο όγκο 6.5 cc, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν μεγάλες εγκεφαλικές μεταστάσεις, προκειμένου να συγκριθούν με τις μικρές μεταστάσεις.

Ο τρόπος που κατανεμήθηκαν οι μεταστάσεις είναι ο εξής: για τις 15 μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm, επιλέχθηκε μία εγκάρσια τομή της αξονικής του ασθενή στο κεντρικό μέρος του εγκεφάλου και σχεδιάστηκαν 5 μεταστάσεις (Εικόνα 5-1, (a)). Στη συνέχεια επιλέχθηκε μία εγκάρσια CT τομή στο άνω μέρος του εγκεφάλου, σε απόσταση 2 cm από την κεντρική τομή των 5 στόχων και σχεδιάστηκαν άλλες 5 μεταστάσεις, με παρόμοια διάταξη όπως στην κεντρική τομή. Τέλος, επιλέχθηκε μία εγκάρσια τομή στο κάτω μέρος του εγκεφάλου, σε απόσταση ίση με 1 cm από την κεντρική τομή των 5 στόχων και σχεδιάστηκαν οι υπόλοιπες 5 μεταστάσεις, ίδιας διάταξης με τις προηγούμενες. Τα επίπεδα σχεδιασμού των μεταστάσεων επιλέχθηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε οι μεταστάσεις να κατανέμονται σε όλο τον όγκο του εγκεφάλου. Με παρόμοιο τρόπο κατανεμήθηκαν και οι 10 μεταστάσεις, διαμέτρου 2 cm, με βασική διαφορά ότι μόνο 2 μεταστάσεις σχεδιάστηκαν στο άνω μέρος του εγκεφάλου και μόνο 3 μεταστάσεις στο κάτω μέρος του.



Εικόνα 5-1. Απεικόνιση των σχεδιασμένων μεταστάσεων για διάμετρο ίση με I) 1cm, σε (a) εγκάρσιο, (b) στεφανιαίο, (c) οβελιαίο επίπεδο και για διάμετρο ίση με II) 2cm, σε (d) εγκάρσιο, (e) στεφανιαίο, (f) οβελιαίο επίπεδο.

Όσον αφορά τα κρίσιμα όργανα (OARs), οι εξής δομές σχεδιάστηκαν από Ογκολόγο – Ακτινοθεραπευτή, για τον δεδομένο ασθενή, στο Monaco TPS: εγκεφαλικό στέλεχος, οπτικό χίασμα, οπτικά νεύρα, οφθαλμοί, οπτικοί φακοί και όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα, προκειμένου να ληφθούν υπόψη και να λάβουν ελάχιστη δυνατή δόση, κατά τον υπολογισμό του πλάνου θεραπείας.

Τέλος, σχεδιάστηκαν και ορισμένες δομές, οι οποίες είναι βοηθητικές για τα πλάνα θεραπείας (aiding structures) αλλά δεν αποτελούν δομές κλινικού ενδιαφέροντος, όπως οι όγκοι-στόχοι και τα κρίσιμα όργανα. Αυτές εξυπηρετούν μόνο στην διευκόλυνση επίτευξης των στόχων του πλάνου. Ειδικότερα, οι δομές αυτές έχουν τη μορφή δακτυλίων (ring structures), σχεδιάζονται γύρω από τον κάθε όγκο-στόχο και εκτείνονται κατά 2 cm πέρα από τα όρια του όγκου-στόχου. Κριτήρια (συναρτήσεις κόστους) θέτονται και για αυτές, με σκοπό την επίτευξη απότομης μείωσης της δόσης στην περιοχή έξω ακριβώς από τα όρια του όγκου-στόχου και την μείωση του low dose bath.

5.2.2 Πλάνα θεραπείας

Με την ολοκλήρωση του σχεδιασμού των δομών, ακολούθησε η δημιουργία 14 πλάνων θεραπείας συνολικά, για 14 προσομοιωμένους ασθενείς, που πάσχουν από εγκεφαλικές μεταστάσεις. Για τις μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm, παρήχθησαν 8 πλάνα θεραπείας για

μεταβλητό αριθμό μεταστάσεων (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15 μεταστάσεις ανά πλάνο). Αντίστοιχα για μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm, παρήχθησαν 6 πλάνα θεραπείας για μεταβλητό αριθμό μεταστάσεων (1, 2, 4, 6, 8, 10 μεταστάσεις ανά πλάνο). Οι εξής διαδικασίες διενεργήθηκαν για την προετοιμασία των πλάνων θεραπείας:

- *Ορισμός κριτηρίων πλάνου - συναρτήσεων κόστους*

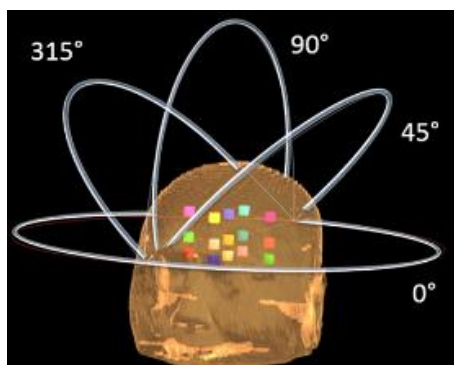
Όλα τα πλάνα σχεδιάστηκαν με τα ίδια κριτήρια, δηλαδή, με τις ίδιες συναρτήσεις κόστους, υπό την μορφή περιορισμών και στόχων, για όγκους- στόχους και κρίσιμα όργανα. Οι συναρτήσεις κόστους που χρησιμοποιήθηκαν για τους όγκους-στόχους είναι επιγραμματικά οι εξής: Target EUD (prescription: 20 Gy, cell sensitivity: 0.80), Quadratic Overdose (maximum dose: 30 Gy, RMS excess: 2 Gy) και Target Penalty (prescription: 19 Gy, minimum volume: 98%). Η δόση θεραπείας, ίση με 20 Gy, επιλέχθηκε βάσει του πρωτοκόλλου RTOG 90-05 και σύμφωνα με αυτό, για στόχους μέγιστης διαμέτρου $\leq 20\text{mm}$, η μέγιστη ανεκτή θεραπευτική δόση για χορήγηση εντός μίας SRS συνεδρίας είναι ίση με 24 Gy [104]. Η δόση ίση με 20 Gy χρησιμοποιείται τυπικά για SRS θεραπείες πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων [28], [33], [105].

Οι συναρτήσεις κόστους που επιλέχθηκαν για τα κρίσιμα όργανα είναι οι εξής: Quadratic Overdose, Parallel, Serial, εκ των οποίων η Quadratic Overdose εφαρμόστηκε σε όλα τα όργανα, ενώ η Serial μόνο στα σειριακά όργανα και η Parallel αντιστοίχως, μόνο στα παράλληλα όργανα. Τα isoconstraints των συναρτήσεων κόστους διαφέρανε για το κάθε όργανο και ορίστηκαν έτσι ώστε να ικανοποιούνται τα απαιτούμενα όρια δόσης και όρια δόσης-όγκου για το κάθε όργανο. Μία τελευταία συνάρτηση κόστους που χρησιμοποιήθηκε ήταν η Conformality (isoconstraint:0.12).

- *Ορισμός VMAT τόξων θεραπείας*

Σε όλα τα πλάνα χρησιμοποιήθηκαν VMAT τόξα, ίδιου αριθμού και χαρακτηριστικών, καθώς επίσης και ίδιας γεωμετρίας (Εικόνα 5-2, Εικόνα 5-3). Συγκεκριμένα, για κάθε πλάνο επιλέχθηκαν 4 τόξα θεραπείας, ένα εκ των οποίων ήταν συνεπίπεδο (γωνία τράπεζας θεραπείας: 0°) με εκτέλεση στροφής 360° , ενώ τα άλλα τρία τόξα ήταν μη συνεπίπεδα (γωνίες τράπεζας θεραπείας: 45° , 90° , 315° για το κάθε τόξο αντιστοίχως), με εκτέλεση

στροφής 180°. Για την τοξοειδή θεραπεία, επιλέχθηκε ο κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων Agility MLC, ο οποίος χαρακτηρίζεται από πάχος φύλλων 5 mm, στο ισόκεντρο.



Εικόνα 5-2. Απεικόνιση γεωμετρίας τόξων για διάφορες γωνίες (0°, 45°, 90°, 315°) τράπεζας θεραπείας, για παράδειγμα πλάνου θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων διαμέτρου 1 cm (ασθενής 15, όγκοι-στόχοι: 15).

(a) Beams Characteristics & Geometry											
Delivery	Treatment ...	Modality	Algorithm	Energy	MU / Fx	SSD (cm)	Isocenter Loca...	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	1767.46	91.27	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	1160.27	89.89	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	800.13	89.80	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	764.37	91.74	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97	

Beam	Description	SSD (cm)	Dir	Gantry Start (deg)	Arc	Inc	Collimator (deg)	Couch (deg)
1	1	91.27	CW	180.0	360.0	30.0	0.0	0.0
2	2	89.89	CW	0.0	180.0	30.0	0.0	90.0
3	3	89.80	CW	0.0	180.0	30.0	0.0	45.0
4	4	91.74	CW	180.0	180.0	30.0	0.0	315.0

(b)											
Delivery	Treatment ...	Modality	Algorithm	Energy	MU / Fx	SSD (cm)	Isocenter Loca...	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	1316.79	91.04	Center of test2cm01	0.40	0.94	-1.78	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	926.70	89.60	Center of test2cm01	0.40	0.94	-1.78	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	1063.16	89.60	Center of test2cm01	0.40	0.94	-1.78	
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	981.76	91.04	Center of test2cm01	0.40	0.94	-1.78	

Beam	Description	SSD (cm)	Dir	Gantry Start (deg)	Arc	Inc	Collimator (deg)	Couch (deg)
1	1	91.04	CW	180.0	360.0	30.0	0.0	0.0
2	2	89.60	CW	0.0	180.0	30.0	0.0	90.0
3	3	89.60	CW	0.0	180.0	30.0	0.0	45.0
4	4	91.04	CW	180.0	180.0	30.0	0.0	315.0

Εικόνα 5-3. Παράδειγμα πλάνου θεραπείας ενός ασθενή (ασθενής 1) με τα χαρακτηριστικά και τη γεωμετρία των τεσσάρων VMAT τόξων, για περιπτώσεις: (a) όγκων-στόχων διαμέτρου 1 cm, (b) όγκων-στόχων διαμέτρου 2 cm.

- *Ορισμός ισοκέντρου, ενέργειας δεσμών και θεραπευτικής δόσης*

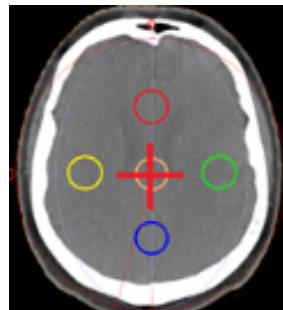
Για την επιλογή κατάλληλου ισοκέντρου, προηγήθηκε ένας δοκιμαστικός έλεγχος, τόσο για μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm, όσο και για μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm, όπου διερευνήθηκε η επίδραση της θέσης του ισοκέντρου σε όγκους-στόχους που εντοπίζονται σε διάφορες αποστάσεις από αυτό. Ο έλεγχος λοιπόν αφορά σε στόχους, που εντοπίζονται είτε μακριά από το ισοκέντρο, είτε κοντά σε αυτό, είτε το κέντρο τους ταυτίζεται με το ισοκέντρο.

Στον δοκιμαστικό έλεγχο, για όγκους-στόχους διαμέτρου 1 cm, επιλέχθηκε το κέντρο του όγκου-στόχου της κεντρικής πεντάδας να χρησιμοποιηθεί ως ισοκέντρο. Για τον κάθε όγκο-στόχο ξεχωριστά παρήχθηκε ένα πλάνο θεραπείας (single target plan), με το συγκεκριμένο ισοκέντρο. Με τον τρόπο αυτό, ελέγχεται ο βαθμός επίδρασης του συγκεκριμένου ισοκέντρου στον κάθε όγκο-στόχο ξεχωριστά, με μόνη μεταβλητή την απόσταση του όγκου-στόχου. Όλα τα πλάνα έχουν ίδια χαρακτηριστικά (κριτήρια, αριθμός τόξων, γεωμετρία τόξων, ενέργεια, αλγόριθμος υπολογισμού) με τα πλάνα της εργασίας. Ομοίως, για όγκους-στόχους διαμέτρου 2 cm, επιλέχθηκε το κέντρο του όγκου-στόχου της κεντρικής πεντάδας ως ισοκέντρο και παρήχθησαν ίδια πλάνα για κάθε όγκο-στόχο ξεχωριστά. Με την ολοκλήρωση υπολογισμού των πλάνων, αξιολογήθηκαν οι εξής δείκτες ποιότητας για όλους τους όγκους-στόχους: PCI, PGI, HI.

Υψηλής ποιότητας πλάνα παρήχθησαν, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου-στόχου. Οι δείκτες PCI, PGI, HI που εξάγονται για τους 15 στόχους διαμέτρου 1 cm δεν μεταβάλλονται σημαντικά (Πίνακας 5.1, Πίνακας 5.2) και λαμβάνουν μέσες τιμές 0.76, 3.10 και 1.71 αντίστοιχα. Ομοίως οι δείκτες παραμένουν προσεγγιστικά σταθεροί και για τους 10 στόχους διαμέτρου 2 cm, με μέσες τιμές 0.91, 2.37 και 1.57 αντίστοιχα. Πιο πολυδιάστατη σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών για τα διαφορετικά μεγέθη μεταστάσεων θα πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο της ευρύτερης εργασίας και όχι στο πλαίσιο του δοκιμαστικού ελέγχου, παρόλο που τα αποτελέσματα του ελέγχου επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της εργασίας.

Συμπερασματικά, βάσει του ελέγχου, οι κλινικοί δείκτες των όγκων-στόχων είναι ανεξάρτητοι από τη θέση του ισοκέντρου, καθώς διατηρούνται σε καλή προσέγγιση σταθεροί σε κάθε πλάνο και για τις δύο περιπτώσεις μεγεθών όγκου. Έτσι λοιπόν επιλέγεται ως ισοκέντρο θεραπείας για την παρούσα εργασία, το κέντρο του κεντρικού όγκου-στόχου

(test1cm01) της πεντάδας στη κεντρική περιοχή του εγκεφάλου (Εικόνα 5-4). Η ενέργεια των δεσμών ισούται με 6 MV (mode: FFF) για όλους τους στόχους και ορίστηκε το 95% της θεραπευτικής δόσης (θεραπευτική δόση: 20 Gy) να καλύπτει τουλάχιστον το 98% του όγκου του κάθε όγκου-στόχου ($V_{95\%PD} \geq 98\%$, όπου PD: prescription dose – θεραπευτική δόση).



Εικόνα 5-4. Απεικόνιση θέσης ισοκέντρου (κόκκινος σταυρός) σε εγκάρσια τομή όπου φαίνεται η πεντάδα όγκων-στόχων (διαμέτρου 1 cm) της κεντρικής περιοχής του εγκεφάλου.

Πίνακας 5.1 Αποτελέσματα δεικτών HI, PGI και PCI για όγκους-στόχους διαμέτρου 1 cm.

Target ID	TV (cc)	HI	PGI	PCI
test1cm01	0.648	1.59	3.15	0.75
test1cm02	0.720	1.69	3.10	0.77
test1cm03	0.702	1.77	3.08	0.78
test1cm04	0.720	1.76	2.92	0.75
test1cm05	0.693	1.79	3.08	0.78
test1cm06	0.693	1.69	3.25	0.75
test1cm07	0.729	1.70	3.04	0.77
test1cm08	0.720	1.70	3.10	0.78
test1cm09	0.729	1.87	2.93	0.76
test1cm10	0.702	1.84	3.07	0.76
test1cm11	0.648	1.64	3.16	0.74
test1cm12	0.738	1.67	3.07	0.75
test1cm13	0.702	1.65	3.15	0.76
test1cm14	0.666	1.60	3.21	0.75
test1cm15	0.702	1.70	3.15	0.81

Πίνακας 5.2 Αποτελέσματα δεικτών HI, PGI και PCI για όγκους-στόχους διαμέτρου 2 cm.

Target ID	TV(cc)	HI	PGI	PCI
test2cm01	6.510	1.54	2.37	0.91
test2cm02	6.552	1.58	2.41	0.92
test2cm03	6.489	1.63	2.36	0.91
test2cm04	6.552	1.65	2.36	0.91
test2cm05	6.531	1.56	2.39	0.91
test2cm06	6.468	1.57	2.35	0.95
test2cm07	6.573	1.50	2.32	0.97
test2cm08	6.573	1.55	2.30	0.96
test2cm09	6.573	1.59	2.41	0.91
test2cm10	6.552	1.55	2.42	0.94
test2cm11	6.573	1.53	2.38	0.94

- *Διαδικασία βελτιστοποίησης και αλγόριθμος υπολογισμού δόσης*

Όπως περιγράφηκε αναλυτικά στο δεύτερο κεφάλαιο (ενότητα **2.1**), στο Monaco η βελτιστοποίηση εκτελείται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο πραγματοποιείται ο υπολογισμός της ιδανικής κατανομής ροής, όπου εκτιμάται με πόση ακρίβεια οι επιλεγμένες συναρτήσεις κόστους επιτυγχάνουν τους κλινικούς στόχους του πλάνου. Στο δεύτερο στάδιο, υπολογίζονται τα σχήματα και η βαρύτητα των υποπεδίων, προκειμένου να παραχθούν εφαρμόσιμα πεδία για την κλινική πράξη.

Ο αλγόριθμος υπολογισμού δόσης που επιλέχθηκε για όλα τα πλάνα ήταν ο XVMC, καθώς είναι ο πιο γρήγορος και ακριβής. Για τον συγκεκριμένο αλγόριθμο υπολογισμού δόσης επιλέχθηκε ανάλυση του grid υπολογισμού, ίση με 1 mm και στατιστική αβεβαιότητα υπολογισμού ίση με 1%, οι οποίες είναι τυπικές τιμές που χρησιμοποιούνται σε παρόμοιες εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας και οι βέλτιστες τιμές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το συγκεκριμένο υπολογιστικό σύστημα. Με την ολοκλήρωση του

υπολογισμού δόσης εκτιμάται κατά πόσο ικανοποιήθηκαν τα κριτήρια του πλάνου και αξιολογούνται τα πλάνα, μέσω υπολογισμού και σύγκρισης των κλινικών δεικτών ποιότητας.

5.2.3 Εργαλεία Αξιολόγησης πλάνων

Ορισμένοι κλινικοί δείκτες αξιολόγησης της ποιότητας των πλάνων θεραπείας εξήχθησαν από το Monaco TPS, ενώ άλλοι υπολογίστηκαν με τη βοήθεια τιμών δόσης και τιμών δόσης-όγκου του πίνακα “Dose Statistics” του Monaco. Οι κλινικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για σύγκριση μεταξύ διαφορετικών διαστάσεων όγκων-στόχων (1 cm και 2 cm σε διάμετρο) και διαφορετικού αριθμού (1-15) όγκων-στόχων. Οι δείκτες αξιολόγησης είναι οι: Paddick’s Conformity Index (PCI), Paddick’s Gradient Index (PGI), Δείκτης κάλυψης (%V_{20Gy}) και Homogeneity Index (HI) (αναλυτική περιγραφή δεικτών σε κεφάλαιο 3, ενότητες **3.2**, **3.3**, **3.4**).

5.3 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των υπολογισμένων δεικτών, για όλα τα πλάνα διαφορετικού αριθμού μεταστάσεων, οργανώθηκαν και παρουσιάζονται αναλυτικά σε δύο πίνακες, για τα δύο διαφορετικά μεγέθη των μεταστάσεων (Πίνακας 5.3, Πίνακας 5.4).

Πίνακας 5.3 Η επίδραση του μεταβλητού αριθμού όγκων-στόχων σε κλινικούς δείκτες ποιότητας (%V20Gy, CI, GI, HI) παρουσιάζεται σε μέρη (a) και (b), για διάμετρο όγκων-στόχων ίση με 1 cm και μέσο όγκο ίσο με 0.7 cc.

(a)					(b)				
Targets no.	%V_{20Gy}	PCI	PGI	HI	Targets no.	%V_{20Gy}	PCI	PGI	HI
1	98	0.76	3.07	1.84		81	0.69	6.32	1.51
2	99	0.70	3.50	1.47		83	0.28	5.19	1.46
	96	0.77	3.65	1.56		81	0.27	5.10	1.49
4	95	0.36	3.79	1.52		81	0.28	5.50	1.45
	97	0.72	3.87	1.49		77	0.42	5.31	1.45
	97	0.75	3.71	1.52	12	82	0.45	5.01	1.48
	96	0.37	3.80	1.48		81	0.44	5.21	1.52
6	89	0.79	3.97	1.60		82	0.75	6.02	1.38
	85	0.76	4.30	1.55		80	0.35	5.53	1.36
	84	0.80	5.37	1.45		80	0.36	5.61	1.44
	82	0.75	4.77	1.46		85	0.38	5.98	1.39
	81	0.78	5.14	1.43		87	0.79	5.26	1.43
	85	0.79	4.67	1.47		62	0.24	8.87	1.38
8	90	0.77	4.93	1.62		57	0.21	7.79	1.46
	88	0.79	4.25	1.55		64	0.27	7.80	1.44
	80	0.77	5.68	1.41		55	0.23	10.29	1.36
	82	0.75	5.17	1.50		56	0.18	7.45	1.36
	82	0.71	5.19	1.53	15	60	0.35	7.73	1.36
	81	0.80	5.54	1.45		61	0.36	6.59	1.43
	83	0.76	5.71	1.41		61	0.35	6.56	1.43
	84	0.79	5.36	1.46		41	0.21	9.33	1.35
10	91	0.44	6.50	1.52		56	0.31	7.42	1.42
	85	0.76	4.68	1.54		47	0.19	9.78	1.30
	75	0.25	6.33	1.36		51	0.24	8.94	1.39
	80	0.74	5.57	1.49		41	0.16	8.92	1.38
	79	0.75	5.95	1.41		47	0.21	10.93	1.36
	82	0.48	6.49	1.42		65	0.34	8.16	1.34
	78	0.32	6.51	1.38					
	80	0.76	5.52	1.48					
	85	0.76	5.64	1.46					
	76	0.37	6.74	1.33					

Πίνακας 5.4 Η επίδραση του μεταβλητού αριθμού όγκων-στόχων σε κλινικούς δείκτες ποιότητας (%V20Gy, CI, GI, HI) παρουσιάζεται για διάμετρο όγκων-στόχων ίση με 2 cm και μέσο όγκο ίσο με 6.5 cc.

No. of targets	%V_{20Gy}	CI	GI	HI
1	98	0.90	2.36	1.65
2	98	0.95	2.82	1.54
	96	0.93	2.88	1.40
4	97	0.90	3.28	1.37
	98	0.89	3.77	1.34
	97	0.91	3.57	1.30
	97	0.92	3.15	1.32
6	96	0.91	4.47	1.22
	93	0.88	4.44	1.21
	97	0.92	5.22	1.19
	96	0.87	4.37	1.22
	95	0.90	5.11	1.20
	95	0.90	4.75	1.20
8	65	0.27	6.24	1.24
	90	0.88	5.11	1.25
	74	0.45	5.83	1.30
	68	0.40	5.90	1.23
	72	0.42	5.28	1.24
	86	0.57	5.74	1.25
	86	0.84	5.28	1.23
	89	0.88	4.93	1.25
10	68	0.29	7.55	1.28
	62	0.43	8.20	1.32
	61	0.38	7.97	1.29
	80	0.50	5.69	1.32
	63	0.36	7.35	1.25
	47	0.25	7.33	1.33
	59	0.35	6.68	1.30
	87	0.58	6.01	1.29
	81	0.79	5.82	1.31
	83	0.54	5.26	1.29

Όπως φαίνεται στους παραπάνω πίνακες τιμών, οι δείκτες επηρεάζονται από τα χαρακτηριστικά των εγκεφαλικών μεταστάσεων και ιδιαίτερη ευαισθησία εμφανίζει ο δείκτης συμμόρφωσης PCI και ο δείκτης βάρθρωσης της δόσης PGI.

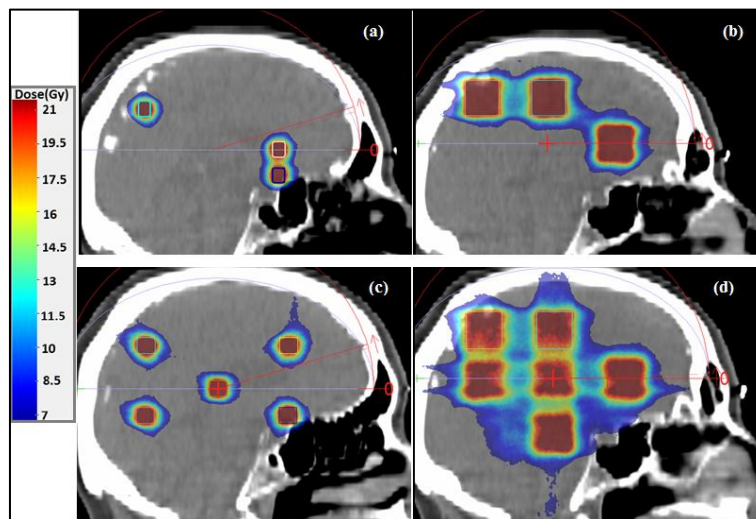
Για περιορισμένο αριθμό στόχων (≤ 8), διαμέτρου 1 cm, παρατηρείται ότι οι δείκτες διατηρούν ικανοποιητικά τις υψηλές τιμές τους. Για μεγαλύτερο αριθμό στόχων (≥ 10), οι δείκτες χειροτερεύουν σημαντικά, με τους PCI και PGI να εμφανίζουν ιδιαίτερη ευαισθησία/επιδείνωση στον μεγάλο αριθμό των όγκων-στόχων και συνεπώς η ποιότητα του πλάνου χαρακτηρίζεται ως κακή. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από σχετικές μελέτες [26],[106].

Για περιορισμένο αριθμό όγκων-στόχων (≤ 6), διαμέτρου 2 cm, παρατηρείται ότι οι δείκτες διατηρούν ικανοποιητικά τις υψηλές τιμές τους. Για περισσότερους στόχους όμως, η ικανότητα του αλγορίθμου να ικανοποιεί τους περιορισμούς των πλάνων (IMRT constraints) μειώνεται και οι δείκτες χειροτερεύουν σημαντικά. Επίσης παρατηρείται ότι γενικά καλύτερες τιμές δεικτών επιτυγχάνονται, για μεταστάσεις μεγάλου μεγέθους (2 cm) το οποίο οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι όσο μικρότερες είναι οι διαστάσεις των φύλλων του MLC κατευθυντήρα ως προς το μέγεθος του κάθε στόχου τόσο πιο σύμμορφα διαμορφώνονται ως προς το σχήμα του. Επιπλέον, παρατηρούνται καλύτερες τιμές των δεικτών για περιορισμένο αριθμό όγκων-στόχων (≤ 6), το οποίο είναι αναμενόμενο καθώς όσο λιγότεροι είναι οι στόχοι, τόσο λιγότερο ανοίγουν τα φύλλα του MLC κατευθυντήρα και αφενός η διάχυση των χαμηλών δόσεων είναι πιο περιορισμένη (βελτίωση χωρικής βάρθρωσης) και αφετέρου λιγότερο συχνά γίνεται διαμοιρασμός του ίδιου ζεύγους φύλλων μεταξύ των στόχων (φαινόμενο island blocking, αναλυτική αναφορά σε αυτό στην επόμενη ενότητα), επιτρέποντας καλύτερη συμμόρφωση ως προς το σχήμα των όγκων-στόχων.

Επιπροσθέτως, για λόγους σύγκρισης, παρουσιάζονται τέσσερα παραδείγματα πλάνων (Εικόνα 5-5, (a)-(d)), όπου γίνεται υπέρθεση της κατανομής δόσης (Colorwash) σε δύο οβελιαίες τομές, για δύο πλάνα 4 και 8 μεταστάσεων, αντίστοιχα, με διάμετρο ίση με 1 cm, και δύο πλάνα 4 και 8 μεταστάσεων, αντίστοιχα, με διάμετρο ίση με 2 cm. Τα αποτελέσματα της κατανομής της δόσης επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των δεικτών. Στο παράδειγμα τεσσάρων όγκων-στόχων (Εικόνα 5-5, (a), (b)), οι κατανομές δόσης υποδεικνύουν ότι οι υψηλές δόσεις συμμορφώνονται αυστηρά γύρω από τους όγκους-στόχους με ικανοποιητική κάλυψη, καθώς η ισοδοσική των 20 Gy (κόκκινο χρώμα) εσωκλείεται πλήρως στους όγκους

των μεταστάσεων, ενώ οι μεσαίες και χαμηλές δόσεις (μπλε χρώμα) περιορίζονται σημαντικά σε πολύ μικρές περιοχές του εγκεφαλικού παρεγχύματος.

Αντίθετα, στο παράδειγμα των οχτώ όγκων-στόχων (Εικόνα 5-5, (c), (d)), οι μεσαίες και μικρές δόσεις (μπλε χρώμα) καλύπτουν μεγαλύτερο μέρος του εγκεφαλικού παρεγχύματος (έντονο φαινόμενο low dose bath), ιδιαίτερα στη περίπτωση του μεγάλου μεγέθους όγκων-στόχων. Οι μεσαίες/ χαμηλές δόσεις φαίνεται να εκτείνονται, σε πολύ μικρό βαθμό, στον υγρή εγκέφαλο για μεταστάσεις μικρού μεγέθους.

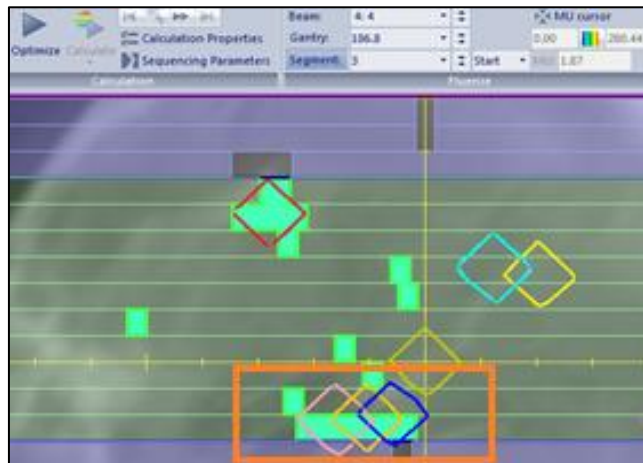


Εικόνα 5-5. Απεικόνιση υπέρθεσης της κατανομής δόσης (Colorwash) σε οβελιαίες τομές για πλάνα: (a) 4 όγκων-στόχων, διαμέτρου 1 cm, (b) 4 όγκων-στόχων, διαμέτρου 2 cm, (c) 8 όγκων-στόχων, διαμέτρου 1cm και (d) 8 όγκων-στόχων, διαμέτρου 2 cm.

5.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Κατά τη διαδικασία της βελτιστοποίησης, για κάθε θεραπευτικό τόξο, τα φύλλα MLC προσαρμόζονται δυναμικά μεταφέροντας δόση σε όσους περισσότερους στόχους είναι εφικτό για τον Optimizer. Κατά τη κίνηση του gantry και των φύλλων χορηγούνται υποπεδία δόσης, αποσκοπώντας στην ταυτόχρονη κάλυψη διαφορετικών στόχων, με άμεση συνέπεια την παρατηρούμενη εναπόθεση μικρού ποσοστού δόσης, σε μικρό ποσοστό υγιούς

εγκεφάλου (low dose spillage effect/ low dose bath) [26],[106]. Στη μελέτη των McDonald et al. [26] διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη αύξηση της διάχυσης χαμηλών δόσεων (low dose spillage), η οποία συσχετίστηκε με τον αυξανόμενο αριθμό μεταστάσεων και την αυξημένη διασπορά τους, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας. Η αύξηση της διάχυσης χαμηλών δόσεων είναι πιθανόν αποτέλεσμα του φαινομένου island blocking, το οποίο παρατηρείται όταν δύο ή περισσότεροι όγκοι-στόχοι μοιράζονται το ίδιο ζεύγος φύλλων MLC, με άμεση συνέπεια η περιοχή ανάμεσα στους όγκους-στόχους, η οποία αντιστοιχεί σε περιοχή υγιών ιστών του εγκεφάλου, να μην μπλοκάρεται από τα φύλλα και άρα να εκτίθεται σε ακτινοβολία [106]. Ένα παράδειγμα του φαινομένου island blocking παρουσιάζεται στην Εικόνα 5-6, για το πλάνο ενός ασθενή της μελέτης (ασθενής 5), όπου διαπιστώνεται ροή ακτινοβολίας (ανοιχτό πράσινο χρώμα), μέσω των ανοιγμάτων των ζευγών φύλλων, τα οποία διαμοιράζονται τρεις γειτονικοί στόχοι.



Εικόνα 5-6. Απεικόνιση του island blocking effect (εντός πορτοκαλί πλαισίου) για τρεις γειτονικούς όγκους-στόχους (χρώματος ροζ, κίτρινου, μπλε) σε εικόνα BEV (Beam's Eye View) ενός τυχαίου υποπεδίου, ενός VMAT τόξου, για πλάνο θεραπείας οχτώ μεταστάσεων διαμέτρου 1 cm (ασθενής 5).

Παρατηρείται ότι με την αύξηση της διαμέτρου του στόχου, από 1 cm σε 2 cm, οι δείκτες βελτιώνονται για τα πλάνα πολλαπλών μεταστάσεων, περιορισμένου αριθμού (≤ 6). Λόγω των μεγαλύτερων διαστάσεων των στόχων (2 cm), τα φύλλα διαμορφώνονται πιο σύμμορφα

ως προς αυτούς και ταυτόχρονα μειώνονται γεωμετρικά οι αποστάσεις τους, με αποτέλεσμα την ενδεχόμενη μείωση των «ανοιγμάτων» των φύλλων, που οδηγούν σε low dose spillage. Έτσι είναι πιθανό να ερμηνεύεται, εν μέρει, η βελτίωση του PGI στη περίπτωση των στόχων διαμέτρου 2 cm.

Συμπερασματικά, για περιορισμένο αριθμό μεταστάσεων (≤ 6), τα πλάνα διατηρούν την ποιότητά τους. Ειδικότερα, για έξι ή λιγότερες μεταστάσεις (1-2 cm σε διάμετρο), η κατανομή δόσης συμμορφώνεται πολύ καλά γύρω από τους όγκους-στόχους, βάσει του μεγέθους και του σχήματός τους, καθώς επίσης επιτυγχάνεται απότομη μείωση της δόσης, σε περιοχές που εκτείνονται αμέσως μετά από τα όρια των όγκων-στόχων, εξασφαλίζοντας πολύ καλή ακτινοπροστασία των κρίσιμων οργάνων και του εγκεφάλου. Βάσει των αποτελεσμάτων των δεικτών, λίγο καλύτερης ποιότητας πλάνα παράγονται για τους μεγαλύτερους όγκους-στόχους (2 cm σε διάμετρο). Για αυξανόμενο αριθμό όγκων-στόχων (> 6), τόσο η συμμόρφωση της δόσης, όσο και η αποφυγή ακτινοβόλησης των υγιών ιστών, αποτελούν δύσκολα υλοποιήσιμους στόχους, λόγω του φαινομένου island blocking.

6. Επίδραση σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης στην ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT

6.1 Στόχος

Τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης (translational setup errors) προκύπτουν κατά την τοποθέτηση και ακινητοποίηση του ασθενή σε θέση θεραπείας και έχουν ως επίπτωση την γεωμετρική αβεβαιότητα της θέσης του ισοκέντρου η οποία επιδρά στην ποιότητα της θεραπευτικής τεχνικής. Τα αρχικά σφάλματα γραμμικής μετατόπισης εκτιμώνται με τη βοήθεια απεικονιστικής τεχνικής (πχ: IGRT) και διορθώνονται με απλές μετακινήσεις της τράπεζας θεραπείας, πριν από την έναρξη της συνεδρίας.

Ανεξαρτήτως όμως της απεικόνισης πριν τη θεραπεία και των μεθόδων διόρθωσης των αρχικών ανιχνευόμενων σφαλμάτων τοποθέτησης, διαπιστώνεται σημαντική κίνηση (γραμμική μετατόπιση) του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία έχει καταγραφεί επανειλημμένως σε περιπτώσεις θεραπείας ενδοκρανιακών βλαβών με τη τεχνική VMAT – SRS [33]–[37]. Στη μελέτη των Gevaert et al. [33] διαπιστώνεται εναπομείναν σφάλμα οφειλόμενο σε μετακίνηση του ασθενή κατά τη διάρκεια θεραπείας του. Για ορισμένες ενδοκρανιακές βλάβες, παρατηρήθηκε ότι η χωρική αβεβαιότητα που καταγράφηκε λόγω μετακίνησης (γραμμικής μετατόπισης) του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη από 1 mm, το οποίο θεωρείται όριο ανοχής για SRS εφαρμογές.

Προκύπτει, λοιπόν, η ανάγκη ποσοτικοποίησης της επίδρασης των σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης στην δοσιμετρία πολλαπλών ενδοκρανιακών βλαβών με την τεχνική SRS – VMAT. Η παρούσα εργασία έχει ως αντικείμενο την επίδραση του βαθμού γεωμετρικής αβεβαιότητας λόγω σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης, στην ποιότητα της τεχνικής SRS – VMAT με χρήση ενός ισοκέντρου. Επίσης, άλλος ένας στόχος της εργασίας

είναι ο προσδιορισμός ενός αποδεκτού ορίου της γεωμετρικής αβεβαιότητας, συναρτήσει του μεγέθους και του πλήθους των όγκων-στόχων.

6.2 Υλικά και Μέθοδοι

Σε συνέχεια της προηγούμενης εργασίας, χρησιμοποιήθηκε η ίδια ανώνυμη σειρά αξονικής σχεδιασμού και οι προϋπάρχουσες δομές που σχεδιάστηκαν (μεταβλητού μεγέθους), στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco, Elekta (version 5.11) προκειμένου να μελετηθούν διάφορα περιστατικά, μεταβλητού πλήθους στόχων ανά πλάνο, για διάφορα μεγέθη στόχων.

6.2.1 Προσομοίωση περιστατικών πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων

Στο Monaco TPS, μελετήθηκαν δέκα περιστατικά πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, διαφορετικού αριθμού και μεγέθους. Συγκεκριμένα, προσομοιώθηκαν πέντε περιστατικά, για 1, 2, 4, 6 και 8 εγκεφαλικές μεταστάσεις ανά περιστατικό, οι οποίες χαρακτηρίζονται από διάμετρο ίση με 1 cm. Ακολούθως προσομοιώθηκαν άλλα πέντε περιστατικά, για 1, 2, 4, 6 και 8 μεταστάσεις ανά περιστατικό, οι οποίες χαρακτηρίζονται από διάμετρο ίση με 2 cm. Οι μεταστάσεις εντοπίζονται σε διάφορα σημεία εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, προσομοιώνοντας ρεαλιστικά σενάρια πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Επιλέχθηκε ο μέγιστος αριθμός των εξεταζόμενων εγκεφαλικών μεταστάσεων να ισούται με 8, λόγω των πορισμάτων της προηγούμενης εργασίας (Κεφάλαιο 5), σύμφωνα με τα οποία παράγονται πλάνα θεραπείας υψηλής ποιότητας για εγκεφαλικές μεταστάσεις, διαμέτρου 1-2cm, με την τεχνική VMAT, για περιορισμένο αριθμό μεταστάσεων. Ωστόσο, το πλάνο για μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm αναμένεται να είναι λίγο πιο υποβαθμισμένο από το αντίστοιχο πλάνο μεταστάσεων διαμέτρου 1 cm, λόγω του φαινομένου low dose bath, που εντείνεται στη περίπτωση μεγάλου μεγέθους μεταστάσεων, για ≥ 8 μεταστάσεις (παράδειγμα, Εικόνα 5-5, (d)).

6.2.2 Πλάνα θεραπείας

Για όλους τους προσομοιωμένους ασθενείς παρήχθησαν πλάνα ίδιων χαρακτηριστικών (τόξα, ενέργεια, αλγόριθμος υπολογισμού, κλπ) και κριτηρίων (συναρτήσεις κόστους) με τα πλάνα της πρώτης εργασίας. Τα χαρακτηριστικά των πλάνων διατηρούνται, καθώς διερευνάται η ίδια τεχνική θεραπείας (SRS-VMAT) και το ίδιο περιστατικό καρκίνου (εγκεφαλικές μεταστάσεις). Επίσης επιλέχθηκε πάλι ανάλυση του grid υπολογισμού δόσης, ίση με 1 mm και στατιστική αβεβαιότητα υπολογισμού ίση με 1%. Τα πλάνα αυτά αποτελούν πλάνα αναφοράς (reference plans) και θα χρησιμοποιηθούν για την προσομοίωση των σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης, όπως περιγράφεται άμεσα παρακάτω.

6.2.3 Προσομοίωση σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης

Σφάλματα γραμμικής μετατόπισης προσομοιώνονται για κάθε ασθενή και κατ' επέκταση για κάθε παραγόμενο πλάνο θεραπείας. Η διαδικασία της προσομοίωσης είναι η εξής: διάφοροι βαθμοί συστηματικής γεωμετρικής αβεβαιότητας (offset) εισάγονται (0.5 mm, 1 mm, 1.5 mm, 2 mm) σε κάθε πλάνο, μέσω αντίστοιχης μετακίνησης του ισοκέντρου στο TPS. Για κάθε μετακίνηση υπολογίζεται εκ νέου η δόση του αρχικού πλάνου (πλάνο αναφοράς), διατηρώντας όλες τις παραμέτρους του πλάνου ίδιες και αποθηκεύεται ως νέο πλάνο.

Τα εισαγόμενα offsets αντιπροσωπεύουν, μέσω της προσομοίωσης, τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης τα οποία αποτελούν πηγή γεωμετρικής αβεβαιότητας και εφαρμόζονται κατά μήκος κάθε άξονα. Κατά συνέπεια προκύπτουν τα αντίστοιχα μεγέθη Δx , Δy και Δz , τα οποία εκφράζουν τα offsets κατά μήκος των αντίστοιχων αξόνων εφαρμογής. Πιο συγκεκριμένα, μεταβάλλονται οι συντεταγμένες του ισοκέντρου κάθε πλάνου, κατά Δx , Δy και Δz ξεχωριστά (Εικόνα 6-1). Κατ' αυτόν τον τρόπο παράγονται 9 νέα πλάνα για τον κάθε ασθενή, για κάθε εισαγόμενο offset κατά μήκος του κάθε άξονα. Συνολικά παράγονται 90 νέα πλάνα, για όλο το δείγμα ασθενών λόγω προσομοίωσης.

Delivery	Treatment ...	Modality	Algorithm	Energy	MU / Fx	SSD (cm)	Isocenter Loca...	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	1767.46	91.27	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	1160.27	89.89	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	800.13	89.80	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97
VMAT	TRNElekAgility	Photon	Monte Carlo	6.0 FFF	764.37	91.74	Center of test1cm01	-0.32	0.34	-1.97

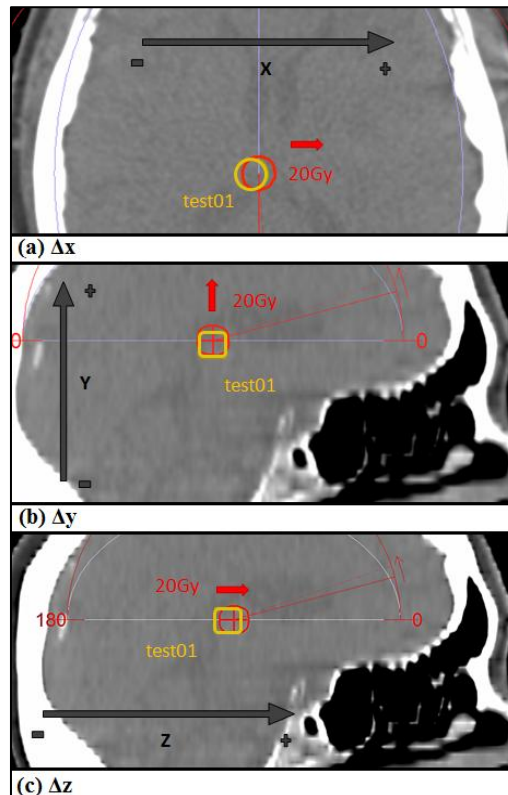
Εικόνα 6-1. Απεικόνιση του παραθύρου εμφάνισης και μεταβολής των συντεταγμένων του ισοκέντρου στο Monaco TPS (εντός κόκκινου πλαισίου).

Με την σύγκριση της κατανομής δόσης του νέου πλάνου και της κατανομής δόσης του αντίστοιχου πλάνου αναφοράς προσδιορίζεται ο βαθμός επίδρασης των σφαλμάτων στην ποιότητα του κάθε πλάνου θεραπείας. Ο προσανατολισμός των αξόνων, όπως αυτοί ορίζονται στο Monaco TPS ως προς την ανατομία του ασθενή, παρουσιάζονται αναλυτικά (Εικόνα 6-2) προκειμένου να καταστεί σαφής η κατεύθυνση των εισαγόμενων σφαλμάτων και συνεπώς η κατεύθυνση των μετατοπισμένων κατανομών δόσης. Οι μετατοπισμένες κατανομές δόσης αντιπροσωπεύουν την εσφαλμένα χορηγούμενη κατανομή δόσης, όπως αυτή προέκυψε από τον σχεδιασμό, σε μία περιοχή που δεν ταυτίζεται με την περιοχή σχεδιασμού.

Πιο αναλυτικά, όπως φαίνεται στο παράδειγμα της Εικόνας 6-2, ο άξονας X του Monaco είναι ο οριζόντιος άξονας, ο οποίος διαπερνά το σώμα του ασθενή με κατεύθυνση από τα δεξιά προς τα αριστερά και είναι κάθετος στο οβελιαίο επίπεδο. Αντίστοιχα, ο άξονας Y του Monaco είναι ο επιμήκης άξονας, ο οποίος διαπερνά το σώμα με κατεύθυνση από κάτω προς τα πάνω και είναι κάθετος στο εγκάρσιο επίπεδο. Τέλος, ο άξονας Z του Monaco είναι ο οπισθοπρόσθιος άξονας, ο οποίος διαπερνά το σώμα με κατεύθυνση από πίσω προς εμπροσθεν και είναι κάθετος στο στεφανιαίο επίπεδο.

Όπως φαίνεται στο παράδειγμα της Εικόνας 6-2, όταν προσομοιώνεται ένα σφάλμα μέσω μεταβολής της συντεταγμένης x του ισοκέντρου, κατά Δx (θετικού προσήμου), αναμένεται να μετατοπίζεται η κατανομή της δόσης προς τα δεξιά (Εικόνα 6-2, (a), κατεύθυνση μετατόπισης ισοδοσικής με κόκκινο βέλος). Με ανάλογο τρόπο, μία μεταβολή Δy θετικού προσήμου της συντεταγμένης y του ισοκέντρου, οδηγεί σε μετατόπιση της κατανομής δόσης προς τα πάνω (Εικόνα 6-2, (b), κατεύθυνση μετατόπισης ισοδοσικής με κόκκινο βέλος).

Τέλος, μία μεταβολή Δz θετικού προσήμου της συντεταγμένης z του ισοκέντρου, οδηγεί σε μετατόπιση της κατανομής δόσης πιο μπροστά (Εικόνα 6-2, (b), κατεύθυνση μετατόπισης ισοδοσικής με κόκκινο βέλος).



Εικόνα 6-2. Παράδειγμα μετατοπισμένης ισοδοσικής καμπύλης της συνταγογραφημένης δόσης (ισοδοσική των 20 Gy σε κόκκινο χρώμα) ως προς έναν όγκο-στόχο (σε κίτρινο χρώμα), για προσομοιωμένα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης (a) Δx , σε εγκάρσια τομή απεικόνισης (b) Δy , σε οβελιαία τομή απεικόνισης και (c) Δz , σε οβελιαία τομή απεικόνισης. Στην εικόνα φαίνεται και ο προσανατολισμός των αξόνων (άξονες σε μαύρο χρώμα) όπως ορίζονται στο Monaco TPS.

6.2.4 Εργαλεία Αξιολόγησης πλάνων

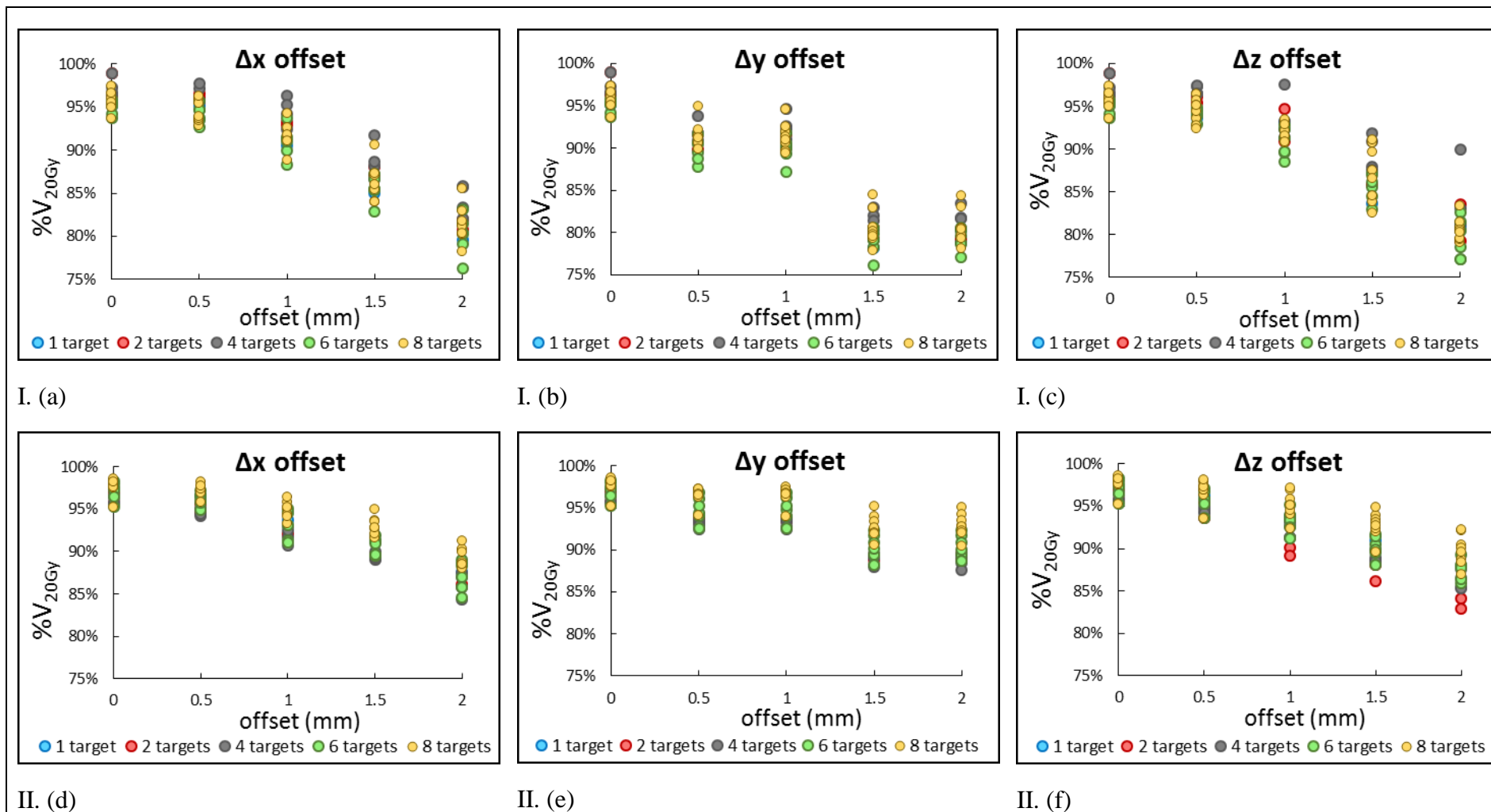
Για την αξιολόγηση όλων των πλάνων (90 συνολικά) υπολογίστηκαν οι ίδιοι κλινικοί δείκτες ποιότητας με την προηγούμενη εργασία, δηλαδή οι: Paddick's Conformity Index (PCI), Paddick's Gradient Index (PGI), Δείκτης κάλυψης ($\%V_{20Gy}$) και Homogeneity Index (HI). Επίσης, για λόγους σύγκρισης υπολογίστηκαν οι ποσοστιαίες σχετικές μεταβολές των δεικτών (%) των νέων πλάνων, για κάθε εισαγόμενο offset, ως προς το αρχικό πλάνο (μηδενικού offset). Εκτός από τις σχετικές μεταβολές δεικτών, υπολογίζονται για λόγους

σύγκρισης και τα ιστογράμματα δόσης-όγκου των δομών, όλων των πλάνων. Γενικά, η σύγκριση μεταξύ αρχικού και νέου πλάνου, για κάθε προσομοιωμένο σφάλμα, εξυπηρετεί στην ποσοτικοποίηση της επίδρασης της επαγόμενης γεωμετρικής αβεβαιότητας στη ποιότητα του πλάνου θεραπείας.

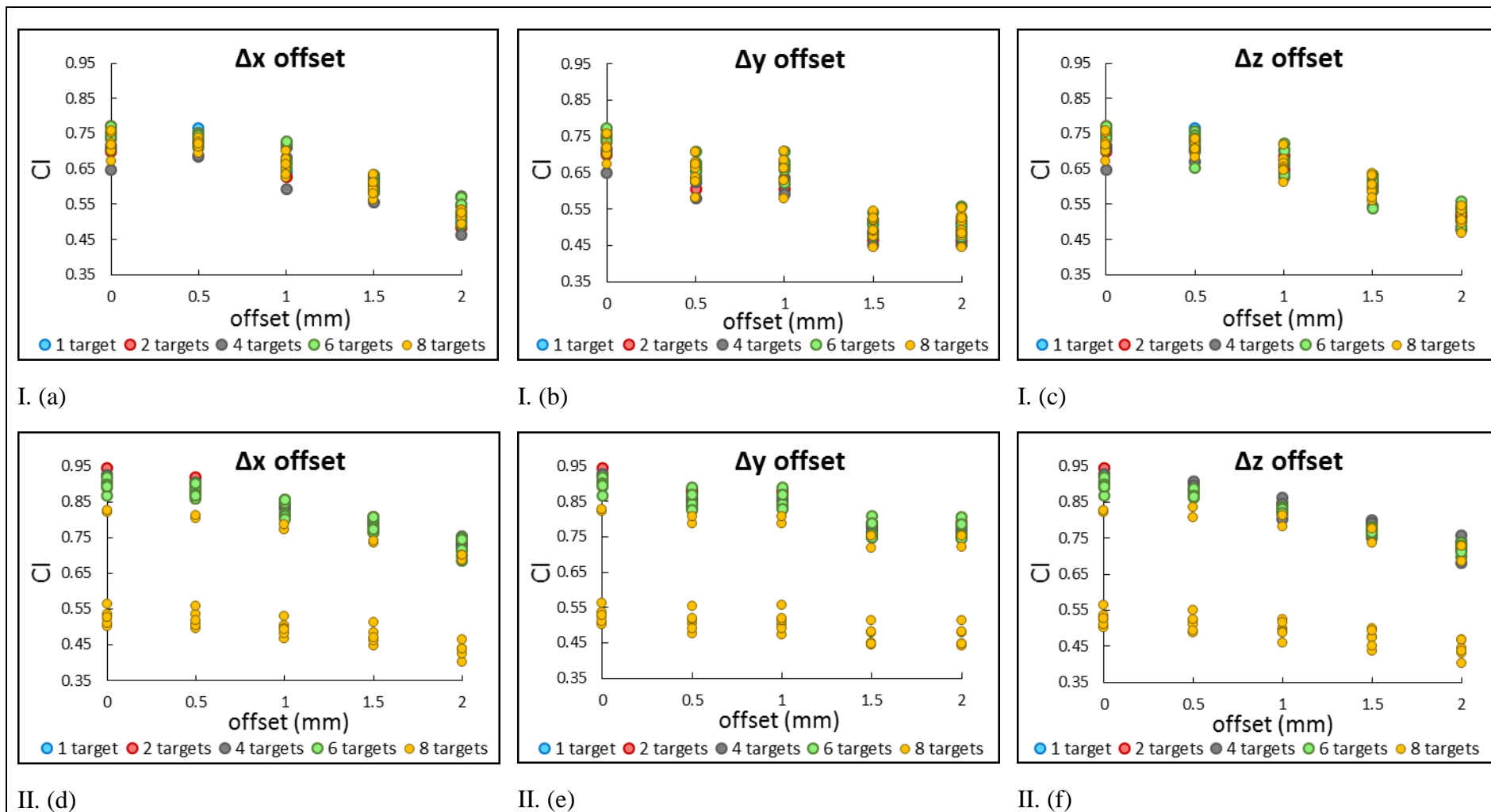
6.3 Αποτελέσματα

6.3.1 Γραφήματα δεικτών (2D)

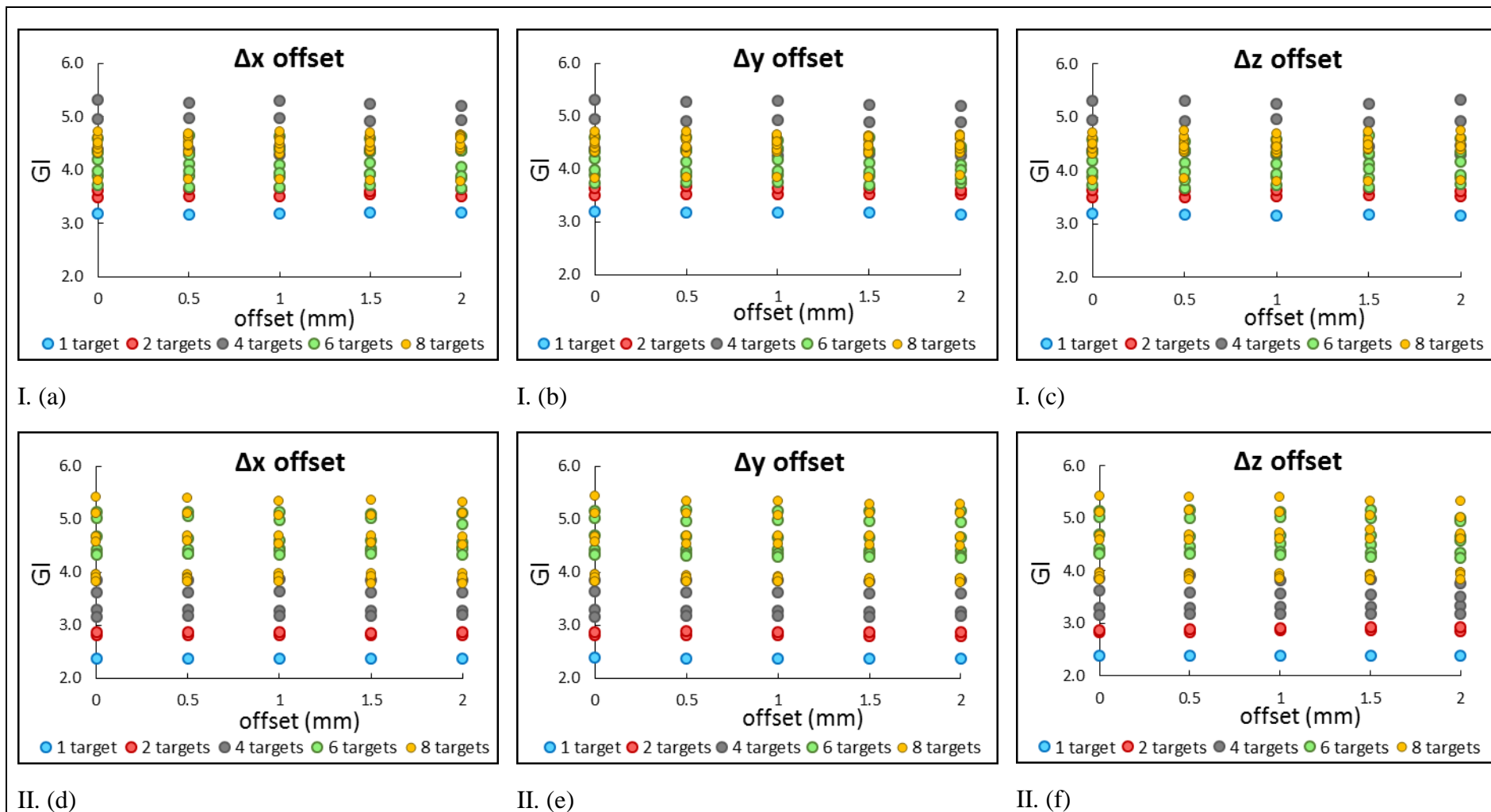
Τα αποτελέσματα των δεικτών $\%V_{20Gy}$, PCI, PGI και HI οργανώνονται σε δισδιάστατα γραφήματα (Εικόνα 6-3, Εικόνα 6-4 Εικόνα 6-5, Εικόνα 6-6) όπου ο κάθετος άξονας (yy') είναι ο άξονας των τιμών του δείκτη και ο οριζόντιος άξονας (xx') είναι ο άξονας τιμών του εισαγόμενου offset. Σε κάθε γράφημα παρουσιάζονται οι δείκτες για μεταστάσεις ίδιου μεγέθους αλλά διαφορετικού πλήθους. Δηλαδή, κάθε γράφημα απεικονίζει την πληροφορία των δεικτών για τα 5 πλάνα, διαφορετικού πλήθους μεταστάσεων (1, 2, 4, 6, 8 μεταστάσεις ανά πλάνο), αλλά ίδιου μεγέθους. Σε κάθε γράφημα παρουσιάζονται markers διαφορετικού χρώματος, οι οποίοι υποδηλώνουν το διαφορετικό πλήθος μεταστάσεων, ανά πλάνο. Γραφήματα τέτοιας μορφής προέκυψαν και για τις δύο περιπτώσεις διαφορετικού μεγέθους μεταστάσεων, διαμέτρου 1 cm και 2 cm.



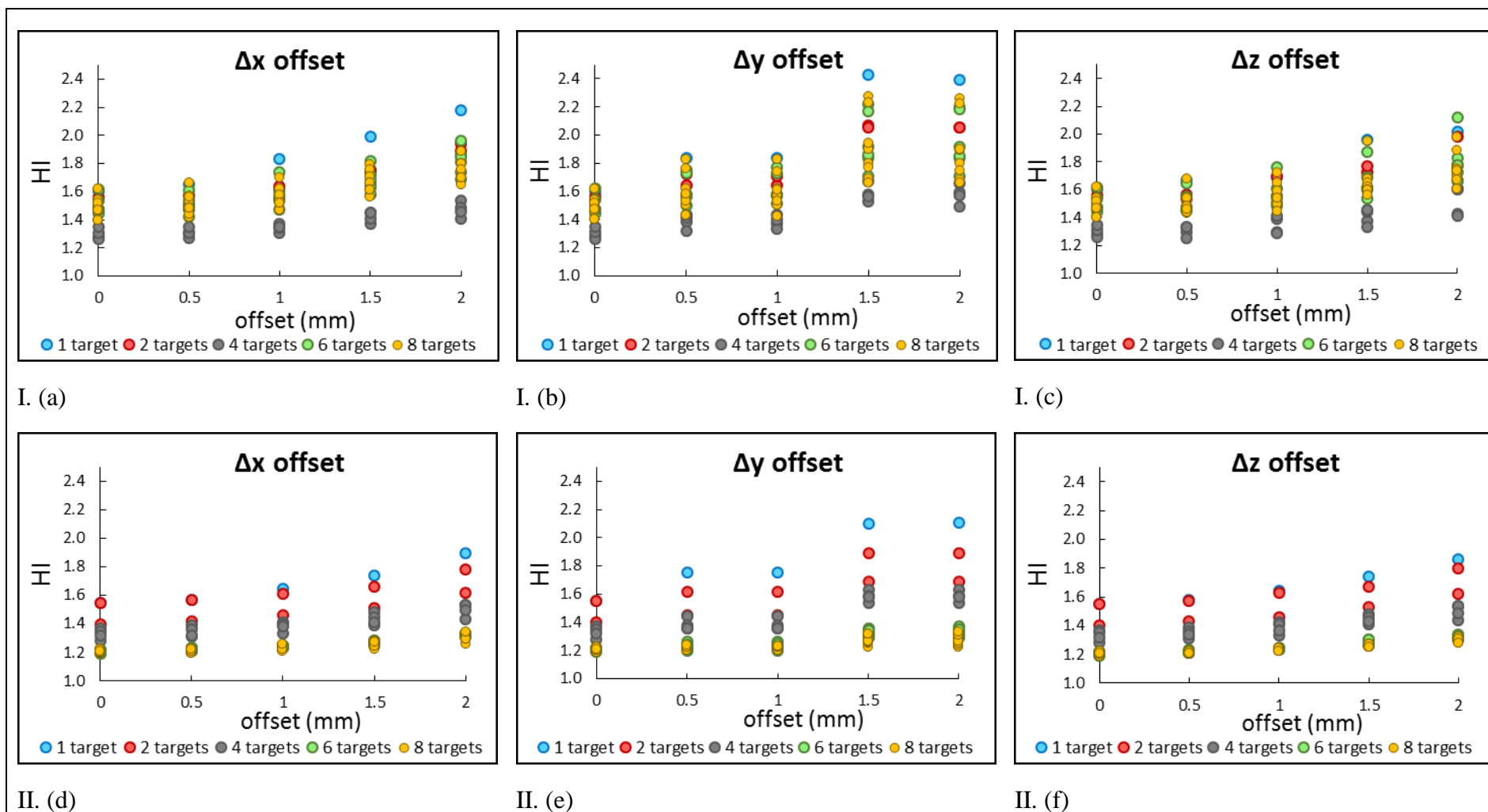
Εικόνα 6-3. Αποτελέσματα του δείκτη κάλυψης $\%V_{20Gy}$, συναρτήσει των διαφορετικών βαθμών εισαγόμενου offset, για μικρές μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm (σειρά I) και για μεγάλες μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm (σειρά II). Οι τιμές του δείκτη κάλυψης παρουσιάζονται για offset εφαρμοζόμενο: (a), (d) κατά μήκος του άξονα xx' , (b), (e) κατά μήκος του άξονα yy' και (c), (f) κατά μήκος του άξονα zz' .



Εικόνα 6-4. Αποτελέσματα του δείκτη PCI, συναρτήσει των διαφορετικών βαθμών εισαγόμενου offset, για μικρές μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm (σειρά I) και για μεγάλες μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm (σειρά II). Οι τιμές του δείκτη PCI παρουσιάζονται για offset εφαρμοζόμενο: (a), (d) κατά μήκος του άξονα xx' , (b), (e) κατά μήκος του άξονα yy' και (c), (f) κατά μήκος του άξονα zz' .



Εικόνα 6-5. Αποτελέσματα του δείκτη PGI, συναρτήσει των διαφορετικών βαθμών εισαγόμενου offset, για μικρές μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm (σειρά I) και για μεγάλες μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm (σειρά II). Οι τιμές του δείκτη PGI παρουσιάζονται για offset εφαρμοζόμενο: (a), (d) κατά μήκος του άξονα xx' , (b), (e) κατά μήκος του άξονα yy' και (c), (f) κατά μήκος του άξονα zz' .



Εικόνα 6-6. Αποτελέσματα του δείκτη HI, συναρτήσει των διαφορετικών βαθμών εισαγόμενου offset, για μικρές μεταστάσεις διαμέτρου 1 cm (σειρά I) και για μεγάλες μεταστάσεις διαμέτρου 2 cm (σειρά II). Οι τιμές του δείκτη HI παρουσιάζονται για offset εφαρμοζόμενο: (a), (d) κατά μήκος του άξονα xx' , (b), (e) κατά μήκος του άξονα yy' και (c), (f) κατά μήκος του άξονα zz' .

Στα γραφήματα των δεικτών %V_{20Gy} και PCI φαίνεται ότι για offset ≥ 1 mm, οι τιμές των δεικτών μειώνονται σημαντικά για όλα τα πλάνα πολλαπλών μεταστάσεων. Η μείωση σημαίνει υποβάθμιση της ποιότητας των πλάνων και παρατηρείται πιο έντονα για μεγάλο πλήθος όγκων-στόχων (>6). Αντίθετα, στα γραφήματα των δεικτών PGI και HI παρατηρούνται μικρές, κατά μέσο όρο, μεταβολές για τον δείκτη HI και αμελητέες μεταβολές για τον δείκτη PGI. Οι τιμές του δείκτη HI ήταν αναμενόμενο να μεταβληθούν, έστω και σε μικρό βαθμό, καθώς ο συγκεκριμένος δείκτης αφορά στους όγκους-στόχους και όταν προσομοιώνεται ένα σφάλμα γραμμικής μετατόπισης, αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ισοδοσικές καμπύλες να μετακινούνται ως προς τον όγκο-στόχο και συνεπώς να μεταβάλλεται ως ένα βαθμό η δόση τους και κατά συνέπεια οι δείκτες τους. Αντίθετα, ο δείκτης PGI δεν αναμενόταν να μεταβληθεί, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα, καθώς ο συγκεκριμένος δείκτης δεν αφορά μεμονωμένα στους όγκους-στόχους αλλά στον όγκο που καλύπτει η 50% ισοδοσική της θεραπευτικής δόσης και στον όγκο που καλύπτει η ισοδοσική της θεραπευτικής δόσης. Πιο αναλυτικά, ένα σφάλμα γραμμικής μετατόπισης οδηγεί στην ταυτόχρονη μετακίνηση των ισοδοσικών καμπύλων, χωρίς να μεταβάλλεται ο όγκος που αυτές καλύπτουν και συνεπώς ο δείκτης PGI ο οποίος αποτελεί τον λόγο των όγκων που καλύπτουν οι 50% και 100% ισοδοσικές, πρακτικά διατηρείται ίδιος. Δηλαδή δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά ένα σφάλμα γραμμικής μετατόπισης της τάξης 0.5-1 mm στην ετερογένεια και τη βαθμίδα δόσης.

6.3.2 Ποσοστιαίες μεταβολές (%)

Οι αλλαγές των δεικτών ποσοτικοποιούνται μέσω υπολογισμού των (%) ποσοστιαίων μεταβολών (μαθηματική σχέση 6-1).

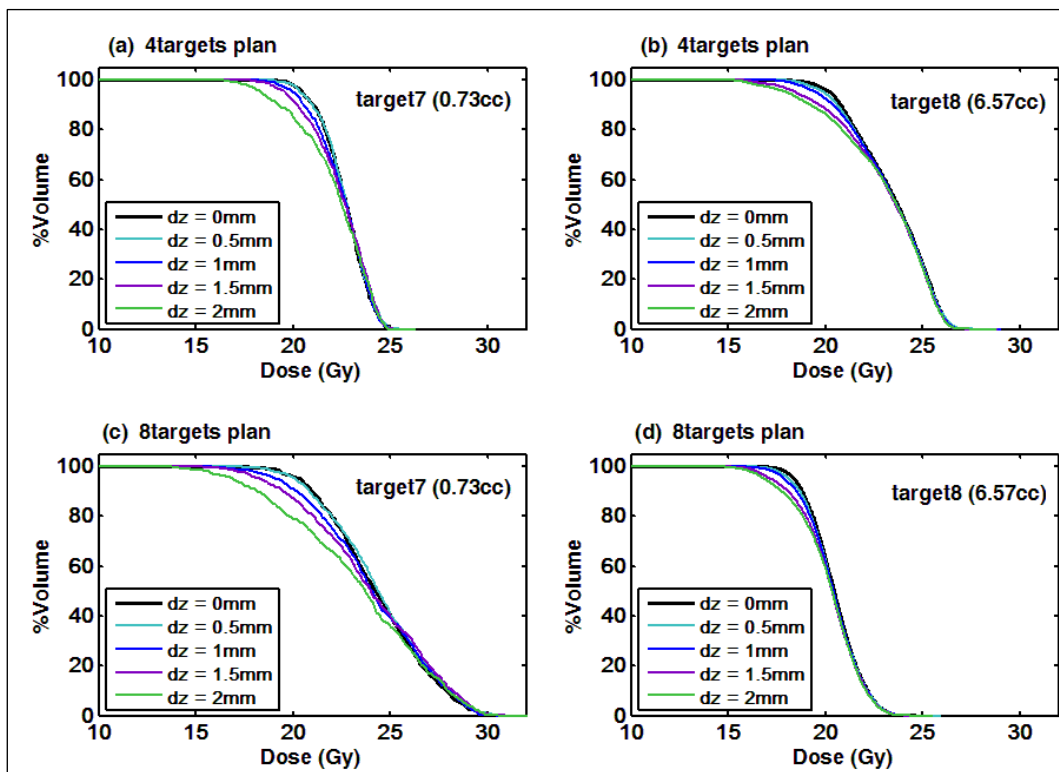
$$\text{ποσοστιαία μεταβολή} = \frac{Index_{new} - Index_{ref}}{Index_{ref}} \% \quad (6-1)$$

Από τον υπολογισμό των ποσοστιαίων μεταβολών των δεικτών και ανεξαρτήτως του άξονα εφαρμογής του offset, προκύπτει ότι για τη πλειοψηφία των όγκων-στόχων (και των δύο μεγεθών), οι μεταβολές του δείκτη PCI είναι μεγαλύτερες από 10%, για τιμές offset > 0.5 mm. Οι μεταβολές του δείκτη %V_{20Gy} είναι επίσης μεγαλύτερες από 10%, για τιμές offset > 1 mm. Οι μέγιστες μεταβολές για αυτούς τους δύο δείκτες των όγκων-στόχων είναι της τάξης του 30 %– 40 %, για το χειρότερο σενάριο σφάλματος, δηλαδή για offset ίσο με 2 mm.

Για τον δείκτη PGI, οι ποσοστιαίες μεταβολές που προέκυψαν σε κάθε περίπτωση προσομοιωμένου σφάλματος είναι μικρότερες από 3% και για τα δύο μεγέθη όγκων-στόχων και θεωρούνται αμελητέες. Για τον δείκτη HI, οι ποσοστιαίες μεταβολές είναι αμελητέες (<5%) για offset < 1mm, αλλά είναι σημαντικές (~10%) για offset 1.5 – 2 mm.

6.3.3 Επίδραση σε DVHs όγκων-στόχων

Εν συνεχεία, υπολογίστηκαν τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) όλων των όγκων-στόχων, για όλους τους βαθμούς προσομοιωμένης αβεβαιότητας και όλους τους ασθενείς, κατά μήκος όλων των αξόνων. Επίσης υπολογίστηκαν τα DVHs των όγκων-στόχων για τα πλάνα αναφοράς, όπου η αβεβαιότητα είναι μηδενική. Δηλαδή υπολογίστηκαν συνολικά 315 DVHs. Λόγω της πληθώρας πληροφοριών των πολλαπλών ιστογραμμάτων, επιλέγονται 20 αντιπροσωπευτικά DVHs προς απεικόνιση (Εικόνα 6-7), τα οποία για χάριν της σύγκρισης, εμπλέκουν όλες τις διαφορετικές παραμέτρους (μέγεθος όγκου-στόχου, πλήθος όγκων-στόχων ανά πλάνο, βαθμός του offset). Παρόμοια DVHs, ως προς τη συμπεριφορά, παρήχθησαν και για το υπόλοιπο δείγμα ασθενών/ μεταστάσεων.

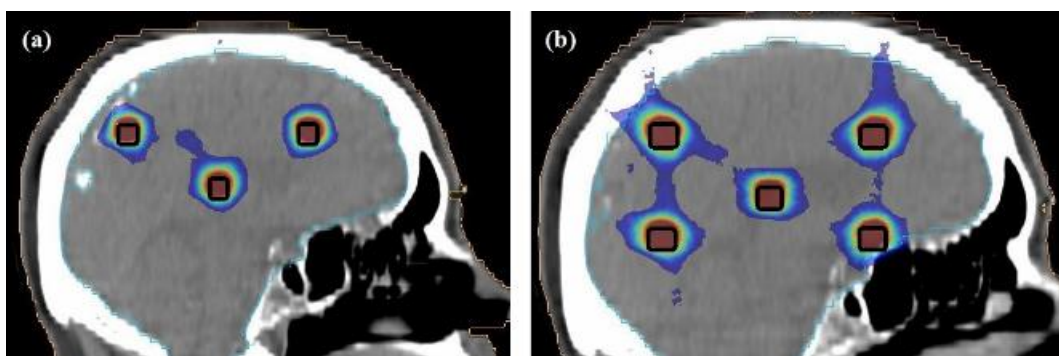


Εικόνα 6-7. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα υπολογισμένων DVHs για δύο όγκους-στόχους, έναν μικρό ((a), (c): 0.73cc) και έναν μεγάλο ((b), (d): 6.57cc), για εισαγόμενες τιμές offset Δz αλλά και για μηδενικό offset. Τα DVHs παρουσιάζονται για πλάνα μικρού πλήθους μεταστάσεων ((a), (b): 4 μεταστάσεις) και για πλάνα μεγάλου πλήθους μεταστάσεων ((c), (d): 8 μεταστάσεις).

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6-7, για τιμές offset ≥ 1 mm, σημαντικές αποκλίσεις από το αρχικό DVH παρατηρούνται σε όλες τις περιπτώσεις πλάνων ((a)-(d)), για τους δύο όγκους-στόχους (0.73cc, 6.57cc). Ωστόσο, μεγαλύτερη ευαισθησία στο offset φαίνεται να εμφανίζει ο μικρός όγκος-στόχος (0.73cc), καθώς μέγιστες αποκλίσεις του DVH διαπιστώνονται για αυτόν, συγκριτικά με τον μεγάλο όγκο-στόχο, όταν το offset λαμβάνει τιμές ≥ 1 mm. Επιπλέον, φαίνεται ότι το εισαγόμενο offset μεγάλου βαθμού επιδρά περισσότερο στους όγκους-στόχους πλάνων θεραπείας για μεγάλο πλήθος μεταστάσεων (πχ: 8 όγκοι-στόχοι, Εικόνα 6-7, (c)). Παρόμοια πορίσματα προέκυψαν και για τους υπόλοιπους ασθενείς/ όγκους-στόχους.

6.3.4 Επίδραση σε κατανομή δόσης

Εκτός από την μελέτη της επίδρασης των προσομοιωμένων σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης στους κλινικούς δείκτες ποιότητας του κάθε πλάνου, καθίστανται συμπληρωματικές η παρατήρηση και η εκτίμηση της άμεσης επίδρασης των σφαλμάτων στις κατανομές δόσης των πλάνων. Στο παράδειγμα της Εικόνας 6-8 φαίνεται η μετατόπιση των ισοδοσικών καμπύλων (Colorwash mode), λόγω εφαρμοσμένου offset, τιμής ίσης με 2 mm, κατά μήκος του yy' άξονα. Για το συγκεκριμένο παράδειγμα, το offset οδηγεί στην μετατόπιση της κατανομής δόσης των πλάνων προς τα πάνω, με άμεσο αποτέλεσμα οι ισοδοσικές υψηλών δόσεων (κόκκινο χρώμα), να μετατοπίζονται πέραν του άνω μέρους των όγκων-στόχων, αντί να εντοπίζονται αποκλειστικά εντός αυτών. Η μετατόπιση των υψηλών δόσεων έξω από τους όγκους-στόχους έχει ως συνέπεια την μείωση της κάλυψης και της συμμόρφωσης της δόσης, ως προς τους όγκους-στόχους και ως εκ τούτου υποβαθμίζεται συνολικά η ποιότητα του πλάνου. Σε πλάνα μεγάλου πλήθους όγκων-στόχων (πχ: 8 όγκοι-στόχοι, Εικόνα 6-8 (b)), το φαινόμενο low dose bath συνεισφέρει στη μεγαλύτερη υποβάθμιση της ποιότητας του πλάνου θεραπείας και σε συνδυασμό με πιθανά εναπομείναντα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης μπορεί να οδηγήσουν και σε εφαρμογή υποκλασματοποίησης της δόσης (dose fractionation – hypofractionation).



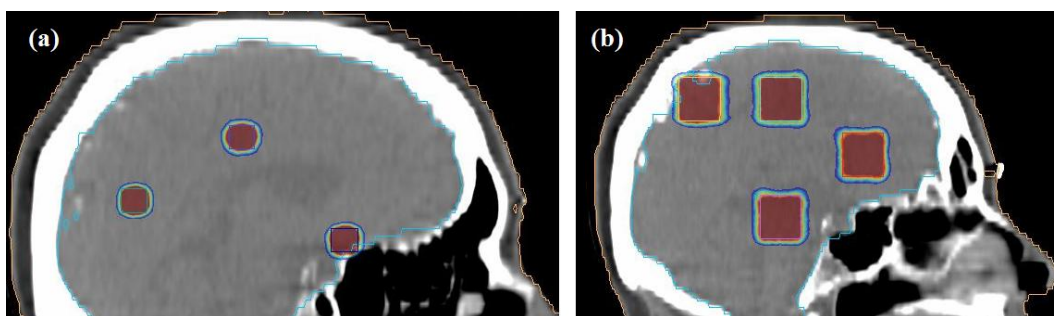
Εικόνα 6-8. Απεικόνιση μετατοπισμένης κατανομής δόσης (Colorwash mode) σε οβελιαίες τομές, μετά από εφαρμογή offset κατά $\Delta z = 2$ mm. Οι κατανομές δόσης αφορούν σε όγκους-στόχους διαμέτρου 1 cm, για πλάνα θεραπείας: (a) 4 όγκων-στόχων και (b) 8 όγκων-στόχων. Οι όγκοι στόχοι απεικονίζονται με μαύρο περίγραμμα.

6.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της εργασίας δείχνουν ότι γεωμετρικές αβεβαιότητες, όπως τα εναπομείναντα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, βαθμού ≥ 1 mm, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τους κλινικούς δείκτες ποιότητας και να οδηγήσουν σε μειωμένη κάλυψη και συμμόρφωση δόσης (>10%) για την πλειοψηφία των πλάνων και των όγκων-στόχων. Ο βαθμός επιδείνωσης εξαρτάται από τις εξής παραμέτρους: το μέγεθος του όγκου-στόχου, το πλήθος των όγκων-στόχων, τη σχετική θέση των όγκων-στόχων μεταξύ τους.

Ειδικότερα, παρατηρείται ότι η επιδείνωση της ποιότητας ενός πλάνου θεραπείας, για την SRS – VMAT τεχνική, αυξάνεται όταν: το μέγεθος του όγκου-στόχου μειώνεται (< 1cc), το πλήθος των μεταστάσεων αυξάνεται, και η αλληλεπικάλυψη των όγκων-στόχων στο BEV, κατά τη διαμόρφωση των υποπεδίων, αυξάνεται. Η τελευταία παράμετρος συσχετίζεται με αυξανόμενη πιθανότητα εμφάνισης του φαινομένου island blocking, το οποίο περιγράφηκε αναλυτικά στην προηγούμενη εργασία και οδηγεί σε αύξηση διάχυσης των χαμηλών δόσεων σε υγιείς ιστούς του εγκεφάλου.

Συμπερασματικά για περιορισμένο πλήθος όγκων-στόχων (< 8) και γεωμετρικές αβεβαιότητες μικρότερες από 1 mm, παράγονται πλάνα θεραπείας υψηλής ποιότητας (Εικόνα 6-9) με την τεχνική SRS – VMAT, εξασφαλίζοντας υψηλή συμμόρφωση της δόσης, ως προς τους όγκους-στόχους, μεγάλη χωρική βάρθρωση της δόσης και επαρκή ακτινοπροστασία των γειτονικών υγιών ιστών. Για την αντιστάθμιση των αβεβαιοτήτων μπορεί να χρειαστεί εφαρμογή κατάλληλων PTV margins για τους όγκους-στόχους, σε συνδυασμό με κλασματοποίηση της δόσης σε μικρό αριθμό συνεδριών (2-3), δηλαδή η προσέγγιση HFSRT θεραπείας.



Εικόνα 6-9. Παράδειγμα προετοιμασίας πλάνων υψηλής ποιότητας (με υψηλή συμμόρφωση δόσης και κάλυψη) για 6 όγκους-στόχους: (a) διαμέτρου ίσης με 1 cm (b) διαμέτρου ίσης με 2 cm.

7. Επίδραση σφαλμάτων περιστροφής στην ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT

7.1 Στόχος

Τα σφάλματα περιστροφής (rotational setup errors), όπως και τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, προκύπτουν κατά την τοποθέτηση και ακινητοποίηση του ασθενή σε θέση θεραπείας και έχουν ως επίπτωση την γεωμετρική αβεβαιότητα της θέσης του ισοκέντρου, η οποία επιδρά στην ποιότητα της θεραπευτικής τεχνικής. Όπως προαναφέρθηκε, τα αρχικά σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, ύστερα από την καταγραφή τους, διορθώνονται πριν από την έναρξη της συνεδρίας, με απλές μετακινήσεις της τράπεζας θεραπείας, μέσω απεικονιστικής τεχνικής (πχ: IGRT). Ωστόσο, τα αρχικά ανιχνευόμενα σφάλματα περιστροφής μπορούν να διορθωθούν μόνο με χρήση μίας ρομποτικής τράπεζας νεότερης τεχνολογίας, η οποία επιτρέπει διόρθωση 6 βαθμών ελευθερίας (6 – DOF robotic couch). Δηλαδή, το βασικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης τράπεζας είναι ότι εκτός από την γραμμική μετατόπισή της κατά μήκος των τριών αξόνων (xx' , yy' , zz'), μπορεί να περιστραφεί κιόλας, γύρω από τους τρεις άξονες, για να διορθώσει τόσο τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, όσο και σφάλματα περιστροφής, αντίστοιχα. Η απόκτηση μίας ρομποτικής τράπεζας δεν αποτελεί πάντα μια διαθέσιμη επιλογή για ένα Ακτινοθεραπευτικό κέντρο, λόγω του υψηλού κόστους της [32]–[34].

Ανεξαρτήτως όμως των μεθόδων διόρθωσης των αρχικών ανιχνευόμενων σφαλμάτων, όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1 (ενότητα **1.8.2**) έχουν καταγραφεί επανειλημμένως, μικρές περιστροφικές κινήσεις του κεφαλιού του ασθενή, οι οποίες συνδέονται με υπέρβαση των ορίων ανοχής αποδεκτής θεραπείας (0.5°), κατά τη διάρκεια της VMAT – SRS θεραπείας για ενδοκρανιακές βλάβες.

Επιπροσθέτως, πέραν της τοποθέτησης του ασθενή, δεν μπορούν να παραλειφθούν και άλλες πιθανές πηγές των σφαλμάτων περιστροφής. Παραδείγματος χάρη, η χωρική ευθυγράμμιση μίας εικόνας μαγνητικού συντονισμού και μίας εικόνας αξονικής τομογραφίας (MR/CT co-registration) θα μπορούσε να συνεισφέρει στην ολική χωρική αβεβαιότητα. Σε μία μελέτη που συστάθηκε από πολλά ακτινοθεραπευτικά ιδρύματα [107], για ένα περιστατικό κρανιακής βλάβης, εκτιμήθηκε η αβεβαιότητα της MR/CT ευθυγράμμισης ίση με 1.8 mm.

Διάφορες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής σε SRS θεραπείες με γραμμικό επιταχυντή για περιστατικά εγκεφαλικών μεταστάσεων, αλλά οι περισσότερες από αυτές εστιάζουν στον υποδοσιασμό των όγκων-στόχων και την ενδεχόμενη μείωση κάλυψης της δόσης αυτών [35]–[37], [108]. Σε όλες τις αναφερόμενες μελέτες, η σχετική δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων στα κρίσιμα όργανα (OARs) δεν έχει εξεταστεί. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, των Sagawa et al. [105] διερευνήθηκε η αύξηση της δόσης στο υγιές εγκεφαλικό παρέγχυμα αλλά δεν λήφθηκαν υπόψη η επίδραση στα υπόλοιπα κρίσιμα όργανα, όπως το εγκεφαλικό στέλεχος και το οπτικό χίασμα. Η μόνη μελέτη που βρέθηκε σχετικά με την επίδραση σε κρίσιμα όργανα, εστίασε σε κρανιακές SRS θεραπείες, ενός μόνο όγκου-στόχου (αντί πολλαπλών όγκων-στόχων), όπου παρατηρήθηκε ότι για μικρές στροφές, υπήρξε σημαντική δοσιμετρική επίδραση σε κρίσιμα όργανα, που γειτνιάζουν στον όγκο-στόχο [109].

Σε μία SRS – VMAT θεραπεία πολλαπλών όγκων-στόχων, με χρήση ενός ισοκέντρου, ακόμα και μία μικρή γεωμετρική απόκλιση θα μπορούσε να επιδράσει σημαντικά στην αύξηση/ υπέρβαση της δόσης σε κρίσιμα όργανα, ειδικά όταν ένα όργανο γειτνιάζει σε έναν όγκο-στόχο, ο οποίος εντοπίζεται σε θέση εκτός του κεντρικού άξονα δέσμης (off-axis) και μακριά από το ισόκεντρο. Στη μελέτη των Roper et al. [23] σχολιάστηκε ότι η πιθανότητα υπερδοσιασμού των υγιών ιστών, λόγω σφαλμάτων περιστροφής αποτελεί έναν σημαντικό κλινικό προβληματισμό. Επίσης αναφέρθηκε ότι τα σφάλματα τοποθέτησης τα οποία οδηγούν σε βλάβες εκ πλαγίου στις γειτνιάζουσες υγιείς δομές, ίσως είναι εξίσου σημαντικά και κρίσιμα με τα σφάλματα τοποθέτησης, που επιδρούν στον υποδοσιασμό του όγκου-στόχου.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της δοσιμετρικής επίδρασης των σφαλμάτων περιστροφής στη κάλυψη της δόσης και στην αποφυγή ακτινοβόλησης υγιών ιστών, σε μία SRS – VMAT θεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, με έμφαση σε

περιστατικά ασθενών, όπου τα κρίσιμα όργανα γειτνιάζουν με όγκους-στόχους, οι οποίοι εντοπίζονται σε διάφορες αποστάσεις από το ισόκεντρο. Επιπλέον, εξετάζεται και ποσοτικοποιείται η ανοχή στα σφάλματα περιστροφής. Πλάνα θεραπείας με χρήση ενός ισοκέντρου, καθώς επίσης και πλάνα θεραπείας με χρήση δύο ισοκέντρων, παρήχθησαν και συγκρίθηκαν, προκειμένου να μελετηθεί το πιθανό όφελος μειωμένου κινδύνου για την περίπτωση που χρησιμοποιούνται δύο ισόκεντρα, σε αντιδιαστολή με τον μειωμένο χρόνο θεραπείας και την ευκολότερη/ απλούστερη τοποθέτηση του ασθενή για θεραπεία με ένα ισόκεντρο.

Για αυτό τον σκοπό, δημιουργήθηκαν πλάνα αναφοράς για 5 ασθενείς συνολικά, το καθένα εκ των οποίων περιλαμβάνει 3 ή 4 μεταστάσεις (18 μεταστάσεις συνολικά), χρησιμοποιώντας και τις δύο τεχνικές σχεδιασμού πλάνου θεραπείας. Τα πλάνα ενός και δύο ισοκέντρων αντίστοιχα, συγκρίθηκαν με τη βοήθεια των κλινικών δεικτών ποιότητας που χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρακτική SRS θεραπειών (βλέπε Κεφάλαιο 5, Κεφάλαιο 6). Τα σφάλματα περιστροφής προσομοιώθηκαν μέσω στροφής της κατανομής δόσης του πλάνου αναφοράς (έως και 2°), γύρω από το ισόκεντρο, το οποίο εξυπηρετεί ως κέντρο περιστροφής. Οι επαγόμενες γεωμετρικές αποκλίσεις των θέσεων των όγκων-στόχων, που προκύπτουν λόγω περιστροφής, υπολογίστηκαν και αξιολογήθηκαν. Εν τέλει, η δοσιμετρική επίδραση ποσοτικοποιείται τόσο για όγκους-στόχους, όσο και για κρίσιμα όργανα και σχετίζεται με την απόσταση του κάθε όγκου-στόχου από το κοντινότερο ισόκεντρο.

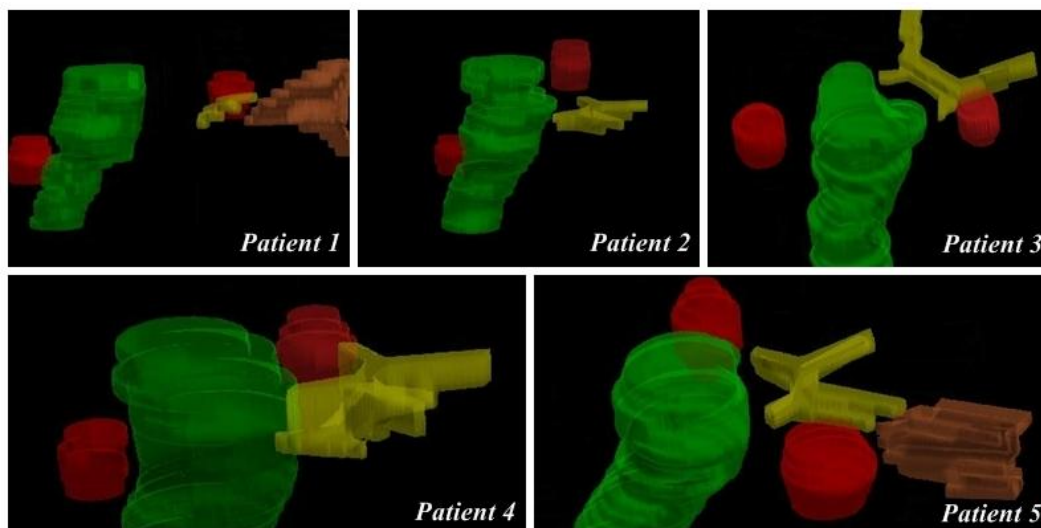
7.2 Υλικά και μέθοδοι

7.2.1 Σχεδιασμός όγκων-στόχων και κρίσιμων οργάνων

Στην παρούσα εργασία συμπεριλήφθηκαν δέκα περιστατικά ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, έγινε προσπάθεια να δημιουργηθούν περιπτώσεις ασθενών, που περιλαμβάνουν έως και 4 μεταστάσεις, ανά ασθενή, σχετικά μικρές σε διαστάσεις (προσεγγιστικά 1-2 cm διάμετρος) και κρίσιμα όργανα, τα οποία εντοπίζονται πολύ κοντά σε διάφορους όγκους-στόχους.

Επιπροσθέτως, ένα βασικό χαρακτηριστικό του σχεδιασμού, είναι αυξημένες αποστάσεις, που παρήχθησαν μεταξύ των όγκων-στόχων, για χάριν της μελέτης. Οι αντίστοιχες σειρές CT σχεδιασμού των ασθενών και οι δομές είναι ανώνυμες και εισήχθησαν στο Monaco TPS, για το σχεδιασμό των πλάνων αναφοράς και τον υπολογισμό δόσης.

Δύο εκ των επιλεγμένων ασθενών περιλαμβάνουν τρεις μεταστάσεις και τρεις εκ των επιλεγμένων ασθενών περιλαμβάνουν τέσσερις μεταστάσεις, οι οποίες εντοπίζονται εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, με τουλάχιστον έναν όγκο-στόχο να γειτνιάζει με ένα κρίσιμο όργανο (Εικόνα 7-1). Η ελάχιστη απόσταση όγκου-στόχου και κρίσιμου οργάνου είναι προσεγγιστικά ίση με 0.5 cm. Ορισμένοι όγκοι-στόχοι, ωστόσο, εντοπίζονται πιο μακριά από κρίσιμα όργανα ή άλλους στόχους. Λεπτομέρειες όλων των στόχων δίνονται στον Πίνακα 7.1.



Εικόνα 7-1. Απεικόνιση (3D) επιλεγμένων όγκων-στόχων οι οποίοι εντοπίζονται κοντά σε κρίσιμα όργανα (εγκεφαλικό στέλεχος, οπτικό χίασμα, οπτικά νεύρα) για τους 5 ασθενείς της μελέτης. Οι δομές διακρίνονται σε: όγκοι στόχοι (κόκκινοι), εγκεφαλικό στέλεχος (πράσινο), οπτικό χίασμα (κίτρινο), οπτικά νεύρα (καφέ).

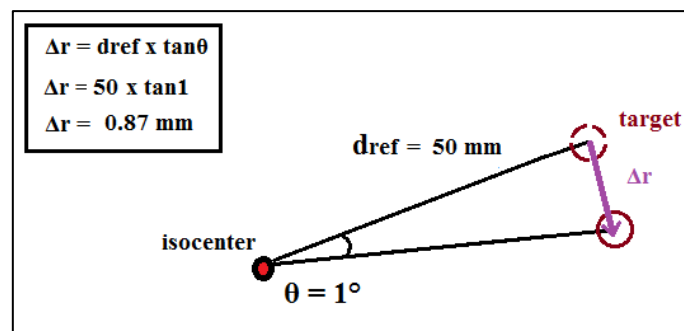
Πίνακας 7.1 Σύνοψη χαρακτηριστικών των όγκων-στόχων και σχετικής θέσης των ισοκέντρων για τα πέντε συνολικά περιστατικά, για (a) τεχνική ενός ισοκέντρου και (b) τεχνική δύο ισοκέντρων.

Patient ID	No. of Targets	Target ID	Target size		(a) Distance to isocenter (cm)	(b) Distance to the nearest isocenter (cm)
			Max diameter (cm)	Volume (cc)		
1	4	Meta1	1.0	0.694	2.64	3.46
		Meta2	1.5	2.164	6.43	3.96
		Meta3	1.6	2.313	6.26	3.98
		Meta4	1.1	1.052	5.27	3.37
2	4	Meta1	1.3	1.760	2.00	2.37
		Meta2	1.6	2.087	4.40	3.63
		Meta3	1.1	0.917	6.42	2.58
		Meta4	1.6	1.282	6.05	3.79
3	3	Meta1	1.1	1.292	5.01	3.16
		Meta2	1.4	1.998	4.43	2.96
		Meta3	1.3	1.734	3.67	0.00
4	3	Meta1	1.4	1.511	4.51	2.86
		Meta2	1.2	1.262	5.59	2.95
		Meta3	1.9	2.518	4.78	0.00
5	4	Meta1	1.5	2.538	4.37	3.04
		Meta2	1.6	2.213	1.98	2.78
		Meta3	1.5	2.497	3.92	2.72
		Meta4	1.8	3.668	3.93	2.75

Προκειμένου να εξυπηρετηθούν καλύτερα οι σκοποί της εργασίας, έγινε προσπάθεια να συμπεριληφθεί ένα μεγάλο εύρος αποστάσεων στόχου-ισοκέντρου, είτε για τεχνική ενός ισοκέντρου, είτε για τεχνική δύο ισοκέντρων. Οι αποστάσεις που προέκυψαν, εμφανίζονται επίσης στον Πίνακα 7.1. Καθώς τα προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής αφορούν σε στροφές γύρω από το ισοκέντρο ενός πλάνου, αναμένεται ότι θα προκαλέσουν μία χωρική μετατόπιση (offset) της θέσης κάθε όγκου-στόχου.

Στην Εικόνα 7-2, παρουσιάζεται ένα παράδειγμα στροφής στο επίπεδο, κατά γωνία θ και η επαγόμενη μετατόπιση (offset) Δr της θέσης ενός όγκου-στόχου, ο οποίος βρίσκεται σε απόσταση d_{ref} από το ισοκέντρο. Το παράδειγμα αυτό αποτελεί μία απλή περίπτωση στροφής,

με στόχο την καλύτερη κατανόηση του τρόπου επίδρασης ενός σφάλματος περιστροφής στη θέση του όγκου-στόχου. Στην παρούσα εργασία, οι στροφές που εκτελούνται επιδρούν στο τρισδιάστατο άνυσμα θέσης των όγκων-στόχων και το επαγόμενο offset αποτελεί την 3D ευκλείδια απόσταση της αρχικής θέσης του κέντρου ενός στόχου και της τελικής θέσης του, ύστερα από εφαρμογή περιστροφής. Αναλυτικότερη περιγραφή στον τρόπο υπολογισμού του offset γίνεται σε επόμενη υπο-ενότητα (7.2.3). Γενικά, το offset της θέσης των στόχων αναμένεται γεωμετρικά να είναι πιο μεγάλο για όγκους-στόχους, οι οποίοι είναι πολύ απομακρυσμένοι από το ισόκεντρο [23],[37].



Εικόνα 7-2. Αναπαράσταση στροφής κατά γωνία $\theta = 1^\circ$, γύρω από το ισόκεντρο και επίδραση στη θέση ενός όγκου-στόχου, σε απόσταση d_{ref} (50 mm) από το ισόκεντρο, με αποτέλεσμα την μετατόπισή του κατά $\Delta r = 0.9$ mm (offset).

7.2.2 Σχεδιασμός πλάνων αναφοράς

Ο σχεδιασμός των πλάνων πραγματοποιήθηκε στο Monaco TPS. Για όλους τους ασθενείς παρήχθησαν πλάνα ίδιων χαρακτηριστικών (τόξα, ενέργεια, αλγόριθμος υπολογισμού, κλπ) και κριτηρίων (συναρτήσεις κόστους) με τα πλάνα των προηγούμενων εργασιών. Τα χαρακτηριστικά των πλάνων διατηρούνται, καθώς διερευνάται η ίδια τεχνική θεραπείας (SRS-VMAT) και το ίδιο περιστατικό καρκίνου (εγκεφαλικές μεταστάσεις), ανεξάρτητα από τον αριθμό των ισοκέντρων που χρησιμοποιούνται. Επίσης επιλέχθηκε πάλι ανάλυση του grid υπολογισμού δόσης, ίση με 1 mm και στατιστική αβεβαιότητα υπολογισμού ίση με 1%. Η συνολική συνταγογραφούμενη δόση είναι ίση με 20 Gy, για όλους τους όγκους-στόχους.

Για κάθε ασθενή, προετοιμάζονται δύο πλάνα θεραπείας. Το ένα πλάνο συμπεριλαμβάνει ένα ισόκεντρο θεραπείας, η θέση του οποίου ορίζεται στο γεωμετρικό κέντρο όλων των όγκων-στόχων του ασθενή. Προκειμένου να δοθεί προτεραιότητα στην υψηλή κάλυψη δόσης των όγκων-στόχων εφαρμόστηκαν κατάλληλα κριτήρια στο στάδιο της βελτιστοποίησης, για να εξασφαλιστεί ότι η κάλυψη V_{20Gy} θα είναι $\geq 98\%$ (δηλαδή, η ισοδοσική καμπύλης της θεραπευτικής δόσης να καλύπτει το 98% του κάθε στόχου). Κατά τη βελτιστοποίηση, ακολουθήθηκε η κλινική ρουτίνα σχεδιασμού θεραπείας, έτσι ώστε να επιτευχθούν οι επιθυμητοί στόχοι του πλάνου, οι οποίοι είναι: υψηλή συμμόρφωση δόσης και μεγάλη χωρική βάρθρωση της δόσης. Όσον αφορά στα κρίσιμα όργανα, τέθηκαν τα κριτήρια δόσης που δίνονται στον Πίνακα 7.2 και τηρήθηκαν αυστηρά. Η μέθοδος σχεδιασμού που περιγράφηκε έχει εφαρμοστεί επανειλημμένως και σε άλλες μελέτες [5], [9], [110].

Πίνακας 7.2 Κριτήρια δόσης αυστηρά εφαρμοσμένα σε κρίσιμα όργανα κατά τον σχεδιασμό πλάνων αναφοράς, για όλους τους ασθενείς.

Structure	Metric	Constraint
Brainstem	D_{max}	$\leq 15Gy$
Optic nerve	D_{max}	$\leq 8 Gy$
Optic chiasm	D_{max}	$\leq 8 Gy$
Lens	D_{max}	$\leq 1 Gy$
Brain	V_{7Gy}	$\leq 6\%$
	V_{12Gy}	$\leq 30 cc$

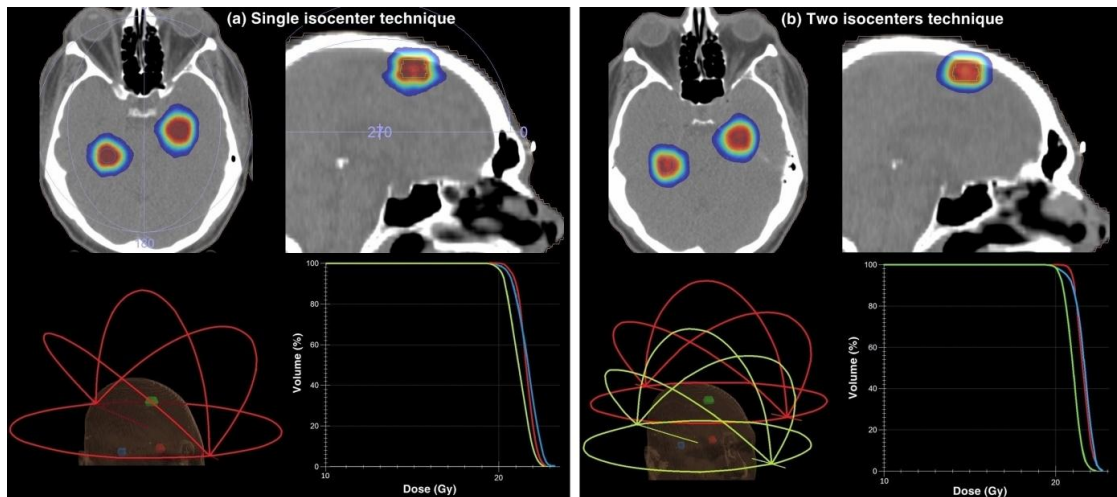
Συντομεύσεις: D_{max} : μέγιστη δόση; V_{7Gy} : ποσοστό όγκου μίας δομής που λαμβάνει τουλάχιστον 7 Gy;

V_{12Gy} : όγκος δομής που λαμβάνει τουλάχιστον 12 Gy.

Για τον σκοπό της σύγκρισης, προετοιμάστηκαν και πλάνα δύο ισοκέντρων, με όλες τις παραμέτρους σχεδιασμού και υπολογισμού να διατηρούνται ίδιες, με τα πλάνα ενός ισοκέντρου (Εικόνα 7-3). Ωστόσο, ο καθορισμός της θέσης ισοκέντρου ακολούθησε μία διαφορετική προσέγγιση στη περίπτωση που εμπλέκονται δύο ισόκεντρα. Για περιστατικά ασθενών που αφορούν σε 4 εγκεφαλικές μεταστάσεις (ασθενείς #1,2 και 5, Πίνακας 7.1), το ένα ισόκεντρο τοποθετήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο δύο όγκων-στόχων, που εντοπίζονται

πιο κοντά μεταξύ τους, ενώ το δεύτερο ισόκεντρο τοποθετήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο των υπόλοιπων δύο όγκων-στόχων. Παρομοίως, για περιστατικά που αφορούν σε 3 εγκεφαλικές μεταστάσεις (ασθενείς #3 και 4, Πίνακας 7.1), το πρώτο ισόκεντρο τοποθετήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο των δύο κοντινότερων όγκων-στόχων και το δεύτερο τοποθετήθηκε στο κέντρο του τελευταίου όγκου-στόχου (με ετικέτα meta3, για τον ασθενή #3 και με ετικέτα meta3, για τον ασθενή #4, Πίνακας 7.1). Με τον τρόπο αυτό, η μέγιστη απόσταση ενός όγκου-στόχου από το κοντινότερο ισόκεντρο μειώθηκε σε τιμές < 4 cm, όταν χρησιμοποιούνται 2 ισόκεντρα, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες αποστάσεις, οι οποίες λαμβάνουν τιμές έως και 6.3 cm, για πλάνα με ένα ισόκεντρο (Πίνακας 7.1).

Στη τεχνική δύο ισοκέντρων, το κάθε ισόκεντρο συσχετίστηκε με τα ίδια τέσσερα μη συνεπίεδα τόξα, όπως στη τεχνική ενός ισοκέντρου, με τη μόνη διαφορά ότι τα φύλλα MLC και τα διαφράγματα ευθυγραμμίζονται και διαμορφώνουν το πεδίο έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνει μόνο τους ομαδοποιημένους όγκους-στόχους, που αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο ισόκεντρο [24]. Για τους υπόλοιπους στόχους, που αφορούν στο δεύτερο ισόκεντρο, κλείνουν τα διαφράγματα και τα φύλλα για την αποφυγή ακτινοβόλησής τους. Στη συνέχεια, τα φύλλα και τα διαφράγματα αναπροσαρμόζονται, διαμορφώνοντας το πεδίο ακτινοβολίας έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνει μόνο τους υπόλοιπους ομαδοποιημένους στόχους, που αντιστοιχούν στο δεύτερο ισόκεντρο. Οι όγκοι-στόχοι που δεν σχετίζονται με το δεύτερο ισόκεντρο βρίσκονται εκτός της ανοιχτής περιοχής των φύλλων, δηλαδή εξαιρούνται από το πεδίο ακτινοβολίας.



Εικόνα 7-3. Αντιπροσωπευτικά πλάνα θεραπείας αναφοράς (ασθενής #4) υπολογισμένα για τεχνικές (a) ενός ισοκέντρου και (b) δύο ισοκέντρων. Γίνεται υπέρθεση των ισοδοσικών καμπύλων (colorwash), οι οποίες αφορούν σε κατανομές δόσης αναφοράς, σε εγκάρσιες και οβελιαίες τομές (πάνω) της αξονικής σχεδιασμού. Η γεωμετρία των τόξων και τα σχετικά DVHs επίσης παρουσιάζονται (κάτω).

7.2.3 Προσομοίωση σφαλμάτων περιστροφής

Οι κατανομές δόσης αναφοράς (που ανταποκρίνονται στα πλάνα αναφοράς, ενότητα 7.2.2) στράφηκαν γύρω από το ισόκεντρο, προκειμένου να προσομοιωθεί και να εκτιμηθεί η δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής. Αναλυτικότερα, τα δεδομένα του κάθε πλάνου, αρχικά εξήχθησαν από το TPS σε μορφή DICOM RT και εισήχθησαν στο MATLAB[®] (The MathWorks, Inc, Natick, MA). Μία ρουτίνα αναπτύχθηκε στο MATLAB για την εκτέλεση της στροφής και τον επαναυπολογισμό της δόσης. Πιο συγκεκριμένα, κατάλληλοι μετασχηματισμοί ορίστηκαν, οι οποίοι περιλαμβάνουν 3x3 πίνακες στροφής και διανύσματα μετατόπισης (μαθηματικές σχέσεις (7-1) – (7-5)). Οι στραμμένες κατανομές δόσης υπολογίστηκαν σε ένα νέο πλέγμα (grid) ίδιας χωρικής διακριτικής ικανότητας και ίδιου μεγέθους με τις κατανομές αναφοράς. Οι τιμές δόσης υπολογίστηκαν στις νέες θέσεις του πλέγματος, οι οποίες προέκυψαν λόγω στροφής, μέσω γραμμικής παρεμβολής (linear interpolation). Οι μετασχηματισμένες κατανομές δόσης έχουν τη μορφή DICOM RT για περαιτέρω ανάλυση.

Για την τεχνική ενός ισοκέντρου, τα δεδομένα της κατανομής δόσης αναφοράς στράφηκαν γύρω από το ισόκεντρο, για διαφορετικούς βαθμούς στροφής: $\pm 0.5^\circ$, $\pm 1^\circ$, $\pm 2^\circ$. Στην κλινική πράξη [36] δεν προκύπτουν συχνά σφάλματα περιστροφής $> \pm 2^\circ$ και γι αυτό

δεν συμπεριλαμβάνονται στην εργασία. Οι στροφές προσομοιώθηκαν ξεχωριστά γύρω από τον κάθε άξονα (x-axis, y-axis, z-axis), καθώς επίσης και γύρω από όλους τους άξονες διαδοχικά (xyz-axes) και λήφθηκε υπόψη το σύστημα συντεταγμένων κατά DICOM. Τόσο οι αρνητικές όσο και οι θετικές τιμές στροφών εφαρμόστηκαν, προκειμένου να συμπεριληφθεί στη μελέτη η περίπτωση, στην οποία υψηλότερες δόσεις μετατοπίζονται πιο κοντά στα κρίσιμα όργανα, τα οποία γειτνιάζουν με όγκους-στόχους.

Για την τεχνική δύο ισοκέντρων, οι προσομοιωμένες στροφές πραγματοποιήθηκαν γύρω από κάθε ισόκεντρο, προκειμένου να προσομοιωθούν συστηματικές αβεβαιότητες περιστροφής. Για αυτόν το σκοπό, το πλάνο αναφοράς δύο ισοκέντρων διαχωρίστηκε σε δύο υπο-πλάνα. Το πρώτο υπο-πλάνο περιλαμβάνει το πρώτο ισόκεντρο και τους ομαδοποιημένους όγκους-στόχους, που αντιστοιχούν στο συγκεκριμένο ισόκεντρο. Επίσης, το πρώτο υπο-πλάνο διατηρεί τις παραμέτρους πλάνου (γεωμετρία δεσμών, monitor units, κα.) ίδιες με το πλάνο αναφοράς, ενώ το δεύτερο υπο-πλάνο περιλαμβάνει το δεύτερο ισόκεντρο και τους υπόλοιπους όγκους-στόχους, που αντιστοιχούν σε αυτό. Η δόση επαναυπολογίστηκε για κάθε υπο-πλάνο και αθροίστηκαν οι αποκτηθείσες κατανομές δόσης από τα δύο υπο-πλάνα. Το αποτέλεσμα της αθροισμένης κατανομής αξιολογήθηκε και επαληθεύτηκε ότι ήταν πανομοιότυπο με την αντίστοιχη κατανομή δόσης αναφοράς του πλάνου δύο ισοκέντρων αναφοράς.

Η συμπερίληψη των υπο-πλάνων ήταν αναγκαία, προκειμένου να δημιουργηθούν και να εξαχθούν δύο ξεχωριστά DICOM RT αρχεία δόσης, με κάθε ένα από αυτά να ανταποκρίνεται σε διαφορετικό ισόκεντρο και ακολούθως να προσομοιωθούν τα σφάλματα περιστροφής με την ίδια διαδικασία, που προσομοιώθηκαν για την τεχνική ενός ισοκέντρου. Με αυτόν τον τρόπο, διάφοροι βαθμοί στροφής (προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής) εφαρμόστηκαν στην κατανομή δόσης του κάθε υπο-πλάνου, με τη βοήθεια της MATLAB ρουτίνας που περιγράφηκε παραπάνω και υπολογίστηκαν οι αντίστοιχες στραμμένες κατανομές δόσης. Στη συνέχεια, οι στραμμένες κατανομές δόσης των υπο-πλάνων αθροίστηκαν για να αποκτηθεί η συνολική κατανομή δόσης, για κάθε βαθμό στροφής. Ακολουθώντας τη συγκεκριμένη μεθοδολογία, συστηματικά σφάλματα περιστροφής προσομοιώνονται για κάθε διαδικασία τοποθέτησης του ασθενή, ξεχωριστά. Επιπλέον, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν οι χωρικές μετατοπίσεις των μεταστάσεων, που οφείλονται στα σφάλματα περιστροφής. Συνεπώς, τα ανύσματα θέσης των όγκων-στόχων, όπως ορίζονται βάσει του DICOM συστήματος συντεταγμένων, στράφηκαν με την μεθοδολογία που περιγράφηκε παραπάνω. Κατόπιν, η επαγόμενη χωρική μετατόπιση των θέσεων των

όγκων-στόχων υπολογίστηκε ως η 3D ευκλείδια απόσταση μεταξύ του κέντρου του όγκου-στόχου σε θέση αναφοράς και του κέντρου του όγκου-στόχου σε νέα θέση, ύστερα από εφαρμογή στροφής. Εφόσον το ισόκεντρο αποτελεί την αρχή κάθε άνυσματος θέσης και ταυτίζεται με το κέντρο των αξόνων, καθώς επίσης και με το κέντρο περιστροφής, μπορεί να θεωρηθεί ότι το μέτρο του άνυσματος θέσης κάθε όγκου-στόχου ισούται με την απόστασή του από το ισόκεντρο, στον 3D χώρο όπου ορίζονται οι όγκοι-στόχοι.

$$R_x(\theta) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta & -\sin\theta \\ 0 & \sin\theta & \cos\theta \end{pmatrix} \quad (7-1)$$

$$R_y(\theta) = \begin{pmatrix} \cos\theta & 0 & \sin\theta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\theta & 0 & \cos\theta \end{pmatrix} \quad (7-2)$$

$$R_z(\theta) = \begin{pmatrix} \cos\theta & -\sin\theta & 0 \\ \sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (7-3)$$

$$r_i = R_i \times r_{i,0} \quad (7-4)$$

$$d = |r_{i,0} - r_i| = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2} \quad (7-5)$$

όπου,

$R_i(\theta)$: 3x3 πίνακας στροφής, για στροφή κατά γωνία θ , γύρω από τον i άξονα, με τη γωνία στροφής θ να αντιπροσωπεύει τον βαθμό σφάλματος περιστροφής

$r_{i,0}$: αρχικό άνυσμα θέσης του κέντρου ενός όγκου-στόχου (μηδενικής προσομοιωμένης στροφής)

r_i : νέο άνυσμα θέσης του κέντρου ενός όγκου-στόχου, μετά από εφαρμογή στροφής γύρω από το ισόκεντρο και γύρω από έναν άξονα

d : 3D ευκλείδεια απόσταση, η οποία εκφράζει την χωρική μετατόπιση ενός όγκου-στόχου, η οποία υπολογίζεται με χρήση των (x,y,z) και (x_0,y_0,z_0) συντεταγμένων του νέου ανύσματος θέσης του όγκου-στόχου και του αρχικού ανύσματος αντίστοιχα.

7.2.4 Εργαλεία αξιολόγησης και σύγκρισης πλάνων

Οι κατανομές δόσης αναφοράς και οι στραμμένες κατανομές δόσης αναλύθηκαν και συγκρίθηκαν με τη βοήθεια ρουτίνων, που αναπτύχθηκαν σε περιβάλλον MATLAB και με τη βοήθεια του λογισμικού BrachyGuide (version 2.1.0), το οποίο είναι ένας απεικονιστής δεδομένων DICOM RT με βάση το MATLAB [111]. Το BrachyGuide έχει χρησιμοποιηθεί και επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες [112]–[114]. Κλινικοί δείκτες ποιότητας, όπως κριτήρια δόσης-όγκου για όγκους-στόχους και κρίσιμα όργανα, υπολογίστηκαν τόσο για τις κατανομές δόσης αναφοράς, όσο και για στραμμένες κατανομές δόσης. Τέτοια κριτήρια αποτελούν τα: D_{max} (μέγιστη δόση που λαμβάνει μία δομή) και κριτήρια της μορφής V_{xGy} (όγκος μίας δομής που λαμβάνει τουλάχιστον x Gy). Επίσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση των DVHs, για όλες τις δομές ενδιαφέροντος. Οι δείκτες PCI και PGI υπολογίστηκαν για όλες τις κατανομές δόσης και για τις δύο τεχνικές.

Ως πρώτο βήμα της συγκριτικής μελέτης, τα πλάνα αναφοράς ενός ισοκέντρου συγκρίθηκαν με τα πλάνα αναφοράς δύο ισοκέντρων (σύγκριση μεταξύ πλάνων μηδενικής εισαγόμενης περιστροφής) και χρησιμοποιήθηκαν οι προαναφερόμενοι δείκτες ποιότητας του πλάνου. Επίσης υπολογίστηκαν οι χωρικές μετατοπίσεις των όγκων-στόχων, για κάθε εισαγόμενο βαθμό περιστροφής, για όλους τους όγκους-στόχους και για τις δύο τεχνικές. Προκειμένου να διερευνηθεί η δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής στις δομές των πλάνων, οι στραμμένες κατανομές δόσης αξιολογήθηκαν συγκριτικά με τις κατανομές δόσης αναφοράς για κάθε ασθενή.

7.3 Αποτελέσματα

7.3.1 Σύγκριση πλάνων αναφοράς

Τα πλάνα αναφοράς για τις δύο τεχνικές, τα οποία ανταποκρίνονται σε μηδενικά εισαγόμενα σφάλματα περιστροφής, βρέθηκαν κλινικά αποδεκτά και όμοια με τυπικά VMAT πλάνα, που εφαρμόζονται στην SRS κλινική πράξη. Ο δείκτης κάλυψης ήταν επαρκώς υψηλός ($V_{20Gy} > 95\%$) για όλα τα πλάνα αναφοράς, σύμφωνα με τις προτεραιότητες που δόθηκαν κατά τον σχεδιασμό (στάδιο βελτιστοποίησης) και τη στρατηγική που ακολουθήθηκε. Ωστόσο, για τη πλειοψηφία των όγκων-στόχων, ο δείκτης V_{20Gy} ήταν υψηλότερος για την τεχνική δύο ισοκέντρων. Παρομοίως, οι τιμές των δεικτών PCI και PGI ανήκαν σε εύρη 0.62 - 0.84 και 4.14 - 6.49 αντίστοιχα, για όλα τα πλάνα αναφοράς ενός ισοκέντρου, ενώ για τα πλάνα αναφοράς δύο ισοκέντρων, οι PCI και PGI έλαβαν ελαφρώς καλύτερες τιμές, οι οποίες ανήκαν σε εύρη 0.63 - 0.86 και 3.65 - 5.78 αντίστοιχα. Οι όγκοι-στόχοι που ήταν πιο απομακρυσμένοι από το ισοκέντρο σχετίστηκαν με τις χαμηλότερες τιμές PCI, δηλαδή με τις λιγότερο καλές αποκτηθείσες τιμές.

Όρια δόσης-όγκου των κρίσιμων οργάνων υπολογίστηκαν και βρέθηκαν σε συμφωνία με τα κριτήρια που ορίστηκαν στο στάδιο της βελτιστοποίησης, για την εξασφάλιση υψηλής ποιότητας πλάνου, παρόλο που σε μερικές περιπτώσεις αποτέλεσε πρόκληση η επίτευξη των επιθυμητών στόχων για κρίσιμα όργανα, τα οποία εντοπίζονταν κοντά σε όγκους-στόχους (όπως φαίνεται στην Εικόνα 7-1). Συνεπώς, οι τιμές D_{max} έλαβαν οριακά αποδεκτές τιμές (τιμές κοντινές ή ίσες με τιμές ορίων του Πίνακα 7.2) για κρίσιμα όργανα, όπως το εγκεφαλικό στέλεχος, τα οπτικά νεύρα, το οπτικό χίασμα και οι φακοί.

Όσον αφορά, το εγκεφαλικό παρέγχυμα, οι τιμές V_{7Gy} είναι στο εύρος των 3.5% - 6.0% για την τεχνική ενός ισοκέντρου, ενώ το αντίστοιχο εύρος για την τεχνική δύο ισοκέντρων είναι 3.4% - 4.9% και αφορά σε χαμηλότερες τιμές. Ομοίως, οι τιμές V_{12Gy} και V_{13Gy} , για το παρέγχυμα, ήταν ελαφρώς βελτιωμένες για τα πλάνα δύο ισοκέντρων. Η παρατηρούμενη βελτίωση των δεικτών για το εγκεφαλικό παρέγχυμα εν μέρει οφείλεται στο γεγονός ότι όταν χρησιμοποιούνται δύο ισοκέντρα, τα φύλλα ανοίγουν σε μικρότερη περιοχή, ομαδοποιημένων κοντινών όγκων-στόχων. Ως εκ τούτου, όταν γίνεται διαμοιρασμός φύλλων μεταξύ όγκων-στόχων (island blocking effect), η περιοχή μεταξύ αυτών, η οποία δεν μπλοκάρεται από φύλλα και εκτίθεται σε περιττή ακτινοβολία είναι πιο περιορισμένη

συγκριτικά με την περίπτωση που χρησιμοποιείται ένα ισόκεντρο και ο διαμοιρασμός μπορεί να συμβεί μεταξύ μακρυνών στόχων, το οποίο θα είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη περιοχή μεταξύ αυτών να μην μπλοκάρεται από φύλλα και να εκτίθεται σε περιττή ακτινοβολία. Λόγω της πληθώρας πληροφοριών των υπολογισμένων δεικτών, από το δείγμα των πέντε ασθενών επιλέγεται να παρουσιαστεί ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα (ασθενής #5) για τους δείκτες αξιολόγησης, τόσο για τους όγκους-στόχους, όσο και για τα κρίσιμα όργανα, για τις δύο τεχνικές σχεδιασμού (Πίνακας 7.3).

Σημειώνεται ότι οι δύο τεχνικές, που χρησιμοποιούν διαφορετικό αριθμό ισοκέντρων, συνδέονται και με σημαντικά διαφορετικούς χρόνους ακτινοβολήσης (beam-on times), όπως αναμένεται. Στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται δύο ισόκεντρα, τα monitor units αυξάνονται σχεδόν 1.5 φορές, γεγονός που αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση του χρόνου θεραπείας με, κατά προσέγγιση, διπλασιασμό του χρόνου ακτινοβολίας.

Πίνακας 7.3 Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα (ασθενής #5) των DVH κριτηρίων υπολογισμένων για όγκους-στόχους (meta1, meta2, meta3, meta4) και κρίσιμα όργανα (χίασμα, οπτικά νεύρα, εγκεφαλικό στέλεχος, φακοί) για πλάνα αναφοράς (a) ενός ισοκέντρου και (b) δύο ισοκέντρων, για λόγους σύγκρισης.

Targets	V (cc)	V _{20Gy} (%)		PCI		GI	
		(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
meta1	2.538	96.63	98.91	0.62	0.67	5.40	4.64
meta2	2.213	99.35	99.70	0.62	0.64	5.74	4.91
meta3	2.497	98.38	99.96	0.77	0.79	4.97	4.18
meta4	3.668	98.75	99.11	0.77	0.86	4.76	3.95
OARs	V (cc)	V _{7Gy} (%)		V _{12Gy} (Gy)		V _{13Gy} (Gy)	
		(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
Brain	1510.6	5.96	4.86	27.58	18.29	20.13	14.31
	V (cc)	D _{max} (Gy)		D _{0.02cc} (Gy)			
		(a)	(b)	(a)	(b)		
Optic Chiasm	1.732	8.00	6.80	6.16	6.00		
R optic nerve	2.179	7.60	7.20	6.10	6.54		
L optic nerve	2.204	6.00	5.00	5.32	4.78		
Brainstem	27.913	14.80	14.20	12.80	11.63		
R lens	0.443	1.00	0.85	0.93	0.77		
L lens	0.437	0.92	0.75	0.82	0.68		

7.3.2 Προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής

7.3.2.1 Γεωμετρική επίδραση σε όγκους-στόχους

Λόγω των εφαρμοσμένων στροφών, οι επαγόμενες μετατοπίσεις των όγκων-στόχων υπολογίστηκαν για όλους τους όγκους-στόχους (18 συνολικά) της εργασίας. Τα αποτελέσματα των μετατοπίσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.4, όπου εμφανίζεται και η σύγκριση μεταξύ των δύο τεχνικών διαφορετικών ισοκέντρων. Όπως προαναφέρθηκε, η χρήση δύο ισοκέντρων οδήγησε στη μείωση των αποστάσεων μεταξύ όγκων-στόχων και ισοκέντρου. Συνεπώς, οι χωρικές μετατοπίσεις των όγκων-στόχων προκύπτουν μικρότερες για τεχνική δύο ισοκέντρων, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 7.4. Επίσης σε αυτήν την περίπτωση φαίνεται ότι η διάμεσος τιμή της μετατόπισης μειώνεται τουλάχιστον κατά 50%, συγκριτικά με την περίπτωση του ενός ισοκέντρου. Ωστόσο, χωρικές μετατοπίσεις >1 mm παρατηρούνται και για τις δύο τεχνικές, όταν σφάλματα περιστροφής $\geq 1^\circ$ επιδρούν σε όγκους-στόχους, σε αποστάσεις περίπου ίσες με 4 cm. Ως εκ τούτου, η γεωμετρική επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα, για μεγάλες αποστάσεις όγκου-στόχου από ισόκεντρο, ανεξαρτήτως της τεχνικής που εφαρμόζεται.

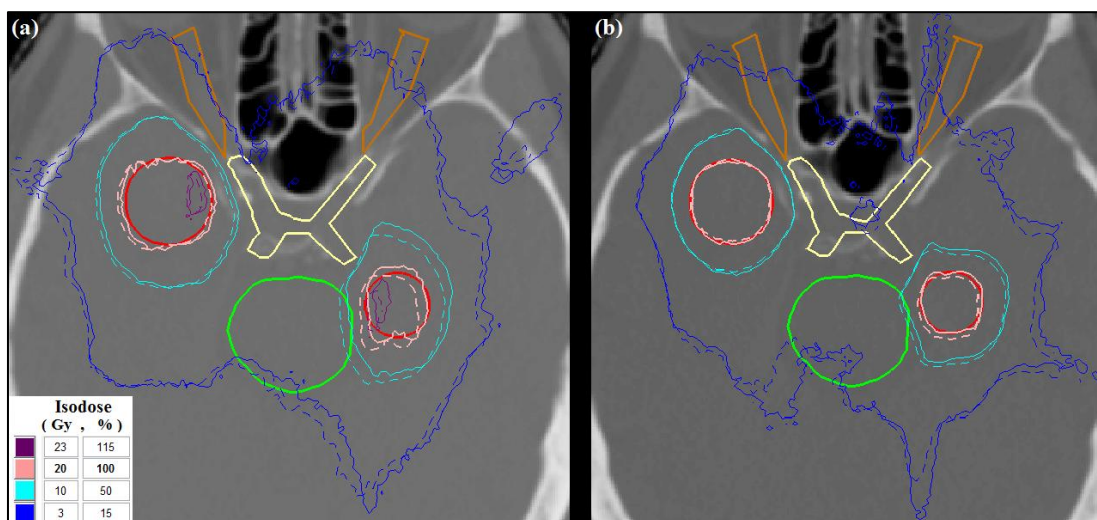
Πίνακας 7.4 Εύρος και διάμεσος των χωρικών μετατοπίσεων των όγκων-στόχων, οι οποίες προκαλούνται από προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής για πλάνα (a) ενός ισοκέντρου και (b) δύο ισοκέντρων.

	Range (mm)		Median (mm)	
	(a)	(b)	(a)	(b)
single axis rotations				
$\pm 0.5^\circ$	0.06 – 0.55	0.00 – 0.35	0.32	0.21
$\pm 1^\circ$	0.08 – 1.10	0.00 – 0.70	0.64	0.42
$\pm 2^\circ$	0.16 – 2.20	0.00 – 1.38	1.27	0.84
three axes rotations				
$\pm 0.5^\circ$	0.21 – 0.92	0.00 – 0.61	0.65	0.37
$\pm 1^\circ$	0.42 – 1.83	0.00 – 1.23	1.28	0.73
$\pm 2^\circ$	0.84 – 3.66	0.00 – 2.46	2.57	1.46

7.3.2.2 Δοσιμετρική επίδραση σε όγκους-στόχους

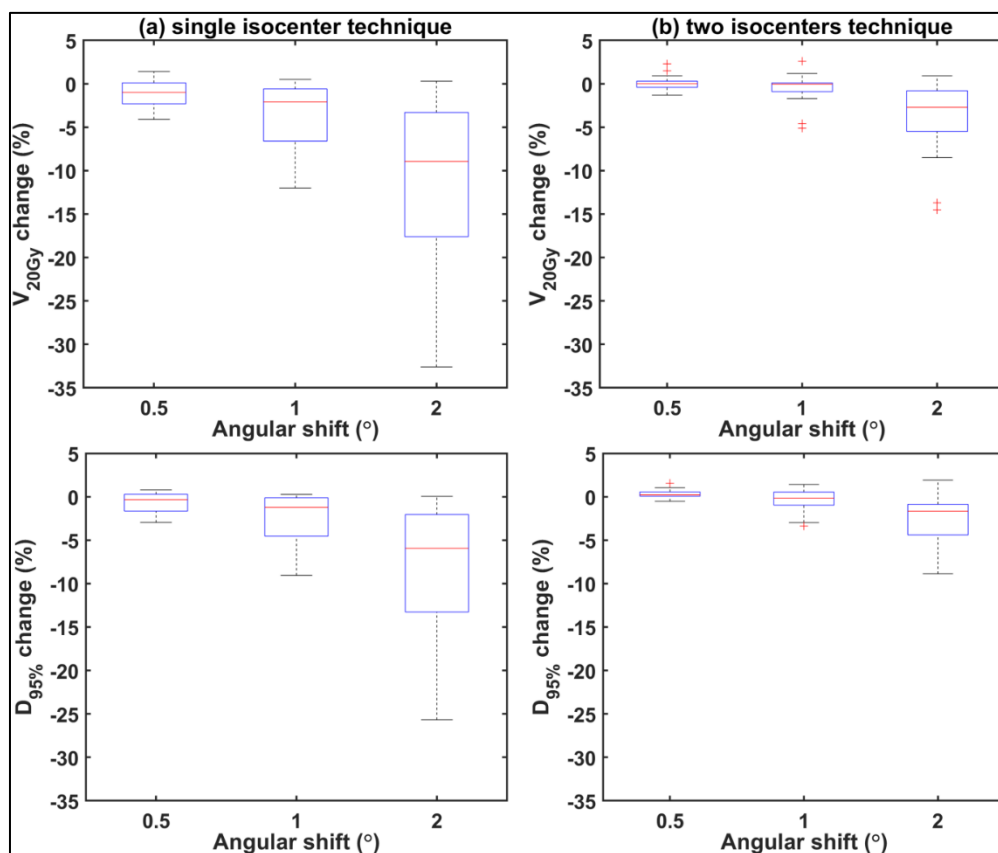
Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται σε εικόνες μόνο τα αποτελέσματα στροφών γύρω από όλους τους άξονες και όχι γύρω από έναν μεμονωμένο άξονα, καθώς οι στροφές γύρω από τρεις άξονες αποτελούν το πιο ρεαλιστικό κλινικό σενάριο, σύμφωνα με το οποίο διορθώσεις στροφής απαιτούνται συνήθως και στους τρεις άξονες και σπάνια μόνο σε έναν άξονα. Επίσης, τα αποτελέσματα στροφών γύρω από τους τρεις άξονες συσχετίζονται με την μέγιστη καταγεγραμμένη επίδραση στη δοσιμετρία των δομών και συμπεριλαμβάνονται σε όλες τις εικόνες, προκειμένου να φανούν οι μέγιστες παρατηρούμενες μεταβολές.

Η δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής σε κατανομές δόσης απεικονίζεται στην Εικόνα 7-4, για ένα τυπικό παράδειγμα (ασθενής #5), όπου φαίνεται ενδεικτικά η επίδραση της γωνίας 2° , όταν τα σφάλματα περιστροφής συμβαίνουν γύρω και από τους τρεις άξονες. Η έλλειψη της συμμόρφωσης δόσης λόγω περιστροφής, ως προς την ισοδοσική 20 Gy (θεραπευτικής συνταγογραφούμενης δόσης) είναι πιο εμφανής για την τεχνική ενός ισοκέντρου (Εικόνα 7-4, (a)).



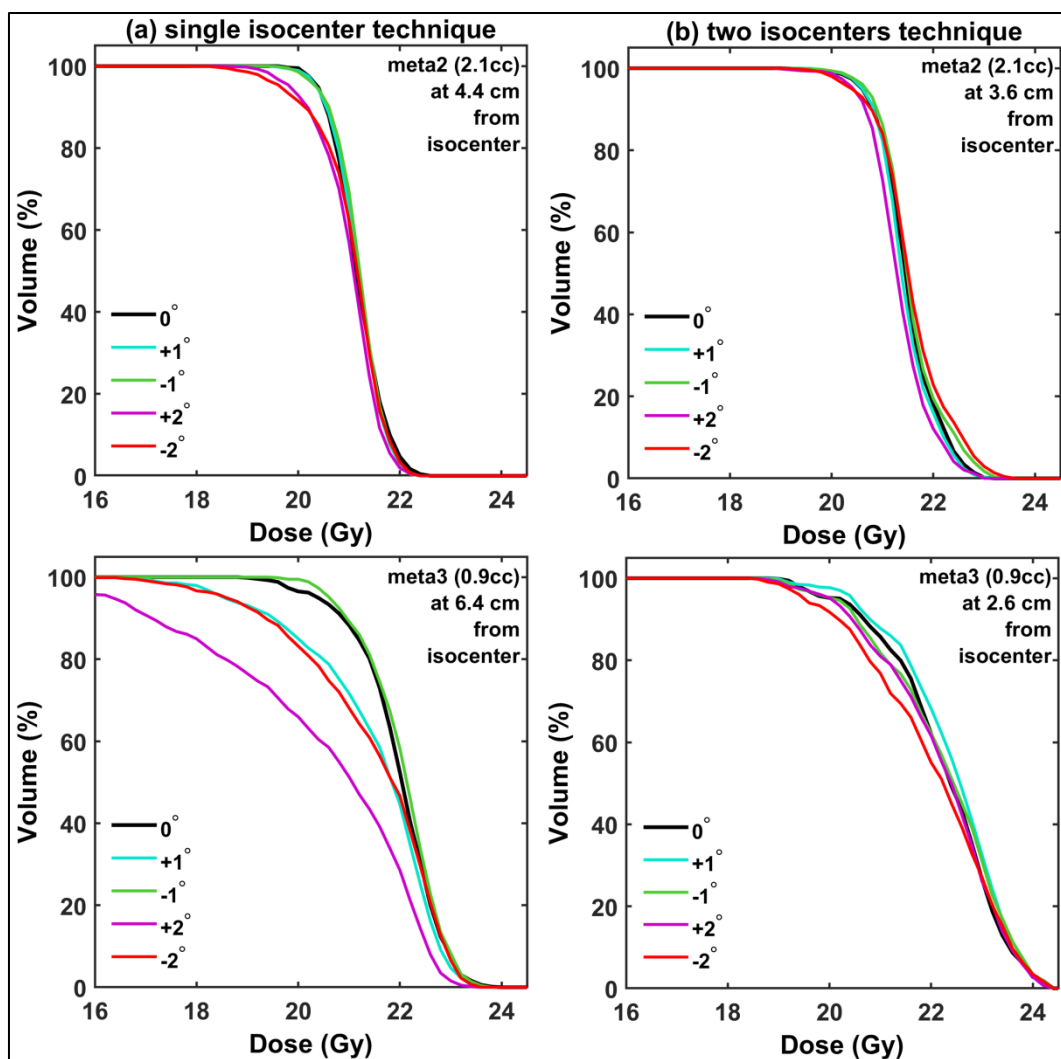
Εικόνα 7-4. Εγκάρσια τομή του ασθενή #5, με υπέρθεση ισοδοσικών καμπύλων για πλάνο (a) ενός ισοκέντρου, (b) δύο ισοκέντρων. Οι κατανομές δόσης αναφοράς αναπαρίστανται με ενιαίες γραμμές, ενώ οι στραμμένες κατανομές δόσης (κατά γωνία 2° , γύρω και από τους τρεις άξονες) αναπαρίστανται με διακεκομμένες γραμμές. Οι δομές που παρουσιάζονται είναι οι εξής: δύο όγκοι-στόχοι (κόκκινοι), εγκεφαλικό στέλεχος (πράσινο), οπτικό χίασμα (κίτρινο), οπτικά νεύρα (καφέ).

Η επίδραση των σφαλμάτων ποσοτικοποιείται και απεικονίζεται μέσω γραφημάτων τύπου θηκογράμματος (box-whisker plot), όπου εμφανίζονται οι μεταβολές του δείκτη κάλυψης (V_{20Gy}) και του δείκτη $D_{95\%}$, οφειλόμενες και για τους 18 όγκους-στόχους, σε σφάλματα περιστροφής βαθμών: 0.5° , 1° και 2° . Για πλάνα θεραπείας ενός ισοκέντρου (Εικόνα 7-5, (a)) παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις ασθενών εμφανής επιδείνωση ($> 5\%$) των V_{20Gy} και $D_{95\%}$, για στροφές γωνίας ίσης με 1° . Αντίστοιχες αποκλίσεις για πλάνα δύο ισοκέντρων, (Εικόνα 7-5 7-5, (b)) δεν υπερβαίνουν το 5%. Ακόμη και για μέγιστο βαθμό σφάλματος (2°) παρατηρείται μικρότερη επίδραση στους δείκτες της τεχνικής δύο ισοκέντρων. Παρόλα αυτά και για αυτήν την τεχνική διαπιστώνονται σημαντικές μεταβολές των V_{20Gy} και $D_{95\%}$ (της τάξης του 10%). Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην Εικόνα 7-5 χαρακτηρίζονται από αυξημένη διασπορά και δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.



Εικόνα 7-5. Θηκογράμματα (box - whisker plots) τα οποία συνοψίζουν τις μεταβολές των δεικτών V_{20Gy} (άνωτη σειρά) και $D_{95\%}$ (κάτωτη σειρά), οι οποίες προκαλούνται από προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής για τεχνικές (a) ενός ισοκέντρου και (b) δύο ισοκέντρων. Οι κόκκινες γραμμές αντιπροσωπεύουν την διάμεσο των δεδομένων, ενώ τα πλαίσια (boxes) έχουν εύρος από το πρώτο έως το τρίτο τεταρτημόριο. Τα ευθύγραμμα τμήματα (Whiskers) που εκτείνονται από τα μέσα των βάσεων των πλαισίων αναπαριστούν τα υπόλοιπα δεδομένα και εκτείνονται έως και 1.5 φορά του ενδοτεταρτημοριακού εύρους, είτε προς τα πάνω, είτε προς τα κάτω. Τα κόκκινα σύμβολα (σταυροί) εκφράζουν τα παράτυπα σημεία (outliers), δηλαδή τις ακραίες τιμές του συνόλου των δεδομένων.

Έγινε προσπάθεια συσχέτισης του παρατηρούμενου υπο-δοσιασμού των όγκων-στόχων με τα φυσικά χαρακτηριστικά τους και ειδικότερα με τον όγκο των στόχων και την απόστασή τους από το κοντινότερο ισόκεντρο. Αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα δίνονται στην Εικόνα 7-6, όπου παρουσιάζονται τα DVHs για έναν αρκετά μεγάλο όγκο-στόχο (2.1 cc) και για έναν μικρό (0.9 cc), οι οποίοι αφορούν στον ίδιο ασθενή, για πλάνα αναφοράς και προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής, γύρω από όλους τους άξονες. Ο μεγαλύτερος όγκος-στόχος χαρακτηρίζεται από μικρό υποδοσιασμό για πλάνα δύο ισοκέντρων, ενώ για πλάνα ενός ισοκέντρου ο υποδοσιασμός είναι πιο αυξημένος αλλά και πάλι περιορισμένος, ακόμα και για μεγάλες στροφές (2°).

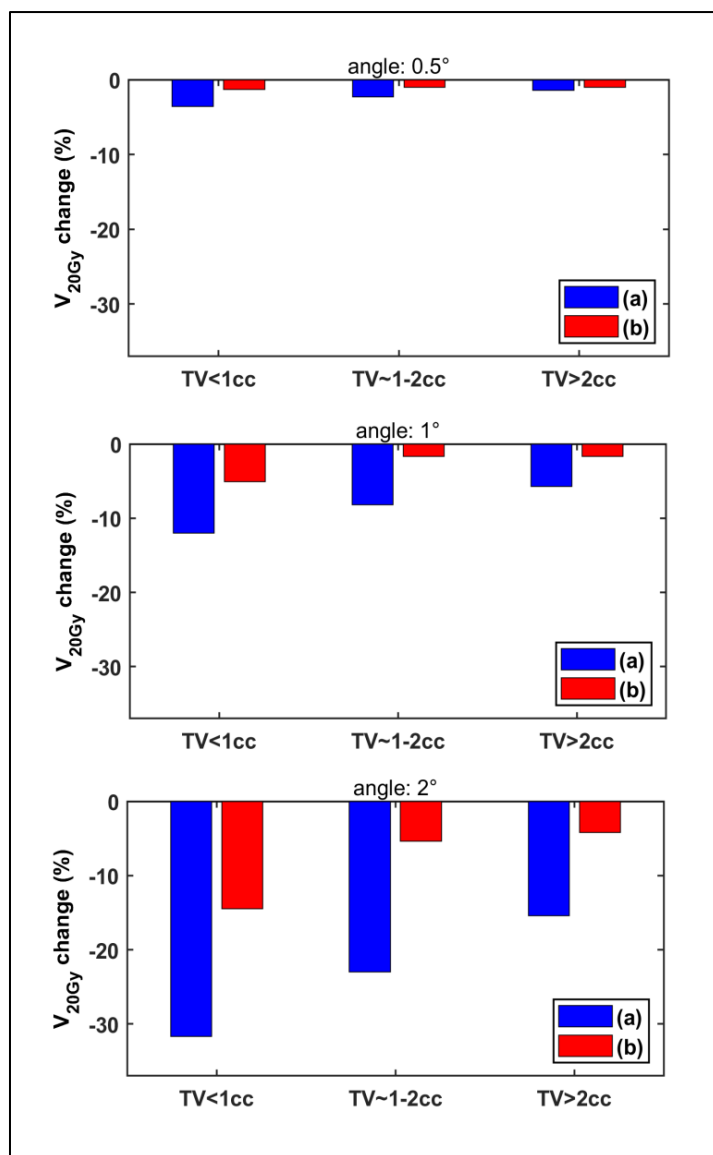


Εικόνα 7-6. Υπολογισμένα DVHs για δύο όγκους-στόχους (meta2, meta3) για τεχνικές (a) ενός ισοκέντρου και (b) δύο ισοκέντρων. Οι στροφές προσομοιώθηκαν γύρω από όλους τους άξονες.

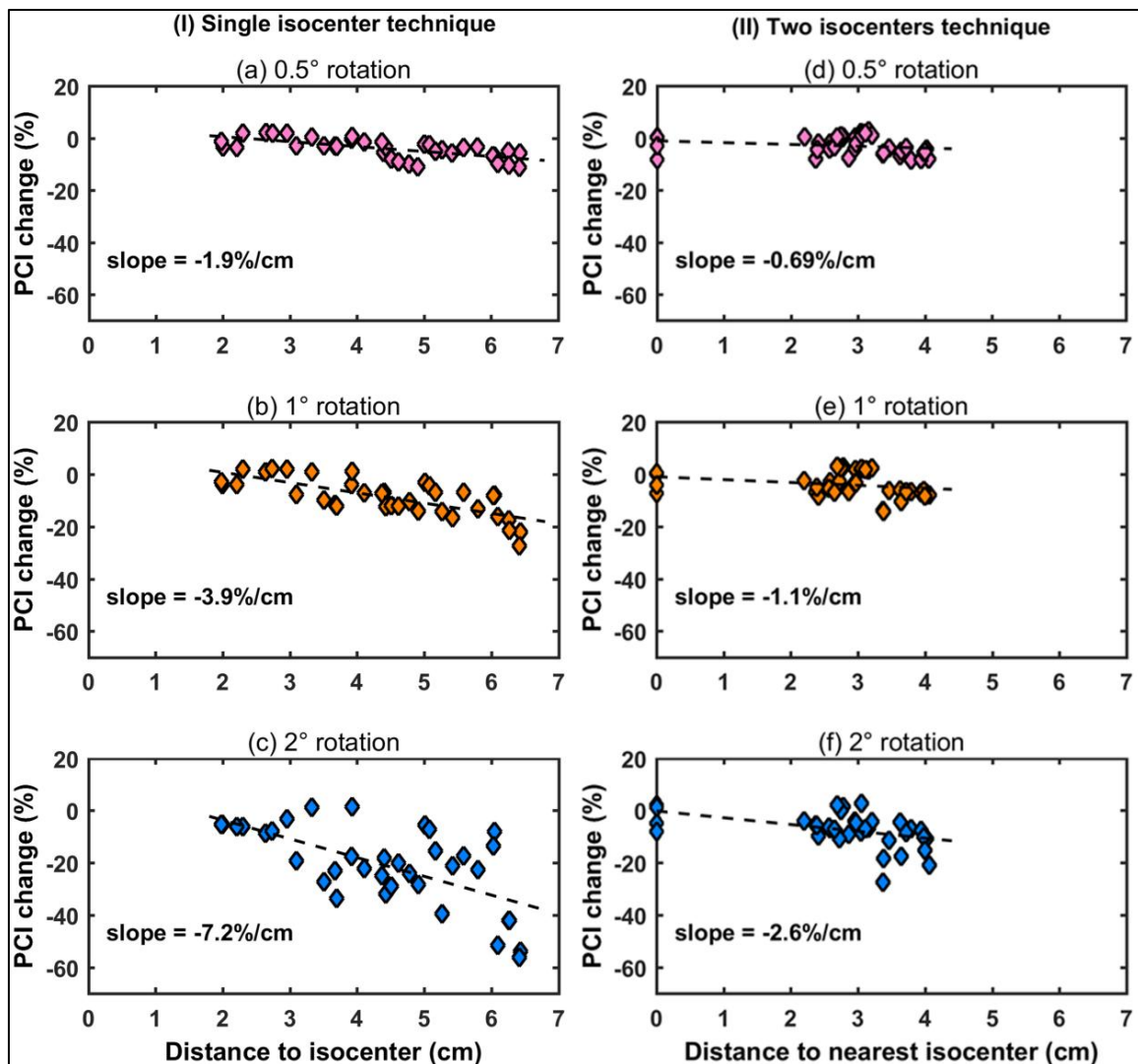
Παρόλο που οι αποστάσεις ισοκέντρου – όγκου-στόχου ήταν συγκρίσιμες (Εικόνα 7-6) για τις δύο τεχνικές ισοκέντρου, οι δοσιμετρικοί δείκτες ήταν πολύ ευαίσθητοι για μικρούς όγκους-στόχους. Παραδείγματος χάρη (Εικόνα 7-6), ο δείκτης V_{20Gy} του όγκου-στόχου meta3 μειώθηκε, λαμβάνοντας προσεγγιστικά την τιμή 62% για στροφή ίση με 2° για το πλάνο ενός ισοκέντρου. Ακόμη και για στροφή ίση με 1° , η αντίστοιχη τιμή του V_{20Gy} μειώθηκε αισθητά (84%). Όπως φαίνεται λοιπόν και στις δύο περιπτώσεις στροφών, ο δείκτης κάλυψης καθίσταται κλινικά μη αποδεκτός. Η επίδραση των στροφών στον ίδιο όγκο-στόχο είναι αμελητέα, για τεχνική με χρήση δύο ισοκέντρων και στροφές $\leq 1^\circ$.

Προκειμένου να αναδειχθεί καλύτερα ο ρόλος του μεγέθους του όγκου-στόχου στη μελέτη ομαδοποιήθηκαν όλοι οι όγκοι-στόχοι σύμφωνα με τον όγκο τους (< 1 cc, $1-2$ cc, > 2 cc) και η μέγιστη μεταβολή του δείκτη V_{20Gy} προσδιορίστηκε για κάθε ομάδα μεγέθους και για όλους τους βαθμούς προσομοιωμένων σφαλμάτων περιστροφής. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην Εικόνα 7-7. Η τεχνική δύο ισοκέντρων είναι λιγότερο ευαίσθητη σε σφάλματα περιστροφής, όπως επιβεβαιώνει και αυτή η εικόνα. Ωστόσο, για τους μικρότερους όγκους-στόχους, ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται δύο ισοκέντρα, ο δείκτης V_{20Gy} μειώνεται κατά 15% (για γωνία ίση με 2°), γεγονός το οποίο μπορεί να θεωρηθεί κλινικά μη αποδεκτό. Αντιθέτως, για μεγαλύτερους όγκους-στόχους (>2 cc), η μέγιστη ανιχνευόμενη μείωση του δείκτη κάλυψης περιορίστηκε στο 4% (Εικόνα 7-7). Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και για τους υπόλοιπους δείκτες των όγκων-στόχων.

Σε σφάλματα περιστροφής, η εξάρτηση της ευαισθησίας των όγκων-στόχων από την απόσταση από το ισοκέντρο, ποσοτικοποιείται στην Εικόνα 7-8. Οι καταγεγραμμένες μεταβολές του δείκτη PCI (ως προς τις τιμές του δείκτη για πλάνο αναφοράς) σχεδιάζονται συναρτήσει της απόστασης από το κοντινότερο ισοκέντρο, για τις δύο διαφορετικές τεχνικές. Σε κάθε γράφημα της εικόνας προστέθηκαν ευθείες γραμμικής τάσης. Ενδεικτικά, για το χειρότερο σενάριο σύμφωνα με το οποίο προσομοιώνεται σφάλμα 2° γύρω από όλους τους άξονες, οι δείκτης συμμόρφωσης PCI μειώνεται έως και 7.2 %/cm (Εικόνα 7-8, (c)). Οι κλίσεις των προσαρμοσμένων ευθειών είναι μεγαλύτερες, τουλάχιστον κατά 2.8 φορές (3.5 φορές, μέγιστη κλίση) για τα πλάνα ενός ισοκέντρου (Εικόνα 7-8, (a), (b), (c)), σε σχέση με τα πλάνα δύο ισοκέντρων (Εικόνα 7-8, (d), (e), (f)).



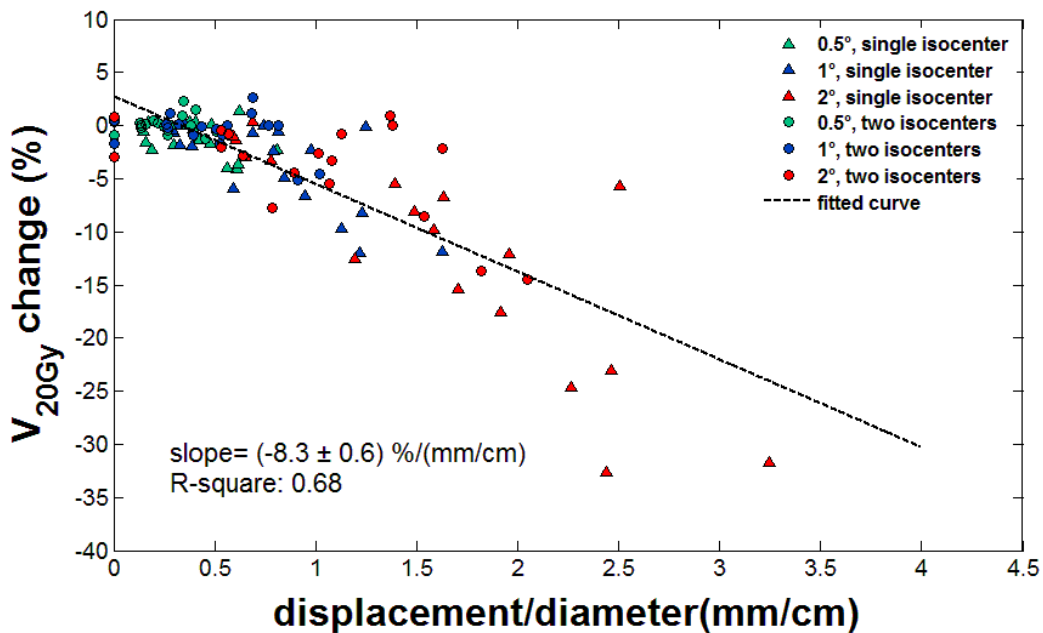
Εικόνα 7-7. Ραβδογράμματα των μέγιστων μεταβολών του δείκτη V_{20Gy} παρουσιάζονται για όλους (18) τους όγκους-στόχους, οι οποίοι ομαδοποιούνται σύμφωνα με τον όγκο τους (<1cc, 1-2cc, >2cc). Οι ράβδοι σε μπλε χρώμα σχετίζονται με τα αποτελέσματα για τεχνική (a) ενός ισοκέντρου, ενώ οι ράβδοι σε κόκκινο χρώμα σχετίζονται με τα αποτελέσματα για τεχνική (b) δύο ισοκέντρων. Οι στροφές προσομοιώθηκαν γύρω και από τους τρεις άξονες.



Εικόνα 7-8. Οι ποσοστιαίες μεταβολές του δείκτη PCI απεικονίζονται συναρτήσει της απόστασης του κάθε όγκου-στόχου από το ισόκεντρο, για όλους τους ασθενείς και τις μεταστάσεις, για όλους τους βαθμούς σφάλματος, που εφαρμόζεται γύρω από τους τρεις άξονες. Τα γραφήματα παρουσιάζονται για τις τεχνικές (a) ενός ισοκέντρου (αριστερά) και (b) δύο ισοκέντρων (δεξιά). Ευθείες γραμμικής τάσης προστέθηκαν σε κάθε γράφημα (διακεκομμένη μαύρη γραμμή), καθώς επίσης απεικονίζονται και οι υπολογισμένες κλίσεις των ευθειών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν παραπάνω (Εικόνα 7-6, Εικόνα 7-7, Εικόνα 7-8), το μέγεθος του όγκου-στόχου, καθώς επίσης και η απόσταση από το ισόκεντρο, είναι οι δύο κυρίαρχοι παράγοντες, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής στον υποδοσιασμό των όγκων-στόχων. Καθώς οι επαγόμενες χωρικές μετατοπίσεις των όγκων-στόχων (Πίνακας 7.4) αποτελούν την γεωμετρική επίδραση του συνδυασμού του σφάλματος περιστροφής και της δεδομένης απόστασης από το ισόκεντρο, ο λόγος της μετατόπισης ενός όγκου-στόχου προς την διάμετρό του μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για την συνεκτίμηση όλων των εμπλεκόμενων παραμέτρων. Ο λόγος της μετατόπισης λαμβάνει υπόψη την αυξημένη ανοχή των όγκων-στόχων μεγάλων διαστάσεων σε σφάλματα περιστροφής, όπως φαίνεται σε δύο εικόνες της εργασίας (Εικόνα 7-6, Εικόνα 7-7). Η Εικόνα 7-9 παρουσιάζει τις μεταβολές του δείκτη V_{20Gy} , συναρτήσει του λόγου της χωρικής μετατόπισης προς την διάμετρο του όγκου-στόχου, για όλους τους ασθενείς και τα σφάλματα περιστροφής. Όπως αναμενόταν, τα αποτελέσματα δεν εξαρτώνται από το αν χρησιμοποιούνται ένα ή δύο ισόκεντρα, καθώς αυτή η πληροφορία λαμβάνεται υπόψη από την παράμετρο της απόστασης, η οποία συμπεριλαμβάνεται στον αριθμητή του λόγου. Σε όλο το δείγμα των όγκων-στόχων ($R^2 = 0.68$) εφαρμόστηκε γραμμική προσαρμογή και προέκυψε κλίση ίση με $(-8.3 \pm 0.6) \%/(\text{mm/cm})$.



Εικόνα 7-9. Οι ποσοστιαίες μεταβολές του δείκτη V_{20Gy} απεικονίζονται συναρτήσει του λόγου της μετατόπισης του όγκου-στόχου προς την διάμετρό του, για όλους τους ασθενείς και τους όγκους-στόχους και στρωματοποιούνται ανάλογα με το βαθμό του σφάλματος περιστροφής (με διαφορετικό χρώμα του δείκτη) και ανάλογα με την τεχνική ισοκέντρου (με διαφορετικό σχήμα δείκτη). Οι στροφές προσομοιώθηκαν γύρω και από τους τρεις άξονες. Παρουσιάζεται και μία ευθεία (διακεκομμένη μαύρη γραμμή) γραμμικής παρεμβολής, με υπολογισμένη κλίση και R^2 .

Ο δείκτης χωρικής βάρμωσης της δόσης PGI δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τα προσομοιωμένα σφάλματα περιστροφής, είτε χρησιμοποιήθηκε ένα ισόκεντρο, είτε δύο ισόκεντρα. Οι ποσοστιαίες μεταβολές ήταν κατά μέσο όρο μικρότερες από 5%, για οποιοδήποτε βαθμό περιστροφής, γύρω από οποιοδήποτε άξονα.

7.3.2.3 Δοσιμετρική επίδραση σε κρίσιμα όργανα

Τα κρίσιμα όργανα, τα οποία εντοπίζονται κοντά σε όγκους-στόχους, παρουσίασαν είτε αυξημένες μέγιστες δόσεις, είτε μειωμένες, ανάλογα με το βαθμό, τον άξονα και την κατεύθυνση της εφαρμοσμένης περιστροφής, καθώς και ανάλογα με τη σχετική θέση των γειτονικών όγκων-στόχων. Παραδείγματος χάρη, στην Εικόνα 7-4 (a), μία στροφή ίση με 2° είχε ως αποτέλεσμα η ισοδοσική των 10 Gy να μετατοπιστεί εντός του εγκεφαλικού στελέχους, ενώ η ίδια ισοδοσική -σχετιζόμενη με άλλο όγκο-στόχο- απομακρύνθηκε από το οπτικό χίασμα. Ωστόσο, για την πλειοψηφία των ασθενών, των αξόνων και των γωνιών στροφής, οι τιμές του ορίου δόσης D_{max} και του ορίου δόσης-όγκου $D_{0.02cc}$ αυξήθηκαν πολύ, ενώ αντίστοιχες μειώσεις των τιμών συνέβησαν πιο σπάνια. Το πρόσημο, ο βαθμός και οι άξονες περιστροφής, οι οποίοι ευνόησαν την αποφυγή επιπρόσθετης ακτινοβόλησης των κρίσιμων οργάνων διέφεραν για τον κάθε ασθενή. Αυτό το αποτέλεσμα σχετίζεται κατεξοχήν με τον προσανατολισμό και τον άξονα σύνδεσης μεταξύ μίας δομής ενδιαφέροντος και του κοντινότερου όγκου-στόχου. Ο βαθμός επίδρασης συσχετίζεται επίσης και με την απόσταση από το κοντινότερο ισόκεντρο, πόρισμα το οποίο είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της δοσιμετρικής επίδρασης σε όγκους-στόχους.

Ο Πίνακας 7.5 παρουσιάζει τις % μεταβολές των ορίων δόσης και των ορίων δόσης-όγκου, οι οποίες εκτιμήθηκαν ως κλινικά σημαντικές και οφείλονται στα εφαρμοσμένα σφάλματα περιστροφής. Οι μεταβολές των ορίων που παρουσιάζονται υπολογίστηκαν ως προς τις αντίστοιχες τιμές των πλάνων αναφοράς και είναι ανεξάρτητες από τον άξονα ή το πρόσημο της περιστροφής. Εφόσον τα αποτελέσματα δεν αναμένεται να ακολουθούν την κανονική κατανομή Gauss, ο πίνακας παρουσιάζει μόνο τη διάμεσο τιμή και το εύρος των καταγεγραμμένων μεταβολών. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι για όλα τα κρίσιμα όργανα και τις γωνίες περιστροφής, οι προκλητές μέγιστες μεταβολές των ορίων και οι διάμεσοί τους χαρακτηρίζονται από θετικό πρόσημο. Ως εκ τούτου οι μεταβολές αντιστοιχίζονται σε μειωμένη αποφυγή ακτινοβόλησης των κρίσιμων οργάνων, γεγονός μη

επιθυμητό και ορισμένες φορές μη αποδεκτό. Επιπροσθέτως όλα τα κρίσιμα όργανα, εκτός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, βρέθηκαν ιδιαίτερα ευαίσθητα στα σφάλματα περιστροφής. Ενδεικτικά, η τιμή του $D_{0.02cc}$ που λαμβάνει το εγκεφαλικό στέλεχος μπορεί να αυξηθεί έως και 12.3% (διάμεσος 7.1%) για σφάλματα περιστροφής ίσα με 0.5° , για πλάνα ενός ισοκέντρου (Πίνακας 7.5). Οι αντίστοιχες τιμές του $D_{0.02cc}$ είναι εξαιρετικά μικρότερες, στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται δύο ισόκεντρα (3.9% και 1.1% αντίστοιχα).

Η πιο μεγάλη παρατηρούμενη μεταβολή ισούται με 63% για στροφή ίση με 2° και για χρήση ενός ισοκέντρου. Σε αυτή την περίπτωση, ακόμη και αν χρησιμοποιηθούν δύο ισόκεντρα, η δόση που λαμβάνει το εγκεφαλικό στέλεχος και πάλι υπερβαίνει την οριακή αποδεκτή τιμή (μεταβολή: 25.5%) και καθίσταται μη αποδεκτό. Παρόλα αυτά, για όλους τους ασθενείς και τα κρίσιμα όργανα, η δοσιμετρική επίδραση ήταν εν μέρει περιορισμένη στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκαν δύο ισόκεντρα (μέγιστη μεταβολή $<10\%$ ως προς το πλάνο αναφοράς, για σφάλματα περιστροφής $\leq 1^\circ$ γύρω από οποιοδήποτε άξονα).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-5, η αποφυγή ακτινοβόλησης των κρίσιμων οργάνων περιορίζεται σημαντικά εάν δεν ληφθούν υπόψη τα σφάλματα περιστροφής. Η αυξημένη εναπόθεση δόσης στα κρίσιμα όργανα σε διάφορες περιπτώσεις ασθενών, οδήγησε σε υπερβάσεις των αρχικών ορίων δόσης (dose constraints) που θεωρήθηκαν κατά τον σχεδιασμό των πλάνων αναφοράς (Πίνακας 7.2). Ως εκ τούτου στραμμένα πλάνα, ακόμη και κατ' ελάχιστη γωνία (0.5°) θεωρήθηκαν κλινικά μη αποδεκτά σε ορισμένες περιπτώσεις. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι οι υπερβάσεις των ορίων δόσης συνέβησαν σε μικρότερη συχνότητα και σε μικρότερο βαθμό για πλάνα δύο ισοκέντρων και για όλες τις προσομοιωμένες γωνίες περιστροφής που μελετήθηκαν.

Πίνακας 7.5 Οι μέγιστες μεταβολές και οι διάμεσοι αυτών (ως προς τα πλάνα αναφοράς) για κλινικούς δείκτες δόσης-όγκου, για όλους τους ασθενείς και τα κρίσιμα όργανα και για στροφές γύρω από τους τρεις άξονες (xyz), ανεξαρτήτως του προσήμου της στροφής. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται για (a) τεχνική ενός ισοκέντρου και (b) τεχνική δύο ισοκέντρων, για λόγους σύγκρισης.

OAR	Metric	Magnitude of rotation (°)	Maximum change (%)		Median change (%)	
			(a)	(b)	(a)	(b)
Brainstem	D _{max}	0.5	10.8	5.1	5.3	3.5
		1	20.7	7.0	17.4	5.3
		2	47.2	17.9	32.1	10.7
	D _{0.02cc}	0.5	12.3	3.9	7.1	1.1
		1	28.9	10.1	14.5	2.4
		2	63.0	25.5	33.3	13.7
Optic Chiasm	D _{max}	0.5	13.2	10.8	6.3	0.0
		1	13.2	10.0	6.3	0.0
		2	55.0	28.6	10.4	6.1
	D _{0.02cc}	0.5	5.1	5.2	2.4	0.9
		1	11.9	8.9	5.7	1.9
		2	31.9	14.4	12.9	5.3
Optic Nerve	D _{max}	0.5	5.8	2.6	0.0	0.0
		1	25.7	5.9	2.6	0.0
		2	50.0	8.8	10.9	6.2
	D _{0.02cc}	0.5	4.7	3.3	1.6	1.7
		1	25.1	9.4	7.0	2.2
		2	51.1	9.9	13.2	8.9
Lens	D _{max}	0.5	2.5	0.2	0.0	0.0
		1	16.7	9.8	9.1	2.3
		2	33.3	20.0	13.0	13.0
	D _{0.02cc}	0.5	5.2	3.0	4.2	1.8
		1	22.4	9.8	11.1	3.3
		2	28.9	20.7	23.8	17.1
Brain parenchyma	V _{7Gy}	0.5	0.9	0.8	0.3	0.2
		1	0.9	0.8	0.7	0.3
		2	1.0	0.9	0.9	0.6
	V _{12Gy}	0.5	0.7	0.3	0.1	0.1
		1	1.1	0.4	0.4	0.2
		2	1.1	0.6	0.6	0.6
	V _{13Gy}	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0
		1	0.7	0.7	0.7	0.0
		2	1.0	0.7	0.7	0.1

7.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Συνολικά τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποδεικνύουν ότι ο βαθμός και ο προσανατολισμός των σφαλμάτων περιστροφής, καθώς επίσης και η απόσταση από το κοντινότερο ισόκεντρο, μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στην απόδοση των VMAT – SRS θεραπειών των πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων. Οι τεχνικές θεραπείας που εμπλέκουν ένα ισόκεντρο είναι πιο ευαίσθητες στη παρουσία σφαλμάτων περιστροφής όσον αφορά την κάλυψη δόσης των όγκων-στόχων και την αποφυγή ακτινοβολήσης κρίσιμων οργάνων.

Πιο συγκεκριμένα, σχετικές μελέτες έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα για τη δοσιμετρία των όγκων-στόχων [23], [35]–[37], [108]. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τα ευρήματα των Guckenberger et al., σφάλματα περιστροφής της τάξης $(1.7 \pm 0.8)^\circ$ ανιχνεύθηκαν και διορθώθηκαν με χρήση ρομποτικής τράπεζας θεραπείας έξι βαθμών ελευθερίας [36]. Η απεικόνιση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ανέδειξε γεωμετρικές αβεβαιότητες της τάξης (0.9 ± 0.6) mm, οι οποίες υποδηλώνουν σημαντική κίνηση του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (intra-fractional motion). Τα σφάλματα συσχετίστηκαν με μειωμένη κάλυψη ($>5\%$) του όγκου-στόχου για ποσοστό 14% των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Μία άλλη μελέτη, η οποία αναφέρεται σε αποστάσεις ισοκέντρου-στόχου έως και την τιμή 75 mm, ανέδειξε γεωμετρικές αβεβαιότητες λόγω μετακινήσεων του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έως και την τιμή 1.8 mm, ακόμη και όταν χρησιμοποιήθηκε ρομποτική τράπεζα θεραπείας [35]. Πρόσφατα, με την χρήση kV απεικόνισης φάνηκε ότι οι μετακινήσεις του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν σχετίζονται στατιστικά με την διάρκειά της και μπορεί να υπερβούν την τιμή 1.5 mm για πολλαπλές ενδοκρανιακές βλάβες, κατά την SRS θεραπεία [34].

Σε μία μελέτη προσομοίωσης, η οποία περιελάμβανε δύο μεταστάσεις ανά ασθενή και ένα ισόκεντρο θεραπείας, εισήχθησαν σφάλματα περιστροφής γύρω από όλους τους άξονες [23]. Για σφάλματα της τάξης 0.5° , οι τιμές των $D_{95\%}$ and $V_{95\%}$ βρέθηκαν $>95\%$, για όλους τους ασθενείς. Στη μελέτη των Briscoe et al. [108] διερευνήθηκε επίσης η περίπτωση θεραπείας δύο μεταστάσεων, με ένα ισόκεντρο. Η μειωμένη κάλυψη των όγκων-στόχων συσχετίστηκε με την αυξημένη απόστασή τους από το ισόκεντρο. Ωστόσο, μόνο ένας όγκος-στόχος εντοπιζόταν σε απόσταση μεγαλύτερη των 4 cm και η επίδραση δεν εξετάστηκε για περισσότερες ενδοκρανιακές βλάβες ανά ασθενή. Στη μελέτη των Stanhope et al. αναφέρθηκε ότι η βέλτιστη συμμόρφωση και χωρική βάρθρωση της δόσης επιτεύχθηκε για

βλάβες εντοπισμένες σε κοντινή απόσταση από το ισόκεντρο και η επίδραση ποσοτικοποιήθηκε ως προς την απόσταση από το ισόκεντρο, με και χωρίς τη χρήση έξι βαθμών ελευθερίας ρομποτική τράπεζα [37]. Η επίδραση ήταν πιο έντονη για μικρές βλάβες (<1cc).

Στη παρούσα εργασία, η επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων μελετήθηκε υπό το πρίσμα της σύγκρισης μεταξύ των μεθόδων σχεδιασμού με χρήση ενός και δύο ισοκέντρων. Οι διάμεσοι των επαγόμενων χωρικών μετατοπίσεων μειώθηκαν τουλάχιστον κατά 35% όταν εφαρμόστηκε η δεύτερη μέθοδος σχεδιασμού. Βάσει των αποτελεσμάτων των δεικτών V_{20Gy} και $D_{95\%}$ (Εικόνα 7-5, Εικόνα 7-7), φαίνεται ότι σφάλματα περιστροφής της τάξης 1° δεν είναι ανεκτά στη περίπτωση ενός ισοκέντρου, ειδικά για όγκους-στόχους οι οποίοι εντοπίζονται αρκετά εκατοστά (τυπικά $> \sim 4\text{cm}$) μακριά από το ισόκεντρο (Εικόνα 7-8). Αυτό το πόρισμα συμφωνεί με τις συστάσεις των Briscoe et al. [108]. Η χρήση και δεύτερου ισοκέντρου, οδηγεί σε μείωση των αποστάσεων των όγκων-στόχων ($< 4\text{cm}$) από το κοντινότερο ισόκεντρο και τα αντίστοιχα πλάνα θεραπείας φαίνεται πως είναι λιγότερο ευαίσθητα σε σφάλματα περιστροφής, με γωνίες της τάξης της 1° να παράγουν κλινικά αποδεκτές κατανομές δόσης. Οι μειωμένες αποστάσεις των στόχων από το κοντινότερο ισόκεντρο δύναται να συμβάλλουν στην μειωμένη χωρική μετατόπιση των όγκων-στόχων, εντούτοις οι όγκοι-στόχοι μικρότερων διαστάσεων παρέμειναν πολύ ευαίσθητοι στα σφάλματα περιστροφής (Εικόνα 7-7). Η δοσιμετρική επίδραση μπορεί να συσχετιστεί άμεσα με τον λόγο της χωρικής μετατόπισης του όγκου-στόχου προς την αντίστοιχη διάμετρό του, ποσότητα η οποία είναι ανεξάρτητη της τεχνικής ισοκέντρων που χρησιμοποιείται (Εικόνα 7-9).

Απ' όσο είναι γνωστό, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν αξιολογήσει την επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής στα κρίσιμα όργανα, για SRS θεραπείες πολλαπλών όγκων-στόχων. Οι Peng et al. προσομοίωσαν σφάλματα περιστροφής για κλασματοποιημένη SRS θεραπεία ενός όγκου-στόχου και κατέγραψαν υπέρβαση δόσεων ανοχής κρίσιμων οργάνων τα οποία γειτνιάζουν με τον όγκο-στόχο. Η μέγιστη αύξηση δόσης καταγράφηκε στο εγκεφαλικό στέλεχος, για στροφή ίση με 1° [109]. Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας (Πίνακας 7.5), τα όρια ανοχής των σφαλμάτων περιστροφής στις θεραπείες πολλαπλών μεταστάσεων με χρήση ενός ισοκέντρου είναι πιο αυστηρά, καθώς προέκυψαν πλάνα μερικών ασθενών, τα οποία μπορούν να χαρακτηριστούν κλινικά μη αποδεκτά, ακόμη και για μικρά σφάλματα περιστροφής, όπως η 0.5° . Εάν χρησιμοποιηθούν δύο ισόκεντρα, η αύξηση της δόσης των κρίσιμων οργάνων, λόγω των σφαλμάτων περιστροφής μειώνεται

σημαντικά (Πίνακας 7.5), αλλά και πάλι παράγονται πλάνα τα οποία μπορούν να θεωρηθούν μη αποδεκτά, ωστόσο πιο σπάνια. Συνεπώς, εάν τα κρίσιμα όργανα εντοπίζονται κοντά σε όγκους-στόχους, αυτές οι παρατηρήσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν χρησιμοποιείται η τεχνική SRS - VMAT ενός ή δύο ισοκέντρων για τη θεραπεία πολλαπλών βλαβών, ειδικά όταν η ρομποτική τράπεζα (6 DOF) δεν είναι διαθέσιμη.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η κάλυψη της δόσης των όγκων-στόχων σε SRS - VMAT θεραπείες πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, διάφορες μελέτες έχουν προτείνει είτε την εφαρμογή επιπέδων ανοχής (tolerance levels) για τις γεωμετρικές αβεβαιότητες, λόγω περιστροφής ή εναλλακτικά, την εισαγωγή περιθωρίων (safety margins) γύρω από τους όγκους-στόχους κατά τον σχεδιασμό του πλάνου [35]–[37], [108]. Ειδικότερα, οι Briscoe et al. καθιέρωσαν ένα όριο της τάξης του 0.5° [108]. Οι Stanhope et al. πρότειναν ένα περιθώριο ίσο με 0.35 mm ανά εκατοστό απόστασης από το ισόκεντρο, για την περίπτωση που μία ρομποτική τράπεζα δεν είναι διαθέσιμη για διορθώσεις σφαλμάτων περιστροφής [37]. Εάν τα σφάλματα περιστροφής ανιχνεύονται και διορθώνονται, το περιθώριο μπορεί να περιοριστεί στην τιμή 0.1 mm/cm [37]. Μία άλλη μελέτη συνέστησε την εφαρμογή περιθωρίου ίσο με 2 mm για την διασφάλιση της υψηλής κάλυψης δόσης του όγκου-στόχου [115]. Όσον αφορά την κίνηση του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (intra-fractional motion), προτάθηκε ένα περιθώριο ίσιο με 1 mm [36].

Ωστόσο, καμία από αυτές τις συστάσεις δεν λαμβάνει υπόψη την αποφυγή ακτινοβολήσης των κρίσιμων οργάνων. Παραδείγματος χάρη, τα περιθώρια μερικών χιλιοστών επιφέρουν αύξηση της δόσης στο υγιές εγκεφαλικό παρέγχυμα και συνεπώς αυξάνεται ο κίνδυνος ακτινοπροκλητής νέκρωσης του εγκεφάλου [116]–[118]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, τα επίπεδα ανοχής των σφαλμάτων περιστροφής, είναι πιο αυστηρά όταν λαμβάνεται υπόψη η επίδραση στα κρίσιμα όργανα (π.χ. μέγιστη δόση στο εγκεφαλικό στέλεχος, Πίνακας 7.5), συγκριτικά με την περίπτωση στην οποία λαμβάνεται υπόψη μόνο η κάλυψη των όγκων-στόχων. Η μείωση των αποστάσεων μεταξύ όγκου-στόχου και ισοκέντρου (μέσω προσθήκης περισσότερων ισοκέντρων) φαίνεται να αμβλύνει την επαγόμενη δοσιμετρική επίδραση και προτείνεται ως εναλλακτική λύση ή συμπληρωματική λύση στην εισαγωγή περιθωρίων.

Στη παρούσα εργασία υπήρξαν ορισμένοι περιορισμοί οι οποίοι περιγράφονται άμεσα. Τα πλάνα αναφοράς ενός και δύο ισοκέντρων ήταν παρόμοια και κλινικά αποδεκτά αλλά όχι πανομοιότυπα ως προς την ποιότητα. Χρησιμοποιώντας ένα δεύτερο ισόκεντρο παρήχθησαν

πλάνα τα οποία ήταν συστηματικά ελαφρώς καλύτερα, όπως αναμένεται [24]. Παρόλο που αυτή η προσέγγιση επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών, το δοσιμετρικό πλεονέκτημα της χρήσης δύο ισοκέντρων για την αντιστάθμιση της επίδρασης των σφαλμάτων περιστροφής θα ήταν περισσότερο εμφανές και σαφές εάν τα πλάνα αναφοράς ήταν πανομοιότυπα. Επιπλέον, οι στραμμένες κατανομές δόσης αποκτήθηκαν μέσω εφαρμογής στροφής στις αντίστοιχες κατανομές δόσης αναφοράς. Αντίθετα, ο επαναυπολογισμός της δόσης εντός στραμμένων γεωμετριών των ασθενών θα οδηγούσε σε κατανομές δόσης μεγαλύτερης ακρίβειας, ωστόσο μία τέτοια προσέγγιση θα απαιτούσε υψηλό υπολογιστικό χρόνο και προσπάθεια. Παρόλα αυτά, μικρές γωνίες στροφής αναμένεται να μην προκαλούν σημαντική μεταβολή στο βάθος εντοπισμού ενός όγκου-στόχου ως προς την πορεία της δέσμης, ειδικά για περιπτώσεις όπου η εξωτερική επιφάνεια του ασθενή μεταβάλλεται ελάχιστα και ομαλά (πχ: κεφάλι ασθενούς). Ως εκ τούτου η δοσιμετρική επίδραση, για μια τέτοια προσέγγιση, μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα και μία τέτοια διαπίστωση επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Roper et al.[23].

Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι τα αποτελέσματα συνδέονται άρρηκτα με τις δοθείσες χωρικές κατανομές και με τα συγκεκριμένα μεγέθη και σχήματα των όγκων-στόχων της ανάλυσης. Δεν πραγματοποιήθηκε διερεύνηση για μεγαλύτερους όγκους-στόχους (>4cc) και διαφορετικού σχήματος, οι οποίοι θα παρουσίαζαν επίσης κλινικό ενδιαφέρον, καθώς έχει αναφερθεί στη μελέτη των Peng et al. ότι η επαγόμενη δοσιμετρική επίδραση μεταβάλλεται αναλόγως, για ενδοκρανιακές βλάβες μεγαλύτερων μεγεθών και για σχήματα όγκων τα οποία είναι ελλειπτικά αντί για σφαιρικά, για συμβατικά κλασματοποιημένες θεραπείες. Η μέγιστη απόσταση μεταξύ ισοκέντρου και όγκου-στόχου που συμπεριλήφθηκε στη παρούσα εργασία ήταν 6.5 cm. Ωστόσο, παρατηρούνται και μεγαλύτερες αποστάσεις (> 10 cm) κατά τον σχεδιασμό SRS πλάνου, με χρήση ενός ισοκέντρου, όπως αναφέρουν μερικές μελέτες [23], [37]. Επιπροσθέτως, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν έως και τέσσερις όγκοι-στόχοι ανά ασθενή, παρά το γεγονός ότι το πλήθος των βλαβών που θεωρούνται θεραπεύσιμες για SRS έχει αυξηθεί πρόσφατα [119], [120]. Η θεώρηση μεγαλύτερου πλήθους μεταστάσεων ανά ασθενή θα οδηγούσε σε αυξημένες αποστάσεις όγκων-στόχων από ισόκεντρο και τα επίπεδα ανοχής σε σφάλματα περιστροφής αναμένεται να ήταν πιο αυστηρά για τόσο απομακρυσμένους στόχους από το ισόκεντρο και για γειτνιάζοντα κρίσιμα όργανα. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν θα μπορούσαν να θεωρηθούν ενδεικτικά για περιστατικά παρόμοια με αυτά που μελετήθηκαν.

Η θεραπεία καθοδηγούμενη από απεικόνιση (IGRT) και η εφαρμογή ενός αυστηρού πρωτοκόλλου τοποθέτησης και ακινητοποίησης ασθενούς αποτελούν απαραίτητες διαδικασίες, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο σφάλμα τοποθέτησης για SRS - VMAT θεραπείες, ενός ισοκέντρου. Η μείωση των αποστάσεων (έως 4 cm) μεταξύ μεταστάσεων και ισοκέντρου μέσω προσθήκης περισσότερων ισοκέντρων, φαίνεται πως αποτελεί μία ασφαλή προσέγγιση σχεδιασμού θεραπείας, η οποία εν μέρει περιορίζει την επίδραση σε όγκους-στόχους και κρίσιμα όργανα, σε περιπτώσεις απουσίας ρομποτικής τράπεζας 6-DOF και για ασθενείς με τρεις ή περισσότερες μεταστάσεις και κρίσιμα όργανα, τα οποία γειτνιάζουν σε μεταστάσεις. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις και για συγκεκριμένους προσανατολισμούς των σφαλμάτων περιστροφής, παρήχθησαν πλάνα κλινικά μη αποδεκτά ακόμη και για τις μικρότερες γωνίες προσομοίωσης (0.5°). Παρά το γεγονός ότι ένα τέτοιο αποτέλεσμα είναι σπάνιο για πλάνα δύο ισοκέντρων, η αποφυγή ακτινοβολήσης των κρίσιμων οργάνων δεν είναι εγγυημένη. Η χρήση ρομποτικής τράπεζας 6-DOF θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει τα απαιτούμενα περιθώρια ή/και το πλήθος των ισοκέντρων, εν τούτοις οι μετακινήσεις του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει μία κλινική ανησυχία [33], [36], [37]. Η διερεύνηση των συνολικών χωρικών αβεβαιοτήτων και αντίστοιχων πρόσθετων περιθωρίων που απαιτούνται, θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο μίας μελλοντικής εργασίας, συμπεριλαμβάνοντας τις εμφανιζόμενες διαταραχές MR-απεικόνισης ως πηγή αβεβαιότητας, την ακρίβεια ευθυγράμμισης MR/CT εικόνων και αβεβαιότητες που οφείλονται στα μηχανικά μέρη της μονάδας χορήγησης δόσης [107], [121],[122], [123], [124].

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη προσομοίωσης εστίασε στα σφάλματα περιστροφής, τα οποία είτε προκύπτουν κατά την διαδικασία τοποθέτησης του ασθενή σε θέση θεραπείας, είτε κατά τη διάρκεια θεραπείας λόγω μετακίνησης του ασθενή. Τα σφάλματα περιστροφής μελετήθηκαν συγκεκριμένα για τη θεραπεία SRS – VMAT πολλαπλών ενδοκρανιακών βλαβών, υπό το πρίσμα συγκριτικής διερεύνησης μεταξύ των τεχνικών ενός και δύο ισοκέντρων. Λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη δοσιμετρία των όγκων-στόχων, γωνίες περιστροφής έως 1° παράγουν κλινικά αποδεκτές κατανομές δόσης όταν χρησιμοποιούνται δύο ισόκεντρα, ενώ για τεχνική η οποία χρησιμοποιεί ένα ισόκεντρο, οι γωνίες περιστροφής δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 0.5° . Μειώνοντας την απόσταση των όγκων-στόχων από το κοντινότερο ισόκεντρο σε έως και 4 cm (μέσω αύξησης του πλήθους των ισοκέντρων) φαίνεται να περιορίζεται εν μέρει ο σημαντικός υποδοσιασμός των όγκων-στόχων. Ωστόσο, οι μικροί όγκοι-στόχοι (ειδικά όσοι έχουν όγκο $< 1\text{cc}$) δύναται να παρουσιάζουν και πάλι

μεγάλη ευαισθησία στα σφάλματα περιστροφής. Σε κάθε περίπτωση, το μέγεθος του όγκου-στόχου και η απόστασή του από το ισόκεντρο αποτελούν δύο κυρίαρχους παράγοντες, οι οποίοι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής στον υποδοσιασμό των όγκων-στόχων. Ο υποδοσιασμός, όπως φάνηκε, σχετίζεται με τον λόγο της χωρικής μετατόπισης του όγκου-στόχου προς τη διάμετρο του όγκου-στόχου, ένας παράγοντας ο οποίος λαμβάνει υπόψη την αυξημένη ευαισθησία των μικρότερων όγκων-στόχων στα σφάλματα περιστροφής.

Επιπλέον, όταν η αποφυγή ακτινοβολήσης κρίσιμων οργάνων αποτελεί κλινική ανησυχία (π.χ. κρίσιμα όργανα τα οποία γειτνιάζουν με όγκους-στόχους), θα πρέπει να εφαρμόζονται πιο αυστηρά όρια αποδοχής για τα σφάλματα περιστροφής. Συγκεκριμένα, παρήχθησαν πλάνα τα οποία θα μπορούσαν να θεωρηθούν κλινικά μη αποδεκτά και για τις δύο τεχνικές θεραπείας, ακόμα και για τις μικρότερες προσομοιωμένες γωνίες περιστροφής (0.5°). Αυτό παρατηρήθηκε πιο σπάνια για τα πλάνα που περιλαμβάνουν δύο ισόκεντρα, καθώς η αύξηση δόσης εντός των κρίσιμων οργάνων ήταν μικρή συγκριτικά με τα πλάνα ενός ισόκεντρου.

8. Πειραματική επιβεβαίωση υπολογισμού δόσης πλάνων θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT, με χρήση ενός και δύο ισοκέντρων

8.1 Στόχος

Λόγω της πολυπαραμετρικής φύσης της προηγούμενης εργασίας κρίνεται κλινικά χρήσιμο να επιβεβαιωθεί πειραματικά η κατανομή δόσης, η οποία υπολογίζεται από το Monaco TPS, για τα πλάνα θεραπείας πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, που παράγονται με την τεχνική SRS - VMAT, με χρήση ενός ισοκέντρου και δύο ισοκέντρων. Στη συγκεκριμένη εργασία, τα πλάνα θεραπείας ενός και δύο ισοκέντρων παράγονται και τα δύο για προσομοιωμένο ασθενή που πάσχει από πέντε εγκεφαλικές μεταστάσεις διαφόρων μεγεθών, οι οποίες είναι κατανεμημένες διάχυτα εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η διαδικασία της πειραματικής επιβεβαίωσης περιλαμβάνει τη χρήση κατάλληλου ομοιώματος (για την προσομοίωση ασθενή πάσχοντος από εγκεφαλικές μεταστάσεις) και κατάλληλου δοσιμέτρου (EBT3 ραδιοχρωμικά φιλμ) για την μέτρηση της κατανομής της δόσης εντός του ομοιώματος, όταν εφαρμόζεται ένα πλάνο θεραπείας.

Τα σφάλματα περιστροφής εισάγονται στην μελέτη με τον εξής τρόπο: α) τα πλάνα θεραπείας ενός και δύο ισοκέντρων χορηγούνται στο ομοίωμα χωρίς την προήγηση διορθώσεων σφαλμάτων περιστροφής, κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος σε θέση ακτινοβολήσης (setup) β) τα πλάνα θεραπείας ενός και δύο ισοκέντρων χορηγούνται στο ομοίωμα, ύστερα από εφαρμογή 6D διορθώσεων μέσω ρομποτικής τράπεζας θεραπείας, δηλαδή τα πλάνα αυτά χορηγούνται με απουσία σφαλμάτων περιστροφής.

Έτσι λοιπόν, η πειραματική επιβεβαίωση παρουσιάζει έναν διπλό στόχο: την αξιολόγηση του υπολογισμού της δόσης του Monaco TPS για τα συγκεκριμένα πλάνα θεραπείας, αφενός χωρίς διορθώσεις των σφαλμάτων περιστροφής, κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος σε

θέση θεραπείας (setup) και αφετέρου με εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων περιστροφής, με τη βοήθεια ρομποτικής τράπεζας θεραπείας. Επιπροσθέτως, στην παρούσα μελέτη διερευνάται εάν επαληθεύονται τα πορίσματα της προηγούμενης εργασίας, σύμφωνα με τα οποία, η τεχνική δύο ισοκέντρων είναι λιγότερο ευαίσθητη σε σφάλματα περιστροφής, σε σύγκριση με την τεχνική ενός ισοκέντρου.

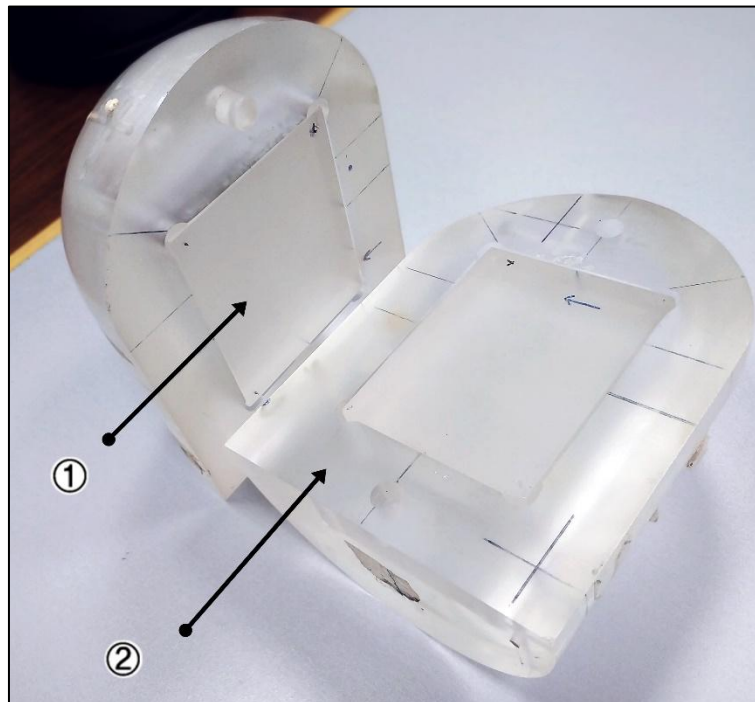
8.2 Υλικά και μέθοδοι

8.2.1 Αξονική σχεδιασμού ομοιώματος PMMA

Το πρώτο στάδιο της πειραματικής δοσιμετρίας αφορά στην επιλογή κατάλληλου ομοιώματος και στην διενέργεια αξονικής τομογραφίας για την λήψη της σειράς CT και την εισαγωγή της στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας για την επακόλουθη παραγωγή πλάνων θεραπείας. Συνήθως, ένα ομοίωμα κεφαλής για QA μετρήσεις αποτελείται από ομοιογενές υλικό και οι βασικοί τύποι του είναι: ομοίωμα νερού και ομοίωμα από πλάκες Plexiglas, των οποίων τα υλικά φέρουν ίδια πυκνότητα σε όλο τον όγκο τους. Οι δοσιμετρικές μετρήσεις και ο αντίστοιχος εξοπλισμός των διαδικασιών QA για IMRT θεραπεία περιγράφονται αναλυτικά στην αναφορά της ομάδας εργασίας της AAPM, υπ' αριθμό 120 [125].

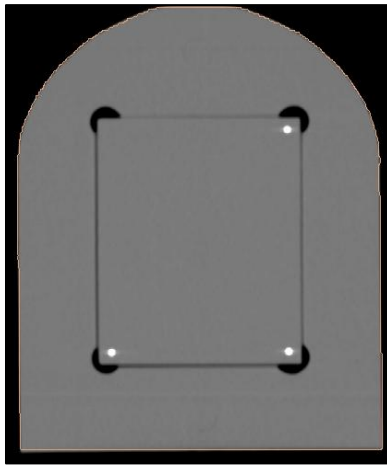
Στη παρούσα εργασία, το ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από υλικό Plexiglas (PMMA) και έχει ωοειδές σχήμα. Στο εσωτερικό του υπάρχει κατάλληλα διαμορφωμένη υποδοχή για τοποθέτηση τεσσάρων πλακών (slabs), επίσης κατασκευασμένων από Plexiglas, για τη τοποθέτηση και στήριξη του επιλεγμένου δοσιμέτρου (φιλμ). Το ομοίωμα παρουσιάζεται στην Εικόνα 8-1. Το εξωτερικό μέρος του ομοιώματος (Εικόνα 8-1,(1)) είναι αποσπώμενο προκειμένου να τοποθετούνται εντός αυτού οι τέσσερις πλάκες, ανά δύο σε κάθε αποσπώμενο κομμάτι του, καθώς επίσης και για να εξυπηρετείται η τοποθέτηση του δοσιμέτρου εντός αυτού, ανάμεσα σε δύο πλάκες επιλογής. Καθώς επιλέχθηκε η τοποθέτηση του φιλμ να γίνει ανάμεσα στις δύο κεντρικές πλάκες, όπως αυτές φαίνονται στην Εικόνα 8-1, κρίθηκε απαραίτητο να τοποθετηθούν τρία μικρά

μεταλλικά καρφιά στις τρεις άκρες της μίας από τις δύο κεντρικές πλάκες στήριξης του φιλμ, (Εικόνα 8-1, (1)), προκειμένου να καρφωθεί το φιλμ και η δεύτερη πλάκα στήριξης σε αυτά.

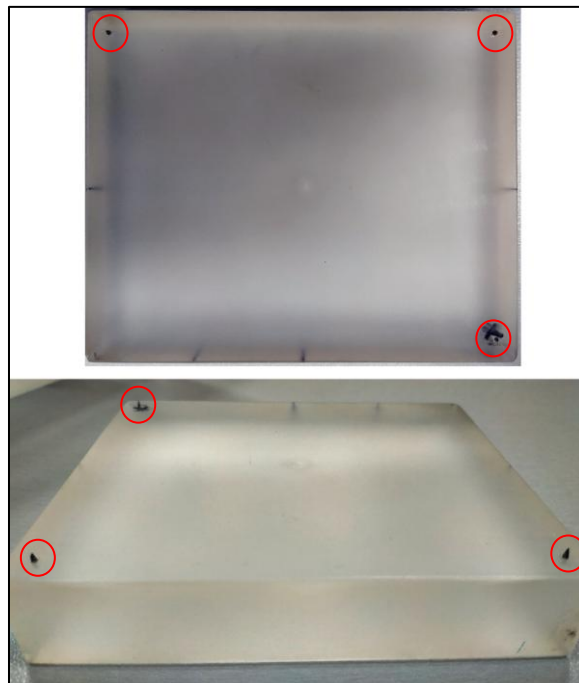


Εικόνα 8-1. Ομοίωμα PMMA αποτελούμενο από δύο μέρη: 1) τις πλάκες τοποθέτηση και στήριξης του φιλμ, οι οποίες αποτελούν το εσωτερικό μέρος του ομοιώματος και 2) το εξωτερικό μέρος του ομοιώματος το οποίο έχει ωοειδές σχήμα το οποίο περιλαμβάνει κατάλληλα διαμορφωμένη υποδοχή τοποθέτησης των πλακών.

Με την χρήση των μεταλλικών καρφιών επιτυγχάνονται δύο στόχοι: πρώτον, εξασφαλίζεται η μέγιστη δυνατή σταθερότητα κατά την τοποθέτηση του φιλμ και δεύτερον, τα τρία καρφιά του ομοιώματος όπως απεικονίζονται στην αξονική σχεδιασμού (Εικόνα 8-2) και οι αντίστοιχες οπές του φιλμ όπως απεικονίζονται στην εικόνα σάρωσης φιλμ (Εικόνα 8-7) εξυπηρετούν ως σημάδια (markers) για την ευθυγράμμιση των εικόνων (image registration). Χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί τρισδιάστατη ευθυγράμμιση των εικόνων, προκειμένου να συγκριθούν στη συνέχεια οι κατανομές, σημείο προς σημείο. Αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας της ευθυγράμμισης εικόνων δίνεται στην ενότητα **8.2.5**). Στην Εικόνα 8-3, φαίνονται τα καρφιά της μίας κεντρικής πλάκας στήριξης του φιλμ.



Εικόνα 8-2. Στεφανιαία τομή της CT σειράς του ομοιώματος, όπου αναδεικνύονται τα τρία σημάδια (markers) των μεταλλικών καρφιών (άσπροι κύκλοι) του ομοιώματος.



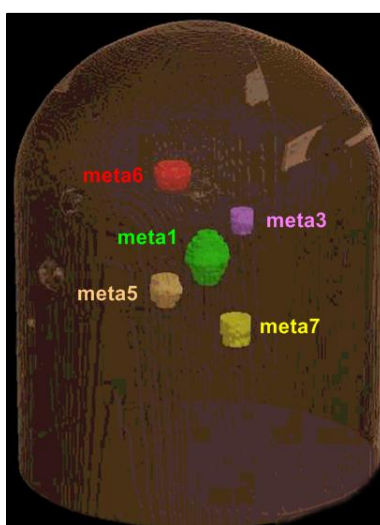
Εικόνα 8-3. Απεικόνιση της κεντρικής πλάκας του ομοιώματος, η οποία φέρει τρία καρφιά (εντός κόκκινων κύκλων,) ίδιου μεγέθους και σχήματος σε τρία από τα άκρα της για την εφαρμογή του φιλμ και της αντίστοιχης πλάκας η οποία φέρει τρεις οπές στα ίδια ακριανά σημεία.

8.2.2 Σχεδιασμός όγκων-στόχων & πλάνων θεραπείας

Αρχικά, έγινε φόρτωση της αξονικής σχεδιασμού του ομοιώματος στο Monaco TPS για τον σχεδιασμό των εγκεφαλικών μεταστάσεων (target contouring). Σχεδιάστηκαν συνολικά πέντε - περίπου σφαιρικοί - όγκοι-στόχοι διαφόρων μεγεθών, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν εγκεφαλικές μεταστάσεις. Οι όγκοι-στόχοι κατανεμήθηκαν διάχυτα στον όγκο του ομοιώματος (Εικόνα 8-4), προσομοιώνοντας μία τυπική περίπτωση πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων. Τα χαρακτηριστικά των όγκων-στόχων φαίνονται στον Πίνακα 8.1.

Πίνακας 8.1 Σύνοψη των χαρακτηριστικών των πέντε όγκων-στόχων προς μελέτη.

Target ID	Maximum Diameter (cm)	Target Volume (cc)
Meta1	1.9	4.00
Meta3	1.0	0.72
Meta5	1.4	1.50
Meta6	1.5	1.62
Meta7	1.3	1.60

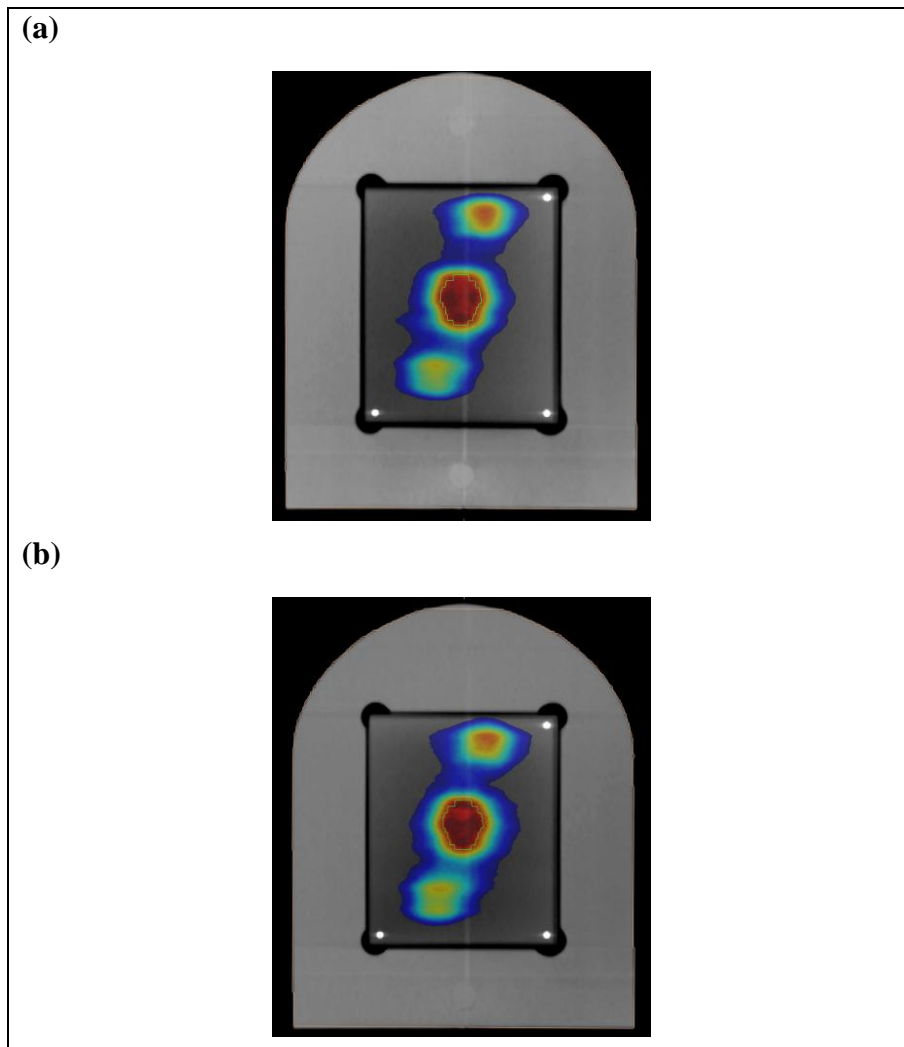


Εικόνα 8-4. Τρισδιάστατη απεικόνιση των πέντε όγκων-στόχων σχεδιασμένων στο Monaco TPS.

Στη συνέχεια, παρήχθησαν πλάνα θεραπείας ίδιων χαρακτηριστικών (τόξα, ενέργεια, αλγόριθμος υπολογισμού, κλπ) και κριτηρίων με τα πλάνα των προηγούμενων εργασιών. Τα χαρακτηριστικά των πλάνων διατηρούνται, καθώς διερευνάται η ίδια τεχνική θεραπείας (SRS-VMAT) και το ίδιο περιστατικό καρκίνου (εγκεφαλικές μεταστάσεις), ανεξάρτητα από τον αριθμό των ισοκέντρων που χρησιμοποιούνται. Στο πλάνο ενός ισοκέντρου, το ισοκέντρο ορίζεται ως το γεωμετρικό κέντρο όλων των όγκων-στόχων, για τον υπολογισμό της δόσης. Στο πλάνο δύο ισοκέντρων, τα ισοκέντρα τοποθετήθηκαν με τον ίδιο τρόπο που τοποθετήθηκαν και στην προηγούμενη εργασία. Πιο αναλυτικά, το πρώτο ισοκέντρο τοποθετήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο τριών όγκων-στόχων (meta1, meta5, meta7) και το δεύτερο ισοκέντρο τοποθετήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο των υπολοίπων δύο στόχων (meta3, meta6).

Επιλέγεται να δοθεί δόση ίση με 8 Gy σε όλους τους όγκους-στόχους και των δύο διαφορετικών πλάνων. Η επιλογή της δόσης έγινε με γνώμονα το εύρος της βαθμονόμησης, όπως προκύπτει από το πρωτόκολλο φιλμ δοσιμετρίας που ακολουθήθηκε (σχετική περιγραφή στην ενότητα **8.2.3**) και με το εύρος αυξημένης ευαισθησίας.

Οι υπολογισμένες τρισδιάστατες κατανομές δόσης πλάνων ενός και δύο ισοκέντρων (Εικόνα 8-5) εξήχθησαν από το Monaco σε μορφή DICOM-RT και εισήχθησαν στο MATLAB για περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση. Όπως φαίνεται και στην εικόνα, οι υψηλές δόσεις χρωματίζονται κόκκινες και οι μεσαίες/ μικρές δόσεις χρωματίζονται μπλε. Εκτός από οπτική εξέταση των ισοδοσικών καμπύλων, σε επόμενο στάδιο θα πραγματοποιηθούν και τρισδιάστατοι (3D) υπολογισμοί του Gamma Index, με εφαρμογή διαφόρων κριτηρίων αποδοχής (%/mm), όπου οι μετρημένες κατανομές δόσης, εντός του ομοιώματος με χρήση φιλμ, εξυπηρετούν ως σύνολο δεδομένων αναφοράς.



Εικόνα 8-5. Υπέρθυση της κατανομής δόσης υπολογισμένης στο Monaco TPS, στην αξονική σχεδιασμού (στεφανιαίο επίπεδο), στην ίδια τομή όπου αργότερα τοποθετήθηκαν τα φιλμ για την μέτρηση της δόσης, για τις περιπτώσεις: (a) πλάνου ενός ισοκέντρου και (b) πλάνου δύο ισοκέντρων.

8.2.3 Βαθμονόμηση των EBT3 φιλμ

Επιλέχθηκαν τα GAFchromic ραδιοχρωμικά φιλμ, EBT3 μοντέλου ως δοσίμετρα επιλογής. Η βαθμονόμηση των φιλμ είναι ίδια με τη βαθμονόμηση που εκτελέστηκε στη μελέτη των Makris et al. [126]. Αναλυτικότερα, όπως αναφέρεται και στη σχετική μελέτη, η βαθμονόμηση των φιλμ του συγκεκριμένου μοντέλου πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βαθμονόμησης Οργάνων Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών (EBOIA) της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ), το οποίο είναι ένα υποπρότυπο εργαστήριο [127], με χρήση δέσμης ακτινοβολίας παραγόμενης από ραδιενεργό ^{60}Co , μονάδας PICKER. Κόπηκαν

τμήματα φιλμ διαστάσεων $3 \times 3 \text{ cm}^2$ και ακτινοβολήθηκαν σε βάθος ίσο με 5 cm σε ομοίωμα πλακών (υλικού Solid Water), σε δόσεις στο νερό, εύρους 0.10 – 15 Gy.

Το κάθε κομμένο φιλμ σαρώθηκε πέντε φορές. Οι αποκτηθείσες εικόνες επεξεργάστηκαν με την βοήθεια του MATLAB (MathWorks, Natick, MA) και ειδικών ρουτίνων. Η κόκκινη, πράσινη και μπλε συνιστώσα της RGB εικόνας διαχωρίστηκαν. Το καθαρό σήμα, το οποίο ονομάζεται net Optical Density (netOD) καθορίστηκε για το κόκκινο κανάλι [$\text{netOD} = \log_{10}((I_{\text{unexp}})/(I_{\text{exp}}))$] και μία πολυωνυμική εξίσωση βαθμονόμησης, D_{fit} , χρησιμοποιήθηκε επίσης για το κόκκινο κανάλι [$D_{\text{fit}} = b \cdot \text{netOD} + c \cdot \text{netOD}^n$], όπου οι ποσότητες I_{unexp} και I_{exp} περιγράφουν τις εντάσεις φωτός του σαρωτή από τα φιλμ, που δεν έχουν εκτεθεί σε ραδιενεργό ακτινοβολία και από τα φιλμ που έχουν εκτεθεί σε ραδιενεργό ακτινοβολία αντιστοίχως; οι συντελεστές b, c και ο εκθέτης n αποτελούν τις παραμέτρους προσαρμογής (fitting parameters) [128]. Η διαχείριση του κάθε κομμένου φιλμ έγινε σύμφωνα με τις διαδικασίες, οι οποίες περιγράφονται από τον Das [129].

Τα φιλμ σαρώθηκαν στον σαρωτή EPSON Perfection V850 Pro flat-bed, σε λειτουργία transmission, απενεργοποιώντας τις επιλογές μέγιστου εύρους OD, φίλτρων και ενίσχυσης της εικόνας. Όλα τα βαθμονομημένα φιλμ έφεραν ετικέτες για την σαφή διάκρισή τους και σαρώθηκαν σε οριζόντιο προσανατολισμό (landscape), ως προς την βάση τοποθέτησης και σάρωσης των φιλμ, χρησιμοποιώντας μία γυάλινη επιφάνεια συμπίεσης [128], για σάρωση πριν από την έκθεση των φιλμ σε ακτινοβολία και για σάρωση, εντός 24 ωρών, μετά από την έκθεση των φιλμ σε ακτινοβολία. Οι εικόνες RGB που συλλέχθηκαν (48-bit) είχαν ανάλυση 150 dpi (μέγεθος pixel 0.169 mm) και αποθηκεύτηκαν σε μορφή TIFF. Πειραματικοί χάρτες δόσης υπολογίστηκαν με την χρήση της μεθόδου ενός καναλιού, όπως προτάθηκε από τους Devic et al. [95], [130]. Τα EBT3 φιλμ αναμένεται να μη παρουσιάζουν σχετική ενεργειακή εξάρτηση για ένα εύρος ποιότητων δέσμης φωτονίων και για ενέργειες άνω των 400 keV, έως την τάξη των MV [131].

8.2.4 Πειραματική επιβεβαίωση συστήματος Monaco

Τα δύο πλάνα θεραπείας που ετοιμάστηκαν, με χρήση ενός ισοκέντρου και δύο ισοκέντρων αντίστοιχα, επρόκειτο να χορηγηθούν στο ομοίωμα. Η εκτέλεση του πειράματος περιλαμβάνει συνολικά τέσσερεις ακτινοβολήσεις τεσσάρων τμημάτων φιλμ, τα οποία τοποθετούνται κάθε φορά ανάμεσα από τις δύο κεντρικές πλάκες ομοιώματος. Ο γραμμικός

επιταχυντής που χρησιμοποιήθηκε είναι ο Versa HD™, Elekta, ο οποίος συμπεριλαμβάνει ρομποτική τράπεζα θεραπείας HexaPOD™, με δυνατότητα διόρθωσης και των σφαλμάτων περιστροφής. Οι ακτινοβολήσεις που εκτελέστηκαν παρουσιάζονται αναλυτικά ως εξής:

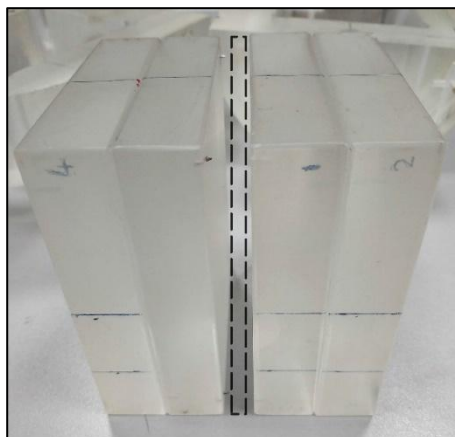
- **Πρώτη ακτινοβολήση:** χορήγηση πλάνου θεραπείας ενός ισοκέντρου, σε ομοίωμα που φέρει φιλμ (με ετικέτα film1), χωρίς διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος σε θέση ακτινοβολήσης.
- **Δεύτερη ακτινοβολήση:** χορήγηση πλάνου θεραπείας ενός ισοκέντρου, σε ομοίωμα που φέρει φιλμ (με ετικέτα film2), ύστερα από διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής, με τη βοήθεια ρομποτικής τράπεζας HexaPOD™ (Elekta) κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος σε θέση ακτινοβολήσης.
- **Τρίτη ακτινοβολήση:** χορήγηση πλάνου θεραπείας δύο ισοκέντρων, σε ομοίωμα που φέρει φιλμ (με ετικέτα film3), χωρίς διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος σε θέση ακτινοβολήσης.
- **Τέταρτη ακτινοβολήση:** χορήγηση πλάνου θεραπείας δύο ισοκέντρων, σε ομοίωμα που φέρει φιλμ (με ετικέτα film4), ύστερα από διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής, με τη βοήθεια ρομποτικής τράπεζας HexaPOD™ (Elekta) κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος σε θέση ακτινοβολήσης.

Σημειώνεται ότι για την τοποθέτηση του ομοιώματος σε θέση θεραπείας, για την κάθε διαφορετική ακτινοβολήση, ακολουθούνται όλα τα τυπικά βήματα τοποθέτησης όπως και στην κλινική πράξη, δηλαδή αρχικά εκτελείται μία τομογραφία CBCT και βάσει των ανιχνευόμενων σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης και περιστροφής, είτε διορθώνονται μόνο τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης (πρώτη και τρίτη ακτινοβολήση) με απλές μετατοπίσεις της τράπεζας θεραπείας, είτε διορθώνονται όλα τα σφάλματα (6D διορθώσεις, δεύτερη και τέταρτη ακτινοβολήση), πριν από την χορήγηση του αντίστοιχου πλάνου θεραπείας. Για τις ακτινοβολήσεις που περιλαμβάνουν δύο ισοκέντρα (τρίτη και τέταρτη ακτινοβολήση), εκτελούνται διαδοχικά δύο CBCT τομογραφίες, μία για το κάθε ισοκέντρο πριν από την χορήγηση της αντίστοιχης δόσης. Τα ανιχνευόμενα σφάλματα περιστροφής για την κάθε ακτινοβολήση παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.2. Τα σφάλματα παρουσιάζονται

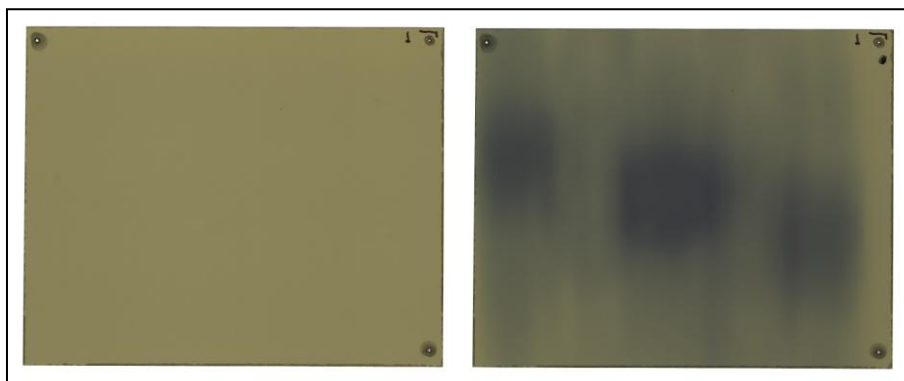
γύρω από τον κάθε άξονα, όπως αυτός ορίζεται στο απεικονιστικό σύστημα X-ray Volume Imaging (XVI) της Elekta [132]. Πιο συγκεκριμένα, ο άξονας X εκφράζει τον οριζόντιο άξονα (κατεύθυνση: δεξιά-αριστερά), ο άξονας Y εκφράζει τον επιμήκη άξονα (κατεύθυνση: κεφαλικά-ουραία) και ο άξονας Z εκφράζει τον οπισθοπρόσθιο άξονα (κατεύθυνση: έμπροσθεν-πίσω). Δηλαδή οι άξονες στο XVI ορίζονται όπως και στο σύστημα Monaco TPS. Γενικά, παρατηρείται ότι σφάλματα μεγαλύτερου βαθμού συμβαίνουν γύρω από τον άξονα Z (Πίνακας 8.2).

Για την πειραματική δοσιμετρία της παρούσας εργασίας, τα τμήματα φιλμ που κόπηκαν, είχαν όλα ίδιες διαστάσεις, ίσες με $8.5 \times 10.5 \text{ cm}^2$, τέτοιες ώστε να καλύπτουν όλη την επιφάνεια των δύο πλακών με τις οποίες έρχονταν σε επαφή, να εφαρμόζουν στα καρφιά και να στερεώνονται, χωρίς να εξέχουν από τα άκρα των πλακών. Το κάθε τμήμα φιλμ, ως δοσίμετρο επιλογής, τοποθετείται στο κέντρο του ομοιώματος και άρα ανάμεσα από τις δύο κεντρικές πλάκες Plexiglas (όπως φαίνεται στην Εικόνα 8-6).

Το κάθε τμήμα φιλμ σαρώθηκε ξεχωριστά (πέντε φορές) πριν από την ακτινοβολήση, καθώς επίσης και εντός 24 ωρών μετά από την ακτινοβολήση (πέντε φορές). Χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος σαρωτής, όπως και στην διαδικασία της βαθμονόμησης, δηλαδή ο EPSON Perfection V850 Pro flat-bed, καθώς επίσης και όμοιες ρυθμίσεις σάρωσης και διάταξης των φιλμ εντός του σαρωτή (περιγραφή στην ενότητα **8.2.3**). Οι εικόνες RGB που συλλέχθηκαν (48-bit) είχαν ανάλυση 150 dpi (μέγεθος pixel 0.169 mm) και αποθηκεύτηκαν σε μορφή TIFF (Εικόνα 8-7). Πειραματικοί χάρτες δόσης υπολογίστηκαν για κάθε φιλμ, με την χρήση της μεθόδου ενός καναλιού, όπως προτάθηκε από τους Devic et al. [95], [130].



Εικόνα 8-6. Απεικόνιση της θέσης του κάθε φιλμ (εντός μαύρου περιγράμματος), ανάμεσα από τις δύο κεντρικές πλάκες Plexiglas του ομοιώματος κεφαλής.



Εικόνα 8-7. Εικόνα σάρωσης (φίλμ #1) ενός φίλμ πριν από την ακτινοβόληση (αριστερά) και εικόνα σάρωσης του ίδιου φίλμ μετά από την ακτινοβόληση του πλάνου ενός ισοκέντρου (δεξιά). Στα άκρα και των δύο εικόνων φαίνονται οι τρεις σπές οι οποίες προκύπτουν από την εφαρμογή του φίλμ στα καρφιά του ομοιώματος.

Πίνακας 8.2 Ανιχνευόμενα σφάλματα περιστροφής τα οποία καταγράφονται μέσω απεικόνισης CBCT, στο πλαίσιο της κλινικά εφαρμοσμένης διαδικασίας IGRT, πριν από την εκτέλεση κάθε ακτινοβόλησης.

Ακτινοβόληση	Ανιχνευόμενα σφάλματα περιστροφής		
1 ^η ακτινοβόληση (film1)	X: 0.6°	Y: -1.0°	Z: 1.5°
2 ^η ακτινοβόληση (film2)	X: -0.4°	Y: -0.6°	Z: 0.9°
3 ^η ακτινοβόληση (film3)	1 ^ο ισόκεντρο, X: 1.0°	Y: -1.0°	Z: 2.8°
	2 ^ο ισόκεντρο, X: 1.0°	Y: -1.0°	Z: 2.8°
4 ^η ακτινοβόληση (film4)	1 ^ο ισόκεντρο, X: 0.7°	Y: -1.0°	Z: 0.8°
	2 ^ο ισόκεντρο, X: 0.0°	Y: 0.0°	Z: 0.1°

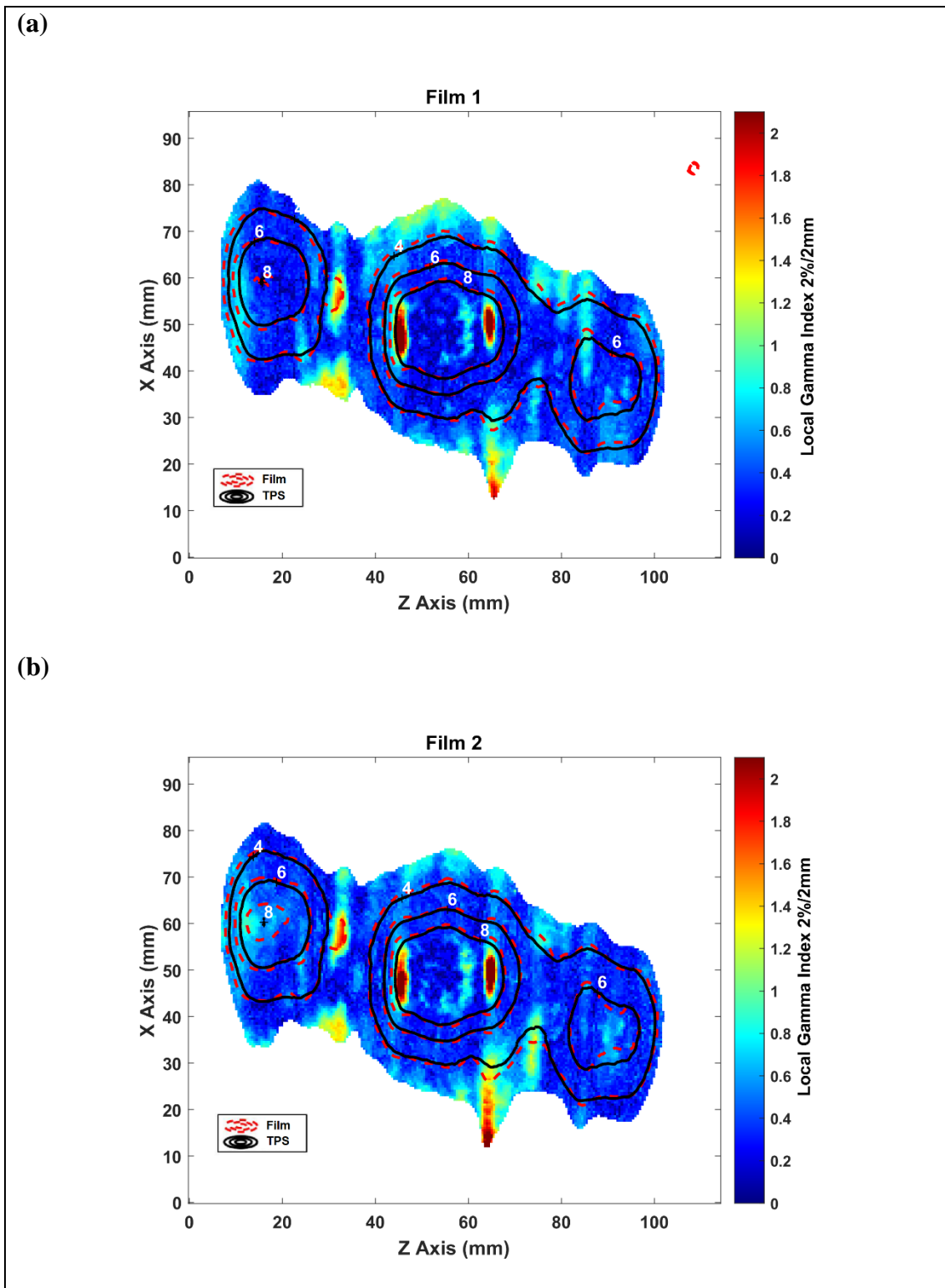
8.2.5 Ανάλυση δεδομένων πειραματικής δοσιμετρίας

Οι υπολογισμένες και πειραματικά μετρημένες κατανομές δόσης εισήχθησαν στο MATLAB για ανάλυση και σύγκριση. Χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί τρισδιάστατη ευθυγράμμιση των εικόνων, προκειμένου να συγκριθούν στη συνέχεια οι κατανομές, σημείο προς σημείο. Η διαδικασία της ευθυγράμμισης που εφαρμόστηκε, είναι η διαδικασία που περιγράφεται στη μελέτη των Pappas et al. [114]. Όπως και στην μελέτη [114], οι υπολογισμένες κατανομές δόσης υπέστησαν χωρικό μετασχηματισμό και παρεμβολή ως προς τα επίπεδα των φιλμ, σύμφωνα με τον πίνακα του rigid μετασχηματισμού, ο οποίος αποκτήθηκε χρησιμοποιώντας τα κέντρα των τριών μεταλλικών καρφιών, όπως αυτά απεικονίζονται στην CT σειρά του ομοιώματος (Εικόνα 8-2) και τις αντίστοιχες οπές των σαρωμένων εικόνων των φιλμ (Εικόνα 8-7). Οι μετρήσεις των φιλμ εξομαλύνθηκαν με την βοήθεια ενός 2D wiener φίλτρου αφαίρεσης του θορύβου της εικόνας. Η σύγκριση μεταξύ των συνόλων των δεδομένων υπολογισμένης και μετρημένης δόσης στηρίχθηκε στο τεστ τοπικού (local) gamma index [133], με την μετρημένη κατανομή δόσης να αποτελεί πάντοτε κατανομή αναφοράς. Εφαρμόστηκαν διάφορα κριτήρια του gamma index, διαφόρων βαθμών αυστηρότητας και ως προς και τις τέσσερις διαφορετικές μετρήσεις των τεσσάρων φιλμ. Τα κριτήρια του gamma index που εφαρμόστηκαν, ήταν τα εξής: 3mm/3%, 2mm/3%, 1mm/3%, 1mm/2%, 1mm/5%, 2mm/2%.

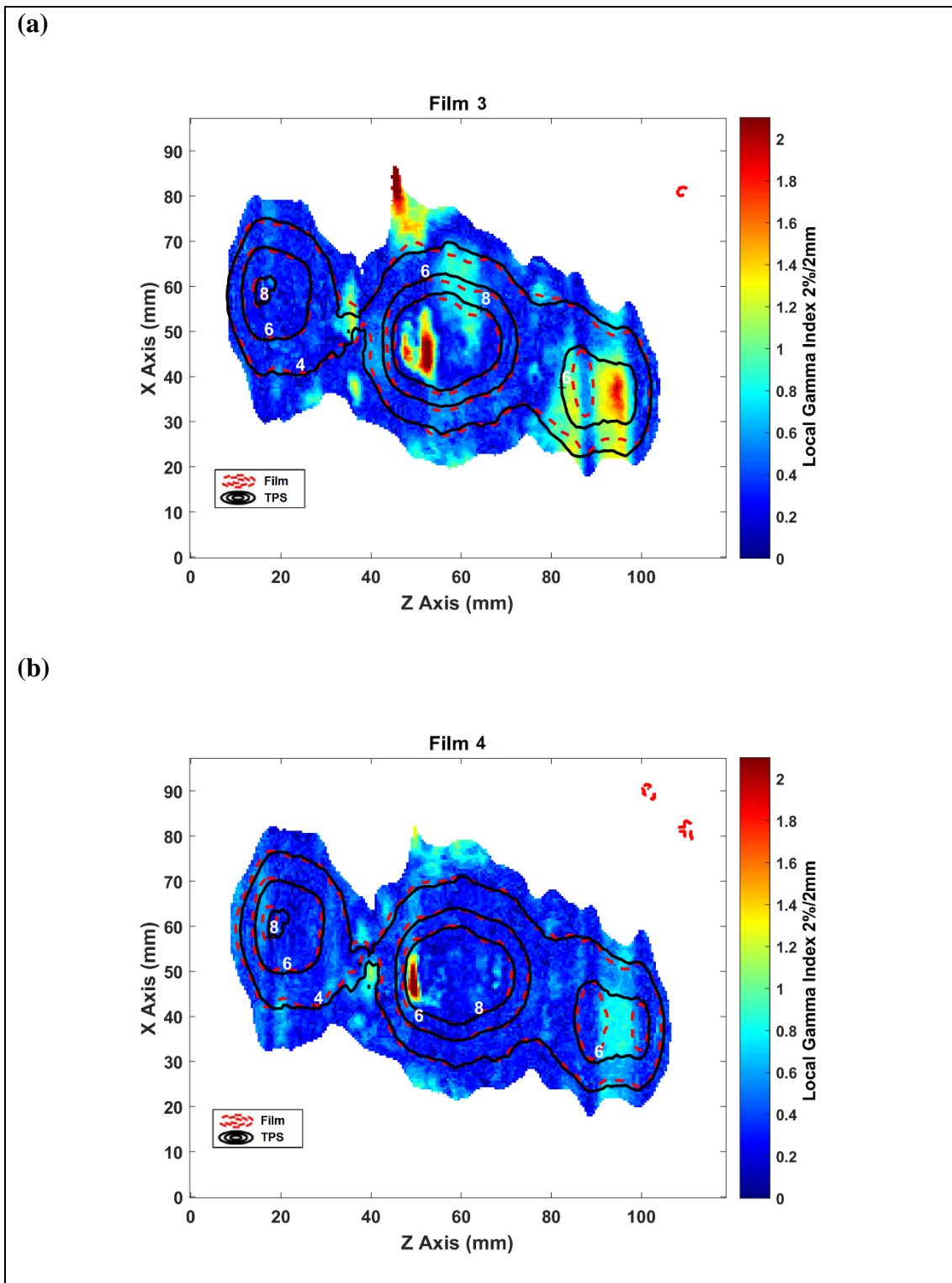
8.3 Αποτελέσματα

Οι μετρήσεις των φιλμ εκτελέστηκαν στο στεφανιαίο επίπεδο του ομοιώματος, το οποίο τέμνεται με έναν όγκο-στόχο (meta1) καθώς επίσης γειτνιάζει με άλλους δύο (meta6, meta7) και φαίνονται στην Εικόνα 8-8 και στην Εικόνα 8-9. Εφαρμόζοντας την διαδικασία του rigid μετασχηματισμού, επιτρέπεται και η ταυτόχρονη απεικόνιση των TPS υπολογισμών στις εικόνες, για άμεση οπτική σύγκριση. Συγκρίθηκαν ευθέως οι απόλυτες τιμές δόσης για μετρήσεις της δόσης με χρήση φιλμ. Οι χάρτες του gamma index παρήχθησαν και παρουσιάζονται ενδεικτικά για το κριτήριο 2mm/2% και για κατώφλι ίσο με 3Gy. Επιπροσθέτως, υπολογίστηκαν και τα ποσοστά επιτυχίας του τεστ (passing rates), έχοντας

εφαρμόσει ένα κατώφλι αποκοπής για τη δόση ίσο με 3 Gy. Σημειώνεται ότι οι χάρτες gamma index και τα ποσοστά επιτυχίας που υπολογίστηκαν, προέκυψαν από τη σύγκριση της υπολογισμένης δόσης του πλάνου ενός ισοκέντρου με τις μετρημένες δόσεις της πρώτης και δεύτερης ακτινοβόλησης, για τις περιπτώσεις παρουσίας σφαλμάτων περιστροφής και διόρθωσης σφαλμάτων περιστροφής αντίστοιχα. Παρομοίως, χάρτες gamma index και ποσοστά επιτυχίας προέκυψαν και από τη σύγκριση της υπολογισμένης δόσης του πλάνου δύο ισοκέντρων με τις μετρημένες δόσεις της τρίτης και τέταρτης ακτινοβόλησης, με παρουσία σφαλμάτων περιστροφής και διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής, αντιστοίχως.



Εικόνα 8-8. Υπέρθεση των ισοδοσικών καμπύλων (Gy) της μετρημένης κατανομής δόσης με φιλμ (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και της υπολογισμένης κατανομής δόσης στο TPS (ενιαία μαύρη γραμμή) στον έγχρωμο χάρτη του local gamma index, χρησιμοποιώντας κριτήριο 2%/2mm. Οι άσπρες περιοχές αντιστοιχούν σε περιοχές όπου οι μετρήσεις με φιλμ είτε δεν είναι διαθέσιμες, είτε είναι μικρότερες του εφαρμοσμένου καταφλίου δόσης (3 Gy). Επιλέχθηκε προς παρουσίαση το σύστημα συντεταγμένων του φιλμ. Οι χάρτες gamma index και οι ισοδοσικές καμπύλες παρουσιάζονται για σύγκριση του υπολογισμού TPS με: (α) μετρήσεις φιλμ της πρώτης ακτινοβολήσης, (β) μετρήσεις φιλμ της δεύτερης ακτινοβολήσης.



Εικόνα 8-9. Υπέρθιση των ισοδοσικών καμπύλων (Gy) της μετρημένης κατανομής δόσης με φιλμ (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και της υπολογισμένης κατανομής δόσης στο TPS (ενιαία μαύρη γραμμή) στον έγχρωμο χάρτη του local gamma index, χρησιμοποιώντας κριτήριο 2%/2mm. Οι άσπρες περιοχές αντιστοιχούν σε περιοχές όπου οι μετρήσεις με φιλμ είτε δεν είναι διαθέσιμες, είτε είναι μικρότερες του εφαρμοσμένου κατωφλίου δόσης (3 Gy). Επιλέχθηκε προς παρουσίαση το σύστημα συντεταγμένων του φιλμ. Οι χάρτες gamma index και οι ισοδοσικές καμπύλες παρουσιάζονται για σύγκριση του υπολογισμού TPS με: (α) μετρήσεις φιλμ της τρίτης ακτινοβολήσης, (β) μετρήσεις φιλμ της τέταρτης ακτινοβολήσης.

Πίνακας 8.3 Ποσοστά επιτυχίας του τεστ local gamma index, για όλα τα εφαρμοσμένα κριτήρια (κατώφλι: 3 Gy), για σύγκριση TPS και φιλμ #1 (πρώτης ακτινοβολήσης, τεχνικής ενός ισοκέντρου, με παρουσία σφαλμάτων περιστροφής).

Passing criteria		Passing Rate
DTA (mm)	DD (%)	GI \leq 1 (%)
3	3	98.77
2	3	95.90
1	3	75.26
1	2	70.21
1	5	84.61
2	2	94.88

Πίνακας 8.4 Ποσοστά επιτυχίας του τεστ local gamma index, για όλα τα εφαρμοσμένα κριτήρια (κατώφλι: 3 Gy), για σύγκριση TPS και φιλμ #2 (δεύτερης ακτινοβολήσης, τεχνικής ενός ισοκέντρου, με διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής).

Passing criteria		Passing Rate
DTA (mm)	DD (%)	GI \leq 1 (%)
3	3	98.39
2	3	95.87
1	3	78.78
1	2	73.01
1	5	88.30
2	2	94.87

Παρατηρούνται υψηλά ποσοστά επιτυχίας (>94%) για λιγότερο αυστηρά κριτήρια (3mm/3%, 2mm/3%, 2mm/2%) του gamma index. Για τα δύο πιο αυστηρά κριτήρια (1mm/3% και 1mm/2%) τα ποσοστά επιτυχίας ήταν ελαφρώς χαμηλότερα (70% - 78%). Καλύτερα ποσοστά επιτυχίας προέκυψαν μετά από εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων περιστροφής (Πίνακας 8.4).

Πίνακας 8.5 Ποσοστά επιτυχίας του τεστ local gamma index, για όλα τα εφαρμοσμένα κριτήρια (κατώφλι: 3 Gy), για σύγκριση TPS και φιλμ #3 (τρίτης ακτινοβολήσης, τεχνικής δύο ισοκέντρων, με παρουσία σφαλμάτων περιστροφής).

Passing criteria		Passing Rate
DTA (mm)	DD (%)	GI \leq 1 (%)
3	3	98.26
2	3	91.75
1	3	74.30
1	2	69.87
1	5	81.13
2	2	90.70

Πίνακας 8.6 Ποσοστά επιτυχίας του τεστ local gamma index, για όλα τα εφαρμοσμένα κριτήρια (κατώφλι: 3 Gy), για σύγκριση TPS και φιλμ #4 (τέταρτης ακτινοβολήσης, τεχνικής δύο ισοκέντρων, με διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής).

Passing criteria		Passing Rate
DTA (mm)	DD (%)	GI \leq 1 (%)
3	3	99.69
2	3	99.33
1	3	86.97
1	2	83.50
1	5	92.36
2	2	99.15

Παρατηρούνται υψηλά ποσοστά επιτυχίας (>90%) για λιγότερο αυστηρά κριτήρια (3mm/3%, 2mm/3%, 2mm/2%) του gamma index. Για τα δύο πιο αυστηρά κριτήρια (1mm/3% και 1mm/2%) τα ποσοστά επιτυχίας ήταν ελαφρώς χαμηλότερα (69% - 87%). Καλύτερα ποσοστά επιτυχίας προέκυψαν μετά από εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων περιστροφής (Πίνακας 8.6).

8.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Η πειραματική δοσιμετρία εκτελέστηκε για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων υπολογισμού δόσης στο Monaco TPS. Ομοίως με την μελέτη των Makris et al. [126], έγινε προσπάθεια να μειωθούν οι πειραματικές αβεβαιότητες μέσω βαθμονόμησης του συγκεκριμένου μοντέλου φιλμ που χρησιμοποιήθηκε ως δοσίμετρο για την παρούσα εργασία, σε υποπρότυπο εργαστήριο και μέσω τήρησης ενός αυστηρού πρωτοκόλλου δοσιμετρίας. Όσον αφορά την μελέτη των ποσοστών επιτυχίας του τεστ local gamma index, διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Η εφαρμογή της υπολογιστικής μεθόδου επιβεβαίωσης υπολογισμού δόσης, με όνομα "Local Gamma Index" για το πρώτο φιλμ (πρώτης ακτινοβόλησης) και το αντίστοιχο πλάνο ενός ισοκέντρου απέδωσε αποτελέσματα υψηλής συμφωνίας μεταξύ της πειραματικά μετρούμενης δόσης με φιλμ και της υπολογισμένης δόσης στο Monaco, με υψηλό ποσοστό επιτυχίας κριτηρίων 3mm/3%, 2mm/3% (98.77% και 95.90% αντίστοιχα).
- Τα αποτελέσματα του κριτηρίου gamma index της πρώτης ακτινοβόλησης συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της δεύτερης ακτινοβόλησης, με σκοπό την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων για παρουσία και απουσία σφαλμάτων περιστροφής (κατ' αντιστοιχία). Παρατηρήθηκε ελαφρώς μεγαλύτερη συμφωνία της πειραματικής δόσης με την υπολογισμένη δόση (μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας) για την δεύτερη ακτινοβόληση, όπου είχαν διορθωθεί τα σφάλματα περιστροφής. Αυτό ήταν αναμενόμενο, καθώς η διόρθωση των σφαλμάτων περιστροφής μειώνει τη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα και συνεισφέρει σε χορήγηση δόσης μεγαλύτερης ακριβείας.
- Ομοίως, τα αποτελέσματα του κριτηρίου gamma index της τρίτης ακτινοβόλησης συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της τέταρτης ακτινοβόλησης, με σκοπό την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων για παρουσία και απουσία σφαλμάτων περιστροφής, για πλάνο θεραπείας δύο ισοκέντρων. Παρατηρήθηκε, πάλι, μεγαλύτερη συμφωνία της πειραματικής δόσης με την υπολογισμένη δόση (μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας) για την τέταρτη ακτινοβόληση, όπου είχαν διορθωθεί τα σφάλματα περιστροφής. Γενικά,

προέκυψαν υψηλά ποσοστά επιτυχίας (90% - 100%) για τη πλειοψηφία των κριτηρίων gamma index και στις δύο περιπτώσεις ακτινοβολήσεων.

- Η σύγκριση της δεύτερης και τέταρτης ακτινοβολήσης, δηλαδή η σύγκριση της τεχνικής ενός ισοκέντρου και της τεχνικής δύο ισοκέντρων, με εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων περιστροφής πριν τις ακτινοβολήσεις, ανέδειξε την τεχνική δύο ισοκέντρων ως την τεχνική για την οποία η πειραματική δόση συμφωνεί κατά το μέγιστο με την υπολογισμένη δόση από το Monaco, με καταγραφή μέγιστων ποσοστών επιτυχίας περίπου ίσα με 99%-100%. Συμπερασματικά, η εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων περιστροφής, με τη βοήθεια της ρομποτικής τράπεζας θεραπείας, για πλάνα θεραπείας ενός ισοκέντρου δεν αντιπροσωπεύει την βέλτιστη δυνατή διόρθωση, καθώς εκ του αποτελέσματος φαίνεται να υπάρχει περιθώριο μεγαλύτερης διόρθωσης. Αντίθετα, η τεχνική δύο ισοκέντρων σε συνδυασμό με διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής αποδίδει βέλτιστα αποτελέσματα ταύτισης πειραματικής δόσης και υπολογισμένης δόσης, για την πλειοψηφία των κριτηρίων: 3mm/3%, 2mm/3% και 2mm/2%.

Από τις εικόνες των έγχρωμων χαρτών gamma index, επιβεβαιώνονται τα παραπάνω πορίσματα των ποσοστών επιτυχίας του gamma index. Πιο συγκεκριμένα, ο χάρτης της Εικόνας 8-9 ((b)), αναδεικνύει μικρές διαφορές μεταξύ μετρημένης και υπολογισμένης κατανομής δόσης, οι οποίες αντικατοπτρίζονται ως μία σχεδόν πλήρως μπλε κατανομή του gamma index, όπου το μπλε αντιπροσωπεύει τις μικρές τιμές του gamma index, οι οποίες ανταποκρίνονται σε μικρές διαφορές δόσης, βάσει του ορισμού του gamma index (κεφάλαιο 4, ενότητα 4.5).

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 8.2, τα μεγαλύτερα ανιχνευόμενα σφάλματα περιστροφής (μέγιστο $\sim 3^\circ$) που καταγράφηκαν μέσω της CBCT τομογραφίας, αφορούν στην τρίτη ακτινοβολήση, δηλαδή στο πλάνο δύο ισοκέντρων, το οποίο εφαρμόστηκε χωρίς προήγηση σχετικών διορθώσεων. Λόγω της μεγάλης χωρικής ανακρίβειας που καταγράφηκε και δεν διορθώθηκε, προέκυψε η μέγιστη διαφορά μεταξύ της μετρημένης κατανομής δόσης (με χρήση του φιλμ3) και της υπολογισμένης κατανομής δόσης (Εικόνα 8-9, (a)). Επίσης, τα μικρότερα ανιχνευόμενα σφάλματα περιστροφής καταγράφηκαν στη τέταρτη ακτινοβολήση, κατά την λήψη της CBCT τομογραφίας, όπου η τοποθέτηση του ομοιώματος

πραγματοποιείται ως προς το δεύτερο ισόκεντρο. Σε αυτή τη περίπτωση, τα ανιχνευόμενα σφάλματα είναι σχεδόν μηδενικά, καθώς έχουν προηγηθεί διορθώσεις των σφαλμάτων περιστροφής ως προς το πρώτο ισόκεντρο, στο πρώτο στάδιο της συγκεκριμένης ακτινοβολήσης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της διδιάστατης δοσιμετρίας με χρήση φιλμ ανέδειξαν καλή συμφωνία μεταξύ μετρημένης και υπολογισμένης δόσης, με υψηλά ποσοστά επιτυχίας του τεστ (>90%), για την πλειοψηφία των εφαρμοσμένων κριτηρίων του gamma index. Συνεπώς το Monaco TPS, υπολογίζει με καλή ακρίβεια την κατανομή δόσης για περιστατικά αυξημένης πολυπλοκότητας όπως οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις, διαφόρων μεγεθών και αυξημένης διασποράς. Επιπροσθέτως, η μελέτη του gamma index, αναδεικνύει ότι το πλάνο θεραπείας το οποίο συμπεριλαμβάνει δύο ισόκεντρα, χορηγείται βέλτιστα και με μέγιστη ακρίβεια (ποσοστά επιτυχίας gamma index ~99%), όταν προηγούνται δύο απεικονίσεις CBCT, μία για κάθε setup διαδικασία ως προς το κάθε ισόκεντρο, με εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης και των σφαλμάτων περιστροφής, πριν από τη χορήγηση του πλάνου.

9. Επίδραση σφαλμάτων της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC στη ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT

9.1 Στόχος

Όπως έδειξαν οι προηγούμενες εργασίες της διατριβής και όπως αναφέρεται σε σχετική βιβλιογραφία, έστω και μία μικρή γεωμετρική αβεβαιότητα, προκαλούμενη είτε από σφάλματα κατά την τοποθέτηση του ασθενούς, είτε από άλλες πηγές, θα μπορούσε να επιδράσει σημαντικά στον υποδοσιασμό των όγκων-στόχων, καθώς επίσης και στον υπερδοσιασμό κρίσιμων οργάνων, ειδικά στη περίπτωση που αυτά γειτνιάζουν με έναν όγκο-στόχο, για μία SRS - VMAT θεραπεία πολλαπλών όγκων-στόχων. Απ' όσο είναι γνωστό, η επίδραση της παραμέτρου Leaf Offset δεν έχει διερευνηθεί ως προς τη δοσιμετρία των SRS – VMAT θεραπειών των πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της δοσιμετρικής επίδρασης των προσομοιωμένων χωρικών αβεβαιοτήτων της θέσης των φύλλων του MLC κατευθυντήρα Agility (Elekta), οι οποίες προκαλούνται από μικρές μεταβολές της παραμέτρου Leaf Offset του συστήματος Monaco, στην κάλυψη της δόσης και στην αποφυγή ακτινοβολήσης των κρίσιμων οργάνων, για την τεχνική SRS – VMAT πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η μελέτη εστιάζει σε περίπλοκα περιστατικά, σύμφωνα με τα οποία κρίσιμα όργανα γειτνιάζουν με όγκους-στόχους. Μελετάται ένα μεγάλος εύρος τιμών των αβεβαιοτήτων της θέσης των φύλλων, προκειμένου να εκτιμηθεί μία οριακή τιμή της, για την οποία θα διατηρείται η ποιότητα του πλάνου θεραπείας. Προκειμένου να διερευνηθούν τα παραπάνω, χρησιμοποιήθηκαν πλάνα αναφοράς ενός και δύο ισοκέντρων για πέντε ασθενείς, ο καθένας εκ των οποίων πάσχει από τρεις ή τέσσερις εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Μελετάται η επαγόμενη αβεβαιότητα της θέσης του κάθε φύλλου, στο επίπεδο θεραπείας (επίπεδο ισοκέντρου) για τους εξής βαθμούς: ± 0.1 mm, ± 0.2 mm, ± 0.3 mm, ± 0.4 mm, ± 0.5 mm, ± 1 mm. Οι συγκεκριμένες αβεβαιότητες προσομοιώνονται μέσω εισαγωγής διαφορετικών τιμών Leaf Offset, που αφορούν σε κάθε φύλλο των αντίστοιχων ζευγών φύλλων. Συνολικά τα ζεύγη των φύλλων αντιστοιχούν σε δύο ομάδες, οι οποίες κινούνται ανεξάρτητα σε μία διεύθυνση μόνο (οριζόντια), με μεταβλητή ταχύτητα για την διαμόρφωση των επιθυμητών υποπεδίων. Οι τιμές της παραμέτρου Leaf Offset, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στο Monaco TPS είναι οι εξής: ± 0.03 mm, ± 0.06 mm, ± 0.09 mm, ± 0.12 mm, ± 0.15 mm και ± 0.3 mm αντίστοιχα. Για όλες τις εισαγόμενες τιμές των Offsets, πραγματοποιήθηκε για όλους τους ασθενείς επαναυπολογισμός της δόσης του κάθε πλάνου στο Monaco και εν συνεχεία ποσοτικοποιήθηκε και αξιολογήθηκε η δοσιμετρική επίδραση στις δομές ενδιαφέροντος. Χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές ενός και δύο ισοκέντρων, με σκοπό τη σύγκριση της επίδρασης της συγκεκριμένης πηγής αβεβαιότητας στη ποιότητα των διαφορετικών πλάνων.

9.2 Υλικά και μέθοδοι

9.2.1 Δομές ενδιαφέροντος και πλάνα θεραπείας αναφοράς

Για τη συγκεκριμένη μελέτη προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες αξονικές σχεδιασμού και δομές (όγκοι-στόχοι, κρίσιμα όργανα) με αυτές που περιγράφονται στην εργασία του κεφαλαίου 7, η οποία είχε ως αντικείμενο μελέτης τα σφάλματα περιστροφής. Χρησιμοποιούνται οι ίδιοι ασθενείς και κατ' επέκταση τα ίδια πλάνα αναφοράς (ενός και δύο ισοκέντρων), καθώς κρίνεται κλινικά χρήσιμο και ενδιαφέρον να μελετηθούν και στη νέα εργασία πολυσύνθετα περιστατικά πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, όπου κρίσιμα όργανα γειτνιάζουν με όγκους-στόχους (αναλυτική περιγραφή ασθενών/πλάνων σε ενότητες **7.2.1**, **7.2.2**). Η παρούσα εργασία μπορεί λοιπόν να θεωρηθεί ως συνεχιζόμενη μελέτη μίας διαφορετικής πηγής γεωμετρικών αβεβαιοτήτων (σφάλμα θέσης φύλλων MLC), για τα προαναφερόμενα περιστατικά πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, SRS – VMAT

θεραπείας, ενός και δύο ισοκέντρων. Η αρίθμηση των ασθενών η οποία διαφέρει από την αρίθμηση της αντίστοιχης προηγούμενης μελέτης (Κεφάλαιο 7, ενότητα 7.2.1) και τα χαρακτηριστικά των δομών περιγράφονται συνοπτικά στον.

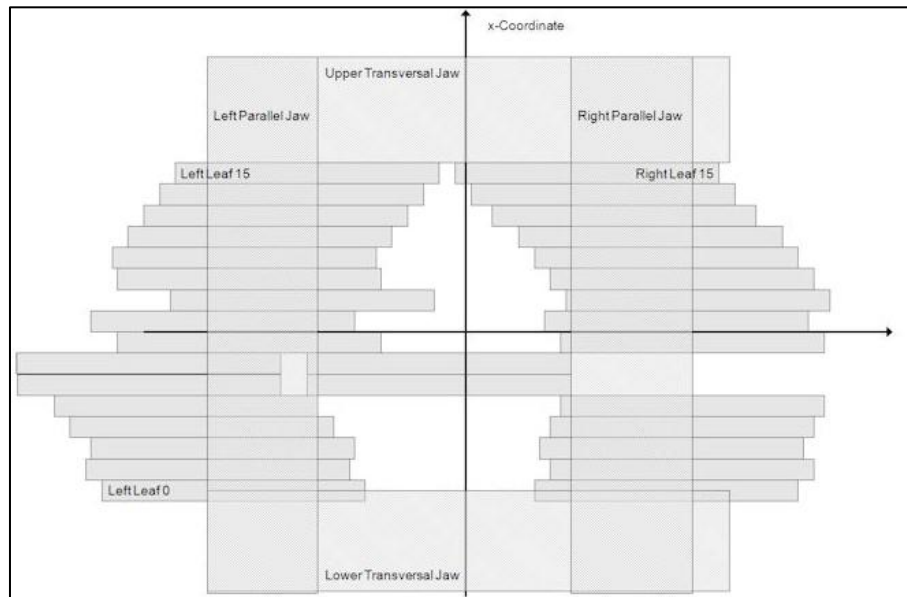
Πίνακας 9.1 Σύνοψη των χαρακτηριστικών των όγκων-στόχων και η σχετική θέση των ισοκέντρων, για το σύνολο των πέντε ασθενών.

Patient ID	No. of Targets	Target ID	Target size		(a)	(b)
			Max diameter (cm)	Volume (cc)	Distance to isocenter (cm)	Distance to nearest isocenter (cm)
1	4	Meta1	1.0	0.69	2.64	3.46
		Meta2	1.5	2.16	6.43	3.96
		Meta3	1.6	2.31	6.26	3.98
		Meta4	1.1	1.05	5.27	3.37
2	4	Meta1	1.5	2.54	4.37	3.04
		Meta2	1.6	2.21	1.98	2.78
		Meta3	1.5	2.50	3.92	2.72
		Meta4	1.8	3.67	3.93	2.75
3	4	Meta1	1.3	1.76	2.00	2.37
		Meta2	1.6	2.09	4.40	3.63
		Meta3	1.1	0.92	6.42	2.58
		Meta4	1.6	1.28	6.05	3.79
4	3	Meta1	1.1	1.29	5.01	3.16
		Meta2	1.4	2.00	4.43	2.96
		Meta3	1.3	1.73	3.67	0.00
5	3	Meta1	1.4	1.51	4.51	2.86
		Meta2	1.2	1.26	5.59	2.95
		Meta3	1.9	2.52	4.78	0.00

9.2.2 Προσομοίωση σφαλμάτων της θέσης των MLC φύλλων

Προκειμένου να προσομοιωθεί και να εκτιμηθεί το δοσιμετρικό αποτέλεσμα της επίδρασης των σφαλμάτων της θέσης των MLC φύλλων, εισήχθη ένα ευρύ πεδίο τιμών στη παράμετρο Leaf Offset του συστήματος Monaco, για τον κατευθυντήρα Agility. Η δομή του κατευθυντήρα Agility παρουσιάζεται στην Εικόνα 9-1, για την σαφή κατανόηση της μορφής

και της κίνησης των φύλλων. Επιλέχθηκαν μικρές και μεγάλες τιμές του Leaf Offset για προσομοίωση (± 0.03 mm, ± 0.06 mm, ± 0.09 mm, ± 0.12 mm, ± 0.15 mm, ± 0.3 mm), με σκοπό την εκτίμηση των επαγόμενων μικρών και μεγάλων μεταβολών της κατανομής δόσης του κάθε πλάνου.



Εικόνα 9-1. Γεωμετρία του κατευθυντήρα Agility MLC όπως ορίζεται στο Monaco TPS, όπου απεικονίζονται οι δύο ομάδες φύλλων (αριστερή και δεξιά ομάδα). Ένα ζεύγος φύλλων αποτελείται από το αριστερό φύλλο και το αντίστοιχο δεξί φύλλο, ίδιας x-συντεταγμένης. Τα φύλλα και των δύο ομάδων κινούνται κατά μήκος του οριζώντιου άξονα, ο οποίος απεικονίζεται ως μαύρο οριζόντιο βέλος στο μέσο του εύρους του κατευθυντήρα. Προέλευση εικόνας από το Monaco TPS (version: 5.11).

Μία θετική τιμή της παραμέτρου Leaf Offset αντιστοιχεί σε μετακίνηση και των δύο ομάδων φύλλων (ή αλλιώς σε μεταβολή της θέσης των φύλλων), η οποία οδηγεί σε μία συμμετρική αύξηση των αποστάσεων των ζευγών φύλλων και άρα σε αύξηση του μεγέθους των διαμορφωμένων υποπεδίων, στο επίπεδο του κατευθυντήρα. Καθώς λοιπόν αυξάνεται το μέγεθος των υποπεδίων στο επίπεδο του κατευθυντήρα, αυξάνεται κατά συνέπεια και το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης στο επίπεδο της ακτινοβολήσης ή αλλιώς στο επίπεδο του ισοκέντρου. Η αύξηση αυτή αποτελεί την προβολή της χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου. Με αντίστοιχο τρόπο, μία αρνητική τιμή της παραμέτρου Leaf Offset αντιστοιχεί σε μετακίνηση των δύο ομάδων φύλλων, η οποία οδηγεί

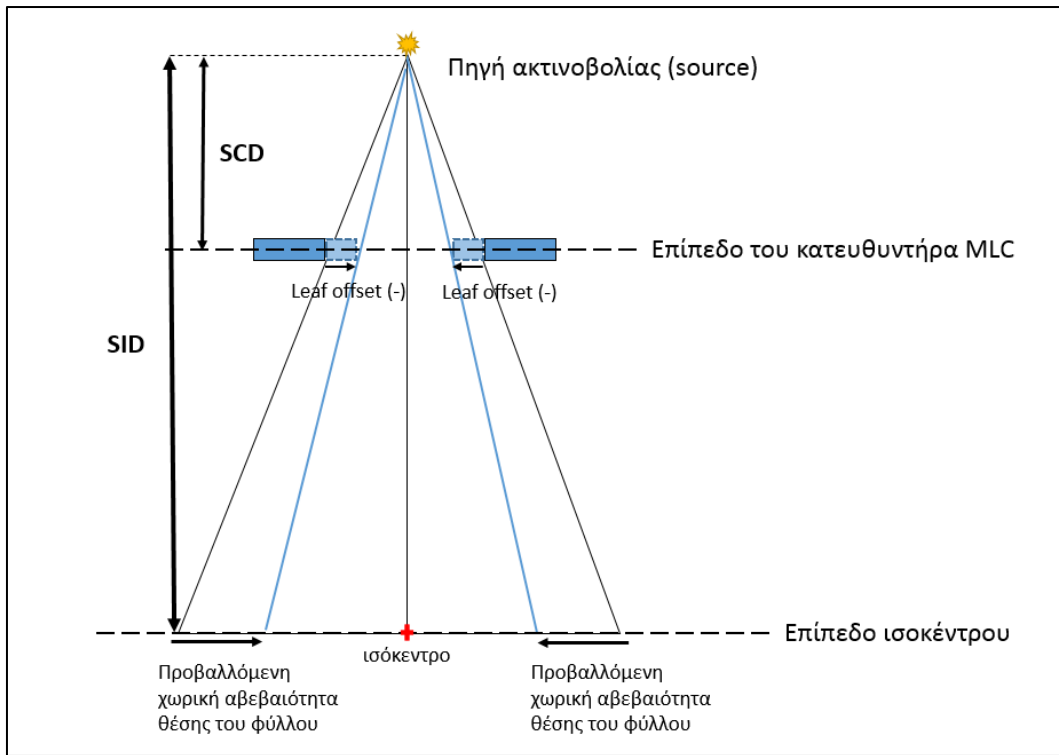
σε μία συμμετρική μείωση των αποστάσεων των ζευγών φύλλων και άρα σε μείωση του μεγέθους των υποπεδίων, στο επίπεδο του κατευθυντήρα. Κατά συνέπεια μειώνεται και το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης στο επίπεδο του ισοκέντρου. Η μείωση αυτή εκφράζει την προβολή της χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου.

Ο υπολογισμός της προβαλλόμενης χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 9-2, υπολογίστηκε με βάση τις προδιαγραφές του κατευθυντήρα Agility, οι οποίες περιγράφονται στη μελέτη των Bedford et al. [134]. Πιο συγκεκριμένα, λήφθηκαν υπόψιν: α) η απόσταση της πηγής και του κατευθυντήρα Agility (source-collimator distance – SCD), η οποία ισούται με 31.8 cm [134], β) η απόσταση της πηγής από το ισοκέντρο (source-isocenter distance – SID) η οποία ισούται με 100 cm, για ισοκεντρικές θεραπείες και γ) η παράμετρος leaf offset, η οποία εκφράζει την μετατόπιση του κάθε φύλλου στο επίπεδο του κατευθυντήρα. Με τη βοήθεια αυτών των ποσοτήτων υπολογίστηκε η ισοδύναμη προβαλλόμενη χωρική αβεβαιότητα της θέσης του κάθε φύλλου στο επίπεδο του ισοκέντρου, μέσω της μαθηματικής σχέσης 9-1:

$$\text{leaf positional uncertainty} = \frac{\text{Leaf Offset} \times \text{SID}}{\text{SCD}} \quad (9-1)$$

Όπου,

Leaf positional uncertainty: η προβαλλόμενη χωρική αβεβαιότητα της θέσης του φύλλου, στο επίπεδο του ισοκέντρου.



Εικόνα 9-2. Απεικόνιση της προβαλλόμενης χωρικής αβεβαιότητας της θέσης του κάθε φύλλου στο επίπεδο του ισοκέντρου. Στο παράδειγμα, προβάλλεται η μετακίνηση των φύλλων, έχοντας θεωρήσει μία αρνητική τιμή της παραμέτρου leaf offset. Το ζεύγος φύλλων (ορθογώνια σχήματα, με μπλε χρώμα) απεικονίζεται στο επίπεδο του κατευθυντήρα, όπου και ορίζεται το leaf offset. Λόγω εφαρμοσμένου αρνητικού Leaf offset, τα φύλλα μετακινούνται πιο κοντά μεταξύ τους (απεικόνιση νέας θέσης φύλλων, με ανοιχτό μπλε χρώμα), προκαλώντας την επαγόμενη προβαλλόμενη χωρική αβεβαιότητα της θέσης στο επίπεδο του ισοκέντρου. Το σχήμα αποτελεί γραφική απεικόνιση, χωρίς κλίμακα. Η απόσταση του κατευθυντήρα από την πηγή ακτινοβολίας συμβολίζεται ως SCD (source-collimator distance) και η απόσταση του ισοκέντρου από την πηγή συμβολίζεται ως SID (source-isocenter distance).

Οι προβαλλόμενες χωρικές αβεβαιότητες θέσης του κάθε φύλλου που προσομοιώθηκαν είναι οι εξής: ± 0.1 mm, ± 0.2 mm, ± 0.3 mm, ± 0.4 mm, ± 0.5 mm, ± 1 mm, για τις αντίστοιχες εισαγόμενες τιμές του leaf offset. Η συνολική προβαλλόμενη μεταβολή του μεγέθους του πεδίου αποτελεί το άθροισμα των προβαλλόμενων χωρικών αβεβαιοτήτων θέσης των φύλλων των δύο ομάδων και άρα είναι διπλάσια αυτής της τιμής (± 0.2 mm, ± 0.4 mm, ± 0.6 mm, ± 0.8 mm, ± 1 mm, ± 2 mm αντίστοιχα). Γεωμετρικές αβεβαιότητες της τάξης του 1 mm στο επίπεδο του ισοκέντρου, αναμένεται να επιδρούν σημαντικά στην ποιότητα της SRS – VMAT θεραπείας [7],[135].

Κάθε πλάνο αναφοράς αποθηκεύτηκε ως νέο πλάνο στο Monaco TPS, για κάθε εισαγόμενη τιμή leaf offset, με όλες τις παραμέτρους σχεδιασμού να διατηρούνται ίδιες, με μοναδική αλλαγή τη νέα υπολογισμένη κατανομή δόσης, όπως αυτή προκύπτει για τα διαφορετικά leaf offsets. Τα νέα πλάνα τα οποία αναφέρονται στα διαφορετικά εφαρμοσμένα offsets παρήχθησαν και για τις δύο τεχνικές ισοκέντρων για όλους τους ασθενείς με αποτέλεσμα την παραγωγή 24 νέων πλάνων ανά ασθενή και συνολικά 120 πλάνων.

9.2.3 Εργαλεία αξιολόγησης και σύγκρισης πλάνων

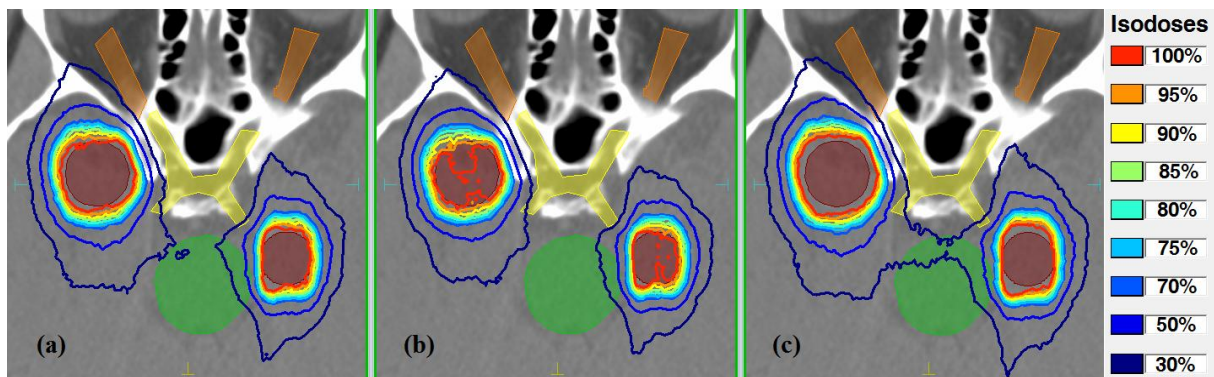
Ομοίως με τις προηγούμενες εργασίες, κλινικοί δείκτες όπως όρια δόσης-όγκου (V_{20Gy} , $D_{95\%}$, $D_{0.02cc}$, κ.α.) και όρια δόσης (D_{max}) χρησιμοποιήθηκαν τόσο για τους όγκους-στόχους όσο και για τα κρίσιμα όργανα. Οι δείκτες υπολογίστηκαν τόσο για τις κατανομές δόσης αναφοράς, όσο και για νέες κατανομές δόσης για τις διάφορες τιμές αβεβαιότητας. Επίσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση των DVHs, για όλες τις δομές ενδιαφέροντος. Οι δείκτες PCI και PGI υπολογίστηκαν για όλες τις κατανομές δόσης και για τις δύο τεχνικές ισοκέντρων.

Τα πλάνα ενός ισοκέντρου συγκρίθηκαν με τα πλάνα δύο ισοκέντρων με τη βοήθεια των δεικτών ποιότητας πλάνων. Προκειμένου να διερευνηθεί η δοσιμετρική επίδραση των σφαλμάτων θέσης των φύλλων στις δομές ενδιαφέροντος, οι νέες κατανομές δόσης αξιολογήθηκαν συγκριτικά με τις κατανομές δόσης αναφοράς για κάθε ασθενή. Για την υλοποίηση αυτού του στόχου, υπολογίστηκαν οι (%) μεταβολές των δεικτών ως προς τις τιμές αναφοράς που λαμβάνουν (όπως προκύπτουν από τα πλάνα αναφοράς, μηδενικού εισαγόμενου offset), για όλες τις προσομοιωμένες χωρικές αβεβαιότητες θέσης φύλλων MLC.

9.3 Αποτελέσματα

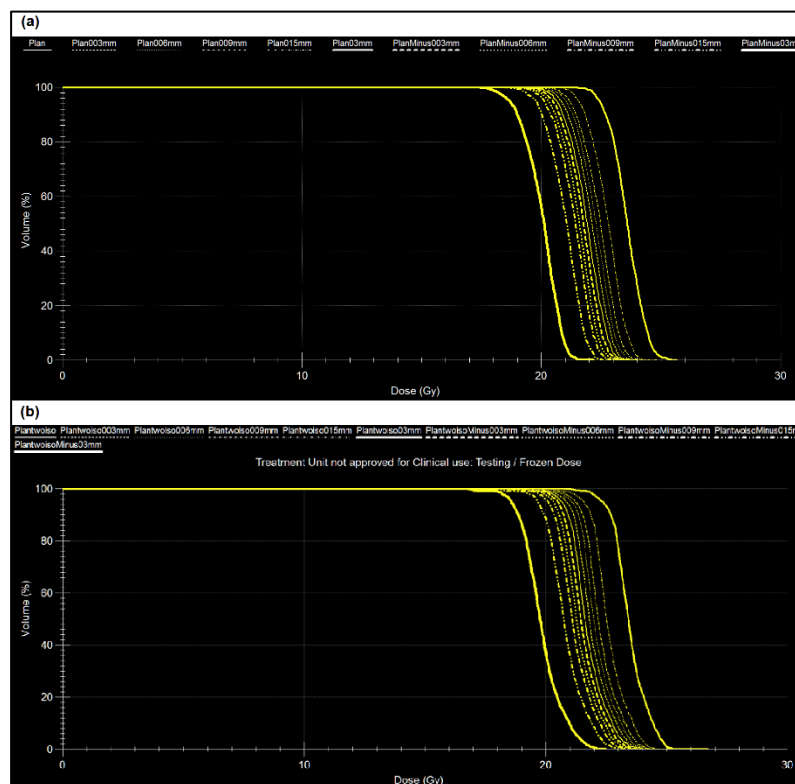
9.3.1 Δοσιμετρική επίδραση σε όγκους-στόχους

Η επίδραση των σφαλμάτων θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα, στην κατανομή δόσης ποσοτικοποιείται και απεικονίζεται στην Εικόνα 9-3 ενδεικτικά για τον ασθενή #2 και για προβαλλόμενη χωρική αβεβαιότητα της θέσης του φύλλου ίση με ± 0.5 mm. Οι κόκκινες ισοδοσικές γραμμές αφορούν στη συνταγογραφούμενη δόση (20Gy κατ' απόλυτη τιμή, και 100% σε σχετική κλίμακα) και επηρεάζονται σημαντικά, όπως παρατηρείται, (Εικόνα 9-3, (b)) όταν προσομοιώνεται χωρική αβεβαιότητα θέσης φύλλου ίση με $- 0.5$ mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου. Πιο λεπτομερώς, στην Εικόνα 9-3, (b) φαίνεται ότι η ισοδοσική καμπύλη των 20Gy δεν συμμορφώνεται επαρκώς γύρω από τους απεικονιζόμενους όγκους-στόχους, ως προς το σχήμα και μέγεθός τους και ως εκ τούτου υποβαθμίζεται η κάλυψη της δόσης, καθώς επίσης και η συμμόρφωση της δόσης λόγω του εισαγόμενου σφάλματος. Το παράδειγμα της εικόνας αφορά σε τεχνική ενός ισοκέντρου.



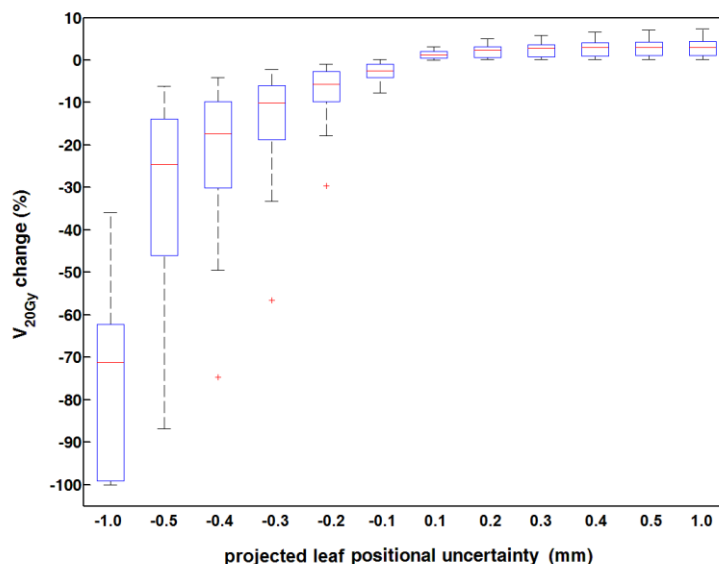
Εικόνα 9-3. Απεικόνιση εγκάρσιας CT τομής (ασθενής#2), στην οποία γίνεται υπέρθεση κατανομής δόσης (% ισοδοσικές καμπύλες) για: (a) πλάνο αναφοράς (μηδενικής εισαγόμενης αβεβαιότητας), και πλάνο με προσομοιωμένη χωρική αβεβαιότητα θέσης φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου η οποία ισούται με (b) $- 0.5$ mm και (c) $+ 0.5$ mm. Οι δομές που παρουσιάζονται είναι οι εξής: δύο όγκοι-στόχοι (κόκκινοι), εγκεφαλικό στέλεχος (πράσινο), οπτικό χίασμα (κίτρινο), οπτικά νεύρα (καφέ). Τα αναφερόμενα πλάνα αφορούν σε τεχνική ενός ισοκέντρου.

Γενικά, παρόμοια δοσιμετρικά αποτελέσματα (DVH, κλινικοί δείκτες) παρήχθησαν και για την τεχνική δύο ισοκέντρων (Εικόνα 9-4). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το πλήθος των ισοκέντρων δεν επηρεάζει το δοσιμετρικό αποτέλεσμα της επίδρασης των σφαλμάτων θέσης των φύλλων στη ποιότητα του SRS – VMAT πλάνου. Αυτό αναμενόταν και θεωρητικά, καθώς στην περίπτωση των δύο ισοκέντρων, όπως και στην περίπτωση του ενός ισοκέντρου, τα φύλλα ανοίγουν ή κλείνουν με τον ίδιο τρόπο, λόγω εφαρμοσμένου leaf offset, είτε πρόκειται για το πρώτο ισοκέντρο, είτε για το δεύτερο και συνεπώς δημιουργούνται οι ίδιες αβεβαιότητες στη θέση των φύλλων ως προς τις δομές ενδιαφέροντος, γύρω από τις οποίες προσαρμόζονται, διαμορφώνοντας τα διάφορα υποπεδία. Για τους παραπάνω λόγους παρέλκει η αναπαραγωγή της ίδιας δοσιμετρικής πληροφορίας εις διπλούν για τις δύο διαφορετικές τεχνικές ισοκέντρων. Ως εκ τούτου, στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής, τα αποτελέσματα θα εστιαστούν αποκλειστικά στις παραμέτρους εξάρτησης της δοσιμετρικής επίδρασης των σφαλμάτων θέσης φύλλων και θα παρουσιαστούν υπό τη μορφή σχημάτων και πινάκων, μόνο για την τεχνική ενός ισοκέντρου, τα οποία όμως, όπως φαίνεται και από την Εικόνα 9-4, αντιπροσωπεύουν σε καλή προσέγγιση και την τεχνική δύο ισοκέντρων.



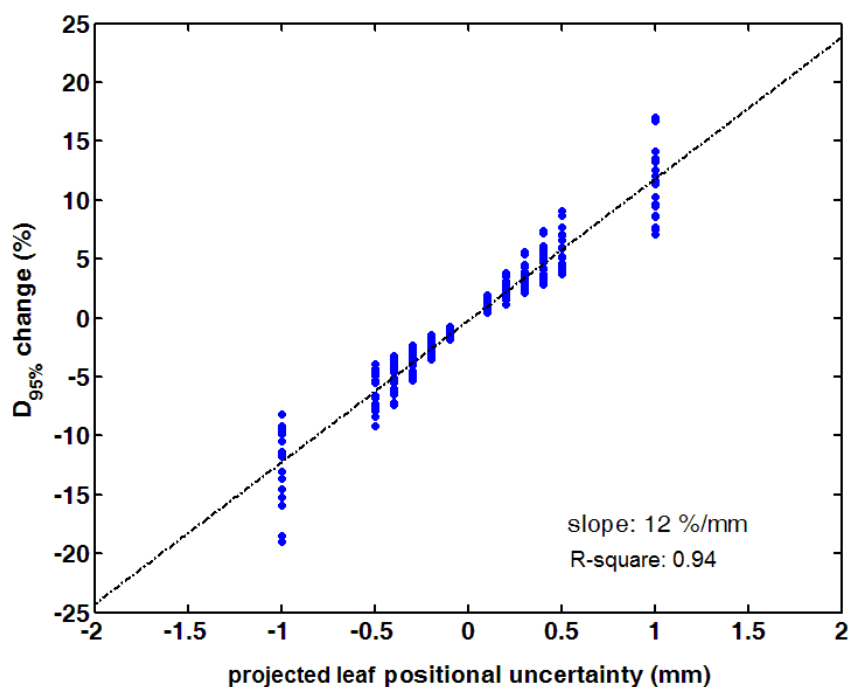
Εικόνα 9-4. Παρουσίαση ιστογραμμάτων DVHs για έναν ενδεικτικό όγκο-στόχο (meta4, ασθενής #3) για πλάνο αναφοράς και πλάνα με εισαγόμενα leaf offsets ($\pm 0.03\text{mm}$ - $\pm 0.3\text{mm}$), για τεχνικές (a) ενός ισοκέντρου και (b) δύο ισοκέντρων.

Η δοσιμετρική επίδραση ποσοτικοποιείται μέσω των θηκογραμμμάτων (box-whisker plot), της Εικόνας 9-5, όπου απεικονίζονται οι μεταβολές του δείκτη κάλυψης (V_{20Gy}), οι οποίες προκαλούνται από όλες τις προσομοιωμένες τιμές προβαλλόμενων χωρικών αβεβαιοτήτων στο επίπεδο του ισοκέντρου για τους 18 όγκους-στόχους. Τα αποτελέσματα της Εικόνας 9-5 αφορούν ενδεικτικά στη τεχνική ενός ισοκέντρου. Οι μεταβολές υπολογίζονται ως προς τις τιμές αναφοράς (πλάνων αναφοράς) μηδενικής εισαγόμενης αβεβαιότητας. Για αρνητικές τιμές αβεβαιοτήτων, η δοσιμετρική επίδραση είναι πιο μεγάλη συγκριτικά με τις αντίστοιχες θετικές τιμές αβεβαιοτήτων. Για τις μικρότερες προσομοιωμένες προβαλλόμενες αβεβαιότητες θέσης (± 0.1 mm, ± 0.2 mm) παρατηρούνται αμελητέες μεταβολές ($< 10\%$) για τον δείκτη V_{20Gy} , για την πλειοψηφία των όγκων-στόχων. Ωστόσο, παρατηρείται σημαντική επιδείνωση του δείκτη V_{20Gy} ($> 10\%$) για προβαλλόμενες αβεβαιότητες ίσες με -0.3 mm για την πλειοψηφία των όγκων-στόχων, ενώ οι μέγιστες παρατηρούμενες μεταβολές ($> 30\%$) προκύπτουν για τις μέγιστες τιμές αβεβαιοτήτων (-0.5 mm, -1 mm). Για θετικές τιμές αβεβαιοτήτων, οι μεταβολές του V_{20Gy} δεν υπερβαίνουν το $5\% - 7\%$, για οποιοδήποτε προσομοιωμένο βαθμό.



Εικόνα 9-5. Θηκογράμματα (box - whisker plots) τα οποία συνοψίζουν τις μεταβολές του δείκτη V_{20Gy} οι οποίες προκαλούνται από προσομοιωμένες χωρικές αβεβαιότητες θέσης των MLC φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου (αρνητικού και θετικού προσήμου). Οι κόκκινες γραμμές αντιπροσωπεύουν την διάμεσο των δεδομένων, ενώ τα πλαίσια (boxes) έχουν εύρος από το πρώτο έως το τρίτο τεταρτημόριο. Τα ευθύγραμμα τμήματα (Whiskers) που εκτείνονται από τα μέσα των βάσεων των πλαισίων αναπαριστούν τα υπόλοιπα δεδομένα και εκτείνονται έως και 1.5 φορά του ενδοτεταρτημοριακού εύρους, είτε προς τα πάνω, είτε προς τα κάτω. Τα κόκκινα σύμβολα (σταυροί) εκφράζουν τα παράτυπα σημεία (outliers), δηλαδή τις ακραίες τιμές του συνόλου των δεδομένων.

Η ευαισθησία των όγκων-στόχων στις προσομοιωμένες αβεβαιότητες θέσης των φύλλων, ποσοτικοποιείται και μέσω δισδιάστατου γραφήματος (Εικόνα 9-6, τεχνική ενός ισοκέντρου), όπου απεικονίζονται οι μεταβολές του δείκτη $D_{95\%}$ συναρτήσει των αντίστοιχων προσομοιωμένων προβαλλόμενων χωρικών αβεβαιοτήτων. Σημαντική υποβάθμιση του δείκτη $D_{95\%}$ παρατηρείται ($>5\%$) για προβαλλόμενη χωρική αβεβαιότητα ίση με 0.4 mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου, ανεξαρτήτως του προσήμου της. Μία ευθεία γραμμικής τάσης, της οποίας η κλίση υπολογίστηκε και απεικονίστηκε, προστέθηκε στο γράφημα (διακεκομμένη μαύρη γραμμή).



Εικόνα 9-6. Γραφική παράσταση των μεταβολών (%) του δείκτη $D_{95\%}$ συναρτήσει της προβαλλόμενης χωρικής αβεβαιότητας της θέσης του φύλλου που προσομοιώθηκε, για όλους τους ασθενείς και τις μεταστάσεις της μελέτης (συνολικά δεδομένα 18 όγκων-στόχων). Μία ευθεία γραμμικής τάσης προσαρμόστηκε στο σύνολο των δεδομένων και εμφανίζεται η υπολογισμένη κλίση της (12%/mm).

Όσον αφορά στον δείκτη συμμόρφωσης (PCI) και στον δείκτη βάθμωσης (PGI) του Paddick βρέθηκαν και οι δύο επιρρεπείς στις αβεβαιότητες θέσης των φύλλων, ανεξαρτήτως του προσήμου ή αλλιώς του προσανατολισμού τους. Παραδείγματος χάρη, η ποσοστιαία

μεταβολή των δύο δεικτών (μέγιστη και διάμεσος τιμή) εμφανίζεται στον Πίνακα 9.2, για θετικές τιμές προσομοιωμένων αβεβαιοτήτων και για τεχνική ενός ισοκέντρου. Για τις μικρότερες τιμές αβεβαιότητας (0.1 mm και 0.2 mm) παρατηρούνται ελάχιστες μεταβολές (<5%) και για τους δύο δείκτες για την πλειοψηφία των όγκων-στόχων. Εντούτοις μεγάλες μεταβολές διαπιστώθηκαν για προβαλλόμενες αβεβαιότητες > 0.2 mm.

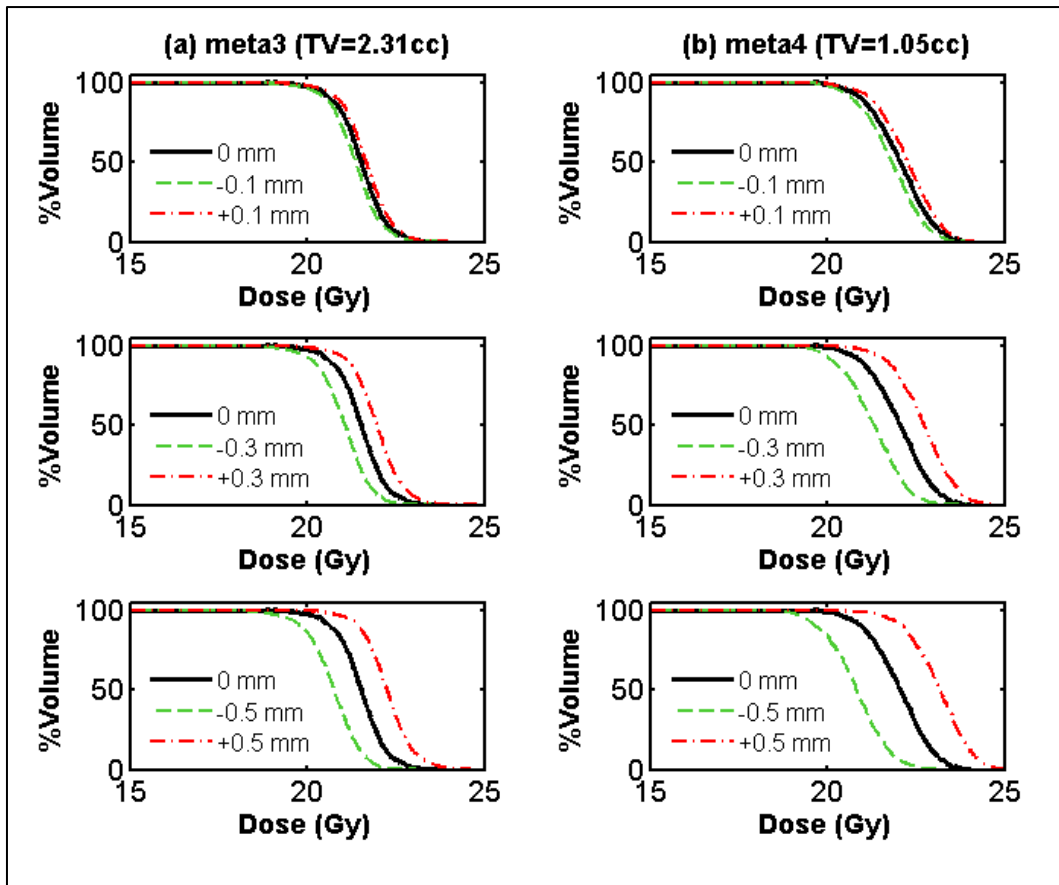
Πίνακας 9.2 Οι μέγιστες τιμές και οι διάμεσοι των υπολογισμένων μεταβολών (%) των δεικτών PCI και PGI, ως προς τα πλάνα αναφοράς, οι οποίες αναφέρονται σε όλο το δείγμα των 18 όγκων-στόχων παρουσιάζονται για όλες τις προσομοιωμένες προβαλλόμενες χωρικές αβεβαιότητες θέσης των φύλλων, ενδεικτικά, για θετικό πρόσημο.

Metric	Projected leaf positional uncertainty (mm)	Maximum change (%)	Median change (%)
PCI	0.1	-0.7%	-4.3%
	0.2	-3.7%	-9.0%
	0.3	-7.0%	-13.8%
	0.4	-12.0%	-17.8%
	0.5	-16.0%	-21.9%
	1.0	-31.0%	-37.9%
PGI	0.1	-0.1%	-4.0%
	0.2	-5.7%	-7.4%
	0.3	-8.5%	-9.9%
	0.4	-10.2%	-12.7%
	0.5	-11.5%	-15.0%
	1.0	-18.1%	-23.2%

Ο παρατηρούμενος υποδοσιασμός των όγκων-στόχων συσχετίστηκε με ένα φυσικό χαρακτηριστικό: τον όγκο της κάθε μετάστασης. Σε αντίθεση με την προηγούμενη εργασία (Κεφάλαιο 7), η οποία αφορούσε στο ίδιο δείγμα ασθενών, η παράμετρος της απόστασης δεν αναδεικνύεται ως παράμετρος εξάρτησης του δοσιμετρικού αποτελέσματος εφαρμοσμένων βαθμών leaf offset, καθώς είτε για μικρές αποστάσεις ενός όγκου-στόχου από το ισόκεντρο (~ 2.5 cm), είτε για μεγάλες αποστάσεις (~6.2 cm), δύναται να παραχθούν παρόμοια DVHs των όγκων-στόχων για τα διάφορα εφαρμοσμένα leaf offsets. Ωστόσο, το μέγεθος του κάθε όγκου-στόχου παίζει καθοριστικό ρόλο στον βαθμό επίδρασης της χωρικής αβεβαιότητας της θέσης του φύλλου, στην δόση που λαμβάνει.

Αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα, τα οποία συσχετίζουν το δοσιμετρικό αποτέλεσμα, λόγω παρουσίας χωρικών αβεβαιοτήτων, με το μέγεθος των όγκων-στόχων, δίνονται στην Εικόνα 9-7, όπου παρουσιάζονται DVHs υπολογισμένα για μία σχετικά μεγάλη μετάσταση (meta3, 2.31cc) και για μία μικρότερη (meta4, 1.05cc), για τον ίδιο ασθενή (ασθενής #1) και για τεχνική ενός ισοκέντρου. Τα DVHs παρουσιάζονται για διάφορες προσομοιωμένες προβαλλόμενες χωρικές αβεβαιότητες θέσης των φύλλων (± 0.1 mm, ± 0.3 mm, and ± 0.5 mm), οι οποίες καλύπτουν ένα εύρος μικρών, μεσαίων και μεγάλων τιμών για την βαθύτερη αξιολόγησή τους. Γενικά παρατηρούνται μεγαλύτερες αποκλίσεις των DVH από το αρχικό ιστόγραμμα αναφοράς (μηδενικής αβεβαιότητας) για τον μικρότερο όγκο-στόχο, σε σχέση με τις αποκλίσεις των DVH του μεγαλύτερου όγκου-στόχου. Οι μεταβολές των ιστογραμμάτων DVHs είναι μικρές για τιμές αβεβαιοτήτων της θέσης των φύλλων ίσες με 0.1 mm (Εικόνα 9-7) και 0.2 mm, ενώ οι μεταβολές αυξάνονται σημαντικά για αβεβαιότητες > 0.3 mm. Ειδικότερα, οι δοσιμετρικοί δείκτες των μικρών μεταστάσεων είναι πιο ευαίσθητοι σε χωρική αβεβαιότητα θέσης των φύλλων ≥ 0.3 mm. Ενδεικτικά, σύμφωνα με την Εικόνα 9-7, ο υπολογισμένος δείκτης V_{20Gy} μειώθηκε κι έλαβε την τιμή 82% για την μετάσταση meta4, για προβαλλόμενη αβεβαιότητα ίση με $- 0.5$ mm.

Ως ένα βαθμό, αυτή η συμπεριφορά μπορεί να εξηγηθεί ως εξής: μία δεδομένη αρνητική τιμή προβαλλόμενης χωρικής αβεβαιότητας (π.χ. $- 0.5$ mm, Εικόνα 9-7) οδηγεί σε μείωση του μεγέθους του πεδίου κατά ίσο βαθμό, τόσο για μια μεγάλη μετάσταση (π.χ. meta3, 2.31cc, Εικόνα 9-7, (a)), όσο και για μια μικρή μετάσταση (π.χ. meta4, 1.05cc, Εικόνα 9-7, (b)). Αυτό έχει ως συνέπεια, οι όγκοι των δύο μεταστάσεων να μπλοκάρονται εν μέρει και κατά ίσο βαθμό, λόγω της μείωσης του πεδίου και ως εκ τούτου οι μπλοκαρισμένες περιοχές δεν λαμβάνουν την ζητούμενη δόση συνταγογράφησης. Παρόλα αυτά, όταν το μέγεθος της μετάστασης είναι μικρό (π.χ. meta4, Εικόνα 9-7), το ποσοστό του όγκου της μετάστασης που λαμβάνει την επιθυμητή δόση είναι σχετικά μικρότερο, σε σύγκριση με τη μεγαλύτερη μετάσταση (π.χ. meta3, Εικόνα 9-7), της οποίας μεγαλύτερο ποσοστό όγκου λαμβάνει την επιθυμητή δόση. Άρα, ο επαγόμενος υποδοσιασμός αναμένεται να είναι πιο έντονος για τον μικρότερο όγκο-στόχο.



Εικόνα 9-7. Ενδεικτικό παράδειγμα υπολογισμένων ιστογραμμάτων DVHs ενός ασθενή (ασθενής #1) για (a) έναν μεγάλο όγκο-στόχο (2.31cc) και (b) έναν μικρότερο όγκο-στόχο (1.05cc). Για κάθε όγκο-στόχο, το DVH μηδενικής προσομοιωμένης αβεβαιότητας παρουσιάζεται (μαύρη ενιαία γραμμή) καθώς επίσης και τα DVHs για διάφορες τιμές προσομοιωμένης χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου, με θετικό πρόσημο (κόκκινες διακεκομμένες-διάστικτες γραμμές) και με αρνητικό πρόσημο (πράσινες διακεκομμένες γραμμές). Οι τιμές των αβεβαιοτήτων που παρουσιάζονται (από πάνω προς τα κάτω) ισούνται με: ± 0.1 mm, ± 0.3 mm, and ± 0.5 mm.

9.3.2 Δοσιμετρική επίδραση σε κρίσιμα όργανα

Όσον αφορά στα κρίσιμα όργανα, τα οποία γειτνιάζουν με όγκους-στόχους, όπως το εγκεφαλικό στέλεχος, το οπτικό χίασμα και τα οπτικά νεύρα, παρατηρήθηκε ότι οι μέγιστες δόσεις (D_{max}) είτε αυξήθηκαν, είτε μειώθηκαν ανάλογα με το βαθμό και τον προσανατολισμό της χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων, καθώς επίσης ανάλογα με τη θέση των κοντινών όγκων-στόχων. Όπως αναμενόταν, χωρικές αβεβαιότητες ίδιου βαθμού αλλά διαφορετικού προσήμου οδήγησαν σε μεταβολές των δεικτών δόσης-όγκου, ίδιου βαθμού και διαφορετικού προσήμου αντιστοίχως. Η δοσιμετρική επίδραση των αβεβαιοτήτων στην

κατανομή της δόσης απεικονίζεται ενδεικτικά για τον ασθενή #2, στην Εικόνα 9-3 και για προβαλλόμενη αβεβαιότητα στο επίπεδο του ισοκέντρου ίση με ± 0.5 mm. Οι μπλε ισοδοσικές καμπύλες, οι οποίες εκφράζουν το ποσοστό 30% της συνταγογραφούμενης δόσης (όπως φαίνονται στην Εικόνα 9-3 (a), για πλάνο αναφοράς, μηδενικής εισαγόμενης αβεβαιότητας) προσαρμόζονται αρκετά αυστηρά γύρω από τους δύο απεικονιζόμενους όγκους-στόχους και δεν παρατηρείται εκτενής εισχώρηση της ισοδοσικής εντός του εγκεφαλικού στελέχους και του οπτικού χιάσματος, τα οποία εντοπίζονται πολύ κοντά στους δύο όγκους-στόχους. Ωστόσο, η 30% ισοδοσική καμπύλη εισχωρεί εκτενέστερα εντός του εγκεφαλικού στελέχους και εντός του οπτικού χιάσματος, όταν προσομοιώνεται χωρική αβεβαιότητα θέσης των φύλλων, της τάξης του $+ 0.5$ mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου (Εικόνα 9-3, (c)).

Για την πλειοψηφία των περιστατικών και των βαθμών προσομοιωμένων αβεβαιοτήτων, θετικού προσήμου, οι τιμές των δεικτών D_{max} και $D_{0.02cc}$ αυξήθηκαν σημαντικά, καθώς το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας αυξήθηκε. Ο Πίνακας 9.3 περιλαμβάνει τις μέγιστες ποσοστιαίες μεταβολές των δεικτών δόσης-όγκου, που θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές και οι οποίες προκλήθηκαν από προσομοιωμένες χωρικές αβεβαιότητες της θέσης των φύλλων και αφορά σε αποτελέσματα της τεχνικής ενός ισοκέντρου. Η αύξηση της αβεβαιότητας οδήγησε σε μεγαλύτερη δυσκολία αποφυγής ακτινοβόλησης των κρίσιμων οργάνων. Όλα τα κρίσιμα όργανα, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφαλικού παρεγχύματος, ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητα στις αβεβαιότητες θέσης των φύλλων. Ενδεικτικά, η τιμή D_{max} του οπτικού νεύρου αυξήθηκε έως και κατά 8.4%, ακόμη και για μικρές τιμές προβαλλόμενων αβεβαιοτήτων στο επίπεδο του ισοκέντρου, όπως η τιμή $+ 0.2$ mm (Πίνακας 9.3), χωρίς ωστόσο να υπερβαίνει την δόση ανοχής για τη συγκεκριμένη τιμή αβεβαιότητας. Η μέγιστη καταγεγραμμένη μεταβολή ισούται με 31.4% (για το οπτικό νεύρο, Πίνακας 9.3) και αφορά σε προβαλλόμενη αβεβαιότητα ίση με 1 mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου.

Πίνακας 9.3 Οι μέγιστες τιμές και οι διάμεσοι των μεταβολών των δεικτών δόσης-όγκου (ως προς τις τιμές των πλάνων αναφοράς), για όλα τα κρίσιμα όργανα και τους ασθενείς της μελέτης, για όλες τις προβαλλόμενες χωρικές αβεβαιότητες θέσης φύλλου, θετικού προσήμου.

OAR	Metric	Magnitude of projected uncertainty (mm)	Maximum change (%)	Median change (%)
Brainstem	D_{max}	0.1	2.1	0.6
		0.2	4.8	3.1
		0.3	7.4	4.8
		0.4	9.0	5.8
		0.5	12.4	7.3
		1.0	24.9	16.2
	$D_{0.02cc}$	0.1	3.0	0.8
		0.2	6.1	5.5
		0.3	9.7	7.5
		0.4	11.6	9.6
		0.5	14.3	11.1
		1.0	28.5	21.9
Optic Chiasm	D_{max}	0.1	3.6	2.4
		0.2	7.5	5.5
		0.3	9.9	6.9
		0.4	11.6	10.7
		0.5	14.8	12.0
		1.0	26.8	20.1
	$D_{0.02cc}$	0.1	5.8	2.2
		0.2	5.8	5.0
		0.3	7.8	5.3
		0.4	10	7.5
		0.5	12.7	10.6
		1.0	25.1	20.9
Optic Nerve	D_{max}	0.1	5.0	0.4
		0.2	8.4	3.0
		0.3	8.9	3.9
		0.4	11.2	5.2
		0.5	11.2	5.8
		1.0	31.4	12.6
	$D_{0.02cc}$	0.1	3.3	1.8
		0.2	5.3	4.6
		0.3	6.1	5.3
		0.4	9.5	7.3
		0.5	12.0	7.1
		1.0	22.4	15.6
Brain parenchyma	V_{7Gy}	0.1	3.1	3.0
		0.2	6.6	6.0
		0.3	10.5	9.0
		0.4	14.0	12.2
		0.5	17.8	15.3
		1.0	38.4	32.4
	V_{12Gy}	0.1	4.1	3.7
		0.2	8.5	7.4
		0.3	12.8	10.8
		0.4	17.2	14.5
		0.5	21.6	18.1
		1.0	44.0	37.4

Η αυξημένη χορήγηση δόσης σε κρίσιμα όργανα οδήγησε σε πολλές περιπτώσεις σε δείκτες δόσης-όγκου, που υπερβαίνουν τα αρχικά κριτήρια δόσης (υπό τη μορφή αποδεκτών ορίων), τα οποία θεωρήθηκαν κατά τον σχεδιασμό των πλάνων αναφοράς. Ακόμα και για μικρό βαθμό προβαλλόμενης αβεβαιότητας της θέσης του φύλλου, ίσο με +0.2 mm, προέκυψε υπέρβαση ορίου δόσης για το οπτικό χίασμα και το οπτικό νεύρο (δύο ασθενείς).

Ενδεικτικά, παρουσιάζεται στον Πίνακα 9.4 ένα παράδειγμα (ασθενής #2) των δεικτών αξιολόγησης δόσης-όγκου, για όλα τα κρίσιμα όργανα και για εφαρμοσμένη προβαλλόμενη αβεβαιότητα ίση με 0.4 mm στο επίπεδο του ισοκέντρου, για τεχνική ενός ισοκέντρου. Για την συγκεκριμένη τιμή αβεβαιότητας παρατηρείται υπέρβαση του ορίου δόσης D_{max} για το οπτικό χίασμα, το δεξί οπτικό νεύρο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Υπέρβαση του ορίου δόσης παρατηρείται και για τους δείκτες V_{7Gy} και V_{12Gy} του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Οι καταγεγραμμένες υπερβάσεις των ορίων δόσης και δόσης-όγκου συνέβησαν σε μεγαλύτερη συχνότητα για αβεβαιότητα ίση με 0.4 mm, συγκριτικά με την περίπτωση προσομοιωμένης αβεβαιότητας ίσης με 0.2 mm.

Πίνακας 9.4 Ενδεικτικό παράδειγμα (ασθενής #2) των δεικτών δόσης-όγκου υπολογισμένων για τα κρίσιμα όργανα, για την περίπτωση προβαλλόμενης αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων ίσης με +0.4 mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου.

OARs	V (cc)	V_{7Gy} (%)	V_{12Gy} (Gy)
Brain	1451.17	7.77	35.32
	V (cc)	D_{max} (Gy)	$D_{0.02cc}$ (Gy)
Optic Chiasm	1.73	8.87	6.90
R optic nerve	2.17	8.52	6.66
L optic nerve	2.22	6.19	5.71
Brainstem	27.98	15.41	13.69
R lens	0.45	1.15	1.00
L lens	0.44	1.20	1.05

9.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Συνολικά τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποδηλώνουν ότι ο βαθμός και ο προσανατολισμός των αβεβαιοτήτων της θέσης των φύλλων του Agility MLC κατευθυντήρα, δύναται να επιδράσουν σημαντικά στην δοσιμετρία των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων και συνεπώς στην απόδοση της VMAT – SRS θεραπείας πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Όσον αφορά στους όγκους-στόχους, παρόμοια συμπεράσματα εκτιμήθηκαν και σε άλλες εργασίες [40], [44], [46], [47], [49], [50], [136], [137]. Σύμφωνα με τα ευρήματα των Mu et al. [49], συστηματικά σφάλματα θέσης ίσα με 1 mm συσχετίστηκαν με μέσες μεταβολές του δείκτη $D_{95\%}$ της τάξης του 8% για σύνθετα IMRT πλάνα, συμβατικά κλασματοποιημένης θεραπείας του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου. Σε μία άλλη μελέτη, των Luo et al. [49], όπου χρησιμοποιήθηκαν εννέα δέσμες IMRT συμβατικά κλασματοποιημένης θεραπείας καρκίνου του προστάτη, μία αβεβαιότητα της τάξης του 1 mm σε όλα τα φύλλα του κατευθυντήρα οδήγησε σε μέση μεταβολή της δόσης των όγκων-στόχων ίση με 6%. Μία πρόσφατη μελέτη του κλινικού αποτελέσματος των χωρικών αβεβαιοτήτων της θέσης των φύλλων, σε συμβατική VMAT θεραπεία γλοιώματος και γλοιοβλαστώματος, με χρήση 3D δοσιμετρικού συστήματος, από τους Nithiyantham et al. [40], έδειξε ότι οι μέσες μεταβολές του $D_{95\%}$, για αβεβαιότητες ίσες με ± 1 mm, ± 0.5 mm και ± 0.3 mm ισούσαν με 5.15%, 2.58% και 0.96% αντίστοιχα. Κατά γενική παραδοχή, αβεβαιότητες της τάξης του 1 mm φαίνεται πως παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων, για συμβατικά κλασματοποιημένες IMRT και VMAT θεραπείες διαφόρων περιστατικών.

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, για στερεοτακτικές θεραπείες (SRS/SRT) περίπλοκων περιστατικών, όπως είναι οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις, διαπιστώνεται ακόμα μεγαλύτερη ευαισθησία στα σφάλματα της θέσης των φύλλων, σε κλίμακα υπο-χιλιοστού. Στη μελέτη των Denton et al. [44] ποσοτικοποιήθηκαν ισοκεντρικές μετρήσεις για την καθιέρωση κλινικά σημαντικών ορίων για SRS θεραπείες.

Στη παρούσα εργασία, η επίδραση των σφαλμάτων θέσης των φύλλων στην δοσιμετρία των όγκων-στόχων μελετήθηκε στηριζόμενη κυρίως στους δείκτες V_{20Gy} και $D_{95\%}$ (Εικόνα 9-5, Εικόνα 9-6) και όπως προκύπτει, βάσει αυτών, αβεβαιότητα της θέσης

των φύλλων ≤ 0.2 mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου μπορεί να θεωρηθεί ανεκτή. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα της Εικόνας 9-6 έδειξαν ότι η ποσοστιαία μεταβολή της δόσης εμφανίζει μία γραμμική εξάρτηση από την προβαλλόμενη χωρική αβεβαιότητα της θέσης των φύλλων (κλίση ευθείας: 12%/mm, R-square: 0.94), η οποία επιβεβαιώνεται και από τις προαναφερθείσες μελέτες [40], [46], [136]. Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας τα οποία αφορούν σε SRS θεραπεία, με τα αποτελέσματα των μελετών της βιβλιογραφίας, τα οποία αφορούν σε συμβατικά κλασματοποιημένες θεραπείες, μπορεί να διαπιστωθεί ότι για SRS θεραπείες, η δοσιμετρία των όγκων-στόχων, επηρεάζεται σημαντικά και από μικρές τιμές αβεβαιοτήτων της θέσης των φύλλων (0.3 mm – 0.4 mm), σε αντίθεση με τις συμβατικά κλασματοποιημένες θεραπείες στις οποίες αβεβαιότητες της τάξης του 1 mm επιδρούν στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων. Το δοσιμετρικό αποτέλεσμα των αβεβαιοτήτων στους όγκους-στόχους συσχετίστηκε και με το μέγεθος του όγκου-στόχου. Πιο συγκεκριμένα, όπως φάνηκε και στην Εικόνα 9-7, όσο μικρότερος είναι ο όγκος-στόχος (<2cc), τόσο πιο ευαίσθητος είναι στα σφάλματα θέσης των φύλλων. Στη μελέτη των Ling et al. αναφέρθηκε ότι τα σφάλματα της θέσης των φύλλων αυξάνονται γραμμικά με την ταχύτητα κίνησης των φύλλων και λάβανε μέγιστες τιμές για ταχύτητα κίνησης ίση με 2.76 cm/s. Στη συγκεκριμένη ταχύτητα (2.76 cm/s) προσδιορίστηκε η κατανομή των σφαλμάτων (μέσω της διαφοράς μεταξύ της θέσης των φύλλων η οποία καταγράφηκε στα log files και της θέσης των φύλλων κατά το σχεδιασμό) και παρατηρήθηκε ότι το ~87% ήταν εντός των 0.5mm, το ~7% ήταν μεταξύ των 0.5mm και 1mm, το ~4% μεταξύ των 1mm και 1.5mm και το ~1% για >1.5mm [138].

Όσον αφορά τη δοσιμετρία των κρίσιμων οργάνων, διάφορες μελέτες έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της παρούσας εργασίας. Σύμφωνα με τη μελέτη των Mu et al. [49], συστηματικά σφάλματα της τάξης του 1 mm σχετίστηκαν με μέσες μεταβολές των δεικτών δόσης-όγκου των κρίσιμων οργάνων, όπως το εγκεφαλικό στέλεχος, ίσες με 12% για σύνθετα IMRT πλάνα, συμβατικά κλασματοποιημένης θεραπείας. Στη μελέτη των Rangel et al. [46] για συμβατικά κλασματοποιημένη θεραπεία καρκίνου κεφαλής-τραχήλου (συνταγογραφούμενη ολική δόση: 70 Gy) φάνηκε επίσης ότι συστηματικά σφάλματα της τάξης 1 mm οδήγησαν σε μέσες μεταβολές της EUD του εγκεφαλικού στελέχους, ίσες με 3.22 ± 1.06 Gy, ως προς τις συνταγογραφούμενες τιμές της EUD. Επίσης στη μελέτη τους αναφέρθηκε ότι τα 2 Gy μπορούν να χαρακτηριστούν ως αποδεκτό επίπεδο μεταβολής της δόσης εντός των

κρίσιμων οργάνων, όταν αυτή προκαλείται αποκλειστικά από την επίδραση των MLC φύλλων και αντίστοιχα η αποδεκτή συστηματική χωρική αβεβαιότητα θέσης των φύλλων θα πρέπει να περιοριστεί στα 0.3 mm. Σύμφωνα με τη μελέτη των Nithiyantham et al. [40], η μέση μεταβολή του D_{max} ισούται με 5.4%, 2.8% και 0.83%, για συστηματικά σφάλματα ίσα με ± 1 mm, ± 0.5 mm και ± 0.3 mm, για το εγκεφαλικό στέλεχος (περιστατικά εγκεφάλου).

Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας (Πίνακας 9.3, Πίνακας 9.4), τα επίπεδα ανοχής για τη συγκεκριμένη πηγή χωρικών αβεβαιοτήτων είναι πιο αυστηρά για στερεοτακτικές εφαρμογές θεραπείας πολλαπλών όγκων-στόχων. Η δοσιμετρική επίδραση της χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων τόσο σε όγκους-στόχους, όσο και σε κρίσιμα όργανα φαίνεται να είναι αυξημένη για τις SRS θεραπείες, συγκριτικά με τις προαναφερθείσες συμβατικά κλασματοποιημένες θεραπείες, καθώς στις SRS θεραπείες παράγονται πεδία μικρών διαστάσεων και υπάρχει η απαίτηση της υψηλής χωρικής ακρίβειας.

Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώνεται και από τις εξής μελέτες: στη μελέτη των LoSasso et al. [43] αναφέρθηκε ότι χωρική αβεβαιότητα της τάξης του 1 mm για ένα πεδίο εύρους 1 cm οδήγησε σε 10% σφάλμα δόσης για IMRT τεχνική (sliding window). Επίσης, Οι Kron et al. [139] σε σχετική μελέτη έδειξαν ότι για ένα πεδίο μεγέθους 1×1 cm², ο παράγοντας εξόδου του γραμμικού επιταχυντή μεταβλήθηκε κατά 15%, λόγω μεταβολής του μεγέθους του πεδίου κατά 2 mm, για δέσμη φωτονίων, ενέργειας 6MV. Επίσης έδειξαν ότι ο παράγοντας εξόδου μεταβλήθηκε μόνο κατά 2% για ένα πεδίο μεγαλύτερου μεγέθους, ίσο με 2×2 cm². το πόρισμα που εξήγαγαν ήταν ότι ο παράγοντας εξόδου είναι ευαίσθητος στις μεταβολές του μεγέθους πεδίου, για μικρά πεδία. Η παρούσα εργασία επαληθεύει ότι αβεβαιότητες της θέσης των φύλλων της τάξης 0.3 mm - 1 mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου, δύναται να επιδράσουν σημαντικά στη δοσιμετρία των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων (μεταβολές δεικτών > 10%, υπερβάσεις ορίου D_{max} για κρίσιμα όργανα). Μόνο στη περίπτωση όπου η αβεβαιότητα θέσης των φύλλων είναι πολύ μικρή (0.1 mm - 0.2 mm) θεωρείται ανεκτή, λαμβάνοντας υπόψη τη δοσιμετρία των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων.

Ένας περιορισμός της εργασίας είναι ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται άμεσα από την χωρική κατανομή, το μέγεθος και το σχήμα των όγκων-στόχων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η διερεύνηση μεγαλύτερων (>4cc) ή μη σφαιρικών

όγκων-στόχων δεν πραγματοποιήθηκε, παρόλο που το προκαλούμενο δοσιμετρικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να μεταβληθεί αναλόγως.

Η οπτική καθοδήγηση της θεραπείας μέσω εφαρμογής της IGRT τεχνικής καθώς επίσης και η εφαρμογή ενός αυστηρού προγράμματος διασφάλισης της ποιότητας (QA) είναι απαραίτητα για την διενέργεια SRS - VMAT θεραπείας πολλαπλών όγκων-στόχων, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν πιθανές αβεβαιότητες της θέσης των φύλλων. Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της εργασίας, παρήχθησαν πλάνα υποβαθμισμένων δεικτών αξιολόγησης ποιότητας και για μικρές τιμές προσομοιωμένων αβεβαιοτήτων όπως 0.2 mm, συγκεκριμένου προσανατολισμού (θετικού προσήμου), για τις οποίες η αποφυγή ακτινοβολήσης των κρίσιμων οργάνων δεν μπόρεσε να διασφαλιστεί.

Συμπερασματικά, η μελέτη προσομοίωσης που πραγματοποιήθηκε, είχε ως αντικείμενο την επίδραση της χωρικής αβεβαιότητας της θέσης των φύλλων στη VMAT - SRS θεραπεία πολλαπλών όγκων-στόχων. Εκτιμήθηκε ότι για αβεβαιότητες σε εύρος 0.3 mm - 1 mm διαπιστώνονται σημαντικές μεταβολές των δεικτών αξιολόγησης για τους όγκους-στόχους (>10%) και συχνές υπερβάσεις του ορίου μέγιστης δόσης για τα κρίσιμα όργανα (~10% - 40%) τα οποία γειτνιάζουν με όγκους-στόχους.

Καταληκτικά Συμπεράσματα

Συνοπτικά, οι πέντε εργασίες που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής είχαν ως βασικό στόχο την διερεύνηση και βαθύτερη κατανόηση του τρόπου και του βαθμού εξάρτησης της ποιότητας της σύγχρονης ακτινοθεραπευτικής τεχνικής SRS – VMAT, πολλαπλών μη ομοεπίπεδων τόξων από γεωμετρικές αβεβαιότητες που υπεισέρχονται σε διάφορα στάδια της θεραπευτικής αλυσίδας. Η συγκεκριμένη ακτινοθεραπευτική τεχνική μελετήθηκε για την αντιμετώπιση περίπλοκων περιστατικών όπως οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις, όπου η δοσιμετρία των κρίσιμων οργάνων είναι εξίσου σημαντική με τη δοσιμετρία των όγκων-στόχων, καθώς γειτνιάζουν με ορισμένους από αυτούς και η αποφυγή ακτινοβόλησης των κρίσιμων οργάνων αποτελεί πρόκληση και απαιτεί υψηλή χωρική ακρίβεια χορήγησης της δόσης. Ιδιαίτερη μέριμνα δόθηκε σε ειδικές παραμέτρους εξάρτησης του δοσιμετρικού και γεωμετρικού αποτελέσματος της επίδρασης των αβεβαιοτήτων, όπως είναι τα φυσικά χαρακτηριστικά των όγκων-στόχων (μέγεθος, σχήμα), η απόστασή τους από το ισόκεντρο, καθώς επίσης και η σχετική τους θέση ως προς τα κρίσιμα όργανα και ως προς τους άλλους όγκους-στόχους.

Στο πλαίσιο της πρώτης εργασίας, με θέμα την επίδραση του μεγέθους και του πλήθους των εγκεφαλικών μεταστάσεων στην ποιότητα της χορήγησης δόσης, με την τεχνική SRS – VMAT (Κεφάλαιο 5), διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη αύξηση της διάχυσης χαμηλών δόσεων (low dose spillage), η οποία συσχετίστηκε με τον αυξανόμενο αριθμό μεταστάσεων και την αυξημένη διασπορά τους. Η αυξημένη διάχυση των χαμηλών δόσεων είναι πιθανό αποτέλεσμα του φαινομένου island blocking, το οποίο παρατηρείται όταν δύο ή περισσότεροι όγκοι-στόχοι μοιράζονται το ίδιο ζεύγος φύλλων MLC, με άμεση συνέπεια η περιοχή ανάμεσα στους όγκους-στόχους, η οποία αντιστοιχεί σε περιοχή υγιών ιστών του εγκεφάλου, να μην μπλοκάρεται από τα φύλλα και άρα να εκτίθεται σε ακτινοβολία [106]. Παρατηρείται ότι με την αύξηση της διαμέτρου του όγκου-στόχου, από 1 cm σε 2 cm, οι δείκτες βελτιώνονται για τα πλάνα πολλαπλών μεταστάσεων, περιορισμένου αριθμού (≤ 6). Λόγω των μεγαλύτερων διαστάσεων των όγκων-στόχων (2 cm), τα φύλλα διαμορφώνονται πιο σύμμορφα ως προς αυτούς και ως εκ τούτου επιτυγχάνεται και καλύτερη ακτινοπροστασία των υγιών ιστών με άμεσο αποτέλεσμα την μείωση του φαινομένου low dose spillage. Συμπερασματικά, για περιορισμένο αριθμό μεταστάσεων (≤ 6), παράγονται πλάνα υψηλής ποιότητας για την τεχνική SRS – VMAT με χρήση ενός ισοκέντρου. Βάσει

των αποτελεσμάτων των δεικτών, παράγονται πλάνα με λίγο καλύτερη ποιότητα για τους μεγαλύτερους όγκους-στόχους (2 cm σε διάμετρο). Για μεγαλύτερο πλήθος όγκων-στόχων (> 6), τόσο η συμμόρφωση της δόσης, όσο και η αποφυγή ακτινοβόλησης των υγιών ιστών, αποτελούν δύσκολα υλοποιήσιμους στόχους, λόγω του φαινομένου island blocking.

Στο πλαίσιο της δεύτερης εργασίας, με θέμα την επίδραση των σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης στην ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT (Κεφάλαιο 6), τα αποτελέσματα δείχνουν ότι γεωμετρικές αβεβαιότητες, όπως τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, βαθμού ≥ 1 mm, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τους κλινικούς δείκτες ποιότητας και να οδηγήσουν σε μειωμένη κάλυψη και συμμόρφωση δόσης (>10%) για τη πλειοψηφία των πλάνων. Διαπιστώθηκε ότι η επιδείνωση των δεικτών αξιολόγησης της ποιότητας ενός πλάνου θεραπείας, για την SRS – VMAT τεχνική, αυξάνεται όταν: το μέγεθος του όγκου-στόχου μειώνεται (< 1cc), το πλήθος των μεταστάσεων αυξάνεται, και η αλληλεπικάλυψη των όγκων-στόχων στο BEV, κατά τη διαμόρφωση των υποπεδίων, αυξάνεται. Η τελευταία παράμετρος συσχετίζεται με αυξανόμενη πιθανότητα εμφάνισης του φαινομένου island blocking. Συμπερασματικά για περιορισμένο πλήθος όγκων-στόχων (< 8) και γεωμετρικές αβεβαιότητες μικρότερες από 1 mm, παράγονται πλάνα θεραπείας υψηλής ποιότητας με την τεχνική SRS – VMAT.

Στο πλαίσιο της τρίτης εργασίας, με θέμα την επίδραση σφαλμάτων περιστροφής στην ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT (Κεφάλαιο 7), μελετήθηκαν τα σφάλματα περιστροφής, τα οποία είτε προκύπτουν κατά την διαδικασία τοποθέτησης του ασθενή σε θέση θεραπείας, είτε κατά τη διάρκεια θεραπείας λόγω μετακίνησης του ασθενή. Η μελέτη έγινε υπό το πρίσμα συγκριτικής διερεύνησης μεταξύ των τεχνικών ενός και δύο ισοκέντρων. Λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη δοσιμετρία των όγκων-στόχων, γωνίες περιστροφής έως 1° παράγουν κλινικά αποδεκτές κατανομές δόσης όταν χρησιμοποιούνται δύο ισόκεντρα, ενώ για τεχνική η οποία χρησιμοποιεί ένα ισόκεντρο, οι γωνίες περιστροφής δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 0.5° . Μειώνοντας την απόσταση των όγκων-στόχων από το κοντινότερο ισόκεντρο σε έως και 4 cm (μέσω αύξησης του πλήθους των ισοκέντρων) φαίνεται να περιορίζεται εν μέρει ο σημαντικός υποδοσιασμός των όγκων-στόχων. Ωστόσο, οι μικροί όγκοι-στόχοι (ειδικά όσοι έχουν όγκο < 1cc) δύναται να παρουσιάζουν και πάλι μεγάλη ευαισθησία στα σφάλματα περιστροφής. Σε κάθε περίπτωση, το μέγεθος του όγκου-στόχου και η απόστασή του από το ισόκεντρο αποτελούν δύο κυρίαρχους παράγοντες, οι οποίοι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επίδραση των σφαλμάτων περιστροφής στον υποδοσιασμό των όγκων-στόχων. Ο υποδοσιασμός, όπως φάνηκε,

σχετίζεται με τον λόγο της χωρικής μετατόπισης του όγκου-στόχου προς τη διάμετρο του όγκου-στόχου, ένας παράγοντας ο οποίος λαμβάνει υπόψη την αυξημένη ευαισθησία των μικρότερων όγκων-στόχων στα σφάλματα περιστροφής. Επιπλέον, όταν η αποφυγή ακτινοβολήσης κρίσιμων οργάνων αποτελεί κλινική ανησυχία (π.χ. κρίσιμα όργανα τα οποία γειτνιάζουν με όγκους-στόχους), θα πρέπει να εφαρμόζονται πιο αυστηρά όρια αποδοχής για τα σφάλματα περιστροφής. Συγκεκριμένα, παρήχθησαν πλάνα τα οποία θα μπορούσαν να θεωρηθούν κλινικά μη αποδεκτά και για τις δύο τεχνικές θεραπείας, ακόμα και για τις μικρότερες προσομοιωμένες γωνίες περιστροφής (0.5°). Αυτό παρατηρήθηκε πιο σπάνια για τα πλάνα που περιλαμβάνουν δύο ισόκεντρα, καθώς η αύξηση δόσης εντός των κρίσιμων οργάνων ήταν μικρή συγκριτικά με τα πλάνα ενός ισοκέντρου. Η χρήση ρομποτικής τράπεζας, η οποία επιτρέπει τη διόρθωση σφαλμάτων περιστροφής συστήνεται για την θεραπεία SRS – VMAT τεχνικής ενός ισοκέντρου, σύνθετων περιστατικών όπως οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Στο πλαίσιο της τέταρτης εργασίας με θέμα την πειραματική επιβεβαίωση υπολογισμού δόσης πλάνων θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT, με χρήση ενός και δύο ισοκέντρων (Κεφάλαιο 8), αξιολογήθηκαν τα υπολογισμένα πλάνα, αφενός χωρίς διορθώσεις των σφαλμάτων περιστροφής, και αφετέρου με εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων περιστροφής, με τη βοήθεια ρομποτικής τράπεζας θεραπείας. Τα αποτελέσματα της δισδιάστατης δοσιμετρίας με χρήση φιλμ ανέδειξαν καλή συμφωνία μεταξύ μετρημένης και υπολογισμένης δόσης, με υψηλά ποσοστά επιτυχίας του τεστ gamma index ($>90\%$), για την πλειοψηφία των εφαρμοσμένων κριτηρίων του gamma index. Συνεπώς το Monaco TPS, υπολογίζει με καλή ακρίβεια την κατανομή δόσης για περιστατικά αυξημένης πολυπλοκότητας όπως οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις, διαφόρων μεγεθών και αυξημένης διασποράς. Επιπροσθέτως, η μελέτη του gamma index, αναδεικνύει ότι το πλάνο θεραπείας το οποίο συμπεριλαμβάνει δύο ισόκεντρα, χορηγείται βέλτιστα και με μέγιστη ακρίβεια (ποσοστά επιτυχίας gamma index $\sim 99\%$), όταν προηγούνται δύο απεικονίσεις CBCT, μία για κάθε setup διαδικασία ως προς το κάθε ισόκεντρο, με εφαρμογή διορθώσεων των σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης και των σφαλμάτων περιστροφής, πριν από τη χορήγηση του πλάνου.

Στο πλαίσιο της πέμπτης και τελευταίας εργασίας, με θέμα την επίδραση σφαλμάτων της θέσης των φύλλων του κατευθυντήρα MLC στη ποιότητα θεραπείας εγκεφαλικών μεταστάσεων, με την τεχνική SRS – VMAT (Κεφάλαιο 9) διερευνήθηκε ο τρόπος και ο βαθμός επίδρασης των σφαλμάτων σε όγκους-στόχους και σε κρίσιμα όργανα που

γεινιάζουν με αυτούς. Εκτιμήθηκε ότι προβαλλόμενες αβεβαιότητες της θέσης των φύλλων, της τάξης του 0.1 mm, στο επίπεδο του ισοκέντρου είναι ανεκτές για περίπλοκα περιστατικά πολλαπλών μεταστάσεων, με κρίσιμα όργανα να γεινιάζουν με αυτές. Για σφάλματα ≥ 0.3 mm προέκυψαν πλάνα υποβαθμισμένων δεικτών αξιολόγησης της ποιότητας πλάνου (μεταβολές: 10% - 40%), όπου παρατηρούνται υπερβάσεις των ορίων μέγιστης δόσης για κρίσιμα όργανα και σημαντικός υποδοσιασμός των όγκων-στόχων.

Συνολικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι διάφορες πηγές γεωμετρικής αβεβαιότητας (π.χ. σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, σφάλματα περιστροφής, σφάλματα της θέσης των φύλλων του MLC κατευθυντήρα) δύναται να προκαλέσουν σημαντικές ανακρίβειες στη θέση (≥ 1 mm) και συνεπώς στη στόχευση των όγκων-στόχων, οι οποίες οδηγούν σε σημαντικό υποδοσιασμό αυτών ($>10\%$). Ο βαθμός του υποδοσιασμού εξαρτάται από το μέγεθος και την σχετική θέση του όγκου-στόχου ως προς το ισοκέντρο και ως προς τους άλλους όγκους-στόχους. Πιο συγκεκριμένα, όγκοι-στόχοι που εντοπίζονται σε μεγάλες αποστάσεις από το ισοκέντρο (> 4 cm) είναι πιο επιρρεπείς σε σφάλματα περιστροφής. Για όλες τις εξεταζόμενες πηγές αβεβαιοτήτων, φάνηκε ότι όγκοι-στόχοι μικρών διαστάσεων (<1 cc) είναι πιο ευαίσθητοι σε αυτές. Τα σφάλματα που μελετήθηκαν, ανάλογα με τον προσανατολισμό τους, δύναται να επιδράσουν σημαντικά και στη δοσιμετρία κρίσιμων οργάνων, τα οποία εντοπίζονται περίξ των όγκων-στόχων, οδηγώντας περιστασιακά σε υπερβάσεις ορίου δόσης D_{max} (10%-50%). Αποδεκτά όρια των σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης, περιστροφής και θέσης των φύλλων στο επίπεδο του ισοκέντρου είναι αντίστοιχα τα εξής: 0.5mm, $<0.5^\circ$, 0.2mm. Για αυτές τις οριακές τιμές, διατηρείται η ποιότητα των πλάνων ακτινοθεραπείας, τεχνικής SRS – VMAT, πολλαπλών μη ομοεπίπεδων τόξων, για περιστατικά πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Βάσει των συνολικών αποτελεσμάτων, ενδείκνυται η συστηματική εφαρμογή της IGRT τεχνικής και ενός αυστηρού προγράμματος ποιοτικού ελέγχου (QA), για την μείωση των προαναφερόμενων γεωμετρικών αβεβαιοτήτων. Επιπλέον, συνίσταται η χρήση ρομποτικής τράπεζας, έξι βαθμών ελευθερίας, για τη διόρθωση και των σφαλμάτων περιστροφής εκτός από τα σφάλματα γραμμικής μετατόπισης, ειδικά για περιστατικά όπως οι πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Σε περιπτώσεις όπου τα κρίσιμα όργανα αποτελούν κλινική ανησυχία, μία αποδοτική εναλλακτική προσέγγιση θεραπείας αποτελεί η υποκλασματοποιημένη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (HFSRT, 2-3 συνεδρίες).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] J. Molinier *et al.*, “Comparison of volumetric-modulated arc therapy and dynamic conformal arc treatment planning for cranial stereotactic radiosurgery,” vol. 17, no. 1, pp. 92–101, 2016.
- [2] S. T. Chao *et al.*, “Stereotactic radiosurgery in the management of limited (1-4) brain metastases: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guideline,” *Clin. Neurosurg.*, vol. 83, no. 3, pp. 345–353, 2018.
- [3] M. Yamamoto *et al.*, “Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective,” *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 387–395, 2014.
- [4] G. Narayanasamy *et al.*, “A Systematic Analysis of 2 Monoisocentric Techniques for the Treatment of Multiple Brain Metastases,” vol. 16, no. 5, pp. 639–644, 2017.
- [5] C. Audet *et al.*, “Evaluation of volumetric modulated arc therapy for cranial radiosurgery using multiple noncoplanar arcs,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 11, pp. 5863–5872, 2011.
- [6] H. Liu *et al.*, “Plan Quality and Treatment efficiency for radiosurgery to Multiple Brain Metastases : non-coplanar rapidarc vs . gamma Knife,” vol. 6, no. February, 2016.
- [7] G. Prentou, E. Koutsouveli, E. Pantelis, P. Papagiannis, E. Georgiou, and P. Karaiskos, “Influence of multiple brain metastases’ size and number on the quality of SRS-VMAT dose delivery,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 931, no. 1, pp. 1–5, 2017.
- [8] A. Thomas *et al.*, “A comprehensive investigation of the accuracy and reproducibility of a multitarget single isocenter VMAT radiosurgery technique,” *Med Phys*, vol. 40, no. 12, 2013.
- [9] G. M. Clark *et al.*, “Plan quality and treatment planning technique for single isocenter cranial radiosurgery with volumetric modulated arc therapy,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 2, no. 4, pp. 306–313, 2012.
- [10] E. P. Pappas, M. Alshantqity, A. Moutsatsos, H. Lababidi, K. Alsafi, and K. Georgiou, “MRI-Related Geometric Distortions in Stereotactic Radiotherapy Treatment Planning : Evaluation and Dosimetric Impact,” vol. 16, no. 6, pp. 1120–1129, 2017.
- [11] P. Karaiskos *et al.*, “A simple and efficient methodology to improve geometric accuracy in gamma knife radiation surgery: Implementation in multiple brain

- metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 90, no. 5, pp. 1234–1241, 2014.
- [12] R. Warnick, B. Darakchiev, and J. Breneman, “Stereotactic radiosurgery for patients with solid brain metastases: current status,” *J. Neurooncol.*, vol. 69, pp. 125–137, 2004.
- [13] T. M. Seibert *et al.*, “Distortion inherent to magnetic resonance imaging can lead to geometric miss in radiosurgery planning,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 6, no. 6, pp. e319–e328, 2016.
- [14] Ε. Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, “Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές και Ακτινοθεραπεία.”
- [15] Ε. Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή and ΕΕΑΕ, “Μαθήματα ακτινοπροστασίας για χειριστές ιατρικών μηχανημάτων ιοντιζουσών ακτινοβολιών,” 2010.
- [16] “Elekta Versa HD Brochure.”
- [17] L. A. Dawson and D. A. Jaffray, “Advances in Image-Guided Radiation Therapy,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 8, 2007.
- [18] N. Nabavizadeh *et al.*, “Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT ’ s Impact on Workflow and Treatment Planning : Results From a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members,” *Radiat. Oncol. Biol.*, vol. 94, no. 4, pp. 850–857, 2016.
- [19] S. Kim, T. Tseng, and A. Morrow, “Spatial variations of multiple off-axial targets for a single isocenter SRS treatment in Novalis Tx linac system,” *J. Radiosurgery SBRT*, vol. 3, pp. 287–296, 2015.
- [20] “Agility™ Intelligent beam shaping Intelligent conformance that Agility™.”
- [21] R. Ruggieri, S. Naccarato, R. Mazzola, F. Ricchetti, and S. Corradini, “Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions : comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique,” pp. 1–9, 2018.
- [22] R. Ruggieri *et al.*, “Comparison of Two Mono-Isocenter Techniques with Multiple Non-Coplanar Arcs for Linac Based SRS of Multiple Brain Lesions,” *Radiat. Oncol. Biol.*, vol. 102, no. 3, pp. e516–e517.
- [23] J. Roper, V. Chanyavanich, G. Betzel, J. Switchenko, and A. Dhabaan, “Single-Isocenter Multiple-Target Stereotactic Radiosurgery: Risk of Compromised Coverage,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, no. 3, pp. 540–546, 2015.
- [24] J. Morrison *et al.*, “Is a single isocenter sufficient for volumetric modulated arc therapy radiosurgery when multiple intracranial metastases are spatially dispersed?,” *Med.*

- Dosim.*, pp. 1–5, 2016.
- [25] G. M. Clark, R. A. Popple, P. E. Young, and J. B. Fiveash, “Feasibility of Single-Isocenter Volumetric Modulated Arc Radiosurgery for Treatment of Multiple Brain Metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 1, pp. 296–302, 2010.
- [26] D. McDonald, J. Schuler, I. Takacs, J. Peng, J. Jenrette, and K. Vanek, “Comparison of radiation dose spillage from the Gamma Knife Perfexion with that from volumetric modulated arc radiosurgery during treatment of multiple brain metastases in a single fraction,” *J Neurosurg*, vol. 121, no. 121, pp. 51–59, 2014.
- [27] G. A. Ezzell, “The spatial accuracy of two frameless , linear accelerator- based systems for single-isocenter , multitarget cranial radiosurgery,” no. September 2016, pp. 37–43, 2017.
- [28] Y. Iwai, S. Ozawa, T. Ageishi, R. Pellegrini, and K. Yoda, “Feasibility of single-isocenter, multi-arc non-coplanar volumetric modulated arc therapy for multiple brain tumors using a linear accelerator with a 160-leaf multileaf collimator: A phantom study,” *J. Radiat. Res.*, vol. 55, no. 5, pp. 1015–1020, 2014.
- [29] IAEA, “TRS-483: Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy,” Vienna, 2017.
- [30] M. Kocher *et al.*, “Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy,” *Strahlentherapie und Onkol.*, no. January, pp. 521–532, 2014.
- [31] D. Limon *et al.*, “Single fraction stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases,” *Adv. Radiat. Oncol.*, vol. 2, no. 4, pp. 555–563, 2017.
- [32] N. Tarnavski, S. A. Engelholm, and P. Munck, “Fast intra-fractional image-guidance with 6D positioning correction reduces delivery uncertainty for stereotactic radiosurgery and radiotherapy,” vol. 4, pp. 15–20, 2016.
- [33] T. Gevaert *et al.*, “Clinical Evaluation of a Robotic 6-Degree of Freedom Treatment Couch for Frameless Radiosurgery,” *Radiat. Oncol. Biol.*, vol. 83, no. 1, pp. 467–474, 2012.
- [34] B. C. Lewis, W. J. Snyder, S. Kim, and T. Kim, “Monitoring frequency of intra-fraction patient motion using the ExacTrac system for LINAC-based SRS treatments,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 19, no. 3, pp. 58–63, 2018.
- [35] B. Winey and M. Bussi ere, “Geometric and dosimetric uncertainties in intracranial stereotactic treatments for multiple nonisocentric lesions,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 15, no. 3, pp. 122–132, 2014.

- [36] M. Guckenberger, J. Roesch, K. Baier, R. A. Sweeney, and M. Flentje, “Dosimetric consequences of translational and rotational errors in frame-less image-guided radiosurgery,” pp. 1–8, 2012.
- [37] C. Stanhope *et al.*, “Physics considerations for single-isocenter , volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple intracranial targets,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 6, no. 3, pp. 207–213, 2016.
- [38] K. Otto, “Volumetric modulated arc therapy : IMRT in a single gantry arc,” *Med. Phys.*, vol. 35, no. 1, pp. 310–317, 2008.
- [39] J. M. Park and K. Kim, “RapidArc vs intensity-modulated radiation therapy for hepatocellular carcinoma : a comparative planning study,” vol. i, no. July, pp. 323–329, 2012.
- [40] K. Nithiyantham, G. K. Mani, and V. Subramani, “Analysis of direct clinical consequences of MLC positional errors in volumetric-modulated arc therapy using 3D dosimetry system,” *J App Cli*, vol. 16, no. 5, pp. 296–305, 2015.
- [41] M. Snyder *et al.*, “Modeling the Agility MLC in the Monaco treatment planning system,” vol. 17, no. 3, pp. 190–202, 2016.
- [42] I. J. Das *et al.*, “Accelerator beam data commissioning equipment and procedures : Report of the TG- 106 of the Therapy Physics Committee of the AAPM,” *Med. Phys.*, vol. 35, no. 9, pp. 4186–4215, 2008.
- [43] T. Losasso, “IMRT DELIVERY PERFORMANCE WITH AVARIAN MULTILEAF COLLIMATOR,” vol. 71, no. 1, pp. 85–88, 2008.
- [44] T. R. Denton, L. B. E. Shields, J. N. Howe, and A. C. Spalding, “Quantifying isocenter measurements to establish clinically meaningful thresholds,” vol. 16, no. 2, pp. 175–188, 2015.
- [45] M. T. R. Stevens, E. C. Lobb, and K. M. Yenice, “Validation of MLC-based linac radiosurgery for trigeminal neuralgia,” no. December 2017, pp. 214–221, 2018.
- [46] A. Rangel and P. Dunscombe, “Tolerances on MLC leaf position accuracy for IMRT delivery with a dynamic MLC Tolerances on MLC leaf position accuracy for IMRT delivery with a dynamic MLC,” vol. 3304, no. 2009, 2014.
- [47] M. Oliver, I. Gagne, K. Bush, S. Zavgorodni, W. Ansbacher, and W. Beckham, “Clinical significance of multi-leaf collimator positional errors for volumetric modulated arc therapy,” *Radiother. Oncol.*, vol. 97, no. 3, pp. 554–560, 2010.
- [48] E. Schreibmann, A. Dhabaan, E. Elder, and T. Fox, “Patient-specific quality assurance method for VMAT treatment delivery,” no. November 2008, pp. 4530–4535, 2009.

- [49] G. Mu, E. Ludlum, and P. Xia, "Impact of MLC leaf position errors on simple and complex IMRT plans for head and neck cancer," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, pp. 77–88, 2008.
- [50] W. Luo *et al.*, "Monte Carlo based IMRT dose verification using MLC log files and R / V outputs Monte Carlo based IMRT dose verification using MLC log files and R / V outputs," vol. 2557, no. 2006, 2014.
- [51] J. Lee *et al.*, "Effects of static dosimetric leaf gap on MLC-based small- beam dose distribution for intensity-modulated radiosurgery," vol. 8, no. 4, pp. 54–64, 2007.
- [52] M. Fippel, "Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm," no. August, pp. 1466–1475, 1999.
- [53] Elekta, *Monaco*® *Training Guide*. .
- [54] W. Bär *et al.*, "A comparison of forward and inverse treatment planning for intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer," *Radiother. Oncol.*, vol. 69, no. 3, pp. 251–258, 2003.
- [55] A. Niemierko and I. Introduction, "Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose," vol. 24, no. 1, pp. 103–110, 1997.
- [56] M. Alber and R. Reemtsen, "Intensity modulated radiotherapy treatment planning by use of a barrier-penalty multiplier method," *Optim. Methods Softw.*, vol. 22, no. 3, pp. 391–411, 2007.
- [57] X. A. Li *et al.*, "The use and QA of biologically related models for treatment planning : Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM a)."
- [58] "Monaco Concepts and IMRT / VMAT Planning Monaco Concepts and Planning."
- [59] P. Andreo, "Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry," pp. 1–15, 2018.
- [60] L. Brualla, M. Rodriguez, and J. Sempau, "PRIMO User' s Manual," 2018.
- [61] W. Chen, Y. Xiao, and J. Li, "Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy," vol. 6, no. 11, pp. 874–881, 2014.
- [62] R. Mohan and J. Antolak, "Monte Carlo techniques should replace analytical methods for estimating dose distributions in radiotherapy treatment planning," pp. 123–126, 2001.
- [63] M. Fippel, "A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation," *Med. Phys.*, vol. 30, no. 3, pp. 301–311, 2003.
- [64] D. W. O. Rogers, B. A. Faddegon, G. X. Ding, C. M. Ma, and J. We, "BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units," *Med. Phys.*, vol. 22, no. 5, pp. 503–524, 1995.

- [65] D. Sheikh-bagheri, “Comparison of measured and Monte Carlo calculated dose distributions from the NRC linac,” pp. 2256–2266, 2000.
- [66] I. Kawrakow, D. W. O. Rogers, and B. R. B. Walters, “Large efficiency improvements in BEAMnrc using directional bremsstrahlung splitting,” *Med. Phys.*, vol. 31, no. 10, pp. 2883–2898, 2004.
- [67] S. Menon, P. Raghukumar, S. Bhasi, and R. Nair, “Evaluation of Plan Quality Metrics in Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy in the Treatment Plans of Anteriovenous Malformations,” *J Med Phys*, vol. 43, no. 4, pp. 214–220, 2018.
- [68] N. Lomax and S. Scheib, “QUANTIFYING THE DEGREE OF CONFORMITY IN RADIOSURGERY TREATMENT PLANNING,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 55, no. 5, pp. 1409–1419, 2003.
- [69] G. Narayanasamy *et al.*, “A Systematic Analysis of 2 Monoisocentric Techniques for the Treatment of Multiple Brain Metastases,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2016.
- [70] H. Liu *et al.*, “Plan Quality and Treatment Efficiency for Radiosurgery to Multiple Brain Metastases: Non-Coplanar RapidArc vs. Gamma Knife,” *Front. Oncol.*, vol. 6, no. February, 2016.
- [71] T. Gevaert *et al.*, “Evaluation of a dedicated brain metastasis treatment planning optimization for radiosurgery: a new treatment paradigm?,” *Radiat. Oncol.*, vol. 11, no. 13, Jul. 2016.
- [72] S. M. Hsu, Y. C. Lai, C. C. Jeng, and C. Y. Tseng, “Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiotherapy,” *Radiat. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2017.
- [73] J. Ting, X. Wu, J. Fiedler, C. Yang, M. Watzich, and A. Markoe, “DOSE-VOLUME HISTOGRAMS FOR BLADDER AND RECTUM,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 38, no. 5, pp. 1105–1111, 1997.
- [74] L. Feuvret, G. Noël, J. Mazon, and P. Bey, “CONFORMITY INDEX : A REVIEW,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 64, no. 2, pp. 333–342, 2006.
- [75] I. Paddick, “A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans,” *J Neurosurg*, vol. 93, no. Suppl 3, pp. 219–222, 2000.
- [76] I. Paddick and B. Lippitz, “A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index,” *J. Neurosurg.*, vol. 105 Suppl, pp. 194–201, 2006.
- [77] S. Zhang *et al.*, “Noncoplanar VMAT for Brain Metastases: A Plan Quality and Delivery Efficiency Comparison With Coplanar VMAT, IMRT, and CyberKnife,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 18, pp. 1–8, 2019.

- [78] Y. Huang *et al.*, “Radiosurgery of multiple brain metastases with single-isocenter dynamic conformal arcs (SIDCA),” *Radiother. Oncol.*, vol. 112, no. 1, pp. 128–132, 2014.
- [79] T. Kataria, K. Sharma, V. Subramani, K. Karrthik, and S. Bisht, “Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments,” *J Med Phys*, vol. 37, no. 4, pp. 207–213, 2012.
- [80] J. E. Snyder, D. E. Hyer, R. T. Flynn, A. Boczkowski, and D. Wang, “The commissioning and validation of Monaco treatment planning system on an Elekta VersaHD linear accelerator,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 20, no. 1, pp. 184–193, 2018.
- [81] N. Abdulah, N. Idris, A. Zakaria, A. Yusof, M. M, and M. NI, “Measurement of Dosimetric Parameters and Dose Veri fi cation in Stereotactic Radiosurgery (SRS),” *J. Sains Kesihat. Malaysia*, vol. 13, no. 1, pp. 39–49, 2015.
- [82] J. B. Smilowitz *et al.*, “AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: Commissioning and QA of Treatment Planning Dose Calculations - Megavoltage Photon and Electron Beams,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 5, pp. 14–34, 2015.
- [83] K. L. Chopra *et al.*, “Evaluation of dose calculation accuracy of treatment planning systems in the presence of tissue heterogeneities,” *Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 2, pp. 1–13, 2018.
- [84] IAEA, “TRS-430: Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer,” 2004.
- [85] ICRU, “Icru Report 50 Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy,” USA, 1993.
- [86] AAPM, “AAPM Report No. 85 Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams,” USA, 2004.
- [87] ICRU, “Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of x or gamma rays in radiotherapy procedures Report 24,” Washington, DC, 1976.
- [88] E. B. Podgorsak, *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students*. Vienna: International Atomic Energy Agency, IAEA, 2005.
- [89] A. Sankar *et al.*, “Comparison of Kodak EDR2 and Gafchromic EBT film for intensity-modulated radiation therapy dose distribution verification,” *Med. Dosim.*, vol. 31, no. 4, pp. 273–282, 2006.
- [90] S. Devic, N. Tomic, Z. Pang, J. Seuntjens, E. B. Podgorsak, and C. G. Soares,

- “Absorption spectroscopy of EBT model GAFCHROMIC™ film,” *Med. Phys.*, vol. 34, no. 1, pp. 112–118, 2007.
- [91] E. Wilcox, G. Daskalov, and L. Nedialkova, “Comparison of the Epson Expression 1680 flatbed and the Vidar VXR-16 Dosimetry PRO™ film scanners for use in IMRT dosimetry using Gafchromic and radiographic film,” *Med. Phys.*, vol. 34, no. 1, pp. 41–48, 2007.
- [92] O. Zeidan *et al.*, “SU-FF-T-122: Characterization and Use of EBT Radiochromic Film for IMRT Dose Verification,” *Med. Phys.*, vol. 33, no. 11, pp. 4064–4072, 2006.
- [93] H. Bekerat *et al.*, “Improving the energy response of external beam therapy (EBT) GafChromic™ dosimetry films at low energies (≤ 100 keV),” *Med. Phys.*, vol. 41, no. 2, pp. 1–14, 2014.
- [94] M. J. Butson, T. Cheung, and P. K. N. Yu, “Scanning orientation effects on Gafchromic EBT film dosimetry,” *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 281–284, 2006.
- [95] S. Devic *et al.*, “Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner,” *Med. Phys.*, vol. 32, no. 7, pp. 2245–2253, 2005.
- [96] S. Devic, “Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future,” *Phys. Medica*, vol. 27, no. 3, pp. 122–134, 2011.
- [97] I. J. Das, *Radiochromic Film: Role and Applications in Radiation Dosimetry*, 1st ed., vol. 41, no. SUPPL. 1. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2018.
- [98] L. Menegotti, A. Delana, and A. Martignano, “Radiochromic film dosimetry with flatbed scanners: A fast and accurate method for dose calibration and uniformity correction with single film exposure,” *Med. Phys.*, vol. 35, no. 7, pp. 3078–3085, 2008.
- [99] J. Van Dyk, R. B. Barnett, J. E. Cygler, and P. C. Shragge, “Commissioning and quality assurance of treatment planning computers,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 26, no. 2, pp. 261–273, 1993.
- [100] W. B. Harms, D. A. Low, J. W. Wong, and J. A. Purdy, “A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms,” *Med. Phys.*, vol. 25, no. 10, pp. 1830–1836, 1998.
- [101] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy, “A technique for the quantitative evaluation of dose distributions,” *Med. Phys.*, vol. 25, no. 5, pp. 656–661, 1998.
- [102] M. Schlienger *et al.*, “Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases,” *Cancer/Radiotherapie*, vol. 14, pp. 119–127, 2010.
- [103] G. L. Masucci, “Hypofractionated radiation therapy for large brain metastases,” *Front.*

- Oncol.*, vol. 8, pp. 1–9, 2018.
- [104] E. Shaw *et al.*, “Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90- 05,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 47, no. 2, pp. 291–298, 2000.
- [105] T. Sagawa *et al.*, “Dosimetric effect of rotational setup errors in stereotactic radiosurgery with HyperArc for single and multiple brain metastases,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 20, no. 10, pp. 84–91, 2019.
- [106] Q. Wu *et al.*, “Optimization of Treatment Geometry to Reduce Normal Brain Dose in Radiosurgery of Multiple Brain Metastases with Single–Isocenter Volumetric Modulated Arc Therapy,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 34511, 2016.
- [107] K. Ulin, M. M. Urie, and J. M. Cherlow, “Results of a Multi-Institutional Benchmark Test for Cranial CT/ MR Image Registration,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 77, no. 5, pp. 1584–1589, 2011.
- [108] M. Briscoe, N. Ploquin, and J. Voroney, “Establishing a threshold for rotational patient setup errors in linear accelerator-based stereotactic radiosurgery,” *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 2, pp. 1–11, 2016.
- [109] J. Peng, C. Liu, Y. Chen, R. Amdur, K. Vanek, and J. Li, “Dosimetric consequences of rotational setup errors with direct simulation in a treatment planning system for fractionated stereotactic radiotherapy,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 12, no. 3, pp. 61–70, 2011.
- [110] Å. Ballangrud *et al.*, “Institutional experience with SRS VMAT planning for multiple cranial metastases,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 19, no. 2, pp. 176–183, 2018.
- [111] E. Pantelis, V. Peppas, and V. Lahanas, “BrachyGuide : a brachytherapy-dedicated DICOM RT viewer and interface to Monte Carlo simulation software,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 1, pp. 208–218, 2015.
- [112] V. Peppas, E. P. Pappas, P. Karaiskos, T. Major, C. Polgár, and P. Papagiannis, “Dosimetric and radiobiological comparison of TG-43 and Monte Carlo calculations in ¹⁹²Ir breast brachytherapy applications,” *Phys. Medica*, vol. 32, no. 10, pp. 1245–1251, 2016.
- [113] V. Peppas, E. Pantelis, E. Pappas, V. Lahanas, C. Loukas, and P. Papagiannis, “A user-oriented procedure for the commissioning and quality assurance testing of treatment planning system dosimetry in high-dose-rate brachytherapy,” *Brachytherapy*, pp. 1–11, 2015.
- [114] E. P. Pappas *et al.*, “On the experimental validation of model-based dose calculation

- algorithms for 192Ir HDR brachytherapy treatment planning,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 10, pp. 1–31, 2017.
- [115] H. Jin, V. P. Keeling, I. Ali, and S. Ahmad, “Dosimetric effects of positioning shifts using 6D-frameless stereotactic Brainlab system in hypofractionated intracranial radiotherapy,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 17, no. 1, pp. 102–111, Jan. 2016.
- [116] T. KORYTKO *et al.*, “12 GY GAMMA KNIFE RADIOSURGICAL VOLUME IS A PREDICTOR FOR,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 64, no. 2, pp. 419–424, 2006.
- [117] G. Minniti *et al.*, “Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis,” *Radiat. Oncol.*, vol. 6, pp. 1–9, 2011.
- [118] L. Ma *et al.*, “Impact of millimeter-level margins on peripheral normal brain sparing for gamma knife radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 89, no. 1, pp. 206–213, May 2014.
- [119] R. T. Hughes *et al.*, “Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases : Results of a Multi-Institutional Experience,” *Radiat. Oncol. Biol.*, vol. 104, no. 5, pp. 1091–1098, 2019.
- [120] M. A. Garcia *et al.*, “Stereotactic Radiosurgery for ≥ 10 Brain Metastases,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 99, no. 2S, pp. E74–E75.
- [121] E. P. Pappas, I. Seimenis, A. Moutsatsos, E. Georgiou, P. Nomikos, and P. Karaiskos, “Characterization of system-related geometric distortions in MR images employed in Gamma Knife radiosurgery applications,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 19, pp. 6993–7011, 2016.
- [122] L. N. Baldwin and K. Wachowicz, “A two-step scheme for distortion rectification of magnetic resonance images,” *Med Phys*, vol. 36, no. 9, pp. 3917–3926, 2009.
- [123] J. Weygand *et al.*, “Spatial precision in magnetic resonance imaging-guided radiation therapy: The role of geometric distortion,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 95, no. 4, pp. 1304–1316, 2016.
- [124] E. P. Pappas, I. Seimenis, D. Dellios, G. Kollias, K. I. Lampropoulos, and P. Karaiskos, “Assessment of sequence dependent geometric distortion in contrast-enhanced MR images employed in stereotactic radiosurgery treatment planning,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 13, 2018.
- [125] D. A. Low, J. M. Moran, J. F. Dempsey, and M. Oldham, “Dosimetry tools and techniques for IMRT,” *Med Phys*, vol. 38, no. 3, pp. 1313–1337, 2011.
- [126] D. N. Makris *et al.*, “Characterization of a novel 3D printed patient specific phantom for quality assurance in cranial stereotactic radiosurgery applications,” *Phys. Med.*

- Biol.*, vol. 64, no. 10, pp. 1–31, 2019.
- [127] ΕΕΑΕ, “Εργαστήριο Βαθμονόμησης Οργάνων Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών (ΕΒΟΙΑ),” *Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας*. 2005.
- [128] I. Méndez, “Model selection for radiochromic film dosimetry,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 10, pp. 4089–4104, 2015.
- [129] I. J. Das, *Radiochromic film: role and applications in radiation dosimetry* (CRC Press). 2018.
- [130] S. Devic *et al.*, “Dosimetric properties of improved GafChromic films for seven different digitizers,” *Med. Phys.*, vol. 31, no. 9, pp. 2392–2401, 2004.
- [131] S. Devic, N. Tomic, and D. Lewis, “Reference radiochromic film dosimetry: Review of technical aspects,” *Phys. Medica*, vol. 32, no. 4, pp. 541–556, 2016.
- [132] ELEKTA, “Image guided radiation therapy Elekta XVI.” 2007.
- [133] D. A. Low and J. F. Dempsey, “Evaluation of the gamma dose distribution comparison method,” *Med. Phys.*, vol. 30, no. 9, pp. 2455–2464, 2003.
- [134] J. L. Bedford, M. D. R. Thomas, and G. Smyth, “Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator,” vol. 14, no. 2, pp. 172–185, 2013.
- [135] P. Karaiskos *et al.*, “187-Influence of the degree of geometric uncertainty on the quality of Gamma Knife dose delivery,” in *Abstracts Electronic Presentations - Leksell Gamma Knife Society Meeting*, 2016, p. 207.
- [136] M. Mohammadi and E. Bezak, “Evaluation of MLC leaf positioning using a scanning liquid ionization chamber EPID,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, pp. N21–N33, 2007.
- [137] J. R. Kerns, N. Childress, and S. F. Kry, “A multi-institution evaluation of MLC log files and performance in IMRT delivery,” pp. 1–10, 2014.
- [138] C. C. Ling, P. Zhang, Y. Archambault, J. Bocanek, G. T. M. Phil, and T. LoSasso, “Commissioning and quality assurance of rapidarc radiotherapy delivery system,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 72, no. 2, pp. 575–581, 2008.
- [139] T. Kron *et al.*, “Small field segments surrounded by large areas only shielded by a multileaf collimator : Comparison of experiments and dose calculation,” *Med. Phys.*, vol. 39, no. 12, pp. 7480–7489, 2012.