



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής

Διευθυντής Καθηγητής: Παντελής Καραϊσκος

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ
ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ
ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Εμμανουήλ Ζώρος

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2020

Μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχει χρηματοδοτηθεί από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών μέσω του “Προγράμματος Αριστείας IKY – Siemens”.

Η 3μελής Συμβουλευτική Επιτροπή αποτελείται από τους:

1. Επίκ. Καθηγητή Ευάγγελο Παντελή (επιβλέπων)
2. Καθηγητή Παντελή Καραϊσκό
3. Αναπλ. Καθηγητή Παναγιώτη Παπαγιάννη

Η 7μελής Εξεταστική Επιτροπή αποτελείται από τους:

1. Επίκ. Καθηγητή Ευάγγελο Παντελή (επιβλέπων)
2. Καθηγητή Παντελή Καραϊσκό
3. Αναπλ. Καθηγητή Παναγιώτη Παπαγιάννη
4. Επίκ. Καθηγητή Κώστα Λουκά
5. Καθηγητή Ιωάννη Σεϊμένη
6. Καθηγητή Βασίλειο Κουλουλία
7. Επίκ. Καθηγήτρια Καλλιόπη Πλατώνη

Θέμα Διδακτορικής Διατριβής: Ανάπτυξη Διαδικασιών και Μεθόδων για τη Ραδιοβιολογική Μελέτη και τον Ποιοτικό Έλεγχο Σύγχρονων Τεχνικών Ακτινοθεραπείας

Εμμανουήλ Ζώρος

Ακτινοφυσικός Ιατρικής – Φυσικός Νοσοκομείου

Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών

Αθήνα 2020

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Καθώς ολοκληρώνεται αυτός ο σημαντικός κύκλος της ζωής μου, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου, ως ελάχιστη ένδειξη ευγνωμοσύνης, σε κάποιους ανθρώπους οι οποίοι με στήριξαν από την αρχή αυτής της προσπάθειας και χωρίς τις συμβουλές και την συμπαράστασή τους όλα θα ήταν αρκετά πιο δύσκολα.

Αρχικά, θέλω να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου στον Επίκουρο Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Ευάγγελο Παντελή, ο οποίος ανέλαβε την ευθύνη της επίβλεψης και καθοδήγησης της διδακτορικής μου διατριβής. Η αρχική εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου και η συνεχής επιστημονική του συνεισφορά ήταν καθοριστικοί παράγοντες για την ολοκλήρωση της διατριβής μου. Ωστόσο, η ηθική και οικονομική στήριξη που μου προσέφερε όλα αυτά τα χρόνια θα είναι πάντα για μένα το πιο σημαντικό δίδαγμα.

Είμαι ευγνώμων στον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής κ. Παντελή Καραϊσκό για τη συνεχή καθοδήγησή του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας διατριβής. Εκτός από την επιστημονική καθοδήγηση, έπραξε τα μέγιστα ώστε να υπάρχουν άρτιες συνθήκες εργασίας και εργαστηριακός εξοπλισμός, καθώς και για την εύρεση απαραίτητων πειραματικών διατάξεων. Κυρίως, τον ευχαριστώ για τις καίριες συμβουλές του σε επιστημονικά και προσωπικά μου προβλήματα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής κ. Παναγιώτη Παπαγιάννη για την πάντα εμπειριστατωμένη καθοδήγηση που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της διατριβής. Ωστόσο, η συμβολή του στην παρούσα διατριβή ξεπερνάει αυτά τα όρια με τις πολύτιμες συμβουλές του τόσο σε επιστημονικό όσο και προσωπικό επίπεδο, κάτι για το οποίο είμαι ευγνώμων.

Ευχαριστώ θερμά, τον Επίκουρο Καθηγητή Κώστα Λουκά και τον Καθηγητή Ιωάννη Σεϊμένη για τη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή της παρούσας διατριβής, αλλά και για την καθημερινή μας αλληλεπίδραση και τις συμβουλές τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, επίσης, τον Καθηγητή Βασίλειο Κουλουλία και την Επίκουρη Καθηγήτρια Καλλιόπη Πλατώνη, για την αποδοχή συμμετοχής τους στην εξεταστική διαδικασία της διατριβής μου καθώς και τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσαν.

Δεν μπορώ να μην κάνω ιδιαίτερη μνεία στο επιστημονικό προσωπικό του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής που συνέβαλλε προσωπικά στην υλοποίηση της διατριβής αυτής. Η σημαντική στήριξη που μου προσέφεραν σε προσωπικό επίπεδο οι υποψήφιοι διδάκτορες και μεταδιδάκτορες που γνώρισα αυτά τα χρόνια αλλά και η φιλία που αποκτήσαμε είναι για εμένα ανεκτίμητα. Συγκεκριμένα, θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον σχεδόν συνοδοιπόρο μου σε αυτό το ταξίδι, Δρ. Ελευθέριο Παππά, για την επιστημονική του συμβολή σε αυτή την εργασία, τις αμέτρητες ώρες πειραμάτων και συζητήσεων που περάσαμε μαζί, αλλά κυρίως την υπομονή και επιμονή που έδειξε σε πολλές περιπτώσεις. Είμαι ευγνώμων στο Δρ. Ανάργυρο Μουτσάτσο τόσο για την καθοριστική του συμβολή στην ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής αλλά και τις συμβουλές του σε επιστημονικό και προσωπικό επίπεδο. Ευχαριστώ επίσης, την Δρ. Κυβέλη Ζουράρη και τη Δρ. Βασιλική Πέππα για την επιστημονική τους συμβολή, την ανοχή που επεδείκνυαν στη δημιουργική μας φασαρία στο γραφείο, αλλά και την άριστη συνεργασία που έχουμε. Δεν μπορώ να μην ευχαριστήσω τους Δρ. Βασίλειο Λαχανά και Δρ. Λουκά Πετροκόκκινο για την καθημερινή μας αλληλεπίδραση μέσω πολύωρων συζητήσεων, τις συμβουλές και την ενθάρρυνσή τους. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Ανδρέα Λογοθέτη για την συνεργασία μας και τις σημαντικές συμβουλές του.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου Νίκο και Γεωργία καθώς και τον αδερφό μου Κώστα για την στήριξη και αγάπη που μου προσφέρουν όλη μου τη ζωή. Οφείλω, επίσης, απεριόριστη ευγνωμοσύνη στη σύζυγό μου Λίνα για την αγάπη της, την στήριξη και την ενθάρρυνση που μου προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια. Δεν μπορώ να μην αναφέρω τον γιο μου Νικόλα που μου προσέφερε με τον ερχομό του δύναμη και χαρά κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της διατριβής μου. Χωρίς την αγάπη, στήριξη, υπομονή και επιμονή της οικογένειάς μου τίποτα δεν θα ήταν εφικτό.

Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά Κατόπιν Κρίσης

Παρουσιάζονται οι δημοσιεύσεις που σχετίζονται άμεσα με την παρούσα διδακτορική διατριβή.

1. **E. Zoros**, A. Moutsatsos, E.P. Pappas, E. Georgiou, G. Kollias, P. Karaiskos, and E. Pantelis, Monte Carlo and experimental determination of correction factors for gamma knife perfexion small field dosimetry measurements, *Phys. Med. Biol.* 62, 7532–7555 (2017).
2. E. Pantelis, A. Moutsatsos, C. Antypas, **E. Zoros**, P. Pantelakos, L. Lekas, P. Romanelli, K. Zourari, and C.J. Hourdakis, On the total system error of a robotic radiosurgery system: Phantom measurements, clinical evaluation and long-term analysis, *Phys. Med. Biol.* 63, 165015 (2018).
3. E.P. Pappas, A. Moutsatsos, E. Pantelis, **E. Zoros**, E. Georgiou, M. Torrens, and P. Karaiskos, On the development of a comprehensive MC simulation model for the Gamma Knife Perfexion radiosurgery unit, *Phys. Med. Biol.*, 61(3), 1182-1203 (2016).

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Επιστημονικά Συνέδρια

Παρουσιάζονται οι ανακοινώσεις που σχετίζονται άμεσα με την παρούσα διδακτορική διατριβή.

1. **E. Zoros**, E.P. Pappas, A. Moutsatsos, E. Pantelis, C. Paraskevopoulou, E. Georgiou, and P. Karaiskos, Monte Carlo determination of correction factors for dosimetric measurements in Gamma Knife Perfexion small fields, *Phys. Med.* 32S3, p. 237 (2016).
2. **E. Zoros**, E.P. Pappas, K. Zourari, E. Pantelis, A. Moutsatsos, G. Kollias, C.I. Hourdakis, and P. Karaiskos, Experimental determination of correction factors for reference dosimetry in Gamma Knife Perfexion, *Radiother. and Oncol.* 123, S767 (2017).
3. E. Pantelis, A. Moutsatsos, C. Antypas, **E. Zoros**, P. Pantelakos, L. Lekas, P. Romanelli, K. Zourari, and C.J. Hourdakis, Phantom and Patient Based Estimation of the Targeting Accuracy of a Robotic Radiosurgery System, *Med. Phys.* 45(6), E324-E324 (2018).
4. **E. Zoros**, A. Moutsatsos, L. Lekas, P. Pantelakos, and E. Pantelis, Dose rate effects in robotic radiosurgery treatments, Accepted for presentation in ESTRO 2020 congress under the abstract number E20-1883 and presentation number PO-1582, (2020).

Περίληψη

Οι τεχνολογικές εξελίξεις στους τομείς της ιατρικής απεικόνισης και της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας έχουν ανοίξει το δρόμο για την όλο και πιο συχνή εφαρμογή τεχνικών Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής (Stereotactic Radiosurgery – SRS). Αν και η κλινική αποτελεσματικότητα των εφαρμογών SRS είναι αποδεδειγμένη σε σχέση με τις συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας, η δοσιμετρική και γεωμετρική τους ακρίβεια καθώς και οι μηχανισμοί βιολογικής απόκρισης είναι κρίσιμοι παράγοντες για τόσο για την αποδοτική όσο και την ασφαλή χορήγηση της θεραπείας. Συνεπώς, οι διαδικασίες ποιοτικών ελέγχων και ραδιοβιολογικών υπολογισμών σε SRS θεραπείες παίζουν σημαντικό ρόλο στο κλινικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί σε πεδία ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές SRS εμπεριέχουν μεγάλες αβεβαιότητες λόγω του μικρού μέγεθος των πεδίων. Επιπλέον, τα συνολικά χωρικά σφάλματα μιας εφαρμογής θα πρέπει να αξιολογούνται ενδελεχώς διότι μπορεί να πηγάζουν από οποιοδήποτε στάδιο της θεραπείας. Ενώ, η ραδιοβιολογική αποτελεσματικότητα της συνταγογραφούμενης δόσης εξαρτάται τόσο από το εύρος τιμών δόσεων όσο και από τους χρονικούς παράγοντες της θεραπείας, όπως ο ρυθμός δόσης και ο συνολικός χρόνος θεραπείας.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας εργασίας, παρατίθεται το θεωρητικό υπόβαθρο των εφαρμογών SRS με έμφαση στις δοσιμετρικές και ραδιοβιολογικές αρχές. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει μελέτες που σχετίζονται με τις διαδικασίες ποιοτικών ελέγχων σε συστήματα SRS. Αρχικά, προσδιορίστηκαν υπολογιστικά οι διορθωτικοί παράγοντες που απαιτούνται στις μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας των μικρών πεδίων του συστήματος SRS Gamma Knife (GK) μέσω προσομοιώσεων Monte Carlo (MC). Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ένα αναλυτικό MC μοντέλο του GK Perfexion και υπολογίστηκαν οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ και $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για ένα εύρος θαλάμων ιονισμού και δοσιμετρικών διόδων, ενός ανιχνευτή διαμαντιού και δύο σημειακών ανιχνευτών έμμεσης ανάγνωσης. Οι προσομοιώσεις MC πραγματοποιήθηκαν για τα πλαστικά ομοιώματα Solid Water (SW) και Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS), καθώς και για ομοίωμα νερού ίδιας γεωμετρίας. Οι δοσιμετρικές επιπτώσεις από την παρουσία μικρών διάκενων αέρα μεταξύ του ανιχνευτή και του προσαρμογέα στο ομοίωμα αξιολογήθηκαν με επιπλέον προσομοιώσεις MC για ένα εύρος ενδεικτικών ανιχνευτών.

Οι τιμές $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για τους ανιχνευτές έμμεσης ανάγνωσης και την συντριπτική πλειοψηφία των θαλάμων ιονισμού σε ομοίωμα νερού βρέθηκαν κοντά στη μονάδα. Οι θάλαμοι ιονισμού με μεγαλύτερους ενεργούς όγκους και κεντρικά ηλεκτρόδια από ατσάλι βρέθηκε ότι σχετίζονται με μεγαλύτερες διορθώσεις, μέχρι και 6%. Τα χρησιμοποιούμενα πλαστικά ομοιώματα επηρεάζουν τις μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας σε σχέση με το ομοίωμα νερού κατά 0.6% και 2.4% για το SW και ABS, αντίστοιχα. Οι προσομοιώσεις MC έδειξαν ότι οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τις δοσιμετρικές διόδους και τον ανιχνευτή διαμαντιού είναι μικρότεροι από τη μονάδα κυρίως λόγω της υψηλής φυσικής πυκνότητας του ενεργού τους όγκου καθώς και των παρελκόμενων υλικών του κάθε ανιχνευτή. Αντιθέτως, οι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τους θαλάμους ιονισμού βρέθηκαν μεγαλύτεροι από τη μονάδα, υποδεικνύοντας υποεκτίμηση στη μετρούμενη δόση που εξαρτάται από το μέγεθος του πεδίου (μεγαλύτερη για το πεδίο των 4 mm) και το συνδυασμό ανταγωνιστικών φαινομένων που σχετίζονται με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά και τον προσανατολισμό των θαλάμων, καθώς και διαταραχές στην ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων. Η παρουσία ενός διάκενου αέρα με πάχος 0.5 mm στο μπροστινό τμήμα των δοσιμετρικών διόδων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τις μετρήσεις παραγόντων παροχής (Output Factors – OFs), μέχρι 4.6% για τη δίοδο Razor.

Στη συνέχεια, προσδιορίστηκαν πειραματικά οι διορθωτικοί παράγοντες για ένα σύνολο θαλάμων ιονισμού κατάλληλοι για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας στο GK και οι αντίστοιχοι παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας για 2 θαλάμους και 4 διόδους. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η ανάπτυξη πειραματικών μεθόδων δοσιμετρίας στο GK και η επαλήθευση των διορθωτικών παραγόντων που προσδιορίστηκαν μέσω των προσομοιώσεων MC. Οι παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ προσδιορίστηκαν για τα πλαστικά ομοιώματα SW και ABS που χρησιμοποιούνται στις μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας, ενώ, οι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ προσδιορίστηκαν μόνο για το ομοίωμα SW. Ο πειραματικός προσδιορισμός των τιμών αναφοράς που απαιτούνται για τον υπολογισμό των διορθωτικών παραγόντων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας TLDs, δοσίμετρα αλανίνης και ραδιοχρωμικά φιλμ. Τα αποτελέσματα για τους παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ συμφωνούν εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων με τα αντίστοιχα που προέκυψαν μέσω MC, ενώ, επιβεβαιώθηκε και η εξάρτηση που παρατηρείται λόγω του προσανατολισμού των ανιχνευτών εντός των ομοιωμάτων. Οι μικροί σε όγκο θάλαμοι ιονισμού βρέθηκε ότι χρειάζονται διορθώσεις λιγότερο από 1%, ενώ, οι

αντίστοιχες διορθώσεις για τους θαλάμους με μεγαλύτερους ενεργούς όγκους ή ατσάλι στο κεντρικό τους ηλεκτρόδιο μπορεί να φτάσουν μέχρι και το 5%. Η πειραματική διαδικασία επιβεβαίωσε και τους παράγοντες $k_{Q_{clin}^{f_{clin}}, f_{msr}^{msr}}$ για τους ανιχνευτές που μελετήθηκαν, αναδεικνύοντας για μια ακόμη φορά την αναμενόμενη δοσιμετρική υποεκτίμηση των θαλάμων ιονισμού και την υπερεκτίμηση των δοσιμετρικών δόσεων στα πολύ μικρά πεδία. Ο πειραματικός προσδιορισμός των OFs αναφοράς και στα δύο κλινικά πεδία του GK επιβεβαίωσε τα αντίστοιχα αποτελέσματα MC καθώς και τις προ-εγκαταστημένες τιμές στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας εντός των παρατηρούμενων αβεβαιοτήτων.

Σχετικά με τη μελέτη της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας μιας εφαρμογής SRS, πραγματοποιήθηκε η εκτίμηση του ολικού σφάλματος συστήματος (Total System Error – TSE) στη μονάδα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife (CK) πραγματοποιώντας μια δοκιμή End-to-End. Η διαδικασία End-to-End που εφαρμόστηκε, βασίστηκε στη 3D δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού, χρησιμοποιώντας ένα ανθρωπόμορφο ομοίωμα που προέκυψε από τρισδιάστατη εκτύπωση δεδομένων υπολογιστικής τομογραφίας ενός πραγματικού ασθενούς. Το ομοίωμα ακτινοβολήθηκε, εφαρμόζοντας τη μέθοδο παρακολούθησης ασθενών 6Dskull, με ένα πλάνο θεραπείας πολλαπλών μεταστάσεων που κάλυπταν όλη την περιοχή του εγκεφάλου και απεικονίστηκε σε ένα σύστημα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για την ανάγνωση της δόσης. Μετά την επεξεργασία των μετρήσεων, εκτιμήθηκε το εύρος διακύμανσης του TSE από 0.26 ± 0.08 mm έως 0.66 ± 0.07 , αποδεικνύοντας ότι η χωρική ακρίβεια εναπόθεσης της δόσης στο CK διατηρείται σε επίπεδα κάτω του 1 mm ακόμα και σε Όγκους Στόχους (ΟΣ) που βρίσκονται σε αποστάσεις μέχρι 80 mm από το εικονικό ισόκεντρο.

Στο τελευταίο μέρος της εργασίας, εκτιμήθηκαν υπολογιστικά οι ρυθμοί δόσης που λαμβάνουν χώρα στην εναπόθεση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας καθώς και οι τιμές της Βιολογικά Ενεργού Δόσης (Biologically Effective Dose – BED) σε περιπτώσεις θεραπείας ακουστικού νευρινώματος με το σύστημα SRS CK. Οι ρυθμοί δόσης χαρτογραφήθηκαν σε επίπεδο ογκοστοιχείου για ένα σύνολο 25 ασθενών και παρατηρήθηκαν ρυθμοί πάνω από 2.5 Gy/min στην πλειοψηφία των ογκοστοιχείων με μέση τιμή συνολικού χρόνου θεραπείας τα 21 min. Οι χρόνοι θεραπείας βρέθηκε να σχετίζονται άμεσα με το μέγεθος του ΟΣ, ενώ, μειώνονται περίπου 14% με την αύξηση του ρυθμού παροχής του γραμμικού επιταχυντή από 800 σε 1000 MU/min. Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού δόσης και το μέσο

μέγεθος πεδίων ακτινοβολίας. Οι τιμές BED που υπολογίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη όλους τους εμπλεκόμενους χρονικούς παράγοντες είχαν μέση τιμή από όλες τις περιπτώσεις ίση με $101 \text{ Gy}_{2.47}$ για ρυθμό παροχής 800 MU/min . Η τιμή αυτή είναι 20% μικρότερη από τους αντίστοιχους υπολογισμούς BED που θεωρούν άμεση και οξεία εναπόθεση της δόσης αναδεικνύοντας μια σημαντική απώλεια στο BED που μπορεί να επηρεάζει το βιολογικό αποτέλεσμα της θεραπείας ειδικά σε περιοχές που βρίσκονται στην περιφέρεια του ΟΣ. Οι τιμές BED αυξάνουν με τη μείωση του χρόνου θεραπείας ή με την αύξηση του ρυθμού παροχής σε 1000 MU/min , ενώ αντίστοιχα μειώνεται η ποσοστιαία απώλεια στο BED.

Abstract

Technological evolutions in medical imaging and radiation oncology have paved the way towards an increased application of Stereotactic Radiosurgery (SRS) techniques. Although the proven superiority in the clinical efficacy of SRS techniques compared to conventional ones, the dosimetric and geometric accuracy as well as the radiobiological mechanisms are crucial factors for the efficient and safe implementation of an SRS treatment. Therefore, quality assurance procedures and accurate radiobiological estimations play an important role in the clinical outcome. However, small field dosimetry in SRS involves a high level of uncertainties. Moreover, treatment's total spatial errors stem from any link of the treatment chain and should be thoroughly evaluated. Another important factor is the radiobiological effectiveness of the prescribed dose which depends on the dose level, dose rate, and the total treatment time.

A theoretical background of SRS applications emphasizing on dosimetric and radiobiological principles is given in the first part of the thesis. The second part consists of SRS systems' quality assurance related studies. Initially, Monte Carlo (MC) simulations were performed to calculate the $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ and $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ correction factors required for precise absolute and relative dose measurements in the small fields of Gamma Knife (GK) SRS system. Correction factors were determined for an extensive range of ionization chambers and dosimetry diodes, a microDiamond detector, TLDs, and alanine pellets using a comprehensive MC model of the GK Perfexion unit. Calculations were performed for the Solid Water (SW) and Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS) plastic phantoms, as well as for a water phantom of the same geometry. Dosimetric effects causing by the presence of small air gaps between detectors' surfaces and phantom inserts were evaluated for an indicative range of detectors through additional MC simulations.

$k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ values close to unity were calculated for the vast majority of ionization chambers, TLDs, and alanine pellets in water. Ionization chambers with large active volume and steel central electrode were associated with greater corrections up to 6%. Plastic phantom materials were found to affect absolute dose measurements by 0.6% and 2.4% for the SW and ABS, respectively, relative to water. MC calculations for the diode and microDiamond detectors resulted in lower than the unit $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ correction factors, mainly due to the high physical density of their active volume as

well as the presence of the extra-cameral materials. In contrast, $k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}}$ values for ionization chambers were found larger than the unit, indicating underestimations of the measured dose depending on the field size (more significant for the 4 mm field) and the combination of competing phenomena related to the geometrical characteristics and the orientation of the chambers, as well as electron fluence perturbations. The presence of a 0.5 mm thick air gap at the frontal surface of the dosimetric diodes may significantly affect the Output Factors' (OFs) measurements, up to 4.6% for the Razor diode.

Following the MC simulations, correction factors for a set of ionization chambers suitable for absolute dose measurements in the GK reference field and corresponding output correction factors for 2 chambers and 4 diodes were determined experimentally. The purpose of this study is to develop experimental dosimetry methods in GK and to verify the MC calculated correction factors. $k_{Q_{\text{msr}}, Q_0}^{f_{\text{msr}}, f_{\text{ref}}}$ correction factors were measured for the SW and ABS phantoms commonly used for GK reference dosimetry, while $k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}}$ factors were determined only for the SW phantom. Reference dose quantities required for the calculations of the above correction factors were measured using TLDs, alanine pellets, and radiochromic films. Experimentally determined $k_{Q_{\text{msr}}, Q_0}^{f_{\text{msr}}, f_{\text{ref}}}$ values agree within uncertainties with the corresponding MC-calculated values corroborating the detectors' orientation-dependence within the phantom. Corrections less than 1% were found for small-volume ionization chambers, reaching up to 5% for chambers with larger active volumes or steel central electrode. Measurements were also verified MC calculated $k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}}$ correction factors, highlighting once again the expected underestimation of the ionization chambers and overestimation of the dosimetry diodes when used with small fields. OFs measurements in both clinical fields were in good agreement within uncertainties with corresponding MC-calculated values and the pre-stored values in the treatment planning system.

To investigate the total spatial accuracy of an SRS application, the Total System Error (TSE) of a CK unit was estimated by performing End-to-End tests. A 3D polymer gel dosimetry based End-to-End procedure was implemented using a 3D-printed anthropomorphic head phantom derived from the computed tomography data of a real patient. A treatment plan for a multiple metastases case with spherical targets widely distributed within the brain was created. Phantom was irradiated

utilizing the 6Dskull patient tracking method and scanned using a magnetic resonance imaging system for dose read-out. Following the necessary data analysis procedures, the TSE of a CK system was estimated ranging from 0.26 ± 0.08 mm up to 0.66 ± 0.07 , demonstrating a spatial accuracy of the deposited dose distribution less than 1 mm even in targets lying up to 80 mm from the virtual isocenter.

In the last part of this thesis, dose-rate and Biologically Effective Dose (BED) values were calculated for vestibular schwannomas cases treated in a CK SRS system. Voxel-based dose-rate mapping for a cohort of 25 patients was implemented. Calculations resulted in dose-rates greater than 2.5 Gy/min for the majority of the voxels and in a mean total treatment time of 21 min. Total treatment time was found to be directly related to the size of the targets, while decreasing approximately by 14% for an increase of the linear accelerator output rate from 800 to 1000 MU/min. Furthermore, a statistically significant positive correlation between dose-rate and field size was observed. Calculated BED values taking into account the involved time factors resulted in a mean value from all cases of $101 \text{ Gy}_{2.47}$ for an 800 MU/min output rate. This value is 20% lower than the one resulting from the corresponding BED calculations that assume acute dose deposition, revealing a significant BED loss, especially in the periphery of the target, that may affect the treatment's biological outcome. Finally, BED values were found to increase with a treatment time decrease or an output rate increase (in 1000 MU/min), while at the same time percentage BED loss decreases.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	iii
Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά Κατόπιν Κρίσης.....	v
Ανακοινώσεις σε Διεθνή Επιστημονικά Συνέδρια.....	v
Περίληψη.....	vi
Abstract.....	x
Εισαγωγή και Σκοπός.....	1
ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	5
1 Αρχές Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής.....	6
1.1 Ορισμός και Ιστορική Αναδρομή.....	6
1.2 Συστήματα Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής.....	8
1.2.1 Gamma Knife.....	8
1.2.1.1 Εξέλιξη.....	8
1.2.1.2 Gamma Knife Perfexion και Icon.....	9
1.2.1.3 Αναλυτικό μοντέλο Monte Carlo του Gamma Knife Perfexion.....	12
1.2.2 CyberKnife.....	14
1.2.2.1 Εξέλιξη.....	14
1.2.2.2 Βασικά Χαρακτηριστικά του CyberKnife G4.....	15
1.3 Επισκόπηση Βασικών Ενδοκρανιακών Βλαβών για Θεραπεία με Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική.....	18
1.3.1 Μεταστάσεις Εγκεφάλου.....	18
1.3.2 Αδένωμα της Υπόφυσης.....	20
1.3.3 Μηνιγγίωμα.....	21
1.3.4 Ενδοκρανιακές Αρτηριοφλεβικές Δυσπλασίες.....	22
1.3.5 Νευραλγία Τριδύμου.....	24
1.3.6 Ακουστικό νευρίωμα.....	25
1.3.7 Όγκοι Γλοιομάτων.....	26
1.4 Ποιοτικοί Έλεγχοι στα Συστήματα Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής.....	28
2 Δοσιμετρία Μικρών Πεδίων Ακτινοθεραπείας.....	32
2.1 Υπόβαθρο.....	32
2.2 Θεωρία Κοιλότητας.....	34
2.2.1 Βασικές Αρχές.....	34
2.2.2 Κοιλότητα Bragg-Gray.....	37

2.2.3	Φορμαλισμός Spencer-Attix και Θεωρία Κουλότητας Burlin.....	39
2.3	Σχετική και Απόλυτη Δοσιμετρία Συμβατικών Πεδίων	41
2.3.1	Απόλυτη Δοσιμετρία.....	41
2.3.2	Σχετική Δοσιμετρία.....	43
2.4	Φυσική Μικρών Πεδίων	44
2.4.1	Κλινική Χρήση Μικρών Πεδίων.....	44
2.4.2	Παράμετροι που Χαρακτηρίζουν Ένα Πεδίο Μικρό	45
2.4.3	Καθορισμός του Μεγέθους Πεδίου.....	50
2.5	Έννοιες και Φορμαλισμός.....	52
2.6	Δοσιμετρικά Συστήματα	56
2.6.1	Θάλαμοι Ιονισμού.....	58
2.6.2	Δοσιμετρικοί Δίοδοι και Ανιχνευτές Διαμαντιού	59
2.6.3	Πλαστικοί Σπινθηριστές	60
2.6.4	Ραδιοχρωμικά Φιλμ.....	61
2.6.5	TLDs και OSLDs	62
2.6.6	Δοσίμετρα Αλανίνης.....	63
2.6.7	Δοσίμετρα Γέλης Πολυμερισμού.....	64
3	Ραδιοβιολογικές Αρχές Σύγχρονων Ακτινοθεραπευτικών Εφαρμογών	66
3.1	Εισαγωγή.....	66
3.2	Βασικοί Μηχανισμοί.....	67
3.2.1	Θεραπευτικός Λόγος.....	67
3.2.2	Άμεση και Έμμεση Δράση της Ακτινοβολίας	69
3.2.3	Παράγοντες που Επηρεάζουν την Απόκριση του Όγκου στην Ακτινοβολία	72
3.3	Γραμμικό-Τετραγωνικό Μοντέλο.....	75
3.4	Υπολογισμός BED	83
3.5	Παράγοντες που Σχετίζονται με τις Επιδράσεις του Ρυθμού Δόσης	86
	ΜΕΡΟΣ Β: ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΔΙΑΚΑΣΙΩΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	89
4	Προσδιορισμός διορθωτικών παραγόντων για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων στη μονάδα ακτινοχειρουργικής Gamma Knife μέσω υπολογισμών Monte Carlo	90
4.1	Εισαγωγή.....	90
4.2	Υλικά και Μέθοδοι	92
4.2.1	Διορθωτικοί Παράγοντες Δοσιμετρίας Μικρών Πεδίων	92
4.2.2	Ανιχνευτές που Μελετήθηκαν	95

4.2.3	Προσομοιώσεις Monte Carlo	97
4.3	Αποτελέσματα.....	102
4.3.1	Απόλυτη Δοσιμετρία.....	102
4.3.2	Σχετική Δοσιμετρία.....	104
4.4	Συζήτηση.....	108
4.5	Συμπεράσματα	113
5	Πειραματικός προσδιορισμός διορθωτικών παραγόντων για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων στη μονάδα ακτινοχειρουργικής Gamma Knife.....	115
5.1	Εισαγωγή.....	115
5.2	Υλικά και Μέθοδοι	117
5.2.1	Διορθωτικοί Παράγοντες Δοσιμετρίας Μικρών Πεδίων	117
5.2.2	Ανιχνευτές και Δοσίμετρα που Μελετήθηκαν	119
5.2.3	Πειραματική Διάταξη και Μεθοδολογία Μετρήσεων	121
5.2.3.1	Θάλαμοι Ιονισμού και Δοσιμετρικοί Δίοδοι.....	122
5.2.3.2	Δοσίμετρα θερμοφωταύγειας TLD microcubes.....	124
5.2.3.3	Δοσίμετρα αλανίνης.....	125
5.2.3.4	Δοσιμετρία Φιλμ	126
5.2.4	Πειραματικές Αβεβαιότητες	129
5.3	Αποτελέσματα.....	130
5.3.1	Απόλυτη Δοσιμετρία.....	130
5.3.2	Σχετική Δοσιμετρία.....	131
5.4	Συζήτηση.....	133
5.5	Συμπεράσματα	137
6	Πειραματική αξιολόγηση της γεωμετρικής αβεβαιότητας του ρομποτικού συστήματος ακτινοχειρουργικής CyberKnife	139
6.1	Εισαγωγή.....	139
6.2	Υλικά και Μέθοδοι	141
6.2.1	Ομοίωμα Κεφαλής.....	141
6.2.2	Διαδικασίες και Συνθήκες Προσομοίωσης Θεραπείας	142
6.2.3	Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού και Υπολογισμός TSE.....	144
6.3	Αποτελέσματα.....	148
6.3.1	Αξιολόγηση Ισοδυναμίας Ομοιώματος και Ασθενούς	148
6.3.2	Ποιοτική Αξιολόγηση Γεωμετρικής Ακρίβειας.....	149
6.3.3	Ποσοτική Εκτίμηση του TSE.....	151

6.4	Συζήτηση.....	153
6.5	Συμπεράσματα	157
ΜΕΡΟΣ Γ: ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ		159
7	Χαρτογράφηση των κατανομών ρυθμού δόσης και αξιολόγηση της Βιολογικά Ενεργού Δόσης σε συστήματα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής.....	160
7.1	Εισαγωγή.....	160
7.2	Υλικά και Μέθοδοι	162
7.2.1	Πληθυσμός Ασθενών	162
7.2.2	Χαρτογράφηση Ρυθμών Δόσεων	165
7.2.3	Υπολογισμοί Βιολογικά Ενεργού Δόσης.....	166
7.3	Αποτελέσματα.....	169
7.3.1	Χαρτογράφηση Ρυθμών Δόσεων	169
7.3.2	Επιδράσεις στη Βιολογικά Ενεργό Δόση.....	175
7.4	Συζήτηση.....	181
7.5	Συμπεράσματα	184
Αναφορές.....		186
Λίστα Εικόνων		215
Λίστα Πινάκων		221

Εισαγωγή και Σκοπός

Η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery – SRS) είναι ένας θεραπευτικός κλάδος της Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας και της Νευροχειρουργικής κυρίως για τη θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών. Η θεραπευτική της λειτουργία βασίζεται στην χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας στην περιοχή της βλάβης είτε εφάπαξ ή σε μικρό αριθμό συνεδριών¹. Οι κυριότερες ενδείξεις για την επιλογή SRS θεραπειών είναι πρωτοπαθείς και μεταστατικοί κακοήθεις όγκοι εγκεφάλου, ένα εύρος συχνά εμφανιζόμενων καλοηθών όγκων, αγγειακές και λειτουργικές ανωμαλίες². Οι εφάπαξ δόσεις που συνήθως συνταγογραφούνται για τη θεραπεία των παραπάνω βλαβών κυμαίνονται από 10 έως 25 Gy, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις όπως στην αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου μπορούν να φτάσουν και τα 90 Gy²⁻¹⁴. Την ίδια στιγμή, λόγω της ανατομίας του εγκεφάλου, υπάρχουν πολύ κοντά στη βλάβη υγιείς ιστοί που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής σχετικά με τη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση που μπορούν να δεχτούν χωρίς να τους προκληθεί ανεπιθύμητη βλάβη που θα έχει σημαντική επίπτωση στην υγεία και την ποιότητα ζωής του ασθενούς^{2, 7, 15-17}.

Κύριος στόχος μιας SRS εφαρμογής είναι η σύμμορφη χορήγηση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας στον Όγκο Στόχο (ΟΣ) (Planning Target Volume – PTV) και η ελαχιστοποίηση της δόσης που θα εναποτεθεί στους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η βέλτιστη σχέση μεταξύ των πιθανοτήτων ελέγχου της νόσου και ανεπιθύμητων επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. Αν και ο στόχος αυτός είναι παρόμοιος για κάθε ακτινοθεραπευτική εφαρμογή, στις τεχνικές SRS ο κίνδυνος ανεπιθύμητων επιπλοκών είναι αρκετά μεγαλύτερος λόγω της υψηλά χορηγούμενης δόσης. Η εφαρμογή περιθωρίων μέχρι 1 mm στα όρια του ΟΣ είναι μια συνήθης πρακτική σε αρκετές βλάβες εγκεφάλου ανεξάρτητα από το σύστημα SRS θα χρησιμοποιηθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόζονται μεγαλύτερα περιθώρια που δεν υπερβαίνουν όμως τα 2 mm για να επιτευχθεί καλύτερη κάλυψη του ΟΣ με αύξηση όμως της τοξικότητας στο υγιές μέρος του εγκεφάλου¹⁸.

Για την επίτευξη των απαιτούμενων επιπέδων συμμορφίας στον ΟΣ και χωρικής ακρίβειας στην κατανομή δόσης, τα συστήματα SRS ενσωματώνουν τις πιο σύγχρονες εξελίξεις της τεχνολογίας σε όλα τα επιμέρους βήματα της ακτινοθεραπευτικής πράξης, από την απεικόνιση έως και την χορήγηση της δόσης. Η ενσωμάτωση αυτή αυξάνει την πολυπλοκότητα της θεραπείας εισάγοντας

προκλήσεις που σχετίζονται με την αποτελεσματική και ασφαλή εφαρμογή μιας SRS τεχνικής. Για την εξασφάλιση της ασφαλούς λειτουργίας ενός συστήματος SRS αλλά και της αποδοτικότητας της θεραπείας είναι επιβεβλημένο να πραγματοποιούνται διεξοδικοί ποιοτικοί έλεγχοι από εξειδικευμένο κλινικό προσωπικό¹⁹⁻²³. Ωστόσο, οι ποιοτικοί έλεγχοι στις σύγχρονες εφαρμογές SRS χαρακτηρίζονται ως εξαιρετικά πολύπλοκοι και απαιτητικοί κυρίως λόγω δοσιμετρικών και γεωμετρικών προκλήσεων.

Βασικό χαρακτηριστικό των εφαρμογών SRS είναι η χρησιμοποίηση μικρών πεδίων ακτινοβολίας ώστε να επιτευχθεί μεγάλος βαθμός συμμορφίας στους μικρούς σε μέγεθος ΟΣ που συνήθως θεραπεύονται²⁴⁻²⁹. Ο προσδιορισμός των δοσιμετρικών παραγόντων σε μικρά πεδία ακτινοβολίας καθώς και οι μετρήσεις ποιοτικών ελέγχων των συστημάτων που τα παρέχουν, παρουσιάζουν μεγάλες αβεβαιότητες οι οποίες μπορεί να έχουν αντίκτυπο στο κλινικό αποτέλεσμα³⁰⁻³². Οι αβεβαιότητες αυτές σχετίζονται τόσο με τις τεχνικές ιδιαιτερότητες κάθε συστήματος SRS όσο και με τον χρησιμοποιούμενο ανιχνευτή^{33, 34}. Με σκοπό τη μείωση των αβεβαιοτήτων στη δοσιμετρία μικρών πεδίων, προτάθηκε από μια διεθνής ομάδα εργασίας που αποτελείτο από εξειδικευμένους επιστήμονες ένας νέος φορμαλισμός³⁵ και μια μεθοδολογία που υιοθετήθηκε από τα πρωτόκολλα δοσιμετρίας^{36, 37} που εφαρμόζονται στην κλινική πράξη. Η προτεινόμενη νέα μεθοδολογία στη δοσιμετρία μικρών πεδίων απαιτεί την εφαρμογή κατάλληλων διορθωτικών παραγόντων στις μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας για κάθε μέγεθος πεδίου και κάθε τύπο και μοντέλο ανιχνευτή. Οι διορθωτικοί αυτοί παράγοντες μπορούν να προσδιοριστούν είτε πειραματικά ή μέσω προσομοιώσεων Monte Carlo (MC).

Η απαιτούμενη γεωμετρική ακρίβεια στις εναποτιθέμενες κατανομές δόσης σε ενδοκρανιακές SRS εφαρμογές είναι της τάξης του 1 mm¹⁹. Ωστόσο, οι χωρικές αβεβαιότητες μπορεί να προέρχονται από οποιαδήποτε επιμέρους διαδικασία της SRS εφαρμογής. Κύριες πηγές χωρικών αβεβαιοτήτων είναι η απεικόνιση σχεδιασμού, η αλγοριθμική διαδικασία χωρικής συνταύτισης δύο ή περισσότερων απεικονιστικών σειρών δεδομένων σχεδιασμού και εντοπισμού του ΟΣ, η τοποθέτηση του ασθενούς, το σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης, οι μηχανικές ακρίβειες των διαφόρων υποσυστημάτων και του συστήματος ακτινοβολήσης^{22, 38}. Εξαιτίας αυτού του μεγάλου εύρους πηγών αβεβαιοτήτων, προτείνεται η περιοδική αξιολόγηση της συνολικής χωρικής ακρίβειας κάθε διαφορετικής εφαρμογής SRS μέσω δοκιμών από άκρη σε άκρη (End-to-End

tests)^{19, 20}. Στις δοκιμές End-to-End πραγματοποιούνται δοσιμετρικές μετρήσεις σε κατάλληλο ομοίωμα μέσω μιας ρεαλιστικής προσομοίωσης της ακτινοθεραπευτικής πράξης¹⁹.

Στις εφαρμογές SRS εφαρμόζονται παρατεταμένες χρονικά συνεδρίες σε σχέση με τις κλασικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας καθώς και υψηλά επίπεδα δόσεων ακτινοβολίας, δύο παράμετροι που περιγράφονται από το ρυθμό εναπόθεσης της θεραπευτικής δόσης. Το εύρος των ρυθμών δόσεων ενδέχεται να σχετίζεται με τη ραδιοβιολογική απόκριση του ΟΣ³⁹⁻⁴². Η ραδιοβιολογική απόκριση του όγκου συνδέεται άμεσα με τον τοπικό έλεγχο της νόσου και συνεπώς με το κλινικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Για την εκτίμηση της ραδιοβιολογικής απόκρισης χρησιμοποιείται συνήθως ο φορμαλισμός της Βιολογικά Ενεργού Δόσης (Biologically Effective Dose – BED), ο οποίος εξαρτάται από τη συνταγογραφηθείσα δόση ακτινοβολίας και το είδος του ιστού, ενώ επηρεάζεται από τα επιμέρους χρονικά διαστήματα κατά τη χορήγηση της δόσης⁴³. Οι τιμές BED για συνταγογράφηση ίδιας δόσης ακτινοβολίας μειώνονται έως και 30% συναρτήσει του συνολικού χρόνου θεραπείας κυρίως λόγω επιδιορθώσεων σε βλάβες που προκαλούνται από την ακτινοβολία οι οποίες ξεκινούν πριν το πέρας της συνεδρίας⁴².

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να καλύψει τις ανάγκες που προκύπτουν στην πραγματοποίηση ασφαλών και αποτελεσματικών ενδοκρανιακών θεραπειών μέσω τεχνικών SRS. Συνεπώς, οι στόχοι της διατριβής χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω μαζί με τους επιμέρους στόχους κάθε κατηγορίας:

- Μελέτη διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου σε δύο σύγχρονα συστήματα SRS (Μέρος Β).
 1. Προσδιορισμός δοσιμετρικών και διορθωτικών παραγόντων που σχετίζονται με τα μικρά πεδία ακτινοβολίας ενός συστήματος SRS μέσω ανάπτυξης πειραματικών και υπολογιστικών διαδικασιών.
 2. Προσδιορισμός της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας μιας SRS εφαρμογής μέσω ανάπτυξης και εφαρμογής End-to-End δοκιμής.
- Ραδιοβιολογική εκτίμηση των θεραπειών με ένα σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής (Μέρος Γ).
 1. Χαρτογράφηση του εύρους ρυθμών δόσεων που λαμβάνουν χώρα σε μια SRS εφαρμογή.

2. Εκτίμηση των επιδράσεων διαφόρων χρονικών παραμέτρων στις τιμές BED σε SRS θεραπείες.

ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

1 Αρχές Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής

1.1 Ορισμός και Ιστορική Αναδρομή

Οι εφαρμογές SRS ορίζονται ως ένα ξεχωριστό πεδίο της ιατρικής πράξης, που χρησιμοποιεί εξωτερικά παραγόμενη ιοντίζουσα ακτινοβολία σε εξειδικευμένες περιπτώσεις ώστε να απενεργοποιήσει ή να εξαλείψει ένα ή πολλούς καθορισμένους στόχους στην περιοχή της κεφαλής και της σπονδυλικής στήλης χωρίς να χρειάζεται να γίνει χειρουργική τομή. Ο στόχος καθορίζεται μέσω στερεοτακτικής απεικόνισης υψηλής ανάλυσης. Οι SRS θεραπείες εκτελούνται συνήθως σε μια συνεδρία, χρησιμοποιώντας μια συμπαγώς στερεωμένη στον ασθενή στερεοτακτική συσκευή καθοδήγησης, άλλες τεχνολογίες ακινητοποίησης ή/και ένα στερεοτακτικό σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης. Εναλλακτικά, μπορούν να εκτελεστούν εφαρμόζοντας ένα σχήμα με περιορισμένο αριθμό συνεδριών, το πολύ έως 5¹.

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική ορίστηκε για πρώτη φορά το 1951 από τον πρωτοπόρο Σουηδό νευροχειρουργό Lars Leksell, ο οποίος οραματίστηκε μια εναλλακτική θεραπεία για την καταστροφή οποιαδήποτε εγκεφαλικής βλάβης σε μεγάλο βάθος χωρίς τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μόλυνσης χορηγώντας μια εφάπαξ υψηλή δόση ακτινοβολίας, σε μια εποχή που η θνησιμότητα από τις νευροχειρουργικές πράξεις ανοιχτού εγκεφάλου ήταν κοντά στο 40%^{24, 44, 45}. Ωστόσο, μια σημαντική ανακάλυψη που άλλαξε την τότε καθιερωμένη πρακτική της νευροχειρουργικής, σχετίστηκε άμεσα με το μέλλον της ακτινοχειρουργικής και προηγήθηκε των καινοτομιών του Lars Leksell, ήταν η ανάπτυξη του πρώτου στερεοτακτικού πλαισίου από τους Robert Henry Clarke (νευροφυσιολόγος) και Sir Victor Horsley (νευροχειρουργός) το 1905. Το λεγόμενο πλαίσιο Horsley-Clarke μπορούσε να στερεωθεί σε ένα ζωντανό ζώο και επέτρεπε την επιλεκτική διέγερση ηλεκτροδίου και αποδόμηση πυρήνων της παρεγκεφαλίδας σε μεγάλο βάθος⁴⁶.

Ο Leksell αρχικά εφάρμοσε την τεχνική που οραματίστηκε το 1951, για τη διαχείριση του πόνου σε ασθενείς με νευραλγία του τριδύμου χρησιμοποιώντας μια μονάδα ακτίνων-X με ενέργεια 280 kV_p²⁴. Αν και αυτή η τεχνική ήταν επιτυχής, θεώρησε ότι με σωματίδια μεγαλύτερης ενέργειας θα μπορούσε να θεραπεύσει βλάβες που βρίσκονται σε βαθύτερες δομές στον εγκέφαλο, οπότε μαζί με τον Boije Larsson χρησιμοποίησαν δέσμες πρωτονίων 185 MeV στο κύκλοτρο του Πανεπιστημίου της Uppsala, οι οποίες λόγω της πολυπλοκότητάς τους για την εποχή δεν μπορούσαν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη⁴⁷. Με βάση την εμπειρία που απέκτησαν, οι

Leksell και Larsson δημιούργησαν μια συσκευή που χρησιμοποιούσε ^{60}Co ως πηγή ιοντίζουσας ακτινοβολίας με ενέργεια αρκετά υψηλή (μέση ενέργεια 1.25 MeV) ώστε να είναι αποτελεσματική σε εγκεφαλικές βλάβες σε μεγάλο βάθος και χρόνο ημιζωής αρκετά μεγάλο (5.26 χρόνια) ώστε να μπορεί να καθιερωθεί ως ιατρική πρακτική στην κλινική. Η δεύτερη καινοτομία της συσκευής που σχεδίασαν ήταν η χρησιμοποίηση ενός μεγάλου αριθμού τέτοιων πηγών που επικεντρώνονται όλες στο ίδιο σημείο ώστε να μεγιστοποιηθεί η βαθμίδα της κατανομής δόσης που δημιουργείται με τρόπο που να προσεγγίζει τα χαρακτηριστικά της δέσμης πρωτονίων από κύκλοτρο που είχαν χρησιμοποιήσει προγενέστερα. Ουσιαστικά, η συσκευή αυτή αποτέλεσε το πρωτότυπο του στερεοτακτικού συστήματος Gamma Knife[®] (GK) (Elekta AB, Stockholm, Sweden) αποτελούμενη από 179 πηγές ^{60}Co κατανεμημένες σε ελλειπτικούς κατευθυντήρες ώστε να σχηματίζουν ένα σημείο εστίασης. Το πρώτο τέτοιο σύστημα λειτούργησε το 1968 για τη θεραπεία ενός ασθενούς με κρανιοφαρυγγίωμα²⁵.

Μετά τους νέους ορίζοντες που άνοιξε το όραμα και οι έρευνες του Leksell στις εφαρμογές SRS, διάφοροι άλλοι ερευνητές κατάφεραν τη δεκαετία του 1980 να προσαρμόσουν κατάλληλα τους γραμμικούς επιταχυντές ώστε να μπορούν να πραγματοποιήσουν θεραπείες SRS^{26, 27, 48-51}. Παράλληλα, εισήχθη στην κλινική πράξη ένα στερεοτακτικό πλαίσιο ειδικά σχεδιασμένο για τις εφαρμογές SRS με γραμμικό επιταχυντή από τους Winston και Lutz²⁷, όπου σε συνδυασμό με την ανακάλυψη της Υπολογιστικής Τομογραφίας (YT, Computed Tomography) και την ικανότητά της στον εντοπισμό της βλάβης, αύξησαν σημαντικά την ακρίβεια χορήγησης της δόσης από τους εξειδικευμένους για SRS γραμμικούς επιταχυντές. Τα κύρια πλεονεκτήματα των γραμμικών επιταχυντών για θεραπείες SRS έναντι του GK και των επιταχυντών σωματιδίων όπως πρωτόνια ήταν το μικρότερο κόστος, η ήδη ευρεία χρήση τους και η διαθεσιμότητα μεγαλύτερου εύρους κατευθυντήρων και συνεπώς μεγεθών πεδίων²⁴.

Με την αρχική καθοδήγηση του Leksell στο πεδίο του SRS, ο John Adler σχεδίασε και κατασκεύασε στο Πανεπιστήμιο του Stanford το πρώτο σύστημα SRS CyberKnife[®] (CK) (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) το 1994⁵². Το CyberKnife αποτελείται από ένα μικρό σε μέγεθος γραμμικό επιταχυντή X-band με ενέργεια 6 MV τοποθετημένο σε ένα βιομηχανικό ρομποτικό βραχίονα με τη δυνατότητα κινήσεων με 6 βαθμούς ελευθερίας. Η ιδέα του Adler ήταν ένα σύστημα που θα μπορούσε να παρέχει θεωρητικά απεριόριστο αριθμό μη συνεπίπεδων και μη ισοκεντρικών πεδίων από διάφορα σημεία, κατευθύνσεις και γωνίες, ώστε να μπορεί να

χρησιμοποιηθεί, εκτός από ενδοκρανιακές βλάβες, και σε βλάβες στις υπόλοιπες ανατομικές περιοχές του σώματος χωρίς τη χρήση στερεοτακτικού πλαισίου. Ουσιαστικά, ήταν το πρώτο σύστημα SRS που δεν χρησιμοποιούσε στερεοτακτικό πλαίσιο αλλά αντί αυτού πραγματοποιούσε συνεχή καθοδήγηση στη χορήγηση της δόσης μέσω ακτινολογικής απεικόνισης με δύο λυχνίες ακτίνων-Χ^{28, 53-56}.

Στην εποχή μας, εκτός από τα σύγχρονα εμπορικά διαθέσιμα SRS συστήματα Gamma Knife και CyberKnife, υπάρχει ένα πλήθος άλλων συστημάτων που βασίζεται σε γραμμικούς επιταχυντές και διατίθεται από τους κατασκευαστικούς οίκους Elekta, Varian, Brainlab και ZAP. Τα συστήματα αυτά είναι εξοπλισμένα με κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (Multileaf Collimators – MLCs), σύγχρονα συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης και θεραπευτική τράπεζα που επιτρέπει κινήσεις με 6 βαθμούς ελευθερίας για ακριβή τοποθέτηση του ασθενούς. Στη παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκαν τα συστήματα Gamma Knife και CyberKnife όπου αναλύονται πιο διεξοδικά παρακάτω.

1.2 Συστήματα Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής

1.2.1 Gamma Knife

1.2.1.1 Εξέλιξη

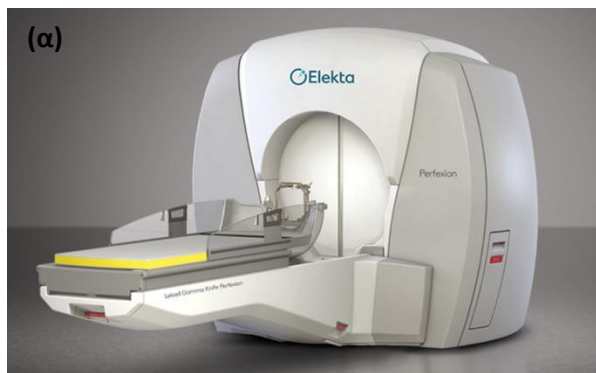
Από το 1968 όπου λειτούργησε το πρώτο σύστημα Gamma Knife μέχρι σήμερα που διατίθεται εμπορικά το τελευταίο μοντέλο Gamma Knife IconTM, έχουν πραγματοποιηθεί καιρικές αλλαγές στο σχεδιασμό με σταθερή εξέλιξη μέσω ενδιάμεσων μοντέλων. Σχετικά με τον αριθμό και τη διάταξη των πηγών, τα πρώτα μοντέλα U και A αποτελούνταν από 201 πηγές ⁶⁰Co κατανεμημένες σε μια ημισφαιρική διάταξη. Τα συγκεκριμένα μοντέλα παρουσίασαν μεγάλες προκλήσεις στη διαδικασία φόρτωσης και επαναφόρτωσης των πηγών ⁶⁰Co, η οποία περιλάμβανε χρονοβόρο χειροκίνητο χειρισμό. Τα επόμενα μοντέλα B, C και 4C επανασχεδιάστηκαν ώστε να εξαλειφθεί αυτό το πρόβλημα, με τις πηγές πλέον να κατανέμονται σε μια κυκλική διάταξη η οποία δεν χρειαζόταν να αποθηκευτεί εκτός του χώρου θεραπείας και εγκατάστασης του συστήματος. Η διαμόρφωση των πεδίων ακτινοβολίας με ονομαστικές διαμέτρους 4 mm, 8 mm, 14 mm και 18 mm πραγματοποιούνταν μέσω ημισφαιρικών κρανών κατευθυντήρων που προσαρμόζονταν στον ασθενή.

Ο τρόπος χορήγησης της δόσης στα συστήματα GK, ώστε να επιτευχθεί μια τρισδιάστατη σύμμορφη κατανομή δόσης στα όρια του στόχου καλύπτοντας τις απαιτήσεις του πλάνου θεραπείας, πραγματοποιείται μέσω πολλαπλών ισοκέντρων διαφορετικών μεγεθών πεδίων ακτινοβολίας. Ο αριθμός των ισοκέντρων και συνεπώς των πεδίων, καθώς και το μέγεθός τους εξαρτάται από το μέγεθος, το σχήμα και τη θέση του στόχου. Οι τρισδιάστατες x , y και z συντεταγμένες κάθε ισοκέντρου ορίζονται στο στερεοτακτικό σύστημα συντεταγμένων του GK που βασίζεται στο σταθερό στερεοτακτικό πλαίσιο που προσαρμόζεται στο κεφάλι του ασθενούς. Συνεπώς, η ακτινοβολήση μέσω πολλαπλών ισοκέντρων προϋποθέτει μετακινήσεις της κεφαλής του ασθενούς ώστε να ευθυγραμμίζεται η ζητούμενη ανατομική περιοχή με το ισόκεντρο.

Το 1999 παρουσιάστηκε το μοντέλο C όπου η κύρια προσθήκη ήταν το αυτόματο σύστημα τοποθέτησης του ασθενούς στο εκάστοτε ισόκεντρο με ακρίβεια μικρότερη του 1 mm μειώνοντας σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο θεραπείας. Το τέταρτης γενιάς μοντέλο GK παρουσιάστηκε το 2005 ενσωματώνοντας βελτιώσεις στην τοποθέτηση και τις μετακινήσεις του ασθενούς με αποτέλεσμα ακόμα μικρότερους χρόνους θεραπείας. Επίσης, το Σύστημα Σχεδιασμού Θεραπείας (ΣΣΘ) Leksell GammaPlan™ (Elekta AB, Stockholm, Sweden) προσέφερε ολοκληρωμένες απεικονιστικές λύσεις μέσω χωρικής συνταύτισης εικόνων του ίδιου ασθενούς από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους.

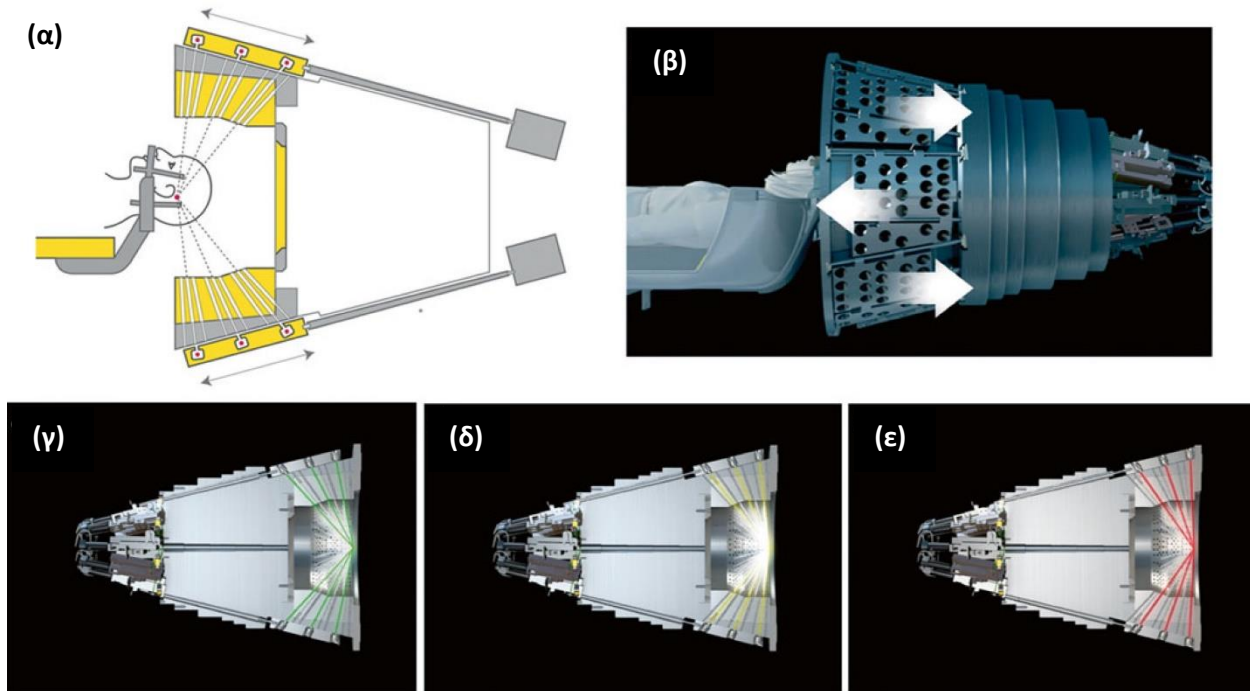
1.2.1.2 Gamma Knife Perfexion και Icon

Το 2006 η Elekta πραγματοποίησε μια σχετικά ολοκληρωτική αλλαγή στο σχεδιασμό του GK παρουσιάζοντας το Gamma Knife Perfexion™ (PFX) (Εικόνα 1-1 (α)) με σκοπό τη βελτιστοποίηση του συστήματος σχετικά με τη θεραπεία πολλαπλών βλαβών σε ένα ασθενή σε λογικά χρονικά πλαίσια. Οι σημαντικότερες αλλαγές αφορούσαν τη μονάδα ακτινοβολήσης, τους κατευθυντήρες, τα μηχανικά μέρη, το σύστημα τοποθέτησης του ασθενούς, τον ποιοτικό έλεγχο και το ΣΣΘ. Το PFX σε σχέση με την ημισφαιρική κατανομή των πηγών και τη σταθερή τους απόσταση από το σημείο επικέντρωσής τους (περίπου 400 mm) που είχαν οι προκάτοχοί του, διαθέτει 192 πηγές ^{60}Co κατανεμημένες κυλινδρικά σε πέντε ομόκεντρους κύκλους (Εικόνα 1-2) με αποστάσεις από το σημείο επικέντρωσης που κυμαίνονται από 374 έως 433 mm^{29, 57}.



Εικόνα 1-1. Φωτογραφίες (α) του Gamma Knife Perfexion και (β) του Gamma Knife Icon.

Δεν υπάρχει πλέον το κράνος κατευθυντήρων αλλά μια συστοιχία δακτυλίων βολφραμίου που δρουν ως κατευθυντήρες. Το σύστημα ακτινοβολήσης περιλαμβάνει τρεις κατευθυντήρες με ονομαστικές διαμέτρους 4, 8 και 16 mm (Εικόνα 1-2). Η συστοιχία κατευθυντήρων βολφραμίου χωρίζεται σε 8 όμοιους και ανεξάρτητους μεταξύ τους τομείς, καθένας από τους οποίους περιέχει 72 κανάλια (24 κανάλια για κάθε ένα από τους τρεις κατευθυντήρες). Κάθε τομέας που περιλαμβάνει 24 πηγές μπορεί να κινηθεί ανεξάρτητα σε πέντε διαφορετικές θέσεις που περιλαμβάνουν τους τρεις κατευθυντήρες, τη θέση αναμονής του τομέα και τη θέση φραγής και συνεπώς απενεργοποίησης του τομέα. Η αλλαγή αυτή στον τρόπο διαμόρφωσης των πηγών επέτρεψε στο PFX τη δημιουργία σύνθετων πεδίων ακτινοβολίας με διάφορα μεγέθη κατευθυντήρων ώστε να υπάρξει πιο σύμμορφη στο στόχο κατανομή δόσης^{29, 57}.



Εικόνα 1-2. Διαγράμματα του συστήματος κατευθυντήρων του GK PFX. (α) Διατομή της μονάδας ακτινοβολήσης του PFX, (β) οι ανεξάρτητα κινούμενοι τομείς που μπορούν να διαμορφωθούν κατάλληλα ανάλογα την κατάσταση, (γ - ε) οι διατάξεις που χρησιμοποιούν οι τομείς στους κατευθυντήρες με ονομαστική διάμετρο 8, 4 και 16 mm, αντίστοιχα.

Άλλες κρίσιμες αλλαγές του PFX σε σχέση με τα προηγούμενα μοντέλα είναι η αύξηση του όγκου που μπορεί να ακτινοβοληθεί κατά 300% και η αντικατάσταση του συστήματος τοποθέτησης του ασθενούς. Η αύξηση του δυναμικού όγκου θεραπείας ενίσχυσε την ικανότητα του συστήματος στην πραγματοποίηση θεραπειών ασθενών με πολλαπλές βλάβες κατανεμημένες σε όλο τον εγκέφαλο με μια τοποθέτηση του στερεοτακτικού πλαισίου⁵⁸. Ο επανασχεδιασμός του συστήματος τοποθέτησης και μετακίνησης του ασθενούς στις εκάστοτε συντεταγμένες ισοκέντρου είχε ως στόχο τη μετακίνηση ολόκληρης της θεραπευτικής τράπεζας στο επιθυμητό σημείο σε αντίθεση με τα προηγούμενα μοντέλα όπου πραγματοποιούνταν μόνο μετακινήσεις του κεφαλιού.

Οι SRS θεραπείες με το GK πραγματοποιούνται σε μια ημέρα ακολουθώντας μια συγκεκριμένη διαδικασία. Αρχικά, τοποθετείται στο κεφάλι του ασθενούς, με μια ελάχιστη επεμβατική διαδικασία, το στερεοτακτικό πλαίσιο καθοδήγησης και ορισμού του συστήματος συντεταγμένων. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η απεικόνιση του ασθενούς με το πλαίσιο μέσω συστημάτων Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ, Magnetic Resonance Imaging), ΥΤ ή/και αγγειογραφίας. Οι εικόνες φορτώνονται στο ΣΣΘ GammaPlan και ελέγχονται ποιοτικά για τυχόν

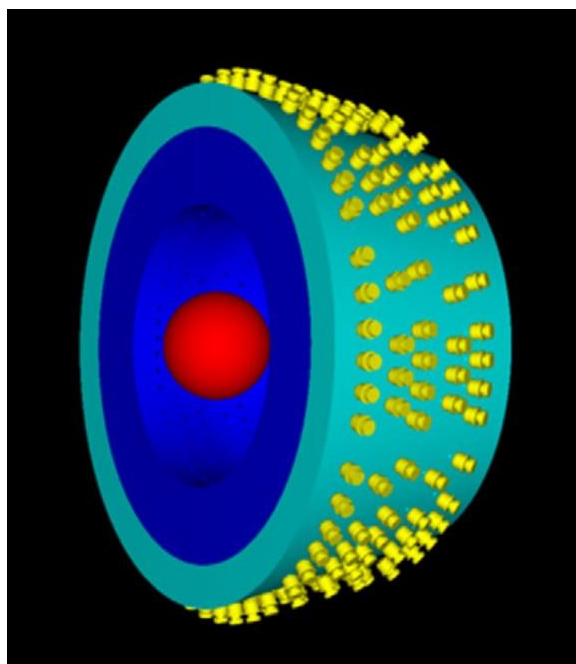
παραμορφώσεις. Ο κλινικός ιατρός σχεδιάζει με ακρίβεια τους ΟΣ σε μια σειρά εικόνων συγκεκριμένου συστήματος ή στις χωρικά συντεταγμένες σειρές εικόνων 2 ή περισσότερων συστημάτων. Συνταγογραφείται η επιθυμητή δόση ώστε η 50% ισοδοσική επιφάνεια να συμπίπτει με τα όρια του ΟΣ και τοποθετούνται τα πεδία ακτινοβολίας στο ΣΣΘ ώστε να υπάρξει σύμμορφη δοσιμετρική κάλυψη του ΟΣ. Αφού γίνουν οι απαραίτητοι υπολογισμοί δόσεων από το ΣΣΘ, πραγματοποιείται η τοποθέτηση του ασθενούς στη θεραπευτική τράπεζα προσαρμόζοντας το στερεοτακτικό πλαίσιο στον κατάλληλο μηχανισμό της τράπεζας. Τέλος, πραγματοποιείται η διαδικασία ακτινοβολήσης και αφαίρεσης του πλαισίου από τον ασθενή μετά το πέρας της²⁴.

Το πιο πρόσφατο μοντέλο GK είναι το Gamma Knife Icon, έχοντας ωστόσο παρόμοιο σχεδιασμό με το PFX. Συγκεκριμένα, η μονάδα ακτινοβολήσης είναι ίδια, ενώ οι κύριες προσθήκες είναι ένα ενσωματωμένο σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης με ΥΤ κωνικής δέσμης (Cone-Beam Computed Tomography – CBCT) και ένα ενσωματωμένο σύστημα παρακολούθησης και διαχείρισης των κινήσεων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας μέσω υπέρυθρης ακτινοβολίας⁵⁹. Με αυτές τις δύο σημαντικές προσθήκες, οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε SRS θεραπεία με το GK χωρίς τη χρήση του στερεοτακτικού πλαισίου αλλά με θερμοπλαστική μάσκα. Οι στερεοτακτικές συντεταγμένες αναφοράς ορίζονται από το CBCT σε κάθε ασθενή ξεχωριστά πριν την έναρξη χορήγησης της δόσης και αφού έχει προσαρμοστεί η θερμοπλαστική μάσκα. Το σύστημα παρακολούθησης ανιχνεύει πιθανές κινήσεις του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και παύει την ακτινοβολήση αν ξεπεραστεί ένα προκαθορισμένο όριο. Ωστόσο, το Icon έχει τη δυνατότητα πραγματοποίησης θεραπειών και με το στερεοτακτικό πλαίσιο, όπου σε αυτή την περίπτωση το CBCT έχει το ρόλο του ελέγχου διασφάλισης σωστής τοποθέτησης².

1.2.1.3 Αναλυτικό μοντέλο Monte Carlo του Gamma Knife Perfexion

Για τις ανάγκες υπολογισμών MC της παρούσας διατριβής (δες Κεφάλαιο 4), χρησιμοποιήθηκε το αναλυτικό MC μοντέλο του GK PFX που σχεδιάστηκε και αξιολογήθηκε διεξοδικά από τον Δρ. Ελευθέριο Παππά στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών⁶⁰. Το αναλυτικό μοντέλο προσομοίωσης MC, όπου παρουσιάζεται γραφικά στην Εικόνα 1-3, δημιουργήθηκε με βάση τις γεωμετρικές λεπτομέρειες και τα υλικά που δόθηκαν από τον κατασκευαστικό οίκο Elekta χρησιμοποιώντας το πακέτο γεωμετρίας C++⁶¹ του συστήματος προσομοίωσης MC EGSnrc V4 2.4.0^{62, 63}. Η ακριβής θέση και προσανατολισμός κάθε μιας από

τις 192 πηγές ^{60}Co ληφθήκαν υπόψη και περιεγράφηκαν σε ένα αρχείο εισόδου για τις προσομοιώσεις MC που πραγματοποιήθηκαν. Κάθε μια πηγή ^{60}Co θεωρήθηκε ως κυλινδρική ύψους 17 mm και διαμέτρου 1 mm, εκπέμποντας ομοιογενώς φωτόνια με ενέργειες 1.1732 MeV και 1.3325 MeV εντός του κυλίνδρου από κοβάλτιο με ίσες πιθανότητες. Η φυσική πυκνότητα της κυλινδρικής πηγής κοβαλτίου θεωρήθηκε ίση με 8.9 g cm^{-3} , συνεπώς τα σωματίδια-β που εκπέμπονται κατά την αποδιέγερση του ^{60}Co δεν ληφθήκαν υπόψη λόγω της απορρόφησής τους εντός της πηγής και της περιβάλλουσας κάψουλας.



Εικόνα 1-3. Γραφική αναπαράσταση του αναλυτικού MC μοντέλου GK PFX με όλες τις πηγές ευθυγραμμισμένες με τα κανάλια του κατευθυντήρα με διάμετρο 16 mm. Διακρίνονται οι κάψουλες που βρίσκονται οι πηγές (κίτρινο χρώμα), ο πρωτεύων κατευθυντήρας αποτελούμενος κυρίως από μόλυβδο (κυανό χρώμα), ο δευτερεύων κατευθυντήρας αποτελούμενος κυρίως από βολφράμιο (μπλε χρώμα) και ένα σφαιρικό ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις MC (κόκκινο χρώμα)⁶⁰.

Το μοντέλο προσομοίωσης του GK PFX αξιολογήθηκε μέσω συγκρίσεων για τα σχετικά προφίλ δόσης και τους παράγοντες παροχής (Output Factors – OFs) κάθε πεδίου με μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε ένα σύστημα PFX χρησιμοποιώντας ραδιοχρωμικά φιλμ. Οι υπολογισμοί MC των σχετικών προφίλ δόσης και των OFs βρέθηκαν σε πολύ καλή συμφωνία με τις μετρήσεις. Συγκεκριμένα για τους OFs των πεδίων με ονομαστική διάμετρο 4 και 8 mm, υπολογίστηκαν μέσω MC οι τιμές 0.819 ± 0.004 και 0.8941 ± 0.0013 , αντίστοιχα.

Σε όλες τις προσομοιώσεις η κατανομή των διευθύνσεων των εκπεμπόμενων φωτονίων από τις πηγές ^{60}Co θεωρήθηκε ισοτροπική. Ωστόσο, στην εργασία των Pappas et al (2016)⁶⁰

πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις και με επιλεκτικές γωνίες εκπομπής φωτονίων που αύξησαν πολύ τη χρονική αποδοτικότητα των προσομοιώσεων, αλλά οδήγησαν σε υπερεκτιμήσεις των OFs μετά από συγκρίσεις με τα αντίστοιχα αποτελέσματα ιστροπικής εκπομπής. Επιπροσθέτως, η απλοποίηση των μοντέλων προσομοίωσης των πηγών σε επίπεδο χρησιμοποιούμενων υλικών έδειξε ότι και αυτή με τη σειρά της έχει επίδραση στο δοσιμετρικό αποτέλεσμα. Τέλος, μελετήθηκε η επίδραση του όγκου της περιοχής όπου καταγράφεται η δόση εντός του ομοιώματος στον υπολογισμό των OFs. Αποδείχθηκε ότι η επίδραση των φαινομένων συμψηφισμού της δόσης λόγω όγκου στους OFs των πεδίων με διάμετρο 4 και 8 mm, ήταν πάνω από 0.3% αν οι διαμέτροι της περιοχής καταγραφής της δόσης ήταν πάνω από 1 και 2.8 mm, αντίστοιχα.

1.2.2 CyberKnife

1.2.2.1 Εξέλιξη

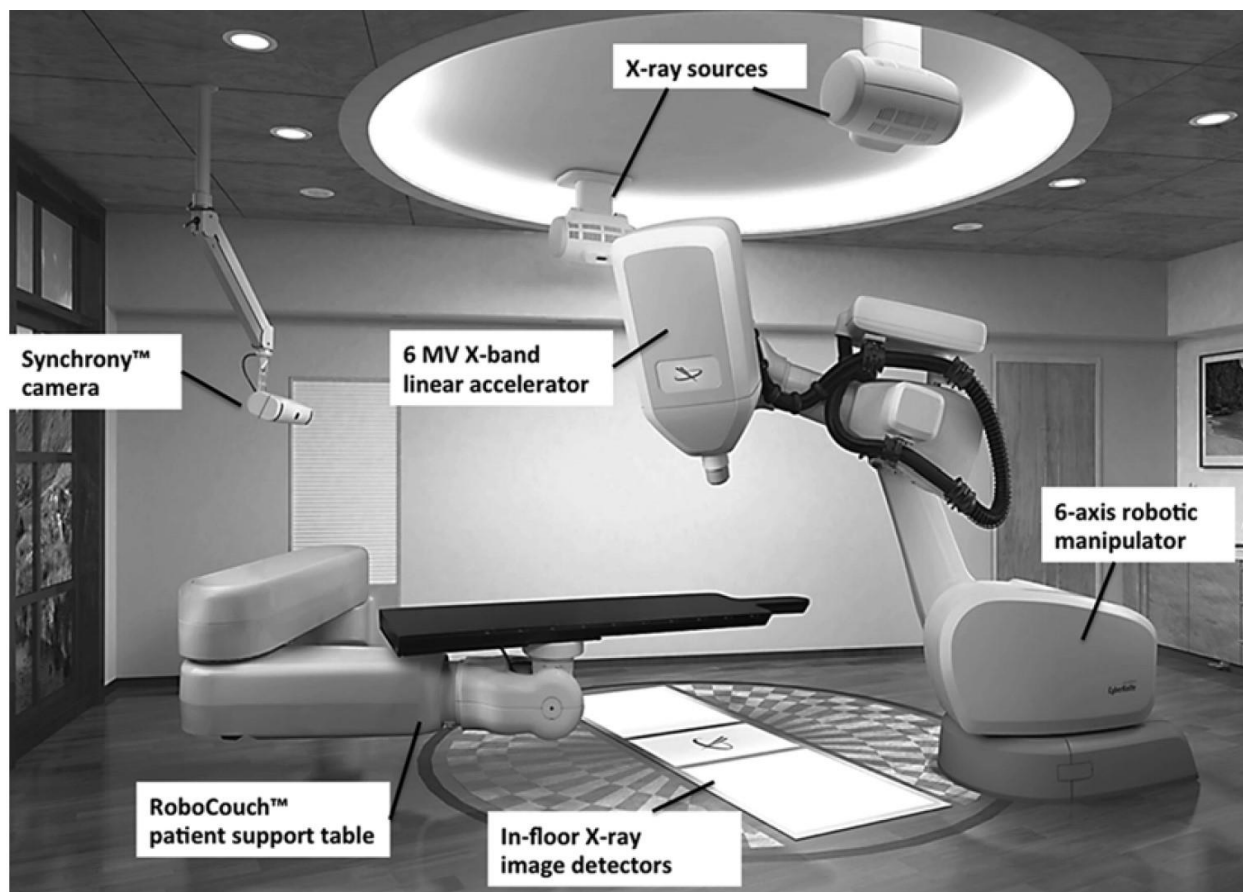
Το αρχικό πρωτότυπο του CyberKnife εγκαταστάθηκε στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ το 1994 με το όνομα Neutron 1000. Η δεύτερη γενιά CyberKnife παρουσιάστηκε το 1997 με το όνομα CK-G2 περιλαμβάνοντας ένα νέο ρομποτικό βραχίονα, γραμμικό επιταχυντή με ονομαστικό ρυθμό παροχής 400 MU/min και αντικαθιστώντας τους φθοροσκοπικούς ανιχνευτές των ακτίνων-X με υψηλής ανάλυσης επίπεδους ανιχνευτές άμορφου πυριτίου. Το 2001, παρουσιάστηκε το μοντέλο G3 με τους προηγμένους αλγόριθμους τοποθέτησης και παρακολούθησης του ασθενούς: 6D Skull Tracking, XSight[®] Spine tracking και Synchrony^{®2, 64}. Οι σημαντικές αυτές προσθήκες στην παρακολούθηση του ασθενούς βελτίωσαν σημαντικά την ακρίβεια χορήγησης της δόσης⁶⁵. Οι αλλαγές που συνόδευαν το επόμενο μοντέλο, G4, το 2005 αφορούσαν την αναβάθμιση του γραμμικού επιταχυντή με αυξημένο ονομαστικό ρυθμό παροχής στα 600 MU/min και των ανιχνευτών ακτίνων-X. Επίσης, το G4 εξοπλίστηκε με το αυτοματοποιημένο σύστημα αλλαγής κατευθυντήρων Xchange[®], μειώνοντας το συνολικό χρόνο θεραπείας.

Το 2010 παρουσιάστηκε το μοντέλο VSI που περιλάμβανε τη ρομποτική θεραπευτική τράπεζα 6 βαθμών ελευθερίας Robocouch[®], υψηλότερης ανάλυσης ανιχνευτές ακτίνων-X, υψηλότερο ρυθμό παροχής γραμμικού επιταχυντή στα 1000 MU/min, το σύστημα μεταβλητών κατευθυντήρων IRIS[™] και αναβάθμιση του συστήματος παρακολούθησης κινήσεων ασθενή Synchrony. Τα συστήματα αυτά βελτίωσαν κατά μεγάλο βαθμό την αποδοτικότητα χορήγησης της θεραπείας

τόσο σε ενδοκρανιακές όσο και σε εξωκρανιακές εφαρμογές SRS^{2, 64, 66}. Μετά από 2 χρόνια και συγκεκριμένα το 2012 παρουσιάστηκε το μοντέλο M6 που περιλαμβάνει νέο ρομποτικό βραχίονα με τη δυνατότητα μεγαλύτερου ωφέλιμου φορτίου, επανασχεδιασμό του δωματίου θεραπείας για βελτιστοποίηση των επιτρεπόμενων κινήσεων του βραχίονα και την εισαγωγή ενός τρίτου συστήματος διαμόρφωσης πεδίων με micro-MLCs^{64, 67}. Το τελευταίο μοντέλο CK που παρουσιάστηκε πολύ πρόσφατα (2020), έχει την ονομασία S7 και περιλαμβάνει σημαντικές βελτιώσεις στα συστήματα παρακολούθησης του ασθενούς που αναμένεται να αξιολογηθούν από την επιστημονική κοινότητα. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκαν πειραματικές και υπολογιστικές διαδικασίες (δες Κεφάλαια 6 και 7) που αφορούσαν το σύστημα CK G4, το οποίο παρουσιάζεται πιο αναλυτικά παρακάτω.

1.2.2.2 Βασικά Χαρακτηριστικά του CyberKnife G4

Όπως προαναφέρθηκε, το SRS σύστημα CK G4 αποτελείται από ένα ελαφρύ γραμμικό επιταχυντή ενέργειας 6 MV ενσωματωμένο σε ένα ρομποτικό βραχίονα με δυνατότητα κινήσεων 6 βαθμών ελευθερίας (KUKA Roboter GmbH, Germany) (Εικόνα 1-4). Το σύστημα χρησιμοποιεί ένα μεγάλο αριθμό λεπτών κυκλικών πεδίων προερχόμενα από διάφορες κατευθύνσεις στοχεύοντας στον προκαθορισμένο ΟΣ. Με αυτή την τεχνολογία και μέθοδο δίνεται η δυνατότητα σχεδιασμού ενός πλάνου θεραπείας που αποτελείται συνήθως πάνω από 100 μη ισοκεντρικά και μη συνεπίεδα πεδία ακτινοβολίας, δημιουργώντας μια κατανομή δόσης που συμμορφώνεται ακόμα και σε ΟΣ με ακανόνιστα σχήματα²⁴. Η διαμόρφωση των πεδίων πραγματοποιείται μέσω 12 κυκλικών κατευθυντήρων, με ονομαστικές διαμέτρους που κυμαίνονται από 5 έως 60 mm σε απόσταση 80 cm από το σημείο δημιουργίας των φωτονίων στη κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή. Οι κατευθυντήρες αυτοί μπορούν να προσαρμοστούν στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή χειροκίνητα ή αυτόματα μέσω του συστήματος Xchange. Η ρομποτική θεραπευτική τράπεζα ελέγχεται μέσω υπολογιστή και έχει τη δυνατότητα κινήσεων με 5 βαθμούς ελευθερίας⁶⁸.



Εικόνα 1-4. Εικόνα του συστήματος CK VSI και των βασικών εξαρτημάτων του. Στην εικόνα φαίνονται ο γραμμικός επιταχυντής 6 MV ενσωματωμένος στο ρομποτικό βραχίονα 6 βαθμών ελευθερίας, οι 2 ακτινολογικές λυχνίες ακτίνων-Χ και αντίστοιχοι ανιχνευτές ενσωματωμένοι στο πάτωμα του δωματίου, η ρομποτική θεραπευτική τράπεζα και το σύστημα παρακολούθησης κινήσεων ασθενούς Synchrony.

Για την αρχική τοποθέτηση του ασθενούς και την συνεχή παρακολούθηση της ανατομικής θέσης εναπόθεσης της δόσης χρησιμοποιείται το ακτινολογικό σύστημα ορθογώνιας διάταξης με 2 λυχνίες ακτίνων-Χ τοποθετημένες στην οροφή του δωματίου θεραπείας και τους αντίστοιχους ανιχνευτές άμορφου πυριτίου ενσωματωμένους στο πάτωμα. Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας λαμβάνονται ζευγάρια εικόνων σε πραγματικό χρόνο και συγκρίνονται με τις ψηφιακά ανακατασκευασμένες ακτινογραφίες (Digitally Reconstructed Radiographs – DRRs) που δημιουργούνται από το τρισδιάστατο (three-dimensional – 3D) μοντέλο του ασθενούς. Το μοντέλο του ασθενούς έχει δημιουργηθεί από το ΣΣΘ με βάση την ΥΤ σχεδιασμού που έχει πραγματοποιηθεί πριν τη θεραπεία^{66, 68}.

Το συγκεκριμένο σύστημα διαθέτει τρεις μεθόδους εντοπισμού της επιθυμητής ανατομικής περιοχής και παρακολούθησης πιθανών μετακινήσεων της μέσω τριών αλγοριθμικών συστημάτων που παρουσιάζονται αναλυτικά. Συγκεκριμένα, διατίθεται οι εξής μέθοδοι:

- Η μέθοδος εντοπισμού 6D Skull Tracking (6Dskull), η οποία χρησιμοποιείται για ενδοκρανιακές βλάβες καθώς και βλάβες κεφαλής-τραχήλου. Βασίζεται στην χωρική συνταύτιση συγκεκριμένων οστέινων δομών της ανατομίας του κρανίου μέσω των ακτινολογικών εικόνων πραγματικού χρόνου και των DRRs. Κάθε χωρική διαστάση (two-dimensional – 2D) συνταύτιση πραγματοποιείται σε πολλαπλά στάδια μέσω αναζήτησης των ανατομικών σημείων και υπολογισμών δεικτών ομοιότητας εικόνων. Οι 2D μετασχηματισμοί που προκύπτουν από κάθε ορθογώνια προβολή συνδυάζονται και οπισθοπροβάλλονται για να καθοριστεί ο 3D μετασχηματισμός χωρίς αλλαγή σχήματος του αντικειμένου (rigid registration) που ευθυγραμμίζει τη θέση και τον προσανατολισμό του κρανίου στην YT σχεδιασμού με το σύστημα συντεταγμένων του συστήματος θεραπείας⁶⁵.
- Η μέθοδος Xsight Spine Tracking (XST), η οποία χρησιμοποιείται για βλάβες που βρίσκονται στη σπονδυλική στήλη ή πολύ κοντά της. Η μέθοδος εντοπισμού βασίζεται στην πληροφορία από τις οστέινες δομές όμοια με την μέθοδο 6Dskull, με τη διαφορά ότι τόσο στις ληφθείσες εικόνες όσο και στα DRRs εφαρμόζονται ψηφιακά φίλτρα ενίσχυσης αντίθεσης των οστέινων δομών. Επίσης, ο 3D μετασχηματισμός που προκύπτει είναι non-rigid, δηλαδή αλλάζει το σχήμα και το μέγεθος του απεικονιζόμενου αντικειμένου^{66, 69}.
- Η μέθοδος Fiducial Marker Tracking (Fiducial), η οποία χρησιμοποιείται για μαλακούς ιστούς που δεν βρίσκονται σε σταθερές ανατομικές θέσεις σε σχέση με το κρανίο ή τη σπονδυλική στήλη. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στον εντοπισμό μικρών σκιαγραφικών κυλίνδρων από υλικό υψηλού ατομικού αριθμού (συνήθως 3 έως 5 σε αριθμό), που δρουν ως σημεία αναφοράς. Οι κύλινδροι αυτοί εμφυτεύονται εντός ή πολύ κοντά στη βλάβη πριν την έναρξη της θεραπείας και την πραγματοποίηση της YT σχεδιασμού. Η χωρική συνταύτιση πραγματοποιείται με βάση την ευθυγράμμιση των θέσεων των σκιαγραφικών κυλίνδρων στα DRRs με τις αντίστοιχες θέσεις που εντοπίζονται στις ακτινολογικές εικόνες που λαμβάνονται κατά τη θεραπεία^{66, 70}.

Κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας στο ΣΣΘ Multiplan[®] (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA), εισάγονται οι εικόνες ΥΤ σχεδιασμού που έχουν ληφθεί και σχεδιάζονται αρχικά ο/οι ΟΣ και τα βασικά κρίσιμα όργανα (Organs-At-Risk – OARs). Το σύστημα δημιουργεί αυτόματα το 3D μοντέλο του ασθενούς και τα DRRs. Αφού συνταγογραφηθεί η δόση, επιλέγεται από τον χρήστη η λειτουργία δημιουργίας του πλάνου θεραπείας αν θα είναι ισοκεντρική ή μη ισοκεντρική ανάλογα με την περίπτωση. Το σύστημα δημιουργεί για κάθε μέγεθος κατευθυντήρα τα σημεία ακτινοβολήσης που ονομάζονται κόμβοι (nodes). Το σύνολο των κόμβων για ένα κατευθυντήρα και η διαδρομή που θα ακολουθήσει ο βραχίονας ώστε να καλύψει όλους τους κόμβους ονομάζεται σύνολο διαδρομής (path set). Κάθε σύνολο διαδρομής μπορεί να περιέχει από 23 έως 133 κόμβους⁶⁶.

Για τη θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών χρησιμοποιείται ως συσκευή ακινητοποίησης του ασθενούς μια θερμοπλαστική μάσκα. Αρχικά λαμβάνονται οι εικόνες ακτίνων-X για την επιθυμητή τοποθέτηση του ασθενούς στη θεραπευτική τράπεζα και ξεκινάει η χορήγηση της δόσης. Η λήψη ακτινολογικών εικόνων, ο εντοπισμός του ΟΣ και οι αυτόματες διορθώσεις ευθυγράμμισης πραγματοποιούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως κάθε 30 με 60 sec. Ωστόσο, ο χρόνος αυτός μπορεί να προσαρμοστεί κατάλληλα ανάλογα τη σταθερότητα του ΟΣ⁶⁶.

1.3 Επισκόπηση Βασικών Ενδοκρανιακών Βλαβών για Θεραπεία με Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική

1.3.1 Μεταστάσεις Εγκεφάλου

Οι μεταστάσεις εγκεφάλου είναι αρκετά συχνές σε ασθενείς με συστηματική καρκινική νόσο. Κάθε χρόνο 24-45% των ασθενών με καρκίνο θα εμφανίσουν εγκεφαλικές μεταστάσεις⁷¹, νόσος που είναι η πιο συχνή ενδοκρανιακή κακοήθεια στους ενήλικες⁷². Η διάμεσος των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών μετά τη διάγνωσή τους με εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι περίπου 4.5 μήνες⁷¹. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που σχετίζονται με τα χειρότερα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, ο κακός έλεγχος της πρωτογενούς νόσου, τα επιπρόσθετα ανατομικά σημεία μεταστατικής νόσου, τα ιστολογικά δεδομένα, και ο αυξημένος αριθμός εγκεφαλικών μεταστάσεων⁷¹.

Υπάρχουν πολλές επιλογές διαθέσιμες για τη θεραπεία των εγκεφαλικών μεταστάσεων, όπως η υποστηρικτική θεραπεία, η συστηματική θεραπεία, η χειρουργική εκτομή, η ακτινοθεραπεία σε ολόκληρο τον εγκέφαλο (Whole Brain Radiation Therapy), η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική ή ο συνδυασμός κάποιων από τα παραπάνω. Η επιλογή των ασθενών για θεραπεία είναι κρίσιμος παράγοντας και πρέπει να καθορίζεται με βάση την πρόγνωση, την κατάσταση του ασθενούς και την έκταση της ενδοκρανιακής νόσου. Οι εφαρμογές SRS προτείνονται σε ασθενείς με καλή πρόγνωση και μικρό φορτίο ενδοκρανιακής νόσου². Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποιο καλά καθορισμένο άνω όριο στον αριθμό των μεταστάσεων που μπορούν να θεραπευτούν με SRS⁷³.

Οι διαδικασίες και οι τεχνικές λεπτομέρειες της θεραπείας SRS που θα ακολουθηθεί εξαρτώνται στο σύστημα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής που θα χρησιμοποιηθεί. Αρκετά συστήματα SRS είναι κατάλληλα για θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών, συμπεριλαμβανομένων και των εγκεφαλικών μεταστάσεων, με αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (δες Ενότητα 1.2). Ωστόσο, προτείνεται να πραγματοποιείται, ανεξάρτητα του συστήματος SRS που θα χρησιμοποιηθεί, η ΑΜΣ με σκιαγραφικό γαδολίνιου (gadolinium) στη γεωμετρία θεραπείας του ασθενούς και στη συνέχεια χωρική συνταύτιση με τις εικόνες ΥΤ σχεδιασμού χρησιμοποιώντας το ΣΣΘ ώστε να επιτυγχάνεται ικανοποιητική ακρίβεια στην οριοθέτηση των ΟΣ. Στην περίπτωση που η ΑΜΣ αντενδείκνυται, μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο απεικόνιση ΥΤ με χρήση σκιαγραφικού².

Οι δόσεις στις εφαρμογές SRS πρέπει να βασίζονται στο μέγεθος του ΟΣ, με τυπικές τιμές τα 20-24 Gy, 18 Gy και 15 Gy για ΟΣ με διάμετρο ≤ 20 mm, 21-30 mm και 31-40 mm, αντίστοιχα³. Τα περιθώρια (margins) που εφαρμόζονται στο SRS είναι αμφιλεγόμενα και πρέπει να καθορίζονται βάσει των συστάσεων των ακτινοφυσικών κάθε τμήματος που ελέγχουν τη συνολική γεωμετρική ακρίβεια του χρησιμοποιούμενου συστήματος και τεχνικής, καθώς των συστημάτων ακινητοποίησης που εφαρμόζονται (δηλαδή, με στερεοτακτικό πλαίσιο ή θερμοπλαστική μάσκα)^{74, 75}. Γενικά προτείνεται να εφαρμόζονται περιθώρια της τάξης του 0-1 mm από την οριοθετημένη περιοχή του ΟΣ⁷⁶.

Τα δύο OARs στην ανατομική περιοχή του εγκεφάλου είναι τα οπτικό χίασμα/οπτικά νεύρα και το εγκεφαλικό στέλεχος, στα οποία υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα πρόκλησης επιπλοκών αν οι μέγιστες δόσεις που δεχτούν δεν υπερβούν τα 10 και 15 Gy, αντίστοιχα¹⁵. Στις περιπτώσεις

μεγάλων σε μέγεθος ΟΣ καθώς και ΟΣ σε κοντινή απόσταση από OARs μπορεί να πραγματοποιηθεί ένα κλασματοποιημένο ακτινοθεραπευτικό σχήμα με μικρό αριθμό συνεδριών (hyperfractionated scheme). Οι δόσεις σε τέτοια σχήματα κυμαίνονται μεταξύ 21 και 40 Gy που χορηγούνται σε 3-5 συνεδρίες⁷⁷⁻⁷⁹.

1.3.2 Αδένωμα της Υπόφυσης

Τα αδενώματα της υπόφυσης αποτελούν περίπου το 10-20% του συνόλου των ενδοκρανιακών όγκων⁸⁰. Κατατάσσονται σύμφωνα με την κατάσταση ορμονικών εκκρίσεων που έχουν καθώς και το μέγεθός τους. Παρά την ομοιογένεια που χαρακτηρίζει την εμφάνισή τους και την ανατομική περιοχή που βρίσκονται, οι όγκοι της υπόφυσης δημιουργούν ένα μεγάλο εύρος κλινικών επιπλοκών². Οι θεραπείες αυτού του τύπου των όγκων πραγματοποιούνται με μικροσκοπική ή ενδοσκοπική χειρουργική επέμβαση, SRS ή ακτινοθεραπεία. Η επιλογή για θεραπεία SRS προτείνεται συνήθως σε ατελείς χειρουργικές εκτομές που αφήνουν υπολειπόμενο όγκο⁸⁰, σε υποτροπές του όγκου⁸¹ και σε περιπτώσεις στις οποίες η ιατρική θεραπεία παρέχει ανεπαρκή έλεγχο των ορμονών⁸². Το ποσοστό του μετα-θεραπευτικού ελέγχου της νόσου για λειτουργικά και μη λειτουργικά αδενώματα μέσω ακτινολογικών εξετάσεων είναι περίπου 90%. Ωστόσο, υπάρχει υψηλός κίνδυνος καθυστερημένης υποτροπής μετά από ενδοκρινική ύφεση, οπότε συστήνεται αυστηρή μακροχρόνια κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση σε όλες τις περιπτώσεις αδενωμάτων της υπόφυσης που υποβάλλονται σε θεραπεία με τεχνικές SRS².

Οι τεχνικές SRS αποτελούν μια συνήθης επιλογή πλέον για την αντιμετώπιση των αδενωμάτων της υπόφυσης. Συνήθως, τα αδενώματα αυτά τείνουν να εμφανίζονται ως μικροί σε μέγεθος διακριτοί όγκοι που αποτελούνται από ιστούς καθυστερημένης απόκρισης (δες Κεφάλαιο 3) που βρίσκονται κοντά σε OARs. Το σχήμα SRS που θα ακολουθηθεί θα μπορούσε να είναι κλασματοποιημένο σε 2-5 συνεδρίες προκειμένου να προσαρμοστεί καλύτερα το πλάνο θεραπείας στις ιδιαιτερότητες της κάθε περίπτωσης και συγκεκριμένα στην προστασία του οφθαλμού. Σε ορισμένες περιπτώσεις όπως, σε όγκους μεγάλου μεγέθους, όγκους με λιγότερο διακριτά όρια και όγκους που βρίσκονται πολύ κοντά σε OARs, μπορούν να εφαρμοστούν κλασικά κλασματοποιημένα σχήματα άνω των 5 συνεδριών².

Οι οπτικές επιπλοκές μετά από θεραπείες SRS μπορούν να αποφευχθούν αν η δόση στον οφθαλμό δεν υπερβεί τα 8 Gy. Γενικά προτείνεται να διατηρείται μια απόσταση 3 mm ή περισσότερο μεταξύ της πρόσθιας έκτασης του αδενώματος και του οφθαλμού. Η απόσταση αυτή καθορίζει τα επίπεδα της χωρικής βαθμίδας της κατανομής δόσης ώστε να διασφαλιστεί η προστασία του οφθαλμού χωρίς να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας του αδενώματος. Τα σύγχρονα συστήματα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής μπορούν να επιτρέψουν η απόσταση αυτή να μειωθεί στα 1-2 mm. Τα περισσότερα από τα κρανιακά νεύρα είναι πιο ανθεκτικά στις επιπτώσεις της ακτινοβολίας από το οπτικό νεύρο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κρανιακές νευροπάθειες, ειδικά μετά από επαναλαμβανόμενες εφαρμογές SRS. Αν και το ανεκτό όριο δόσης για το σπηλαιώδες φλεβοκομβικό νεύρο δεν είναι ακριβώς γνωστό, προτείνεται να διενεργούνται εφαρμογές SRS με εφάπαξ χορήγηση δόσης που κυμαίνεται μεταξύ 19 και 30 Gy με μικρή πιθανότητα ανεπιθύμητων επιπλοκών².

1.3.3 Μηνιγγίωμα

Το μηνιγγίωμα είναι ο πιο κοινός πρωτογενής ενδοκρανιακός όγκος αποτελώντας το 36.1% των πρωτογενών όγκων εγκεφάλου και το 53.7% όλων των πρωτογενών καλοηθών όγκων εγκεφάλου. Το 2015 πραγματοποιήθηκαν 25190 νέες διαγνώσεις μηνιγγιώματος στις Ηνωμένες Πολιτείες και εκτιμάται ότι περισσότεροι από 170000 ασθενείς ζουν με μηνιγγίωμα. Αν και το μηνιγγίωμα μπορεί να εμφανιστεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς, η διάμεσος ηλικία των ασθενών που διαγιγνώσκονται είναι τα 65 χρόνια, με τη συχνότητα εμφάνισης μηνιγγιώματος να αυξάνεται δραματικά με την ηλικία⁸³.

Για δεκαετίες η πλήρως κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία με συνολική χορηγούμενη δόση 50-58 Gy σε συνεδρίες των 1.8 Gy έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των μηνιγγιωμάτων με πολύ καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, παρά τα πολύ καλά αποτελέσματα, υπήρξε έντονο ενδιαφέρον για την εφαρμογή τεχνικών SRS με εφάπαξ χορήγηση της δόσης ως εναλλακτική επιλογή σε όγκους με μέγεθος μικρό προς μεσαίο με σκοπό τη μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας και επίτευξη πιο διαμορφούμενης κατανομής δόσης ώστε να μειωθεί η δόση που λαμβάνουν οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί².

Η επιλογή των ασθενών με μηνιγγίωμα για θεραπεία SRS πραγματοποιείται σύμφωνα με τα κριτήρια που ακολουθούν. Οι τεχνικές SRS εφαρμόζονται ως μοναδική επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με μικρούς σε μέγεθος όγκους που αντενδείκνυται η επιλογή της χειρουργικής εκτομής ή δεν υπάρχει η συγκατάθεση του ασθενούς. Καθώς και σε ασυμπτωματικούς και ελάχιστα συμπτωματικούς ασθενείς που δεν απαιτείται ή δεν είναι εφικτή η χειρουργική εκτομή και σε περιπτώσεις που οι κίνδυνοι από τη διαδικασία της χειρουργικής επέμβασης υπερτερούν των οφελών από αυτή. Επιπλέον, η εφαρμογή SRS θεραπείας πραγματοποιείται ως ενισχυτική θεραπεία της χειρουργικής εκτομής σε μηνιγγιώματα υψηλής σταδιοποίησης ή στην περίπτωση υπολείμματος του όγκου μετά την εκτομή. Τέλος, οι επιλογή των ασθενών πρέπει να λαμβάνει υπόψη της και το επαρκές προσδόκιμο ζωής των ασθενών².

Για το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας απαιτείται η λήψη εικόνων ΑΜΣ και χωρική συνταύτιση αυτών με τις αντίστοιχες εικόνες ΥΤ που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των κατανομών δόσεων από το ΣΣΘ. Η ακινητοποίηση των ασθενών πραγματοποιείται με στερεοτακτικό πλαίσιο ή με στερεοτακτική μάσκα σε συνδυασμό με απεικονιστικές τεχνικές καθοδήγησης της ακτινοθεραπείας. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται το στερεοτακτικό πλαίσιο δεν εφαρμόζεται κάποιο επιπλέον περιθώριο στην οριοθετημένη περιοχή του ΟΣ για την ακτινοβόληση, ενώ, στις τεχνικές χωρίς το πλαίσιο εφαρμόζεται ένα περιθώριο της τάξης των 1-2 mm². Στις περιπτώσεις που επιλέγεται η εφαρμογή SRS σε μια συνεδρία χορηγούνται εφάπαξ δόσεις 13-15 Gy σε μηνιγγιώματα σταδιοποίησης I και 16-20 Gy σε όγκους υψηλότερης σταδιοποίησης^{84, 85}. Από την άλλη μεριά, στις κλασματοποιημένες εφαρμογές SRS χορηγούνται 25 Gy σε 5 συνεδρίες ή 30 Gy σε 3 συνεδρίες ανάλογα με το μέγεθος του ΟΣ και τους περιορισμούς στις δόσεις που μπορούν να δεχτούν τα OARs².

1.3.4 Ενδοκρανιακές Αρτηριοφλεβικές Δυσπλασίες

Οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες (Arteriovenous Malformations – AVMs) είναι αγγειακές παραμορφώσεις που περιλαμβάνουν άμεσες ενώσεις μεταξύ αρτηριών και φλεβών χωρίς παρεμβαλλόμενο τριχοειδές δίκτυο. Τα AVMs μπορούν να εμφανιστούν σε όλο το σώμα αλλά είναι ιδιαίτερα κρίσιμα όταν εντοπίζονται ενδοκρανιακά, λόγω της σχετιζόμενης νευρολογικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα ενδοκρανιακά AVMs εντοπίζονται συνήθως στον

επιφανειακό εγκεφαλικό φλοιό, αλλά εκτιμάται ότι περίπου το 30% των περιπτώσεων εμφανίζεται και σε βαθύτερες δομές όπως το εγκεφαλικό στέλεχος, τα βασικά γάγγλια, το θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα⁸⁶.

Η συχνότητα εμφάνισής τους στον πληθυσμό είναι 1.12-1.42 περιστατικά ανά 100000 και διαγιγνώσκονται ισοπίθانا σε άντρες και γυναίκες, συνήθως έως την τέταρτη δεκαετία της ζωής τους^{87, 88}. Η πιο κοινή εκδήλωση που παρατηρείται περίπου στις μισές περιπτώσεις των AVMs είναι η οξεία ενδοκρανιακή αιμορραγία. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις παρατηρούνται πονοκέφαλοι, κρίσεις και νευρολογικές επιπλοκές⁸⁶. Συνεπώς, τα AVMs αποτελούν μια σημαντική αιτία αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου και σχετιζόμενης νευρολογικής νοσηρότητας σε νεαρούς ενήλικες.

Οι βασικοί τρόποι θεραπείας των AVMs είναι η μικροχειρουργική εκτομή, οι εφαρμογές SRS και η ενδοαγγειακή εμβολή, όπου εφαρμόζονται είτε ως μεμονωμένες θεραπείας ή συνδυαστικά. Ο στόχος κάθε θεραπευτικής μεθόδου για τα AVMs είναι η εξάλειψη της εστίας της βλάβης, ώστε να απομακρυνθεί ο κίνδυνος μιας επακόλουθης αιμορραγίας. Οι εφαρμογές SRS παρόλο που υπερτερούν των αντίστοιχων επεμβατικών μεθόδων θεραπείας σε βαθμό ρίσκου και πολυπλοκότητας, παρουσιάζουν ορισμένες σημαντικές επιπλοκές που περιλαμβάνουν την πιθανότητα μεταγενέστερης αιμορραγίας και τις ανεπιθύμητες επιπλοκές της ακτινοβολίας². Η χρονική περίοδος από την SRS θεραπεία μέχρι την πλήρη εξάλειψη της νόσου είναι συνήθως 1-3 χρόνια⁸⁹, ενώ, τα συνολικά ποσοστά εξάλειψης εκτιμώνται σε 70-80%^{16, 90}. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι χορηγούμενες δόσεις στον ΟΣ των 13, 16, 20 και 25 Gy συσχετίζονται με ποσοστά εξάλειψης 50%, 70%, 90% και 98%, αντίστοιχα⁷. Συνήθως, οι SRS δόσεις για τη θεραπεία των AVMs κυμαίνεται από 16 έως 25 Gy και τα ποσοστά εξάλειψης τείνουν να βελτιώνονται σε δόσεις μεγαλύτερες από 17 Gy⁸. Ωστόσο, οι υψηλότερες δόσεις έχουν επίσης μεγαλύτερη τάση να προκαλέσουν δυσμενείς επιδράσεις που οφείλονται στην ακτινοβολία, οι οποίες είναι ακτινογραφικά εμφανείς στο 30-40% των ασθενών, συμπτωματικές στο 10% των ασθενών και προκαλούν μόνιμη νευρολογική νοσηρότητα στο 2-3% των ασθενών¹⁶. Οπότε, γενικά προτείνεται η δόση ακτινοβολίας να είναι τόσο χαμηλή ώστε να υπάρχει λιγότερο από 3% πιθανότητα για μόνιμη βλάβη σε κάποιο παρακείμενο ιστό⁷.

1.3.5 Νευραλγία Τριδύμου

Η νευραλγία του τριδύμου είναι ένα σύνδρομο πόνου που συνήθως εκδηλώνεται ως παροξυσμικός και μη υποφερτός πόνος κατά μήκος της δερματικής κατανομής ενός ή περισσότερων διακλαδώσεων του τριδύμου νεύρου^{91, 92}. Η αιτιολογία της νευραλγίας τριδύμου παραμένει ασαφής, ωστόσο, εμπειρικά στοιχεία δείχνουν ότι στο 95% περίπου των περιπτώσεων, η αγγειακή συμπίεση του τριδύμου νεύρου είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τον νευροπαθητικό πόνο. Η αγγειακή συμπίεση στο 85-90% των περιπτώσεων είναι αρτηριακή, αν και περιστασιακά παρατηρείται και συμπιεστική φλεβική παθολογία⁹³.

Ο βασικός άξονας της θεραπείας αυτής της νόσου παραμένει η ιατρική διαχείριση. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που η ιατρική θεραπεία αποτυγχάνει, υπάρχουν αρκετές χειρουργικές τεχνικές με υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Αυτές περιλαμβάνουν τη ριζοτομία με ραδιοσυχνότητες, τη ριζόλυση γλυκερόλης, τη συμπίεση με μπαλονάκι, και τη μικροαγγειακή αποσυμπίεση⁹⁴. Η μικροαγγειακή συμπίεση θεωρείται ως η πρότυπη επιλογή θεραπείας της νευραλγίας τριδύμου, με ποσοστά άμεσης ανακούφισης του πόνου μετεγχειρητικά περίπου 87-98% και ποσοστά ανακούφισης του επίμονου πόνου στα 2 χρόνια μεταξύ 75% και 80%⁹⁵. Οι εφαρμογές SRS επιλέγονται πλέον συχνά ως θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου που αντιστέκεται στην ιατρική θεραπεία, ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία ή άλλες νοσηρότητες, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μακροχρόνια θεραπεία με αιμοπετάλια ή αντιπηκτικά και σε άλλους στους οποίους αντενδείκνυνται οι επεμβατικές τεχνικές^{96, 97}. Ο μηχανισμός ανακούφισης του πόνου μετά την ακτινοβόληση του τριδύμου νεύρου παραμένει ασαφής. Εικάζεται ότι η ακτινοβόληση των νεύρων μπορεί να προκαλέσει λειτουργικό ηλεκτροφυσιολογικό μπλοκάρισμα της εφαιπτικής μετάδοσης, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς συνεχίζουν να διατηρούν φυσιολογική τριδυμική λειτουργία.

Οι εφάπαξ χορηγούμενες δόσεις κατά την SRS θεραπεία του τριδύμου νεύρου κυμαίνονται από 60 έως 90 Gy με την 30-40% ισοδοσική επιφάνεια να τοποθετείται εφαιπτομενικά με το εγκεφαλικό στέλεχος⁹. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι δόσεις μεγαλύτερες από 70 Gy σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανακούφισης από τον πόνο¹⁰. Τα ποσοστά της αρχικής ανακούφισης του πόνου μετά την SRS θεραπεία κυμαίνονται από 78% έως 94%, με το εύρος από 32% έως 81% να έχει σαν αποτέλεσμα την πλήρη ανακούφιση από τον πόνο^{98, 99}. Ωστόσο, η γεωμετρική ακρίβεια της χορηγούμενης κατανομής δόσης αποτελεί τεράστια πρόκληση σε αυτού του είδους τις θεραπείες λόγω των ιδιαιτεροτήτων της συγκεκριμένης ανατομικής περιοχής. Το μέγεθος του υπό

ακτινοβολήση ΟΣ δεν είναι καθορισμένο με σαφήνεια και μπορεί να κυμαίνεται από 4 mm έως και 8 mm από το εγκεφαλικό στέλεχος. Όπως προαναφέρθηκε, θα πρέπει τα όρια του ΟΣ να εφάπτονται και πολλές φορές να εισέρχονται εντός του στελέχους, έτσι ώστε το πρώτο 1 mm³ του στελέχους να λαμβάνει συνολική δόση 13-15 Gy και τα πρώτα 10 mm³ να λαμβάνουν δόση όχι περισσότερο από 10-12 Gy. Φαίνεται ότι η μικρότερη απόσταση του ΟΣ από το εγκεφαλικό στέλεχος σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο¹⁰⁰. Συγκεκριμένα, συνίσταται ο όγκος του εγκεφαλικού στελέχους που λαμβάνει το 20% της συνολικής δόσης να είναι τουλάχιστον 20 mm³ για βέλτιστα αποτελέσματα¹⁰¹.

1.3.6 Ακουστικό νευρίωμα

Τα ακουστικά νευρινώματα ή αιθουσαία σβαννώματα (vestibular schwannomas) είναι όγκοι που προκύπτουν από τα κύτταρα Schwann του όγδου κρνιακού νεύρου. Αυτοί οι όγκοι είναι συνήθως αργά αναπτυσσόμενοι, αλλά η ανάπτυξή τους μπορεί να ποικίλει¹⁷. Η ανάπτυξή τους είναι συνήθως μονόπλευρη, αλλά σε ασθενείς με αμφίπλευρα ακουστικά νευρινώματα υπάρχει συσχέτιση με τη νευροϊνωμάτωση¹⁰². Η εμφάνισή τους είναι περίπου 1-1.5 ανά 100000 άτομα¹⁰³. Οι ασθενείς με ακουστικά νευρινώματα παρουσιάζουν συνήθως συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια ακοής, εμβοές, ανισορροπία ή άλλα συμπτώματα που εμφανίζονται από μεγαλύτερους σε μέγεθος όγκους.

Οι επιλογές για τη διαχείριση αυτού του είδους της βλάβης περιλαμβάνουν οριστικές θεραπείες όπως μικροχειρουργική εκτομή ή SRS, ή παρατήρηση με σειριακή απεικόνιση και ακουομετρία. Συνήθως, η θεραπεία SRS επιλέγεται σε όγκους μικρού μεγέθους που δεν χρειάζεται η αποσυμπίεση του εγκεφάλου για την εξάλειψη των συμπτωμάτων². Η διάγνωση, η θεραπεία SRS και η παρακολούθηση των ασθενών μετά τη θεραπεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας που είχε η θεραπεία, πραγματοποιούνται με ΑΜΣ ή και ΥΤ και ακουολογικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν μετρήσεις μέσου καθαρού τόνου και βαθμολογία διάκρισης λόγου.

Στις εφαρμογές SRS με εφάπαξ χορήγηση δόσης σε μια συνεδρία συνταγογραφούνται συνήθως δόσεις 12-13 Gy στην 50% ισοδοσική επιφάνεια που συμμορφώνεται στον ΟΣ. Η πιο κοινή δόση που χρησιμοποιείται είναι 12.5 Gy, ώστε να επιτευχθεί η διατήρηση της ακοής όταν θεραπεύονται μικροί σε μέγεθος ΟΣ. Οι μεγαλύτεροι όγκοι μπορούν να λάβουν 12 Gy και σε αυτούς όπου

υπάρχει ήδη απώλεια ακοής ή προηγούμενη εκτομή 13 Gy. Τα ποσοστά του τοπικού ελέγχου της νόσου με SRS θεραπείες κυμαίνονται από 93-100%^{11, 12}. Σε hypofractionated SRS θεραπείες κλασματοποιημένες σε 5 συνεδρίες χορηγούνται 4-5 Gy συνταγογραφημένα στην 80% ισοδοσική επιφάνεια σε κάθε συνεδρία με παρόμοια ποσοστά ελέγχου της νόσου με τις εφαρμογές SRS μιας συνεδρίας¹⁰⁴. Έχουν αναφερθεί και σχήματα στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (Stereotactic Radiotherapy) των 20-25 συνεδριών, όπου χορηγούνται συνολικά 40-50 Gy με χαμηλότερα όμως ποσοστά ελέγχου και διατήρησης της ακοής από τις προηγούμενες δύο τεχνικές¹⁰⁵.

Αφού καθοριστούν με ακρίβεια τα όρια του ΟΣ μέσω απεικονιστικών τεχνικών, εκτιμάται η μέση δόση που θα λάβουν ο κοχλίας, το τρίδυμο νεύρο και το εγκεφαλικό στέλεχος ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς και το μέγεθος του ΟΣ. Αν η μέση δόση που θα δεχτεί ο κοχλίας είναι μικρότερη από 4.2 Gy είναι σημαντικός παράγοντας ώστε να διατηρηθεί η ακοή. Ωστόσο, δεν είναι ο μόνος παράγοντας για τη διατήρηση της ακοής καθώς άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, το μέγεθος του όγκου, η κατάσταση ακοής πριν τη θεραπεία, η πιθανή νευρική ισχαιμία από αθηροσκλήρωση ή άλλους λόγους, οι πιθανές προηγούμενες θεραπείες και ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα².

1.3.7 Όγκοι Γλοιωμάτων

Οι όγκοι γλοιωμάτων αποτελεί μια κατηγορία κακοηθών όγκων των οποίων η αντιμετώπιση αποτελεί μεγάλη πρόκληση ακόμα και σήμερα για την ιατρική και επιστημονική κοινότητα με πολύ χαμηλά επίπεδα πρόγνωσης. Αυτού του τύπου οι όγκοι χωρίζονται σε δύο επιμέρους κατηγορίες, χαμηλής σταδιοποίησης (Low-Grade Gliomas – LGG) και υψηλής σταδιοποίησης (High-Grade Gliomas – HGG). Οι όγκοι LGG αποτελούνται κυρίως από αστροκυτώματα και ολιγοδενδρογλιώματα σταδιοποίησης 1-2 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), καθώς και μικτούς όγκους. Κάθε μεμονωμένος υποτύπος όγκου αντιπροσωπεύει ένα ξεχωριστό ιστολογικό υποτύπο γλοιακού νεοπλασματος με διαφορές στην πρόγνωση. Τα γλιώματα HGG είναι ο πιο συνηθισμένος πρωτοπαθής όγκος του εγκεφάλου στους ενήλικες και αποτελείται κυρίως από αναπλαστικά γλιώματα και πολύμορφα γλιοβλαστώματα σταδιοποίησης 3-4 σύμφωνα με τον ΠΟΥ².

Αν και η χειρουργική εκτομή ή η βιοψία με ιστολογικό προσδιορισμό παραμένουν οι αρχικές επιλογές θεραπείας για πολλά γλοιώματα, αυτοί οι διηθητικοί όγκοι μπορεί να αναπτυχθούν σε περιοχές του εγκεφάλου κρίσιμης λειτουργίας καθιστώντας αδύνατη την ολική εκτομή του όγκου. Στις περιπτώσεις γλοιωμάτων LGG, τοποθεσίας του όγκου σε ανεπιθύμητη ανατομική περιοχή για χειρουργική επέμβαση, υποτροπής του όγκου και ανάπλασης του όγκου παρά τη χειρουργική επέμβαση, απαιτείται η χρήση άλλων τρόπων θεραπείας. Για τις περιπτώσεις των HGG γλοιωμάτων το καθιερωμένο σχήμα θεραπείας για συμπτωματικούς ασθενείς περιλαμβάνει τη μέγιστα ασφαλή χειρουργική εκτομή ακολουθούμενη από κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, συχνά σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χορήγηση τεμοζολομίδης. Συνεπώς, η κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία παραμένει εξαιρετικά σημαντική επιλογή θεραπείας για ασθενείς με γλοιώματα υψηλής σταδιοποίησης. Οι τυπικές συνολικές δόσεις που χορηγούνται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι 60 Gy κλασματοποιημένα σε συνεδρίες των 1.8-2 Gy. Επιπροσθέτως, αρκετοί ασθενείς με HGG όγκους αντιμετωπίζονται με συστηματική χημειοθεραπεία είτε ως αρχική θεραπεία είτε ως θεραπεία διάσωσης χωρίς να υπάρχει πλήρη γνώση του συνολικού οφέλους².

Οι εφαρμογές SRS αποτελούν την πρωταρχική επιλογή θεραπείας για μη ελεγχόμενους όγκους LGG όπως πιλοκυτταρικό αστροκυτώμα και επιλεγμένα ολιγοδενδρογλοιώματα. Συγκεκριμένα, για τις περιπτώσεις πιλοκυτταρικού αστροκυτώματος οι όγκοι των ΟΣ μπορεί να κυμαίνονται από 0.6 έως 33.7 cm³ και οι συνταγογραφούμενες εφάπαξ δόσεις από 10 έως 20 Gy¹³. Σε αστροκυτώματα 2^{ου} σταδίου όπου ο διάμεσος όγκος των ΟΣ είναι 3.7 cm³, οι χορηγούμενες δόσεις κυμαίνονται από 14 έως 16 Gy στα όρια του ΟΣ^{4, 5, 14}. Για τα αναπλαστικά γλοιώματα 3^{ου} σταδίου, οι χορηγούμενες εφάπαξ δόσεις έχουν διάμεσο τα 16 Gy (με εύρος 12-50 Gy) στα όρια του ΟΣ με διάμεσο όγκο 10.6 cm³¹⁰⁶. Τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα αποτελούν τις πιο δύσκολα διαχειρίσιμες περιπτώσεις γλοιωμάτων με το αναμενόμενο ποσοστό επιβίωσης στα 5 χρόνια να είναι λιγότερο από 5%¹⁰⁷. Ο διάμεσος όγκος των πολύμορφων γλοιοβλαστωμάτων που υποβάλλονται σε θεραπεία SRS είναι 14 cm³ και η διάμεσος συνταγογραφούμενη δόση 15 Gy (με εύρος 9-24 Gy)⁶.

1.4 Ποιοτικοί Έλεγχοι στα Συστήματα Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής

Η δοσιμετρική και γεωμετρική ακρίβεια στην εναπόθεση της δόσης αποτελεί βασική απαίτηση στις εφαρμογές SRS, διότι είναι ζωτικής σημασίας για την αποδοτική και ασφαλή χορήγηση των κατανομών δόσεων ακτινοβολίας και συνεπώς την επιτυχία της θεραπείας. Με την διασφάλιση της δοσιμετρικής και γεωμετρικής ακρίβειας επιτυγχάνεται η εναπόθεση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας στον ΟΣ με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της δόσης στους παρακείμενους υγιείς ιστούς και, ως εκ τούτου, η ελαχιστοποίηση της πιθανότητας βλάβης που μπορεί να προκληθεί από την ακτινοβολία. Η διασφάλιση της δοσιμετρικής ακρίβειας στα σύγχρονα συστήματα SRS πραγματοποιείται μέσω εξειδικευμένων αλγορίθμων υπολογισμού δόσεων από τα διάφορα ΣΣΘ σε συνδυασμό με δοσιμετρικές μετρήσεις ακριβείας που πραγματοποιούνται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια λειτουργίας του συστήματος. Η εξασφάλιση του υψηλού επιπέδου χωρικής ακρίβειας στις εφαρμογές SRS επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων συσκευών ακινητοποίησης, όπως στερεοτακτικών πλαισίων τοποθετημένα στο κρανίο του ασθενούς, ή μη άκαμπτων συσκευών ακινητοποίησης (π.χ. θερμοπλαστικές μάσκες) μαζί με απεικονιστικά συστήματα καθοδήγησης που περιλαμβάνουν ενσωματωμένες στο χώρο θεραπείας συσκευές απεικόνισης σε συνδυασμό με προηγμένα εργαλεία λογισμικού εξειδικευμένα στη χωρική συνταύτιση ιατρικών εικόνων^{108, 109}.

Ωστόσο, επιβάλλεται ο σχεδιασμός και η εφαρμογή ενός αναλυτικού προγράμματος ποιοτικών ελέγχων (Quality Assurance – QA), δεδομένου των πολύ μικρών ΟΣ και τις απότομες αλλαγές στη χωρική βαθμίδα των κατανομών δόσης που σχετίζονται με τις εφαρμογές SRS. Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς που περιγράφουν τους ελέγχους QA καθώς και τα προτεινόμενα επιτρεπτά όρια ασφαλούς λειτουργίας των συστημάτων SRS^{21–23, 110}. Οι τιμές αναφοράς των διαφόρων δοσιμετρικών και γεωμετρικών παραμέτρων που ελέγχονται σε περιοδική βάση μέσω του προγράμματος QA θα πρέπει να καθορίζονται με κατάλληλες μετρήσεις κατά τις διαδικασίες της αρχικής του βαθμονόμησης και για να τεθεί το σύστημα SRS σε λειτουργία (commissioning)¹⁹. Η περιοδικότητα πραγματοποίησης των ελέγχων σύμφωνα με τα περισσότερα πρωτόκολλα καθορίζεται σε ημερήσιους, μηνιαίους και ετήσιους ελέγχους με αντίστοιχα επιτρεπόμενα όρια.

Οι έλεγχοι που περιλαμβάνει ένα πρόγραμμα QA σχεδιασμένο για εφαρμογές SRS ανεξαρτήτου συστήματος χωρίζονται στις εξής κύριες κατηγορίες:

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

Η γενική εικόνα που προκύπτει, σύμφωνα με όλα τα πρωτόκολλα^{21-23, 110}, για τα επιτρεπόμενα όρια ασφαλούς λειτουργίας στην πλειοψηφία των παραμέτρων που εντάσσονται στις παραπάνω κατηγορίες είναι 3% ή λιγότερο για τις δοσιμετρικές παραμέτρους και ± 1 mm για τις γεωμετρικές. Οι δοσιμετρικές παράμετροι παρουσιάζουν εξαιρετικές προκλήσεις στον ακριβή προσδιορισμό τους κυρίως λόγω της παρουσίας μικρών πεδίων. Η δοσιμετρία μικρών πεδίων και οι προκλήσεις της αναλύονται στο Κεφάλαιο 2. Η ακρίβεια των γεωμετρικών παραμέτρων προτείνεται να ελέγχεται στο ισόκεντρο του κάθε συστήματος. Ωστόσο, στις σύγχρονες τεχνικές SRS που περιλαμβάνονται μη συνεπίπεδα και μη ισοκεντρικά πεδία ακτινοβολίας έχει αναδειχθεί η ανάγκη επαλήθευσης της χωρικής ακρίβειας στην κατανομή χορηγούμενης δόσης και σε περιοχές που βρίσκονται εκτός του κεντρικού άξονα των πεδίων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ανάδειξη του πιθανού υποδοσιασμού ενός σημαντικού τμήματος ΟΣ με μέγεθος μικρότερο από 1 cm όταν απέχει πάνω από 3 cm από το ισόκεντρο και ακτινοβολείται με τεχνικές SRS που χρησιμοποιούν MLC^{38, 111}. Στην εργασία των Gao and Liu (2016)³⁸ επισημαίνεται ο κίνδυνος υποβάθμισης της κάλυψης του ΟΣ όταν το μέγεθός του είναι μικρό, οι γεωμετρικές αβεβαιότητες των μηχανικών συστημάτων αυξάνονται και η απόσταση μεταξύ των ΟΣ σε περιπτώσεις πολλαπλών βλαβών είναι μεγάλη.

Εξαιτίας του μεγάλου βαθμού πολυπλοκότητας των εφαρμογών SRS, ο προτεινόμενος τρόπος αξιολόγησης της συνολικής δοσιμετρικής και γεωμετρικής ακρίβειάς τους είναι οι εξειδικευμένες δοκιμές End-to-End^{19, 20}. Η End-to-End δοκιμή είναι μια μεθοδολογία που χρησιμοποιείται ώστε να ελεγχθεί εάν η ροή μιας εφαρμογής αποδίδει από την αρχή έως το τέλος της έτσι όπως έχει σχεδιαστεί. Ο σκοπός διενέργειας δοκιμών End-to-End στις εφαρμογές SRS είναι ο εντοπισμός αβεβαιοτήτων του συστήματος, η διασφάλιση της σωστής μετάδοσης των απαιτούμενων πληροφοριών μεταξύ των διαφόρων υποσυστημάτων, η επιβεβαίωση του σωστού χειρισμού από

κάθε μέλος της κλινικής ομάδας και η αξιολόγηση της συνολικής ακρίβειας των SRS θεραπειών. Σε κάθε δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνονται όλοι οι επιμέρους κρίκοι της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας που αποτελούνται από την απεικόνιση σχεδιασμού θεραπείας, ακινητοποίηση, παρακολούθηση κινήσεων ασθενών κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, σχεδιασμό της θεραπείας, χορήγηση της δόσης και από τις απεικονιστικά καθοδηγούμενες διαδικασίες. Κάθε βήμα από τα προαναφερθέντα θα πρέπει να εκτελείται από το μέλος της κλινικής ομάδας που θα εκτελέσει το βήμα αυτό όταν το SRS πρόγραμμα εφαρμοστεί κλινικά¹⁹.

Η διενέργεια End-to-End δοκιμών προτείνεται να πραγματοποιείται πριν την έναρξη ενός κλινικού προγράμματος SRS ώστε να χαρακτηριστεί κάθε πτυχή του συστήματος και των διαδικασιών που ακολουθούνται²⁰. Επιπροσθέτως, συστήνεται αυστηρά η επανάληψη των δοκιμών σε ετήσια βάση ώστε να επαληθεύεται η καλή και ασφαλής λειτουργία του συστήματος SRS. Τα προτεινόμενα επιτρεπτά όρια για τις End-to-End μετρήσεις που διενεργούνται είναι 1 mm στη γεωμετρική ακρίβεια εντοπισμού του ΟΣ και $\pm 5\%$ στη μετρούμενη κατανομή δόσης σε σύγκριση με την υπολογισθείσα από το ΣΣΘ. Τα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών θα πρέπει να καταγράφονται σε ανάλογες αναφορές¹⁹.

Δεδομένου του σκοπού πραγματοποίησης End-to-End δοκιμών, που είναι η ρεαλιστική προσομοίωση ολόκληρης της ακτινοθεραπευτικής πράξης, είναι εύλογη η χρήση ενός ομοιώματος που έχει ανθρωπόμορφα χαρακτηριστικά. Επιπλέον, η διενέργεια των δοκιμών αυτών συστήνεται για κάθε διαφορετική εφαρμογή SRS ώστε να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση οι ιδιαιτερότητες κάθε εφαρμογής¹⁹. Συνεπώς, τα ιδανικά χαρακτηριστικά ενός ομοιώματος για End-to-End δοκιμές σε ενδοκρανιακές SRS εφαρμογές είναι τα ακόλουθα¹¹²:

- Συμβατότητα με απεικονιστικές μεθόδους ΥΤ, ΑΜΣ, CBCT και απεικόνιση με ενέργειες τάξεως MV
- Μέγεθος και σχήμα παρόμοιο με το κεφάλι ενός μέσου ασθενή
- Εξωτερικά σημάδια για γρήγορη και εύκολη τοποθέτηση
- Συμβατότητα με τον κλινικά χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό τοποθέτησης και ακινητοποίησης (π.χ., στερεοτακτικό πλαίσιο, θερμοπλαστική μάσκα κλπ.)

- Να μην περιλαμβάνει υλικά και εξαρτήματα που προκαλούν διαταραχές στα πεδία φωτονίων και στις ενεργειακές ροές των ηλεκτρονίων ακόμα και σε μη συνεπίπεδα πεδία ακτινοβολίας
- Δυνατότητα τοποθέτησης εξωτερικών σκιαγραφικών σημαδιών (fiducial markers), σημειακών ανιχνευτών (π.χ., θάλαμοι ιονισμού, δοσιμετρικοί δίοδοι κλπ.) και ραδιοχρωμικών φιλμ σε διάφορα σημεία και επίπεδα
- Να μην δημιουργούνται διάκενα αέρα εντός του ομοιώματος και ειδικά στις γειτνιάζουσες περιοχές με τους ανιχνευτές
- Καλή σχέση κόστους – αποδοτικότητας.

2 Δοσιμετρία Μικρών Πεδίων Ακτινοθεραπείας

2.1 Υπόβαθρο

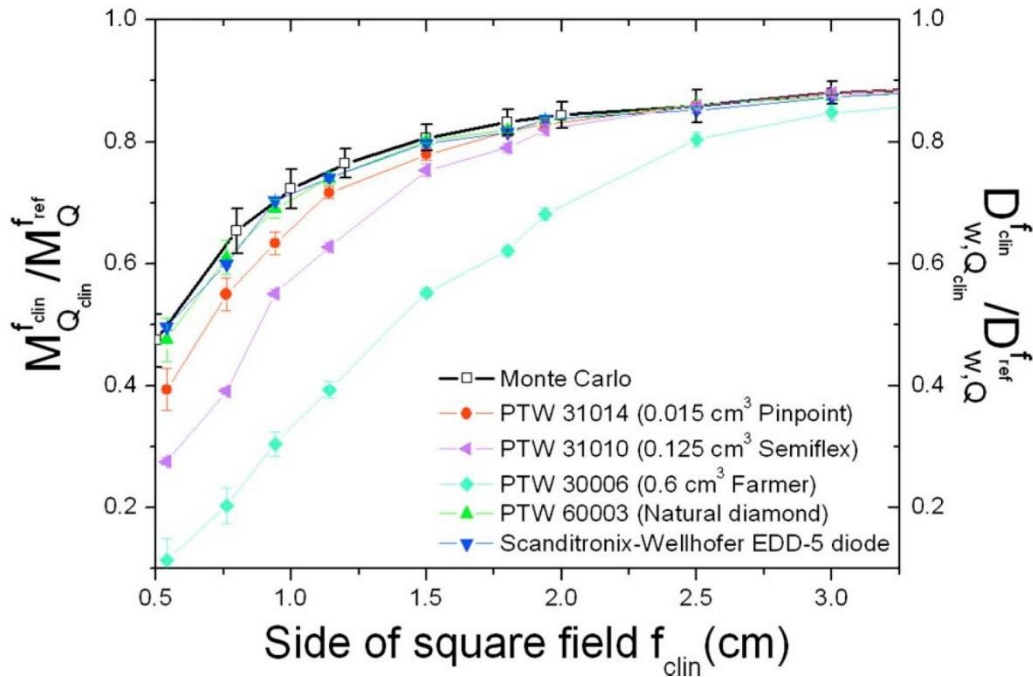
Η δοσιμετρία στη συμβατική ακτινοθεραπεία βασίζεται σε ευρέως αποδεκτά πρωτόκολλα και διαδικασίες (Codes of Practices), με πιο διαδεδομένα τα:

- Technical Reports Series No. 398 (Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based in Standards of Absorbed Dose to Water)¹¹³
- AAPM's TG-51 Protocol for Clinical Reference Dosimetry of High-Energy Photon and Electron Beams, δημοσιευμένο από την Αμερικάνικη Ένωση Φυσικών Ιατρικής (American Association of Physicists in Medicine – AAPM)¹¹⁴

Τα πρωτόκολλα δοσιμετρίας βασίζονται σε μετρήσεις που πραγματοποιούνται με θάλαμο ιονισμού που έχει ένα συντελεστή βαθμονόμησης σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό. Ο συντελεστής βαθμονόμησης είναι ιχνηλατήσιμος σε ένα πρότυπο εργαστήριο δοσιμετρίας (Primary Standard Dosimetry Laboratory) για τις συνθήκες αναφοράς, όπως το συμβατικό πεδίο ακτινοβολίας μεγέθους 10 cm × 10 cm. Οποιαδήποτε απόκλιση από αυτές τις συνθήκες αναφοράς, όπως ο προσδιορισμός της απορροφούμενης δόσης στο νερό σε διαφορετικά μεγέθη πεδίων, δεν αναλύονται ιδιαίτερος σε αυτά τα πρωτόκολλα ή δεν συμπεριλαμβάνονται καθόλου.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια ραγδαία εξέλιξη στην χρήση μικρών πεδίων ακτινοβολίας σε αρκετές ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην εισαγωγή των MLCs μικρού μεγέθους (της τάξης των mm) στα σύγχρονα συστήματα των γραμμικών επιταχυντών αλλά και στην εισαγωγή νέων εξειδικευμένων συστημάτων ακτινοθεραπείας με αποκλειστική χρήση μικρών πεδίων ακτινοβολίας όπως το Gamma Knife και το CyberKnife. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση των αβεβαιοτήτων στην κλινική δοσιμετρία και την εξασθένηση ουσιαστικά την ιχνηλασιμότητας της απόλυτης δόσης στις συνθήκες αναφοράς βάσει των προαναφερθέντων συμβατικών πρωτοκόλλων³⁴. Γενικά, τα σφάλματα στη δοσιμετρία μικρών πεδίων είναι σημαντικά μεγαλύτερα από ό,τι στα συμβατικά μεγέθη πεδίων³³. Επίσης, έχουν αναφερθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ των OFs που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC και μετρήθηκαν με διάφορους ανιχνευτές¹¹⁵, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 2-1. Επιπλέον, σε

κάποια από τα εξειδικευμένα σύγχρονα συστήματα ακτινοθεραπείας που εφαρμόζονται επί το πλείστον μικρά πεδία ακτινοβολίας, δεν είναι να δυνατόν να εφαρμοστούν για τεχνικούς λόγους οι συνθήκες αναφοράς που καθορίζονται στα παραπάνω πρωτόκολλα.



Εικόνα 2-1. Οι λόγοι των απορροφούμενων δόσεων στο νερό που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC (τετραγωνικά σύμβολα, δεξιάς κάθετος άξονας) και οι λόγοι των ενδείξεων για ένα εύρος ανιχνευτών (όλα τα άλλα σύμβολα, αριστερός άξονας) ως συνάρτηση του μεγέθους πεδίου. Οι δύο λόγοι είναι κανονικοποιημένοι για τις αντίστοιχες ποσότητες σε ένα πεδίο $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν δέσμη ενέργειας 6 MV σε πλαστικό ομοίωμα ισοδύναμο νερού RW3 (PTW, Freiburg) σε βάθος 5 cm^{15} .

Οι θάλαμοι ιονισμού, οι οποίοι αποτέλεσαν για δεκαετίες τη ραχοκοκαλιά της δοσιμετρίας στην ακτινοθεραπεία, πλέον δεν είναι πάντα κατάλληλοι για μετρήσεις σε περιπτώσεις που υπάρχει υψηλή χωρική διαβάθμιση της δόσης, μεγάλη διακύμανση χρόνου-δόσης, και ανομοιόμορφες κατανομές πεδίων ακτινοβολίας. Επιπροσθέτως, φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης που συνδέονται με τον όγκο του ανιχνευτή και η έλλειψη ηλεκτρονικής ισορροπίας, που απαιτούν ο ανιχνευτής να περικλείεται από μια επαρκώς μεγάλη περιοχή ομοιόμορφης δόσης, περιπλέκουν επιπροσθέτως τη χρήση των θαλάμων ιονισμού στη δοσιμετρία μικρών πεδίων ακτινοβολίας. Ένας μεγάλος ανιχνευτής, όπως ένας θάλαμος ιονισμού, διαταράσσει τη ροή των φορτισμένων σωματιδίων στο μέσο διάδοσης. Αυτό σημαίνει ότι η μετατροπή του ιονισμού του θαλάμου σε απορροφούμενη δόση στο νερό με βάση τη θεωρία κοιλότητας, η οποία αναλύεται στην Ενότητα 2.2, με χρήση των παραγόντων διαταραχής που εφαρμόζονται στις δοσιμετρικές τιμές σύμφωνα

με τα παραπάνω πρωτόκολλα (TRS-398 και TG-51) δεν είναι ακριβής, ενώ η ποιότητα της δέσμης ακτινοβολίας μπορεί να αλλάζει με το μέγεθος του πεδίου³⁵.

Σε ορισμένα συστήματα ακτινοθεραπείας η χρήση ομοιωμάτων νερού για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας είναι εξαιρετικά δύσκολη ή αδύνατη λόγω τεχνικών προβλημάτων. Για αυτό το λόγο, σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η χρήση πλαστικών ομοιωμάτων. Τα σύγχρονα εμπορικά πλαστικά ομοιώματα είναι ισοδύναμα του νερού, έχουν ελεγχόμενες πυκνότητες, καλά καθορισμένες ατομικές ιδιότητες, και μπορούν να επεξεργαστούν κατάλληλα ώστε να υπάρχει η δυνατότητα για ακριβή τοποθέτηση των ανιχνευτών.

2.2 Θεωρία Κοιλότητας

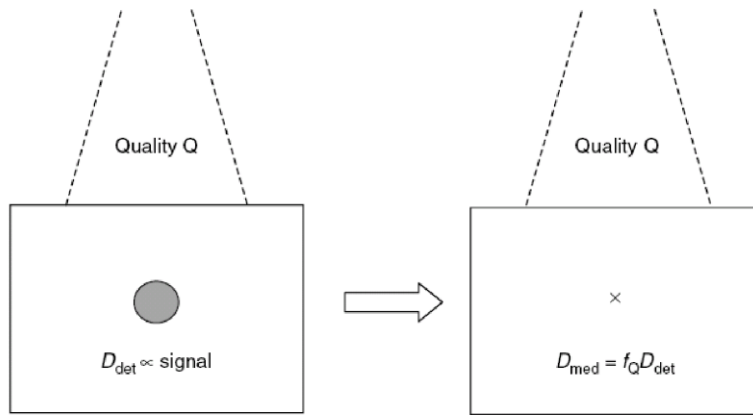
2.2.1 Βασικές Αρχές

Οι ανιχνευτές και τα δοσίμετρα ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για μετρήσεις στην ακτινοθεραπεία δεν μετρούν σχεδόν ποτέ τη δόση απευθείας στο μέσο που πραγματοποιείται η μέτρηση. Για αυτό το λόγο, η ερμηνεία των ενδείξεων των ανιχνευτών απαιτεί μια θεωρία δοσιμετρίας. Η θεωρία αυτή έχει αναπτυχθεί και ονομάζεται θεωρία κοιλότητας (Cavity Theory)^{116, 117}. Ο στόχος αυτής της θεωρίας είναι ουσιαστικά να καθορίζει τον παράγοντα $f(Q)$ που δίνεται στην παρακάτω εξίσωση:

Εξίσωση 2-1

$$f(Q) = \left(\frac{D_{\text{med}}}{\overline{D_{\text{det}}}} \right)_Q$$

Όπου, το Q υποδηλώνει την ποιότητα της δέσμης ακτινοβολίας, D_{med} είναι η δόση που απορροφάται στο υλικό μέσο, και $\overline{D_{\text{det}}}$ η μέση δόση που απορροφάται από το υλικό του ανιχνευτή.



Εικόνα 2-2. Γραφική αναπαράσταση της μετατροπής του σήματος που καταγράφεται σε ένα ανιχνευτή από μια δέσμη ακτινοβολίας ποιότητας Q σε απορροφούμενη δόση στο υλικό μέσο (D_{med}) που γίνεται η μέτρηση.

Για λόγους διευκόλυνσης της κατανόησης της ποσότητας D_{med} , δίνονται παρακάτω οι έννοιες και οι αντίστοιχες εξισώσεις που συνδέουν τη ροή των φωτονίων ή φορτισμένων σωματιδίων με την εναπόθεση της ενέργειάς τους στο μέσο. Συγκεκριμένα, σε συνθήκες ηλεκτρονιακής ισορροπίας (Charged Particle Equilibrium – CPE), η απορροφούμενη δόση στο μέσο, D_{med} , σχετίζεται με την ενεργειακή ροή φωτονίων, $h\nu\Phi_{med}$, μέσω της σχέσης^{116, 117}:

Εξίσωση 2-2

$$D_{med} \stackrel{CPE}{=} h\nu\Phi_{med} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{med}$$

για μονοενεργειακά φωτόνια ενέργειας $h\nu$, και μέσω της σχέσης:

Εξίσωση 2-3

$$D_{med} \stackrel{CPE}{=} \int_0^{h\nu_{max}} h\nu \frac{d\Phi_{med}}{dh\nu} \left(\frac{\mu_{en}(h\nu)}{\rho} \right)_{med} dh\nu$$

για ένα ενεργειακό φάσμα φωτονίων. Και στις δύο περιπτώσεις, ο παράγοντας $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{med}$ είναι ο μαζικός συντελεστής απορρόφησης για το μέσο που μελετάται.

Για φορτισμένα σωματίδια σε συνθήκες ηλεκτρονιακής ισορροπίας των ακτίνων-δ (δ-ray equilibrium), οι αντίστοιχες σχέσεις είναι οι ακόλουθες^{116, 117}:

Εξίσωση 2-4

$$D_{\text{med}} \stackrel{\delta - \text{eqm.}}{=} \Phi_{\text{med}} \left(\frac{S_{\text{col}}}{\rho} \right)_{\text{med}}$$

Όπου, $\left(\frac{S_{\text{col}}}{\rho} \right)_{\text{med}}$ είναι η μαζική ανασχετική ισχύς της ροής των φορτισμένων σωματιδίων συγκεκριμένης ενέργειας, Φ_{med} , στο μέσο (unrestricted mass collision stopping power). Ενώ, για ένα ενεργειακό φάσμα φορτισμένων σωματιδίων, ισχύει η σχέση:

Εξίσωση 2-5

$$D_{\text{med}} \stackrel{\delta - \text{eqm.}}{=} \int_0^{E_{\text{max}}} \frac{d\Phi_{\text{med}}}{dE} \left(\frac{S_{\text{col}}(E)}{\rho} \right)_{\text{med}} dE$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω, σε έναν ανιχνευτή φωτονίων θα απορροφηθεί δόση ακτινοβολίας ίση με:

Εξίσωση 2-6

$$D_{\text{det}} \stackrel{\text{CPE}}{=} \Psi_{\text{det}} \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{det}}$$

Ενώ η αντίστοιχη απορροφούμενη δόση από το μέσο στο ίδιο σημείο εάν δεν υπήρχε ο ανιχνευτής ισούται με:

Εξίσωση 2-7

$$D_{\text{med}} \stackrel{\text{CPE}}{=} \Psi_{\text{med}} \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{med}}$$

Όπου, Ψ_{det} και Ψ_{med} είναι οι ενεργειακές ροές φωτονίων στον ανιχνευτή και στο μέσο, αντίστοιχα. Οπότε η Εξίσωση 2-1 μπορεί να γραφτεί:

Εξίσωση 2-8

$$f(Q) = \left(\frac{D_{\text{med},z}}{D_{\text{det}}} \right)_Q \stackrel{\text{CPE}}{=} \frac{\Psi_{\text{med},z} \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{med}}}{\Psi_{\text{det}} \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{det}}}$$

Στην περίπτωση αυτή έχει γίνει η παραδοχή ότι η διαφορά της ενεργειακής ροής φωτονίων στον ανιχνευτή με αυτή του μη διαταραγμένου μέσου στη θέση που βρίσκεται ο ανιχνευτής είναι αμελητέα, δηλαδή ισχύει $\Psi_{\text{det}} = \Psi_{\text{med,z}}$, και συνεπώς:

Εξίσωση 2-9

$$f(Q) = \left(\frac{D_{\text{med,z}}}{D_{\text{det}}} \right)_Q = \frac{\left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{med}}}{\left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{det}}} = \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{det}}^{\text{med}}$$

Η παραπάνω σχέση είναι γνωστή και ως ο λόγος των μαζικών συντελεστών απορρόφησης, μ_{en}/ρ . Ενώ, για ένα ενεργειακό φάσμα φωτονίων ισχύει η σχέση:

Εξίσωση 2-10

$$\left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{det}}^{\text{med}} = \frac{\int_0^{E_{\text{max}}} E_{\text{hv}} \frac{d\Phi_{\text{med,z}}}{dE} \left(\frac{\mu_{\text{en}}(E)}{\rho} \right)_{\text{med}} dE}{\int_0^{E_{\text{max}}} E_{\text{hv}} \frac{d\Phi_{\text{med,z}}}{dE} \left(\frac{\mu_{\text{en}}(E)}{\rho} \right)_{\text{det}} dE}$$

2.2.2 Κοιλότητα Bragg-Gray

Σύμφωνα με τα παραπάνω, στην περίπτωση δέσμης φωτονίων που ο ενεργός όγκος του ανιχνευτή είναι αρκετά μεγάλος για την επίτευξη CPE, τότε ο λόγος $D_{\text{med}}/D_{\text{det}}$ δίνεται από το λόγο $(\mu_{\text{en}}/\rho)_{\text{med,det}}$. Στην περίπτωση φορτισμένων σωματιδίων ισχύει μια αντίστοιχη σχέση σε όρους ανασχετικών ισχύων (stopping powers). Εάν η ροή ηλεκτρονίων στο ίδιο βάθος στον ανιχνευτή και στο μέσο περιγράφονται από τους παράγοντες Φ_{det} και Φ_{med} , αντίστοιχα, τότε ισχύει^{116, 117}:

Εξίσωση 2-11

$$\frac{D_{\text{med}}}{D_{\text{det}}} = \frac{\Phi_{\text{med}}(S_{\text{col}}/\rho)_{\text{med}}}{\Phi_{\text{det}}(S_{\text{col}}/\rho)_{\text{det}}}$$

Στην περίπτωση των θαλάμων ιονισμού, όπου το υλικό του ενεργού όγκου είναι αέρας, αν γίνει η παραδοχή ότι η ροή ηλεκτρονίων στο θάλαμο, Φ_{gas} , είναι ίση με την αντίστοιχη ροή ηλεκτρονίων στο μέσο στο σημείο που βρίσκεται ο θάλαμος ιονισμού, τότε ο παράγοντας $f(Q)$ ισούται με:

$$\frac{D_{\text{med},z}}{D_{\text{gas}}} = \frac{(S_{\text{col}}/\rho)_{\text{med},z}}{(S_{\text{col}}/\rho)_{\text{gas}}}$$

Ο παραπάνω λόγος είναι γνωστός και ως λόγος ανασχετικών ισχύων (stopping-power ratio) και συμβολίζεται και ως $(\overline{S_{\text{col}}}/\rho)_{\text{gas}}^{\text{med}}$.

Σε ένα μέσο που ακτινοβολείται από δέσμη φωτονίων και η εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι πολύ μεγαλύτερη των διαστάσεων του ενεργού όγκου του ανιχνευτή, ο ανιχνευτής δρα ως ανιχνευτής ηλεκτρονίων ή ως κοιλότητα Bragg-Gray¹¹⁸⁻¹²⁰. Σε αυτή την περίπτωση ο παράγοντας $f(Q)$ δίνεται από το μέσο όρο του λόγου των μαζικών ανασχετικών ισχύων σε όλο το ενεργειακό φάσμα της ροής των φορτισμένων σωματιδίων. Συνεπώς, όταν τα ηλεκτρόνια έχουν ένα φάσμα ενεργειών, ισχύει η σχέση:

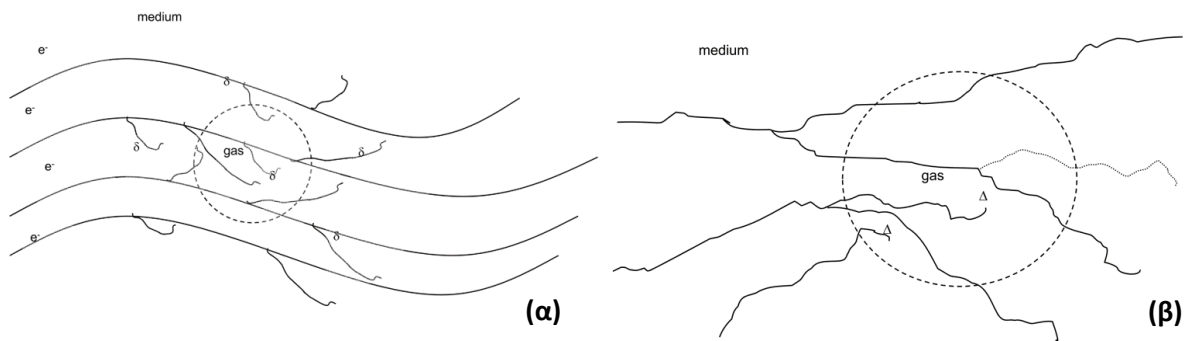
$$\frac{D_{\text{med}}}{D_{\text{det}}} = \frac{\int_0^{E_{\text{max}}} \Phi_{\text{med}} (S_{\text{col}}(E)/\rho)_{\text{med}} dE}{\int_0^{E_{\text{max}}} \Phi_{\text{med}} (S_{\text{col}}(E)/\rho)_{\text{det}} dE}$$

Συνοψίζοντας, για να θεωρηθεί ένας ανιχνευτής ως κοιλότητα Bragg-Gray πρέπει να εκπληρώνονται οι παρακάτω δύο συνθήκες¹¹⁷:

- Η κοιλότητα πρέπει να μη διαταράσσει τη ροή των φορτισμένων σωματιδίων (συμπεριλαμβανομένης και της κατανομής ενεργειών) που υπάρχει στο μέσο διάδοσης απουσία της κοιλότητας. Στην ουσία, αυτό σημαίνει ότι η κοιλότητα πρέπει να είναι μικρότερη σε διαστάσεις από τις εμβέλειες των ηλεκτρονίων και στην περίπτωση πεδίων φωτονίων μόνο κοιλότητες με αέρα σαν υλικό, δηλαδή θάλαμοι ιονισμού, εκπληρώνουν αυτή την απαίτηση.
- Η απορροφούμενη δόση στην κοιλότητα να εναποτίθεται εξ ολοκλήρου από τα φορτισμένα σωματίδια που τη διασχίζουν (crossers). Η συνθήκη αυτή υποδηλώνει ότι οποιαδήποτε συνεισφορά στη δόση λόγω αλληλεπιδράσεων φωτονίων που λαμβάνουν χώρα εντός της κοιλότητας πρέπει να είναι αμελητέες. Ουσιαστικά, αυτή η συνθήκη είναι συνέπεια της πρώτης, μιας και αν η κοιλότητα είναι αρκετά μικρή τότε η συσσώρευση (build-up) της δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων στην κοιλότητα θα είναι αμελητέα.

2.2.3 Φορμαλισμός Spencer-Attix και Θεωρία Κοιλότητας Burlin

Στη θεωρία κοιλότητας Bragg-Gray θεωρείται ότι όλες οι απώλειες ενέργειας λόγω αλληλεπιδράσεων των φορτισμένων σωματιδίων έχουν σαν αποτέλεσμα την εναπόθεση ενέργειας εντός της κοιλότητας. Για αυτό το λόγο, στις σχέσεις με τον λόγο ανασχετικών ισχύων θεωρείται πάντα η ηλεκτρονιακή ισορροπία ακτίνων-δ. Στην πραγματικότητα όπως φαίνεται στην Εικόνα 2-3, ακτίνες-δ που δημιουργούνται εκτός της κοιλότητας συνεισφέρουν στη δόση που απορροφάται στην κοιλότητα, καθώς και ακτίνες-δ που δημιουργούνται εντός της κοιλότητας μπορεί να εναποθέσουν ένα μεγάλο ποσοστό της ενέργειας τους εκτός αυτής, χωρίς να υπάρχει απαραίτητα ισορροπία στο ποσό ενέργειας που εισέρχεται με αυτό που εξέρχεται.



Εικόνα 2-3. (α) Γραφική αναπαράσταση του προβλήματος με τις ακτίνες-δ σε μια κοιλότητα αέρα εντός ενός μέσου που διαδίδεται ιοντίζουσα ακτινοβολία και (β) η λύση των Spencer-Attix με το κατώφλι ενέργειας Δ .

Οι Spencer και Attix¹²¹ πρότειναν μια λύση ως επέκταση της θεωρίας κοιλότητας Bragg-Gray όπου λάμβανε υπόψη, κατά προσέγγιση, την επίδραση των πεπερασμένων εμβλειών των ακτίνων-δ. Στη λύση αυτή, που παρουσιάζεται στην Εξίσωση 2-14, όλα τα ηλεκτρόνια, είτε πρωτογενή ή δευτερογενή (ακτίνες-δ), με ενέργεια μεγαλύτερη από ένα κατώφλι ενέργειας Δ , δεν λαμβάνονται υπόψη στο φάσμα ενεργειών των σωματιδίων που συνεισφέρει στην κοιλότητα. Όλες οι απώλειες ενέργειας από το ενεργειακό φάσμα των σωματιδίων με τιμές κάτω από το ενεργειακό κατώφλι Δ , θεωρούνται ότι συμβαίνουν τοπικά εντός της κοιλότητας, ενώ οι απώλειες με τιμή μεγαλύτερη από Δ θεωρούνται ότι συμβαίνουν εξ ολοκλήρου εκτός της κοιλότητας. Η τοπική απώλεια ενέργειας υπολογίζεται από την περιορισμένη ανασχετική ισχύς για απώλειες κάτω από την ενέργεια Δ , L_{Δ} .

$$\frac{D_{\text{med}}}{D_{\text{det}}} = \frac{\int_{\Delta}^{E_{\text{max}}} \Phi_E^{\delta} (L_{\Delta}(E)/\rho)_{\text{med}} dE + [\Phi_E(\Delta)(S_{\text{col}}(\Delta)/\rho)_{\text{med}}\Delta]}{\int_{\Delta}^{E_{\text{max}}} \Phi_E^{\delta} (L_{\Delta}(E)/\rho)_{\text{det}} dE + [\Phi_E(\Delta)(S_{\text{col}}(\Delta)/\rho)_{\text{det}}\Delta]}$$

Μέχρι τώρα, έχουν οριστεί οι δύο εξής περιπτώσεις:

- Ανιχνευτές που έχουν αρκετά μεγάλες διαστάσεις σε σύγκριση με τις εμβέλειες των ηλεκτρονίων για τις οποίες ισχύει η CPE (πεδία φωτονίων).
- Ανιχνευτές που έχουν μικρές διαστάσεις σε σχέση με τις εμβέλειες των ηλεκτρονίων και δε διαταράσσουν τη ροή των ηλεκτρονίων (κοιλότητες Bragg-Gray).

Ωστόσο, πολλές περιπτώσεις απαιτούν δοσιμετρικές μετρήσεις από πεδία φωτονίων χρησιμοποιώντας ανιχνευτές που δεν εμπίπτουν σε μια από τις παραπάνω κατηγορίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις ισχύει η γενική θεωρία κοιλότητας Burlin¹²², η οποία έχει τις εξής παραδοχές¹¹⁶:

1. Τα υλικά του μέσου διάδοσης της ακτινοβολίας και της κοιλότητας είναι ομοιογενή.
2. Το πεδίο των φωτονίων είναι ομοιογενές στο μέσο και στην κοιλότητα (δεν λαμβάνεται υπόψη πιθανή εξασθένιση του πεδίου λόγω της παρουσίας της κοιλότητας).
3. Η CPE ισχύει για όλα τα σημεία στην κοιλότητα και στο μέσο που βρίσκονται μακρύτερα από τη μέγιστη εμβέλεια των ηλεκτρονίων από τα όρια της κοιλότητας.
4. Το φάσμα των δευτερογενών ηλεκτρονίων στις περιοχές που ισχύει η CPE είναι το ίδιο τόσο στο μέσο όσο και στην κοιλότητα.
5. Το φάσμα των ηλεκτρονίων εξασθενεί εκθετικά καθώς διαδίδεται στο μέσο χωρίς να αλλάζει η φασματική κατανομή.
6. Η ροή των ηλεκτρονίων που προέρχονται από την κοιλότητα αυξάνεται εκθετικά μέχρι να φτάσει στα επίπεδα ισορροπίας ως συνάρτηση της απόστασης εντός της κοιλότητας, σύμφωνα με τον ίδιο συντελεστή εξασθένισης που ισχύει για τα εισερχόμενα στην κοιλότητα ηλεκτρόνια.

Η θεωρία κοιλότητας Burlin¹²² που περιγράφεται μαθηματικά από την ακόλουθη σχέση, ουσιαστικά εισαγάγει ένα παράγοντα που είναι ο σταθμισμένος μέσος όρος του λόγου ανασχετικών ισχύων και του λόγου των μαζικών συντελεστών εξασθένισης.

$$\frac{\overline{D}_{\text{det}}}{D_{\text{med}}} = d \left(\frac{L_{\Delta}}{\rho} \right)_{\text{med}}^{\text{det}} + (1 - d) \left(\frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{\text{med}}^{\text{det}}$$

Όπου, d είναι το ποσοστό της δόσης που απορροφάται στην κοιλότητα λόγω των ηλεκτρονίων από το μέσο (Bragg-Gray) και $(1 - d)$ είναι το ποσοστό της δόσης που απορροφάται στην κοιλότητα λόγω των αλληλεπιδράσεων των φωτονίων εντός της κοιλότητας (μεγάλων διαστάσεων κοιλότητα/ανιχνευτής φωτονίων).

2.3 Σχετική και Απόλυτη Δοσιμετρία Συμβατικών Πεδίων

2.3.1 Απόλυτη Δοσιμετρία

Οδηγίες για την μέτρηση και προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης στο νερό σε πεδία φωτονίων υψηλής ενέργειας καθορίζονται και παρέχονται σε ένα πλήθος εθνικών και διεθνών πρωτοκόλλων^{113, 114} που βασίζονται στη θεωρία κοιλότητας που περιγράφεται στην προηγούμενη Ενότητα και συγκεκριμένα στην κοιλότητα Bragg-Gray. Οι πιο διαδεδομένες συνθήκες αναφοράς για τον προσδιορισμό της ποιότητας μιας δέσμης φωτονίων καθώς και για τον καθορισμό της απόλυτης δόσης στο νερό που ορίζονται στα πρωτόκολλα είναι οι εξής:

- Μέγεθος πεδίου ακτινοβολίας $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ στην επιφάνεια του ομοιώματος ή στο βάθος που θα πραγματοποιηθεί η μέτρηση.
- Απόσταση πηγής ακτινοβολίας – επιφάνειας ομοιώματος (Source to Surface Distance – SSD) ή απόσταση πηγής ακτινοβολίας – θέσης ανιχνευτή (Source to Detector Distance – SDD) ίση με 100 cm .

Η απόλυτη δόση στο νερό στο βάθος αναφοράς z_{ref} μέσα σε νερό για μια δέσμη με ποιότητα ακτινοβολίας Q απουσία θαλάμου ιονισμού ή διαφορετικού ανιχνευτή δίνεται από τη σχέση:

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q}$$

Όπου, M_Q είναι η ένδειξη του θαλάμου ιονισμού στην ποιότητα δέσμης Q , διορθωμένη σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς ποσοτήτων που επηρεάζουν τη μέτρηση, εκτός από την ποιότητα της

δέσμης, για τις οποίες ισχύει ο συντελεστής βαθμονόμησης. $N_{D,w,Q}$ είναι ο συντελεστής βαθμονόμησης του θαλάμου ιονισμού σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, ο οποίος μετρήθηκε σε πρότυπο εργαστήριο βαθμονόμησης για την ποιότητα δέσμης Q. Ο παράγοντας βαθμονόμησης, $N_{D,w,Q}$, μπορεί να εφαρμοστεί στην ένδειξη (σήμα) του θαλάμου ιονισμού, M_Q , μόνο για τις συνθήκες αναφοράς. Οπότε, για οποιαδήποτε διαφοροποίηση από τις συνθήκες αναφοράς πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη διόρθωση στην ένδειξη του ανιχνευτή. Οι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν διαφοροποίηση από τις συνθήκες αναφοράς δίνονται παρακάτω:

- Συνθήκες πίεσης, θερμοκρασίας και υγρασίας
- Βαθμονόμηση του ηλεκτρομέτρου
- Φαινόμενα πολικότητας του θαλάμου ιονισμού (polarity effects)
- Επανασύνδεση ιόντων στο θάλαμο ιονισμού (ion recombination)

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ποιότητα της δέσμης βαθμονόμησης, Q_0 , είναι διαφορετική από την ποιότητα της δέσμης, Q, όπου θα χρησιμοποιηθεί ο θάλαμος ιονισμού. Σε αυτή την περίπτωση η Εξίσωση 2-16 αντικαθίσταται από την παρακάτω:

Εξίσωση 2-17

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0}$$

Όπου, N_{D,w,Q_0} είναι ο συντελεστής βαθμονόμησης του θαλάμου ιονισμού σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, ο οποίος μετρήθηκε σε πρότυπο εργαστήριο βαθμονόμησης για την ποιότητα δέσμης Q_0 . Ο όρος k_{Q,Q_0} είναι ο παράγοντας που διορθώνει το συντελεστή βαθμονόμησης N_{D,w,Q_0} για τη διαφορά μεταξύ της ποιότητας δέσμης αναφοράς Q_0 και της ποιότητας δέσμης Q.

Ο διορθωτικός παράγοντας k_{Q,Q_0} ορίζεται ως ο λόγος των συντελεστών βαθμονόμησης του θαλάμου ιονισμού για τις ποιότητες δέσμης Q και Q_0 , σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

Εξίσωση 2-18

$$k_{Q,Q_0} = \frac{N_{D,w,Q}}{N_{D,w,Q_0}} = \frac{D_{w,Q}/M_Q}{D_{w,Q_0}/M_{Q_0}}$$

Στην περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα ή είναι δύσκολη η άμεση μέτρηση του διορθωτικού παράγοντα k_{Q,Q_0} , τότε μπορεί να υπολογιστεί θεωρητικά, αρκεί να μπορεί να εφαρμοστεί η θεωρία κοιλότητας Bragg-Gary, σύμφωνα με τη σχέση^{123, 124}:

Εξίσωση 2-19

$$k_{Q,Q_0} = \frac{((L_{\Delta})_{\text{air}}^w)_Q (W_{\text{air}})_Q P_Q}{((L_{\Delta})_{\text{air}}^w)_{Q_0} (W_{\text{air}})_{Q_0} P_{Q_0}}$$

Η παραπάνω σχέση ισχύει για όλους τους τύπους πεδίων υψηλής ενέργειας στις ποιότητες δέσμης Q και Q₀. Η σχέση περιλαμβάνει τους λόγους των ανασχετικών ισχύων σύμφωνα με το φορμαλισμό των Spencer-Attix για νερό προς αέρα, $(L_{\Delta})_{\text{air}}^w$, των μέσων ενεργειών που απαιτούνται για το σχηματισμό ενός ζεύγους ιόντων στον αέρα, W_{air} , και των παραγόντων διαταραχής, P_Q , για τις ποιότητες δέσμης Q και Q₀. Οι παράγοντες διαταραχής περιλαμβάνουν όλους τους επιμέρους παράγοντες του θαλάμου ιονισμού που τον διαφοροποιούν από τις ιδανικές συνθήκες ενός ανιχνευτή Bragg-Gray. Επιπλέον, για το εύρος των ενεργειών των πεδίων φωτονίων και ηλεκτρονίων που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία ισχύει η γενική παραδοχή ότι $(W_{\text{air}})_Q = (W_{\text{air}})_{Q_0}$, που απλοποιεί την Εξίσωση 2-19.

2.3.2 Σχετική Δοσιμετρία

Η κλινική σχετική δοσιμετρία σε πεδία ακτινοβολίας φωτονίων απαιτεί μετρήσεις για τον προσδιορισμό των OFs του κάθε πεδίου, των ποσοστιαίων κατανομών δόσης-βάθους στον κεντρικό άξονα διάδοσης της δέσμης (central axis Percentage Depth Dose – PDD), των λόγων Tissue Phantom Ratio (TPR) ή Tissue Maximum Ratio (TMR), των ισοδοσικών κατανομών και των προφίλ σχετικής δόσης (lateral beam profiles) για κάθε μέγεθος και σχήμα πεδίου¹¹³. Οι μετρήσεις αυτές είναι αναγκαίο να πραγματοποιούνται για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς μεγέθους πεδίου και SSD ή SAD που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Οι ποσότητες PDD (ή %dd) και TPR χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ως δείκτες της ποιότητας δέσμης Q.

Ο OF ενός πεδίου ορίζεται ως ο λόγος της απορροφούμενης δόσης στο νερό σε ένα οποιοδήποτε πεδίο, εκτός του πεδίου αναφοράς, προς την αντίστοιχη απορροφούμενη δόση στο πεδίο αναφοράς σε ένα δεδομένο βάθος. Στα συμβατικά πεδία ακτινοβολίας φωτονίων ευρείας δέσμης, ο OF

προκύπτει από το λόγο των ενδείξεων του ανιχνευτή λόγω της ανεξαρτησίας των δοσιμετρικών παραγόντων από το μέγεθος του πεδίου. Οι μετρήσεις αυτές συνήθως πραγματοποιούνται στο βάθος μέγιστης δόσης ή στο βάθος αναφοράς και στη συνέχεια διορθώνονται για το βάθος μέγιστης δόσης χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του PDD ή του TMR. Το προφίλ σχετικής δόσης ενός πεδίου ακτινοβολίας ορίζεται ως η κατανομή της απορροφούμενης δόσης στο νερό στο βάθος αναφοράς εντός του ομοιώματος, κάθετα στον άξονα διάδοσης της δέσμης και παράλληλα στην επιφάνεια του ομοιώματος.

2.4 Φυσική Μικρών Πεδίων

2.4.1 Κλινική Χρήση Μικρών Πεδίων

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις ώθησαν τους κατασκευαστικούς οίκους συστημάτων ακτινοθεραπείας στην ανάπτυξη απεικονιστικά καθοδηγούμενων συστημάτων για τη θεραπεία του καρκίνου που αναγνωρίζονται ως σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας. Αυτές οι εξελίξεις οδήγησαν σε μια αυξημένη χρήση των μικρών πεδίων φωτονίων για τη θεραπεία ενδοκρανιακών και εξωκρανιακών όγκων χρησιμοποιώντας εξειδικευμένες τεχνικές, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (Intensity-Modulated Radiotherapy), η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία (Volumetric-Modulated Arc Therapy – VMAT) και η SRS. Αυτές οι εξαιρετικά εξειδικευμένες τεχνικές παρέχονται μέσω πεδίων φωτονίων υψηλής ενέργειας (της τάξης των MV) από μια ποικιλία συστημάτων ακτινοθεραπείας όπως τα: TomoTherapy® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA), CyberKnife, Gamma Knife, Vero® (Brainlab AG, Munich, Germany), ZAP-X® Gyroscopic Radiosurgery® (ZAP Surgical Systems Inc., San Carlos, CA, USA), καθώς και όλοι οι συμβατικοί γραμμικοί επιταχυντές που είναι εξοπλισμένοι με MLCs όπως Versa HD™ της Elekta, Edge και TrueBeam της Varian (Varian Medical Systems, Palo alto, CA, USA).

Πριν τη δημοσίευση των αρχικών πρωτοκόλλων για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων, όπως η αναφορά IPEM report 103³⁴, δεν υπήρχαν εθνικές ή διεθνείς οδηγίες για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων φωτονίων με ακρίβεια. Εν μέρη, λόγω αυτών των ελλείψεων προκλήθηκαν αρκετά λάθη στη δοσιμετρία κατά την κλινική πράξη³¹. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι η χρήση ενός ακατάλληλου ανιχνευτή για τη μέτρηση των OFs μικρών πεδίων ακτινοβολίας ήταν η κύρια αιτία

για τον τυχαίο υπερδοσιασμό 145 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με διαμορφούμενα πεδία από micro-MLC³⁰. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε συγκρίνοντας δεδομένα δοσιμετρίας από διαφορετικές κλινικές στη Γαλλία με θαλάμους ιονισμού μικρού όγκου, πεδία με μέγεθος 0.6 cm × 0.6 cm από διαφορετικά συστήματα Varian Clinac® και εφαρμόζοντας πανομοιότυπες συνθήκες μέτρησης (ενέργεια 6 MV, micro-MLC, SSD, βάθος, τύπος και προσανατολισμός του ανιχνευτή), αποκάλυψε σημαντικές αποκλίσεις μέχρι και 15% στους λόγους των ενδείξεων του ανιχνευτή που χρησιμοποιούνταν για τον προσδιορισμό των OFs κάθε πεδίου³⁰. Ένα παρόμοιο περιστατικό συνέβη και στο Μιζούρι των Η.Π.Α το 2010, όπου για μια χρονική περίοδο πάνω από 5 χρόνια, 76 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με χρήση κατευθυντήρα micro-MLC με τη μέση δόση να υπερβαίνει κατά 50% τη συνταγογραφούμενη δόση³². Αυτά και άλλα τέτοια παραδείγματα αναδεικνύουν τις προκλήσεις που σχετίζονται με τον πειραματικό προσδιορισμό των δοσιμετρικών ποσοτήτων σε μικρά πεδία ακτινοβολίας.

2.4.2 Παράμετροι που Χαρακτηρίζουν Ένα Πεδίο Μικρό

Ο χαρακτηρισμός ενός πεδίου ως μικρό δεν είναι σαφής και δεν ορίζεται μόνο ως προς το μέγεθός του. Συνήθως, ένα πεδίο μπορεί να χαρακτηριστεί ως μικρό όταν έχει μέγεθος κάτω από 3 cm × 3 cm και πρέπει να ληφθεί ιδιαίτερη προσοχή στις δοσιμετρικές μετρήσεις αλλά και στους δοσιμετρικούς υπολογισμούς τέτοιων πεδίων³³. Ωστόσο, απαιτείται μια πιο επιστημονική προσέγγιση βασισμένη στην ενέργεια του πεδίου αλλά και την πυκνότητα του μέσου διάδοσης ώστε να καθοριστούν με σαφήνεια τα κριτήρια για να θεωρηθεί ένα πεδίο μικρό.

Για να χαρακτηριστεί ένα πεδίο ακτινοβολίας μικρό στην εξωτερική ακτινοθεραπεία θα πρέπει να πληρείται έστω μία από τις ακόλουθες φυσικές συνθήκες³³⁻³⁷:

1. Υπάρχει απώλεια της πλευρικής ηλεκτρονιακής ισορροπίας (Lateral Charged Particle Equilibrium – LCPE) στον άξονα του πεδίου ακτινοβολίας.
2. Παρατηρείται μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας στον άξονα του πεδίου από τους κατευθυντήρες της δέσμης ακτινοβολίας.
3. Το μέγεθος του ανιχνευτή είναι εφάμιλλο ή μεγαλύτερο συγκριτικά με τις διαστάσεις του πεδίου ακτινοβολίας.

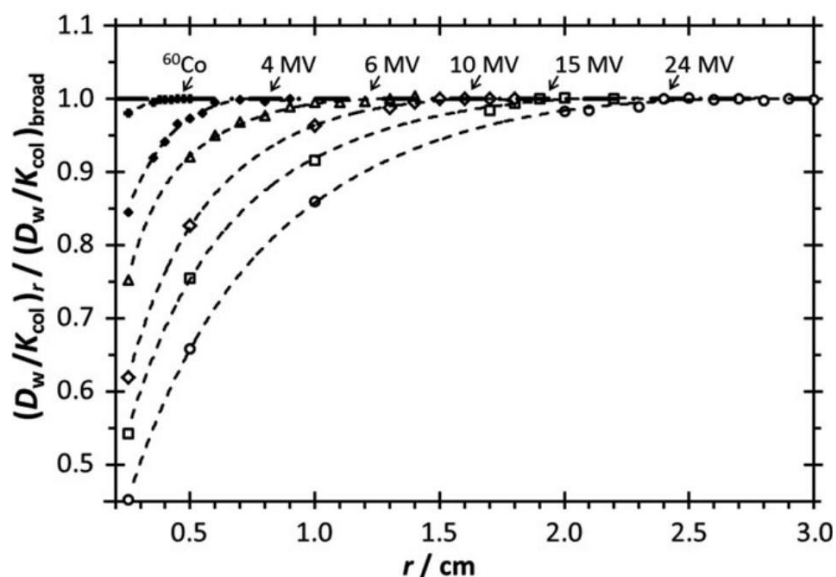
Οι δύο πρώτες συνθήκες σχετίζονται με τη δέσμη ακτινοβολίας, ενώ η τρίτη με τον ανιχνευτή που χρησιμοποιείται για ένα συγκεκριμένο μέγεθος πεδίου. Αναλυτικότερα και ξεκινώντας με την πρώτη συνθήκη, η απώλεια της LCPE παρατηρείται στον κεντρικό άξονα μιας δέσμης φωτονίων όταν το πλήρες εύρος στο μισό μέγιστο (Full Width Half Maximum – FWHM) ή η ακτίνα του πεδίου είναι μικρότερα από τη μέγιστη εμβέλεια της πλειοψηφίας των δευτερογενών ηλεκτρονίων. Η ποσοτικοποίηση αυτής της συνθήκης πραγματοποιήθηκε μέσω προσομοιώσεων MC (Εικόνα 2-4) που αξιολόγησαν την ελάχιστη ακτίνα κυκλικών πεδίων όπου η κινητική ενέργεια που απελευθερώνεται ανά μονάδα μάζας (Kinetic Energy Released per unit Mass – KERMA) στο νερό και η απορροφούμενη δόση στο νερό στο μετρούμενο βάθος που βρίσκεται στον κεντρικό άξονα της δέσμης προσεγγίζουν τις αντίστοιχες τιμές ευρειών πεδίων όπου ισχύει η CPE^{125, 126}. Η ελάχιστη αυτή ακτίνα ορίζεται ως η εμβέλεια που ισχύει η LCPE, r_{LCPE} , μέσω των Εξίσωση 2-20 και Εξίσωση 2-21. Ο παράγοντας r_{LCPE} μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να καθορίσει ποσοτικά εάν ένα πεδίο θεωρείται μικρό.

Εξίσωση 2-20

$$r_{LCPE} = 8.369 \cdot TPR_{20,10}(10) - 4.382$$

Εξίσωση 2-21

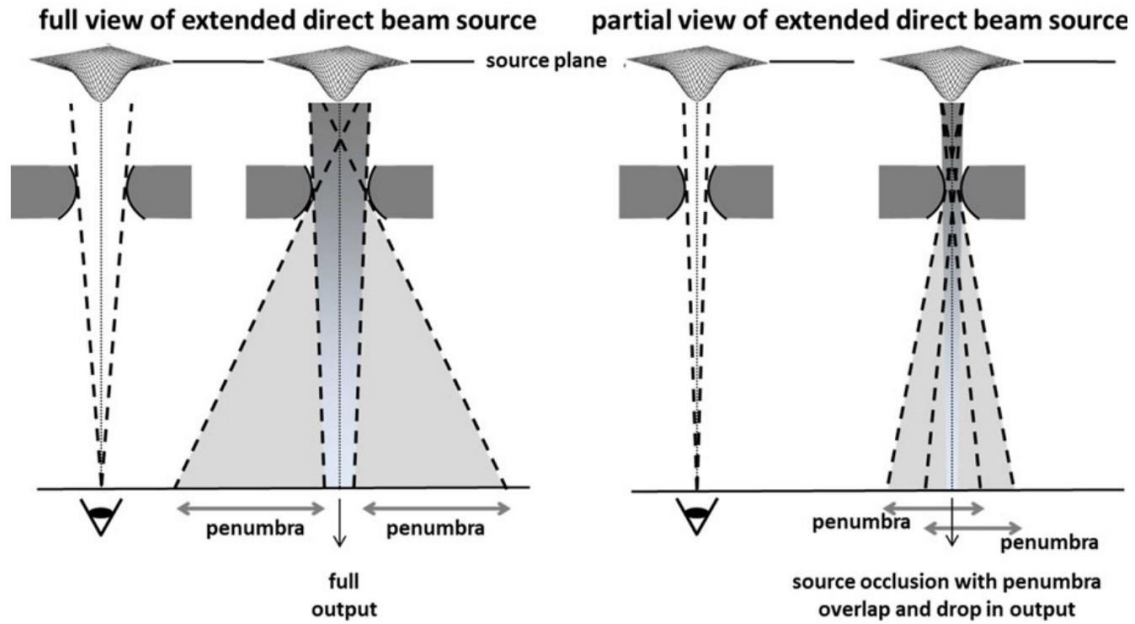
$$r_{LCPE} = 77.97 \times 10^{-3} \cdot \%dd(10,10)_\chi - 4.112$$



Εικόνα 2-4. Διάγραμμα με τους υπολογισμένους με MC σύνθετους λόγους δόσης σε νερό προς KERMA στο νερό σε βάθος 5 cm εντός ομοιόματου νερού στον κεντρικό άξονα πεδίων φωτονίων διάφορων ενεργειών. Τα δεδομένα προβάλλονται ως συνάρτηση της ακτίνας μικρών κλινικών πεδίων ακτινοβολίας έτσι όπως ορίζονται σε SSD 100 cm για τις MV ενέργειες και σε SSD 80 cm για τη δέσμη ^{60}Co . Όλα τα δεδομένα είναι κανονικοποιημένα στις τιμές που καθορίζονται από ευρείες σε μέγεθος δέσμες όπου ισχύουν οι συνθήκες CPE¹²⁵.

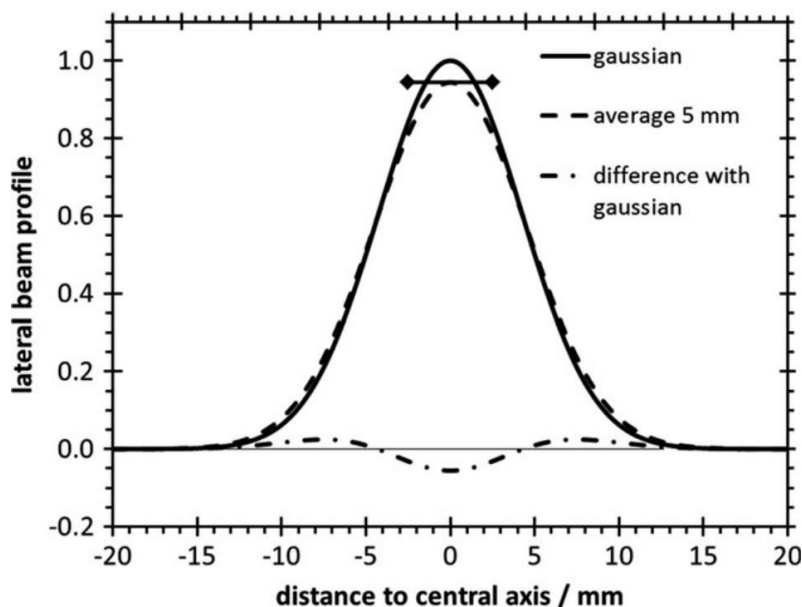
Η δεύτερη συνθήκη για τη μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας φωτονίων σχετίζεται με το πεπερασμένο μέγεθος της πηγής και το εύρος των κατευθυντήρων που διαμορφώνουν το επιθυμητό μέγεθος πεδίου. Στα συμβατικά μεγέθη φωτονίων, το μέγεθός τους ορίζεται συνήθως στο FWHM της κατανομής ενεργειακής ροής φωτονίων bremsstrahlung που δημιουργούνται στην πηγή πρωτογενούς ακτινοβολίας. Όταν το εύρος των κατευθυντήρων είναι πολύ μικρό και υπάρχει μερική απόκρυψη της πηγής φωτονίων, τότε θα παρατηρηθεί μειωμένη ένταση ακτινοβολίας στον κεντρικό άξονα της πηγής σε σχέση με πεδία που δεν αποκρύπτεται η πηγή από τους κατευθυντήρες (Εικόνα 2-5). Η μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενών φωτονίων επηρεάζει το φάσμα των φωτονίων και δημιουργεί τοπικά υψηλές χωρικές βαθμίδες στην κατανομή δόσης, φαινόμενα που επηρεάζουν εξίσου σημαντικά την απόκριση των ανιχνευτών³⁴.

36, 37.



Εικόνα 2-5. Γραφική αναπαράσταση του φαινομένου της μερικής απόκρυψης της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας από τους κατευθυντήρες διαμόρφωσης πεδίου³⁴.

Η τρίτη συνθήκη σχετίζεται με το μέγεθος του ενεργού όγκου του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή σε σχέση με το μέγεθος του μετρούμενου πεδίου ακτινοβολίας. Συγκεκριμένα, κάθε ανιχνευτής παρέχει μια ένδειξη η οποία είναι ανάλογη της μέσης τιμής της δόσης που εναποτίθεται στον ενεργό του όγκο. Ωστόσο, στην περίπτωση που η κατανομή δόσης δεν είναι ομοιογενής στην περιοχή του ανιχνευτή αλλά παρουσιάζει χωρικές βαθμίδες, τότε δημιουργείται το φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης από τον όγκο του ανιχνευτή με αποτέλεσμα την υποεκτίμησή της (Εικόνα 2-6)^{36, 37, 127}.



Εικόνα 2-6. Διάγραμμα επεξήγησης του φαινομένου συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου σε μια από τις τρεις διαστάσεις. Η συνεχής καμπύλη είναι μια Gaussian καμπύλη που περιγράφει προσεγγιστικά το προφίλ ενός μικρού πεδίου. Η διακεκομμένη καμπύλη αντιπροσωπεύει τις μετρήσεις ενός ανιχνευτή με μήκος ενεργού όγκου 5 mm (η ευθεία γραμμή με τα 2 σημεία) χωρίς να λαμβάνονται υπόψη άλλα φαινόμενα διαταραχών. Η διακεκομμένη γραμμή που μεσολαβούν τελείες παρουσιάζει τη διαφορά μεταξύ των δύο άλλων καμπυλών ως κλάσμα της μέγιστης δόσης¹²⁷.

Για κάθε ανιχνευτή μπορεί να υπολογιστεί ο παράγοντας που διορθώνει την ένδειξή του για φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του ανιχνευτή. Ο διορθωτικός αυτός παράγοντας ορίζεται ως ο λόγος της απορροφούμενης δόσης στο νερό σε ομοίωμα νερού απουσία του ανιχνευτή και της μέσης δόσης στο νερό που υπολογίζεται στον όγκο που θα καταλάμβανε ο ενεργός όγκος του ανιχνευτή, σύμφωνα με τη σχέση³⁶:

Εξίσωση 2-22

$$k_{vol} = \frac{\iint_A w(x, y) dx dy}{\iint_A w(x, y) OAR(x, y) dx dy}$$

Όπου x και y είναι οι ορθογώνιες στον κεντρικό άξονα συντεταγμένες, A είναι η περιοχή προβολής του ενεργού όγκου του ανιχνευτή στο ορθογώνιο επίπεδο στον κεντρικό άξονα της δέσμης, το OAR(x, y) (Off-Axis Ratio) είναι ο λόγος της δόσης εκτός του κεντρικού άξονα προς την τιμή της στον κεντρικό άξονα (δηλαδή το 2D προφίλ του πεδίου) και w(x, y) είναι μια συνάρτηση στάθμισης που αντιπροσωπεύει την επέκταση του ενεργού όγκου του ανιχνευτή κατά μήκος του άξονα της δέσμης ως συνάρτηση των πλευρικών συντεταγμένων του πεδίου.

Επιπροσθέτως, τα υλικά του ανιχνευτή δημιουργούν διαταραχές στην ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων και συνεπώς αποκλίσεις από τις απαιτούμενες συνθήκες εφαρμογής της θεωρίας κοιλότητας Bragg-Gray. Τα δύο αυτά φαινόμενα που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή πρέπει να λαμβάνονται εξίσου υπόψη αφού και τα δύο επηρεάζονται από την απώλεια LCPE και την παρουσία υψηλών χωρικών βαθμίδων δόσης. Συνεπώς, θα πρέπει να θεωρούνται συνθήκες μικρών πεδίων όταν η εξωτερική πλευρά του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή απέχει από τα όρια του πεδίου ακτινοβολίας απόσταση μικρότερη από την r_{LCPE} στο υλικό του ομοιώματος. Για την αποφυγή τέτοιων φαινομένων, θα πρέπει στις μετρήσεις στον κεντρικό άξονα των μικρών πεδίων να χρησιμοποιούνται ανιχνευτές με διάσταση τέτοια ώστε να ικανοποιείται η παρακάτω συνθήκη³⁶:

Εξίσωση 2-23

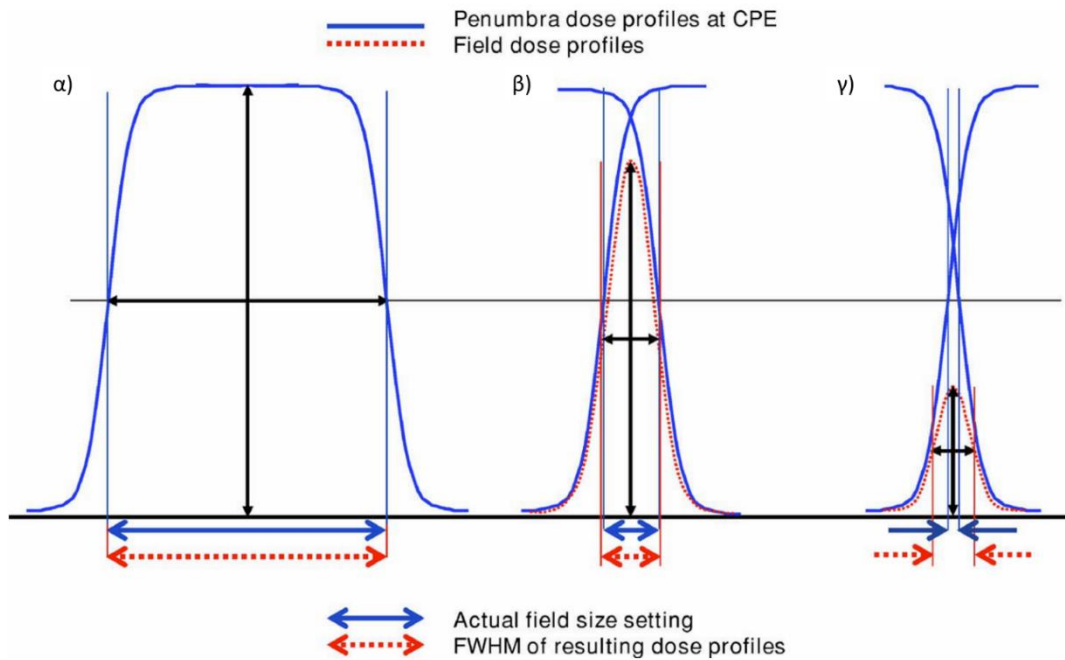
$$FWHM \geq 2r_{LCPE} + d$$

Όπου d είναι η μεγαλύτερη απόσταση 2 σημείων που βρίσκονται στις εξωτερικές πλευρές του ανιχνευτή.

2.4.3 Καθορισμός του Μεγέθους Πεδίου

Στις συμβατικές ευρείς δέσμες ακτινοβολίας, το μέγεθος του πεδίου καθορίζεται μέσω των προφίλ σχετικής δόσης και το εύρος τους στην περιοχή του 50% της δόσης, δηλαδή προσδιορίζοντας το FWHM του προφίλ. Το FWHM συμπίπτει με το εύρος των κατευθυντήρων που προβάλλεται στο ισόκεντρο ακτινοβολίας και συνεπώς συμπίπτει με το γεωμετρικό μέγεθος του πεδίου (Εικόνα 2-7(α)). Η Διεθνής Ηλεκτροτεχνική Επιτροπή (International Electrotechnical Commission) παρέχει δύο ορισμούς για το μέγεθος πεδίων¹²⁸: το γεωμετρικό μέγεθος πεδίου που ορίζεται ως η γεωμετρική προβολή του εύρους των κατευθυντήρων σε ένα επίπεδο κάθετο στον κεντρικό άξονα διάδοσης της δέσμης, και το μέγεθος πεδίου ακτινοβολίας που ορίζεται από τις διαστάσεις της περιοχής που ορίζεται από τις ισοδοσικές επιφάνειες σε ένα επίπεδο κάθετο στη διεύθυνση διάδοσης της δέσμης. Στην περίπτωση των ευρειών δεσμών το γεωμετρικό μέγεθος πεδίου συμπίπτει με το μέγεθος πεδίου ακτινοβολίας.

Ωστόσο, στα μικρά πεδία ακτινοβολίας λόγω των φαινομένων μερικής απόκρυψης της πηγής και απώλειας LCPE που περιγράφονται στην προηγούμενη Ενότητα, παρατηρείται μείωση στην κατανομή δόσης που έχει σαν αποτέλεσμα η μεθοδολογία καθορισμού του πεδίου με το FWHM των προφίλ δόσης να μην ισχύει (Εικόνα 2-7(γ))³³. Επειδή η μέγιστη δόση του προφίλ δόσης που εμφανίζεται στον κεντρικό άξονα του πεδίου είναι μειωμένη, το FWHM του προφίλ θα βρίσκεται σε χαμηλότερη θέση στην καμπύλη της παρασκιάς του πεδίου. Το FWHM που προκύπτει για το πεδίο ακτινοβολίας δεν συμπίπτει με το γεωμετρικό μέγεθος πεδίου, αλλά είναι μεγαλύτερο όπως παρατηρείται στην Εικόνα 2-7(γ). Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται φαινομενική διεύρυνση του πεδίου και για συγκεκριμένο SDD εξαρτάται από την απόσταση που έχει η πηγή από τους κατευθυντήρες³⁶.



Εικόνα 2-7. (α) Σε πεδία αρκετά μεγάλα ώστε να επιτευχθεί η ηλεκτρονική ισορροπία (CPE) και να είναι ορατή ολόκληρη η πηγή, τότε FWHM των προφίλ δόσης καθορίζει με ακρίβεια το μέγεθος πεδίου αφού τα όρια του πεδίου ορίζονται στο 50% επίπεδο της δόσης που έχει επιτευχθεί η CPE. (β) Όταν το μέγεθος πεδίου είναι της ίδιας τάξης μεγέθους με την απόσταση πλευρικής διάδοσης των φορτισμένων σωματιδίων, οι παρασκιές από τις δύο άκρες του πεδίου αλληλοκαλύπτονται προκαλώντας ένα μικρό σφάλμα στον καθορισμό του μεγέθους πεδίου. (γ) Στην περίπτωση πολύ μικρών πεδίων παύει τελείως να ισχύει η μεθοδολογία του FWHM για τον καθορισμό του μεγέθους του πεδίου, διότι η μέγιστη τιμή του προφίλ είναι μικρότερη και συνεπώς το 50% της μέγιστης θα είναι και αυτό με τη σειρά του μικρότερο οδηγώντας σε υπερεκτίμηση του μεγέθους πεδίου³³.

Η απόκριση του ανιχνευτή και τα φαινόμενα διαταραχής που δημιουργεί καθορίζονται από το FWHM στο βάθος που πραγματοποιείται η μέτρηση και όχι από το εύρος των κατευθυντήρων κατά τη μέτρηση¹²⁹. Συνεπώς, στο πρωτόκολλο TRS-483³⁶, που αναφέρεται παρακάτω,

καθιερώνεται ότι το μέγεθος μικρών πεδίων ακτινοβολίας, είναι αυτό που ορίζεται από το FWHM του προφίλ δόσης στη θέση του ανιχνευτή. Ωστόσο, συστήνεται όταν πραγματοποιούνται μετρήσεις μικρών πεδίων να καταγράφονται το FWHM, το γεωμετρικό μέγεθος πεδίου και το βάθος που ορίζεται³⁶.

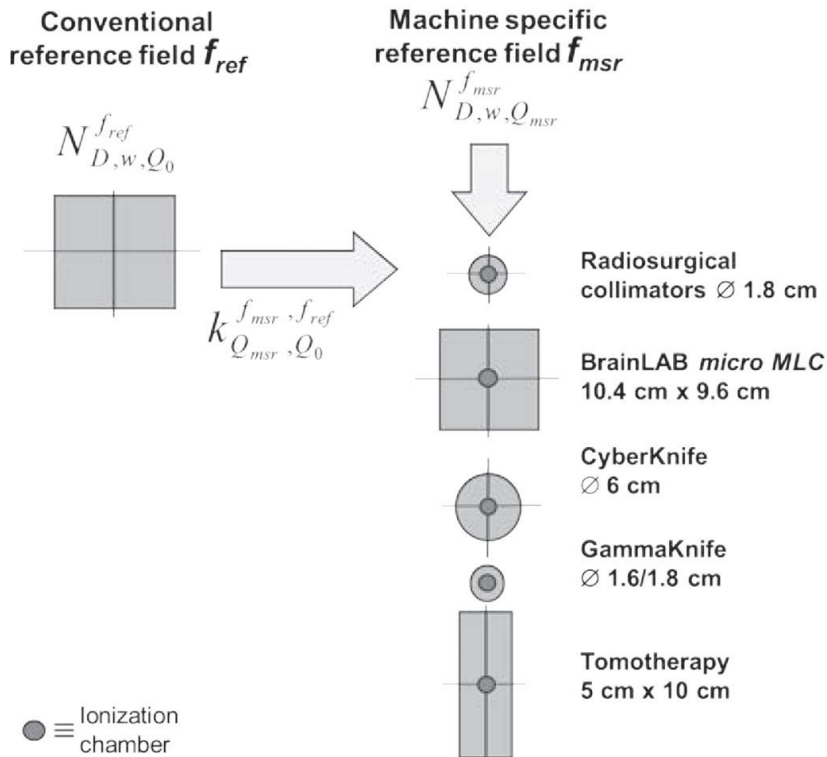
2.5 Έννοιες και Φορμαλισμός

Μετά την αναγνώριση των προβλημάτων τόσο στην απόλυτη όσο και τη σχετική δοσιμετρία μικρών πεδίων^{33, 115, 130} που οδήγησαν στα καταγεγραμμένα ατυχήματα που αναφέρονται στην Ενότητα 2.4.1, προτάθηκε το 2008 στην εργασία των Alfonso et al (2008)³⁵ ένας νέος φορμαλισμός για τη δοσιμετρία μικρών και μη τυπικών πεδίων ακτινοβολίας. Οι συγγραφείς της εν λόγω εργασίας ανήκαν σε μια ομάδα εργασίας που είχε οριστεί από κοινού από τον Διεθνή Οργανισμό Ατομικής Ενέργειας (International Atomic Energy Agency – IAEA) και την AAPM. Ο φορμαλισμός που προτάθηκε, υιοθετήθηκε από το πρωτόκολλο TRS-483³⁶ που περιγράφει τις συνθήκες και τη μεθοδολογία μετρήσεων απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων για διάφορα συστήματα ακτινοβολίας, καθώς και από το πρωτόκολλο ICRU (the International Commission on Radiation Units and measurements) Report No. 91³⁷ της Διεθνούς Επιτροπής Μονάδων Ακτινοβολίας και Μετρήσεων που περιγράφει τη μεθοδολογία συνταγογράφησης, καταγραφής και αναφοράς των θεραπειών SRS με χρήση μικρών πεδίων φωτονίων. Ο βασικός φορμαλισμός του πρωτοκόλλου TRS-483 περιγράφεται παρακάτω.

Στο πρωτόκολλο αυτό, όπως και στα προγενέστερα πρωτόκολλα, ορίζεται ως πεδίο αναφοράς (reference (ref) field – f_{ref}) για τον προσδιορισμό της απόλυτης απορροφούμενης δόσης το πεδίο με μέγεθος 10 cm × 10 cm σε SSD ή SAD 100 cm. Ωστόσο, σε κάποια συστήματα SRS όπως τα Gamma Knife και CyberKnife, δεν είναι εφικτό αυτό το μέγεθος πεδίου. Για αυτό τον λόγο ορίζεται το εξειδικευμένο στο χρησιμοποιούμενο σύστημα SRS πεδίο αναφοράς (machine specific reference (msr) field – f_{msr}). Το msr πεδίο θα πρέπει να έχει διαστάσεις όσο πιο κοντά είναι τεχνικά εφικτό στο πεδίο αναφοράς 10 cm × 10 cm και θα πρέπει τα όρια του πεδίου να απέχουν απόσταση τουλάχιστον ίση με r_{LCPE} από τις εξωτερικές πλευρές του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή. Η τελευταία συνθήκη περιγράφεται μαθηματικά από την Εξίσωση 2-23. Συνεπώς, όπως εμφανίζονται και στην Εικόνα 2-8, τα msr πεδία για το GK PFX και το CK G4 σύμφωνα και με την Ενότητα 1.2

που περιγράφονται τα παρεχόμενα μεγέθη πεδίων, είναι τα κυκλικά πεδία με ονομαστική διάμετρο 16 mm και 60 mm, αντίστοιχα.

REFERENCE DOSIMETRY



Εικόνα 2-8. Σχηματική αναπαράσταση του πρωτοκόλλου TRS-483 για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας σε μικρά πεδία ακτινοβολίας³⁵.

Η απορροφούμενη δόση στο νερό στο πεδίο msr με ποιότητα δέσμης Q_{msr} , στην περίπτωση που ο χρησιμοποιούμενος θάλαμος ιονισμού είναι βαθμονομημένος σε πεδίο ref με ποιότητα δέσμης Q_0 (Εικόνα 2-8), ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

Εξίσωση 2-24

$$D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} \cdot N_{D,w,Q_0}^{f_{ref}} \cdot k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$$

Όπου, $M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η ένδειξη του θαλάμου στο msr πεδίο, $N_{D,w,Q_0}^{f_{ref}}$ είναι ο συντελεστής βαθμονόμησης του θαλάμου σε όρους απορροφούμενης δόσης σε νερό στο πεδίο ref με ποιότητα δέσμης Q_0 . Ο όρος $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$ είναι ο διορθωτικός παράγοντας του συντελεστή βαθμονόμησης του

θαλάμου που λαμβάνει υπόψη του τη διαφορά στην απόκριση που έχει ο θάλαμος μεταξύ των πεδίων msr και ref. Ο προσδιορισμός του διορθωτικού παράγοντα $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$ πραγματοποιείται πειραματικά ή μέσω προσομοιώσεων MC, για κάθε τύπο και μοντέλο θαλάμου σε κάθε πεδίο msr. Σε σχέση με το φορμαλισμό που ισχύει για τα συμβατικά πεδία ακτινοβολίας όπως περιγράφεται στην Εξίσωση 2-17, παρατηρείται η αντικατάσταση του διορθωτικού παράγοντα k_{Q,Q_0} από τον $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$. Η σχέση που συνδέει αυτούς τους δύο παράγοντες είναι η:

Εξίσωση 2-25

$$k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}} = k_{Q,Q_0} \cdot k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}}$$

Όπου, Q είναι η ποιότητα δέσμης του συστήματος αν έχει ή θα αν είχε τη δυνατότητα να δημιουργήσει πεδίο ref.

Όπως αναφέρεται στην Ενότητα 2.3.2, οι ποσότητες που καθορίζουν την ποιότητα δέσμης Q στα συμβατικά ref πεδία είναι οι %dd και TPR. Η ποσότητα %dd ορίζεται για βάθος 10 cm, ενώ το TPR από το λόγο των μετρήσεων σε βάθη 10 και 20 cm. Σε συστήματα που δεν έχουν τη δυνατότητα σχηματισμού ref πεδίων, τότε αυτοί οι δύο παράγοντες ορίζονται για το πεδίο S ($4 \text{ cm} \leq S \leq 12 \text{ cm}$) που είναι το τετραγωνικό ισοδύναμο πεδίο στο msr. Στην περίπτωση που το msr είναι ήδη τετραγωνικό τότε το S ισούται με το msr. Ο προσδιορισμός μέσω μετρήσεων των %dd(10,S) και TPR_{20,10}(S) είναι παρόμοιος με των %dd(10,10) και TPR_{20,10}(10) των ref πεδίων. Ο προσδιορισμός των %dd(10,10) και TPR_{20,10}(10) σε msr πεδία χρησιμοποιώντας τις μετρούμενες ποσότητες %dd(10,10) και TPR_{20,10}(10) πραγματοποιείται μέσω των παρακάτω σχέσεων:

Εξίσωση 2-26

$$\text{TPR}_{20,10}(10) = \frac{\text{TPR}_{20,10}(S) + c \cdot (10 - S)}{1 + c \cdot (10 - S)}$$

με $c = (16.15 \pm 0.12) \times 10^{-3}$, και

Εξίσωση 2-27

$$\%dd(10,10) = \frac{\%dd(10,S) + 80c \cdot (10 - S)}{1 + c \cdot (10 - S)}$$

με $c = (53.4 \pm 1.1) \times 10^{-3}$.

Για τις μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας σε κλινικά μικρά ορθογώνια πεδία ακτινοβολίας, που δεν έχουν τετραγωνικό σχήμα, ορίζεται το τετραγωνικό ισοδύναμο κλινικό πεδίο, S_{clin} , σύμφωνα με τις σχέσεις που ακολουθούν.

Εξίσωση 2-28

$$S_{\text{clin}} = \sqrt{AB}$$

Όπου A και B είναι τα εύρη στο επίπεδο του πεδίου έτσι όπως ορίζονται από τα FWHM στο βάθος μέτρησης. Για κυκλικά μικρά πεδία ακτινοβολίας ακτίνας r, το αντίστοιχο ισοδύναμο τετραγωνικό ορίζεται από τη σχέση:

Εξίσωση 2-29

$$S_{\text{clin}} = r\sqrt{\pi} = 1.77r$$

Η ακτίνα του πεδίου είναι αυτή που αντιστοιχεί στην 50% ισοδοσική επιφάνεια.

Ο παράγοντας παροχής κάθε κλινικού μικρού πεδίου (clinical field (clin) – f_{clin}), που ορίζεται ως η απορροφούμενη δόση στο πεδίο clin, $D_{Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}$, προς την απορροφούμενη δόση στο πεδίο msr, $D_{Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}$, δίνεται από τη σχέση:

Εξίσωση 2-30

$$\Omega_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}} = \frac{D_{Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}}{D_{Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}} = \frac{M_{Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}}{M_{Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}} \cdot k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}}$$

Όπου, $M_{Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}$ και $M_{Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}$ είναι οι ενδείξεις του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή στα πεδία clin και msr, αντίστοιχα. Στα συμβατικά πεδία ακτινοβολίας που δεν θεωρούνται μικρά σύμφωνα με τις συνθήκες που περιγράφονται στην Ενότητα 2.4.2, ο OF ενός πεδίου υπολογίζεται μόνο από το λόγο των ενδείξεων του ανιχνευτή στο ζητούμενο πεδίο και στο πεδίο ref. Ωστόσο, στα μικρά πεδία λαμβάνουν χώρα σημαντικές διαταραχές που οδηγούν σε λανθασμένες εκτιμήσεις των OFs. Συνεπώς, ο λόγος των ενδείξεων θα πρέπει να διορθώνεται χρησιμοποιώντας τον παράγοντα $k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{ref}}}$, ο οποίος προσδιορίζεται για κάθε ανιχνευτή και κάθε clin πεδίο σύμφωνα με τη σχέση:

$$k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{ref}}} = \frac{D_{w, Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}} / D_{w, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{ref}}}}{D_{\text{det}, Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}} / D_{\text{det}, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{ref}}}}$$

Όπου, $D_{w, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{ref}}}$ και $D_{w, Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}$ είναι οι απορροφούμενες δόσεις στο νερό απουσία του ανιχνευτή στα πεδία ref και clin, αντίστοιχα, ενώ $D_{\text{det}, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{ref}}}$ και $D_{\text{det}, Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}$ είναι οι απορροφούμενες δόσεις στον ενεργό όγκο του ανιχνευτή στα πεδία ref και clin, αντίστοιχα. Ο διορθωτικός παράγοντας $k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{ref}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{ref}}}$ μπορεί να προσδιοριστεί πειραματικά ή μέσω προσομοιώσεων MC.

2.6 Δοσιμετρικά Συστήματα

Η επιλογή του κατάλληλου δοσιμετρικού συστήματος στις μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας είναι κρίσιμος παράγοντας στον χαρακτηρισμό των μικρών πεδίων. Τα δοσιμετρικά συστήματα θα πρέπει να πληρούν προδιαγραφές ως προς το μέγεθός τους και τα υλικά που περιλαμβάνουν ώστε να μην διαταράσσουν το μετρούμενο μικρό πεδίο σύμφωνα με τις συνθήκες που περιγράφονται στην Ενότητα 2.4. Στην περίπτωση που δεν είναι εφικτή η πλήρωση όλων των προδιαγραφών, τότε σύμφωνα με το φορμαλισμό που περιγράφεται στην προηγούμενη Ενότητα, θα πρέπει να εφαρμόζονται διορθωτικοί παράγοντες στις ενδείξεις κάθε ανιχνευτή, κυρίως ανάλογα με το μέγεθος του πεδίου, τόσο στις μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας όσο και της σχετικής. Επιπλέον, σύμφωνα με την Ενότητα 1.4, στις εφαρμογές SRS τουλάχιστον, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή End-to-End δοκιμών σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σε αυτή την περίπτωση η επιλογή του κατάλληλου δοσιμετρικού συστήματος πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη δοσιμετρική ακρίβεια του ανιχνευτή και την χωρική ανάλυση που προσφέρει.

Οι κύριες προδιαγραφές για τους θαλάμους ιονισμού που πραγματοποιούν μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας σύμφωνα με το πρωτόκολλο TRS-483³⁶, το οποίο έχει ενσωματώσει τις σχετικές ερευνητικές εργασίες, είναι οι ακόλουθες:

- Η απόκριση του σήματος του θαλάμου κατά την εναπόθεση δόσης θα πρέπει να επιτυγχάνεται σε λιγότερο από 5 min και οι αρχικές ενδείξεις θα πρέπει να συμφωνούν εντός του 0.5% με τις τελικές.
- Η διαρροή του φορτίου στο θάλαμο θα πρέπει να έχει επίδραση μικρότερη από 0.1% στις ενδείξεις του.
- Η διόρθωση για το φαινόμενο της επανασύνδεσης ιόντων στο θάλαμο θα πρέπει να είναι γραμμική με τη δόση ανά παλμό, μικρότερη από 0.2% για τάσεις πόλωσης περίπου 300 V και μικρότερη από 0.1% μεταξύ αντίθετων τιμών πόλωσης.
- Η αλλαγή στον συντελεστή βαθμονόμησης στην τυπική περίοδο των 2 ετών να είναι μικρότερη από 0.3%.
- Τα υλικά του τοιχώματος του θαλάμου να μην επηρεάζονται από φαινόμενα που σχετίζονται με την υγρασία και τη θερμοκρασία.

Οι αντίστοιχες προτεινόμενες από το TRS-483³⁶ προδιαγραφές για τα δοσιμετρικά συστήματα (δεν περιλαμβάνονται μόνο θάλαμοι ιονισμού) που χρησιμοποιούνται στις μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων αλλά και End-to-End δοκιμών είναι οι εξής:

- Η βραχυπρόθεσμη απόκριση του ανιχνευτή να είναι καλύτερη από 0.1% για συνολική εναποτιθέμενη δόση της τάξης των kGy προερχόμενη από πολλαπλές εκθέσεις.
- Η γραμμικότητα σήματος-δόσης να είναι καλύτερη από 0.1% για ένα εύρος δόσεων τουλάχιστον τριών τάξεων μεγέθους.
- Η γραμμικότητα σήματος-ρυθμού δόσης να είναι καλύτερη από 0.1% για ένα εύρος ρυθμών δόσεων από 0.1 έως 0.4 Gy/sec.
- Η γραμμικότητα σήματος-δόσης ανά παλμό να είναι καλύτερη από 0.1% για ένα εύρος 0.2-2 mGy ανά παλμό.
- Η απόκριση του ανιχνευτή να είναι ενεργειακά ανεξάρτητη για το εύρος από τις ενέργειες του ⁶⁰Co μέχρι και 10 MV όπου είναι οι τυπικές ενέργειες που εφαρμόζονται μικρά πεδία.
- Η χωρική ανάλυση του ανιχνευτή να είναι όσο το δυνατόν καλύτερη ανάλογα με το μέγεθος του μετρούμενου πεδίου ή κατανομής και το λόγο σήματος προς θόρυβο.
- Το μέγεθος του ανιχνευτή να είναι κατάλληλο ώστε να μην παρατηρείται φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του που απαιτεί διόρθωση μεγαλύτερη από 5%.

- Η γωνιακή εξάρτηση της απόκρισης του ανιχνευτή να είναι μικρότερη από 0.5% για γωνίες μικρότερες από 60° μεταξύ του άξονα της δέσμης και του κεντρικού άξονα του ανιχνευτή.
- Η ένδειξη υποβάθρου του ανιχνευτή να είναι τουλάχιστον τρεις τάξεις μεγέθους μικρότερη από την απόκριση του ανιχνευτή ανά Gy.
- Οι διορθώσεις που πραγματοποιούνται στις ενδείξεις του ανιχνευτή για τις περιβαλλοντικές συνθήκες (δηλαδή, πίεση, θερμοκρασία και υγρασία) θα πρέπει να μειώνουν την επίδραση αυτών των φαινομένων στο 0.3% ή λιγότερο.

Υπάρχουν αρκετά δοσιμετρικά συστήματα που με τη σειρά τους περιλαμβάνουν διάφορους τύπους και μοντέλα ανιχνευτών που καλύπτουν όλες ή κάποιες από τις προδιαγραφές που περιγράφονται σε αυτό το Κεφάλαιο. Τα κυριότερα και πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη εξ αυτών περιγράφονται παρακάτω.

2.6.1 Θάλαμοι Ιονισμού

Οι θάλαμοι ιονισμού αποτελούν τον πιο κοινό τύπο ανιχνευτή στις δοσιμετρικές μετρήσεις της ακτινοθεραπείας. Η απόκρισή τους είναι σχεδόν ανεξάρτητη από την ενέργεια, τη δόση και το ρυθμό δόσης, ενώ παρουσιάζουν εξαιρετική σταθερότητα, γραμμικότητα και επαναληψιμότητα. Ωστόσο, στις μετρήσεις μικρών πεδίων ακτινοβολίας θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις διαστάσεις του χρησιμοποιούμενου θαλάμου ώστε να μην είναι μεγαλύτερες ή παρόμοιες με το μέγεθος του μετρούμενου πεδίου. Το κύριο φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί στην απόκριση των θαλάμων στις μετρήσεις μικρών πεδίων ακτινοβολίας είναι η υποεκτίμηση της δόσης, γεγονός που οφείλεται κυρίως στο φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του ανιχνευτή σε σύγκριση με το μέγεθος του πεδίου (δες Ενότητα 2.4.2). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στην ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων που οφείλονται στα υλικά των κεντρικών ηλεκτροδίων και των τοιχωμάτων των θαλάμων¹³¹⁻¹³⁶.

Οι κύριοι τύποι θαλάμων ιονισμού με αέρα στον ενεργό τους όγκο είναι οι εξής:

- Οι τυπικοί θάλαμοι ιονισμού τύπου Farmer με ενεργούς όγκους που κυμαίνονται 0.3-0.6 cm³. Το μέγεθος των θαλάμων αυτών είναι αρκετά μεγάλο προκαλώντας μεγάλη

υποεκτίμηση της δόσης στα μικρά πεδία³⁵. Συστήνεται να μην χρησιμοποιούνται για μετρήσεις OFs και προφίλ δόσης σε μικρά πεδία³⁶.

- Οι μικροί θάλαμοι ιονισμού με ενεργούς όγκους από 0.01 έως 0.3 cm³. Είναι κατάλληλοι για μετρήσεις μικρών πεδίων με ελάχιστο μέγεθος 2 cm × 2 cm¹³¹, ενώ παρουσιάζουν μικρή ενεργειακή εξάρτηση ακόμα και στα φωτόνια χαμηλής ενέργειας, ομοιόμορφη γωνιακή απόκριση και πολύ γραμμικότητα στους διάφορους ρυθμούς δόσης³⁶.
- Οι πολύ μικροί θάλαμοι ιονισμού με ενεργούς όγκους της τάξης των 10⁻³ cm³ που κυμαίνονται στο εύρος 0.002-0.01 cm³. Το φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης σε αυτούς τους θαλάμους είναι μικρό και θεωρούνται κατάλληλοι για μετρήσεις σε πολύ μικρά πεδία, ωστόσο, παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία που οφείλεται στον μικρό ενεργό όγκο που διαθέτουν¹³⁷.

Μια επιπλέον κατηγορία θαλάμων ιονισμού που συστήνεται η χρήση τους στη δοσιμετρία μικρών πεδίων είναι οι θάλαμοι με διηλεκτρικό υγρό στον ενεργό τους όγκο (Liquid Ionization Chamber – LIC) αντί για αέρα. Αυτός ο τύπος θαλάμων παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τους συμβατικούς θαλάμους ιονισμού λόγω της υψηλότερης πυκνότητας που έχει το διηλεκτρικό υγρό σε σχέση με τον αέρα. Επιπλέον, τα υλικά του ενεργού όγκου είναι σχεδόν ισοδύναμα με το νερό στις δοσιμετρικές τους ιδιότητες, με αποτέλεσμα να δημιουργούν πολύ μικρές διαταραχές στην ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων³⁶. Ωστόσο, παρουσιάζουν εξάρτηση στο ρυθμό δόσης λόγω φαινομένων επανασύνδεσης ιόντων, καθώς και στη θερμοκρασία^{138, 139}.

2.6.2 Δοσιμετρικοί Δίοδοι και Ανιχνευτές Διαμαντιού

Οι εμπορικά διαθέσιμες δοσιμετρικές δίοδοι και ανιχνευτές διαμαντιού έχουν πολύ μικρούς ενεργούς όγκους, εξαιρετική χωρική ακρίβεια και αρκετά μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τους θαλάμους ιονισμού. Τα μοναδικά αυτά χαρακτηριστικά που έχουν οι ανιχνευτές στερεάς κατάστασης άμεσης ανάγνωσης τους καθιστά ιδανική επιλογή για τις δοσιμετρικές μετρήσεις μικρών πεδίων ακτινοβολίας¹⁴⁰.

Οι δοσιμετρικές δίοδοι έχουν πυρίτιο ως ενεργό υλικό, που λόγω της υψηλής του πυκνότητας προσφέρει υψηλή ευαισθησία στη δίοδο. Επίσης, οι ενεργοί όγκοι είναι πολύ μικροί, συνήθως κάτω από 0.2 mm³, με αποτέλεσμα το φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του

ανιχνευτή να είναι σχεδόν αμελητέο. Ωστόσο, η απόκριση των διόδων εξαρτάται από τη θερμοκρασία, το ρυθμό δόσης και την ενέργεια, ενώ πολλά μοντέλα παρουσιάζουν και γωνιακή εξάρτηση λόγω της κατασκευής τους που μπορεί να κυμαίνεται μέχρι 3% ανάλογα τη γωνία μεταξύ του άξονα του πεδίου και του κεντρικού άξονα της διόδου^{140, 141}. Έχει παρατηρηθεί ότι οι διόδοι παρουσιάζουν υπερεκτιμήσεις στη μετρούμενη δόση μικρών πεδίων που οφείλονται στα υλικά τόσο του ενεργού όγκου όσο και των παρελκόμενων (extra-cameral) περιοχών των διόδων. Η συμπεριφορά αυτή οφείλεται στις διαταραχές της ενεργειακής ροής των ηλεκτρονίων που δημιουργούνται από τα υψηλής φυσικής πυκνότητας και ατομικού αριθμού υλικά της διόδου, καθώς και στη σημαντική διαφορά της μέσης ενέργειας διέγερσης, I , μεταξύ του πυριτίου και του νερού¹⁴²⁻¹⁴⁸. Ένα επιπλέον μειονέκτημα των διόδων είναι η περιορισμένη διάρκεια ζωής τους, καθώς η σταθερότητά τους και η ευαισθησία τους εξαρτώνται από τη συνολική αθροιστική δόση που έχει εναποτεθεί στον ενεργό τους όγκο.

Οι ανιχνευτές διαμαντιού περιέχουν φυσικά ή συνθετικά διαμάντια στον ενεργό τους όγκο, παρουσιάζοντας υψηλή ευαισθησία και ενεργειακή ανεξαρτησία³⁶. Αν και δεν παρουσιάζουν γωνιακή εξάρτηση¹⁴⁹ και το μέγεθος του ενεργού τους όγκου έχει κατάλληλο μέγεθος για μετρήσεις μικρών πεδίων, απαιτούν διορθώσεις σε πεδία με πλευρά μικρότερη από 1 cm λόγω φαινομένων που σχετίζονται κυρίως στη μεγαλύτερη πυκνότητά τους σε σχέση με το νερό¹⁵⁰.

2.6.3 Πλαστικοί Σπινθηριστές

Οι πλαστικοί σπινθηριστές βασίζονται στην παραγωγή φωτός στον κρύσταλλό τους όταν αλληλεπιδρά με την ακτινοβολία. Το παραγόμενο φως μεταφέρεται μέσω οπτικής ίνας σε ένα φωτοπολλαπλασιαστή για να μετατραπεί σε ηλεκτρικό ρεύμα. Οι πλαστικοί σπινθηριστές έχουν ένα εύρος χαρακτηριστικών που τους καθιστά ιδανική επιλογή για τις μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων. Συγκεκριμένα, έχουν γραμμική σχέση απόκρισης-δόσης στο νερό, δεν προκαλούν διαταραχές στο πεδίο ακτινοβολίας, είναι σχεδόν ισοδύναμοι με το νερό σε όρους ατομικής σύστασης και ηλεκτρονιακής πυκνότητας, είναι ενεργειακά ανεξάρτητοι, το μέγεθος του ενεργού τους όγκου είναι κατάλληλο για μετρήσεις μικρών πεδίων ($< 1 \text{ mm}^3$), παρέχουν επαρκή ευαισθησία και υψηλή χωρική ανάλυση. Το κύριο μειονέκτημά τους είναι η δημιουργία ακτινοβολίας Cerenkov εντός της οπτικής ίνας που επηρεάζει την απόκρισή τους¹⁵¹⁻¹⁵⁶.

2.6.4 Ραδιοχρωμικά Φιλμ

Η δοσιμετρία με ραδιοχρωμικά φιλμ βασίζεται στον πολυμερισμό των μονομερών που περιέχονται στο ενεργό στρώμα των φιλμ, ο οποίος δημιουργείται με την αλληλεπίδρασή τους με την ακτινοβολία. Τα μονομερή έχουν κρυσταλλική διάταξη γεγονός που προσδίδει στα φιλμ εξαιρετική χωρική ανάλυση και ακρίβεια¹⁵⁷. Είναι αυτοεμφανιζόμενα χωρίς την απαίτηση εμφάνισής τους σε σκοτεινό θάλαμο και επηρεάζονται ελάχιστα από το διάχυτο τεχνητό φως¹⁵⁸. Οι δύο τελευταίες ιδιότητές τους τα καθιστούν πιο εύκολα στην κλινική χρήση σε σχέση με τα κλασσικά ραδιογραφικά φιλμ. Στις ενέργειες της τάξης των MeV δεν έχουν ενεργειακή εξάρτηση λόγω της ακτινολογικής ισοδυναμίας τους με το νερό, ωστόσο, σε ενέργειες λίγων keV παρουσιάζουν ενεργειακή εξάρτηση που αυξάνεται με τη μείωση της ενέργειας^{157, 159}. Οι μετρήσεις με φιλμ πραγματοποιούνται συνήθως σε πλαστικά ομοιώματα, ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ομοιώματα νερού διότι είναι υδατοστεγανά.

Τα ραδιοχρωμικά φιλμ αν και παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα, με σημαντικότερο την καταγραφή της 2D κατανομής της εναποτιθέμενης δόσης στο επίπεδό τους με υψηλή χωρική ανάλυση, καθώς και την ευκολία στη χρήση τους συγκριτικά με τα ραδιογραφικά φιλμ, η εισαγωγή τους στην κλινική ρουτίνα παρουσιάζει αρκετές προκλήσεις. Κάθε τμήμα που θέλει να εφαρμόσει φιλμ δοσιμετρία θα πρέπει να καθιερώσει ή υιοθετήσει ένα πρωτόκολλο φιλμ δοσιμετρίας. Σε όλα τα προτεινόμενα πρωτόκολλα απαιτείται η βαθμονόμηση κάθε παρτίδας φιλμ ακόμα και αν προορίζεται για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας. Ο λόγος είναι ότι η σχέση απόκρισης-δόσης στα φιλμ δεν είναι γραμμική, αν και το μέγεθος του πολυμερισμού σχετίζεται με την ποσότητα της απορροφούμενης δόσης. Ο πολυμερισμός που προκλήθηκε από την ακτινοβολία συνεχίζει να αυξάνεται αρκετές ώρες μετά την ακτινοβολήση με μεγαλύτερο ρυθμό τις 2 πρώτες ώρες. Συνεπώς, οι χρονικοί παράγοντες που θα εφαρμοστούν στη διαδικασία βαθμονόμησης θα πρέπει να αναφέρονται στο πρωτόκολλο φιλμ δοσιμετρίας και να εφαρμόζονται σε κάθε μέτρηση φιλμ. Η ανάγνωση του σήματος των φιλμ πραγματοποιείται μέσω σάρωσης με έναν επίπεδο σαρωτή δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στον προσανατολισμό των φιλμ σε σχέση με τη διεύθυνση σάρωσης. Ο πιο συνηθισμένος χρόνος που εφαρμόζεται στα πρωτόκολλα μεταξύ ακτινοβολήσης και σάρωσης είναι 24 h^{157, 160-163}.

Το δοσιμετρικό σύστημα με φιλμ αποτελείται από τον συγκεκριμένο τύπο και παρτίδα φιλμ, τον επίπεδο σαρωτή, την καμπύλη βαθμονόμησης της παρτίδας φιλμ και το χρησιμοποιούμενο

πρωτόκολλο^{160, 161}. Μετά την απόκτηση των εικόνων σάρωσης τόσο των φιλμ βαθμονόμησης όσο και των πειραματικών φιλμ μέτρησης άγνωστης δόσης ακολουθεί η επεξεργασία των εικόνων με σκοπό της είτε τη δημιουργία της καμπύλης βαθμονόμησης ή του 2D χάρτη δόσης. Η διαδικασία επεξεργασίας των εικόνων απαιτεί τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού συστήματος ή την ανάπτυξη αλγορίθμων επεξεργασίας. Συνεπώς, η εφαρμογή φιλμ δοσιμετρίας σε ένα τμήμα ακτινοθεραπείας απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό, συγκεκριμένη τεχνογνωσία, αρκετές εργατοώρες και χρονική ευελιξία. Ωστόσο, λόγω των πλεονεκτημάτων που αναφέρονται παραπάνω έναντι των υπολοίπων δοσιμετρικών συστημάτων, τα σύγχρονα πρωτόκολλα συστήνουν τη χρήση τους για μετρήσεις προφίλ και OFs μικρών πεδίων, καθώς και σε End-to-End δοκιμές^{36, 140}.

2.6.5 TLDs και OSLDs

Τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας (Thermoluminescent Dosimeters – TLDs) και τα δοσίμετρα οπτικά διεγερμένης φωταύγειας (Optically Stimulated Luminescence Dosimeters – OSLDs) είναι σημειακά δοσίμετρα που χρησιμοποιούνται κυρίως για *in vivo* δοσιμετρία από τα τμήματα ακτινοθεραπείας ή για καθορισμό της απορροφούμενης δόσης σε προγράμματα διαπίστευσης και ελέγχου από εθνικούς ή διεθνείς οργανισμούς. Τα δύο αυτά δοσίμετρα είναι έμμεσης ανάγνωσης χωρίς να περιλαμβάνουν ηλεκτρονικά εξαρτήματα (passive dosimeters) και με πολύ μικρό ενεργό όγκο, κατάλληλο για μετρήσεις μικρών πεδίων.

Οι πιο διαδεδομένοι τύποι TLDs που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές είναι: LiF:Mg,Ti, LiF:Mg,Cu,P και Li₂B₄O₇:Mn, τα οποία έχουν καλή ακτινολογική ισοδυναμία με τον ανθρώπινο μαλακό ιστό. Τα TLDs παρέχονται, κυρίως, σε μορφή σκόνης ή κυβικές και κυλινδρικές μορφές. Έχουν πολύ καλή γραμμικότητα στη σχέση απόκρισης-απορροφούμενης δόσης για ένα εύρος δόσεων τουλάχιστον μέχρι 2 Gy. Ωστόσο, παρατηρείται μια υπερ-γραμμική απόκριση σε ορισμένους τύπους TLDs σε δόσεις μεγαλύτερες αυτού του εύρους. Τα TLDs χρειάζονται τακτική βαθμονόμηση κάθε δοσιμέτρου λαμβάνοντας υπόψη πιθανές σχετικές αποκλίσεις στην ευαισθησία κάθε δοσιμέτρου η οποία επηρεάζεται από τη διαδικασία ανόπτησης, καθώς και ενεργειακές εξαρτήσεις¹⁶⁴. Αν εφαρμοστεί ένα καλά καθορισμένο και αυστηρό πρωτόκολλο

μετρήσεων των TLDs μπορεί να επιτευχθεί δοσιμετρική αβεβαιότητα κάτω από 1% με τις τυπικές τιμές να κυμαίνονται από 2% έως 3% στο 1σ διάστημα εμπιστοσύνης¹⁶⁵.

Τα OSLDs βασίζονται σε παρόμοια βασική αρχή με τα TLDs στη διαδικασία καταγραφής δόσης, με τη διαφορά ότι η απελευθέρωση της παγιδευμένης ενέργειας με τη μορφή φωταύγειας πραγματοποιείται μέσω διέγερσης με φως αντί θέρμανσης. Τα τυπικά OSLDs έχουν ενεργό όγκο περίπου 1 mm³ που αποτελείται από οξείδιο του αλουμινίου ντοπαρισμένο με άνθρακα (Al₂O₃:C). Η περιοχή δόσεων που παρουσιάζουν γραμμική σχέση απόκρισης-απορροφούμενης δόσης, ενεργειακή εξάρτηση, καθώς και εξάρτηση από το ρυθμό δόσης είναι παρόμοια με αυτή των TLDs. Τα πλεονέκτημά τους είναι η αυξημένη ευαισθησία στα εύρη δόσεων και ρυθμών δόσεων που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, όπου σε συνδυασμό με το μικρό τους μέγεθος τα καθιστά κατάλληλα για τη σημειακή δοσιμετρία μικρών πεδίων¹⁶⁶.

2.6.6 Δοσίμετρα Αλανίνης

Το κύριο πλεονέκτημα των δοσιμέτρων αλανίνης είναι η πολύ καλή ισοδυναμία που προσφέρουν με τον μαλακό ιστό και το νερό τόσο σε ακτινολογικούς όσο και δοσιμετρικούς όρους. Η φυσική τους πυκνότητα και οι συντελεστές αλληλεπίδρασης με την ακτινοβολία είναι παρόμοιοι με τις αντίστοιχες τιμές του νερού. Το γεγονός αυτό τα καθιστά ιδανική επιλογή από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς για το έλεγχο και τη διαπίστευση κέντρων ακτινοθεραπείας σε όρους απορροφούμενης δόσης. Το κύριο μειονέκτημα των δοσιμέτρων αλανίνης, τα οποία παρέχονται σε κυλινδρική μορφή, είναι το μέγεθος τους που μπορεί να προκαλέσει φαινόμενα συμψηφισμού δόσης λόγω του όγκου τους όταν μετρούνται μικρά πεδία. Το τυπικό μέγεθος των κυλινδρικών δοσιμέτρων που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία είναι 5 mm διάμετρος και 2.5 mm ύψος. Επιπλέον, η δοσιμετρία αλανίνης παρουσιάζει σχετικά χαμηλή ευαισθησία που απαιτεί την ακτινοβόληση των δοσιμέτρων σε δόσεις μεγαλύτερες από 10 Gy ώστε η επαναληψιμότητα των μετρήσεων να είναι μικρότερη από 0.5%³⁶.

2.6.7 Δοσίμετρα Γέλης Πολυμερισμού

Η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού βασίζεται στον πολυμερισμό των ακτινοευαίσθητων χημικών που περιέχει στη σύνθεσή της η γέλη μετά από την αλληλεπίδραση με την ακτινοβολία. Ο βαθμός πολυμερισμού που συμβαίνει είναι συνάρτηση της απορροφούμενης δόσης από τη γέλη. Το συγκριτικό πλεονέκτημα που έχει το εν λόγω δοσιμετρικό σύστημα έναντι των υπολοίπων είναι η καταγραφή της 3D εναποτιθέμενης δόσης. Επίσης, το γεγονός ότι κατά συντριπτικό ποσοστό η σύνθεση αυτών των δοσιμετρικών συστημάτων αποτελείται από νερό τα καθιστά με πολύ καλή ακρίβεια ισοδύναμα με τον ανθρώπινο μαλακό ιστό σχετικά με τις ακτινολογικές τους ιδιότητες. Τέλος, ένα επιπλέον πλεονέκτημά τους που σχετίζεται με τη διενέργεια End-to-End δοκιμών είναι ότι μπορούν να πάρουν κυριολεκτικά οποιοδήποτε σχήμα και μέγεθος ανάλογα με το δοχείο που θα αποθηκευτούν. Συνεπώς, συστήνεται η χρήση τους σε ανθρωπόμορφα ομοιώματα όπου ο ρόλος τους είναι διττός: προσομοίωση του ανθρώπινου μαλακού ιστού και δοσιμετρικό σύστημα^{167, 168}.

Τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού είναι ουσιαστικά υδρογέλες στις οποίες έχουν διαλυθεί μονομερή βινύλης. Οι ελεύθερες ρίζες που προκαλούνται στο νερό από την ακτινοβολία προκαλούν τον πολυμερισμό των μονομερών τα οποία μετατρέπονται σε πολυμερή. Η ποσότητα των παραγόμενων πολυμερών σχετίζεται άμεσα με την απορροφούμενη δόση. Η χρησιμότητα της γέλης έγκειται στην μήτρα της που μπορεί και συγκρατεί τις δομές πολυμερισμού στη θέση που δημιουργήθηκαν διατηρώντας την χωρική καταγραφή της απορροφούμενης δόσης¹⁶⁷.

Η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού είναι μια αρκετά απαιτητική διαδικασία και πολύ δύσκολα εφαρμόσιμη στην κλινική πράξη. Περιλαμβάνει τρία βασικά στάδια: αρχικά, την παρασκευή της ακτινοευαίσθητης γέλης και την πλήρωση ενός κατάλληλου δοχείου, φιαλιδίου ή ομοιώματος με αυτήν. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η διαδικασία ακτινοβόλησης του ομοιώματος ή δοχείου που περιέχει τη γέλη πολυμερισμού. Τέλος, αφού το ομοίωμα ή δοχείο αποθηκευτεί σε κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες ώστε να επιτραπεί η ανάπτυξη του πολυμερισμού, πραγματοποιείται η ανάγνωση της δόσης μέσω κατάλληλου απεικονιστικού συστήματος. Η διαδικασία πολυμερισμού είναι μια έντονα μεταβαλλόμενη διαδικασία τα πρώτα λεπτά μετά την ακτινοβόληση και σταθεροποιείται μετά από περίπου 5 h, ωστόσο, συστήνεται να δίνεται χρόνος 10 h ώστε να μειωθούν οι παρατηρούμενες αβεβαιότητες. Το πιο κοινό σύστημα για τη δοσιμετρική ανάγνωση των μετρήσεων είναι η ΑΜΣ εφαρμόζονται κατάλληλα τροποποιημένες

ακολουθίες. Οι τελικές τιμές δόσεις προκύπτουν μετά από την επεξεργασία των εικόνων ΑΜΣ που έχουν ληφθεί¹⁶⁷.

3 Ραδιοβιολογικές Αρχές Σύγχρονων Ακτινοθεραπευτικών Εφαρμογών

3.1 Εισαγωγή

Οι εφαρμογές SRS και Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας Σώματος (Stereotactic Body Radiotherapy – SBRT), οι οποίες είναι γνωστές και με τον όρο Στερεοτακτική Αφαιρετική Ακτινοθεραπεία (Stereotactic Ablative Radiotherapy – SABR), είναι καινοτόμες και όλο και πιο δημοφιλείς τεχνικές παροχής ακτινοθεραπείας. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ικανότητα που έχουν αυτές οι τεχνικές να παρέχουν με ακρίβεια και επαναληψιμότητα υψηλές δόσεις ακτινοβολίας στον ΟΣ, αποδομώντας αποτελεσματικά τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους, ενώ, ταυτόχρονα ελαχιστοποιούν την εναποτιθέμενη δόση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς αποτρέποντας ανεπιθύμητες βλάβες⁷⁷. Οι εφαρμογές SRS, συνήθως περιορίζονται σε ενδοκρανιακές βλάβες εγκεφάλου με εφάπαξ χορήγηση υψηλής δόσης, ενώ, οι αντίστοιχες εφαρμογές SBRT απευθύνονται σε εξωκρανιακούς όγκους σώματος με κλασματοποιημένη χορήγηση δόσης σε 1 – 5 συνεδρίες¹⁶⁹.

Η υψηλή εφάπαξ δόση που χορηγείται σε τεχνικές SRS μονής συνεδρίας ενδέχεται να είναι αρκετά αποτελεσματική στην καταπολέμηση της αγγείωσης της βλάβης και στην ενίσχυση του τοπικού ελέγχου της νόσου, ωστόσο, η προκύπτουσα μειωμένη αιμάτωση θα μπορούσε να περιορίσει τη μεταφορά αντιγόνων και ανοσοκυττάρων, αναστέλλοντας τη συνολική ανοσορρυθμιστική επίδραση της ακτινοβολίας¹⁷⁰. Σύμφωνα με άλλα δεδομένα, προκύπτει ότι η ακτινοβόληση των όγκων μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση αντιγόνων που ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα οδηγώντας σε βελτιωμένο τοπικό έλεγχο της νόσου και επηρεάζοντας την εμφάνιση νέων εστιών σε άλλες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου και του σώματος¹⁷¹. Έχει προταθεί, ότι ένα hypofractionated κλασματοποιημένο ακτινοθεραπευτικό σχήμα θα μπορούσε να παράγει αντιγόνα χωρίς να επηρεάζεται η μεταφορά τους έχοντας σαν αποτέλεσμα μια στρατηγική ακτινοθεραπείας που θα παράγει μια πιο ισχυρή ανοσοαπόκριση^{171, 172}.

Ο στόχος της ακτινοθεραπείας και συνεπώς και των στερεοτακτικών εφαρμογών είναι η επίτευξη τοπικού ελέγχου της νόσου ελαχιστοποιώντας την τοξικότητα που δημιουργείται λόγω της ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς. Για αυτό το λόγο, κάθε κλινική απόφαση βασίζεται στο θεραπευτικό λόγο που λαμβάνει υπόψη του τις πιθανότητες τοπικού ελέγχου της νόσου και ανεπιθύμητων επιπέδων τοξικότητας των υγιών ιστών²⁴. Η σχέση μεταξύ δόση ακτινοβολίας και

επιβίωσης κυττάρων του όγκου αντιπροσωπεύεται από το Γραμμικό-Τετραγωνικό (Linear-Quadratic – LQ) μοντέλο¹⁷³. Ο φορμαλισμός του LQ χρησιμοποιείται σχεδόν καθολικά στις ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές για τον υπολογισμό των διαφόρων επιδράσεων της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας από διαφορετικά σχήματα κλασματοποίησης θεραπείας και χρονικά παρατεταμένων θεραπειών²⁴.

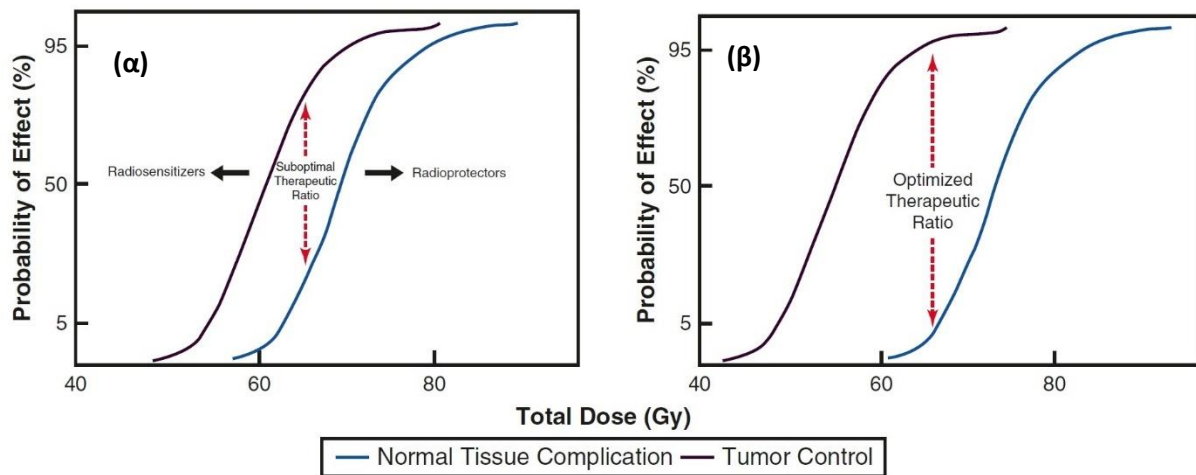
Οι υψηλές δόσεις ανά συνεδρία που απαιτούνται σε εφαρμογές SRS και SBRT καθώς και οι παρατεταμένοι χρόνοι που χρειάζονται ώστε να χορηγηθεί με ακρίβεια η θεραπευτική δόση σε αυτές τις εφαρμογές, έχουν εγείρει νέες συζητήσεις σχετικά με την πιθανή επίδραση του ρυθμού που εναποτίθεται η δόση στη ραδιοβιολογική απόκριση του όγκου³⁹⁻⁴². Οι βασικοί παράγοντες που ενδεχομένως επηρεάζονται από το ρυθμό δόσης είναι η επανασύνδεση ριζών, η κινητική των επιδιορθώσεων υπο-θανατηφόρας βλάβης για τους όγκους και τους υγιείς ιστούς, καθώς και η διαφορά του λόγου α/β για ιστούς πρώιμης και καθυστερημένης αντίδρασης στην ακτινοβολία. Στις κλασματοποιημένες θεραπείες λίγων συνεδριών (<5), όπου χορηγούνται υψηλές δόσεις ανά συνεδρία, η επίδραση της παρατεταμένης χρονικά χορήγησης είναι πιθανώς σημαντική καθώς η επίδραση του ρυθμού δόσης αποδεικνύεται ότι ισχύει τόσο για τον ΟΣ όσο και για τους υγιείς ιστούς. Συγκεκριμένα, οι υγιείς ιστοί με καθυστερημένη αντίδραση στην ακτινοβολία είναι πιο ευαίσθητοι στα φαινόμενα ρυθμού δόσης σε σχέση με τους όγκους και τους υγιείς ιστούς με πρώιμη αντίδραση³⁹.

3.2 Βασικοί Μηχανισμοί

3.2.1 Θεραπευτικός Λόγος

Η ραδιοβιολογία στην κλινική ακτινοθεραπεία σχετίζεται με τη σχέση μεταξύ μιας δεδομένης απορροφούμενης δόσης ακτινοβολίας και της επακόλουθης βιολογικής απόκρισης. Με την αύξηση της δόσης, τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας σε βαθμό και συχνότητα ενδέχεται να αυξηθούν. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι σημαντική η σχέση μεταξύ δόσης και συχνότητας όπου περιγράφεται μέσω καμπυλών δόσης-απόκρισης, οι οποίες είναι σιγμοειδείς τόσο για τον έλεγχο της νόσου όσο και για τις πιθανές επιπλοκές των υγιών ιστών. Συγκεκριμένα, οι καμπύλες δόσης-απόκρισης αφορούν την γραφική αναπαράσταση της πιθανότητας ελέγχου της νόσου (Tumor Control Probability – TCP) και της πιθανότητας επιπλοκών των υγιών ιστών (Normal

Tissue Complication Probability – NTCP) συναρτήσει της συνολικής δόσης ακτινοβολίας (Εικόνα 3-1). Υπάρχει μια ευνοϊκή συνθήκη όπου ο όγκος είναι πιο ακτινοευαίσθητος από τον υγιή ιστό. Το σχήμα της καμπύλης για τον έλεγχο της νόσου οφείλεται αποκλειστικά στην τυχαία φύση της θανάτωσης των κυττάρων (ή της επιβίωσης των κλωνογόνων κυττάρων) μετά την ακτινοβόλησή τους και την ανάγκη να θανατωθεί κάθε μεμονωμένο κύτταρο ώστε να επιτευχθεί η θεραπεία¹⁷⁴.



Εικόνα 3-1. Διάγραμμα δόσης-απόκρισης μεταξύ συνολικής δόσης και ελέγχου της νόσου, καθώς και συνολικής δόσης και επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. Το θεραπευτικό παράθυρο σε μια συγκεκριμένη δόση ορίζεται ως ο διαχωρισμός μεταξύ των καμπυλών ελέγχου της νόσου και επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. (α) Παρατηρείται μια ημι-βέλτιστη θεραπευτική σχέση. Οι ακτινοπροστατές, ακτινοευαίσθητοποιητές και οι εξελίξεις στην χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας αυξάνουν το διαχωρισμό μεταξύ των δύο καμπυλών βελτιστοποιώντας έτσι τη θεραπευτική σχέση (β)¹⁷⁵.

Ο λόγος της απόκρισης του όγκου για ένα δεδομένο επίπεδο βλάβης/επιπλοκών των υγιών ιστών ονομάζεται θεραπευτικός λόγος ή θεραπευτικός δείκτης (therapeutic ratio ή therapeutic index) και ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

Εξίσωση 3-1

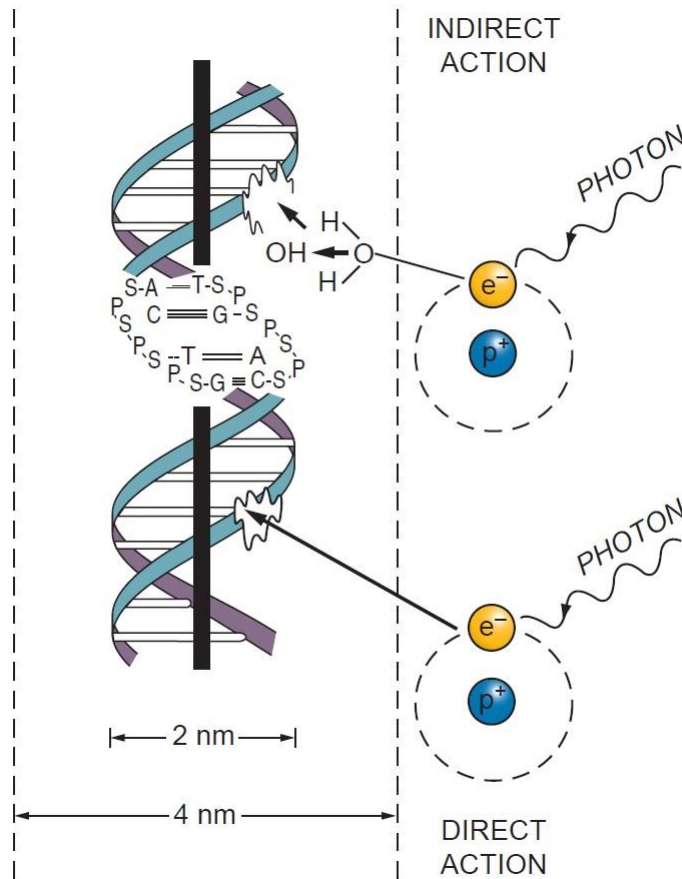
$$\text{θεραπευτικός λόγος} = \frac{\text{πιθανότητα ελέγχου της νόσου}}{\text{πιθανότητα επιπλοκών}}$$

Ο στόχος κάθε πλάνου θεραπείας είναι η μετατόπιση της καμπύλης επιπλοκών προς τα δεξιά με ταυτόχρονη μετατόπιση της καμπύλης ελέγχου της νόσου προς τα αριστερά (Εικόνα 3-1) ώστε να μεγιστοποιηθεί ο διαχωρισμός των δύο καμπυλών. Αυτός ο στόχος είναι εξαιρετικά σημαντικός καθώς όλες οι κλινικές αποφάσεις θεραπείας βασίζονται στο θεραπευτικό λόγο¹⁷⁵. Ο παράγοντας του χρόνου είναι μια παράμετρος που χρησιμοποιείται πολύ συχνά ώστε να αυξηθεί αυτός ο λόγος. Για παράδειγμα, η κλασματοποίηση της χορήγησης της δόσης σε συνεδρίες προσφέρει

μεγαλύτερη προστασία των υγιών ιστών καθυστερημένης απόκρισης από την ακτινοβολία σε σχέση με τον όγκο. Άλλος ένας παράγοντας είναι η χορήγηση φαρμάκου ή ακτινοευαισθητοποιητών που ενισχύουν τον έλεγχο της νόσου χωρίς να ενισχύεται η βλάβη λόγω ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς¹⁷⁴.

3.2.2 Άμεση και Έμμεση Δράση της Ακτινοβολίας

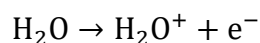
Ο ιονισμός των ατόμων της ύλης που προκαλείται από την αλληλεπίδραση με την ακτινοβολία, οδηγεί στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών που προκαλούν βλάβη στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (Deoxyribonucleic Acid – DNA). Αυτό που διαφοροποιεί τις βλάβες του DNA που προκαλούνται από την ακτινοβολία, από άλλου τύπου βλάβες είναι ότι οι βλάβες που οφείλονται στην ακτινοβολία είναι συγκεντρωμένες σε μια συγκεκριμένη περιοχή καθιστώντας δύσκολη την επισκευή τους. Οι βλάβες του DNA μπορεί να είναι άμεσες ή έμμεσες, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 3-2. Οι άμεσες βλάβες συμβαίνουν όταν η ακτινοβολία ιονίσει κατευθείαν το DNA προκαλώντας ρήξεις μονής ή διπλής αλυσίδας, οι οποίες προκαλούν βιολογικές αλλαγές στο κύτταρο και εάν δεν επιδιορθωθούν ενδέχεται να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο. Αυτή η δράση είναι η κυρίαρχη διαδικασία σε ποιότητες ακτινοβολίας υψηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (Linear Energy Transfer – LET), όπως νετρόνια και σωμάτια- α ¹⁷⁴.



Εικόνα 3-2. Άμεση και έμμεση δράση της ακτινοβολίας με γραφική αναπαράσταση της δομής του DNA. Στην άμεση δράση, ένα δευτερεύον ηλεκτρόνιο προκύπτει από την αλληλεπίδραση ενός φωτονίου με το DNA προκαλώντας τη βλάβη. Στην έμμεση δράση, το δευτερεύον ηλεκτρόνιο αλληλεπιδρά με ένα μόριο νερού και παράγει μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH·), η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη βλάβη στο DNA. Η διάμετρος της έλικας του DNA είναι περίπου 2 nm. Εκτιμάται ότι οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται εντός ενός κυλίνδρου με διπλάσια διάμετρο από την έλικα του DNA μπορούν να επηρεάσουν το DNA. Η έμμεση δράση είναι η κυρίαρχη διαδικασία σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες όπως οι ακτίνες-X και οι ακτίνες-γάμμα. S: sugar (ζάχαρη), P: phosphorus (φώσφορος), A: adenine (αδενίνη), T: thymine (θυμίνη), G: guanine (γουανίνη), C: cytosine (κυτοσίνη)¹⁷⁴.

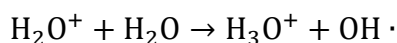
Η έμμεση βλάβη του DNA, η οποία είναι η πιο συχνή για ακτινοβολίες χαμηλού LET, προκαλείται από το σχηματισμό ελεύθερων ριζών υδροξυλίου από το νερό οι οποίες στη συνέχεια αλληλεπιδρούν με το DNA δημιουργώντας ρίζεις αλυσίδας. Μια ελεύθερη ρίζα είναι ένα άτομο ή μόριο το οποίο φέρει ένα ασύζευκτο τροχιακό ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στοιβάδα. Η τροχιακή στροφορμή του ηλεκτρονίου σχετίζεται με το βαθμό χημικής σταθερότητας του μορίου ή του ατόμου. Δεδομένου ότι το 80% ενός κυττάρου αποτελείται από νερό, θεωρείται ότι η ακτινοβολία θα αλληλεπιδράσει με νερό ιονίζοντας τα μόριά του (Εξίσωση 3-2)¹⁷⁴.

Εξίσωση 3-2



Το H_2O^+ είναι μια ιονισμένη ελεύθερη ρίζα καθώς είναι ηλεκτρικά φορτισμένο και έχει ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική του στοιβάδα. Οι πρωτογενείς ιονισμένες ρίζες έχουν εξαιρετικά μικρό χρόνο ζωής (10^{-10} sec) και διασπώνται δημιουργώντας μη φορτισμένες ελεύθερες ρίζες. Στην περίπτωση του νερού, οι ιονισμένες ρίζες αλληλεπιδρούν με ένα άλλο μόριο νερού για να σχηματίσουν την εξαιρετικά αντιδραστική ελεύθερη ρίζα του υδροξυλίου ($\text{OH}\cdot$), όπως παρουσιάζεται παρακάτω:

Εξίσωση 3-3



Η ρίζα υδροξυλίου μπορεί να διαχυθεί σε μικρή απόσταση από το σημείο δημιουργίας της και να φτάσει ένα κρίσιμο στόχο στο κύτταρο. Θεωρείται ότι μπορεί φτάσουν το DNA εάν δημιουργηθούν εντός ενός κυλίνδρου που έχει τη διπλάσια διάμετρο από αυτή της διπλής έλικας του DNA. Οπότε, η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στις έμμεσες δράσεις της ακτινοβολίας είναι οι ακόλουθες:

1. Αλληλεπίδραση ενός φωτονίου με τη βιολογική ύλη
2. Δημιουργία ενός ηλεκτρονίου υψηλής ενέργειας
3. Δημιουργία μιας ιονισμένης ελεύθερης ρίζας
4. Αλληλεπίδραση της ιονισμένης ελεύθερης ρίζας με ένα μόριο νερού
5. Δημιουργία μιας ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου
6. Αλληλεπίδραση με την αλυσίδα του DNA και ρήξης της αλυσίδας
7. Χημικές μεταβολές από τη ρήξη της αλυσίδας του DNA
8. Βιολογικά αποτελέσματα

Οι περισσότερες από τις πάνω διεργασίες συμβαίνουν σε πάρα πολύ μικρούς χρόνους που κυμαίνονται από 10^{-15} έως και 10^{-5} sec. Ωστόσο, η χρονική περίοδος μεταξύ της ρήξης της αλυσίδας του DNA μέχρι την εμφάνιση του βιολογικού αποτελέσματος μπορεί να διαρκέσει από μερικές ώρες ως χρόνια ή γενιές. Εάν το αποτέλεσμα της βλάβης του DNA είναι ο κυτταρικός θάνατος, τότε το βιολογικό αποτέλεσμα εμφανίζεται σε ένα εύρος από κάποιες ώρες ή μερικές ημέρες αργότερα, όταν το κύτταρο με τη ανεπιδιόρθωτη βλάβη προσπαθεί να διαιρεθεί¹⁷⁴.

Ωστόσο, οι μηχανισμοί που προκαλούν βλάβες λόγω της ακτινοβολίας που προέρχεται από τεχνικές SRS/SBRT είναι διαφορετικοί από την κλασσική κλασματοποιημένη 3D σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiotherapy – 3DCRT). Συγκεκριμένα στις στερεοτακτικές εφαρμογές οι μηχανισμοί κυτταρικής θανάτωσης είναι η ενδοθηλιακή απόπτωση που προκαλεί ισχαιμία και βλάβες επανέγχυσης, καθώς και οι βλάβες του DNA που περιγράφονται παραπάνω. Ο αντίστοιχος μηχανισμός στην κλασσική σύμμορφη ακτινοθεραπεία είναι οι βλάβες του DNA, που προκαλούν μετα-μιτωτικό κυτταρικό θάνατο. Σε μοριακό επίπεδο οι άμεσες και έμμεσες δράσεις της ακτινοβολίας ισχύουν και στις δύο τεχνικές (3DCRT και SRS/SBRT). Στις SRS/SBRT εφαρμογές συμβαίνει και ένας επιπρόσθετος μοριακός μηχανισμός. Εν συντομία, κατά την έκθεση σε υψηλές τιμές δόσης ακτινοβολίας, η όξινη σφίγγομυελινάση (Acid Sphingomyelinase) μετατοπίζεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων όπου επηρεάζει την παραγωγή κηραμιδίων (ceramide) από τη σφίγγομυελίνη. Η απελευθέρωση κηραμιδίων οδηγεί στην ενεργοποίηση της αποπτωτικής πρωτεΐνης BAX. Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης BAX οδηγεί με τη σειρά της στην απελευθέρωση του μιτοχονδριακού κυτοχρώματος c που δηλώνει τη δέσμευση του κυττάρου στην απόπτωση μέσω της ενδογενούς οδού¹⁷⁵.

3.2.3 Παράγοντες που Επηρεάζουν την Απόκριση του Όγκου στην Ακτινοβολία

Οι ρίξεις διπλής αλυσίδας (Double Strand Breaks – DSB) του DNA είναι ο πρωταρχικός παράγοντας που προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο μέσω της απώλειας της αναπαραγωγικής ικανότητας του κυττάρου. Κάθε κύτταρο που είναι ανίκανο να αναπαραχθεί επ' άοριστο θεωρείται εξ ορισμού νεκρό, αν και μπορεί να είναι μεταβολικά ενεργό για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Η απόκριση των όγκων στην ακτινοβολία καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα της ακτινοβολίας να καταστρέφει το DNA, και συνεπώς την ικανότητα ενός πληθυσμού κυττάρων στον όγκο να ανακάμψουν από αυτές τις βλάβες του DNA¹⁷⁶. Οι πέντε βασικοί παράγοντες που είναι κρίσιμοι στον καθορισμό της επίδρασης της ακτινοβολίας στον όγκο, γνωστοί ως τα 5 Rs, είναι οι εξής:

1. Επιδιόρθωση υπο-θανατηφόρων κυτταρικών βλαβών (Repair)

Η υπο-θανατηφόρα βλάβη αναφέρεται σε κύτταρα που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ικανότητα, αλλά φέρουν κάποιες γενετικές βλάβες που κληροδοτούνται στους απογόνους. Μία τέτοια βλάβη μπορεί να επιφέρει κάποια επιβράδυνση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων, καθώς και να τα καταστήσει πιο ευαίσθητα σε επόμενες ακτινοβολήσεις. Τα κύτταρα υφίστανται υπο-θανατηφόρες βλάβες που είναι δυνατόν να επιδιορθωθούν με τη βοήθεια ενζυμικών μηχανισμών μέσω 2 ή περισσότερων ρυθμών επιδιόρθωσης^{174, 176}. Ο χρόνος ημιζωής για την επιδιόρθωση της υπο-θανατηφόρου βλάβης σε κύτταρα θηλαστικών έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 30 min⁴². Ως εκ τούτου, η επιδιόρθωση υπο-θανατηφόρων βλαβών είναι δυνατόν να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του σημαντικά παρατεταμένου χρόνου ακτινοβολήσης που απαιτείται κατά τη θεραπεία όγκων με τεχνικές SRS/SBR.

2. Επαναποικισμός κυττάρων μετά την ακτινοβολήση (Repopulation)

Η μείωση του πληθυσμού των κυττάρων λόγω της ακτινοβολίας προκαλεί τον επαναπληθυσμό τους τόσο στους όγκους όσο και σε φυσιολογικούς ιστούς μέσω της μείωσης του χρόνου που απαιτείται για τον κυτταρικό κύκλο, την αύξηση του κλάσματος αναπαραγωγής και τη μείωση του ποσοστού απώλειας κυττάρων. Συμπερασματικά, τα κλωνογόνα που επιζούν της ακτινοβολίας διεγείρονται ώστε να πολλαπλασιαστούν με επιταχυνόμενο ρυθμό¹⁷⁷. Ο χρόνος κινητοποίησης των ανωτέρων μηχανισμών για τον αντισταθμιστικό επαναπληθυσμό ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του ιστού καθώς και τη δόση ακτινοβολίας. Στην κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, ο επαναπληθυσμός των καρκινικών κυττάρων εμφανίζεται 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, στις τεχνικές SRS/SBRT ο επαναπληθυσμός των κυττάρων ενδέχεται να αρχίσει νωρίτερα από την κλασσική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία^{64, 177}.

3. Η ανακατανομή των κυττάρων εντός του κυτταρικού κύκλου (Redistribution)

Η κυτταρική ακτινοευαισθησία διαφέρει κατά τις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Σε κάποιες φάσεις είναι μεγαλύτερη και σε άλλες μικρότερη, με αποτέλεσμα να παρατηρείται συγχρονισμός των κυττάρων που ακτινοβολήθηκαν και επιβίωσαν στην ίδια φάση. Παρατηρείται ότι με την πάροδο χρόνου μετά την ακτινοβολήση, τα κλωνογόνα κύτταρα θα έχουν την ίδια κατανομή στον κυτταρικό κύκλο όπως πριν την

ακτινοβόληση¹⁷⁷. Μετά την ακτινοβόληση διαφόρων κυττάρων σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας παρόμοιες με αυτές που χορηγούνται σε SRS εφαρμογές (δηλαδή, 20 Gy εφάπαξ), αποδείχθηκε ότι η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου καθυστέρησε σημαντικά και πολλά κύτταρα πέθαναν στις φάσεις του κύκλου που ακτινοβολήθηκαν, ενώ, κάποια προχώρησαν αργά σε επόμενη φάση όπου και πέθαναν⁶⁴.

4. Επαναοξυγόνωση των επιζώντων κυττάρων (Reoxygenation)

Η επαναοξυγόνωση των υποξικών κυττάρων σε ακτινοβολημένους όγκους συμβαίνει όταν υπάρχει ροή αίματος και συνεπώς αυξάνει η ποσότητα οξυγόνου στον όγκο ή μειώνεται η κατανάλωση οξυγόνου. Η επαναοξυγόνωση των κυττάρων αυξάνει την ακτινοευαισθησία των κυττάρων του όγκου καθώς και την αναπαραγωγική και επιδιορθωτική ικανότητά τους. Αυτός ο παράγοντας επηρεάζει σημαντικά τον τοπικό έλεγχο της νόσου¹⁷⁷. Δεδομένης της μαζικής καταστροφής αγγείων στον όγκο μετά την ακτινοβόλησή του με υψηλές δόσεις, είναι αρκετά απίθανη η επαναοξυγόνωση των υποξικών κυττάρων εντός 2-3 ημερών μετά από θεραπείες SRS/SBRT. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι η κατανάλωση οξυγόνου θα μειωθεί δραστικά μετά το μαζικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων και έτσι τα εναπομείναντα υποξικά κύτταρα μπορεί να επαναοξυγονωθούν.

5. Ακτινοευαισθησία των κυττάρων (Radiosensitivity)

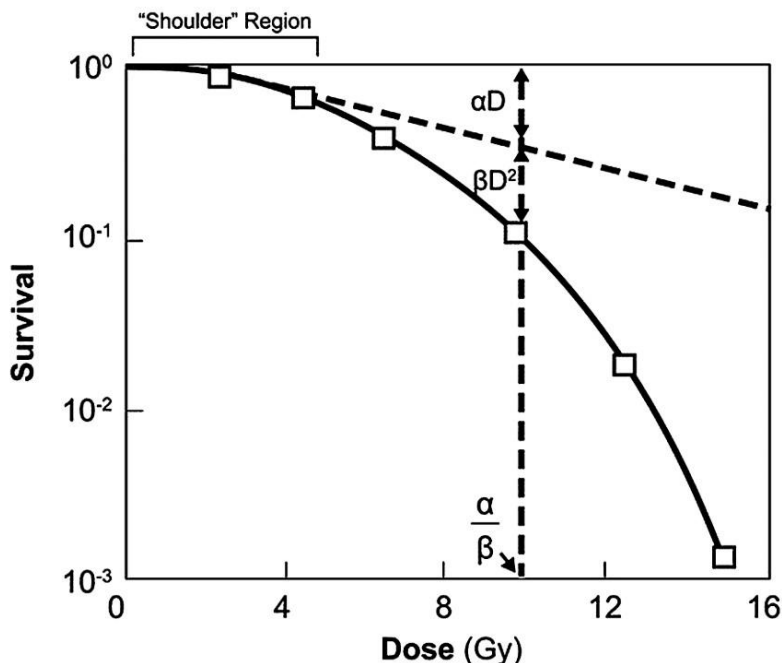
Ο όρος ακτινοευαισθησία έχει ένα εύρος ερμηνειών και σχετίζεται με την εγγενή ακτινοευαισθησία των κυττάρων. Η πιο άμεση ερμηνεία είναι η μεγάλη βαθμίδα της καμπύλης επιβίωσης μετά από οξεία ακτινοβόληση. Μια πιο κλινικά σχετική ερμηνεία είναι η καμπύλη επιβίωσης σε χαμηλό ρυθμό δόσης, η οποία μπορεί να προσεγγίσει την αρχική κλίση της καμπύλης επιβίωσης οξέων κυττάρων. Μια τρίτη ερμηνεία θα μπορούσε να είναι η ευαισθησία για την αρχική πρόκληση βλάβης¹⁷⁸.

Οι παραπάνω πέντε παράγοντες μπορούν να λειτουργούν σε αντίθετες κατευθύνσεις ανάλογα με τον συγκεκριμένο τύπο όγκου και με τον τρόπο με τον οποίο χορηγείται η ακτινοβολία. Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση δόσεων μεγαλύτερες από 10 Gy ανά συνεδρία, όπως συμβαίνει στις τεχνικές SRS, προκαλεί μεγαλύτερη αντικαρκινική αποτελεσματικότητα από ότι προβλέπουν τα συμβατικά μοντέλα ραδιοβιολογίας λόγω των παρακάτω βιολογικών επιδράσεων¹⁷⁶:

- Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να ενισχύσει την κυτταροξική επίδραση της ακτινοβολίας στα καρκινικά κύτταρα.
- Η αγγειακή βλάβη λόγω υψηλών δόσεων ακτινοβολίας προκαλεί δευτερογενή θανάτωση κυττάρων.
- Παρατηρείται αυξημένη αντικαρκινική ανοσία μετά την ακτινοβολία του όγκου.

3.3 Γραμμικό-Τετραγωνικό Μοντέλο

Η πιθανότητα κυτταρικής επιβίωσης μετά από την εφάπαξ χορήγηση δόση ακτινοβολίας είναι συνάρτηση της απορροφούμενης δόσης και αναπαρίσταται γραφικά από τις καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων (Εικόνα 3-3). Η μορφή της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων δεν διαφέρει πολύ μεταξύ των κυτταρικών γραμμών και έχει δύο κύριες χαρακτηριστικές περιοχές: τον ώμο που είναι περιοχή χαμηλής δόσης (shoulder region) και την περιοχή απότομης κλίσης που απευθύνεται στις υψηλές δόσεις¹⁷⁹. Όπως αναφέρεται παραπάνω, ο κυτταρικός θάνατος προέρχεται επί το πλείστον από τις ρίξεις διπλής αλυσίδας DSB του DNA. Οι DSB μπορούν να επιτευχθούν είτε από ένα ηλεκτρόνιο (“single-hit aberrations”) ή από δύο διαφορετικά ηλεκτρόνια (“exchange-type aberrations”). Οι “single-hit aberrations” είναι πιο πιθανό να προκύψουν από ακτινοβολία υψηλού LET, ενώ, οι “exchange-type aberrations” από ακτινοβολία χαμηλού LET όπως φωτόνια και ηλεκτρόνια¹⁷⁵.



Εικόνα 3-3. Διάγραμμα λογαρίθμου επιβίωσης των κυττάρων συναρτήσει της δόσης. Η περιοχή του ώμου της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων αντιπροσωπεύει της δόσεις που προκαλούν υπο-θανατηφόρες βλάβες στο DNA. Η κλασματοποίηση στη χορήγηση δόσης σε συνεδρίες με τιμές δόσεις που βρίσκονται στην περιοχή του ώμου επιτρέπει στους υγιείς ιστούς να επιδιορθώσουν τις βλάβες που προκαλούνται στο DNA τους. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να επιδιορθώσουν τις βλάβες στο DNA τους λόγω ελαττωματικών μηχανισμών επιδιόρθωσης, το γεγονός αυτό τα καθιστά ευαίσθητα και στην επόμενη χορήγηση δόσης.

Το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων είναι το Γραμμικό-Τετραγωνικό μοντέλο (LQ). Οι βάσεις για την ανάπτυξη του LQ μοντέλου οφείλονται στις εργασίες των Sax και Lea^{180, 181}, όπου παρατήρησαν ότι η μέση απόδοση των παρεκκλίσεων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, $\bar{\epsilon}$, περιγράφεται από τη σχέση:

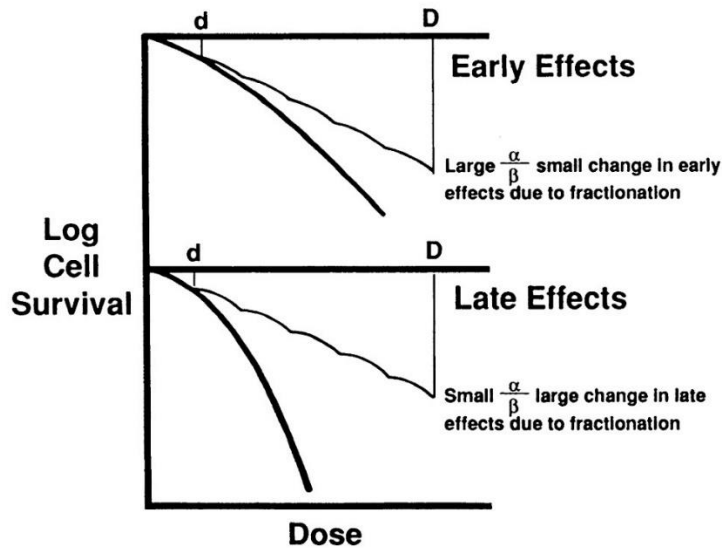
Εξίσωση 3-4

$$\bar{\epsilon}(D) = \alpha D + \beta D^2$$

Όπου D είναι η δόση ακτινοβολίας, α είναι ο λογάριθμος των κυτταρικών θανάτων από το γραμμικό τμήμα της καμπύλης επιβίωσης (“single-hit aberrations”) και β ο λογάριθμος των κυτταρικών θανάτων από το τετραγωνικό τμήμα της καμπύλης επιβίωσης (“exchange-type aberrations”). Μια ερμηνεία αυτού του μοντέλου είναι ότι η περιοχή του ώμου της καμπύλης επιβίωσης αντιπροσωπεύει υπο-θανατηφόρες βλάβες και την θνησιμότητα από τη συσσώρευση αρκετών υπο-θανατηφόρων βλαβών. Ο λόγος α/β είναι ένα μέτρο των σχετικών συνεισφορών των single-hit aberrations και exchange-type aberrations και αντιπροσωπεύει τη δόση όπου αυτές οι δύο συνιστώσες είναι ίσες¹⁸². Οι όγκοι που είναι ακτινοάντοχοι στις συμβατικές

κλασματοποιημένες δόσεις ακτινοβολίας έχουν μικρότερο α/β , ενώ οι πιο ακτινοευαίσθητοι όγκοι υψηλότερο^{183, 184}. Η συνιστώσα β μπορεί να θεωρηθεί ως η ικανότητα επιδιόρθωσης του κυττάρου. Δεδομένου ότι οι exchange-type aberrations απαιτούν βλάβες από δύο διαφορετικά ηλεκτρόνια, κάθε ρήξη στην αλυσίδα του DNA έχει περισσότερες πιθανότητες επιδιόρθωσης λόγω της διαθεσιμότητας του πρότυπου κλώνου. Επίσης, οι ακτινοάντοχοι όγκοι έχουν καλύτερους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, οπότε η συνιστώσα β που έχουν είναι μεγαλύτερη με αποτέλεσμα μικρότερο λόγο α/β . Η ίδια αρχή ισχύει και για τους υγιείς ιστούς, οι οποίοι διαθέτουν ισχυρούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης¹⁷⁵.

Οι υγιείς ιστοί μπορούν να διαχωριστούν σε ιστούς με πρόιμη απόκριση ή ιστούς με καθυστερημένη απόκριση. Οι ιστοί με πρόιμη απόκριση έχουν υψηλές τιμές α/β (Εικόνα 3-4) και χαρακτηρίζονται από κύτταρα που έχουν ένα ταχύ ρυθμό ανακύκλωσης όπως είναι τα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος ή του πεπτικού σωλήνα και συνεπώς οι πρόιμες επιδράσεις της ακτινοβολίας είναι εμφανείς εντός μερικών ημερών ή εβδομάδων. Οι ιστοί με καθυστερημένη απόκριση και χαμηλές τιμές α/β (Εικόνα 3-4) έχουν αργό ρυθμό ανακύκλωσης, όπως νευρώνες, με αποτέλεσμα οι καθυστερημένες επιδράσεις της ακτινοβολίας να είναι εμφανείς μήνες ή και χρόνια μετά την ακτινοβολήση¹⁷⁵. Σύμφωνα με προκλινικά και κλινικά δεδομένα, ο λόγος α/β είναι ίσος με 2 για ιστούς του κεντρικού νευρικού συστήματος, 3 για ιστούς καθυστερημένης απόκρισης και 10 για ιστούς πρόιμης απόκρισης⁶⁴.



Εικόνα 3-4. Καμπύλες δόσης-απόκρισης για ιστούς πρώιμης και καθυστερημένης απόκρισης. Η κλίση της καμπύλης είναι πιο απότομη για τους ιστούς καθυστερημένης απόκρισης με μικρό λόγο α/β σε σχέση με τους ιστούς πρώιμης απόκρισης που έχουν μεγάλο α/β και μικρή κλίση καμπύλης. Συνεπώς, η κλασματοποίηση της δόσης προστατεύει περισσότερο τους ιστούς καθυστερημένης απόκρισης¹⁸⁵.

Η σχέση μεταξύ των χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων (Εξίσωση 3-4) και της κυτταρικής θνησιμότητας, μαζί με τα δεδομένα που δείχνουν ότι οι θανατηφόρες παρεκκλίσεις σε ένα κύτταρο ακολουθούν την κατανομή Poisson¹⁸⁶, αποτελούν τη βάση για τον χαρακτηρισμό της κυτταρικής επιβίωσης μέσω της παρακάτω σχέσης:

Εξίσωση 3-5

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

Όπου S είναι το κλάσμα επιβίωσης των κυττάρων για μια δεδομένη τιμή δόσης D . Οι DSB βλάβες που δημιουργούνται από single-hit aberrations αυξάνονται γραμμικά με τη δόση D σύμφωνα με το LQ μοντέλο. Ενώ, οι βλάβες που δημιουργούνται από δύο διαφορετικά ηλεκτρόνια (exchange-type aberrations) εξαρτώνται από τον παράγοντα D^2 και ενδέχεται να υπάρχει μια μικρή χρονική διαφορά μεταξύ των δύο επιμέρους βλαβών από τα δύο ηλεκτρόνια. Για να ληφθεί υπόψη αυτό το χρονικό κενό, οι Lea και Catchside¹⁸⁷ εισήγαγαν ένα παράγοντα q στον δεύτερο όρο της Εξίσωσης 3-5, όπως παρουσιάζεται στην παρακάτω σχέση:

Εξίσωση 3-6

$$S(D) = e^{-\alpha D - q\beta D^2}$$

Ο παράγοντας q είναι γνωστός ως παράγοντας χρόνου ή ρυθμού δόσης και η γενική του μορφή δίνεται από την εξίσωση:

Εξίσωση 3-7

$$q = (2/D^2) \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) dt \int_{-\infty}^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}(t') dt'$$

Όπου $\dot{D}(t)$ είναι η διακύμανση του ρυθμού δόσης καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και λ είναι ο χαρακτηριστικός ρυθμός επιδιόρθωσης που ισούται με $1/t_0$. Ο χρόνος t_0 είναι ο μέσος χρόνος επιδιόρθωσης των επιμέρους βλαβών και σχετίζεται με τους χρόνους ημιζωής για την επιδιόρθωση των βλαβών μέσω της σχέσης:

Εξίσωση 3-8

$$t_0 = t_{1/2} / \ln(2)$$

Ο παράγοντας χρόνου q , μπορεί να υπολογιστεί για οποιοδήποτε είδους κλασματοποιημένου ή παρατεταμένου χρονικά σχήματος ακτινοθεραπείας λαμβάνοντας συστηματικά υπόψη του τις επιδράσεις της παρατεταμένης χορήγησης της δόσης με οποιονδήποτε τρόπο. Οι τιμές του q κυμαίνονται μεταξύ του 0 και του 1, όπου για εφάπαξ και οξεία χορήγηση δόσης ισχύει $q=1$ με αποτέλεσμα το μοντέλο LQ να παίρνει την πιο απλή του μορφή όπως παρουσιάζεται στην Εξίσωση 3-5. Η ερμηνεία των τιμών $q < 1$ είναι η μείωση στη θανάτωση των κυττάρων λόγω επιδιορθώσεων στο DNA που συμβαίνουν εντός της παρατεταμένης χρονικά συνεδρίας χορήγησης δόσης. Στην περίπτωση σχήματος θεραπείας κλασματοποιημένο σε n συνεδρίες μικρού χρόνου που πραγματοποιούνται ανά T χρονικά διαστήματα¹⁸⁸, ισχύει η παρακάτω σχέση για το q :

Εξίσωση 3-9

$$q = [2\theta / (1 - \theta)] [n - (1 - \theta^n) / (1 - \theta)]$$

Όπου για τον παράγοντα θ , ισχύει:

Εξίσωση 3-10

$$\theta = e^{(-\lambda T)}$$

Όταν ο χρόνος μεταξύ των μικρών χρονικά συνεδριών είναι πολύ μεγάλος, τότε το q είναι ίσο με $1/n$ και το μοντέλο LQ για καλά διαχωρισμένες χρονικά, κλασματοποιημένες εκθέσεις ακτινοβολίας γίνεται:

Εξίσωση 3-11

$$S(D) = e^{-D(\alpha+\beta D/n)}$$

Στην περίπτωση που θεωρηθούν δύο σταθερές επιδιόρθωσης (t_{01} , t_{02}), τότε το q παίρνει την παρακάτω μορφή:

Εξίσωση 3-12

$$q = \gamma q(t_{01}) + (1 - \gamma)q(t_{02})$$

Όπου γ είναι η σχετική συνεισφορά του ρυθμού επιδιόρθωσης t_{01} .

Τα διαφορετικά σχήματα κλασματοποιημένων ή και παρατεταμένων χρονικά θεραπειών έχουν διαφορετικούς χρονικούς παράγοντες^{189, 190}, q , όπου μπορούν να υπολογιστούν μέσω της Εξίσωσης 3-7. Ακόμα και για υψηλούς ρυθμούς δόσης, οι επιδράσεις της παρατεταμένης χρονικά χορήγησης της δόσης μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη θανάτωση των κυττάρων και συνεπώς στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας^{191, 192}.

Το μοντέλο LQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί περαιτέρω για τη συσχέτιση των κυτταρικών θανάτων με διάφορα κλινικά σημεία ενδιαφέροντος. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται το TCP, όπου ποσοτικοποιεί την απόκριση μιας ομάδας ασθενών σε μια συγκεκριμένη εφαρμογή ακτινοθεραπείας και είναι απαραίτητο για την ανάλυση των κλινικών δεδομένων σχετικά με τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Το μοντέλο του TCP συσχετίζει το μέγεθος του όγκου (ή τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων) και τη δόση ακτινοβολίας με την πιθανότητα θεραπείας του όγκου (δηλαδή, την πιθανότητα να μην επιζήσουν καθόλου καρκινικά κύτταρα από την ακτινοθεραπεία). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη σχέση για το TCP βασίζεται στη στατιστική Poisson και έχει την παρακάτω μορφή^{193, 194}:

Εξίσωση 3-13

$$TCP = e^{-N \cdot S(D) \cdot e^{\gamma(T-T_k)}}$$

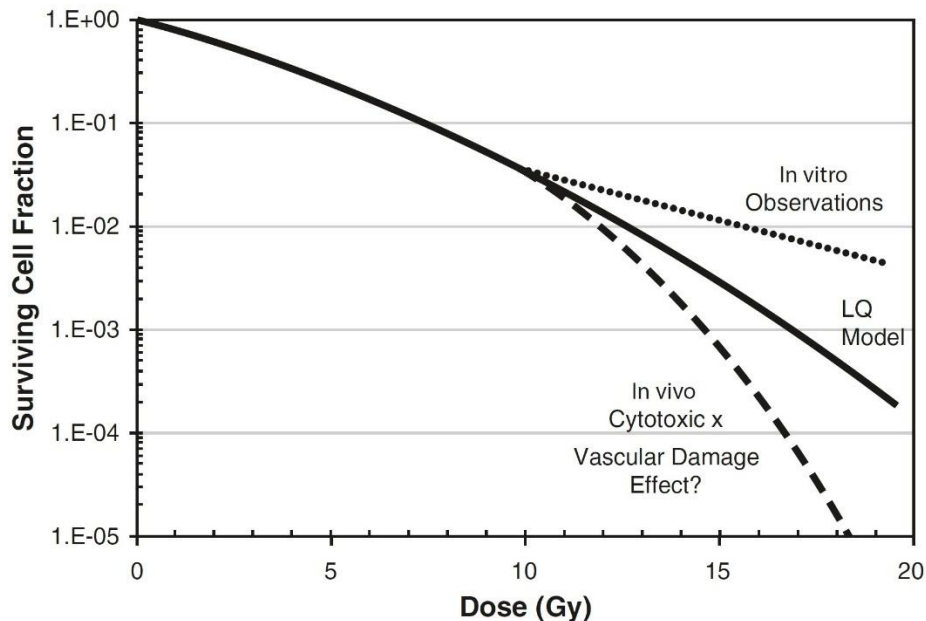
Όπου N είναι ο αρχικός αριθμός κλωνογόνων του όγκου, $S(D)$ είναι το κλάσμα επιβίωσης των κυττάρων που υπολογίζεται από το μοντέλο LQ, T είναι ο συνολικός χρόνος θεραπείας και T_k είναι ο χρόνος μεταξύ ακτινοβολήσης και έναρξης του επιταχυνόμενου επαναπληθυσμού του όγκου. Ο ρυθμός επαναπληθυσμού των καρκινικών κυττάρων εκφράζεται από τη σχέση:

Εξίσωση 3-14

$$\gamma = \ln(2)/T_d$$

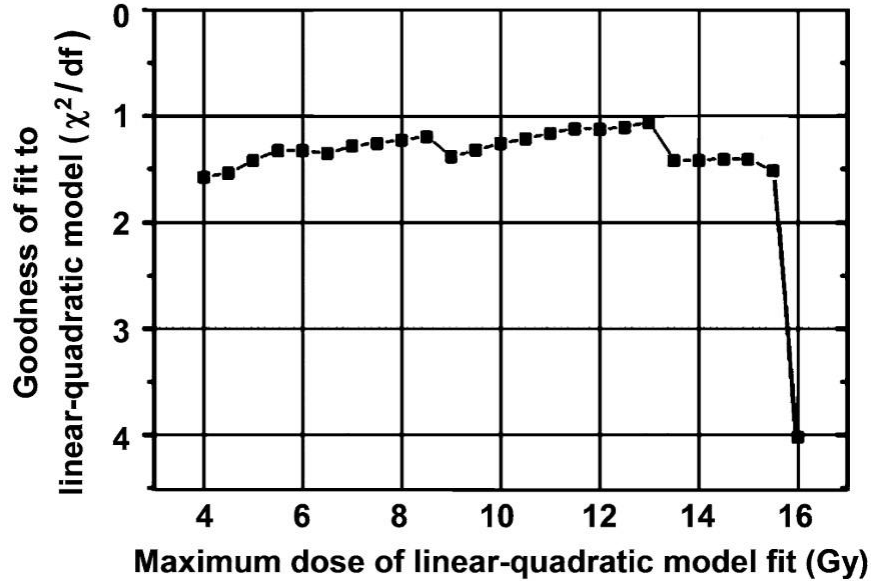
Όπου T_d είναι ο ενεργός χρόνος διπλασιασμού του όγκου. Το μοντέλο TCP μπορεί να τροποποιηθεί κατάλληλα ώστε να συμπεριληφθεί η μεταβλητότητα στην ακτινοευαισθησία μεταξύ των διαφορετικών ασθενών¹⁹⁵.

Η εφαρμογή του LQ μοντέλου στις SRS εφαρμογές εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας και συζήτησης, καθώς κλινικά αποτελέσματα έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα εφαρμογής του LQ μοντέλου σε δόσεις ακτινοβολίας ανά συνεδρία που κυμαίνονται στο εύρος 1-5 Gy. Σε αυτό το εύρος έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς το LQ μοντέλο για την εκτίμηση της επιβίωσης των κλωνογόνων κυττάρων *in vitro*. Θεωρείται από ορισμένους ότι οι δόσεις ανά συνεδρία πάνω από 5 Gy ενδεχομένως να επηρεάζουν την εγκυρότητα του μοντέλου^{171, 196}. Πιο συγκεκριμένα, η κλίση και το σχήμα της καμπύλης δόσης-απόκρισης του LQ είναι αμφιλεγόμενα για χορηγούμενες δόσεις πάνω από 10 Gy^{171, 196, 197}. Υποστηρίζεται ότι οι ραδιοβιολογικοί μηχανισμοί όπως η αγγειακή βλάβη και η δράση αντιγόνου που είναι διαφορετικοί μηχανισμοί από τις κλασσικές βλάβες του DNA, εμφανίζονται σε δόσεις πάνω από 8-12 Gy^{198, 199} (Εικόνα 3-5). Συνεπώς, θεωρείται ότι τα υψηλά επίπεδα ελέγχου της νόσου που παρατηρούνται στις στερεοτακτικές εφαρμογές αντικατοπτρίζουν τους νέους μηχανισμούς ραδιοβιολογίας και τη βελτιωμένη σχέση δόσης-απόκρισης²⁰⁰⁻²⁰².



Εικόνα 3-5. Θεωρητικές προβλέψεις του κλάσματος επιβίωσης των κυττάρων συναρτήσει της εφάπαξ χορηγούμενης δόσης για το μοντέλο LQ, σε in vitro κυτταρικές καλλιέργειες και σε in vivo καρκινικούς όγκους με το κλάσμα επιβίωσης να προσδιορίζεται από γινόμενο των άμεσων κυτταρικών θανάτων και των έμμεσων αγγειακών βλαβών⁷⁷.

Ωστόσο, σε αρκετές εργασίες υποστηρίζεται ότι το LQ μοντέλο παρέχει επαρκή εκτίμηση της σχέσης δόσης-απόκρισης σε υψηλές δόσεις και ότι τα παρατηρούμενα κλινικά αποτελέσματα είναι απολύτως συνεπή με τις προβλέψεις του μοντέλου^{24, 176, 200, 203}. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η εργασία των Garcia et al (2006)²⁰⁴, όπου αξιολογήθηκαν τα κλάσματα επιβίωσης μιας αποικίας κυττάρων που ακτινοβολήθηκε σε ένα εύρος δόσεων από 0 έως 16 Gy. Προκειμένου να εκτιμηθούν οι περιοχές δόσης όπου το μοντέλο LQ για εφάπαξ χορήγηση δόσης προσαρμόζει επαρκώς ή όχι τα αντίστοιχα δεδομένα, αρχικά, προσαρμόστηκαν τα δεδομένα στην περιοχή από 0 έως 4 Gy και στη συνέχεια από 0 σε προοδευτικά μεγαλύτερες δόσεις, αξιολογώντας κάθε φορά την προσαρμογή των δεδομένων στο μοντέλο. Τα εν λόγω αποτελέσματα παρουσιάζονται στην Εικόνα 3-6, όπου μπορεί να παρατηρηθεί ότι η ποιότητα της προσαρμογής των δεδομένων στο μοντέλο LQ δεν μειώνεται σημαντικά έως ότου συμπεριληφθούν δόσεις άνω των 15 Gy.



Εικόνα 3-6. Έλεγχος καλής προσαρμογής των μετρούμενων δεδομένων για την επιβίωση των κυττάρων στην καμπύλη του LQ μοντέλου συναρτήσει του εύρους δόσεων που χρησιμοποιήθηκε στην προσαρμογή. Η ποσότητα που παρουσιάζεται στο γράφημα είναι το χ^2 ανά βαθμό ελευθερίας, συνεπώς, οι μικρότερες τιμές αντιπροσωπεύουν καλύτερη προσαρμογή των δεδομένων στην καμπύλη²⁰⁴.

Επιπροσθέτως, στην εργασία των Brown et al (2014)¹⁷⁶ συμπεραίνεται με σιγουριά ότι η επιτυχία των εφαρμογών SRS και SBRT στον τοπικό έλεγχο της νόσου οφείλεται στο γεγονός ότι οι νέες τεχνολογίες στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής και ακτινοθεραπείας παρέχουν υψηλά διαμορφούμενες κατανομές δόσεων που επιτρέπουν στον κλινικό ιατρό τη συνταγογράφηση BED 100 Gy ή και παραπάνω. Το παραπάνω συμπέρασμα βασίζεται στις παρατηρήσεις ότι το TCP αυξάνει μονοτονικά με το BED και ότι η σχέση TCP συναρτήσε του BED είναι παρόμοια για τις εφαρμογές 3DCRT και SRS/SBRT μονής συνεδρίας ή hypofractionated σχήματος. Αυτές οι υψηλές τιμές BED είναι αδύνατον να επιτευχθούν με συμβατικές τεχνικές χορήγησης δόσης. Συνεπώς, οι υψηλότερες τιμές TCP για τις εφαρμογές SRS/SBRT μπορούν να εξηγηθούν από τις πολύ υψηλότερες χορηγούμενες δόσεις και είναι απολύτως συνεπείς με τις προβλέψεις του μοντέλου LQ.

3.4 Υπολογισμός BED

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο LQ, μπορεί να υπολογιστεί το BED για ένα συγκεκριμένο λόγο α/β , συνολική δόση D και δόση ανά συνεδρία d σύμφωνα με τη σχέση:

Εξίσωση 3-15

$$\text{BED}(D) = D \left[1 + \frac{\beta}{\alpha} q(t)d \right] = -\log(S)/\alpha$$

Ο χρονικός παράγοντας, q (Εξίσωση 3-7), σύμφωνα με το φορμαλισμό που προτείνεται στην εργασία των Millar et al (1993)⁴³ περιγράφεται από τη συνάρτηση $\Phi(\Xi, \mu)$ όπου το Ξ αντιπροσωπεύει το ακολουθούμενο σχήμα χορήγησης της δόσης, δηλαδή το πρωτόκολλο ακτινοβολήσης, και το μ είναι συνάρτηση του Ξ και του ρυθμού επιδιόρθωσης που συμβολίζεται ως μ . Ο φορμαλισμός σχεδιάστηκε με τέτοιο τρόπο ώστε οι επιδράσεις των επιδιορθώσεων να σχετίζονται άμεσα με το μοντέλο LQ. Η συνάρτηση $\Phi(\Xi, \mu)$ για ένα σχήμα θεραπείας αποτελούμενο από N συνεδρίες ($i=1,2,\dots,N$), σταθερό ρυθμό χορήγησης της δόσης ανά συνεδρία \dot{D}_i , t_i την χρονική στιγμή εκκίνησης της συνεδρίας i η οποία έχει χρονική διάρκεια δt_i , έχει τη μορφή:

Εξίσωση 3-16

$$\Phi(\Xi, \mu) = \frac{2}{\mu} \sum_{j=1}^N \left[d_j^2 \frac{\left(\delta t_j - \frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu \delta t_j}) \right)}{\delta t_j^2} - \frac{1}{\mu} \sum_{i=1}^{j-1} d_i d_j \frac{e^{-\mu(t_j - t_i)} (e^{\mu \delta t_i} - 1) (e^{-\mu \delta t_j} - 1)}{\delta t_i \delta t_j} \right] / \sum_{k=1}^N d_k^2$$

Όπου $d_i = \dot{D}_i \delta t_i$ και d_k είναι οι χορηγούμενες δόσεις ανά συνεδρία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο παράγοντας Ξ περιγράφει μια καθορισμένη αλληλουχία χορήγησης της δόσης και συνεπώς η συνάρτηση $\Phi(\Xi, \mu)$ εξαρτάται από τη σειρά με την οποία πραγματοποιείται κάθε ξεχωριστή συνεδρία.

Στην περίπτωση σχήματος θεραπείας με εφάπαξ χορήγηση της δόσης σε μια συνεδρία και συνεχούς ακτινοβολήσης σε χρονική περίοδο δt , η Εξίσωση 3-16 μετατρέπεται στη σχέση:

Εξίσωση 3-17

$$\Phi(\Xi, \mu) = \frac{2}{\mu \delta t} \left[1 - \frac{1}{\mu \delta t} (1 - e^{-\mu \delta t}) \right]$$

Αυτή η σχέση είναι παρόμοια με το φορμαλισμό του Thames¹⁸⁸ (Εξίσωση 3-9), για συνεχή ακτινοβολήση μιας συνεδρίας συμπεριλαμβάνοντας ατελείς επιδιορθώσεις.

Σε σχήματα παρατεταμένης χρονικά θεραπείας όπου πραγματοποιείται εφάπαξ χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας χρησιμοποιώντας πολλαπλά ισόκεντρα και λαμβάνοντας υπόψη δύο ρυθμούς επιδιόρθωσης υπο-θανατηφόρων βλαβών²⁰⁵, η Εξίσωση 3-15 παίρνει τη μορφή:

Εξίσωση 3-18

$$BED = D + \frac{1}{\alpha/\beta} \left[\frac{\Phi(\Xi, \mu_1) + c\Phi(\Xi, \mu_2)}{1 + c} \right] \sum_{i=1}^n d_i^2$$

Η παραπάνω σχέση προκύπτει από τον συνδυασμό των Εξίσωση 3-15 και Εξίσωση 3-12 αν αντικατασταθεί ο παράγοντας χρόνου q με τη συνάρτηση $\Phi(\Xi, \mu)$ και η συνεισφορά των ρυθμών επιδιόρθωσης γ με τον συντελεστή $\frac{1}{1+c}$. Οι ρυθμοί γρήγορης και αργής επιδιόρθωσης υπο-θανατηφόρων βλαβών εκφράζονται από τους παράγοντες μ_1 και μ_2 , αντίστοιχα. Η συνολική δόση D προκύπτει από το άθροισμα των διαφορετικών δόσεων που εναποτίθενται σε κάθε ογκοστοιχείο από κάθε ένα από τα διαφορετικά ισόκεντρα i . Οπότε d_i είναι η δόση που χορηγείται από το ισόκεντρο i .

Μια παραλλαγή του παραπάνω μοντέλου για παρατεταμένες χρονικά θεραπείες n ισοκέντρων ή υπο-συνεδριών με εφάπαξ χορήγηση δόσης, παρουσιάζεται στην εργασία των Jones et al (2018)²⁰⁶ όπου βασίζεται στον καθορισμό της μέσης τιμής BED, σύμφωνα με τη σχέση:

Εξίσωση 3-19

$$BED = x \cdot nd \left[1 + \left(\frac{nd}{k} - \frac{d}{k} \right) f(\mu_1 T) + \frac{d}{k} f(\mu_1 t) \right] + (1 - x) \cdot nd \left[1 + \left(\frac{nd}{k} - \frac{d}{k} \right) f(\mu_2 T) + \frac{d}{k} f(\mu_2 t) \right]$$

Όπου d και t είναι η δόση και ο απαιτούμενος χρόνος χορήγησής της σε κάθε ισόκεντρο, T είναι ο συνολικός χρόνος θεραπείας, k είναι ο λόγος α/β , το x έχει το ρόλο του γ (δες Εξίσωση 3-12) ως συντελεστής συνεισφοράς κάθε ρυθμού επιδιόρθωσης και η συνάρτηση $f(\mu T)$ συνοψίζει την επιδιόρθωση των υπο-θανατηφόρων βλαβών σύμφωνα με τη σχέση:

Εξίσωση 3-20

$$f(\mu T) = \frac{2}{\mu T} \left(1 - \frac{(1 - e^{-\mu T})}{\mu T} \right)$$

Στους παραπάνω φορμαλισμούς για τους υπολογισμούς BED στερεοτακτικών εφαρμογών λαμβάνονται υπόψη οι επιδιορθώσεις υπο-θανατηφόρων βλαβών που πραγματοποιούνται στα χρονικά διαστήματα μεταξύ των ακτινοβολήσεων κάθε ισοκέντρου και κατά τη διάρκεια της κάθε ακτινοβολήσης.

3.5 Παράγοντες που Σχετίζονται με τις Επιδράσεις του Ρυθμού Δόσης

Υπάρχει ένας αριθμός παραγόντων που επηρεάζει την εκτίμηση της επίδρασης του ρυθμού δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία πραγματοποιείται σύμφωνα με το φορμαλισμό που παρουσιάζεται στην Ενότητα 3.3. Η επίδραση του ρυθμού δόσης εξαρτάται εν μέρει από τις σχετικές αναλογίες διορθώσιμων και μη διορθώσιμων βλαβών, οι οποίες με τη σειρά τους καθορίζονται από το λόγο α/β και τη δόση ακτινοβολίας. Καθώς ο συντελεστής α σχετίζεται με τις μη διορθώσιμες βλάβες και ο β με τις διορθώσιμες, όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος α/β τόσο μικρότερη είναι η επίδραση του ρυθμού δόσης. Επίσης, καθώς ο αριθμός των διορθώσιμων βλαβών αυξάνεται με τον όρο βD^2 , η επίδραση του ρυθμού δόσης είναι αντίστοιχα μεγαλύτερη σε υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας³⁹.

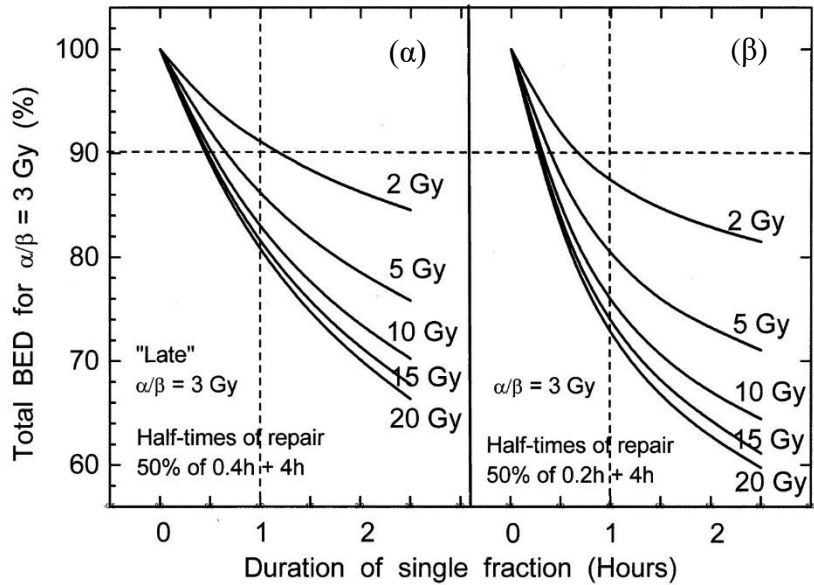
Ανάλογα με την ανατομική περιοχή που πραγματοποιείται η θεραπεία, υπάρχουν υγιείς ιστοί πρώιμης ή/και καθυστερημένης απόκρισης που ενδέχεται να απαιτούν κάποιο περιορισμό στη δόση που μπορεί να εναποτεθεί σε αυτούς. Αν και υπάρχουν εξαιρέσεις, σε γενικές γραμμές οι όγκοι και οι υγιείς ιστοί πρώιμης απόκρισης έχουν μεγαλύτερο λόγο α/β και συνεπώς είναι λιγότερο ευαίσθητοι στις επιδράσεις του ρυθμού δόσης σε σχέση με τους υγιείς ιστούς καθυστερημένης απόκρισης³⁹.

Επιπροσθέτως, υπάρχουν διαφορές όσον αφορά την κινητική των επιδιορθώσεων υπο-θανατηφόρων βλαβών, μεταξύ καρκινικών κυττάρων *in vitro* και των υγιών ιστών πρώιμης και καθυστερημένης απόκρισης *in vivo*. Για αρκετούς από τους υγιείς ιστούς καθυστερημένης απόκρισης, η κινητική των επιδιορθώσεων φαίνεται να περιλαμβάνει μια γρήγορη και μια αργή συνιστώσα. Με εξαίρεση το δέρμα, η κινητική των επιδιορθώσεων υπο-θανατηφόρων βλαβών για υγιείς ιστούς πρώιμης απόκρισης χαρακτηρίζεται από μια μονο-εκθετική καμπύλης διόρθωσης. Εάν στην κινητική των επιδιορθώσεων λαμβάνουν χώρα δύο συνιστώσες, οι εκτιμήσεις των

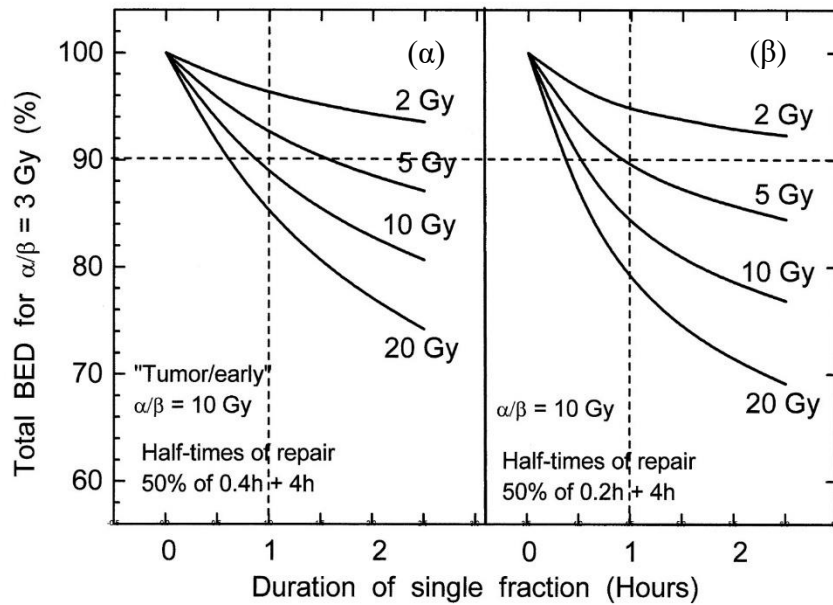
επιδράσεων του ρυθμού δόσης απαιτούν επίσης τον καθορισμό του σχετικού ποσοστού συνεισφοράς κάθε συνιστώσας στην υπό διόρθωση βλάβη³⁹.

Η κατανομή της δόσης ακτινοβολίας, αν και δε σχετίζεται άμεσα με διάφορες κλινικές καταστάσεις, συχνά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Αυτό συμβαίνει διότι κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας υπάρχουν διαφορές στα περιοριστικά επίπεδα δόσης των κρίσιμων υγιών οργάνων που σχετίζονται με την ανατομική περιοχή που βρίσκεται η νόσος και την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας που έχει επιλεγεί. Συνεπώς, η κατανομή της δόσης ακτινοβολίας μπορεί να επηρεάσει τις ενδεχόμενες επιδράσεις του ρυθμού δόσης³⁹.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα των επιδράσεων του ρυθμού δόσης σε ιστούς με διαφορετικούς λόγους α/β , διαφορετικούς ρυθμούς επιδιόρθωσης βλαβών της γρήγορης συνιστώσας και διαφορετικές χορηγούμενες δόσεις ανά συνεδρία, παρουσιάζεται στις Εικόνα 3-7 και Εικόνα 3-8. Τα αποτελέσματα της εργασίας των Fowler et al (2004)⁴², όπου πραγματοποιήθηκαν οι εν λόγω υπολογισμοί χρησιμοποιώντας το μοντέλο για τον υπολογισμό του BED που παρουσιάζεται στην Εξίσωση 3-15, λαμβάνοντας υπόψη δύο ρυθμούς επιδιορθώσεων (αργή και γρήγορη συνιστώσα) και εφαρμόζοντας το φορμαλισμό του Thames¹⁸⁸ (Εξίσωση 3-9) για τον χρονικό παράγοντα q , οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οποιοδήποτε σχήμα ακτινοθεραπείας που απαιτεί περισσότερο από 30 min χρονική διάρκεια ακτινοβολήσης μιας συνεδρίας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη του μέσω αναφορών στα αρχεία του ασθενούς την πιθανή μείωση της βιολογικής αποτελεσματικότητας συναρτήσει της χρονικής διάρκειας της συνεδρίας.



Εικόνα 3-7. Εκτιμώμενες απώλειες BED ($\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$) για διάφορες τιμές εφάπαξ χορηγούμενης δόσης από 2 έως 20 Gy συναρτήσει της χρονικής διάρκειας της συνεδρίας, με ίσης συνεισφοράς (50:50) χρόνους ημιζωής επιδιορθώσεων (α) 0.4 h + 4 h και (β) 0.2 h + 4 h⁴².



Εικόνα 3-8. Εκτιμώμενες απώλειες BED ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$) για διάφορες τιμές εφάπαξ χορηγούμενης δόσης από 2 έως 20 Gy συναρτήσει της χρονικής διάρκειας της συνεδρίας, με ίσης συνεισφοράς (50:50) χρόνους ημιζωής επιδιορθώσεων (α) 0.4 h + 4 h και (β) 0.2 h + 4 h. Παρατηρείται μικρή απώλεια στη βιολογική αποτελεσματικότητα της θεραπείας για δόσης ανά συνεδρία μέχρι 3 ή 4 Gy⁴².

ΜΕΡΟΣ Β: ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΔΙΑΚΑΣΙΩΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

4 Προσδιορισμός διορθωτικών παραγόντων για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων στη μονάδα ακτινοχειρουργικής Gamma Knife μέσω υπολογισμών Monte Carlo

4.1 Εισαγωγή

Οι αυξημένες αβεβαιότητες στη δοσιμετρία μικρών πεδίων φωτονίων έχουν αναφερθεί και αναλυθεί σε ένα μεγάλο εύρος επιστημονικών δημοσιεύσεων και συνοψίζονται στην αναφορά IPEM report 103³⁴. Αυτές οι αβεβαιότητες επηρεάζουν εξίσου την απόλυτη και τη σχετική δοσιμετρία, ενώ οφείλονται κυρίως στην έλλειψη πλευρικής ηλεκτρονικής ισορροπίας στη διεύθυνση διάδοσης της δέσμης, στη μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενών φωτονίων, στις διαταραχές στο φάσμα των ηλεκτρονίων από την παρουσία μη ισοδύναμων με το νερό υλικών και σε φαινόμενα που έχουν σχέση με τον όγκο του δοσιμέτρου. Ο ΙΑΕΑ, αρχικά, παρείχε ένα πλαίσιο διεθνούς προσέγγισης για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων στη δοσιμετρία και σε συνεργασία με AAPM πρότεινε ένα νέο φορμαλισμό για τη δοσιμετρία μικρών και μη-τυπικών πεδίων φωτονίων³⁵. Ο φορμαλισμός αυτός παρουσιάστηκε ως επέκταση των χρησιμοποιούμενων πρωτοκόλλων (π.χ. TRS-398¹¹³, TG-51¹¹⁴) εισάγοντας ένα διορθωτικό παράγοντα για απόλυτη δοσιμετρία, εξειδικευμένο για κάθε σύστημα ακτινοβολήσης όπου δεν μπορεί να καθοριστεί το συμβατικό πεδίο αναφοράς. Στη συνέχεια, οι διορθωτικοί παράγοντες που υπολογίστηκαν σύμφωνα με το φορμαλισμό αυτό, καθώς και λεπτομερή πρωτόκολλα απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας εντάχτηκαν στο νέο διεθνές πρωτόκολλο για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων της ΙΑΕΑ, TRS-483³⁶.

Για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας και συγκεκριμένα για μετρήσεις των OFs, εισήχθη ένας αντίστοιχος διορθωτικός παράγοντας για τη διόρθωση των λόγων των ενδείξεων του εκάστοτε ανιχνευτή. Οι λόγοι αυτοί, αν και χρησιμοποιούνται ευρέως για την εκτίμηση των OFs σε ευρεία πεδία ακτινοβολίας, μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένα αποτελέσματα σε μικρά πεδία ακτινοβολίας. Από τη στιγμή που παρουσιάστηκε ο φορμαλισμός (δες Ενότητα 2.5) που αναφέρει τους παραπάνω διορθωτικούς παράγοντες και πριν τη δημοσίευση του νέου πρωτοκόλλου TRS-483, αρκετές ερευνητικές ομάδες χρησιμοποίησαν τεχνικές MC ή/και πειραματικές (ή ημι-εμπειρικές) τεχνικές για να καθορίσουν τους διορθωτικούς παράγοντες για τα κλινικά διαθέσιμα συστήματα ακτινοβολήσης, τους ανιχνευτές και τα μεγέθη μικρών πεδίων ακτινοβολίας^{153, 207–224}.

Το σύστημα GK, όπως αναλύεται στην Ενότητα 1.2.1, είναι ένα σύστημα ακτινοχειρουργικής για τη θεραπεία ενδοκρανιακών όγκων και βλαβών, τα βασικά χαρακτηριστικά του οποίου επαναλαμβάνονται στη συνέχεια για λόγους διευκόλυνσης του αναγνώστη. Εν τάχει, στα δύο τελευταία μοντέλα GK, το ICON και Perfexion, το σύστημα χορήγησης θεραπείας έχει επανασχεδιαστεί εξολοκλήρου. Σε σχέση με τα προηγούμενα μοντέλα, όπου και οι 201 πηγές ^{60}Co ήταν τοποθετημένες σε μια κοίλη ημισφαιρική επιφάνεια έχοντας μια σταθερή απόσταση από το σημείο εστίασης της ακτινοβολίας ίση με 400 mm^{225} , στα ICON και PFX οι συνολικά 192 πηγές ^{60}Co είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες πάνω σε 8 τομείς σε κυλινδρική διαμόρφωση αποτελούμενη από 5 δακτυλίους όπου οι αποστάσεις πηγής-εστίασης κυμαίνονται από 374 έως και $433\text{ mm}^{29,57}$. Κάθε τομέας έχει τη δυνατότητα να κινηθεί ανεξάρτητα κατά μήκος μια κωνικής επιφάνειας για να διευκολυνθεί η ευθυγράμμιση των πηγών με οποιοδήποτε από τα τρία διαθέσιμα κανάλια κατευθυντήρων για τη διαμόρφωση της δέσμης, με ονομαστικές διαμέτρους διαμορφούμενων πεδίων τα 4 , 8 και 16 mm . Οι μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας πραγματοποιούνται στο μεγαλύτερο διαθέσιμο πεδίο με διάμετρο 16 mm , ενώ τα δεδομένα σχετικής δοσιμετρίας, συμπεριλαμβανομένων και των OF και προφίλ δόσεων μικρών πεδίων, είναι προ-εγκατεστημένα στο ΣΣΘ (GammaPlan) και απαιτείται μόνο η επαλήθευσή τους από τον χρήστη. Τόσο οι μετρήσεις απόλυτης όσο και σχετικής δοσιμετρίας πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας τα σφαιρικά ομοιώματα διαμέτρου 160 mm που παρέχει ο κατασκευαστής, Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS)²²⁶ και Leksell® GK Solid Water (SW)²²⁷, τα οποία είναι πλαστικά ομοιώματα διαφορετικής σύστασης και φυσικής πυκνότητας.

Τα πεδία ακτινοβολίας του GK εμπίπτουν στην κατηγορία των πεδίων που θεωρούνται μικρά^{33,126}, αποτελώντας μια μεγάλη πρόκληση στους φυσικούς ιατρικής όσον αφορά την πρόβλεψη των δοσιμετρικών τους ιδιοτήτων^{57, 228-230}. Στην εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹ δημοσιεύονται οι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας στα πεδία του GK-PFX. Στην εν λόγω εργασία, οι συγγραφείς έδειξαν μέσω προσομοιώσεων MC ότι ανάμεσα από πέντε ανιχνευτές που μελετήθηκαν, οι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις OF, $k_{\text{O}_{\text{clin}}^{\text{clin}}, \text{O}_{\text{msr}}^{\text{msr}}}$, για τον ανιχνευτή PTW 31018 LIC (PTW, Freiburg, Germany) με το ομοίωμα SW είναι ίσοι με $1 \pm 0.4\%$. Υπό αυτό το πρίσμα, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τον LIC για να μετρήσουν τους OF αναφοράς και εν συνεχεία να προσδιορίσουν πειραματικά τους διορθωτικούς παράγοντες για

μετρήσεις OF για ένα σύνολο θαλάμων ιονισμού, δοσιμετρικών δίοδων και ανιχνευτών διαμαντιού.

Στη συγκεκριμένη Ενότητα, υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC οι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας σε ένα εκτεταμένο εύρος ανιχνευτών και δοσιμέτρων σε σύγκριση με την εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹, χρησιμοποιώντας το αναλυτικό MC μοντέλο του GK-PFX που αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε από τους Pappas et al (2016)⁶⁰. Το συγκεκριμένο μοντέλο καθώς και η μεθοδολογία αξιολόγησης περιγράφεται στην Ενότητα 1.2.1.3. Επιπροσθέτως, μελετήθηκε και αξιολογήθηκε ο αντίκτυπος των πλαστικών υλικών των ομοιωμάτων, όπως το ABS και SW που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη του GK, στους διορθωτικούς παράγοντες τόσο για μετρήσεις απόλυτης όσο και σχετικής δοσιμετρίας μέσω αντίστοιχων προσομοιώσεων MC. Οι διορθωτικοί παράγοντες που υπολογίστηκαν σε αυτή την Ενότητα επικυρώθηκαν πειραματικά από αντίστοιχους διορθωτικούς παράγοντες που προσδιορίστηκαν και παρουσιάζονται στην επόμενη Ενότητα (Κεφάλαιο 5). Τέλος, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις MC για την αξιολόγηση και επίλυση των αβεβαιοτήτων στην πειραματική δοσιμετρία μικρών πεδίων που οφείλονται στην παρουσία μικρών διάκενων αέρα μεταξύ του ανιχνευτή και του προσαρμογέα του ανιχνευτή στο ομοίωμα^{148, 209, 232}.

4.2 Υλικά και Μέθοδοι

4.2.1 Διορθωτικοί Παράγοντες Δοσιμετρίας Μικρών Πεδίων

Στο σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX οι μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας πραγματοποιούνται στο μεγαλύτερο διαθέσιμο πεδίο με διάμετρο 16 mm το οποίο σύμφωνα με το φορμαλισμό των Alfonso et al (2008)³⁵ αποτελεί το msr πεδίο. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται στα διαθέσιμα πλαστικά ομοιώματα²²⁷, ABS και SW, χρησιμοποιώντας κατάλληλους προσαρμογείς για την τοποθέτηση του σημείου αναφοράς ενός θαλάμου ιονισμού στο κέντρο του χρησιμοποιούμενου ομοιώματος που με τη σειρά του βρίσκεται στο σημείο εστίασης της ακτινοβολίας (Radiological Focus Point – RFP) του GK-PFX. Το RFP είναι το σημείο που τέμνονται οι κεντρικοί άξονες από όλες τις πηγές ⁶⁰Co. Εφαρμόζοντας τον φορμαλισμό που προτάθηκε στην εργασία των Alfonso et al (2008)³⁵ και υιοθετήθηκε στο πρωτόκολλο TRS-483³⁶,

ο υπολογισμός της απορροφούμενης δόσης στο νερό, $D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ στο σημείο αναφοράς του f_{msr} , απαιτεί τον πολλαπλασιασμό της μετρούμενης δόσης με τον διορθωτικό παράγοντα $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$. Ο διορθωτικός αυτός παράγοντας λαμβάνει υπόψη του διαφορές στην απόκριση του ανιχνευτή μεταξύ του πεδίου βαθμονόμησης f_{ref} ($100 \times 100 \text{ mm}^2$) με ποιότητα δέσμης Q_0 και του πεδίου f_{msr} με ποιότητα δέσμης Q_{msr} . Ορίζεται ως:

Εξίσωση 4-1

$$k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}} = \frac{D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}} / D_{det,Q_{msr}}^{f_{msr}}}{D_{w,Q_0}^{f_{ref}} / D_{det,Q_0}^{f_{ref}}}$$

Όπου $D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ και $D_{w,Q_0}^{f_{ref}}$ είναι οι δόσεις στο νερό μέσα σε νερό στο f_{msr} πεδίο με ποιότητα δέσμης Q_{msr} και στο πεδίο αναφοράς f_{ref} με ποιότητα δέσμης Q_0 , αντίστοιχα. $D_{det,Q_0}^{f_{ref}}$ είναι η δόση στον ενεργό όγκο του ανιχνευτή στο νερό, ενώ $D_{det,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η δόση στον ανιχνευτή στο πλαστικό ομοίωμα (ABS ή SW). Εκτός από τον ανιχνευτή, την ποιότητα δέσμης και το σύστημα ακτινοβολήσης, ο διορθωτικός παράγοντας $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$ εξαρτάται από το ομοίωμα που χρησιμοποιείται για τις μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας. Για την ποσοτικοποίηση της εξάρτησης που οφείλεται στο υλικό του ομοιώματος (ABS ή SW) και τις διαφορετικές ακτινολογικές ιδιότητες που έχουν, υπολογίστηκε ο διορθωτικός παράγοντας ομοιώματος $P(f_{msr})$, ο οποίος ορίζεται ως το κλάσμα της απορροφούμενης δόσης σε ένα μικρό όγκο νερού στο κέντρο ενός ομοιώματος από νερό προς το ίδιο ομοίωμα (ίδια διάμετρο) από πλαστικό στο ίδιο πεδίο f_{msr} .

Η απορροφούμενη δόση στο νερό $D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}}$ στο RFP για ένα κλινικό πεδίο, f_{clin} με ποιότητα δέσμης Q_{clin} , σχετίζεται με τη δόση στο πεδίο αναφοράς του συστήματος f_{msr} μέσω του OF, $\Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, ο οποίος ορίζεται μέσω της σχέσης:

Εξίσωση 4-2

$$\Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}} = \frac{D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}}}{D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}}$$

Ο OF δεν μπορεί να μετρηθεί διαιρώντας απευθείας τις ενδείξεις του ανιχνευτή ανά μονάδα χρόνου ($M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$) όταν ακτινοβολείται στα πεδία f_{clin} και f_{msr} . Για αυτό το λόγο στο φορμαλισμό του Alfonso et al (2008)³⁵ ορίζεται ο διορθωτικός παράγοντας $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ όπου λαμβάνει υπόψη του διαφορές στην απόκριση του ανιχνευτή στα πεδία αυτά και δίνεται από την παρακάτω σχέση:

Εξίσωση 4-3

$$k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}} = \frac{D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}}/M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}}$$

Στο σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX τα κλινικά πεδία f_{clin} είναι εκείνα με ονομαστικές διαμέτρους 4 και 8 mm. Εκτός από τον ανιχνευτή, το μέγεθος πεδίου, την ποιότητα δέσμης και το σύστημα ακτινοβολήσης, οι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις OF, $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, εξαρτώνται από το υλικό του χρησιμοποιούμενου ομοιώματος. Οπότε, πραγματοποιώντας προσομοιώσεις MC ο διορθωτικός παράγοντας $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ υπολογίστηκε σύμφωνα με τη σχέση:

Εξίσωση 4-4

$$k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}} = \frac{D_{det,Q_{msr}}^{f_{msr}}}{D_{det,Q_{clin}}^{f_{clin}}} \cdot \Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$$

Όπου οι απορροφούμενες δόσεις στον ενεργό όγκο του ανιχνευτή ανά αρχικό φωτόνιο, $D_{det,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ και $D_{det,Q_{clin}}^{f_{clin}}$, στο υλικό του πλαστικού ομοιώματος για τα πεδία f_{msr} και f_{clin} , αντίστοιχα, θεωρήθηκαν ότι είναι ανάλογες στις αντίστοιχες ενδείξεις του ανιχνευτή.

Στην περίπτωση που δεν είναι εφικτές οι μετρήσεις του $\Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ σε ομοίωμα νερού αλλά σε ένα υλικό ομοιώματος m, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του GK, πρέπει να καθοριστεί ένας διορθωτικός παράγοντας ομοιώματος, $P(f_{clin})$, που λαμβάνει υπόψη του τις διαφορές στην απορροφούμενη δόση στο νερό μέσα στο υλικό ομοιώματος m, $(D_w)_m$, και σε νερό, $(D_w)_w$. Ο συγκεκριμένος παράγοντας εμπεριέχεται μέσα στον διορθωτικό παράγοντα $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, αλλά μπορεί να υπολογιστεί και ξεχωριστά. Συγκεκριμένα, ορίζεται ως ο λόγος των λόγων της

απορροφούμενης δόσης σε ένα μικρό όγκο νερού που βρίσκεται στο κέντρο ενός ομοιώματος νερού προς την απορροφούμενη δόση σε ένα μικρό όγκο νερού σε ένα πλαστικό ομοίωμα που ακτινοβολούνται στο κλινικό πεδίο προς τον ίδιο λόγο δόσεων σε ομοιώματα που ακτινοβολούνται στο msr πεδίο. Οι τέσσερις αυτές ποσότητες μπορούν να υπολογιστούν μέσω προσομοιώσεων MC.

4.2.2 Ανιχνευτές που Μελετήθηκαν

Οι διορθωτικοί παράγοντες κατάλληλοι για τα μικρά πεδία του GK υπολογίστηκαν για σημειακά δοσίμετρα TLD microcubes, για δοσίμετρα αλανίνης (alanine pellets), έξι δοσίμετρα στερεάς κατάστασης πραγματικού χρόνου και δεκατρείς θαλάμους ιονισμού (Πίνακας 4-1). Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή περιλάμβανε μία θωρακισμένη δοσιμετρική δίοδο (PTW 60016) και τέσσερις μη θωρακισμένες διόδους (PTW 60017, PTW 60018, IBA Razor και IBA SFD). Επίσης, μελετήθηκε ο ανιχνευτής συνθετικού διαμαντιού PTW 60019 synthetic microDiamond που έχει αποδειχθεί ότι έχει τις κατάλληλες δοσιμετρικές ιδιότητες για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων²³³. Σχετικά με τους θαλάμους ιονισμού, μελετήθηκε ένα εκτεταμένο εύρος θαλάμων με αέρα ως ενεργό υλικό που περιλαμβάνει: (α) τους PTW 31014, 31015, 31016 και 31010 με ηλεκτρόδιο αλουμινίου και ενεργούς όγκους που κυμαίνονται από 0.015 έως 0.125 cm³, (β) τους IBA Razor, Razor nano, CC01, CC04 και CC13 με κεντρικά ηλεκτρόδια από γραφίτη, ασάλι, C552 και ενεργούς όγκους που κυμαίνονται από 0.003 έως 0.13 cm³, και (γ) τους Exradin A16, A26, A14SL και A1SL με C552 και ασάλι στο κεντρικό ηλεκτρόδιο και ενεργούς όγκους που κυμαίνονται από 0.007 έως 0.053 cm³.

Πίνακας 4-1. Χαρακτηριστικά και ιδιότητες των ανιχνευτών που μελετήθηκαν.

Τύπος Ανιχνευτή	Διαστάσεις Ενεργού Όγκου (σε mm εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά)		Ενεργό Υλικό ^α ή Τοίχωμα – Ηλεκτρόδιο ^β	Πυκνότητα (g cm ⁻³)	Τύπος Υπολογισμού ^γ
	TLD microcubes	1 × 1 × 1 mm ³	LiF:Mg,Ti	2.635	MO,MR

Alanine pellets	Ύψος 2.5, Ø5.0	Alanine	1.424	MO,MR
PTW 60016	Πάχος 0.03, Ø1.2	Silicone	2.33	MO
PTW 60017	Πάχος 0.03, Ø1.2	Silicone	2.33	MO
PTW 60018	Πάχος 0.25, Ø1.2	Silicone	2.33	MO
PTW 60019	Πάχος 0.001, Ø2.2	Diamond	3.53	MO
IBA SFD	Πάχος 0.06, Ø0.6	Silicone	2.33	MO
IBA Razor	Πάχος 0.02, Ø0.6	Silicone	2.33	MO
PTW 31010	Μήκος 6.5, Ø5.5 Όγκος 0.125 cm ³	PMMA/Graphite - Aluminium	1.19/0.82 - 2.6989	MR
PTW 31014	Μήκος 5.0, Ø2.0 Όγκος 0.015 cm ³	PMMA/Graphite - Aluminium	1.19/1.85 - 2.6989	MO
PTW 31015	Μήκος 5.0, Ø2.9 Όγκος 0.03 cm ³	PMMA/Graphite - Aluminium	1.19/1.85 - 2.6989	MO
PTW 31016	Μήκος 2.9, Ø2.9 Όγκος 0.016 cm ³	PMMA/Graphite - Aluminium	1.19/1.85 - 2.6989	MR,MO
IBA Razor nano chamber (CC003-S)	Μήκος 1.3, Ø2.0 Όγκος 0.003 cm ³	C552 - Graphite	1.76 - 1.81	MO
IBA CC01	Μήκος 3.6, Ø2.0 Όγκος 0.01 cm ³	C552 - Steel	1.76 - 8.15	MO,MR
IBA Razor chamber (CC01-G)	Μήκος 3.6, Ø2.0 Όγκος 0.01 cm ³	C552 - Graphite	1.76 - 1.81	MR,MO
IBA CC04	Μήκος 3.6, Ø4.0 Όγκος 0.04 cm ³	C552 - C552	1.76	MR,MO
IBA CC13	Μήκος 5.8, Ø6.0 Όγκος 0.13 cm ³	C552 - C552	1.76	MR

Exradin A26	Μήκος 2.9, Ø3.3 Όγκος 0.015 cm ³	C552 - C552	1.76	MO
Exradin A16	Μήκος 2.3, Ø2.4 Όγκος 0.007 cm ³	C552 - Silver plated, copper covered steel	1.76 -10.5/ 8.96/7.85	MR,MO
Exradin A14SL	Μήκος 2.5, Ø4.0 Όγκος 0.015 cm ³	C552 - Silver plated, copper covered steel	1.76 -10.5/ 8.96/7.85	MR,MO
Exradin A1SL	Μήκος 5.7, Ø4.0 Όγκος 0.053 cm ³	C552 - C552	1.76	MR

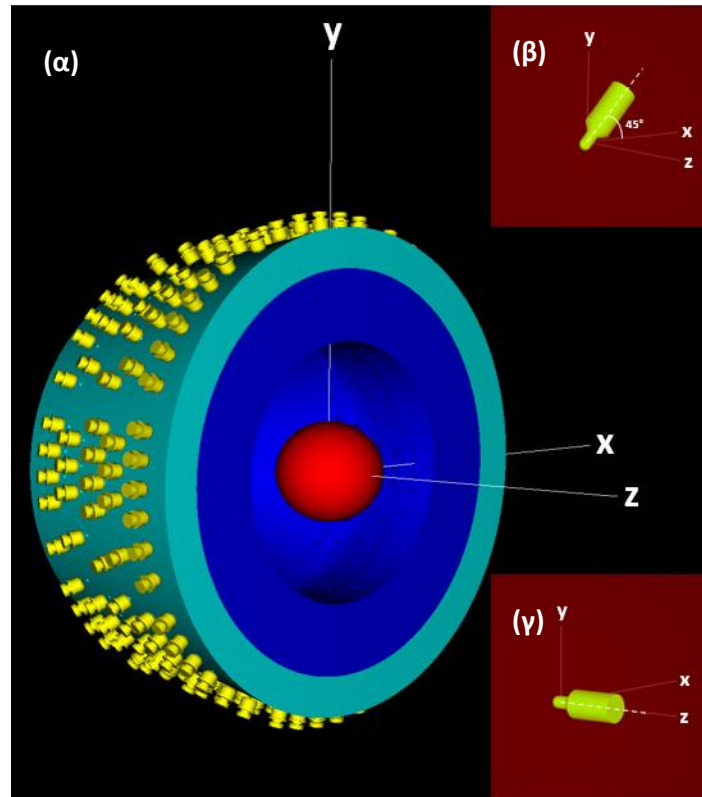
^a Αναφέρεται σε ανιχνευτές passive και στερεάς κατάστασης

^b Αναφέρεται σε θαλάμους ιονισμού

^γ Τύπος υπολογισμού για κάθε ανιχνευτή. MR: Διορθωτικοί παράγοντες με υπολογισμό MC για απόλυτη δοσιμετρία, MO: Διορθωτικοί παράγοντες με υπολογισμό MC για σχετική δοσιμετρία

4.2.3 Προσομοιώσεις Monte Carlo

Οι προσομοιώσεις MC πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το αναλυτικό μοντέλο του GK-PFX που αναπτύχθηκε από τους Pappas et al (2016)⁶⁰ και αναλύεται στην Ενότητα 1.2.1.3. Το MC μοντέλο αναπτύχθηκε με βάση τις γεωμετρικές και κατασκευαστικές λεπτομέρειες που παρέχει ο κατασκευαστής του συστήματος GK, χρησιμοποιώντας το πακέτο γεωμετρίας με βάση τη C⁺⁺ του MC συστήματος EGSnrc V4 2.4.0^{62, 63}. Αναλυτικότερα, η ακριβής θέση και προσανατολισμός όλων των 192 πηγών ⁶⁰Co ληφθήκαν υπόψη και περιεγράφηκαν σε ένα αρχείο εισόδου (input file) EGSnrc ανά μέγεθος κατευθυντήρα πεδίου (Εικόνα 4-1). Φωτόνια με ενέργειες 1.1732 MeV και 1.3325 MeV δημιουργήθηκαν ομοιογενώς εντός της πηγής με την ίδια πιθανότητα εκπομπής. Η κατανομή των κατευθύνσεων εκπομπής των φωτονίων θεωρήθηκε ισοτροπική καθώς η προτίμηση μιας κατεύθυνσης, που ενδεχομένως θα αποφέρει μείωση του συνολικού χρόνου προσομοίωσης έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει σημαντικά τους υπολογισμούς OF⁶⁰.



Εικόνα 4-1. (α) Γραφική απεικόνιση της γεωμετρίας του αναλυτικού μοντέλου MC προσομοίωσης του GK-PFX. Κάθε ανιχνευτής προσομοιάστηκε μέσα στο πλαστικό σφαιρικό ομοίωμα (κόκκινο) με τον κεντρικό του άξονα ευθυγραμμισμένο (β) στο x-y επίπεδο με κλίση 45° σε σχέση με τον άξονα x του στερεοτακτικού χώρου Leskell για το ομοίωμα ABS και (γ) στον άξονα z για το ομοίωμα SW.

Για τον υπολογισμό των $D_{det,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ και $D_{det,Q_{clin}}^{f_{clin}}$ στα πλαστικά ομοιώματα από ABS και SW, πραγματοποιήθηκαν διαφορετικοί υπολογισμοί με την παραδοχή ότι έχουμε ομοιογενείς σφαίρες με διάμετρο 160 mm, με το κέντρο τους στο RFP και πυκνότητες $\rho_{sw} = 1.043 \text{ g cm}^{-3}$ ²²⁷ και $\rho_{ABS} = 1.05 \text{ g cm}^{-3}$ ²³⁴. Ο προσαρμογέας για τη στήριξη του SW ομοιώματος δεν περιλαμβανόταν στις προσομοιώσεις καθώς δεν επηρεάζει τις δέσμες ακτινοβολίας, ωστόσο, ο αντίστοιχος προσαρμογέας του ABS ομοιώματος περιλαμβανόταν καθώς έχει αναφερθεί ότι προκαλεί εξασθένηση στις δέσμες που προέρχονται από πηγές δύο τμημάτων του πεδίου με διάμετρο 16 mm, επηρεάζοντας τα δοσιμετρικά αποτελέσματα²³⁵. Επομένως, το MC μοντέλο του προσαρμογέα του ABS ομοιώματος βασίστηκε σε αναλυτικά σχεδιαγράμματα του κατασκευαστή (Elekta). Για τις προσομοιώσεις με το ομοίωμα SW, κάθε ανιχνευτής τοποθετήθηκε στον κεντρικό z άξονα (προσανατολισμός superior-inferior) του στερεοτακτικού χώρου Leksell με το σημείο αναφοράς του στο RFP (Εικόνα 4-1). Για το ομοίωμα ABS, οι ανιχνευτές τοποθετήθηκαν έτσι ώστε ο κεντρικός τους άξονας να βρίσκεται στο x-y επίπεδο με κλίση 45° με τον x άξονα

(προσανατολισμός right-left) (Εικόνα 4-1), όπου αυτή η διάταξη είναι η πιο συνηθισμένη για μετρήσεις δοσιμετρίας στο GK²²⁶. Για τον υπολογισμό των $D_{w,Q_{msr}}^{fmsr}$ και $D_{w,Q_{clin}}^{felin}$ (Εξίσωση 4-1 και Εξίσωση 4-2), οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν σε σφαιρικό ομοίωμα νερού ίδιου μεγέθους με τα πλαστικά. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε η μέση δόση που εναποτέθηκε σε σφαιρικούς όγκους νερού με ακτίνα 0.25, 0.5 και 1 mm για τα πεδία με διάμετρο 4, 8 και 16 mm, αντίστοιχα. Οι όγκοι που επιλέχτηκαν ήταν επαρκώς μικροί ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης που οφείλονται στον όγκο της περιοχής καταγραφής της δόσης σε σύγκριση με το πεδίο ακτινοβολίας⁶⁰, αλλά και διαφορετικοί για κάθε κατευθυντήρα ώστε να αυξηθεί η αποδοτικότητα των προσομοιώσεων²³⁶. Σε αντίθεση με την εργασία των Pappas et al (2016), δεν πραγματοποιήθηκε η μεθοδολογία της προεκβολής σε μηδενικό όγκο (zero volume extrapolation).

Διορθωτικοί παράγοντες για τα μικρά πεδία του GK υπολογίστηκαν για ένα εκτεταμένο εύρος ανιχνευτών, συμπεριλαμβανομένων θαλάμων ιονισμού και ανιχνευτές στερεάς κατάστασης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-1. Όλοι οι ανιχνευτές προσομοιώθηκαν με βάση τα αναλυτικά σχέδια των κατασκευαστών και χρησιμοποιώντας το πακέτο γεωμετρίας C⁺⁺ του συστήματος MC EGSnrc. Όλα τα υλικά του μοντέλου GK, των ανιχνευτών και των ομοιωμάτων προσομοιώθηκαν χρησιμοποιώντας τον κώδικα PEGS4, μέρος του συστήματος EGSnrcMP^{63, 237}, λαμβάνοντας υπόψη φαινόμενα που οφείλονται στη φυσική πυκνότητα (density effects) μέσω αντίστοιχων παραμέτρων που λήφθηκαν από τη βάση δεδομένων του NIST²³⁸. Συγκεκριμένα, για την εποξική ρητίνη (epoxy resin) που υπάρχει σε όλες τις δοσιμετρικές διόδους που μελετήθηκαν, θεωρήθηκε μια φυσική πυκνότητα ίση με 1.4 g cm^{-3} ²²². Επιπλέον, για τις προσομοιώσεις MC χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη XCOM σχετικά με τις ενεργές διατομές φωτονίων²³⁹.

Ο κώδικας egs_chamber²⁴⁰ χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις προσομοιώσεις MC που πραγματοποιήθηκαν. Η παράμετρος ECUT που σχετίζεται με το ενεργειακό όριο αποκοπής των ηλεκτρονίων τέθηκε ίση με 521 keV μέσα σε μια σφαίρα ακτίνας 35 mm με κέντρο στο RFP εντός του ομοιώματος. Με σκοπό την αύξηση της αποδοτικότητας των προσομοιώσεων, η παράμετρος ECUT εκτός της σφαίρας αυτής τέθηκε ίση με 811 keV, χωρίς να επηρεάζονται δοσιμετρικά τα αποτελέσματα⁶⁰. Η παράμετρος PCUT, η οποία σχετίζεται με το ενεργειακό όριο αποκοπής των φωτονίων, ήταν ίση με 1 keV. Οι προκαθορισμένες τιμές του EGSnrc χρησιμοποιήθηκαν για τις υπόλοιπες παραμέτρους μετάδοσης και τις επιλογές ενεργών διατομών. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν ο αλγόριθμος μετάδοσης ηλεκτρονίων (electron transport algorithm)

PRESTA-II, ο αλγόριθμος διασταύρωσης ορίων (boundary cross algorithm) EXACT, ενώ η παράμετρος ESTEPE που σχετίζεται με την παρακολούθηση της πορείας των ηλεκτρονίων τέθηκε ίση με 0.25. Επιπροσθέτως, εφαρμόστηκαν τεχνικές μείωσης της στατιστικής διακύμανσης των προσομοιώσεων MC προκειμένου να αυξηθεί η αποδοτικότητα και συνεπώς να μειωθούν οι χρόνοι προσομοίωσης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές ενδιάμεσης αποθήκευσης του χώρου φάσης, δηλαδή της ενέργειας, της θέσης και της κατεύθυνσης των σωματιδίων της προσομοίωσης (Intermediate Phase Space Scoring – IPSS) και ενίσχυσης των ενεργών διατομών των φωτονίων (Photon Cross Section Enhancement – XCSE). Αναλυτικότερα, η τεχνική IPSS εφαρμόστηκε σε κάθε προσομοίωση που πραγματοποιήθηκε, για την προσωρινή αποθήκευση του χώρου φάσης όλων των σωματιδίων που εισέρχονταν στην επιφάνεια μια σφαίρας ακτίνας 25 mm με κέντρο το RFP. Η καταγραφή της εναποτιθέμενης δόσης στον ενεργό όγκο κάθε ανιχνευτή καθώς και στο μικρό όγκο νερού, πραγματοποιήθηκε και στις δύο περιπτώσεις στην ίδια προσομοίωση ανά μέγεθος κατευθυντήρα και χρησιμοποιώντας τον ίδιο χώρο φάσης σωματιδίων προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων δόσεων που υπολογίστηκαν. Επιπλέον, εφαρμόστηκε ο παράγοντας ενίσχυσης XCSE ίσος με 512 σε όλες τις γεωμετρικές περιοχές που βρίσκονται εντός σφαίρας με ακτίνα 17.5 mm με κέντρο το RFP. Ο όγκος αυτός είναι αρκετά μεγάλος ώστε να καλύπτει όλες τις περιοχές που καταγράφεται η δόση καθώς και μια επιπλέον γεωμετρική περιοχή πάχους τουλάχιστον 10 mm που να περιβάλλει την πιο απομακρυσμένη από το RFP περιοχή καταγραφής της εναποτιθέμενης δόσης²⁴⁰.

Για τον υπολογισμό των παραγόντων διόρθωσης για απόλυτη δοσιμετρία, πραγματοποιήθηκαν επιπλέον προσομοιώσεις MC για τον υπολογισμό των D_{w,Q_0}^{ref} και D_{det,Q_0}^{ref} όπως ορίζονται στην Εξίσωση 4-1. Συγκεκριμένα, οι ανιχνευτές που μελετήθηκαν (Πίνακας 4-1) τοποθετήθηκαν σε βάθος 50 mm μέσα σε ένα κυβικό ομοίωμα νερού διαστάσεων $300 \times 300 \times 300 \text{ mm}^3$ και ακτινοβολήθηκαν με ένα πεδίο αναφοράς $100 \times 100 \text{ mm}^2$ από πηγή ^{60}Co με απόσταση πηγής-ανιχνευτή (SDD) 100 cm^{113} . Για την πηγή αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το φάσμα εκπομπής της πηγής ^{60}Co του Mora et al (1999)²⁴¹, ενώ η πηγή προσομοιάστηκε ως σημειακή. Η δόση D_{w,Q_0}^{ref} υπολογίστηκε σε ένα σφαιρικό όγκο διαμέτρου 1 mm στο νερό. Η παράμετρος προσομοίωσης PCUT τέθηκε ίση με 1 keV σε ολόκληρη τη γεωμετρία, ενώ η παράμετρος ECUT τέθηκε ίση με 521 keV εντός μιας σφαίρας με ακτίνα 40 mm με κέντρο στο βάθος των 50 mm εντός του ομοιώματος νερού και 811 keV για την υπόλοιπη γεωμετρία. Επιπλέον, οι τεχνικές μείωσης της

διακύμανσης IPSS και XCSE χρησιμοποιήθηκαν στην επιφάνεια μιας σφαίρας με ακτίνα 40 mm και εντός μιας σφαίρας με ακτίνα 25 mm, αντίστοιχα, αμφότερες με κέντρο στο βάθος των 50 mm εντός του ομοιώματος νερού. Επιπλέον, ο παράγοντας ενίσχυσης XCSE τέθηκε ίσος με 512, όπως και στις προηγούμενες προσομοιώσεις.

Όλες οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν από έναν υπερ-υπολογιστή που αποτελείται από 426 υπολογιστικούς κόμβους με δέκα Ivy Bridge Intel® Xeon® E5 v2 επεξεργαστές ανά κόμβο, προσφέροντας ένα σύνολο από 8520 CPU πυρήνες (computational threads) χρονοσιμένους στα 2.8 GHz.

Ο αριθμός των αρχικών ιστοριών σωματιδίων (initial particle histories) ανά προσομοίωση κυμαινόταν με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτευχθούν στατιστικές αβεβαιότητες (Type A) των αποτελεσμάτων μέχρι 0.33% για τον προσδιορισμό των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ και $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, των θαλάμων ιονισμού και passive δοσιμέτρων. Οι αντίστοιχες αβεβαιότητες για τον ανιχνευτή microdiamond και τις δοσιμετρικές διόδους ήταν μέχρι 0.42% εκτός από τις διόδους IBA Razor και SFD όπου οι αβεβαιότητες έφτασαν μέχρι και 0.69%. Οι συστηματικές, μη-στατιστικές, αβεβαιότητες (Type B) των προσομοιώσεων MC εκτιμήθηκαν μέσω σχετικών δημοσιευμένων δεδομένων από τη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, υιοθετήθηκε μια συστηματική αβεβαιότητα ίση με 0.4% για τους υπολογισμούς $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ που σχετίζεται με τα μοντέλα MC των ανιχνευτών και των χρησιμοποιούμενων ενεργών διατομών²⁴². Ενώ, για τους υπολογισμούς $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ εκτιμήθηκαν αβεβαιότητες ίσες με 0.4% σχετικά με τις ενεργές διατομές²⁴³ και 0.48% σχετικά με τις πιθανές παρεκκλίσεις στη γεωμετρία, όπως ο ενεργός όγκος του ανιχνευτή, το πάχος και η πυκνότητα του τοιχώματος²⁴⁴.

Λόγω της πεπερασμένης μηχανικής ακρίβειας που επιτυγχάνεται στην κατασκευή των προσαρμογέων των ανιχνευτών εντός των ομοιωμάτων, είναι αναπόφευκτη η παρουσία μικρών διάκενων αέρα μεταξύ των ανιχνευτών και των προσαρμογέων. Για την αξιολόγηση και επίλυση της επίδρασης αυτών των διάκενων αέρα στη δοσιμετρία των μικρών πεδίων του GK, πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές προσομοιώσεις MC υποθέτοντας ότι η κοιλότητα αέρα που δημιουργείται στην μπροστινή επιφάνεια των ανιχνευτών κυμαίνεται από 0 έως και 1 mm σε

πάχος, ενώ κάθετα στον διαμήκη άξονα των ανιχνευτών (στο επίπεδο x-y του στερεοτακτικού χώρου Leksell του GK) είναι ίση με 0.1 mm σε πάχος.

4.3 Αποτελέσματα

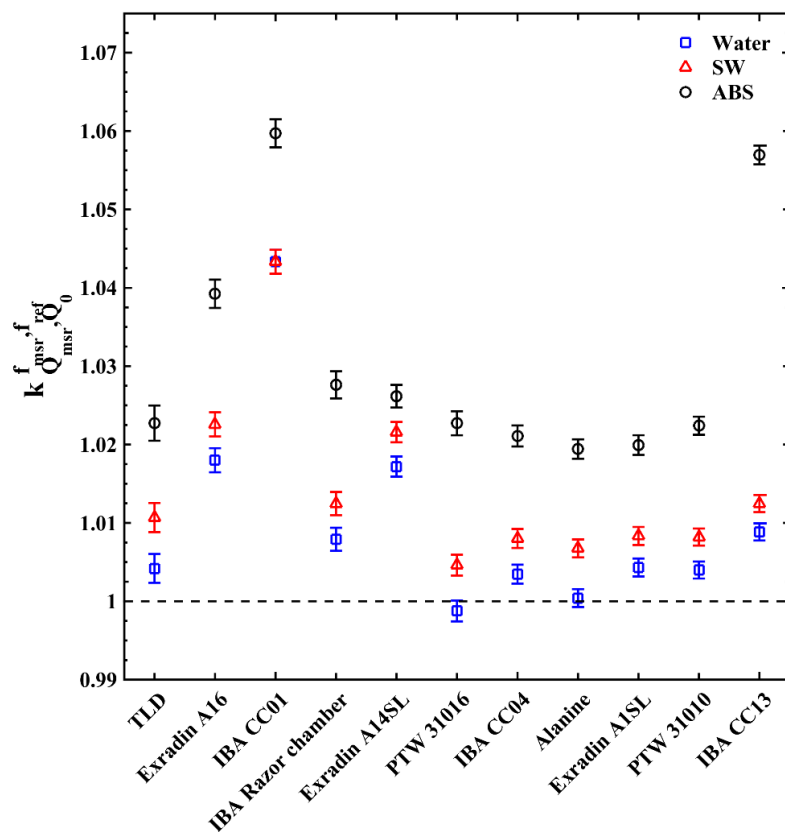
4.3.1 Απόλυτη Δοσιμετρία

Τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-2 και την Εικόνα 4-2 για 9 θαλάμους ιονισμού, τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας LiF TLD και τα δοσίμετρα αλανίνης με αύξουσα σειρά σύμφωνα με τον ενεργό όγκο κάθε ανιχνευτή. Οι διορθωτικοί παράγοντες δίνονται για τα πλαστικά ομοιώματα SW και ABS, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη της δοσιμετρίας του GK-PFX, καθώς και για ομοίωμα νερού ίδιας γεωμετρίας και διαστάσεων (σφαίρα διαμέτρου 160 mm). Αντίστοιχα αποτελέσματα από την εργασία των Johansson et al (2012)²⁴⁵ που έχουν προκύψει από προσομοιώσεις MC για 7 θαλάμους ιονισμού έχουν προστεθεί στον Πίνακα 4-2 για λόγους σύγκρισης. Στον Πίνακα 4-2 και την Εικόνα 4-2 παρατηρείται ότι εκτός από το θάλαμο IBA CC01, γενικά χρειάζονται λιγότερες διορθώσεις για το νερό και το SW σε σχέση με το ABS (οι τιμές των $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ βρέθηκαν κοντά στο 1), ενώ μεγαλύτερες διορθώσεις που κυμαίνονται από 2% έως 5.7% απαιτούνται σε μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας όταν χρησιμοποιείται το ομοίωμα ABS. Για τον IBA CC01 θάλαμο ιονισμού βρέθηκε ότι οι τιμές του $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ είναι 1.043 για τα ομοιώματα SW και νερού και 1.060 για το ομοίωμα ABS. Διορθώσεις λιγότερο από 1% (δηλαδή $0.99 < k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}} < 1.01$) βρέθηκε ότι χρειάζονται σε ομοιώματα SW και νερού για τους θαλάμους PTW 31016, PTW 31010, IBA CC04, Exradin A1SL καθώς και για τα δοσίμετρα αλανίνης.

Πίνακας 4-2. Διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC σε ομοιώματα SW, ABS και νερού για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στο τελευταίο ψηφίο. Αποτελέσματα προσομοιώσεων MC από την εργασία των Johansson et al (2012)²⁴⁵ έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.

Ανιχνευτές	Αυτή η έρευνα			Johansson et al (2012) ²⁴⁵		
	SW	ABS	νερό	SW	ABS	νερό
TLD	1.011 (4)	1.023 (5)	1.004 (4)	-	-	-

Exradin A16	1.023 (4)	1.039 (5)	1.018 (4)	1.017 (2)	1.030 (2)	1.013 (2)
IBA CC01	1.043 (4)	1.060 (5)	1.043 (4)	1.021 (2)	1.029 (2)	1.017 (2)
IBA Razor chamber (CC01-G)	1.012 (4)	1.028 (4)	1.008 (4)	-	-	-
Exradin A14SL	1.022 (4)	1.026 (4)	1.017 (4)	1.015 (2)	1.019 (2)	1.012 (2)
PTW 31016	1.005 (4)	1.023 (4)	0.999 (4)	1.004 (2)	1.011 (2)	0.999 (2)
IBA CC04	1.008 (4)	1.021 (4)	1.003 (4)	1.011 (2)	1.012 (2)	1.006 (2)
Alanine	1.007 (4)	1.019 (4)	1.000 (4)	-	-	-
Exradin A1SL	1.008 (4)	1.020 (4)	1.004 (4)	1.005 (2)	1.014 (2)	1.001 (2)
PTW 31010	1.008 (4)	1.022 (4)	1.004 (4)	1.004 (2)	1.015 (2)	1.000 (2)
IBA CC13	1.012 (4)	1.057 (4)	1.009 (4)	-	-	-



Εικόνα 4-2. Διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{ref}}}$ που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC για 11 ανιχνευτές σε ομοιώματα SW, ABS και νερού για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν στις συνολικές στατιστικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης.

Για την ποσοτικοποίηση της εξάρτησης που οφείλεται στο υλικό του κάθε πλαστικού ομοιώματος και την αντίστοιχη διόρθωση των πειραματικών αποτελεσμάτων από τις μετρήσεις που παρουσιάζονται στην Ενότητα 5.3.1, χρειάστηκε ο υπολογισμός μέσω προσομοιώσεων MC του διορθωτικού παράγοντα ομοιώματος $P(f_{msr})$. Ο παράγοντας αυτός βρέθηκε ίσος με 1.006 και 1.014 για τα ομοιώματα από SW και ABS, αντίστοιχα.

4.3.2 Σχετική Δοσιμετρία

Οι OFs, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC βρέθηκαν ίσοι με 0.8245 ± 0.0017 και 0.8941 ± 0.0011 για τα πεδία με ονομαστική διάμετρο 4 mm και 8 mm, αντίστοιχα, εντός ομοιώματος νερού. Οι διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-3 για 10 θαλάμους ιονισμού, 5 δοσιμετρικές διόδους, ένα ανιχνευτή διαμαντιού microDiamond, τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας LiF TLD και τα δοσίμετρα αλανίνης. Όπως και στους αντίστοιχούς διορθωτικούς παράγοντες για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας, έτσι και οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, δίνονται για τους παραπάνω ανιχνευτές τοποθετημένους σε ομοιώματα SW, ABS και νερού.

Πίνακας 4-3. Διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που προσδιορίστηκαν με προσομοιώσεις MC σε ομοιώματα SW, ABS και νερού για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στο τελευταίο ψηφίο.

Ανιχνευτές	4 mm πεδίο			8 mm πεδίο		
	SW	ABS	νερό	SW	ABS	νερό
TLD	0.983 (5)	0.982 (5)	0.983 (5)	1.003 (5)	0.993 (5)	1.000 (5)
Alanine	1.163 (6)	1.187 (6)	1.166 (6)	1.010 (4)	1.004 (4)	1.010 (4)
PTW 60016	0.944 (7)	0.960 (7)	0.947 (7)	0.976 (7)	0.989 (7)	0.979 (7)
PTW 60017	0.956 (7)	0.958 (7)	0.959 (7)	0.995 (7)	0.991 (7)	0.997 (7)
PTW 60018	0.957 (7)	0.955 (7)	0.958 (7)	0.999 (7)	0.991 (7)	0.998 (7)
PTW 60019	0.971 (7)	0.967 (7)	0.971 (7)	1.000 (7)	0.990 (7)	0.999 (7)
IBA SFD	0.969 (7)	0.975 (8)	0.970 (7)	0.985 (7)	0.988 (8)	0.983 (7)
IBA Razor	0.970 (7)	0.974 (9)	0.969 (7)	0.985 (7)	0.995 (9)	0.984 (7)
PTW 31014	1.327 (8)	1.230 (8)	1.330 (8)	1.028 (6)	1.008 (6)	1.028 (6)

PTW 31015	1.504 (9)	1.414 (9)	1.511 (9)	1.049 (6)	1.035 (6)	1.049 (6)
PTW 31016	1.242 (7)	1.235 (8)	1.250 (7)	1.023 (6)	1.015 (6)	1.023 (6)
IBA Razor nano chamber (CC003-S)	1.015 (6)	1.007 (7)	1.017 (6)	1.005 (6)	0.997 (6)	1.004 (6)
IBA CC01 IBA Razor chamber (CC01-G)	1.125 (7)	1.090 (7)	1.126 (7)	1.010 (6)	1.001 (6)	1.010 (6)
IBA CC04 Exradin A26	1.428 (9)	1.419 (9)	1.434 (9)	1.025 (6)	1.017 (6)	1.026 (6)
Exradin A16	1.193 (7)	1.178 (7)	1.196 (7)	1.011 (6)	1.003 (6)	1.010 (6)
Exradin A14SL	1.132 (7)	1.118 (7)	1.135 (7)	1.011 (6)	1.002 (6)	1.011 (6)
	1.356 (8)	1.393 (8)	1.358 (8)	1.036 (6)	1.035 (6)	1.035 (6)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-3, παρατηρήθηκε υποεκτίμηση στην απόκριση και στα δύο κλινικά πεδία καθώς και όλα τα διαθέσιμα ομοιώματα για τους θαλάμους ιονισμού και τα δοσίμετρα αλανίνης. Συγκεκριμένα, για τους θαλάμους ιονισμού οι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας OFs, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, κυμαίνονται από 1.007 για τον IBA Razor nano chamber (CC003-S) εντός του ομοιώματος ABS μέχρι 1.511 για τον PTW 31015 εντός ομοιώματος νερού για το πεδίο με ονομαστική διάμετρο 4 mm. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από το θάλαμο ιονισμού Exradin A14SL, οι υπόλοιποι θάλαμοι του Πίνακα 4-3 σχετίζονται με μικρότερες διορθώσεις στο ομοίωμα ABS σε σχέση με αυτές για το SW και το νερό. Επίσης, βρέθηκε ότι τα δοσίμετρα αλανίνης σχετίζονται με μεγαλύτερες τιμές $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ στο ομοίωμα ABS σχετικά με τα υπόλοιπα, οι οποίες συνεπάγονται με ανάλογες διορθώσεις. Για το πεδίο με ονομαστική διάμετρο 8 mm, οι διορθωτικοί παράγοντες, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, των θαλάμων ιονισμού κυμαίνονται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τις αντίστοιχες διακυμάνσεις στο πεδίο των 4 mm, με εύρος από 0.997 για τον IBA Razor nano chamber (CC003-S) εντός του ομοιώματος ABS μέχρι 1.049 για τον PTW 31015 εντός των ομοιωμάτων SW και νερού.

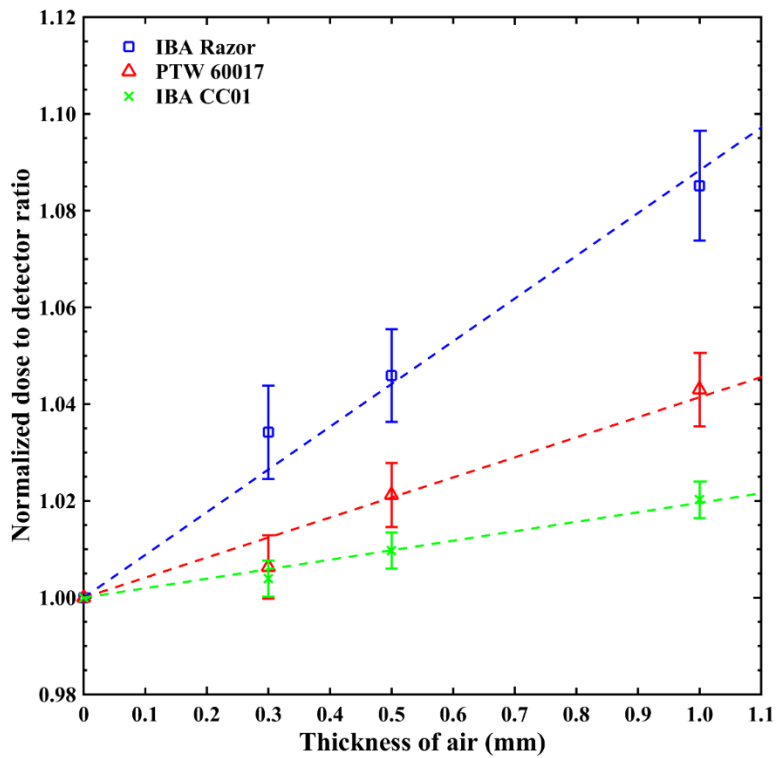
Οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC για τις δοσιμετρικές διόδους, τον ανιχνευτή διαμαντιού microDiamond και τα TLDs βρέθηκαν μικρότεροι από την μονάδα για όλα τα πεδία και ομοιώματα. Συνεπώς, παρατηρείται υπερεκτίμηση της απόκρισης των συγκεκριμένων ανιχνευτών στις μετρήσεις OFs των μικρών πεδίων ακτινοβολίας του GK, ενώ, οι διορθωτικοί παράγοντες αυτών των ανιχνευτών αυξάνουν με τη μείωση του πεδίου. Συγκεκριμένα, οι διορθώσεις για το πεδίο των 4 mm κυμαίνονται από 1.7% (δηλαδή, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = 0.983$) για τα TLDs εντός των ομοιωμάτων SW και νερού μέχρι 5.6% (δηλαδή, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = 0.944$) για τη δίοδο PTW 60016 εντός του ομοιώματος SW. Παρατηρείται και εδώ μια μικρή τάση για μικρότερες διορθώσεις για αυτούς τους ανιχνευτές στο ομοίωμα ABS σε σχέση με τα υπόλοιπα ομοιώματα στο πεδίο των 4 mm, η οποία δεν ισχύει στο πεδίο των 8 mm. Οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το πεδίο των 8 mm είναι ουσιαστικά μονάδα, εντός του εύρους αβεβαιοτήτων 1σ, σε όλα τα ομοιώματα για τον ανιχνευτή microDiamond και την πλειονότητα των δοσιμετρικών διόδων, εκτός από τις PTW 60016, IBA SFD και IBA Razor σε ομοιώματα SW και νερού.

Τέλος, λόγω της πεπερασμένης μηχανικής ακρίβειας που επιτυγχάνεται κατά την κατασκευή των ειδικών προσαρμογών των ανιχνευτών στα χρησιμοποιούμενα πλαστικά ομοιώματα, δημιουργούνται μικρά διάκενα αέρα μεταξύ των ανιχνευτών και των αντίστοιχων προσαρμογών. Τα διάκενα αυτά εντοπίστηκαν στην μπροστινή επιφάνεια των ανιχνευτών μέσω μαστογραφικών ακτινολογικών απεικονίσεων με ακτίνες-X. Για να ποσοτικοποιηθεί η επίδραση μικρών διακενων αέρα στο δοσιμετρικό αποτέλεσμα πραγματοποιήθηκαν επιπλέον προσομοιώσεις MC, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται στην Εικόνα 4-3 για δύο δοσιμετρικές διόδους (PTW 60017 και IBA Razor) και ένα θάλαμο ιονισμού μικρών πεδίων (IBA CC01), δείχνοντας σημαντική επίδραση στο πεδίο των 4 mm. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται οι κανονικοποιημένοι

λόγοι δόσεων στο πεδίο msr και σε αυτό των 4 mm, $\left[\frac{D_{det, Q_{msr}}^{f_{msr}}}{D_{det, Q_{clin}}^{f_{clin}}} \right]^{SW}$, συναρτήσεως του πάχους του

διάκενου αέρα. Τα αποτελέσματα της Εικόνα 4-3 έχουν κανονικοποιηθεί στους αντίστοιχους λόγους χωρίς παρουσία διακενων αέρα (δηλαδή, πάχος αέρα 0 mm). Όπως παρατηρείται, η δοσιμετρική επίδραση των διακενων αέρα είναι μεγαλύτερη στη δίοδο IBA Razor, έχοντας σαν αποτέλεσμα μια υπερεκτίμηση σχεδόν 4% στην απόκρισή της για διάκενο αέρος πάχους 0.5 mm.

Από την άλλη μεριά, η επίδραση στους θαλάμους ιονισμού είναι πολύ μικρότερη όπως διαφαίνεται στην Εικόνα 4-3, πιθανότατα λόγω φαινομένων με πολύ μεγαλύτερη δοσιμετρική επίδραση όπως αυτά του συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του ανιχνευτή και διαταραχών από τα ηλεκτρόδια του τοιχώματος και του στελέχους των ανιχνευτών. Επίσης, τα TLDs και τα δοσίμετρα αλανίνης επηρεάζονται εξίσου από τη παρουσία μικρών διάκενων αέρα όπως και οι δοσιμετρικές διόδους, συνεπώς απαιτούνται διορθώσεις στην απόκρισή τους στο πεδίο των 4 mm. Οι προαναφερθείσες επιδράσεις μειώνονται με την αύξηση του μεγέθους πεδίου και ελαχιστοποιούνται για μεγέθη πεδίων ίσα ή μεγαλύτερα από 8 mm διάμετρο.



Εικόνα 4-3. Κανονικοποιημένοι λόγοι $\left[\frac{D_{det, Q_{msr}}^{f, msr}}{D_{det, Q_{clin}}^{f, clin}} \right]^{SW}$ για δύο δοσιμετρικές διόδους και έναν θάλαμο ιονισμού συναρτήσει του πάχους του διάκενου αέρα στον προσαρμογέα για το πεδίο με διάμετρο 4 mm του GK-PFX. Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν στις συνολικές στατιστικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στη γραμμική προσαρμογή κάθε σετ δεδομένων.

4.4 Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για τους διορθωτικούς παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$, που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-2, οι μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας στο GK-PFX χρησιμοποιώντας TLD microcubes και δοσιμέτρα αλανίνης εντός ομοιώματος νερού απαιτούν ελάχιστες διορθώσεις, που φτάνουν μέχρι 0.4% για τα TLDs. Επιπλέον, για τη συντριπτική πλειοψηφία των θαλάμων ιονισμού που μελετήθηκαν, υπολογίστηκαν μικρές διορθώσεις, λιγότερο από 1%, για μετρήσεις εντός νερού με αντίστοιχες τιμές $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ πολύ κοντά στη μονάδα. Οι μεγαλύτερες διορθώσεις που παρατηρήθηκαν σχετίζονται με τους θαλάμους ιονισμού με τους μεγαλύτερους ενεργούς όγκους και κεντρικό ηλεκτρόδιο από ατσάλι (steel), φτάνοντας μέχρι 4.3% για τον IBA CC01, του οποίου το ηλεκτρόδιο είναι αποκλειστικά κατασκευασμένο από υψηλής ταχύτητας ατσάλι (high speed steel) σύμφωνα με τα αναλυτικά σχέδια του κατασκευαστή.

Οι μέσες τιμές $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ που υπολογίστηκαν είναι συστηματικά μεγαλύτερες για τα δύο πλαστικά ομοιώματα από τις αντίστοιχες για το ομοίωμα νερού. Ωστόσο, τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τα ομοιώματα SW και νερού συμφωνούν μεταξύ τους εντός των αβεβαιοτήτων για τη συντριπτική πλειοψηφία των ανιχνευτών. Το γεγονός ότι τα πλαστικά ομοιώματα χρειάζονται μεγαλύτερες διορθώσεις οφείλεται κυρίως στη μεγαλύτερη εξασθένιση που προκαλούν τα πλαστικά ομοιώματα στα πεδία φωτονίων σε σχέση με το ομοίωμα νερού, το οποίο επηρεάζει ακολούθως και τον αντίστοιχο διορθωτικό παράγοντα ομοιώματος, $P(f_{msr})$. Μέσω προσομοιώσεων MC υπολογίστηκαν οι παράγοντες $P(f_{msr})$ ίσοι με 1.006 και 1.024 για τα ομοιώματα SW και ABS, αντίστοιχα. Η υψηλότερη τιμή $P(f_{msr})$ για το ομοίωμα ABS, προέρχεται εν μέρει από την αντίστοιχη διαφορά στη σχετική ηλεκτρονιακή πυκνότητα (ρ_e^-) μεταξύ των δύο πλαστικών υλικών σε σχέση με το νερό ($\rho_{e, ABS}^- = 1.019$ και $\rho_{e, SW}^- = 1.011$) και εν μέρει από τον προσαρμογέα που απαιτείται για να συγκρατεί το ομοίωμα ABS στη θέση ακτινοβολήσης του GK-PFX, ο οποίος (ακούσια) εξασθενεί μερικώς τις πηγές ^{60}Co δύο τμημάτων του GK μόνο στο msr πεδίο²³⁵. Πρόσθετες προσομοιώσεις MC που πραγματοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη παραβλέποντας την παρουσία του προσαρμογέα στους υπολογισμούς δόσης, επαλήθευσαν τα ευρήματα των Bhatnagar et al (2009)²³⁵ υποδεικνύοντας ότι η σφαίρα του ομοιώματος ABS συμβάλλει κατά 1.4% στον παράγοντα $P(f_{msr})$ ενώ ο προσαρμογέας συμβάλλει επιπλέον κατά 1.0%. Η αντίστοιχη συνεισφορά του προσαρμογέα στους υπολογισμούς για τους παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$, βρέθηκε να

εμφανίζει μια μικρή εξάρτηση από τον χρησιμοποιούμενο ανιχνευτή και κυμαινόταν από 0.45% μέχρι και 0.88%, με μέσο όρο 0.8%.

Οι μεγάλες διορθώσεις που απαιτούνται σε μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας σε ομοίωμα ABS σε σχέση με τα υπόλοιπα ομοιώματα (Εικόνα 4-2), θα μπορούσαν επίσης να οφείλονται στο διαφορετικό προσανατολισμό που έχουν οι ανιχνευτές εντός του ομοιώματος ABS σε σχέση με τα ομοιώματα SW και νερού. Ο κεκλιμένος προσανατολισμός σε σχέση με τους άξονες του στερεοτακτικού χώρου που έχουν οι ανιχνευτές στο ομοίωμα ABS (Εικόνα 4-1), σε συνδυασμό με την υψηλή χωρική διαβάθμιση των πεδίων ακτινοβολίας που συναντάται και στις τρεις διαστάσεις του πεδίου αναφοράς, msr, του GK-PFX ενισχύει την επίδραση των παραγόντων που οφείλονται στον χρησιμοποιούμενο θάλαμο ιονισμού, όπως το φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του ενεργού όγκου του ανιχνευτή. Για να την περαιτέρω διερεύνηση του φαινομένου αυτού, πραγματοποιήθηκαν επιπλέον προσομοιώσεις MC για τον χαρακτηρισμό και αξιολόγηση των παραγόντων που συνολικά συνεισφέρουν στους διορθωτικούς παράγοντες, $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$, για το θάλαμο ιονισμού IBA CC13, ο οποίος έχει ενεργό όγκο αέρα με το μεγαλύτερο μήκος (και συνεπώς το μεγαλύτερο όγκο) από τους θαλάμους που μελετήθηκαν σε αυτή την εργασία. Ακολουθώντας την τεχνική διαχωρισμού των παραγόντων διαταραχής όπως περιγράφεται στην εργασία των Bouchard et al (2009)¹³³ βρέθηκε ότι η επίδραση του φαινομένου συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του θαλάμου στο ομοίωμα ABS ήταν πέντε φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με το SW (υπολογίστηκε ο παράγοντας k_{volAV} ίσος με 1.025 και 1.003 για τα ομοιώματά ABS και SW, αντίστοιχα).

Επιπροσθέτως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι Novotny et al (2010)²²⁶ μετρώντας στην εργασία τους τη φυσική πυκνότητα 13 διαφορετικών ομοιωμάτων ABS, βρήκαν ότι είχαν μέση πυκνότητα $1.066 \pm 0.019 \text{ g cm}^{-3}$, η οποία είναι μεγαλύτερη κατά 1.5% συγκριτικά με την ονομαστική πυκνότητα που είναι ίση με 1.05 g cm^{-3} και χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την εργασία. Η επίδραση που έχει η αβεβαιότητα της πυκνότητας του ABS στις τιμές του παράγοντα $P(f_{msr})$ μελετήθηκε περαιτέρω μέσω αντίστοιχων προσομοιώσεων MC με το ομοίωμα ABS χρησιμοποιώντας τις πυκνότητες 1.066 g cm^{-3} και 1.085 g cm^{-3} (τιμές που προκύπτουν από τη μέση τιμή \pm την τυπική απόκλιση). Οι τιμές $P(f_{msr})$ υπολογίστηκαν ίσες με 1.026 και 1.035 για τις πυκνότητες του ABS 1.066 g cm^{-3} και 1.085 g cm^{-3} , αντίστοιχα, γεγονός που συνεπάγεται ότι μια επιπλέον αβεβαιότητα έως 1% θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια μετρήσεων απόλυτης δοσιμετρίας

χρησιμοποιώντας το ομοίωμα ABS εάν η φυσική του πυκνότητα δεν έχει εκ των προτέρων επαληθευτεί.

Στην εργασία των Johansson et al (2012)²⁴⁵ υπολογίστηκαν οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ για ένα εύρος ανιχνευτών, οι οποίοι παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-2. Συγκρινόμενοι οι παράγοντες αυτοί με τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας, παρατηρείται συμφωνία εντός των διευρυσμένων διαστημάτων αβεβαιότητας (2σ) για τα ομοιώματα SW και νερού, με τις απόλυτες διαφορές να μην υπερβαίνουν το 0.6%. Ο θάλαμος IBA CC01 αποτελεί εξαίρεση, καθώς παρατηρούνται διαφορές ίσες με 2.16% και 2.60% για τα ομοιώματα SW και νερού, αντίστοιχα. Οι παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ που υπολόγισαν οι Johansson et al (2012) για το ομοίωμα ABS, είναι συστηματικά μικρότεροι από τους αντίστοιχους που υπολογίστηκαν σε αυτή την εργασία με διαφορές που κυμαίνονται από 0.5% μέχρι και 3.1% για τον IBA CC01 και 1.4% για τους υπόλοιπους ανιχνευτές. Αν και υπάρχει ένα εύρος διαφορετικών παραγόντων μεταξύ των δύο εργασιών από τους οποίους μπορούν να πηγάζουν οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα (όπως διαφορές στη γεωμετρία προσομοίωσης, την πυκνότητα και τη στοιχειομετρική σύσταση του προσαρμογέα στο ομοίωμα ABS), η περαιτέρω διερεύνηση δεν είναι εφικτή καθώς δεν είναι διαθέσιμες οι αντίστοιχες λεπτομέρειες της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε από τους Johansson et al (2012). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ για αρκετούς από τους ανιχνευτές που παρουσιάζονται σε αυτή την Ενότητα έχουν επαληθευτεί πειραματικά σε ξεχωριστή εργασία²⁴⁶ στα πλαίσια αυτής της διδακτορικής διατριβής και παρουσιάζονται στην Ενότητα 5.3.1.

Οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}^{f_{clin}, f_{msr}}}$ που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC και παρουσιάζονται στον Πίνακα 4-3 αντικατοπτρίζουν την εικόνα που έχει σχηματιστεί για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων τα τελευταία χρόνια, η οποία συνοψίζεται ως εξής:

- οι δοσιμετρικές δίοδοι υπερεκτιμούν τους παράγοντες παροχής μικρών πεδίων λόγω διαταραχών που προκαλούν οι υψηλοί ατομικοί αριθμοί και οι υψηλές τιμές φυσικής πυκνότητας των υλικών του ενεργού όγκου και των extra-cameral περιοχών των διόδων στις ενεργειακές ροές φωτονίων και ηλεκτρονίων¹⁴²⁻¹⁴⁸,

- οι θάλαμοι ιονισμού υποεκτιμούν τους αντίστοιχους παράγοντες παροχής λόγω φαινομένων συμψηφισμού της δόσης που οφείλονται στον όγκο του θαλάμου καθώς και σε διαταραχές που προκαλούνται από τα κεντρικά ηλεκτρόδια και τα ηλεκτρόδια των τοιχωμάτων των θαλάμων¹³¹⁻¹³⁶.

Οι δύο προαναφερθέντες τάσεις γίνονται εντονότερες με τη μείωση του πεδίου ακτινοβολίας, για ανιχνευτές που περιέχουν υψηλότερους ατομικούς αριθμούς και τιμές φυσικής πυκνότητας στα υλικά των ενεργών όγκων και των υπολοίπων περιοχών του ανιχνευτή (π.χ., θωρακισμένες δοσιμετρικές δίοδοι σε σύγκριση με μη θωρακισμένες διόδους ή δίοδοι σε σύγκριση με τον ανιχνευτή microDiamond), ή θαλάμους με μεγαλύτερες κοιλότητες αέρα (ενεργούς όγκους). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των υπολογισμών για τους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, ο σχετικά πρόσφατα διαθέσιμος θάλαμος ιονισμού IBA Razor nano chamber (CC003-S) θα μπορούσε να είναι ο καλύτερος υποψήφιος σημειακός ανιχνευτής για μετρήσεις δοσιμετρίας στα μικρά πεδία του GK-PFX. Από τους υπόλοιπους ανιχνευτές, αυτοί που παρουσίασαν τις μικρότερες διορθώσεις για τον προσδιορισμό των OFs των PFX πεδίων είναι οι PTW 60019 microDiamond και οι δίοδοι IBA SFD και Razor. Οι ανιχνευτές TLD microcubes βρέθηκε ότι υπερεκτιμούν τους OFs μικρών πεδίων λόγω διαφορών στη μαζική ανασχετική ισχύ μεταξύ του ενεργού υλικού του ανιχνευτή, LiF, και του νερού¹⁴⁶. Οι αντίστοιχοι παράγοντες διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, των TLDs είναι πιο κοντά στη μονάδα από αυτούς για τις διόδους ή τον ανιχνευτή διαμαντιού, microDiamond, λόγω της απουσίας υλικών υψηλού ατομικού αριθμού και υψηλής φυσικής πυκνότητας που διαταράσσουν την ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων. Ωστόσο, η δοσιμετρία με TLD είναι χρονοβόρα και απαιτεί αρκετά εξειδικευμένη εργασία ώστε να ληφθούν δοσιμετρικά αποτελέσματα με ακρίβεια. Τα δοσίμετρα αλανίνης, που μελετήθηκαν σε αυτή την εργασία, βρέθηκε ότι απαιτούν σχετικά μεγάλες διορθώσεις, ειδικά για το πεδίο των 4 mm, οι οποίες οφείλονται κυρίως στο φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του μεγάλου ενεργού όγκου που έχουν συγκριτικά με τις διαστάσεις των πεδίων του GK.

Οι συνολικά μικρότερες διορθώσεις που υπολογίστηκαν για μετρήσεις των OFs που σχετίζονται με το ομοίωμα ABS θα μπορούσαν να αποδοθούν στο διαφορετικό προσανατολισμό που έχουν οι ανιχνευτές όταν τοποθετούνται εντός του ομοιώματος ABS σε σχέση με τα ομοιώματα SW και νερού (δες Ενότητα 4.2.3). Για παράδειγμα, στους θαλάμους ιονισμού, οι διαφορές στον

προσανατολισμό που έχουν εντός των ομοιωμάτων σχετίζεται άμεσα με τη διαφορετική επίδραση του φαινομένου συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του ανιχνευτή στον προσδιορισμό των OFs. Για την πλειοψηφία των θαλάμων ιονισμού, το φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου του ανιχνευτή έχει μικρή σχετικά επίδραση όταν οι μετρήσεις πραγματοποιούνται στο ομοίωμα ABS, εκτός από το θάλαμο Exradin A14SL, ο οποίος είναι ο μόνος θάλαμος σχεδιασμένος για μετρήσεις μικρών πεδίων που απαιτεί μεγαλύτερες διορθώσεις στο ABS. Στο συγκεκριμένο θάλαμο, η διάμετρος του ενεργού όγκου είναι μεγαλύτερη από το μήκος του κεντρικού του άξονα και στον προσανατολισμό τοποθέτησης στο ομοίωμα ABS ευθυγραμμίζεται με τον άξονα z του στερεοτακτικού χώρου του GK, προκαλώντας συνεπώς μεγαλύτερο συμψηφισμό της δόσης σε σχέση με τον προσανατολισμό στα ομοιώματα SW και νερού, στα οποία ο θάλαμος τοποθετείται με τέτοιο τρόπο ώστε ο κεντρικός του άξονας να ευθυγραμμίζεται με τον άξονα z. Το γεγονός αυτό, εξηγεί επίσης τη σύμπτωση, εντός του διαστήματος αβεβαιότητας, των παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που υπολογίστηκαν στα ομοιώματα ABS και SW για το θάλαμο PTW 31016 (3D PinPoint), ο οποίος παρουσιάζει ίση διάμετρο ενεργού όγκου και μήκος κεντρικού άξονα. Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας αναδεικνύουν ότι οι τιμές $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τα μικρά πεδία του GK εξαρτώνται από τον προσανατολισμό των ανιχνευτών εντός των ομοιωμάτων και συνεπώς θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αναφορά του προσανατολισμού και τη σωστή ερμηνεία των διορθωτικών παραγόντων. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο προσαρμογέας του ομοιώματος ABS συμβάλει στις διαφορές που έχουν οι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ μεταξύ των πλαστικών ομοιωμάτων λιγότερο από 1% (όπως και στους παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$), καθώς επηρεάζει δοσιμετρικά μόνο το πεδίο αναφοράς, msr^{235} .

Τέλος, ένα αξιοσημείωτο σημείο αυτής της εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης που έχουν στις δοσιμετρικές μετρήσεις στο GK-PFX τα μικρά διάκενα αέρα που δημιουργούνται μεταξύ των μπροστινών τμημάτων των ανιχνευτών και των προσαρμογέων των ανιχνευτών στα ομοιώματα. Πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις MC με και χωρίς διάκενα αέρα αποκαλύπτοντας ότι η δοσιμετρική τους επίδραση εξαρτάται από το σχεδιασμό του κάθε ανιχνευτή και είναι μεγαλύτερη για τις δοσιμετρικές διόδους λόγω της μικρότερης απόστασης του ενεργού τους όγκου από τη μπροστινή επιφάνεια του ανιχνευτή, γεγονός που τις καθιστά πιο ευαίσθητες σε διαταραχές της ενεργειακής ροής των ηλεκτρονίων. Από την άλλη πλευρά, η δοσιμετρική επίδραση των διάκενων

αέρα στους θαλάμους ιονισμού είναι μικρότερη κυρίως επειδή καλύπτεται από τη μεγαλύτερη επίδραση που έχουν τα φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης λόγω του ενεργού τους όγκου και διαταραχών από τα ηλεκτρόδια. Αντίστοιχο φαινόμενο έχει επίσης αναφερθεί στην εργασία των Barrett and Knill (2016)²³², όπου παρατηρήθηκε ότι ένα διάκενο αέρα πάχους 2 mm μπροστά από τον ανιχνευτή PTW 60019 microDiamond επηρεάζει τους μετρούμενους λόγους ενδείξεων μέχρι και 13%.

4.5 Συμπεράσματα

Σε αυτή την Ενότητα, υπολογίστηκαν οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ και $k_{Q_{clin}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ χρησιμοποιώντας ένα αναλυτικό MC μοντέλο του GK-PFX για ένα σύνολο θαλάμων ιονισμού και ανιχνευτών στερεάς κατάστασης που χρησιμοποιούνται για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας. Οι εν λόγω διορθωτικοί παράγοντες υπολογίστηκαν για τα πλαστικά ομοιώματα SW και ABS που χρησιμοποιούνται στις μετρήσεις δοσιμετρίας του GK-PFX καθώς και για ομοίωμα νερού ίδιας γεωμετρίας. Για τα TLDs και τα δοσίμετρα αλανίνης (ανιχνευτές στερεάς κατάστασης έμμεσης ανάγνωσης) καθώς και για τη συντριπτική πλειοψηφία των θαλάμων ιονισμού που μελετήθηκαν σε ομοίωμα νερού, βρέθηκε ότι χρειάζονται διορθώσεις λιγότερο από 1%, έχοντας σαν αποτέλεσμα οι τιμές των αντίστοιχων παραγόντων $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ να είναι κοντά στη μονάδα. Οι θάλαμοι ιονισμού με μεγαλύτερους ενεργούς όγκους και με κεντρικά ηλεκτρόδια από ατσάλι βρέθηκε ότι σχετίζονται με μεγαλύτερες διορθώσεις, μέχρι και 6%. Οι τιμές $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$, εκτός από τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά και τα υλικά κατασκευής των ανιχνευτών που μελετήθηκαν, βρέθηκε ότι εξαρτώνται και από τον προσανατολισμό των ανιχνευτών εντός του χρησιμοποιούμενου ομοιώματος. Οι διορθωτικοί παράγοντες των πλαστικών ομοιωμάτων υπολογίστηκαν ίσοι με 1.006 και 1.024 για το SW και ABS (προερχόμενο από το υλικό της σφαίρας του ABS κατά 1.014 και από τον προσαρμογέα του συγκεκριμένου ομοιώματος κατά 1.010), αντίστοιχα, επηρεάζοντας επιπλέον τις τιμές $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ των ανιχνευτών που μελετήθηκαν. Η διακύμανση 1.8% (στο 1σ) στη φυσική πυκνότητα του ομοιώματος ABS που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία βρέθηκε ότι επηρεάζει μέχρι και 1% τον παράγοντα διόρθωσης του ομοιώματος και τους αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$. Οι προσομοιώσεις MC έδειξαν ότι οι διορθωτικοί

παράγοντες $k_{Q_{clin}^{f_{clin}}, Q_{msr}^{f_{msr}}}$ για τους ανιχνευτές στερεάς κατάστασης είναι μικρότεροι από τη μονάδα, αποτέλεσμα το οποίο αποδίδεται στις διαταραχές που προκαλούν στις ενεργειακές ροές των φωτονίων και ηλεκτρονίων οι υψηλοί ατομικοί αριθμοί και οι υψηλές τιμές φυσικής πυκνότητας που έχουν τα υλικά των ενεργών όγκων και των παρελκόμενων περιοχών στους ανιχνευτές αυτούς. Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες $k_{Q_{clin}^{f_{clin}}, Q_{msr}^{f_{msr}}}$ για τους θαλάμους ιονισμού βρέθηκαν μεγαλύτεροι από τη μονάδα, που σημαίνει ότι υποεκτιμούν τη δόση στα κλινικά πεδία με διαμέτρους 4 mm και 8 mm του GK-PFX. Το μέγεθος αυτής της υποεκτίμησης εξαρτάται από το συνδυασμό ανταγωνιστικών φαινομένων που σχετίζονται με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των ενεργών όγκων, την τοποθέτηση και προσανατολισμό των θαλάμων στα κλινικά πεδία ακτινοβολίας, καθώς και σε διαταραχές στην ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων που προκαλούνται από τη χαμηλή φυσική πυκνότητα του ενεργού όγκου (αέρας) και την υψηλή αντίστοιχη πυκνότητα του ηλεκτροδίου και των υλικών του τοιχώματος. Αυτά τα φαινόμενα εξαρτώνται από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας και εξαλείφονται για το κλινικό πεδίο των 8 mm. Τέλος, η παρουσία ενός διάκενου αέρα με πάχος 0.5 mm στο μπροστινό τμήμα των δοσιμετρικών διόδων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τις μετρήσεις OFs, μέχρι 4.6% για τη δίοδο Razor.

5 Πειραματικός προσδιορισμός διορθωτικών παραγόντων για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων στη μονάδα ακτινοχειρουργικής Gamma Knife

5.1 Εισαγωγή

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και πρωτόκολλα, η δοσιμετρία μικρών πεδίων ακτινοβολίας παρουσιάζει αυξημένες δοσιμετρικές αβεβαιότητες που οφείλονται σε ένα εύρος παραγόντων^{33, 34}. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά (γεωμετρία και υλικά) του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή, το σύστημα ακτινοβολήσης που δημιουργεί και παρέχει τα μικρά πεδία ακτινοβολίας, το χρησιμοποιούμενο ομοίωμα, καθώς και ένα πλήθος πιο εξειδικευμένων παραγόντων που αναλύονται στα Κεφάλαια 2 και 4. Με σκοπό την ελαχιστοποίηση αυτών των αβεβαιοτήτων αλλά και την εναρμόνιση όλων των κλινικών διεθνώς, με μια κοινή φιλοσοφία και μεθοδολογία στη δοσιμετρία μικρών πεδίων, έχουν δημοσιευτεί διεθνή πρωτόκολλα οδηγιών μετά από εκτεταμένη μελέτη από ομάδες εργασίες και πλαίσια συνεργασίας που θεσπίστηκαν από οργανισμούς και επιστημονικές ενώσεις παγκοσμίως. Το πλέον διαδεδομένο πρωτόκολλο για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων που βασίζεται στο φορμαλισμό των Alfonso et al (2008)³⁵, TRS-483³⁶, προτείνει αυστηρά την εφαρμογή διορθωτικών παραγόντων στις μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας μικρών πεδίων που εξαρτώνται από το σύστημα ακτινοβολήσης, τον ανιχνευτή που χρησιμοποιείται και το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας.

Το σύστημα SRS GK, που αναλύεται τόσο στην Ενότητα 1.2.1 όσο και στο Κεφάλαιο 4, είναι ένα σύστημα χορήγησης θεραπείας ενδοκρανιακών όγκων και βλαβών δημιουργώντας μικρά πεδία ακτινοβολίας^{33, 126} από τις 192 πηγές ⁶⁰Co που έχει κατανεμημένες στο εσωτερικό του²⁹. Τα τρία διαθέσιμα μεγέθη πεδίων ακτινοβολίας που παρέχει έχουν ονομαστικές διαμέτρους 4, 8 και 16 mm. Το πεδίο αναφοράς, msr, θεωρείται αυτό των 16 mm όπου πραγματοποιούνται οι μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας. Ενώ, στα άλλα δύο πεδία πραγματοποιούνται μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας για τη μέτρηση των παραγόντων παροχής ώστε να επαληθευτούν οι αντίστοιχες τιμές που είναι προ-εγκατεστημένες στο ΣΣΘ. Λόγω του ιδιαίτερου σχεδιασμού του GK, οι μετρήσεις τόσο απόλυτης όσο και σχετικής δοσιμετρίας πραγματοποιούνται στη συντριπτική πλειοψηφία με χρήση των πλαστικών ομοιωμάτων που παρέχει ο κατασκευαστής από SW²²⁷ και ABS²²⁶.

Οι διορθωτικοί παράγοντες απόλυτης δοσιμετρίας για τα πεδία του GK-PFX έχουν υπολογιστεί μέσω προσομοιώσεων MC χωρίς πειραματική επιβεβαίωση για ένα σύνολο 7 θαλάμων ιονισμού από τους Johansson et al (2012)²⁴⁵, καθώς και από την παρούσα εργασία για 9 θαλάμους ιονισμού και για τους ανιχνευτές έμμεσης ανάγνωσης TLDs και δοσίμετρα αλανίνης. Στην εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹, όπως περιγράφεται και στην Ενότητα 4.1, δίνονται οι πειραματικά προσδιορισμένοι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας OFs στα πεδία του GK-PFX για ένα σύνολο θαλάμων ιονισμού, δοσιμετρικών διόδων και ενός ανιχνευτή διαμαντιού. Στην εργασία αυτή, χρησιμοποιήθηκε ο ανιχνευτής PTW 31018 LIC για τη μέτρηση των OF αναφοράς, αφού πρώτα είχε αποδειχθεί μέσω προσομοιώσεων MC ότι ο ανιχνευτής αυτός δεν χρειάζεται διορθώσεις, ώστε να προσδιοριστούν στη συνέχεια οι διορθωτικοί παράγοντες των υπόλοιπων ανιχνευτών. Επιπλέον, στην παρούσα διατριβή υπολογίστηκαν οι διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας για ένα εκτεταμένο εύρος ανιχνευτών (θαλάμους ιονισμού και ανιχνευτές στερεάς κατάστασης) μέσω προσομοιώσεων MC καθώς και η δοσιμετρική επίδραση που έχουν τα χρησιμοποιούμενα στη δοσιμετρία του GK πλαστικά ομοιώματα.

Ωστόσο, ο σκοπός των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας, εκτός τον προσδιορισμό των διαφόρων δοσιμετρικών ποσοτήτων με ακρίβεια, συμπεριλαμβάνει την ανάγκη για διευκόλυνση των μετρήσεων δοσιμετρίας με κλινικά διαθέσιμους ανιχνευτές που θα έχουν υψηλό επίπεδο ακρίβειας και επαναληψιμότητας. Οι ανιχνευτές αυτοί θα πρέπει να είναι άμεσης ανάγνωσης, αξιόπιστοι και ο τρόπος χρήσης και εφαρμογής τους στις μετρήσεις δοσιμετρίας μικρών πεδίων να είναι ξεκάθαρα δομημένος και εμπειριστατωμένος. Υπό αυτό το πρίσμα και δεδομένου ότι οι προσομοιώσεις MC δεν μπορούν να παίξουν το ρόλο ενός χρυσού προτύπου (gold standard) χωρίς να έχει προηγηθεί αυστηρή επαλήθευση των αποτελεσμάτων που παρέχουν, η πειραματική δοσιμετρία διατηρεί, παρόλο τις εκτεταμένες αβεβαιότητες που την χαρακτηρίζουν, τον βασικό της ρόλο και στα μικρά πεδία ακτινοβολίας.

Στη συγκεκριμένη Ενότητα, εφαρμόστηκε ο φορμαλισμός για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων που περιγράφεται στην εργασία των Alfonso et al (2008)³⁵ ώστε να προσδιοριστούν πειραματικά οι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας στο πεδίο αναφοράς του GK για ένα σύνολο θαλάμων ιονισμού. Στη μεθοδολογία που εφαρμόστηκε χρησιμοποιήθηκαν διορθωτικοί παράγοντες για τα πλαστικά ομοιώματα SW και ABS, οι οποίοι είχαν υπολογιστεί μέσω προσομοιώσεων MC στην προηγούμενη Ενότητα. Επιπλέον, προσδιορίστηκαν πειραματικά οι

διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας για τα πεδία του GK-PFX για ένα σύνολο 2 θαλάμων ιονισμού και 4 δοσιμετρικών διόδων. Για τη μέτρηση των OF αναφοράς, εφαρμόστηκε μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκαν μετρήσεις από δοσίμετρα αλανίνης, TLDs και ραδιοχρωμικά φιλμ.

5.2 Υλικά και Μέθοδοι

5.2.1 Διορθωτικοί Παράγοντες Δοσιμετρίας Μικρών Πεδίων

Όπως περιγράφεται αναλυτικά και στη Ενότητα 4.2.1, στο σύστημα GK-PFX οι μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας πραγματοποιούνται στο μεγαλύτερο διαθέσιμο πεδίο ακτινοβολίας με ονομαστική διάμετρο 16 mm, το οποίο θεωρείται το πεδίο αναφοράς, f_{msr} . Για την πραγματοποίηση των μετρήσεων χρησιμοποιούνται συνήθως τα διαθέσιμα από τον κατασκευαστή πλαστικά ομοιώματα SW και ABS σε συνδυασμό με κατάλληλους υποδοχείς για τους ανιχνευτές. Οι σημειακές μετρήσεις δοσιμετρίας διενεργούνται στο RFP του GK όπου είναι επικεντρωμένο το εκάστοτε ομοίωμα. Για τον υπολογισμό των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης δοσιμετρίας, $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$, μέσω πειραματικών διαδικασιών χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω σχέση:

Εξίσωση 5-1

$$k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}} = \frac{D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}} / M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}}{D_{w, Q_0}^{f_{ref}} / M_{Q_0}^{f_{ref}}}$$

Όπου $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ και $D_{w, Q_0}^{f_{ref}}$ είναι οι δόσεις στο νερό μέσα σε νερό στο f_{msr} πεδίο με ποιότητα δέσμης Q_{msr} και στο πεδίο αναφοράς f_{ref} με ποιότητα δέσμης Q_0 , αντίστοιχα. $M_{Q_0}^{f_{ref}}$ είναι η ένδειξη του ανιχνευτή στο νερό στο πεδίο f_{ref} , ενώ $M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η ένδειξη του ανιχνευτή στο πλαστικό ομοίωμα (ABS ή SW) στο πεδίο f_{msr} . Ο λόγος που βρίσκεται στον παρονομαστή της Εξίσωση 5-1, σύμφωνα με τις σχέσεις Εξίσωση 2-17 και Εξίσωση 2-18, ισούται με το συντελεστή βαθμονόμησης N_{D, w, Q_0} του εκάστοτε ανιχνευτή, ο οποίος έχει μετρηθεί σε κάποιο πρότυπο εργαστήριο βαθμονόμησης οργάνων. Ο προσδιορισμός της απορροφούμενης δόσης στο νερό στο πεδίο αναφοράς f_{msr} του GK, $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$, πραγματοποιήθηκε μέσω της παρακάτω σχέσης:

Εξίσωση 5-2

$$D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}} = D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}} * P(f_{msr})$$

Όπου $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η απορροφούμενη δόση στο νερό σε πλαστικό ομοίωμα (SW ή ABS) στο πεδίο αναφοράς, msr , η οποία υπολογίστηκε μέσω μετρήσεων με ανιχνευτές έμμεσης ανάγνωσης. Για να προσδιοριστεί η ζητούμενη απορροφούμενη δόση στο νερό σε ομοίωμα νερού, ο παράγοντας $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ διορθώθηκε με τον αντίστοιχο παράγοντα $P(f_{msr})$ για το κάθε ομοίωμα, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του δοσιμετρικές επιδράσεις του χρησιμοποιούμενου πλαστικού ομοιώματος (δες Ενότητα 4.2.1).

Οι διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, στο σύστημα GK-PFX πρέπει να έχουν προσδιοριστεί για κάθε χρησιμοποιούμενο ανιχνευτή, για κάθε κλινικό πεδίο f_{clin} (με ονομαστικές διαμέτρους 4 mm και 8 mm), καθώς και για κάθε χρησιμοποιούμενο πλαστικό ομοίωμα (SW ή ABS). Ο υπολογισμός των διορθωτικών παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ μέσω μετρήσεων πραγματοποιήθηκε σε αυτή την εργασία μέσω της παρακάτω σχέσης:

Εξίσωση 5-3

$$k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = \frac{M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}}{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}} \cdot \Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$$

Όπου, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ είναι ο OF κάθε κλινικού πεδίου ακτινοβολίας του GK με ονομαστικές διαμέτρους 4 και 8 mm, ο οποίος υπολογίστηκε σύμφωνα με την Εξίσωση 5-4. Ενώ, $M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ και $M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}$ είναι οι ενδείξεις του ανιχνευτή στα πεδία ακτινοβολίας του GK f_{msr} και f_{clin} , αντίστοιχα. Ο πειραματικός προσδιορισμός των $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ αναφοράς που θα χρησιμοποιηθούν στην Εξίσωση 5-3 σε κάθε ένα από τα δύο διαθέσιμα κλινικά πεδία του GK-PFX, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με δοσίμετρα που απαιτούν ελάχιστες διορθώσεις ή οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ είναι γνωστοί με τις λιγότερες αβεβαιότητες³⁵. Για τον προσδιορισμό παραγόντων αναφοράς $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, εκτός από τους ανιχνευτές άμεσης ανάγνωσης όπως ο LIC²³¹ ή οι πλαστικοί σπινθηριστές (plastic scintillators)¹⁵⁵, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε διάφορες εργασίες και ανιχνευτές έμμεσης

ανάγνωσης (passive dosimeters) όπως TLD microcubes^{136, 247}, δοσίμετρα αλανίνης^{136, 248}, ραδιοχρωμικά φιλμ^{136, 247, 249}, καθώς και δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού¹³⁶. Σε αυτή την εργασία, οι παράγοντες παροχής αναφοράς, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, υπολογίστηκαν μέσω των σταθμισμένων μέσων όρων των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τρεις διαφορετικούς ανιχνευτές έμμεσης ανάγνωσης σύμφωνα με την αβεβαιότητα κάθε μέτρησης, μέσω των σχέσεων:

Εξίσωση 5-4

$$\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = \sum_{i=1}^N w_i * OF_i$$

Εξίσωση 5-5

$$w_i = \frac{1/\sigma OF_i^2}{\sum_{i=1}^N 1/\sigma OF_i^2}$$

Όπου N είναι ο συνολικός αριθμός ανιχνευτών έμμεσης ανάγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, OF_i και σOF_i είναι οι OF και η συνολική αβεβαιότητά του, αντίστοιχα, που προκύπτει μετά από μετρήσεις με τον κάθε ανιχνευτή i, ενώ, w_i είναι ο συντελεστής στάθμισης όπως προκύπτει από την Εξίσωση 5-5.

5.2.2 Ανιχνευτές και Δοσίμετρα που Μελετήθηκαν

Οι διορθωτικοί παράγοντες απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας για τα πεδία του GK-PFX υπολογίστηκαν μέσω πειραματικών διαδικασιών για τέσσερις δοσιμετρικές διόδους και πέντε θαλάμους ιονισμού (Πίνακας 5-1). Συγκεκριμένα, η μελέτη για τους διορθωτικούς παράγοντες απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας περιλάμβανε τους θαλάμους ιονισμού: (α) PTW 31010 και 31014 με ηλεκτρόδιο αλουμινίου και ενεργούς όγκους 0.125 και 0.015 cm³, αντίστοιχα, (β) IBA CC01 και CC13 με ηλεκτρόδια και ενεργούς όγκους, ατσάλι/0.01 cm³ και C552/0.13 cm³, αντίστοιχα, και (γ) Exradin A1SL με ηλεκτρόδιο από C552 και ενεργό όγκο 0.053 cm³. Επιπλέον, μελετήθηκαν πειραματικά οι μη θωρακισμένες δοσιμετρικοί δίοδοι PTW 60017, IBA SFD και Razor, καθώς και η θωρακισμένη δοσιμετρική δίοδος PTW 60016.

Πίνακας 5-1. Χαρακτηριστικά και ιδιότητες των ανιχνευτών που μελετήθηκαν.

Τύπος Ανιχνευτή	Διαστάσεις Ενεργού Όγκου (σε mm εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά)		Ενεργό Υλικό ^α ή Τοίχωμα – Ηλεκτρόδιο ^β	Πυκνότητα (g cm ⁻³)	Τύπος Υπολογισμού ^γ
	TLD microcubes	1 × 1 × 1 mm ³		LiF:Mg,Ti	2.635
Alanine pellets	Ύψος 2.5, Ø5.0		Alanine	1.424	EO,ER
EBT2 & EBT3 films	Πάχος 0.028				EO,ER
PTW 60016	Πάχος 0.03, Ø1.2		Silicone	2.33	EO
PTW 60017	Πάχος 0.03, Ø1.2		Silicone	2.33	EO
IBA SFD	Πάχος 0.06, Ø0.6		Silicone	2.33	EO
IBA Razor	Πάχος 0.02, Ø0.6		Silicone	2.33	EO
PTW 31010	Μήκος 6.5, Ø5.5 Όγκος 0.125 cm ³		PMMA/Graphite - Aluminium	1.19/0.82 - 2.6989	ER
PTW 31014	Μήκος 5.0, Ø2.0 Όγκος 0.015 cm ³		PMMA/Graphite - Aluminium	1.19/1.85 - 2.6989	EO
IBA CC01	Μήκος 3.6, Ø2.0 Όγκος 0.01 cm ³		C552 - Steel	1.76 - 8.15	EO,ER
IBA CC13	Μήκος 5.8, Ø6.0 Όγκος 0.13 cm ³		C552 - C552	1.76	ER
Exradin A1SL	Μήκος 5.7, Ø4.0 Όγκος 0.053 cm ³		C552 - C552	1.76	ER

^α Αναφέρεται σε ανιχνευτές passive και στερεάς κατάστασης

^β Αναφέρεται σε θαλάμους ιονισμού

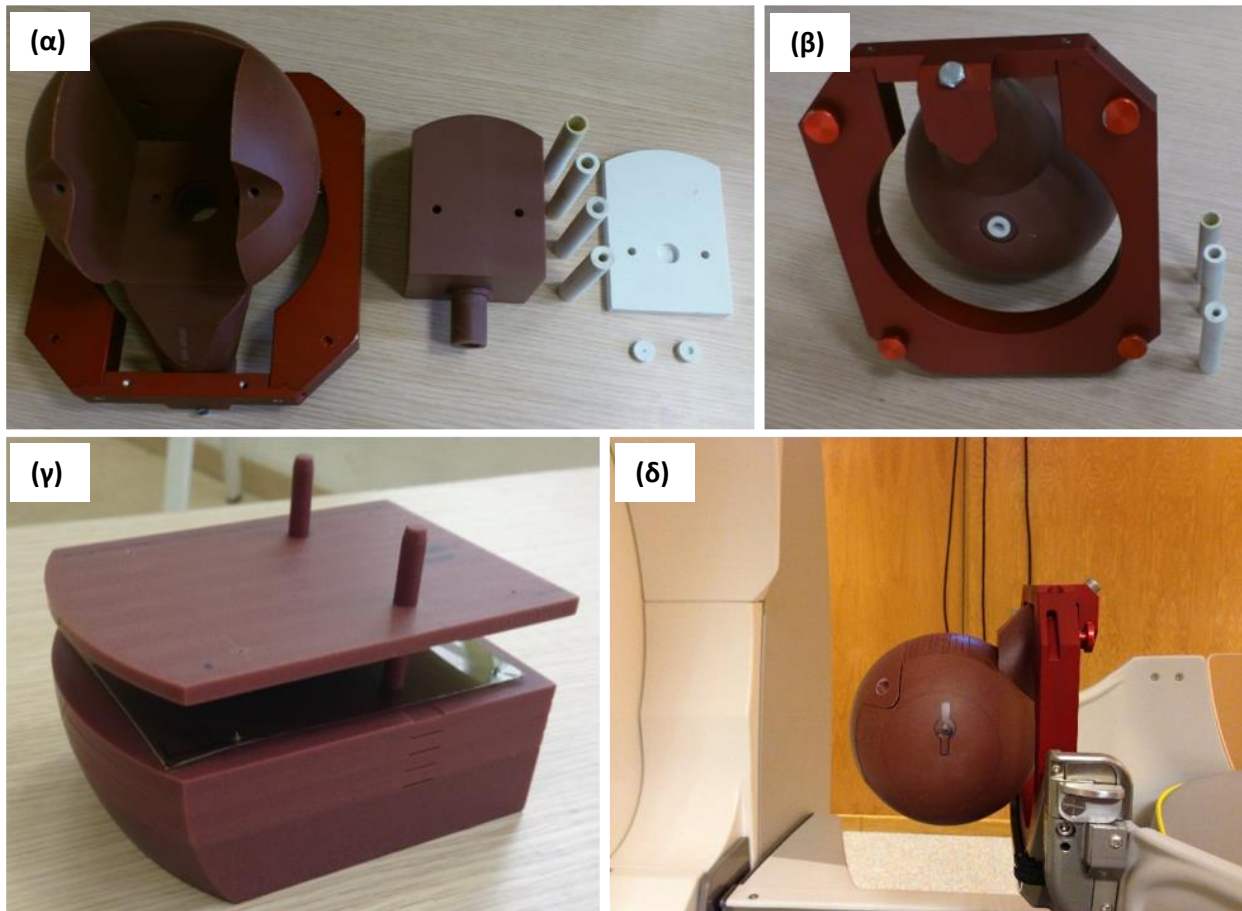
^γ Τύπος υπολογισμού για κάθε ανιχνευτή. ΕΟ: Πειραματικοί διορθωτικοί παράγοντες για σχετική δοσιμετρία ή πειραματικά προσδιορισμένοι δοσιμετρικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, ΕR: Πειραματικοί διορθωτικοί παράγοντες για απόλυτη δοσιμετρία ή πειραματικά προσδιορισμένοι δοσιμετρικοί παράγοντες απόλυτης δοσιμετρίας

Ο πειραματικός προσδιορισμός των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας των προαναφερθέντων θαλάμων ιονισμού και δοσιμετρικών δισκίων, απαιτεί τη μέτρηση κάποιων δοσιμετρικών ποσοτήτων πέρα των μετρήσεων με τους ανιχνευτές στα πεδία του GK. Για αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκαν τα δοσίμετρα έμμεσης ανάγνωσης TLDs, δοσίμετρα αλανίνης και ραδιοχρωμικά φιλμ, των οποίων τα χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 5-1. Συγκεκριμένα, όσο αφορά τους διορθωτικούς παράγοντες απόλυτης δοσιμετρίας, $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις στο πεδίο αναφοράς, msr, με ραδιοχρωμικά φιλμ EBT3 και δοσίμετρα αλανίνης για τη μέτρηση του παράγοντα $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$. Τα φιλμ και τα δοσίμετρα αλανίνης επιλέχθηκαν ως δοσίμετρα αναφοράς έμμεσης ανάγνωσης που η βαθμονόμησή τους είναι ανιχνεύσιμη σε πρότυπο εργαστήριο δοσιμετρίας και δεν παρουσιάζουν σημαντική εξάρτηση από την ποιότητα της δέσμης ακτινοβολίας. Στη συνέχεια για τον προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης στο νερό σε ομοίωμα νερού $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ χρησιμοποιήθηκε ο διορθωτικός παράγοντας ομοιώματος, $P(f_{msr})$, ο οποίος υπολογίστηκε μέσω προσομοιώσεων MC και τα αποτελέσματα του οποίου παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 4. Για τον πειραματικό προσδιορισμό των διορθωτικών παραγόντων σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, υπολογίστηκε ο OF αναφοράς κάθε πεδίου, σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην Ενότητα 5.2.1, μέσω μετρήσεων με TLDs, δοσίμετρα αλανίνης και ραδιοχρωμικά φιλμ EBT2.

5.2.3 Πειραματική Διάταξη και Μεθοδολογία Μετρήσεων

Ο πειραματικός προσδιορισμός των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης δοσιμετρίας, $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$, πραγματοποιήθηκε στα πλαστικά ομοιώματα SW και ABS. Ενώ οι διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, μετρήθηκαν μόνο για το ομοίωμα SW. Τα προαναφερθέντα πλαστικά ομοιώματα είναι σχεδιασμένα ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ (Εικόνα 5-1(γ)), ωστόσο, για τις μετρήσεις με τα TLDs, τα δοσίμετρα αλανίνης,

τους θαλάμους ιονισμού και τις δοσιμετρικές διόδους χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί προσαρμογείς που κατασκευάστηκαν από πλαστικό ισοδύναμο με το νερό (Εικόνα 5-1(α),(β)), PTW-RW3 ($\rho = 1.045 \text{ g cm}^{-3}$)²⁵⁰, σε όρους αλληλεπίδρασης με την ακτινοβολία του GK. Λόγω της πεπερασμένης μηχανικής ακρίβειας που μπορεί να επιτευχθεί στους προσαρμογείς των ανιχνευτών, υπήρχε η παρουσία μικρών διάκενων αέρα μεταξύ των ανιχνευτών και των προσαρμογέων. Η δοσιμετρική τους επίδραση στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν εκτιμήθηκε μέσω προσομοιώσεων MC που αναλύονται στο Κεφάλαιο 4.



Εικόνα 5-1. (α) και (β) το ομοίωμα SW μαζί με τους προσαρμογείς για τους ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν (θαλάμους ιονισμού, δοσιμετρικές διόδους, TLDs και δοσίμετρα αλανίνης), (γ) οι πλάκες SW για τις μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ και (δ) η πειραματική διάταξη ακτινοβολήσης στο σύστημα Leksell GK-PFX.

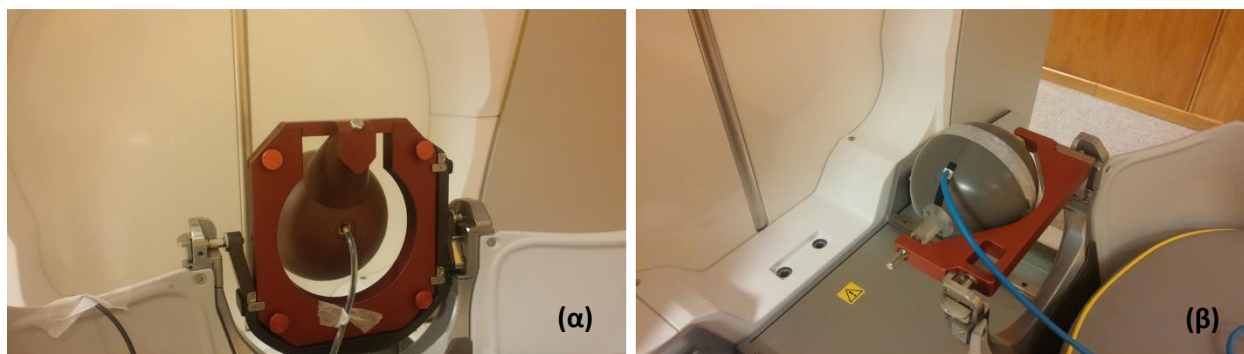
5.2.3.1 Θάλαμοι Ιονισμού και Δοσιμετρικοί Δίοδοι

Οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}}, f_{ref}^{Q_0}}$ προσδιορίστηκαν πειραματικά για τους θαλάμους ιονισμού PTW 31010, IBA CC01 και CC13, καθώς και τον Exradin A1SL. Ενώ, οι διορθωτικοί παράγοντες

$k_{Q_{clin}^{f_{msr}}}^{f_{clin}^{msr}}$ προσδιορίστηκαν πειραματικά για τους θαλάμους IBA CC01 και PTW 31014 PinPoint καθώς και για τις διόδους IBA Razor, SFD και PTW 60016, 60017. Για τους ανιχνευτές με παρόμοιες εξωτερικές διαστάσεις και συγκεκριμένα διαμέτρους (όπως, οι IBA Razor και SFD, καθώς και οι PTW 60016 και 60017) κατασκευάστηκε και χρησιμοποιήθηκε ένας προσαρμογέας για τις ακτινοβολήσεις. Αναλυτικότερα, ο προσαρμογέας για τις δοσιμετρικές διόδους της IBA κατασκευάστηκε σύμφωνα με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της διόδου Razor, εισάγοντας συνεπώς μια μετατόπιση 0.1 mm κατά μήκος του άξονα z του GK όταν χρησιμοποιούταν η διάδος SFD. Ομοίως, ο προσαρμογέας για τις διόδους PTW κατασκευάστηκε σύμφωνα με τα μοντέλα 60012 και 60016, με αποτέλεσμα να δημιουργείται μια μετατόπιση 1.4 mm όταν χρησιμοποιείται για το μοντέλο 60017. Αυτές οι μικρές μετατοπίσεις δεν επηρέασαν δοσιμετρικά τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν, καθώς οι ακριβής τοποθέτηση του ενεργού σημείου κάθε ανιχνευτή και ευθυγράμμισή του με το RFP διασφαλίστηκε μέσω τεχνικής σάρωσης. Στην τεχνική σάρωσης εντοπιζόταν κάθε φορά το σημείο με τη μέγιστη ένδειξη του εκάστοτε ανιχνευτή στις συντεταγμένες του στερεοτακτικού χώρου, μέσω μετρήσεων προφίλ που πραγματοποιούνταν και στους τρεις άξονες του GK-PFX με βήμα 0.1 mm και χρησιμοποιώντας το μικρότερο δυνατό πεδίο ακτινοβολίας (δηλαδή 4 mm).

Για τους διορθωτικούς παράγοντες απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας όπου χρησιμοποιήθηκε το ομοίωμα SW, εφαρμόστηκε η ίδια πειραματική διάταξη. Συγκεκριμένα, όπως παρατηρείται στην Εικόνα 5-2, ο κεντρικός άξονας των ανιχνευτών ευθυγραμμίστηκε με τον άξονα z του στερεοτακτικού χώρου του GK-PFX για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με το ομοίωμα SW, ενώ για τις μετρήσεις με το ομοίωμα ABS με το επίπεδο x-y. Στους θαλάμους ιονισμού, οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τόσο με θετική όσο και με αρνητική πολικότητα στην τάση. Αναλυτικά, στους θαλάμους της PTW και Exradin εφαρμόστηκε πόλωση τάσης ± 400 V, ενώ, για τους θαλάμους της IBA πόλωση ± 300 V. Στα αποτελέσματα των μετρήσεων παρατηρήθηκε ένα φαινόμενο πολικότητας μικρής επιρροής μέχρι και 0.6% για τον PTW 31014. Για αυτό το λόγο, στη συνέχεια, υπολογίστηκε η μέση τιμή από τις μετρήσεις με αντίθετες πολικότητες. Σε όλες τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε το ηλεκτρόμετρο PTW UNIDOS. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων καταγράφηκαν οι τιμές πίεσης και θερμοκρασίας ώστε να εφαρμοστούν οι κατάλληλες διορθώσεις στις μετρήσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο TRS-398¹¹³ και να διασφαλιστεί η σταθερότητά τους μέχρι το πέρας των μετρήσεων. Επιπλέον, εφαρμόστηκαν διορθώσεις επανασύνδεσης ιόντων στον

κάθε θάλαμο. Για κάθε ανιχνευτή πραγματοποιήθηκαν πέντε μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος αυτών. Ο τελικός μέσος όρος των ενδείξεων του κάθε ανιχνευτή, διορθώθηκε για την παρουσία μικρών διάκενων αέρα μεταξύ ανιχνευτή και προσαρμογέα σύμφωνα με τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων MC που παρουσιάζονται στην Ενότητα 4.3.2. Μετά από τη λήψη αναλυτικών ακτινολογικών εικόνων μαστογραφίας των ανιχνευτών εντός του εκάστοτε προσαρμογέα και τη μελέτη αυτών, θεωρήθηκε ότι ένα πάχος αέρα 0.5 mm μπορεί να θεωρηθεί η καλύτερη εκτίμηση για όλους τους χρησιμοποιούμενους προσαρμογείς.



Εικόνα 5-2. Πειραματική διάταξη ακτινοβολήσης στο σύστημα GK-PFX για (α) τον θάλαμο ιονισμού IBA CC13 στο ομοίωμα SW και (β) τον θάλαμο PTW 31010 στο ομοίωμα ABS.

5.2.3.2 Δοσίμετρα θερμοφωταύγειας TLD microcubes

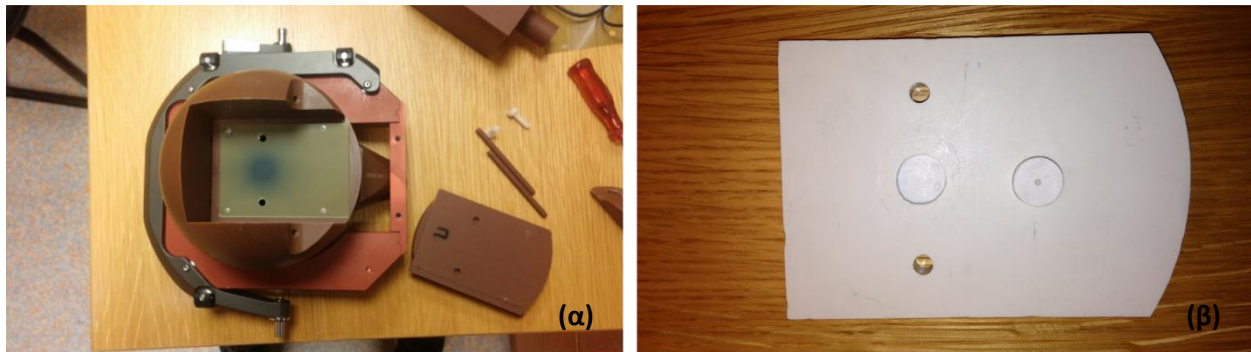
Για τον πειραματικό προσδιορισμό των OFs αναφοράς στα μικρά πεδία του GK-PFX χρησιμοποιήθηκαν τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας TLD-100 (Thermo Scientific, Oakwood Village, OH), διαστάσεων 1 mm × 1 mm × 1 mm. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο ομοίωμα SW όπου η κεντρική πλάκα από SW αντικαταστάθηκε από μια πλάκα RW3 ίδιου σχήματος και μεγέθους, στο κέντρο της οποίας δημιουργήθηκε μια κοιλότητα ώστε να μπορεί να ενσωματωθεί ένας κατάλληλος προσαρμογέας όπου θα τοποθετείται ένα TLD (Εικόνα 5-1(α)). Οι μετρήσεις δοσιμετρίας με τα TLDs πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη μεθοδολογία που παρουσιάζεται στην εργασία των Moutsatsos et al (2014)²⁵¹. Συγκεκριμένα, πριν την ακτινοβολήση τα TLDs ανοπτήθηκαν για 1 h στους 400 °C και για 2 h στους 105 °C με μια ενδιάμεση διαδικασία ταχείας ψύξης σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιώντας πλάκα ορείχαλκου. Μετά την ακτινοβολήση, τα TLDs αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h, στη συνέχεια ανοπτήθηκαν για 15 min στους 105 °C και αφέθηκαν να ψυχθούν πριν την ανάγνωση του σήματός τους, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή ανάγνωσης θερμού αερίου (αζώτου) VICTOREEN 2800. Για

την ανάγνωση του σήματος των TLDs, εφαρμόστηκε ένα πρωτόκολλο θέρμανσης δύο βημάτων (10 s στους 160 °C και 10 s στους 300 °C) δύο φορές διαδοχικά για κάθε δοσιμέτρο. Η καθαρή φωτεινή έξοδος ολοκληρωμένη σε ολόκληρη την καμπύλη φωταύγειας (glow curve) θεωρήθηκε ως το σήμα απόκρισης κάθε δοσιμέτρου. Για την ακτινοβόλησή τους, συνταγογραφήθηκε χρόνος 60 s στο κέντρο κάθε TLD με αποτέλεσμα να υπολογιστούν απορροφούμενες δόσεις 1.756 Gy, 1.941 Gy και 2.157 Gy για τα πεδία 4 mm, 8 mm και 16 mm, αντίστοιχα. Για κάθε μέγεθος πεδίου πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με 5 TLDs. Οι ενδείξεις των δοσιμέτρων διορθώθηκαν για: (α) επιπλέον εκθέσεις ακτινοβολίας που οφείλονται στις μετακινήσεις των πηγών (end-effects)²⁵² χρησιμοποιώντας χρόνους end-effects των 0.006 min, 0.075 min και 0.009 min για τα πεδία των 4 mm, 8 mm και 16 mm, αντίστοιχα, και (β) για την επίδραση μικρού διάκενου αέρα που περιβάλλε κάθε TLD εντός της κυλινδρικής οπής του προσαρμογέα που είχε μέγεθος 1 mm ύψος και 1.5 mm διάμετρο. Τέλος, οι διορθωμένοι λόγοι ενδείξεων των TLDs πολλαπλασιάστηκαν με τον αντίστοιχο διορθωτικό παράγοντα $k_{Q_{clin}^{f_{msr}}, Q_{msr}^{f_{msr}}}$ που υπολογίστηκε μέσω προσομοιώσεων MC και δίνεται στο Κεφάλαιο 4.

5.2.3.3 Δοσιμέτρα αλανίνης

Για τον προσδιορισμό του παράγοντα $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ που απαιτείται για τη μέτρηση των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης δοσιμετρίας καθώς και τον προσδιορισμό των OFs αναφοράς στα μικρά πεδία του GK-PFX χρησιμοποιήθηκαν τα κυλινδρικά δοσιμέτρα αλανίνης ύψους 2.5 mm και διαμέτρου 5 mm. Τα δοσιμέτρα τα παρείχε το National Physical Laboratory (NPL), το οποίο πραγματοποίησε και την ανάγνωσή τους. Η κεντρική πλάκα PTW-RW3 που χρησιμοποιήθηκε για την ακτινοβόληση των TLDs χρησιμοποιήθηκε και για τα δοσιμέτρα αλανίνης σε συνδυασμό με τον κατάλληλο προσαρμογέα ώστε να ευθυγραμμίζεται κάθε δοσιμέτρο με το RFP (Εικόνα 5-3(β)). Για τις ακτινοβολήσεις συνταγογραφήθηκε δόση 10 Gy στο κέντρο κάθε δοσιμέτρου αλανίνης. Μετά την ακτινοβόληση, τα δοσιμέτρα εστάλησαν πίσω στο NPL για την ανάγνωσή τους χρησιμοποιώντας την ένταση της X-band περιοχής του φάσματος παραμαγνητικού συντονισμού ηλεκτρονίων. Η δοσιμετρία αλανίνης βασίστηκε στη δοσιμετρική αναφορά δεδομένων που εστάλη από το NPL, η οποία ανέφερε τη δόση που καταγράφηκε σε κάθε δοσιμέτρο μαζί με μια ανάλυση αβεβαιοτήτων. Σε κάθε πεδίο ακτινοβολίας του GK-PFX

χρησιμοποιήθηκαν 5 δοσίμετρα αλανίνης. Η ένδειξη κάθε δοσιμέτρου διορθώθηκε για την παρουσία διάκενου αέρα πάχους 0.5 mm στο μπροστινό μέρος κάθε δοσιμέτρου, το οποίο εκτιμήθηκε μέσω εικόνων μαστογραφίας. Για τον προσδιορισμό των OFs αναφοράς, οι λόγοι ενδείξεων των δοσιμέτρων αλανίνης διορθώθηκαν χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC (Κεφάλαιο 4) ώστε να ληφθούν υπόψη τα φαινόμενα διαταραχής της ενεργειακής ροής και συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου των δοσιμέτρων αλανίνης. Για τον υπολογισμό της δόσης $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ (Εξίσωση 5-2), οι τιμές $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ που μετρήθηκαν στο ομοίωμα SW πολλαπλασιάστηκαν με τον παράγοντα διόρθωσης ομοιώματος $P(f_{msr})$, που προσδιορίστηκε μέσω προσομοιώσεων MC στο Κεφάλαιο 4.



Εικόνα 5-3. (α) Το ομοίωμα SW με τις πλάκες SW που περιέχουν ένα ακτινοβολημένο φιλμ EBT3 στο πεδίο msr και (β) η κεντρική πλάκα και ο προσαρμογέας από υλικό RW3 για τα δοσίμετρα αλανίνης.

5.2.3.4 Δοσιμετρία Φιλμ

Για τον προσδιορισμό του παράγοντα $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ και των OFs αναφοράς στα πεδία του GK χρησιμοποιήθηκαν τα ραδιοχρωμικά φιλμ GAFchromic™ EBT3 και EBT2 (Ashland Inc., Wayne, NJ), αντίστοιχα. Τα κομμάτια φιλμ που χρησιμοποιήθηκαν, χειριστήκαν σύμφωνα με τις διαδικασίες που συνοψίζονται στην έκθεση AAPM task group 55¹⁵⁸. Η σάρωση των ακτινοβολημένων φιλμ πραγματοποιήθηκε 24 h μετά την ακτινοβολή τους με τον έγχρωμο επίπεδο σαρωτή (flatbed scanner) EPSON V750 PRO, ακολουθώντας το πρωτόκολλο φιλμ δοσιμετρίας που παρουσιάζεται στην εργασία των Devic et al (2005)¹⁶⁰. Το πρωτόκολλο αυτό εφαρμόστηκε και στους δύο τύπους φιλμ που χρησιμοποιήθηκαν (EBT2 και EBT3), με την τεχνική μονού καναλιού (single channel technique) και χρήση του κόκκινου χρώματος (red

channel) ως πιο ευαίσθητου σε αυτή την περιοχή των δόσεων. Οι σαρώσεις των φιλμ πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού EPSON Scan 3.9.2, ενώ ο σαρωτής είχε τεθεί σε λειτουργία transmission, με μέγιστο εύρος οπτικών πυκνοτήτων (Optical Densities – OD) και απενεργοποιημένα όλα τα φίλτρα και τις επιλογές βελτίωσης εικόνας. Όλα τα φιλμ (βαθμονόμησης και πειραματικά) επισημάνθηκαν και σαρώθηκαν σε οριζόντιο προσανατολισμό (landscape orientation) σχετικά με την περιοχή σάρωσης του σαρωτή χρησιμοποιώντας μια γυάλινη πλάκα συμπίεσης πάχους 3 mm²⁵³. Κατά τις σαρώσεις ληφθήκαν RGB positive εικόνες των φιλμ στα 16 bits ανά κανάλι χρώματος (48-bit RGB), με χωρική ανάλυση 150 dpi (0.169 mm/px) και αποθηκεύτηκαν ως αρχεία εικόνων σε μορφή tagged image file format (TIFF). Κάθε κομμάτι φιλμ σαρώθηκε 5 φορές πριν και μετά την ακτινοβολία και υπολογίστηκαν εικόνες μέσου όρου σύμφωνα με το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε. Η επεξεργασία όλων των εικόνων που λήφθηκαν από τις σαρώσεις των φιλμ πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό MATLAB® (MathWorks, Natick, MA).

Η βαθμονόμηση των EBT2 και EBT3 φιλμ πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βαθμονόμησης Οργάνων Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών (EBOIA) που βρίσκεται στις εγκαταστάσεις της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ) χρησιμοποιώντας βαθμονομημένη πηγή ⁶⁰Co ενός συστήματος PICKER. Οι διαστάσεις των κομματιών φιλμ που βαθμονομήθηκαν ήταν 3 × 3 cm², τα οποία ακτινοβολήθηκαν σε βάθος 5 cm εντός ομοιώματος πλακών PTW-RW3 σε δόσεις σε νερό που κυμαίνονται από 0.10 έως και 15 Gy. Μετά τη λήψη των εικόνων σάρωσης των φιλμ βαθμονόμησης, διαχωρίστηκαν το κόκκινο, πράσινο και μπλε κανάλι από τις RGB εικόνες. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε η καθαρή οπτική πυκνότητα (netOD) για το κόκκινο κανάλι σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

Εξίσωση 5-6

$$\text{netOD} = \log_{10} \left(\frac{I_{\text{unexp}}}{I_{\text{exp}}} \right)$$

Όπου I_{unexp} και I_{exp} είναι οι εντάσεις φωτός του σαρωτή από τα μη ακτινοβολημένα και ακτινοβολημένα κομμάτια φιλμ, αντίστοιχα. Οι τιμές netOD που υπολογίστηκαν αντιστοιχήθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές δόσεις που δόθηκαν σε κάθε κομμάτι φιλμ και στα δεδομένα αυτά έγινε προσαρμογή της πολυωνυμικής καμπύλης, D_{fit} , που δίνεται παρακάτω:

$$D_{\text{fit}} = b \cdot \text{netOD} + c \cdot \text{netOD}^n$$

Όπου b , c και n είναι οι παράμετροι προσαρμογής²⁵⁴. Για τα πειραματικά φιλμ υπολογίστηκαν οι τιμές netOD κάθε εικονοστοιχείου και μετατράπηκαν σε τιμές δόσης μέσω της Εξίσωσης 5-7.

Για τις ακτινοβολήσεις των πειραματικών φιλμ χρησιμοποιήθηκαν κομμάτια φιλμ διαστάσεων $110 \times 75 \text{ mm}^2$ τα οποία τοποθετήθηκαν μεταξύ των κεντρικών πλακών του SW ομοιώματος, ευθυγραμμισμένα με το κεντρικό εγκάρσιο επίπεδο (x-y) του συστήματος συντεταγμένων του GK-PFX (Εικόνα 5-1(γ) και Εικόνα 5-3(α)). Οι μετρήσεις με τα EBT2 φιλμ για τον προσδιορισμό των OFs αναφοράς, πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην εργασία των Pappas et al (2016)⁶⁰. Στη μεθοδολογία αυτή χρησιμοποιείται η τεχνική της διπλής έκθεσης που προτάθηκε στην εργασία των Ma et al (2009)²²⁹. Συγκεκριμένα, συνταγογραφήθηκε δόση 3 Gy στο κέντρο κάθε πεδίου. Η μεθοδολογία εκμεταλλεύτηκε την κυκλική συμμετρία των πεδίων ακτινοβολίας του GK στα εγκάρσια επίπεδα ώστε να καθοριστούν οι συντεταγμένες του κέντρου κάθε πεδίου στο φιλμ. Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές των εικονοστοιχείων κόκκινου καναλιού που βρίσκονταν εντός ενός κύκλου με κατάλληλη διάμετρο (0.5 mm, 1 mm και 5 mm για τα πεδία 4 mm, 8 mm και 16 mm, αντίστοιχα) και κέντρο στο αντίστοιχο κέντρο ακτινοβολίας του κάθε πεδίου. Οι μέσες τιμές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστούν οι τιμές netOD που αντιστοιχούν στο κέντρο κάθε πεδίου. Μέσω της καμπύλης βαθμονόμησης (Εξίσωση 5-7) μετατράπηκαν οι μετρούμενες τιμές netOD σε τιμές δόσης σε νερό μέσα στο ομοίωμα SW. Για τη μετατροπή των δόσεων στο ομοίωμα SW σε δόσεις στο νερό εφαρμόστηκε ένας κατάλληλος διορθωτικός παράγοντας $P(f_{\text{clin}})$. Ακολουθώντας τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην εργασία των Ma et al (2009)²²⁹, πραγματοποιήθηκαν 5 εκτιμήσεις του $\Omega_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}}$ κάθε πεδίου από τους αντίστοιχους λόγους $D_{w, Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}} / D_{w, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}$. Για τη μέτρηση του παράγοντα $D_{w \text{ in plastic}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}$, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με τα EBT3 φιλμ και στα δύο πλαστικά ομοιώματα (SW και ABS) με τον ίδιο προσανατολισμό (x-y επίπεδο). Συνταγογραφήθηκε δόση 6 Gy στο κέντρο του msr πεδίου με το οποίο έγινε η ακτινοβολήση. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι τιμές δόσεις σε κάθε εικονοστοιχείο των φιλμ σύμφωνα με την αντίστοιχη καμπύλη βαθμονόμησης. Υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές δόσεων των εικονοστοιχείων εντός ενός κύκλου με διάμετρο 2.5 mm και κέντρο το κέντρο του πεδίου msr (16 mm). Οι μέσες τιμές δόσης

διορθώθηκαν με τους αντίστοιχους παράγοντες $P(f_{msr})$ για τα ομοιώματα SW και ABS, που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC και δίνονται στο Κεφάλαιο 4, ώστε να μετατραπούν σε τιμές $D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ (Εξίσωση 5-2).

5.2.4 Πειραματικές Αβεβαιότητες

Η συνολική αβεβαιότητα που αποδόθηκε στις μετρήσεις κάθε δοσιμετρικού συστήματος υπολογίστηκε σύμφωνα με τις οδηγίες και συστάσεις του οδηγού: *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*²⁵⁵. Η στατιστική συνιστώσα της αβεβαιότητας κάθε δοσιμέτρου (Type A) εκτιμήθηκε μέσω διάδοσης σφαλμάτων στην τυπική απόκλιση της μέσης ένδειξης του ανιχνευτή στο κάθε πεδίο. Ενώ η συστηματική συνιστώσα της αβεβαιότητας κάθε δοσιμέτρου (Type B) εκτιμήθηκε λαμβάνοντας υπόψη αβεβαιότητες που σχετίζονται με τη διαδικασία βαθμονόμησης κάθε ανιχνευτή, τον παράγοντα διόρθωσης για τα διάκενα αέρα μεταξύ ανιχνευτή και προσαρμογέα, τους διορθωτικούς παράγοντες $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$ και $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, καθώς και την τοποθέτηση του ενεργού σημείου κάθε ανιχνευτή στο RFP. Συγκεκριμένα, για τους θαλάμους ιονισμού και τις δοσιμετρικές διόδους η αβεβαιότητα στην τοποθέτηση τους μέσω των τεχνικών σάρωσης εκτιμήθηκε ίση με ± 0.1 mm. Για τα δοσίμετρα TLD και αλανίνης δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί η τεχνική σάρωσης για την ακριβή τοποθέτηση (είναι έμμεσης ανάγνωσης), ως εκ τούτου, θεωρήθηκε μια διευρυμένη αβεβαιότητα ± 0.3 mm λαμβάνοντας υπόψη τη γεωμετρική ακρίβεια του χρησιμοποιούμενου συστήματος GK²⁵⁶. Για τις μετρήσεις με τα ραδιοχρωμικά φιλμ θεωρήθηκε η αβεβαιότητα τοποθέτησης μόνο στο εγκάρσιο επίπεδο (δηλαδή, κατά μήκος του άξονα z) ίση με ± 0.3 mm, καθώς η χωρική ανάλυση των μετρήσεων στο επίπεδο του φιλμ είναι υψηλή (0.169 mm ανά εικονοστοιχείο). Επιπλέον, η τεχνική διπλής ακτινοβολίας που ακολουθήθηκε στα EBT2 φιλμ για τον υπολογισμό των OFs αναφοράς μειώνει το μέρος της συστηματικής αβεβαιότητας των μετρήσεων που σχετίζεται με τη διαδικασία βαθμονόμησης και συγκεκριμένα με τον καθορισμό της κλίσης της καμπύλης βαθμονόμησης στα 3 Gy²²⁹. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, οι συνολικές αβεβαιότητες που σχετίζονται με τους παράγοντες παροχής αναφοράς, $\Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, που υπολογίστηκαν μέσω μετρήσεων με TLDs, ραδιοχρωμικά φιλμ και δοσίμετρα αλανίνης εκτιμήθηκαν ίσες με 2.3%, 3.9% και 1.4%, αντίστοιχα, για το πεδίο των 4 mm. Ενώ μειώνονται στις τιμές 2.1%, 3.3% και 0.8% για το πεδίο

των 8 mm. Ενώ, για τον παράγοντα $D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ που υπολογίστηκε μέσω μετρήσεων $D_{w \text{ in plastic}, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ με EBT3 φιλμ και δοσίμετρα αλανίνης, λαμβάνοντας υπόψη τον καθορισμό της κλίσης της καμπύλης βαθμονόμησης των φιλμ στα 6 Gy, την αβεβαιότητα των δοσιμέτρων αλανίνης σύμφωνα με την ανάλυση του NPL και την αβεβαιότητα των παραγόντων διόρθωσης ομοιώματος $P(f_{msr})$, εκτιμήθηκε συνολική αβεβαιότητα ίση με 3.1%.

5.3 Αποτελέσματα

5.3.1 Απόλυτη Δοσιμετρία

Για τον πειραματικό προσδιορισμό των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης δοσιμετρίας, υπολογίστηκε η απορροφούμενη δόση στο νερό σε νερό για το πεδίο msr από τη μέση τιμή των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο πεδίο με EBT3 φιλμ και δοσίμετρα αλανίνης. Οι μετρήσεις αυτές διορθώθηκαν για τη δοσιμετρική επίδραση των πλαστικών ομοιωμάτων μέσω των παραγόντων διόρθωσης ομοιώματος, $P(f_{msr})$, που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC στο Κεφάλαιο 4, ίσους με 1.006 και 1.014 για τα ομοιώματα SW και ABS, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας που προσδιορίστηκαν πειραματικά, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5-2 για 4 θαλάμους ιονισμού με αύξουσα σειρά σύμφωνα με τον ενεργό όγκο κάθε θαλάμου. Οι διορθωτικοί παράγοντες μετρήθηκαν και για τα δύο πλαστικά ομοιώματα (SW και ABS) που χρησιμοποιούνται στην κλινική δοσιμετρία του GK. Στον Πίνακα 5-2 έχουν επίσης προστεθεί για λόγους σύγκρισης τα αντίστοιχα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων που προέκυψαν από προσομοιώσεις MC που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια αυτής της διατριβής και παρουσιάζονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4, καθώς και αποτελέσματα MC για 3 θαλάμους ιονισμού που δίνονται στην εργασία των Johansson et al (2012)²⁴⁵.

Πίνακας 5-2. Διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ που προσδιορίστηκαν πειραματικά για 4 θαλάμους ιονισμού σε ομοιώματα SW και ABS για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης δίνονται στις

παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στα δύο τελευταία ψηφία. Αποτελέσματα προσομοιώσεων MC από αυτή την εργασία (Κεφάλαιο 4) και την εργασία των Johansson et al (2012)²⁴⁵ έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.

Ανιχνευτές	Αυτή η έρευνα –				Johansson et al	
	Πειραματικά		Αυτή η έρευνα –		(2012) ²⁴⁵ – MC	
	αποτελέσματα		MC αποτελέσματα		αποτελέσματα	
	SW	ABS	SW	ABS	SW	ABS
IBA CC01	1.032 (12)	1.050 (12)	1.043 (4)	1.060 (5)	1.021 (2)	1.029 (2)
Exradin A1SL	1.009 (10)	1.022 (11)	1.008 (4)	1.020 (4)	1.005 (2)	1.014 (2)
PTW 31010	1.008 (09)	1.027 (10)	1.008 (4)	1.022 (4)	1.004 (2)	1.015 (2)
IBA CC13	1.028 (10)	1.051 (10)	1.012 (4)	1.057 (4)	-	-

Στον Πίνακα 5-2 παρατηρείται ότι οι διορθώσεις που απαιτούνται στο ομοίωμα SW και κυμαίνονται από 0.8% έως και 3.2%, είναι λιγότερες από τις αντίστοιχες για το ομοίωμα ABS που φτάνουν μέχρι και 5.1%. Διορθώσεις λιγότερο από 1% ($k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}} < 1.01$) βρέθηκε ότι χρειάζονται οι θάλαμοι Exradin A1SL και PTW 31010 για το ομοίωμα SW. Ενώ, οι αντίστοιχες διορθώσεις για αυτούς τους θαλάμους στο ομοίωμα ABS είναι περίπου 2.5%. Από την άλλη μεριά, οι θάλαμοι IBA CC01 και CC13 χρειάζονται διορθώσεις της τάξης του 3% και 5% για το ομοίωμα SW και ABS, αντίστοιχα.

5.3.2 Σχετική Δοσιμετρία

Για τον πειραματικό προσδιορισμό των διορθωτικών παραγόντων σχετικής δοσιμετρίας, μετρήθηκαν πειραματικά οι παράγοντες παροχής αναφοράς κάθε πεδίου από το σταθμισμένο μέσο όρο των OFs που μετρήθηκαν με δοσιμετρα αλανίνης, TLD και ραδιοχρωμικά φιλμ. Οι OFs αναφοράς βρέθηκαν ίσοι με 0.821 ± 0.010 και 0.894 ± 0.007 για τα πεδία με ονομαστική διάμετρο 4 mm και 8 mm, αντίστοιχα. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις δοσιμετρίας για τον πειραματικό προσδιορισμό των διορθωτικών παραγόντων σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}^{f_{clin}, f_{msr}}}$, σε ένα σύνολο 2 θαλάμων ιονισμού και 4 δοσιμετρικών διόδων (Πίνακας 5-1). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ομοίωμα SW χρησιμοποιώντας ειδικούς προσαρμογείς για την ακριβή τοποθέτηση του ενεργού σημείου κάθε ανιχνευτή στο RFP του GK-PFX. Επίσης, εφαρμόστηκαν διορθώσεις για τα μικρά

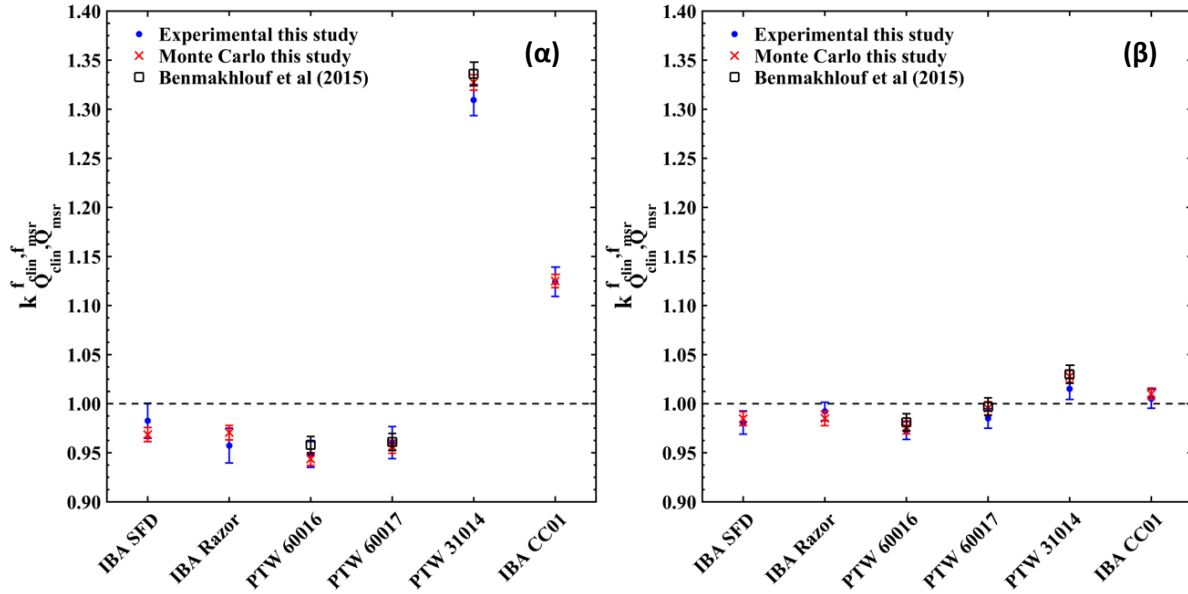
διάκενα αέρα μεταξύ ανιχνευτή και προσαρμογέα σύμφωνα με προσομοιώσεις MC που παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 4 και αφού πρώτα εκτιμήθηκε το πάχος του αέρα μέσω της λήψης εικόνων μαστογραφίας.

Πίνακας 5-3. Διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}^{f_{msr}}}^{f_{clin}}$, που προσδιορίστηκαν πειραματικά σε ομοίωμα SW για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στα δύο τελευταία ψηφία. Πειραματικά αποτελέσματα από την εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹ έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.

Ανιχνευτές	Αυτή η έρευνα		Benmakhlouf et al (2015)	
	4 mm πεδίο	8 mm πεδίο	4 mm πεδίο	8 mm πεδίο
IBA SFD	0.983 (18)	0.981 (12)	-	-
IBA Razor	0.957 (18)	0.992 (09)	-	-
PTW 60016	0.948 (13)	0.973 (09)	0.958 (09)	0.981 (09)
PTW 60017	0.960 (16)	0.985 (10)	0.961 (09)	0.997 (09)
PTW 31014	1.309 (16)	1.015 (11)	1.336 (12)	1.030 (09)
IBA CC01	1.124 (15)	1.005 (10)	-	-

Στον Πίνακα 5-3 και την Εικόνα 5-4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων, $k_{Q_{clin}^{f_{msr}}}^{f_{clin}}$, που προσδιορίστηκαν πειραματικά για 2 θαλάμους ιονισμού και 4 δοσιμετρικές διόδους (Πίνακας 5-1) μαζί με τα αντίστοιχα δημοσιευμένα δεδομένα για τις διόδους PTW 60016, 60017 και για το θάλαμο ιονισμού PTW 31014 από την εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹. Στην Εικόνα 5-4, εκτός από τα προαναφερθέντα αποτελέσματα και δεδομένα που περιέχει ο Πίνακας 5-3, παρουσιάζονται επίσης τα αντίστοιχα αποτελέσματα από τις προσομοιώσεις MC, οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4, για λόγους σύγκρισης. Από μια γενική επιθεώρηση της Εικόνα 5-4 διαφαίνεται μια συμφωνία εντός των αβεβαιοτήτων μεταξύ των τριών συνόλων δεδομένων για όλους τους ανιχνευτές. Η μεγαλύτερη υπερεκτίμηση OF που παρατηρήθηκε σε συμφωνία με τις προσομοιώσεις MC ήταν 5.2% για τη δίοδο PTW 60016 στο πεδίο με ονομαστική διάμετρο 4 mm. Ενώ, ο θάλαμος PTW 31014 βρέθηκε ότι υποεκτιμά τον OF στο πεδίο των 4 mm κατά 30.9%. Οι μεγάλες αυτές διακυμάνσεις των διορθωτικών παραγόντων από τη μονάδα τόσο για τους θαλάμους όσο και τις διόδους που

μελετήθηκαν, εξομαλύνονται για το πεδίο των 8 mm, όπου η μεγαλύτερη διόρθωση παρατηρήθηκε είναι 2.7% για τη δίοδο PTW 60016.



Εικόνα 5-4. Διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}^{f_{msr}}}$ που υπολογίστηκαν πειραματικά και μέσω προσομοιώσεων MC (Κεφάλαιο 4) σε ομοίωμα SW στο σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX για (α) το πεδίο των 4 mm και (β) το πεδίο των 8 mm. Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν στις συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα. Πειραματικά αποτελέσματα από την εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹ έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.

5.4 Συζήτηση

Όπως παρατηρείται στον Πίνακας 5-2, οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ που χρησιμοποιούνται για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας σε ομοίωμα SW στο σύστημα GK-PFX, βρέθηκαν πολύ κοντά στη μονάδα (δηλαδή, απαιτούνται διορθώσεις λιγότερο από 1%) για τους θαλάμους ιονισμού PTW 31010 και Exradin A1SL. Το γεγονός αυτό, τους καθιστά τους καλύτερους υποψήφιους ανιχνευτές άμεσης ανάγνωσης για τις ιδανικές μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας (με τις μικρότερες αβεβαιότητες) στο πεδίο αναφοράς, msr, του GK. Αρκετά μεγαλύτερες διορθώσεις (μέχρι 3% για το ομοίωμα SW και 5% για το ABS) παρατηρήθηκαν ότι απαιτούνται για τους θαλάμους ιονισμού IBA CC13 και CC01, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερο ενεργό όγκο και κεντρικό ηλεκτρόδιο υψηλού ατομικού αριθμού και φυσικής πυκνότητας, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, ο θάλαμος IBA CC13 έχει το μεγαλύτερο ενεργό όγκο από τους θαλάμους που μελετήθηκαν και

συνεπώς τη μεγαλύτερη επίδραση του φαινομένου συμψηφισμού της δόσης, ειδικά στο ομοίωμα ABS όπου ο προσανατολισμός του ανιχνευτή είναι διαφορετικός από το SW. Η επίδραση του φαινομένου αυτού στο θάλαμο IBA CC13 επιβεβαιώθηκε και ποσοτικοποιήθηκε μέσω προσομοιώσεων MC στο Κεφάλαιο 4 (δες Ενότητα 4.4). Από την άλλη μεριά, ενώ ο θάλαμος IBA CC01 έχει το μικρότερο ενεργό όγκο από τους υπόλοιπους θαλάμους, το κεντρικό του ηλεκτρόδιο είναι αποκλειστικά κατασκευασμένο από υψηλής ταχύτητας ασάλι δημιουργώντας σημαντικές διαταραχές στην ενεργειακή ροή των ηλεκτρονίων.

Στον Πίνακα 5-2 παρουσιάζονται επίσης, τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ για τους 4 θαλάμους ιονισμού αυτής της Ενότητας που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC και αναλύονται στο Κεφάλαιο 4. Στον ίδιο Πίνακα έχουν προστεθεί, για λόγους σύγκρισης, οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ που δίνονται στην εργασία των Johansson et al (2012)²⁴⁵, οι οποίοι έχουν επίσης υπολογιστεί μέσω προσομοιώσεων MC. Τα πειραματικά αποτελέσματα συμφωνούν εντός του διαστήματος 1σ αβεβαιοτήτων τόσο για το ομοίωμα SW όσο και ABS με τα αντίστοιχα αποτελέσματα MC αυτής της εργασίας. Σκοπός των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν σε αυτή την Ενότητα είναι η επιβεβαίωση και πιστοποίηση των διορθωτικών παραγόντων απόλυτης δοσιμετρίας που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC για ένα εκτεταμένο σύνολο ανιχνευτών. Τόσο οι πειραματικά προσδιορισμένοι παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ όσο και οι υπολογισμένοι με MC, συμφωνούν με τους αντίστοιχους παράγοντες που δίνονται στην εργασία των Johansson et al (2012) εντός των διευρυμένων διαστημάτων αβεβαιοτήτων (2σ) για το ομοίωμα SW, ενώ, για το ομοίωμα ABS υπάρχει μια συστηματική διαφορά και στους 3 κοινούς θαλάμους. Όπως αναλύεται και στην Ενότητα 4.4, οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές παραμέτρους προσομοίωσης.

Οι διορθώσεις που απαιτούνται για το ομοίωμα ABS είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες για το SW (Πίνακας 5-2) και οφείλονται στο διαφορετικό προσανατολισμό που έχουν οι θάλαμοι εντός των δύο ομοιωμάτων (ο κεντρικός άξονας των θαλάμων είναι ευθυγραμμισμένος με το z επίπεδο στο ομοίωμα SW και με το x-y επίπεδο στο ABS). Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε και στις προσομοιώσεις MC (αναλύεται λεπτομερώς στην Ενότητα 4.4), καθώς και στα αποτελέσματα της εργασίας των Johansson et al (2012) που δίνονται στον Πίνακα 5-2 αλλά σε μικρότερο βαθμό. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω της διακύμανσης της φυσικής πυκνότητας των

ομοιωμάτων ABS λόγω κατασκευής που αναφέρεται στην εργασία των Novotny et al (2010)²²⁶, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια επιπλέον αβεβαιότητα έως 1% στις μετρήσεις στο πεδίο msr του GK, σύμφωνα με την Ενότητα 4.4.

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας για τους παράγοντες απόλυτης δοσιμετρίας, ουσιαστικά, επιβεβαιώθηκαν έμμεσα και οι υπολογισμένοι μέσω MC διορθωτικοί παράγοντες ομοιώματος (SW και ABS), $P(f_{msr})$. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με τα EBT3 φιλμ στο πεδίο των 16 mm χρησιμοποιώντας και τα δύο ομοιώματα για τον προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης στο νερό μέσα σε νερό. Η δόση που συνταγογραφήθηκε και στις δύο ακτινοβολήσεις ήταν 6 Gy στο κέντρο του πεδίου, ωστόσο, η δόση που καταγράφηκε από τα φιλμ και στις δύο περιπτώσεις ήταν μικρότερη και διαφορετική για τα δύο ομοιώματα. Μετά από την εφαρμογή στις δύο αυτές καταγραφές δόσης των αντίστοιχων διορθωτικών παραγόντων $P(f_{msr})$ που δίνονται στο Κεφάλαιο 4, οι τιμές δόσεις συμφώνησαν με τη συνταγογράφηση των 6 Gy εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων και η μεταξύ τους διαφορά ελαχιστοποιήθηκε στο μεγαλύτερο βαθμό (<0.2%).

Οι διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, που προσδιορίστηκαν πειραματικά για 2 θαλάμους ιονισμού ειδικά σχεδιασμένους για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων και 4 δοσιμετρικές διόδους, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5-3 επιβεβαιώνοντας και πιστοποιώντας τα αντίστοιχα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσω προσομοιώσεων MC (Κεφάλαιο 4). Η γενική εικόνα των αποτελεσμάτων όπως αποτυπώνεται και γραφικά στην Εικόνα 5-4 είναι αυτή που αναμενόταν τόσο για τους θαλάμους ιονισμού όσο και τις δοσιμετρικές διόδους και αναλύεται στην Ενότητα 4.4. Εν συντομία, οι 2 θάλαμοι ιονισμού υποεκτιμούν τη δόση, ειδικά στο πεδίο των 4 mm όπου χρειάζονται μεγάλες διορθώσεις, μέχρι και 30% για τον PTW 31014, με τους αντίστοιχους $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ να βρίσκονται πάνω από τη μονάδα. Ενώ, οι δοσιμετρικοί δίοδοι υποεκτιμούν τη δόση ($k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} < 1$), απαιτώντας, ωστόσο, μικρότερες διορθώσεις (μέχρι 5% για τη δίοδο PTW 60016 για το πεδίο των 4 mm). Οι απαιτούμενες διορθώσεις μειώνονται και προσεγγίζουν τη μονάδα για το πεδίο των 8 mm για όλους τους ανιχνευτές. Οι ανιχνευτές που χρειάζονται τις μικρότερες διορθώσεις για τις μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας βρέθηκε ότι είναι οι δίοδος IBA SFD (1.7%) και ο θάλαμος ιονισμού IBA CC01 (0.5%) για τα πεδία 4 mm και 8 mm, αντίστοιχα.

Ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα που με τη σειρά του επιβεβαίωσε και αυτό τις προσομοιώσεις MC ήταν η μεγάλη υποεκτίμηση ίση με 30.9% που παρατηρήθηκε από το θάλαμο ιονισμού PTW 31014 στο πεδίο των 4 mm. Η αρκετά μεγάλη διόρθωση που χρειάζεται ο συγκεκριμένος θάλαμος οφείλεται στο μεγαλύτερο βαθμό στο φαινόμενο συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου που έχει η ενεργός του περιοχή. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον Πίνακα 5-1, έχει μήκος ενεργού περιοχής ίσο με 5 mm (σε σχέση με το IBA CC01 που έχει μήκος 3.6 mm αλλά πολύ κοντινούς όγκους), που είναι συγκρίσιμο με το ονομαστικό μέγεθος του πεδίου. Επιπροσθέτως, το φαινόμενο είναι πιο έντονο στο ομοίωμα SW όπου πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις σε σχέση με το ομοίωμα ABS (σύμφωνα με τα αποτελέσματα MC του Κεφαλαίου 4) λόγω του προσανατολισμού του θαλάμου στο στερεοτακτικό χώρο GK. Στον προσανατολισμό για το SW, ο κεντρικός άξονας του θαλάμου ευθυγραμμίζεται με τον άξονα z όπου υπάρχει μια μικρή χωρική διαβάθμιση της δόσης σε σχέση με το επίπεδο x-y (προσανατολισμός θαλάμου στο ABS) όπου παρατηρείται απόλυτη συμμετρία²⁵⁷.

Επιπλέον, σε αυτή την Ενότητα προσδιορίστηκαν πειραματικά οι OFs των πεδίων του GK με TLD, δοσίμετρα αλανίνης και EBT2 φιλμ ώστε να χρησιμοποιηθούν ως τιμές αναφοράς στον προσδιορισμό των παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τους διάφορους ανιχνευτές. Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν ($\Omega_{Q_{8\text{ mm}}, Q_{msr}}^{f_{4\text{ mm}}, f_{msr}} = 0.821 \pm 0.010$ και $\Omega_{Q_{8\text{ mm}}, Q_{msr}}^{f_{8\text{ mm}}, f_{msr}} = 0.894 \pm 0.007$) συμφωνούν εντός των αβεβαιοτήτων που δίνονται με τα αντίστοιχα που προέκυψαν μέσω των προσομοιώσεων MC και δίνονται στην Ενότητα 4.3.2, με τις ονομαστικές τιμές OFs που έχουν εγκατασταθεί από την Elekta στην έκδοση του ΣΣΘ Leskell GammaPlan²⁵⁷ που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη, καθώς και με τα πειραματικά αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην εργασία των Benmakhlouf et al (2015)²³¹. Στην εργασία των Benmakhlouf et al (2015) χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο MC του συστήματος GK-PFX ώστε να βρεθεί ο ανιχνευτής (από αυτούς που μελετήθηκαν) που απαιτεί ελάχιστες διορθώσεις με αποτέλεσμα να επιλεγεί ο PTW LIC. Στη συνέχεια προσδιορίστηκαν οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για ένα σύνολο κλινικά διαθέσιμων ανιχνευτών, συγκρίνοντας τους λόγους απόκρισής τους στα πεδία f_{clin} και f_{msr} με τους αντίστοιχους λόγους του ανιχνευτή που επιλέχθηκε. Δεδομένου ότι στην εργασία των Benmakhlouf et al (2015) χρησιμοποιήθηκε διαφορετικός κώδικας MC και μοντέλο προσομοίωσης σε σχέση με αυτή την εργασία (Κεφάλαιο 4), η παρατηρούμενη συμφωνία στις τιμές $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το θάλαμο PTW 31014 και τις 2

δοσιμετρικές διόδους που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο μελέτες (Πίνακας 5-3 και Εικόνα 5-4) υποδηλώνει ότι μικρές διαφορές στους OFs αναφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν σημαντικά τους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$.

Οι μετρήσεις με TLD και δοσίμετρα αλανίνης για τον προσδιορισμό των OFs αναφοράς είχαν αρχικά διορθωθεί με τους αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που είχαν υπολογιστεί με προσομοιώσεις MC (Κεφάλαιο 4). Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξαναγκασμένη συμφωνία (bias) μεταξύ των αποτελεσμάτων MC και μετρήσεων, η οποία παρατηρείται σε αυτή την εργασία. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διακύμανση 12.3% που παρατηρήθηκε στους λόγους των ενδείξεων του θαλάμου IBA CC01 και της διόδου IBA SFD στις μετρήσεις για το πεδίο των 4 mm, συρρικνώθηκε στο 1.2% μετά την εφαρμογή των αντίστοιχων παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ στις μετρήσεις, οδηγώντας σε μια μέση τιμή για τον παράγοντα παροχής, $\Omega_{Q_{8\text{ mm}}, Q_{msr}}^{f_{4\text{ mm}}, f_{msr}}$, ίση με 0.820 ± 0.005 που είναι σε πολύ καλή συμφωνία με το πειραματικό προσδιορισμό του $\Omega_{Q_{8\text{ mm}}, Q_{msr}}^{f_{4\text{ mm}}, f_{msr}}$ αναφοράς. Το συγκεκριμένο εύρημα προσθέτει επιπλέον εγκυρότητα και πιστοποίηση τόσο στις προσομοιώσεις MC όσο και στη πειραματική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε σε αυτή την εργασία για τη δοσιμετρία των μικρών πεδίων του GK-PFX, όπως αναλύεται διεξοδικά στην εργασία των Francescon et al (2017)²⁰⁸.

5.5 Συμπεράσματα

Σε αυτή την Ενότητα, προσδιορίστηκαν μέσω μια πειραματικής διαδικασίας οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ και $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για ένα σύνολο θαλάμων ιονισμού και δοσιμετρικών διόδων που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική δοσιμετρία του GK-PFX, τόσο για τη βαθμονόμηση του συστήματος ακτινοχειρουργικής μέσω μετρήσεων απόλυτης δοσιμετρίας όσο και για την επιβεβαίωση των OFs που είναι προ-εγκαταστημένοι στο ΣΣΘ μέσω μετρήσεων σχετικής δοσιμετρίας. Οι παράγοντες $k_{Q_{msr}, Q_0}^{f_{msr}, f_{ref}}$ προσδιορίστηκαν για τα πλαστικά ομοιώματα SW και ABS που χρησιμοποιούνται στις μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας, ενώ, οι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ προσδιορίστηκαν μόνο για το ομοίωμα SW. Οι πειραματικές μεθοδολογίες που ακολουθήθηκαν

απαιτούσαν τον πειραματικό προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης στο νερό μέσα σε νερό για το πεδίο αναφοράς, f_{msr} , του GK καθώς και των τιμών αναφοράς για τους OFs των f_{clin} πεδίων του GK. Οι εν λόγω δοσιμετρικές ποσότητες προσδιορίστηκαν μέσω μετρήσεων με τους ανιχνευτές έμμεσης ανάγνωσης: TLDs, δοσίμετρα αλανίνης και ραδιοχρωμικά φιλμ. Κύριος σκοπός της πειραματικής αυτής μελέτης είναι η πιστοποίηση των αποτελεσμάτων για τους διορθωτικούς παράγοντες που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC και παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 4, καθώς και η ανάδειξη μιας πειραματικής διαδικασίας μετρήσεων απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας στο GK που είναι κλινικά εφικτή. Τα αποτελέσματα για τους παράγοντες $k_{Q_{msr}^{f_{msr}, f_{ref}}}$ συμφωνούν εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων με τα αντίστοιχα που προέκυψαν μέσω MC, ενώ επιβεβαιώθηκε και η εξάρτηση που παρατηρείται λόγω του προσανατολισμού των ανιχνευτών εντός των ομοιωμάτων ABS και SW. Οι μικροί σε όγκο θάλαμοι ιονισμού βρέθηκε ότι χρειάζονται διορθώσεις λιγότερο από 1%, ενώ, οι αντίστοιχες διορθώσεις για τους θαλάμους με μεγαλύτερους ενεργούς όγκους ή ατσάλι στο κεντρικό τους ηλεκτρόδιο μπορεί να φτάσουν μέχρι και το 5%. Η πειραματική διαδικασία για τον προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης στο νερό μέσα σε νερό με ραδιοχρωμικά φιλμ επιβεβαίωσε τους υπολογισμένους με MC διορθωτικούς παράγοντες ομοιώματος, αφού η διαφορά των δόσεων στα φιλμ που ακτινοβολήθηκαν στα δύο ομοιώματα μετά την εφαρμογή των διορθώσεων στις μετρήσεις ήταν λιγότερο από 0.2%. Η πειραματική διαδικασία επιβεβαίωσε και τους παράγοντες $k_{Q_{clin}^{f_{clin}, f_{msr}}}$ για τους ανιχνευτές που μελετήθηκαν, αναδεικνύοντας για μια ακόμη φορά την αναμενόμενη υποεκτίμηση των θαλάμων ιονισμού και την υπερεκτίμηση των δοσιμετρικών διόδων στα πολύ μικρά πεδία. Η διαφορά που προκύπτει μεταξύ των μετρήσεων με αυτούς τους δύο τύπους ανιχνευτών εξομαλύνεται με την αύξηση του πεδίου ακτινοβολίας αλλά και με την εφαρμογή των διορθωτικών παραγόντων που έχουν υπολογιστεί μέσω MC. Τέλος, ο πειραματικός προσδιορισμός των OFs αναφοράς και στα δύο κλινικά πεδία του GK-PFX επιβεβαίωσε τα αντίστοιχα αποτελέσματα MC καθώς και τις προεγκαταστημένες τιμές στο ΣΣΘ εντός των παρατηρούμενων αβεβαιοτήτων.

6 Πειραματική αξιολόγηση της γεωμετρικής αβεβαιότητας του ρομποτικού συστήματος ακτινοχειρουργικής CyberKnife

6.1 Εισαγωγή

Η συνολική αβεβαιότητα στην χορήγηση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας σε ένα σύστημα SRS καθορίζεται από τις αβεβαιότητες που σχετίζονται με³⁷:

- τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό απεικόνισης για το σχεδιασμό των δοσιμετρικών πλάνων θεραπείας (π.χ., ΥΤ και ΑΜΣ)
- τους αλγόριθμους για τη χωρική συνταύτιση και σύντηξη ιατρικών εικόνων
- την οριοθέτηση του ΟΣ μέσω του ΣΣΘ
- τους υπολογισμούς των κατανομών δόσεων με το ΣΣΘ
- τη μηχανική ακρίβεια του συστήματος χορήγησης της θεραπείας
- το σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης κατά τη θεραπεία.

Σε ένα ολοκληρωμένο και περιεκτικό πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας, η συνολική αβεβαιότητα θα πρέπει να χαρακτηρίζεται πλήρως από τις συνεισφορές των μεμονωμένων πηγών αβεβαιοτήτων²⁵⁸. Η αξιολόγηση της συνολικής αβεβαιότητας πραγματοποιείται μέσω εξειδικευμένων End-to-End δοκιμών προσαρμοσμένων στις προδιαγραφές και τις επιμέρους μεθόδους κάθε συστήματος ακτινοθεραπείας. Η πραγματοποίηση τέτοιων δοκιμών είναι επιβεβλημένη κατά τη διάρκεια των ελέγχων που πραγματοποιούνται σε ένα σύστημα SRS ώστε να γίνει η παράδοση από την κατασκευάστρια εταιρεία και η αποδοχή του από την κλινική, για να τεθεί σε λειτουργία, καθώς και για τη διασφάλιση ποιότητας σε τακτικά χρονικά διαστήματα^{15, 259, 260}. Επιπροσθέτως, συστήνεται η χρησιμοποίηση ανθρωπόμορφων ομοιωμάτων κατά τη διάρκεια των δοκιμών End-to-End ώστε να επιτευχθεί όσο πιο ρεαλιστική προσομοίωση της θεραπείας είναι εφικτό²⁰. Συνεπώς, η ανάπτυξη των κατάλληλων μεθόδων για δοκιμές End-to-End που επιτρέπουν τον ακριβή προσδιορισμό και χαρακτηρισμό της συνολικής χωρικής αβεβαιότητας ενός συστήματος SRS είναι μείζονος σημασίας σύμφωνα με διεθνή πρωτόκολλα και συστάσεις^{19, 20, 37}.

Στη συγκεκριμένη Ενότητα, μελετήθηκε και αξιολογήθηκε η συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα, που αναφέρεται και ως ολικό σφάλμα συστήματος (Total System Error – TSE), του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK μέσω μιας πειραματικής διαδικασίας που περιλάμβανε μια μεθοδολογία End-to-End. Η μεθοδολογία που προτείνεται και ο εξοπλισμός που παρέχεται από τον κατασκευαστή για μετρήσεις End-to-End περιορίζονται στην αξιολόγηση του TSE για ένα ΟΣ που βρίσκεται πολύ κοντά στο εικονικό μηχανικό ισόκεντρο του συστήματος CK. Ωστόσο, οι θεραπείες που πραγματοποιούνται με το εν λόγω σύστημα περιλαμβάνουν πολλές φορές ΟΣ που βρίσκονται αρκετά εκατοστά μακριά από αυτή το σημείο. Επιπλέον, η ίδια μέθοδος End-to-End, πραγματοποιείται και κατά το τελικό στάδιο της γεωμετρικής βαθμονόμησης του συστήματος θεραπείας, έτσι όποια συστηματική αβεβαιότητα είναι εγγενής στη μέθοδο δοκιμών δεν θα μπορεί να ανιχνευτεί από τις δοκιμές End-to-End που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια των τακτικών ελέγχων διασφάλισης ποιότητας. Ενώ η ακρίβεια κάθε κρίκου της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας που συμβάλει στη συνολική χωρική ακρίβεια του συστήματος μπορεί να ελεγχθεί ανεξάρτητα^{65, 261-264}, έχει μεγαλύτερη σημασία να μετρηθεί το TSE μέσω μιας μεθοδολογίας που περιλαμβάνει τη χωρική συνταύτιση της κατανομής δόσης που σχεδιάστηκε και υπολογίστηκε από το ΣΣΘ με την αντίστοιχη μετρούμενη κατανομή^{265, 266}.

Σκοπός της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε στη δοκιμή End-to-End της παρούσας εργασίας για την αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής, είναι η πλήρης ανεξαρτησία σε σχέση με τη μεθοδολογία End-to-End που προτείνει ο κατασκευαστής καθώς και η μέτρηση του TSE σε ΟΣ που βρίσκονται οπουδήποτε εντός του χρησιμοποιούμενου ομοιώματος. Ως εκ τούτου, στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του TSE που μετρήθηκε εφαρμόζοντας δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού (polymer gel dosimetry) σε συνδυασμό με ένα ομοίωμα κεφαλής που προέκυψε μέσω τρισδιάστατης εκτύπωσης χρησιμοποιώντας δεδομένα YT ενός πραγματικού ασθενούς. Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε επίσης την ακτινοβολήση πολλαπλών ΟΣ εντός του ομοιώματος ώστε να γίνει προσομοίωση μιας ρεαλιστικής κλινικής πράξης ακτινοθεραπείας.

6.2 Υλικά και Μέθοδοι

6.2.1 Ομοίωμα Κεφαλής

Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης Ενότητας πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις δοσιμετρίας με χρήση ενός ανθρωπόμορφου ομοιώματος κεφαλής. Το ομοίωμα κατασκευάστηκε από την εταιρεία RTsafe (RTsafe P.C., Athens, Greece) μέσω της τεχνολογίας τρισδιάστατης εκτύπωσης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν τα ανώνυμα δεδομένα YT ενός πραγματικού ασθενούς που μετά από κατάλληλη ψηφιακή επεξεργασία εισήχθησαν σε εξειδικευμένο τρισδιάστατο εκτυπωτή²⁶⁷⁻²⁶⁹. Στη συνέχεια εκτυπώθηκε ένα κοίλο ομοίωμα κεφαλής που είχε τα ίδια γεωμετρικά χαρακτηριστικά των οστών και του δέρματος με τον ασθενή²⁶⁷. Η ομοιότητα στην ανατομία μεταξύ του ομοιώματος και του ασθενούς έχει πραγματοποιηθεί οπτικά, στις χωρικά συνταυτισμένες εικόνες YT ομοιώματος και ασθενούς, καθώς και με υπολογισμούς δεικτών ομοιότητας σε άλλη εργασία²⁶⁷.

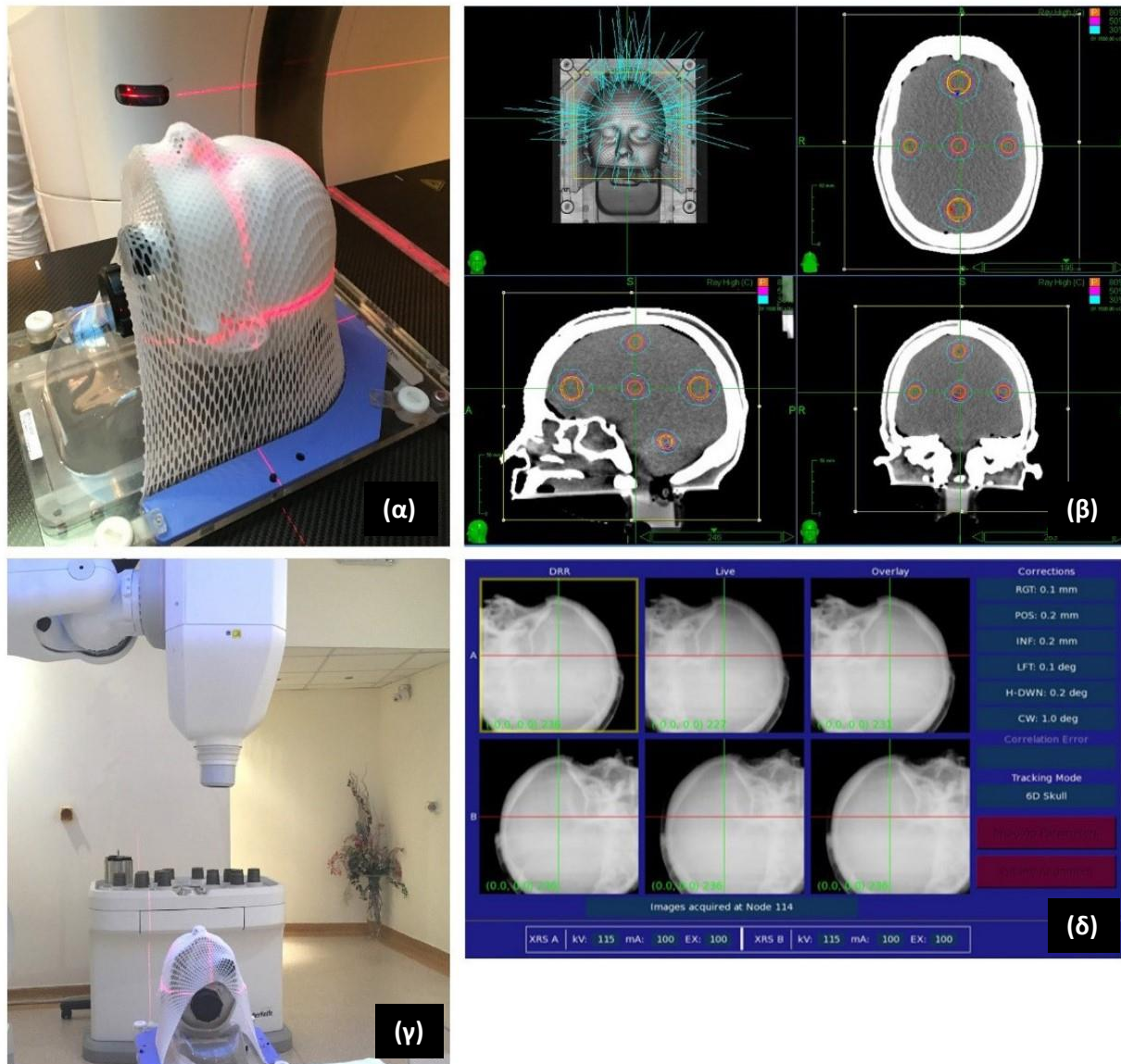


Εικόνα 6-1. Φωτογραφία του εκτυπωμένου ομοιώματος που χρησιμοποιήθηκε. Το μαύρο πλαίσιο τοποθετήθηκε ώστε να διασφαλιστεί η ανωνυμία του ασθενούς.

Το υλικό που χρησιμοποιήθηκε για την εκτύπωση από τον τρισδιάστατο εκτυπωτή ελέγχθηκε ως προς την ισοδυναμία του με το οστό σε όρους ακτινολογικής απεικόνισης πραγματοποιώντας απεικόνιση YT. Το άδειο κοίλο ομοίωμα, γεμίστηκε εν συνεχεία με δοσιμετρική γέλη πολυμερισμού VIPAR^{270, 271} καλύπτοντας την περιοχή του εγκεφάλου, ενώ ο υπόλοιπος όγκος του ομοιώματος κεφαλής (π.χ., η ρινική και στοματική κοιλότητα) γεμίστηκε με μη-δοσιμετρική γέλη.

6.2.2 Διαδικασίες και Συνθήκες Προσομοίωσης Θεραπείας

Στο ομοίωμα εφαρμόστηκαν τα θεραπευτικά πρωτόκολλα και τα επιμέρους στάδια της θεραπείας σαν να ήταν ένας πραγματικός ασθενής ώστε να διασφαλιστεί η ρεαλιστική προσομοίωση μιας SRS θεραπείας. Αρχικά, δημιουργήθηκε μια θερμοπλαστική μάσκα ή οποία εφάρμοξε με ακρίβεια στην επιφάνεια του ομοιώματος. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε σάρωση YT στο ομοίωμα εφαρμόζοντας το πρωτόκολλο απεικόνισης που χρησιμοποιείται για ενδοκρανιακές θεραπείες με το σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK G4 στην κλινική που πραγματοποιήθηκε η συγκεκριμένη μελέτη. Τα απεικονιστικά στοιχεία σάρωσης YT που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 120 kVp για την υψηλή τάση, 1 mm πάχος τομής, 512×512 μήτρα απεικόνισης, και 300 mm πεδίο απεικόνισης (Field of View – FOV). Στις εικόνες που προέκυψαν, μελετήθηκαν οι τιμές Hounsfield Units (HUs) σε διάφορες ανατομικές περιοχές του ομοιώματος ώστε να συγκριθούν με αντίστοιχες από τη βιβλιογραφία για το συγκεκριμένο τύπο ομοιώματος καθώς και με αυτές του πραγματικού ασθενούς. Αντίστοιχες συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν και για τις τιμές φυσικής πυκνότητας που προέκυψαν από τις τιμές HU χρησιμοποιώντας την καμπύλη βαθμονόμησης του συστήματος YT που χρησιμοποιήθηκε. Μέσω της καμπύλης αυτής αντιστοιχήθηκαν οι τιμές HU σε τιμές φυσικής πυκνότητας.



Εικόνα 6-2. (α) Φωτογραφία του τρισδιάστατου ομοιώματος κεφαλής γεμάτο με δοσιμετρική γέλη πολυμερισμού κατά τη διάρκεια της απεικόνισης ΥΤ. (β) Στιγμιότυπα από το ΣΣΘ του πλάνου θεραπείας που δημιουργήθηκε, σε εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο, όπου εμφανίζονται και οι 7 ΟΣ. (γ) Φωτογραφία του ομοιώματος όπου παρατηρείται η τοποθέτηση του στη θεραπευτική τράπεζα. (δ) Στιγμιότυπο από το λογισμικό χορήγησης της θεραπείας του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK όπου παρατηρούνται το ζεύγος των DRRs και πραγματικού χρόνου ακτινογραφιών του ομοιώματος μαζί με τις μετατοπίσεις και περιστροφές που διορθώθηκαν από ρομποτικό σύστημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εφαρμόστηκαν ως διορθώσεις ευθυγράμμισης πεδίου από το ρομποτικό βραχίονα.

Οι εικόνες ΥΤ του ομοιώματος εισήχθησαν στο ΣΣΘ MultiPlan™ v.4.5 (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA), όπου πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας και ο δοσιμετρικός υπολογισμός αυτού. Σχεδιάστηκαν 7 σφαιρικοί ΟΣ κατανομημένοι χωρικά σε μια κατανομή που εκτείνεται από το κέντρο του εγκεφάλου έως την περιφέρειά του και στις 3 διαστάσεις του χώρου. Οι 5 από τους 7 ΟΣ είχαν όγκο 0.6 cm^3 ο καθένας, ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν μεγαλύτερο όγκο ίσο

με 3.9 cm^3 ο καθένας. Στη συνέχεια σχεδιάστηκε ένα πλάνο θεραπείας με πολλαπλή ψευδο-ισοκεντρική διαμόρφωση, χρησιμοποιώντας τους σταθερούς κατευθυντήρες με ονομαστική διάμετρο 12.5 mm για τους μικρότερους ΟΣ και με ονομαστική διάμετρο 20 mm για τους 2 μεγαλύτερους ΟΣ. Χρησιμοποιήθηκαν, επίσης, δευτερεύοντες δομές για τους υπολογισμούς βελτιστοποίησης του πλάνου θεραπείας με σκοπό τη μεγιστοποίηση της χωρικής βαθμίδας της δόσης και τη συμμορφία της κατανομής δόσης γύρω από κάθε ΟΣ.

Το δοσιμετρικό πλάνο που δημιουργήθηκε αποτελούνταν από 181 πεδία ακτινοβολίας σε 96 κόμβους, από τα οποία τα 129 χρησιμοποιούσαν κατευθυντήρα με ονομαστική διάμετρο 12.5 mm και τα 52 τον κατευθυντήρα με 20 mm διάμετρο. Η συνταγογράφηση της δόσης ήταν 12 Gy και αντιστοιχούσε στην 80% ισοδοσική επιφάνεια που περιλάμβανε τους μικρούς ΟΣ, ενώ οι μεγαλύτεροι ΟΣ συνταγογραφήθηκαν με δόση 10 Gy. Ο συνολικός αριθμός MU (Monitor Units) ήταν 15061.3 με το εύρος τιμών ανά πεδίο να κυμαίνεται μεταξύ 15 και 116 MU. Η χορήγηση της θεραπείας πραγματοποιήθηκε τοποθετώντας το ομοίωμα στη θεραπευτική τράπεζα και χρησιμοποιώντας το σύστημα τοποθέτησης και παρακολούθησης ασθενών 6Dskull tracking. Τα στοιχεία απεικόνισης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 115 kV για την υψηλή τάση και 20 mAs για το φορτίο ρεύματος και στις 2 λυχνίες ακτίνων-X. Τα συγκεκριμένα στοιχεία kV και mAs που χρησιμοποιήθηκαν είναι τυπικές τιμές των στοιχείων για μια ενδοκρανιακή θεραπεία πραγματικού ασθενούς. Οι τιμές αυτές αποδείχθηκαν επαρκείς για ανίχνευση και παρακολούθηση του υψηλής πυκνότητας υλικού του ομοιώματος που προσομοιάζει το ανθρώπινο κρανίο.

6.2.3 Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού και Υπολογισμός TSE

Η γέλη πολυμερισμού αποτελεί ένα τρισδιάστατο δοσίμετρο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιοδήποτε κοίλο ομοίωμα και να πάρει σχεδόν οποιαδήποτε μορφή, επιτρέποντας τρισδιάστατες μετρήσεις σε γεωμετρικές ομοιωμάτων που προσομοιάζουν ασθενείς. Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια ελαφρώς τροποποιημένη σύνθεση της δοσιμετρικής γέλης τύπου VIPAR^{270, 272} που αποτελείται από το εξής μείγμα (τα ποσοστά είναι κατά βάρος, weight fraction – wf):

- 6% wf του μονομερούς Ν-βινυλοπυρρολιδόνης (N-vinylpyrrolidone)

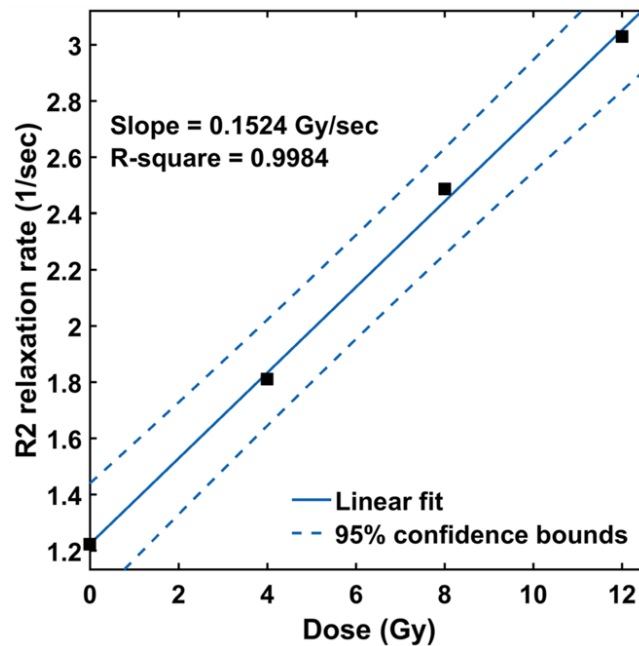
- 4% wf του N,N'-μεθυλενο-δις-ακρυλαμιδίου (cross-linker N,N'-methylene-bis-acrylamide)
- 5% wf της τύπου A ζελατίνης
- 85% wf απιονισμένου υπερκαθαρού νερού (αντίσταση περίπου ίση με 18 MΩ·cm)
- 7 mM του δεσμευτή οξυγόνου χλωριούχο τετράκις (υδροξυμεθυλο)φωσφόνιο (tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride – THPC)

Η διαδικασία παρασκευής της δοσιμετρικής γέλης πραγματοποιήθηκε σε ειδικά διαμορφωμένη απαγωγό εστία λόγω της τοξικότητας ορισμένων από συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν, περιλαμβάνοντας τα εξής βήματα:

- Υπολογισμός και μέτρηση με ακρίβεια των επιθυμητών ποσοτήτων
- Ανάμειξη της ζελατίνης σε νερό με θερμοκρασία 15-20 °C
- Θέρμανση του διαλύματος ζελατίνης μέχρι τους 44-45 °C υπό συνεχή ήπια ανάδευση έως ότου διαλυθεί πλήρως η ζελατίνη και το διάλυμα γίνει εντελώς διαυγές
- Τερματισμός της διαδικασίας θέρμανσης και αναμονή μέχρι η θερμοκρασία του να φτάσει τους 34 °C
- Προσθήκη του μονομερούς
- Προσθήκη του cross-linker και αναμονή μέχρι την πλήρη διάλυσή του
- Προσθήκη του THPC και ανάδευση για 1 min
- Γέμισμα και σφράγισμα του ομοιώματος με τη γέλη
- Αποθήκευση σε θερμοκρασία 4-8 °C.

Στην εργασία των Pappas et al (2019)²⁶⁸, διερευνήθηκε η γραμμικότητα στην απόκριση του δοσιμέτρου συναρτήσει της δόσης για τη συγκεκριμένη σύνθεσης γέλης. Συγκεκριμένα, 4 μικρά φιαλίδια ακτινοβολήθηκαν σε στατικά πεδία 10×10 cm² στο υβριδικό σύστημα Unity που συνδυάζει γραμμικό επιταχυντή και ΑΜΣ, έτσι ώστε το κεντρικό οβελιαίο επίπεδο του αντίστοιχου φιαλιδίου να λάβει ομοιόμορφες δόσεις των 0, 4, 8, και 12 Gy. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ΑΜΣ με κατάλληλες ακολουθίες στα φιαλίδια ώστε να μετρηθούν οι ρυθμοί αποκατάστασης R2 (relaxation rates) κάθε φιαλιδίου και να αντιστοιχηθούν με τις τιμές δόσης όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 6-3 από την εργασία των Pappas et al (2019)²⁶⁸. Όπως

διαφαίνεται στην Εικόνα 6-3 η απόκριση της συγκεκριμένης σύνθεσης γέλης μπορεί να θεωρηθεί γραμμική μέχρι τα 12 Gy.



Εικόνα 6-3. Έλεγχος γραμμικότητας από τέσσερα φιαλίδια γέλης πολυμερισμού. Παρουσιάζεται η καμπύλη προσαρμογής στα δεδομένα που είναι πολυώνυμο πρώτου βαθμού (μπλε συμπαγής γραμμή) και τα 95% όρια εμπιστοσύνης (διακεκομμένες μπλε γραμμές)²⁶⁸.

Το ομοίωμα κεφαλής γεμίστηκε με τη δοσιμετρική γέλη πολυμερισμού, όπου περιγράφεται παραπάνω, στην ανατομική περιοχή του εγκεφάλου (ενδοκρανιακά). Ο υπόλοιπος όγκος του ομοιώματος που αφορούσε ανατομικές περιοχές με μαλακό ιστό και αέρα εκτός του κρανίου καλύφθηκε με μη δοσιμετρική γέλη, η οποία αποτελούνταν από απιονισμένο υπερκαθαρό νερό, ζελατίνη τύπου A και τετράκις για τη δέσμευση του οξυγόνου που ενδεχομένως να έχει εγκλωβιστεί εντός του ομοιώματος κατά τη διαδικασία γεμίσματος ή του οξυγόνου που διαχέεται από την εξωτερική επιφάνεια του ομοιώματος στο χρονικό διάστημα που διαμεσολαβεί μεταξύ της παρασκευής της γέλης και της ακτινοβολήσής της.

Μετά την πραγματοποίηση της δοκιμής End-to-End, που προσομοίασε τη θεραπευτική διαδικασία, και συνεπώς την ακτινοβολήση του ομοιώματος, πραγματοποιήθηκε ΑΜΣ του ομοιώματος με σκοπό τη μέτρηση των ρυθμών αποκατάστασης R2 που έχουν γραμμική σχέση με την απορροφούμενη δόση. Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε 24 ώρες μετά την ακτινοβολήση και αφού το ομοίωμα είχε αποθηκευτεί σε σκοτεινό μέρος με θερμοκρασία δωματίου (20-24 °C) ώστε

να αναπτυχθεί και τελικά να σταθεροποιηθεί ο πολυμερισμός της δοσιμετρικής γέλης που προέκυψε από την ακτινοβολήση. Για την ΑΜΣ χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ΑΜΣ 1.5 T AVANTO (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) σε συνδυασμό με το πηνίο κεφαλής Matrix. Για τη μέτρηση των χρόνων αποκατάστασης T2, εφαρμόστηκε μια 2D 4-Echo T2 Haste ακολουθία χρησιμοποιώντας χρόνους αντήχησης (Echo Time – TE) ίσους με 58, 563, 1070 και 1580 ms ενώ ο χρόνος επανάληψης (Repetition Time – TR) ρυθμίστηκε ίσως με 2050 ms. Η ανάλυση των εικόνων ήταν $1.09 \times 1.09 \text{ mm}^2$ και το πάχος τομής 2 mm.

Μετά την απόκτηση των εικόνων ΑΜΣ του ομοιώματος πραγματοποιήθηκε κατάλληλη επεξεργασία αυτών για τη δημιουργία ενός χάρτη T2. Συγκεκριμένα, για κάθε ανακατασκευασμένη τομή δημιουργήθηκε ο 2D χάρτης T2 μετά από μια διαδικασία προσαρμογής των δεδομένων των TE σε μονό-εκθετική καμπύλη συναρτήσεως της έντασης του σήματος για κάθε εικονοστοιχείο της τομής. Η αλληλουχία των T2 εικόνων που προέκυψε εισήχθη στο ΣΣΘ MultiPlan ώστε να συνταυτιστεί χωρικά με τις εικόνες YT που χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας. Μετά τη διαδικασία χωρικής συνταύτισης, οι εικόνες T2 εξήχθησαν με ανάλυση ίδια με αυτή των εικόνων YT ώστε να ανακατασκευαστεί ο 3D χάρτης των ρυθμών χαλάρωσης $R2 (=1/T2)$ για κάθε ογκοστοιχείο απεικόνισης. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ο 3D χάρτης σχετικής δόσης χρησιμοποιώντας τα δεδομένα σχετικά με τη σχέση δόσης και τιμών R2 για τη συγκεκριμένη σύνθεση γέλης πολυμερισμού²⁷¹. Ο 3D πίνακας δόσεων που κάλυπτε ολόκληρη τη γεωμετρία του ομοιώματος διαχωρίστηκε σε επτά 3D υπό-πίνακες, ένα για κάθε όγκο που ακτινοβολήθηκε.

Για κάθε ΟΣ που ακτινοβολήθηκε υπολογίστηκαν οι συντεταγμένες του Κέντρου Μάζας (KM) του πολυμερισμού που προκλήθηκε στη γέλη από την ακτινοβολία. Για την εκτίμηση του KM κάθε ΟΣ, υπολογίστηκαν τα KM των κατανομών που προκύπτουν εάν εφαρμοστούν διαδοχικά κατώφλια στη μετρούμενη κατανομή δόσης που αντιστοιχούν μεταξύ του 50% και 70% της σχετικής κατανομής δόσης σε σχέση με τη δόση που συνταγογραφήθηκε σε κάθε ΟΣ²⁷³. Οι τελικές συντεταγμένες του KM κάθε ΟΣ προέκυψαν από το μέσο όρο των επιμέρους KM από τα διάφορα κατώφλια δόσης. Το εύρος των κατωφλιών δόσης που εφαρμόστηκαν επιλέχθηκε ώστε να μεγιστοποιηθεί η ακρίβεια των μετρήσεων, λόγω της αυξημένης χωρικής διαβάθμισης της δόσης που παρατηρείται στο εύρος μεταξύ 50% και 70% της σχετικής δόσης. Επιπροσθέτως, ο συνολικός αριθμός ισοδοσικών επιφανειών που χρησιμοποιήθηκαν ως κατώφλια στους

υπολογισμούς ήταν πέντε, λαμβάνοντας υπόψη την ανάλυση των εικόνων ΑΜΣ που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των ρυθμών R2 της γέλης πολυμερισμού. Ακριβώς η ίδια διαδικασία εφαρμόστηκε και στις κατανομές δόσης που υπολογίστηκαν από το ΣΣΘ και εξήχθησαν σε μορφή DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) RTDOSE χρησιμοποιώντας και εδώ ως χωρική ανάλυση των κατανομών αυτή των εικόνων ΥΤ. Η ευκλείδεια απόσταση μεταξύ της μέσης τιμής των ΚΜ της κατανομής που υπολογίστηκε από το ΣΣΘ και της αντίστοιχης από τον πολυμερισμό της γέλης για κάθε ΟΣ χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του TSE του συστήματος.

6.3 Αποτελέσματα

6.3.1 Αξιολόγηση Ισοδυναμίας Ομοιώματος και Ασθενούς

Για λόγους επιβεβαίωσης της ισοδυναμίας του ομοιώματος σε όρους ακτινολογικής απεικόνισης με τον πραγματικό ασθενή από τον οποίο προέκυψε το τρισδιάστατο εκτυπωμένο ομοίωμα μελετήθηκαν οι τιμές HUs στις ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου και του κρανίου. Επίσης, οι τιμές αυτές μετατράπηκαν σε φυσικές πυκνότητες χρησιμοποιώντας την καμπύλη βαθμονόμησης του συστήματος ΥΤ για να συγκριθούν με τις αντίστοιχες ονομαστικές τιμές της βιβλιογραφίας για αυτές τις ανατομικές περιοχές καθώς και με τις τιμές που δημοσιεύονται στην εργασία των Makris et al (2019)²⁶⁷ που χαρακτηρίζει το εν λόγω ομοίωμα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-1, όπου παρατηρείται πολύ καλή συμφωνία μεταξύ των ευρημάτων αυτής της εργασίας και της εργασίας των Makris et al (2019). Συγκεκριμένα, οι τιμές HUs της παρούσας εργασίας διαφέρουν λιγότερο από 8% με τις αντίστοιχες της βιβλιογραφίας για το ομοίωμα και λιγότερο από 7% για τον ασθενή. Οι αντίστοιχες διαφορές για τη φυσική πυκνότητα είναι λιγότερο από 4%. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν ήταν εφικτό όπως γίνεται αντιληπτό να επιλεγθούν οι ίδιες περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROIs) με αυτές της βιβλιογραφίας. Για την ανατομική περιοχή του εγκεφάλου παρατηρείται απόλυτη συμφωνία των μετρήσεων της παρούσας εργασίας με αυτές του ασθενούς της εργασίας των Makris et al (2019) και μια σχετική ασυμφωνία με τις αντίστοιχες του ομοιώματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ομοίωμα της παρούσας εργασίας είχε γέλη πολυμερισμού στην περιοχή του εγκεφάλου, ενώ το ομοίωμα της εργασίας των Makris et al (2019) είχε νερό. Τέλος, οι φυσικές πυκνότητες που

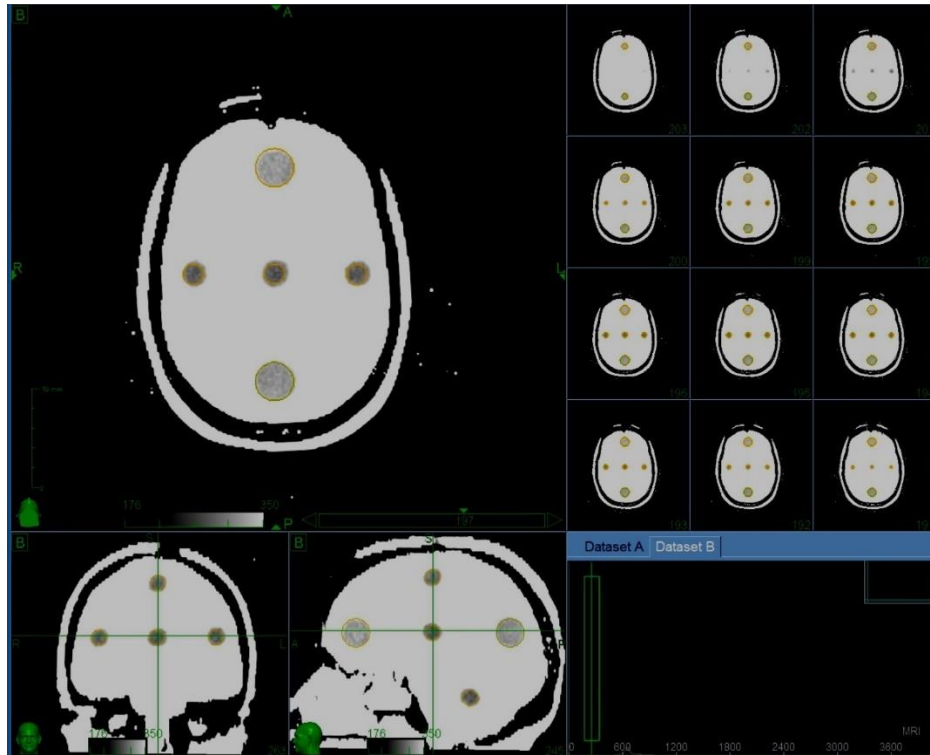
μετρήθηκαν σε αυτή την εργασία διαφέρουν λιγότερο από 2% από τις ονομαστικές τιμές για το φλοιώδες οστό και τον εγκέφαλο ενός μέσου ανθρώπου.

Πίνακας 6-1. Μέσες τιμές HUs και των αντίστοιχων τιμών φυσικής πυκνότητας σε ROIs στις εικόνες YT του ασθενούς και του ομοιώματος για τις ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου και του κρανίου. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από αυτή την εργασία και την εργασία των Makris et al (2019)²⁶⁷ για λόγους σύγκρισης.

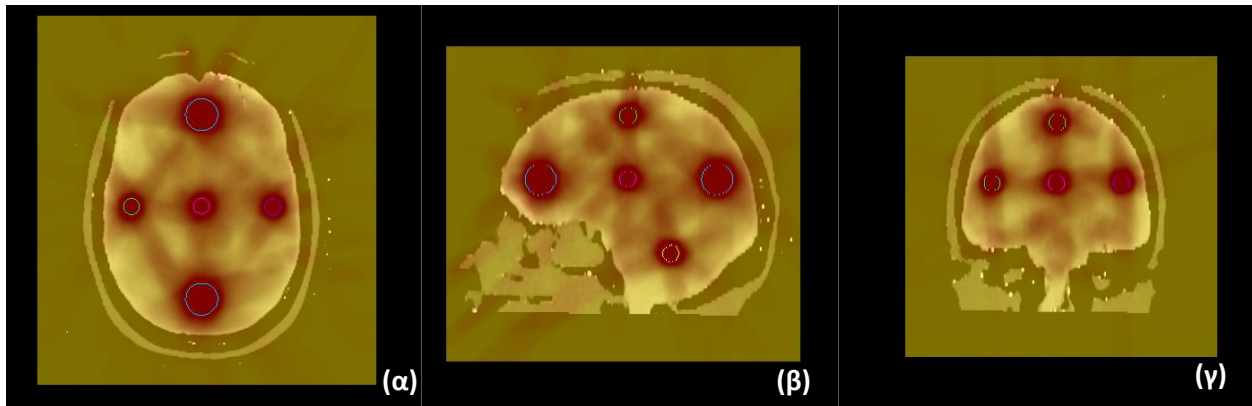
Ανατομική Περιοχή	CT HUs			Density (g cm ⁻³)		
	Ασθενής (Makris et al 2019)	Ομοίωμα (Makris et al 2019)	Ομοίωμα (αυτή η εργασία)	Ασθενής (Makris et al 2019)	Ομοίωμα (Makris et al 2019)	Ομοίωμα (αυτή η εργασία)
Εγκέφαλος (Central Brain)	28	8	23	1.04	1.02	1.04
Κρανίο (Skull)	996	986	1061	1.72	1.71	1.78

6.3.2 Ποιοτική Αξιολόγηση Γεωμετρικής Ακρίβειας

Στην Εικόνα 6-4 παρουσιάζεται ένα στιγμιότυπο από λογισμικό του ΣΣΘ MultiPlan όπου διακρίνονται οι εικόνες T2 της ακτινοβολημένης γέλης πολυμερισμού του ομοιώματος. Οι εικόνες T2 είναι χωρικά συνταυτισμένες με τις αντίστοιχες εικόνες YT του ομοιώματος και πάνω σε αυτές έχουν τοποθετηθεί τα περιγράμματα των επτά ΟΣ. Επιπροσθέτως, για λόγους ποιοτικής σύγκρισης και αξιολόγησης της συμφωνίας μεταξύ των 3D μετρήσεων της γέλης πολυμερισμού και των αντίστοιχων υπολογισμών δόσης από το ΣΣΘ, παρουσιάζονται στην Εικόνα 6-5 οι κεντρικές τομές στα τρία επίπεδα (εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο) των χωρικά συνταυτισμένων εικόνων T2 του ομοιώματος και οι αντίστοιχες τομές από το αρχείο DICOM RTDOSE των τρισδιάστατων υπολογισμών δόσης από το ΣΣΘ. Η παρατηρούμενη πολύ καλή συμφωνία μεταξύ των περιγραμμάτων των ΟΣ που είχαν αρχικά σχεδιαστεί καθώς και τον υπολογισμών δόσεων από το ΣΣΘ με τις αντίστοιχες κατανομές του πολυμερισμού που δημιουργήθηκε λόγω της ακτινοβολίας, προσφέρει μια ποιοτική αξιολόγηση του TSE του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK με χρήση του συστήματος τοποθέτησης και παρακολούθησης ασθενών 6Dskull tracking.



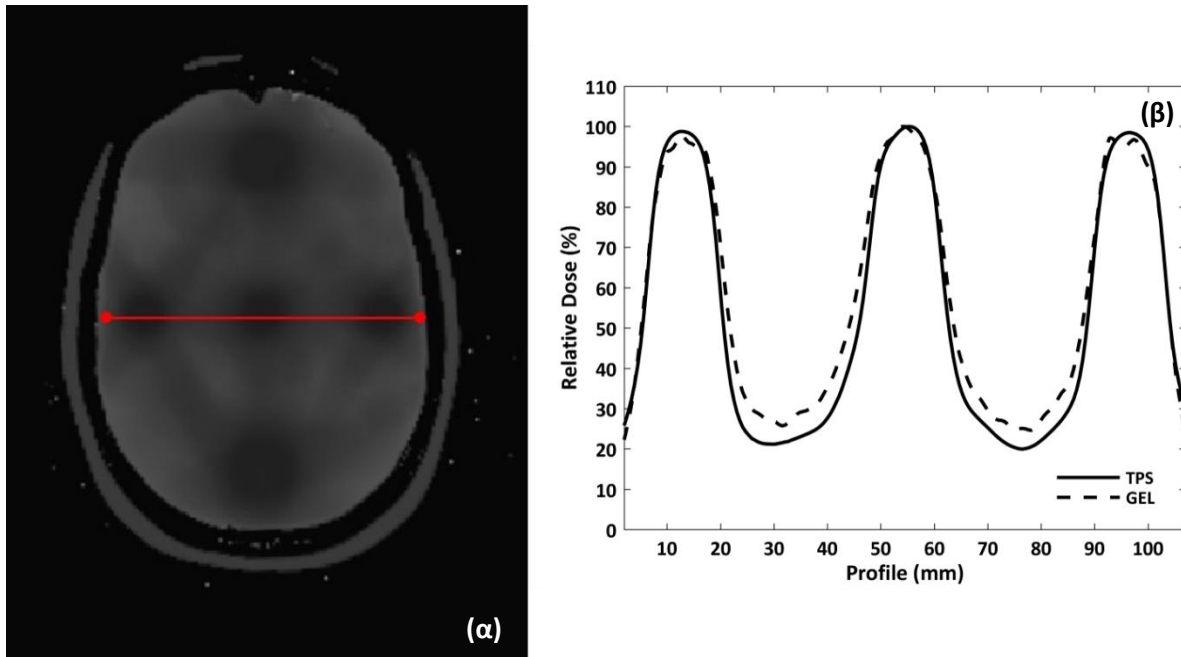
Εικόνα 6-4. Εικόνες T2 της ακτινοβολημένης γέλης πολυμερισμού του ομοιόματος κεφαλής που προέκυψαν μετά από κατάλληλους υπολογισμούς. Οι εικόνες είναι χωρικά συνταυτισμένες με τις αντίστοιχες εικόνες ΥΤ που χρησιμοποιήθηκαν από το ΣΣΘ. Παρουσιάζονται επίσης οι οριοθετημένοι σφαιρικοί ΟΣ για λόγους σύγκρισης.



Εικόνα 6-5. (α) Εγκάρσια, (β) οβελιαία και (γ) στεφανιαία τομή των χωρικά συνταυτισμένων εικόνων T2 του ακτινοβολημένου ομοιόματος (σε αποχρώσεις του γκρι) και των αντίστοιχων κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν από το ΣΣΘ (σε αποχρώσεις του κόκκινου). Η αντίθεση και η φωτεινότητα των εικόνων έχουν ρυθμιστεί ώστε να απεικονίζονται και οι περιοχές με χαμηλά επίπεδα δόσης. Παρουσιάζονται επίσης οι οριοθετημένοι σφαιρικοί ΟΣ για λόγους σύγκρισης.

6.3.3 Ποσοτική Εκτίμηση του TSE

Για την ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τις μετρήσεις δοσιμετρίας με τη γέλη πολυμερισμού, πραγματοποιήθηκαν ποσοτικές συγκρίσεις με τους αντίστοιχους υπολογισμούς κατανομών δόσης από το ΣΣΘ. Στην Εικόνα 6-6 παρουσιάζεται ένα δείγμα αυτών των συγκρίσεων. Συγκεκριμένα, παρατηρείται σύγκριση των σχετικών κατανομών δόσεων που προκύπτουν από τις μετρήσεις δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού και των αντίστοιχων υπολογισμών του ΣΣΘ μέσω προφίλ σε μια κεντρική εγκάρσια τομή των εικόνων T2 του ομοιώματος κεφαλής στη διεύθυνση Left – Right (LR). Το προφίλ που επιλέχθηκε διασχίζει κεντρικά τρεις από τους επτά ΟΣ. Η γεωμετρική συμφωνία μεταξύ μετρήσεων και υπολογισμών είναι εξαιρετική, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 6-6 (β), ενώ παρατηρείται μια σχετικά μικρή δοσιμετρική διαφορά στις περιοχές με τιμές δόσης κάτω του 50% της μέγιστης. Η διαφορά αυτή φαίνεται να αυξάνεται όσο η δόση μειώνεται.



Εικόνα 6-6. (α) Εγκάρσια τομή των εικόνων T2 του ακτινοβολημένου ομοιώματος και (β) προφίλ των σχετικών κατανομών δόσεων που υπολογίστηκαν από το ΣΣΘ (συνεχόμενη γραμμή) και μετρήθηκαν μέσω του πολυμερισμού της γέλης (διακεκομμένη γραμμή). Το προφίλ αναφέρεται στην περιοχή που ορίζεται από την κόκκινη γραμμή στην εικόνα T2.

Ωστόσο, ο απώτερος σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ποσοτικοποίηση του TSE του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK. Για αυτό το λόγο, υπολογίστηκαν οι Ευκλείδειες αποστάσεις μεταξύ των ΚΜ των συνταγογραφούμενων ισοδοσικών επιφανειών και των περιοχών που πολυμερίστηκαν από την αλληλεπίδραση με την ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα

παρουσιάζονται για κάθε ΟΣ στον Πίνακα 6-2 μαζί με τις αντίστοιχες διαφορές που προκύπτουν κατά μήκος των αξόνων x, y και z (δηλαδή στις κατευθύνσεις Left – Right (LR), Anterior – Posterior (AP) και Superior – Inferior (SI), αντίστοιχα). Υπολογίστηκαν επίσης και παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-2, οι αποστάσεις μεταξύ των θέσεων κάθε ΟΣ και του απεικονιστικού κέντρου (δηλαδή, το σημείο εντός του όγκου απεικόνισης ΥΤ που θα συνταυτιστεί χωρικά με το εικονικό ισόκεντρο του συστήματος, το οποίο βρίσκεται αρκετά κοντά στο κέντρο του εγκεφάλου) ώστε να διευκολυνθεί ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων.

Πίνακας 6-2. Ευκλείδειες αποστάσεις από το ισόκεντρο της ΥΤ (εικονικό ισόκεντρο) μέχρι τα ΚΜ των επτά σφαιρικών ΟΣ και οι αντίστοιχες χωρικές αποκλίσεις των ΚΜ των κατανομών του πολυμερισμού λόγω ακτινοβολίας και των υπολογισμών δόσης από το ΣΣΘ για τους τρεις κύριους άξονες καθώς και οι αντίστοιχες ακτινικές αποστάσεις.

Σχετική Θέση ΟΣ	Απόσταση από το ισόκεντρο της ΥΤ (mm)	Σχετική διαφορά (GEL – RTDOSE)			
		Δx (mm) (LR)	Δy (mm) AP)	Δz (mm) (SI)	Δr (mm)
Center	25	-0.08 ± 0.07	-0.26 ± 0.08	0.09 ± 0.07	0.29 ± 0.08
Left	49	-0.13 ± 0.07	-0.55 ± 0.06	0.34 ± 0.08	0.66 ± 0.07
Right	49	0.38 ± 0.06	-0.08 ± 0.07	-0.43 ± 0.07	0.58 ± 0.07
Superior	46	-0.08 ± 0.06	-0.34 ± 0.09	-0.16 ± 0.07	0.39 ± 0.09
Inferior	69	0.34 ± 0.07	-0.02 ± 0.08	0.00 ± 0.07	0.34 ± 0.07
Anterior	29	-0.12 ± 0.06	0.16 ± 0.08	-0.17 ± 0.08	0.26 ± 0.08
Posterior	79	0.16 ± 0.08	-0.48 ± 0.07	0.28 ± 0.08	0.57 ± 0.07

Συμφωνά λοιπόν με τον Πίνακα 6-2, τα εύρη των διαφορών μεταξύ των ΚΜ των κατανομών δόσεων που σχεδιάστηκαν και αυτών που τελικά χορηγήθηκαν κυμαίνονται μεταξύ -0.13 mm και 0.38 mm για τον άξονα x, από -0.55 mm μέχρι 0.16 mm για τον άξονα y και από -0.43 mm μέχρι 0.34 mm για τον άξονα z. Οι διαφορές αυτές σε κάθε μία από τις χωρικές συντεταγμένες του συστήματος, αντιστοιχούν σε αποτελέσματα για το TSE που κυμαίνονται από 0.26 mm μέχρι και 0.66 mm. Η μέγιστη διαφορά παρατηρείται για τον ΟΣ που σχεδιάστηκε και τοποθετήθηκε στον αριστερό κεντρικό λοβό σε απόσταση περίπου 50 mm από το κέντρο του συστήματος της ΥΤ.

Ενώ, οι μικρότερες διαφορές εντοπίστηκαν για τους δύο ΟΣ που είχαν την μικρότερη απόσταση από το κέντρο της ΥΤ (αποστάσεις μικρότερες από 30 mm). Οι διαφορές αυτές ήταν ίσες με 0.26 και 0.29 mm για τους ΟΣ που τοποθετήθηκαν σχεδόν στο μπροστινό τμήμα και στο κέντρο του εγκεφάλου, αντίστοιχα.

6.4 Συζήτηση

Το TSE για ένα σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK εκτιμήθηκε πραγματοποιώντας μια δοκιμή End-to-End που ενσωμάτωνε όλα τα επιμέρους βήματα της θεραπευτικής διαδικασίας, από τη λήψη των εικόνων σχεδιασμού θεραπείας μέχρι τη χορήγηση της θεραπείας. Η συντριπτική πλειοψηφία των δοκιμών End-to-End στα συστήματα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK που διενεργούνται στις κλινικές που πραγματοποιούν SRS εφαρμογές, γίνονται με χρήση του ομοιώματος κεφαλής-τραχήλου που παρέχεται από τον κατασκευαστή. Το συγκεκριμένο ομοίωμα έχει κατάλληλες υποδοχές ώστε να εφαρμόζουν εντός του δύο ορθογώνια κομμάτια ραδιοχρωμικών φιλμ^{23, 274}.

Οι End-to-End μετρήσεις για την ποσοτικοποίηση TSE που βασίζονται στη μέθοδο με τα ραδιοχρωμικά φιλμ και το ομοίωμα του κατασκευαστή αντιστοιχούν σε γεωμετρίες ισοκεντρικής χορήγησης της θεραπείας, με ΟΣ που τοποθετούνται σχετικά κοντά στο κέντρο του στερεοτακτικού χώρου που ορίζεται από τις εικόνες σχεδιασμού θεραπείας ΥΤ. Επίσης, τα πλάνα που εφαρμόζονται σε αυτές τις μετρήσεις χρησιμοποιούν τα μεγέθη πεδίων με ονομαστικές διαμέτρους των 30 mm, 25 mm και 15 mm για τις μεθόδους παρακολούθησης ασθενούς 6Dskull, Fiducial και XST, αντίστοιχα. Ωστόσο, στις περισσότερες κλινικές εφαρμογές χρησιμοποιούνται μη ισοκεντρικές τεχνικές χορήγησης της θεραπείας, με ΟΣ που βρίσκονται σε αποστάσεις αρκετών cm από το εικονικό ισόκεντρο. Σε αυτές τις εφαρμογές, τα πεδία ακτινοβολίας τοποθετούνται σε αυθαίρετες κατευθύνσεις που καθορίζονται κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της θεραπείας, με βάση τις θέσεις των κόμβων της διαδρομής που θα ακολουθηθεί από το ρομποτικό βραχίονα και τα καθορισμένα σημεία στην επιφάνεια του ΟΣ⁶⁶. Επιπλέον, σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητες υψηλές χωρικές βαθμίδες δόσης χρησιμοποιούνται μεγέθη πεδίων με διαμέτρους μικρότερες από αυτά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των End-to-End δοκιμών. Για όλους αυτούς τους λόγους προτείνεται η διενέργεια End-to-End δοκιμών που

είναι πιο κοντά στην κλινική πρακτική και ενσωματώνουν τις διαδικασίες απεικονιστικής καθοδήγησης²³.

Για να αντιμετωπιστούν όλα τα παραπάνω ζητήματα κατά τη διάρκεια End-to-End δοκιμών και να γίνει μια πιο ρεαλιστική προσομοίωση της ακτινοθεραπευτικής πράξης^{19, 20}, στη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκε να πραγματοποιηθούν οι δοκιμές αυτές με βάση τη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού ώστε να αξιολογηθεί το TSE του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK. Χρησιμοποιήθηκε ένα ανθρωπόμορφο ομοίωμα το οποίο προέκυψε από τρισδιάστατη εκτύπωση, αποτυπώνοντας τα ανατομικά χαρακτηριστικά ενός πραγματικού ασθενούς έτσι όπως καταγράφονται στα δεδομένα YT αυτού. Το κοίλο ομοίωμα γεμίστηκε με δοσιμετρική γέλη πολυμερισμού έχοντας ως σύνθεση μια παραλλαγή της γέλης τύπου VIPAR με σκοπό τη διενέργεια μετρήσεων 3D δοσιμετρίας για την εκτίμηση του TSE του συστήματος όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος παρακολούθησης ασθενών 6Dskull. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία περιγράφεται στην Ενότητα 6.2.3 με λεπτομέρεια.

Το ομοίωμα είναι εκτυπωμένο, σύμφωνα με τον κατασκευαστή, από υλικό που προσομοιάζει την αλληλεπίδραση του οστού με την ακτινοβολία στις ανατομικές περιοχές του κρανίου και του δέρματος του ασθενούς. Ο υπόλοιπος όγκος του ομοιώματος που περιλαμβάνει και τον εγκέφαλο, γεμίστηκε με γέλη πολυμερισμού που προσομοιάζει το μαλακό ιστό και φυσικά καταγράφει συγχρόνως τη δόση. Για την επιβεβαίωση της ισοδυναμίας των υλικών που περιλαμβάνονται στο ομοίωμα με τους ιστούς του ασθενούς σε όρους ακτινολογικής απεικόνισης, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με χρήση YT. Στη συνέχεια, οι μετρήσεις αυτές συγκρίθηκαν, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-1, με τις αντίστοιχες μετρήσεις της βιβλιογραφίας που έχουν πραγματοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό του ομοιώματος²⁶⁷ καθώς και με τις ονομαστικές τιμές αναφοράς για αυτούς τους τύπους ιστών. Παρατηρήθηκε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων για την περιοχή του εγκεφάλου στο ομοίωμα της παρούσας εργασίας με αυτές της εργασίας των Makris et al (2019) που αναφέρονται στις εικόνες YT του ασθενούς. Το συγκεκριμένο γεγονός οφείλεται στην ελάχιστη αυξημένη πυκνότητα που έχει η γέλη πολυμερισμού σε σχέση με το νερό λόγω των διαφόρων προσμίξεων από μονομερή και που ταιριάζει απόλυτα με την πυκνότητα του εγκεφάλου που είναι περίπου 4% πιο μεγάλη σε σχέση με το νερό. Ωστόσο, προέκυψε σημαντική διαφορά στη σύγκριση που αφορούσε το ίδιο το ομοίωμα για την περιοχή του εγκεφάλου, που οφείλεται στο γεγονός ότι το υλικό του ομοιώματος ήταν νερό στην εργασία των Makris et al (2019). Στην

ανατομική περιοχή του κρανίου οι αντίστοιχες διαφορές στις τιμές HUs για τον ασθενή και το ομοίωμα της εργασίας των Makris et al (2019) ήταν λιγότερο από 7% και 8%, αντίστοιχα, ενώ για την πυκνότητα λιγότερο από 4%. Σε αυτό το σημείο όμως θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι τιμές στο υλικό του οστού τόσο στο ομοίωμα όσο και στον πραγματικό ασθενή έχουν μια σημαντική διακύμανση που είναι μεγαλύτερη από τις διαφορές που εντοπίστηκαν και οφείλεται στην ανατομική περιοχή που θα γίνει η μέτρηση. Η πραγματοποίηση μετρήσεων και υπολογισμών μέσω τιμών HUs και πυκνότητας σε περιοχές ίδιες με αυτές της εργασίας των Makris et al (2019) δεν ήταν εφικτό να διενεργηθούν, οπότε δικαιολογούνται εν μέρει οι διαφορές που εντοπίστηκαν.

Για την πραγματοποίηση της δοκιμής End-to-End, δημιουργήθηκε ένα πλάνο θεραπείας που μιμείται μια στερεοτακτική κλινική εφαρμογή επτά μεταστάσεων εγκεφάλου οι οποίες εκτείνονται από το κέντρο του εγκεφάλου έως την περιφέρειά του. Η ποιοτική σύγκριση μεταξύ των μετρήσεων της γέλης πολυμερισμού και των υπολογισμών κατανομών δόσης που πραγματοποιήθηκαν από το ΣΣΘ καθώς και με τα περιγράμματα των ΟΣ όπως είχαν αρχικά σχεδιαστεί παρουσιάζονται στις Εικόνα 6-4 και Εικόνα 6-5. Από την ποιοτική αυτή αξιολόγηση, παρατηρείται εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των End-to-End δοσιμετρικών μετρήσεων της γέλης πολυμερισμού με τους αντίστοιχους υπολογισμούς από το ΣΣΘ και τα περιγράμματα των ΟΣ που είχαν σχεδιαστεί, προσφέροντας μια γρήγορη και σχετικώς ασφαλή μέθοδο για την αξιολόγηση του TSE του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK.

Ωστόσο, πραγματοποιήθηκε και ποιοτική σύγκριση των μετρούμενων και υπολογισθέντων κατανομών δόσης, μέσω διαφόρων προφίλ δόσεων σε διάφορες τομές και διευθύνσεις στις εικόνες T2 του ομοιώματος που εμπεριείχε τη γέλη πολυμερισμού. Στην πιο χαρακτηριστική περίπτωση προφίλ δόσης, που περιελάμβανε τρεις από τους επτά ΟΣ, παρατηρήθηκε πολύ καλή γεωμετρική συμφωνία μεταξύ των δύο σχετικών κατανομών δόσης, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 6-6. Η συμφωνία αυτή είναι της τάξης του 1 mm ή λιγότερο όπου ήταν και η ανάλυση των δύο κατανομών μετά από την κατάλληλη επεξεργασία όπως περιγράφεται στην Ενότητα 6.2. Κατά τη διάρκεια των ποσοτικών αυτών συγκρίσεων παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση της διαφοράς μεταξύ μετρήσεων και υπολογισμών σχετικών δόσεων με τη μείωση της δόσης. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να παρατηρούνται δοσιμετρικές διαφορές της τάξης του 10-20% σε περιοχές με χαμηλές δόσεις (<2 Gy). Το γεγονός αυτό, το οποίο έχει παρατηρηθεί για την ίδια σύνθεση γέλης πολυμερισμού και στην εργασία των Pappas et al (2019)²⁶⁸, οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα

αβεβαιοτήτων της γέλης πολυμερισμού σε χαμηλές δόσεις²⁷⁵. Συγκεκριμένα, στην εργασία των Keshtkar et al. (2017)²⁷⁵ αποδεικνύεται ότι με την αύξηση της δόσης οι αβεβαιότητες που λαμβάνουν μέρος στις δοσιμετρικές μετρήσεις γέλης πολυμερισμού δεν μειώνονται γραμμικά, αλλά με αυξημένο ρυθμό.

Για την ποσοτική εκτίμηση του TSE του συστήματος όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος παρακολούθησης ασθενών 6Dskull, υπολογίστηκαν τα KM των μετρούμενων και υπολογισθέντων κατανομών δόσης. Η Ευκλείδεια απόστασή τους θεωρήθηκε το TSE σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην Ενότητα 6.2.3. Τα αποτελέσματα αυτών των υπολογισμών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-2, δείχνοντας ότι η End-to-End ακρίβεια χορήγησης της δόσης είναι κάτω από 1 mm ακόμα και για ΟΣ που βρίσκονται σε αποστάσεις μέχρι 80 mm από το ισόκεντρο. Στην εργασία των Antypas and Pantelis (2008)²⁷⁴ έγινε μια προσπάθεια αξιολόγησης της πιθανής συσχέτισης του TSE όταν εφαρμόζεται η μέθοδος 6Dskull με τη θέση μέτρησης εντός του στερεοτακτικού χώρου. Για να επιτευχθεί αυτό, οι συγγραφείς μετακινούσαν το τυπικό ομοίωμα κεφαλής-τραχήλου που παρέχει ο κατασκευαστής, επιτυγχάνοντας να πραγματοποιήσουν μετρήσεις μόνο μέχρι 8 mm μακριά από το ισόκεντρο, καθώς το σύστημα CK απενεργοποιεί την χορήγηση της θεραπείας μέσω προεπιλογής εάν ανιχνευτούν μετακινήσεις πάνω από 10 mm. Σε αυτές τις αποστάσεις λοιπόν, στην εργασία των Antypas and Pantelis (2008) αναφέρεται ότι η ακρίβεια εναπόθεσης δόσης στους ΟΣ του συστήματος είναι σε συμφωνία με την αντίστοιχη που μετρήθηκε με τα ραδιοχρωμικά φιλμ στο ισόκεντρο με την ίδια μέθοδο. Η παρούσα εργασία παρουσιάζει ουσιαστικά τα πρώτα αποτελέσματα για την ακρίβεια του TSE για ΟΣ που εκτείνονται σε αποστάσεις μεγαλύτερες των 10 mm από το ισόκεντρο.

Οι 3D μετρήσεις γέλης πολυμερισμού μέσω End-to-End δοκιμών, εκτός από το να παρέχουν ποσοτική εκτίμηση του TSE για πολλαπλά και διασκορπισμένα σημεία εντός του στερεοτακτικού χώρου, έχουν άμεση διασύνδεση με τις αβεβαιότητες που σχετίζονται με την χωρική συνταύτιση των εικόνων ΥΤ και ΑΜΣ που συνήθως πραγματοποιούνται σε στερεοτακτικές εφαρμογές. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα για το TSE που προέρχονται από τις δοσιμετρικές μετρήσεις γέλης πολυμερισμού, ενσωματώνουν ένα κομμάτι αβεβαιότητας που προέρχεται από τις εγγενείς χωρικές παραμορφώσεις των εικόνων ΑΜΣ που χρησιμοποιούνται για την ανάγνωση της δόσης που εναποτέθηκε στη γέλη πολυμερισμού^{276, 277}. Οι παραμορφώσεις στην ΑΜΣ που οφείλονται στη μη-γραμμικότητα της διαβάθμισης πεδίου είναι ανεξάρτητες της

χρησιμοποιούμενης ακολουθίας²⁷⁸ και ελαχιστοποιούνται μέσω της ενεργοποίησης, πριν τη λήψη των εικόνων, του αλγορίθμου διόρθωσης παραμορφώσεων που παρέχεται από τη Siemens. Στη συγκεκριμένη μελέτη, μετρήθηκαν για το χρησιμοποιούμενο σύστημα ΑΜΣ οι εναπομείναντες παραμορφώσεις που είναι ανεξάρτητες της ακολουθίας χρησιμοποιώντας ένα ομοίωμα με κατάλληλο πλέγμα²⁷⁹, με τη μέγιστη παραμόρφωση να υπολογίζεται ίση με 0.15 mm.

Ωστόσο, οι χωρικές παραμορφώσεις που εξαρτώνται από την χρησιμοποιούμενη ακολουθία και οφείλονται κυρίως στην ανομοιογένεια του στατικού πεδίου, τη χημική μετατόπιση και σε φαινόμενα επιδεκτικότητας, επηρεάζουν τόσο τις ληφθείσες εικόνες ΑΜΣ στην διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (AP) όσο και τις διευθύνσεις ανακατασκευής των τομών (SI) σε μικρότερο βαθμό^{278, 280}. Εφαρμόζοντας την τεχνική αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης (reversed read gradient technique)²⁸¹, οι χωρικές παραμορφώσεις που εξαρτώνται από την ακολουθία μετρήθηκαν και βρέθηκαν έως και 0.6 mm εντός μιας σφαίρας ακτίνας 80 mm με κέντρο το ισόκεντρο του συστήματος ΑΜΣ, χρησιμοποιώντας μια κλινική 3D ακολουθία για εφαρμογές κεφαλής-τραχήλου. Δεδομένου ότι το εύρος συχνοτήτων (bandwidth) του πηνίου-δέκτη ραδιοσυχνοτήτων RF που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη των εικόνων ΑΜΣ του ομοιώματος με την γέλη πολυμερισμού ήταν ίσο με 185.28 kHz (δηλαδή, 579 Hz/pixel × 320 pixels στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας), τιμή που είναι πολύ μεγαλύτερη από τα 53.76 kHz (δηλαδή, 210 Hz/pixel × 256 pixels στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας) που χρησιμοποιούνται στην κλινική ακολουθία που εφαρμόστηκε στις παραπάνω μετρήσεις των παραμορφώσεων, οι χωρικές παραμορφώσεις που εξαρτώνται από την ακολουθία δεν αναμένεται να επηρεάζουν τα αποτελέσματα του TSE που μετρήθηκαν πάνω από 0.2 mm.

6.5 Συμπεράσματα

Σε αυτή την Ενότητα, εκτιμήθηκε το TSE για ένα σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK, πραγματοποιώντας μια δοκιμή End-to-End που ενσωμάτωνε όλα τα επιμέρους βήματα της θεραπευτικής διαδικασίας, από τη λήψη των εικόνων σχεδιασμού θεραπείας μέχρι τη χορήγηση της θεραπείας. Εφαρμόστηκε μια End-to-End διαδικασία βασισμένη στη 3D δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού, χρησιμοποιώντας ένα ανθρωπόμορφο ομοίωμα που προέκυψε από τρισδιάστατη εκτύπωση δεδομένων YT ενός πραγματικού ασθενούς. Το ομοίωμα ακτινοβολήθηκε,

εφαρμόζοντας τη μέθοδο παρακολούθησης ασθενών 6Dskull, με ένα πλάνο θεραπείας πολλαπλών μεταστάσεων που κάλυπταν όλη την περιοχή του εγκεφάλου και απεικονίστηκε σε ένα σύστημα ΑΜΣ για την ανάγνωση της δόσης. Μετά την επεξεργασία των μετρήσεων, εκτιμήθηκε το εύρος διακύμανσης του TSE από 0.26 ± 0.08 mm έως 0.66 ± 0.07 , αποδεικνύοντας ότι η χωρική ακρίβεια εναπόθεσης της δόσης στο CK διατηρείται σε επίπεδα κάτω του 1 mm ακόμα και σε ΟΣ που βρίσκονται σε αποστάσεις μέχρι 80 mm από το εικονικό ισόκεντρο.

ΜΕΡΟΣ Γ: ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

7 Χαρτογράφηση των κατανομών ρυθμού δόσης και αξιολόγηση της Βιολογικά Ενεργού Δόσης σε συστήματα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής

7.1 Εισαγωγή

Οι εφαρμογές SRS έχουν πλέον βασικό ρόλο στη θεραπεία καλοηθών και κακοηθών όγκων εγκεφάλου λόγω της ικανότητάς τους να παρέχουν με ακρίβεια υψηλή δόση ακτινοβολίας στον ΟΣ με σκοπό την αποδόμησή του, ενώ συγχρόνως ελαχιστοποιούν τη δόση που δέχονται οι εγγύς υγιείς ιστοί, αποτρέποντας ανεπιθύμητες βλάβες⁷⁷. Για περισσότερο από 50 χρόνια το LQ μοντέλο¹⁷³ έχει καθιερωθεί ως η προτιμώμενη μέθοδος για τον χαρακτηρισμό των επιδράσεων της ακτινοβολίας τόσο στην εργαστηριακή όσο και στην κλινική πράξη²⁸². Από πολλούς υποστηρίζεται ότι το LQ μοντέλο παρέχει επαρκής αναπαράσταση της σχέσης δόσης-απόκρισης των κυττάρων ακόμα και σε υψηλές δόσεις ανά συνεδρία, όπως αυτές που δίνονται στις εφαρμογές SRS (>10 Gy), και ότι τα παρατηρούμενα κλινικά αποτελέσματα είναι απολύτως συνεπή με τις προβλέψεις του μοντέλου^{176, 200, 283}. Η συνταγογράφηση της φυσικής θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας βασίζεται στο θεραπευτικό λόγο που λαμβάνει υπόψη του το TCP και το NTCP²⁸⁴. Το TCP συνδέεται με το κλάσμα επιβίωσης των κλωνογόνων κυττάρων που με τη σειρά του συνδέεται με το BED.

Η χορήγηση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας στο σύστημα ακτινοχειρουργικής CK πραγματοποιείται από ένα ελαφρύ γραμμικό επιταχυντή που είναι ενσωματωμένος σε ένα ρομποτικό βραχίονα που έχει τη δυνατότητα κίνησης με 6 βαθμούς ελευθερίας. Συνεπώς, ο γραμμικός επιταχυντής του CK κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας παρέχει πολλά ανεξάρτητα μη-ισοκεντρικά και μη συν-επίπεδα πεδία ακτινοβολίας με υψηλή ακρίβεια^{23, 66, 68, 285}. Το σύστημα SRS CK περιγράφεται αναλυτικά στην Ενότητα 1.2.2. Τα μοντέλα ραδιοβιολογίας για τις τεχνικές SRS και συγκεκριμένα για τον υπολογισμό του BED θεωρούν ότι η θεραπευτική δόση χορηγείται εφάπαξ και στιγμιαία σε ολόκληρο τον ΟΣ⁴³ χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο συνολικός χρόνος χορήγησης της δόσης και οι διακυμάνσεις του ρυθμού δόσης. Ωστόσο, όπως γίνεται αντιληπτό από τα πολλά πεδία ακτινοβολίας που απαιτούνται για μια θεραπευτική συνεδρία με το σύστημα CK, η δόση χορηγείται μέσω πολλαπλών εκθέσεων με μεταβλητά χρονικά διαστήματα μεταξύ τους²⁸⁶. Αποδεικνύεται, ότι ο ρυθμός δόσης και οι παρατεταμένοι χρόνοι έκθεσης συνδέονται με

την απόκριση των ιστών στη δόση ακτινοβολίας και συνεπώς με το βιολογικό αποτέλεσμα^{39, 41, 42, 287-290}.

Για να μπορέσει να συσχετισθεί ο ρυθμός δόσης με το BED, απαιτείται ο προσδιορισμός της χωρικής και χρονικής του κατανομής του στις ανατομικές περιοχές ενδιαφέροντος του ασθενούς, ειδικά στις σύγχρονες εφαρμογές SRS όπου ο χρόνος ακτινοβολήσης ανά πεδίο ή υποπεδίο και η διαβάθμιση της δόσης μεταβάλλονται ραγδαία σε μια θεραπεία. Στις εργασίες των Podesta et al (2016)²⁹¹ και Mackeprang et al (2016)²⁹² αναπτύχθηκαν μέθοδοι υπολογισμού των χρονικών και χωρικών κατανομών του ρυθμού δόσης σε εφαρμογές VMAT με σκοπό τη χαρτογράφηση των ρυθμών δόσεων αλλά και τη δημιουργία δεδομένων για περαιτέρω ραδιοβιολογικές μελέτες. Ενώ, στην εργασία των Murphy et al (2007)²⁸⁶ μελετήθηκε η χρονική κατανομή της εναποτιθέμενης δόσης σε 2 επιλεγμένα ογκοστοιχεία εντός ενός όγκου πνεύμονα ο οποίος υποβλήθηκε σε θεραπεία με το σύστημα CK, αποδεικνύοντας ότι ο ρυθμός δόσης δεν είναι ομοιόμορφος και επηρεάζει μέχρι και 15% τη ραδιοβιολογική αποδοτικότητα της χορηγούμενης δόσης. Επίσης, στη συγκεκριμένη εργασία μελετήθηκε σε μια εγκάρσια τομή της ίδιας περίπτωσης, η χωρική κατανομή σε επίπεδο εικονοστοιχείου, των παύσεων που δημιουργούνται στην χορήγηση της συνολικής δόσης.

Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύτηκε ένα σύνολο επιστημονικών εργασιών όπου αναπτύχθηκαν και παρουσιάστηκαν διάφορα ραδιοβιολογικά μοντέλα υπολογισμού του BED λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική κατανομή εναπόθεσης της δόσης^{205, 293-297}. Συγκεκριμένα, στην εργασία των Millar et al (2015)²⁰⁵ μελετήθηκε η κατανομή του BED εντός του ΟΣ σε περιπτώσεις ακουστικού νευρινώματος λαμβάνοντας υπόψη χρονικές παραμέτρους της θεραπείας για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK. Σε αυτή την εργασία, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η βιολογική αποδοτικότητα της συνταγογραφούμενης δόσης, λαμβάνοντας υπόψη τις επιδιορθώσεις υποθανατηφόρου βλάβης, εξαρτάται από το συνολικό χρόνο της θεραπείας. Επιπλέον, μια αντίστοιχη μεθοδολογία ακολουθήθηκε στην εργασία των Tuleasca et al (2020)²⁹⁷ για κλινικές περιπτώσεις νευραλγίας τριδύμου, προτείνοντας να πραγματοποιείται συνταγογράφηση τιμών BED αντί φυσικών δόσεων για την επίτευξη μεγαλύτερης ασφάλειας και απόδοσης της θεραπείας.

Στη συγκεκριμένη Ενότητα, αναπτύχθηκε η μεθοδολογία και οι απαραίτητοι υπολογιστικοί αλγόριθμοι ώστε να χαρτογραφηθούν οι τιμές του ρυθμού δόσης σε στερεοτακτικές εφαρμογές

και να εκτιμηθεί η επιρροή του σε ραδιοβιολογικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί του ρυθμού που εναποτίθεται η δόση εντός του ΟΣ σε ένα δείγμα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για βλάβες ακουστικού νευρινώματος με το σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK. Χαρτογραφήθηκε ο ρυθμός δόσης σε όλους τους ασθενείς και πραγματοποιήθηκαν στατιστικοί έλεγχοι συσχέτισης με άλλες παραμέτρους της θεραπείας. Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε ενδεδειγμένη μελέτη του BED σε αυτού του είδους τις θεραπείες χρησιμοποιώντας δύο ραδιοβιολογικούς φορμαλισμούς. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν μελετήθηκαν περαιτέρω για πιθανές συσχετίσεις με διάφορες παραμέτρους της θεραπείας.

7.2 Υλικά και Μέθοδοι

7.2.1 Πληθυσμός Ασθενών

Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, επιλέχθηκε ένας πληθυσμός 25 ασθενών οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπευτική πράξη SRS για βλάβες ακουστικού νευρινώματος με το σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK G4. Η συλλογή των πλάνων δοσιμετρικού σχεδιασμού θεραπείας καθώς και των αντίστοιχων απεικονιστικών δεδομένων των ασθενών πραγματοποιήθηκε από συνεργαζόμενο κλινικό φορέα, σε μορφή ανωνυμοποιημένων αρχείων DICOM. Οι ΟΣ του δείγματος των ασθενών κυμαίνονται από 0.27 έως 5.66 cc (cubic centimeters, cm^3), με διάμεσο τιμή τα 2.02 cc, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-1. Οι αντίστοιχες διάμετροι ισοδύναμης σφαίρας υπολογίστηκαν για κάθε ΟΣ σύμφωνα με τον όγκο που αντιστοιχεί. Το σχήμα θεραπείας σε όλη την ομάδα των ασθενών περιλάμβανε εφάπαξ χορήγηση θεραπευτικής δόσης 14 Gy σε μια συνεδρία, που αντιστοιχεί στις συνταγογραφηθείσες από τον κλινικό ιατρό ισοδοσικές επιφάνειες που επίσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-1.

Τα δοσιμετρικά πλάνα σχεδιασμού θεραπείας για όλους τους ασθενείς δημιουργήθηκαν με το ΣΣΘ MultiPlan v.4.6. Στη συντριπτική πλειοψηφία των δοσιμετρικών πλάνων θεραπείας χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός με δύο μεγέθη πεδίων ακτινοβολίας, εκτός από 3 περιπτώσεις όπου χρησιμοποιήθηκαν μόνο πεδία που δημιουργούνται από τον κατευθυντήρα με διάμετρο 5 mm (Πίνακα 7-1). Τα μεγέθη των κατευθυντήρων επιλέχθηκαν ανάλογα με το μέγεθος του ΟΣ ώστε να επιτευχθεί ο υψηλότερα δυνατός ρυθμός δόσης χωρίς συμβιβασμό στη συμμορφία της

δόσης γύρω από τον ΟΣ. Συγκεκριμένα, οι κατευθυντήρες που χρησιμοποιήθηκαν σε όλα τα πλάνα θεραπείας είχαν διάμετρο μικρότερη από το μέγιστο μήκος του ΟΣ²⁹⁸. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός ενός μικρού και ενός σχετικά μεγαλύτερου κατευθυντήρα με σκοπό τη βελτιστοποίηση του ρυθμού δόσης. Οι κατευθυντήρες της συγκεκριμένης μελέτης είχαν διαμέτρους 5, 7.5, 10 και 12.5 mm, σε ακολουθίες πεδίων ακτινοβολίας που κυμαίνονταν ανά περίπτωση από 90 έως 202 πεδία, με μέσο όρο τα 150 πεδία ανά ασθενή. Για τη διερεύνηση πιθανών συσχετισμών μεταξύ της διαμέτρου των διάφορων πεδίων ακτινοβολίας και άλλων παραμέτρων όπως το μέγεθος του ΟΣ ή του ρυθμού δόσης που προκύπτει κάθε φορά, υπολογίστηκαν οι μέσοι όροι του μεγέθους των κατευθυντήρων σταθμισμένοι σύμφωνα με τον αριθμό πεδίων ανά κατευθυντήρα (Weighted Mean Collimator – WMC), όπως αναλύεται στην Εξίσωση 7-1. Επιπλέον, για κάθε δοσιμετρικό πλάνο σχεδιασμού θεραπείας υπολογίστηκαν οι δείκτες συμμορφίας, Paddick’s Conformity Index (CI)²⁹⁹, και διαβάθμισης, Paddick’s Gradient Index (GI)³⁰⁰, με σκοπό την αξιολόγησή τους ως προς την κάλυψη του ΟΣ.

Εξίσωση 7-1

$$WMC = \sum_{i=1}^N \frac{v_i}{n} M_i$$

Όπου, N ο συνολικός αριθμός κατευθυντήρων που χρησιμοποιήθηκαν στο πλάνο θεραπείας του ασθενούς, v_i και M_i ο αριθμός πεδίων και η ονομαστική διάμετρος για τον κατευθυντήρα i , αντίστοιχα. Ενώ, όπου n ο συνολικός αριθμός πεδίων για το συγκεκριμένο δοσιμετρικό πλάνο θεραπείας.

Πίνακας 7-1. Παράμετροι δοσιμετρικού πλάνου θεραπείας για ασθενείς με ακουστικό νευρίνωμα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία ρομποτικής ακτινοχειρουργικής με συνταγογραφηθείσα δόση 14 Gy εφάπαξ (σε μια συνεδρία).

Ασθενείς	Διάμετρος	Συνταγογραφηθείσα		Διάμετρος	
	Κατευθυντήρα (mm)	Αριθμός Πεδίων	Μέγεθος ΟΣ (cc)	Ισοδοσική Επιφάνεια (%)	
				Ισοδύναμης Σφαίρας (cm)	
1	7.5&10	190	4.87	74	1.05
2	5&10	146	1.08	73	0.64

3	5&7.5	111	0.88	80	0.60
4	5	149	0.27	70	0.40
5	5&7.5	132	1.18	72	0.66
6	7.5&12.5	141	5.51	73	1.10
7	5&7.5	159	2.81	74	0.88
8	7.5&10	131	3.16	75	0.91
9	5&7.5	152	1.97	77	0.78
10	5&10	122	1.77	75	0.75
11	7.5&10	141	4.01	72	0.99
12	5	115	0.37	77	0.44
13	5&10	181	5.36	80	1.09
14	5&7.5	120	2.10	75	0.79
15	5&7.5	176	2.34	78	0.82
16	7.5&12.5	150	4.83	79	1.05
17	5&7.5	154	0.88	75	0.59
18	5&7.5	90	0.88	73	0.59
19	7.5&12.5	153	4.26	76	1.01
20	7.5&12.5	202	5.66	70	1.11
21	5	175	0.35	80	0.44
22	5&7.5	128	1.16	71	0.65
23	5&10	183	4.16	70	1.00
24	5&10	146	1.08	73	0.64

7.2.2 Χαρτογράφηση Ρυθμών Δόσεων

Για της ανάγκες της παρούσας μελέτης ρυθμών δόσεων, αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι υπολογισμού δόσεων βασιζόμενοι στην ανίχνευση της διαδρομής της δέσμης (ray tracing dose calculation algorithms) στο λογισμικό MATLAB. Για κάθε δοσιμετρικό πλάνο θεραπείας εισήχθησαν στους αλγορίθμους υπολογισμού οι συντεταγμένες θέσης του ρομποτικού βραχίονα για κάθε πεδίο ακτινοβολίας αναφερόμενες στο σύστημα συντεταγμένων του συστήματος θεραπείας, καθώς και τα απεικονιστικά δεδομένα YT κάθε ασθενούς. Εν συνεχεία, ο αλγόριθμος είχε τη δυνατότητα να υπολογίσει τη διαδρομή που διένυσαν οι ακτίνες κάθε πεδίου ακτινοβολίας. Επιπλέον, οι δοσιμετρικοί παράμετροι του συγκεκριμένου συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CK G4 μετρήθηκαν και εισήχθησαν στους αλγορίθμους για τον υπολογισμό της δόσης από κάθε πεδίο στη γεωμετρία του κάθε ασθενούς. Οι παράμετροι αυτοί αφορούσαν επί τις εκατό καμπύλες δόσης-βάθους και προφίλ πεδίων ακτινοβολίας για όλα τα χρησιμοποιούμενα πεδία. Οι δόσεις από κάθε πεδίο καταγραφάκαν σε κάθε ογκοστοιχείο της εικόνας YT του κάθε ασθενούς μετά από υπολογισμούς που συνδύαζαν τη διαδρομή κάθε πεδίου εντός του ασθενούς και τις δοσιμετρικές παραμέτρους που εισήχθησαν. Για τη μετατροπή των τιμών δόσης από κάθε ογκοστοιχείο σε ρυθμούς δόσης χρησιμοποιήθηκαν οι ονομαστικοί ρυθμοί παροχής, των 800 και 1000 MU/min, του γραμμικού επιταχυντή που είναι ενσωματωμένος στον ρομποτικό βραχίονα. Επιπροσθέτως, υπολογίστηκε ο συνολικός χρόνος ακτινοβολήσης κατά τη διάρκεια κάθε θεραπείας αθροίζοντας τις χρονικές διάρκειες ακτινοβολίας όλων των επιμέρους πεδίων και για τους δύο ονομαστικούς ρυθμούς παροχής που προαναφέρθηκαν.

Δεδομένου ότι οι ρυθμοί δόσης για κάθε ογκοστοιχείο είναι ίσοι σε αριθμό με τα πεδία ακτινοβολίας της θεραπείας και ποικίλουν σε ένα ευρύ φάσμα τιμών ανάλογα με τη διαμόρφωση του πεδίου, επιλέχθηκε η έννοια του ποσοστιαίου τεταρτημόριου ρυθμού δόσης (Quartile Dose Rate – QDR) για την ερμηνεία της κατανομής ρυθμού δόσης σε κάθε περίπτωση που μελετήθηκε²⁹¹. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκαν για κάθε ογκοστοιχείο οι τιμές του 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} QDR υποδεικνύοντας τον ρυθμό δόσης που αντιστοιχεί στο 25%, 50% και 75% της συνολικής

δόσης, αντίστοιχα. Για τις ανάγκες των υπολογισμών των QDRs, οι ρυθμοί δόσης που αντιστοιχούν στα διαφορετικά πεδία ταξινομήθηκαν σε αύξουσα σειρά σύμφωνα με το συνολικό αριθμό πεδίων ανά περίπτωση. Στα αποτελέσματα των ρυθμών δόσεων που προέκυψαν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για την εύρεση της μέσης τιμής, της τυπικής απόκλισης, της διάμεσου τιμής, της ελάχιστης και μέγιστης τιμής εντός του ΟΣ για κάθε ασθενή. Επιπλέον, οι διάμεσες τιμές των 3^{ov} QDRs όλων των περιπτώσεων αναλύθηκαν περαιτέρω στατιστικά ώστε να επαληθευτεί ότι τα δεδομένα ακολουθούν την κανονική κατανομή.

7.2.3 Υπολογισμοί Βιολογικά Ενεργού Δόσης

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της κατανομής του ρυθμού δόσης στις τιμές του BED εντός του ΟΣ, αναπτύχθηκαν κατάλληλοι αλγόριθμοι υπολογισμού στο λογισμικό MATLAB. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν τιμές για το BED σύμφωνα με δύο διαφορετικούς ραδιοβιολογικούς φορμαλισμούς με βάση το μοντέλο LQ. Ο καθιερωμένος παραδοσιακά φορμαλισμός, BED_{sd} όπου παρουσιάζεται στην Εξίσωση 7-2, θεωρεί οξεία και στιγμιαία έκθεση σε μία συνεδρία²⁹⁶. Ο συγκεκριμένος φορμαλισμός επιλέχθηκε γιατί είναι ο πιο συνηθισμένος για εφαρμογή στην κλινική πράξη. Όπως γίνεται κατανοητό ο εν λόγω φορμαλισμός δεν λαμβάνει καθόλου υπόψη του την παράμετρο της χρονικής διάρκειας την έκθεσης στην ακτινοβολία. Ο έτερος φορμαλισμός, BED_{ex} όπου παρουσιάζεται στην Εξίσωση 7-3, λαμβάνει υπόψη του γρήγορους και αργούς ρυθμούς επιδιόρθωσης υπο-θανατηφόρου βλάβης, το χρόνο έκθεσης στην ακτινοβολία, τον ρυθμό δόσης, καθώς και το χρονικό διάστημα μεταξύ των πεδίων ακτινοβολίας και άρα των εκθέσεων^{43, 205}. Στους υπολογισμούς που ακολούθησαν με βάση και τους δύο φορμαλισμούς, οι τιμές BED καταγράφηκαν για κάθε ογκοστοιχείο στον εκάστοτε ασθενή.

Εξίσωση 7-2

$$BED_{sd} = D \left[1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right]$$

Εξίσωση 7-3

$$\text{BED}_{\text{ex}} = D + \frac{1}{\alpha/\beta} \left[\frac{\Phi(\Xi, \mu_1) + c\Phi(\Xi, \mu_2)}{1 + c} \right] \sum_{i=1}^n d_i^2$$

Στις Εξίσωση 7-2 και Εξίσωση 7-3, όπου D , είναι η συνολική δόση που εναποτίθεται στο αντίστοιχο ογκοστοιχείο από όλα τα πεδία ακτινοβολίας της κάθε θεραπείας. Ο λόγος α/β αντιπροσωπεύει τη σταθερά για ένα συγκεκριμένο ιστό που στην περίπτωση μας θεωρήθηκε το κεντρικό νευρικό σύστημα με τιμή ίση με 2.47 Gy^{301} . Οι τιμές μ_1 και μ_2 αντιπροσωπεύουν τους ρυθμούς γρήγορης και αργής, αντίστοιχα, επιδιόρθωσης υπο-θανατηφόρου βλάβης που σχετίζονται με παρατεταμένες εκθέσεις ($\mu_1 > \mu_2$), όπως παρουσιάζονται στις Εξίσωση 7-4 και Εξίσωση 7-5.

Εξίσωση 7-4

$$\mu_1 = \log(2)/T_{1/2}^1$$

Εξίσωση 7-5

$$\mu_2 = \log(2)/T_{1/2}^2$$

Όπου $T_{1/2}^1$ και $T_{1/2}^2$ είναι οι χρόνοι ημιζώης για τις επιδιορθώσεις υπο-θανατηφόρων βλαβών ίσοι με 0.19 και 2.16 h, αντίστοιχα²⁰⁵.

Η συνεισφορά αυτών των όρων επιδιόρθωσης εκφράζεται μέσω του συντελεστή βαρύτητας c με τιμή ίση με 0.98. Η δόση που εναποτίθεται σε κάθε ογκοστοιχείο από κάθε πεδίο, με συνολικό αριθμό πεδίων n , εκφράζεται μέσω του όρου d_i , με $i = 1: n$. Οι συναρτήσεις $\Phi(\Xi, \mu_1)$ και $\Phi(\Xi, \mu_2)$ της Εξίσωση 7-3, τροποποιήθηκαν κατάλληλα ώστε να εναρμονίζονται στη συγκεκριμένη μέθοδο εναπόθεσης της δόσης ακτινοβολίας από ένα σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής με βάση τον ακόλουθο φορμαλισμό:

$$\Phi(\Xi, \mu) = \frac{2}{\mu} \sum_{j=1}^N \left[d_j^2 \frac{\left(\delta t_j - \frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu \delta t_j}) \right)}{\delta t_j^2} - \frac{1}{\mu} \sum_{i=1}^{j-1} d_i d_j \frac{e^{-\mu(t_j-t_i)} (e^{\mu \delta t_i} - 1) (e^{-\mu \delta t_j} - 1)}{\delta t_i \delta t_j} \right] \bigg/ \sum_{k=1}^N d_k^2$$

Οι συναρτήσεις $\Phi(\Xi, \mu)$ του πρωτοκόλλου που χρησιμοποιήθηκε λαμβάνουν υπόψη το ρυθμό δόσης, τον χρόνο έκθεσης στη ακτινοβολία και τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των πεδίων ακτινοβολίας για τον υπολογισμό του BED_{ex} σε κάθε ογκοστοιχείο εντός του ΟΣ του ασθενούς. Συγκεκριμένα, ο αριθμός N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό πεδίων ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση, ενώ δt και d είναι ο χρόνος έκθεσης και η εναποτιθέμενη δόση ανά πεδίο ακτινοβολίας, αντίστοιχα, θεωρώντας ονομαστική τιμή ρυθμού παροχής του γραμμικού επιταχυντή τα 800 MU/min.

Ο χρόνος μεταξύ των πεδίων ακτινοβολίας εκφράζεται μέσω του όρου t που αντιπροσωπεύει τη χρονική στιγμή που κάθε πεδίο ξεκίνησε να ακτινοβολεί. Συγκεκριμένα, ο όρος t εφαρμόστηκε για τα χρονικά διαστήματα μεταξύ δύο πεδίων ακτινοβολίας στον ίδιο κόμβο (δηλαδή στην ίδια θέση του ρομποτικού βραχίονα στο σύστημα συντεταγμένων του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής), σε διαφορετικούς κόμβους, καθώς και σε διαφορετικούς κόμβους όπου έχει μεσολαβήσει αλλαγή κατευθυντήρα. Για τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των πεδίων ακτινοβολίας που βρίσκονται στον ίδιο κόμβο αλλά και σε διαφορετικούς κόμβους με μεσολάβηση αλλαγής κατευθυντήρα χρησιμοποιήθηκαν τιμές ίσες με 2 sec και 1 min, αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές προέκυψαν από μέσες τιμές μετρήσεων με χρονόμετρο σε ένα δείγμα από τις περιπτώσεις των εν λόγω χρονικών διαστημάτων. Για τον προσδιορισμό του χρονικού διαστήματος μεταξύ δύο πεδίων σε διαφορετικούς κόμβους, έγιναν υπολογισμοί χρησιμοποιώντας τα δεδομένα για τις συντεταγμένες θέσης του γραμμικού επιταχυντή στο CK σύστημα συντεταγμένων κάθε πεδίου σε συνδυασμό με την ταχύτητα κίνησης του ρομποτικού βραχίονα. Για την ταχύτητα του ρομποτικού βραχίονα θεωρήθηκε μια τιμή ίση με 70 mm/sec ως μέση τιμή του εύρους 60-80 mm/sec που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία³⁰². Ο συνολικός χρόνος θεραπείας υπολογίστηκε για κάθε περίπτωση λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο έκθεσης στην ακτινοβολία και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των πεδίων ακτινοβολίας. Για τη διερεύνηση της επίδρασης του ονομαστικού ρυθμού παροχής στις

τιμές του BED, πραγματοποιήθηκαν επιπλέον υπολογισμοί χρησιμοποιώντας το ρυθμό των 1000 MU/min.

Οι τιμές BED_{sd} και BED_{ex} που προέκυψαν αναλύθηκαν στατιστικά υπολογίζοντας τη μέση τιμή, την τυπική απόκλιση, τη διάμεσο τιμή, την ελάχιστη και μέγιστη τιμή εντός του ΟΣ σε κάθε περίπτωση. Επίσης, για περαιτέρω κατανόηση των διαφορών που ενδεχομένως να προκύπτουν από τους δύο διαφορετικούς φορμαλισμούς, δημιουργήθηκαν ιστογράμματα όγκου-BED (BED Volume Histograms – BEDVHs) για όλους τους ασθενείς. Από αυτά τα ιστογράμματα υπολογίστηκαν οι τιμές BED_{sd} και BED_{ex} που καλύπτουν το 95% του ΟΣ σε κάθε περίπτωση. Οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων παραμέτρων όπως οι τιμές BED, ο συνολικός χρόνος θεραπείας, οι διάμετροι των κατευθυντήρων, τα μεγέθη των ΟΣ και τα QDRs, διερευνήθηκαν μέσω του συντελεστή συσχέτισης Spearman³⁰³, ρ , ενώ η στατιστική σημαντικότητα εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του p-value στο αντίστοιχο t-test. Θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική η συσχέτιση με τιμές p-value μικρότερες ή ίσες από 0.05.

7.3 Αποτελέσματα

7.3.1 Χαρτογράφηση Ρυθμών Δόσεων

Τα δοσιμετρικά πλάνα θεραπείας για περιπτώσεις ακουστικού νευρινώματος που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία, αξιολογήθηκαν ως προς τη συμμορφία τους υπολογίζοντας τους δείκτες CI και GI που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-2. Οι μέσοι όροι που προέκυψαν για τους δείκτες CI και GI είναι 0.87 ± 0.04 και 3.55 ± 0.59 , αντίστοιχα. Οι τιμές σταθμισμένων μέσων όρων κατευθυντήρων (Πίνακας 7-2) κυμαίνονται από 5 έως 9.4 mm ανάλογα με το μέγεθος του ΟΣ. Συγκεκριμένα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σταθμισμένου μέσου όρου κατευθυντήρων με τη διάμετρο της ισοδύναμης σφαίρας ως προς το μέγεθος του ΟΣ, όπως παρατηρείται στην Εικόνα 7-1. Η μέση τιμή του συνολικού χρόνου θεραπείας από όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου ακτινοβολήσης, του χρόνου μεταξύ των πεδίων ακτινοβολίας και του χρόνου που μεσολαβεί για την αλλαγή κατευθυντήρα βρέθηκε ίση με 32.2 min για ονομαστικό ρυθμό παροχής του γραμμικού επιταχυντή τα 800 MU/min. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ένα σχετικά μεγάλο εύρος της συνολικής διάρκειας θεραπείας για τα περιστατικά

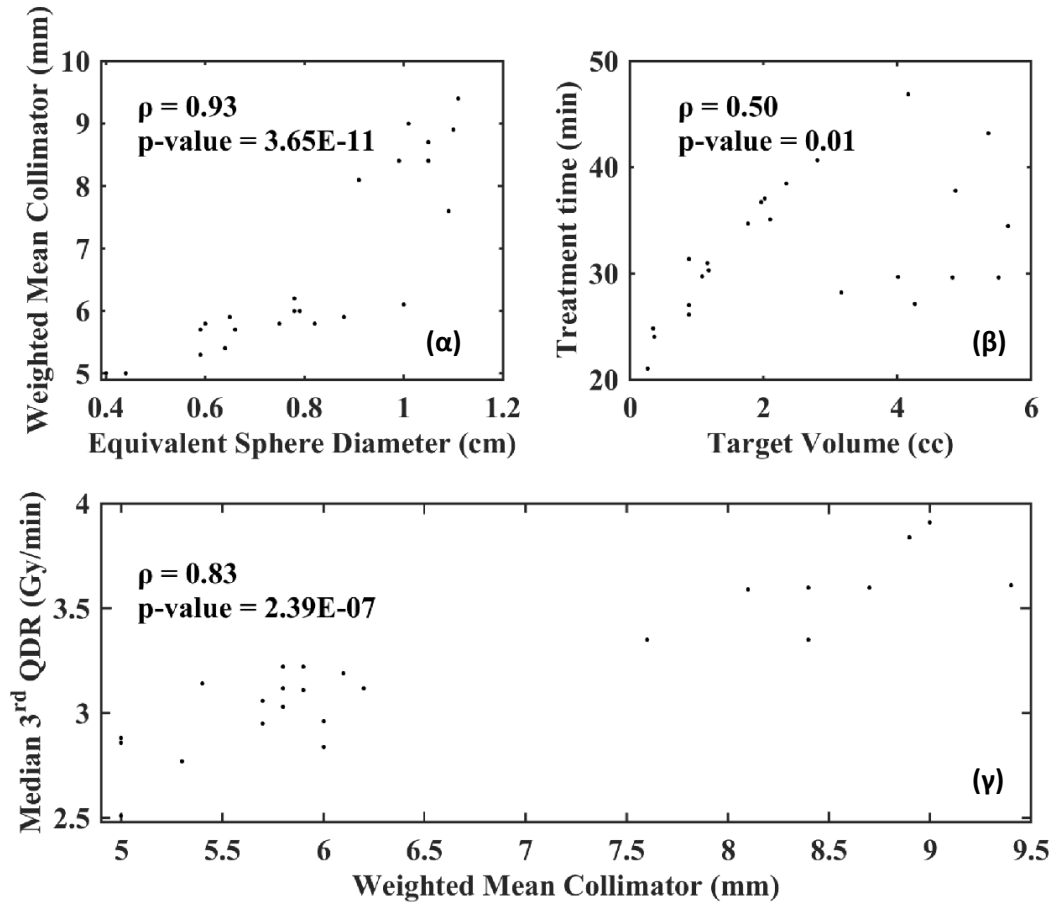
που διερευνήθηκαν, αφού ο ελάχιστος χρόνος που καταγράφηκε ήταν 21.0 min ενώ ο μέγιστος 46.9 min.

Πίνακας 7-2. Αποτελέσματα για τους σταθμισμένους μέσους όρους κατευθυντήρων (WMC), του συνολικού χρόνου θεραπείας (για ονομαστική τιμή ρυθμού παροχής τα 800 MU/min) και τους δείκτες αξιολόγησης των δοσιμετρικών πλάνων θεραπείας για όλες τις περιπτώσεις της παρούσας μελέτης.

Ασθενείς	WMC (mm)	Συνολικός Χρόνος		
		Θεραπείας (min)	CI	GI
1	8.4	37.8	0.84	3.40
2	5.4	29.7	0.89	3.58
3	5.8	27.0	0.85	4.11
4	5.0	21.0	0.80	4.75
5	5.7	30.3	0.89	3.96
6	8.9	29.6	0.89	2.97
7	5.9	40.7	0.92	3.34
8	8.1	28.2	0.89	3.21
9	6.0	36.7	0.92	3.63
10	5.8	34.7	0.90	3.38
11	8.4	29.7	0.90	3.09
12	5.0	24.0	0.82	4.72
13	7.6	43.2	0.87	3.08
14	6.0	35.1	0.90	3.26
15	5.8	38.5	0.90	3.24
16	8.7	29.6	0.92	2.93
17	5.3	31.3	0.87	3.74
18	5.7	26.1	0.86	4.04
19	9.0	27.1	0.88	2.98
20	9.4	34.4	0.77	2.82
21	5.0	24.8	0.79	5.07
22	5.9	31.0	0.94	3.41
23	6.1	46.9	0.91	3.19

24	5.4	29.7	0.89	3.58
25	6.2	37.1	0.83	3.31

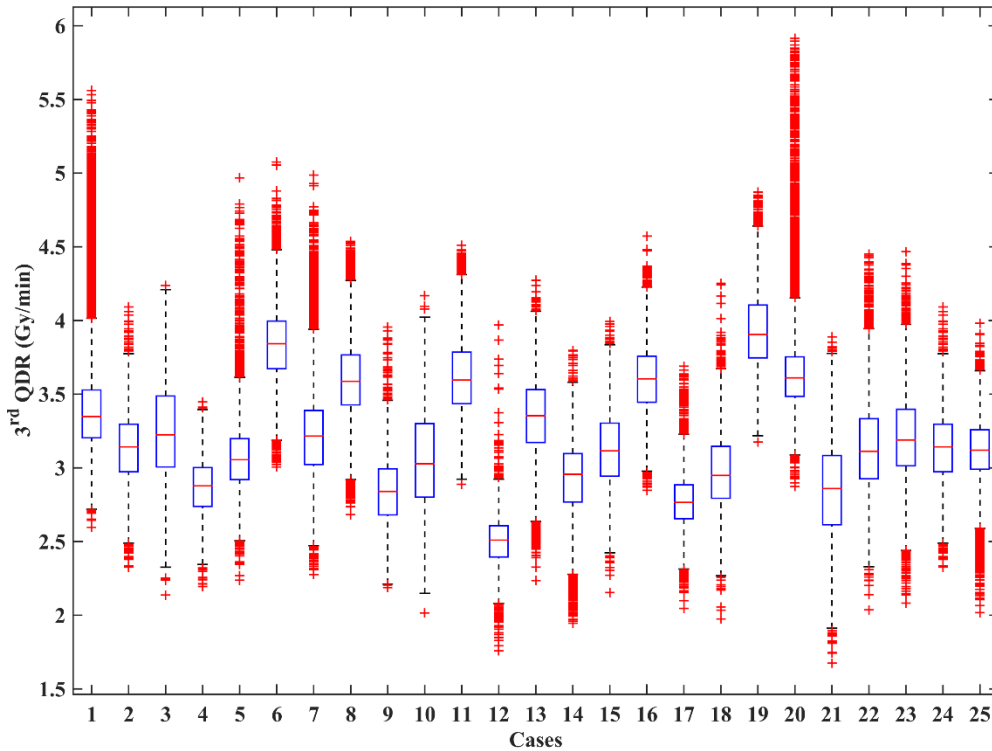
Ο συνολικός χρόνος θεραπείας φαίνεται ότι συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το μέγεθος του ΟΣ (Εικόνα 7-1). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman βρέθηκε ίσως με 0.50 ενώ το p-value του t-test ήταν λιγότερο από 0.05 όπου ήταν το όριο που τέθηκε για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας. Για μεγέθη ΟΣ μέχρι 3 cc βρέθηκε ότι η συσχέτιση με το συνολικό χρόνο θεραπείας είναι ακόμα πιο ξεκάθαρη αφού η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών, όπως διαφαίνεται και στην Εικόνα 7-1, είναι σχεδόν γραμμική. Οι αντίστοιχοι συνολικοί χρόνοι θεραπείας υπολογισμένοι για ονομαστικό ρυθμό παροχής του γραμμικού επιταχυντή τα 1000 MU/min, βρέθηκαν μειωμένοι σε σχέση με τους αντίστοιχους χρόνους για ρυθμό παροχής τα 800 MU/min όπως ήταν αναμενόμενο. Συγκεκριμένα, οι χρόνοι ήταν μειωμένοι $14.4 \pm 0.7\%$ κατά μέσο όρο με σχετικά μικρή διασπορά αφού η ελάχιστη διαφορά ήταν 13.1% ενώ η μέγιστη 15.6%.



Εικόνα 7-1. Συσχετίσεις μεταξύ (α) της διαμέτρου ισοδύναμης σφαίρας ως προς το μέγεθος του ΟΣ με το σταθμισμένο μέσο όρο κατευθυντήρων, (β) του μεγέθους του ΟΣ με το συνολικό χρόνο θεραπείας και (γ) του σταθμισμένου μέσου όρου κατευθυντήρα με τη διάμεσο του 3^{ου} QDR εντός του ΟΣ. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι συντελεστές συσχέτισης Spearman (ρ) καθώς και τα αντίστοιχα p-values.

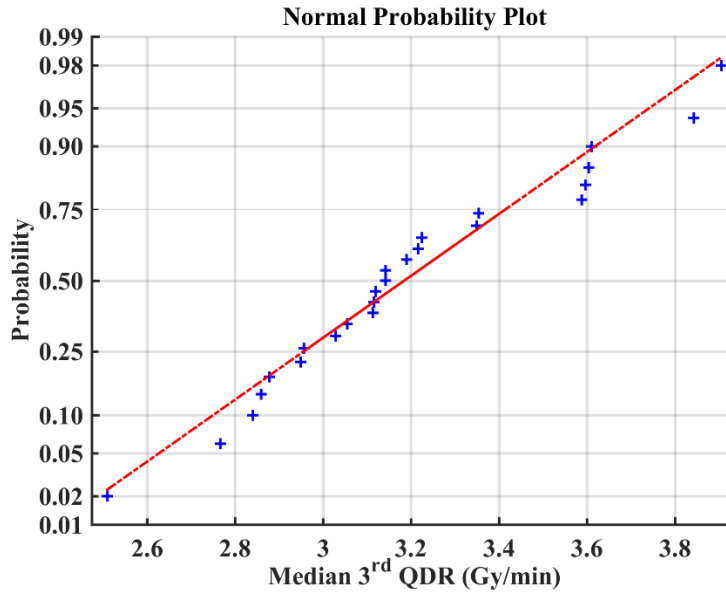
Οι διάμεσες τιμές ρυθμού δόσης εντός του ΟΣ 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} QDR βρέθηκαν ίσες με 1.34 ± 0.26 , 2.49 ± 0.33 και 3.20 ± 0.34 Gy/min, αντίστοιχα. Αυτές οι σχετικά υψηλές τιμές QDRs υποδεικνύουν ότι η δόση εναποτέθηκε στον ΟΣ με υψηλούς ρυθμούς δόσης. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τις υψηλές τιμές του 3^{ου} QDR που αντιστοιχεί στους ρυθμούς δόσης που λαμβάνουν χώρα για την εναπόθεση του 75% της συνολικής δόσης εντός του ΟΣ όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-3 και την Εικόνα 7-2. Η στατιστική αυτή ανάλυση του 3^{ου} QDR αποκάλυψε ότι σε όλα τα ογκοστοιχεία εντός του ΟΣ και σε όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν οι ρυθμοί δόσης ήταν πάνω από 1 Gy/min. Πιο συγκεκριμένα η ελάχιστη τιμή όπως φαίνεται από την πιο ακραία τιμή στα διαγράμματα πλαισίων-απολήξεων της Εικόνα 7-2, ήταν η 1.68 Gy/min. Επιπλέον, στα διαγράμματα αυτά διαφαίνεται ότι οι περισσότερες ακραίες τιμές, δηλαδή τιμές

που βρίσκονται πάνω από τη τριπλάσια διαφορά του τρίτου με το πρώτο τεταρτημόριο, τοποθετούνται στις υψηλές και όχι χαμηλές τιμές ρυθμού δόσης.



Εικόνα 7-2. Διάγραμμα πλαισίων-απολήξεων για τις τιμές του 3^{ου} QDR όλων των ογκοστοιχείων εντός του ΟΣ κάθε ασθενούς.

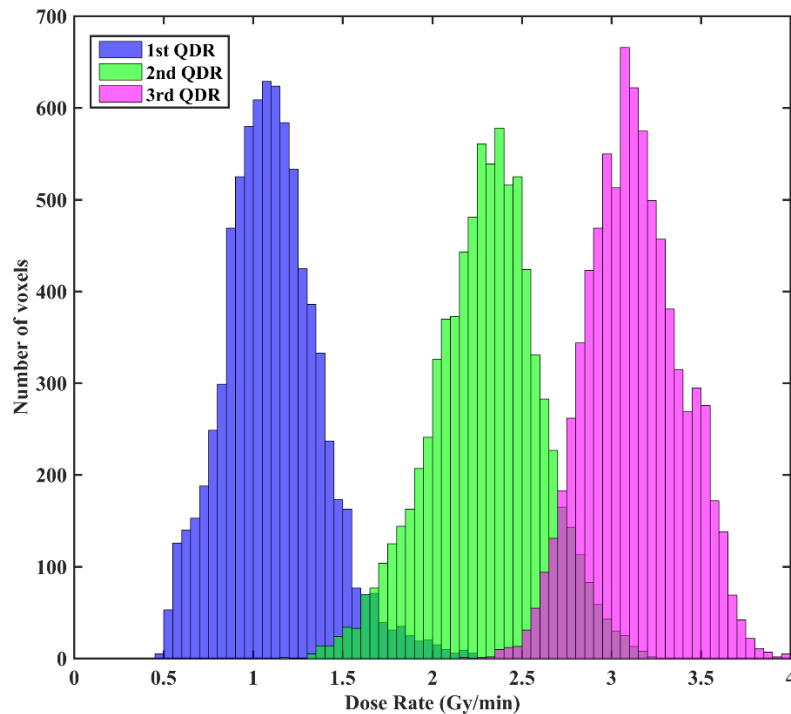
Από την Εικόνα 7-2 παρατηρείται ότι ισχύουν οι προϋποθέσεις ώστε οι τιμές του 3^{ου} QDR να θεωρηθεί ότι ακολουθούν την κανονική κατανομή εντός του ΟΣ σε κάθε μία από τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν. Ωστόσο, πραγματοποιήθηκε επιπλέον στατιστικός έλεγχος κανονικότητας των διάμεσων τιμών 3^{ου} QDR από όλες τις περιπτώσεις. Σκοπός της συγκεκριμένης διερεύνησης ήταν η επιβεβαίωση της τυχαιότητας των δειγμάτων που μελετήθηκαν, δηλαδή των δοσιμετρικών πλάνων θεραπείας. Όπως, παρουσιάζεται στην Εικόνα 7-3, στο διάγραμμα κανονικής πιθανότητας, τα δεδομένα από όλες τις περιπτώσεις ακολουθούν την κανονική κατανομή. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος των διαμέσων τιμών του 3^{ου} QDR είναι ίσος με 3.20 Gy/min με τυπικό σφάλμα ίσο με 0.07, διακύμανση 0.12, ενώ η διάμεσος που είναι ίση με 3.14 είναι και η επικρατούσα τιμή. Η κύρτωση βρέθηκε ίση με -0.15 και η ασυμμετρία 0.37.



Εικόνα 7-3. Διάγραμμα κανονικής πιθανότητας για τις διάμεσες τιμές του 3^{ου} QDR εντός του ΟΣ από όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν.

Στην Εικόνα 7-4 παρουσιάζονται οι κατανομές των QDRs από μια ενδεικτική περίπτωση από τους ασθενείς που μελετήθηκαν. Παρατηρείται η σαφής διαφορά μεταξύ των επιμέρους κατανομών 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} QDR καθώς και η κανονική κατανομή που ακολουθούν τα δεδομένα των ρυθμών δόσεων και στις τρεις περιπτώσεις. Η κατανομή του 3^{ου} QDR που συνεισφέρει ουσιαστικά στην εναπόθεση του 75% της συνολικής δόσης εντός του ΟΣ έχει μέση τιμή ρυθμού δόσης μεγαλύτερη από 3Gy/min ενώ ελάχιστα ογκοστοιχεία του ΟΣ λαμβάνουν τη δόση με ρυθμό κάτω από 2.5 Gy/min. Το αξιοσημείωτο σε αυτό το σχήμα είναι το πολύ μικρό ποσοστό της δόσης που εναποτίθεται με ρυθμούς κάτω από 1 Gy/min όπως αυτό διαφαίνεται από την κατανομή του 1^{ου} QDR που αφορά μόνο στο 25% της συνολικής δόσης.

Πραγματοποιήθηκαν αρκετοί έλεγχοι πιθανών συσχετίσεων μεταξύ διαφόρων στατιστικών μεγεθών του 3^{ου} QDR με άλλες παραμέτρους χωρίς να βρεθεί ωστόσο στατιστική σημαντικότητα. Η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση που βρέθηκε ήταν μεταξύ της διάμεσου τιμής του 3^{ου} QDR και του σταθμισμένου μέσου όρου κατευθυντήρα (Εικόνα 7-1). Συγκεκριμένα, η συσχέτιση βρέθηκε όπως αναμενόταν θετική με συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0.83 και p-value πολύ μικρότερο από 0.01.



Εικόνα 7-4. Κατανομές ρυθμού δόσης εντός του ΟΣ του 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} QDR από μια ενδεικτική περίπτωση ενός από τους ασθενείς.

7.3.2 Επιδράσεις στη Βιολογικά Ενεργό Δόση

Στον Πίνακα 7-3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τους υπολογισμούς του BED που διενεργήθηκαν, χρησιμοποιώντας τους δύο φορμαλισμούς που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 7.2.3, με ονομαστικό ρυθμό παροχής του γραμμικού επιταχυντή ίσο με 800 MU/min. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των BED_{sd} και BED_{ex} . Οι μέσοι όροι για όλες τις περιπτώσεις των τιμών αυτών βρέθηκαν ίσοι με 126.55 ± 6.62 και $101.13 \pm 5.55 \text{ Gy}_{2.47}$ για τα BED_{sd} και BED_{ex} , αντίστοιχα. Οι ελάχιστες τιμές BED_{sd} και BED_{ex} που καταγράφηκαν σε ογκοστοιχεία εντός του ΟΣ από όλες τις περιπτώσεις ήταν 48.44 και 37.66 $\text{Gy}_{2.47}$, αντίστοιχα, ενώ οι μέγιστες ήταν 184.24 και 154.37 $\text{Gy}_{2.47}$. Όλες οι προαναφερθείσες διαφορές μεταξύ των BED_{sd} και BED_{ex} είναι της τάξης του 20% κατά μέσο όρο. Προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η διαφορά αυτή μεταξύ των τιμών BED που προέρχονται από τους δύο φορμαλισμούς, υπολογίστηκε η ποσοστιαία απώλεια στις τιμές BED που καλύπτουν το 95% του

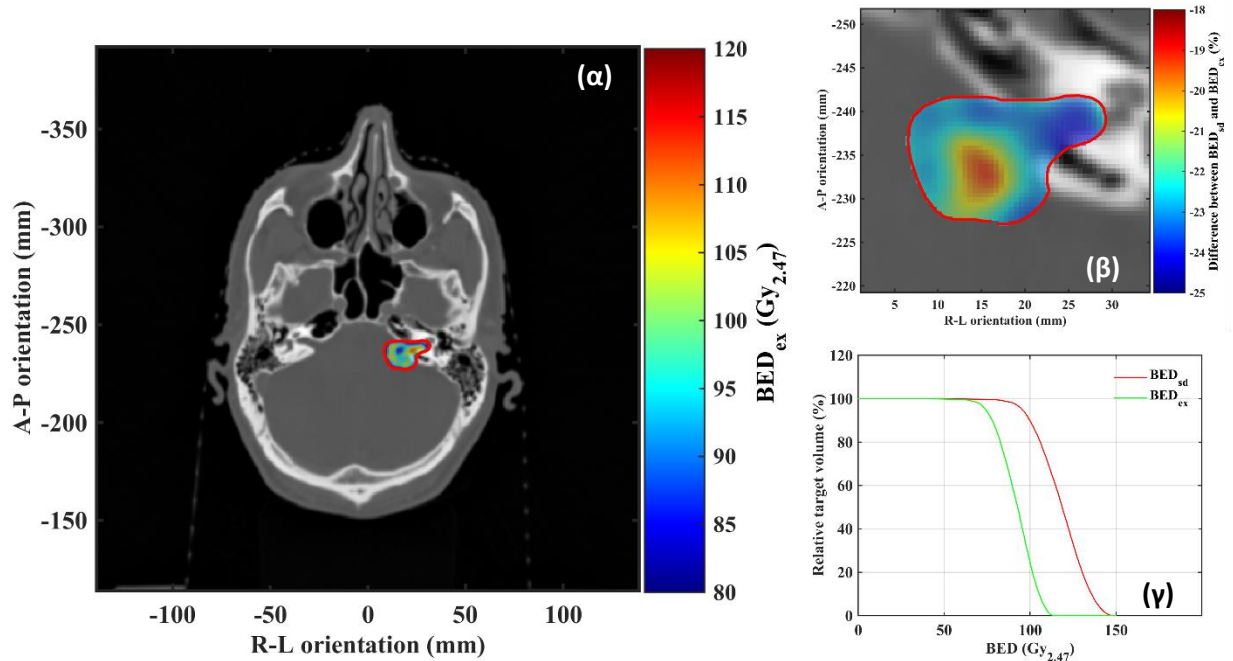
ΟΣ (Πίνακας 7-3). Η μέση τιμή της ποσοστιαίας απώλειας του BED όταν από τιμές BED_{sd} μεταβαίνει κάποιος σε τιμές BED_{ex} βρέθηκε ίση με 19.96%.

Πίνακας 7-3. Διάμεσες τιμές $3^{ου}$ QDR και το αντίστοιχο εύρος, μέσες τιμές BED_{sd} και BED_{ex} εντός του ΟΣ για όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν με ρυθμό παροχής 800 MU/min. Η απώλεια στο BED επίσης παρουσιάζεται υποδεικνύοντας την ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των τιμών BED_{sd} και BED_{ex} που καλύπτουν το 95% του ΟΣ σε κάθε ασθενή.

Ασθενείς	Διάμεσες τιμές	BED_{sd}	BED_{ex}	Απώλεια BED(%)
	$3^{ου}$ QDR (εύρος τιμών $3^{ου}$ QDR) (Gy/min)	Μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (Gy _{2.47})	Μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (Gy _{2.47})	
1	3.35 (2.60 - 5.56)	128.18 ± 19.71	99.57 ± 15.05	21.88
2	3.14 (2.33 - 4.09)	125.98 ± 20.63	100.64 ± 16.09	19.63
3	3.22 (2.14 - 4.24)	119.23 ± 13.09	97.25 ± 10.57	18.24
4	2.88 (2.19 - 3.45)	128.80 ± 20.81	109.10 ± 17.26	14.92
5	3.06 (2.24 - 4.97)	124.54 ± 22.37	100.07 ± 17.49	18.89
6	3.84 (3.01 - 5.08)	131.43 ± 21.66	106.43 ± 17.73	19.07
7	3.22 (2.28 - 4.99)	126.93 ± 18.43	96.92 ± 13.89	23.30
8	3.59 (2.68 - 4.54)	127.22 ± 17.69	102.60 ± 13.91	18.83
9	2.84 (2.19 - 3.96)	122.81 ± 16.70	95.70 ± 13.11	21.97
10	3.03 (2.02 - 4.17)	126.10 ± 17.46	99.17 ± 14.03	21.35
11	3.60 (2.89 - 4.51)	130.33 ± 22.47	104.62 ± 17.78	19.63
12	2.51 (1.76 - 3.97)	120.59 ± 16.75	100.83 ± 13.77	15.87
13	3.35 (2.24 - 4.27)	116.15 ± 10.57	90.26 ± 8.52	22.83
14	2.96 (1.94 - 3.80)	126.83 ± 16.54	100.10 ± 12.81	20.56
15	3.12 (2.15 - 3.99)	118.02 ± 13.79	91.52 ± 10.50	22.60
16	3.60 (2.85 - 4.57)	120.80 ± 14.06	97.25 ± 11.29	19.64
17	2.77 (2.05 - 3.69)	128.30 ± 18.06	101.19 ± 13.84	20.60
18	2.65 (1.97 - 4.25)	126.44 ± 20.48	104.77 ± 16.81	16.65
19	3.91 (3.18 - 4.87)	128.44 ± 18.49	105.53 ± 15.72	18.45
20	3.61 (2.87 - 5.91)	146.47 ± 21.27	116.16 ± 17.20	21.71
21	2.86 (1.68 - 3.89)	117.87 ± 11.78	98.03 ± 9.78	16.57

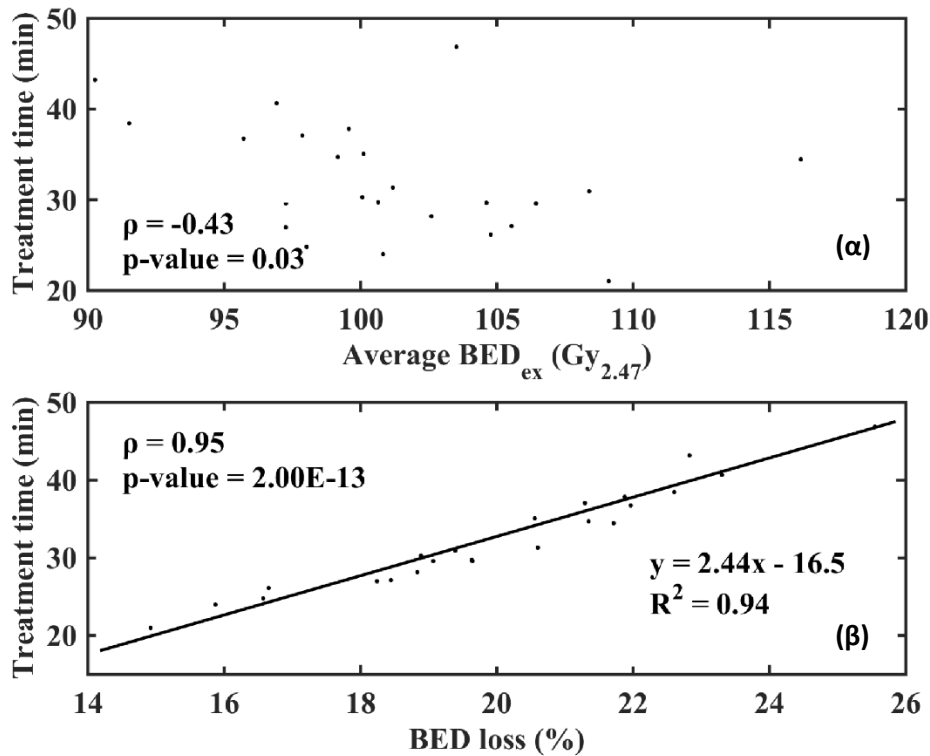
22	3.11 (2.04 - 4.45)	134.42 ± 24.15	108.38 ± 19.69	19.39
23	3.19 (2.08 - 4.47)	138.11 ± 25.30	103.52 ± 19.80	25.55
24	3.14 (2.33 - 4.09)	125.98 ± 20.63	100.64 ± 16.09	19.63
25	3.12 (2.02 - 3.98)	123.78 ± 14.85	97.87 ± 11.92	21.29

Στην Εικόνα 7-5 παρουσιάζονται γραφικά τα αποτελέσματα των υπολογισμών BED και των διαφορών που προκύπτουν ανάμεσα στους δύο φορμαλισμούς σε μία ενδεικτική περίπτωση ενός από τους ασθενείς που μελετήθηκαν με ρυθμό παροχής 800 MU/min. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται μια εγκάρσια τομή από το σύνολο δεδομένων YT με σχεδιασμένο τον ΟΣ στην ανατομική περιοχή του ακουστικού νευρινώματος. Υπερτιθέμενα στην εικόνα YT διακρίνονται οι τιμές BED_{ex} που υπολογίστηκαν σε κάθε εικονοστοιχείο για την συγκεκριμένη περίπτωση. Στη συγκεκριμένη τομή παρατηρείται μια σχετικά διευρυμένη διασπορά των τιμών BED_{ex} με μέγιστη τιμή τα 110.91 Gy_{2.47}. Οι ποσοστιαίες διαφορές που προκύπτουν μεταξύ των τιμών BED_{sd} και BED_{ex} στη συγκεκριμένη τομή παρουσιάζονται επίσης γραφικά στην ίδια Εικόνα. Κατά μέσο όρο οι διαφορές αυτές δείχνουν απώλεια στις τιμές του BED περίπου ίσες με 20% στο κεντρικό τμήμα του ΟΣ, ενώ οι διαφορές αυτές φτάνουν μέχρι και 25% στην περιφέρεια του ΟΣ. Η διαφορά αυτή μεταξύ των δύο διαφορετικών ραδιοβιολογικών φορμαλισμών διαφαίνεται και στα ιστογράμματα όγκου-BED του συγκεκριμένου ασθενούς που αφορούν ολόκληρο τον ΟΣ (Εικόνα 7-5).



Εικόνα 7-5. (α) Εγκάρσια τομή ΥΤ ενός από τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη με υπερτιθέμενες τις τιμές BED_{ex} εντός του ΟΣ (κόκκινο περίγραμμα). (β) Μεγεθυμένη όψη της ανατομικής περιοχής του ίδιου ασθενούς δείχνοντας τη ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των τιμών BED_{sd} και BED_{ex} εντός του ΟΣ (κόκκινο περίγραμμα). (γ) $BEDVHs$ για την ίδια περίπτωση ασθενούς.

Όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 7-6, βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των μέσων τιμών BED_{ex} από όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν με το συνολικό χρόνο θεραπείας. Οι συγκεκριμένοι υπολογισμοί BED_{ex} πραγματοποιήθηκαν για ονομαστικό ρυθμό παροχής γραμμικού επιταχυντή ίσο με 800 MU/min λαμβάνοντας υπόψη τους ρυθμούς δόσης και τις χρονικές διάρκειες μεταξύ των πεδίων ακτινοβολήσης. Παρατηρείται λοιπόν, μια αύξηση του BED_{ex} της τάξης του 25% περίπου για μείωση στο μισό του συνολικού χρόνου θεραπείας.



Εικόνα 7-6. Συσχετίσεις μεταξύ του συνολικού χρόνου θεραπείας με (α) τις μέσες τιμές BED_{ex} και (β) της ποσοστιαίας απώλειας του BED εντός του κάθε ΟΣ για ονομαστικό ρυθμό παροχής του γραμμικού επιταχυντή ίσο με 800 MU/min. Δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman καθώς και τα αντίστοιχα p-values. Στην υπό-εικόνα (β) παρουσιάζονται επίσης η καμπύλη προσαρμογής των δεδομένων και η εξίσωσή της που στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι ευθεία, καθώς και η τιμή R^2 ως παράμετρος αξιολόγησης της προσαρμογής.

Στον Πίνακα 7-4 παρουσιάζονται οι ποσοστιαίες διαφορές των μέσων τιμών BED_{ex} , από κάθε περίπτωση που μελετήθηκε, μεταξύ των αποτελεσμάτων που προέκυψαν θεωρώντας ονομαστικό ρυθμό παροχής του γραμμικού επιταχυντή τα 800 και 1000 MU/min. Η διαφορά που προκύπτει στις μέσες τιμές BED_{ex} είναι ίση με 2.51% κατά μέσο όρο από όλες τις περιπτώσεις (Πίνακας 7-4). Ωστόσο, η ποσοστιαία απώλεια στο BED που προκύπτει στις τιμές BED_{ex} σε σχέση με τις BED_{sd} , φορμαλισμός που θεωρεί οξεία και στιγμιαία εναπόθεση της δόσης, φαίνεται να βελτιώνεται κατά 10% περίπου όταν θεωρείται ονομαστικός ρυθμός παροχής τα 1000 MU/min. Συγκεκριμένα, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 7-4 η μέση τιμή των διαφορών στην απώλεια BED μεταξύ των δύο ρυθμών δόσεων είναι 9.98% με ελάχιστη διαφορά την 9.21% και μέγιστη την 11.94%. Επιπλέον, η απώλεια στο BED σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το συνολικό χρόνο θεραπείας όπως προκύπτει από τον έλεγχο συσχέτισης Spearman, τα αποτελέσματα του

οποίου παρουσιάζονται στην Εικόνα 7-6. Η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών είναι γραμμική, ενώ στο αντίστοιχο σχήμα της Εικόνα 7-6 δίνεται και η καμπύλη προσαρμογής δεδομένων με την εξίσωση ευθείας που την περιγράφει αρκετά καλά μιας και η παράμετρος αξιολόγησης της προσαρμογής, R^2 , είναι ίση με 0.94.

Πίνακας 7-4. Ποσοστιαίες διαφορές για τις τιμές BED_{ex} και απώλειας του BED μεταξύ των υπολογισμών που διενεργήθηκαν με ονομαστικούς ρυθμούς παροχής του γραμμικού επιταχυντή 800 και 1000 MU/min.

Ασθενείς	Διαφορές των μέσων τιμών	Διαφορές στην απώλεια
	BED_{ex} μεταξύ 800 και 1000 MU/min (%)	BED μεταξύ 800 και 1000 MU/min (%)
1	2.69	9.36
2	2.51	9.59
3	2.30	10.07
4	1.97	11.16
5	2.47	10.18
6	2.31	9.94
7	3.01	9.64
8	2.38	10.02
9	2.84	10.07
10	2.73	10.30
11	2.37	9.35
12	2.33	11.94
13	2.85	10.35
14	2.83	10.76
15	2.77	9.34
16	2.39	10.05
17	2.70	10.08
18	2.31	10.54
19	2.03	9.22
20	2.38	9.23
21	2.10	10.31

22	2.39	9.90
23	3.09	9.36
24	2.51	9.59
25	2.47	9.21

7.4 Συζήτηση

Ένα σύνολο ακτινοθεραπευτικών δεδομένων από 25 ασθενείς με βλάβες ακουστικού νευρινώματος που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με το σύστημα ακτινοχειρουργικής CK χρησιμοποιήθηκε για την χαρτογράφηση των ρυθμών δόσεων εντός των ΟΣ, καθώς και τον υπολογισμό του συνολικού και επιμέρους από κάθε πεδίο χρόνου θεραπείας. Οι συνολικοί χρόνοι θεραπείας που υπολογίστηκαν περιλαμβάνουν τους καθαρούς χρόνους ακτινοβολήσης, τους χρόνους που μεσολαβούν μεταξύ των πεδίων για τη μετακίνηση του ρομποτικού βραχίονα μεταξύ των κόμβων αλλά και για την αλλαγή του κατευθυντήρα. Οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν θεωρώντας δύο διαφορετικούς ονομαστικούς ρυθμούς παροχής του γραμμικού επιταχυντή ίσους με 800 MU/min και 1000 MU/min. Οι συνολικοί χρόνοι θεραπείας που καταγράφονται στον Πίνακα 7-2 αναδεικνύουν το σχετικά μεγάλο εύρος του συνολικού χρόνου θεραπείας το οποίο κυμαίνεται από 21.0 min έως και 46.9 min με μέση τιμή τα 32.2 min για ονομαστικό ρυθμό 800 MU/min, παρόλο που όλα τα δεδομένα των ασθενών που μελετήθηκαν αφορούσαν την ίδια κλινική περίπτωση βλάβης. Οι συνολικοί χρόνοι θεραπείας μειώνονται περίπου 14% κατά μέσο όρο όταν οι θεραπείες πραγματοποιούνται με ονομαστικό ρυθμό παροχής 1000 MU/min. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου θεραπείας και το μέγεθος του ΟΣ.

Για τη μελέτη των χρονικών και χωρικών κατανομών του ρυθμού δόσης επιλέχθηκε το δοσιμετρικό μέγεθος του QDR που σχετίζεται με το ρυθμό δόσης όπου εναποτίθενται ποσοστιαία μεγέθη της συνταγογραφηθείσας δόσης²⁹¹. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν οι ρυθμοί δόσης που αντιστοιχούν στο 25%, 50% και 75% της συνολικής δόσης ανά ογκοστοιχείο με μέσες τιμές 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} QDR ίσες με 1.34 ± 0.26 , 2.49 ± 0.33 και 3.20 ± 0.34 Gy/min, αντίστοιχα, για όλες τις περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα του 3^{ου} QDR, οι κατανομές του οποίου παρουσιάζονται στην Εικόνα 7-2, αποκάλυψαν ότι οι ρυθμοί δόσης εντός του ΟΣ είναι μεγαλύτεροι από 1 Gy/min και

στην πλειοψηφία των ογκοστοιχείων παρατηρούνται ρυθμοί πάνω από 2.5 Gy/min (ελάχιστη τιμή 1.68 Gy/min). Στην εργασία των Paganetti et al (2005)³⁰⁴ αναφέρεται ότι σε ρυθμούς δόσης κάτω από 2 Gy/min η κυτταροτοξικότητα και άρα η κυτταρική επιβίωση εξαρτάται από το χρόνο θεραπείας και το ρυθμό δόσης. Επιπλέον μελέτες για την επίδραση φαινομένων που σχετίζονται με το ρυθμό δόσης δείχνουν ότι η απόκριση των κυττάρων σε ακτινοβολία χαμηλού LET αλλάζει ραγδαία για ρυθμούς δόσης κάτω από 1 Gy/min^{288, 305}. Η περαιτέρω ανάλυση των κατανομών ρυθμού δόσεων σε μια ενδεικτική περίπτωση από το σύνολο που μελετήθηκε, ανέδειξε (Εικόνα 7-4) σαφή διαφορά μεταξύ των ρυθμών δόσεων που αντιστοιχούν σε διαφορετικά ποσοστά μέγιστης δόσης με αξιοσημείωτο εύρημα το πολύ μικρό ποσοστό της συνολικής δόσης που εναποτίθεται με ρυθμούς κάτω από 1 Gy/min. Σε αντίστοιχη μελέτη πλάνων θεραπείας VMAT έχει δειχθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί μέχρι και στο 75% του ΟΣ να εναποτίθεται δόση με ρυθμούς κάτω από 1 Gy/min²⁹¹.

Στα διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων της Εικόνα 7-2 διαφαίνονται τρία πολύ σημαντικά ευρήματα. Αρχικά παρατηρείται συμμετρικότητα των πλαισίων σε όλες τις περιπτώσεις, αφού η διάμεσος δεν αποκλίνει σημαντικά προς το πρώτο ή τρίτο τεταρτημόριο και το εύρος των τιμών στα δύο ακραία τεταρτημόρια δε διαφέρει σημαντικά. Επίσης, παρατηρείται σχετικά μικρό εύρος των πλαισίων σε όλες τις περιπτώσεις που υποδεικνύει τις τιμές ρυθμού δόσης μεταξύ του πρώτου και τρίτου τεταρτημόριου. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση είναι η μικρή διασπορά των πλαισίων από τις διάφορες περιπτώσεις γύρω από μια μέση τιμή ρυθμού δόσης. Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η μέση τιμή 3^{ου} QDR ίση με 3.20 Gy/min αντιπροσωπεύει επαρκώς τους ρυθμούς δόσης σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς και ότι οι τιμές του 3^{ου} QDR ακολουθούν την κανονική κατανομή εντός του ΟΣ για κάθε μια περίπτωση. Με τη σειρά τους οι διάμεσες τιμές από όλες τις περιπτώσεις ακολουθούν και αυτές την κανονική κατανομή (Εικόνα 7-3).

Μέσω διερευνητικών στατιστικών συσχετίσεων μεταξύ του 3^{ου} QDR και διαφόρων παραμέτρων της θεραπείας, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το σταθμισμένο μέσο όρο κατευθυντήρα. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 7-1, η διάμεσος τιμή του 3^{ου} QDR και συνεπώς του ρυθμού δόσης αυξάνει με την αύξηση του μεγέθους των πεδίων ακτινοβολίας. Το φαινόμενο αυτό ήταν αναμενόμενο διότι χρησιμοποιώντας μεγαλύτερα πεδία ακτινοβολίας, εναποτίθεται δόση σε μεγαλύτερο ποσοστό του ΟΣ, μειώνοντας το χρόνο ακτινοβολήσης και συνεπώς αυξάνοντας το ρυθμό δόσης στον ΟΣ. Στην εργασία των Podesta et al (2016)²⁹¹ υπολογίστηκαν οι ρυθμοί δόσης

σε VMAT πλάνα θεραπείας κεφαλής-τραχήλου, πνεύμονα και πυέλου μέσω της μεθοδολογίας των QDRs. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπευτική δόση ακτινοβολίας χορηγείται μέσω ενός μεγάλου εύρους ρυθμών δόσεων το οποίο είναι αυξημένο για τα πλάνα κεφαλής-τραχήλου και πνεύμονα σε σχέση με της πυέλου. Ενώ, η ίδια συμπεριφορά μεταξύ των πλάνων στις διαφορετικές ανατομικές περιοχές που προαναφέρθηκαν παρατηρείται και για τη μέση τιμή των ρυθμών δόσεων (δηλαδή, μεγαλύτεροι ρυθμοί σε πλάνα κεφαλής-τραχήλου και πνεύμονα σε σχέση με την πυέλο). Τα φαινόμενα αυτά, οφείλονται εν μέρη στη σχετικά χαμηλή διαμόρφωση πεδίου/ρυθμού δόσης που απαιτείται σε πλάνα πυέλου σε σχέση με τα υπόλοιπα τα οποία είναι διαμορφωμένα σε υψηλό βαθμό λόγω των περιορισμών στην εναποτιθέμενη δόση σε κρίσιμα όργανα κοντά στον ΟΣ²⁹¹.

Οι υπολογισμοί για το BED στο σύνολο των 25 ασθενών λαμβάνοντας υπόψη ρυθμό παροχής γραμμικού επιταχυντή 800 MU/min, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-3, ανέδειξαν μέσες τιμές ίσες με 126.55 ± 6.62 και 101.13 ± 5.55 Gy_{2.47} για τις BED_{sd} και BED_{ex}, αντίστοιχα. Στην εργασία των Millar et al (2015)²⁰⁵ υπολογίστηκαν οι τιμές BED_{ex} για 3 περιπτώσεις ακουστικού νευρινώματος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK. Η μέση τιμή από όλες τις περιπτώσεις βρέθηκε ίση με 66.5 Gy_{2.47}, με μέσο όρο συνολικού χρόνου θεραπείας ίσο με 52.5 min σε σχέση με την παρούσα εργασία που είναι 32.2 min. Οι ποσοστιαίες διαφορές στις μέσες τιμές BED και συνολικού χρόνου θεραπείας μεταξύ των δύο εργασιών είναι παρόμοιες, οπότε δικαιολογούνται οι μειωμένες τιμές BED του GK σε σχέση με το CK. Επιπλέον, η στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών BED_{ex} έδειξε στατιστικά σημαντικά αρνητική συσχέτιση με το συνολικό χρόνο θεραπείας (Εικόνα 7-6(α)). Συγκεκριμένα, οι τιμές BED_{ex} αυξάνουν περίπου 25% με τη μείωση 50% του χρόνου θεραπείας.

Με την ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε μια μέση από όλες τις περιπτώσεις απώλεια στο BED της τάξης του 20% στο 95% της κάλυψης του ΟΣ, εάν ληφθούν υπόψη χρονικοί παράγοντες για τον υπολογισμό του σε σχέση τον κλασσικό φορμαλισμό που δεν τους λαμβάνει υπόψη. Το εν λόγω εύρημα συνάδει με τις βιβλιογραφικές αναφορές που παρατηρούν σημαντικές απώλειες στο BED σε θεραπευτικές συνεδρίες που διαρκούν πάνω από 30 min⁴², καθώς και τη μείωση μέχρι και 15% στη ραδιοβιολογική αποδοτικότητα της χορηγούμενης δόσης σε CK θεραπείες²⁸⁶. Βρέθηκε ότι η απώλεια στο BED εξαρτάται γραμμικά από το συνολικό χρόνο θεραπείας, υποδεικνύοντας το ποσοστό της ραδιοβιολογικής βελτίωσης ενός πλάνου θεραπείας με τη μείωση

του χρόνου. Ενδεικτικά, κάποιος μπορεί να πει ότι η απώλεια στο BED είναι περίπου 40% μικρότερη για συνολικό χρόνο θεραπείας ίσο με 20 min σε σχέση με χρόνο θεραπείας 45 min. Επιπροσθέτως, αναλύοντας ένα ενδεικτικό περιστατικό από το σύνολο των ασθενών της παρούσας μελέτης βρέθηκε ότι η απώλεια στο BED είναι μεγαλύτερη στα ογκοστοιχεία της περιφέρειας του ΟΣ (μέχρι 25%) σε σχέση με τα αντίστοιχα κεντρικά. Στην εργασία των Murphy et al (2007)²⁸⁶ για την επίπτωση του χρόνου χορήγησης της δόσης σε θεραπείες CK, παρατηρήθηκαν μεγάλες χρονικές παύσεις στη χορήγηση της δόσης σε σημεία που βρίσκονται στα όρια του ΟΣ με αποτέλεσμα σε αυτά να υπάρχει μεγαλύτερη μείωση της ραδιοβιολογικής αποδοτικότητας.

Οι τιμές BED από τα συστήματα CK που παρέχουν ονομαστικό ρυθμό 1000 MU/min, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 7-4 φαίνεται να είναι 2.5% μεγαλύτερες σχετικά με τα συστήματα με ρυθμό 800 MU/min. Αν και οι ονομαστικοί ρυθμοί παροχής των δύο συστημάτων διαφέρουν κατά 25%, η αύξηση στο BED είναι πολύ μικρότερη λόγω των χρονικών διαστημάτων μεταξύ των εκθέσεων που παραμένουν ίδιοι και επηρεάζουν το βιολογικό αποτέλεσμα. Η απώλεια στο BED, ωστόσο, βελτιώνεται περίπου 10% στα συστήματα με ρυθμό 1000 MU/min. Σε μελέτες σχετικά με τις τιμές BED και τη ραδιοβιολογική αποδοτικότητα σε θεραπείες με το GK, προτείνεται η συνταγογράφηση των ΟΣ σε όρους BED αντί δόσης με σκοπό τη βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας και αύξηση της ραδιοβιολογικής αποδοτικότητας^{40, 297}. Το κύριο συμπέρασμα της παρούσας μελέτης είναι η πιθανή ραδιοβιολογική βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος με τη μείωση του χρόνου θεραπείας που μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση του ρυθμού δόσης του συστήματος και τη βελτιστοποίηση της αποδοτικότητας του πλάνου σε χρονικούς όρους (διαδρομή κίνησης του ρομποτικού βραχίονα, επιλογή θέσεων των κόμβων).

7.5 Συμπεράσματα

Σε αυτή την Ενότητα, εκτιμήθηκαν υπολογιστικά οι ρυθμοί δόσης που λαμβάνουν χώρα στην εναπόθεση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας καθώς και οι τιμές του BED σε περιπτώσεις θεραπείας ακουστικού νευρινώματος με το σύστημα SRS CK. Οι ρυθμοί δόσης χαρτογραφήθηκαν σε επίπεδο ογκοστοιχείου για ένα σύνολο 25 ασθενών και παρατηρήθηκαν ρυθμοί πάνω από 2.5 Gy/min στην πλειοψηφία των ογκοστοιχείων με μέση τιμή συνολικού χρόνου θεραπείας τα 21

min. Οι χρόνοι θεραπείας σχετίζονται άμεσα με το μέγεθος του ΟΣ, ενώ, μειώνονται περίπου 14% με την αύξηση του ρυθμού παροχής του γραμμικού επιταχυντή από 800 σε 1000 MU/min. Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού δόσης και το μέσο μέγεθος πεδίων ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για την χορήγηση της δόσης. Η μελέτη των τιμών BED που υπολογίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη όλους τους εμπλεκόμενους χρονικούς παράγοντες είχε σαν αποτέλεσμα μέση τιμή από όλες τις περιπτώσεις ίση με 101 Gy^{2.47} για ρυθμό παροχής 800 MU/min. Η τιμή αυτή είναι 20% μικρότερη από τους αντίστοιχους υπολογισμούς BED που θεωρούν άμεση και οξεία εναπόθεση της δόσης αναδεικνύοντας μια σημαντική απώλεια στο BED που μπορεί να επηρεάζει το βιολογικό αποτέλεσμα της θεραπείας ειδικά σε περιοχές που βρίσκονται στην περιφέρεια του ΟΣ. Οι τιμές BED αυξάνουν με τη μείωση του χρόνου θεραπείας ή με την αύξηση του ρυθμού παροχής σε 1000 MU/min, ενώ αντίστοιχα μειώνεται η ποσοστιαία απώλεια στο BED. Συνοψίζοντας, σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της εργασίας προτείνεται η βελτιστοποίηση της αποδοτικότητας του πλάνου θεραπείας και η μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας με σκοπό την αύξηση της ραδιοβιολογικής απόδοσης της χορηγούμενης δόσης.

Αναφορές

- ¹ G.H. Barnett, M.E. Linskey, J.R. Adler, et al., Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition, *J. Neurosurg.* 106(1), 1–5 (2007).
- ² D.M. Trifiletti, S.T. Chao, A. Sahgal, and J.P. Sheehan (Editors), *Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy*, Springer International Publishing (2019).
- ³ E. Shaw, C. Scott, L. Souhami, 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.* 47(2), 291–298 (2000).
- ⁴ Y. Kida, T. Kobayashi, and Y. Mori, Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: Results of long-term follow up, *J. Neurosurg.*, pp. 42–46 (2000).
- ⁵ K.J. Park, H. Kano, D. Kondziolka, A. Niranjan, J.C. Flickinger, and L.D. Lunsford, Early or delayed radiosurgery for WHO grade II astrocytomas, *J. Neurooncol.* 103(3), 523–532 (2011).
- ⁶ A. Niranjan, H. Kano, A. Iyer, D. Kondziolka, J.C. Flickinger, and L.D. Lunsford, Role of adjuvant or salvage radiosurgery in the management of unresected residual or progressive glioblastoma multiforme in the pre-bevacizumab era, *J. Neurosurg.* 122(4), 757–765 (2015).
- ⁷ J.C. Flickinger, B.E. Pollock, D. Kondziolka, and L.D. Lunsford, A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36(4), 873–879 (1996).
- ⁸ B.A. Rubin, A. Brunswick, H. Riina, and D. Kondziolka, Advances in radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain, *Neurosurgery* 74(2 SUPPL.), (2014).
- ⁹ D. Kondziolka, B. Perez, J.C. Flickinger, M. Habeck, and L.D. Lunsford, Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: Results and expectations, *Arch. Neurol.* 55(12), 1524–1529 (1998).
- ¹⁰ D. Kondziolka, L.D. Lunsford, J.C. Flickinger, et al., Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A multiinstitutional study using the gamma unit, *J. Neurosurg.* 84(6),

- 940–945 (1996).
- 11 J.C. Flickinger, D. Kondziolka, A. Niranjana, A. Maitz, G. Voynov, and L.D. Lunsford, Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60(1), 225–230 (2004).
- 12 D. Kondziolka, L.D. Lunsford, and J.C. Flickinger, Acoustic neuroma radiosurgery: Origins, contemporary use and future expectations, *Neurochirurgie*, pp. 427–435 (2004).
- 13 H. Kano, D. Kondziolka, A. Niranjana, J.C. Flickinger, and L.D. Lunsford, Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 1: Outcomes in adult patients, *J. Neurooncol.* 95(2), 211–218 (2009).
- 14 C.G. Hadjipanayis, A. Niranjana, E. Tyler-Kabara, D. Kondziolka, J.C. Flickinger, and L.D. Lunsford, Stereotactic Radiosurgery for Well-Circumscribed Fibrillary Grade II Astrocytomas: An Initial Experience, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 79(1), 13–24 (2002).
- 15 S.H. Benedict, K.M. Yenice, D. Followill, et al., Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101., *Med. Phys.* 37(8), 4078–101 (2010).
- 16 D. Ding, R.M. Starke, and J.P. Sheehan, Radiosurgery for the management of cerebral arteriovenous malformations, *Handb. Clin. Neurol.*, pp. 69–83 (2017).
- 17 S. Simmermacher, D. Vordermark, T. Kegel, and C. Strauss, Malignisierung eines Vestibularisschwannoms 13 Jahre nach Bestrahlung, *HNO* 65(Suppl 2), 153–157 (2017).
- 18 J. Jhaveri, M. Chowdhary, X. Zhang, et al., Does size matter? Investigating the optimal planning target volume margin for postoperative stereotactic radiosurgery to resected brain metastases, *J. Neurosurg.* 130(3), 797–803 (2019).
- 19 P.H. Halvorsen, E. Cirino, I.J. Das, et al., AAPM-RSS Medical Physics Practice Guideline 9.a. for SRS-SBRT, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 18(5), 10–21 (2017).
- 20 T.D. Solberg, J.M. Balter, S.H. Benedict, et al., Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary, *Pract. Radiat. Oncol.* 2(1), 2–9 (2012).
- 21 E.E. Klein, J. Hanley, J. Bayouth, et al., Task Group 142 report: Quality assurance of

- medical accelerators, *Med. Phys.* 36(9Part1), 4197–4212 (2009).
- 22 M.C. Schell, F.J. Bova, D.A. Larson, D.D. Leavitt, W.R. Lutz, E.B. Podgorsak, and A. Wu, AAPM Report No. 54: Stereotactic radiosurgery (1995).
- 23 S. Dieterich, C. Cavedon, C.F. Chuang, et al., Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery, *Med. Phys.* 38(6), 2914–2936 (2011).
- 24 L.S. Chin and W.F. Regine (Editors), *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*, Springer-Verlag New York (2008).
- 25 A. Niranjana and L.D. Lunsford, Radiosurgery: Where we were, are, and may be in the third millennium, *Neurosurgery* 46(3), 531–543 (2000).
- 26 E.B. Podgorsak, G. Bruce Pace, A. Olivier, M. Pla, and L. Souhami, Radiosurgery with high energy photon beams: A comparison among techniques, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16(3), 857–865 (1989).
- 27 K.R. Winston and W. Lutz, Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery, *Neurosurgery* 22(3), 454–464 (1988).
- 28 J.R. Adler, S.D. Chang, M.J. Murphy, J. Doty, P. Geis, and S.L. Hancock, The Cyberknife: A frameless robotic system for radiosurgery, *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, pp. 124–128 (1997).
- 29 C. Lindquist and I. Paddick, The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparison with its predecessors, *Oper. Neurosurg.* 61, 130–141 (2007).
- 30 S. Derreumaux, G. Boissarie, G. Brunet, I. Buchheit, and T. Sarrazin, Concerns in France about the dose delivered to the patients in stereotactic radiation therapy (IAEA-CN--182), International Atomic Energy Agency (IAEA) (2010).
- 31 H. Palmans, Small and composite field dosimetry: The problems and recent progress (IAEA-CN--182), International Atomic Energy Agency (IAEA) (2010).
- 32 W. Bogdanich, Radiation errors reported in Missouri, *The New York Times* (2010).
- 33 I.J. Das, G.X. Ding, and A. Ahnesjö, Small fields: nonequilibrium radiation dosimetry, *Med. Phys.* 35(1), 206–215 (2008).

- 34 M.M. Aspradakis, J.P. Byrne, H. Palmans, et al., IPEM report 103: Small field MV photon dosimetry, *Inst. Phys. Eng. Med.* (2010).
- 35 R. Alfonso, P. Andreo, R. Capote, et al., A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields., *Med. Phys.* 35(11), 5179–5186 (2008).
- 36 IAEA TRS 483, Dosimetry of small static fields used in external beam radiotherapy: An IAEA-AAPM International Code of Practice for reference and relative dose determination. Technical Report Series No. 483, Vienna, Austria (2016).
- 37 ICRU, Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams, *J. ICRU* 14(2), 1–160 (2014).
- 38 J. Gao and X. Liu, Off-Isocenter Winston-Lutz Test for Stereotactic Radiosurgery/Stereotactic Body Radiotherapy, *Int. J. Med. Physics, Clin. Eng. Radiat. Oncol.* 05(02), 154–161 (2016).
- 39 C.C. Ling, L.E. Gerweck, M. Zaider, and E. Yorke, Dose-rate effects in external beam radiotherapy redux, *Radiother. Oncol.* 95(3), 261–268 (2010).
- 40 G. Wright, P. Hatfield, C. Loughrey, B. Reiner, and P. Bownes, Quantifying and improving the efficiency of Gamma Knife treatment plans for brain metastases: results of a 1-year audit, *J. Neurosurg.* 121, 44–50 (2014).
- 41 R.G. Dale, Dose-rate effects in targeted radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 41 (1996).
- 42 J.F. Fowler, J.S. Welsh, and S.P. Howard, Loss of biological effect in prolonged fraction delivery, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59(1), 242–249 (2004).
- 43 W.T. Millar and P.A. Canney, Derivation and application of equations describing the effects of fractionated protracted irradiation, based on multiple and incomplete repair processes. Part I. Derivation of Equations, *Int. J. Radiat. Biol.* 64(3), 275-291 (1993).
- 44 L. Leksell, Stereotactic radiosurgery, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 46(9), 797–803 (1983).
- 45 L. Leksell, The stereotaxic method and radiosurgery of the brain., *Acta Chir. Scand.* 102(4), 316–319 (1951).

- 46 T.C. Tan and P.M. Black, Sir Victor Horsley (1857–1916): Pioneer of Neurological Surgery, *Neurosurgery* 50(3), 607–612 (2002).
- 47 L. Leksell, B. Larsson, B. Andersson, B. Rexed, P. Sourander, and W. Mair, Research on “localized radio-lesions”. VI. Restricted radio-lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons., AFOSR TN. United States. Air Force. Off. Sci. Res. 60–1406, 1–13 (1960).
- 48 O.O. Betti and V.E. Derechinsky, Hyperselective Encephalic Irradiation with Linear Accelerator, *Adv. Stereotact. Funct. Neurosurg.* 6, pp. 385–390 (1984).
- 49 J.S. Loeffler, D.C. Shrieve, P.Y. Wen, et al., Radiosurgery for Intracranial Malignancies, *Semin. Radiat. Oncol.* 5(3), 225–234 (1995).
- 50 W.A. Friedman and F.J. Bova, The university of Florida radiosurgery system, *Surg. Neurol.* 32(5), 334–342 (1989).
- 51 F. Colombo, A. Benedetti, F. Pozza, et al., External stereotactic irradiation by linear accelerator, *Neurosurgery* 16(2), 154–160 (1985).
- 52 B.L. Guthrie and J.R. Adler, Computer-assisted preoperative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy., *Clin. Neurosurg.* 38, 112–131 (1992).
- 53 A. Schweikard, M. Bodduluri, and J.R. Adler, Planning for camera-guided robotic radiosurgery, *IEEE Trans. Robot. Autom.* 14(6), 951–962 (1998).
- 54 J.R.J. Adler, M.J. Murphy, S.D. Chang, and S.L. Hancock, Image-guided robotic radiosurgery., *Neurosurgery* 44(6), 1297–1299 (1999).
- 55 M.J. Murphy and R.S. Cox, The accuracy of dose localization for an image-guided frameless radiosurgery system, *Med. Phys.* 23(12), 2043–2049 (1996).
- 56 M.J. Murphy, An automatic six-degree-of-freedom image registration algorithm for image-guided frameless stereotaxic radiosurgery, *Med. Phys.* 24(6), 857–866 (1997).
- 57 J. Novotny, J.P. Bhatnagar, M.A. Quader, G. Bednarz, L.D. Lunsford, and M.S. Huq, Measurement of relative output factors for the 8 and 4 mm collimators of Leksell Gamma Knife Perfexion by film dosimetry, *Med. Phys.* 36(5), 1768–1774 (2009).

- 58 J. Régis, M. Tamura, C. Guillot, et al., Radiosurgery with the world's first fully robotized Leksell Gamma Knife PerfeXion in clinical use: a 200-patient prospective, randomized, controlled comparison with the Gamma Knife 4C., *Neurosurgery* 64(2), 346–56 (2009).
- 59 M. Zeverino, M. Jaccard, D. Patin, et al., Commissioning of the Leksell Gamma Knife® Icon™., *Med. Phys.* 44(2), 355–363 (2017).
- 60 E.P. Pappas, A. Moutsatsos, E. Pantelis, et al., On the development of a comprehensive MC simulation model for the Gamma Knife Perfexion radiosurgery unit, *Phys. Med. Biol.* 61(3), 1182–1203 (2016).
- 61 I. Kawrakow, egsp: The EGSnrc C ++ class library NRC Report PIRS-899, Ottawa: National Research Council of Canada (2013).
- 62 I. Kawrakow, Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version., *Med. Phys.* 27, 485–498 (2000).
- 63 I. Kawrakow, E. Mainegra-Hing, D.W.O. Rogers, F. Tessier, and B.R.B. Walters, The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport NRC Report PIRS-701, Ottawa: National Research Council of Canada (2013).
- 64 A. Conti, P. Romanelli, E. Pantelis, S.G. Soltys, Y.H. Cho, and M. Lim (Editors), *CyberKnife NeuroRadiosurgery*, Springer International Publishing (2020).
- 65 D. Fu and G. Kuduvalli, A fast, accurate, and automatic 2D-3D image registration for image-guided cranial radiosurgery, *Med. Phys.* 35(5), 2180–2194 (2008).
- 66 W. Kilby, J.R. Dooley, G. Kuduvalli, S. Sayeh, and C.R. Maurer, The CyberKnife® robotic radiosurgery system in 2010, *Technol. Cancer Res. Treat.* 9(5), 433–452 (2010).
- 67 G. Asmerom, D. Bourne, J. Chappelow, et al., The design and physical characterization of a multileaf collimator for robotic radiosurgery, *Biomed. Phys. Eng. Express* 2(1), 017003 (2016).
- 68 C. Antypas and E. Pantelis, Performance evaluation of a CyberKnife® G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system, *Phys. Med. Biol.* 53(17), 4697–4718 (2008).
- 69 A.K. Ho, D. Fu, C. Cotrutz, et al., A study of the accuracy of cyberknife spinal radiosurgery

- using skeletal structure tracking, *Neurosurgery* 60(2 SUPPL.1), (2007).
- 70 M.J. Murphy, Fiducial-based targeting accuracy for external-beam radiotherapy, *Med. Phys.* 29(3), 334–344 (2002).
- 71 J.S. Barnholtz-Sloan, C. Yu, A.E. Sloan, et al., A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis, *Neuro. Oncol.* 14(7), 910–918 (2012).
- 72 A.F. Eichler and J.S. Loeffler, Multidisciplinary Management of Brain Metastases, *Oncologist* 12(7), 884-898 (2007).
- 73 L.B. Nabors, et al., NCCN guidelines insights: Central Nervous System Cancers Version 1.2017, *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 15(11), 1331-1345 (2017).
- 74 G. Noël, J.M. Simon, C.A. Valery, et al., Radiosurgery for brain metastasis: Impact of CTV on local control, *Radiother. Oncol.* 68(1), 15–21 (2003).
- 75 F. Nataf, M. Schlienger, Z. Liu, et al., Radiosurgery With or Without A 2-mm Margin for 93 Single Brain Metastases, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70(3), 766–772 (2008).
- 76 J.P. Kirkpatrick, Z. Wang, J.H. Sampson, et al., Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: Results of a randomized trial, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 91(1), 100–108 (2015).
- 77 J.P. Kirkpatrick, S.G. Soltys, S.S. Lo, K. Beal, D.C. Shrieve, and P.D. Brown, The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation?, *Neuro. Oncol.* 19(2), ii38–ii49 (2017).
- 78 B.R. Eaton, B. Gebhardt, R. Prabhu, H.K. Shu, W.J. Curran, and I. Crocker, Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: Defining the optimal dose and fractionation, *Radiat. Oncol.* 8(1), (2013).
- 79 E. Fokas, M. Henzel, G. Surber, G. Kleinert, K. Hamm, and R. Engenhart-Cabillic, Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: Comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases, *J. Neurooncol.* 109(1), 91–98 (2012).
- 80 M.L. Vance, Treatment of patients with a pituitary adenoma: one clinician’s experience., *Neurosurg. Focus* 16(4), (2004).

- 81 L. Walton, A. Hampshire, A. Roper, et al., Development of a relocatable frame technique for gamma knife radiosurgery. *J. Neurosurg.*, pp. 198–202 (2000).
- 82 M. Hayashi, T. Taira, et al., Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland-stalk ablation: a multicenter prospective protocol since 2002, *J. Neurosurg.* 97(5 Suppl), (2002).
- 83 Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop, et al., CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012, *Neuro. Oncol.* 17(Suppl 4), iv1–iv62 (2015).
- 84 D. Kondziolka, D. Mathieu, L.D. Lunsford, et al., Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas, *Neurosurgery* 62(1), 53–58 (2008).
- 85 A. Kollová, R. Liščák, J. Novotný, V. Vladyka, G. Šimonová, and L. Janoušková, Gamma Knife surgery for benign meningioma, *J. Neurosurg.* 107(2), 325–336 (2007).
- 86 B.A. Gross and R. Du, Natural history of cerebral arteriovenous malformations: A meta-analysis, *J. Neurosurg.* 118(2), 437–443 (2013).
- 87 A. Ozpinar, G. Mendez, and A.A. Abla, Epidemiology, genetics, pathophysiology, and prognostic classifications of cerebral arteriovenous malformations, *Handb. Clin. Neurol.*, pp. 5–13 (2017).
- 88 O. Cohen-Inbar, D. Ding, C.J. Chen, and J.P. Sheehan, Stereotactic radiosurgery for deep intracranial arteriovenous malformations, part 1: Brainstem arteriovenous malformations, *J. Clin. Neurosci.* 24, 30–36 (2016).
- 89 J. Van Beijnum, H.B. Van Der Worp, D.R. Buis, et al., Treatment of brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis, *J. Am. Med. Assoc.* 306(18), 2011–2019 (2011).
- 90 H. Kano, D. Kondziolka, J.C. Flickinger, et al., Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: Outcome predictors and risks after repeat radiosurgery, *J. Neurosurg.* 116(1), 21–32 (2012).
- 91 W.J. Elias and K.J. Burchiel, Trigeminal neuralgia and other neuropathic pain syndromes of the head and face, *Curr. Pain Headache Rep.* 6(2), 115–124 (2002).

- 92 J.L. Eller, A.M. Raslan, and K.J. Burchiel, Trigeminal neuralgia: definition and classification., *Neurosurg. Focus* 18(5), (2005).
- 93 G. Cruccu, N.B. Finnerup, T.S. Jensen, et al., Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research, *Neurology* 87(2), 220–228 (2016).
- 94 D.D. Wang, D. Ouyang, D.J. Englot, et al., Trends in surgical treatment for trigeminal neuralgia in the United States of America from 1988 to 2008, *J. Clin. Neurosci.* 20(11), 1538–1545 (2013).
- 95 A.A. Cohen-Gadol, Microvascular decompression surgery for trigeminal neuralgia and hemifacial spasm: Naunces of the technique based on experiences with 100 patients and review of the literature, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 113(10), 844–853 (2011).
- 96 Z.J. Tempel, S. Chivukula, E.A.M. Iii, et al., The results of a third Gamma Knife procedure for recurrent trigeminal neuralgia, *J. Neurosurg.* 122(1), 169–179 (2015).
- 97 B. Young, A. Shivazad, R.J. Kryscio, W. St. Clair, and H.M. Bush, Long-term outcome of high-dose Gamma Knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia, *J. Neurosurg.* 119(5), 1166–1175 (2013).
- 98 J. Régis, P. Metellus, M. Hayashi, P. Roussel, A. Donnet, and F. Bille-Turc, Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia, *J. Neurosurg.* 104(6), 913–924 (2006).
- 99 R.E. Drzymala, R.S. Malyapa, J.L. Dowling, K.M. Rich, J.R. Simpson, and D.B. Mansur, Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: The Washington University initial experience, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 83(4), 148–152 (2005).
- 100 A. Gorgulho, Radiation mechanisms of pain control in classical trigeminal neuralgia, *Surg. Neurol. Int.* 3(2), 17 (2012).
- 101 R. Brisman, Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia, *J. Neurosurg.* 100(5), 848–854 (2004).
- 102 M.J. Lanser, S.A. Sussman, and K. Frazer, Epidemiology, pathogenesis, and genetics of acoustic tumors, *Otolaryngol. Clin. North Am.* 25(3), 499–520 (1992).

- 103 M. Tos, S.E. Stangerup, P. Cayé-Thomasen, T. Tos, and J. Thomsen, What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma?, *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 130(2), 216–220 (2004).
- 104 O.W.M. Meijer, W.P. Vandertop, J.C. Baayen, and B.J. Slotman, Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: A single-institution study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56(5), 1390–1396 (2003).
- 105 Y. Sawamura, H. Shirato, T. Sakamoto, et al., Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption, *J. Neurosurg.* 99(4), 685–692 (2003).
- 106 D.S. Kong, J.I. Lee, K. Park, J.H. Kim, D.H. Lim, and D.H. Nam, Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas, *Cancer* 112(9), 2046–2051 (2008).
- 107 M.S. Mahaley, C. Mettlin, N. Natarajan, E.R. Laws, and B.B. Peace, National survey of patterns of care for brain-tumor patients, *J. Neurosurg.* 71(6), 826–836 (1989).
- 108 M. Schulder and V. Patil, The History of Stereotactic Radiosurgery, *Princ. Pract. Stereotact. Radiosurgery*, pp. 3–7 (2008).
- 109 J. Van Dyk, The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists, *Med. Phys.* 41(12), 127301 (2014).
- 110 K.M. Langen, N. Papanikolaou, J. Balog, et al., QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148, *Med. Phys.* 37(9), 4817–4853 (2010).
- 111 H. Tominaga, F. Araki, Y. Shimohigashi, et al., Accuracy of positioning and irradiation targeting for multiple targets in intracranial image-guided radiation therapy: a phantom study, *Phys. Med. Biol.* 59(24), 7753–66 (2014).
- 112 J. Poder, R. Brown, H. Porter, R. Gupta, and A. Ralston, Development of a dedicated phantom for multi-target single-isocentre stereotactic radiosurgery end to end testing, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 19(6), 99–108 (2018).
- 113 IAEA TRS 398, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. Technical

- Report Serires No. 398, Vienna, Austria (2001).
- 114 P.R. Almond, P.J. Biggs, B.M. Coursey, et al., AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams., *Med. Phys.* 26(9), 1847–1870 (1999).
- 115 F. Sánchez-Doblado, G.H. Hartmann, J. Pena, J. V. Roselló, G. Russiello, and D.M. Gonzalez-Castaño, A new method for output factor determination in MLC shaped narrow beams, *Phys. Medica* 23(2), 58–66 (2007).
- 116 F.H. Attix, Cavity Theory, in *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, John Wiley & Sons, pp. 231–263 (2007).
- 117 A.E. Nahum, Cavity Theory, Stopping-Power Ratios, Correction Factors, AAPM Summer School: Clinical Dosimetry in Radiotherapy 21-25 June 2009, Color. Springs, USA (2009).
- 118 W.H. Bragg M.A. F.R.S., XXXIX. The consequence of the corpuscular hypothesis of the γ and X rays, and the range of β rays, *Philos. Mag. J. Sci.* 20(117), 385–416 (1910).
- 119 L.H. Gray, The Absorption of Penetrating Radiation, *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. Phys. Character* 122(790), 647–668 (1929).
- 120 L.H. Gray, An Ionization Method for the Absolute Measurement of γ -Ray Energy, *Proc. R. Soc. Lond. A. Math. Phys. Sci.* 156(889), 578–596 (1936).
- 121 L.V. Spencer and F.H. Attix, A theory of cavity ionization., *Radiat. Res.* 3(3), 239–254 (1955).
- 122 T.E. Burlin, A General Theory of Cavity Ionisation, *Br. J. Radiol.* 39(466), 727–734 (1966).
- 123 P. Andreo, Absorbed dose beam quality factors for the dosimetry of high-energy photon beams, *Phys. Med. Biol.* 37(12), 2189–2211 (1992).
- 124 J. Medin, P. Andreo, E. Grusell, O. Mattsson, A. Montelius, and M. Roos, Ionization chamber dosimetry of proton beams using cylindrical and plane parallel chambers. N_w versus M_K ion chamber calibrations, *Phys. Med. Biol.* 40(7), 1161–1176 (1995).
- 125 P. Papaconstadopoulos, On the detector response and the reconstruction of the source intensity distribution in small photon fields, McGill University Libraries (2016).

- 126 X.A. Li, M. Soubra, J. Szanto, and L.H. Gerig, Lateral electron equilibrium and electron contamination in measurements of head-scatter factors using miniphantoms and brass caps, *Med. Phys.* 22(7), 1167–1170 (1995).
- 127 J.U. Wuerfel, Dose measurements in small fields, *Med. Phys. J.* 1, 89-90 (2013).
- 128 INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION, Medical Electrical Equipment: Glossary of Defined Terms, IEC TR 60788, Geneva (2004).
- 129 G. Cranmer-Sargison, P.H. Charles, J. V Trapp, and D.I. Thwaites, A methodological approach to reporting corrected small field relative outputs, *Radiother. Oncol.* (2013).
- 130 F. Verhaegen, I.J. Das, and H. Palmans, Monte Carlo dosimetry study of a 6 MV stereotactic radiosurgery unit, *Phys. Med. Biol.* 43(10), 2755–2768 (1998).
- 131 W.U. Laub and T. Wong, The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT., *Med. Phys.* 30(3), 341–7 (2003).
- 132 H. Bouchard and J. Seuntjens, Ionization chamber-based reference dosimetry of intensity modulated radiation beams., *Med. Phys.* 31(9), 2454–2465 (2004).
- 133 H. Bouchard, J. Seuntjens, J.F. Carrier, and I. Kawrakow, Ionization chamber gradient effects in nonstandard beam configurations, *Med. Phys.* 36(10), 4654 (2009).
- 134 H. Bouchard, Y. Kamio, H. Palmans, J. Seuntjens, and S. Duane, Detector dose response in megavoltage small photon beams. I. Theoretical concepts, *Med. Phys. Med. Phys* 42(10), 6033–6047 (2015).
- 135 H. Bouchard, Y. Kamio, H. Palmans, J. Seuntjens, and S. Duane, Detector dose response in megavoltage small photon beams. II. Pencil beam perturbation effects, *Med. Phys.* 42(10), 6048–6061 (2015).
- 136 E. Pantelis, A. Moutsatsos, K. Zourari, et al., On the output factor measurements of the CyberKnife iris collimator small fields: Experimental determination of the $k(Q(\text{clin}), Q(\text{msr}))$ ($f(\text{clin}), f(\text{msr})$) correction factors for microchamber and diode detectors, *Med. Phys.* 39(8), 4875–85 (2012).
- 137 M.L. Roy, L.D. Carlan, F. Delaunay, et al., Assessment of small volume ionization

- chambers as reference dosimeters in high-energy photon beams, *Phys. Med. Biol.* 56(17), 5637–5650 (2011).
- ¹³⁸ F. Gómez, D. González-Castaño, P. Díaz-Botana, and J. Pardo-Montero, Study of the PTW microLion chamber temperature dependence, *Phys. Med. Biol.* 59(11), 2705–2712 (2014).
- ¹³⁹ J. Andersson, F.J. Kaiser, F. Gómez, O. Jäkel, J. Pardo-Montero, and H. Tölle, A comparison of different experimental methods for general recombination correction for liquid ionization chambers, *Phys. Med. Biol.* 57(21), 7161–7175 (2012).
- ¹⁴⁰ Nederlandse Commissie Voor Stralingsdosimetrie: Report 25 of the Netherlands Commission on Radiation Dosimetry, Process Management and Quality Assurance for Intracranial Stereotactic Treatment, Netherlands Commission on Radiation Dosimetry (2015).
- ¹⁴¹ M. Westermark, J. Arndt, B. Nilsson, and A. Brahme, Comparative dosimetry in narrow high-energy photon beams, *Phys. Med. Biol.* 45(3), 685–702 (2000).
- ¹⁴² O.A. Sauer and J. Wilbert, Measurement of output factors for small photon beams., *Med. Phys.* 34(6), 1983–8 (2007).
- ¹⁴³ A.J.D. Scott, A.E. Nahum, and J.D. Fenwick, Using a Monte Carlo model to predict dosimetric properties of small radiotherapy photon fields., *Med. Phys.* 35(10), 4671–84 (2008).
- ¹⁴⁴ K. Eklund and A. Ahnesjö, Spectral perturbations from silicon diode detector encapsulation and shielding in photon fields, *Med. Phys.* 37(11), 6055–6060 (2010).
- ¹⁴⁵ J.D. Fenwick, S. Kumar, A.J.D. Scott, and A.E. Nahum, Using cavity theory to describe the dependence on detector density of dosimeter response in non-equilibrium small fields, *Phys. Med. Biol.* 58(9), 2901–2923 (2013).
- ¹⁴⁶ P. Andreo and H. Benmakhlouf, Role of the density, density effect and mean excitation energy in solid-state detectors for small photon fields, *Phys. Med. Biol.* 62(4), 1518–1532 (2017).
- ¹⁴⁷ H. Benmakhlouf and P. Andreo, Spectral distribution of particle fluence in small field

- detectors and its implication on small field dosimetry, *Med. Phys.* 44(2), 713–724 (2017).
- 148 T.S. a Underwood, H.C. Winter, M. a Hill, and J.D. Fenwick, Mass-density compensation can improve the performance of a range of different detectors under non-equilibrium conditions., *Phys. Med. Biol.* 58(23), 8295–310 (2013).
- 149 C. McKerracher and D.I. Thwaites, Verification of the dose to the isocentre in stereotactic plans, *Radiother. Oncol.* 64(1), 97–107 (2002).
- 150 A.J.D. Scott, S. Kumar, A.E. Nahum, and J.D. Fenwick, Characterizing the influence of detector density on dosimeter response in non-equilibrium small photon fields., *Phys. Med. Biol.* 57(14), 4461–76 (2012).
- 151 L. Archambault, A. Sam Beddar, L. Gingras, R. Roy, and L. Beaulieu, Measurement accuracy and Cerenkov removal for high performance, high spatial resolution scintillation dosimetry, *Med. Phys.* 33(1), 128–135 (2006).
- 152 A. Ralston, P. Liu, K. Warrener, D. McKenzie, and N. Suchowerska, Small field diode correction factors derived using an air core fibre optic scintillation dosimeter and EBT2 film, *Phys. Med. Biol.* 57(9), 2587–2602 (2012).
- 153 G. Azangwe, P. Grochowska, D. Georg, et al., Detector to detector corrections: A comprehensive experimental study of detector specific correction factors for beam output measurements for small radiotherapy beams, *Med. Phys.* 41(7), 072103 (2014).
- 154 J.C. Gagnon, D. Thériault, M. Guillot, et al., Dosimetric performance and array assessment of plastic scintillation detectors for stereotactic radiosurgery quality assurance, *Med. Phys.* 39(1), 429–436 (2012).
- 155 J. Morin, D. Beliveau-Nadeau, E. Chung, et al., A comparative study of small field total scatter factors and dose profiles using plastic scintillation detectors and other stereotactic dosimeters: the case of the CyberKnife, *Med. Phys.* 40(1), 011719 (2013).
- 156 P.Z.Y. Liu, N. Suchowerska, J. Lambert, P. Abolfathi, and D.R. McKenzie, Plastic scintillation dosimetry: Comparison of three solutions for the Cerenkov challenge, *Phys. Med. Biol.* 56(18), 5805–5821 (2011).

- 157 S. Devic, Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future, *Phys. Medica* 27(3), 122–134 (2011).
- 158 A. Niroomand-Rad, C.R. Blackwell, B.M. Coursey, et al., Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55, *Med. Phys.* 25(11), 2093–2115 (1998).
- 159 H. Bekerat, S. Devic, F. DeBlois, et al., Improving the energy response of external beam therapy (EBT) GafChromic™ dosimetry films at low energies (≤ 100 keV), *Med. Phys.* 41(2), 022101 (2014).
- 160 S. Devic, J. Seuntjens, E. Sham, et al., Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner, *Med. Phys.* 32, 2245–2253 (2005).
- 161 S. Devic, N. Tomic, and D. Lewis, Reference radiochromic film dosimetry: Review of technical aspects, *Phys. Medica* (2016).
- 162 I. Méndez, P. Peterlin, R. Hudej, A. Strojnik, and B. Casar, On multichannel film dosimetry with channel-independent perturbations., *Med. Phys.* 41, 011705 (2014).
- 163 A. Micke, D.F. Lewis, and X. Yu, Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction., *Med. Phys.* 38(May), 2523–2534 (2011).
- 164 J. Izewska, M. Hultqvist, and P. Bera, Analysis of uncertainties in the IAEA/WHO TLD postal dose audit system, *Radiat. Meas.* 43, 959–963 (2008).
- 165 B.E. Bjarngard, K.R. Kase, B.I. Ruden, P.J. Biggs, A.L. Boyer, and K.A. Johansson, Postal intercomparison of absorbed dose for high energy x rays with thermoluminescence dosimeters, *Med. Phys.* 7(5), 560–565 (1980).
- 166 J.F. Aguirre, P. Alvarez, G.S. Ibbott, and D.S. Followill, Testing, Commissioning and Validating an Optically Stimulated Luminescence (OSL) Dosimetry System for Mailed Dosimetry at the Radiological Physics Center, IAEA, (2011).
- 167 C. Baldock, Y. De Deene, S. Doran, et al., Polymer gel dosimetry, *Phys. Med. Biol.* 55(5), R1–R63 (2010).
- 168 Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, et al., Validation of MR-based polymer gel

- dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy, *Magn. Reson. Med.* 43(1), 116–125 (2000).
- ¹⁶⁹ D.E. Heron and M.S. Huq, Chapter 2: Radiobiology Principles of Radiosurgery and SBRT in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT), Springer Publishing Company (2018).
- ¹⁷⁰ S. Demaria, E.B. Golden, and S.C. Formenti, Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy, *JAMA Oncol.* 1(9), 1325–1332 (2015).
- ¹⁷¹ H.J. Park, R.J. Griffin, S. Hui, S.H. Levitt, and C.W. Song, Radiation-induced vascular damage in tumors: Implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS), *Radiat. Res.* 177(3), 311–327 (2012).
- ¹⁷² S. Demaria and S.C. Formenti, Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation, *Front. Oncol.* 2, (2012).
- ¹⁷³ J.F. Fowler, The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy, *Br. J. Radiol.* 62(740), 679–694 (1989).
- ¹⁷⁴ E.J. Hall and A.J. Giaccia (Editors), *Radiobiology for the Radiologist*, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins (2012).
- ¹⁷⁵ E.H. Balagamwala, S.T. Chao, and J.H. Suh, Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system, *Technol. Cancer Res. Treat.* 11(1), 3–13 (2012).
- ¹⁷⁶ J.M. Brown, D.J. Carlson, and D.J. Brenner, The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 88(2), 254–262 (2014).
- ¹⁷⁷ M.C. Joiner and A.J. van der Kogel, *Basic clinical radiobiology*, 5th ed., Taylor & Francis (2019).
- ¹⁷⁸ G.G. Steel, T.J. Mcmillan, and J.H. Peacock, The 5Rs of Radiobiology, *Int. J. Radiat. Biol.* 56(6), 1045–1048 (1989).
- ¹⁷⁹ R.R. Weichselbaum, J. Nove, and J.B. Little, X-ray sensitivity of human tumor cells in vitro, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6(4), 437–440 (1980).

- 180 K. Sax, Chromosome Aberrations Induced by X-Rays., *Genetics* 23(5), 494–516 (1938).
- 181 J.S. MITCHELL, Actions of Radiations on Living Cells, *Nature* 158(4018), 601–602
(1946).
- 182 L.L. Gunderson and J.E. Tepper, *Clinical Radiation Oncology*, 4th ed., Elsevier (2016).
- 183 H.D. Thames, H. Rodney Withers, L.J. Peters, and G.H. Fletcher, Changes in early and late
radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival
relationships, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8(2), 219–226 (1982).
- 184 H.R. Withers, Biologic basis for altered fractionation schemes, *Cancer* 55(S9), 2086–2095
(1985).
- 185 E.J. Hall and D.J. Brenner, The radiobiology of radiosurgery: Rationale for different
treatment regimes for AVMs and malignancies, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25(2),
381–385 (1993).
- 186 M.N. Cornforth and J.S. Bedford, A quantitative comparison of potentially lethal damage
repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human
fibroblasts, *Radiat. Res.* 111(3), 385–405 (1987).
- 187 D.E. Lea and D.G. Catcheside, The mechanism of the induction by radiation of chromosome
aberrations in *Tradescantia*, *J. Genet.* 44(2–3), 216–245 (1942).
- 188 H.D. Thames, An “incomplete-repair” model for survival after fractionated and continuous
irradiations, *Int. J. Radiat. Biol.* 47(3), 319–339 (1985).
- 189 D.J. Brenner, Y. Huang, and E.J. Hall, Fractionated high dose-rate versus low dose-rate
regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix: Equivalent regimens for combined
brachytherapy and external irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21(6), 1415–1423
(1991).
- 190 R.G. Dale, The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and
protracted radiotherapy, *Br. J. Radiol.* 58(690), 515–528 (1985).
- 191 D.J. Carlson, R.D. Stewart, X.A. Li, K. Jennings, J.Z. Wang, and M. Guerrero, Comparison
of in vitro and in vivo α/β ratios for prostate cancer, *Phys. Med. Biol.* 49(19), 4477–4491

- (2004).
- ¹⁹² J.Z. Wang, X.A. Li, W.D. D'Souza, and R.D. Stewart, Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: A note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57(2), 543–552 (2003).
- ¹⁹³ S. Webb and A.E. Nahum, A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density, *Phys. Med. Biol.* 38(6), 653–666 (1993).
- ¹⁹⁴ W.A. Tomé and J.F. Fowler, On the inclusion of proliferation in tumour control probability calculations for inhomogeneously irradiated tumours, *Phys. Med. Biol.* 48(18), N261 (2003).
- ¹⁹⁵ P.J. Keall and S. Webb, Optimum parameters in a model for tumour control probability, including interpatient heterogeneity: Evaluation of the log-normal distribution, *Phys. Med. Biol.* 52(1), 291–302 (2007).
- ¹⁹⁶ L.G. Hanin and M. Zaider, Cell-survival probability at large doses: An alternative to the linear-quadratic model, *Phys. Med. Biol.* 55(16), 4687–4702 (2010).
- ¹⁹⁷ C. Park, L. Papiez, S. Zhang, M. Story, and R.D. Timmerman, Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70(3), 847–852 (2008).
- ¹⁹⁸ Z. Fuks and R. Kolesnick, Engaging the vascular component of the tumor response, *Cancer Cell* 8(2), 89–91 (2005).
- ¹⁹⁹ M. Garcia-Barros, F. Paris, C. Cordon-Cardo, et al., Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis, *Science* 300(5622), 1155–1159 (2003).
- ²⁰⁰ J.P. Kirkpatrick, D.J. Brenner, and C.G. Orton, The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery, *Med. Phys.* 36(8), 3381–3384 (2009).
- ²⁰¹ C.W. Song, Y.J. Lee, R.J. Griffin, et al., Indirect tumor cell death after high-dose hypofractionated irradiation: Implications for stereotactic body radiation therapy and

- stereotactic radiation surgery, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, pp. 166–172 (2015).
- 202 P.W. Sperduto, C.W. Song, J.P. Kirkpatrick, and E. Glatstein, A hypothesis: Indirect cell death in the radiosurgery era, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 91(1), 11–13 (2015).
- 203 D.J. Brenner, The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction, *Semin. Radiat. Oncol.* 18(4), 234–239 (2008).
- 204 L.M. Garcia, J. Leblanc, D. Wilkins, and G.P. Raaphorst, Fitting the linear-quadratic model to detailed data sets for different dose ranges, *Phys. Med. Biol.* 51(11), 2813–2823 (2006).
- 205 W.T. Millar, J.W. Hopewell, I. Paddick, and C. Lindquist, The role of the concept of biologically effective dose (BED) in treatment planning in radiosurgery, *Phys Med.* 31(6), 627-633 (2015).
- 206 B. Jones and J.W. Hopewell, Modelling the influence of treatment time on the biological effectiveness of single radiosurgery treatments: derivation of “protective” dose modification factors, *Br. J. Radiol.* 92(1093), 20180111 (2018).
- 207 E. Pantelis, a Moutsatsos, K. Zourari, et al., On the implementation of a recently proposed dosimetric formalism to a robotic radiosurgery system., *Med. Phys.* 37(5), 2369–2379 (2010).
- 208 P. Francescon, W. Kilby, J.M. Noll, L. Masi, N. Satariano, and S. Russo, Monte Carlo simulated corrections for beam commissioning measurements with circular and MLC shaped fields on the CyberKnife M6 system: a study including diode, microchamber, point scintillator, and synthetic microdiamond detectors, *Phys. Med. Biol.* 1–23 (2017).
- 209 P.H. Charles, S.B. Crowe, T. Kairn, et al., Monte Carlo-based diode design for correction-less small field dosimetry, *Phys. Med. Biol.* 58(13), 4501–12 (2013).
- 210 D. Czarnecki and K. Zink, Monte Carlo calculated correction factors for diodes and ion chambers in small photon fields., *Phys. Med. Biol.* 58(8), (2013).
- 211 H. Benmakhlouf, J. Sempau, and P. Andreo, Output correction factors for nine small field detectors in 6 MV radiation therapy photon beams: A PENELOPE Monte Carlo study, *Med.*

- Phys. 41(4), 041711 (2014).
- 212 P. Papaconstadopoulos, F. Tessier, and J. Seuntjens, On the correction, perturbation and modification of small field detectors in relative dosimetry, *Phys. Med. Biol.* 59(19), 5937–5952 (2014).
- 213 T.S.A. Underwood, B.C. Rowland, R. Ferrand, and L. Vieilleveigne, Application of the Exradin W1 scintillator to determine Ediode 60017 and microDiamond 60019 correction factors for relative dosimetry within small MV and FFF fields, *Phys. Med. Biol.* 60(17), 6669–6683 (2015).
- 214 P.Z.Y. Liu, G. Reggiori, F. Lobefalo, et al., Small field correction factors for the IBA Razor, *Phys. Medica* 32(8), 1025–1029 (2016).
- 215 P. Mancosu, G. Reggiori, A. Stravato, et al., Evaluation of a synthetic single-crystal diamond detector for relative dosimetry on the Leksell Gamma Knife Perfexion radiosurgery system, *Med. Phys.* 42(9), 5035–5041 (2015).
- 216 K. Park, J. Bak, S.S.W. Park, W. Choi, and S.S.W. Park, Determination of small-field correction factors for cylindrical ionization chambers using a semiempirical method, *Phys. Med. Biol.* 61(3), 1293–1308 (2016).
- 217 E. Pantelis, a. Moutsatsos, K. Zourari, et al., On the output factor measurements of the CyberKnife iris collimator small fields: Experimental determination of the $k_{Q[clin],Q[msr]}/[f[clin],f[msr]]$ correction factors for microchamber and diode detectors, *Med. Phys.* 39(8), 4875 (2012).
- 218 G. Cranmer-Sargison, S. Weston, J. a. Evans, N.P. Sidhu, and D.I. Thwaites, Implementing a newly proposed Monte Carlo based small field dosimetry formalism for a comprehensive set of diode detectors, *Med. Phys.* 38(12), 6592 (2011).
- 219 B. De Ost, B. Schaeken, S. Vynckier, E. Sterpin, and D. Van den Weyngaert, Reference dosimetry for helical tomotherapy: practical implementation and a multicenter validation, *Med. Phys.* 38(11), 6020–6 (2011).
- 220 A. Gago-Arias, E. Antolin, F. Fayos-Ferrer, et al., Correction factors for ionization chamber dosimetry in CyberKnife: machine-specific, plan-class, and clinical fields, *Med. Phys.*

- 40(1), 011721 (2013).
- 221 A. Gago-Arias, R. Rodríguez-Romero, P. Sánchez-Rubio, et al., Correction factors for A1SL ionization chamber dosimetry in TomoTherapy: Machine-specific, plan-class, and clinical fields, *Med. Phys.* 39(4), 1964 (2012).
- 222 P. Francescon, W. Kilby, N. Satariano, and S. Cora, Monte Carlo simulated correction factors for machine specific reference field dose calibration and output factor measurement using fixed and iris collimators on the CyberKnife system, *Phys. Med. Biol.* 57(12), 3741–3758 (2012).
- 223 P. Francescon, S. Beddar, N. Satariano, and I.J. Das, Variation of $k_{Q,clin}$, $Q_{msr,clin}$, f_{msr} for the small-field dosimetric parameters percentage depth dose, tissue-maximum ratio, and off-axis ratio, *Med. Phys.* 41, 101708 (2014).
- 224 P. Francescon, W. Kilby, and N. Satariano, Monte Carlo simulated correction factors for output factor measurement with the CyberKnife system-results for new detectors and correction factor dependence on measurement distance and detector orientation, *Phys. Med. Biol.* 59(6), N11–N17 (2014).
- 225 A. Somigliana, G.M. Cattaneo, C. Fiorino, et al., Dosimetry of Gamma Knife and linac-based radiosurgery using radiochromic and diode detectors., *Phys. Med. Biol.* 44(4), 887–97 (1999).
- 226 J. Novotny, J.P. Bhatnagar, H.T. Chung, et al., Assessment of variation in Elekta plastic spherical-calibration phantom and its impact on the Leksell Gamma Knife calibration, *Med. Phys.* 37(9), 5066–5071 (2010).
- 227 D. McDonald, C. Yount, N. Koch, M. Ashenafi, J. Peng, and K. Vanek, Calibration of the Gamma Knife Perfexion using TG-21 and the solid water Leksell dosimetry phantom., *Med. Phys.* 38(3), 1685–1693 (2011).
- 228 A. Mack, S.G. Scheib, J. Major, et al., Precision dosimetry for narrow photon beams used in radiosurgery-Determination of Gamma Knife® output factors, *Med. Phys.* 29(9), 2080 (2002).
- 229 L. Ma, P. Kjäll, J. Novotny, H. Nordström, J. Johansson, and L. Verhey, A simple and

- effective method for validation and measurement of collimator output factors for Leksell Gamma Knife Perfexion, *Phys. Med. Biol.* 54(12), 3897–3907 (2009).
- 230 A. Moutsatsos, L. Petrokokkinos, P. Karaiskos, et al., Gamma knife output factor measurements using VIP polymer gel dosimetry, *Med. Phys.* 36(9), 4277–87 (2009).
- 231 H. Benmakhlouf, J. Johansson, I. Paddick, and P. Andreo, Monte Carlo calculated and experimentally determined output correction factors for small field detectors in Leksell Gamma Knife Perfexion beams, *Phys. Med. Biol.* 60(10), 3959–3973 (2015).
- 232 J.C. Barrett and C. Knill, Monte Carlo calculated correction factors for the PTW microDiamond detector in the Gamma Knife-Model C, *Med. Phys.* 43(3), 1035–1044 (2016).
- 233 J.E. Morales, S.B. Crowe, R. Hill, N. Freeman, and J. V. Trapp, Dosimetry of cone-defined stereotactic radiosurgery fields with a commercial synthetic diamond detector, *Med. Phys.* 41(11), 111702 (2014).
- 234 Harper C A, *Handbook of Plastics, Elastomers, and Composites*, McGraw-Hill (1996).
- 235 J.P. Bhatnagar, J. Novotny, M.A. Quader, G. Bednarz, and M.S. Huq, Unintended attenuation in the Leksell Gamma Knife® Perfexion™ calibration-phantom adaptor and its effect on dose calibration, *Med. Phys.* 36(4), 1208–1211 (2009).
- 236 J. Pipek, J. Novotný, J.J. Novotný, and P. Kozubíková, A modular Geant4 model of Leksell Gamma Knife Perfexion™, *Phys. Med. Biol.* 59, 7609–7623 (2014).
- 237 I. Kawrakow, E. Mainegra-Hing, and D. Rogers, EGSnrcMP: the multi-platform environment for EGSnrc, NRCC Report PIRS-877, Ottawa: National Research Council of Canada, 1–4 (2006).
- 238 J. Berger, M.J., Coursey, J.S., Zucker, M.A., and Chang, ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.3), NIST Gaithersburg, MD (2005).
- 239 M.J. Berger and J.H. Hubbell, XCOM: Photon cross sections on a personal computer, Oak Ridge, TN (1987).

- 240 J. Wulff, K. Zink, and I. Kawrakow, Efficiency improvements for ion chamber calculations in high energy photon beams., *Med. Phys.* 35(4), 1328–1336 (2008).
- 241 G.M. Mora, A. Maio, and D.W. Rogers, Monte Carlo simulation of a typical ^{60}Co therapy source, *Med. Phys.* 26(11), 2494–2502 (1999).
- 242 B.R. Muir, M.R. Mcewen, and D.W.O. Rogers, Measured and Monte Carlo calculated kQ factors: Accuracy and comparison, *Med. Phys.* 38(8), 4600-4609 (2011).
- 243 J. Wulff, J.T. Heverhagen, K. Zink, and I. Kawrakow, Investigation of systematic uncertainties in Monte Carlo-calculated beam quality correction factors, *Phys. Med. Biol.* 55(16), 4481–4493 (2010).
- 244 P. Francescon, S. Cora, and N. Satariano, Calculation of $k(Q(\text{clin}),Q(\text{msr}))$ ($f(\text{clin}),f(\text{msr})$) for several small detectors and for two linear accelerators using Monte Carlo simulations, *Med. Phys.* 38(12), 6513–27 (2011).
- 245 J. Johansson, B. Gorke, J. Novotny, et al., Monte Carlo calculated and experimentally verified correction factors for clinical reference dosimetry for the Leksell Gamma Knife®: Application of a new IAEA dosimetry formalism, in Meeting of Leksell Gamma Knife Society, Sydney, Australia (2012).
- 246 E. Zoros, E.P. Pappas, K. Zourari, et al., EP-1438: Experimental determination of correction factors for reference dosimetry in Gamma Knife Perfexion, *Radiother. Oncol.* 123(S767), (2017).
- 247 C. Bassinet, C. Huet, S. Derreumaux, et al., Small fields output factors measurements and correction factors determination for several detectors for a CyberKnife® and linear accelerators equipped with microMLC and circular cones, *Med. Phys.* 40(7), 071725 (2013).
- 248 G. Azangwe, P. Grochowska, D. Georg, et al., Detector to detector corrections: A comprehensive experimental study of detector specific correction factors for beam output measurements for small radiotherapy beams, *Med. Phys.* 41(7), 072103 (2014).
- 249 J.E. Morales, M. Butson, S.B. Crowe, R. Hill, and J. V Trapp, An experimental extrapolation technique using the Gafchromic EBT3 film for relative output factor

- measurements in small x-ray fields, *Med. Phys.* 43(8), (2016).
- 250 V.M. Tello, R.C. Taylor, and W.F. Hanson, How water equivalent are water-equivalent solid materials for output calibration of photon and electron beams?, *Med. Phys.* 22(7), 1177–1189 (1995).
- 251 A. Moutsatsos, E. Pantelis, P. Papagiannis, and D. Baltas, Experimental determination of the Task Group-43 dosimetric parameters of the new I25.S17plus 125I brachytherapy source, *Brachytherapy* 13(6), 618–626 (2014).
- 252 K.E. Ekstrand and J.D. Bourland, A film technique for the determination of output factors and end effect times for the Leksell Gamma Knife., *Phys. Med. Biol.* 46(3), 703–706 (2001).
- 253 D. Lewis and S. Devic, Correcting scan-to-scan response variability for a radiochromic film-based reference dosimetry system, *Med. Phys.* 42(10), 5692–5701 (2015).
- 254 I. Méndez, Model selection for radiochromic film dosimetry, *Phys. Med. Biol.* 60(10), 4089–4104 (2015).
- 255 JCGM, Evaluation of measurement data - Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM) BIPM Report 100 : 2008 (Sèvres: BIPM Joint Committee for Guides in Metrology WG1), (2008).
- 256 B. Heck, A. Jess-Hempfen, H.J. Kreiner, H. Schöpogens, and A. Mack, Accuracy and stability of positioning in radiosurgery: Long term results of the Gamma Knife system, *Med. Phys.* 34(4), 1487–1495 (2007).
- 257 Elekta AB, A new TMR dose algorithm in Leksell GammaPlan ®, Tech. Rep. (2011).
- 258 J.R. Palta and T.R. Mackie (Editors), *Uncertainties in External Beam Radiation Therapy*, Madison, WI: Medical Physics Publishing (2011).
- 259 Canadian Association of Provincial Cancer Agencies (CAPCA), *CAPCA Quality Control Standards: Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy*. Standards for quality control at Canadian radiation treatment centres, (2006).
- 260 L. Potters, B. Kavanagh, J.M. Galvin, et al., American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for

- the performance of stereotactic body radiation therapy., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76(2), 326–32 (2010).
- ²⁶¹ Y. Suh, S. Dieterich, and P.J. Keall, Geometric uncertainty of 2D projection imaging in monitoring 3D tumor motion, *Phys. Med. Biol.* 52(12), 3439–3454 (2007).
- ²⁶² K.H. Wong, S. Dieterich, J. Tang, and K. Cleary, Quantitative measurement of CyberKnife robotic arm steering, *Technol. Cancer Res. Treat.* 6(6), 589–94 (2007).
- ²⁶³ E. Pantelis, C. Antypas, L. Petrokokkinos, et al., Dosimetric characterization of CyberKnife radiosurgical photon beams using polymer gels, *Med. Phys.* 35(6), 2312 (2008).
- ²⁶⁴ C. Fürweger, C. Drexler, M. Kufeld, A. Muacevic, and B. Wowra, Advances in fiducial-free image-guidance for spinal radiosurgery with CyberKnife - a phantom study, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 12(2), 20–28 (2011).
- ²⁶⁵ A. Thomas, M. Niebanck, T. Juang, Z. Wang, and M. Oldham, A comprehensive investigation of the accuracy and reproducibility of a multitarget single isocenter VMAT radiosurgery technique., *Med. Phys.* 40(12), 121725 (2013).
- ²⁶⁶ J.F. Pavoni, W.F.P. Neves-Junior, M.A. da Silveira, C.M.K. Haddad, and O. Baffa, Evaluation of a composite Gel-Alanine phantom on an end-to-end test to treat multiple brain metastases by a single isocenter VMAT technique, *Med. Phys.* 44(9), 4869–4879 (2017).
- ²⁶⁷ D.N. Makris, E.P. Pappas, E. Zoros, et al., Characterization of a novel 3D printed patient specific phantom for quality assurance in cranial stereotactic radiosurgery applications, *Phys. Med. Biol.* 64(10), 105009 (2019).
- ²⁶⁸ E. Pappas, G. Kalaitzakis, T. Boursianis, et al., Dosimetric performance of the Elekta Unity MR-linac system: 2D and 3D dosimetry in anthropomorphic inhomogeneous geometry, *Phys. Med. Biol.* 64(22), 225009 (2019).
- ²⁶⁹ M. Hillbrand, G. Landry, S. Ebert, et al., Gel dosimetry for three dimensional proton range measurements in anthropomorphic geometries, *Z. Med. Phys.* 29(2), 162–172 (2019).
- ²⁷⁰ E. Pappas, T. Maris, A. Angelopoulos, et al., A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI), *Phys. Med. Biol.* 44, 2677–2684 (1999).

- 271 M.V. Papoutsaki, T.G. Maris, E. Pappas, A.E. Papadakis, and J. Damilakis, Dosimetric characteristics of a new polymer gel and their dependence on post-preparation and post-irradiation time: Effect on X-ray beam profile measurements, *Phys. Medica* 29(5), 453–460 (2013).
- 272 A.E. Papadakis, T.G. Maris, F. Zacharopoulou, E. Pappas, G. Zacharakis, and J. Damilakis, An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone-based polymer gels, *Phys. Med. Biol.* 52(16), 5069–5083 (2007).
- 273 A. Moutsatsos, P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, et al., Assessment and characterization of the total geometric uncertainty in Gamma Knife radiosurgery using polymer gels., *Med. Phys.* 40(3), 031704 (2013).
- 274 C. Antypas and E. Pantelis, Performance evaluation of a CyberKnife® G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system, *Phys. Med. Biol.* 53(17), 4697-4718 (2008).
- 275 M. Keshtkar, M.H. Zahmatkesh, and A.R. Montazerabadi, Uncertainty Analysis in MRI-based Polymer Gel Dosimetry., *J. Biomed. Phys. Eng.* 7(3), 299–304 (2017).
- 276 A. Moutsatsos, P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, et al., On the use of polymer gels for assessing the total geometrical accuracy in clinical Gamma Knife radiosurgery applications, *J. Phys. Conf. Ser.*, pp. 292–296 (2010).
- 277 J. Weygand, C.D. Fuller, G.S. Ibbott, et al., Spatial Precision in Magnetic Resonance Imaging–Guided Radiation Therapy: The Role of Geometric Distortion, *Int. J. Radiat. Oncol.* 95(4), 1304–1316 (2016).
- 278 L.N. Baldwin, K. Wachowicz, and B.G. Fallone, A two-step scheme for distortion rectification of magnetic resonance images., *Med. Phys.* 36(9), 3917–26 (2009).
- 279 E.P. Pappas, M. Alshantqity, A. Moutsatsos, et al., MRI-Related Geometric Distortions in Stereotactic Radiotherapy Treatment Planning: Evaluation and Dosimetric Impact, *Technol. Cancer Res. Treat.* 16(6), 1120–1129 (2017).
- 280 Y. Watanabe, G.M. Perera, and R.B. Mooij, Image distortion in MRI-based polymer gel dosimetry of Gamma Knife stereotactic radiosurgery systems, *Med. Phys.* 29(5), 797–802 (2002).

- 281 H. Chang and J.M. Fitzpatrick, A Technique for Accurate Magnetic Resonance Imaging in
the Presence of Field Inhomogeneities, *IEEE Trans. Med. Imaging* 11(3), 319–329 (1992).
- 282 S.J. McMahon, The linear quadratic model: Usage, interpretation and challenges, *Phys.
Med. Biol.* 64(1), (2019).
- 283 J.M. Brown, D.J. Brenner, and D.J. Carlson, Dose escalation, not “new biology,” can
account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung
cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85(5), 1159–1160 (2013).
- 284 L. Gunderson and J. Tepper, *Clinical Radiation Oncology - 4th Edition*, Elsevier (2015).
- 285 W. Kilby, M. Naylor, J.R. Dooley, C.R. Maurer, and S. Sayeh, A Technical Overview of
the CyberKnife System, *Handb. Robot. Image-Guided Surg.*, pp. 15–38 (2020).
- 286 M.J. Murphy, P. Lin, and C. Ozhasoglu, Intra-fraction dose delivery timing during
stereotactic radiotherapy can influence the radiobiological effect, *Med. Phys.* 34(2), 481–
484 (2007).
- 287 J.S. Bedford and J.B. Mitchell, Dose rate effects in synchronous mammalian cells in culture,
Radiat. Res. 54(2), 316–327 (1973).
- 288 E.J. Hall and D.J. Brenner, The dose-rate effect revisited: Radiobiological considerations of
importance in radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21(6), 1403–1414 (1991).
- 289 G. Gordon Steel, J.M. Deacon, G.M. Duchesne, A. Horwich, L.R. Kelland, and J.H.
Peacock, The dose-rate effect in human tumour cells, *Radiother. Oncol.* 9(4), 299–310
(1987).
- 290 S.H. Benedict, P.S. Lin, R.D. Zwicker, D.T. Huang, and R.K.A. Schmidt-Ullrich, The
biological effectiveness of intermittent irradiation as a function of overall treatment time:
Development of correction factors for linac-based stereotactic radiotherapy, *Int. J. Radiat.
Oncol. Biol. Phys.* 37(4), 765–769 (1997).
- 291 M. Podesta, I.A. Popescu, and F. Verhaegen, Dose rate mapping of VMAT treatments,
Phys. Med. Biol. 61(11), 4048-4060 (2016).
- 292 P.H. Mackeprang, W. Volken, D. Terribilini, et al., Assessing dose rate distributions in

- VMAT plans, *Phys. Med. Biol.* 61(8), 3208–3221 (2016).
- 293 J. Gustafsson, P. Nilsson, and K.S. Gleisner, On the biologically effective dose (BED)-using convolution for calculating the effects of repair: II. Numerical considerations., *Phys. Med. Biol.* 58(5), 1529–1548 (2013).
- 294 J. Gustafsson, P. Nilsson, and K.S. Gleisner, On the biologically effective dose (BED)-using convolution for calculating the effects of repair: I. Analytical considerations., *Phys. Med. Biol.* 58(5), 1507–1527 (2013).
- 295 L. Ma, L. Lee, I. Barani, et al., Shot sequencing based on biological equivalent dose considerations for multiple isocenter Gamma Knife radiosurgery, *Phys. Med. Biol.* 56(22), 7247–7256 (2011).
- 296 J.W. Hopewell, W.T. Millar, C. Lindquist, et al., Application of the concept of biologically effective dose (BED) to patients with Vestibular Schwannomas treated by radiosurgery, *J. Radiosurg.* 2(4), 257–271 (2013).
- 297 C. Tuleasca, I. Paddick, J.W. Hopewell, et al., Establishment of a Therapeutic Ratio for Gamma Knife Radiosurgery of Trigeminal Neuralgia: The Critical Importance of Biologically Effective Dose Versus Physical Dose, *World Neurosurg.* 134, e204–e213 (2020).
- 298 Y. Hamamoto, T. Manabe, O. Nishizaki, et al., Influence of collimator size on three-dimensional conformal radiotherapy of the cyberknife, *Radiat. Med.* 22(6), 442–448 (2004).
- 299 I. Paddick, A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans, *J. Neurosurg.* 93 Suppl 3, 219–22 (2000).
- 300 I. Paddick and B. Lippitz, A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J. Neurosurg.* 105 Suppl, 194–201 (2006).
- 301 L.A. Pop, W.T. Millar, M. van der Plas, and A.J. van der Kogel, Radiation tolerance of rat spinal cord to pulsed dose rate (PDR) brachytherapy: the impact of differences in temporal dose distribution, *Radiother. Oncol.* 55(3), 301–315 (2000).
- 302 C.M. McGuinness, A.R. Gottschalk, E. Lessard, et al., Investigating the clinical advantages

of a robotic linac equipped with a multileaf collimator in the treatment of brain and prostate cancer patients, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 16(5), 284–295 (2015).

303 Spearman Rank Correlation Coefficient, in *Concise Encycl. Stat.*, Springer New York, pp. 502–505 (2008).

304 H. Paganetti, Changes in tumor cell response due to prolonged dose delivery times in fractionated radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63(3), 892–900 (2005).

305 J.B. Mitchell and J.S. Bedford, Dose rate effects in synchronous mammalian cells in culture. II. A comparison of the life cycle of HeLa cells during continuous irradiation or multiple dose fractionation, *Radiat. Res.* 71(3), 547–560 (1977).

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1-1. Φωτογραφίες (α) του Gamma Knife Perfexion και (β) του Gamma Knife Icon.	10
Εικόνα 1-2. Διαγράμματα του συστήματος κατευθυντήρων του GK PFX. (α) Διατομή της μονάδας ακτινοβολίας του PFX, (β) οι ανεξάρτητα κινούμενοι τομείς που μπορούν να διαμορφωθούν κατάλληλα ανάλογα την περίπτωση, (γ – ε) οι διατάξεις που χρησιμοποιούν οι τομείς στους κατευθυντήρες με ονομαστική διάμετρο 8, 4 και 16 mm, αντίστοιχα.	11
Εικόνα 1-3. Γραφική αναπαράσταση του αναλυτικού MC μοντέλου GK PFX με όλες τις πηγές ευθυγραμμισμένες με τα κανάλια του κατευθυντήρα με διάμετρο 16 mm. Διακρίνονται οι κάψουλες που βρίσκονται οι πηγές (κίτρινο χρώμα), η πρωτεύων κατευθυντήρας αποτελούμενος κυρίως από μόλυβδο (κυανό χρώμα), ο δευτερεύων κατευθυντήρας αποτελούμενος κυρίως από βολφράμιο (μπλε χρώμα) και ένα σφαιρικό ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις MC (κόκκινο χρώμα) ⁶¹	13
Εικόνα 1-4. Εικόνα του συστήματος CK VSI και των βασικών εξαρτημάτων του. Στην εικόνα φαίνονται ο γραμμικός επιταχυντής 6 MV ενσωματωμένος στο ρομποτικό βραχίονα 6 βαθμών ελευθερίας, οι 2 ακτινολογικές λυχνίες ακτίνων-X και αντίστοιχοι ανιχνευτές ενσωματωμένοι στο πάτωμα του δωματίου, η ρομποτική θεραπευτική τράπεζα και το σύστημα παρακολούθησης κινήσεων ασθενούς Synchrony.	16
Εικόνα 2-1. Οι λόγοι των απορροφούμενων δόσεων στο νερό που υπολογίστηκαν μέσω προσομοιώσεων MC (τετραγωνικά σύμβολα, δεξιός κάθετος άξονας) και οι λόγοι των ενδείξεων για ένα εύρος ανιχνευτών (όλα τα άλλα σύμβολα, αριστερός άξονας) ως συνάρτηση του μεγέθους πεδίου. Οι δύο λόγοι είναι κανονικοποιημένοι για τις αντίστοιχες ποσότητες σε ένα πεδίο 10 cm × 10 cm. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν δέσμη ενέργειας 6 MV σε πλαστικό ομοίωμα ισοδύναμο νερού RW3 (PTW, Freiburg) σε βάθος 5 cm ¹¹⁶	33
Εικόνα 2-2. Γραφική αναπαράσταση της μετατροπής του σήματος που καταγράφεται σε ένα ανιχνευτή από μια δέσμη ακτινοβολίας ποιότητας Q σε απορροφούμενη δόση στο υλικό μέσο (Dmed) που γίνεται η μέτρηση.	35
Εικόνα 2-3. (α) Γραφική αναπαράσταση του προβλήματος με τις ακτίνες-δ σε μια κοιλότητα αέρα εντός ενός μέσου που διαδίδεται ιοντίζουσα ακτινοβολία και (β) η λύση των Spencer-Attix με το κατώφλι ενέργειας Δ.	39
Εικόνα 2-4. Διάγραμμα με τους υπολογισμένους με MC σύνθετους λόγους δόσης σε νερό προς KERMA στο νερό σε βάθος 5 cm εντός ομοιώματος νερού στον κεντρικό άξονα πεδίων φωτονίων	

διάφορων ενεργειών. Τα δεδομένα προβάλλονται ως συνάρτηση της ακτίνας μικρών κλινικών πεδίων ακτινοβολίας έτσι όπως ορίζονται σε SSD 100 cm για τις MV ενέργειες και σε SSD 80 cm για τη δέσμη ⁶⁰ Co. Όλα τα δεδομένα είναι κανονικοποιημένα στις τιμές που καθορίζονται από ευρείες σε μέγεθος δέσμες που ισχύουν οι συνθήκες CPE ¹²⁶	47
Εικόνα 2-5. Γραφική αναπαράσταση του φαινομένου της μερικής απόκρυψης της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας από τους κατευθυντήρες διαμόρφωσης πεδίου ³⁴	48
Εικόνα 2-6. Διάγραμμα επεξήγησης του φαινομένου συμψηφισμού της δόσης λόγω του όγκου σε μια από τις τρεις διαστάσεις. Η συνεχής καμπύλη είναι μια Gaussian καμπύλη που περιγράφει προσεγγιστικά το προφίλ ενός μικρού πεδίου. Η διακεκομμένη καμπύλη αντιπροσωπεύει τις μετρήσεις ενός ανιχνευτή με μήκος ενεργού όγκου 5 mm (η ευθεία γραμμή με τα 2 σημεία) χωρίς να λαμβάνονται υπόψη άλλα φαινόμενα διαταραχών. Η διακεκομμένη γραμμή που μεσολαμβάνει τελείες παρουσιάζει τη διαφορά μεταξύ των δύο άλλων καμπυλών ως κλάσμα της μέγιστης δόσης ¹²⁸	49
Εικόνα 2-7. (α) Σε πεδία αρκετά μεγάλα ώστε να επιτευχθεί η ηλεκτρονική ισορροπία (CPE) και να είναι ορατή ολόκληρη η πηγή, τότε FWHM των προφίλ δόσης καθορίζει με ακρίβεια το μέγεθος πεδίου αφού τα όρια του πεδίου ορίζονται στο 50% επίπεδο της δόσης που έχει επιτευχθεί η CPE. (β) Όταν το μέγεθος πεδίου είναι της ίδιας τάξης μεγέθους με την απόσταση πλευρικής διάδοσης των φορτισμένων σωματιδίων, η παρασκιές από τις δύο άκρες του πεδίου αλληλοκαλύπτονται προκαλώντας ένα μικρό σφάλμα στον καθορισμό του μεγέθους πεδίου. (γ) Στην περίπτωση πολύ μικρών πεδίων παύει τελείως να ισχύει η μεθοδολογία του FWHM για τον καθορισμό του μεγέθους του πεδίου, διότι η μέγιστη τιμή του προφίλ είναι μικρότερη και συνεπώς το 50% της μέγιστης θα είναι και αυτό με τη σειρά του μικρότερο οδηγώντας σε υπερεκτίμηση του μεγέθους πεδίου ³³	51
Εικόνα 2-8. Σχηματική αναπαράσταση του πρωτοκόλλου TRS-483 για μετρήσεις απόλυτης και σχετικής δοσιμετρίας σε μικρά πεδία ακτινοβολίας ³⁵	53
Εικόνα 3-1. Διάγραμμα δόσης-απόκρισης μεταξύ συνολικής δόσης και ελέγχου της νόσου, καθώς και συνολικής δόσης και επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. Το θεραπευτικό παράθυρο σε μια συγκεκριμένη δόση ορίζεται ως ο διαχωρισμός μεταξύ των καμπυλών ελέγχου της νόσου και επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. (α) Παρατηρείται μια ημι-βέλτιστη θεραπευτική σχέση. Οι ακτινοπροστάτες, ακτινοευαίσθητοποιητές και οι εξελίξεις στην χορήγηση της δόσης	

ακτινοβολίας αυξάνουν το διαχωρισμό μεταξύ των δύο καμπυλών βελτιστοποιώντας έτσι τη θεραπευτική σχέση (β)¹⁷⁶..... 68

Εικόνα 3-2. Άμεση και έμμεση δράση της ακτινοβολίας με γραφική αναπαράσταση της δομής του DNA. Στην άμεση δράση, ένα δευτερεύων ηλεκτρόνιο προκύπτει από την αλληλεπίδραση ενός φωτονίου με το DNA προκαλώντας τη βλάβη. Στην έμμεση δράση, το δευτερεύων ηλεκτρόνιο αλληλεπιδρά με ένα μόριο νερού και παράγει μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH·), η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη βλάβη στο DNA. Η διάμετρος της έλικας το DNA είναι περίπου 2 nm. Εκτιμάται ότι οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται σε ένα κύλινδρο με διπλάσια διάμετρο από την έλικα του DNA μπορούν να επηρεάσουν το DNA. Η έμμεση δράση είναι η κυρίαρχη διαδικασία σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες όπως οι ακτίνες-X και οι ακτίνες-γάμμα.S: sugar (ζάχαρη), P: phosphorus (φώσφορος), A: adenine (αδενίνη), T: thymine (θυμίνη), G: guanine (γουανίνη), C: cytosine (κυτοσίνη)¹⁷⁵..... 70

Εικόνα 3-3. Διάγραμμα λογαρίθμου επιβίωσης των κυττάρων συναρτήσει της δόσης. Η περιοχή του ώμου (shoulder region) της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων αντιπροσωπεύει της δόσεις που προκαλούν υπο-θανατηφόρες βλάβες στο DNA. Η κλασματοποίηση της χορήγησης δόσης σε συνεδρίες με δόσεις που βρίσκονται στην περιοχή του ώμου επιτρέπει στους υγιείς ιστούς να επιδιορθώνουν τις βλάβες που προκαλούνται στο DNA τους. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να επιδιορθώσουν τις βλάβες στο DNA τους λόγω ελαττωματικών μηχανισμών επιδιόρθωσης, το γεγονός αυτό τα καθιστά ευαίσθητα και στην επόμενη χορήγηση δόσης. 76

Εικόνα 3-4. Καμπύλες δόσης-απόκρισης για ιστούς πρώιμης και καθυστερημένης απόκρισης. Η κλίση της καμπύλης είναι πιο απότομη για τους ιστούς καθυστερημένης απόκρισης με μικρό λόγο αβ σε σχέση με τους ιστούς πρώιμης απόκρισης που έχουν μεγάλο αβ και μικρή κλίση καμπύλης. Συνεπώς, η κλασματοποίηση της δόσης προστατεύει περισσότερο τους ιστούς καθυστερημένης απόκρισης¹⁸⁶. 78

Εικόνα 3-5. Θεωρητικές προβλέψεις του κλάσματος επιβίωσης των κυττάρων συναρτήσει της εφάπαξ χορηγούμενης δόσης για το μοντέλο LQ, σε in vitro κυτταρικές καλλιέργειες και σε In vivo καρκινικούς όγκους με το κλάσμα επιβίωσης να προσδιορίζεται από γινόμενο των άμεσων κυτταρικών θανάτων και των έμμεσων αγγειακών βλαβών⁷⁸..... 82

Εικόνα 3-6. Έλεγχος καλής προσαρμογής των μετρούμενων δεδομένων για την επιβίωση των κυττάρων στην καμπύλη του LQ μοντέλου συναρτήσει του εύρους δόσεων που χρησιμοποιήθηκε στην προσαρμογή. Η ποσότητα που παρουσιάζεται στο γράφημα είναι το χ^2 ανά βαθμό

ελευθερίας, συνεπώς, οι μικρότερες τιμές αντιπροσωπεύουν καλύτερη προσαρμογή των δεδομένων στην καμπύλη ²⁰⁵	83
Εικόνα 3-7. Εκτιμώμενες απώλειες BED ($\alpha\beta = 3$ Gy) για διάφορες τιμές εφάπαξ χορηγούμενης δόσης από 2 έως 20 Gy συναρτήσει της χρονικής διάρκειας της συνεδρίας, με ίσης συνεισφοράς (50:50) χρόνους ημιζωής επιδιορθώσεων (α) 0.4 h + 4 h και (β) 0.2 h + 4 h ⁴²	88
Εικόνα 3-8. Εκτιμώμενες απώλειες BED ($\alpha\beta = 10$ Gy) για διάφορες τιμές εφάπαξ χορηγούμενης δόσης από 2 έως 20 Gy συναρτήσει της χρονικής διάρκειας της συνεδρίας, με ίσης συνεισφοράς (50:50) χρόνους ημιζωής επιδιορθώσεων (α) 0.4 h + 4 h και (β) 0.2 h + 4 h. Παρατηρείται μικρή απώλεια στη βιολογική αποτελεσματικότητα της θεραπείας για δόσης ανά συνεδρία μέχρι 3 ή 4 Gy ⁴²	88
Εικόνα 4-1. (α) Γραφική απεικόνιση της γεωμετρίας του αναλυτικού μοντέλου MC προσομοίωσης του GK-PFX. Κάθε ανιχνευτής προσομοιάστηκε μέσα στο πλαστικό σφαιρικό ομοίωμα (κόκκινο) με τον κεντρικό του άξονα ευθυγραμμισμένο (β) στο x-y επίπεδο με κλίση 45° σε σχέση με τον άξονα x του στερεοτακτικού χώρου Leskell για το ομοίωμα ABS και (γ) στον άξονα z για το ομοίωμα SW.	98
Εικόνα 4-2. Διορθωτικοί παράγοντες $kQ_{msr}, Q_0f_{msr}, f_{ref}$ που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC για 11 ανιχνευτές σε ομοιώματα SW, ABS και νερού για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν στις συνολικές στατιστικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα επιστοσύνης.....	103
Εικόνα 4-3. Κανονικοποιημένοι λόγοι $D_{det}, Q_{msrfmsr}D_{det}, Q_{clinfcln}SW$ για δύο δοσιμετρικές διόδους και έναν θάλαμο ιονισμού συναρτήσει του πάχους του διάκενου αέρα στο ένθετο για το πεδίο με διάμετρο 4 mm του GK-PFX. Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν στις συνολικές στατιστικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στη γραμμική προσαρμογή κάθε σετ δεδομένων.	107
Εικόνα 5-1. (α) και (β) το ομοίωμα SW μαζί με τους προσαρμογείς για τους ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν (θαλάμους ιονισμού, δοσιμετρικές διόδους, TLDs και δοσίμετρα αλανίνης), (γ) οι πλάκες SW για τις μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ και (δ) η πειραματική διάταξη ακτινοβόλησης στο σύστημα Leksell GK-PFX.....	122
Εικόνα 5-2. Πειραματική διάταξη ακτινοβόλησης στο σύστημα GK-PFX για (α) τον θάλαμο ιονισμού IBA CC13 στο ομοίωμα SW και (β) τον θάλαμο PTW 31010 στο ομοίωμα ABS.....	124

Εικόνα 5-3. (α) Το ομοίωμα SW με τις πλάκες SW που περιέχουν ένα ακτινοβολημένο φιλμ EBT3 στο πεδίο msr και (β) η κεντρική πλάκα και ο προσαρμογέας από υλικό RW3 για τα δοσιμέτρα αλανίνης.	126
Εικόνα 5-4. Διορθωτικοί παράγοντες kQclin, Qmsrfclin, fmsr που υπολογίστηκαν πειραματικά και μέσω προσομοιώσεων MC (Κεφάλαιο 4) σε ομοίωμα SW στο σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX για (α) το πεδίο των 4 mm και (β) το πεδίο των 8 mm. Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν στις συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα. Πειραματικά αποτελέσματα από την εργασία των Benmakhlouf et al (2015) ²³² έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.	133
Εικόνα 6-1. Φωτογραφία του εκτυπωμένου ομοιώματος που χρησιμοποιήθηκε. Το μαύρο πλαίσιο τοποθετήθηκε ώστε να διασφαλιστεί η ανωνυμία του ασθενούς.	141
Εικόνα 6-2. (α) Φωτογραφία του τρισδιάστατου ομοιώματος κεφαλής γεμάτο με δοσιμετρική γέλη πολυμερισμού κατά τη διάρκεια της απεικόνισης YT. (β) Στιγμιότυπα από το ΣΣΘ του πλάνου θεραπείας που δημιουργήθηκε, σε εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο, όπου εμφανίζονται και οι 7 ΟΣ. (γ) Φωτογραφία του ομοιώματος όπου παρατηρείται η τοποθέτηση του στη θεραπευτική τράπεζα. (δ) Στιγμιότυπο από το λογισμικό χορήγησης της θεραπείας του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife όπου παρατηρούνται το ζεύγος των ψηφιακά ανακατασκευασμένων ακτινογραφιών (Digital Reconstructed Radiographs – DRRs) και πραγματικού χρόνου ακτινογραφιών του ομοιώματος μαζί με τις μετατοπίσεις και περιστροφές που διορθώθηκαν από ρομποτικό σύστημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εφαρμόστηκαν ως διορθώσεις ευθυγράμμισης πεδίου από το ρομποτικό βραχίονα.	143
Εικόνα 6-3. Έλεγχος γραμμικότητας από τα τέσσερα φιαλίδια γέλης πολυμερισμού. Παρουσιάζεται η καμπύλη προσαρμογής στα δεδομένα που είναι πολώνυμο πρώτου βαθμού (μπλε συμπαγής γραμμή) και τα 95% όρια εμπιστοσύνης (διακεκομένες μπλε γραμμές) ²⁶⁹	146
Εικόνα 6-4. Εικόνες T2 της ακτινοβολημένης γέλης πολυμερισμού του ομοιώματος κεφαλής που προέκυψαν μετά από κατάλληλους υπολογισμούς. Οι εικόνες είναι χωρικά συνταυτισμένες με τις αντίστοιχες εικόνες YT που χρησιμοποιήθηκαν από το ΣΣΘ. Παρουσιάζονται επίσης οι οριοθετημένοι σφαιρικοί ΟΣ για λόγους σύγκρισης.	150
Εικόνα 6-5. (α) Εγκάρσια, (β) οβελιαία και (γ) στεφανιαία τομή των χωρικά συνταυτισμένων εικόνων T2 του ακτινοβολημένου ομοιώματος (σε αποχρώσεις του γκρι) και των αντίστοιχων κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν από το ΣΣΘ (σε αποχρώσεις του κόκκινου). Η αντίθεση και η φωτεινότητα των εικόνων έχουν ρυθμιστεί ώστε να απεικονίζονται και οι περιοχές με	

χαμηλά επίπεδα δόσης. Παρουσιάζονται επίσης οι οριοθετημένοι σφαιρικοί ΟΣ για λόγους σύγκρισης.....	150
Εικόνα 6-6. (α) Εγκάρσια τομή των εικόνων T2 του ακτινοβολημένου ομοιώματος και (β) προφίλ των σχετικών κατανομών δόσεων που υπολογίστηκαν από το ΣΣΘ (συνεχόμενη γραμμή) και μετρήθηκαν μέσω του πολυμερισμού της γέλης (διακεκομμένη γραμμή). Το προφίλ αναφέρεται στην περιοχή που ορίζεται από την κόκκινη γραμμή στην εικόνα T2.	151
Εικόνα 7-1. Συσχετίσεις μεταξύ (α) της διαμέτρου ισοδύναμης σφαίρας ως προς το μέγεθος του ΟΣ με το σταθμισμένο μέσο όρο κατευθυντήρων, (β) του μεγέθους του ΟΣ με το συνολικό χρόνο θεραπείας και (γ) του σταθμισμένου μέσου όρου κατευθυντήρα με τη διάμεσο του 3 ^{ου} QDR εντός του ΟΣ. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι συντελεστές συσχέτισης Spearman (ρ) καθώς και τα αντίστοιχα p-values.....	172
Εικόνα 7-2. Διάγραμμα πλαισίων-απολήξεων για τις τιμές του 3 ^{ου} QDR όλων των ογκοστοιχείων εντός του ΟΣ κάθε ασθενούς.	173
Εικόνα 7-3. Διάγραμμα κανονικής πιθανότητας για τις διάμεσες τιμές του 3 ^{ου} QDR εντός του ΟΣ από όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν.	174
Εικόνα 7-4. Κατανομές ρυθμού δόσης εντός του ΟΣ του 1 ^{ου} , 2 ^{ου} και 3 ^{ου} QDR από μια ενδεικτική περίπτωση ενός από τους ασθενείς.	175
Εικόνα 7-5. (α) Εγκάρσια τομή YT ενός από τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη με υπερτιθέμενες τις τιμές BEDex εντός του ΟΣ (κόκκινο περίγραμμα). (β) Μεγεθυμένη όψη της ανατομικής περιοχής του ίδιου ασθενούς δείχνοντας τη ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των τιμών BEDsd και BEDex εντός του ΟΣ (κόκκινο περίγραμμα). (γ) BEDVHs για την ίδια περίπτωση ασθενούς.	178
Εικόνα 7-6. Συσχετίσεις μεταξύ του συνολικού χρόνου θεραπείας με (α) τις μέσες τιμές BEDex και (β) της ποσοστιαίας απώλειας του BED εντός του κάθε ΟΣ για ονομαστικό ρυθμό παροχής του γραμμικού επιταχυντή ίσο με 800 MU/min. Δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman καθώς και τα αντίστοιχα p-values. Στην υπό-εικόνα (β) παρουσιάζονται επίσης η καμπύλη προσαρμογής των δεδομένων και η εξίσωσή της που στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι ευθεία, καθώς και η τιμή R^2 ως παράμετρος αξιολόγησης της προσαρμογής.	179

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 4-1. Χαρακτηριστικά και ιδιότητες των ανιχνευτών που μελετήθηκαν.....	95
Πίνακας 4-2. Διορθωτικοί παράγοντες $kQ_{msr}, Q0_{fmsr}, f_{ref}$ που υπολογίστηκαν με προσομοιώσεις MC σε ομοιώματα SW, ABS και νερού για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στο τελευταίο ψηφίο. Αποτελέσματα προσομοιώσεων MC από την εργασία των Johansson et al (2012) ²⁴⁶ έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.	102
Πίνακας 4-3. Διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας $kQ_{clin}, Q_{msrfclin}, f_{msr}$ που προσδιορίστηκαν με προσομοιώσεις MC σε ομοιώματα SW, ABS και νερού για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στο τελευταίο ψηφίο.	104
Πίνακας 5-1. Χαρακτηριστικά και ιδιότητες των ανιχνευτών που μελετήθηκαν.....	120
Πίνακας 5-2. Διορθωτικοί παράγοντες $kQ_{msr}, Q0_{fmsr}, f_{ref}$ που προσδιορίστηκαν πειραματικά για 4 θαλάμους ιονισμού σε ομοιώματα SW και ABS για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα εμπιστοσύνης δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στα δύο τελευταία ψηφία. Αποτελέσματα προσομοιώσεων MC από αυτή την εργασία (Κεφάλαιο 4) και την εργασία των Johansson et al (2012) ²⁴⁶ έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.	130
Πίνακας 5-3. Διορθωτικοί παράγοντες σχετικής δοσιμετρίας, $kQ_{clin}, Q_{msrfclin}, f_{msr}$, που προσδιορίστηκαν πειραματικά σε ομοίωμα SW για το σύστημα ακτινοχειρουργικής GK-PFX. Συνολικές αβεβαιότητες στο 68% διάστημα δίνονται στις παρενθέσεις, παρουσιάζοντας την αβεβαιότητα στα δύο τελευταία ψηφία. Πειραματικά αποτελέσματα από την εργασία των Benmakhlouf et al (2015) ²³² έχουν προστεθεί για λόγους σύγκρισης.	132
Πίνακας 6-1. Μέσες τιμές HUs και των αντίστοιχων τιμών φυσικής πυκνότητας σε ROIs στις εικόνες YT του ασθενούς και του ομοιώματος για τις ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου και του κρανίου. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από αυτή την εργασία και την Makris et al (2019) ²⁶⁸ για λόγους σύγκρισης.	149
Πίνακας 6-2. Ευκλείδειες αποστάσεις από το ισόκεντρο της YT (εικονικό ισόκεντρο) μέχρι τα KM των επτά σφαιρικών ΟΣ και οι αντίστοιχες χωρικές αποκλίσεις των KM των κατανομών του πολυμερισμού λόγω ακτινοβολίας και των υπολογισμών δόσης από το ΣΣΘ για τους τρεις κύριους άξονες καθώς και οι αντίστοιχες ακτινικές αποστάσεις.	152

Πίνακας 7-1. Παράμετροι δοσιμετρικού πλάνου θεραπείας για ασθενείς με ακουστικό νευρίνωμα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία ρομποτικής ακτινοχειρουργικής με συνταγογραφηθείσα δόση 14 Gy εφάπαξ (σε μια συνεδρία).	163
Πίνακας 7-2. Αποτελέσματα για τους σταθμισμένους μέσους όρους κατευθυντήρων (WMC), του συνολικού χρόνου θεραπείας (για ονομαστική τιμή ρυθμού παροχής τα 800 MU/min) και τους δείκτες αξιολόγησης των δοσιμετρικών πλάνων θεραπείας για όλες τις περιπτώσεις της παρούσας μελέτης.	170
Πίνακας 7-3. Διάμεσες τιμές 3^{00} QDR και το αντίστοιχο εύρος, μέσες τιμές <i>BEDsd</i> και <i>BEDex</i> εντός του ΟΣ για όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν με ρυθμό παροχής 800 MU/min. Η απώλεια στο BED επίσης παρουσιάζεται υποδεικνύοντας την ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των τιμών <i>BEDsd</i> και <i>BEDex</i> που καλύπτουν το 95% του ΟΣ σε κάθε ασθενή.	176
Πίνακας 7-4. Ποσοστιαίες διαφορές για τις τιμές <i>BEDex</i> και απώλειας του BED μεταξύ των υπολογισμών που διενεργήθηκαν με ονομαστικούς ρυθμούς παροχής του γραμμικού επιταχυντή 800 και 1000 MU/min.	180