



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας

Διευθυντής Καθηγητής: Νικόλαος Κελέκης

**ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΣΤΕΡΗ
ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ
ΟΓΚΩΝ**

Δημήτρης Μακρής

Διδακτορική Διατριβή

ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας

Διευθυντής Καθηγητής: Νικόλαος Κελέκης

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΣΤΕΡΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

Δημήτρης Μακρής

Διδακτορική Διατριβή

ΑΘΗΝΑ 2021

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει χρηματοδοτηθεί από το Πρόγραμμα Βιομηχανικών Υποτροφιών «Δημόκριτος» του Ιδρύματος «Σταύρος Νιάρχος» και του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».

Η ημερομηνία υποβολής αίτησης για ορισμό τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής ήταν η 16η Φεβρουαρίου 2015.

Η τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή ορίστηκε στις 29 Απριλίου 2015 και τα μέλη της:

1. Καθηγητής Ευστάθιος Ευσταθόπουλος
2. Καθηγητής Θωμάς Μαρής
3. Αναπληρωτής Καθηγητής Ευάγγελος Παππάς

Εφταμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Καθηγητής Ευστάθιος Ευσταθόπουλος
2. Καθηγητής Θωμάς Μαρής
3. Αναπληρωτής Καθηγητής Ευάγγελος Παππάς
4. Καθηγητής Παντελής Καραΐσκος
5. Καθηγητής Βασίλειος Κουλουλίας
6. Επίκουρη Καθηγήτρια Καλλιόπη Πλατώνη
7. Δρ. Ίων Σταματελάτος

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος

Θέμα Διδακτορικής Διατριβής: «Βελτιστοποίηση δοσιμετρίας σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών για την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία εγκεφαλικών όγκων».

Ημερομηνία Ορισμού Θέματος: 22 Ιουνίου 2015

Δημήτρης Μακρής

Φυσικός Ιατρικής

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας

Αθήνα 2021

Περιεχόμενα

Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά	6
Ανακοινώσεις σε Διεθνή Επιστημονικά Συνέδρια.....	6
Ευχαριστίες	8
Περίληψη	9
Summary	14
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
1. Σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και στερεοτακτική ακτινοχειρουργική	19
1.1 Ιστορική αναδρομή	19
1.2 Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική	21
1.3 Σύγχρονα συστήματα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής.....	23
1.3.1 GammaKnife PerfeXion και Icon	24
1.3.2 CyberKnife	25
1.4 Linac-Based SRS και σχετικές αβεβαιότητες.....	27
1.5 Elekta Unity MR-Linac & QA προκλήσεις.....	32
1.6 End-to-End έλεγχοι ποιότητας - Γεωμετρική και δοσιμετρική ακρίβεια.....	35
2. Κλινικά αποτελέσματα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής εγκεφάλου.....	41
2.1 Ο ρόλος της SRS τεχνικής στη διαχείριση ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις.....	41
2.2 Προκλήσεις στη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική	43
2.3 Πιθανές επιπλοκές και κίνδυνοι από εσφαλμένη εφαρμογή SRS	44
2.4 Αβεβαιότητες και γεωμετρική ακρίβεια στη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική	45
2.4.1 Σφάλματα στην τοποθέτηση-ακινητοποίηση του ασθενούς	47
2.4.2 Σφάλματα κατά τη διαδικασία απεικονιστικής καθοδήγησης.....	48
3. Μέθοδοι δοσιμετρίας μικρών πεδίων.....	53
3.1 Εισαγωγή.....	53
3.2 Παράμετροι ορισμού μικρών πεδίων	54
3.2 Θεωρία κοιλότητας – Βασικές αρχές.....	58
3.3 Παράγοντες που καθορίζουν την καταλληλότητα ενός δοσίμετρου	61
3.3.1 Παράγοντες διαταραχής πεδίου.....	62
3.3 Δοσιμετρία μικρών πεδίων: Ανιχνευτές	66
3.3.1 Θάλαμοι ιονισμού.....	67
3.3.2 Δίοδοι, MOSFETS και ανιχνευτές διαμαντιών	68
3.3.3 Ανιχνευτές Θερμοφωτάυγειας (TLDs)	69
3.3.4 Διδιάστατη δοσιμετρία με φιλμ	70

3.3.5 Δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού	71
4. End-to-End QA και μέθοδοι επιβεβαίωσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων	75
4.1 Μέθοδοι επιβεβαίωσης πλάνου ακτινοθεραπείας.....	75
4.2 Ομοιώματα επιβεβαίωσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων	77
4.2.1 Το Delta4 της Scandidos.....	77
4.2.2 Το Octavius PTW	79
4.3 Συγχρονες απαιτήσεις και ο στόχος της παρούσας διατριβής.....	80
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	85
5. Αξιολόγηση εξατομικευμένου ομοιώματος τριδιάστατης εκτύπωσης σε εφαρμογές SRS	86
5.1 Εισαγωγή.....	86
5.2 Υλικά και μέθοδοι	89
5.2.1 Κατασκευή του ομοιώματος.....	89
5.2.2 Αξιολόγηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών	91
5.2.3 Αξιολόγηση δοσιμετρικών χαρακτηριστικών μέσω υπολογιστικής δοσιμετρίας	93
5.2.4 Αξιολόγηση δοσιμετρικών χαρακτηριστικών μέσω πειραματικής δοσιμετρίας	95
5.3 Αποτελέσματα	98
5.3.1 Φυσικά χαρακτηριστικά	98
5.3.2 Υπολογιστική Δοσιμετρία	100
5.3.3 Πειραματική Δοσιμετρία 2D	102
5.3.4 Πειραματική Δοσιμετρία 3D	103
5.4 Συζήτηση	105
5.5 Συμπεράσματα.....	112
6. Δοσιμετρική Αξιολόγηση του Elekta Unity MR-Linac με χρήση της προτεινόμενης μεθόδου	113
6.1 Εισαγωγή.....	113
6.2 Υλικά και μέθοδοι	118
6.2.1 Χαρακτηριστικά του ομοιώματος.....	118
6.2.2 Treatment planning, adaptive planning and dose delivery	119
6.2.3 Δοσιμετρία 2D.....	123
6.2.4 Δοσιμετρία 3D.....	125
6.2.5 Ανάλυση και σύγκριση.....	128
6.3 Αποτελέσματα	129
6.3.1 Δοσιμετρία 2D.....	129
6.3.2 Δοσιμετρία 3D.....	131
6.4 Συζήτηση	137
6.5 Συμπεράσματα.....	143
<i>Βιβλιογραφία</i>	144

Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά

1. Characterization of a novel 3D printed patient specific phantom for quality assurance in cranial stereotactic radiosurgery applications **DN Makris**, EP Pappas, E Zoros, N Papanikolaou, DL Saenz, *Physics in Medicine & Biology* 64 (10), 105009
2. Dosimetric performance of the Elekta Unity MR-linac system: 2D and 3D dosimetry in anthropomorphic inhomogeneous geometry E Pappas, G Kalaitzakis, T Boursianis, E Zoros, KZourari, E P Pappas, **D Makris**, I Seimenis, E Efstathopoulos and T G Maris

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Επιστημονικά Συνέδρια

1. A Study of the Effect of Dose Grid Resolution on Stereotactic Plan Evaluation as a Function of Target Size E Pappas, N Papanikolaou, A Gutierrez, N Kirby, P Mavroidis, E Efstathopoulos, **D Makris**, R Crownover and S Stathakis *Med. Phys.* 42, 3349 (2015);
2. Innovative QA Methodology for true patient-specific Dose Volume Histograms (DVHs) measurements, E. Pappas, T.G. Maris, G. Kalaitzakis, T. Boursianis, **D. Makris**, E. Maravelakis, *ESTRO 2015*.
3. Pseudo-In-Vivo Dose Verification of a New Mono-Isocentric Technique for the Treatment of Multiple Brain Metastases, E P Pappas, N Papanikolaou, G Kalaitzakis, T Boursianis, **D Makris**, V Lahanas, I Genitsarios, S Stathakis, L Watts, T Maris, E Pappas, *AAPM 2016*
4. A quality assurance test for the validation of the spatial and dosimetric accuracy of a new technique for the treatment of multiple brain metastases, G Kalaitzakis, N Papanikolaou, T. Boursianis, E.P. Pappas, V Lahanas, **D. Makris**, S. Stathakis, L Watts, E. Efstathopoulos, T.G. Maris, E. Pappas, *ECMP 2016-EFOMP*
5. A 3D polymer gel dosimeter coupled to a patient specific anthropomorphic phantom for proton therapy M. Hillbrand, G. Landry, G. Dedes, E.P. Pappas, G. Kalaitzakis, C. Kurz, F. Dörringer, K. Kaiser, M. Würll, F. Englbrecht, O. Dietrich, **D. Makris**, E. Pappas, K. Parodi. *ESTRO 2017*
6. Dosimetric evaluation of a 3D printed phantom for patient-specific pre-treatment plan verification **DN Makris**, E Zoros, T Boursianis, E Pappas, TG Maris, EP Efstathopoulos *Radiotherapy and Oncology* 127, S39-S40 *ESTRO 2018*
7. Personalized End-to-End QA in Cranial SRS: Evaluation of the Phantom-to-Patient Dosimetric Equivalency of a 3D Printed Phantom using Film Dosimetry E Pappas, **D Makris**, E Zoros, G Kalaitzakis, T Boursianis, N Papanikolaou, ...*International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 102 (3), e485-e486 *ASTRO 2018*
8. Overall Spatial Uncertainty in Single-Isocenter Multi-Focal SRS for Multiple Brain Metastases: End-to-End QA Results Related to 208 Targets E Pappas, EP Pappas, K Zourari, G Kalaitzakis, E Zoros, **DN Makris**, ...*International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 105 (1), E769-E770 *ASTRO 2019*

Στους γονείς μου

Ευχαριστίες

Το μεγαλύτερο μέρος της γνώσης μου και κατανόησης των προβλημάτων με τα οποία καταπιάνεται η παρούσα διατριβή, το έλαβα μέσα από συζητήσεις και αλληλεπιδράσεις με καθηγητές μου και συναδέλφους. Σε όλη την πορεία των σπουδών μου είχα πάντα την τύχη και την τιμή να είμαι μέλος εξαιρετικών ομάδων που λειτουργούσαν υπό την καθοδήγηση εξαιρετών επιστημόνων. Προς όλους αυτούς νιώθω την ανάγκη να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τον καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Ευσταθόπουλο για την υπομονή και την υποστήριξη του καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής. Ιδιαίτερες ευχαριστίες προς τον αναπληρωτή καθηγητή του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής κ. Παππά χωρίς τα σχόλια και την επιστημονική καθοδήγηση του οποίου δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της εργασίας μου, καθώς και τον καθηγητή κ. Μαρή για τη στενή συνεργασία και υποστήριξη στην ανάλυση πολλών δεδομένων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους εξαιρετους συναδέλφους για τη συνεργασία και την υποστήριξή τους, Δρ. Ελευθέριο Παππά, Δρ. Γιώργο Καλαϊτζάκη, Δρ. Μάνο Ζώρο, Δρ. Κυβέλη Ζουράρη, και τον υπ. Δρ. Θεμιστοκλή Μπουρσιάνη.

Η παρούσα διατριβή χρηματοδοτήθηκε από το πρόγραμμα «Βιομηχανικών Υποτροφιών» του Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος και του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος». Δεν μπορώ παρά να ευχαριστήσω λοιπόν το ίδρυμα «Σταύρος Νιάρχος» και τη διοίκηση του «Δημόκριτου» καθώς και όλους όσους συνέβαλαν στην έναρξη και την επιτυχή ολοκλήρωση αυτού του προγράμματος. Ξεχωριστές ευχαριστίες στον Δρ. Ίωνα Σταματελλάτο Διευθυντή Ερευνών και Προϊστάμενο του Εργαστηρίου Ερευνητικού Πυρηνικού Αντιδραστήρα του «Δημόκριτου», χωρίς τη σημαντική συμβολή του οποίου δε θα ήταν δυνατή η συμμετοχή μου στο εν λόγω πρόγραμμα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω και στην εταιρεία RTsafe, που παρείχε λογισμικό, υλισμικό αλλά και τις πρώτες ύλες, ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση της μεθόδου που περιγράφεται εδώ.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον Καθηγητή Βασίλειο Κουλουλία, τον Καθηγητή Παντελή Καραϊσκό, την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Πόλα Πλατώνη για το χρόνο τους και την αποδοχή της συμμετοχής τους στην εξεταστική επιτροπή.

Τέλος, τις μεγαλύτερες ευχαριστίες θα ήθελα να τις εκφράσω προς τους γονείς μου και την οικογένειά μου, που με στήριξαν και με στηρίζουν ακόμα και σήμερα, στο μακρύ δρόμο των σπουδών μου.

Περίληψη

Οι σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, όπως IMRT (Intensive Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) , SRS/SRT (Stereotactic Radiosurgery/Stereotactic Radiation Therapy), απαιτούν μια αξιόπιστη διαδικασία επαλήθευσης της δόσης πριν από την ακτινοβολήση του ασθενούς. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική επί του παρόντος για την επαλήθευση πλάνων ακτινοθεραπείας περιλαμβάνουν δοσιμετρία 2D ή ημι-3D χρησιμοποιώντας, φιλμ ή σημειακούς ανιχνευτές, κυρίως θαλάμους ιονισμού και διόδους. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι εμφανίζουν ορισμένες αδυναμίες όπως μη ισοδυναμία υλικών και ιστού, χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα, μεγάλο μέσο ενεργό όγκο συμψηφισμού δόσης και εξάρτηση απόκρισης στον ρυθμό δόσης και την κατεύθυνση της δέσμης. Οι σημερινές μέθοδοι QA (Quality Assurance) ελέγχων ποιότητας και επιβεβαίωσης πλάνων για SRS/SRT και VMAT περιλαμβάνουν συχνά μετρήσεις δόσης σε τυπικού γεωμετρικού σχήματος ομοιώματα εξοπλισμένα με ποικιλία ανιχνευτών για τον έλεγχο της ακριβούς εφαρμογής της σχεδιασμένης θεραπείας. Η μετρούμενη δόση στη συνέχεια ανακατασκευάζεται εντός της ανατομίας του ασθενούς, τεχνική που θα χαρακτηριζόταν περισσότερο ως προσαρμοσμένη στο πλάνο (plan-specific) και λιγότερο βασισμένη στον ασθενή (patient specific). Παρόλο που οι συγκεκριμένες τεχνικές QA έχουν αποδειχθεί αρκετά επιτυχημένες, έχουν αναφερθεί περιορισμοί, ως προς την προγνωστική τους ισχύ, για την ανίχνευση σφαλμάτων στην εφαρμογή της θεραπείας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή μιας μεθόδου που θα καλύπτει τις παραπάνω προκλήσεις προς την κατεύθυνση περαιτέρω ελαχιστοποίησης των αβεβαιοτήτων και θα περιέχει επίσης στοιχεία για:

α) την τριδιάστατη κατανομή δόσης στον ασθενή και τις πιθανές διαφορές του με την αντίστοιχη που υπολογίζει το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, και

β) την ακριβή γεωμετρική θέση εναπόθεσης της δόσης λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ανατομικές λεπτομέρειες και εξωτερική μορφολογία του εκάστοτε ασθενούς.

Το Α μέρος (Γενικό μέρος), περιλαμβάνει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση και προσπαθεί να περιγράψει τις σημερινές προκλήσεις στον έλεγχο και την αξιολόγηση των σύγχρονων συστημάτων και μεθόδων ακτινοθεραπείας, τόσο από γεωμετρική, όσο και από δοσιμετρική σκοπιά, καθώς και τα ζητήματα που εγείρουν οι σχετικές αβεβαιότητες ως προς την ασφάλεια των ασθενών.

Το Β μέρος (Ειδικό Μέρος), και πιο συγκεκριμένα το κεφάλαιο 5 επικεντρώνεται στην ανάπτυξη, το χαρακτηρισμό και τη δοσιμετρική αξιολόγηση ενός ομοιώματος ασθενούς, βασισμένου σε πραγματικές εικόνες CT και κατασκευασμένου με χρήση τριδιάστατης εκτύπωσης, για την εκτέλεση ελέγχων επιβεβαίωσης πλάνων, αλλά και ελέγχων QA κυρίως σε ενδοκρανιακές SRS εφαρμογές. Για το σχεδιασμό και την κατασκευή του ομοιώματος χρησιμοποιήθηκαν ανώνυμες εικόνες CT πλάνου θεραπείας, από ασθενή με πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Το υλικό κατασκευής που επιλέχθηκε ήταν κατά το δυνατόν ισοδύναμο του οστού, ενώ το υπόλοιπο ομοίωμα γέμιζε με νερό. Επίσης κατασκευάστηκε κατάλληλη υποδοχή για φιλμ δοσίμετρο, τοποθετημένο στην κεφαλουραία κατεύθυνση. Διερευνήθηκαν οι φυσικές και μορφολογικές ιδιότητες του ομοιώματος και του υλικού του. Η δοσιμετρική ισοδυναμία μεταξύ του πραγματικού ασθενούς και του ομοιώματος μελετήθηκε τόσο υπολογιστικά όσο και πειραματικά. Η υπολογιστική δοσιμετρική σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ υπολογισμών δόσης του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας (TPS - Treatment Planning System) στις αξονικές τους ασθενούς, και στους υπολογισμούς δόσης που πραγματοποιήθηκαν στις αξονικές του ομοιώματος, για πλάνο θεραπείας πολλαπλών μεταστάσεων, ενός ισόκεντρου. Για τη μορφολογική αξιολόγηση του ομοιώματος έγινε σύγκριση μεταξύ των αξονικών του εικόνων και των αντίστοιχων αξονικών του ασθενούς που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του. Μετρήθηκαν ανατομικές αποστάσεις οι οποίες

εμφάνισαν αποκλίσεις έως 0,5 mm, μικρότερες του ενός εικονοστοιχείου (0,74 mm). Υπολογίστηκαν επίσης οι δείκτες Jaccard και Dice Similarity οι οποίοι βρέθηκαν 0,9244 και 0,9607 αντίστοιχα, δείχνοντας υψηλή μορφολογική και ανατομική ομοιότητα. Επίσης, για διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος συγκρίθηκαν οι HUs, ως προς τη φυσική πυκνότητα, όπου οι διαφορές δεν ξεπέρασαν το 3%. Οι υπολογισμοί της δόσης και στις δύο σειρές αξονικών ήταν ίδιες, όπως δείχνουν και οι δείκτες GI (99,6% για κριτήρια επιτυχίας 2% DD και 2 mm DTA). Παράλληλα υπήρξε ταύτιση και των υπολογισμένων DVHs (Dose Volume Histograms). Για την περαιτέρω πειραματική αξιολόγηση το πλάνο θεραπείας εφαρμόστηκε στο ομοίωμα, όπως ακριβώς θα εφαρμόζονταν στον ασθενή και οι μετρήσεις φιλμ συγκρίθηκαν απευθείας με την κατανομή δόσης που προήλθε από τους υπολογισμούς του TPS στις αξονικές του ασθενούς. Οι μετρήσεις του φιλμ δεν κανονικοποιήθηκαν και συγκρίθηκαν άμεσα σε απόλυτες τιμές. Οι αντίστοιχοι χάρτες γάμμα που προέκυψαν χρησιμοποιώντας κριτήρια επιτυχίας 3% / 2mm και 2% / 2mm και επίπεδο ορίου αποκοπής δόσης 1 Gy έδειξαν GI ποσοστά 97% ή υψηλότερα. Τα συνολικά αποτελέσματα αυτής της εργασίας υποδηλώνουν ότι το ομοίωμα μπορεί να θεωρηθεί ως δοσιμετρικά και ανατομικά ισοδύναμο με τον ασθενή τουλάχιστον στην περιοχή του εγκεφάλου.

Στη συνέχεια, στο κεφάλαιο 6 περιγράφεται η εφαρμογή της ίδιας διαδικασίας με σκοπό την end-to-end αξιολόγηση ενός συστήματος Elekta Unity σε ενδοκρανιακή θεραπεία. Η μελέτη εστιάζει στην προσπάθεια ανάπτυξης και εφαρμογής μιας μεθοδολογίας με σκοπό τη συνολική δοσιμετρική αξιολόγηση του συστήματος Unity, περιλαμβάνοντας στη διαδικασία όλες τις προκλήσεις που σχετίζονται με τους ελέγχους ποιότητας αντίστοιχων υβριδικών συστημάτων. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν ομοιώματα ανθρωπόμορφου σχήματος που αποτελούνται από υλικά ισοδύναμα των οστών και του μαλακού ιστού, εμφανίζοντας ρεαλιστική αντίθεση μεταξύ των εικόνων CT και των εικόνων MR. Για το σχεδιασμό και την κατασκευή των ομοιωμάτων

χρησιμοποιήθηκαν ανώνυμες εικόνες CT πλάνου θεραπείας. Τα δύο ομοιώματα κατασκευάστηκαν από υλικό ισοδύναμου του οστού και στη συνέχεια το ένα γέμισε με νερό, ενώ το δεύτερο με δοσιμετρική γέλη πολυμερισμού. Λόγω της συμβατότητας και της ικανοποιητικής αντίθεσης ταυτόχρονα σε MR και CT, τα ομοιώματα θεωρήθηκαν κατάλληλα για την εφαρμογή μιας κλινικά ρεαλιστικής θεραπείας, που θα περιελάμβανε και την εικονική μετατόπιση της τράπεζας θεραπείας, αλλά και την εφαρμογή προσαρμοσμένου πλάνου. Η σύγκριση μεταξύ υπολογισμών και πειραματικών δεδομένων δεν βασίστηκε αποκλειστικά σε υπολογισμούς Gamma Index, αλλά αξιοποιώντας τις πληροφορίες δόσης στις τρεις διαστάσεις, ελέγχθηκε η συμφωνία των μετρήσεων με τους υπολογισμούς του TPS και στη συνέχεια επαληθεύτηκε περαιτέρω συγκρίνοντας τα DVHs, πειραματικά και υπολογιστικά καθώς και τους δείκτες ποιότητας του πλάνου θεραπείας. Μετά την τοποθέτηση του ομοιώματος με το νερό στην τράπεζα θεραπείας και την ολοκλήρωση της MR σάρωσης εφαρμόστηκε τεχνική εικονικής μετατόπισης με νέο ισόκεντρο στις $(x, y, z) = (-0,1 \text{ mm}, -33,8 \text{ mm}, 32,6 \text{ mm})$ στο dicom σύστημα συντεταγμένων. Για το ομοίωμα με γέλη η εικονική μετατόπιση υπολογίστηκε $(x, y, z) = (-0,1 \text{ mm}, -36,5 \text{ mm}, 32,6 \text{ mm})$. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε και στα δύο ομοιώματα διαδοχικά το ίδιο πλάνο θεραπείας για το οποίο επιλέχθηκε μέθοδος ATP (Adapt To Position) χρησιμοποιώντας λειτουργία βελτιστοποίησης. Ο τελικός όγκος-στόχος (PTV) ήταν $27,506 \text{ cm}^3$ σε σχήμα C, έτσι ώστε να περιβάλλει εν μέρει το στέλεχος του εγκεφάλου (όγκος περιγράμματος $11,805 \text{ cm}^3$) το οποίο θεωρήθηκε ως το ευαίσθητο παρακείμενο όργανο (OAR). Η δοσιμετρία φιλμ επέδειξε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ πειραματικών μετρήσεων και υπολογισμών TPS και για τα προσαρμοσμένα αλλά και για τα αρχικά πλάνα. Για την ακρίβεια οι χάρτες GI, με κριτήρια επιτυχίας $3\% / 3 \text{ mm}$ και $3\% / 2 \text{ mm}$ υπολογίστηκαν σε $97,8\%$ και $95,1\%$ αντίστοιχα, ενώ ανεξαρτήτως κριτηρίων ήταν πάντα άνω του 90% . Αντίστοιχη σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ υπολογισμών TPS και πειραματικών δεδομένων δόσης που προέκυψαν από το ομοίωμα της γέλης.

Ενδεικτικά οι χάρτες GI, με κριτήρια επιτυχίας 3% / 3 mm και 3% / 2 mm υπολογίστηκαν σε 99,5% και 97,1% αντίστοιχα, ενώ ανεξαρτήτως κριτηρίων ήταν πάντα άνω του 93%. Οι πληροφορίες τριδιάστατης δοσιμετρίας που προέκυψαν από τη γέλη αξιοποιήθηκαν περαιτέρω ώστε να προκύψουν και πειραματικά DVHs, τα οποία επίσης συγκρίθηκαν με τα υπολογισμένα από το TPS. Αυτά εμφάνισαν εξαιρετική συμφωνία στο PTV, αλλά μικρές αποκλίσεις στο OAR οι οποίες αποδόθηκαν στην αύξηση της αβεβαιότητας στις περιοχές χαμηλών δόσεων οι οποίες εμφανίζονται σε αυτή την περιοχή. Τα συνολικά αποτελέσματα δείχνουν ότι οι υπολογισμοί TPS τόσο για τα προσαρμοσμένα όσο και για τα αρχικά πλάνα, επικυρώθηκαν εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων.

Summary

Modern radiotherapy techniques, such as IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), SRS /SRT (Stereotactic RadioSurgery/Stereotactic Radiation Therapy), require a reliable pre-treatment verification process prior to irradiation of the patient. The methods that are currently used in clinical practice for the verification of radiotherapy plans include 2D or semi-3D dose measurements using film or point detectors, mainly ion chambers and diodes. However, these methods show some significant weaknesses such as non-tissue equivalency, low spatial resolution, volume averaging effects, dependence of dose response rate as well as directional dependence. Current QA (Quality Assurance) methods of plan verification methods for SRS/SRT and VMAT often include dose measurements in standard-shaped phantoms, that are usually equipped with a variety of detectors to check the exact treatment plan. The measured dose is then reconstructed within the patient's anatomy, a technique that would be characterized more as plan-specific rather than patient-specific. Although these QA techniques have proven to be quite successful, limitations have been reported, in terms of their predictive power, for detecting dose delivery errors.

The purpose of this work is to describe a method that will provide information to meet these modern challenges, towards further minimizing uncertainties and will as well contain basic information for:

- (a) the 3D dose distribution to the patient and its possible differences from the dose pattern calculated by the treatment planning system; and
- b) the exact pattern and geometric position where the dose will be delivered taking into account the bony anatomical details and external morphology of each patient. Part A, includes a bibliographic review and tries to describe the current challenges in the QA processes of modern radiotherapy modalities and methods,

both from a geometric and dosimetric point of view, as well as regarding the issues raised by the uncertainties involved in the process about patient safety.

Part B, and more specifically chapter 5, focuses on the development, characterization and dosimetric evaluation of a patient-specific phantom, based on real CT images and constructed using 3D printing technology, intended for pre-treatment plan verification, but also for QA processes in SRS applications. Anonymous CT treatment images from a patient with multiple brain metastases were used to design and construct the phantom. The material selected was a bone equivalent material, while the remaining parts of the phantom were filled with water. A suitable insert for a film dosimeter was also constructed and placed in the coronal direction. The physical and morphological properties of the phantom and its material were investigated. Dosimetric equivalence between the actual patient and the phantom was studied both for calculated and experimental data. The calculated dose comparison was performed between the treatment planning system (TPS) dose calculations on the axial patients CTs, and the dose calculations performed on the phantom CTs. The morphological evaluation of the phantom, performed through a comparison between the CT images of the phantom and the corresponding CTs of the patient that were used for its construction. Anatomical distances were measured that showed deviations of up to 0,5 mm, less than pixel size (0,74 mm). The Jaccard and Dice Similarity indices were also calculated, and found to be 0,9244 and 0,9607, respectively, showing high morphological and anatomical similarity. Also, for different ROIs the HUs were compared, and the differences in the physical density did not exceed 3%. The dose calculations in both CT series were nearly identical, as shown by the GI passing rates (99.6% passing criteria of 2% DD and 2 mm DTA). Moreover, DVHs (Dose Volume Histograms) extracted by the two CT series did not reveal any differences. In order to perform a further experimental evaluation, the treatment plan was applied to the phantom, just as it would be applied to the

patient, and the film measurements were directly compared to the dose distribution derived from the TPS calculations on the patient's CTs. The film measurements were not normalized and were directly compared to absolute dose values. The corresponding Gamma Index Maps obtained (using 3% / 2mm and 2% / 2mm passing criteria and 1 Gy dose cut-off threshold) and showed GI passing rates of 97% or higher. The overall results of this work suggest that the phantom can be considered as dosimetrically and anatomically equivalent to the patient at least in the brain area.

Chapter 6 describes the application of the same procedure for an end-to-end evaluation of an Elekta Unity system. The study focuses on the effort to develop and implement a methodology for the overall dose delivery evaluation of the Unity system, including in the process all the challenges related to the quality controls of similar hybrid systems. Specifically, anthropomorphic phantoms that consist of materials equivalent to bone and soft tissue are used, showing clinically realistic and sufficient contrast in both CT and MR imaging modalities. Anonymous patient-CT treatment images were used to design and construct the phantoms. The two phantoms consisted of bone equivalent material. Then one was filled with water, while the second with a dose polymer gel, as tissue equivalent materials. Due to the compatibility and satisfactory contrast in MR and CT at the same time, the phantoms considered suitable for the implementation of a clinically realistic treatment, which included virtual couch shifts, as well as an adaptive treatment planning at the set-up position simulating an actual clinical case. The comparison between calculations and experimental data was not based solely on Gamma Index rates, but by utilizing the dose information in the three dimensions, the agreement between experimental data and TPS calculations was checked and then further verified by comparing DVHs, experimental and calculated as well as the plan quality indices. After placing the water-phantom on the treatment table and completing the MR scan, a virtual couch shift was applied

with a new isocenter at $(x, y, z) = (-0.1 \text{ mm}, -33.8 \text{ mm}, 32.6 \text{ mm})$ in the dicom coordinate system. For the gel-phantom the virtual shift was calculated $(x, y, z) = (-0.1 \text{ mm}, -36.5 \text{ mm}, 32.6 \text{ mm})$. The treatment plan was then applied using the ATP (Adapt To Position) strategy selected using the segment weight optimization mode. The Planning Target Volume (PTV) was 27,506 cm³ in C shape, partly surrounding the brainstem (contour volume 11,805 cm³) which was regarded as the organ-at-risk (OAR). Film dosimetry showed excellent agreement between experimental data and TPS calculations for both original and adaptive plans. The GI maps, with passing criteria of 3% / 3 mm and 3% / 2 mm were calculated at 97.8% and 95.1% respectively, and always above 90% regardless of the passing criteria set each time. A corresponding comparison between TPS calculations and experimental dose data obtained from the gel-phantom was performed. Indicatively, GI maps, with passing criteria of 3% / 3 mm and 3% / 2 mm were calculated at 99.5% and 97.1% respectively, and always above 93%. The 3D dosimetry information obtained from the polymer gel was further utilized to produce experimental DVHs, which were also compared with those calculated by the TPS, and showed excellent agreement for PTV, but small deviations for OAR which were attributed to increased uncertainty, in this low-dose area. Overall results suggest that TPS calculations, for both the adapted and original plans, were validated within the experimental uncertainties involved.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

1.1 Ιστορική αναδρομή

Το 1951, για πρώτη φορά, ο Lars Leksell επινόησε τον όρο στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery-SRS). Ο στόχος του ήταν η ανάπτυξη μιας μη επεμβατικής διαδικασίας για την επιδιόρθωση βλαβών που ήταν δύσκολο να προσεγγιστούν με χειρουργική επέμβαση. Οι πρώτες απόπειρες έγιναν με τη χρήση μια απλής ορθοστατικής λυχνίας ακτίνων-X τοποθετημένη σε μια πρώιμη κατασκευή, η οποία σήμερα είναι πλέον γνωστή ως στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell. Οι πρώτες θεραπείες εφαρμόστηκαν σε ασθενείς με νευραλγία τριδύμου. Μετά από πολλές πειραματικές δοκιμές ο Leksell σχεδίασε και ανέπτυξε το GammaKnife (GK), μια συσκευή που περιείχε 179 πηγές Co^{60} σε ημισφαιρική συστοιχία (εικόνα 1). Η πρώτη μονάδα GammaKnife τέθηκε σε εφαρμογή το 1968 [1].



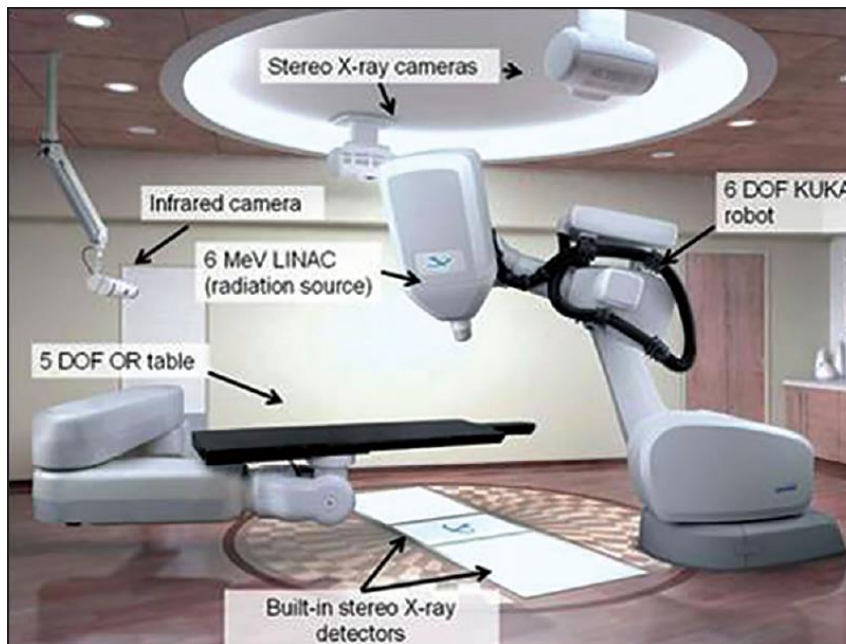
Εικόνα 1.1: Ο καθηγητής Leksell και η πρώτη Gamma Knife συσκευή το 1968
(https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-540-69960-6_66).

Έως το 1980 η εξέλιξη της μεθόδου ήταν ραγδαία και μεγάλη επιστημονική προσπάθεια παγκοσμίως εστίασε στην προσαρμογή γραμμικών επιταχυντών

(linacs και linac-based SRS), ώστε να μπορούν να παρέχουν και SRS θεραπείες. Την ίδια χρονική περίοδο, οι Winston και Lutz περιέγραψαν τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου στερεοτακτικού πλαισίου για ακτινοχειρουργική με χρήση γραμμικού επιταχυντή [2]. Στη συνέχεια οι Loeffler και Alexander παρουσίασαν μέθοδο, βάσει της οποίας ένα γραμμικός επιταχυντής με αποκλειστική χρήση θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή του GK [3].

Με την αύξηση της κλινικής εμπειρίας και της επιστημονικής έρευνας εμφανίστηκαν πολλές επιστημονικές δημοσιεύσεις εστιάζοντας στα πλεονεκτήματα της linac-based SRS, έναντι της κλασικής έως τότε GK μεθόδου. Μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες και μελέτες ιατρικής φυσικής έχουν αποδείξει πως θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί το ίδιο αποτελεσματικά και με τις δύο μεθόδους [4].

Τα συστήματα που βασίζονται σε γραμμικούς επιταχυντές άνοιξαν επίσης τη δυνατότητα για SRS χωρίς επεμβατικό πλαίσιο. Το 1992 παρουσιάστηκε το μετατοπίσιμο πλαίσιο Gill-Thomas-Cosman (GTC). Αυτή η συσκευή βασίστηκε σε ένα μπλοκ δαγκώματος, προσαρμοσμένο για κάθε ασθενή με στερεοτακτική ακρίβεια πάνω από 2 mm. Αν και δεν ήταν ιδιαίτερα ακριβής ως διαδικασία, επέτρεψε την ανάπτυξη μιας νέας μεθόδου που αργότερα ονομάστηκε «κλασματική στερεοτακτική ακτινοβολήση» και αποτέλεσε τον προπομπό για την επέκταση της SRS θεραπείας και σε άλλα μέλη του σώματος (Stereotactic Body Radiosurgery Treatment - SBRT). Έτσι το 1985 ο νευροχειρουργός John Adler, μετά από πολύμηνη επαφή με τον ίδιο τον Leksell, το GK και τις δυνατότητές του, εστίασε στην προσπάθεια επέκτασης της θεραπείας και σε άλλα μέρη του σώματος. Αυτό φυσικά απαιτούσε η ακτινοβολήση να πραγματοποιείται χωρίς στερεοτακτικό πλαίσιο και φυσικά μεγάλη ακρίβεια, γεγονός που οδήγησε το 1994 στην ανάπτυξη του ρομποτικού συστήματος CyberKnife (εικόνα 2).



Εικόνα 1.2: Μονάδα θεραπείας CyberKnife

(https://www.srmjrds.in/viewimage.asp?img=SRMJResDentSci_2015_6_2_106_155469_u3.jpg).

Το CyberKnife παρέχει SRS μέσω γραμμικού επιταχυντή φωτονίων ενέργειας 6 MV και ρομποτικής τεχνολογίας που μπορεί να παρέχει -θεωρητικά- άπειρο αριθμό δεσμών προς το στόχο. Η θεραπείες με το σύστημα αυτό σχεδιάζονται με την μέθοδο αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας (inverse planning method).

Έκτοτε μια σειρά από σύγχρονες μεθόδους έχουν αναπτυχθεί με τη βοήθεια σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων αλλά και μεθόδων απεικονιστικής καθοδήγησης, όπως η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία VMAT-SRS (Volumetric Modulated Arc Therapy-VMAT) και η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy-SBRT).

1.2 Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS) είναι μια σύγχρονη μέθοδος ακτινοθεραπείας ενός κλάσματος για τη θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών, χρησιμοποιώντας στερεοτακτική συσκευή ακινητοποίησης και πολλαπλές μικρές

δέσμες που εφαρμόζονται μέσω μη ισοκεντρικών τόξων. Η βασική αρχή της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής είναι η εναπόθεση πολύ υψηλής δόσης σε πολύ μικρό όγκο. Η λέξη «ακτινοχειρουργική» αποδίδεται στον Leksell, τον νευροχειρουργό εφευρέτη του GammaKnife. Αρχικά, το SRS χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τη θεραπεία αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών (ArterioVenous Malformations-AVM) και άλλων καλοήθων εγκεφαλικών βλαβών. Πιο πρόσφατα, η SRS τεχνική εφαρμόζεται όλο και περισσότερο για τη θεραπεία κακοήθων εγκεφαλικών βλαβών, συμπεριλαμβανομένων πρωτοπαθών όγκων και μεταστάσεων. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SRT) αναφέρεται στην ίδια διαδικασία με το SRS, αλλά περιλαμβάνει κλάσματα πολλαπλών δόσεων. Τα SRS και SRT βασίζονται σε τριδιάστατο εντοπισμό της βλάβης, και εναπόθεσης δόσης χρησιμοποιώντας συσκευές ακινητοποίησης. Το στερεοτακτικό πλαίσιο ακινητοποίησης χρησιμοποιείται κατά την απεικόνιση και τη θεραπεία για τον εντοπισμό του όγκου-στόχου και την ακινητοποίηση της κεφαλής του ασθενούς. Αυτό πρέπει να γίνει με υψηλό βαθμό ακρίβειας, απαιτώντας σχολαστικές διαδικασίες διασφάλισης και ελέγχου ποιότητας (QA). Η δόση διαμορφώνεται με τη χρήση διαμορφούμενων δεσμών, και πολλαπλών ισοκέντρων. Εναλλακτικά, είναι δυνατό να διαμορφωθεί δυναμικά το πεδίο κατά την περιστροφή με τη χρήση πολύφυλλου κατευθυντήρα (MLCs). Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική παρέχεται συνήθως είτε μέσω του συστήματος Leksell GammaKnife (LGK, Elekta) είτε με συμβατικό γραμμικό επιταχυντή [5].

Η SRS τεχνική παρέχει με υψηλή ακρίβεια ακτινοβολία υψηλής δόσης σε ένα μικρό στόχο (συνήθως μικρότερο από 3-4 cm σε διάμετρο), σε μία μόνο συνεδρία με πεδία υψηλής βαθμίδας. Ως τεχνική παρέχει καλό έλεγχο όγκου για μικρές εγκεφαλικές μεταστάσεις από διάφορους πρωτογενείς καρκίνους, με υψηλή ακρίβεια χορήγησης που συνεπάγεται τη μέγιστη δυνατή ακτινοπροστασία των γύρω παρακείμενων υγιών ιστών. Αυτός ο εξαιρετικός έλεγχος του όγκου αποτρέπει την εμφάνιση παρενεργειών λόγω τοξικότητας ή νέκρωσης των

παρακείμενων υγιών ιστών, επιφυλάσσοντας για τον ασθενή καλύτερη ποιότητα ζωής. Επίσης η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS) για μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου προσφέρει πολλά οφέλη σε σύγκριση με τις ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις και μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια μερικών ημερών νοσηλείας, ή ακόμα και σε κλινική εξωτερικών ασθενών.

1.3 Σύγχρονα συστήματα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής

Δύο τύποι συσκευών χρησιμοποιούνται συνήθως για SRS εγκεφάλου: η μονάδα πολλαπλών πηγών κοβαλτίου-60 (Co60) γνωστή ως Gamma Knife (GK, Elekta AB, Stockholm, Sweden) και ο ειδικά τροποποιημένος ή αποκλειστικός γραμμικός επιταχυντής (LINIAC). Οι ακτινοβολητές φορτισμένων σωματιδίων είναι περιορισμένοι σε αριθμό λόγω του υψηλού αρχικού κόστους κατασκευής αλλά και του λειτουργικού κόστους τους. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα SRS για ενδοκρανιακές βλάβες είναι το Leksell GammaKnife. Το GammaKnife αποτελείται από 192 πηγές (Perfexion, Elekta AB, Stockholm, Sweden) ή 201 (μοντέλα U, B, C και 4-C) κοβαλτίου-60 που εκπέμπουν ακτινοβολία-γ. Η δεύτερη μέθοδος για την εφαρμογή SRS τεχνικής είναι ένας τροποποιημένος γραμμικός επιταχυντής, γνωστή και ως Linac-based. Τα συστήματα αυτά χωρίζονται σε δύο βασικούς τύπους: αυτά με tracking systems [Novalis Tx (Brain LAB, Kapellenstr, Γερμανία) και το Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA, USA)] και αυτά χωρίς, όπως το Trilogy (Varian, Palo Alto, CA, USA) και Synergy (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία), τα οποία λειτουργούν με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (Cone Beam CT) για ακριβή έλεγχο θέσης, γνωστή ως απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία.

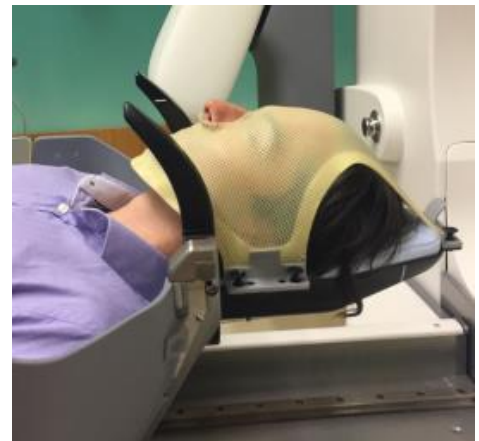
1.3.1 GammaKnife PerfeXion και Icon

Η περαιτέρω ανάπτυξη των λογισμικών σχεδιασμού θεραπείας επέτρεψε τον τριδιάστατο (3D) ακτινοχειρουργικό σχεδιασμό, με ταυτόχρονο υπολογισμό δόσης και δυνατότητα 3D ανακατασκευής ανατομικής απεικόνισης, επιτρέποντας τη σύμμορφη κατανομή της δόσης στα όρια του όγκου-στόχου. Επίσης η προσθήκη ρομποτικής τεχνολογίας βελτίωσε την άνεση των ασθενών και την ακρίβεια στην τοποθέτηση τους. Το 2002, μια ομάδα διεθνών εμπειρογνομόνων κλήθηκε να ορίσει τις απαιτούμενες προδιαγραφές για ένα νέο GammaKnife σύστημα. Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πολλαπλές συγκλίνουσες δέσμες και το στερεοτακτικό πλαίσιο παρείχαν τα πλέον αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, μια λύση που δε θα περιελάμβανε το ακτινοθεραπευτικό πλαίσιο και θα ήταν και πιο άνετη για τον ασθενή ήταν επίσης επιθυμητή. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων κατέληξε σε 7 κρίσιμα χαρακτηριστικά που θα έπρεπε να πληρεί το νέο μηχάνημα: την καλύτερη δοσιμετρική απόδοση, καλύτερη ακτινοπροστασία για ασθενείς και προσωπικό, προσέγγιση όλων των τμημάτων του κρανίου, πλήρης αυτοματισμός, μεγαλύτερη άνεση για τον ασθενή, διατηρώντας παράλληλα την ακρίβεια των GammaKnife B και C, πρωθύστερων μοντέλων. Έτσι, και βασισμένοι σε αυτές τις προδιαγραφές, η Elekta Instrument AB δημιούργησε το GammaKnife PerfeXion [6], το οποίο αξιολογήθηκε στο Πανεπιστήμιο Timone της Μασσαλίας .



Εικόνα 1.3: Το πρώτο Elekta PerfeXion, εγκατεστημένο στο Timone University Hospital .

Το πιο πρόσφατο GammaKnife™ μοντέλο όμως είναι το Icon. Το Icon διαθέτει την ίδια μονάδα ακτινοβολήσης, αλλά έχει ως βασική προσθήκη ένα ενσωματωμένο σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης κωνικής δέσμης (Cone Beam Computed Tomography-CBCT), καθώς και σύστημα παρακολούθησης των κινήσεων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας μέσω υπέρυθρης ακτινοβολίας (IFMM-Infrared Intrafraction Motion Management). Βασική διαφορά του Icon έναντι των προηγούμενων μοντέλων, είναι πως εξαιτίας αυτών των δύο προσθηκών, επιτρέπεται η ακτινοβολήση του ασθενούς χωρίς τη χρήση στερεοτακτικού πλαισίου, αλλά με ακινητοποίηση μόνο μέσω χρήσης θερμοπλαστικής μάσκας [7].



Εικόνα 1.4: Αριστερά το Elekta GammaKnife Icon και δεξιά ασθενής ακινητοποιημένος με χρήση θερμοπλαστικής μάσκας [7] (www.elekta.com).

1.3.2 CyberKnife

Το CyberKnife (CK) εγκρίθηκε από τον US FDA για ενδοκρανιακές θεραπείες το 1999, ενώ έλαβε άδεια για ακτινοχειρουργική θεραπεία σώματος το 2001. Από τότε έως σήμερα το CyberKnife έχει υποστεί σημαντικές αλλαγές και βελτιώσεις [8]. Το αρχικό μοντέλο του CK, το G2 διέθετε ρομποτικό βραχίονα με γραμμικό

επιταχυντή που μπορούσε να παρέχει 400 MU/min. Το 2001 ακολούθησε το μοντέλο G3 με τους βελτιωμένους αλγόριθμους «6D skull tracking» (το 6D αναφέρεται στους 6 βαθμούς ελευθερίας του συστήματος) οι οποίοι αύξησαν σημαντικά την ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης [8]. Το επόμενο μοντέλο, το G4 ήταν εξοπλισμένο με αναβαθμισμένο γραμμικό επιταχυντή με αυξημένη παροχή 600 MU/min. Στα ακόλουθα χρόνια εμφανίστηκαν καινούρια μοντέλα με σημαντικές αναβαθμίσεις, όπως βελτιωμένο γραμμικό επιταχυντή με παροχή 800 MU/min με επιπλέον δακτύλιο θωράκισης για τη μείωση της διαρροής της ακτινοβολίας, νέους αλγόριθμους παρακολούθησης και τράπεζα θεραπείας ρομποτικά καθοδηγούμενης από ένα ρομποτικό σύστημα 6 βαθμών ελευθερίας που αναφέρεται ως Robocouch®. Όλες οι παραπάνω αναβαθμίσεις, μαζί με ένα νέο γραμμικό παροχής 1000 MU/min και της δεύτερη γενιάς κατευθυντήρα IRIS™ περιελήφθησαν στο μοντέλο VSI που κυκλοφόρησε το 2010 [8]. 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.

Μετά από 2 χρόνια και συγκεκριμένα το 2012 παρουσιάστηκε το μοντέλο M6 με σημαντικές αναβαθμίσεις, ανάμεσά τους την εισαγωγή ενός τρίτου συστήματος διαμόρφωσης πεδίων με micro-MLCs. Το τελευταίο μοντέλο CK που παρουσιάστηκε πολύ πρόσφατα (2020), έχει την ονομασία S7 και κυρίως περιλαμβάνει σημαντικές βελτιώσεις στα συστήματα παρακολούθησης του ασθενούς.



Εικόνα 1.5: Το πιο πρόσφατο εμπορικά διαθέσιμο CyberKnife™, το M6 με ρομποτικό βραχίονα 6 βαθμών ελευθερίας και τράπεζα θεραπείας RoboCouch™ επίσης 6 βαθμών ελευθερίας (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-50668-1_3).

1.4 Linac-Based SRS και σχετικές αβεβαιότητες

Από την πρώτη εμφάνιση συσκευών SRS στις αρχές της δεκαετίας του 1950, οι νευροχειρουργοί και οι ακτινοθεραπευτές ογκολόγοι διερεύνησαν μια σειρά τεχνικών και πιθανών εφαρμογών σε ασθενείς. Παρόλο που το GammaKnife (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία) καθιερώθηκε από την πρώτη στιγμή, και εξακολουθεί να είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο ακτινοχειρουργικής, δεν ήταν το πρώτο που χρησιμοποιήθηκε για θεραπείες εγκεφαλικών όγκων. Οι πρώτες απόπειρες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση γραμμικού επιταχυντή, σε πολύ διαφορετική μορφή από τη σημερινή του. Ο Lars Leksell διερεύνησε για πρώτη φορά την εφαρμογή ακτινοχειρουργικής με έναν

παλιό γραμμικό επιταχυντή το 1951 [9] και δημοσίευσε την πρώτη του μελέτη το 1955 [10].

Οι γραμμικοί επιταχυντές χρησιμοποιήθηκαν για κάποιο χρονικό διάστημα για τη θεραπεία ενδοκρανιακών νεοπλασιών, αλλά η ανάγκη για ολοκλήρωση της θεραπείας σε ένα μόνο ή σε κατά πολύ μειωμένο αριθμό κλασμάτων, γρήγορα ώθησε την εξερεύνηση της χρήσης SRS. Ο Betti et al. [11] ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη χρήση του στερεοτακτικού πλαισίου σε συνδυασμό με γραμμικό επιταχυντή για εφαρμογή ακτινοχειρουργικής, ενώ η ίδια τεχνική εφαρμόστηκε αργότερα και από τους Colombo et al στην Ιταλία. Στη συνέχεια στις ΗΠΑ οι Winston και Lutz ήταν οι πρώτοι που εφάρμοσαν αυτή την τεχνική, ενώ παράλληλα από τους Loeffler et.al δημιουργήθηκε και ο πρώτος γραμμικός επιταχυντής αποκλειστικά για εφαρμογές SRS [3], [11]–[13]. Αυτό ουσιαστικά αποτέλεσε και το πρώιμο Linac-based SRS, όπου στην αρχική του προσέγγιση περιελάμβανε περιστροφή της θέσης του ασθενούς γύρω από τον gantry για θεραπείες μονού τόξου. Το GK όμως επιτρέπει τη χορήγηση δόσης μέσω δεσμών από διαφορετικούς αριθμούς γωνιών, για να πραγματοποιηθεί αυτό μέσω γραμμικού απαιτούσαι την ταυτόχρονη περιστροφή του gantry και του ασθενούς. Αυτό επιτεύχθηκε από τον Podgorsak στο Πανεπιστήμιο McGill, όπου πέτυχε να πραγματοποιούνται και οι δύο κινήσεις συγχρονισμένα και ταυτόχρονα, εισάγοντας ουσιαστικά μια νέα τεχνική, την οποία ονόμασε δυναμική ακτινοχειρουργική [14]. Σύντομα με αυτή την ανάπτυξη εφαρμόστηκαν τεχνικές step-and-shoot IMRT και κλασματικής θεραπείας. Το 1995, ο Cedric Yu του Πανεπιστημίου του Μέριλαντ πρότεινε ταυτόχρονα τη σύνδεση δυναμικής κίνησης φύλλων MLC με κίνηση του gantry, προκειμένου να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα και την τεχνική αυτή ονόμασε τοξοειδή θεραπεία (IMAT) [15]. Δέκα χρόνια αργότερα, ο Karl Otto, ανέπτυξε την τεχνική ογκομετρικής διαμορφούμενης θεραπείας τόξου (VMAT) η οποία μπορούσε να ολοκληρώσει τη θεραπεία σε χρόνο ενός λεπτού [16]. Στη συνέχεια πολλοί ακόμα εφάρμοσαν

και εξέλιξαν αυτή την τεχνική. Από θεραπείες μονής δόσης και μονού ισόκεντρου, οι θεραπείες εξελίχθηκαν σε πολλαπλών τόξων και πολλαπλών ισόκεντρων με σκοπό την υψηλή συμμόρφωση της δόσης, ακόμα και σε μη σφαιρικούς στόχους. Σημαντικό ρόλο σε αυτό έπαιξε η ανάπτυξη των δυναμικών MLCs, αλλά και η αύξηση της υπολογιστικής δύναμης των TPS, που επέτρεψε τον γρήγορο υπολογισμό της δόσης, ακόμα και για τα πλέον πολύπλοκα πλάνα.

Τρεις βασικοί παράγοντες οδήγησαν στη σημαντική βελτίωση της τοξοειδούς θεραπείας: η δυνατότητα διαμόρφωσης των MLC, η ένταση και ο ρυθμός της δόσης και η ταχύτητα περιστροφής του βραχίονα. Αν και αρχικά χρησιμοποιήθηκε ευρέως για συμβατικές κλασματικές θεραπείες καρκίνου του προστάτη και κεφαλής/τραχήλου, η τεχνική εξερευνήθηκε γρήγορα και για περιπτώσεις SRS εγκεφάλου. Τα βασικότερα οφέλη της VMAT είναι κυρίως στην αποτελεσματικότητα και τη γρήγορη ολοκλήρωση της θεραπείας. Η δυνατότητα χορήγησης δόσης FFF (Flattening-Filter-Free) από επιταχυντές με δέσμες 10 MV και 6 MV με αντίστοιχα 2400 και 1400 Gy / min, αντίστοιχα μείωσε το χρόνο εφαρμογής θεραπείας ακτινοχειρουργικής σε έναν μόνο στόχο σε λιγότερο από 10 λεπτά, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου ρύθμισης. Σταδιακά λοιπόν αντικαθιστώντας εφαρμογές WBRT (Whole Brain Radio Therapy) εφαρμόστηκε και στις θεραπείες πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων. Το βασικό της πλεονέκτημα ήταν η ικανότητα υψηλά διαμορφούμενης δόσης στον όγκο-στόχο και η παράλληλη προστασία των γύρω παρακείμενων υγιών ιστών.

Σήμερα υψηλή απόδοση και η ποιότητα της linac-based SRS, σε συνδυασμό με την ευελιξία που παρέχει ο γραμμικός, την καθιστούν ως μία σημαντική λύση όχι μόνο για εγκεφαλικούς όγκους αλλά και άλλες ανατομικές περιοχές. Αξίζει να σημειωθεί πως από το 2003 έως το 2011, το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν SRS με γραμμικό αυξήθηκε από 0% σε 22% και από 11% σε 38% σε

ακαδημαϊκά κέντρα και δημόσια νοσοκομεία αντίστοιχα. Το 2020 υπολογίζεται πως στις ΗΠΑ η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν θεραπεία SRS, μέσω γραμμικού [17]. Αυτή η ταχύτατη ανάπτυξη όχι μόνο στις ΗΠΑ, αλλά και παγκοσμίως, αύξησε την ανάγκη αποδοτικότερων ελέγχων και αυστηρότερων πρωτόκολλων. Υπάρχουν 428 συστήματα SRS στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκ των οποίων βασισμένα σε λειτουργία γραμμικού είναι τα 39%, ακολουθούμενα από Cyber Knife με 35% και Gamma Knife 26% [18]. Η σωστή εφαρμογή πρωτόκολλων ελέγχου ποιότητας παραμένει όμως ακόμα προτεραιότητα και πρόκληση .

Οι βασικές προκλήσεις στις διαδικασίες αποδοχής/παραλαβής και στη συνέχεια ελέγχων ποιότητας, σχετίζονται κυρίως με ζητήματα που αφορούν στη δοσιμετρία μικρών πεδίων που δεν συναντώνται σε πεδία κλασματικής ακτινοθεραπείας. Αυτές οι αβεβαιότητες μπορούν χονδρικά να χωριστούν σε 3 βασικές κατηγορίες:

- A. Αβεβαιότητες στις μετρήσεις των Output Factors (measurement uncertainty) που σχετίζονται με τις ιδιότητες του δοσίμετρου, τους διορθωτικούς παράγοντες, την τοποθέτηση του ανιχνευτή καθώς και τις αβεβαιότητες στην κίνηση των MLCs.
- B. Αβεβαιότητες στο σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και στον υπολογισμό της δόσης (planning/dose calculation uncertainty) που μπορεί να σχετίζονται με το contouring, την ανάλυση της εικόνας, το μέγεθος του εικονοστοιχείου και στη συνέχεια το μέγεθος του ογκοστοιχείου.
- C. Τέλος, αβεβαιότητες που σχετίζονται φυσικά με την παροχή της δόσης (dose delivery uncertainty) που σχετίζονται με την κίνηση της τράπεζας θεραπείας, του βραχίονα και τη θέση κατευθυντήρων.

Όλες οι παραπάνω κατηγορίες σχετίζονται άμεσα είτε με την ακρίβεια στη γεωμετρία, είτε την ακρίβεια στη μέτρηση της δόσης. Έως σήμερα αρκετές μετρήσεις και μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με χρήση του ομοιώματος IROC,

ενδεικτικά αναφέρουμε δύο. Η πρώτη με όνομα «*Analysis of results from an anthropomorphic stereotactic radiosurgery phantom*» [19] περιγράφει 643 ακτινοβολήσεις, 509 με χρήση γραμμικού και σε 321 κέντρα ακτινοθεραπείας, εκ των οποίων μόλις τα 54% βρέθηκαν εντός των επιθυμητών ορίων. Στη δεύτερη με τίτλο «*IROC Houston and MDAPL SRS anthropomorphic phantom results from 2013-2016*» [20] παρουσιάζονται αποτελέσματα από διάφορες κλινικές, όπου σε 211 συνολικά ακτινοβολήσεις και με Gamma Index όρια αποδοχής 5%/3mm τα ποσοστά επιτυχίας για γραμμικούς ήταν μόλις 79% σε σύγκριση με το αντίστοιχο 96% των αντίστοιχων Gamma Knife.

Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί και ο αριθμός των ατυχημάτων που έχουν καταγραφεί έως σήμερα. Ενδεικτικά μεταξύ 2004-2005, 77 ασθενείς στη Φλόριδα έλαβαν λάθος δόση εξαιτίας σφάλματος στη βαθμονόμηση του γραμμικού, το 2006-2007, 145 ασθενείς στη Γαλλία έλαβαν επίσης λάθος δόση εξαιτίας απόκλισης των output factors κατά 15, μεταξύ 2004-2009, 76 ασθενείς στο Μιζούρι έλαβαν κατά 50% υψηλότερη δόση από αυτή που είχε αρχικώς σχεδιαστεί [21]. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές πως υπάρχει ιδιαίτερη ανάγκη αναλυτικών πρωτοκόλλων ελέγχου, παραλαβής/αποδοχής, καθώς και προακτινοθεραπευτικών μεθόδων. Μια διαδικασία λεπτομερούς αποδοχής/παραλαβής θα έπρεπε απαραίτητως να περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1. Μετρήσεις γεωμετρικής ακρίβειας (για π.χ. τεστ τύπου Winston-Lutz).
2. Μετρήσεις των μικρών πεδίων (προφίλ δόσης, output factors).
3. Αξιολόγηση της διαδικασίας χορήγησης δόσης μέσω στάνταρ τεστ και διαδικασιών.
4. Καθορισμός πρωτοκόλλων θεραπείας και ελέγχων ποιότητας (margins, imaging protocols κ.α.).
5. Έλεγχος των συστημάτων ακινητοποίησης.

6. Έλεγχο των αλγόριθμων χωρικής συνταύτισης και των συστημάτων απεικονιστικής καθοδήγησης.
7. Αξιολόγηση της ακρίβειας των αλγόριθμων υπολογισμού της δόσης.
8. Καθορισμός μεθόδων επιβεβαίωσης των ακτινοθεραπευτικών πλάνων που θα μπορεί να αξιολογεί στο σύνολό της τη διαδικασία που ακολουθήθηκε.
9. Συστήματα παρακολούθησης κατά τη διαδικασία της θεραπείας και χορήγησης της δόσης (π.χ. intra-fraction monitoring).

1.5 Elekta Unity MR-Linac & QA προκλήσεις

Οι εικόνες μαγνητικού συντονισμού (MR) εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλή αντίθεση στους μαλακούς ιστούς, συγκριτικά με τις εικόνες CT. Με σκοπό την εκμετάλευση της συγκεκριμένης ιδιότητας και εφαρμογής της ως πλεονεκτήματος στην ακτινοθεραπεία, αναπτύχθηκαν τα υβριδικά συστήματα MR-linac ή MR-⁶⁰Co, τα οποία εισήχθησαν πρόσφατα στην κλινική πρακτική επιτρέποντας ακτινοθεραπεία με καθοδήγηση MR [9][10]. Το κύριο πλεονέκτημα τέτοιων υβριδικών συστημάτων είναι η δυνατότητα προσαρμογής και βελτιστοποίησης του πλάνου θεραπείας, σε περίπτωση πιθανών αλλαγών στο μέγεθος και το σχήμα του όγκου, ή του φυσιολογικού ιστού [24][25]. Η δυνατότητα άμεσης οπτικοποίησης δομών υψηλού ενδιαφέροντος με υψηλή αντίθεση μαλακού ιστού, επιτρέπει επίσης τη δυνατότητα επανατοποθέτησης του ασθενούς με ακρίβεια ή, ισοδύναμα, την προσαρμογή του σχεδίου στη θέση του ασθενούς, μέσω «εικονικής μετατόπισης» της τράπεζας θεραπείας [25][26].

Το Elekta Unity MR-linac (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία), που αναφέρεται ως Unity (εικ. 1.6), περιλαμβάνει έναν μαγνητικό τομογράφο Achieva 1.5T MR (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) και ένα γραμμικό επιταχυντή χωρίς φίλτρο 7 MV, με διαμόρφωση Agility MLC (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία). Οι κατευθύνσεις της δέσμης είναι πάντα κάθετες στο στατικό μαγνητικό πεδίο,

το οποίο είναι παράλληλο στην τράπεζα θεραπείας [23]. Το κύριο μειονέκτημα των υβριδικών συστημάτων MR-linac είναι η αδυναμία μετακίνησης ή περιστροφής της τράπεζας θεραπείας εντός του μαγνήτη. Επομένως, τα σφάλματα ρύθμισης του ασθενούς επιδιορθώνονται μέσω εικονικών μετατοπίσεων της τράπεζας, δηλαδή το σχέδιο επαναπροσαρμόζεται στη θέση του ασθενούς που αναγνωρίζεται από το μαγνητικό τομογράφο. Οι εικονικές μετατοπίσεις υπολογίζονται μετά από τη χωρική συνταύτιση των MR εικόνων και των εικόνων CT του πλάνου θεραπείας [26][27]. Το Unity συνοδεύεται από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Monaco v.5.40.00 Elekta. Σε συνέχεια των εικονικών μετατοπίσεων της τράπεζας θεραπείας, μπορεί να εφαρμοστούν προσαρμογές και στο πλάνο θεραπείας, με δύο βασικούς τρόπους: α) «προσαρμογής στη θέση» (Adapt To Position-ATP) και β) «προσαρμογής στο σχήμα» (Adapt To Shape-ATS) [27]. Σε κάθε περίπτωση το αρχικό πλάνο θεραπείας σπανίως χορηγείται αυτούσιο, αφού συνήθως ένα προσαρμοσμένο πλάνο εφαρμόζεται τελικώς στον ασθενή [26].



Εικόνα 1.6: Elekta Unity MR-Linac (www.elekta.com).

Οι βασικές προκλήσεις στον έλεγχο ποιότητας τέτοιων υβριδικών συστημάτων και ειδικότερα του Unity θα αναπτυχθούν αναλυτικότερα στο κεφάλαιο 6. Συνοπτικά όμως μπορούμε να πούμε πως η πρώτη βασική πρόκληση αφορά φυσικά στο γεγονός της ύπαρξης μαγνητικού πεδίου, που σημαίνει πως ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται θα πρέπει να είναι συμβατός με το μαγνήτη. Επίσης το ομοίωμα που θα χρησιμοποιηθεί για τους ελέγχους θα πρέπει να παρέχει ικανοποιητική αντίθεση και σε CT και σε MR εικόνες. Αυτό αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό σημείο δεδομένου ότι οι διορθώσεις στην τοποθέτηση του ασθενούς δεν πραγματοποιούνται μέσω μετακίνησης της τράπεζας θεραπείας, καθώς αυτό είναι αδύνατο λόγω έλλειψης χώρου, αλλά μέσω εικονικών μετατοπίσεων, αντίστροφη προσαρμογή δηλαδή του πλάνου στη θέση του ασθενούς. Οι εικονικές μετατοπίσεις της τράπεζας ή του ισόκεντρου, υπολογίζονται μέσω της χωρικής συνταύτισης των εικόνων του ασθενούς στο μαγνήτη και των εικόνων CT στο TPS συνεπώς οι υψηλής ποιότητας εικόνες είναι σημαντικές για τον έλεγχο αυτού του σταδίου. Όσον αφορά στη διασφάλιση ποιότητας του πλάνου και του συστήματος συνολικά (QA) καθώς και τη δοσμετρία σε ένα σύστημα Unity, προκύπτουν πολλές προκλήσεις που σχετίζονται με την παρουσία του μαγνητικού πεδίου. Η δύναμη Lorentz επηρεάζει τις διαδρομές των δευτερογενών ηλεκτρονίων με αποτέλεσμα τη μείωση της περιοχής build-up, ενώ παράλληλα αυξάνει τη δόση κοντά στις κοιλότητες αέρα. Εξαιτίας της ύπαρξης μαγνητικού πεδίου οι μετρήσεις δόσης επηρεάζονται σημαντικά και από τον προσανατολισμό των ανιχνευτών. Για παράδειγμα, ακόμα και σε απλά ομοιώματα νερού η ύπαξη 1,5 T πεδίου επηρεάζει τη γωνιακή απόκριση των ανιχνευτών.

1.6 End-to-End έλεγχοι ποιότητας - Γεωμετρική και δοσιμετρική ακρίβεια

Η ασφαλής και αποδοτική θεραπεία στην ακτινοθεραπεία εξαρτάται από τη σωστή εναπόθεση της δόσης στον ασθενή. Η δοσιμετρική και γεωμετρική ακρίβεια χορήγησης της δόσης είναι κρίσιμης σημασίας, καθώς από αυτή εξαρτάται η επιτυχία της θεραπείας, αλλά και η ασφάλεια του ασθενούς. Ειδικότερα, σε εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής, η διασφάλιση της σωστής θεραπευτικής δόσης γίνεται επιτακτικότερη, δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται δέσμες μεγάλης ενέργειας και υψηλής χωρικής βαθμίδας, συνεπώς και οι παραμικρές αποκλίσεις μπορούν να οδηγήσουν όχι μόνο στον υποδοσιασμό του όγκου-στόχου, αλλά και στον ταυτόχρονο υπερδοσιασμό των παρακείμενων υγιειών ιστών. Στα σύγχρονα συστήματα αυτό εξασφαλίζεται με τη χρήση υπερσύγχρονου εξοπλισμού που περιλαμβάνει, συστήματα σχεδιασμού θεραπείας αναλυτικών αλγόριθμων υπολογισμού της δόσης, δοσιμετρία πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συστημάτων τοποθέτησης και ακινητοποίησης, όπως στερεοτακτικά πλαίσια ακινητοποίησης, θερμοπλαστικές μάσκες και απεικονιστικά συστήματα καθοδήγησης [28][29].

Για την επιβεβαίωση των προτεινόμενων ορίων ασφαλής λειτουργίας, εφαρμόζονται αναλυτικοί έλεγχοι διασφάλισης ποιότητας (QA), οι οποίοι χωρίζονται σε ημερίσιους, μηνιαίους και ετήσιους. Διεθνείς και εθνικοί οργανισμοί καθορίζουν τα πρωτόκολλα ελέγχων ποιότητας, αλλά και τα όρια ανοχής ασφαλούς λειτουργίας. Στον πίνακα που ακολουθεί εμφανίζονται ενδεικτικά τα επιτρεπόμενα όρια ασφαλούς λειτουργίας για εφαρμογές SRS και μη, όπως καθορίστηκαν από το Task Group 142 (Πίνακας 1.1) [29]. Γενικά παρατηρείται πως το επιτρεπόμενο όριο για τις δοσιμετρικές παραμέτρους είναι 3% ή λιγότερο και ± 1 mm για τις γεωμετρικές. Προκειμένου να επιτευχθούν αυτά τα όρια και ένα υψηλό επίπεδο ακρίβειας και βέλτιστης απόδοσης, είναι απαραίτητο ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας. Αυτά τα

σφάλματα μπορεί να προκύψουν από μηχανικά σφάλματα, τον εντοπισμό στόχου μέσω απεικόνισης, τον υπολογισμό της δόσης, την τοποθέτηση του ασθενούς, την ακτινοβολία κ.α.

Klein et al.: Task Group 142 Report: QA of Medical Accelerators

TABLE I. Daily.

Procedure	Machine-type tolerance		
	Non-IMRT	IMRT	SRS/SBRT
Dosimetry			
X-ray output constancy (all energies)			
Electron output constancy (weekly, except for machines with unique e-monitoring requiring daily)		3%	
Mechanical			
Laser localization	2 mm	1.5 mm	1 mm
Distance indicator (ODI) @ iso	2 mm	2 mm	2 mm
Collimator size indicator	2 mm	2 mm	1 mm
Safety			
Door interlock (beam off)		Functional	
Door closing safety		Functional	
Audiovisual monitor(s)		Functional	
Stereotactic interlocks (lockout)	NA	NA	Functional
Radiation area monitor (if used)		Functional	
Beam on indicator		Functional	

Πίνακας 1.1: Όρια ασφαλούς λειτουργίας για Non-IMRT, IMRT, SRS/SBRT εφαρμογές, όπως προσδιορίζονται στο Task Group 142 report.

Από τους λόγους που αναφέρθηκαν γίνεται εύκολα αντιληπτή η κρισιμότητα του QA στις εφαρμογές SRS. Αυτό όπως αναφέρθηκε σχετίζεται με την απαίτηση για υψηλή γεωμετρική και δοσιμετρική ακρίβεια, για την εκτέλεση μιας επιτυχημένης θεραπείας. Μικρές γεωμετρικές αποκλίσεις θα μπορούσαν να αποφέρουν έως και θανατηφόρα δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πλέον αρκετά διαθέσιμα πρωτόκολλα και προτεινόμενες διαδικασίες [28]–[32]. Οι διαδικασίες αυτές περιγράφουν και τους προτεινόμενους ελέγχους για αποδοχή-παραλαβή SRS μονάδων (Commission

and Benchmarking) αλλά και Linac-based, καθώς και για τους περιοδικούς QA ελέγχους που θα πρέπει να ακολουθούν. Όλα τα πρωτόκολλα συστήνουν περιοδικούς ελέγχους κατηγοριοποιημένους σε ημερήσιους, μηνιαίους και ετήσιους. Ο AAPM συνιστά ακρίβεια 1,0 mm για γραμμικούς επιταχυντές ενώ για το Elekta GammaKnife συστήνει ακρίβεια 0,5 mm. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας τα QA πρωτόκολλα έγιναν αυστηρότερα. Ειδικότερα η ανάπτυξη συστημάτων απεικονιστικής καθοδήγησης CT, και των υβριδικών συστημάτων MR-Linac υψηλής ανάλυσης επέτρεψε τη στόχευση και τον προσδιορισμό του όγκου-στόχου με πολύ υψηλή συνολική ακρίβεια [67]. Με ένα λεπτομερές πρόγραμμα QA επιτυγχάνεται αυτή η ακρίβεια στην πράξη, στην κλινική δηλαδή ρουτίνα (Εικόνα 1.7) [33].

PATIENT NAME _____		DATE _____	
RADIOSURGERY CHECK LIST			
		<u>INITIALS</u>	
<u>IMAGING PROCEDURE</u>			
•	Check for marks on scalp of patient	_____	_____
•	3 mm x 3 mm cuts or 1.5 mm x 1.5 mm or 1.0 mm x 1.0 mm	_____	_____
•	FOV 34.5 mm	_____	_____
•	Set horizontal laser to middle localizer rods	_____	_____
•	Scan from feet to head within CT localizer	_____	_____
•	Contrast injection?	_____	_____
•	Check to see all rods are in FOV	_____	_____
•	Calculate approximate target coordinates at CT console	_____	_____
<u>QA OF PLAN</u>			
•	Calculate MUs	_____	_____
•	Verify MUs	_____	_____
<u>QA ON MACHINE</u>			
•	Set collimator 6 cm x 6 cm	_____	_____
•	Check lasers with MIS	_____	_____
•	Mount collimator holder	_____	_____
•	Insert collimator of correct diameter	_____	_____
•	Lock PSA hardware manually	_____	_____
•	Set pointer to target coordinates	_____	_____
•	Take alignment films	_____	_____
•	Verify alignment	_____	_____
•	Check arc geometry by rotating through gantry angles for table angles	_____	_____
•	Check target coordinates on RLPP	_____	_____
•	Place arc on frame = check frame alignment with marks (neurosurgery team)	_____	_____
•	Place patient on PSA + affix to LCMA	_____	_____
•	Align patient using lasers	_____	_____
•	Activate interlocks	_____	_____
•	Check FS is set to 6 cm x 6 cm and collimator diameter	_____	_____
•	Check alignment of gross anatomy with isocenter	_____	_____
•	Treat patient	_____	_____
•	Deactivate interlocks	_____	_____

Εικόνα 1.7: Παράδειγμα λίστας ελέγχου σε SRS θεραπεία [33].

Η υψηλότερη ακρίβεια ενός συστήματος συνολικά δεν μπορεί ποτέ να είναι μεγαλύτερη από την χαμηλότερη ακρίβεια ενός από τα επιμέρους τμήματα της θεραπείας συνολικά. Για αυτό είναι σημαντικό οι έλεγχοι να πραγματοποιούνται για το σύνολο της διαδικασίας, από άκρη σε άκρη (end-to-end). Ο στόχος ενός end to end ελέγχου είναι να μετρηθεί η συνολική γεωμετρική και δοσιμετρική ακρίβεια της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας. Οι έλεγχοι πραγματοποιούνται με χρήση ομοιωμάτων, τα ιδανικά χαρακτηριστικά των οποίων θα πρέπει να περιλαμβάνουν [34]:

- Συμβατότητα με απεικόνιση MRI, CT, CBCT και ενέργειες MV
- Διαστάσεις και σχήμα παρόμοιο με ένα μέσο ανθρώπινο κεφάλι
- Εξωτερικές σημάσεις για γρήγορη και εύκολη τοποθέτηση
- Καλή σχέση απόδοσης κόστους
- Συμβατότητα με τον εξοπλισμό τοποθέτησης και ακινητοποίησης ασθενών
- Να αποτελούνται από υλικά που δεν προκαλούν διαταραχή πεδίων
- Να μην εμφανίζουν κενά αέρα
- Να περιλαμβάνουν τη δυνατότητα τοποθέτησης διάφορων δοσίμετρων (σημειακών, φιλμ κ.α) με δυνατότητα επιλογής διαφόρων σημείων στο χώρο

Αυτοί τη στιγμή υπάρχουν πολλά εμπορικά διαθέσιμα ομοιώματα για διασφάλιση ποιότητας SRS (QA), όπως: Sun Nuclear SRS MapCheck, Standard Imaging Lucy 3D, Integrated Medical Technologies MAX - HD και CIRS Steev. Ωστόσο, αυτά τα ομοιώματα ενδέχεται να μην πληρούν όλα τα κριτήρια που αναφέρονται παραπάνω ή ενδέχεται να έχουν κόστος απαγορευτικό για ένα τμήμα στα αρχικά στάδια ανάπτυξης ενός προγράμματος SRS [34][35]. Αντικείμενο της παρούσας διατριβής είναι ο σχεδιασμός και η κατασκευή ενός ομοιώματος που πληροί τα παραπάνω κριτήρια, ώστε να με τη χρήση του να μπορεί να πραγματοποιείται ένα λεπτομερέστατος και ακριβής end to end έλεγχος.

Όπως γίνεται κατανοητό, η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από την γεωμετρική και δοσιμετρική ακρίβεια και η αποτελεσματική επιβεβαίωση της είναι σημαντικό κομμάτι της διασφάλισης ποιότητας. Πιθανές αβεβαιότητες καθώς και τα όρια τους αναλύθηκαν στην AAPM Report No. 54:

TABLE II. Achievable Uncertainties in SRS

Stereotactic Frame	1.0 mm	1.0 mm
Isocentric Alignment	1.0 mm	1.0 mm
CT Image Resolution	1.7 mm	3.2 mm
Tissue Motion	1.0 mm	1.0 mm
Angio (Point Identification)	0.3 mm	0.3 mm
Standard Deviation of Position Uncertainty (by Quadrature)	2.4 mm	3.7 mm

Πίνακας 1.2: Εφικτό όριο αβεβαιοτήτων όπως προτάθηκε στο Report 54 του AAPM.

Πέραν όμως των παραπάνω πηγών σφαλμάτων και αβεβαιοτήτων, υπάρχουν και άλλες όπως αβεβαιότητες που οφείλονται σε MR-distortions, image fusion, relocatable frames και δοσιμετρικές αβεβαιότητες. Για τον ενδεδειγμένο έλεγχο ποιότητας στη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική έχουν συσταθεί μια σειρά από αναφορές και πρωτόκολλα, όπως ενδεικτικά οι: ASTRO/AANS Consensus Statement on stereotactic radiosurgery quality improvement, 1993, RTOG Radiosurgery QA Guidelines, 1993, AAPM Task Group Report 54, 1995, European Quality Assurance Program on Stereotactic Radiosurgery, 1995, DIN 6875-1 (Germany) Quality Assurance in Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy, AAPM Task Group 68 on Intracranial stereotactic positioning systems, 2005, και άλλα. Για την έναρξη κάθε νέου τμήματος στερεοταξίας υπάρχουν επιπλέον αυστηρές συστάσεις για δοκιμές αποδοχής και παραλαβής εξοπλισμού, λεπτομερή δοσιμετρία μικρών πεδίων, λεπτομερής διερεύνηση της ακρίβειας και περιορισμών των συστημάτων απεικόνισης, CT

και MR, προσεκτική εξέταση και διερεύνηση όλων των συστηματικών σφαλμάτων, καθώς και άρτια εκπαίδευση του προσωπικού.

Η διαδικασία ενός ελέγχου συστήματος SRS, πρέπει βάσει των προηγούμενων να περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια που εφαρμόζονται και πριν τη θεραπεία στον ασθενή, αλλά και κατά τη διάρκεια της. Για τον έλεγχο απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός, όπως φυσικά ομοιώματα και δοσίμετρα. Τα στάδια ελέγχου περιλαμβάνουν τη γεωμετρική ακρίβεια (MLCs, 6DOF couch, Winston-Lutz tests), δοσιμετρία μικρών πεδίων (output factors, profiles), τον έλεγχο των συστημάτων ακινητοποίησης, επιβεβαίωση της εναπόθεσης δόσης, τον έλεγχο αλγόριθμων χωρικής συνταύτισης των εικόνων, τους αλγόριθμους υπολογισμού της δόσης, κ.α. Για τη γεωμετρική ακρίβεια, για παράδειγμα, είναι απαραίτητο να μετρηθεί η ακρίβεια μετατόπισης του βραχίονα σε συνδυασμό με τις μετατοπίσεις των κατευθυντήρων σε διαφορετικές γωνίες. Στη συνέχεια απαραίτητη είναι και η δοσιμετρική ακρίβεια, η οποία μπορεί να επιβεβαιωθεί μέσω της δοσιμετρίας μικρών πεδίων βάσει των οδηγιών του IAEA-AAPM Technical Reports Series No. 483. Εξαιρετικά σημαντικό στις σωστές μετρήσεις μικρών πεδίων είναι να γνωρίζει ο χρήστης τους περιορισμούς και τα τεχνικά χαρακτηριστικά του δοσίμετρου του, όπως τον ενεργό όγκο και τους παράγοντες διαταραχής πεδίου.

2. Κλινικά αποτελέσματα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής εγκεφάλου

Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Με βάση επίσημες στατιστικές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας περίπου 12,7 εκατομμύρια άνθρωποι διαγνώσκονται με καρκίνο ετησίως, ενώ τα 7,6 εκατομμύρια πεθαίνουν [36]. Μεγάλος αριθμός αυτών των ασθενών εκδηλώνει μεταστάσεις. Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι οι συνηθέστεροι ενδοκρανιακοί όγκοι παγκοσμίως. Στο 20% έως 40% των ασθενών με καρκίνο, οι μεταστατικές βλάβες εντοπίζονται στον εγκέφαλο. Μέχρι πρόσφατα η συνηθέστερη μέθοδος ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν η (Whole Brain RadioTherapy-WBRT) η οποία εμφανίζεται να αυξάνει το προσδόκιμο ζωής ασθενών με εγκεφαλικούς όγκους από 3 έως 6 μήνες [37], σήμερα όμως η SRS θεωρείται ως η πλέον κατάλληλη. Στις ΗΠΑ μέχρι το 2016 είχαν καταγραφεί 423 SRS συστήματα εκ των οποίων 39% linac-based, 35% Cyber Knife και 26% Gamma Knife. Από το 2003 έως το 2011 οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία SRS με γραμμικό αυξήθηκαν από 0% σε 22% σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία και από 11% σε 38% στα δημόσια νοσοκομεία [17], [37].

2.1 Ο ρόλος της SRS τεχνικής στη διαχείριση ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Αν και ο ρόλος της νευροχειρουργικής είχε καθιερωθεί τη δεκαετία του 1990 ως το μόνο μέσο επίτευξης τοπικού ελέγχου και παράτασης της επιβίωσης, προορίζονταν αποκλειστικά για τη μειονότητα των ασθενών που παρουσίαζαν μία μόνο μετάσταση και μόνο για θεραπείες εγκεφάλου, ενώ ήταν εμφανής η απουσία μιας μη επεμβατικής θεραπείας που θα μπορούσε να εφαρμοστεί αποτελεσματικά σε έναν πολύ ευρύτερο πληθυσμό ασθενών. Αυτό έθεσε το έναυσμα για την ανάπτυξη της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής προς αυτή

την κατεύθυνση. Η SRS ως μια εστιασμένη θεραπεία ακτινοβολίας, που παρέχεται με ακρίβεια χιλιοστών, μπορεί να προσφέρει καλύτερη πιθανότητα ελέγχου όγκου, TCP (Tumor Control Probability), σε σχέση με άλλες συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας. Σήμερα σύνολο επιστημονικών μελετών ενισχύουν το ρόλο των τεχνικών στερεοταξίας ως βέλτιστες μεθόδους διαχείρισης ασθενών που παρουσιάζουν πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις [38], [39].

Αρχικά, το SRS θεωρήθηκε ως συμπλήρωμα του WBRT σε επιλεγμένους ασθενείς που παρουσιάζουν περιορισμένο αριθμό μεταστάσεων, αλλά κατά τις τελευταίες δεκαετίες, οι κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει τις SRS τεχνικές ως τις πλέον κατάλληλες για τη διαχείριση αυτών των ασθενών. Πλέον σήμερα αμφισβητείται ο ρόλος της WBRT. Ως αποτέλεσμα, η SRS έχει αναδειχθεί ως το σημερινό πρότυπο θεραπείας ασθενών με δεδομένα που υποστηρίζουν την εφαρμογή της [40]. Για παράδειγμα, μόνο η SRS τεχνική χρησιμοποιείται επί του παρόντος στη θεραπεία 5 ή περισσότερων εγκεφαλικών μεταστάσεων ακόμα και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Συνοπτικά, υπάρχουν αρκετά βασικά σημεία που συνηγορούν στα βέλτιστα κλινικά αποτελέσματα των SRS τεχνικών στη διαχείριση ασθενών:

1. Έχει συγκρίσιμα ποσοστά δεικτών επιβίωσης ενώ παρέχει και καλύτερη δυνατότητα προστασίας των παρακείμενων υγιών ιστών.
2. Η χρήση linac-based στερεοτακτικών τεχνικών με χρήση MLCs εμφανίζεται εξαιρετικά αποτελεσματική, όσον αφορά στην ομοιογένεια της δόσης και την προστασία των παρακείμενων υγιών ιστών, των OARs.
3. Έχει ως αποτέλεσμα πιο σύμμορφη κατανομή της δόσης γύρω από τον όγκο στόχο με ταυτόχρονη βελτιωμένη προστασία των παρακείμενων υγιών ιστών [41].

Παρόλα αυτά παραμένει μια εξαιρετικά πολύπλοκη θεραπεία με αρκετά στάδια, κάθε ένα εκ των οποίων μπορεί να αποτελέσει πιθανή πηγή σφαλμάτων και λαθών, με συνέπεια την πιθανή έκθεση του ασθενούς σε σημαντικούς κινδύνους. Σύνολο μελετών σήμερα εστιάζουν και τονίζουν την ανάγκη υψηλής ακρίβειας συστημάτων ελέγχου, καθώς και μεθόδους διασφάλισης ποιότητας των θεραπειών [34][42].

2.2 Προκλήσεις στη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

Τα πλεονεκτήματα των εξαιρετικά εντοπισμένων, συμβατικών θεραπειών που μπορούν να επιτευχθούν με στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SRT) και ακτινοχειρουργική (SRS) επεκτείνονται όλο και περισσότερο στους όγκους του εγκεφάλου και στη διαχείριση των εγκεφαλικών μεταστάσεων. Μία από τις προκλήσεις αυτής της θεραπείας έγκειται στις σημαντικές πολυπλοκότητες που σχετίζονται με τη δοσιμετρία μικρών πεδίων και τον τριδιάστατο υπολογισμό της δόσης, καθώς και την πολυπλοκότητα της θεραπευτικής διαδικασίας συνολικά [34]. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, σε αβεβαιότητες λόγω συστηματικών ή και τυχαίων σφαλμάτων που αφορούν: στο περίγραμμα του μακροσκοπικού όγκου (Gross Tumor Volume: GTV) [43], στη γεωμετρική παραμόρφωση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) που χρησιμοποιείται για το περίγραμμα των GTV [44], την καταχώριση εικόνων μαγνητικής τομογραφίας και αξονικής τομογραφίας που χρησιμοποιούνται για τον σχεδιασμό θεραπείας, στη δοσιμετρία μικρών πεδίων [45], στη μοντελοποίηση συστήματος σχεδιασμού θεραπείας (TPS) [46], στην ακρίβεια του ισοκέντρου [47], στη θέση ασθενούς μετά την απεικονιστική καθοδήγηση (Cone Beam CT: CBCT) [47], και κίνηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας [48]. Βασικά ζητήματα που εγείρονται σήμερα αφορούν επίσης στη συνταγογραφούμενη δόση, τη μέτρηση και τον υπολογισμό της. Η δοσιμετρία μικρών πεδίων καθίσταται δύσκολη εξαιτίας της εξάρτησης του μέσου

ευαίσθητου όγκου του ανιχνευτή και την ενεργειακή του απόκριση. Η αβεβαιότητα σε μετρήσεις και υπολογισμούς μικρών πεδίων μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη πρόβλεψη των δόσεων του ασθενούς, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιπλοκές. Στη διεθνή βιβλιογραφία τονίζεται η ανάγκη για την ακριβή μέτρηση της δόσης σε θεραπείες πολύπλοκων τεχνικών. Οι προσπάθειες για προσδιορισμό της δόσης μικρών πεδίων, εστιάζουν σε διάφορες μεθόδους, όπως δοσιμετρία με χρήση φιλμ, με χρήση γέλης πολυμερισμού, ή και υπολογισμό με τη χρήση αλγόριθμων Monte Carlo.

Ενώ όμως στο επίκεντρο βρίσκονται ζητήματα που σχετίζονται με τη δοσιμετρία (μέτρηση και υπολογισμός), εξίσου σοβαρές θεωρούνται οι δυσκολίες που σχετίζονται με τη θέση και την ακινητοποίηση [41], [49].

2.3 Πιθανές επιπλοκές και κίνδυνοι από εσφαλμένη εφαρμογή SRS

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι γνωστό ότι παρουσιάζει ευαισθησία για οξεία και καθυστερημένη βλάβη από την ακτινοβολία. Σχετικά με αυτό η ανασκόπηση των δημοσιευμένων κλινικών δεδομένων αποκαλύπτει μια σειρά από πιθανές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν, αλλά και κίνδυνοι που μπορεί να προκύψουν, μετά από SRT και SRS θεραπείες. Αναφέρονται συνοπτικά:

1. Μια σειρά από άμεσες πιθανές παρενέργειες SRT / SRS, που επηρεάζουν περίπου το ένα τρίτο των ασθενών, αν και αυτές είναι συνήθως μέτριες και βραχυπρόθεσμες [50].
2. Αν και δεν υπάρχει σαφής ποσοτικοποίηση, σφάλματα στη θεραπεία, δημιουργούν πιθανότητα σοβαρών καθυστερημένων παρενεργειών που κυμαίνονται από νευρολογικές διαταραχές έως θάνατο [51], [52].
3. Λιγότερα είναι γνωστά για τις μακροπρόθεσμες νευροψυχολογικές επιδράσεις. Κλινικά ευρήματα δείχνουν ότι τα παιδιά ενδέχεται να εμφανίσουν γνωστική

μείωση μετά την ακτινοθεραπεία εγκεφαλικών όγκων. Τα δεδομένα για ενήλικες είναι επίσης λίγα, όμως προκαταρκτικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι κάποια γνωστική λειτουργία, όπως η μνήμη, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτη [53].

4. Υπάρχει κίνδυνος καρκίνου που προκαλείται από ακτινοβολία που προκύπτει από ενδοκρανιακές θεραπείες γενικά [54]. Ωστόσο, η πιθανότητα να εκδηλωθούν όγκοι που προκαλούνται από ακτινοβολία μετά από στερεοτακτικές θεραπείες είναι σχετικά χαμηλή [55].

5. Αναφέρονται επίσης ελάχιστες περιπτώσεις όπου η ακτινοβολία της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση εγκεφαλικού όγκου, η πλειονότητα των οποίων είναι γλοιοβλαστώματα [56]–[58].

2.4 Αβεβαιότητες και γεωμετρική ακρίβεια στη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

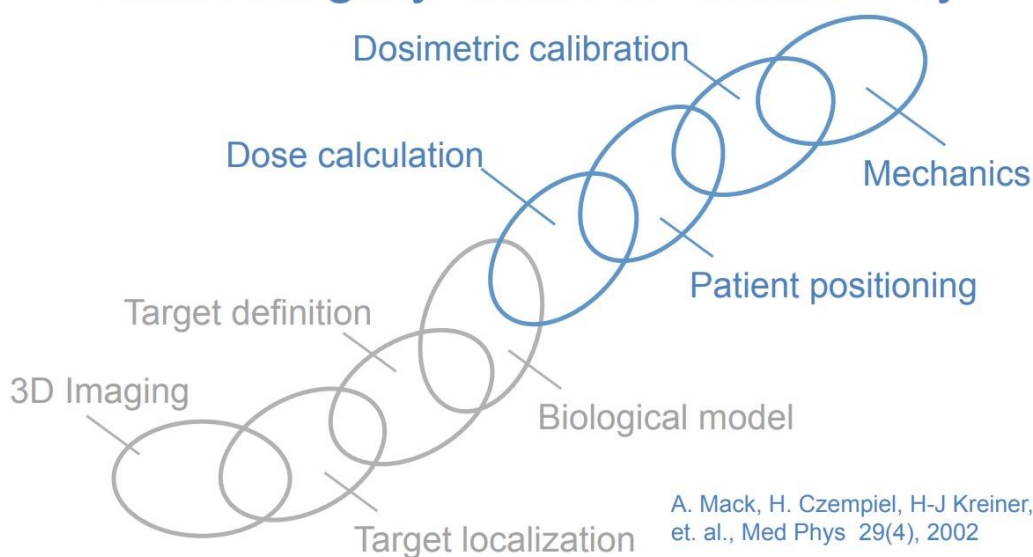
Η διαδικασία της ακτινοθεραπείας και ιδιαίτερα της ακτινοχειρουργικής είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και απαιτεί υψηλή ακρίβεια σε όλα τα στάδια της εφαρμογής της. Ειδικότερα οι SRS θεραπείες εμφανίζουν ολόενα και μεγαλύτερη συχνότητα για θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών, που είναι είτε δυσπρόσιτες χειρουργικά, είτε βρίσκονται σε κρίσιμες ανατομικές περιοχές, αποκλείοντας την οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση.

Όμως, όπως όλες οι ιατρικές πράξεις υπόκειται σε αβεβαιότητες, αλλά και στην πιθανότητα εκδήλωσης σφαλμάτων, που σε περίπτωση εμφάνισης τους, όπως αναφέρθηκε, μπορεί να επιφέρουν σοβαρές συνέπειες στην υγεία του ασθενούς. Η ακριβής γνώση των αβεβαιοτήτων, η πιθανότητα εμφάνισης τους, αλλά και η ποσοτικοποίησή τους, είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό πεδίο μελέτης και έρευνας που απασχολεί διεθνώς την επιστημονική κοινότητα. Τα ευρήματα αυτών των μελετών αποσκοπούν στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της ασφάλειας των ασθενών. Συνολικά η ακτινοθεραπεία αποτελεί φυσικά μια

ασφαλή πρακτική, όμως εμφανίζει μειονεκτήματα σε σχέση με την ευαισθησία της σε γεωμετρικές αβεβαιότητες, ειδικά σε περιπτώσεις θεραπειών με χρήση ενός ισοκέντρου και πολλαπλών μεταστάσεων. Η απόδοση της εξαρτάται σε πολύ υψηλό βαθμό από την χωρική και δοσιμετρική ακρίβεια.

Οι πιθανές αυτές αβεβαιότητες υπεισέρχονται σε διάφορα στάδια της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας, και κάθε ένα μπορεί να αποτελέσει πιθανή πηγή σφάλματος, συνεπώς η μείωση τους αποτελεί προτεραιότητα και εξαιρετικά σημαντική πρόκληση (εικόνα 2.1). Βασικές παράμετροι αβεβαιοτήτων είναι η διαδικασία αξονικής τομογραφίας CT (ή MR imaging), η ακρίβεια στην τοποθέτηση και την ακινητοποίηση του ασθενούς, η ακρίβεια της διαδικασίας απεικονιστικής καθοδήγησης, η ακρίβεια ισοκέντρου, η διαδικασία ακτινοβολήσης, η κίνηση των MLCs κ.α. Η γεωμετρική ακρίβεια ειδικότερα επηρεάζεται κυρίως από την ακινητοποίηση και τοποθέτηση του ασθενούς καθώς και τον προσδιορισμό του στόχου στο χώρο [59]. Έως τη στιγμή συγγραφής της παρούσας διατριβής δεν υπάρχει σαφές πρωτόκολλο για τη διασφάλιση ποιότητας και ελέγχου εφαρμογών στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής με χρήση γραμμικού επιταχυντή και δεδομένης της αναμενόμενης αύξησης αυτών των εφαρμογών όπως παρατέθηκε νωρίτερα, η περαιτέρω εξέλιξη των υφιστάμενων QA μεθόδων είναι εξαιρετικά σημαντική.

Radiosurgery chain of uncertainty



Εικόνα 2: Επί μέρους τμήματα της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας και οι πηγές πιθανών αβεβαιοτήτων [35].

2.4.1 Σφάλματα στην τοποθέτηση-ακινητοποίηση του ασθενούς

Η σωστή τοποθέτηση και ακινητοποίηση του ασθενούς στην τράπεζα θεραπείας είναι μια εξαιρετικά σημαντική επί μέρους διαδικασία της συνολικής διαδικασίας, αλλά παράλληλα και μια τυπική πηγή σφαλμάτων και λαθών. Τα σφάλματα που μπορεί να προκύψουν κατά τη διαδικασία μπορεί να είναι είτε συστηματικά, είτε τυχαία, αλλά σε κάθε περίπτωση ενδέχεται να επηρεάσουν τη γεωμετρία και τη χωρική κατανομή της δόσης. Τα συστηματικά σφάλματα είναι ιδιαίτερος σοβαρά και μπορεί να προκαλέσουν απόκλιση της θέσης του όγκου και της πραγματικής δόσης, ανάμεσα στην απεικόνιση, τον υπολογισμό της δόσης στο TPS και την θεραπεία. Τα τυχαία σφάλματα προκύπτουν κυρίως από τυχαίες μετατοπίσεις του ασθενούς.

Για την αποφυγή τους χρησιμοποιείται εξατομικευμένος εξοπλισμός, όπως θερμοπλαστικές μάσκες, αλλά και άλλα συστήματα ακινητοποίησης. Αυτά

εξυπηρετούν ώστε ο ασθενής να ακινητοποιείται επαρκώς κατά τη διάρκεια της συνεδρίας και να αποφεύγονται μετακινήσεις που θα μπορούσαν να προκαλέσουν μετατόπιση του όγκου-στόχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παράλληλα εξασφαλίζουν την επαναληψιμότητα της θέσης του, σε περίπτωση που απαιτούνται περισσότερες της μιας συνεδρίες. Κατόπιν της τοποθέτησης του ασθενούς, οποιεσδήποτε αποκλίσεις από την επιθυμητή θέση, ανιχνεύονται και διορθώνονται με την τεχνική της απεικονιστικής καθοδήγησης (Image Guided Radiotherapy System-IGRT). Παρά την εφαρμογή και τη χρήση όλων αυτών των τεχνικών και εξοπλισμού, μετατοπίσεις του στόχου διαπιστώνονται και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εξαιτίας μικρών μετακινήσεων του ασθενούς. Αυτές οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην αναπνευστική λειτουργία ή σε σπλαχνικές κινήσεις. Παρά το γεγονός πως η αναπνευστική λειτουργία δεν επηρεάζει θεραπείες εγκεφάλου, ούτε φυσικά μπορεί να παρατηρηθεί σπλαχνική κίνηση, μετατοπίσεις του ασθενούς έχουν παρατηρηθεί και σε θεραπείες SRS [60] [61]. Οι θερμοπλαστικές μάσκες είναι σήμερα η πιο συνηθισμένη συσκευή ακινητοποίησης για ενδοκρανιακές θεραπείες (κλασματική στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και SRS). Με αυτήν τη συσκευή ακινητοποίησης, το κρανίο και οι ανατομικές λεπτομέρειές του, χρησιμοποιείται ως δομή αναφοράς για την τοποθέτηση του ασθενούς σωστά σε σχέση με το ισόκεντρο. Παρόλαυτα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς μπορεί να κινηθούν εντός της μάσκας και να απομακρυνθούν από την αρχική τους τοποθέτηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας [62].

2.4.2 Σφάλματα κατά τη διαδικασία απεικονιστικής καθοδήγησης

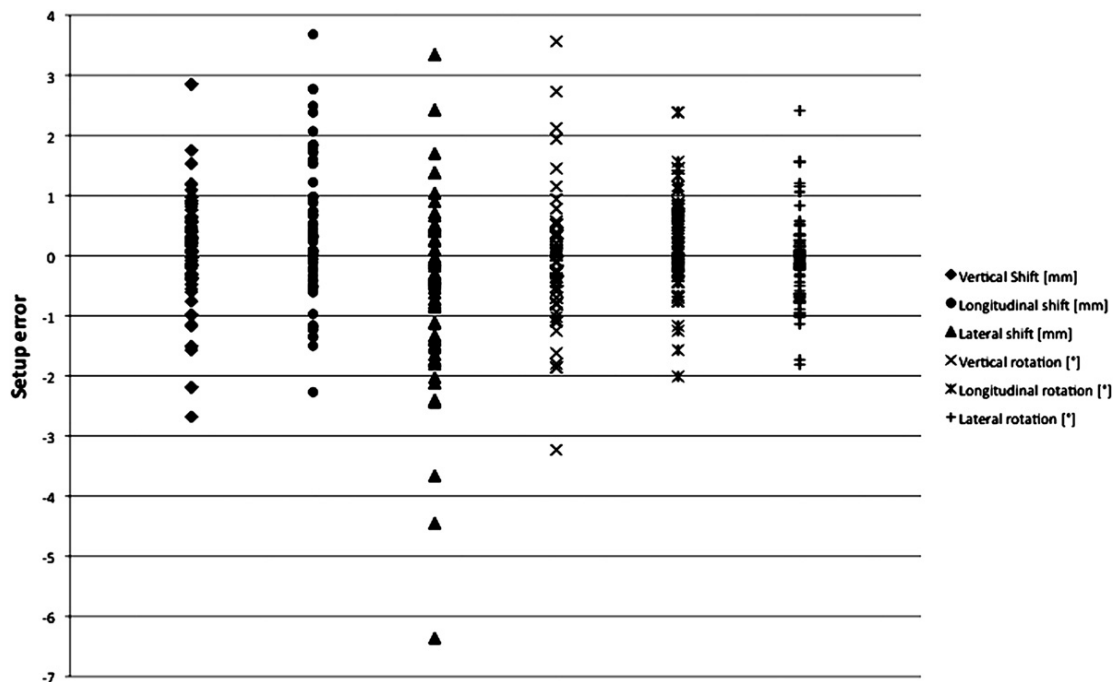
Σύμφωνα με την American Association of Physicists in Medicine (AAPM-report 54), η τεχνική SRS απαιτεί υψηλή γεωμετρική ακρίβεια και ακρίβεια στον προσδιορισμό του ισοκέντρου. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση συστημάτων

ακτινοθεραπείας με απεικονιστική καθοδήγηση (IGRT), έχει εξαπλωθεί και πλέον η ακρίβεια στην τοποθέτηση του ασθενούς είναι εξαιρετικά ακριβής. Μπορεί να εντοπίσει σφάλματα και γραμμικής μετατόπισης (translational setup errors), αλλά και περιστροφής (rotational setup errors). Η εφαρμογή ενός τέτοιου συστήματος υψηλής ακρίβειας, επιτρέπει τη χρήση θερμοπλαστικής μάσκας ως επαρκές σύστημα ακινητοποίησης, έναντι του στερεοτακτικού πλαισίου. Ωστόσο, η ακρίβεια στην ευθυγράμμιση του κέντρου της εικόνας και το κέντρο του βραχίονα (Gantry) είναι εξίσου σημαντικά για τα συστήματα IGRT όσο και η σχέση μεταξύ ακρίβειας στην ευθυγράμμιση του λέιζερ και του gantry για μη IGRT συστήματα. Για να μπορέσει να εκτελεστεί ακτινοχειρουργική χωρίς στερεοτακτικό πλαίσιο, η συνολική ακρίβεια του συστήματος θα πρέπει να έχει επαληθευτεί.

Αρχικώς υπήρχαν συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης 2-διαστάσεων όπως το EPID (Electronic Portal Imaging Device). Σχετικά προσφάτως η IGRT αναβαθμίστηκε στη μέθοδο της κωνικής ογκομετρικής απεικόνισης με αξονικό τομογράφο ενσωματωμένο στον γραμμικό επιταχυντή (cone beam CT-CBCT) για την επιβεβαίωση της τοποθέτησης του ασθενούς αλλά και τον εντοπισμό του όγκου-στόχου. Την πλέον τελευταία εξέλιξη αποτελεί η τεχνική απεικονιστικής καθοδήγησης με τη βοήθεια συστήματος MRI ενσωματωμένου στο γραμμικό επιταχυντή, που περιλαμβάνει όλα τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν, συμπληρωματικά στο βασικό πλεονέκτημα που εισάγεται από το μαγνητικό τομογράφο: την υψηλή δηλαδή αντίθεση στην απεικόνιση μαλακών μορίων. Αυτό δεν επιτρέπει απλώς τον ακριβή προσδιορισμό του όγκου-στόχου, αλλά και τον εντοπισμό πιθανών αλλαγών του (σμίκρυνση, αλλαγή σχήματος, κτλ.) επιτρέποντας την ανάλογη προσαρμογή του πλάνου θεραπείας, καθώς και τη δυνατότητα μείωσης του περιθωρίου στο PTV, μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο τη δόση των παρακείμενων ιστών.

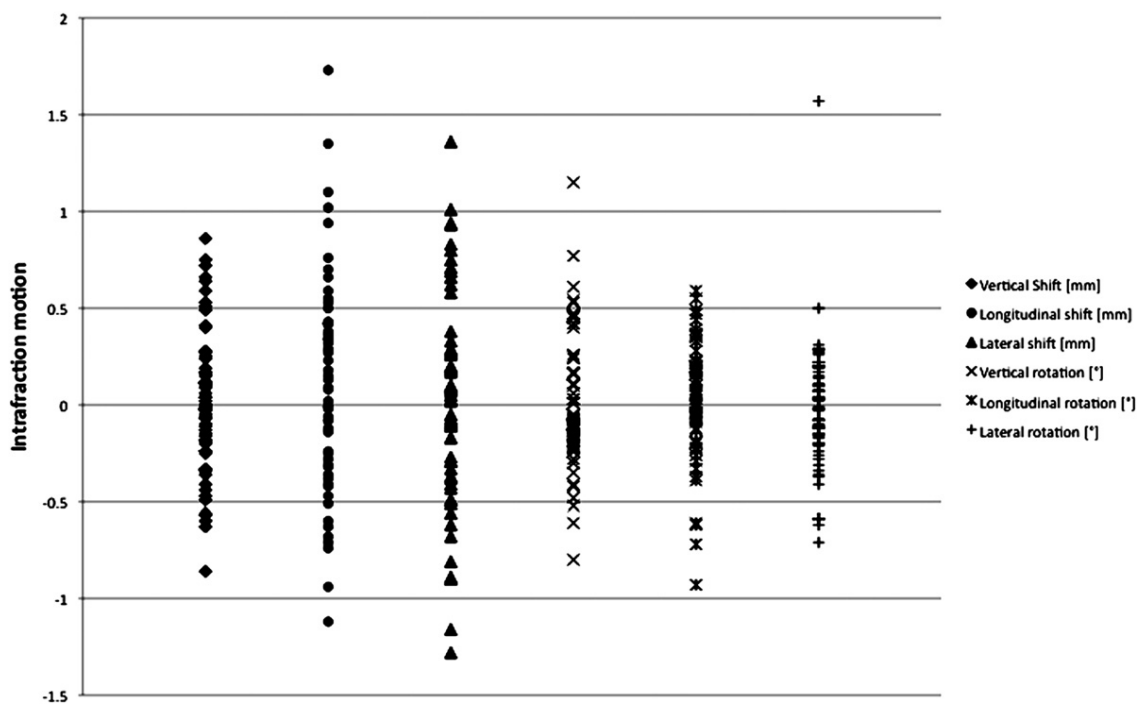
Τα λάθη που εντοπίζονται με τη βοήθεια της IGRT, διορθώνονται από την μετατόπιση της τράπεζας θεραπείας. Αρκετοί γραμμικοί επιταχυντές διαθέτουν ρομποτική τράπεζα τοποθέτησης 4 (4DOF), ή 6 βαθμών ελευθερίας (6DOF), η οποία επιτρέπει τη δυνατότητα διόρθωσης σφαλμάτων γραμμικής μετατόπισης ή περιστροφής. Ως πλέον αποτελεσματικοί και ακριβείς χαρακτηρίζονται οι 6DOF, αλλά, δυστυχώς εξαιτίας του υψηλού κόστους τους δεν είναι πάντα διαθέσιμοι, αν και είναι εξαιρετικά σημαντικοί ειδικά για περιπτώσεις πολλαπλών μεταστάσεων.

Η ακρίβεια επανατοποθέτησης είναι υψίστης σημασίας, γιατί μπορεί να εμφανιστεί διαφορά στη θέση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της λήψης CT και πριν από τη θεραπεία, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.1 όπου η μέση τιμή των διαμήκων και πλευρικών σφαλμάτων ρύθμισης είναι μεγαλύτερη από ό,τι στην κατακόρυφη κατεύθυνση [61].



Εικόνα 2.1: Σφάλματα μεταφοράς και περιστροφής του ασθενούς πριν τη θεραπεία. Εμφανίζονται σφάλματα κατά την κατακόρυφη μετατόπιση, τη διαμήκη μετατόπιση, την πλευρική μετατόπιση και στροφή γύρω από τον κεντρικό, διαμήκη και πλευρικό άξονα [61].

Σφάλματα τοποθέτησης όμως εντοπίζονται και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, εικόνα 2.2. Ακόμα και όταν εφαρμοστούν διορθώσεις από την μετατόπιση της τράπεζας, άλλες αβεβαιότητες μπορεί να προκύψουν επηρεάζοντας την ακρίβεια της θεραπείας. Ακόμα και το πάχος τομής των CT εικόνων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ακρίβεια. Για παράδειγμα μια μείωση του πάχους τομής από 3mm σε 1,5mm, αλλάζοντας τη χωρική ανάλυση, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την διαδικασία της απεικονιστικής καθοδήγησης.



Εικόνα 2.2: Υπολειπόμενα σφάλματα ή κίνηση του ασθενούς όπως εντοπίστηκαν αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Εμφανίζονται σφάλματα κατά την κατακόρυφη μετατόπιση, τη διαμήκη μετατόπιση, την πλευρική μετατόπιση και στροφή γύρω από τον κεντρικό, διαμήκη και πλευρικό άξονα [61].

Μελέτες δείχνουν ότι το όριο σφάλματος περιστροφικής μετατόπισης ασθενούς $\pm 2^\circ$ γύρω από όλους τους άξονες είναι συντηρητικό. Για θεραπείες μη σταθερού ισόκεντρου, το όριο σφάλματος μπορεί να χρειαστεί να είναι τόσο χαμηλό όσο

και χαμηλότερο από $\pm 0,5^\circ$, ειδικά για όγκους που βρίσκονται μακριά από το ισόκεντρο της θεραπείας [63]. Από τα παραπάνω γίνεται εύκολα αντιληπτή η συνολική ανάγκη ελέγχου της θεραπείας, με χρήση εργαλείων end-to-end που θα περιλαμβάνουν όλα τα στάδια της διαδικασίας.

3. Μέθοδοι δοσιμετρίας μικρών πεδίων

3.1 Εισαγωγή

Στην κλασική ακτινοθεραπεία τα μεγέθη πεδίου κυμαίνονται συνήθως από 4x4 cm² έως 40x40 cm². Ωστόσο, με την ανάπτυξη της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας, εφαρμόζονται πλέον μικρά πεδία -της τάξης των λίγων χιλιοστών- και αυτό έθεσε νέες προκλήσεις για την πειραματική και υπολογιστική δοσιμετρία. Τα πεδία αυτά χαρακτηρίζονται ως *non-standard* και η δοσιμετρία τους είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης ηλεκτρονική ισορροπίας, του μεγέθους και του υλικού των ανιχνευτών που διαφέρει από το μέσο, τις διακυμάνσεις στο ενεργειακό φάσμα και άλλες δοσιμετρικές παραμέτρους. Επίσης η πλευρική ηλεκτρονική ισορροπία διαταράσσεται εντονότερα σε υψηλότερες ενέργειες. Για τους λόγους αυτούς στη διεθνή βιβλιογραφία συστήθηκε προσφάτως η ανάγκη αναθεώρησης δοσιμετρικών πρωτόκολλων [64].

Στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική οι δέσμες φωτονίων, έχουν στόχο τη συγκέντρωση πολύ υψηλής δόσης σε εξαιρετικά μικρού όγκου περιοχή, ακόμα και μικρότερου από 0,05 cm³. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο όγκος στόχος να λαμβάνει ιδιαίτερα μεγάλη δόση σε σχέση με τους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Άμεση συνέπεια αυτού είναι οποιαδήποτε απόκλιση να είναι εξαιρετικά επικίνδυνη για τον ασθενή, και έτσι ο ακριβής προσδιορισμός της κατανομής της δόσης καθίσταται εξαιρετικά σημαντικός. Οι δέσμες με πεδία μικρότερα των 10 mm παίζουν έναν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη σύγχρονη ακτινοθεραπεία και κυρίως στη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Η δοσιμετρία μικρών πεδίων είναι εξαιρετικά δύσκολη δεδομένου ότι πεδία τέτοιου μεγέθους χαρακτηρίζονται από υψηλές βαθμίδες και μη ηλεκτρονική ισορροπία. Το πεπερασμένο μέγεθος των ανιχνευτών και τα υλικά τους που είναι μη ισοδύναμα της πυκνότητας του νερού, έχουν ως αποτέλεσμα μέτρησεις προφίλ της δόσης

που αποκλίνουν από την πραγματική, εξαιτίας φαινομένου μέσου ενεργού όγκου και συμψηφισμού δόσης [65]. Οι μετρήσεις προφίλ με θαλάμους ιονισμού δίνουν συνήθως υπερεκτίμηση της παρασκιάς της δέσμης, εξαιτίας της μεγαλύτερης εμβέλειας των ηλεκτρονίων στον αέρα από το νερό. Προκύπτει το ερώτημα κατά πόσο ένας ανιχνευτής πολύ μικρού μεγέθους θα μπορούσε να επιτρέψει τη ροή των σωματιδίων προκαλώντας αμελητέες διαταραχές, ωστόσο αυτό που μπορεί να θεωρείται «μικρό» σε μακροσκοπική κλίμακα, παραμένει σημαντικό μεγέθους σε σύγκριση με τη μέση ελεύθερη διαδρομή των ηλεκτρονίων [66].

Ως εκ τούτου, η δοσιμετρική ακρίβεια που επιτυγχάνεται συνήθως στις τυπικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, είναι ιδιαίτερα δύσκολη για τα μικρά πεδία και σε απόλυτο αλλά και σε σχετικό προσδιορισμό της δόσης. Ο προσδιορισμός της δόσης και οι σχετικές αβεβαιότητες είναι εξαιρετικά σημαντικοί παράγοντες για τα κλινικά αποτελέσματα μιας συνεδρίας ακτινοχειρουργικής και δεδομένου αυτού η ακριβής δοσιμετρία είναι καθοριστικός παράγοντας για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την ασφάλεια του ασθενούς.

3.2 Παράμετροι ορισμού μικρών πεδίων

Ο ορισμός ενός μικρού πεδίου ακτινοβολήσης είναι επί του παρόντος υποκειμενικός χωρίς σαφή προσδιορισμό του μεγέθους που καθορίζει ένα πεδίο «μικρό» [67]. Γενικά, ένα μέγεθος πεδίου μικρότερο από $3 \times 3 \text{ cm}^2$ θεωρείται εκτός του συμβατικού μεγέθους πεδίου θεραπείας που χρειάζεται ειδική προσοχή τόσο στις μετρήσεις όσο και σε υπολογισμούς δόσης. Απαιτείται μια πιο επιστημονική προσέγγιση για τον καθορισμό των κριτηρίων που καθορίζουν ένα πεδίο μικρό βάσει της ενέργειας δέσμης και της πυκνότητας του μέσου. Υπάρχουν ουσιαστικά τρεις «παράγοντες ισορροπίας» που καθορίζουν την κλίμακα εάν ένα πεδίο ακτινοβολίας πρέπει να θεωρηθεί μικρό ή όχι: (α) το μέγεθος των ορατών δομών από την πηγή της δέσμης, (β) το μέγεθος του

ανιχνευτή που χρησιμοποιείται στις μετρήσεις και (γ) το εύρος των ηλεκτρονίων στο ακτινοβολούμενο μέσο [66], [67].

Πιο αναλυτικά, οι συνθήκες που χαρακτηρίζουν ένα προφίλ μη συμβατικό είναι οι ακόλουθες, εκ των οποίων ακόμα και μία να ισχύει, είναι αρκετό ώστε να προσδιορίζεται ένα προφίλ «μικρό» [68]:

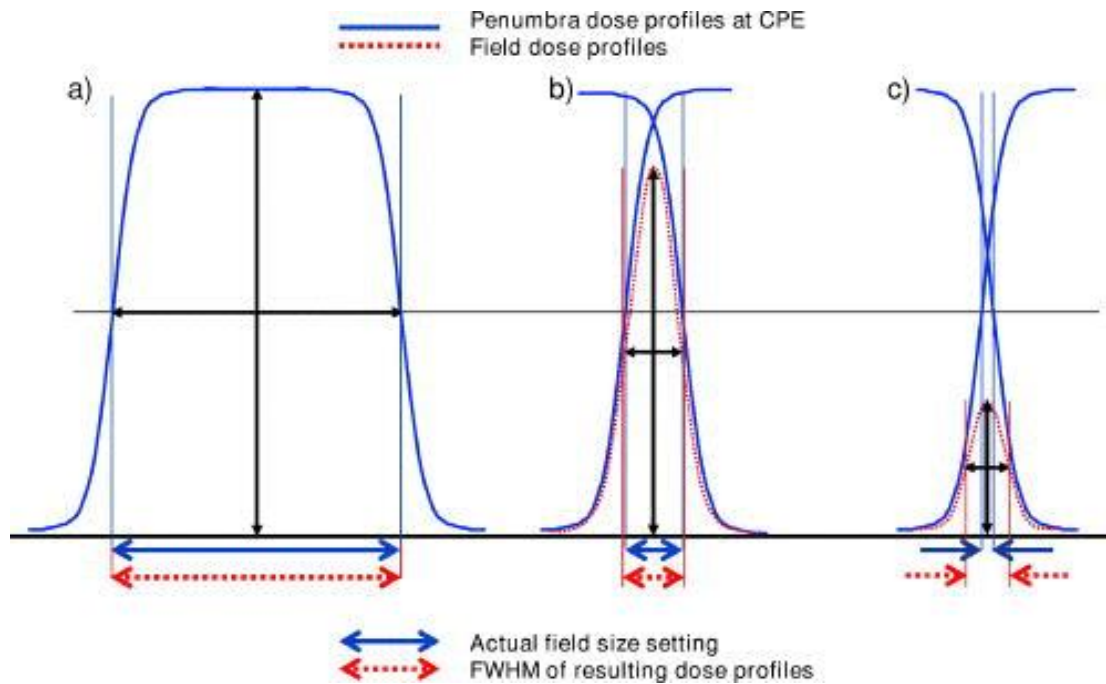
1. Απώλεια πλευρικής ηλεκτρονικής ισορροπίας κατά μήκος του άξονα της δέσμης (Lateral Charged Particle Equilibrium – LCPE).
2. Μερική απόκρουση της πηγής ακτινοβολήσης από τους κατευθυντήρες κατά τον άξονα του πεδίου.
3. Το μέγεθος του ανιχνευτή είναι μεγάλο σε σχέση με το μέγεθος του πεδίου.

Οι δύο πρώτες συνθήκες σχετίζονται με τη δέσμη, ενώ η τρίτη σχετίζεται με τον ανιχνευτή για ένα δεδομένο μέγεθος πεδίου. Και οι τρεις αυτές συνθήκες καταλήγουν στην περιγραφή της αλληλοεπικάλυψης ανάμεσα στην πενούμπρα του πεδίου και του μεγέθους του ανιχνευτή.

Η ηλεκτρονική ισορροπία (CPE) μπορεί να οριστεί απλώς ως η κατάσταση όπου η ενέργεια που μεταφέρεται από τα φορτισμένα σωματίδια που εισέρχονται σε μια περιοχή ενδιαφέροντος είναι ίση με την ενέργεια που μεταφέρεται από σωματίδια που εξέρχονται από την ίδια περιοχή. Όταν δηλαδή σωματίδια που εξέρχονται από τον όγκο ενδιαφέροντος αντικαθίστανται από σωματίδια που εισέρχονται με ίδια μέση ενέργεια επιτυγχάνεται CPE. Η CPE συσχετίζεται με το εύρος των δευτερογενών ηλεκτρονίων, συνεπώς εξαρτάται από την ενέργεια της δέσμης, το μέσο και κυρίως την πυκνότητα του μέσου [67].

Η πρώτη συνθήκη, δηλαδή η απώλεια πλευρικής ισορροπίας LCPE, συμβαίνει σε δέσμες φωτονίων όπου το Full Width Half Maximum (FWHM) είναι μικρότερο από την εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων. Το εύρος ενός πεδίου καθορίζεται μέσω του προφίλ σχετικής δόσης, και το εύρος του στο 50% αυτής, προσδιορίζοντας δηλαδή το FWHM. Είναι σαφές πως μια

κατευθυνόμενη-διαμορφωμένη δέσμη που εκπέμπεται από πηγή πεπερασμένου μεγέθους, από ένα μέγεθος και κάτω, μόνο ένα τμήμα της πηγής θα είναι «ορατό» από τον ανιχνευτή. Λόγω αυτή της απόκρυψης της πηγής η προηγούμενη μέθοδος προσδιορισμού του FWHM δεν ισχύει σε μικρά πεδία (εικόνα 3.1).

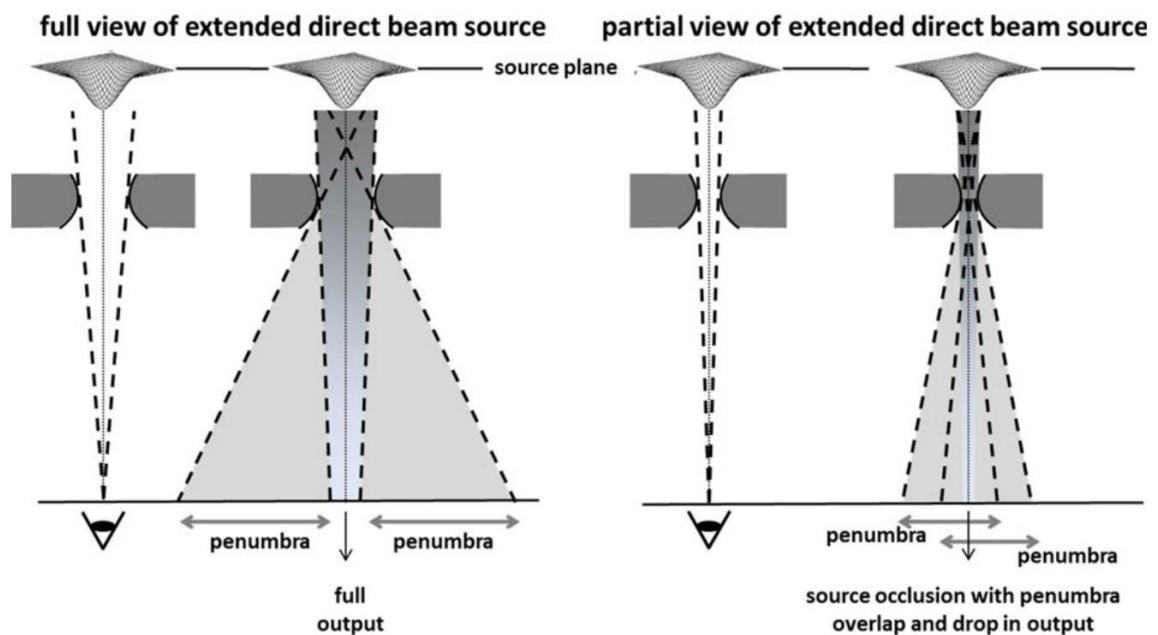


Εικόνα 3.1: a) Σε μεγάλα πεδία όπου ο υπολογισμός του FWHM καθορίζει με ακρίβεια το μέγεθος του πεδίου. b) Όταν το μέγεθος του πεδίου είναι της ίδιας τάξης με την μέση πλευρική διάδοση των φορτισμένων σωματιδίων, οι παρασκίες στις άκρες του πεδίου αλληλοεπικαλύπτονται δημιουργώντας ένα μικρό σφάλμα στον προσδιορισμό του πεδίου από το FWHM. c) Σε μικρότερα πεδία η συνθήκη προσδιορισμού του πεδίου βάσει του FWHM παύει να ισχύει [69].

Στην περίπτωση c), όπως απεικονίζεται στην προηγούμενη εικόνα η μέση διαδρομή των δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι πλέον συγκρίσιμη ή και μεγαλύτερη από το εύρος του πεδίου και αυτό οδηγεί στην απώλεια της LCPE.

Η δεύτερη συνθήκη απεικονίζεται στην εικόνα 3.2 και σχετίζεται με το πεπερασμένο μέγεθος της πηγής δέσμης φωτονίων και το εύρος των κατευθυντήρων το οποίο συνήθως καθορίζεται από το FWHM της κατανομής ροής φωτονίων bremsstrahlung που εξέρχεται από τον στόχο. Αυτό το φαινόμενο της μερικής απόκρυψης της πηγής από τους κατευθυντήρες του πεδίου γίνεται

σημαντικό όταν το μέγεθος πεδίου είναι συγκρίσιμο ή μικρότερο από το μέγεθος της πρωτογενούς πηγής φωτονίων.

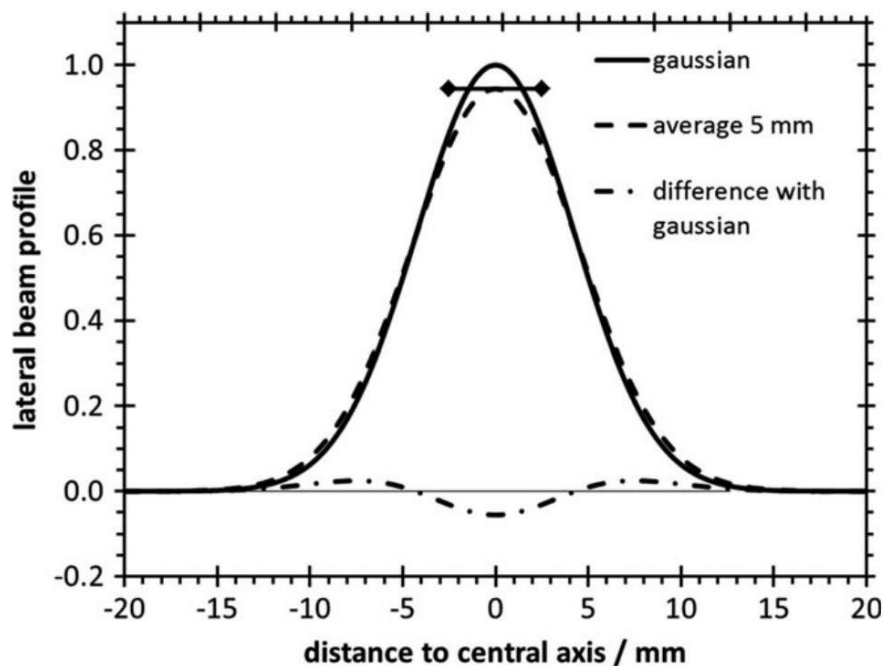


Εικόνα 3.2: Σχηματική απεικόνιση του φαινομένου απόκρυψης της πηγής [68], [70].

Η μερική απόκρυψη της πηγής επηρεάζει το φάσμα των φωτονίων και είναι πηγή δημιουργίας υψηλών βαθμίδων δόσης που μπορεί να έχουν μεγάλη επίδραση στην απόκριση του ανιχνευτή.

Το τρίτο χαρακτηριστικό που χαρακτηρίζει ένα μικρό πεδίο είναι το μέγεθος του ανιχνευτή σε σχέση με το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας. Ένας ανιχνευτής παράγει ένα σήμα ανάλογο με τη μέση απορροφούμενη δόση στον ευαίσθητο όγκο του, και αυτό το σήμα επηρεάζεται από την ομοιογένεια της απορροφούμενης δόσης έναντι του όγκου ανίχνευσης (μέσος όρος ενεργού όγκου και συμψηφισμού δόσης – volume averaging effect). Η επίδραση του φαινομένου

υποεκτίμησης της δόσης, ή volume averaging effect, μικρού πεδίου απεικονίζεται στην εικόνα 3.3.



Εικόνα 3.3: Σχηματική απεικόνιση του volume averaging effect σε μια διάσταση. Η συνεχής καμπύλη είναι Gaussian και απεικονίζει το προφίλ του πεδίου. Η διακεκομμένη απεικονίζει τη μέτρηση ενός ανιχνευτή μεγέθους 5 mm, όπου η ευθεία γραμμή παράλληλη στον άξονα x αντικατοπτρίζει το μέγεθος του. Η διακεκομμένη με τελείες γραμμή απεικονίζει τη διαφορά των δύο καμπυλών ως κλάσμα της μέγιστης δόσης [68], [71].

3.2 Θεωρία κοιλότητας – Βασικές αρχές

Προκειμένου να βαθμονομηθούν οι δέσμες ακτινοθεραπείας, το καθοριστικό μέγεθος για το οποίο ενδιαφέρεται ένας φυσικός ιατρικής, είναι η μέτρησης της απορροφούμενης δόσης σε κάποιο σημείο μέσα στο νερό. Το μέγεθος όμως του ανιχνευτή και το γεγονός πως η σύσταση του διαφέρει από το νερό, δημιούργησε την ανάγκη ανάπτυξης της *θεωρίας κοιλότητας*. Μέσω της θεωρίας κοιλότητας ουσιαστικά υπολογίζεται το ακόλουθο κλάσμα:

$$f(Q) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{D_w}{D_{\text{det}}},$$

Όπου D_w είναι η απορροφούμενη δόση στο σημείο μέτρησης και D_{det} η μέση απορροφούμενη δόση στον ανιχνευτή για δεδομένης ποιότητας ακτινοβολία Q , που καθορίζεται από τη ροή το σωματιδίων στο σημείο της μέτρησης [66]. Ο προσδιορισμός του $f(Q)$ είναι ιδιαίτερα δύσκολος εξαιτίας της πολυπλοκότητας της μεταφοράς σωματιδίων σε ένα μέσο και σήμερα ο ασφαλέστερος τρόπος υπολογισμός του είναι μέσω προσομοιώσεων Monte Carlo, ή μέσω Monte Carlo προσομοιώσεων σε συνδυασμό με πειραματικές μετρήσεις. Η κλινική δοσιμετρία πραγματοποιείται με χρήση ποικιλίας ανιχνευτών όπως liquid chambers, silicon diodes, diamond detectors, plastic scintillators, και κατά περιπτώσεις με παράλληλη χρήση ομοιωμάτων των οποίων η σύσταση διαφέρει από το νερό. Υπάρχουν διάφορες θεωρίες κοιλότητας όπως οι Bragg-Gray, Spencer-Attix, Berlin.

Η θεωρία Bragg-Gray ήταν η πρώτη θεωρία που αναπτύχθηκε για να περιγράψει τη σχέση μεταξύ της δόσης που μετρήθηκε στον ανιχνευτή και της δόσης στο ίδιο σημείο, στο μέσο που περιέχει τον ανιχνευτή. Οι συνθήκες για την εφαρμογή της θεωρίας είναι οι ακόλουθες:

1. Η κοιλότητα πρέπει να είναι μικρή σε σχέση με την εμβέλεια των ηλεκτρονίων, ώστε να μη διαταράσσεται η ροή των σωματιδίων στο σημείο της μέτρησης από την παρουσία της.
2. Η απορροφούμενη δόση εντός της κοιλότητας να οφείλεται αποκλειστικά σε φορτισμένα σωματίδια, ώστε οι αλληλεπιδράσεις των φωτονίων εντός της κοιλότητας να θεωρούνται αμελητέες και έτσι να αγνοούνται.

Επί της ουσίας η πρώτη συνθήκη περιγράφει μια κατάσταση ηλεκτρονικής ισορροπίας, ενώ η δεύτερη υποδηλώνει ουσιαστικά πως η δόση που εναποτίθεται

εντός της κοιλότητας οφείλεται αποκλειστικά σε ηλεκτρόνια που δημιουργήθηκαν εκτός της κοιλότητας και τη διασχίζουν χωρίς να υπάρχει παραγωγή δευτερογενών ηλεκτρονίων εντός της κοιλότητας. Η θεωρία Bragg-Gray δε λαμβάνει υπόψιν την παραγωγή δευτερογενών, *δέλτα ηλεκτρονίων*.

Η θεωρία κοιλότητας Spencer – Attix αποτελεί γενικότερη διατύπωση της θεωρίας Bragg και συμπεριλαμβάνει τη δημιουργία δευτερογενών ηλεκτρονίων, τα οποία έχουν επαρκή ενέργεια για να προκαλέσουν περαιτέρω ιονισμό. Μερικά από αυτά τα ηλεκτρόνια που απελευθερώνονται εντός της κοιλότητας αερίου του ανιχνευτή, διαθέτουν αρκετή ενέργεια ώστε να ξεφύγουν από την κοιλότητα, μεταφέροντας τμήμα της ενέργειας τους εκτός της κοιλότητας. Αυτό μειώνει την ποσότητα ενέργειας που απορροφάται στην κοιλότητα και απαιτεί η ισχύς ανάσχεσης του αερίου (stopping power). Η θεωρία Spencer-Attix λειτουργεί υπό τις ίδιες συνθήκες που λειτουργεί και η Bragg-Gray, με βασική διαφορά ότι οι συνθήκες ισχύουν και για τη ροή δευτερογενών ηλεκτρονίων. Η δευτερογενής ροή ηλεκτρονίων στη θεωρία Spencer-Attix χωρίζεται σε δύο συνιστώσες που βασίζονται σε ένα καθορισμένο από τον χρήστη ενεργειακό όριο Δ . Δευτερογενή ηλεκτρόνια με κινητική ενέργεια E_K μικρότερη από Δ , θεωρούνται αργά ηλεκτρόνια που εναποθέτουν όλη την ενέργειά τους τοπικά. Τα δευτερογενή ηλεκτρόνια με ενέργειες μεγαλύτερες ή ίσες με Δ , θεωρούνται γρήγορα ηλεκτρόνια και αποτελούν μέρος του φάσματος ηλεκτρονίων.

Η θεωρία Burlin επέκτεινε τις θεωρίες κοιλότητας Bragg-Gray και Spencer- Attix χρησιμοποιώντας μια τεχνική στάθμισης εισάγοντας ένα παράγοντα που είναι ο σταθμισμένος μέσος όρος του λόγου ανασχετικών ισχύων και του λόγου των μαζικών συντελεστών εξασθένησης. Η θεωρία Burlin ισχύει όταν:

1. Τα υλικά του μέσου και της κοιλότητας είναι ομοιογενή
2. Το πεδίο των φωτονίων είναι ομογενές, εντός και εκτός της κοιλότητας

3. CPE υπάρχει σε όλα τα σημεία του μέσου διάδοσης και της κοιλότητας που απέχουν περισσότερο από το μέγιστο εύρος ηλεκτρονίων από το όριο της κοιλότητας
4. Το φάσμα των δευτερογενών ηλεκτρονίων στις περιοχές CPE είναι ίδιο και στο μέσο και στην κοιλότητα.

3.3 Παράγοντες που καθορίζουν την καταλληλότητα ενός δοσίμετρου

Ως δοσίμετρο μπορεί να οριστεί γενικά οποιαδήποτε συσκευή είναι ικανή να παρέχει μέτρηση της μέσης απορροφούμενης δόσης που έχει κατατεθεί στον ευαίσθητο όγκο της μέσω ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ένα δοσίμετρο γενικά αποτελείται από έναν ευαίσθητο όγκο γεμάτο με ένα δεδομένο μέσο, περιτριγυρισμένο από έναν άλλο μέσο διαφορετικού υλικού. Στο πλαίσιο των θεωριών της κοιλότητας, ο ευαίσθητος όγκος του δοσιμέτρου μπορεί να αναγνωριστεί ως «κοιλότητα», η οποία μπορεί να περιέχει αέριο, υγρό ή στερεό. Το αέριο χρησιμοποιείται συχνά ως ένα ευαίσθητο μέσο, καθώς επιτρέπει μετρήσεις με απλή συλλογή ηλεκτρικού φορτίου. Το μέσο που περιβάλλει την κοιλότητα ενός θαλάμου ιονισμού ποικίλει και σε πάχος και σε πυκνότητας και με βάσει αυτά τα χαρακτηριστικά προκαλεί και ανάλογη διαταραχή πεδίου.

Τα χαρακτηριστικά του ανιχνευτή παίζουν σημαντικό ρόλο στην μέτρηση της δόσης. Κάποιοι ανιχνευτές είναι καταλληλότεροι για τη δοσιμετρία μικρών πεδίων έναντι άλλων. Οι θάλαμοι ιονισμού, κυρίως λόγω του μεγάλου ενεργού τους όγκου, αλλά και για άλλους λόγους που θα συζητηθούν παρακάτω, κρίνονται ως οι λιγότερο κατάλληλοι. Τα φιλμ είναι ίσως τα πλέον διαδεδομένα μέσα, μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τη δόση και τις ισοδοσιακές καμπύλες, αλλά η πληροφορία τους περιορίζεται στις δύο διαστάσεις. Αντίστοιχα, η δοσιμετρία με χρήση γέλης πολυμεριμού εμφανίζει κάποια

ιδιαίτερα πλεονεκτήματα έναντι των υπολοίπων, ενώ παράλληλα δίνει πληροφορίες για την χωρική κατανομή της δόσης στις τρεις διαστάσεις.

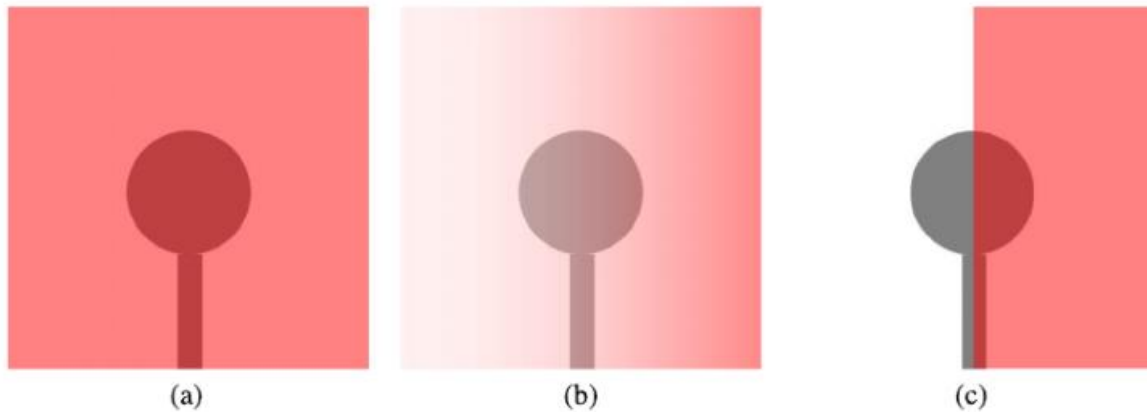
Ως παράγοντες διαταραχής πεδίου ορίζονται οι αποκλίσεις από τον ιδανικό ανιχνευτή της θεωρίας κοιλότητας Bragg. Η επίδραση των παραγόντων διαταραχής πεδίου είναι εξαιρετικά σημαντική στη δοσιμετρία μικρών πεδίων και καθορίζονται από τα βασικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ανιχνευτή, όπως την ηλεκτρονική πυκνότητα και τον όγκο της κοιλότητάς του, τις ατομικές ιδιότητες και το υλικό των υπολοίπων τμημάτων του ανιχνευτή [72].

Εξάρτηση παρατηρείται και από το μέγεθος της πηγής. Η περαιτέρω σμίκρυνση ενός πεδίου, έχει ως φυσικό αποτέλεσμα από ένα σημείο και μετά να είναι ορατή μόνο από μέρος του όγκου ενός ανιχνευτή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι μετρήσεις δόσης να επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη θέση του ανιχνευτή. Υπό αυτές τις συνθήκες οι παραδοσιακές μέθοδοι μέτρησης του πεδίου, όπως η FWHM, μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση του μεγέθους. Αυτή εξάρτηση από την τοποθέτηση του ανιχνευτή, που κυμαίνεται ανάλογα και το μέγεθος του πεδίου, περιπλέκει περαιτέρω τις μετρήσεις δόσης.

3.3.1 Παράγοντες διαταραχής πεδίου

Στις μετρήσεις δόσης μικρών πεδίων είναι σημαντική γνώση των παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή και να οδηγήσουν σε αποκλίσεις, ανάμεσα στη μετρούμενη δόση και στη δόση που θα δίνονταν πραγματικά στο μέσο αν απουσίαζε ο ανιχνευτής. Οι διαταραχές αυτές εξαρτώνται από την LCPE και τα χαρακτηριστικά του ανιχνευτή, την ηλεκτρονική πυκνότητα στο υλικό της κοιλότητας, τις ατομικές ιδιότητες του μέσου, τα εξωτερικά συστατικά του ανιχνευτή, καθώς και τον πεπερασμένο όγκο της κοιλότητάς του [66], [72]–[74].

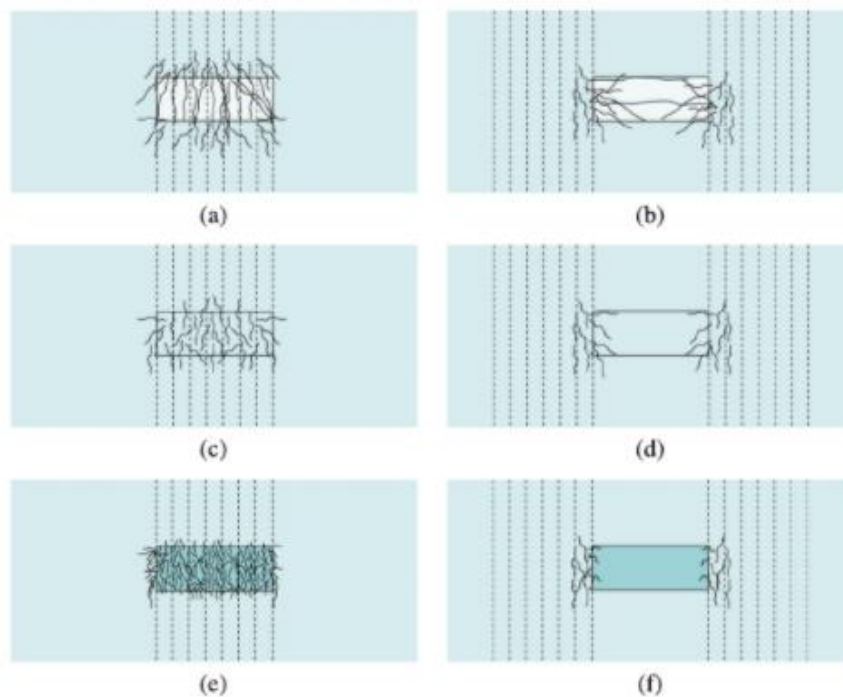
Σε μικρά πεδία όπου δεν υπάρχει πλευρική ηλεκτρονική ισορροπία, υπάρχουν περιπτώσεις όπου εσφαλμένως, η απόκριση του ανιχνευτή είναι ίδια, όπως αν υπήρχε LCPE. Στην εικόνα 3.4 εμφανίζονται διαφορετικές περιπτώσεις ύπαρξης και απουσίας LCPE, αλλά κοινής απόκρισης ανιχνευτή.



Εικόνα 3.4: Beam's eye οπτική, όπου ενώ η LCPE διαταράσσεται από την ύπαρξη του ανιχνευτή, η ανταπόκριση του ανιχνευτή είναι ίδια με την περίπτωση ύπαρξης της: a) επίπεδη δέσμη με ύπαρξη LCPE, b) δέσμη στην οποία παρεμβάλλεται σφηνοειδές φίλτρο (wedge beam) με γραμμική πλευρική βαθμίδα, c) μερικώς και συμμετρικά ακτινοβολημένη κοιλότητα [66].

Επιπλέον παράγοντας διαταραχής πεδίου είναι και η πυκνότητα του υλικού του ανιχνευτή. Ας υποθέσουμε παράλληλη δέσμη φωτονίων που ακτινοβολεί ένα ομοιόμορφο ομοιώμα νερού στο εσωτερικό του οποίου βρίσκεται κοιλότητα με τις ίδιες ατομικές ιδιότητες, αλλά διαφορετική πυκνότητα ρ . Λόγω των ομοιόμορφων ατομικών ιδιοτήτων, η ηλεκτρονική πυκνότητα είναι ανάλογη της πυκνότητας ρ . Στην περίπτωση που η δέσμη φωτονίων είναι ομοιόμορφη και αποτελείται από πρωτογενή μόνο φωτόνια, όπου μετά από κάθε αλληλεπίδραση αντικαθίστανται, χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψιν τα σκεδαζόμενα φωτόνια και οι τοπικές απορροφήσεις από ακτινοβολία bremsstrahlung, η ενέργεια δεν διατηρείται αλλά υπάρχει CPE, και επομένως η δόση που απορροφάται από την κοιλότητα είναι ανεξάρτητη της πυκνότητας του υλικού. Σε περίπτωση όμως που οι συνθήκες αυτές δεν ισχύουν τότε υπάρχει εξάρτηση από την πυκνότητα του υλικού. Αν η πυκνότητα του μέσου είναι χαμηλότερη του νερού, για πχ υδρατμοί,

τότε τα φορτισμένα σωματίδια έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις, ταξιδεύουν πιο εύκολα στο μέσο, ενώ στο νερό διανύουν μικρότερες διαδρομές, με μεγαλύτερη ενέργεια ανά σκέδαση. Συνεπώς η μέση ελεύθερη διαδρομή εντός της κοιλότητας είναι μεγαλύτερη και η ροή ηλεκτρονίων υψηλότερη, ως εκ τούτου η συμβολή στην απορροφούμενη δόση, από φωτόνια εκτός της κοιλότητας είναι υψηλότερη όταν η πυκνότητα της κοιλότητας είναι χαμηλότερη του νερού. Αντίθετη επίδραση υπάρχει όταν η πυκνότητα του μέσου είναι μεγαλύτερη του υγρού νερού. Σε αυτή την περίπτωση, τα φορτισμένα σωματίδια ταξιδεύουν δυσκολότερα εντός της κοιλότητας, η ροή είναι υψηλότερη εντός της κοιλότητας και κατά συνέπεια είναι και η απορροφούμενη δόση υψηλότερη [66]. Στην εικόνα 3.5 απεικονίζεται η επίδραση της αντιστάθμισης δόσης στην κοιλότητα με πυκνότητες μεγαλύτερες ή μικρότερες του μέσου.

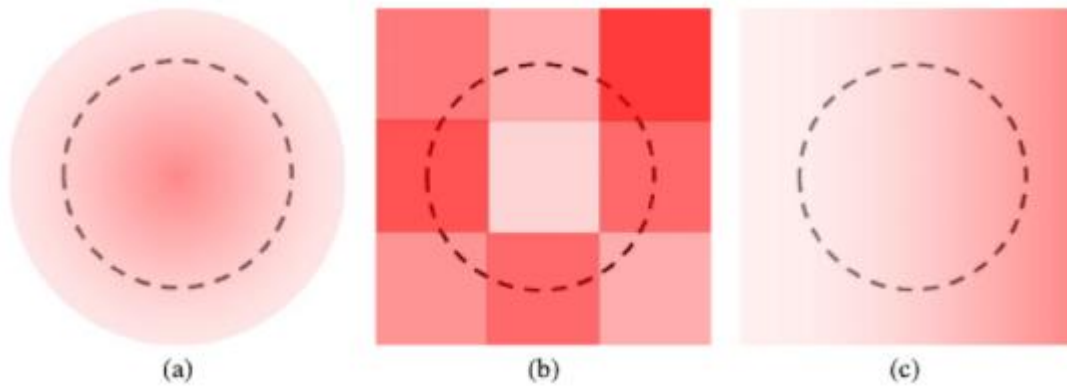


Εικόνα 3.5: Απεικόνιση της αντιστάθμισης δόσης κοιλότητας όπως επηρεάζεται από την συνεισφορά των πρωτεύοντων φωτονίων εντός και εκτός της κοιλότητας: τα ηλεκτρόνια από την πρωτεύουσα δέσμη κατευθύνονται στην κοιλότητα σε (a) υδρατμούς, (c) υγρό νερό, (e) μέσο με πυκνότητα μεγαλύτερη του νερού και τα ηλεκτρόνια από την πρωτεύουσα δέσμη που δεν κατευθύνονται εντός της κοιλότητας (b) σε υδρατμούς, (d) υγρό νερό και (f) μέσο με πυκνότητα μεγαλύτερη του νερού [66].

Οι αλληλεπιδράσεις σωματιδίων εντός ενός μέσου, εκτός από την πυκνότητα επηρεάζονται και από τις ατομικές ιδιότητες του υλικού του μέσου, τον ατομικό αριθμό και την ενεργό διατομή. Η επίδραση των ατομικών ιδιοτήτων του ανιχνευτή στις μετρήσεις δόσης, μπορούν να εξηγηθούν με παρόμοιο τρόπο με αυτόν της πυκνότητας. Σε περίπτωση που οι ενεργές διατομές στην κοιλότητα είναι μικρότερες του μέσου, η συμπεριφορά του ανιχνευτή είναι αντίστοιχη με την περίπτωση της χαμηλής ηλεκτρονικής πυκνότητας. Αντίστοιχα, οι μεγαλύτερες ενεργές διατομές, επηρεάζουν την απόδοση του ανιχνευτή κατά τον ίδιο τρόπο που θα επηρεάζονταν από μια υψηλότερης πυκνότητας κοιλότητα, σε σχέση με την πυκνότητα του μέσου.

Παρόμοια επίδραση στην απόδοση του ανιχνευτή έχουν και οι παράγοντες διαταραχής πεδίου που οφείλονται στα εξωτερικά υλικά του. Γενικότερα, αν οι ενεργές διατομές των εξωτερικών υλικών του ανιχνευτή είναι υψηλότερες του νερού, είτε εξαιτίας μεγαλύτερης πυκνότητας, είτε άλλων φυσικών παραμέτρων, ο ανιχνευτής θα μετρήσει υψηλότερη δόση, αφού τα ηλεκτρόνια εντός του, είναι περισσότερα από όσα θα υπήρχαν στο μέσο αν ο ανιχνευτής απουσίαζε.

Κατά συνθήκη, η απορροφούμενη δόση στο νερό ορίζεται σε ένα σημείο. Ωστόσο, οι ανιχνευτές ακτινοβολίας έχουν πεπερασμένο μέγεθος και επομένως περιορίζουν τη δυνατότητα εκπλήρωσης της συνθήκης για σημειακή μέτρηση δόσης. Το μέγεθος και ο όγκος της κοιλότητας του ανιχνευτή επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τους παράγοντες διαταραχής πεδίου. Σε μικρά πεδία, η σημασία του μέσου όγκου είναι εξαιρετικά σημαντική, ειδικά σε περιπτώσει όπου οι υψηλές βαθμίδες δόσης μπορεί να βρίσκονται εντός του όγκου του (εικόνα 3.5).



Εικόνα 3.5: Beam's-eye οπτική περιπτώσεων φαινομένου συμψηφισμού δόσης μέσω ενεργού όγκου όπου: (a) η μέγιστη δόση απορροφάται στο κέντρο του όγκου του ανιχνευτή (b) διαμορφούμενη δέσμη όπου η απορροφούμενη δόση της είναι μικρότερη από τη μέση απορροφούμενη δόση από την κοιλότητα του ανιχνευτή (c) σφηνοειδής δέσμη, με πλευρική χωρική βαθμίδα [66].

Από τα παραπάνω προκύπτουν οι περιορισμοί στις μετρήσεις δόσης μικρών πεδίων, που οφείλονται σε εγγενείς αδυναμίες των ανιχνευτών. Οι παράγοντες διαταραχής απαιτούν εφαρμογή διορθωτικών παραγόντων στις τελικές μετρήσεις δόσης, αλλά η επιλογή του κατάλληλου δοσίμετρου που να ξεπερνά τους γνωστούς περιορισμούς παραμένει κρίσιμης σημασίας.

3.3 Δοσιμετρία μικρών πεδίων: Ανιχνευτές

Τα βασικά πειραματικά εργαλεία δοσιμετρίας στην ακτινοθεραπεία μπορούν να χωριστούν σε αυτά που δίνουν σημειακή (Point), διδιάστατη (2D) ή τριδιάστατη (3D) πληροφορία δόσης. Με βάση αυτό τον διαχωρισμό προκύπτει η εξής ταξινόμηση:

1. Σημειακοί ανιχνευτές:

1.1. Θάλαμοι ιονισμού, οι οποίοι μέσω του ενεργού όγκου τους μετατρέπουν τη δόση σε ηλεκτρικό φορτίο και δίνουν πληροφορίες σημειακής δοσιμετρίας.

1.2. Ανιχνευτές στερεάς κατάστασης (ανιχνευτές θερμοφωταύγειας)

1.3. Δίοδοι

2. Ανιχνευτές 2D

2.1. Ακτινογραφικά φιλμ που χρησιμοποιούνται δέσμες υψηλών ενεργειών

2.2. Ραδιοχρωμικά φιλμ

3. Δοσίμετρα τριδιάστατης δοσιμετρίας

3.1. Χημικά δοσίμετρα τύπου γέλης με χρήση MRI ή οπτικών CT

3.2. EPID (Electronic Portal Imaging Dosimeters) που χρησιμοποιούνται για την in vivo δοσιμετρία κατά τη διάρκεια της θεραπείας

3.3.1 Θάλαμοι ιονισμού

Οι θάλαμοι ιονισμού είναι οι πλέον κοινοί ανιχνευτές για συλλογή δεδομένων των δεσμών και στην κλασική ακτινοθεραπεία και στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Η απόκριση τους είναι γενικά ανεξάρτητη της ενέργειας της δέσμης, ενώ η δόση και ρυθμός δόσης παρουσιάζουν εξαιρετική σταθερότητα, γραμμικότητα και επαναληψιμότητα. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν τους θαλάμους ιονισμού εξαιρετικά εργαλεία πειραματικής δοσιμετρίας. Παρά την υψηλή τους ακρίβεια στην κλασική ακτινοθεραπεία, για την περίπτωση δοσιμετρίας μικρών πεδίων θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν και άλλοι παράγοντες, όπως οι διαστάσεις του ανιχνευτή και ο ενεργός όγκος, ώστε να είναι σημαντικά μικρότερου μεγέθους από το εύρος του προς μέτρηση πεδίου. Διάφοροι κατασκευαστές προσφέρουν ένα ευρύ φάσμα τύπων θαλάμων (κυλινδρικό, σφαιρικό και παράλληλου επίπεδου). Μια πιθανή ταξινόμηση θα μπορούσε να οριστεί σε συνάρτηση του ευαίσθητου όγκου τους όπως ακολουθεί [75]:

- Στάνταρ θάλαμοι ιονισμού τύπου Farmer, ενεργός όγκος της τάξης των 10^{-1} cm^3 και ενεργό όγκο αυτών των ανιχνευτών $0,6 \text{ cm}^3$.
- Mini θάλαμοι ιονισμού της τάξης των 10^{-2} cm^3 και ενεργούς όγκους της τάξης των $0,05 \text{ cm}^3$.

- Micro θάλαμοι ιονισμού ενεργού όγκου της τάξης των 10^{-3} cm^3 και μέγεθος ενεργού όγκου περίπου $0,007 \text{ cm}^3$.



Εικόνα 3.6: Ανιχνευτής ιονισμού τύπου Farmer

(<https://www.flukebiomedical.com/products/radiation-measurement/phantoms-test-tools/farmer-type-ionization-chamber>).

3.3.2 Δίοδοι, MOSFETS και ανιχνευτές διαμαντιών

Οι δίοδοι διατίθενται με σχετικά μικρό ευαίσθητο όγκο και υψηλή χωρική ανάλυση αποτελώντας εξαιρετικούς ανιχνευτές στερεάς κατάστασης, ιδανικούς για τη μέτρηση χαρακτηριστικών μικρών πεδίων με υψηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με τους θαλάμους ιονισμού. Οι ανιχνευτές αυτοί εξαρτώνται από τη θερμοκρασία, το ρυθμό δόσης και την ενέργεια, ενώ ορισμένοι παρουσιάζουν και γωνιακή εξάρτηση [76].

Οι ανιχνευτές MOSFET (Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor) βασίζονται σε παρόμοια ημι-αγώγιμη τεχνολογία, με αυτή των διόδων, αλλά ο τρόπος χρήσης τους είναι διαφορετικός. Η χρήση τους είναι αρκετά περίπλοκη, ενώ δεν υπάρχει και αρκετή πληροφορία στη βιβλιογραφία σχετικά με βασικά

στοιχεία, όπως το ρυθμό δόσης, εξάρτηση από τη θερμοκρασία και γωνιακή εξάρτηση [76].

Οι ανιχνευτές διαμαντιών έχουν επίσης ιδιαίτερα μικρό ευαίσθητο όγκο (1,0 - 6,0 mm³) και σχετική ισοδυναμία με τους ιστούς, γεγονός που τους καθιστά ικανοποιητικούς ανιχνευτές. Εμφανίζουν όμως και σημαντικούς περιορισμούς όπως την εξάρτηση από το ρυθμό δόσης και το υψηλό κόστος εξαιτίας της δυσκολίας κατασκευής τους.

3.3.3 Ανιχνευτές Θερμοφωτάυγειας (TLDs)

Οι ανιχνευτές θερμοφωτάυγειας (TLD) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην ακτινοθεραπεία. Το μικρό τους μέγεθος και η απουσία ηλεκτρονικών εξαρτημάτων τα καθιστούν ιδιαίτερα βολικά για χρήση σε συνδυασμό με ανθρωπόμορφα ομοιώματα, ή για υπηρεσίες απομακρυσμένου auditing, όπως το IROC [77]. Βάσει της βιβλιογραφίας η ακρίβεια των TLDs μπορεί να φτάσει έως και το 0,2% αν χρησιμοποιηθούν πολλά δοσίμετρα παράλληλα, αλλά συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 2-3% υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται προσεκτικά οι διαδικασίες ανάγνωσης [78]. Τα TLDs χρειάζονται τακτική βαθμονόμηση ώστε να διορθώνονται αλλαγές στην ευαισθησία εξαιτίας γήρανσης του υλικού τους. Η επαναληψιμότητά τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον συνδυασμό του επιλεγμένου υλικού TL, τον τύπο του TL-reader, καθώς και τη διαδικασία ανάγνωσης τους.

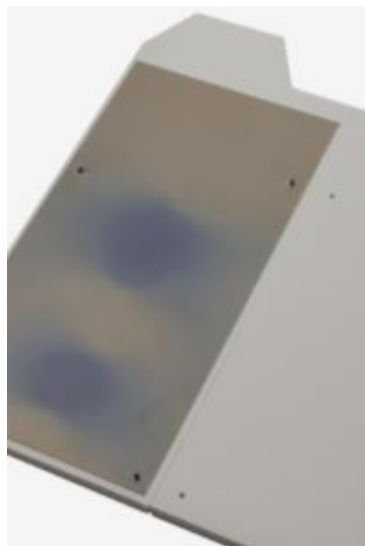


Εικόνα 3.7: Ανιχνευτής TLD [79]

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350448717300161>).

3.3.4 Διδιάστατη δοσιμετρία με φιλμ

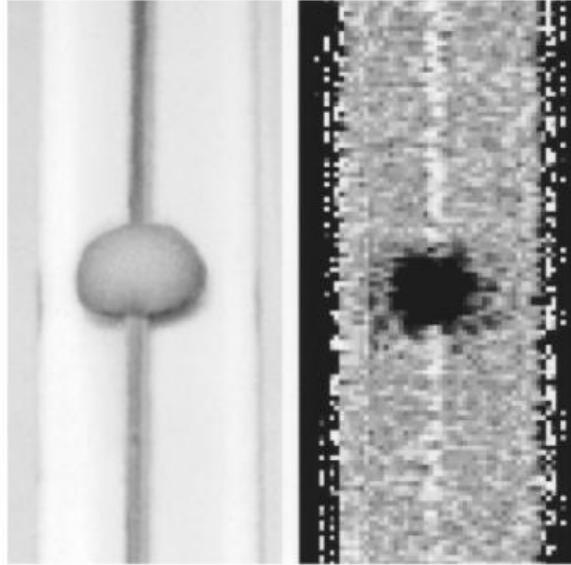
Δύο βασικοί τύποι φιλμ χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική. Τα ραδιογραφικά φιλμ που απαιτούν επεξεργασία και έχουν ισχυρή ενεργειακή εξάρτηση, ενώ η διαδικασία βαθμονόμησης τους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή προκειμένου να περιοριστούν οι αβεβαιότητες, και τα Gafchromic που αποτελούνται από μεμβράνες μονομερών (τοποθετημένα σε κρύσταλλα), που σχηματίζουν πολυμερή κατά την ακτινοβόληση, από τον μετασχηματισμό των μονομερών σε πολυμερή. Εξαιτίας της ισοδυναμίας τους με το νερό δεν εμφανίζουν ενεργειακή εξάρτηση από τα φωτόνια χαμηλών ενεργειών στις μετρήσεις δεσμών υψηλής ενέργειας. Παρόμοια όμως με τα ραδιογραφικά φιλμ, η ακρίβεια στις μετρήσεις εξαρτάται σημαντικά από τη διαδικασία σάρωσης και το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της ακτινοβόλησης και της ανάκτησης των μετρήσεων. Παράλληλα διαφοροποιήσεις στις ιδιότητες έχουν παρατηρηθεί και ανάμεσα σε φιλμ ίδιου είδους, αλλά διαφορετικών παρτίδων [80]. Τα φιλμ εμφανίζουν εξαιρετική χωρική ανάλυση γεγονός που τα καθιστά ιδανικά για μετρήσεις δοσιμετρίας μικρών πεδίων υψηλής ακρίβειας.



Εικόνα 3.8: Φωτογραφία Gafchromic φιλμ, τοποθετημένο σε υποδοχέα. Οι περιοχές αμαύρωσης είναι οι περιοχές ακτινοβόλησης (RTsafe κασσέτα φιλμ).

3.3.5 Δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού

Η τριδιάστατη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού μπορεί να αποτελέσει ένα εξαιρετικό εργαλείο για end-to-end QA καθώς παρέχει πληροφορίες και για το μέγεθος αλλά και για τη γεωμετρία της δόσης. Η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού με χρήση MRI αναπτύχθηκε και εξελίχθηκε από πολλούς ερευνητές [81]–[84], και είναι μια ελκυστική εναλλακτική λύση για τη μέτρηση κατανομών δόσεων σε πραγματικό περιβάλλον τριών διαστάσεων. Τα δοσίμετρα γέλης αποτελούνται από κατάλληλα μονομερή, διεσπαρμένα σε υδατικό διάλυμα γέλης (gel). Η λειτουργία τους βασίζεται στις χημικές αλλαγές που προκαλούνται από την ακτινοβολία (πολυμερισμός που προκαλείται από ελεύθερες ρίζες) στον ακτινοβολημένο όγκο του υλικού της γέλης, και μπορούν να ανιχνευθούν με μαγνητική τομογραφία μέσω της T2 ανάλυσης. Μέσω της ακτινοβολήσης, τα μονομερή πολυμερίζονται με συνέπεια την αλλαγή των οπτικών (διαύγεια) καθώς και των NMR χαρακτηριστικών του συστήματος (χρόνος χαλάρωσης T2). Η αλλαγή του χρόνου T2 που παρατηρείται είναι άμεσα σχετιζόμενη με τη δόση που απορροφήθηκε από τη γέλη. Συνεπώς, με κατάλληλη βαθμονόμηση, συνδέεται ο χρόνος T2 με την απορροφούμενη δόση και έτσι οι T2 εικόνες που προκύπτουν από τη μαγνητική τομογραφία της γέλης μπορούν να μετατραπούν σε χάρτες δόσης.

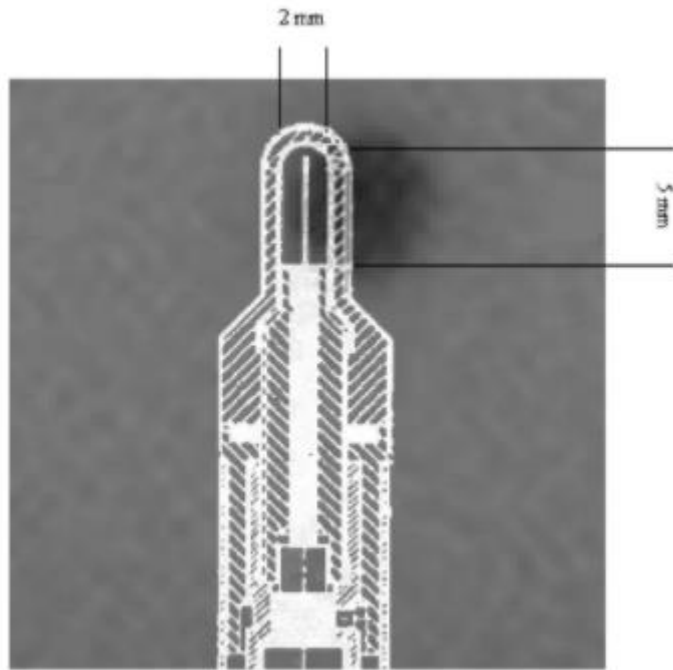


Εικόνα 3.9: Αριστερά, φωτογραφία ενός κυλίνδρου με γέλη πολυμερισμού, ακτινοβολημένου από πηγή βραχυθεραπείας και δεξιά η T2 εικόνα του ίδιου κυλίνδρου [85].

Αυτοί οι χάρτες, δηλαδή οι χάρτες στους οποίους η ένταση του σήματος αντιστοιχεί στον χρόνο χαλάρωσης περιστροφής-περιστροφής T2, μετατρέπονται άμεσα λοιπόν σε χάρτες δόσεων. Οι διαστάσεις των εικονοστοιχείων (pixels) του χάρτη T2 του ακτινοβολημένου gel σχετίζονται με το εύρος ευαισθησίας της γέλης και, συνεπώς, με τη χωρική ανάλυση των μετρήσεων κατανομής δόσης. Οι διαστάσεις ενός pixel μπορεί να είναι της τάξης του 1 mm προσφέροντας τα πλεονεκτήματα ενός σχετικά μικρού εύρους ευαισθησίας και υψηλής χωρικής ανάλυσης [81].

Δεδομένου ότι τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού είναι ισοδύναμα με τους ιστούς, εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητας τους σε νερό, μπορούν ταυτόχρονα να αποτελούν και το ομοίωμα και το δοσίμετρο, επιτρέποντας την αποφυγή αβεβαιοτήτων που προκαλούνται από την έλλειψη ηλεκτρονικής ισορροπίας, ή του volume averaging effect [86]. Αυτό επιτρέπει τριδιάστατες πειραματικές μετρήσεις δόσης, χωρίς να απαιτούνται διορθώσεις λόγω συμψηφισμού της δόσης, ή διαφορετικής εμβέλειας των ηλεκτρονίων. Παρόλο που η δοσιμετρία

γέλης πολυμερισμού εξακολουθεί να είναι μια αμφισβητήσιμη μέθοδος για την απόλυτη δοσιμετρία, η απόδοση της για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας είναι τεκμηριωμένη [81]. Δεδομένου ότι τα ομοιώματα γέλης πολυμερισμού, είναι ισοδύναμα του νερού, ενώ παράλληλα ομοίωμα και δοσίμετρο ταυτίζονται, δεν εμφανίζουν επιδράσεις διαταραχών πεδίου που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο. Δεν επηρεάζουν δηλαδή τη μέτρηση της δόσης, μέσω διαταραχής της ροής των φορτισμένων σωματιδίων, ή λόγω του μεγέθους τους την υπερεκτίμηση της παρασκιάς της δέσμης. Η διακριτική τους ικανότητα καθορίζεται από το μέγεθος του ογκοστοιχείου (voxel) των MR-εικόνων, και μπορεί να είναι ακόμα και μικρότερο του χιλιοστού. Η χωρική διακριτική ικανότητα της γέλης πολυμερισμού εξαρτάται από τις MR-ακολουθίες και μπορεί να προσαρμοστεί αναλόγως, ακόμα και έως 0.25 mm. Στην επιστημονική δημοσίευση “Experimental determination of the effect of detector size on profile measurements in narrow photon beams” των Pappas et al όπου διερευνάται πειραματικά η επίδραση του μεγέθους του εκάστοτε ανιχνευτή στις μετρήσεις πειραματικών πεδίων, η διακριτική ικανότητα της γέλης, ανάλογα με την επιλογή μεγέθους voxel, επιτρέπει τη σύγκριση σε ένα εύρος από 0,25 mm έως 7,5 mm επιτρέποντας τη σύγκριση μετρήσεων με διαφορετικούς τύπους ανιχνευτών [86].



Εικόνα 3.10: Σχηματική αναπαράσταση μιας διαμήκης διατομής του θαλάμου ιονισμού ανιχνευτή PTW-PinPoint, πάνω στις T2 εικίνες του ακτινοβολημένης γέλης. Η χωρική διακριτική ικανότητα είναι προσαρμοσμένη ώστε να ισούται με τις διαστάσεις του θαλάμου του ανιχνευτή περίπου 2 mm x 5 mm [86].

Από τα αποτελέσματα της έρευνας προκύπτει πως ακόμα και εξαιρετικά μικρού ευαίσθητου όγκου ανιχνευτές εμφανίζουν αδυναμίες στις μετρήσεις μικρών πεδίων, παρουσιάζοντας συχνά υπερεκτίμηση της παρασκιάς της δέσμης, ενισχύοντας την αξία της χρήσης γέλης πολυμερισμού για αυτά τα πεδία.

4. End-to-End QA και μέθοδοι επιβεβαίωσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων

4.1 Μέθοδοι επιβεβαίωσης πλάνου ακτινοθεραπείας

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην ακτινολογική και βιολογική απεικόνιση βελτίωσαν άμεσα και σημαντικά τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου. Όσον αφορά στην ακτινοθεραπεία, αυτές οι εξελίξεις κατέστησαν εφικτή την ακριβή οριοθέτηση του όγκου, αλλά και των ακτινοανθεκτικών υποόγκων στον όγκο [22],[51]. Κατά συνέπεια, συχνά απαιτούνται πολύπλοκες και ετερογενείς δόσεις. Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), η ογκομετρική τοξοειδής (VMAT), η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική / ακτινοθεραπεία (SRS / SRT) αλλά και η θεραπεία πρωτονίων (PT), καθιστούν εφικτή την εφαρμογή τέτοιων σύνθετων κατανομών δόσης. Η ακρίβεια στην δόση που εναποτίθεται στον ασθενή είναι εξαιρετικά σημαντική, όπως τονίστηκε και σε προηγούμενα κεφάλαια της παρούσας διατριβής, ειδικά σε θεραπείες με αυξημένη πολυπλοκότητα. Οι νέες θεραπευτικές μέθοδοι που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια με χρήση γραμμικών επιταχυντών καθιστούν ιδιαίτερα ευαίσθητη τη διαχείριση ζητημάτων ασφάλειας των ασθενών. Η ασφαλής εφαρμογή ενός πλάνου θεραπείας εξαρτάται από την απόλυτη ακρίβεια εκτέλεσης της προγραμματισμένης διαδικασίας.

Η Διεθνής Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (IAEA) έχει καταγράψει μια σειρά από περιστατικά εσφαλμένων χορηγήσεων δόσης, οφειλόμενα στην πολυπλοκότητα των θεραπειών, στον εφησυχασμό, αλλά και στην έλλειψη επαρκούς προγράμματος διασφάλισης ποιότητας (QA). Η ελλιπής γνώση, η μειωμένη προσοχή, η υπερβολική εμπιστοσύνη και η πίεση χρόνου είναι μερικές από τις συχνότερες αιτίες ανθρώπινων σφαλμάτων. Όλο και περισσότερες αναφορές, που εστιάζουν κυρίως σε θεραπείες στερεοταξίας με δέσμες πολύ μικρών πεδίων,

αναφέρουν σειρές από περιστατικά με εσφαλμένη απόδοση πλάνου θεραπείας που είχαν ως συνέπεια σοβαρές παρενέργειες στους ασθενείς.

Στις διαδικασίες πειραματικής δοσιμετρίας υπεισέρχονται πολύ συχνά σφάλματα τα οποία προκύπτουν σε μετρήσεις πολύ μικρών πεδίων ακτινοβολίας -όπως σε θεραπείες στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής-, με ανιχνευτές ιονισμού μεγάλου ενεργού όγκου, απουσία ηλεκτρονικής ισορροπίας. Κάθε στάδιο όμως της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας, από την απεικόνιση, την τοποθέτηση, τον υπολογισμό της δόσης και την εφαρμογή του πλάνου είναι πιθανή αιτία σφαλμάτων και λαθών. Σε πολλές επιστημονικές δημοσιεύσεις τονίζεται η ανάγκη για ιδιαίτερη προσοχή στο σχεδιασμό και τη διαμόρφωση κυρίως των μικρών πεδίων στις θεραπείες αλλά και η ανάγκη νέων τεχνικών επιβεβαίωσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων και επιβεβαίωσης δόσης ακτινοβολίας, για την επαλήθευση και ασφαλή τεκμηρίωση της θεραπείας συνολικά [88].

Έως σήμερα έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι για το σκοπό αυτό και έχουν αναπτυχθεί και μια σειρά ομοιωμάτων τα οποία έχουν ευρέως αξιολογηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Αυτά όπως αναφέρθηκε, περιλαμβάνουν ομοιώματα γενικού σχήματος (σφαιρικά, κυλινδρικά), που χρησιμοποιούν δοσιμετρία με συστοιχίες ανιχνευτών ή συστάδες φιλμ, αλλά και μεθόδους επανυπολογισμού δόσης όπως το EPID (Electronic Portal Imaging Dosimetry). Η πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπογραμμίζει ιδιαίτερος την ανάγκη ανάπτυξης ομοιωμάτων για χρήση ελέγχου επιβεβαίωσης πλάνων [15].

Καθώς η ακτινοθεραπεία γίνεται όλο και πιο προσαρμόσιμη σε κάθε ασθενή, αυξάνεται η πολυπλοκότητα του υποστηρικτικού συστήματος σχεδιασμού θεραπείας (TPS) και του συστήματος χορήγησης δόσεων. Συνεπώς, απαιτείται παράλληλα μια συνεχής εξέλιξη των μεθόδων διασφάλισης και ελέγχου ποιότητας (QA) που χρησιμοποιούνται για την επαλήθευση της απόδοσης των συστημάτων και για την εφαρμογή αξιόπιστης επιβεβαίωσης της θεραπείας στην καθημερινή κλινική πρακτική. Κατά την τελευταία δεκαετία, πολλές τεχνικές QA

και ελέγχου επιβεβαίωσης θεραπείας, έχουν αναπτυχθεί και αφορούν κυρίως θεραπείες IMRT [89].

Η AAPM παραθέτει στην Report 54 [90] το όριο μέσα στο οποίο είναι εφικτό να περιοριστούν οι αβεβαιότητες ανά πιθανή πηγή σφάλματος, όπως τοποθέτηση ακρίβεια ισόκεντρου κ.α. (βλ. πίνακα 4.1). Από αυτή γίνεται εύκολα αντιληπτή η ανάγκη απόλυτου ελέγχου της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας συνολικά.

TABLE II. Achievable Uncertainties in SRS

Stereotactic Frame	1.0 mm	1.0 mm
Isocentric Alignment	1.0 mm	1.0 mm
CT Image Resolution	1.7 mm	3.2 mm
Tissue Motion	1.0 mm	1.0 mm
Angio (Point Identification)	0.3 mm	0.3 mm
Standard Deviation of Position Uncertainty (by Quadrature)	2.4 mm	3.7 mm

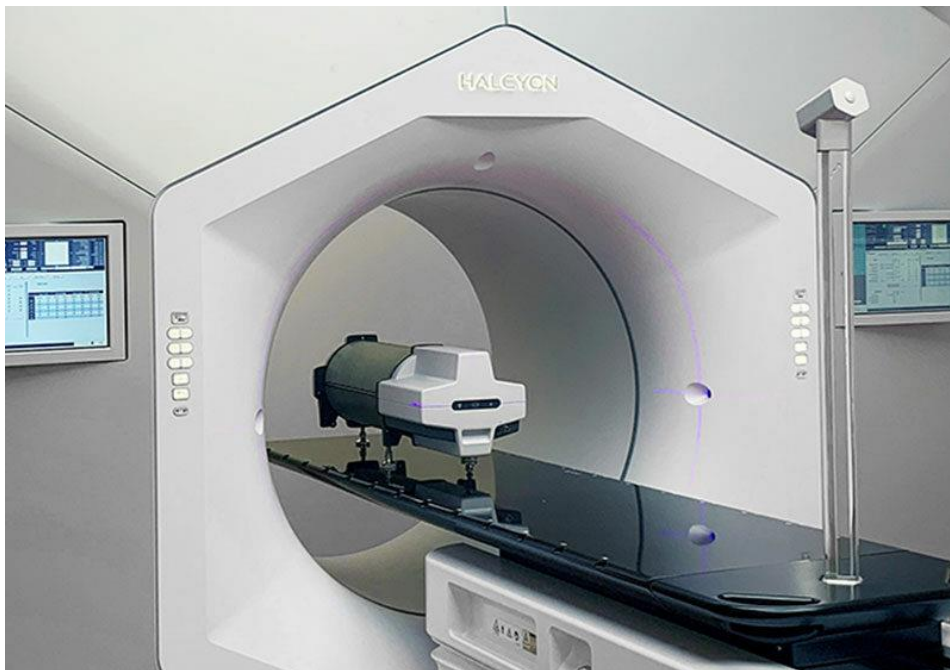
Πίνακας 4.1: Εφικτό όριο αβεβαιοτήτων όπως προτάθηκε στο Report 54 του AAPM.

4.2 Ομοιώματα επιβεβαίωσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων

4.2.1 Το Delta4 της Scandidos

Το Delta4 ομοίωμα (Scandidos, Uppsala, Sweden) αποτελεί ένα κλασικό εργαλείο προ-ακτινοθεραπευτικού ελέγχου. Πρόκειται για ένα ομοίωμα κυλινδρικού σχήματος που περιλαμβάνει σε συστοιχία 1069 διόδους πυριτίου τύπου p διασταυρούμενες, με απόσταση 5mm στο κέντρο και 10mm στην περιφέρεια. Το υλικό του είναι Πολυμεθυλομεθακρυλικό ακρυλικό (PMMA) [91]. Το υλικό PMMA είναι ένα διαφανές θερμοπλαστικό που χρησιμοποιείται ως εναλλακτική επιλογή του γυαλιού. Χημικά, πρόκειται για το συνθετικό πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα με πυκνότητα 1,19 g / cm³. Έχει μήκος 40 cm και διάμετρο 22 cm. Το Delta4 συνοδεύεται από λογισμικό υπολογιστή που επιτρέπει στο χρήστη να συγκρίνει τη μετρούμενη από το ομοίωμα κατανομή

δόσης της θεραπείας, με την κατανομή δόσης που υπολογίζεται από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Η συσκευή καταγράφει τη μετρούμενη δόση σε σχέση με την κίνηση του επιταχυντή χρησιμοποιώντας ένα σήμα ενεργοποίησης από τον ίδιο το γραμμικό. Το Delta4 μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε σχετικές μετρήσεις είτε σε απόλυτες μετρήσεις δόσης. Και στις δύο περιπτώσεις η κεντρική δίοδος βαθμονομείται εκ των προτέρων και υπολογίζεται και η σχετική απόκριση των υπόλοιπων δίοδων. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης συστοιχίας δίοδων στην επαλήθευση θεραπείας VMAT είναι το άμεσο αποτέλεσμα των κατανομών δόσης, της καλύτερης χωρικής ανάλυσης λόγω του μικρού μεγέθους της δίοδου, καθώς και υψηλότερων ηλεκτρικών σημάτων (δίοδοι κατασκευασμένες από υλικό υψηλής Z) σε σύγκριση με τις συστοιχίες θαλάμου ιονισμού. Το Delta4 είναι μια εύχρηστη συσκευή διασφάλισης ποιότητας για το VMAT [92].



Εικόνα 4.1: Φωτογραφία του Delta4 ομοιώματος της Scandidos, τοποθετημένο σε γραμμικό επιταχυντή (<https://delta4family.com/products/pre-treatment/phantom/>).

Το Delta4 αποτελεί μια σχετικά νέα συσκευή με καινούρια τεχνολογία. Στην επιστημονική βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες σύγκρισης και αξιολόγησης αυτού του συστήματος [91], [93], [94]. Γενικώς το Delta4 αποτελεί μια υψηλής ακρίβειας συσκευή. Τα μειονεκτήματα του εστιάζονται κυρίως στο γεγονός πως απαιτείται επιβεβαίωση του πλάνου ακτινοθεραπείας μέσω επανυπολογισμού της δόσης με artificial CTs, που έχουν υψηλότερη πυκνότητα από το νερό, ενώ λόγω της απόστασης μεταξύ των σημειακών ανιχνευτών του είναι δύσκολη έως αδύνατη η μέτρηση πολύ μικρών και ασύμμετρων πεδίων, καθιστώντας το ακατάλληλο για την επιβεβαίωση πλάνων SRS. Επίσης βασικά μειονεκτήματα της χρήσης διόδων είναι πως η απόκριση τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη θερμοκρασία, το ρυθμό δόσης και τη συμπεριφορά τους με τη χρήση και την πάροδο του χρόνου. Οι δίοδοι αποτελούνται από υλικό υψηλής Z που τις καθιστά μη ισοδύναμες με το νερό, έτσι ώστε να πρέπει να εφαρμοστούν στις μετρήσεις τους διορθωτικοί παράγοντες στη μετρούμενη δόση.

4.2.2 Το Octavius PTW

Το σύστημα Octavius phantom (PTW, Freiburg, Germany) χρησιμοποιεί μια διδιάστατη διάταξη ανιχνευτών που αποτελείται από 729 θαλάμους ιονισμού μέσα σε ένα οκταγωνικού σχήματος ομοίωμα. Είναι εξοπλισμένο με λογισμικό, το οποίο συγκρίνει τα δεδομένα από το TPS με τα πειραματικά δεδομένα.



Εικόνα 4.2: Το ομοίωμα Octavius 4D της εταιρείας PTW. Το συγκεκριμένο προορίζεται και για περιοδικούς ελέγχους ποιότητας, αλλά και για εξατομικευμένους ελέγχους επιβεβαίωσης πλάνων ακτινοθεραπείας (<https://www.ptwdosimetry.com/application-pages/patient-qa-solutions/?L=>).

Το υλικό κατασκευής του είναι το πολυστυρόλιο. Το πολυστυρόλιο είναι ένα από τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα είδη πλαστικού με πυκνότητα ίση με $1,04 \text{ g/cm}^3$ (θεωρείται ισοδύναμη με νερό εντός $\sim 2\%$). Οι θάλαμοι ιονισμού είναι κυβικοί με όγκο ίσο με 125 mm^3 ο καθένας και αποστάσεις 10 mm από κέντρο σε κέντρο. Το ομοίωμα έχει μήκος 32 cm και διάμετρο 32 cm . Λόγω του κυβικού σχήματος του θαλάμου που βρίσκεται κοντά στην σφαιρική γεωμετρία, ελαχιστοποιεί τη γωνιακή εξάρτηση της απόκρισης του ανιχνευτή, και έτσι δεν απαιτείται διόρθωση στις μετρήσεις. Το Octavius θεωρείται κατάλληλο και εύκολο στη χρήση ομοίωμα για τη διασφάλιση ποιότητας των VMAT τεχνικών. Τα βασικά του μειονεκτήματα εστιάζονται στη χρήση θαλάμων, όπου το μεγάλο τους μέγεθος δεν επιτρέπει τις μετρήσεις μικρών πεδίων με υψηλές βαθμίδες.

4.3 Συγχρονες απαιτήσεις και ο στόχος της παρούσας διατριβής

Τα πολύπλοκα πλάνα ακτινοθεραπείας, όπως IMRT, VMAT, SRS/SBRT, απαιτούν μια αξιόπιστη διαδικασία δοσιμετρικής επαλήθευσης πριν από την ακτινοβολήση του ασθενούς [89][95][96][97]. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται

στην κλινική πρακτική επί του παρόντος για επιβεβαίωση ακτινοθεραπευτικών πλάνων περιλαμβάνουν δοσιμετρία 2D ή ημι-3D χρησιμοποιώντας όπως αναφέρθηκε, φιλμ ή σημειακούς ανιχνευτές, κυρίως θαλάμους ιόντων και διόδους [98][99][100][101][102]. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι εμφανίζουν ορισμένες αδυναμίες όπως μη ισοδυναμία ιστού, χαμηλή χωρική ανάλυση, μεγάλο μέσο όρο ενεργού όγκου και συμψηφισμού δόσης και εξάρτηση απόκρισης στον ρυθμό δόσης και την κατεύθυνση της δέσμης[94]. Επιπλέον, η γεωμετρία των ομοιωμάτων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο επιβεβαίωσης πλάνων είναι δεδομένου σχήματος, συνήθως κύβου ή κυλίνδρου. Αυτό σημαίνει ότι στην τρέχουσα κλινική πρακτική, παρόλο που το πλάνο θεραπείας ενός ασθενούς είναι πλήρως εξατομικευμένο και δημιουργείται λαμβάνοντας υπ' όψιν όλες τις ανατομικές λεπτομέρειες και την εξωτερική μορφολογία του, οι μέθοδοι επιβεβαίωσης πλάνων, πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας μια τυπική, μη εξατομικευμένη γεωμετρία, ενώ οι 2D, ή ημι-3D τεχνικές δοσιμετρίας ενδέχεται να εισάγουν σφάλματα στη μέτρηση της δόσης. Απαιτείται εκτεταμένη έρευνα για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων για την ασφαλή και αποτελεσματική εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας.

Τα ακτινογραφικά και ραδιοχρωματικά φιλμ και οι ανιχνευτές σημείων 2D-array (κυρίως θάλαμοι ιόντων και δίοδοι) είναι τα κύρια δοσιμετρικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή αυτών των τεχνικών [95]. Αυτή η προσέγγιση, επίπεδη ή πολυεπίπεδη δοσιμετρία που χρησιμοποιεί φιλμ ή ανιχνευτές σημείων 2D-array, εμφανίζει αδυναμίες ειδικά για στερεοτακτικές θεραπείες που περιλαμβάνουν τη χρήση πολύ μικρών πεδίων υψηλής χωρικής βαθμίδας. Επομένως, οι νέες στρατηγικές ελέγχου ποιότητας και επιβεβαίωσης πλάνων θεραπείας απαιτούν τη χρήση τριδιάστατων δοσιμετρικών μεθόδων για να επιτρέπεται ο έλεγχος και των μη συνεπίπεδων (non co-planar) δεσμών, ώστε να επιτρέπεται η αναπαραγωγή ολόκληρου του πλάνου στο ομοίωμα, ενώ παράλληλα η κατανομή της δόσης να καταγράφεται με την απαιτούμενη

ανάλυση, ώστε να επιτρέπεται πλήρης σύγκριση με τους υπολογισμούς του TPS. Προς το σκοπό αυτό, έως σήμερα έχουν κατασκευαστεί ομοιώματα ημι-τριδιάστατης μέτρησης κατανομής δόσης, χρησιμοποιώντας ραδιογραφικά φιλμ καμπυλωμένα σε σπειροειδές σχήμα ή σε συστοιχία, ή μεγάλο αριθμό μικρών θαλάμων ή διόδων ιόντων ευαίσθητου όγκου, διατεταγμένους σε μη επίπεδη ή ημι-τριδιάστατη γεωμετρία [103][42]. Το καμπύλο ακτινογραφικό φιλμ δεν παρέχει πληροφορία πραγματικής 3D-δοσιμετρίας. Οι μη επίπεδοι ή ημι-τριδιάστατα διατεταγμένοι ανιχνευτές σημείων εμφανίζουν επίσης ορισμένα μειονεκτήματα. Πρώτα απ' όλα, η χωρική ανάλυση των μετρήσεων δόσης περιορίζεται σε 5mm - 10mm, δεδομένης της ενδιάμεσης απόστασης των ανιχνευτών, καθιστώντας τέτοιες συσκευές ανεπαρκείς για ακριβείς μετρήσεις δόσης 3D και υψηλής ανάλυσης σε πεδία με υψηλές βαθμίδες. Επιπλέον, οι θάλαμοι ιονισμού και οι δίοδοι είναι μεν ανιχνευτές σημείου, αλλά με πεπερασμένο μέγεθος ενεργού όγκου, που δίνουν μετρήσεις μέσου όρου στον όγκο αυτό και όχι σημειακές, με αποτέλεσμα από κάποιο μέγεθος ενεργού όγκου και άνω να περιορίζεται σημαντικά η ακρίβεια. Επίσης δεν εμφανίζουν ισοδυναμία με το υλικό των ιστών και έτσι προκαλούν σημαντικές διαταραχές πεδίου. Επιπλέον, οι θάλαμοι ιονισμού και οι δίοδοι παρουσιάζουν πολύ γνωστά προβλήματα που σχετίζονται με την ενέργεια και τον ρυθμό δόσης και την εξάρτηση της απόκρισης τους από την κατεύθυνση της δέσμης [83].

Τα δοσιμέτρα γέλης πολυμερισμού, τα οποία έχουν αναπτυχθεί κυρίως τα τελευταία 20 χρόνια, είναι ικανά για πλήρη τριδιάστατη δοσιμετρία ξεπερνώντας τους περισσότερους από τους περιορισμούς των ανιχνευτών σημείων και των φιλμ [104]. Η χρήση τους στην κλινική πρακτική δεν έχει ακόμη απολύτως τεκμηριωθεί κυρίως λόγω τεχνικών ζητημάτων, σταθερότητας, ομοιογένειας στη μέτρηση της δόσης και απόκρισης, αδυναμίες που σχετίζονται άμεσα με το φαινόμενο διάχυσης οξυγόνου σε όλο τον όγκο της γέλης. Μερικές προσπάθειες για κλινική χρήση έχουν γίνει από ορισμένους ερευνητές για ελέγχους ποιότητας,

TPS, αποδοχής-παραλαβής, δοσιμετρίας μικρών πεδίων, δοσιμετρίας δεσμών πρωτονίων και πιο περιορισμένα για επιβεβαίωση πλάνου θεραπείας [104]. Μέχρι πρόσφατα, τα ομοιώματα γέλης πολυμερισμού, είχαν επίσης τυπικό, δεδομένο σχήμα (αν και έχουν τη δυνατότητα να αποκτούν ως ρευστά το σχήμα του δοχείου που τα περιέχει) συνήθως κυλινδρικό ή κυβικό, σχήματα που φυσικά δεν είναι ανθρωπόμορφα. Η χρήση τους για εξατομικευμένο έλεγχο θεραπείας, δεν έχει ακόμη διερευνηθεί ενδελεχώς. Η έρευνα προς αυτήν την κατεύθυνση ενδέχεται να οδηγήσει σε μια αξιόπιστη λύση για μια πιο ασφαλή και αποτελεσματική εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας, ξεπερνώντας τη συντριπτική πλειονότητα των προβλημάτων που παρουσιάζουν τα εργαλεία δοσιμετρίας που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική σήμερα.

Αναφέρθηκε προηγουμένως, πως πολλές πρόσφατες επιστημονικές δημοσιεύσεις θέτουν πλέον το ζήτημα της σημασίας για την επαλήθευση και την ακρίβεια του πλάνου θεραπείας και της κατανομής της δόσης που εναποτίθεται στον ασθενή χρησιμοποιώντας σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας [42]. Βασικό ζήτημα είναι η επιβεβαίωση πως η σχεδιασμένη και επιθυμητή κατανομή δόσης στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, «μεταφέρεται» αυτούσια και χωρίς καμία μεταβολή στον ασθενή.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή μιας μεθόδου που θα παρέχει αυτή την βασική πληροφορία καλύπτοντας τις παραπάνω ανάγκες και θα περιέχει τα βασικά στοιχεία για:

- α) την τριδιάστατη κατανομή δόσης στον ασθενή και τις πιθανές διαφορές του με την αντίστοιχη που υπολογίζει το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, και
- β) την ακριβή γεωμετρική θέση όπου θα εναποτεθεί η δόση λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ανατομικές λεπτομέρειες και εξωτερική μορφολογία του εκάστοτε ασθενούς.

Ανάλογα με τα αποτελέσματα, μπορεί το πλάνο να επιβεβαιωθεί, ή να ακυρωθεί, με αποτέλεσμα την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών στον

ασθενή. Μπορεί επίσης σε επίπεδο ελέγχου ποιότητας, να συμβάλει στη συνεχή βελτιστοποίηση της απόδοσης της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας συνολικά, μέσω επιμέρους ελέγχων, βελτιώνοντας την ακρίβεια στην τοποθέτηση, την ακρίβεια ισόκεντρου κ.α. Πυρήνας της μεθόδου είναι η κατασκευή και η χρήση ομοιωμάτων με χρήση τεχνολογίας τριδιάστατης εκτύπωσης, δοσιμετρίας φιλμ και δοσιμετρίας με χρήση γέλης πολυμερισμού μαγνητικού συντονισμού. Απώτερος σκοπός της προτεινόμενης μεθόδου είναι η βελτιωμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας με το αντίστοιχο κλινικό όφελος για τον ασθενή, την αύξηση στην ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής του.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Αξιολόγηση εξατομικευμένου ομοιώματος τριδιάστατης εκτύπωσης σε εφαρμογές SRS

5.1 Εισαγωγή

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και ακτινοθεραπεία (SRS/SRT) έχει υιοθετηθεί για τη θεραπεία πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων, ως εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπεία εγκεφαλικών όγκων [105], ακόμη και για περιπτώσεις με έως και 10 στόχους [106]. Στις σύγχρονες εφαρμογές SRS/SRT με σύμμορφες δυναμικές τοξοειδείς θεραπείες ή ογκομετρικά διαμορφωμένες τοξοειδείς θεραπείες (dynamic conformal arc or volumetric modulated arc therapy - VMAT) που βασίζονται σε μονο-ισοκεντρικές στερεοτακτικές ακτινοχειρουργικές θεραπείες με γραμμικό επιταχυντή (single isocenter linac-based SRS), [105], [107]–[109] η εφαρμογή πολύπλοκων πλάνων θεραπείας με διαμορφούμενη δόση υψηλής χωρικής βαθμίδας, προϋποθέτει αυστηρότερα πρωτόκολλα περιοδικών ελέγχων διασφάλισης ποιότητας (QA), καθώς και διαδικασίες επιβεβαίωσης πλάνων θεραπείας και επαλήθευσης της δόσης, λαμβάνοντας υπόψιν την ανατομία του πραγματικού ασθενούς, με στόχο την περαιτέρω βελτίωση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας [60], [110].

Σήμερα, οι μέθοδοι QA ελέγχου επιβεβαίωσης πλάνων για SRS/SRT και VMAT περιλαμβάνουν συχνά μετρήσεις δόσης σε τυπικού σχήματος ομοιώματα συχνά εξοπλισμένα με ποικιλία ανιχνευτών [94], [111]–[114] για τον έλεγχο της ακριβούς εφαρμογής της σχεδιασμένης θεραπείας. Η μετρούμενη δόση στη συνέχεια ανακατασκευάζεται εντός της ανατομίας του ασθενούς, τεχνική που θα χαρακτηρίζονταν περισσότερο ως προσαρμοσμένη στο πλάνο (plan-specific) και λιγότερο προσαρμοσμένη στον ασθενή (patient specific). Η ανάλυση και η επαλήθευση της θεραπείας βασίζονται σε μετρήσεις όπως οι Gamma Index μετρήσεις (GI) [115]. Παρόλο που οι συγκεκριμένες τεχνικές QA έχουν

αποδειχθεί αρκετά επιτυχημένες, έχουν αναφερθεί περιορισμοί -ως προς την προγνωστική τους ισχύ- για την ανίχνευση σφαλμάτων εφαρμογής θεραπείας μέσω των ανακατασκευασμένων κατανομών δόσης και την αντίστοιχη GI ανάλυση [31][94], [111] Αυτό ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός ότι διάφορα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα ενδέχεται να εμφανίζουν ασυμφωνίες στις αναφερόμενες GI αναλύσεις [113].

Η τεχνολογία τριδιάστατης εκτύπωσης χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην ακτινοθεραπεία για εφαρμογές που ποικίλουν: από την κατασκευή εξατομικευμένων εξαρτημάτων σχετικά με τη θεραπεία [48], [116]–[118], έως την αναπαραγωγή της γεωμετρίας του ασθενούς [119]–[123]. Όσον αφορά στο τελευταίο, η δυνατότητα κατασκευής ομοιωμάτων με προσθήκη ετερογενών υλικών έχει τραβήξει πρόσφατα την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας. Πιο συγκεκριμένα, οι Ehler et al (2014) [121] εκτύπωσαν τριδιάστατα το εξωτερικό περίγραμμα ενός ομοιώματος κεφαλής χρησιμοποιώντας υλικό στυρολίου ακρυλονιτριλίου βουταδιενίου και το γέμισαν ένα τροποποιημένο μείγμα M3 (φυσική πυκνότητα 1,05 g/cc). Οι Yea et al (2017) και Kamomae et al (2017) [124] περιέγραψαν τεχνικές για την εισαγωγή κοιλοτήτων αέρα σε ομοιώματα κεφαλής/τραχήλου, χωρίς όμως οι οστικές λεπτομέρειες να περιλαμβάνουν υλικά ισοδύναμα του οστού. Άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν σε εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας σώματος και παρουσίασαν ομοιώματα σπονδυλικής στήλης αποτελούμενα από διάφορα επιμέρους κομμάτια, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό διαφόρων τύπων τριδιάστατων εκτυπωτών και αντίστοιχων υλικών [120]. Φαίνεται πως ο συνδυασμός τεχνολογίας 3D εκτύπωσης με αυστηρά πρωτόκολλα δοσιμετρίας, θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανάπτυξη εργαλείων με σκοπό τον πλήρως εξατομικευμένο έλεγχο των πλάνων θεραπείας. Η παρούσα διατριβή επικεντρώνεται στην ανάπτυξη, το χαρακτηρισμό και τη δοσιμετρική αξιολόγηση ενός ομοιώματος ασθενούς, κατασκευασμένου με χρήση τριδιάστατης εκτύπωσης, για την εκτέλεση

εξατομικευμένων ελέγχων πλάνων θεραπείας, αλλά και ελέγχων QA σε SRS ή SRT εφαρμογές. Για το σχεδιασμό και την κατασκευή του ομοιώματος χρησιμοποιήθηκαν ανώνυμες εικόνες CT πλάνου θεραπείας, από ασθενή με πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Το υλικό που επιλέχθηκε ήταν κατά το δυνατόν ισοδύναμο του οστού, ενώ το υπόλοιπο ομοίωμα γέμιζε με νερό. Επίσης κατασκευάστηκε κατάλληλη υποδοχή για φιλμ δοσίμετρο, στη στεφανιαία κατεύθυνση. Μια δεύτερη έκδοση του ομοιώματος πληρώθηκε με γέλη πολυμερισμού με σκοπό την τριδιάστατη μέτρηση της δόσης. Διερευνήθηκαν οι φυσικές και μορφολογικές ιδιότητες του ομοιώματος και του υλικού του. Η δοσιμετρική ισοδυναμία μεταξύ του πραγματικού ασθενούς και του ομοιώματος μελετήθηκε τόσο υπολογιστικά όσο και πειραματικά. Η υπολογιστική δοσιμετρική σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ υπολογισμών δόσης του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας (TPS) στις αξονικές τους ασθενούς, και στους υπολογισμούς δόσης που πραγματοποιήθηκαν στις αξονικές του ομοιώματος, για πλάνο θεραπείας πολλαπλών μεταστάσεων, ενός ισόκεντρου. Για την πειραματική αξιολόγηση το πλάνο θεραπείας εφαρμόστηκε στο ομοίωμα νερού, όπως ακριβώς θα εφαρμόζονταν στον ασθενή και οι μετρήσεις φιλμ συγκρίθηκαν απευθείας με την κατανομή δόσης που προήλθε από τους υπολογισμούς του TPS στις αξονικές του ασθενούς. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για το ομοίωμα της γέλης, όπου τελικά συγκρίθηκε η κατανομή της δόσης μεταξύ των μετρήσεων του ομοιώματος και της υπολογισμένης από το TPS δόσης, ενώ επιπρόσθετα πραγματοποιήθηκαν και συγκρίσεις υπολογισμένων και πειραματικών DVHs.

5.2 Υλικά και μέθοδοι

5.2.1 Κατασκευή του ομοιώματος

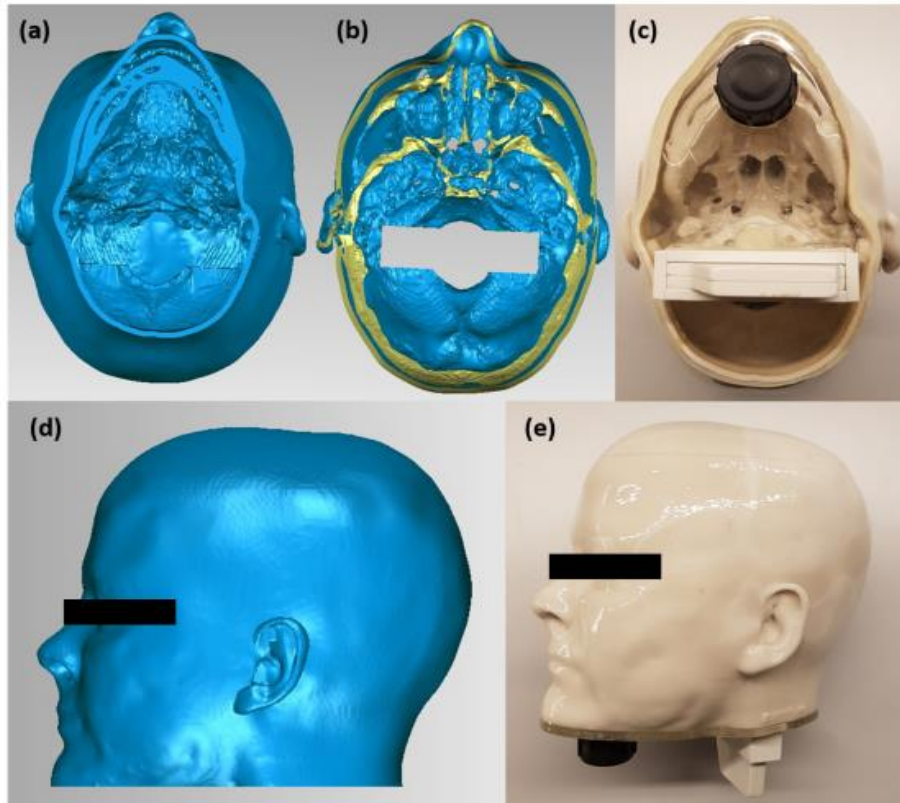
Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκε για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας μια κλινική περίπτωση πολλαπλών μεταστάσεων, θεραπείας SRS. Οι αξονικές εικόνες CT του ασθενούς, μετά από διαδικασία ανωνυμοποίησης των στοιχείων εξήχθη από το TPS. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα προβολής DICOM αρχείων, 3D Slicer για τμηματοποίηση εικόνας [125], [126]. Συγκεκριμένα το εξωτερικό περίγραμμα καθώς και οι δομές των οστών (630 - 1600 HUs) του πραγματικού ασθενούς εντοπίστηκαν στις CT εικόνες και εξήχθησαν σε μορφή αρχείου στερεολιθογραφίας (.stl). Αναπόφευκτα, δημιουργήθηκαν και εξωτερικές δομές που οφείλονταν στη θερμοπλαστική μάσκα ακινητοποίησης και, εν μέρει, στην τράπεζα θεραπείας.

Οι δημιουργημένες δομές εισήχθησαν στο λογισμικό επεξεργασίας μοντέλων 3D Geomagic 12.0 (3D Systems, Morrisville, NC) για περαιτέρω επεξεργασία. Συγκεκριμένα, το μοντέλο ασθενούς που διαμορφώθηκε από την προηγούμενη διαδικασία 3D, περικόπηκε μέχρι την κάτω γνάθο, ενώ η θερμοπλαστική μάσκα και οι δομές της τράπεζας αφαιρέθηκαν χειροκίνητα χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα εργαλεία επεξεργασίας του λογισμικού. Για την εκτύπωση 3D του δέρματος, το εξωτερικό περίγραμμα επεκτάθηκε προς τα μέσα κατά 3 mm. Το τελικό τριδιάστατο μοντέλο του ασθενούς (εικόνα 5.1) αποθηκεύτηκε και εξήχθη εκ νέου σε μορφή αρχείου .stl, κατάλληλο για εκτυπώσεις 3D.

Για την εκτύπωση του αρχείου της προηγούμενης διαδικασίας, χρησιμοποιήθηκε ο τριδιάστατος εκτυπωτής Project 360 (3D Systems, Morrisville, NC). Ο συγκεκριμένος τύπος εκτυπωτή διαθέτει τεχνολογία ColorJet (3D Systems, Morrisville, NC), η οποία περιλαμβάνει εκτόξευση συνδετικού υλικού σε μια πλατφόρμα γεμάτη με πούδρα υλικού gypsum plaster προκαλώντας την επιλεκτική στερεοποίηση του υλικού της πούδρας. Επιλέχθηκε το ελάχιστο

πάχος στρώσης 0,1 mm που είχε ως αποτέλεσμα χρόνο εκτύπωσης περίπου 9 ωρών. Δεδομένου ότι η τυπωμένη πρώτη ύλη με βάση το ασβέστιο είναι πολύ εύθραυστη και μάλλον χαμηλής πυκνότητας, στο τυπωμένο ομοίωμα προστέθηκαν δύο στρώσεις εποξικής ρητίνης για αύξηση της μηχανικής αντοχής. Η διαδικασία αυτή ήταν επιπρόσθετη της προτεινόμενης διαδικασίας εκτύπωσης και βοήθησε επίσης στην αύξηση της φυσικής πυκνότητας (και HUs) του τελικού τριδιάστατου μοντέλου, που είναι κυρίως ο λόγος για την επιλογή του συγκεκριμένου εκτυπωτή και του υλικού εκτύπωσης. Για να μπορεί χρησιμοποιηθεί το τελικό ομοίωμα και για μετρήσεις δόσης σε μια ρεαλιστική περίπτωση πολλαπλών μεταστάσεων και στην ουσία, για να εκτελεστεί μια δοκιμή end to end ελέγχου ποιότητας, έπρεπε να τοποθετηθεί ένας υποδοχέας για να φιλοξενήσει ένα δοσίμετρο. Για αυτό το λόγο, και μόνο για τις μετρήσεις δόσης 2D, αφαιρέθηκε μια αξονική περιοχή $7,5 \times 2 \text{ cm}^2$ από την κατώτερη πλευρά του κρανίου (εικόνα 5.1b), επιτρέποντας την είσοδο ενός υποδοχέα δοσιμετρίας φιλμ έως το στέλεχος του εγκεφάλου και την κεντρική περιοχή του εγκεφάλου (εικόνα 5.1c). Η συγκεκριμένη διαδικασία αφαίρεσης τμημάτων του εκτυπωμένου μοντέλου, δημιουργεί προφανώς μια επιπλέον απόκλιση μεταξύ της δομής του ομοιώματος και της αντίστοιχης ανατομίας του ασθενούς στις κατώτερες περιοχές του κρανίου, αλλά αναμένονταν οι αλλαγές αυτές να μην επιφέρουν δοσιμετρικές διαφορές. Τέλος, ένα ακρυλικό επίπεδο πλαίσιο κόπηκε και τοποθετήθηκε στην κάτω πλευρά του ομοιώματος. Το επίπεδο πάχους 5mm στερεώθηκε χρησιμοποιώντας την ίδια εποξική ρητίνη του προηγούμενου βήματος. Στη συνέχεια κομμάτι του ακρυλικού πλαισίου μερικών χιλιοστών κόπηκε κυκλικά, ώστε να τοποθετηθεί καπάκι με σκοπό τη δυνατότητα πλήρωσης του ομοιώματος με νερό, το οποίο αποτελεί το υλικό ισοδύναμο του ιστού (εικόνα 5.1c και 5.1e). Για τη δοσιμετρία 2D, το ομοίωμα γέμισε με νερό, που χρησιμεύει ως ισοδύναμο μαλακού ιστού. Στην περίπτωση 3D δοσιμετρίας, η γέλη λειτουργεί τόσο ως ανιχνευτής όσο και ως υλικό ισοδύναμο του μαλακού ιστού, ενώ σημειώνεται πως δεν ακολουθήθηκε για αυτό το ομοίωμα η αφαίρεση

τμημάτων οστού και φυσικά η τοποθέτηση κάποιου ανιχνευτή. Σημειώνεται εδώ πως η παρούσα τεχνική εφαρμόζεται ήδη για ομοιώματα που είναι εμπορικά διαθέσιμα από την εταιρεία RTsafe P.C. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να συμβάλει στην αξιολόγηση αυτής της μεθόδου.



Εικόνα 5.1: (a,b,d) το τριδιάστατο μοντέλο όπως απεικονίζεται στο λογισμικό Geomagic. (c,e) Το αντίστοιχο εκτυπωμένο ομοίωμα. Στην εικόνα c φαίνεται και η θέση του υποδοχέα φιλμ (φωτογραφίες προϊόντος RTsafe).

5.2.2 Αξιολόγηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών

Για τη μελέτη των φυσικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών, το ομοίωμα γέμισε με νερό, και η θερμοπλαστική μάσκα του πραγματικού ασθενούς εφαρμόστηκε σε αυτό. Στη συνέχεια, μέσω ενός αξονικού τομογράφου SIEMENS Somatom Definition (SIEMENS Medical Solutions, Erlangen, Γερμανία), στα 120 kVp ελήφθησαν εικόνες CT με ανακατασκευασμένο μέγεθος

pixel $0,74 \times 0,74 \text{ mm}^2$ και πάχος τομής $1,25 \text{ mm}$. Κατά τη διαδικασία ήταν τοποθετημένο στην υποδοχή του φιλμ, ένα κομμάτι dummy φιλμ.

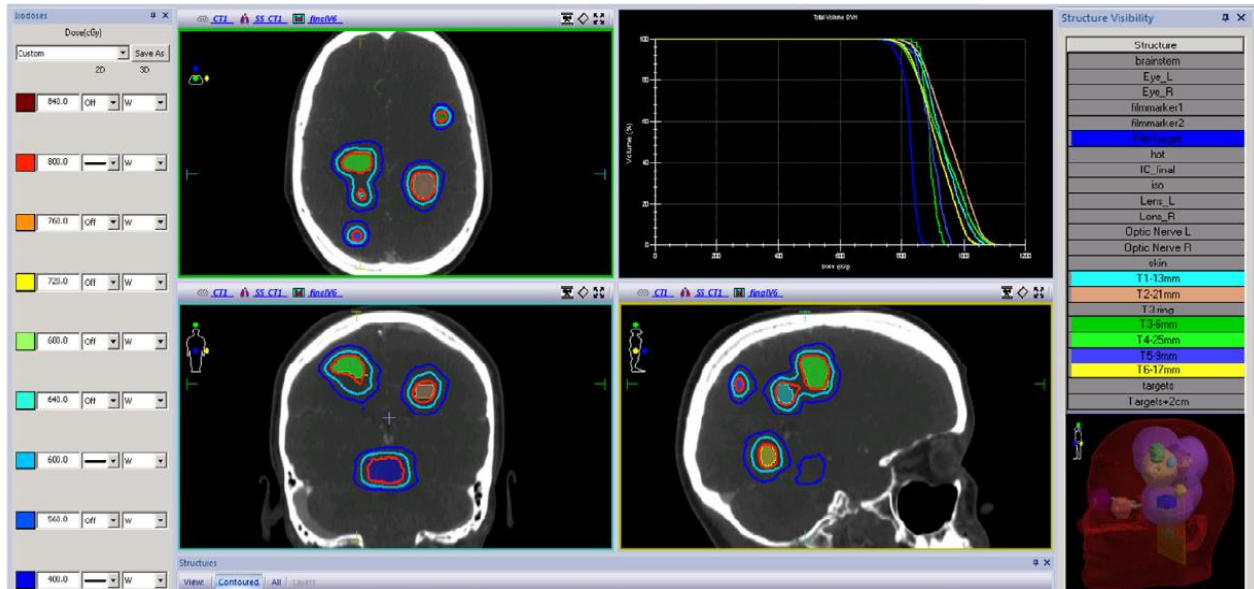
Προκειμένου να πραγματοποιηθεί χωρική συνταύτιση μεταξύ των εικόνων CT ομοιώματος και CT ασθενούς, οι σειρές των εικόνων εισήχθησαν στο Monaco TPS (ELEKTA Instrument, AB, Στοκχόλμη, Σουηδία). Μια μήτρα μετασχηματισμού δημιουργήθηκε με τις οστικές ανατομικές πληροφορίες και χρησιμοποιώντας την επιλογή αυτόματης συνταύτισης εικόνων, διαθέσιμη στο λογισμικό του TPS. Οι χωρικά συνταυτισμένες εικόνες CT ελέγχθηκαν οπτικά για γεωμετρική συνοχή. Επιπλέον, αποστάσεις μεταξύ διαφορετικών ανατομικών περιοχών μετρήθηκαν ανεξάρτητα και στις δύο σειρές εικόνων CT και συγκρίθηκαν, προκειμένου να εκτιμηθεί το επίπεδο ομοιότητας του υπό αξιολόγηση ομοιώματος σε μέγεθος και σχήμα με τον πραγματικό ασθενή.

Η μήτρα μετασχηματισμού μαζί με όλες τις εικόνες σε μορφή αρχείων DICOM εξήχθησαν από το TPS και εισήχθησαν στο MATLAB R2015b (The MathWorks, Inc, Natick, MA) για περαιτέρω ανάλυση και σύγκριση. Η γεωμετρική ομοιότητα μεταξύ των αντίστοιχων binary αντικειμένων (όπως ορίζεται χρησιμοποιώντας ένα επίπεδο κατωφλίου HU -100 για ολόκληρο τον όγκο του ομοιώματος) ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τους δείκτες Jaccard και Dice Similarity [127], [128]. Ως επόμενο βήμα, το εκτυπωμένο μοντέλο αξιολογήθηκε με όρους HUs (και αντίστοιχες φυσικές και ηλεκτρονικές πυκνότητες χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες καμπύλες βαθμονόμησης CT) για όλα τα υλικά του. Συγκεκριμένα, αρκετές περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) ορίστηκαν σε ανατομικές περιοχές, όπως η κεντρική περιοχή του εγκεφάλου, το εγκεφαλικό στέλεχος (δηλαδή, το σημείο της θέσης του υποδοχέα του φιλμ), το κρανίο, η άνω γνάθος, τα ιγμόρεια και το δέρμα. Η μέση και η τυπική απόκλιση των HUs που προσδιορίστηκαν σε αντίστοιχα ROI συγκρίθηκαν προκειμένου να εντοπιστούν ασυμφωνίες μεταξύ των CT ασθενούς και ομοιώματος, καθώς και να χαρακτηριστούν ως προς την ομοιογένεια τους τα υλικά.

5.2.3 Αξιολόγηση δοσιμετρικών χαρακτηριστικών μέσω υπολογιστικής δοσιμετρίας

Το αρχικό πλάνο θεραπείας του ασθενούς περιελάμβανε ακτινοβολήση 6 εγκεφαλικών μεταστάσεων. Οι μεταστάσεις επεκτάθηκαν τεχνητά ή συρρικνώθηκαν στις εικόνες του ασθενούς, ώστε να υπάρχει ένα εύρος στόχων με διαμέτρους από 6 - 25 mm, σε διάφορες θέσεις στο χώρο του εγκεφάλου. Οι αντίστοιχοι όγκοι στόχοι κυμαίνονταν από 0,1 έως 5,1 cc. Οι θέσεις και τα μεγέθη των όγκων-στόχων φαίνονται στην εικόνα 5.2. Ένας επιπλέον μεγαλύτερος στόχος (5,5 cc) ελήφθη κοντά στο εγκεφαλικό στέλεχος και κεντρικά στη θέση όπου τοποθετήθηκε ο υποδοχέας του φιλμ δοσιμετρίας. Αυτός ο στόχος χαρακτηρίζεται ως "FilmTarget" στο σχήμα 5.2. Το πλάνο θεραπείας δημιουργήθηκε στο Monaco TPS. Εφαρμόστηκε μονού ισόκεντρου ακτινοχειρουργική τεχνική, με τη θέση του ισόκεντρου στο κέντρο μάζας των όγκων στόχων. Χρησιμοποιήθηκε τοξοειδής γεωμετρία πέντε μη συνεπίπεδων τόξων (δεξί και αριστερό τόξο, δεξί και αριστερό λοξό τόξο 45 και κάθετο τόξο). Το πλάνο θεραπείας σχεδιάστηκε για τη χορήγηση 8 Gy στις περιφερειακές μικρότερες μεταστάσεις, με τις μέγιστες δόσεις να παραμένουν κάτω από τα 12 Gy. Στον μεγαλύτερο στόχο, συνταγογραφήθηκε ομοιογενής δόση 8 Gy. Για την επιλογή των χορηγούμενων δόσεων, λάβαμε υπόψη το εύρος της βαθμονόμησης του πρωτοκόλλου δοσιμετρίας φιλμ, το εύρος της αυξημένης ευαισθησίας, καθώς και το εύρος της δόσης όπου η γέλη εμφανίζει την καλύτερη απόκριση.

Σημειώνεται πως χρησιμοποιήθηκαν οι συναρτήσεις κόστους του Monaco (target penalty, quadratic overdose, and conformality objectives). Στην εικόνα 5.2 απεικονίζεται το πλάνο θεραπείας.



Εικόνα 5.2: Αξονικές, στεφανιαίες και οβελιαίες προβολές από το Monaco TPS της αξονικής ασθενούς με τα περιγράμματα των στόχων και την ισοδοσιακή των 8 Gy. Παρουσιάζονται επίσης τα DVHs όλων των στόχων. Όλες οι δομές (PTVs & OARs) εμφανίζονται σε 3D ανακατασκευή στην εικόνα στην κάτω δεξιά γωνία. Η θέση του φιλμ απεικονίζεται με κίτρινο χρώμα.

Προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί το επίπεδο της δοσιμετρικής ισοδυναμίας μεταξύ του ασθενούς και του κατασκευασμένου ομοιώματος, το σύνολο των εικόνων CT του ομοιώματος συνταυτίστηκε με αυτό του ασθενούς. Χωρίς να καμία αλλαγή στο πλάνο θεραπείας, η τριδιάστατη κατανομή της δόσης υπολογίστηκε εκ νέου στις εικόνες CT του ομοιώματος χρησιμοποιώντας ακριβώς τις ίδιες παραμέτρους υπολογισμού.

Οι δύο κατανομές δόσης 3D εξήχθησαν από το TPS σε μορφή DICOM-RT και εισήχθησαν στο MATLAB για περαιτέρω ανάλυση. Συμπληρωματικά της οπτικής επιθεώρησης προφίλ δόσεων και ισοδοσιακών καμπυλών, η σύγκριση περιελάμβανε υπολογισμούς GI με διάφορα κριτήρια και την κατανομή δόσης στις εικόνες του ασθενούς να χρησιμοποιείται ως το σύνολο αναφοράς. Επιπλέον, υπολογίστηκαν και συγκρίθηκαν τα ιστογράμματα όγκου δόσης (DVHs) και οι αντίστοιχες μετρήσεις όγκου δόσης, όπως η μέση δόση που

χορηγήθηκε σε κάθε στόχο (D_{mean}) και η ελάχιστη δόση που δόθηκε τουλάχιστον στο 95% κάθε όγκου στόχου (D_{95}).

5.2.4 Αξιολόγηση δοσιμετρικών χαρακτηριστικών μέσω πειραματικής δοσιμετρίας

Για την περαιτέρω αξιολόγηση του ομοιώματος, συμπληρωματικά στη σύγκριση υπολογιστικής δοσιμετρίας πραγματοποιήθηκε και πειραματική δοσιμετρία με χρήση φιλμ και γέλης πολυμερισμού. Η εφαρμογή της συγκεκριμένης διαδικασίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και για το σκοπό επιβεβαίωσης πλάνου θεραπείας συγκεκριμένου ασθενούς. Ο σκοπός της πειραματικής δοσιμετρίας ήταν συνεπώς διπλός: (α) η αξιολόγηση του ομοιώματος δοσιμετρικά, αλλά και (β) και η μελέτη σκοπιμότητας για εξατομικευμένες διαδικασίες επιβεβαίωσης πλάνων θεραπείας.

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα το ομοίωμα που προορίζονταν για 2D δοσιμετρία σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε ώστε να ενσωματώσει μια υποδοχή για φιλμ. Η κασέτα του φιλμ διαστάσεων $6,5 \times 15 \text{ cm}^2$ κατασκευάστηκε από RW3 (πλάκες RW3 που παρέχονται από την PTW, Freiburg, Γερμανία), ένα υλικό ισοδύναμο του νερού, και τοποθετήθηκε στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο, εντός της περιοχής του εγκεφάλου στο ομοίωμα. Τέσσερις μεταλλικές ακίδες (fiducials) ενσωματώθηκαν στις πλάκες RW3 της κασέτας με σκοπό να εξυπηρετήσουν τη σταθεροποίηση του φιλμ. Οι ίδιες μεταλλικές ακίδες χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια ως σημεία αναφοράς προκειμένου να καταστεί δυνατή η χωρική συνταύτιση μεταξύ των εικόνων CT του ομοιώματος και της αντίστοιχης τριδιάστατης κατανομής δόσης που υπολογίστηκε στο TPS. Φιλμ μεμβράνες τύπου GAFchromic EBT3 χρησιμοποιήθηκαν για τη δοσιμετρία 2D. Η βαθμονόμηση της παρτίδας φιλμ που χρησιμοποιήθηκε πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Δευτεροβάθμιας Δοσιμετρίας της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (IRCL/GAEC-EIM) χρησιμοποιώντας βαθμονομημένη δέσμη ^{60}Co

από μονάδα PICKER. Κομμάτια φιλμ διαστάσεων $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ακτινοβολήθηκαν σε βάθος 5 cm σε ομοίωμα αποτελούμενο από πλάκες ισοδύναμης πυκνότητας με του νερού (solid water) σε δόση στο νερό από 0,10 έως 15 Gy. Κάθε κομμάτι ακτινοβολημένου φιλμ σαρώθηκε σε οπτικό σαρωτή πέντε φορές. Οι ληφθείσες εικόνες υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας MATLAB (MathWorks, Natick, MA). Τα κόκκινα, πράσινα και μπλε χαρακτηριστικά της εικόνας RGB διαχωρίστηκαν. Η οπτική πυκνότητα, netOD, προσδιορίστηκε για το κόκκινο χρώμα μέσω της

$$\text{netOD} = \log_{10} ((I_{\text{unexp}}) / (I_{\text{exp}})),$$

ενώ μια συνάρτηση βαθμονόμησης πολυωνύμου, D_{fit} , ελήφθη επίσης για το κόκκινο χρώμα

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

όπου I_{unexp} και I_{exp} είναι οι εντάσεις φωτός του σαρωτή από τα μη εκτεθειμένα και εκτεθειμένα μέρη του φιλμ, αντίστοιχα. Οι παράμετροι b , c και n είναι οι παράμετροι προσαρμογής. Κάθε κομμάτι φιλμ αντιμετωπίστηκε σύμφωνα με τις διαδικασίες που περιγράφονται στο Das et al (2018) [70]. Η διαδικασία σάρωσης των κομματιών φιλμ πραγματοποιήθηκε με χρήση έγχρωμου σαρωτή επίπεδης κλίνης EPSON Perfection V850 Pro, με εύρος μέγιστης οπτικής πυκνότητας (OD) και όλα τα φίλτρα και επιλογές βελτίωσης εικόνας απενεργοποιημένα. Όλα τα φιλμ, και κατά τη βαθμονόμηση, αλλά και κατά την πειραματική διαδικασία, επισημάνθηκαν και στη συνέχεια σαρώθηκαν σε οριζόντιο προσανατολισμό σε σχέση με το επίπεδο σάρωσης χρησιμοποιώντας μια γυάλινη πλάκα πάχους 3 mm ως μέσο συμπίεσης [80][129], πριν και 24 ώρες μετά την ακτινοβολήση. Οι RGB θετικές εικόνες συλλέχθηκαν σε RGB 48-bit με χωρική ανάλυση 150 dpi (μέγεθος 0,169 mm pixel) και αποθηκεύτηκαν ως αρχεία μορφής αρχείου εικόνας (TIFF). Οι κατανομές πειραματικών δόσεων υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας μέθοδο μονού καναλιού που πρότειναν οι Devic et al (2004, 2005) [80]. Τα φιλμ

τύπου EBT3 θεωρείται πως δεν παρουσιάζουν σχετική ενεργειακή εξάρτηση σε μια σειρά ενεργειών φωτονίων από πολύ υψηλές ενέργειες έως τα 400 keV [80], [130].

Εξαιρετικά σημαντικό σημείο της όλης διαδικασίας ήταν το πλάνο θεραπείας να σχεδιαστεί πάνω στις αξονικές του ασθενούς, χωρίς να πραγματοποιηθεί επανυπολογισμός στις αξονικές του ομοιώματος, έτσι ώστε οι πειραματικές μετρήσεις να συγκριθούν με τους αντίστοιχους υπολογισμούς και την κατανομή των δόσεων στην ανατομία του ασθενούς. Για αυτό το λόγο, το πλάνο του ασθενούς μεταφέρθηκε στο MOSAIQ και στη συνέχεια εισήχθη στο XVI για έλεγχο σύμπτωσης της θέσης του σχεδιασμού με αυτή της θεραπείας. Έγινε επιβεβαίωση του ισοκέντρου και η περιοχή ευθυγράμμισης επιλέχθηκε ώστε να περιλαμβάνει ολόκληρο το κρανίο. Το ομοίωμα τοποθετήθηκε στην τράπεζα θεραπείας με τη θερμοπλαστική μάσκα και τις υπόλοιπες τυπικές συσκευές ακινητοποίησης. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αξονική XVI VolumeView και η προκύπτουσα ανακατασκευασμένη σάρωση συνταυτίστηκε χωρικά με το σύνολο εικόνων CT αναφοράς. Πραγματοποιήθηκαν διορθώσεις στο 6D, και οι απαραίτητες μεταφορές και περιστροφές εκτελέστηκαν από το HexaPOD. Στη συνέχεια, η θεραπεία εφαρμόστηκε από έναν γραμμικό επιταχυντή ELEKTA VersaHD.

Οι σαρώσεις των φιλμ πριν και μετά την ακτινοβολήση, συνταυτίστηκαν χωρικά χρησιμοποιώντας εσωτερικές ρουτίνες που αναπτύχθηκαν στο MATLAB. Η υπολογισμένη τριδιάστατη κατανομή δόσης από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας εντός του ασθενή τοποθετήθηκε χωρικά στη τομή του φιλμ σύμφωνα με τη σταθερή μήτρα μετατροπής. Πιο συγκεκριμένα, το κέντρο μάζας κάθε μιας από τις τέσσερις μεταλλικές ακίδες (οι οποίες ανιχνεύθηκαν στην αξονική) και αντιστοιχούν στις τρύπες του φιλμ ταυτοποιήθηκαν καθορίζοντας τη μήτρα μετατροπής-αντιστοίχισης. Το ακτινοβολημένο φιλμ και η υπολογισμένη κατανομή δόσης από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας συγκρίθηκαν, με τη

χρήση του δείκτη γάμμα, με τη δόση του συστήματος σχεδιασμού να είναι η δόση αναφοράς.

Το ομοίωμα που προορίστηκε για τριδιάστατη δοσιμετρία, γέμισε με το υλικό της γέλης πολυμερισμού [131] ώστε αυτή να καλύπτει όλο τον όγκο του εγκεφάλου και τοποθετήθηκε στην τράπεζα θεραπείας για την εφαρμογή ακριβώς του ίδιου πλάνου θεραπείας. Η συνταγή της γέλης βασίστηκε σε αυτή που αναφέρεται στην Paroutsaki et.al 2013 [132]. Όσον αφορά στην ανάγνωση της δόσης MR, το ομοίωμα σαρώθηκε επίσης αμέσως μετά την ακτινοβολήση του και την ολοκλήρωση εφαρμογής του πλάνου. Για τη σάρωση χρησιμοποιήθηκε η παλμική ακολουθία multi-echo turbo spin echo (TSE). Προκειμένου να ληφθεί ικανοποιητικής ποιότητας απεικόνιση σε λογικά όμως χρονικά πλαίσια σάρωσης, το μήκος σάρωσης στην ανώτερη - κατώτερη κατεύθυνση (δηλαδή άξονας z) περιορίστηκε στα 9,2 cm, το οποίο δεν επεκτάθηκε για να καλύψει ολόκληρο το ομοίωμα (16 cm), αγνοώντας τις περιοχές με πολύ χαμηλή δόση. Ως αποτέλεσμα, ο χρόνος σάρωσης MR δεν ξεπέρασε τα 35 λεπτά για ανακατασκευασμένο μέγεθος voxel $1,53 \times 1,53 \times 2$ mm³. Η μετατροπή των T2 εικόνων σε χάρτες δόσης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ρουτίνες MATLAB που επαληθεύτηκαν σε προηγούμενες μελέτες [133]. Αναλυτικότερη περιγραφή της μεθόδου παρουσιάζεται και στο επόμενο κεφάλαιο.

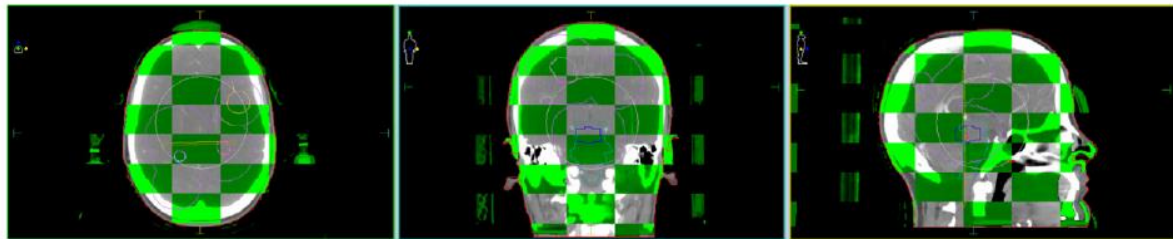
5.3 Αποτελέσματα

5.3.1 Φυσικά χαρακτηριστικά

Οι χωρικά συνταυτισμένες εικόνες του ασθενούς και του ομοιώματος παρουσιάζονται στην εικόνα 5.3. Ένας αρχικός, γρήγορος οπτικός έλεγχος αποκάλυψε εξαιρετική γεωμετρική ομοιότητα, εκτός από την περιοχή του

δέρματος (το δέρμα είναι εκτυπωμένο με υλικό οστού) και τις κοιλότητες αέρα που ήταν γεμάτες με νερό.

Οι ανατομικές αποστάσεις που μετρήθηκαν στις δύο σειρές εικόνων CT ήταν επίσης σε καλή συμφωνία. Συγκεκριμένα, η μέγιστη απόκλιση που ανιχνεύθηκε ήταν 0,5 mm, μικρότερη από το μέγεθος ενός pixel της εικόνας (δηλαδή 0,74 mm). Η γεωμετρική και μορφολογική ομοιότητα αντανακλάται επίσης στους δείκτες Jaccard και Dice Similarity που ήταν 0,9244 και 0,9607, αντίστοιχα, για ολόκληρο τον όγκο του ομοιώματος, δηλαδή συμπεριλαμβανομένων των κοιλοτήτων του δέρματος και του αέρα και χρησιμοποιώντας ένα επίπεδο κατωφλίου στα 100 HU.



Εικόνα 5.3: Συγχωνευμένες εικόνες ασθενούς (κλίμακα του γκρι) και εικόνες ομοιώματος (πράσινες). Στιγμιότυπα αξονικής, στεφανιαίας και οβελιαίας από το Monaco TPS.

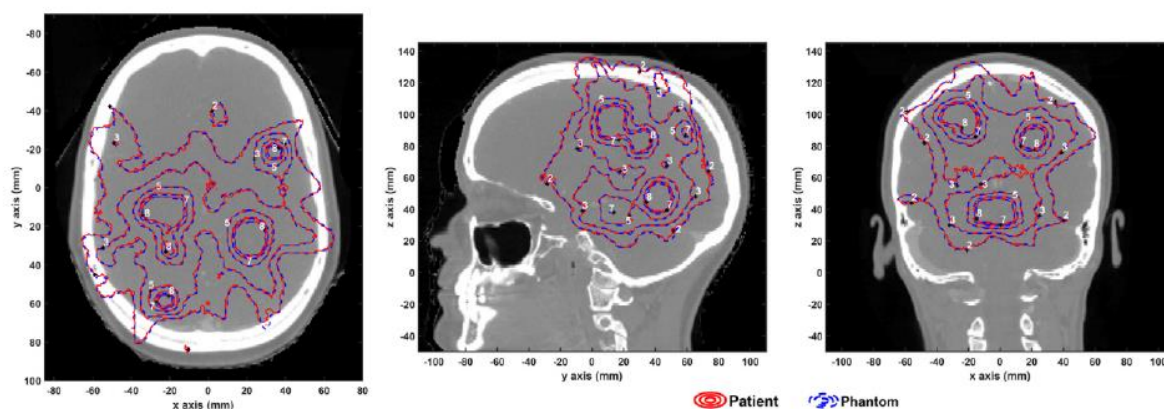
Για αρκετές ROI που ορίστηκαν και στο ομοίωμα και στον ασθενή, μετρήθηκαν και οι HU και οι αντίστοιχες φυσικές πυκνότητες, οι οποίες προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας τη βαθμονόμηση CT-HU ως προς τη φυσική πυκνότητα όπως δίνονται στον πίνακα 5.1. Στη συντριπτική πλειονότητα των επιλεγμένων ανατομικών περιοχών, οι διαφορές στην πυκνότητα δεν ξεπέρασαν το 3% . Αντίστοιχα όμως ήταν αναμενόμενο, τα ROI που εξετάστηκαν στις περιοχές του δέρματος και των ιγμορείων, οι αντίστοιχες διαφορές πυκνότητας ήταν εξαιρετικά υψηλές λόγω των κατασκευαστικών περιορισμών του ομοιώματος (πίνακας 5.1).

Anatomical region	CT HUs		Physical density ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)		Density difference (%)
	Patient	Phantom	Patient	Phantom	
Central brain	27.57 ± 19.32	7.83 ± 6.61	1.038 ± 0.020	1.017 ± 0.007	-1.97
Brainstem	58.62 ± 15.23	44.65 ± 17.11	1.070 ± 0.016	1.055 ± 0.018	-1.35
Skull	996.28 ± 167.23	986.04 ± 25.69	1.716 ± 0.120	1.709 ± 0.018	-0.43
Skin	42.66 ± 28.23	961.05 ± 289.22	1.053 ± 0.029	1.691 ± 0.208	60.55
Sinuses	-926.35 ± 10.08	35.12 ± 7.23	0.050 ± 0.010	1.045 ± 0.007	1981.22
Upper jaw	933.58 ± 227.65	1002.42 ± 76.53	1.671 ± 0.163	1.721 ± 0.055	2.96

Πίνακας 5.1: Μέση και τυπική απόκλιση των HUs και αντίστοιχες τιμές φυσικής πυκνότητας όπως προσδιορίζονται εντός των καθορισμένων ROIs στις εικόνες CT ασθενούς και το ομοιώματος σε μια ποικιλία ανατομικών περιοχών. Παρουσιάζονται επίσης οι ποσοστιαίες διαφορές πυκνότητας μεταξύ ανατομικών περιοχών ασθενούς και ομοιώματος για να βοηθήσουν στη σύγκριση.

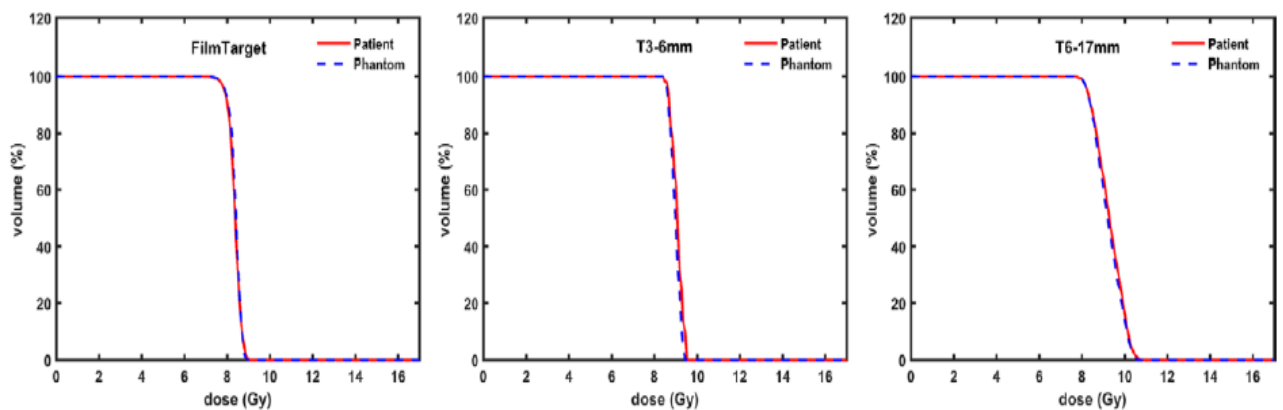
5.3.2 Υπολογιστική Δοσιμετρία

Οι υπολογισμοί της δόσης και στο ομοίωμα και στον ασθενή ήταν ίδες, παρά τη διαφορά του «δέρματος» στο ομοίωμα, αφού αποτελείται από υλικό «οστού». Η εικόνα 5.4 παρουσιάζει τις ισοδοσιακές στις εικόνες CT ασθενούς. Σε περιοχές με υψηλή δόση (π.χ. ≥ 5 Gy), οι αντίστοιχες ισοδοσιακές του ομοιώματος, ουσιαστικά συμπίπτουν. Για τις ισοδοσιακές των 2 Gy μικρές αποκλίσεις είναι δύσκολο να εντοπιστούν και ειδικά σε περιοχές πιο κοντά στο δέρμα.



Εικόνα 5.4: Υπολογισμοί TPS των ισοδοσιακών (Gy) στον ασθενή (συμπαγές κόκκινο περίγραμμα) και στο ομοίωμα (διακεκομμένο μπλε περίγραμμα) απεικονιζόμενες στις CT του ασθενούς αξονικά (αριστερά), οβελιαία (μεσαία) και στεφανιαία (δεξιά), αντίστοιχα. Χρησιμοποιείται το σύστημα συντεταγμένων DICOM της αξονικής τομογραφίας ασθενούς

Στην εικόνα 5.5 παρουσιάζονται τα DVHs του μικρότερου, μεσαίου και μεγαλύτερου όγκου (επισημαίνονται ως "T3-6mm", "Film Target" και "T6-17mm", αντίστοιχα, εικόνα 5.2 και στον πίνακα 5.2) υπολογισμένα από το TPS. Επιπλέον, οι υπολογισμένες D_{mean} και D_{95} για όλους τους εξεταζόμενους στόχους συγκρίνονται στον πίνακα 5.2.



Εικόνα 5.5: Σύγκριση μεταξύ ασθενούς (συμπαγής κόκκινη γραμμή) και ομοιώματος (διακεκομμένη μπλε γραμμή) Υπολογισμένα από το TPS ιστογράμματα όγκου δόσης (DVHs) για στόχους μεγάλου (αριστερού), μικρού (μέσου) και μεσαίου (δεξιά) μεγέθους.

Structure	D_{mean} (Gy)			D_{95} (Gy)		
	Patient	Phantom	Diff. (%)	Patient	Phantom	Diff. (%)
T1-13 mm	9.48	9.41	-0.74	8.54	8.45	-1.05
T2-21 mm	9.70	9.62	-0.82	8.51	8.47	-0.47
T3-6 mm	9.07	8.98	-0.99	8.64	8.59	-0.58
T4-25 mm	9.43	9.40	-0.32	8.13	8.04	-1.11
T5-9 mm	9.17	8.93	-2.62	8.45	8.19	-3.08
T6-17 mm	9.30	9.23	-0.75	8.26	8.24	-0.24
FilmTarget	8.37	8.39	0.24	7.88	7.91	0.38

Πίνακας 5.2: Μέση δόση (D_{mean}) και απορροφούμενη δόση στο 95% του όγκου στόχου (D_{95}) και για τους 7 στόχους, για το ομοίωμα και τον ασθενή, υπολογισμένα από το TPS. Παρουσιάζονται επίσης οι ποσοστιαίες διαφορές δόσης.

Passing criteria		Passing rate
DD (%)	DTA (mm)	GI \leq 1 (%)
2	2	99.96
2	1	99.71
1	2	99.66
1	1	97.80

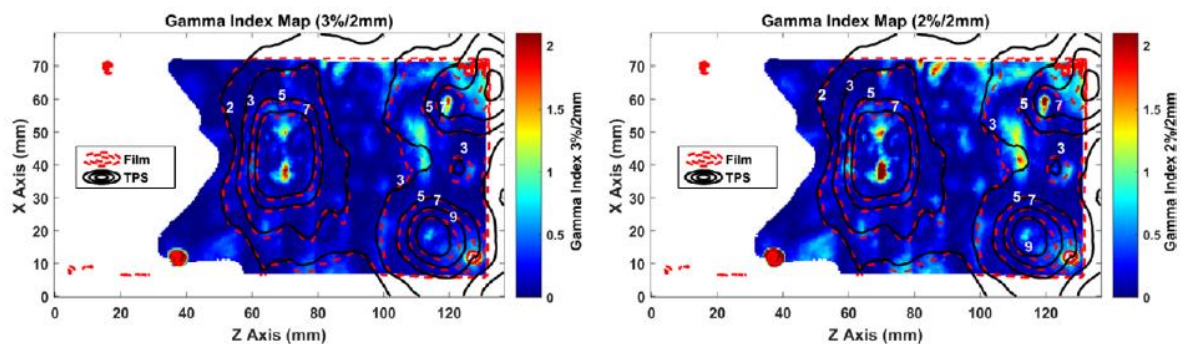
Πίνακας 5.3: Gamma Index 3D ποσοστά εφαρμοσμένα σε όλο τον όγκο του ομοιώματος χρησιμοποιώντας διαφορετικούς βαθμούς κριτηρίων αποδοχής. Οι υπολογισμοί T-in-phantom χρησιμοποιήθηκαν ως το σύνολο δεδομένων που αξιολογήθηκε. Σημεία με 0,1 Gy ή λιγότερο εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις.

Για τον συνολικό όγκο του ομοιώματος, τα αποτελέσματα σύγκρισης 3D GI δίνονται στον πίνακα 3 για διαφορετικούς βαθμούς κριτηρίων επιτυχίας. Σημειώνεται ότι πριν από τους υπολογισμούς GI, τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν (δηλαδή, σε υπολογισμούς στο ομοίωμα) προσαρμόστηκαν σε χωρική ανάλυση 0,25 mm χρησιμοποιώντας γραμμική παρεμβολή ενώ εφαρμόστηκε κατώφλι δόσης στο 0,1 Gy. Ακόμη και για τα πλέον αυστηρά κριτήρια (1% / 1 mm), ο GI ήταν σχεδόν στο 98%, αν και περιλαμβάνονταν περιοχές που δεν έχουν μοντελοποιηθεί με ακρίβεια (όπως το δέρμα και τα ιγμόρεια).

5.3.3 Πειραματική Δοσιμετρία 2D

Οι μετρήσεις φιλμ δοσιμετρίας που εκτελέστηκαν στο στεφανιαίο επίπεδο του ομοιώματος, τέμνονταν με τρεις όγκους για το ίδιο ακριβώς πλάνο θεραπείας (εικόνα 5.6). Μετά από διαδικασία συμπαγούς χωρικής συνταύτισης, οι υπολογισμοί TPS του ασθενούς συνταυτίστηκαν με τις μετρήσεις για να βοηθήσουν στη σύγκριση. Οι μετρήσεις του φιλμ δεν κανονικοποιήθηκαν και συγκρίθηκαν άμεσα σε απόλυτες τιμές. Οι αντίστοιχοι χάρτες γάμμα δίνονται χρησιμοποιώντας κριτήρια αποδοχής 3% / 2mm και 2% / 2mm και επίπεδο ορίου αποκοπής δόσης 1 Gy. Επιτεύχθηκαν GI ποσοστά 97% ή υψηλότερα. Πιο

συγκεκριμένα, ο πίνακας 5.4 παρέχει τα GI ποσοστά χρησιμοποιώντας ακόμη πιο αυστηρά κριτήρια. Όταν εφαρμόζεται DTA 1 mm, ο GI μειώνεται περίπου σε 90%.



Εικόνα 5.6: Ισοδοσιακές (Gy) από μετρήσεις φιλμ (διακεκομμένες κόκκινες γραμμές) και υπολογισμένες στον ασθενή (συμπαγείς μαύρες γραμμές) τοποθετημένες στον χάρτη τιμών γάμμα (colormap) χρησιμοποιώντας κριτήρια 3% / 2mm (αριστερά) και 2% / 2mm (δεξιά). Οι λευκές περιοχές αντιστοιχούν σε μέρη όπου οι μετρήσεις φιλμ δεν είναι διαθέσιμες ή βρίσκονται κάτω από το εφαρμοσμένο όριο του 1 Gy.

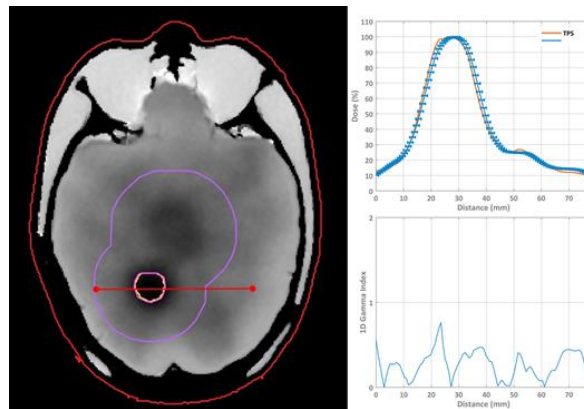
Passing criteria		Passing rate
DD (%)	DTA (mm)	GI ≤ 1 (%)
3	3	99.28
3	2	98.52
3	1	90.52
2	2	97.28

Πίνακας 5.4: Ποσοστά επιτυχίας για υπολογισμούς GI, σε σύγκριση μετρήσεων φιλμ και υπολογισμών TPS που πραγματοποιήθηκαν στις αξονικές του ασθενούς χρησιμοποιώντας διαφορετικούς συνδυασμούς κριτηρίων αποδοχής. Πριν από τους υπολογισμούς εφαρμόστηκε κατώφλι δόσης 1 Gy.

5.3.4 Πειραματική Δοσμετρία 3D

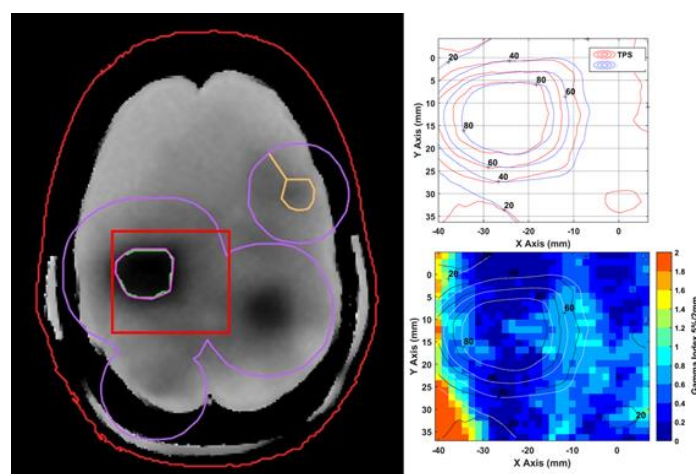
Στην εικόνα 5.7 φαίνονται οι μετρήσεις προφίλ της δόσης από το ομοίωμα κεφαλής ενδεικτικά για ένα PTV, και συγκρίνονται ξανά. Η MR αντίθεση μπορεί να δώσει μια αρχική ποιοτική εκτίμηση της σχετικής δόσης. Η συμφωνία μεταξύ

μετρήσεων και υπολογισμών παρουσιάζεται στον πίνακα 5.5, όπου οι δείκτες 3D GI υπολογίζονται για διάφορα PTVs.



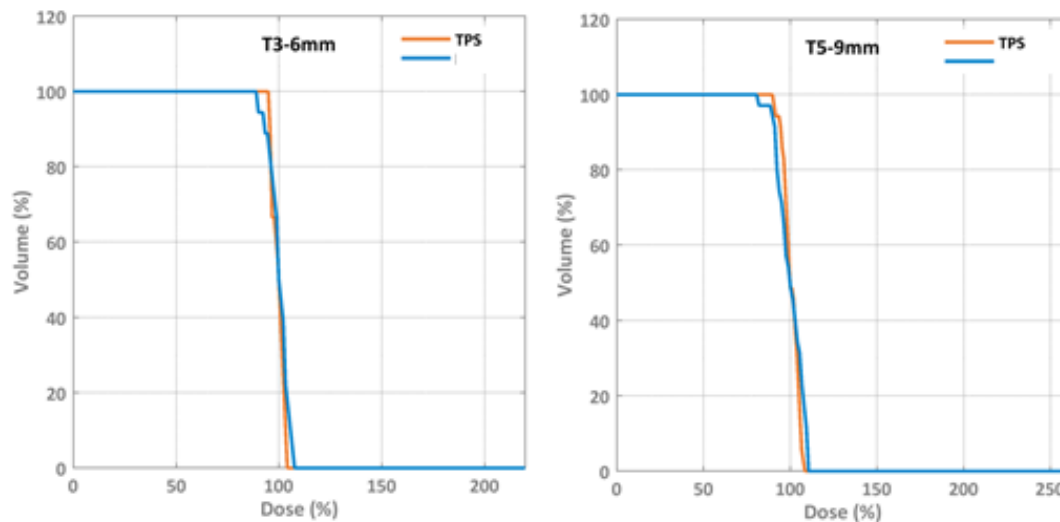
Εικόνα 5.7: (αριστερά) T2 maps του ακτινοβολημένου ομοιώματος. Οι περιοχές υψηλής δόσης αντιστοιχούν σε πιο σκοτεινές περιοχές. (δεξιά) 1D σύγκριση προφίλ μεταξύ υπολογισμένων (TPS) και μετρημένων (πειραματικών) κατανομών δόσης στη θέση που απεικονίζεται από την κόκκινη γραμμή. Οι ράβδοι σφαλμάτων αντιστοιχούν σε χωρική αβεβαιότητα ± 1 mm. Οι υπολογισμοί του GI 1D δίνονται χρησιμοποιώντας κριτήρια επιτυχίας 5% / 2mm.

Αντιστοίχως, συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν και για 2D περιοχές με αντίστοιχη σύγκριση των ισοδοσιακών (εικόνα 5.8).



Εικόνα 5.8: (αριστερά) T2 maps του ακτινοβολημένου ομοιώματος. (δεξιά) 2D σύγκριση μεταξύ υπολογισμένων (TPS) και μετρημένων κατανομών δόσης στη θέση που απεικονίζεται από το κόκκινο περίγραμμα. Οι υπολογισμοί του 2D GI δίνονται χρησιμοποιώντας κριτήρια επιτυχίας 5% / 2mm.

Οι πληροφορίες σχετικής τριδιάστατης δοσιμετρίας, που προέκυψαν από τη γέλη αξιοποιήθηκαν περαιτέρω, ώστε να προκύψουν πειραματικά DVHs για τα PTVs (Εικόνα 5.9). Στη συνέχεια αυτά τα DVHs, συγκρίνονται με τα αντίστοιχα υπολογισμένα από το TPS. Παρατηρήθηκε ιδιαίτερα υψηλή συμφωνία μεταξύ υπολογισμών και πειραματικών μετρήσεων σε όλα τα PTVs. Ενδεικτικά παραθέτουμε δύο:



Εικόνα 5.9: Σύγκριση DVHs των δύο PTVs (T3 & T5), με δεδομένα κατανομών δόσης υπολογισμένα από το TPS και πειραματικά από το ακτινοβολημένο ομοίωμα.

Structure	Passing criteria		Passing Rate
	DTA (mm)	DD (%)	GI \leq 1 (%)
T6-17mm	1	5	87.09
	2	3	92.02
	2	5	96.70

Πίνακας 5.5: Ποσοστά επιτυχίας για υπολογισμούς GI, σε σύγκριση μετρήσεων γέλης πολυμερισμού και υπολογισμών TPS που πραγματοποιήθηκαν στις αξονικές του ασθενούς χρησιμοποιώντας διαφορετικούς συνδυασμούς κριτηρίων αποδοχής.

5.4 Συζήτηση

Η τεχνολογία τριδιάστατης εκτύπωσης έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα για δοσιμετρία σε εφαρμογές ενδοκρανιακής ακτινοθεραπείας. Σε αρκετές μελέτες

[120], [121], [134] ολόκληρη η γεωμετρία μοντελοποιήθηκε χρησιμοποιώντας στερεά υλικά με πυκνότητες κοντά σε εκείνη του μαλακού ιστού. Αυτή η προσέγγιση επέτρεψε την εισαγωγή κοιλότητων αέρα, αλλά δεν περιελάμβανε υλικά ισοδύναμα των οστών. Κατά την κατασκευή του ομοιώματος αγνοήθηκαν οι κοιλότητες αέρα, καθώς το ομοίωμα ήταν γεμάτο με νερό, το οποίο χρησίμευε ως υλικό ισοδύναμο του μαλακού ιστού. Η τεχνική της τριδιάστατης εκτύπωσης χρησιμοποιήθηκε για την αναπαραγωγή της ανατομίας των οστών του ασθενούς. Σημειώνεται ωστόσο, πως το εξωτερικό περίγραμμα του ασθενούς τυπώθηκε επίσης με το ίδιο υλικό (οστό). Αυτό είχε ως τελικό αποτέλεσμα το εκτυπωμένο ομοίωμα, να έχει δέρμα διαμορφωμένο ως οστό και κοιλότητες αέρα οι οποίες περιελάμβαναν νερό. Ο κύριος στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί κατά πόσον αυτές οι παραχωρήσεις επηρεάζουν σημαντικά τη δοσιμετρία σε ενδοκρανιακές εφαρμογές SRS και SRT και κατά πόσον το υπό αξιολόγηση ομοίωμα είναι κατάλληλο για διαδικασίες ελέγχου επιβεβαίωσης πλάνου θεραπείας εξατομικευμένες στον εκάστοτε ασθενή. Όσον αφορά στη γεωμετρία, το ομοίωμα εμφανίζει εξαιρετική συμφωνία με τις εικόνες του πραγματικού ασθενούς. Η ομοιότητα της ανατομίας επαληθεύτηκε οπτικά (στις εικόνες CT ασθενούς/CT ομοιώματος, εικόνα 5.3) και ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δείκτες ομοιότητας, καθώς και με τη μέτρηση διακριτών αποστάσεων μεταξύ διαφόρων ανατομικών περιοχών. Οι τιμές των HUs (και οι αντίστοιχες πυκνότητες) του τελικού τριδιάστατου τυπωμένου υλικού ομοιώματος και του οστού του ασθενούς εμφάνισαν συμφωνία, εντός μιας τυπικής απόκλισης, σε οποιαδήποτε από τις ROI που εξετάστηκαν. Για το ROI που ορίστηκε στο εγκεφαλικό στέλεχος, οι ελαφρώς υψηλότερες τιμές πυκνότητας που μετρήθηκαν στο ομοίωμα (σε σύγκριση με τον κεντρικό εγκέφαλο) αποδίδονται στο υλικό του υποδοχέα που τοποθετήθηκε για την πειραματική δοσιμετρία. Επιπλέον, όπως αναμενόταν, για περιοχές όπως τα ιγμόρεια, ή το δέρμα οι αποκλίσεις ήταν σημαντικά υψηλότερες καθώς αυτές οι

συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές δεν μπορούν να αναπαραχθούν με ακρίβεια, σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράψαμε.

Όπως φαίνεται στις εικόνες 5.4 και 5.5 και στον πίνακα 5.2, στην περιοχή του εγκεφάλου, η υπολογισμένη κατανομή δόσης στο σύνολο δεδομένων των CT εικόνων του ομοιώματος βρίσκεται σε στενή συμφωνία με την κατανομή που υπολογίζεται στις εικόνες CT ασθενούς, για το ίδιο ακριβώς πλάνο θεραπείας με τις ίδιες παραμέτρους υπολογισμού. Προσεκτικότερη μελέτη, που επικεντρώθηκε στη δόση του δέρματος αποκάλυψε μια απόκλιση άνω του 20% της τοπικά υπολογισμένης δόσης, η οποία όμως κυμαίνεται μεταξύ 0,1 - 2 Gy, ως εκ τούτου, η απόκλιση είναι ελάχιστα αισθητή. Η δόση στους στόχους και στην περιοχή του εγκεφάλου δεν επηρεάστηκε από το δέρμα («οστό») ή τις κοιλότητες αέρα που ήταν γεμάτες με νερό (εικόνες 5.4 και 5.5 και πίνακας 5.2). Τα συνολικά αποτελέσματα της υπολογιστικής δοσιμετρικής μελέτης έδειξαν ότι το ομοίωμα μπορεί να θεωρηθεί δοσιμετρικά και ανατομικά ισοδύναμο με τον ασθενή τουλάχιστον στην περιοχή του εγκεφάλου. Αυτό αναφέρεται επίσης στον πίνακα 5.3, όπου δίνονται τα GI ποσοστά επιτυχίας (passing rates). Σημειώνεται ότι ο υπολογισμός αφορούσε σε ολόκληρο τον όγκο του ομοιώματος, χωρίς να αποκλείονται οι κοιλότητες αέρα και το δέρμα, αν και εφαρμόστηκε ένα κατώφλι δόσης 0,1 Gy.

Προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της υπολογιστικής δοσιμετρίας πραγματοποιήθηκε και πειραματική δοσιμετρική μελέτη. Καταβλήθηκε προσπάθεια για την ελαχιστοποίηση των πειραματικών αβεβαιοτήτων με βαθμονόμηση της παρτίδας φιλμ σε πρότυπο εργαστήριο δοσιμετρίας, καθώς και με την εφαρμογή ενός εξαιρετικά αυστηρού πρωτοκόλλου. Αντιστοίχως αυστηρό πρωτόκολλο χρησιμοποιήθηκε και για την παρασκευή της γέλης πολυμερισμού. Παρόμοια μεθοδολογία και ίδιος εξοπλισμός χρησιμοποιήθηκαν σε προηγούμενη μελέτη [135] με τη συνολική αβεβαιότητα που σχετίζεται με το σαρωτή να μην υπερβαίνει το 0,4%. Η

αβεβαιότητα στη βαθμονόμηση εξαρτάται από τη δόση [129] που κυμαίνεται από περίπου 2% (για τα επίπεδα υψηλής δόσης στους στόχους) και υπερβαίνει το 6% σε περιοχές χαμηλής δόσης [135]. Η αβεβαιότητα οφείλεται κυρίως στη διαδικασία που ακολουθήθηκε για τον προσδιορισμό των παραμέτρων της καμπύλης βαθμονόμησης δόσης-απόκρισης [129]. Χρησιμοποιώντας την ίδια ακριβώς μεθοδολογία (δηλαδή, μεταλλικές ακίδες και οπές φιλμ που ορίζουν και τη μήτρα μετασχηματισμού), η αβεβαιότητα χωρικής συνταύτισης του φιλμ στις εικόνες CT εκτιμήθηκε στα 1,5 mm [135].

Εκτός από τις αβεβαιότητες που σχετίζονται με τη διαχείριση των φιλμ, θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι υπολογιστικές (TPS) καθώς και οι χωρικές και δοσιμετρικές αβεβαιότητες χορήγησης δόσης κατά την αξιολόγηση των ληφθέντων πειραματικών αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, η αβεβαιότητα βαθμονόμησης εξόδου του γραμμικού επιταχυντή είναι 1,5%. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η επιτευχθείσα στατιστική αβεβαιότητα (Τύπος A) στους υπολογισμούς TPS. Όσον αφορά στη χωρική αβεβαιότητα, για ακτινοθεραπεία μονού ισοκέντρου και τον ίδιο γραμμικό επιταχυντή, η συνολική ακρίβεια χορήγησης δόσης μπορεί να υπερβαίνει το 1 mm για στόχους που βρίσκονται σε απόσταση μεγαλύτερη από 4 cm από το ισόκεντρο [136].

Τα κριτήρια αποδοχής (passing criteria) που επιλέχθηκαν σε αυτήν την εργασία (πίνακας 5.4) ήταν συχνά πιο αυστηρά από τις συνολικές πειραματικές και υπολογιστικές αβεβαιότητες που μπορεί να υπεισέρχονται στις μετρήσεις. Παρόλα αυτά, τα ποσοστά επιτυχίας ήταν αρκετά υψηλά ακόμα και με τα αυστηρότερα κριτήρια, ενώ τα αποτελέσματα των φιλμ ήταν σε συμφωνία με την υπολογιστική μελέτη. Το επίπεδο στο οποίο τοποθετήθηκε το φιλμ, επιλέχτηκε έτσι ώστε το φιλμ να τέμνει τρεις από τους υποτιθέμενους στόχους, ενώ ένα κατώφλι δόσης 1 Gy τέθηκε, ώστε να αποκλειστούν οι μετρήσεις χαμηλής δόσης που είναι πιο επιρρεπείς σε αβεβαιότητες. Το κριτήριο αποδοχής DTA, ήταν πιο ευαίσθητο (ειδικά για την περίπτωση 1 mm) σε σχέση με το κριτήριο αποδοχής

της δόσης, το οποία μπορεί να αποδοθεί κυρίως στην περιορισμένη χωρική ακρίβεια της μεθοδολογίας χωρικής συνταύτισης που ακολουθήθηκε, όπως συζητήθηκε παραπάνω. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται, το ομοίωμα που παρουσιάζεται σε συνδυασμό με τη μεθοδολογία που περιγράφεται μπορεί να θεωρηθεί ως πειραματικό εργαλείο, ανατομικά και δοσιμετρικά ισοδύναμο με τον ασθενή τουλάχιστον όπως αποτυπώνεται στις αξονικές εικόνες και συγκεκριμένα στην περιοχή του εγκεφάλου. Ωστόσο, ορισμένοι περιορισμοί είναι αξιοσημείωτοι και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή της παρουσιαζόμενης μεθοδολογίας. Όσον αφορά στην παραγωγή παρόμοιων ομοιωμάτων, ο απαραίτητος εξοπλισμός δεν είναι εύκολα προσβάσιμος, ούτε ιδιαίτερα χαμηλού κόστους. Εκτός από τον τριδιάστατο εκτυπωτή συγκεκριμένου τύπου και το σχετικό λογισμικό επεξεργασίας τριδιάστατων δομών και μοντέλων, απαιτείται μια χημική διαδικασία καθώς και άλλος ειδικός εξοπλισμός που δε βρίσκονται συνήθως σε κλινικό περιβάλλον. Ο χρόνος που απαιτείται για την τριδιάστατη εκτύπωση ενός μέσου μεγέθους ομοιώματος κεφαλής είναι περίπου 9 ώρες που δεν είναι ιδιαίτερα γρήγορος, μπορεί όμως να μην αποτελεί απαγορευτικό παράγοντα. Το δέρμα (δηλ. το εξωτερικό περίγραμμα του ασθενούς που έχει πάχος κατά 3 mm προς τα μέσα) διαμορφώθηκε ως «οστό» καθώς εκτυπώθηκε με την ίδια διαδικασία χρησιμοποιώντας τον ίδιο εκτυπωτή. Αυτή η απλοποίηση θα μπορούσε να ξεπεραστεί με τη χρήση διαφορετικών εκτυπωτών προκειμένου να παραχθεί το εξωτερικό περίγραμμα του ασθενούς από υλικά με ιδιότητες πιο κοντά στο δέρμα. Σε άλλες εργασίες με σημαντικά πολυπλοκότερη διαδικασία, [137] χρησιμοποίησαν τρεις διαφορετικούς εκτυπωτές για να παράγουν 20 ξεχωριστά μέρη που τελικά σχημάτισαν ένα ομοίωμα, με σκοπό τη χρήση για δοσιμετρία σε εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας σώματος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στο ανεπτυγμένο ομοίωμα, οι κοιλότητες του αέρα γεμίζουν με νερό και, επομένως, δεν αποτελούν τμήματα όπου αναπαράγεται με ακρίβεια η ανατομία του ασθενούς. Αυτό το ζήτημα θα μπορούσε ενδεχομένως να επιλυθεί

διασφαλίζοντας ότι οι κοιλότητες αέρα είναι σφραγισμένες πριν από την εκτύπωση. Επί του παρόντος, το ανεπτυγμένο ομοίωμα δεν είναι κατάλληλο για δοσιμετρία στο δέρμα, ούτε για δοσιμετρία στην περιοχή των ιγμορείων. Η δοσιμετρική επίδραση εντός και γύρω αυτών των περιοχών δεν διερευνήθηκε σε αυτή τη μελέτη. Επιπλέον, παρόλο που η πυκνότητα του τυπωμένου υλικού βρίσκεται εντός του τυπικού εύρους της πυκνότητας των κρανιακών οστών, για ορισμένους ασθενείς η οστική πυκνότητα μπορεί να αποκλίνει σημαντικά και η αντίστοιχη πιθανή δοσιμετρική επίδραση επίσης δεν μελετήθηκε. Επιπλέον, το πρωτόκολλο δοσιμετρίας φιλμ που ακολουθείται εδώ θα μπορούσε να βελτιωθεί περαιτέρω κυρίως προς τη μείωση της αβεβαιότητας και την εισαγωγή της τεχνικής του τριπλού καναλιού [138]. Ένας άλλος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι η πειραματική αξιολόγηση περιορίστηκε σε ένα μόνο επίπεδο το οποίο τέμνονταν με μόνο τρεις στόχους. Επομένως, σε αυτήν την αξιολόγηση δεν συμπεριλήφθηκαν τέσσερις ή περισσότερες βλάβες. Δεν πραγματοποιήθηκαν πειραματικές μετρήσεις πιο κοντά στο δέρμα ή / και στα ιγμόρεια. Επιπλέον, δεν διενεργήθηκε αξιολόγηση των πειραματικών, υπολογιστικών και δοσιμετρικών αβεβαιοτήτων και τα σχετικά σχόλια βασίστηκαν σε εκτιμήσεις με βάση τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Χωρίς απαραίτητα να χρησιμοποιούνται για την κατασκευή του ομοιώματος αξονικές εικόνες συγκεκριμένου ασθενούς, η συγκεκριμένη τεχνική θα μπορούσε να εφαρμοστεί και για την πραγματοποίηση end-to-end QA, ή για commission/benchmarking. Για παράδειγμα, αυτό το ομοίωμα χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα για benchmarking γραμμικού για πλάνα μονού ισοκέντρου πολλαπλών μεταστάσεων χρησιμοποιώντας συνδυασμό τριών διαφορετικών τύπων δοσιμέτρων [133]. Η χρήση του ίδιου ομοιώματος μπορεί να εφαρμοστεί επίσης σε διαδικασίες QA θεραπείας πρωτονίων και, ειδικά, η επαλήθευση του εύρους της δέσμης πρωτονίων, όπως διερευνήθηκε σε πρόσφατη μελέτη [139]. Πιο συγκεκριμένα, και για τη συγκεκριμένη μελέτη αντί του συνδυασμού

δοσιμετρίας νερού-φιλμ, το ομοίωμα εναλλακτικά γέμισε με γέλη πολυμερισμού για την πραγματοποίηση τριδιάστατης δοσιμετρίας 3D [85], [140] και κατόπιν αντίστοιχης πειραματικής διαδικασίας, η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι θα μπορούσε να ανιχνεύσει σφάλματα στο εύρος της δέσμης, έως 1 mm [139]. Μία αντίστοιχη εφαρμογή της μεθόδου πραγματοποιήθηκε στον γραμμικό επιταχυντή Elekta Unity, όπως περιγράφεται στο ακόλουθο κεφάλαιο, Κεφάλαιο 6. Επιπλέον, εκμεταλλευόμενοι τις εξαιρετικές πληροφορίες ανατομίας των οστών που περιέχει το εκτυπωμένο ομοίωμα, QA έλεγχοι σε συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης, αλγόριθμοι χωρικής συνταύτισης, ή πρωτόκολλα τοποθέτησης και ακινητοποίησης ασθενούς είναι άλλα πιθανά πεδία εφαρμογής που απομένουν να διερευνηθούν.

Με την προϋπόθεση ότι η CT αξονική τομογραφία του ασθενούς είναι διαθέσιμη, η συγκεκριμένη μεθοδολογία, σε συνδυασμό με οποιοδήποτε δοσιμετρικό σύστημα, θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση πλάνων θεραπείας. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η κατανομή δόσης που υπολογίστηκε από το TPS μπορεί να συγκριθεί άμεσα με πειραματικές μετρήσεις στο ομοίωμα, αρκεί οι στόχοι να μην βρίσκονται κοντά στο δέρμα και τα ιγμόρεια και λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Εναλλακτικά, η κατανομή της δόσης όπως στο TPS μπορεί να υπολογιστεί εκ νέου χρησιμοποιώντας τις εικόνες CT του ομοιώματος, χωρίς να χρειαστεί να εφαρμοστούν αλλαγές στο πλάνο της θεραπείας. Οποιαδήποτε από αυτές τις προσεγγίσεις θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο προς πιο εξατομικευμένα πρωτόκολλα QA πριν από τη θεραπεία, ειδικά σε πολύπλοκες ή νέες μεθόδους θεραπείας SRS ή SRT. Προκειμένου να επεκταθεί περαιτέρω το πεδίο εφαρμογής της ανεπτυγμένης μεθοδολογίας, οι μελλοντικές εργασίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν προσπάθειες για την εισαγωγή κοιλοτήτων αέρα στο ομοίωμα της κεφαλής, καθώς και χρήση άλλων τύπων τριδιάστατης εκτύπωσης με χρήση άλλων υλικών, που θα επιτρέπουν την κατασκευή του δέρματος από ενδεχομένως

πλαστικό υλικό. Η δυνατότητα επέκτασης σε άλλα μέρη του σώματος εξετάζεται ήδη.

5.5 Συμπεράσματα

Παρουσιάστηκε και αξιολογήθηκε μια νέα μεθοδολογία για εξατομικευμένο QA. Πιο συγκεκριμένα, το τριδιάστατο εκτυπωμένο ομοίωμα κεφαλής χαρακτηρίζεται ως ένα ανατομικά ακριβές αντίγραφο του πραγματικού ασθενούς, όπως αποδεικνύεται από οπτική επιθεώρηση των συνταυτισμένων εικόνων CT, καθώς και με τη χρήση δεικτών ομοιότητας (Dice Coefficient). Αν και το δέρμα θεωρήθηκε «οστό» και οι κοιλότητες του αέρα δεν αναπαράχθηκαν, η δοσιμετρία στην περιοχή του εγκεφάλου για συνολικά 7 στόχους δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Αυτό επαληθεύτηκε και υπολογιστικά, με σύγκριση κατανομής δόσης στις αξονικές ασθενούς και ομοιώματος, αλλά και πειραματικά με τη χρήση τεχνικής δοσιμετρίας φιλμ και γέλης πολυμερισμού. Τα συνολικά αποτελέσματα αυτής της εργασίας υποδηλώνουν ότι το ομοίωμα μπορεί να θεωρηθεί ως δοσιμετρικά και ανατομικά ισοδύναμο με τον ασθενή τουλάχιστον στην περιοχή του εγκεφάλου. Εκτός από τις δοκιμές QA από άκρο σε άκρο και τη συγκριτική αξιολόγηση σε νέες ή προηγμένες τεχνικές SRS και SRT, αυτή η μελέτη μπορεί να θεωρηθεί ως μια πιο κυριολεκτική απόδειξη της έννοιας «αυστηρά εξατομικευμένος έλεγχος επιβεβαίωσης πλάνων θεραπείας».

6. Δοσιμετρική Αξιολόγηση του Elekta Unity MR-Linac με χρήση της προτεινόμενης μεθόδου

6.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια εισήχθησαν στην κλινική πρακτική συστήματα MR-linac ή MR-⁶⁰Co με σκοπό την εκμετάλλευση του βασικού πλεονεκτήματος της μαγνητικής τομογραφίας, δηλαδή την εξαιρετικά υψηλή αντίθεση των δομών μαλακού ιστού [23], [141], [142] επιτρέποντας την MR καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία. Το κύριο πλεονέκτημα αυτών των υβριδικών συστημάτων είναι η δυνατότητα προσαρμογής και βελτιστοποίησης του πλάνου θεραπείας σε πραγματικό χρόνο [24], [25], [143]. Η αλλαγές που προσαρμόζονται εξαρτώνται από τις πιθανές μεταβολές που μπορεί να εμφανιστούν στους όγκους ή το φυσιολογικό ιστό. Επίσης, η δυνατότητα της άμεσης απεικόνισης των δομών υψηλού ενδιαφέροντος με υψηλή αντίθεση των μαλακών ιστών, ενώ ο ασθενής βρίσκεται τοποθετημένος στην τράπεζα θεραπείας, επιτρέπει την αποτελεσματική επανατοποθέτηση του, ή ισοδύναμα, προσαρμόζει εκ νέου το πλάνο θεραπείας, ως προς μια εικονική «νέα» θέση του ασθενούς [25]. Αξιοποιώντας την ικανότητα παρακολούθησης των δομών σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά της χρήσης του μαγνητικού τομογράφου περιλαμβάνουν τη δυνατότητα ανίχνευση της κίνησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας [142], [144], [145].

Το Elekta Unity MR-linac (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία), που αναφέρεται επίσης ως Unity, περιλαμβάνει έναν μαγνητικό τομογράφο Achieva 1.5T MR (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) και γραμμικό επιταχυντή 7 MV με διαμόρφωση Agility MLC (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία). Οι κατευθυντήρες της δέσμης είναι πάντα κάθετα τοποθετημένοι στο στατικό μαγνητικό πεδίο, το οποίο είναι παράλληλο με την τράπεζα θεραπείας [146]. Το κύριο μειονέκτημα των υβριδικών συστημάτων MR-linac είναι η αδυναμία μεταφοράς ή

περιστροφής της τράπεζας θεραπείας μέσα στον περιορισμένου μεγέθους χώρο του τομογράφου. Επομένως, τα σφάλματα τοποθέτησης του ασθενούς διορθώνονται μέσω εικονικών αλλαγών στη θέση της τράπεζας θεραπείας, δηλαδή το πλάνο προσαρμόζεται ουσιαστικά στη θέση του ασθενούς, όπως αυτή έχει προσδιοριστεί από το μαγνητικό τομογράφο και όχι το αντίθετο. Οι εικονικές μετατοπίσεις της τράπεζας ή του ισόκεντρου, υπολογίζονται μέσω της χωρικής συνταύτισης των εικόνων του ασθενούς στο μαγνήτη και των εικόνων CT στο TPS [27].

Στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (TPS), Μονακό 5.40.00 (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία), ο προσαρμοστικός σχεδιασμός του πλάνου μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορες μεθόδους, χωρισμένες σε δύο βασικές κατηγορίες [143], τη μέθοδο «προσαρμογής στη θέση» (adapt-to-position - ATP) και τη μέθοδο «προσαρμογής στο σχήμα» (adapt-to-shape - ATS). Η μέθοδος ATP δεν επιτρέπει την επεξεργασία των σχεδιασμένων δομών (contouring) και η σάρωση MR συνταυτίζεται χωρικά μόνο με τις αξονικές του αρχικού σχεδιασμού. Η μέθοδος ATS θεωρείται πιο ακριβής, καθώς περιλαμβάνει τη δυνατότητα επανασχεδιασμού δομών και deformable registration. Ανάλογα από τη μέθοδο που ακολουθήθηκε, η βελτιστοποίηση του πλάνου μπορεί να περιλαμβάνει μόνο βελτιστοποίηση του πλάνου (plan optimization: segment shifts-only, segment aperture morphing, weights optimization from segment, weights optimization from fluence, etc [24], [147]. Αυτές οι μέθοδοι βελτιστοποίησης πλάνων θεραπείας αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν σε πρόσφατη εργασία [27]. Συνήθως, στο αρχικό πλάνο θεραπείας εφαρμόζονται αλλαγές και συνήθως αντ' αυτού ένα προσαρμοσμένο σχέδιο εφαρμόζεται στον ασθενή, προσαρμοσμένο πάνω στις αλλαγές θέσης που έχουν εντοπιστεί [27], [143]. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή, καθώς δεν μπορεί εκ των προτέρων να θεωρείται πως το νέο, προσαρμοσμένο σχέδιο έχει την ίδια απόδοση στη συμμόρφωση του στόχου και στην προστασία των γύρω υγιών ιστών με το αρχικό. Για ενδοκρανιακές περιπτώσεις θεραπείας

IMRT, μια πρόσφατη μελέτη ανίχνευσε αυξημένες μέγιστες δόσεις στα κρίσιμα όργανα από το προσαρμοσμένο σχέδιο σε σχέση με το αρχικό [25]. Η μέθοδος βελτιστοποίησης του πλάνου που εφαρμόζεται, και τα προσαρμοσμένα πλάνα που προκύπτουν, συχνά αποτυγχάνουν να πληρούν τα όρια δόσης που τέθηκαν αρχικώς [27], [147]. Η κύρια πρόκληση προκύπτει από το γεγονός ότι η μετακίνηση ενός φύλλου MLC κατά μήκος του το μη συνεπίπεδου πεδίου ακτινοβολίας μπορεί να δημιουργήσει ένα διαφορετικό μοτίβο ροής δέσμης [148].

Όσον αφορά στη διασφάλιση ποιότητας του πλάνου και του συστήματος συνολικά (QA) καθώς και τη δοσιμετρία σε ένα σύστημα Unity, προκύπτουν πολλές προκλήσεις που σχετίζονται με την παρουσία του μαγνητικού πεδίου. Η δύναμη Lorentz επηρεάζει τις διαδρομές των δευτερογενών ηλεκτρονίων με αποτέλεσμα τη μείωση της περιοχής build-up, ενώ παράλληλα αυξάνει τη δόση κοντά στις κοιλότητες αέρα, το λεγόμενο φαινόμενο επιστροφής ηλεκτρονίων, electron return effect [149], [150]. Για αυτό το λόγο έχουν εισαχθεί διορθωτικοί παράγοντες έως και 8% στις μετρήσεις των θαλάμων ιονισμού, ώστε να ληφθεί υπόψη η επίδραση του μαγνητικού πεδίου, οι οποίες μετρήσεις εξαρτώνται επίσης και από τον προσανατολισμό των ανιχνευτών [151]. Επιπλέον, η απόκριση του ανιχνευτή επηρεάζεται και στη δοσιμετρία σε πλαστικά ομοιώματα, όταν οι θάλαμοι ιονισμού βρίσκονται κοντά σε κοιλότητες αέρα [152]–[154]. Ακόμα και σε ομοιώματα νερού, η παρουσία 1,5 T μαγνητικού πεδίου επηρεάζει τους ανιχνευτές διαμαντιών ώστε να εμφανίζουν αυξημένη γωνιακή εξάρτηση [155].

Λιγότερο φαίνεται να επηρεάζεται η διδιάστατη δοσιμετρία με φιλμ. Έχουν αναφερθεί πολύ μικρές διαφορές στην αλλαγή της οπτικής πυκνότητας του φιλμ (Optical Density - OD) επαγόμενη από την ακτινοβολία, αλλά αυτές βρίσκονταν στα όρια της στατιστικής αβεβαιότητας [156]. Όσον αφορά στη μετρούμενη δόση από το κόκκινο κανάλι, σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε να υπάρχει μηδενική

επίδραση από την παρουσία 1,5T [157]. Επιπλέον, η απόκριση του φιλμ δεν επηρεάζεται από τον προσανατολισμό των κρυσταλλικών μονομερών σε σχέση με την κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου [156].

Η δυνατότητα πραγματοποίησης δοσιμετρίας 3D γέλης πολυμερισμού με χρήση μαγνητικού συντονισμού, έχει αποδειχθεί επανειλημμένως όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα [25], [158]. Συμπληρωματικά των υπόλοιπων πλεονεκτημάτων που αναφέρθηκαν, ένα επιπλέον βασικό πλεονέκτημα που προκύπτει από τη χρήση της γέλης πολυμερισμού σε υβριδικά συστήματα MR-Linac, είναι πως αναιρούνται οι όποιες αβεβαιότητες που σχετίζονται με το πρόσθετο βήμα της χωρικής συνταύτισης πειραματικών και υπολογισμένων δόσεων. Όσον αφορά στην εναπόθεση δόσης στο δοσίμετρο γέλης, φαίνεται πως επίσης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία μαγνητικού πεδίου 1,5T, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν χρειάζεται να εφαρμοστούν διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις δόσης στο Unity [25]. Επίσης εξαιρετικά σημαντικός παράμετρος για άλλη μια φορά είναι πως στην περίπτωση της γέλης εκτός του ότι πρόκειται για υλικό ισοδύναμο του ιστού, δοσίμετρο και ομοίωμα είναι το ίδιο και συνεπώς δεν διαταράσσεται η ροή της δέσμης και των φωτονίων [104]. Σε αντίθεση με τη χρήση πλαστικών ομοιωμάτων, με τα δοσίμετρα γέλης, αποφεύγεται και η εισαγωγή ακούσιων μικρών κοιλοτήτων αέρα, που θα μπορούσαν να είναι σημαντικές υπό την παρουσία του μαγνητικού πεδίου 1,5T. Επιπλέον, τα δοσίμετρα γέλης σε συνδυασμό με συστήματα MR-Linacs μπορούν να δώσουν τη δυνατότητα τριδιάστατης καταγραφής της εναπόθεσης δόσης σε πραγματικό χρόνο [159]. Συγκεκριμένα, οι Lee et al πραγματοποίησαν σχετική τριδιάστατη δοσιμετρία σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας γέλη τύπου Fricke. Η εφαρμογή όμως της καθιερωμένης δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού σε συνδυασμό με T2 ακολουθίες [82], [104], [131] δεν είχε πλήρως αξιολογηθεί.

Στην συγκεκριμένη εργασία επικεντρωθήκαμε στην ανάπτυξη και εφαρμογή μιας μεθοδολογίας για τη συνολική δοσιμετρική αξιολόγηση του συστήματος Unity,

end-to-end, περιλαμβάνοντας στη διαδικασία όλες τις προκλήσεις, βασισμένη (με μικρές όμως αλλαγές που θα περιγραφούν) στη μέθοδο που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5. Η καινοτομία αυτής της μελέτης εστιάζεται κυρίως στα δύο ομοιώματα που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και στα δοσιμετρικά πρωτόκολλα που ακολουθήθηκαν. Συγκεκριμένα, τα ομοιώματα ήταν ανθρωπόμορφου σχήματος και αποτελούνταν από υλικά ισοδύναμα των οστών και του μαλακού ιστού, εμφανίζοντας ρεαλιστική αντίθεση και στις εικόνες CT, αλλά και στις εικόνες MR. Λόγω του τελευταίου χαρακτηριστικού, δηλαδή της συμβατότητας και της ικανοποιητικής αντίθεσης ταυτόχρονα σε MR και CT, τα ομοιώματα θεωρήθηκαν κατάλληλα για την εφαρμογή μια κλινικά ρεαλιστικής θεραπείας, που θα περιελάμβανε και την εικονική μετατόπιση της τράπεζας θεραπείας, αλλά και την εφαρμογή προσαρμοσμένου πλάνου. Επιπλέον, κάθε ομοίωμα είχε τη δυνατότητα είτε να περιλαμβάνει υποδοχείς για ραδιοχρωμικό φιλμ, είτε ήταν γεμάτο με γέλη πολυμερισμού, παρέχοντας δηλαδή ταυτόχρονα τη δυνατότητα για διδιάστατη και για τριδιάστατη δοσιμετρία. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία εξασφάλισε τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- (i) ρεαλιστικές σε μέγεθος και σχήμα οστικές ετερογένειες,
- (ii) κατάλληλα fiducials ώστε να εμφανίζουν ικανοποιητική αντίθεση MR/CT για τη διευκόλυνση της χωρικής συνταύτισης των φιλμ στο σύστημα συντεταγμένων των MR εικόνων,
- (iii) απόλυτες μετρήσεις δόσης 2D,
- (iii) σχετική δοσιμετρία 3D και,
- (iv) παρακολούθηση της εναπόθεσης δόσης στη γέλη σε πραγματικό χρόνο με εικόνες T2-weighted (T2w).

Η μεθοδολογία εφαρμόστηκε για την επαλήθευση πλάνου θεραπείας IMRT στην εγκεφαλική περιοχή, μετά από εικονική μετατόπιση της τράπεζας θεραπείας. Στη συνέχεια οι μετρήσεις της δόσης συγκρίθηκαν τόσο με το αρχικό, πρωτότυπο

πλάνο, όσο και με τα προσαρμοσμένα για τη διερεύνηση εμφάνισης τυχόν αποκλίσεων μεταξύ τους.

6.2 Υλικά και μέθοδοι

6.2.1 Χαρακτηριστικά του ομοιώματος

Το ομοίωμα κεφαλής χρησιμοποιήθηκε για την πλειονότητα των ακτινοβολήσεων που περιγράφονται στην παρούσα μελέτη. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν δύο πανομοιότυπα ομοιώματα κεφαλής, το καθένα με διαφορετικό δοσιμετρικό σύστημα (Εικόνα 6.1). Τα ομοιώματα κατασκευάστηκαν με την ίδια διαδικασία που περιγράφεται στο προηγούμενο κεφάλαιο [136]. Και στην συγκεκριμένη εργασία, για την εκτύπωση του ομοιώματος χρησιμοποιήθηκαν οι εικόνες CT ασθενούς για την αναπαραγωγή της γεωμετρίας του εξωτερικού περιγράμματος και των εσωτερικών οστικών δομών. Το τελικό τριδιάστατο εκτυπωμένο υλικό είναι ισοδύναμο με τα οστά, τουλάχιστον όσον αφορά στην αλληλεπίδραση με την ακτινοβολία στο εύρος ενεργειών που χρησιμοποιούνται εδώ [160]. Το κοίλο ομοίωμα όπως περιγράφηκε και νωρίτερα που προκύπτει μπορεί να με κατάλληλη επεξεργασία να περιλαμβάνει οποιοδήποτε είδος δοσιμετρικού συστήματος (π.χ. θάλαμο ιονισμού, φιλμ ή ακόμη και γέλη πολυμερισμού) και έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για δοσιμετρία σε διάφορες μελέτες [133], [139], [161]. Όσον αφορά στη δοσιμετρία 2D, το ομοίωμα γέμισε με νερό, που χρησιμεύει ως ισοδύναμο μαλακού ιστού. Στην περίπτωση 3D δοσιμετρίας, η γέλη λειτουργεί τόσο ως ανιχνευτής όσο και ως υλικό ισοδύναμο του μαλακού ιστού. Οι κύριοι λόγοι για την επιλογή αυτών των ειδικών ομοιωμάτων κεφαλής είναι ότι περιλαμβάνουν: (i) λεπτομερή ανθρωπόμορφη γεωμετρία ως προς το μέγεθος και το σχήμα, (ii) εμφανίζουν ρεαλιστικές ετερογένειες στην οστικές ανατομικές περιοχές, (iii) έχουν δυνατότητα για δοσιμετρία πολλαπλών ανιχνευτών,

συμπεριλαμβανομένης της δυνατότητας για τριδιάστατες μετρήσεις και, το σημαντικότερο, (iv) κλινικά ρεαλιστική και επαρκής αντίθεση και στις δύο μεθόδους απεικόνισης MR και CT. Το τελευταίο χαρακτηριστικό επιτρέπει την επιλογή εκτέλεσης εικονικών μετατοπίσεων της τράπεζας θεραπείας και την εφαρμογή προσαρμοσμένου πλάνου θεραπείας (adaptive planning) στην τελική θέση της τράπεζας θεραπείας, όπως αυτή διαμορφώνεται μετά την απεικόνιση MR και τη χωρική συνταύτιση των εικόνων στο σύστημα συντεταγμένων των αρχικών εικόνων CT, προσομοιώνοντας την πραγματική κλινική διαδικασία [142], [162]. Αυτό που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ένα πρωτόκολλο QA, είναι να περιλαμβάνει αυτό το στάδιο της διαδικασίας που είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό που σχετίζεται με το Unity.

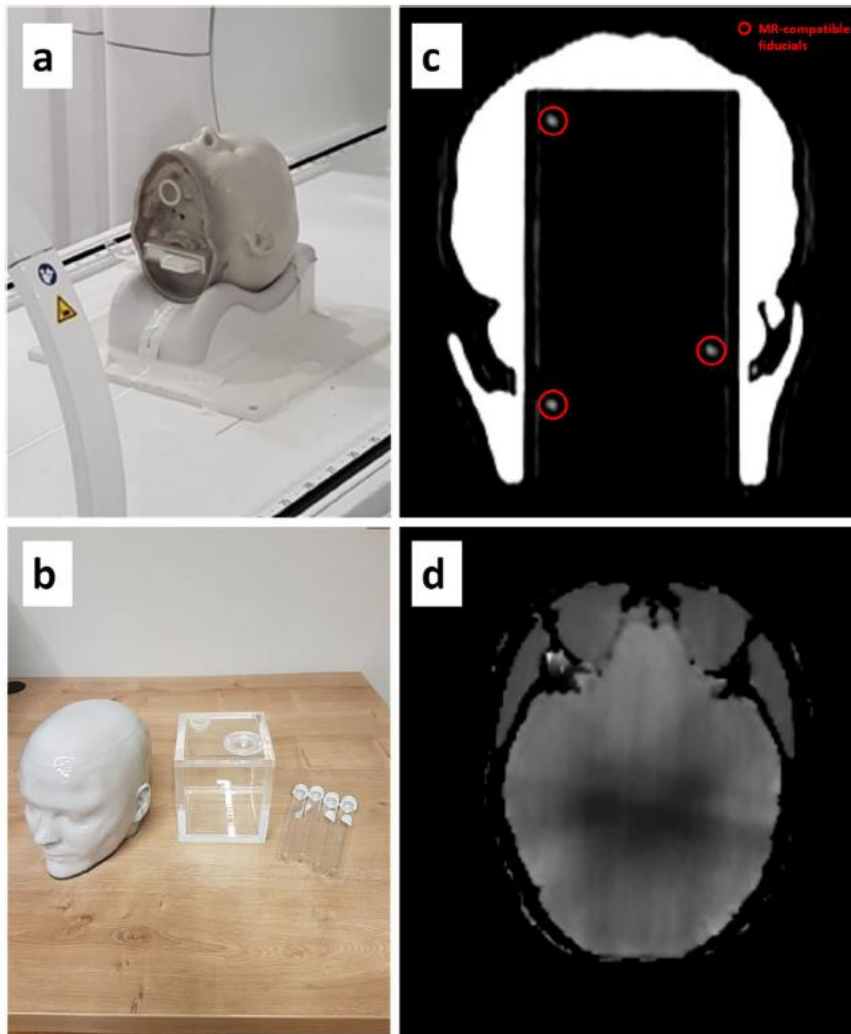
6.2.2 Treatment planning, adaptive planning and dose delivery

Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ανώνυμες εικόνες αξονικού, ώστε να σχεδιαστεί σε αυτές ένα απαιτητικό πλάνο θεραπείας για τη θεραπεία μιας υποθετικής εγκεφαλικής βλάβης μεγάλου όγκου και σχήματος C στο Μονακό n5.40.00. Αυτή η έκδοση TPS διαθέτει αλγόριθμους υπολογισμού δόσης σε μαγνητικά πεδία 1,5T, ειδικά για γραμμικούς Unity. Ο τελικός όγκος-στόχος (PTV) ήταν $27,506 \text{ cm}^3$ σε σχήμα C, έτσι ώστε να περιβάλλει εν μέρει το εγκεφαλικό στέλεχος (όγκος περιγράμματος $11,805 \text{ cm}^3$) το οποίο θεωρήθηκε ως το ευαίσθητο όργανο (OAR), όπως φαίνεται στην εικόνα 6.2. Το πλάνο που εφαρμόστηκε ήταν τεχνικής IMRT step-and-shoot αποτελούμενο από επτά ακτίνες 7 MV χωρίς φίλτρο επιπέδωσης (flattening filter) σε γωνίες βραχίονα 51° , 102° , 180° , 153° , 204° , 255° και 306° , χρησιμοποιώντας ένα ισόκεντρο. Η γωνία του κατευθυντήρα (collimator) ήταν πάντα στη σταθερή στις 270° . Τα επίπεδα των δόσεων επιλέχθηκαν έτσι ώστε να ταιριάζουν με τη βαθμονόμηση των δοσιμέτρων και το βέλτιστο εύρος απόδοσης. Η χορηγούμενη δόση ήταν 8

Gy διαμορφωμένη έτσι ώστε να καλύπτει το 95% του όγκου του PTV. Ο υπολογισμός δόσης πραγματοποιήθηκε σε $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ με στατιστική αβεβαιότητα της τάξεως του 1%. Το συγκεκριμένο μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel), αν και παρέχει σχετικά περιορισμένη χωρική ανάλυση, ήταν ένας συμβιβασμός μεταξύ ακρίβειας και εφικτών χρόνων υπολογισμού στην κλινική πρακτική με στόχο την προσομοίωση μιας ρεαλιστικής προσομοίωσης κλινικής εργασίας. Σχέδιο του πλάνου απεικονίζεται στην εικόνα 6.2.

Οι δομές που δημιουργήθηκαν εξήχθησαν σε μορφή dicom και χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή των ομοιωμάτων και προκειμένου να εγκατασταθούν οι κατάλληλοι υποδοχείς δοσίμετρων προσανατολισμένα καταλλήλως στο χώρο και πιο συγκεκριμένα: (i) υποδοχέας για δοσιμετρία φιλμ σε στεφανιαίο επίπεδο ώστε να τέμνει το PTV (Εικόνα 6.1 (α) και (γ)) και (ii) γέλη πολυμερισμού σε ολόκληρη την περιοχή του εγκεφάλου.

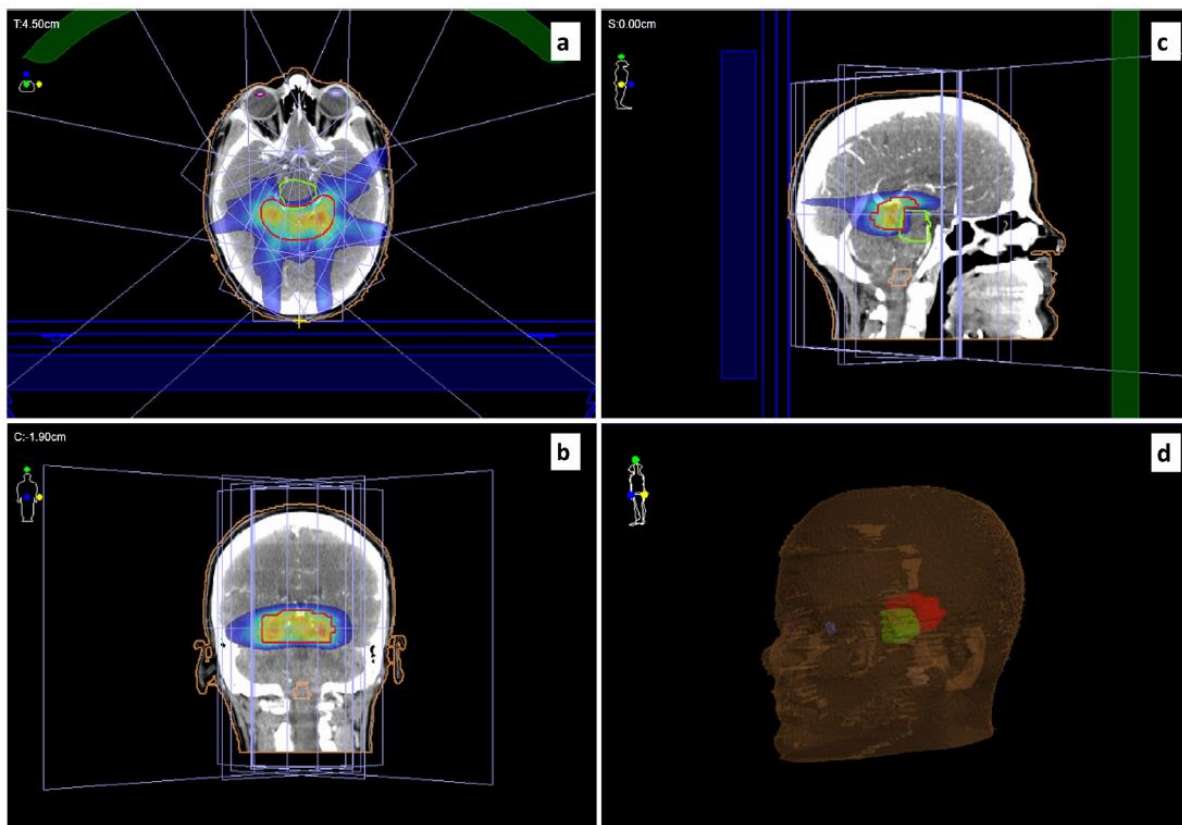
Το πρωτόκολλο ανιχνευτή και δοσιμετρίας δίνεται στις ακόλουθες ενότητες. Κάθε ομοίωμα τοποθετήθηκε τελικά στην τράπεζα θεραπείας του Unity για να εκτελέσει τις απαραίτητες εικονικές μετατοπίσεις και εφαρμογή του προσαρμοσμένου πλάνου θεραπείας.



Εικόνα 6.1: (α) Το πρώτο ομοίωμα που περιλαμβάνει τον υποδοχέα για δοσιμετρία φιλμ τοποθετημένο στην τράπεζα θεραπείας Unity. (β) Το δεύτερο ομοίωμα, ένα κυβικό δοχείο και τέσσερα φιαλίδια, όλα πριν γεμίσουν με γέλη πολυμερισμού, από την ίδια παρτίδα γέλης. (γ) Μια στεφανιαία εικόνα MR στο επίπεδο του φιλμ, που προέκυψε από τη σάρωση της εφαρμογής της πρώτης θεραπείας στο πρώτο ομοίωμα, και απεικονίζει τα συμβατά με MR fiducials (κόκκινοι κύκλοι) που στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για τη χωρική συνταύτιση των εικόνων. (δ) Μια ενδεικτική εικόνα MR του ακτινοβολημένου ομοιώματος που περιελάμβανε τη γέλη πολυμερισμού όπου οι σκούρες περιοχές είναι οι ακτινοβολημένες περιοχές και αντιστοιχούν σε υψηλότερες τιμές δόσης.

Τα δύο ομοιώματα σαρώθηκαν από τον μαγνητικό τομογράφο χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο MR που χρησιμοποιείται συνήθως για την τοποθέτηση του ασθενούς. Στη συνέχεια, οι εικόνες συνταυτίστηκαν χωρικά με τις αρχικές εικόνες CT (μέγεθος voxel $0,74 \times 0,74 \times 1,25 \text{ mm}^3$). Η διαδικασία της

συνταύτισης βασίστηκε στην κλινικά ρεαλιστική αντίθεση MR μεταξύ των οστικών δομών και των μαλακών ιστών της γεωμετρίας του ομοιώματος. Ειδικά για το συγκεκριμένο ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη, οι υπολογισμοί δόσης στις εικόνες της αξονικής τομογραφίας του ομοιώματος, όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, ήταν ισοδύναμη με τους υπολογισμούς δόσης του TPS πραγματοποιημένες στις εικόνες CT του ασθενούς. Οι απαραίτητες αλλαγές εικονικής μετατόπισης υπολογίστηκαν από το TPS και αναλόγως προσαρμόστηκε και το πλάνο θεραπείας με ανάλυση υπολογισμού δόσης $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, προκειμένου οι υπολογιστικοί χρόνοι να παραμείνουν σε επίπεδα πρακτικής εφαρμογής, από κλινική άποψη. Επιλέχθηκε η στρατηγική ATP, χρησιμοποιώντας λειτουργία βελτιστοποίησης. Η συγκεκριμένη μέθοδος συνίσταται στις περιπτώσεις όπου αναμένονται να υπάρχουν είτε καθόλου, είτε εξαιρετικά μικρές ανατομικές αλλαγές. Σημειώνεται πως στο προσαρμοσμένο πλάνο δεν πραγματοποιήθηκε καμία χειροκίνητη αλλαγή, ενώ η ίδια ακριβώς διαδικασία ακολουθήθηκε και για τα δύο ομοιώματα.



Εικόνα 6.2: Εικόνες από το Monaco TPS που απεικονίζουν το αρχικό πλάνο που δημιουργήθηκε. Αξονικές (a), στεφανιαίες (b) και οβελιαίες (c) εικόνες CT με αντίστοιχες κατανομές δόσης, όπως αντιπροσωπεύονται από το colormap. Τα PTV, OAR και το εξωτερικό περίγραμμα απεικονίζονται από το κόκκινο, πράσινο και καφέ χρώμα, αντίστοιχα. (δ) Εμφανίζεται επίσης η τριδιάστατη ανακατασκευή των εικόνων.

6.2.3 Δοσιμετρία 2D

Το ομοίωμα, με τον υποδοχέα για φιλμ που χρησιμοποιήθηκε, περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο [136]. Πολύ συνοπτικά, αναφέρουμε πως από μια περιοχή μεγέθους $7,5 \times 2 \text{ cm}^2$, στο κατώτερο σημείο του ομοιώματος αφαιρέθηκαν και δεν εκτυπώθηκαν οι οστικές δομές, ώστε να επιτρέψουν την είσοδο του φιλμ υποδοχέα (κασέτα), έως την κεντρική περιοχή του εγκεφάλου, όπως φαίνεται στην εικόνα 6.1 (α). Η κασέτα του φιλμ, διαστάσεων $6,5 \times 15 \text{ cm}^2$, κατασκευάστηκε από μεγάλες πλάκες RW3 (της εταιρείας PTW, Το Freiburg, Γερμανία) οι οποίες αποτελούν υλικό ισοδύναμο του νερού. Στη συνέχεια το φιλμ

δοσιμετρίας στοιβάζεται μεταξύ των πλακών αυτών. Στον αρχικό σχεδιασμό του ομοιώματος, όπως περιγράφηκε και στο κεφάλαιο 5, εντός της κασέτας του φιλμ είχαν τοποθετηθεί τέσσερις μεταλλικές με σκοπό όχι μόνο τη σταθεροποίηση του φιλμ, αλλά και ως σημεία αναφοράς που θα επέτρεπαν στη συνέχεια τη σύγκριση μεταξύ υπολογισμένης και πειραματικής δόσης στο σωστό επίπεδο στο χώρο. . Παρόλο που αυτή η τεχνική έχει αποδειχθεί επιτυχής, με αποτέλεσμα την ακριβή οριοθέτηση του φιλμ στο χώρο, για την αξιολόγηση του Unity πραγματοποιήθηκαν αλλαγές ως προς το υλικό τους, ώστε να είναι συμβατά με τη λειτουργία του μαγνήτη. Πιο συγκεκριμένα και ειδικά για λόγους συμβατότητας με το Unity, κατασκευάστηκαν τρία μικρά κοίλα κυλινδρικά ένθετα/fiducials (εσωτερική διάμετρος και ύψος 4 mm και 7 mm αντίστοιχα, πάχος τοιχώματος 1 mm) από ακρυλικό (επίσης γνωστό ως πολύ-μεθυλ-μεθ-ακρυλικό ή PMMA) το οποίο δεν αποδίδει σήμα στην απεικόνιση MR [161], [163]. Οι κοιλότητες των μικρών κυλίνδρων γέμισαν με διάλυμα θειικού χαλκού και σφραγίστηκαν, ώστε να παρέχουν επαρκή αντίθεση MR, όπως φαίνεται στην εικόνα 6.1 (γ). Τα συγκεκριμένα υλικά είναι συμβατά και με MR, αλλά και με CT, και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται συχνά σε ομοιώματα που προορίζονται αποκλειστικά για μαγνητική τομογραφία [164].

Στις πλάκες RW3 της κασέτας του φιλμ δημιουργήθηκαν όπες, κατάλληλης διαμέτρου και βάθους, ώστε να ενσωματώσουν τα κυλινδρικά fiducials, ενώ ίδιας διαμέτρου οπές κόπηκαν στο φιλμ. Παρόμοια με την διαδικασία που περιγράφηκε προηγουμένως χρησιμοποιώντας τα μεταλλικά fiducials, το κέντρο των fiducials τοποθετείται στο επίπεδο του φιλμ. Αντιστοίχιση κέντρων αναγνώρισης MR με αντίστοιχες ρουτίνες αναπτύχθηκαν στο MATLAB R2015b (The MathWorks, Inc., Natick, MA) και αξιολογήθηκαν σε προηγούμενες εργασίες [133], [135], [136].

Όσον αφορά στη φιλμ δοσιμετρία, χρησιμοποιήθηκαν φιλμ τύπου GAFchromic EBT3 (Ashland Inc., Wayne, NJ) ενώ εφαρμόστηκε πρωτόκολλο ενός καναλιού

[165]. Η παρτίδα των φιλμ που χρησιμοποιήθηκε βαθμονομήθηκε στο Δευτεροβάθμιο Πρότυπο Εργαστήριο Δοσιμετρίας της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας σε ^{60}Co , και σε εύρος δόσεων από 0,10 Gy έως 15 Gy. Τα κομμάτια που χρησιμοποιήθηκαν για τη βαθμονόμηση ήταν διαστάσεων $3 \times 3 \text{ cm}^2$ και ακτινοβολήθηκαν σε βάθος 5 cm σε πλάκες ομοιώματος αποτελούμενες από solid water. Η ανάγνωση της δόσης πραγματοποιήθηκε 24 ώρες μετά την ακτινοβολήση. Ουσιαστικά ακολουθήθηκε η ίδια μεθοδολογία σχετικά με τις παραμέτρους και την επεξεργασία της εικόνας, όπως περιγράφεται στους Makris et al (2019) [160], χρησιμοποιώντας τον έγχρωμο EPSON Perfection V850 Pro με επίπεδη τράπεζα σάρωσης και στη συνέχεια για την ανάλυση ρουτίνες MATLAB. Τέλος ολοκληρώθηκε η βαθμονόμηση, με καμπύλη πολυωνύμου για το κόκκινο χρώμα, η οποία και χρησιμοποιήθηκε για τη μετατροπή της οπτικής πυκνότητας OD σε τιμές δόσης.

6.2.4 Δοσιμετρία 3D

Το ομοίωμα που προορίστηκε για τριδιάστατη δοσιμετρία, γέμισε με το υλικό της γέλης πολυμερισμού. Το σκεύασμα της γέλης βασίστηκε στη συνταγή που αναφέρεται στη δημοσίευση Papoutsaki et. al. [132]. Πριν από την εφαρμογή του πλάνου θεραπείας στο γεμάτο με γέλη ομοίωμα κεφαλής, αξιολογήθηκαν τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης παρτίδας γέλης, υπό συνθήκες ακτινοβολήσης του Unity. Προκειμένου να επαληθευτεί η γραμμικότητα απόκρισης δόσης, σύνολο τεσσάρων μικρών φιαλιδίων (Εικόνα 6.1 (β)) γέμισε με δείγματα γέλης της ίδιας παρτίδας. Τα φιαλίδια στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε δεξαμενή νερού, χρησιμοποιώντας μια εσωτερική υποδοχή PMMA, έτσι ώστε το κεντρικό οβελιαίο επίπεδο κάθε φιαλιδίου να βρίσκεται σε βάθος 5 cm. Κάθε φιαλίδιο ακτινοβολήθηκε από το Unity χρησιμοποιώντας μια απλή στατική δέσμη, με μέγεθος πεδίου $10 \times 10 \text{ cm}^2$ το μέγεθος του πεδίου και γωνία βραχίονα 90° , έτσι ώστε το κεντρικό οβελιαίο επίπεδο του κάθε ακτινοβολημένου

φιαλιδίου να λάβει ομοιόμορφη δόση 0, 4, 8 ή 12 Gy αντίστοιχα. Τα MU της δέσμης υπολογίστηκαν από το TPS. Μετά την εφαρμογή κατάλληλων MR-ακολουθιών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάγνωση της δόσης, οι τιμές R2 κάθε φιαλιδίου προέκυψαν από τις μέσες τιμές τους σε περιοχές ROI, που ορίστηκαν στο κεντρικό οβελιαίο επίπεδο κάθε ακτινοβολημένου φιαλιδίου. Αν και αυτός ο έλεγχος μπορεί επίσης να παρέχει μια καμπύλη δόσης-απόκρισης, τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν εφαρμόστηκαν στις μετρήσεις που πάρθηκαν στη συνέχεια από τη γέλη του ομοιώματος για τον προσδιορισμό απόλυτης δόσης, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές εξαρτήσεις. Σε έναν δεύτερο ανεξάρτητο έλεγχο, ένα κυβικό δοχείο, κατασκευασμένο από PMMA (εσωτερικές διαστάσεις: $10 \times 10 \times 12 \text{ cm}^3$, πάχος τοιχώματος: 1 cm, όπως φαίνεται στην Εικόνα 6.1 (b)), γέμισε επίσης με γέλη από την ίδια παρτίδα και ακτινοβολήθηκε με στατικό πεδίο εμβαδού $3 \times 3 \text{ cm}^2$, στο κέντρο του κύβου με παροχή 12 Gy στο βάθος της μέγιστης δόσης. Ο στόχος αυτού του τελικού ελέγχου της γέλης ήταν η επαλήθευση της χωρικής ακεραιότητας του σήματος MR που σχετίζεται με τον πολυμερισμό που προκαλείται από την ακτινοβολία, αμέσως μετά την ακτινοβολήση. Παράλληλα, Αυτός ο έλεγχος επέτρεψε την επικύρωση των παραμέτρων παλμικής ακολουθίας MR (περιγράφεται παρακάτω) για την ανάγνωση της δόσης, τους ποσοτικούς χάρτες T2, του ομοιώματος κεφαλής. Για αυτήν τη δοκιμή, το μέγεθος των ανακατασκευασμένων voxel ήταν $1,94 \times 1,94 \times 2 \text{ mm}^3$. Το δεύτερο ομοίωμα κεφαλής γέμισε με γέλη από την ίδια παρτίδα, καλύπτοντας ολόκληρο τον όγκο του εγκεφάλου, ενώ το υπόλοιπο ομοίωμα γέμισε με μη δοσιμετρική γέλη. Αφού τοποθετήθηκε στην τράπεζα θεραπείας του Unity, πραγματοποιήθηκαν οι εικονικές αλλαγές της μετατόπισης και η αντίστοιχη προσαρμογή του πλάνου θεραπείας πραγματοποιήθηκαν από το Monaco, χρησιμοποιώντας ξανά βελτιστοποίηση μέσω της μεθόδου ATP [27].

Όσον αφορά στην ανάγνωση της δόσης MR, το ομοίωμα σαρώθηκε επίσης αμέσως μετά την ακτινοβολήση του και την ολοκλήρωση εφαρμογής του πλάνου. Παρατίθενται κάποιες βασικές πληροφορίες, παρόλο που η συγκεκριμένη διαδικασία είναι εκτός των ορίων της συγκεκριμένης διατριβής. Για τη σάρωση χρησιμοποιήθηκε η παλμική ακολουθία multi-echo turbo spin echo (TSE), η οποία αποτελούνταν από 20 echoes με την πρώτη 25 ms και με χρονικά διαστήματα 40 ms (TR, FA) = (2000 ms, 90°). Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί οι όποιες γεωμετρικές παραμορφώσεις, επιλέχθηκε το εύρος στα 1184 Hz / εικονοστοιχείο (pixel) [139]. Προκειμένου να ληφθεί ικανοποιητικής ποιότητας απεικόνιση σε λογικά όμως χρονικά πλαίσια σάρωσης, το μήκος σάρωσης στην ανώτερη - κατώτερη κατεύθυνση (δηλαδή άξονας z) περιορίστηκε στα 9,2 cm, το οποίο δεν επεκτάθηκε για να καλύψει ολόκληρο το ομοίωμα (16 cm), αγνοώντας τις περιοχές με πολύ χαμηλή δόση. Ως αποτέλεσμα, ο χρόνος σάρωσης MR δεν ξεπέρασε τα 35 λεπτά για ανακατασκευασμένο μέγεθος voxel $1,53 \times 1,53 \times 2 \text{ mm}^3$. Η μετατροπή των T2 εικόνων σε χάρτες δόσης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ρουτίνες MATLAB που επαληθεύτηκαν σε προηγούμενες μελέτες [133]. Αξονική εικόνα της λαμβανόμενης κατανομής T2 (= $1 / R2$), που τέμνει το PTV, φαίνεται στην εικόνα 6.1 (δ). Επιπλέον, το ομοίωμα κεφαλής με γέλη σαρώθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε μια 2D T2w δυναμική ακολουθία παλμού για τη λήψη οριζόντιων εικόνων MR που τέμνονταν από το PTV, με χρονική ανάλυση 6 s και συγκεκριμένες παραμέτρους (TE, TR, FA, Bandwidth) = (500 ms, 2000 ms, 90 °, 100 Hz / px). Το μέγεθος των ανακατασκευασμένων εικονοστοιχείων ήταν $1,72 \times 1,72 \text{ mm}^2$. Αυτή η δευτερεύουσα δοκιμή χρησίμευσε ως μελέτη σκοπιμότητας προκειμένου να διερευνηθεί η δυνατότητα παρακολούθησης της εναπόθεσης και διαμόρφωσης δόσης σε πραγματικό χρόνο.

6.2.5 Ανάλυση και σύγκριση

Σε όλη αυτή τη μελέτη, όλα τα δημιουργημένα πλάνα και οι υπολογισμένες κατανομές δόσεων (προσαρμοσμένες και πρωτότυπες) εξήχθησαν σε μορφή αρχείων dicom, χωρικά τοποθετημένων στο αρχικό σύστημα συντεταγμένων dicom CT, του Monaco, ακολουθώντας τη διαδικασία που αναφέραμε και νωρίτερα. Αυτό ισχύει επίσης για τις ληφθείσες εικόνες MR. Όλες οι μετρήσεις 2D και 3D, οι εικόνες και οι υπολογισμοί δόσεων αναλύθηκαν στο MATLAB χρησιμοποιώντας κατάλληλες ρουτίνες. Στις μετρήσεις του φιλμ εφαρμόστηκε 2D φίλτρο αφαίρεσης θορύβου Wiener. Για την περαιτέρω μείωση θορύβου στη γέλη χρησιμοποιήθηκε φίλτρο Gaussian-3D. Οι μετρήσεις του φιλμ δεν κανονικοποιήθηκαν ώστε η σύγκριση με τους υπολογισμούς του TPS να είναι σε απόλυτες δόσεις. Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα της γέλης πολυμερισμού κανονικοποιήθηκαν στη μέση τιμή R2 σε κεντρική και ομοιογενή περιοχή, εμβαδού 180 mm² στο PTV. Η ίδια περιοχή χρησιμοποιήθηκε για την κανονικοποίηση των κατανομών δόσεων που υπολογίστηκαν με το TPS, πριν τη σύγκριση τους με τις τριδιάστατες πειραματικές μετρήσεις. Η ίδια προσέγγιση κανονικοποίησης χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους υπολογισμούς όπως στους δείκτες ποιότητας του πλάνου, τα ιστογράμματα όγκου-δόσης (DVHs) κ.λπ.

Η ποσοτική σύγκριση μεταξύ πειραματικών και υπολογιστικών συνόλων δεδομένων περιελάμβανε την αξιολόγηση με Gamma Index (GI) [166][115]. Οι πειραματικές μετρήσεις ήταν πάντα το σύνολο αναφοράς κατανομής της δόσης, ενώ οι υπολογισμοί της δόσης από το TPS ήταν το σύνολο προς αξιολόγηση. Τα GI κριτήρια επιλέγονταν με βάση τις εκτιμώμενες πειραματικές αβεβαιότητες του δοσιμετρικού συστήματος και του πρωτοκόλλου που ακολουθήθηκε. Συνεπώς τα κριτήρια DTA και η διαφορά δόσης DD τέθηκαν μόνιμα στα ≥ 2 mm και $\geq 2\%$, αντίστοιχα.

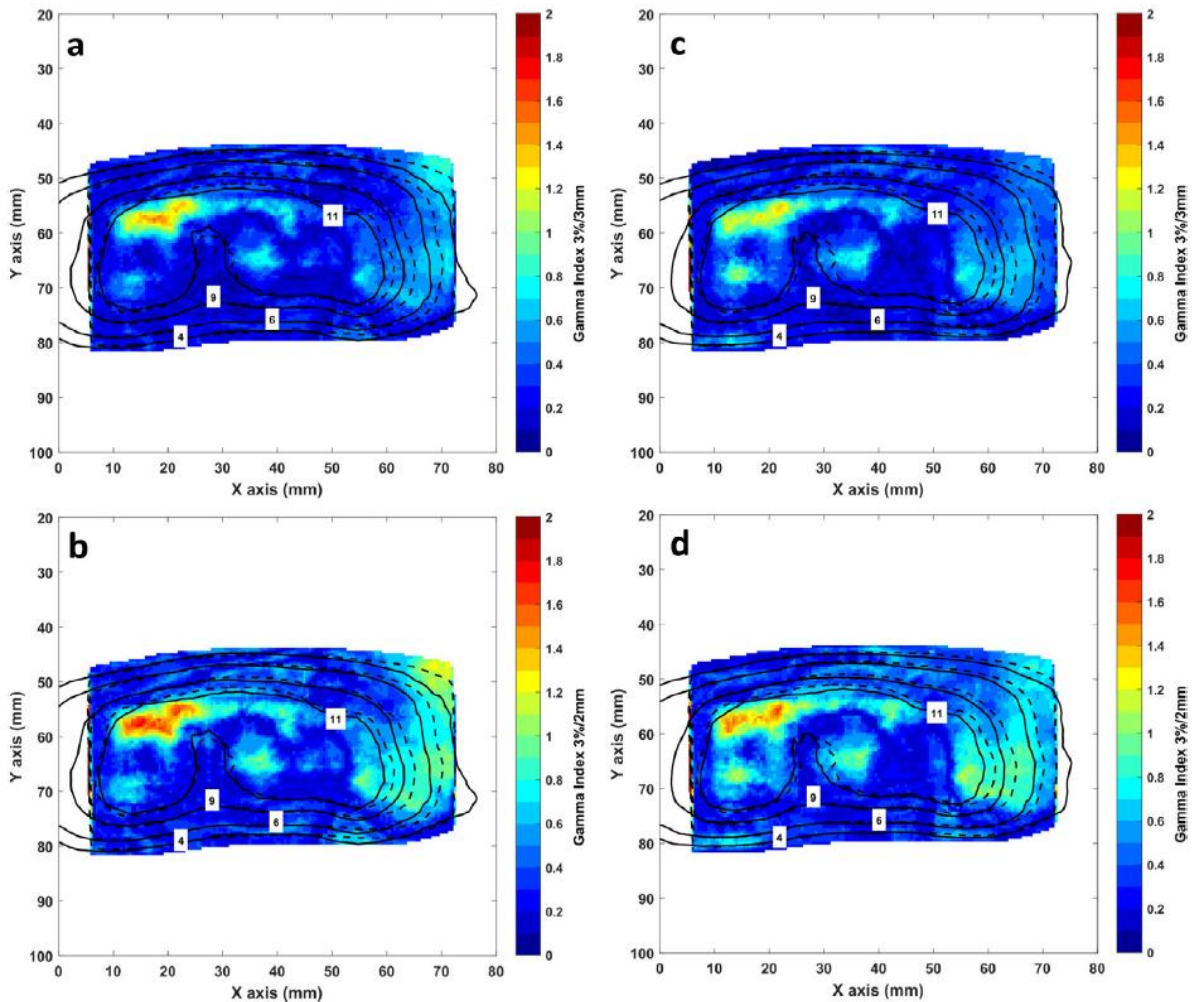
Σε σχέση με τα αρχικά πλάνο και τα τροποποιημένα πλάνο και τις αντίστοιχες τριδιάστατες σχετικές μετρήσεις δόσης, τα δεδομένα επεξεργάστηκαν περαιτέρω ώστε να αντλήσουμε και να συγκρίνουμε την ποιότητα των πλάνων και τις μετρήσεις συμμόρφωσης του πλάνου, όπως τον δείκτη συμμόρφωσης RTOG conformity index (RCI), τον δείκτη συμμόρφωσης του Paddick, Paddick's conformity index (PCI), το δείκτη ομοιογένειας homogeneity index (HI) και τον δείκτη κάλυψης (Q) (Paddick 2000, Feuvret et al 2006). Τα ιστογράμματα δόσης όγκου (DVH) και σχετικές μετρήσεις δόσης όγκου (όπως η μέση δόση (D_{mean}), η ελάχιστη δόση που λαμβάνει το 95% του όγκου στόχου ($D_{95\%}$), η μέγιστη (D_{max}) και η ελάχιστη δόση (D_{min})) προσδιορίστηκαν για τον όγκο στόχο (PTV).

6.3 Αποτελέσματα

6.3.1 Δοσιμετρία 2D

Μετά την τοποθέτηση του ομοιώματος κεφαλής στην τράπεζα θεραπείας, ακολούθησε η διαδικασία μαγνητικής τομογραφίας και στη συνέχεια με βάση αυτή, ο υπολογισμοί εικονικής μετατόπισης, δηλαδή η μετατόπιση του ισοκέντρου, η οποία ήταν $(x, y, z) = (-0,1 \text{ mm}, -33,8 \text{ mm}, 32,6 \text{ mm})$ στο dicom σύστημα συντεταγμένων. Αξίζει να σημειωθεί ότι εάν η απαραίτητη μετατόπιση του ισοκέντρου υπερβαίνει τα 50 mm, το σύστημα δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση αλλαγών στο πλάνο, ώστε να υπάρξει προσαρμογή, και απαιτείται επανατοποθέτηση του ασθενούς/ομοιώματος. Επομένως, η απαιτούμενη μετατόπιση, προσέγγιζε τα όρια του επιτρεπτού για το Unity στις μετατοπίσεις της τράπεζας θεραπείας και μπορεί να θεωρηθεί μια αρκετά απαιτητική περίπτωση. Στην εικόνα 6.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα δοσιμετρίας από τις μετρήσεις με φιλμ. Στην εικόνα εμφανίζονται επιλεγμένες μετρήσεις, πειραματικές τοποθετημένες πάνω στις υπολογιζόμενες τιμές δόσης

και λαμβάνονται οι χάρτες GI, χρησιμοποιώντας κριτήρια 3% / 3 mm και 3% / 2 mm. Εφαρμόστηκε, επίσης ένα όριο αποκοπής δόσης 20% της μέγιστης υπολογιζόμενης δόσης πριν από τους υπολογισμούς GI ώστε να αποκλειστούν σημεία χαμηλής δόσης και, κατά συνέπεια η αυξημένη αβεβαιότητα [129], [135].



Εικόνα 6.3: Χάρτες GI που συγκρίνουν τις μετρήσεις φιλμ με το προσαρμοσμένο πλάνο (α) και (β) με το αρχικό (γ) και (δ). Χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια GI 3% / 3 mm (α) και (ε) ή 3% / 2 mm (β) και (δ). Οι πειραματικές ισοδοσιακές (διακεκομμένες μαύρες γραμμές) και οι υπολογισμένες από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (συνεχείς μαύρες γραμμές) (σε Gy) υπερτίθενται για να βοηθήσουν στη σύγκριση. Το λευκό κομμάτι αντιστοιχεί σε περιοχές όπου οι μετρήσεις φιλμ δεν είναι διαθέσιμες ή πρόκειται για περιοχές με τιμές δόσεων οι οποίες βρίσκονται κάτω από το όριο αποκοπής χαμηλής δόσης του 20% της μέγιστης υπολογισμένης δόσης.

Αρχικά εμφανίζεται μια ικανοποιητική συμφωνία των δύο συνόλων χωρικά. Δοσιμετρικά παρατηρείται πως τα συνολικά αποτελέσματα εμφανίζουν μια πολύ καλή συμφωνία μεταξύ πειραματικών μετρήσεων και υπολογισμών τόσο για το προσαρμοσμένο όσο και για το αρχικό σχέδιο. Παρόλα αυτά παρατηρείται μια μικρή περιοχή υψηλής δόσης μέσα στο PTV όπου σημειώνεται σχετική αποτυχία. Τα ποσοστά επιτυχίας GI δίνονται στον πίνακα 6.1, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων 2% / 2 mm. Σε όλες τις περιπτώσεις, ανεξαρτήτως κριτηρίων, τα ποσοστά επιτυχίας ξεπερνούν το 90%.

Plan	Passing criteria		Passing rate
	DD (%)	DTA (mm)	GI \leq 1 (%)
Adapted	3	3	97.8
	3	2	95.1
	2	2	93.1
Original	3	3	98.2
	3	2	96.3
	2	2	93.6

Πίνακας 6.1: 3D GI συγκρίνοντας τις μετρήσεις φιλμ, για το προσαρμοσμένο και αρχικό πλάνο χρησιμοποιώντας διάφορα κριτήρια. Σημειώνεται πως εφαρμόστηκε κατώφλι χαμηλής δόσης, 20% της μέγιστης υπολογισμένης δόσης.

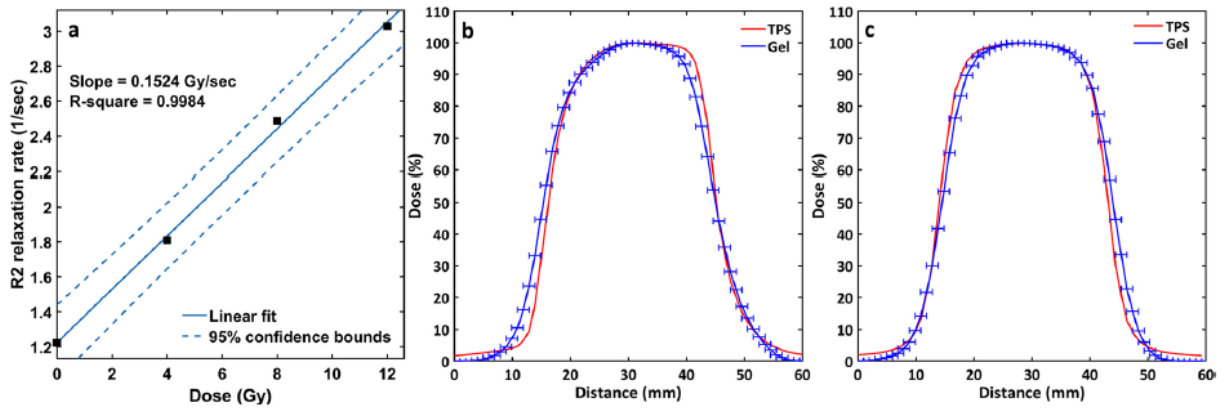
6.3.2 Δοσιμετρία 3D

Στην εικόνα 6.4 εμφανίζονται οι χρόνοι χαλάρωσης R2, έναντι της δόσης που δόθηκε στα τέσσερα φιαλίδια γέλης της ίδιας παρτίδας. Χρησιμοποιήθηκε εξίσωση πολυωνύμου πρώτης τάξης, ώστε να ελέγξει τη γραμμικότητα απόκρισης δόσης-γέλης, κάτω από τις ίδιες συνθήκες χρόνου και ακτινοβολίας και παρουσία μαγνητικού πεδίου 1,5T. Η απόκριση της γέλης μπορεί να θεωρηθεί ως ικανοποιητικά γραμμική τουλάχιστον έως τα 12 Gy, ακόμη και αμέσως μετά την ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα για τον έλεγχο της ακεραιότητας του σήματος δίνονται στις εικόνες 6.4 (β) και (γ). Τα πειραματικά

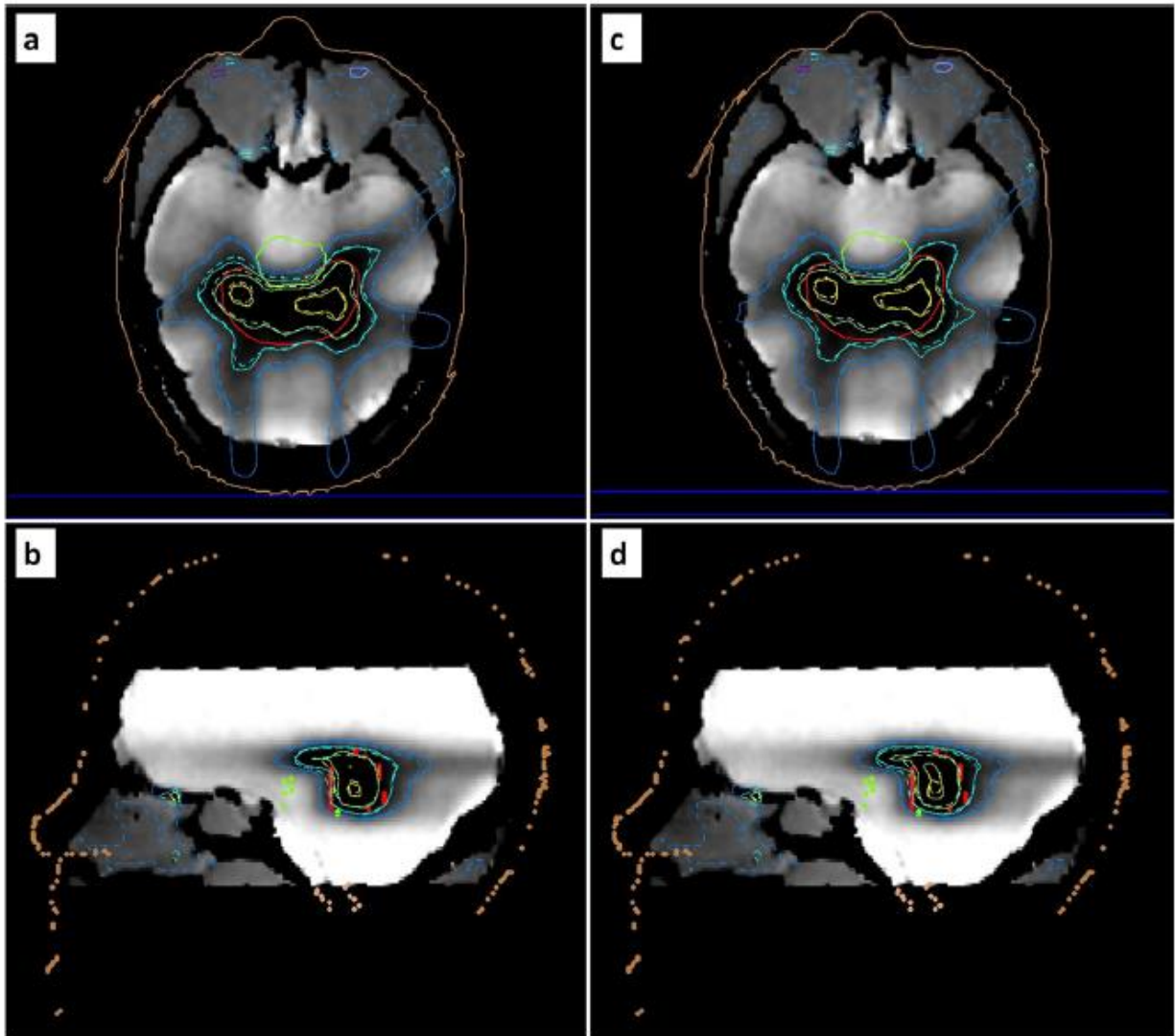
προφίλ δόσης συγκρίνονται με τα αντίστοιχα προφίλ υπολογισμένα από το TPS, για στατικό πεδίο $3 \times 3 \text{ cm}^3$. Όλα τα προφίλ είναι κανονικοποιημένα στις τοπικές μέγιστες τιμές τους. Τα 1D GI τεστ οδήγησαν σε ποσοστά επιτυχίας 100%, χρησιμοποιώντας κριτήρια 3% / 3 mm, και για τα δύο προφίλ, χωρίς εφαρμογή κάποιου ορίου αποκοπής δόσης. Αφού τοποθετήθηκε το δεύτερο ομοίωμα κεφαλής στην τράπεζα θεραπείας του Unity, υπολογίστηκαν ξανά οι απαραίτητες εικονικές μετατόπισης, οι οποίες προέκυψαν να είναι σχεδόν ίδιες για τους άξονες x και y, στο σύστημα συντεταγμένων dicom, αλλά στον άξονα z η εικονική μετατόπιση που υπολογίστηκε, έπρεπε να είναι ακόμη μεγαλύτερη κατά 2,7 mm, προσεγγίζοντας τα όρια της επιτρεπόμενης μετατόπισης του ισόκεντρου. Στην εικόνα 6.5 φαίνονται οι μετρήσεις από το ομοίωμα κεφαλής και συγκρίνονται ξανά, τόσο με το προσαρμοσμένο πλάνο θεραπείας όσο και με τις υπολογισμένες κατανομές δόσης από το αρχικό πλάνο. Οι σχετικές ισοδοσιακές τοποθετούνται πάνω στους χάρτες T2, για μια ενδεικτική αξονική και οβελιαία τομή, σε σημείο όπου τέμνεται το PTV. Η MR αντίθεση μπορεί να δώσει μια αρχική ποιοτική εκτίμηση της σχετικής δόσης. Η συμφωνία μεταξύ μετρήσεων και υπολογισμών παρουσιάζεται στον πίνακα 6.2, όπου οι δείκτες 3D GI υπολογίζονται, εντός ενός κυβικού όγκου το οποίο περιβάλλει και περιλαμβάνει ολόκληρο το PTV. Σε αυτή την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε εκ νέου ένα κατώφλι αποκοπής δόσης στο 20%.

Οι πληροφορίες σχετικής τριδιάστατης δοσιμετρίας, που προέκυψαν από τη γέλη αξιοποιήθηκαν περαιτέρω, ώστε να προκύψουν πειραματικά DVHs τόσο για το PTV, όσο και για το OAR (Εικόνα 6.6). Στη συνέχεια αυτά τα DVHs, συγκρίνονται με τα αντίστοιχα υπολογισμένα από το TPS. Σημειώνεται πως για την πραγματοποίηση της σύγκρισης χρησιμοποιήθηκε η ίδια διαδικασία κανονικοποίησης που περιγράφηκε στην ενότητα 6.2.5. Παρόλο που τα DVHs, πειραματικά και υπολογιστικά, εμφανίζουν εξαιρετική συμφωνία για το PTV, μικρές αποκλίσεις παρατηρούνται για το OAR, οι οποίες θα μπορούσαν να

αποδοθούν στην αύξηση της αβεβαιότητας, στις περιοχές χαμηλών δόσεων, οι οποίες εμφανίζονται στη συγκεκριμένη περιοχή. Πραγματοποιήθηκαν επιπλέον σχετικές μετρήσεις δόσης-όγκου για το PTV οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα 6.3. Παρόλο που σχεδόν όλες οι τιμές συμφωνούν εντός ενός ορίου περίπου 2,5%, σημειώνεται πως η μέγιστη δόση στο PTV όπως υπολογίστηκε για το αρχικό πλάνο ήταν περίπου 3% υψηλότερη από την αντίστοιχη στο προσαρμοσμένο πλάνο και $\approx 4\%$ υψηλότερη από αυτή που μετρήθηκε πειραματικά. Αυτή είναι και η μόνη σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε για το PTV. Ωστόσο, η μέγιστη μετρούμενη δόση καθορίζεται από ένα μόνο voxel και, ως εκ τούτου, υπόκειται σε σημαντικές στατιστικές αβεβαιότητες. Ο πίνακας 6.3 παρουσιάζει επίσης δείκτες ποιότητας πλάνου που χρησιμοποιούνται συνήθως στην καθημερινή κλινική πράξη. Επίσης από αυτές τις τιμές επαληθεύεται εξαιρετική συμφωνία. Η απόκλιση που εντοπίστηκε στη μέγιστη δόση στο PTV εμφανίζεται επίσης και στο HI (homogeneity index). Πρέπει να σημειωθεί, ότι η ισοδοσιακή καμπύλη αναφοράς για τον υπολογισμό των δεικτών ποιότητας ταιριάζει με την 70% ισοδοσιακή (σε σχέση με τη δόση νορμαλισμού), καθώς αυτή συμμορφώνεται καλύτερα στο σχήμα του PTV (βλ. εικόνα 6.6 και D95% στον πίνακα 6.3). Ως μια δευτερεύουσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε η παρακολούθηση της εναπόθεσης της δόσης σε πραγματικό χρόνο με χρήση δυναμικής απεικόνιση T2w. Ενδεικτικά βίντεο που δείχνει την εναπόθεση δόσης σε μια κεντρική οβελιαία τομή μπορεί να βρεθεί στην ακόλουθη διεύθυνση: stacks.iop.org/PMB/64/225009/mmedia. Οι πιο σκοτεινές περιοχές αντιστοιχούν σε μείωση των τιμών T2, (δηλαδή υψηλότερη R2) και, κατά συνέπεια, αύξηση της δόσης.



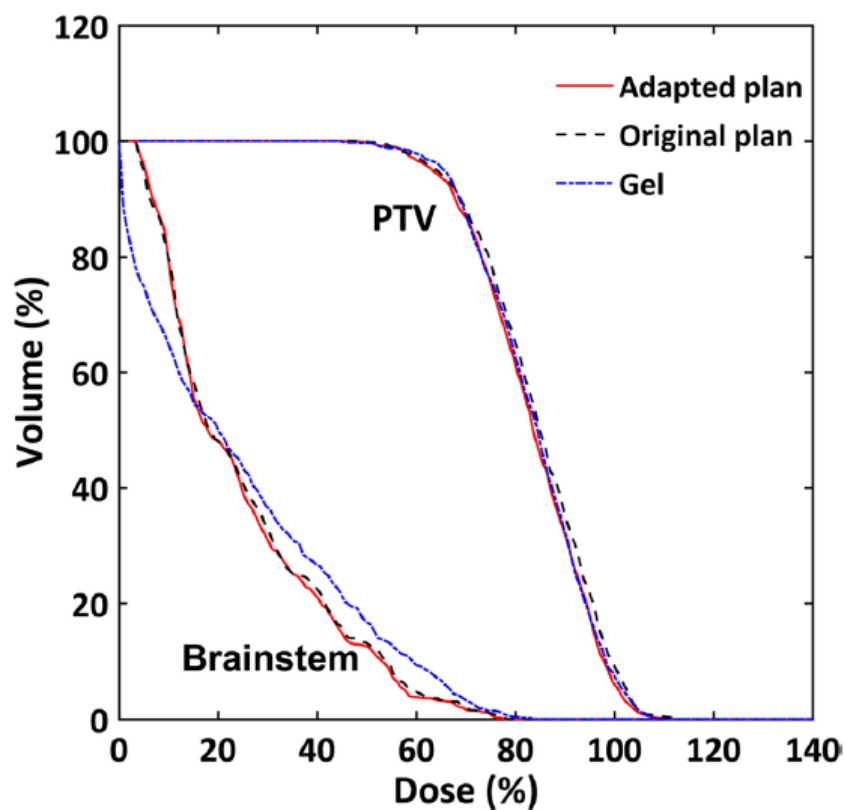
Εικόνα 6.4: (a) Αποτελέσματα του ελέγχου γραμμικότητας μεταξύ γέλης και δόσης, όπως προέκυψαν από τις μετρήσεις των τεσσάρων φιαλίδιων με γέλη. Εξίσωση πολυωνύμου πρώτης τάξης (συνεχής μπλε γραμμή). Απεικονίζονται επίσης όρια εμπιστοσύνης 95% (διακεκομμένες μπλε γραμμές). (b) και (c) Αποτελέσματα ελέγχου αξιοπιστίας σήματος από τη γέλη στο κυβικό δοχείο. Μια διατομή (b) και ένα ενσωματωμένο (c) προφίλ κανονικοποιημένα στα τοπικά μέγιστα σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υπολογισμούς του TPS. Παρουσιάζονται επίσης τα αντίστοιχα σφάλματα ± 1 mm (που αντιστοιχούν περίπου στο $\pm 1/2$ του μεγέθους των pixel).



Εικόνα 6.5: Αξονικές (α) και (γ) και οβελιαίες (β) και (δ) κεντρικές τομές των ανακατασκευασμένων χαρτών T2 που προέρχονται από τη μετά την ακτινοβολή σάρωση MR του γεμάτου γέλη ομοιώματος. Οι αντίστοιχες μετρήσεις της σχετικής δόσης υπερτίθενται επίσης (διακεκομμένες γραμμές) για να βοηθήσουν στη σύγκριση με τους υπολογισμούς της σχετικής δόσης από το TPS (συνεχείς γραμμές) που σχετίζονται με τα προσαρμοσμένα (α) και (β) και τα πρωτότυπα (γ) και (δ) πλάνα θεραπείας. Οι μπλε, τουρκουάζ, πράσινες και κίτρινες γραμμές αντιστοιχούν στις ισοδοσιακές των 40%, 60%, 80% και 100%, αντίστοιχα. Τα PTV, OAR και το εξωτερικό περίγραμμα απεικονίζονται από τις κόκκινες, πράσινες και καφέ γραμμές, αντίστοιχα.

Plan	Passing criteria		Passing rate
	DD (%)	DTA (mm)	GI \leq 1 (%)
Adapted	3	3	99.5
	3	2	97.1
	2	2	95.5
Original	3	3	98.4
	3	2	95.1
	2	2	93.5

Πίνακας 6.2: Αποτελέσματα 3D GI που συγκρίνουν τις μετρήσεις γέλης με τα προσαρμοσμένα και αρχικά πλάνα θεραπείας χρησιμοποιώντας διάφορα κριτήρια επιτυχίας, μέσα σε όγκο ενδιαφέροντος που περιβάλλει και περιλαμβάνει ολόκληρο το PTV. Εφαρμόστηκε ένα κατώφλι χαμηλής δόσης 20%.



Εικόνα 6.6: DVHs για το PTV και το OAR (brainstem) που προκύπτουν από τα κανονικοποιημένα προσαρμοσμένα και αρχικά πλάνα θεραπείας, καθώς και το DVH που προκύπτει από την κατανομή της σχετικής δόσης εντός της γέλης πολυμερισμού.

Index	Adapted plan	Original plan	Gel
D_{mean} (%)	83.3	84.5	83.7
D_{95} (%)	63.1	63.9	65.5
D_{max} (%)	111.7	112.6	108.6
D_{min} (%)	45.5	48.4	44.5
RCI	1.11	1.16	1.12
PCI	0.68	0.67	0.69
HI	1.60	1.61	1.55
Q	0.65	0.69	0.63

Εικόνα 6.7: Μετρήσεις δόσης-όγκου που υπολογίστηκαν με το TPS και μέσω της γέλης για το PTV και οι αντίστοιχοι δείκτες ποιότητας πλάνου.

6.4 Συζήτηση

Οι περιοδικοί έλεγχοι ποιότητας καθώς και οι διαδικασίες commissioning και benchmarking στα συστήματα Elekta Unity, αποτελούν προκλήσεις, κυρίως από δοσιμετρικής άποψης, που σχετίζονται με την παρουσία του ισχυρού μαγνητικού πεδίου. Σε απάντηση σε αυτό, έχουν προταθεί διάφορες λύσεις, όπως κατάλληλοι διορθωτικοί παράγοντες για μετρήσεις θαλάμων ιονισμού [151], ειδικά σχεδιασμένα ομοιώματα νερού [167] και διάφοροι τύποι συστοιχίας διόδων, συμβατές με MR [168], [169]. Σε όλες τις μελέτες που αναφέρθηκαν χρησιμοποιούνται ανιχνευτές τοποθετημένοι σε ομοιώματα γενικού μεγέθους και σχήματος (κυβικά ή κυλινδρικά). Επιπλέον, η ανάγκη ελέγχου της διαδικασίας δημιουργίας του προσαρμοσμένου πλάνου δεν καλύπτεται, δεδομένου ότι ελλείπει ρεαλιστικής αντίθεσης CT και MR, δε μπορεί να ακολουθηθεί η κλινική ρουτίνα εργασίας. Στην παρούσα μελέτη, η δοσιμετρία πραγματοποιήθηκε για την επιβεβαίωση του πλάνου θεραπείας σε ανθρωπόμορφο ομοίωμα, το οποίο συμπεριλαμβάνει όλες τις οστικές ανομοιογένειες υψηλής πυκνότητας. Επίσης, τα χαρακτηριστικά του δεν περιορίζονται στη συμβατότητα των υλικών του με το μαγνήτη, αλλά και στο γεγονός πως μπορεί να παρέχει και ικανοποιητικό σήμα υψηλής αντίθεσης, επιτρέποντας κλινικά ρεαλιστικούς υπολογισμούς για την

εικονική μετατόπισης της τράπεζας θεραπείας, για την διαδικασία δημιουργίας προσαρμοσμένου πλάνου θεραπείας, βήματα πολύ σημαντικά στη συνολική διαδικασία που ακολουθείται για το Unity. Η μεθοδολογία που παρουσιάζεται συνδυάζει ένα εδραιωμένο πρωτόκολλο δοσιμετρίας φιλμ 2D για μετρήσεις απόλυτης δόσης, με διαδικασία δοσιμετρίας με γέλη πολυμερισμού, το οποίο επιτρέπει την πειραματική μέτρηση σχετικής δόσης 3D. Πραγματοποιήθηκαν όλες οι δοκιμές από άκρο σε άκρο (end-to-end), οι οποίες ολοκληρώθηκαν εντός περίπου 30 λεπτών, ενώ απαιτήθηκαν επιπλέον 30 λεπτά για τη σάρωση MR για την ανάγνωση της δόσης από τη γέλη. Ο συνολικός χρόνος είναι αρκετά μικρός ώστε να επιτρέπει την εφαρμογή της παρούσας μεθοδολογίας για περιοδικό QA, σε αντίθεση με άλλες διαδικασίες που εκτελούνται συνήθως, οι οποίες είναι εξαιρετικά χρονοβόρες. Επιπλέον, η παρακολούθηση εναπόθεσης δόσης σε πραγματικό χρόνο παρουσιάστηκε για πρώτη φορά και βασίστηκε σε εικόνες T2w, ως μελέτη σκοπιμότητας. Μετά την εκτέλεση των απαραίτητων εικονικών μετατοπίσεων της τράπεζας, δηλαδή τη μετατόπιση του ισοκέντρου κατά αρκετά εκατοστά, το προσαρμοσμένο πλάνο περιελάμβανε μη-συνεπίπεδες δέσμες IMRT εκτός άξονα, ακτινοβολώντας ένα σχετικά μεγάλο PTV. Αυτό δημιούργησε προκλήσεις στους υπολογισμούς του TPS, ιδιαίτερα σημαντικές δεδομένης και της παρουσίας μαγνητικού πεδίου 1,5T, που έχει ως αποτέλεσμα φαινόμενα επιστροφής ηλεκτρονίων και αποκλίσεις στη διατομή του προφίλ [155]. Για αυτούς τους λόγους, η διαδικασία αξιολόγησης που ακολουθήθηκε θεωρήθηκε αρκετά αυστηρή και συνεπής.

Τα συνολικά αποτελέσματα δείχνουν ότι οι πειραματικές μετρήσεις βρίσκονται σε συμφωνία τόσο με τα προσαρμοσμένα όσο και με τα αρχικά πλάνα. Εμφανίζεται μια περιορισμένη περιοχή με ανεπιτυχή GI σημεία, που εντοπίστηκαν στο φιλμ (εικόνα 6.3) οι οποίες όμως δεν επαληθεύτηκαν από τις μετρήσεις της γέλης. Παρ' όλα αυτά, τα υψηλά ποσοστά επιτυχίας που προέκυψαν και με τα δύο δοσίμετρα, σε συνδυασμό με τη σύγκριση των DVHs

και τα αποτελέσματα μετρήσεων δεικτών ποιότητας πλάνου, έδειξαν σαφώς πως οι προβλέψεις του TPS επαληθεύτηκαν εντός της δοσιμετρικής αβεβαιότητας, δεδομένων των αυστηρών κριτηρίων που τέθηκαν και των όποιων περιορισμών της μεθοδολογίας.

Στην κλασματική ακτινοθεραπεία, θα αναμενόταν το προσαρμοσμένο πλάνο να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στο αρχικό. Ωστόσο, όπως αποδείχθηκε αυτό δεν συμβαίνει πάντα, με συχνό φαινόμενο προσαρμοσμένα πλάνα να είναι μη αποδεκτά κλινικά [27], [143]. Για εξωκρανιακά περιστατικά, το φαινόμενο συνδέθηκε έντονα με τη μέθοδο προσαρμογής που χρησιμοποιήθηκε. Ειδικά όμως για την ενδοκρανιακή ακτινοθεραπεία, έχουν αναφερθεί μικρότερες αποκλίσεις [25], που σχετίζονται κυρίως με τις αυξημένες δόσεις μεγίστου σε OAR (έως 2,0%). Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας εμφανίζουν επίσης ότι τα αρχικά και προσαρμοσμένα πλάνα σε αυτή την περίπτωση ακτινοθεραπείας εγκεφάλου δεν παρουσίασαν σημαντικές δοσιμετρικές διαφορές. Αυτό απεικονίζεται και στην εικόνα 6.6 καθώς και στους πίνακες 6.1-6.3. Ωστόσο, σε αυτή την εργασία περιλήφθηκε μόνο ένα πλάνο θεραπείας χωρίς διερεύνηση της επίδρασης διαφορετικών μεθόδων προσαρμογής πλάνων και, ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα δεν επαρκούν για τυχόν γενικά συμπεράσματα, που να σχετίζονται με τις προαναφερθείσες αποκλίσεις.

Στην παρούσα εργασία, καταβλήθηκε προσπάθεια για χρήση πρωτοκόλλων και εξοπλισμού δοσιμετρίας με ελάχιστα επίπεδα πειραματικών αβεβαιοτήτων. Η χωρική ακρίβεια στη μεθοδολογία 2D δοσιμετρίας που ακολουθήθηκε, εμφανίζει αβεβαιότητα από τη διαδικασία χωρικής συνταύτισης που ακολουθήθηκε, μεταξύ των εικόνων φιλμ και των αρχικών εικόνων CT. Αυτή η διαδικασία διευκολύνθηκε ιδιαίτερα από τα ειδικά κατασκευασμένα fiducials, που ήταν απολύτως συμβατά με MR, και τα οποία καθόρισαν το επίπεδο και τη θέση του φιλμ στο χώρο και εντός του dicom συστήματος συντεταγμένων. Τα επίπεδα αβεβαιότητας μπορούν να εκτιμηθούν μόνο με βάση μια προηγούμενη εργασία

που περιγράφει την ίδια μεθοδολογία, αν και σε αυτή ως fiducials χρησιμοποιήθηκαν μεταλλικοί πείροι [135]. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η αβεβαιότητα στη διαδικασία χωρικής συνταύτισης ήταν 1,5 mm. Δεδομένων των σχετικά μεγαλύτερων fiducials (και, κατά συνέπεια, των ευρύτερων οπών φιλμ) που χρησιμοποιούνται εδώ, μπορεί να υποτεθεί ότι η χωρική αβεβαιότητα είναι ακόμη μεγαλύτερη.

Η δοσιμετρική αβεβαιότητα εξαρτάται από τη δόση και προέρχεται κυρίως από τη διαδικασία τοποθέτησης, απαραίτητη για την απόκτηση των παραμέτρων της καμπύλης βαθμονόμησης δόσης-απόκρισης. Για επίπεδα δόσης στα 8 Gy, η αντίστοιχη δοσιμετρική αβεβαιότητα φτάνει το 1,2% και αυξάνεται όσο μειώνεται η δόση. Άλλες αβεβαιότητες που σχετίζονται με το σαρωτή δεν υπερβαίνουν το 0,4% [135]. Όσον αφορά τη δοσιμετρία γέλης, η χωρική αβεβαιότητα σχετίζεται με τη διαδικασία χωρικής συνταύτισης των εικόνων που προκύπτουν από το μαγνήτη και των αρχικών εικόνων CT, που χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό της θεραπείας. Σε προηγούμενες μελέτες, η αβεβαιότητα συνταύτισης μεταξύ MR / CT εκτιμήθηκε στα 1,8 mm για κλινική περίπτωση ενδοκρανιακής ακτινοθεραπείας [170]. Δεδομένου ότι η σχετική δοσιμετρία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας γέλη πολυμερισμού, οι γενικές συστηματικές αβεβαιότητες αναμένεται να μην εμφανίζονται εδώ. Ωστόσο, αβεβαιότητες τύπου B εξακολουθούν να είναι σχετικά υψηλές καθώς σχετίζονται με την ανάγνωση των δεδομένων από το μαγνήτη. Ειδικότερα, και με βάση τη διαδικασία ακτινοβολήσης των φιαλιδίων γέλης, η επαναληψιμότητα της T2 εκτιμήθηκε σε 2,3%.

Η διαδικασία που περιγράφηκε, εμφανίζει και έναν σημαντικό αριθμό περιορισμών οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν κάποιος βασίζεται στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται με σκοπό να αξιολογήσει τη δοσιμετρική απόδοση του Unity. Καταρχάς και όσον αφορά στα ομοιώματα που χρησιμοποιήθηκαν, παρά το γεγονός πως η παραγωγή τους βασίζεται σε

πραγματικές εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας ασθενούς, οι κοιλότητες αέρα (π.χ. ιγμόρεια), δεν αναπαράγονται και έτσι τελικώς γεμίζουν με νερό [160]. Έτσι, η επαλήθευση της δόσης γύρω από τις κοιλότητες του αέρα δεν ήταν δυνατή. Επιπλέον σημειώνεται πως περαιτέρω μείωση της αβεβαιότητας στη δοσιμετρία του φιλμ θα μπορούσε να είναι επιτευκτέα χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο δοσιμετρίας τριπλού καναλιού [138]. Οι υπολογισμοί των δόσεων από το Monaco χαρακτηρίστηκαν από περιορισμένη χωρική ανάλυση. Η ανάλυση υπολογισμού δόσης στα $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ενδέχεται να μην είναι η πλέον κατάλληλη για μια δοκιμή συγκριτικής αξιολόγησης. Αν και θα μπορούσε να βελτιωθεί σε μια μελέτη με το ίδιο ομοίωμα, αυτό θα απαιτούσε εξαιρετικά υψηλό υπολογιστικό χρόνο, σε σημείο που θα επιβάρυνε ιδιαίτερα τη ρουτίνα εργασίας στην καθημερινή κλινική πρακτική. Πάντως η παρούσα μελέτη αποπειράθηκε να αναπαράξει τις διαδικασίες όπως αυτές εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική και όχι τις διαδικασίες όπως θα μπορούσαν να είναι ιδανικά. Τέλος σημειώνεται πως η μελέτη παρακολούθησης της εναπόθεσης δόσης σε πραγματικό χρόνο, δεν μελετήθηκε σε βάθος, παρά παρατηρήθηκε μια μόλις φορά, κατά την ακτινοβολήση και με την πρώτη σάρωση MR.

Αν και τα διαθέσιμα φιαλίδια χρησιμοποιήθηκαν και για βαθμονόμηση της γέλης, τελικά οι πειραματικές μετρήσεις κανονικοποιήθηκαν ώστε να αποφευχθούν αβεβαιότητες που σχετίζονται με την απόλυτη δοσιμετρία 3D, μέσω απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, αποδίδοντας τελικά μόνο σχετική δοσιμετρία στις τρεις διαστάσεις. Παρόλο που μια μεθοδολογία που θα μπορούσε να δώσει απόλυτες 3D μετρήσεις δόσεων είναι αρκετά ελκυστική, δεδομένων περιορισμών και αβεβαιοτήτων που σχετίζονται με την καμπύλη βαθμονόμησης της γέλης, έμεινε εκτός του πεδίου έρευνας αυτής της μελέτης. Ωστόσο, θεωρούμε πως από την παρούσα μελέτη, αποδεικνύεται πως η γέλη πολυμερισμού μπορεί να αποτελέσει ένα εξαιρετικό end-to-end QA εργαλείο για τα συστήματα Unity, συνδυάζοντας μια σειρά σημαντικών χαρακτηριστικών,

όπως: (i) ανεξαρτησία απόκρισης δόσης από την ύπαρξη μαγνητικού πεδίου, (ii) απουσία φαινομένων διαταραχών πεδίου, (iii) συμβατότητα με MR, (iv) ρεαλιστικό σήμα και αντίθεση μεταξύ MR και CT, γεγονός που επιτρέπει τη ρεαλιστική εφαρμογή διαδικασίας προσαρμογής πλάνου θεραπείας, (iv) δυνατότητα ανάγνωσης της δόσης στη θέση ακινητοποίησης στην τράπεζα θεραπείας αμέσως μετά την ακτινοβολήση και (v) δυνατότητα παρακολούθησης της εναπόθεσης δόσης σε πραγματικό χρόνο.

Ως απάντηση κι ανταπόκριση στη συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη για μεθοδολογίες και κατάλληλα εργαλεία δοσιμετρίας με εφαρμογή σε υβριδικά συστήματα τύπου Unity [171], θεωρούμε πως το ομοίωμα που παρουσιάστηκε, σε συνδυασμό με οποιοδήποτε δοσιμετρικό σύστημα, μπορεί να επιτρέψει την εισαγωγή αυστηρών πρωτοκόλλων end-to-end QA, κατάλληλων για διαδικασίες αποδοχής/παραλαβής (benchmarking, commissioning), καθώς και περιοδικού QA. Αυτό θα μπορούσε να είναι εξαιρετικά χρήσιμο για την αξιολόγηση και την εκπαίδευση προσωπικού σε νέες τεχνικές, για την οικοδόμηση εμπιστοσύνης σε νέα συστήματα θεραπείας, καθώς και για τον έγκαιρο εντοπισμό σφαλμάτων και λαθών, ακόμα και στις ήδη υπάρχουσες πρακτικές. Συμπληρωματικά, και δεδομένου ότι το ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε, διαθέτει ρεαλιστική αντίθεση MR / CT και ανθρωπόμορφη γεωμετρία, περιλαμβάνοντας λεπτομερείς δομές οστών, μπορεί να βοηθήσει στην εφαρμογή πρωτοκόλλων QA με σκοπό την επιβεβαίωση πλάνων ακτινοθεραπείας για συγκεκριμένους ασθενείς στην κλινική ρουτίνα. Πιθανά πεδία εφαρμογής είναι επίσης περιπτώσεις όπου εμφανίζουν ιδιαίτερες δοσιμετρικές προκλήσεις, όπως περιπτώσεις πολλαπλών μεταστάσεων μονού ισοκέντρου (ειδικά εάν συνδυάζονται με 3D δοσιμετρία) και διαδικασίες QA για εξωκρανιακή ακτινοθεραπεία, όπως περιπτώσεις στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας σώματος. Επιπλέον, με κατάλληλους υποδοχείς, το ομοίωμα θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί και για QA στην απεικόνιση MR / CT.

6.5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ομοιώματα κεφαλής, με τη μέθοδο τριδιάστατης εκτύπωσης, βασισμένα σε πραγματικές αξονικές ασθενούς και σε συνδυασμό με 2D και 3D δοσιμετρικά πρωτόκολλα, με στόχο την end-to-end αξιολόγηση της συνολικής δοσιμετρικής απόδοσης του συστήματος Elekta Unity MR-linac περιστατικό ενδοκρανικής θεραπείας IMRT. Θεωρούμε πως αποδείχθηκε η καταλληλότητα των χρησιμοποιούμενων ομοιωμάτων για διαδικασίες QA σε 1.5T Elekta Unity MR-linacs. Με βάση τη ρεαλιστική αντίθεση MR / CT των ομοιωμάτων, συμπεριλήφθηκε στη μεθοδολογία και η συγκριτική αξιολόγηση της διαδικασίας εικονικών μετατοπίσεων της τράπεζας θεραπείας καθώς και της διαδικασίας υπολογισμού προσαρμοσμένου πλάνου θεραπείας, βήματα που συνήθως εκτελούνται στην κλινική πρακτική. Όσον αφορά στη δοσιμετρία, παρουσιάστηκαν αρκετά νέα εργαλεία και μεθοδολογίες. Η διαδικασία εξαγωγής σχετικής 3D δοσιμετρίας, φαίνεται πως μπορεί να παρέχει αποδεκτά αποτελέσματα ακόμη και αμέσως μετά την ακτινοβολήση. Τα συνολικά αποτελέσματα δείχνουν ότι οι υπολογισμοί TPS (τόσο για τα προσαρμοσμένα όσο και για τα αρχικά πλάνα) επικυρώθηκαν εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων. Η σύγκριση δεν βασίστηκε αποκλειστικά σε υπολογισμούς GI, αλλά αξιοποιώντας τις πληροφορίες σχετικά με τη δόση στις τρεις διαστάσεις, ελέγχθηκε η συμφωνία των μετρήσεων με τους υπολογισμούς του TPS και στη συνέχεια επαληθεύτηκε περαιτέρω συγκρίνοντας DVHs, πειραματικά και υπολογιστικά καθώς και δείκτες ποιότητας πλάνου θεραπείας. Σημειώνεται πως στη συγκεκριμένη μελέτη και για το συγκεκριμένο πλάνο θεραπείας που εφαρμόστηκε, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ του αρχικού πλάνου θεραπείας και του προσαρμοσμένου.

Βιβλιογραφία

- [1] M. Schulder and V. Patil, “The History of Stereotactic Radiosurgery,” *Princ. Pract. Stereotact. Radiosurgery*, pp. 3–7, 2008, doi: 10.1007/978-0-387-71070-9_1.
- [2] K. R. Winston and W. Lutz, “Linear Accelerator as a Neurosurgical Tool for Stereotactic Radiosurgery,” *Neurosurgery*, vol. 22, no. 3, pp. 454–464, Mar. 1988, doi: 10.1227/00006123-198803000-00002.
- [3] J. S. Loeffler *et al.*, “Radiosurgery for intracranial malignancies,” *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. 225–234, Jul. 1995, doi: 10.1016/S1053-4296(05)80021-9.
- [4] 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.*, vol. 16, no. 3, pp. 857–865, Mar. 1989, doi: 10.1016/0360-3016(89)90506-3.
- [5] M. Yamamoto *et al.*, “Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study,” *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 387–395, Apr. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
- [6] J. Régis *et al.*, “RADIOSURGERY WITH THE WORLD’S FIRST FULLY ROBOTIZED LEKSELL GAMMA KNIFE PERFEXION IN CLINICAL USE,” *Neurosurgery*, vol. 64, no. 2, pp. 346–356, Feb. 2009, doi: 10.1227/01.NEU.0000337578.00814.75.
- [7] H. Vulpe *et al.*, “Frameless stereotactic radiosurgery on the gamma knife icon: Early experience from 100 patients,” *Neurosurgery*, vol. 86, no. 4, pp. 509–516, Apr. 2020, doi: 10.1093/neuros/nyz227.
- [8] 2020. Web. Conti, Alfredo, Romanelli, Pantaleo, Pantelis, Evangelos, Soltys, Scott G, Cho, Young Hyun, and Lim, Michael. *CyberKnife NeuroRadiosurgery*. Cham: Springer International AG, *CyberKnife NeuroRadiosurgery*. .

- [9] LEKSELL and L, “The stereotactic method and radiosurgery of the brain,” *Acta Chir Scand*, vol. 102, pp. 316–319, 1951, Accessed: May 18, 2021. [Online]. Available: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10004933418>.
- [10] J. Novotný *et al.*, “Quality control of the stereotactic radiosurgery procedure with the polymer-gel dosimetry,” *Radiother. Oncol.*, vol. 63, no. 2, pp. 223–230, May 2002, doi: 10.1016/S0167-8140(02)00064-6.
- [11] O. O. Betti and V. E. Derechinsky, “Hyperselective Encephalic Irradiation with Linear Accelerator,” in *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 6*, Springer Vienna, 1984, pp. 385–390.
- [12] K. R. Winston and W. Lutz, “Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery,” *Neurosurgery*, vol. 22, no. 3, pp. 454–464, Mar. 1988, doi: 10.1227/00006123-198803000-00002.
- [13] F. Colombo *et al.*, “Stereotactic radiosurgery utilizing a linear accelerator,” *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 48, no. 1–6, pp. 133–145, 1985, doi: 10.1159/000101117.
- [14] E. B. Podgorsak, A. Olivier, M. Pla, P. Y. Lefebvre, and J. Hazel, “Dynamic stereotactic radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 14, no. 1, pp. 115–126, Jan. 1988, doi: 10.1016/0360-3016(88)90059-4.
- [15] C. X. Yu and G. Tang, “Intensity-modulated arc therapy: Principles, technologies and clinical implementation,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, no. 5. IOP Publishing, p. R31, Mar. 07, 2011, doi: 10.1088/0031-9155/56/5/R01.
- [16] K. Otto, “Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc,” *Med. Phys.*, vol. 35, no. 1, pp. 310–317, Jan. 2008, doi: 10.1118/1.2818738.
- [17] “Changing practice patterns of Gamma Knife versus linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases in the US in: Journal of Neurosurgery Volume 124 Issue 4 (2016).” <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/124/4/article-p1018.xml> (accessed May 18, 2021).

- [18] “Distribution of dedicated stereotactic radiosurgery systems in the United States.” <https://appliedradiationoncology.com/articles/distribution-of-dedicated-stereotactic-radiosurgery-systems-in-the-united-states> (accessed Jun. 18, 2021).
- [19] C. Amador, A. Molineu, ... S. S.-A. A., and undefined 2011, “Analysis of results from an anthropomorphic stereotactic radiosurgery phantom,” *rpc.mdanderson.org*, Accessed: Jun. 18, 2021. [Online]. Available: [http://rpc.mdanderson.org/rpc/Publications/RPC_Presentations/2011 AAPM Posters/CFA-AAPM 2011 Poster.pdf](http://rpc.mdanderson.org/rpc/Publications/RPC_Presentations/2011_AAPM_Posters/CFA-AAPM_2011_Poster.pdf).
- [20] A. Molineu, S. Kry, P. Alvarez, N. Hernandez, T. Nguyen, and D. Followill, “SU-G-TeP2-12: IROCHouston and MDAPL SRS Anthropomorphic Phantom Results,” *Med. Phys.*, vol. 43, no. 6Part27, pp. 3665–3665, Jun. 2016, doi: 10.1118/1.4957047.
- [21] T. Solberg, J. Balter, ... S. B.-P. radiation, and undefined 2012, “Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary,” *practicalradonc.org*, Accessed: Jun. 18, 2021. [Online]. Available: [https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(11\)00216-5/abstract](https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(11)00216-5/abstract).
- [22] S. Mutic, J. D.-S. in radiation oncology, and undefined 2014, “The ViewRay system: magnetic resonance–guided and controlled radiotherapy,” *Elsevier*, Accessed: Feb. 09, 2021. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053429614000253?casa_token=49Uzux-E54wAAAAA:FWL_EdB_yCWKz5k9CkhdNN6SuxsbF4ovlgUomduQCDUf5F5dctIDuj-tfoWItLrR1AASTkkPbNQ.
- [23] B. W. Raaymakers *et al.*, “First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: Clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 23, pp. L41–L50, Nov. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa9517.
- [24] S. Lim-Reinders, B. Keller, S. Al-Ward, ... A. S.-I. J. of, and undefined 2017,

- “Online adaptive radiation therapy,” *Elsevier*, Accessed: Feb. 09, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301617308271>.
- [25] M. Ruschin, A. Sahgal, C. Tseng, ... M. S.-I. J. of, and undefined 2017, “Dosimetric impact of using a virtual couch shift for online correction of setup errors for brain patients on an integrated high-field magnetic resonance imaging linear,” *Elsevier*, Accessed: Feb. 09, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301617306612>.
- [26] E. Pappas *et al.*, “Dosimetric performance of the Elekta Unity MR-linac system: 2D and 3D dosimetry in anthropomorphic inhomogeneous geometry,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 22, 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab52ce.
- [27] D. Winkel, G. Bol, ... A. W.-H.-P. and I. in, and undefined 2019, “Evaluation of plan adaptation strategies for stereotactic radiotherapy of lymph node oligometastases using online magnetic resonance image guidance,” *Elsevier*, Accessed: Feb. 09, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405631618300836>.
- [28] S. Dieterich *et al.*, “Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 6Part1, pp. 2914–2936, May 2011, doi: 10.1118/1.3579139.
- [29] E. E. Klein *et al.*, “Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators),” *Med. Phys.*, vol. 36, no. 9Part1, pp. 4197–4212, Aug. 2009, doi: 10.1118/1.3190392.
- [30] H. Zhen, B. E. Nelms, and W. A. Tome, “Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 10, pp. 5477–89, Oct. 2011, doi: 10.1118/1.3633904.
- [31] B. E. Nelms, H. Zhen, and W. A. Tomé, “Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 2, p. 1037, Feb. 2011, doi: 10.1118/1.3544657.

- [32] M. S. Huq *et al.*, “A Method for Evaluating Quality Assurance Needs in Radiation Therapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 71, no. 1 SUPPL., pp. 170–173, 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.081.
- [33] D. P. Rosenzweig, M. C. Schell, and Y. Numaguchi, “Quality assurance in linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy,” *Med. Dosim.*, vol. 23, no. 3, pp. 147–151, Sep. 1998, doi: 10.1016/S0958-3947(98)00020-X.
- [34] 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.*, vol. 19, no. 6, pp. 99–108, Nov. 2018, doi: 10.1002/acm2.12452.
- [35] A. Mack, H. Czempiel, H.-J. Kreiner, G. Dürr, and B. Wowra, “Quality assurance in stereotactic space. A system test for verifying the accuracy of aim in radiosurgery,” *Med. Phys.*, vol. 29, no. 4, pp. 561–568, Mar. 2002, doi: 10.1118/1.1463062.
- [36] U. Ilhan and A. Ilhan, “Brain tumor segmentation based on a new threshold approach,” in *Procedia Computer Science*, Jan. 2017, vol. 120, pp. 580–587, doi: 10.1016/j.procs.2017.11.282.
- [37] Y. Huang *et al.*, “Radiosurgery of multiple brain metastases with single-isocenter dynamic conformal arcs (SIDCA),” *Radiother. Oncol.*, vol. 112, no. 1, pp. 128–132, 2014, doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.009.
- [38] G. K. Hunter *et al.*, “Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 5, pp. 1394–1398, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.026.
- [39] A. Likhacheva *et al.*, “Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 85, no. 3, pp. 656–661, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.047.
- [40] T. S. Boyd and M. P. Mehta, “Stereotactic radiosurgery for brain metastases,” *Oncology (Williston Park)*, vol. 13, no. 10, pp. 1397–1409; discussion, 1409–

- 1410, 1413, 1999, doi: 10.3171/2014.8.GKS141354.
- [41] M. L. Taylor, T. Kron, and R. D. Franich, “A contemporary review of stereotactic radiotherapy: Inherent dosimetric complexities and the potential for detriment,” *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 50, no. 4, pp. 483–508, 2011, doi: 10.3109/0284186X.2010.551665.
- [42] B. E. Nelms *et al.*, “Evaluating IMRT and VMAT dose accuracy: Practical examples of failure to detect systematic errors when applying a commonly used metric and action levels,” *Med. Phys.*, vol. 40, no. 11, p. 111722, Nov. 2013, doi: 10.1118/1.4826166.
- [43] E. Seravalli, P. M. A. Van Haaren, P. P. Van Der Toorn, and C. W. Hurkmans, “A comprehensive evaluation of treatment accuracy, including end-to-end tests and clinical data, applied to intracranial stereotactic radiotherapy,” *Radiother. Oncol.*, vol. 116, no. 1, pp. 131–138, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.004.
- [44] A. Walker, G. Liney, P. Metcalfe, and L. Holloway, “MRI distortion: Considerations for MRI based radiotherapy treatment planning,” *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 37, no. 1, pp. 103–113, Feb. 2014, doi: 10.1007/s13246-014-0252-2.
- [45] H. Palmans, P. Andreo, M. S. Huq, J. Seuntjens, K. E. Christaki, and A. Meghzifene, “Dosimetry of small static fields used in external photon beam radiotherapy: Summary of TRS-483, the IAEA–AAPM international Code of Practice for reference and relative dose determination,” *Med. Phys.*, vol. 45, no. 11, pp. e1123–e1145, Nov. 2018, doi: 10.1002/mp.13208.
- [46] O. A. Sauer and J. Wilbert, “Measurement of output factors for small photon beams,” *Med. Phys.*, vol. 34, no. 6, pp. 1983–1988, Jun. 2007, doi: 10.1118/1.2734383.
- [47] W. Du *et al.*, “A quality assurance procedure to evaluate cone-beam CT image center congruence with the radiation isocenter of a linear accelerator,” *J. Appl.*

- Clin. Med. Phys.*, vol. 11, no. 4, pp. 15–26, Sep. 2010, doi: 10.1120/jacmp.v11i4.3297.
- [48] B. Zhao, G. Maquilan, S. Jiang, and D. L. Schwartz, “Minimal mask immobilization with optical surface guidance for head and neck radiotherapy,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 19, no. 1, pp. 17–24, Jan. 2018, doi: 10.1002/acm2.12211.
- [49] Q. Wu *et al.*, “Optimization of Treatment Geometry to Reduce Normal Brain Dose in Radiosurgery of Multiple Brain Metastases with Single – Isocenter Volumetric Modulated Arc Therapy,” *Nat. Publ. Gr.*, no. June, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1038/srep34511.
- [50] M. Werner-Wasik *et al.*, “Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 43, no. 2, pp. 299–304, Jan. 1999, doi: 10.1016/S0360-3016(98)00410-6.
- [51] A. W. M. Lee *et al.*, “Clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma,” *Cancer*, vol. 61, no. 8, pp. 1535–1542, Apr. 1988, doi: 10.1002/1097-0142(19880415)61:8<1535::AID-CNCR2820610809>3.0.CO;2-E.
- [52] T. Ianssen, S. Lydersen, S. Torp, and R. Juul, “Malignant brain tumors—effect of repeated resection and adjuvant treatment,” *Int. Congr. Ser.*, vol. 1259, no. C, pp. 45–52, Feb. 2004, doi: 10.1016/S0531-5131(03)01696-0.
- [53] D. D. Roman and P. W. Sperduto, “Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 31, no. 4, pp. 983–998, Feb. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(94)00550-8.
- [54] B. Modan, H. Mart, D. Baidatz, R. Steinitz, and S. G. Levin, “The Lancet. RADIATION-INDUCED HEAD AND NECK TUMOURS,” *Lancet*, vol. 303, no. 7852, pp. 277–279, Feb. 1974, doi: 10.1016/S0140-6736(74)92592-6.
- [55] J. Sheehan, P. Y. Chun, and L. Steiner, “Gamma Knife surgery-induced

- meningioma: Report of two cases and review of the literature,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 105, no. 2. American Association of Neurological Surgeons, pp. 325–329, Aug. 01, 2006, doi: 10.3171/jns.2006.105.2.325.
- [56] M. Brada *et al.*, “The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 38, no. 6, pp. 571–578, Jun. 1993, doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02137.x.
- [57] G. Minniti, D. Traish, S. Ashley, A. Gonsalves, and M. Brada, “Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 2, pp. 800–804, Feb. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1152.
- [58] T. Kaido, T. Hoshida, R. Uranishi, N. Akita, ... A. K.-J. of, and undefined 2001, “Radiosurgery-induced brain tumor: case report,” *thejns.org*, Accessed: Oct. 23, 2020. [Online]. Available: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/95/4/article-p710.xml>.
- [59] D. Yeung, J. Palta, J. Fontanesi, and L. Kun, “Systematic analysis of errors in target localization and treatment delivery in stereotactic radiosurgery (SRS),” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 28, no. 2, pp. 493–498, 1994, doi: 10.1016/0360-3016(94)90076-0.
- [60] J. Roper, V. Chanyavanich, G. Betzel, J. Switchenko, and A. Dhabaan, “Single-Isocenter Multiple-Target Stereotactic Radiosurgery: Risk of Compromised Coverage,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, no. 3, pp. 540–546, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2262.
- [61] T. Gevaert *et al.*, “Clinical evaluation of a robotic 6-degree of freedom treatment couch for frameless radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 1, pp. 467–474, May 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.048.
- [62] M. S. Hoogeman, J. J. Nuyttens, P. C. Levendag, and B. J. M. Heijmen, “Time Dependence of Intrafraction Patient Motion Assessed by Repeat Stereoscopic Imaging,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 2, pp. 609–618, Feb.

- 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.066.
- [63] M. Briscoe, J. P. Voroney, and N. Ploquin, “Establishing a threshold for rotational patient setup errors in linear accelerator-based stereotactic radiosurgery,” *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 2, no. 4, p. 045018, Aug. 2016, doi: 10.1088/2057-1976/2/4/045018.
- [64] Netherlands Commission on Radiation Dosimetry. Subcommittee Cranial Stereotactic Treatments, “Process Management and Quality Assurance for Intracranial Stereotactic Treatment,” no. October, p. 141, 2015.
- [65] E. Pappas *et al.*, “Narrow stereotactic beam profile measurements using N-vinylpyrrolidone based polymer gels and magnetic resonance imaging,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 3, pp. 783–797, Mar. 2001, Accessed: Sep. 16, 2015. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277225>.
- [66] H. Bouchard, J. Seuntjens, S. Duane, Y. Kamio, and H. Palmans, “Detector dose response in megavoltage small photon beams . I . Theoretical concepts Detector dose response in megavoltage small photon beams . I . Theoretical concepts,” *Med. Phys.*, vol. 6033, no. 10, pp. 3700–3710, Jan. 2015, doi: 10.1118/1.4930053.
- [67] I. J. Das, G. X. Ding, and A. Ahnesjö, “Small fields: Nonequilibrium radiation dosimetry,” *Medical Physics*, vol. 35, no. 1. John Wiley and Sons Ltd, pp. 206–215, Jan. 01, 2008, doi: 10.1118/1.2815356.
- [68] S. Weintraub, “DOSIMETRY OF SMALL STATIC FIELDS USED IN EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY TRS 483,” *Int. At. Energy Agency*, vol. 207, no. 5002, p. 1138, 2017, doi: 10.1038/2071138a0.
- [69] I. J. Das, J. Morales, and P. Francescon, “Small field dosimetry: What have we learnt?,” vol. 1747, p. 60001, 2016, doi: 10.1063/1.4954111.
- [70] I. Das, “TH-C-BRCD-01: Small Field Dosimetry: A Clinical Perspective,” *Med. Phys.*, vol. 39, no. 6Part30, pp. 3996–3996, Jun. 2012, doi: 10.1118/1.4736302.
- [71] J. U. Wuerfel, “DOSE MEASUREMENTS IN SMALL FIELDS,” 2013.

- [72] A. E. Nahum, “Perturbation effects in dosimetry: Part I. Kilovoltage x-rays and electrons,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 9. Institute of Physics Publishing, pp. 1531–1580, 1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/9/001.
- [73] E. Pappas *et al.*, “Narrow stereotactic beam profile measurements using N-vinylpyrrolidone based polymer gels and magnetic resonance imaging,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 3, pp. 783–797, 2001, doi: 10.1088/0031-9155/46/3/313.
- [74] W. U. Laub and T. Wong, “The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT.,” *Med. Phys.*, vol. 30, no. 3, pp. 341–347, 2003, doi: 10.1118/1.1544678.
- [75] I. Das, M. B. Downes, and A. Kassaei, “Choice of Radiation Detector in Dosimetry of Stereotactic Radiosurgery-Radiotherapy,” *J. Radiosurgery*, vol. 3, no. 4, pp. 177–186, 2000, doi: 10.1023/A:1009594509115.
- [76] S. Heukelom, J. H. Lanson, and B. J. Mijnheer, “Comparison of entrance and exit dose measurements using ionization chambers and silicon diodes,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 36, no. 1. IOP Publishing, pp. 47–59, Jan. 01, 1991, doi: 10.1088/0031-9155/36/1/005.
- [77] D. Mcvicker, F. Yin, and J. D. Adamson, “On the sensitivity of TG-119 and IROC credentialing to TPS commissioning errors,” vol. 17, no. 1, pp. 34–48, 2016, doi: 10.1120/jacmp.v17i1.5452.
- [78] B. E. Bjärngård, K. R. Kase, B.-I. Rudén, 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.*, vol. 7, no. 5, pp. 560–565, Sep. 1980, doi: 10.1118/1.594746.
- [79] P. Alvarez, S. F. Kry, F. Stingo, and D. Followill, “TLD and OSLD dosimetry systems for remote audits of radiotherapy external beam calibration,” *Radiat. Meas.*, vol. 106, pp. 412–415, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.radmeas.2017.01.005.
- [80] S. Devic, N. Tomic, and D. Lewis, “Reference radiochromic film dosimetry: Review of technical aspects,” *Phys. Medica*, vol. 32, no. 4, pp. 541–556, 2016,

doi: 10.1016/j.ejmp.2016.02.008.

- [81] E. Pappas, a Angelopoulos, P. Kipouros, L. Vlachos, S. Xenofos, and I. Seimenis, “Evaluation of the performance of VIPAR polymer gels using a variety of x-ray and electron beams.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 5, pp. N65-73, Mar. 2003, Accessed: Sep. 16, 2015. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12696803>.
- [82] E. Pappas, “On the role of polymer gels in the dosimetry of small photon fields used in radiotherapy,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 164, no. 1, p. 012060, May 2009, doi: 10.1088/1742-6596/164/1/012060.
- [83] E. Pappas *et al.*, “Small SRS photon field profile dosimetry performed using a PinPoint air ion chamber, a diamond detector, a novel silicon-diode array (DOSI), and polymer gel dosimetry. Analysis and intercomparison.,” *Med. Phys.*, vol. 35, no. 10, pp. 4640–4648, 2008, doi: 10.1118/1.2977829.
- [84] M. J. Maryanski, J. C. Gore, R. P. Kennan, and R. J. Schulz, “NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 11, no. 2, pp. 253–258, Jan. 1993, doi: 10.1016/0730-725X(93)90030-H.
- [85] P. Baras *et al.*, “Polymer gel dosimetry using a three-dimensional MRI acquisition technique,” *Med. Phys.*, vol. 29, no. 11, p. 2506, Nov. 2002, doi: 10.1118/1.1514657.
- [86] E. Pappas *et al.*, “Experimental determination of the effect of detector size on profile measurements in narrow photon beams.,” *Med. Phys.*, vol. 33, no. 10, pp. 3700–3710, 2006, doi: 10.1118/1.2349691.
- [87] Å. Sjøvik, E. Malinen, Ø. S. Bruland, S. M. Bentzen, and D. R. Olsen, “Optimization of tumour control probability in hypoxic tumours by radiation dose redistribution: A modelling study,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 2, pp. 499–513, Jan. 2007, doi: 10.1088/0031-9155/52/2/013.
- [88] R. Ravichandran, S. Bhasi, J. Binukumar, and C. Davis, “Need of patient-

- specific quality assurance and pre-treatment verification program for special plans in radiotherapy,” *J. Med. Phys.*, vol. 36, no. 3, pp. 181–181, Jul. 2011, Accessed: Nov. 03, 2020. [Online]. Available: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=09716203&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA264338184&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>.
- [89] J. L. Bedford, P. J. Childs, and A. P. Warrington, “Verification of inverse planning and treatment delivery for segmental IMRT.,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 5, no. 2, pp. 1–17, Jan. 2004, Accessed: Sep. 16, 2015. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738908>.
- [90] M. C. Schell *et al.*, “Stereotactic Radiosurgery Report of Task Group 42 Radiation Therapy Committee for the American Association of Physicists in Medicine,” no. 5, p. 50, 1995.
- [91] J. L. Bedford, Y. K. Lee, P. Wai, C. P. South, and A. P. Warrington, “Evaluation of the Delta4 phantom for IMRT and VMAT verification,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 9, 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/9/N04.
- [92] T. Knöös, *Dose Planning and Dose Delivery in Radiation Therapy Dose Planning and Dose Delivery in Radiation Therapy av.* 1991.
- [93] S. Korreman, J. Medin, and F. Kjær-Kristoffersen, “Dosimetric verification of RapidArc treatment delivery,” *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 48, no. 2, pp. 185–191, Jan. 2009, doi: 10.1080/02841860802287116.
- [94] V. Feygelman, G. Zhang, C. Stevens, and B. E. Nelms, “Evaluation of a new VMAT QA device, or the ‘X’ and ‘O’ array geometries,” *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 12, no. 2. Jan. 31, 2011, Accessed: Feb. 01, 2016. [Online]. Available: <http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/3346/2202>.
- [95] G. A. Ezzell *et al.*, “IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119.,” *Med. Phys.*, vol. 36, no. 11, pp. 5359–73, Nov. 2009, Accessed: Feb. 10, 2016. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19994544>.

- [96] S. Korreman, J. Medin, and F. Kjaer-Kristoffersen, “Dosimetric verification of RapidArc treatment delivery.,” *Acta Oncol.*, vol. 48, no. 2, pp. 185–91, Jan. 2009, doi: 10.1080/02841860802287116.
- [97] F. Albertini, M. Casiraghi, S. Lorentini, B. Rombi, and a J. Lomax, “Experimental verification of IMPT treatment plans in an anthropomorphic phantom in the presence of delivery uncertainties.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 14, pp. 4415–31, Jul. 2011, doi: 10.1088/0031-9155/56/14/012.
- [98] B. Poppe, A. Djouguela, A. Blechschmidt, K. Willborn, A. Rühmann, and D. Harder, “Spatial resolution of 2D ionization chamber arrays for IMRT dose verification: single-detector size and sampling step width.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 10, pp. 2921–35, May 2007, doi: 10.1088/0031-9155/52/10/019.
- [99] D. Létourneau, J. Publicover, J. Kozelka, D. J. Moseley, and D. a Jaffray, “Novel dosimetric phantom for quality assurance of volumetric modulated arc therapy.,” *Med. Phys.*, vol. 36, no. 5, pp. 1813–1821, May 2009, doi: 10.1118/1.3117563.
- [100] D. C. Weber, P. M. P. Poortmans, C. W. Hurkmans, E. Aird, A. Gulyban, and A. Fairchild, “Quality assurance for prospective EORTC radiation oncology trials: The challenges of advanced technology in a multicenter international setting,” *Radiother. Oncol.*, vol. 100, no. 1, pp. 150–156, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.073.
- [101] B. Dobler, N. Streck, E. Klein, R. Loeschel, P. Haertl, and O. Koelbl, “Hybrid plan verification for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the 2D ionization chamber array I’mRT MatriXX--a feasibility study.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 2, pp. N39–N55, Jan. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/2/N02.
- [102] V. Faygelman *et al.*, “Validation of Pinnacle treatment planning system for use with Novalis delivery unit.,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 11, no. 3, p. 3240, Jan. 2010, Accessed: Sep. 16, 2015. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717094>.

- [103] V. Feygelman, G. Zhang, C. Stevens, and B. E. Nelms, “Evaluation of a new VMAT QA device, or the ‘X’ and ‘O’ array geometries.,” *J Appl Clin Med Phys*, vol. 12, no. 2, p. 3346, Jan. 2011, doi: 10.1120/jacmp.v12i2.3346.
- [104] C. Baldock *et al.*, “Polymer gel dosimetry,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 5, pp. R1–R63, Mar. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/5/R01.
- [105] C. S. Mayo, L. Ding, A. Addesa, S. Kadish, T. J. Fitzgerald, and R. Moser, “Initial experience with volumetric IMRT (RapidArc) for intracranial stereotactic radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 78, no. 5, pp. 1457–1466, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.005.
- [106] M. Yamamoto *et al.*, “Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study,” *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 387–395, 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
- [107] G. M. Clark, R. A. Popple, P. E. Young, and J. B. Fiveash, “Feasibility of Single-Isocenter Volumetric Modulated Arc Radiosurgery for Treatment of Multiple Brain Metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 1, pp. 296–302, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.029.
- [108] A. Nichol *et al.*, “Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases : A Multicenter , Single-Arm , Phase 2 Study,” vol. 94, no. 2, pp. 312–321, 2016, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.017.
- [109] G. Narayanasamy *et al.*, “A Systematic Analysis of 2 Monoisocentric Techniques for the Treatment of Multiple Brain Metastases,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 16, no. 5, pp. 639–644, Oct. 2017, doi: 10.1177/1533034616666998.
- [110] B. Winey and M. Bussi re, “Geometric and dosimetric uncertainties in intracranial stereotactic treatments for multiple nonisocentric lesions,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 15, no. 3, pp. 122–132, May 2014, doi: 10.1120/jacmp.v15i3.4668.

- [111] L. Vieilleveigne, J. Molinier, T. Brun, and R. Ferrand, “Gamma index comparison of three VMAT QA systems and evaluation of their sensitivity to delivery errors,” *Phys. Medica*, vol. 31, no. 7, pp. 720–725, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.ejmp.2015.05.016.
- [112] M. Hussein, P. Rowshanfarzad, M. A. Ebert, A. Nisbet, and C. H. Clark, “A comparison of the gamma index analysis in various commercial IMRT/VMAT QA systems,” *Radiother. Oncol.*, vol. 109, no. 3, pp. 370–376, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.048.
- [113] S. Arumugam, A. Xing, T. Young, and L. Holloway, “Sensitivity of a helical diode array dosimeter to Volumetric Modulated Arc Therapy delivery errors,” *Phys. Medica*, vol. 31, no. 8, pp. 1043–1054, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.ejmp.2015.08.011.
- [114] M. van Zijtveld, M. L. P. Dirkx, H. C. J. de Boer, and B. J. M. Heijmen, “3D dose reconstruction for clinical evaluation of IMRT pretreatment verification with an EPID,” *Radiother. Oncol.*, vol. 82, no. 2, pp. 201–207, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.radonc.2006.12.010.
- [115] D. A. Low and J. F. Dempsey, “Evaluation of the gamma dose distribution comparison method,” *Med. Phys.*, vol. 30, no. 9, pp. 2455–2464, Aug. 2003, doi: 10.1118/1.1598711.
- [116] J. C. Lindegaard *et al.*, “Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer,” *Radiother. Oncol.*, vol. 118, no. 1, pp. 173–175, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.012.
- [117] E. L. Jones *et al.*, “Introduction of novel 3D-printed superficial applicators for high-dose-rate skin brachytherapy,” *Brachytherapy*, vol. 16, no. 2, pp. 409–414, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.brachy.2016.11.003.
- [118] R. A. Canters *et al.*, “Clinical implementation of 3D printing in the construction of patient specific bolus for electron beam radiotherapy for non-melanoma skin cancer,” *Radiother. Oncol.*, vol. 121, no. 1, pp. 148–153, Oct. 2016, doi:

10.1016/j.radonc.2016.07.011.

- [119] Y. Huang *et al.*, “Radiosurgery of multiple brain metastases with single-isocenter dynamic conformal arcs (SIDCA),” *Radiother. Oncol.*, vol. 112, no. 1, pp. 128–132, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.009.
- [120] T. Kamomae *et al.*, “Three-dimensional printer-generated patient-specific phantom for artificial in vivo dosimetry in radiotherapy quality assurance,” *Phys. Medica*, vol. 44, pp. 205–211, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.ejmp.2017.10.005.
- [121] E. D. Ehler, B. M. Barney, P. D. Higgins, and K. E. Dusenbery, “Patient specific 3D printed phantom for IMRT quality assurance,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 19, pp. 5763–5773, Oct. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/19/5763.
- [122] J. Madamesila, P. McGeachy, J. E. Villarreal Barajas, and R. Khan, “Characterizing 3D printing in the fabrication of variable density phantoms for quality assurance of radiotherapy,” *Phys. Medica*, vol. 32, no. 1, pp. 242–247, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.ejmp.2015.09.013.
- [123] H. Liu *et al.*, “Interinstitutional Plan Quality Assessment of 2 Linac-Based, Single-Isocenter, Multiple Metastasis Radiosurgery Techniques,” *Adv. Radiat. Oncol.*, vol. 5, no. 5, pp. 1051–1060, 2020, doi: 10.1016/j.adro.2019.10.007.
- [124] E. Pantelis *et al.*, “On the total system error of a robotic radiosurgery system: Phantom measurements, clinical evaluation and long-term analysis,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 16, p. 165015, Aug. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aad516.
- [125] R. Kikinis and S. Pieper, “3D Slicer as a tool for interactive brain tumor segmentation,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2011, pp. 6982–6984, doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091765.
- [126] A. Fedorov *et al.*, “3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 30, no. 9, pp. 1323–41, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.

- [127] R. Ruggieri *et al.*, “Comparison of Two Mono-Isocenter Techniques with Multiple Non-Coplanar Arcs for Linac Based SRS of Multiple Brain Lesions,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 102, no. 3, pp. e516–e517, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.1458.
- [128] P. Jaccard, “THE DISTRIBUTION OF THE FLORA IN THE ALPINE ZONE.1,” *New Phytol.*, vol. 11, no. 2, pp. 37–50, Feb. 1912, doi: 10.1111/j.1469-8137.1912.tb05611.x.
- [129] S. Aldelaijan *et al.*, “Radiochromic film dosimetry of HDR ¹⁹² Ir source radiation fields,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 11, pp. 6074–6083, Oct. 2011, doi: 10.1118/1.3651482.
- [130] M. J. Butson, T. Cheung, and P. K. N. Yu, “Weak energy dependence of EBT gafchromic film dose response in the 50 kVp-10 MVp X-ray range,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 64, no. 1, pp. 60–62, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.apradiso.2005.07.002.
- [131] E. Pappas *et al.*, “A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, no. 10, pp. 2677–2684, Oct. 1999, doi: 10.1088/0031-9155/44/10/320.
- [132] M. V. Papoutsaki, T. G. Maris, E. Pappas, A. E. Papadakis, and J. Damilakis, “Dosimetric characteristics of a new polymergel and their dependence on post-preparation and post-irradiation time: Effect on X-ray beam profile measurements,” *Phys. Medica*, vol. 29, no. 5, pp. 453–460, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.ejmp.2013.01.003.
- [133] D. L. Saenz, Y. Li, K. Rasmussen, S. Stathakis, E. Pappas, and N. Papanikolaou, “Dosimetric and localization accuracy of Elekta high definition dynamic radiosurgery,” *Phys. Medica*, vol. 54, pp. 146–151, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.ejmp.2018.10.003.
- [134] D. F. Craft and R. M. Howell, “Preparation and fabrication of a full-scale, sagittal-sliced, 3D-printed, patient-specific radiotherapy phantom,” *J. Appl.*

- Clin. Med. Phys.*, vol. 18, no. 5, pp. 285–292, Sep. 2017, doi: 10.1002/acm2.12162.
- [135] E. P. Pappas *et al.*, “On the experimental validation of model-based dose calculation algorithms for ¹⁹²Ir HDR brachytherapy treatment planning,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 10, pp. 4160–4182, Apr. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa6a01.
- [136] D. N. Makris *et al.*, “Characterization of a novel 3D printed patient specific phantom for quality assurance in cranial stereotactic radiosurgery applications,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 10, p. 105009, May 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab1758.
- [137] D. Oh *et al.*, “Development of patient-specific phantoms for verification of stereotactic body radiation therapy planning in patients with metallic screw fixation,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2017, doi: 10.1038/srep40922.
- [138] A. Micke, D. F. Lewis, and X. Yu, “Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, pp. 2523–2534, May 2011, doi: 10.1118/1.3576105.
- [139] M. Hillbrand *et al.*, “Gel dosimetry for three dimensional proton range measurements in anthropomorphic geometries,” *Z. Med. Phys.*, vol. 29, no. 2, pp. 162–172, May 2019, doi: 10.1016/j.zemedi.2018.08.002.
- [140] 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. Med.*, vol. 29, no. 5, pp. 453–60, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.ejmp.2013.01.003.
- [141] S. Mutic and J. F. Dempsey, “The ViewRay System: Magnetic Resonance-Guided and Controlled Radiotherapy,” *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 24, no. 3. W.B. Saunders, pp. 196–199, Jul. 01, 2014, doi: 10.1016/j.semradonc.2014.02.008.

- [142] A. U. Pathmanathan *et al.*, “Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Radiation Therapy: A ‘Game Changer’ for Prostate Treatment?,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 100, no. 2. Elsevier Inc., pp. 361–373, Feb. 01, 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.020.
- [143] D. Winkel *et al.*, “Adaptive radiotherapy: The Elekta Unity MR-linac concept,” *Clin. Transl. Radiat. Oncol.*, vol. 18, pp. 54–59, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ctro.2019.04.001.
- [144] A. J. McPartlin *et al.*, “MRI-guided prostate adaptive radiotherapy – A systematic reviewMRI-linac and prostate motion review,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 119, no. 3. Elsevier Ireland Ltd, pp. 371–380, Jun. 01, 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.014.
- [145] M. J. Menten, M. F. Fast, S. Nill, C. P. Kamerling, F. McDonald, and U. Oelfke, “Lung stereotactic body radiotherapy with an MR-linac – Quantifying the impact of the magnetic field and real-time tumor trackingThe impact of a magnetic field and real-time MLC tumor tracking on lung SBRT,” *Radiother. Oncol.*, vol. 119, no. 3, pp. 461–466, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.019.
- [146] S. J. Woodings *et al.*, “Beam characterisation of the 1.5 T MRI-linac,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 8, p. 085015, Apr. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aab566.
- [147] D. Winkel *et al.*, “Evaluation of plan adaptation strategies for stereotactic radiotherapy of lymph node oligometastases using online magnetic resonance image guidance,” *Phys. Imaging Radiat. Oncol.*, vol. 9, pp. 58–64, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.phro.2019.02.003.
- [148] S. Lim-Reinders, B. M. Keller, S. Al-Ward, A. Sahgal, and A. Kim, “Online Adaptive Radiation Therapy,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 99, no. 4. Elsevier Inc., pp. 994–1003, Nov. 15, 2017, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.023.

- [149] C. L. Tseng *et al.*, “Dosimetric feasibility of the hybrid Magnetic Resonance Imaging (MRI)-linac System (MRL) for brain metastases: The impact of the magnetic field,” *Radiother. Oncol.*, vol. 125, no. 2, pp. 273–279, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.036.
- [150] F. Costa *et al.*, “Investigating the effect of a magnetic field on dose distributions at phantom-air interfaces using PRESAGE® 3D dosimeter and Monte Carlo simulations,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 5, p. 05NT01, Feb. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaaca2.
- [151] S. Pojtinger, O. S. Dohm, R. P. Kapsch, and D. Thorwarth, “Ionization chamber correction factors for MR-linacs,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 11, p. 11NT03, Jun. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aac4f2.
- [152] S. L. Hackett *et al.*, “Consequences of air around an ionization chamber: Are existing solid phantoms suitable for reference dosimetry on an MR-linac?,” *Med. Phys.*, vol. 43, no. 7, pp. 3961–3968, Jun. 2016, doi: 10.1118/1.4952727.
- [153] J. Agnew, F. O’Grady, R. Young, S. Duane, and G. J. Budgell, “Quantification of static magnetic field effects on radiotherapy ionization chambers,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 5, pp. 1731–1743, Feb. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa5876.
- [154] D. J. O’Brien and G. O. Sawakuchi, “Monte Carlo study of the chamber-phantom air gap effect in a magnetic field,” *Med. Phys.*, vol. 44, no. 7, pp. 3830–3838, Jul. 2017, doi: 10.1002/mp.12290.
- [155] S. J. Woodings *et al.*, “Performance of a PTW 60019 microDiamond detector in a 1.5 T MRI-linac,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 5, p. 05NT04, Mar. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaa1c6.
- [156] B. Delfs *et al.*, “Magnetic fields are causing small, but significant changes of the radiochromic EBT3 film response to 6 MV photons,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 3, p. 035028, Feb. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aa9bd5.
- [157] I. Billas, H. Bouchard, U. Oelfke, and S. Duane, “The effect of magnetic field

- strength on the response of Gafchromic EBT-3 film,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 6, p. 06NT03, Mar. 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab0503.
- [158] Y. Roed, Y. Ding, Z. Wen, J. Wang, L. Pinsky, and G. Ibbott, “The potential of polymer gel dosimeters for 3D MR-IGRT quality assurance,” in *Journal of Physics: Conference Series*, Jun. 2017, vol. 847, no. 1, p. 12059, doi: 10.1088/1742-6596/847/1/012059.
- [159] H. J. Lee, M. Kadbi, G. Bosco, and G. S. Ibbott, “Real-time volumetric relative dosimetry for magnetic resonance - Image-guided radiation therapy (MR-IGRT),” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 4, p. 045021, Feb. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaac22.
- [160] D. N. Makris *et al.*, “Characterization of a novel 3D printed patient specific phantom for quality assurance in cranial stereotactic radiosurgery applications,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 10, 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab1758.
- [161] E. P. Pappas, I. Seimenis, D. Dellios, G. Kollias, K. I. Lampropoulos, and P. Karaiskos, “Assessment of sequence dependent geometric distortion in contrast-enhanced MR images employed in stereotactic radiosurgery treatment planning,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 13, p. 135006, Jun. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aac7bf.
- [162] B. W. Raaymakers *et al.*, “First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: Clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 23, pp. L41–L50, Nov. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa9517.
- [163] H. Liu *et al.*, “Dosimetric validation for an automatic brain metastases planning software using single-isocenter dynamic conformal arcs,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 17, no. 5, pp. 142–156, Sep. 2016, doi: 10.1120/jacmp.v17i5.6320.
- [164] E. P. Pappas *et al.*, “On the development of a comprehensive MC simulation model for the Gamma Knife Perfexion radiosurgery unit,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 3, pp. 1182–1203, Jan. 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/3/1182.

- [165] S. Devic *et al.*, “Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner,” *Med. Phys.*, vol. 32, no. 7Part1, pp. 2245–2253, Jun. 2005, doi: 10.1118/1.1929253.
- [166] D. A. Low and J. F. Dempsey, “Evaluation of the gamma dose distribution comparison method,” *Med. Phys.*, vol. 30, no. 9, pp. 2455–2464, Aug. 2003, doi: 10.1118/1.1598711.
- [167] K. Smit, J. Sjöholm, J. G. M. Kok, J. J. W. Legendijk, and B. W. Raaymakers, “Relative dosimetry in a 1.5 T magnetic field: An MR-linac compatible prototype scanning water phantom,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 15, pp. 4099–4109, Aug. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/15/4099.
- [168] A. C. Houweling *et al.*, “Performance of a cylindrical diode array for use in a 1.5 T MR-linac,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 3, pp. N80–N89, Jan. 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/3/N80.
- [169] J. H. W. De Vries *et al.*, “Characterization of a prototype MR-compatible Delta4 QA system in a 1.5 tesla MR-linac,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 2, p. 02NT02, Jan. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aa9d26.
- [170] K. Ulin, M. M. Urie, and J. M. Cherlow, “Results of a multi-institutional benchmark test for cranial CT/MR image registration,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no. 5, pp. 1584–1589, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.017.
- [171] L. De Prez *et al.*, “Commissioning of a water calorimeter as a primary standard for absorbed dose to water in magnetic fields,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 3, p. 035013, Jan. 2019, doi: 10.1088/1361-6560/aaf975.