



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής  
Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής

Διευθυντής: Καθηγητής Παντελής Καραϊσκος

**Μελέτη της επίδρασης του ρυθμού χορήγησης της θεραπευτικής δόσης στον  
θεραπευτικό λόγο σύγχρονων κλινικών εφαρμογών ακτινοθεραπείας**

**Παναγιώτης Κουρής**  
Φυσικός Ιατρικής - Ακτινοφυσικός

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2022

Στους γονείς μου

**Ημερομηνία αιτήσεως εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 21/09/2018**

**Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 07/11/2018**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Ευάγγελος Παντελής, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή (Επιβλέπων)

Παντελής Καραϊσκος, Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή

Παναγιώτης Παπαγιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρικής Σχολή

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23/01/2019**

**Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 30/9/2022**

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Γεράσιμος Σιάσος, Καθηγητής**

**Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Ευάγγελος Παντελής, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή
2. Βασίλειος Κουλουλίας, Καθηγητής, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Ιατρική Σχολή
3. Παντελής Καραϊσκος, Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή
4. Σεϊμένης Ιωάννης, Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή
5. Παναγιώτης Παπαγιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή
6. Κωνσταντίνος Λουκάς, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή
7. Γεωργία Λυμπεροπούλου, Λέκτορας, Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Π.Ν. «Αρεταίειο», Ιατρική Σχολή

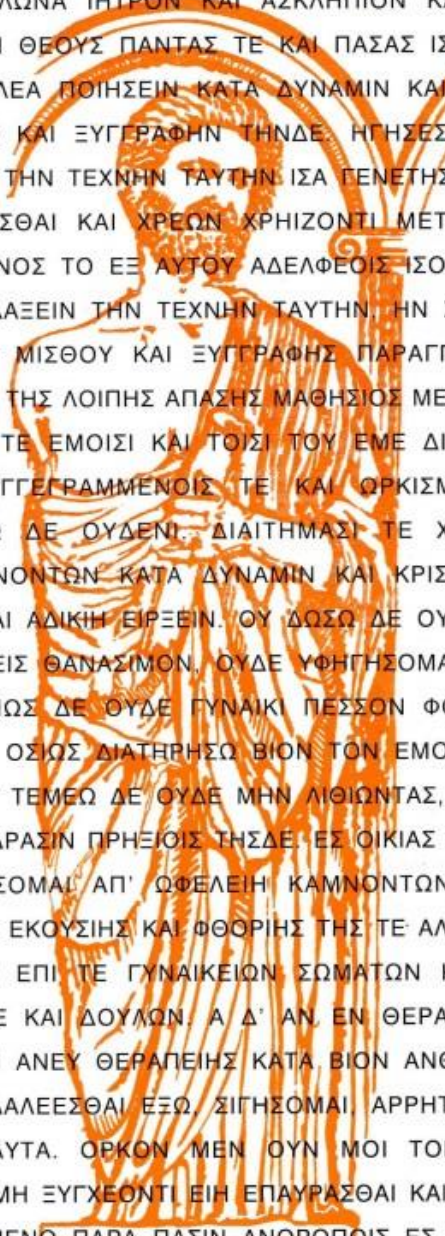
**Βαθμός διδακτορικής διατριβής: Άριστα**

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΩΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΊΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ. Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 2022 - ... : Ακτινοφυσικός, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών.
- 2022: Ακτινοφυσικός, Μονάδα παραγωγής ραδιοφαρμάκων, Pharmazac SA.
- 2020 - 2021 : Ερευνητής στο χρηματοδοτούμενο μέσω ΕΣΠΑ ερευνητικό έργο με τίτλο: «Αξιολόγηση και καθορισμός των χωρικών αβεβαιοτήτων που εισάγει η χρήση της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στον καθορισμό των όγκων-στόχων και της επίδρασης τους στο σχεδιασμό στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής - ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις», Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
- 2018 - 2019: Ειδικευόμενος Ακτινοφυσικός στη φυσική της ακτινοθεραπείας, της πυρηνικής ιατρικής και της ακτινοδιάγνωσης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ» και Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ».
- 2014: Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΜΕΤΑΞΑ» (Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και Τμήμα Ακτινοθεραπείας) Πρακτική άσκηση στα πλαίσια του προπτυχιακού κύκλου σπουδών.

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- 2018 - 2022: Διδακτορικό δίπλωμα στην Ιατρική Φυσική - Ακτινοφυσική, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
- 2020: Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Φυσικού Νοσοκομείου - Ακτινοφυσικού στην περιοχή των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών.
- 2017: Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Φυσικού Νοσοκομείου - Ακτινοφυσικού στην περιοχή των μη Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών.
- 2015 - 2017: Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην Ιατρική Φυσική - Ακτινοφυσική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
- 2008 - 2015: Πτυχίο Φυσικής, Τμήμα Φυσικής, Σχολή Θετικών Επιστημών, ΕΚΠΑ.

### **ΔΙΑΤΡΙΒΕΣ**

- «Μελέτη της επίδρασης του ρυθμού χορήγησης της θεραπευτικής δόσης στον θεραπευτικό λόγο σύγχρονων κλινικών εφαρμογών ακτινοθεραπείας», Διδακτορική διατριβή, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018 - 2022.
- «Μελέτη της σχετικής δοσιμετρικής συνεισφοράς κάθε ενέργειας φωτονίου του φάσματος σημειακής ραδιενεργής πηγής Ιριδίου-192, Ιωδίου-125, Υπερβίου-169 και πραγματικής πηγής Ιριδίου-192», Διπλωματική εργασία, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2017.
- «Πειραματική επιβεβαίωση δοσιμετρικού σχεδιασμού βραχυθεραπείας <sup>192</sup>Ir υψηλού ρυθμού δόσης με χρήση δοσιμέτρων θερμοφωταύγειας», Πτυχιακή εργασία, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2015.

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Αγγλικά - Άριστη γνώση (C2): Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, 2014.

### **ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ Η/Υ & ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**

- Λειτουργικά συστήματα: Άριστη γνώση Windows, Linux.
- Εφαρμογές γραφείου: Άριστη γνώση Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint).
- Υπολογιστικά λογισμικά: Πολύ καλή γνώση Matlab.
- Πειραματική δοσιμετρία με χρήση δοσιμέτρων θερμοφωταύγειας (TLD).
- Βασική εμπειρία στην υπολογιστική δοσιμετρία με τεχνικές προσομοίωσης Monte Carlo με χρήση του κώδικα MCNP.
- Ψηφιακή επεξεργασία ιατρικής εικόνας (DICOM).

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ**

- A. Moutsatsos, **P. Kouris**, M. Zoros, O. Athanasiou, C. Koutsarnakis, P. Pantelakos, E. Pantelis, "On the effect of dose delivery temporal domain on the biological effectiveness of central nervous system CyberKnife radiosurgery applications: Theoretical assessment using the concept of Biologically Effective Dose", *Phys. Med. Biol.*, 67, 135004, Jun 2022, doi:10.1088/1361-6560/ac783b.
- S. Theocharis, E. P. Pappas, I. Seimenis, **P. Kouris**, D. Dellios, G. Kollias, P. Karaikos, "Geometric distortion assessment in 3T MR images used for treatment planning in cranial Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy", *Plos One*, 17(5), e0268925, May 2022, doi:10.1371/journal.pone.0268925.
- E. P. Pappas, I. Seimenis, **P. Kouris**, S. Theocharis, K. I. Lampropoulos, G. Kollias, P. Karaikos, "Target localization accuracy in frame-based stereotactic radiosurgery: Comparison between MR-only and MR/CT co-registration approaches", *J. Appl. Clin. Med. Phys*, e13580, Mar 2022, doi:10.1002/acm2.13580.
- **P. Kouris**, A. Moutsatsos, E. Pappas, I. Beli, P. Pantelakos, P. Karaikos, E. Pantelis, "Assessing the dose rate delivery of helical TomoTherapy prostate and head & neck treatments", *Biomed. Phys. Eng. Express*, 8 (1), Nov 2021, doi:10.1088/2057-1976/ac37cb.

### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ**

- A. Moutsatsos, **P. Kouris**, C. Koutsarnakis, O. Athanasiou, P. Pantelakos, E. Pantelis, "A practical guide towards optimizing the biological effectiveness of central nervous system CyberKnife radiosurgery applications", 15<sup>th</sup> International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, 19-23 June, Milan, Italy.
- E. P. Pappas, I. Seimenis, **P. Kouris**, D. Dellios, S. Theocharis, P. Karaikos, "Target localization uncertainty in Gamma Knife SRS: Comparison of three frame-based workflows", *ESTRO 2021*, 27-29 August, 2021, Madrid, Spain, doi:10.1016/S0167-8140(21)08145-7.
- E. P. Pappas, I. Seimenis, **P. Kouris**, K. I. Lampropoulos, P. Karaikos, "Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: Does MR/CT co-registration improve target localization accuracy compared to the MR-only approach?", 3<sup>rd</sup> European Congress of Medical Physics, 16-19 June, 2021, Torino, Italy, doi:10.1016/S1120-1797(22)00374-X.
- **P. Kouris**, A. Moutsatsos, E. Pappas, P. Karaikos, P. Papagiannis, I. Beli, P. Pantelakos, E. Pantelis, "Dose rate mapping and radiobiological assessment of Helical TomoTherapy prostate and head and neck treatments", 3<sup>rd</sup> European Congress of Medical Physics, 16-19 June, 2021, Torino, Italy, doi:10.1016/S1120-1797(22)00360-X.

### **ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΕΙΣ**

- Best Practices for Biomedical Research Data Management, Harvard Medical School, 2020.



- Introduction to programming with Matlab, Vanderbilt University, 2020.
- Εκπαίδευση Εκπαιδευτών Ενηλίκων: Πρόγραμμα Ολοκληρωμένης Εκπαίδευσης και Άσκησης με Μικροδιδασκαλίες, Κέντρο Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2020.

### **ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ**

- Υποτροφία στα πλαίσια της δράσης «Υποστήριξη ερευνητών με έμφαση στους νέους ερευνητές-κύκλος Β'» του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση, 2014-2020».

## Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ολοκληρώνοντας αυτή τη μεγάλη πορεία οφείλω να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που αποτέλεσαν μέρος της και την στήριξαν ουσιαστικά.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ευάγγελο Παντελή, Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής, για τη συνεργασία και τη βοήθεια που μου πρόσφερε από τη πρώτη στιγμή καθώς και για τη καθοδήγηση, κατανόηση και ενθάρρυνση του καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Παντελή Καραΐσκο, Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής και Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση και τη σημαντική βοήθεια του στην εξεύρεση οικονομικής στήριξης και εξοπλισμού.

Ευχαριστίες οφείλω στον κ. Παναγιώτη Παπαγιάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής, για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση και την ασμένως αποδοχή συμμετοχής του στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Δρ. Αργύρη Μουτσάτσο για τη συνεργασία μας, την πάντα καλή διάθεση του και την καθοριστική συμβολή του στο ειδικό μέρος της διατριβής.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Δρ. Ελευθέριο Παππά για τις γνώσεις που μου προσέφερε και την πραγματικά άψογη συνεργασία μας.

Ιδιαίτερη μνεία και ένα θερμό ευχαριστώ αξίζει στους συνεργάτες υποψήφιους διδάκτορες και συνοδοιπόρους όλα αυτά τα χρόνια κ. Ανδρέα Λογοθέτη και κ. Αριστέα Λεκάτου για την πολύτιμη βοήθειά τους και τις εποικοδομητικές συζητήσεις μας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια και τους φίλους μου για τη συνεχή παρουσία τους δίπλα μου και τις στιγμές ξεγνοιασιάς που πέρασα μαζί τους όλον αυτόν τον καιρό, οι οποίες μου έδωσαν τη κατάλληλη ώθηση να συνεχίσω.

## Περίληψη

Στο πρώτο μέρος της διδακτορικής διατριβής χαρτογραφήθηκαν οι κατανομές ρυθμού δόσης συνολικά 55 ασθενών με καρκίνο του προστάτη αδένου και κεφαλής - τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με το σύστημα helical TomoTherapy. Μελετήθηκε η επίδραση του πάχους τομής του πεδίου και του pitch στον ρυθμό δόσης, καθώς και η πιθανή απώλεια στη βιολογική αποτελεσματικότητα λόγω των μηχανισμών επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών. Η τελευταία εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την έννοια της βιολογικά δραστικής δόσης (Biological Effective Dose - BED) θεωρώντας δύο ισόποσα συνεισφέροντες μηχανισμούς με χρόνο ημίσειας επιδιόρθωσης 0,19 h και 2,16 h, αντίστοιχα. Τα ιστογράμματα ρυθμού δόσης - όγκου έδειξαν πως, για τις περιπτώσεις ακτινοθεραπείας στον προστάτη αδένου, κατά μέσο όρο, το 25% του όγκου του προστάτη ακτινοβολείται με ρυθμό δόσης ίσο ή μεγαλύτερο του 1 Gy/min. Ομοίως, στις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου, κατά μέσο όρο, το 12% του όγκου του στόχου υψηλού κινδύνου ακτινοβολείται με ρυθμό ίσο ή μεγαλύτερο από 1 Gy/min. Οι τιμές των QDR επιβεβαίωσαν ότι στο helical TomoTherapy το μεγαλύτερο μέρος της δόσης σε κάθε ογκοστοιχείο του όγκου-στόχου χορηγείται όταν το ογκοστοιχείο βρίσκεται εντός της δέσμης ακτινοβολίας ενώ μόνο ένα μικρό μέρος χορηγείται όταν βρίσκεται εκτός αυτής. Γενικά, υπολογίστηκαν μικρότερες τιμές QDR για τις περιπτώσεις προστάτη σε σχέση με τις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στο μεγαλύτερο βάθος του όγκου-στόχου στις πρώτες. Επίσης, οι χορηγούμενοι ρυθμοί δόσης βρέθηκε πως αυξάνονται με το πάχος τομής και το pitch οδηγώντας σε μείωση του χρόνου θεραπείας. Για τους τυπικούς χρόνους διάρκειας μίας συνεδρίας στο helical TomoTherapy (4,4 min και 6,3 min για τις περιπτώσεις προστάτη και κεφαλής - τραχήλου, αντίστοιχα) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές BED. Επομένως, σε ακτινοθεραπεία IMRT φαίνεται πως δεν υπάρχει επίδραση του χρόνου θεραπείας και κατ'επέκταση του ρυθμού δόσης στην βιολογική αποτελεσματικότητα όταν ο χρόνος θεραπείας είναι ίδιας τάξης μεγέθους ή μικρότερος από τους χρόνους ημίσειας επιδιόρθωσης. Όμως, αναμένεται επίδραση σε τεχνικές ακτινοθεραπείες με αρκετά μεγάλους χρόνους χορήγησης της δόσης όπως είναι οι στερεοτακτικές ακτινοχειρουργικές.

Η διαφοροποίηση στις τεχνικές προδιαγραφές των κλινικά διαθέσιμων συστημάτων ακτινοχειρουργικής έχει ως αποτέλεσμα αντίστοιχες διαφορές στο χρόνο εναπόθεσης της δόσης και επομένως, στον απαιτούμενο συνολικό χρόνο θεραπείας και τη βιολογική της απόκριση. Στο δεύτερο μέρος της διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση 30 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ακουστικού νευρινώματος με το σύστημα CyberKnife VSI και τους συνταγογραφήθηκε δόση 13 Gy στο GTV σε μία μόνο συνεδρία. Δεδομένου ότι οι πρακτικές ακτινοχειρουργικές με το CyberKnife συνήθως διαρκούν περισσότερο από 10 min οι χωροχρονικές μεταβολές στη χορήγηση της δόσης επηρεάζουν τη ραδιοβιολογική αποτελεσματικότητα μίας θεραπείας λόγω αντίστοιχων μεταβολών στην επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών. Επομένως, η χορήγηση της δόσης αποκλίνει σε μεγάλο βαθμό από την έννοια της στιγμιαίας έκθεσης, καθιστώντας την έννοια της στιγμιαίας βιολογικά δραστικής δόσης ( $BED_{inst}$ ) ακατάλληλη. Τα αποτελέσματα BED υποδεικνύουν τη χρήση του ογκοστοιχείου που λαμβάνει τη διάμεση τιμή  $BED_{slr}$  ανά ισοδοσιακή καμπύλη ως αντιπροσωπευτική τιμή διότι, για τις στρατηγικές σχεδιασμού θεραπείας που εφαρμόστηκαν στις μελετημένες περιπτώσεις ασθενών, αποδείχθηκε ότι η σχετική κατανομή συχνότητας του  $BED_{slr}$  ανά ισοδοσιακή προσομοιάζει αρκετά εκείνη της κανονικής κατανομής. Οπότε, η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής, η οποία υπολογίστηκε σχεδόν 2% (1σ), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του εύρους τιμών BED. Τέλος,

παρατηρήθηκε μείωση του  $BED_{slr}$  με την αύξηση του χρόνου ενώ συγκριτικά με την προσέγγιση της ακαριαίας χορήγησης διαπιστώθηκε «απώλεια» BED 21%.

## Abstract

In the first part of the doctoral dissertation the dose rate distributions delivered to 55 prostate and head & neck (H&N) cancer patients treated with a helical TomoTherapy (HT) system were resolved and assessed with regard to pitch and field width defined during treatment planning. Potential loss in the bio-effectiveness of HT treatments due to sublethal repair mechanisms triggered during dose delivery was estimated using the concept of biologically effective dose (BED) and acknowledging two independent, equally contributing repairing mechanisms with repair half-time of 0.19 h and 2.16 h. Statistical analysis of the studied cases showed that the median treatment delivery time was 4.4 min and 6.3 min for the prostate and H&N cases, respectively. Dose rate volume histogram data for the studied cases showed that the 25% and 12% of the volume of the planning target volumes of the prostate and H&N cases are irradiated with a dose rate of greater or equal to 1 Gy/min. Quartile dose rate (QDR) data confirmed that in HT, where the target is irradiated in slices, most of the dose is delivered to each voxel of the target when it travels within the beam. Analysis of the planning data from all cases showed that this lasts for 68 s (median value). QDRs showed that using the 2.5 cm field width, 75% of the prescribed dose is delivered to target voxels with a mean dose rate of at least 3.2 Gy/min and 4.5 Gy/min, for the prostate and H&N cases, respectively. Systematically higher dose rates were observed for the H&N cases due to the shallower depths of the lesions in this anatomical site. Delivered dose rates were also found to increase with field width and pitch setting, due to the higher output of the system which, in general, results in accordingly decreased total treatment time. BED results for finite (clinical) dose rate delivery accounting for sublethal repair were found in agreement with corresponding calculations for instantaneous treatment delivery, suggesting negligible loss in treatment bio-effectiveness both for the prostate and H&N cases. In IMRT appears to be no effect of treatment time and consequently dose rate on bio-effectiveness when the treatment time is of the same order of magnitude or less than the repair half-time. However, an effect is expected on radiotherapy techniques with fairly longer treatment time such as stereotactic radiosurgery.

The diversity in technical configuration among the clinically available radiosurgery systems, results in accordingly diverse treatment times for the same physical dose prescription, spanning from several min to more than 1h. This, combined with evidence supporting the impact of dose delivery temporal pattern on the bio-effectiveness of low-LET radiation treatments, challenges the assumption of acute dose delivery commonly employed to estimate the clinical outcome using the concept of Biologically Effective Dose (BED). In the second part of the doctoral dissertation, the treatment plans of 30 patients underwent CyberKnife radiosurgery for Vestibular Schwannomas (VS), prescribing a marginal dose of 13 Gy to the tumor in a single fraction, were retrospectively reviewed and the derived dose distributions were resolved in the temporal domain. It was demonstrated that CyberKnife radiosurgery greatly departs from the assumption of acute exposure, delivering highly inhomogeneous dose rate distributions in the temporo-spatial domain, even for single fraction treatments. This influences the delivered BED due to alterations in the sublethal

damage repair (SLR) occurring within the treatment session. The net effect on BED of SLR alterations becomes considerable for treatments lasting longer than the faster repair component half time. Using a BED model involving SLR effects, it was shown that each physical dose iso-surface is associated with a  $BED_{slr}$  range which can be represented by the corresponding mean value and standard deviation ( $1\sigma$ ). The range of  $BED_{slr}$  values per iso-surface depends on the plan optimization steps. For the studied VS cases cohort, a typical range of 2%, with respect to the mean  $BED_{slr}$  value was found at  $1\sigma$ . The marginal  $BED_{slr}$  delivered to the VS tumors through the prescription dose iso-surface was found to deteriorate with treatment time, involving both beam-on time and beam-off gaps. Using linear regression fitting models, the marginal  $BED_{slr}$  for 13 Gy prescription can be estimated with reasonable uncertainty. Compared to the acute exposure approach, a BED “loss” of 21% is associated with the delivery of 13 Gy to the VS tumor in 35 min.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	9
Περίληψη .....	10
Abstract .....	11
Περιεχόμενα .....	13
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	15
<b>1. Βασικά μεγέθη</b> .....	16
<b>2. Ακτινοθεραπεία</b> .....	19
2.1. Εισαγωγή .....	19
2.2. Στόχος της ακτινοθεραπείας .....	20
2.3. Στάδια ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας .....	20
2.3.1. Σταδιοποίηση της νόσου .....	21
2.3.2. Απεικόνιση - Ακίνητοποίηση .....	25
2.3.3. Περιοχές ενδιαφέροντος στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας .....	27
2.3.4. Εξομοίωση .....	29
2.3.5. Εκτέλεση θεραπείας και παρακολούθηση του ασθενή .....	30
2.4. Γραμμικός επιταχυντής .....	30
2.5. Δέσμες ακτινοβολίας χωρίς φίλτρο επιπέδωσης (FFF) .....	34
2.6. Τεχνικές ποιοτικής και ποσοτικής σύγκρισης κατανομών δόσης .....	38
<b>3. Τεχνικές εξωτερικής ακτινοθεραπείας</b> .....	40
3.1. Εισαγωγή .....	40
3.2. Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D - CRT) .....	41
3.3. Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) .....	42
3.3.1. Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT) .....	45
3.3.2. TomoTherapy .....	46
3.3.2.1. Παράδειγμα αναλυτικής μεθόδου υπολογισμού δόσης σε σημείο στο TomoTherapy .....	49
3.3.3. Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT) .....	50
3.4. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία .....	51
3.4.1. CyberKnife .....	54
<b>4. Ραδιοβιολογία</b> .....	58
4.1. Εισαγωγή .....	58
4.2. Φάσεις αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας - βιολογικής ύλης .....	59
4.3. Δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο DNA .....	61
4.3.1. Άμεση και έμμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας .....	63
4.4. Βιολογικές επιδράσεις σε κυτταρικό επίπεδο .....	64
4.5. Βιολογικές επιδράσεις στους ιστούς .....	69
4.5.1. Διαχωρισμός των φυσιολογικών ιστών .....	69
4.5.2. Απόκριση των φυσιολογικών ιστών στην ιοντίζουσα ακτινοβολία .....	70
4.6. Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης και μαθηματική μοντελοποίηση .....	72
4.6.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση .....	72
4.6.2. Γραμμικό - τετραγωνικό πρότυπο (Linear Quadratic model) .....	73
4.6.3. Φαινόμενο ρυθμού δόσης .....	75

4.6.4. Βιολογικά δραστική δόση - Biologically Effective Dose (BED) .....	76
4.6.5. Βιολογικά δραστική δόση λαμβάνοντας υπόψιν την επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών .....	78
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>80</b>
<b>5. Χαρτογράφηση του ρυθμού δόσης και ραδιοβιολογική αξιολόγηση ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο προστάτη και κεφαλής - τραχήλου</b> .....	<b>81</b>
5.1. Εισαγωγή .....	81
5.2. Σκοπός .....	81
5.3. Υλικά και μέθοδοι .....	82
5.3.1. Εξοπλισμός .....	82
5.3.2. Σχεδιασμός θεραπείας .....	82
5.3.3. Κλινικές περιπτώσεις .....	83
5.3.4. Υπολογισμοί ρυθμού δόσης .....	84
5.3.5. Υπολογισμοί BED .....	85
5.4. Αποτελέσματα .....	86
5.4.1. Χάρτες ρυθμού δόσης .....	86
5.4.2. Χαρτογράφηση ρυθμού δόσης κλινικής σημασίας .....	87
5.4.2.1. Περιπτώσεις προστάτη .....	87
5.4.2.2. Περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου .....	88
5.4.3. Επίδραση των παραμέτρων του πλάνου θεραπείας στον ρυθμό δόσης .....	89
5.4.3.1. Επίδραση του pitch .....	89
5.4.3.2. Επίδραση του πάχους τομής .....	89
5.4.4. BED .....	90
5.5. Συζήτηση .....	91
<b>6. Επίδραση της επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών στην βιολογική αποτελεσματικότητα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής στο κεντρικό νευρικό σύστημα</b> ....	<b>94</b>
6.1. Εισαγωγή .....	94
6.2. Σκοπός .....	95
6.3. Μεθοδολογία .....	96
6.3.1. Ασθενείς και δεδομένα σχεδιασμού θεραπείας .....	96
6.3.2. Υπολογισμοί δόσης και ρυθμού δόσης .....	97
6.3.3. Υπολογισμοί BED .....	98
6.4. Αποτελέσματα .....	99
6.4.1. Κατανομές δόσης, ρυθμού δόσης και BED .....	99
6.4.2. BED σε σχέση με τον χρόνο θεραπείας .....	104
6.5. Συζήτηση .....	105
<b>Συμπεράσματα και προοπτικές για το μέλλον</b> .....	<b>110</b>
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	<b>111</b>

---

---

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

---



## Κεφάλαιο 1

### Βασικά μεγέθη

Ακολουθούν οι ορισμοί βασικών μεγεθών και οι μονάδες μέτρησης τους, όπως περιγράφονται στο ICRU Report No.85 [1] και αλλού [22].

#### **Απορροφούμενη δόση**

Απορροφούμενη δόση ή απλά δόση  $D$  είναι το δοσιμετρικό μέγεθος που εκφράζει τη μέση ενέργεια  $dE$  που εναποτίθεται από την προσπίπτουσα ακτινοβολία, ανά μονάδα μάζας της προσβαλλόμενης ύλης  $dm$ .

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm}$$

Μονάδα απορροφούμενης δόσης, στο σύστημα SI, είναι το Gray (Gy), που αντιστοιχεί σε απορροφούμενη μέση ενέργεια 1 Joule ανά Kg προσβαλλόμενης ύλης.

#### **Ροή σωματιδίων και ρυθμός ροής**

Η ροή σωματιδίων  $\Phi$  ορίζεται ως ο αριθμός των σωματιδίων  $dN$  που διέρχονται σε δεδομένο χρονικό διάστημα από σφαίρα με διατομή επιφάνειας  $dA$ .

$$\Phi = \frac{dN}{dA}$$

Ο ρυθμός ροής σωματιδίων  $\phi$  ορίζεται ως η ροή  $\Phi$  ανά μονάδα χρόνου.

$$\phi = \frac{d\Phi}{dt} \quad \text{ή} \quad \phi = \frac{d}{dt} \left( \frac{dN}{dA} \right) = \frac{d^2N}{dt dA}$$

Η επιλογή στοιχειώδους σφαίρας δικαιολογείται λόγω προβολής της ίδιας στοιχειώδους επιφάνειας στην ακτινοβολία ανεξαρτήτως της διεύθυνσης της. Μονάδα μέτρησης της ροής σωματιδίων, στο σύστημα SI, είναι το  $m^{-2}$  και του ρυθμού ροής σωματιδίων το  $m^{-2}s^{-1}$ .

#### **Ενεργειακή ροή και ρυθμός ενεργειακής ροής**

Η ενεργειακή ροή  $\Psi$  ορίζεται ως η ενέργεια  $R$  ακτινοβολίας που διέρχεται από σφαίρα με διατομή επιφάνειας  $dA$ .

$$\Psi = \frac{dR}{dA}$$

Ο ρυθμός ενεργειακής ροής  $\psi$  ορίζεται ως η ενεργειακή ροή  $\Psi$  ανά μονάδα χρόνου.

$$\psi = \frac{d\Psi}{dt} \quad \text{ή} \quad \psi = \frac{d}{dt} \left( \frac{dR}{dA} \right) = \frac{d^2R}{dt dA}$$

Μονάδα μέτρησης της ενεργειακής ροής, στο σύστημα SI, είναι το  $Jm^{-2}$  και του ρυθμού ενεργειακής ροής το  $Jm^{-2}s^{-1}$ .

Προφανώς, για μονοενεργειακή ακτινοβολία ισχύει:

$$R = EN, \quad \Psi = EN, \quad \psi = E\phi$$

Η σωματιδιακή/ενεργειακή ροή καθώς και ο ρυθμός σωματιδιακής/ενεργειακής ροής είναι μεγέθη που χρησιμοποιούνται για τον χαρακτηρισμό ενός πεδίου ακτινοβολίας για όλα τα είδη ακτινοβολίας (φωτόνια, νετρόνια, ηλεκτρόνια και άλλα φορτισμένα σωματίδια). Σε μικτά πεδία ακτινοβολίας τα μεγέθη αυτά είθισται να υπολογίζονται ξεχωριστά για κάθε είδος ακτινοβολίας λόγω της διαφοράς των μηχανισμών αλληλεπίδρασης.

### **KERMA**

Το μέγεθος kerma (kinetic energy released per unit mass) χρησιμοποιείται για όλες τις έμμεσα ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Ορίζεται ως το άθροισμα των αρχικών κινητικών ενεργειών,  $dE_{tr}$  όλων των φορτισμένων σωματιδίων που απελευθερώνονται κατά την αλληλεπίδραση μη φορτισμένων σωματιδίων ιοντίζουσας ακτινοβολίας με υλικό μάζας  $dm$ .

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

Το kerma μπορεί να αναφέρεται σε οποιοδήποτε υλικό και ένα αποτέλεσμα μέτρησης θα πρέπει να συνοδεύεται πάντα από τη δήλωση του υλικού. Το kerma έχει τις ίδιες μονάδες με τη δόση. Για τις ενέργειες που συναντώνται στις ακτινολογικές πρακτικές το kerma ισούται με την απορροφούμενη δόση καθώς ισχύουν συνθήκες ηλεκτρονικής ισορροπίας (CPE-Charged Particle Equilibrium).

### **Γραμμικός συντελεστής εξασθένησης**

Ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης  $\mu$  ενός υλικού, για ακτινοβολία συγκεκριμένου είδους και ενέργειας, ισούται με το ποσοστό των σωματιδίων που αλληλεπιδρούν ανά μονάδα διαδρομής στο υλικό, για μικρό πάχος υλικού.

$$\mu = \frac{1}{dx} \frac{dN}{N}$$

Με άλλα λόγια, ο  $\mu$  αποτελεί μέτρο της πιθανότητας να αλληλεπιδράσει ένα φωτόνιο δεδομένης ενέργειας με ένα συγκεκριμένο υλικό ανά μονάδα διαδρομής του σε αυτό. Μονάδα μέτρησης του στο σύστημα SI είναι το  $m^{-1}$ , συνήθως όμως χρησιμοποιείται το  $cm^{-1}$ .

### **LET**

Το μέγεθος της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (Linear Energy Transfer ή LET) σ' ένα υλικό, για φορτισμένα σωματίδια συγκεκριμένου είδους και ενέργειας, ορίζεται ως η απώλεια ενέργειας ανά μονάδα διαδρομής ενός φορτισμένου σωματιδίου αφαιρώντας την κινητική ενέργεια των ακτίνων δ:

$$L = \frac{dE}{dx}$$

Το LET δεδομένης ακτινοβολίας είναι ενδεικτικό της απορρόφησης ενέργειας ή ισοδύναμα της πυκνότητας ιονισμών κατά μήκος της τροχιάς των σωματιδίων της ακτινοβολίας σε ένα υλικό. Μονάδα μέτρησης του LET είναι το  $Jm^{-1}$ , στο σύστημα SI.

### **PDD**

Η επί της εκατό (%) δόση βάθους (Percentage Depth Dose ή PDD) ορίζεται ως το πηλίκο της απορροφούμενης δόσης σε βάθος Z προς τη μέγιστη απορροφούμενη δόση σε βάθος  $Z_{max}$  κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης.

$$PDD = 100 \frac{D_Z}{D_{Z_{max}}}$$

Για πρωτογενή ακτινοβολία ισχύει:

$$PDD = 100 \frac{D_Z}{D_{Z_{max}}} = 100 \left( \frac{f + Z_{max}}{f + Z} \right)^2 e^{-\mu_{eff}(Z - Z_{max})}$$

όπου f η απόσταση πηγής - επιφάνειας και  $\mu_{eff}$  ο ενεργός γραμμικός συντελεστής εξασθένισης.

### **TPR**

Το TPR (Tissue Phantom Ratio) ορίζεται ως το πηλίκο της απορροφούμενης δόσης, εντός ομοιώματος, σε σημείο Q προς την απορροφούμενη δόση σε σημείο αναφοράς  $Q_{ref}$  κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης.

$$TPR = \frac{D_Q}{D_{Q_{ref}}}$$

### **OAR**

Το OAR (Off Axis Ratio) ορίζεται ως το πηλίκο της απορροφούμενης δόσης σε σημείο εκτός του κεντρικού άξονα της δέσμης προς την απορροφούμενη δόση σε σημείο πάνω στον κεντρικό άξονα της δέσμης, στο ίδιο βάθος.

$$OAR = \frac{D_{off\ axis}}{D_{on\ axis}}$$

## Κεφάλαιο 2

### Ακτινοθεραπεία

#### 2.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως· είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία μετά τη στεφανιαία νόσο [2]. Σύμφωνα με την Διεθνή Επιτροπή Έρευνας Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer) το 2008 προκλήθηκαν παγκοσμίως 7,6 εκατομμύρια θάνατοι από τις 12,7 εκατομμύρια διαγνώσεις νέων περιπτώσεων καρκίνου [3]. Ο όρος «καρκίνος» αναφέρεται σε περισσότερους από 100 τύπους καρκινικών όγκων, καθένας από τους οποίους παρουσιάζει ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά [4]. Ο καρκίνος είναι μία γονιδιακή και κυτταρική διαταραχή, που μπορεί να προέλθει από κάθε είδος κυττάρων και εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες. Η διαταραχή αυτή όταν εξελιχθεί σε ασθένεια, χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Στις μέρες μας, εκτιμάται ότι ο καρκίνος μπορεί να οφείλεται σε εξωτερικούς παράγοντες (κάπνισμα, μολυσματικούς οργανισμούς, χημικά, ακτινοβολία) ή σε εσωτερικούς (κληρονομικές μεταλλάξεις, ορμόνες, άνοσες συνθήκες, μεταλλάξεις προερχόμενες από τον μεταβολισμό). Αυτοί οι παράγοντες είναι δυνατό να δράσουν είτε συνδυαστικά είτε διαδοχικά για την έναρξη ή την εξάπλωση της καρκινογένεσης ενώ είναι δυνατό να περάσουν δέκα ή παραπάνω χρόνια από την έκθεση σε εξωτερικούς παράγοντες μέχρι την ανίχνευση της νόσου [5].

Οι κλασικές μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία (τηλεθεραπεία ή βραχυθεραπεία) και οι συνδυασμοί τους.

Η χειρουργική αντιμετώπιση συνίσταται στην ολική ή μερική αφαίρεση καλοήθων ή κακοήθων όγκων. Αποτελεί τη βασική μέθοδο αντιμετώπισης για διάφορους τύπους καρκινικών όγκων, των οποίων η θέση στο ανθρώπινο σώμα επιτρέπει την ασφαλή αφαίρεσή τους.

Η χημειοθεραπεία βασίζεται στη χορήγηση χημικών παραγόντων με στόχο την κυτταρόσταση ή την κυτταροτοξικότητα [6,7]. Ανάλογα με τον

τύπο και το στάδιο της νόσου, η χημειοθεραπεία εφαρμόζεται με σκοπό την ίαση ενός όγκου, την αποφυγή ή επιβράδυνση της εξάπλωσής του ή την άμβλυση των κλινικών συμπτωμάτων της ασθένειας. Συνήθως, είναι συστηματική θεραπεία (systemic treatment), σε αντίθεση με τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου και την ακτινοθεραπεία, που αποτελούν τοπικές θεραπείες (local treatments). Υπάρχουν πολλές κατηγορίες χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Η χορήγηση των χημειοθεραπευτικών ουσιών έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικών αντιδράσεων στον οργανισμό,



**Εικόνα 2.1:** Σχηματική αναπαράσταση της συνδυαστικής δράσης της χειρουργικής, της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

των οποίων η ένταση και το είδος, για δεδομένο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα, κυμαίνονται από ασθενή σε ασθενή.

Η ακτινοθεραπεία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση καλοήθων και κακοήθων όγκων και αποτελεί ένα σημαντικό μέσο άμβλυσης των κλινικών συμπτωμάτων της ασθένειας, ειδικά όταν η θεραπεία δεν είναι εφικτή. Ο όρος ακτινοθεραπεία αναφέρεται συνήθως στην εξωτερική ακτινοβολία (τηλεθεραπεία) της περιοχής του όγκου με ιοντίζουσα ακτινοβολία με στόχο την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η κυτταροτοξική δράση των ιοντίζουσών ακτινοβολιών αποδίδεται κυρίως σε φυσικοχημικές βλάβες στο γενετικό υλικό των κυττάρων (DNA) και περιγράφεται αναλυτικότερα σε επόμενο κεφάλαιο. Σημειώνεται ότι περίπου το 50% των καρκινοπαθών θα δεχτούν ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της ασθένειας, που είτε αποτελεί τη βασική μέθοδο αντιμετώπισης είτε χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία ή τη χειρουργική αφαίρεση [8,9].

Η αλματώδης πρόοδος σε αυτόν τον τομέα, συνεχίζει να ενισχύεται με την ανάπτυξη των απεικονιστικών τεχνικών, των υπολογιστικών συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας, των συστημάτων παραγωγής ακτίνων x και την κατανόηση της ραδιοβιολογίας [10].

## **2.2. Στόχος της ακτινοθεραπείας**

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να πραγματοποιείται για τη ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση ενός καρκινικού όγκου (θεραπευτική, ριζική ακτινοθεραπεία), για την ενίσχυση ή τη συμπλήρωση του θεραπευτικού αποτελέσματος της χειρουργικής αφαίρεσης και μείωση της πιθανότητας υποτροπής (επικουρική, συμπληρωματική ακτινοθεραπεία) ή ακόμα, για την ανακούφιση τους ασθενούς από διάφορα συμπτώματα της νόσου (παρηγορητική, ανακουφιστική ακτινοθεραπεία).

Ο βασικός στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η εναπόθεση της μέγιστης δυνατής δόσης ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο με σκοπό την αύξηση της πιθανότητας θανάτου των καρκινικών κυττάρων, και τελικά του τοπικού ελέγχου της νόσου, με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της δόσης σε παρακείμενους υγιείς ιστούς [11]. Κατά συνέπεια, η χορήγηση της θεραπευτικής δόσης είναι σημαντικό να πραγματοποιείται με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια.

Στις συμβατικές μεθόδους ακτινοθεραπείας, ο πιο συνήθης τρόπος προστασίας των υγιών ιστών που βρίσκονται σε επαφή ή γειτονία με τον όγκο-στόχο είναι η κλασματοποίηση της δόσης, δηλαδή, ο διαμοιρασμός σε έναν αριθμό συνεδριών της συνολικής δόσης που εναποτίθεται. Με τον τρόπο αυτό, δίνεται αφενός στους υγιείς ιστούς η δυνατότητα να υπερκαλύψουν τις όποιες ακτινοπροκλητές βλάβες έχουν υποστεί μεταξύ δύο διαδοχικών συνεδριών, αφετέρου η συνολικά μεγαλύτερη εναποτιθέμενη δόση στον όγκο-στόχο οδηγεί σε καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου.

Στις σύγχρονες μεθόδους ακτινοθεραπείας η προστασία των υγιών ιστών βασίζεται περισσότερο στην πλήρη «συμμόρφωση» της δέσμης ακτινοβολίας στο περίγραμμα του όγκου-στόχου, ώστε να επιτυγχάνεται κατά το δυνατό επιλεκτική ακτινοβολία και η δόση να χορηγείται σε ή σε μικρό αριθμό συνεδριών.

## **2.3. Στάδια ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας**

Η τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία είναι εκ των πραγμάτων πολύπλοκη ως προς την εφαρμογή της και χαρακτηρίζεται από πλήρη έλεγχο μέσω εξελιγμένων υπολογιστικών συστημάτων, σε όλα τα στάδια της, που επιτρέπουν τη χορήγηση, με ακρίβεια, υψηλών

χωρικών βαθμίδων δόσης και σύνθετων κατανομών [11]. Τα στάδια των σύγχρονων τεχνικών εξωτερικής ακτινοθεραπείας μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

- Σταδιοποίηση της νόσου
- Απεικόνιση - Ακίνητοποίηση
- Σχεδιασμός θεραπείας και καθορισμός περιοχών ενδιαφέροντος (όγκων-στόχων και κρίσιμων οργάνων)
- Τρισδιάστατος υπολογισμός δόσης
- Αξιολόγηση πλάνου θεραπείας
- Εξομοίωση
- Εκτέλεση θεραπείας
- Παρακολούθηση του ασθενούς



Εικόνα 2.2: Σχηματική αναπαράσταση των σταδίων της εξωτερικής ακτινοθεραπείας [12].

### 2.3.1. Σταδιοποίηση της νόσου

Η σταδιοποίηση των νεοπλασματικών ασθενειών, είναι μέθοδος εκτίμησης της έκτασης του όγκου σε δεδομένη στιγμή και αποτελεί παράγοντα κομβικής σημασίας. Η ανατομική έκταση της νόσου είναι ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά την επιβίωση στα περισσότερα είδη νεοπλασιών, επομένως, τα περισσότερα συστήματα σταδιοποίησης είχαν και εξακολουθούν να έχουν σαν βάση τον παράγοντα αυτόν. Για τον καθορισμό της, χρησιμοποιούνται τρία σημαντικά χαρακτηριστικά: το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας (T), η εξάπλωση της νόσου στους λεμφαδένες (N) και η ύπαρξη μεταστάσεων (M), όπως αναδεικνύονται κατά την κλινική εξέταση και πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση. Η συγκεκριμένη έκταση της νόσου κατά το καθορισμένο χρονικό σημείο εκφράζει το στάδιο της [13].

Η σημασία των κριτηρίων για τον καθορισμό της ανατομικής έκτασης της νόσου είναι διαφορετική, ανάλογα την ανατομική θέση και τον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος [14]. Λόγω αυτού, τα κριτήρια T, N και M πρέπει να καθορίζονται για τις διάφορες ανατομικές

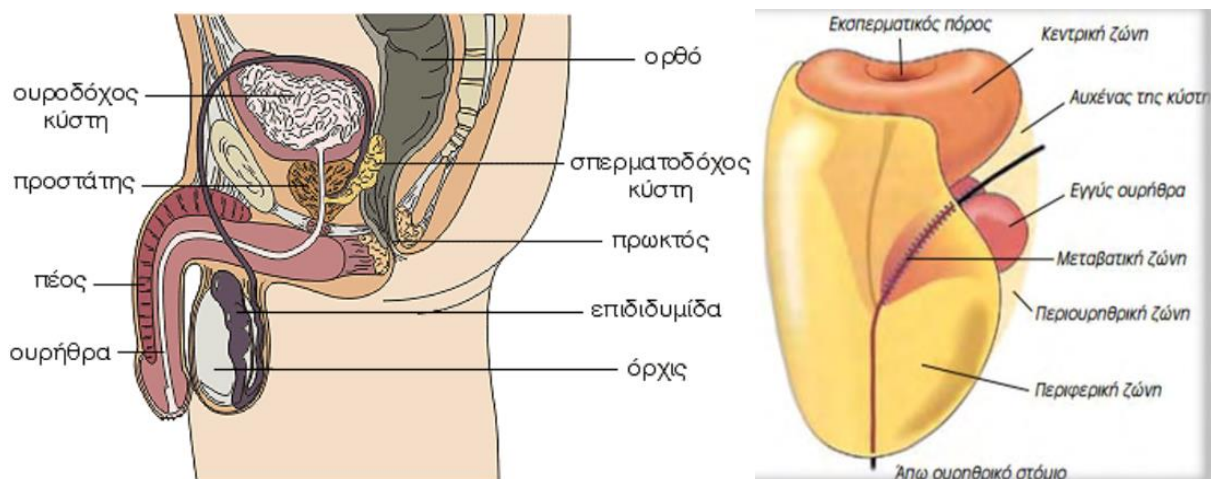
θέσεις ώστε να μπορούν να διατηρούν την αξία τους και να χρησιμεύουν στις θεραπευτικές αποφάσεις [15]. Οι συνδυασμοί των T, N και M μπορούν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να χαρακτηρισθούν υποομάδες σταδιοποίησης, που καθορίζουν ομάδες με διαφορετική έκταση νόσου και διαφορετική πρόγνωση, ανάλογη και με το είδος του νεοπλασματος.

Για τα περισσότερα νεοπλασματα η σταδιοποίηση αφορά αποκλειστικά την ανατομική έκταση, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης (σαρκώματα) ή η ηλικία (θυρεοειδής) είναι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση και λαμβάνονται υπόψη στην θεραπευτική απόφαση. Μελλοντικά βιολογικοί παράγοντες ή γενετικές μεταλλάξεις πιθανόν να συμπεριλαμβάνονται στην σταδιοποίηση της νόσου. Προς το παρόν οι δείκτες αυτοί έχουν συμπληρωματικό ρόλο και δεν είναι αναγκαστικά στοιχεία της σταδιοποίησης [13].

Στο ειδικό μέρος της διατριβής εξετάζονται πλάνα θεραπείας ασθενών με καρκίνο προστάτη και κεφαλής-τραχήλου. Κρίνεται λοιπόν σκόπιμη η παρουσίαση της ανατομίας των δύο περιοχών και της σταδιοποίησης τους.

**Πίνακας 2.1:** Σταδιοποίηση καρκίνου του προστάτη αδένα σύμφωνα με το σύστημα TNM.

<b>T</b>		<b>Πρωτοπαθής όγκος</b>
<b>TX</b>		Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
<b>T0</b>		Δεν υπάρχει ένδειξη ύπαρξης όγκου
<b>T1</b>		Μη ψηλαφητός και μη απεικονιζόμενος όγκος
<b>T1a</b>		Τυχαίο ιστολογικό εύρημα στο 5% ή λιγότερο, του όγκου του ιστού
<b>T1b</b>		Τυχαίο ιστολογικό εύρημα στο 5% ή περισσότερο, του όγκου του ιστού
<b>T1c</b>		Διάγνωση του όγκου μετά από βιοψία
<b>T2</b>		Εντοπισμένος όγκος
<b>T2a</b>		Ο όγκος καταλαμβάνει το μισό ή λιγότερο του ενός λοβού του προστάτη
<b>T2b</b>		Ο όγκος καταλαμβάνει περισσότερο του μισού ενός λοβού του προστάτη
<b>T2c</b>		Ο όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς του προστάτη
<b>T3</b>		Ο όγκος εκτείνεται πέρα από την προστατική κάψα
<b>T3a</b>		Εξωκαψική επέκταση (μονόπλευρη ή αμφίπλευρη)
<b>T3b</b>		Ο όγκος διηθεί τις σπερματοδόχες κύστεις (είτε τη μία είτε και τις δύο)
<b>T4</b>		Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί άλλες γειτονικές δομές
<b>N</b>		<b>Λεμφαδένες</b>
<b>NX</b>		Δεν μπορεί να εκτιμηθεί λεμφαδενική μετάσταση
<b>N0</b>		Δεν υπάρχει λεμφαδενική μετάσταση
<b>N1</b>		Μετάσταση σε ένα λεμφαδένα μέγιστης διαμέτρου 2 cm
<b>N2</b>		Μετάσταση σε ένα λεμφαδένα διαμέτρου μεγαλύτερης των 2 cm αλλά μικρότερης των 5 cm ή διήθηση πολλών λεμφαδένων όχι μεγαλύτερων των 5 cm.
<b>N3</b>		Μετάσταση σε ένα λεμφαδένα διαμέτρου μεγαλύτερης των 5 cm
<b>M</b>		<b>Μεταστάσεις</b>
<b>MX</b>		Δεν έχει γίνει εκτίμηση για μεταστάσεις (*)
<b>M0</b>		Δεν διαπιστώνονται μεταστάσεις
<b>M1a</b>		Μετάσταση σε μη περιοχικούς λεμφαδένες
<b>M1b</b>		Οστικές μεταστάσεις
<b>M1c</b>		Μετάσταση σε άλλα όργανα



Εικόνα 2.3: Ανατομία ανδρικού γεννητικού συστήματος - προστάτη.

Πίνακας 2.2: Σταδιοποίηση τριών περιπτώσεων καρκίνου κεφαλής-τραχήλου σύμφωνα με το σύστημα TNM [17].

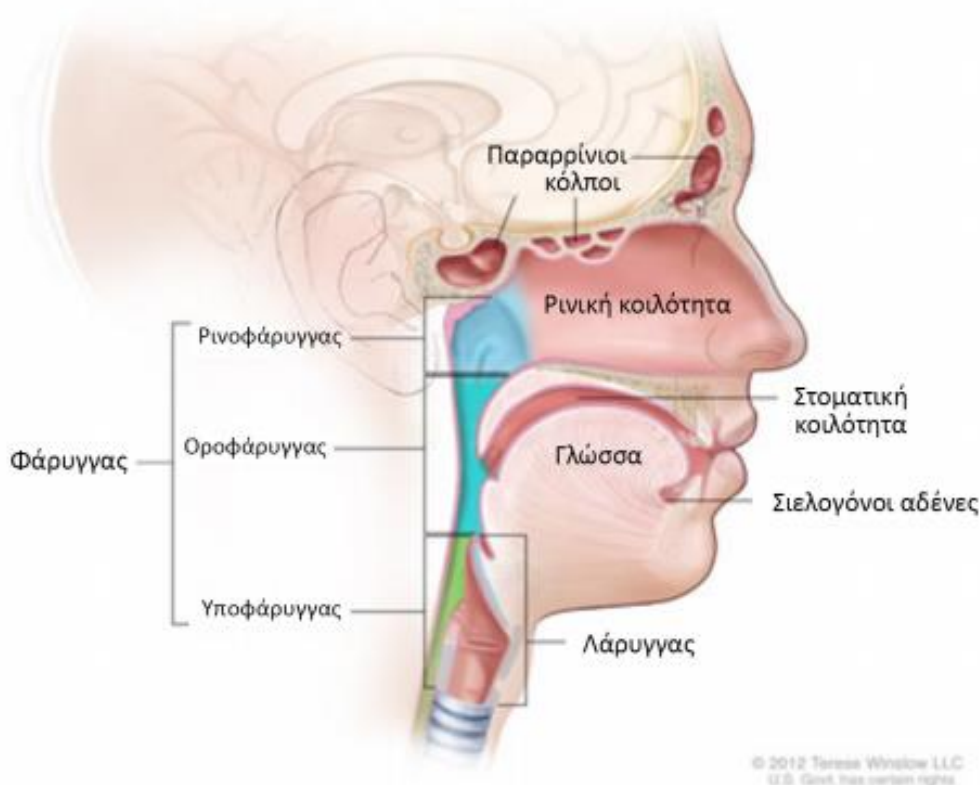
	Ρινοφάρυγγας	Στοματοφάρυγγας	Υποφάρυγγας
<b>T</b>	<b>Πρωτοπαθής όγκος</b>		
<b>TX</b>	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί		
<b>T0</b>	Δεν υπάρχει ένδειξη ύπαρξης όγκου		
<b>T1</b>	Ο όγκος περιορίζεται στο ρινοφάρυγγα ή εκτείνεται στο στοματοφάρυγγα και/ή στη ρινική κοιλότητα χωρίς παραφαρυγγικές επεκτάσεις	Η μέγιστη διάσταση του όγκου είναι 2 cm ή μικρότερη	Ο όγκος περιορίζεται στη μία πλευρά του υποφάρυγγα και είναι μικρότερος των 2 cm, στη μεγαλύτερη διάσταση του
<b>T2</b>	Όγκος με παραφαρυγγικές επεκτάσεις	Η μέγιστη διάσταση του όγκου είναι μεταξύ 2 cm και 4 cm	Ο όγκος επεκτείνεται στις δύο πλευρές του υποφάρυγγα ή είναι 2-4 cm στη μεγαλύτερη διάσταση του ή επεκτείνεται στον οισοφάγο
<b>T3</b>	Ο όγκος επεκτείνεται σε οστά της βάσης του κρανίου και/ή σε παραρρινίες κοιλότητες	Η μέγιστη διάσταση του όγκου είναι μεγαλύτερη από 4 cm ή υπάρχει επέκταση στη γλωσσική επιφάνεια της επιγλωττίδας	Η μέγιστη διάσταση του όγκου είναι μεγαλύτερη από 4 cm
<b>T4</b>	Όγκος με ενδοκρανιακή επέκταση και/ή επέκταση	-	-



	σε κρανιακά νεύρα, υποφάρυγγα		
<b>T4a</b>	-	Ο όγκος καταλαμβάνει τον λάρυγγα, τον σκληρό ουρανίσκο ή την κάτω γνάθο	Ο όγκος επεκτείνεται στον κρικοειδή χόνδρο, το υοειδές οστό, τον θυρεοειδή αδένα, τον οισοφάγο
<b>T4b</b>	-	Ο όγκος καταλαμβάνει τον έξω πτερυγοειδή μυ, τον πλευρικό ρινοφάρυγγα ή τη βάση του κρανίου ή περιβάλλει την καρωτιδική αρτηρία	Ο όγκος επεκτείνεται στην προντεβελωτική περιτονία και περιβάλλει την καρωτιδική αρτηρία
<b>N Λεμφαδένες</b>			
<b>NX</b>	Δεν μπορεί να εκτιμηθεί λεμφαδενική μετάσταση		
<b>N0</b>	Δεν υπάρχει λεμφαδενική μετάσταση		
<b>N1</b>	Μονόπλευρη μετάσταση στους αυχενικούς λεμφαδένες προς τους υπερκλείδιους και/ή μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μετάσταση στους οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες, σε απόσταση μικρότερη των 6 cm	Μετάσταση στη μία πλευρά προς υπερκλείδιους σε απόσταση μικρότερη των 3 cm	
<b>N2</b>	Αμφοτερόπλευρη μετάσταση στους αυχενικούς λεμφαδένες προς τους υπερκλείδιους, σε απόσταση μικρότερη των 6 cm	Μετάσταση στη μία πλευρά σε απόσταση 3-6 cm προς υπερκλείδιους ή πολλές ομόπλευρες σε απόσταση μικρότερη των 6 cm ή αμφοτερόπλευρα σε απόσταση μικρότερη των 6 cm προς υπερκλείδιους.	
<b>N3</b>	Μετάσταση σε απόσταση μεγαλύτερη των 6 cm		
<b>M Μεταστάσεις</b>			
<b>MX</b>	Δεν έχει γίνει εκτίμηση για μεταστάσεις (*)		
<b>M0</b>	Δεν διαπιστώνονται μεταστάσεις		
<b>M1</b>	Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις		

\*Σημείωση: Η κατηγορία MX έχει αφαιρεθεί από το σύστημα TNM των AJCC/UICC [14].

## Κεφαλή και τράχηλος περιοχές καρκίνου



Εικόνα 2.4: Ανατομία κεφαλής - τραχήλου [18].

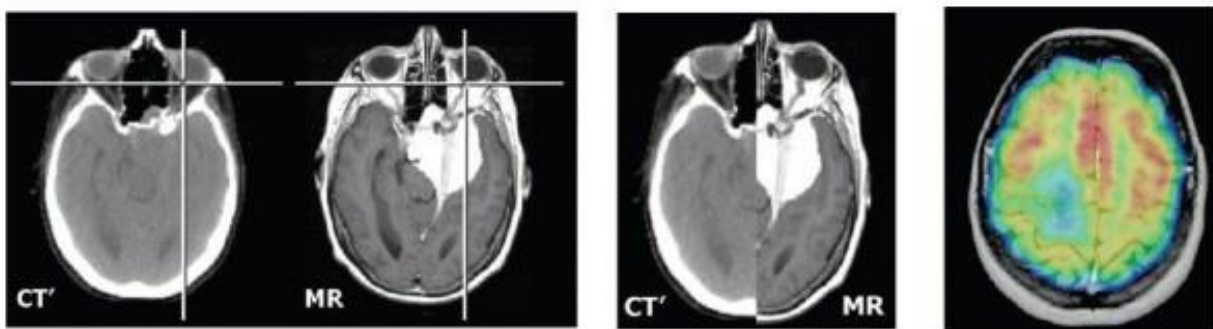
Η μέθοδος της ομαδοποίησης των ασθενών σε στάδια, ανάλογα με την έκταση της νόσου, βασίζεται στην παρατήρηση ότι η επιβίωση είναι καλύτερη σε αυτούς που η νόσος είναι περιορισμένη σε αντίθεση με εκείνους, των οποίων η νόσος έχει εξαπλωθεί. Το στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση δεν αντανακλά μόνο τον ρυθμό ανάπτυξης της νόσου και την έκταση, αλλά σχετίζεται με τον τύπο του νεοπλάσματος και την σχέση νόσου και ξενιστή. Είναι αναγκαίο, λοιπόν, να υπάρχει συμφωνία στην καταγραφή σαφών πληροφοριών για την ανατομική έκταση της νόσου, διότι η ακριβής κλινική περιγραφή και η ιστολογική ταξινόμηση των κακοήθων νεοπλασμάτων εξυπηρετεί την επιλογή της αρχικής και συμπληρωματικής θεραπείας, την εκτίμηση της πρόγνωσης, την ανάλυση των αποτελεσμάτων της κάθε θεραπείας, την διευκόλυνση ανταλλαγής πληροφοριών για την αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπειών και την συμβολή στην συνεχή έρευνα του καρκίνου.

### 2.3.2. Απεικόνιση - Ακινητοποίηση

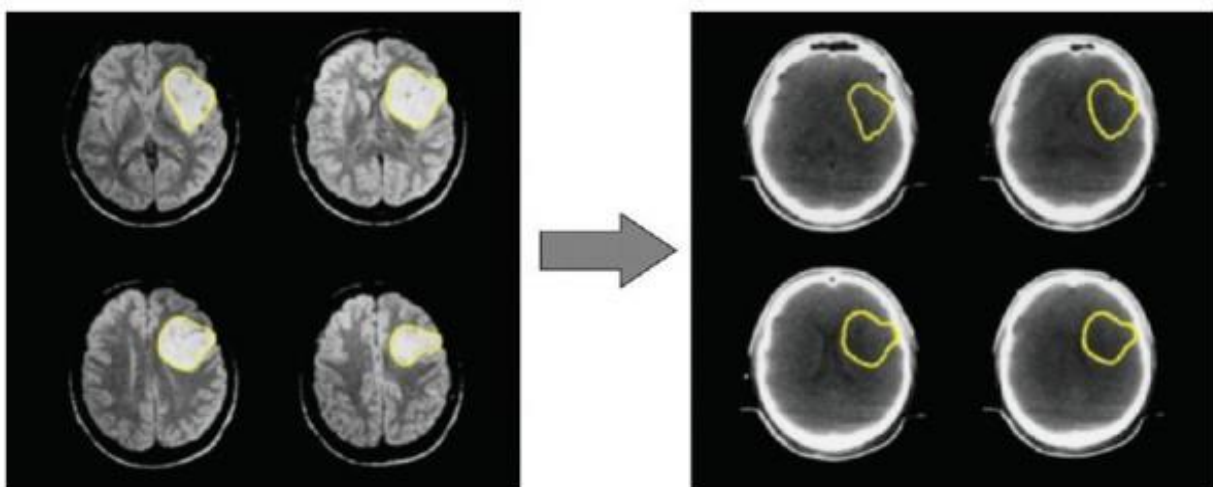
Ουσιαστική προϋπόθεση για την τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία είναι η ακινητοποίηση του ασθενή με τρόπο ακριβή και αναπαράξιμο αφού τυχόν τροποποιήσεις της θέσης του μπορούν να οδηγήσουν σε λάθη δόσεων. Για την απεικόνιση της ανατομικής περιοχής που θα πραγματοποιηθεί η ακτινοβολήση πραγματοποιείται αξονική τομογραφία (Computed

Tomography - CT). Η τομογραφία πρέπει να καλύπτει επαρκώς την κλινική περιοχή ενδιαφέροντος έτσι ώστε να επιτρέπει την ακριβή τρισδιάστατη ανακατασκευή της ανατομίας και τον εντοπισμό των όγκων και των κρίσιμων δομών. Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι όπως η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET) μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά. Οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας, καθώς και των υπολοίπων απεικονιστικών μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί, μεταφέρονται ηλεκτρονικά στον υπολογιστή του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας (Treatment Planning System - TPS) όπου γίνεται ο τρισδιάστατος σχεδιασμός ακτινοθεραπείας με τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού. Η χρήση περισσότερων της μίας απεικονιστικών μεθόδων για το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας οδηγείται συνήθως από την ανάγκη να είναι διαθέσιμη η πληρέστερη ανατομική ή/και λειτουργική πληροφορία για την περιοχή που θα πραγματοποιηθεί η ακτινοβολή. Με τη χρήση εξειδικευμένων προγραμμάτων λογισμικού γίνεται η ευθυγράμμιση και η σύντηξη των εικόνων των διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών.

Με τον όρο ευθυγράμμιση καλείται η χωρική τοποθέτηση των δύο σειρών εικόνων κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι δομές που είναι κοινές σε αυτά να συμπίπτουν, ενώ σύντηξη καλείται ο συνδυασμός της κοινής πληροφορίας μετά την ευθυγράμμιση σε μια εικόνα που προσφέρει τη μέγιστη δυνατή πληροφορία [11].



**Εικόνα 2.5:** Τρόποι απεικόνισης δεδομένων που προέρχονται από διαφορετικές απεικονιστικές τεχνικές μετά από ευθυγράμμιση. **Αριστερά:** Παράθεση με χρήση κοινού κέρσορα. **Κέντρο:** Απεικόνιση με χρήση διαιρεμένης οθόνης σε δύο τμήματα. **Δεξιά:** Απεικόνιση με έγχρωμη επικάλυψη [19].

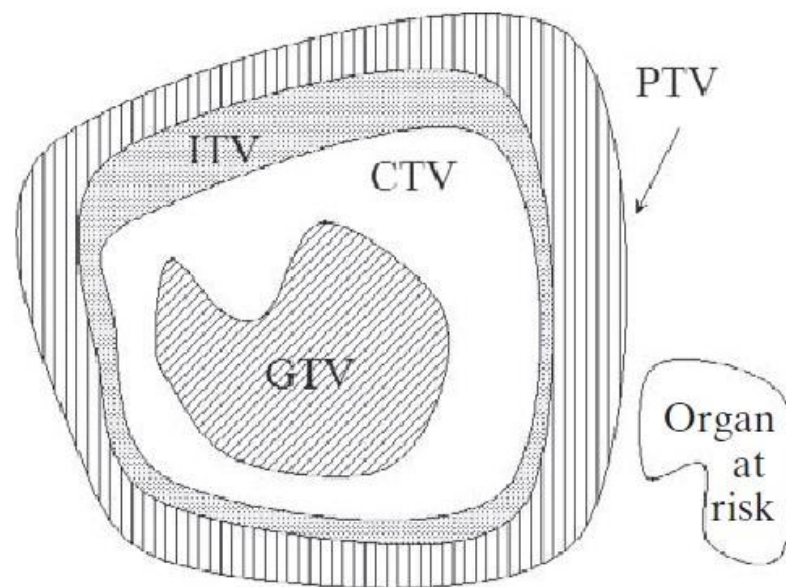


**Εικόνα 2.6:** Αντιστοίχιση δομών. Ο όγκος που καθορίζεται στις τομές MRI αντιστοιχίζεται μέσω μετασχηματισμού ευθυγράμμισης στις αντίστοιχες τομές CT [19].

Μετά την ολοκλήρωση της σύντηξης καθορίζονται στις εικόνες των απεικονιστικών μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί ο όγκος-στόχος και τα κρίσιμα όργανα.

### 2.3.3. Περιοχές ενδιαφέροντος στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας

Ο ορισμός του όγκου-στόχου αποτελεί βασική προϋπόθεση για τον τρισδιάστατο σχεδιασμό της θεραπείας. Οι διάφοροι όγκοι και οι κρίσιμες δομές περιγράφονται παρακάτω όπως καθορίζονται στις εκθέσεις Νο. 50 και Νο. 62 της ICRU [20,21].



**Εικόνα 2.7:** Σχηματική αναπαράσταση των περιοχών ενδιαφέροντος (όγκοι-στόχοι και κρίσιμα όργανα) που λαμβάνονται υπόψη στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας [22].

#### **Gross Tumor Volume (GTV)**

Ο Gross Tumor Volume (GTV) είναι ο ψηλαφητός ή απεικονιζόμενος κακοήθης όγκος. Αποτελείται από τον πρωτοπαθή όγκο, πιθανή μεταστατική λεμφαδενοπάθεια ή άλλες μεταστάσεις. Ο GTV, συνήθως, βασίζεται σε πληροφορίες που προκύπτουν από το συνδυασμό των απεικονιστικών μεθόδων (υπολογιστική τομογραφία - CT), μαγνητική τομογραφία - MRI, υπερήχους, κλπ), των διαγνωστικών μεθόδων (παθολογία, ιστολογικές εκθέσεις, κ.λπ.) και την κλινική εξέταση.

#### **Clinical Target Volume (CTV)**

Ο Clinical Target Volume (CTV) είναι ο όγκος του ιστού που περιέχει ένα GTV ή/και υποκλινική μικροσκοπική κακοήγη νόσο (πιθανά καρκινικά κύτταρα που δεν διαγνώσκονται ως νόσος τη στιγμή της απεικόνισης), η οποία πρέπει να εξαλειφθεί. Ο CTV περιλαμβάνει το GTV, την περιοχή γύρω του η οποία μπορεί να περιέχει μικροσκοπική νόσο και άλλες περιοχές, που θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο και απαιτούν θεραπεία. Ο CTV είναι ένας ανατομικός κλινικός όγκος και καθορίζεται από τον ογκολόγο - ακτινοθεραπευτή. Συνήθως,

ορίζεται ως σταθερό ή μεταβλητό περιθώριο γύρω από το GTV (π.χ. CTV = GTV + 1 cm), αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις είναι το ίδιο με το GTV (π.χ. boost του προστάτη). Μπορεί να υπάρχουν πολλοί μη διαδοχικοί CTV, οι οποίοι ενδέχεται να απαιτούν διαφορετικές δόσεις για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων.

### **Internal Target Volume (ITV)**

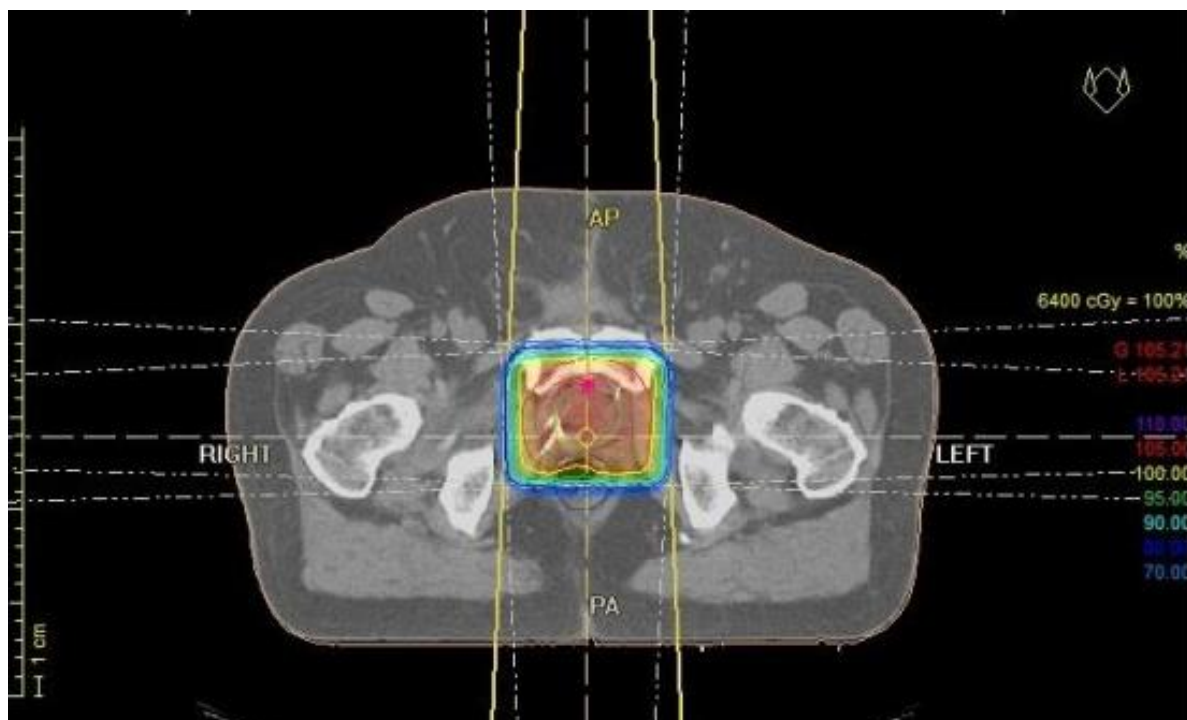
Ο ITV αποτελείται από το CTV καθώς και ένα επιπλέον περιθώριο. Το περιθώριο έχει σχεδιαστεί για να λαμβάνει υπόψη τις μεταβολές στο μέγεθος και τη θέση του CTV, σε σχέση με την εικόνα αναφοράς του ασθενούς (π.χ. διακυμάνσεις οφειλόμενες σε κινήσεις οργάνων, στην αναπνοή, στην ουροδόχο κύστη ή στα περιεχόμενα του ορθού).

### **Planning Target Volume (PTV)**

Ο Planning Target Volume (PTV) είναι μια γεωμετρική έννοια που καθορίζεται ώστε να επιλέγονται τα κατάλληλα χαρακτηριστικά της δέσμης, λαμβάνοντας υπόψη το αποτέλεσμα όλων των πιθανών γεωμετρικών αβεβαιοτήτων, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η απαιτούμενη δόση απορροφάται πραγματικά από το CTV. Ο PTV περιγράφεται ως το CTV συν ένα σταθερό ή μεταβλητό περιθώριο (π.χ. PTV = CTV + 1 cm). Συνήθως, ένα ενιαίο PTV χρησιμοποιείται για να περικλείει ένα ή περισσότερα CTV, που ακτινοβολούνται από μια ομάδα πεδίων. Δεν περιλαμβάνει όρια για τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά της δέσμης, όπως περιοχές παρασκιάς και περιοχές built-up.

### **Organs At Risk (OAR)**

Τα OAR είναι όργανα των οποίων η ευαισθησία στην ακτινοβολία είναι τέτοια, ώστε η δόση που λαμβάνουν μπορεί να είναι σημαντική σε σύγκριση με την ανοχή τους με αποτέλεσμα να απαιτούνται ενδεχομένως αλλαγές στη γεωμετρία της δέσμης ή στη δόση.

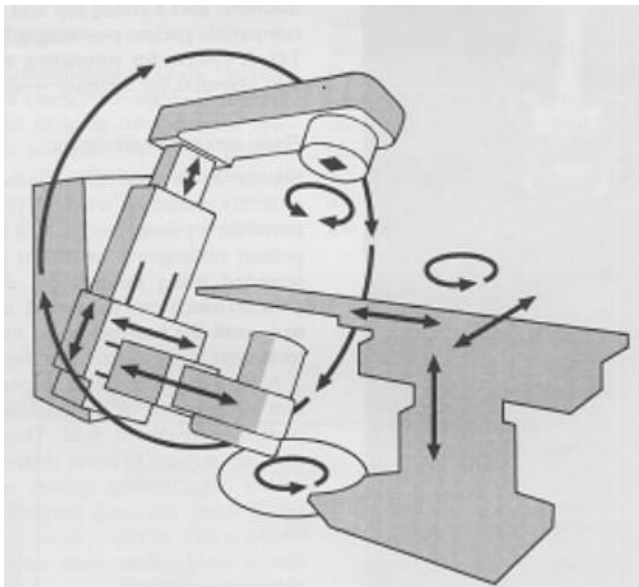


Εικόνα 2.8: Σχεδιασμός πλάνου θεραπείας για καρκίνο του προστάτη. Τεχνική 4 field box.

Αφού οριστούν οι όγκοι-στόχοι και τα περιμετρικά κρίσιμα όργανα, πραγματοποιείται ο καθορισμός του αριθμού, της διεύθυνσης, της γωνίας, του σχήματος και της ενέργειας των πεδίων ακτινοβολίας. Όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιούνται πεδία ακτινοβολίας από διάφορες γωνίες, το σχήμα των οποίων είναι τέτοιο που να προσαρμόζεται στον όγκο και παράλληλα να αποφεύγεται, όσο είναι δυνατόν, η ακτινοβόληση υγιών οργάνων. Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας υπολογίζει σε κάθε εικόνα (τομή) της αξονικής τομογραφίας την κατανομή δόσης. Με βάση την τρισδιάστατη κατανομή δόσης υπολογίζεται η δόση στον όγκο-στόχο και τα κρίσιμα όργανα και γίνεται η εκτίμηση του σχεδιασμού θεραπείας. Στο στάδιο αυτό χρησιμοποιούνται και τα ιστογράμματα δόσης όγκου (Dose Volume Histograms - DVH). Τα DVHs παρουσιάζουν το ποσοστό του όγκου και των υγιών οργάνων που απορρόφησε συγκεκριμένη τιμή δόσης, αφού έχει αποδειχθεί ότι η ανταπόκριση του όγκου και των υγιών ιστών στην ακτινοβολία δεν εξαρτάται μόνο από την τιμή της μέσης ή μέγιστης δόσης που απορρόφησαν αλλά κυρίως από το ποσοστό του όγκου του οργάνου που απορροφά συγκεκριμένη δόση.

### 2.3.4. Εξομοίωση

Στην εξομοίωση ελέγχεται ο σχεδιασμός θεραπείας και τοποθετούνται οι ακτινοσκοπικοί καθοδηγητικοί δείκτες αλουμινίου στο δέρμα του ασθενή (fiducial markers) που καθορίζουν το ισόκεντρο. Ο εξομοιωτής είναι ένα ακτινοδιαγνωστικό μηχάνημα το οποίο διαθέτει πανομοιότυπα γεωμετρικά και μηχανικά χαρακτηριστικά με τον γραμμικό επιταχυντή στον οποίο πραγματοποιείται η ακτινοθεραπεία. Αποτελείται από λυχνία ακτίνων - X, χαμηλής ενέργειας, με κεφαλή παρόμοια με αυτή του γραμμικού επιταχυντή. Παρέχει δυνατότητα λήψης ακτινογραφιών και ακτινοσκόπησης, κλίση παρόμοια με αυτή του γραμμικού επιταχυντή, ενισχυτή εικόνας και κονσόλα καθορισμού των στοιχείων για την λήψη των ακτινογραφιών.

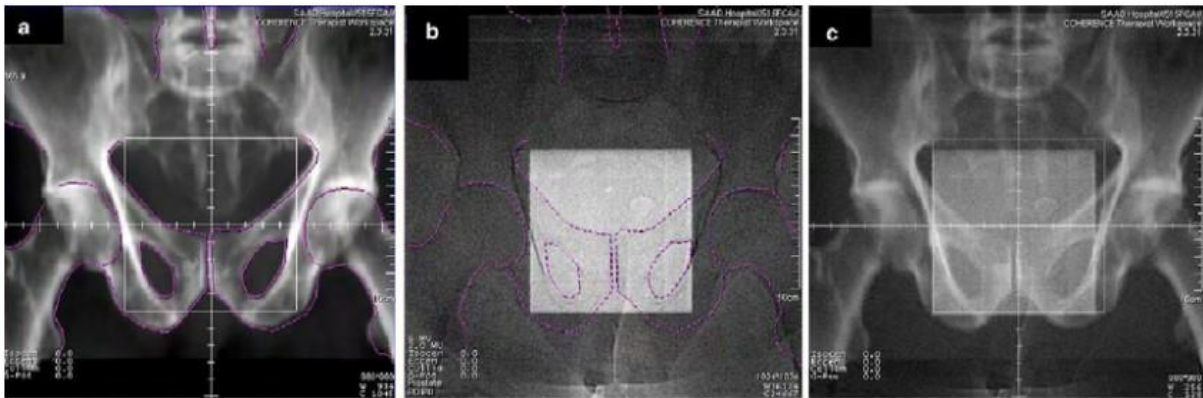


**Εικόνα 2.9:** Σχηματική αναπαράσταση εξομοιωτή στην οποία αποδίδονται οι δυνατές μηχανικές κινήσεις του συστήματος [11].



**Εικόνα 2.10:** Σύγχρονος εξομοιωτής.

Κατά τη χορήγηση της ακτινοθεραπείας είναι σημαντική η επιβεβαίωση της θεραπείας που περιλαμβάνει τον έλεγχο της ακριβούς τοποθέτησης του ασθενή και την δοσιμετρική επιβεβαίωση. Ο έλεγχος της ακριβούς τοποθέτησης του ασθενή (Εικόνα 2.7) γίνεται με τη χρήση ψηφιακά ανακατασκευασμένης ακτινογραφίας (Digital Reconstructed Radiographs - DRR) [23], η οποία δημιουργείται από το σύστημα σχεδιασμού για κάθε δέσμη του πλάνου θεραπείας. Η επιβεβαίωση της δοσιμετρίας και των κατανομών δόσης που υπολογίζει το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας είναι σύμφωνα με τα διεθνή πρωτόκολλα, απαραίτητη και πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση δοσιμέτρων (θάλαμοι ιονισμού, film κ.λ.π.)



**Εικόνα 2.11:** Διόρθωση εντοπισμού θέσης προστάτη και πεδίου ακτινοβολήσης a) DRR εικόνα που έχει δημιουργηθεί από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας b) χρήση συστήματος EPID c) σύντηξη των εικόνων a και b [24].

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μηχανήματα εξωτερικής ακτινοθεραπείας που χορηγούν θεραπευτική δόση με ενσωματωμένα συστήματα διόρθωσης εντοπισμού θέσης (IGRT, EPID, XVI) παρακάμπτοντας το στάδιο της κλασικής εξομοίωσης [25].

### 2.3.5. Εκτέλεση θεραπείας και παρακολούθηση του ασθενή

Το τελικό στάδιο στην αλυσίδα της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας είναι η εκτέλεση της θεραπείας η οποία πραγματοποιείται σ'έναν αριθμό συνεδριών. Κατά κύριο λόγο, γίνεται μία συνεδρία την ημέρα στην οποία ο ασθενής λαμβάνει δόση 1,8 - 2 Gy (κλασική κλασματοποίηση), εκτός αν αποφασιστεί διαφορετικό ακτινοθεραπευτικό σχήμα από τον θεράποντα ιατρό. Σε κάθε συνεδρία ο ασθενής τοποθετείται στην ίδια ακριβώς θέση, ο καθορισμός της οποίας αναφέρθηκε στα προηγούμενα στάδια.

Μετά την εφαρμογή της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην τακτική παρακολούθηση του ασθενούς (follow-up) [26], προκειμένου να διαγνωσθεί εγκαίρως ενδεχόμενη τοπική υποτροπή της νόσου ή μετάσταση.

## 2.4. Γραμμικός επιταχυντής

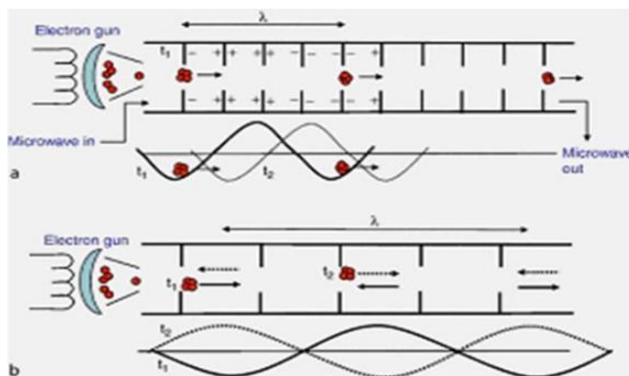
Ο γραμμικός επιταχυντής (linear accelerator - linac), αποτελεί διάταξη επιτάχυνσης ατομικών και υποατομικών σωματιδίων σε υψηλές ενέργειες. Για να επιτευχθεί η επιτάχυνση τους απαιτούνται ηλεκτρομαγνητικά πεδία, ο ρόλος των οποίων είναι να εστιάσουν και να κατευθύνουν με ακρίβεια τα σωματίδια. Οι γραμμικοί επιταχυντές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη επιταχύνουν ηλεκτρόνια σε κινητικές ενέργειες 4 - 25 MeV μέσω ηλεκτρομαγνητικών πεδίων στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων (RF). Το εύρος

συχνοτήτων κυμαίνεται από  $10^3$  MHz (L band) έως  $10^4$  MHz (X band), με την πλειοψηφία στα 2856 MHz (S band) [19]. Οι δέσμες ηλεκτρονίων έχουν συνήθως ενέργειες 6, 9, 12, 15 και 18 MV ενώ οι παραγόμενες δέσμες ακτίνων - X: 6, 10 και 18 MV [11, 22].

Τα κύρια μέρη ενός γραμμικού επιταχυντή είναι η κεφαλή, ο βραχίονας στήριξης της κεφαλής (gantry) και η κλίνη (couch). Η κεφαλή αποτελείται από διάφορα επιμέρους τμήματα τα οποία επηρεάζουν την παραγωγή, τη διαμόρφωση, τον εντοπισμό και τον έλεγχο των δεσμών φωτονίων και ηλεκτρονίων. Συγκεκριμένα, αποτελείται από:

- i. Το στόχο
- ii. Τον πρωτεύων κατευθυντήρα
- iii. Το φίλτρο επιπέδωσης (flattening filter)
- iv. Το μετρητή παλμών (monitor chamber)
- v. Το σφηνοειδές φίλτρο (wedge filter)
- vi. Το σύστημα φωτεινού πεδίου
- vii. Τα διαφράγματα πεδίου

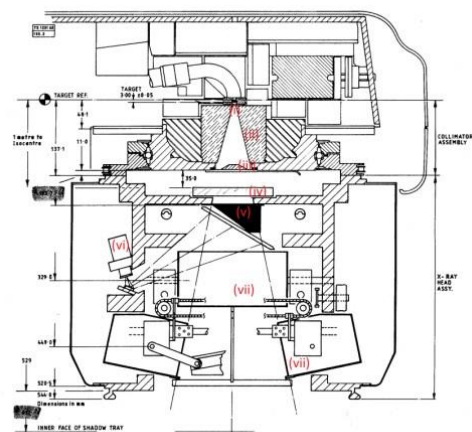
Περιγραφικά, η αρχή λειτουργίας τους είναι η εξής: νήμα σε υψηλή θερμοκρασία εκπέμπει ηλεκτρόνια μέσω θερμοϊονικής εκπομπής (electron gun). Τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται εντός των κυματοδηγών από κατάλληλα συγχρονισμένα πεδία RF υψηλής ισχύος, τα οποία παράγονται με ειδικές διατάξεις που ονομάζονται Magnetrons και Klystrons. Η επιταχυνόμενη ηλεκτρονιακή δέσμη κατευθύνεται μέσω μαγνητών και προσπίπτει σε ειδικό στόχο βαρέως μετάλλου (υψηλού ατομικού αριθμού) με αποτέλεσμα την απότομη επιβράδυνση της και, κατά συνέπεια, την εκπομπή ακτινοβολίας πέδησης (Bremsstrahlung). Το φάσμα της παραγόμενης ακτινοβολίας πέδησης εξαρτάται από την κινητική ενέργεια των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων και από το πάχος και τον ατομικό αριθμό του στόχου.



**Εικόνα 2.14:** Δομή και λειτουργία κυματοδηγού.



**Εικόνα 2.12:** Γραμμικός επιταχυντής (trilogy) της εταιρείας Varian.



**Εικόνα 2.13:** Σχηματική αναπαράσταση της κεφαλής ενός γραμμικού επιταχυντή.



**Εικόνα 2.15:** Λυχνίες Magnetron (αριστερά) και Klystron (δεξιά).



Η παραγόμενη δέσμη φωτονίων έχει μεγαλύτερη ένταση στο κέντρο σε σχέση με την περιφέρεια της και γι' αυτό παρεμβάλλεται ειδικό φίλτρο επιπέδωσης (flattening filter), πριν την έξοδο της από τη κεφαλή του γραμμικού, με σκοπό την ομογενοποίηση της. Το συγκεκριμένο φίλτρο βρίσκεται στο εσωτερικό της κεφαλής, μετά τον μεταλλικό στόχο (target). Προσφάτως, έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη γραμμικοί επιταχυντές που λειτουργούν χωρίς φίλτρα επιπέδωσης (flattening filter free) αξιοποιώντας την ανομοιογένεια της δέσμης. Το μεγαλύτερο διαθέσιμο μέγεθος του πεδίου καθορίζεται από τους ακίνητους, κωνικού ανοίγματος, πρωτογενείς κατευθυντήρες. Το τελικό μέγεθος του πεδίου καθορίζεται από τους δευτερογενείς κατευθυντήρες οι οποίοι αποτελούν ένα σύστημα διαφραγμάτων (jaws) με δυνατότητα κίνησης ενώ το τελικό σχήμα διαμορφώνεται από κατευθυντήρα πολλαπλών φύλλων (MultiLeaf Collimator - MLC) [22].



Εικόνα 2.16: Φίλτρο επιπέδωσης.

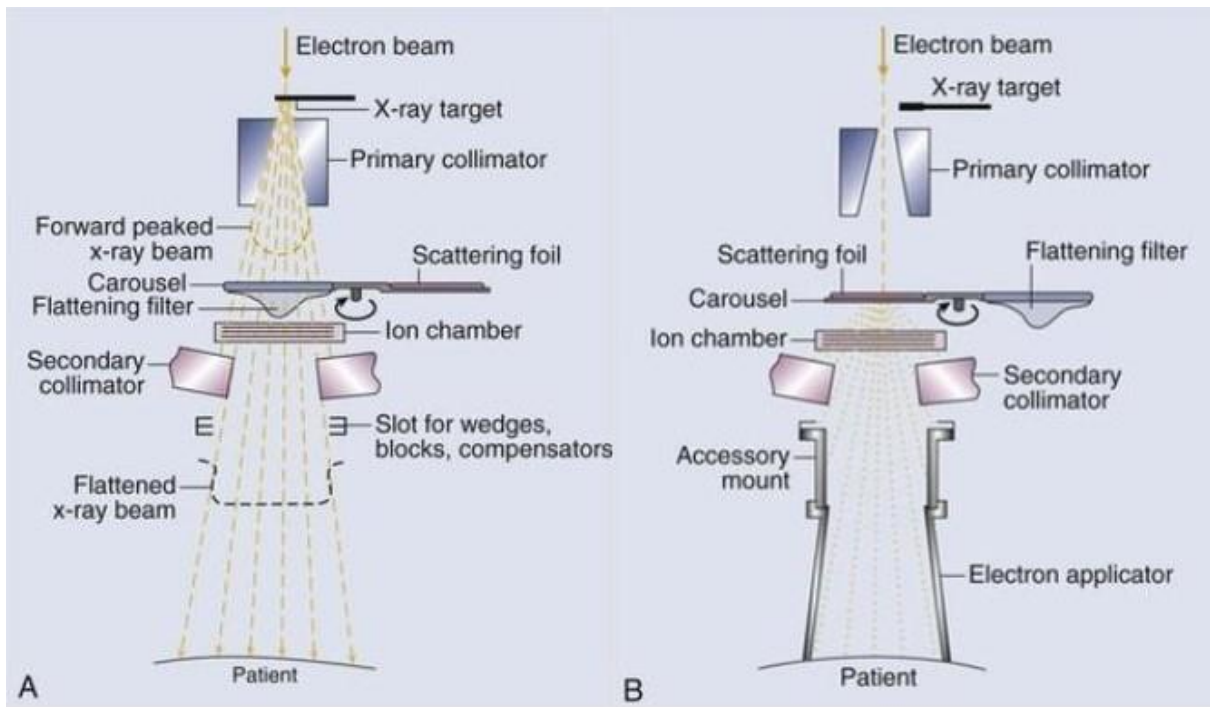
Οι MLC είναι μια αρκετά σημαντική προσθήκη στην τεχνολογία κατανομής δόσης στους γραμμικούς επιταχυντές. Σε γενικές γραμμές, ένας κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό μολύβδινων φύλλων τα οποία απορροφούν έντονα την ακτινοβολία και έχουν την δυνατότητα να κινούνται ανεξάρτητα μεταξύ τους. Ο πιο συνηθισμένος αριθμός φύλλων σε εμπορικούς MLCs είναι 60 ζεύγη φύλλων που καλύπτουν πεδία μέχρι  $40 \times 40 \text{ cm}^2$  αλλά ο αριθμός αυτός συνεχώς αυξάνεται δεδομένης της τεχνολογικής εξέλιξης. Συνήθως, το ένα διάφραγμα του χαμηλότερου ζεύγους δευτερογενών κατευθυντήρων αντικαθίσταται με MLC.



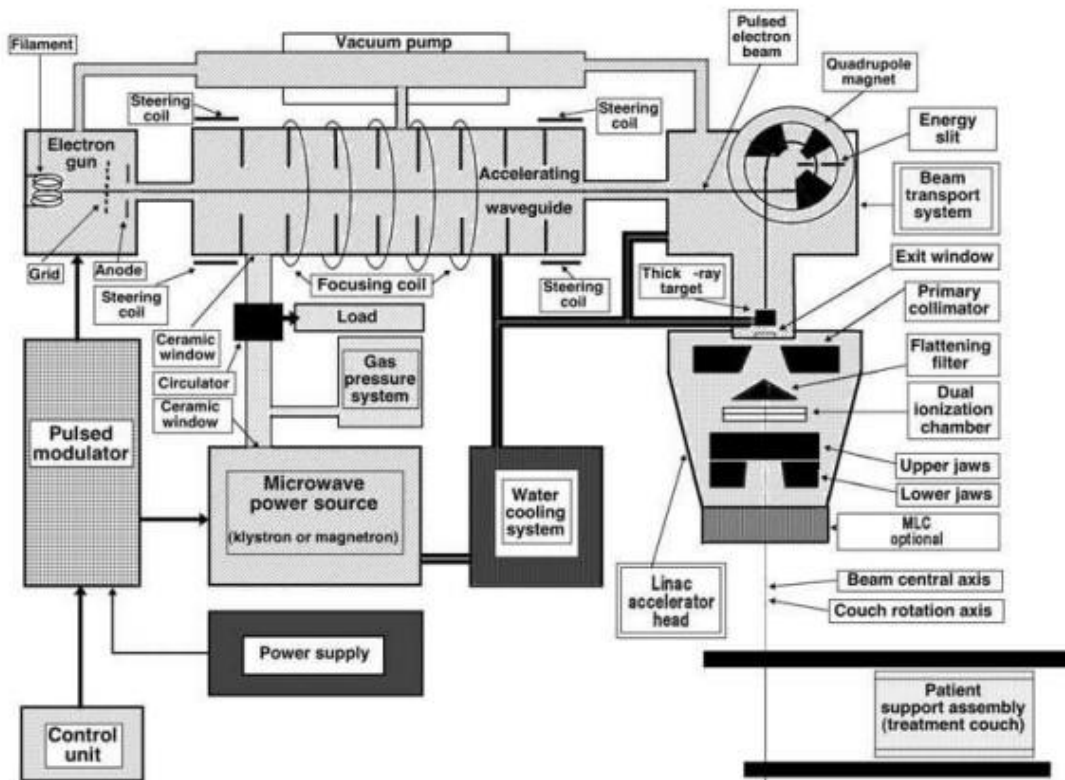
Εικόνα 2.17: Κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων (MLC).

Αντιθέτως, αν ο γραμμικός επιταχυντής πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία μόνο με δέσμη ηλεκτρονίων, τότε ο στόχος και το φίλτρο επιπέδωσης απομακρύνονται από τη πορεία της δέσμης. Αυτή εξέρχεται από την επιταχυντική διάταξη μέσω ενός λεπτού παραθύρου, κατευθυνόμενη προς την κεφαλή, όπου σκεδάζεται ή σαρώνεται ηλεκτρομαγνητικά έτσι ώστε να επιτευχθούν οι επιθυμητές διαστάσεις της. Στη συνέχεια, για τη διαμόρφωση του πεδίου χρησιμοποιούνται ειδικοί προσαρμογείς (applicators/cones), διαφόρων διαστάσεων, που κατασκευάζονται κυρίως από βολφράμιο και μολυβδο.

Η δόση που εναποτίθεται στον ασθενή ελέγχεται σε πραγματικό χρόνο με τη βοήθεια θαλάμων ιονισμού. Ένας γραμμικός επιταχυντής έχει τουλάχιστον δύο θαλάμους ιονισμού στην πορεία της δέσμης, οι οποίοι πρέπει να «συμφωνούν» μεταξύ τους στη μέτρηση της δόσης, διαφορετικά διακόπτεται η ακτινοβολία. Η θέση των θαλάμων ιονισμού είναι μεταξύ του φίλτρου επιπέδωσης και των διαφραγμάτων.



Εικόνα 2.18: Παραγωγή δέσμης (Α) φωτονίων και (Β) ηλεκτρονίων στον γραμμικό επιταχυντή [27].



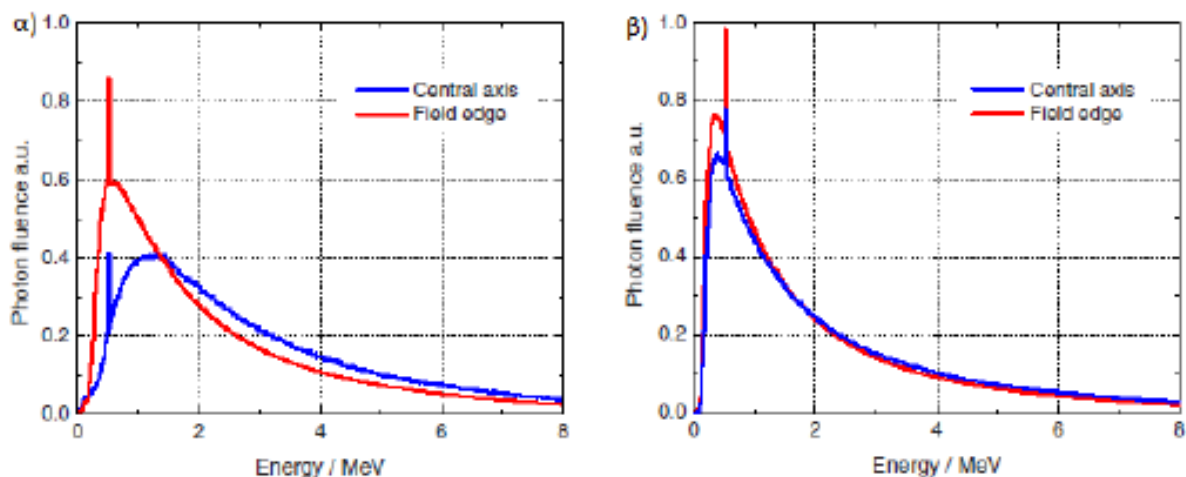
Εικόνα 2.19: Σχηματική αναπαράσταση των μερών στο εσωτερικό ενός γραμμικού επιταχυντή [22].

## 2.5. Δέσμες ακτινοβολίας χωρίς φίλτρο επιπέδωσης (FFF)

Στα πρώτα στάδια ανάπτυξης της ακτινοθεραπείας, όπου δεν ήταν διαθέσιμα τα σύγχρονα υπολογιστικά συστήματα των συστημάτων σχεδιασμού, απαιτούνταν πεδία με επίπεδη κατανομή δόσης γύρω από τον κεντρικό άξονα της δέσμης. Ως αποτέλεσμα αυτού του περιορισμού, η χρήση κατάλληλων φίλτρων επιπέδωσης ήταν βασικό χαρακτηριστικό των γραμμικών επιταχυντών. Στη δεκαετία του 1990, εισήχθη για πρώτη φορά η ιδέα της ακτινοθεραπείας με δέσμες χωρίς φίλτρο επιπέδωσης (Flattening Filter Free - FFF). Το κύριο ερευνητικό ενδιαφέρον ως προς αυτές εστιάζοταν στις εφαρμογές ακτινοχειρουργικής [28], λόγω του υψηλού ρυθμού δόσης, και στα φυσικά τους χαρακτηριστικά [29-31].

### Ενεργειακό φάσμα

Το ενεργειακό φάσμα μίας θεραπευτικής δέσμης φωτονίων, αν και αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό, δεν μπορεί να μετρηθεί απευθείας. Οι περισσότερες δημοσιευμένες εργασίες για το ενεργειακό φάσμα FFF δεσμών χρησιμοποιούν μεθόδους Monte Carlo για να το καθορίσουν [29, 32-34]. Ένα τέτοιο παράδειγμα φαίνεται στην εικόνα 2.16. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε, το φίλτρο επιπέδωσης προκαλεί εξασθένηση της παραγόμενης ακτινοβολίας και σκλήρυνση της δέσμης. Το φαινόμενο είναι εντονότερο κατά τον κύριο άξονα, λόγω του κωνικού του σχήματος, οδηγώντας σε έντονη εξάρτηση του ενεργειακού φάσματος της δέσμης σε σχέση με την απόσταση ως προς αυτόν. Με την αφαίρεση του φίλτρου επιπέδωσης, παρατηρείται μικρότερη μέση ενέργεια φωτονίων (φωτόνια χαμηλών ενεργειών δεν αφαιρούνται πλέον από το φίλτρο), αύξηση του ρυθμού δόσης, καθώς και μειωμένη εξάρτηση του ενεργειακού φάσματος ως προς την απόσταση από τον κύριο άξονα.



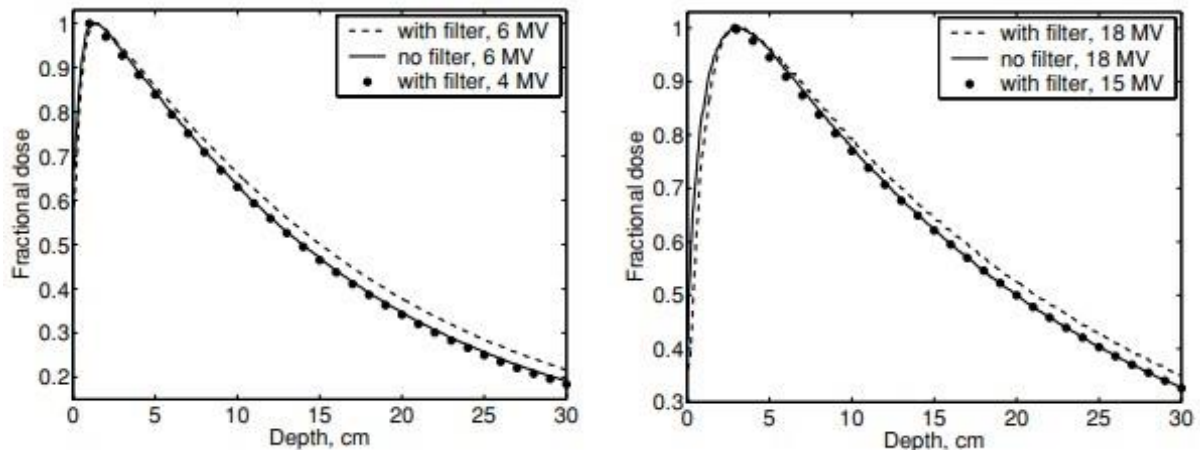
**Εικόνα 2.20:** Σύγκριση μέσω Monte Carlo προσομοίωσης, του φάσματος ακτίνων-X στον κεντρικό άξονα (central axis) και την άκρη του πεδίου (field edge) για α) επίπεδες και β) μη επίπεδες δέσμες 10MV [35].

### Καμπύλη δόσης - βάθους

Το ενεργειακό φάσμα και η μέση ενέργεια των δεσμών FFF αντικατοπτρίζονται στην κατανομή δόσης - βάθους: παρουσιάζουν πιο απότομη μείωση της δόσης στην εκθετική περιοχή σε σύγκριση με αντίστοιχες καμπύλες δεσμών που διέρχονται από φίλτρο

επιπέδωσης. Επίσης, το βάθος μέγιστης δόσης ποικίλλει λιγότερο με το μέγεθος του πεδίου, ως συνέπεια της μειωμένης ηλεκτρονιακής μόλυνσης [35].

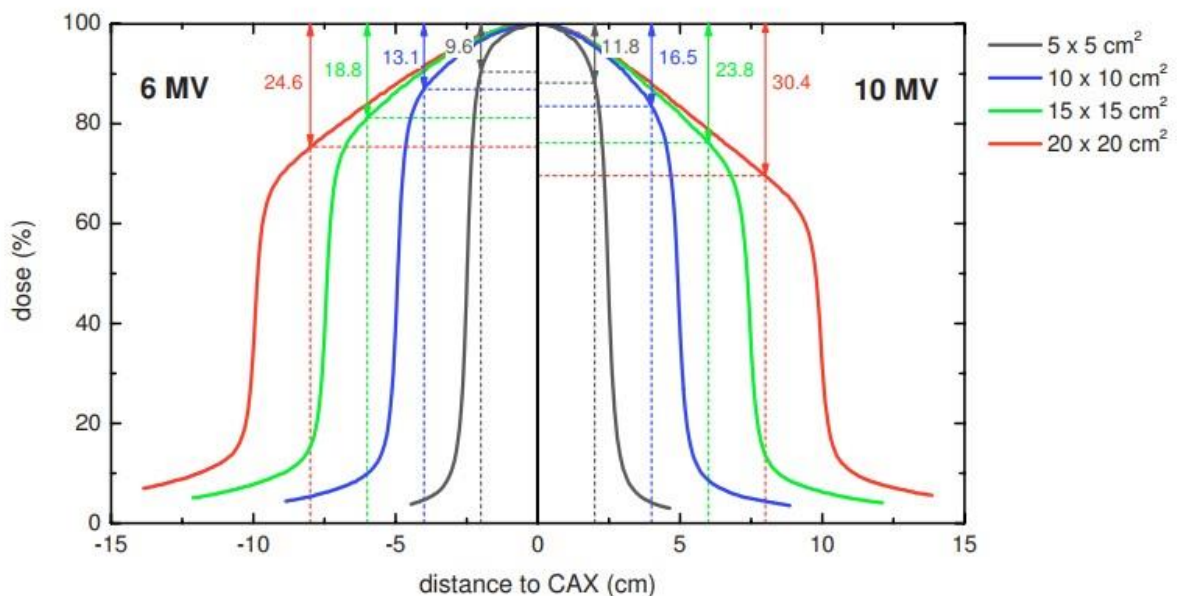
Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το βάθος μέγιστης δόσης δεσμών ακτινοβολίας με και χωρίς φίλτρο επιπέδωσης δεν διαφέρει περισσότερο του 1 mm, για την ίδια ενέργεια και το ίδιο μέγεθος πεδίου [36,37].



**Εικόνα 2.21:** Καμπύλη δόσης - βάθους για πεδία ακτινοβολίας 6 MV (αριστερά) και 10 MV (δεξιά), μεγέθους  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , με και χωρίς φίλτρο επιπέδωσης, αντίστοιχα [37]. Φαίνεται πως η καμπύλη δόσης - βάθους δέσμης FFF 6 MV σχεδόν ταυτίζεται με την αντίστοιχη καμπύλη τυπικής δέσμης 4 - 5 MV. Ομοίως, για τη δέσμη FFF 18 MV με την τυπική δέσμη 15 MV [38].

### Προφίλ δέσμης

Το προφίλ μίας δέσμης FFF διαφέρει σημαντικά από τα αντίστοιχα συμβατικών γραμμικών επιταχυντών με φίλτρο επιπέδωσης στην κεφαλή τους. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει σχήμα «καμπάνας» της οποίας η κορυφή εξαρτάται από την ενέργεια της



**Εικόνα 2.22:** Προφίλ δεσμών φωτονίων FFF, 6 και 10 MV, σε βάθος 10 cm και απόσταση πηγής - επιφάνειας 90 cm εντός ομοιώματος νερού [35].

δέσμης και τα πλευρικά της τοιχώματα από το μέγεθος του πεδίου. Οι διαφορές μεταξύ δεσμών με και χωρίς φίλτρο επιπέδωσης είναι εντονότερες σε πεδία μεσαίου έως μεγάλου μεγέθους [36-38].

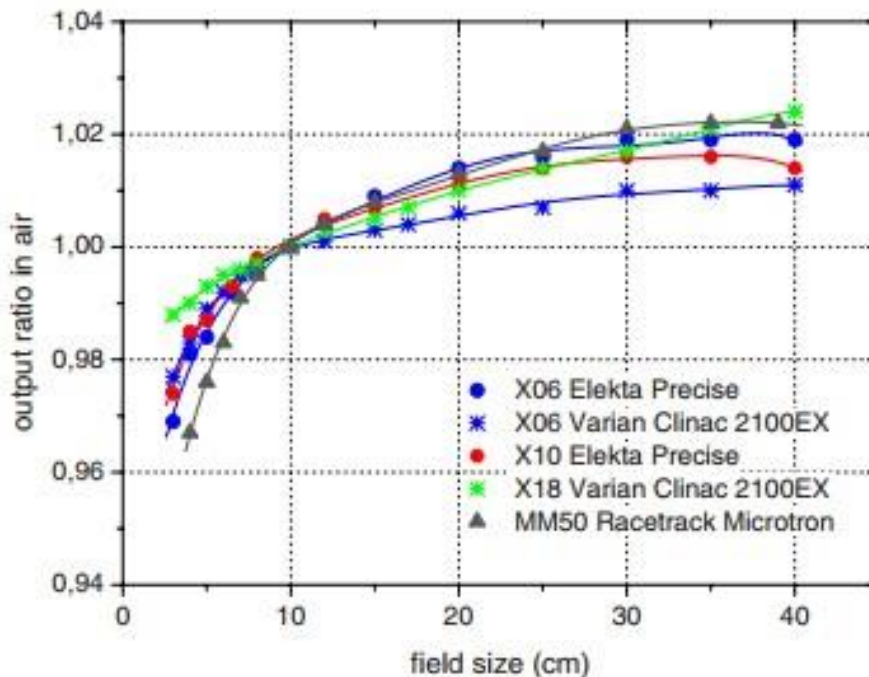
### Παράγοντας σκέδασης κεφαλής

Για ακριβείς δοσιμετρικούς υπολογισμούς σύνθετων τεχνικών θεραπείας, όπως η στατική και η περιστροφική IMRT, είναι απαραίτητη η μοντελοποίηση της ροής φωτονίων / MU. Η έννοια του παράγοντα σκέδασης κεφαλής (head-scatter factor ή collimator-scatter factor,  $S_c$ ) εισήχθη για να περιγράψει τη μεταβολή της ροής φωτονίων / MU ανάλογα με τις ρυθμίσεις του κατευθυντήρα.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικά με την επίδραση των κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων (MLC) στη δέσμη φωτονίων [39-41]. Αν και η θέση των MLC επηρεάζει τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία από τη κεφαλή, κυρίαρχος παράγοντας είναι το υλικό, το μέγεθος και το σχήμα του φίλτρου επιπέδωσης. Ως εκ τούτου, η σκεδαζόμενη από τη κεφαλή μπορεί να θεωρηθεί εγγενές χαρακτηριστικό ενός γραμμικού επιταχυντή [42].

Για μεγέθη πεδίου στο εύρος μεταξύ  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  και  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ , ο παράγοντας σκέδασης κεφαλής ενός επιταχυντή της Varian κυμαίνεται κατά 3% και 1% για 6 και 18 MV, αντίστοιχα, όταν αφαιρεθεί το φίλτρο επιπέδωσης. Οι αντίστοιχες τιμές για το ίδιο μοντέλο επιταχυντή που λειτουργεί με φίλτρο επιπέδωσης είναι 8% και 7% [43]. Παρόμοιες τιμές έχουν βρεθεί για επιταχυντή της Elekta [36,38]. Οι FFF δέσμες, λοιπόν, λόγω της ελαττωμένης παραγωγής σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στην κεφαλή παρουσιάζουν μικρή μεταβολή του  $S_c$  συγκρινόμενες με τις συμβατικές.

Στο σχήμα 2.19 απεικονίζονται οι τιμές του παράγοντα σκέδασης κεφαλής σε συνάρτηση με το μέγεθος του πεδίου, για διαφορετικές μονάδες θεραπείας χωρίς φίλτρο επιπέδωσης. Από αυτό, φαίνεται πως για πεδία από  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  έως  $20 \times 20 \text{ cm}^2$  η μεταβολή της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από τη κεφαλή είναι μόνο 1,5%.



**Εικόνα 2.23:** Τιμές του παράγοντα  $S_c$  (output ratio in air όπως αναφέρεται στο σχήμα) σε συνάρτηση με το μέγεθος του πεδίου για διάφορους γραμμικούς επιταχυντές χωρίς φίλτρο επιπέδωσης [35].

### Παράγοντας σκέδασης ομοιώματος

Σε αντίθεση με τον παράγοντα σκέδασης κεφαλής, που καθορίζεται κυρίως από το σχεδιασμό της κεφαλής, ο παράγοντας σκέδασης ομοιώματος (phantom scatter factor,  $S_p$ ) είναι μόνο μια συνάρτηση της ποιότητας δέσμης φωτονίων, του σχήματος του πεδίου και του όγκου της ακτινοβολημένης περιοχής [42,44]. Ειδικότερα, ο  $S_p$  ορίζεται ως ο λόγος του ρυθμού δόσης, σ' ένα βάθος αναφοράς για συγκεκριμένο πεδίο, με το ρυθμό δόσης, στο ίδιο βάθος, πεδίου  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  [45].

Η απευθείας μέτρηση του παράγοντα  $S_p$  είναι αρκετά δύσκολη γι' αυτό προσδιορίζεται εμμέσως μέσω της σχέσης:

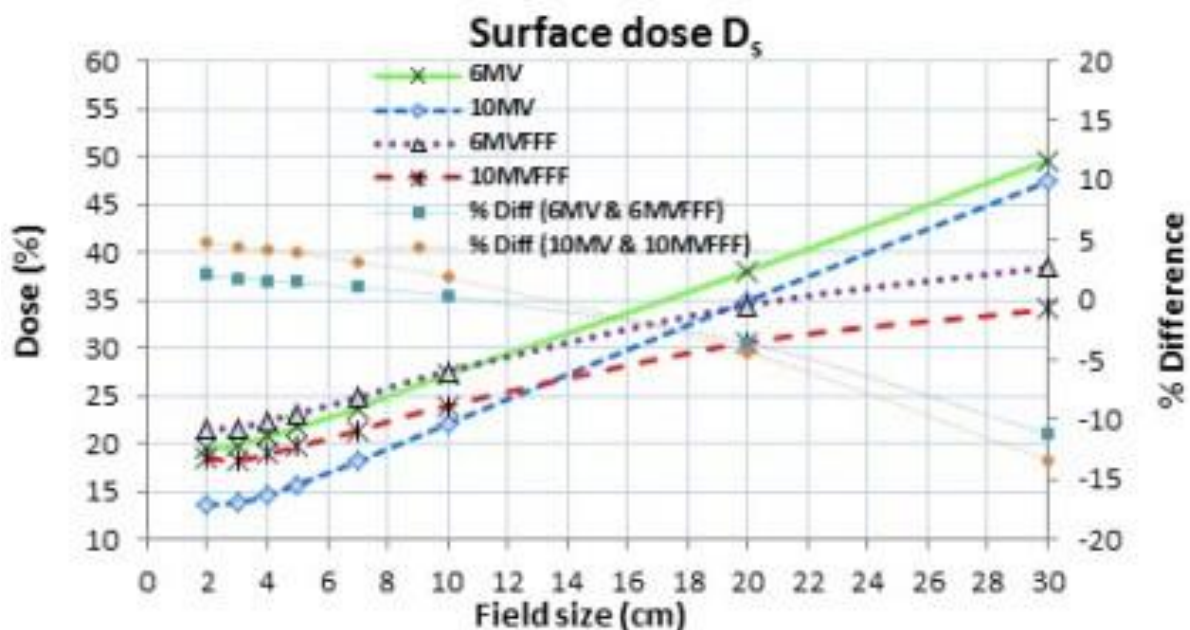
$$S_{c,p}(A) = S_c(A) S_p(A)$$

όπου  $S_{c,p}$  ο ολικός παράγοντας σκέδασης και  $S_c$  ο παράγοντας σκέδασης κεφαλής, οι οποίοι μπορούν ευκολότερα να μετρηθούν πειραματικά.

Κατά την αφαίρεση του φίλτρου επιπέδωσης, η ποιότητα της δέσμης και η ακτινική κατανομή της ενέργειας φωτονίων αλλάζουν [30,44,46]. Με βάση πρόσφατη μελέτη, διαπιστώθηκε διαφορά στους παράγοντες  $S_p$  των FFF και των συμβατικών δεσμών που φτάνει έως και 4% (σε πεδία μεγάλων διαστάσεων) [36].

### Επιφανειακή δόση

Ένα άλλο αποτέλεσμα της «μαλακότερης» δέσμης FFF είναι πως η δόση επιφανείας μπορεί να αυξάνεται. Γενικά, οι δέσμες FFF οδηγούν σε υψηλότερη επιφανειακή δόση για μικρά μεγέθη πεδίου ( $< 10 \times 10 \text{ cm}^2$ ) και σε παρόμοια ή ακόμα χαμηλότερη για μεγάλα μεγέθη ( $> 10 \times 10 \text{ cm}^2$ ) [36-38].



Εικόνα 2.24: Επιφανειακή δόση συναρτήσει του μεγέθους του πεδίου για δέσμες FFF, 6 MV και 10 MV. Φαίνεται και η ποσοστιαία διαφορά δόσης σε σχέση με τυπικές δέσμες ίδιων ενεργειών [47].

## **Ρυθμός δόσης**

Ακόμα ένα βασικό χαρακτηριστικό των δεσμών FFF είναι η αύξηση του ρυθμού δόσης. Ένας τυπικός ρυθμός δόσης για FFF δέσμες είναι τα 800 MU/min που είναι σχεδόν διπλάσιος συγκριτικά με εκείνον από δέσμες με φίλτρο επιπέδωσης [36-38]. Ωστόσο, ο υψηλός ρυθμός δόσης δεν μεταφράζεται απαραίτητα και σε μικρό χρόνο θεραπείας, διότι ο τελευταίος εξαρτάται σημαντικά από την ακτινοθεραπευτική τεχνική που επιλέγεται κάθε φορά.

## **2.6. Τεχνικές ποιοτικής και ποσοτικής σύγκρισης κατανομών δόσης**

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση των διαφορών μεταξύ της μετρούμενης και της υπολογισμένης δόσης. Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν υπέρθεση των ισοδοσιακών καμπυλών, ανάλυση των προφίλ της δόσης, διαφορές δόσης, κατανομές της «απόστασης από τη συμφωνία» (Distance-to-Agreement - DTA) καθώς και τη μέθοδο αξιολόγησης του δείκτη γάμμα ( $\gamma$  index).

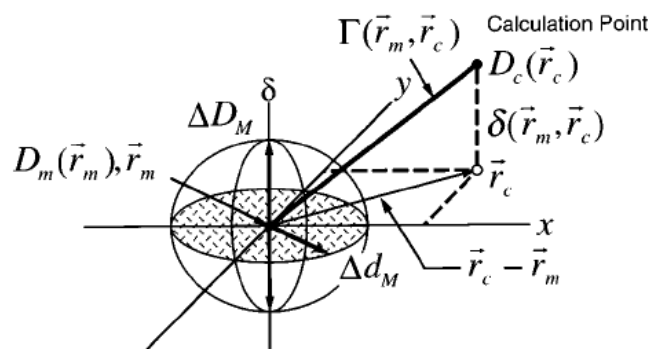
Η υπέρθεση των ισοδοσιακών καμπυλών αποτελεί ένα ποιοτικό τρόπο αξιολόγησης ο οποίος μπορεί να επισημάνει τις περιοχές που παρουσιάζουν σημαντική διαφωνία χωρίς όμως να επιτρέπει τον καθορισμό του βαθμού συμφωνίας ή διαφωνίας με ποσοτικό τρόπο. Η σύγκριση των προφίλ της μετρούμενης και της υπολογισμένης δόσης εμφανίζει τις περιοχές όπου παρατηρούνται μεγάλες αποκλίσεις και επιτρέπει την εκτίμηση του μεγέθους των διαφορών. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει τις διαφορές στη δόση σε μία μόνο διάσταση.

Οι ποσοτικές μέθοδοι περιλαμβάνουν άμεση σύγκριση των διαφορών της δόσης και του DTA μεταξύ της μετρούμενης και της υπολογισμένης κατανομής της δόσης. Η κατανομή της διαφοράς των δόσεων (Dose-Difference - DD) προκύπτει αφαιρώντας την υπολογισμένη κατανομή από την μετρούμενη και απεικονίζει έτσι τις περιοχές όπου υπάρχει ασυμφωνία. Ενώ σε περιοχές χαμηλής βάρθρωσης της δόσης η κατανομή αυτή είναι πολύ χρήσιμη για συγκρίσεις, σε περιοχές υψηλής βάρθρωσης ένα πολύ μικρό χωρικό σφάλμα (είτε στην μετρούμενη είτε στην υπολογισμένη κατανομή) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές διαφορές στη δόση. Στις περιοχές αυτές χρησιμοποιείται το DTA κριτήριο. DTA είναι η απόσταση μεταξύ ενός μετρούμενου σημείου και του πλησιέστερου σημείου στην υπολογισμένη κατανομή της δόσης το οποίο αντιστοιχεί στην ίδια δόση. Σε αντίθεση με την κατανομή της διαφοράς των δόσεων, η DTA κατανομή εμφανίζει ιδιαίτερη ευαισθησία σε περιοχές χαμηλής βάρθρωσης της δόσης με αποτέλεσμα ακόμα και μικρές διαφορές στη δόση να δίνουν μεγάλες τιμές DTA.

Μία πιο σύνθετη ανάλυση προτάθηκε από τον Harms [48] η οποία συνδυάζει και τα δύο προηγούμενα κριτήρια (διαφορές στη δόση και DTA). Η σύνθετη κατανομή (composite distribution) αναγνωρίζει περιοχές όπου η διαφορά στη δόση και το DTA είναι ταυτόχρονα μεγαλύτερες από ένα προεπιλεγμένο κριτήριο (π.χ. 3% και 3 mm, αντίστοιχα). Έτσι, περιοχές όπου το ένα κριτήριο εμφανίζει υπερβολική ευαισθησία είναι παράλληλα και περιοχές όπου το άλλο κριτήριο (το συμπληρωματικό) παρουσιάζει την κατάλληλη ευαισθησία. Επομένως, αποτυχία και στα δύο κριτήρια υποδεικνύει ότι οι δύο κατανομές διαφέρουν σε σημαντικό βαθμό. Αν και η μέθοδος αυτή επιλύει κάποιες δυσκολίες, η κατανομή που προκύπτει είναι δυαδική χωρίς να παρουσιάζει αν η διαφορά στη δόση και το DTA υπερβαίνουν τα όρια σε μικρό ή μεγάλο βαθμό.

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν αυτοί οι περιορισμοί αναπτύχθηκε το 1998 από τον Low [49] η λεγόμενη γάμμα μέθοδος. Η μέθοδος αυτή συνδυάζει το κριτήριο της διαφοράς δόσης με το DTA κριτήριο για κάθε σημείο ενδιαφέροντος. Το κριτήριο της διαφοράς δόσης (DD) και το DTA κριτήριο επιλέγονται από το χρήστη και σχετίζεται με το είδος της εφαρμογής και την ακρίβεια των μετρήσεων ή υπολογισμών. Το διπλανό σχήμα απεικονίζει γεωμετρικά τη μέθοδο για τον προσδιορισμό ενός κριτηρίου αποδοχής το οποίο λαμβάνει υπόψη ταυτόχρονα το κριτήριο διαφοράς δόσης και το DTA κριτήριο. Ένα ελλειψοειδές έχει επιλεγεί ως η επιφάνεια που αντιπροσωπεύει το κριτήριο επιλογής.

Όταν η επιφάνεια που ορίζεται από την υπολογισμένη κατανομή της δόσης ( $D_c(r_c)$ ) περάσει μέσα από το ελλειψοειδές τότε οι υπολογισμοί περνάνε τα κριτήρια αποδοχής για το συγκεκριμένο σημείο. Η ελάχιστη ακτινική απόσταση μεταξύ του μετρούμενου και του υπολογισμένου σημείου ορίζεται σαν δείκτης γάμμα. Αναλυτικότερα, αν θεωρήσουμε ότι  $D_m$  είναι η μετρούμενη δόση στη θέση  $r_m$  και  $D_c$  η υπολογιζόμενη δόση στη θέση  $r_c$  τότε η ποσότητα γάμμα ορίζεται μέσω της σχέσης:



Εικόνα 2.25: Ορισμός του  $\gamma$  index.

$$\gamma(\mathbf{r}_m) = \min\{\Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c)\} \forall \mathbf{r}_c$$

$$\Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) = \sqrt{\frac{r^2(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c)}{DTA^2} + \frac{\delta^2(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c)}{DD^2}}$$

με  $r(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) = |\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_m|$  και  $\delta(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) = D_c(\mathbf{r}_c) - D_m(\mathbf{r}_m)$  η διαφορά μεταξύ της υπολογισμένης και της μετρούμενης κατανομής της δόσης.

Περιοχές με  $\gamma > 1$  αντιστοιχούν σε θέσεις όπου οι υπολογισμένες δόσεις δεν πληρούν τα κριτήρια αποδοχής.

Ένα από τα πλεονεκτήματα του δείκτη  $\gamma$  είναι ότι, επειδή είναι μια συνεχής συνάρτηση, είναι εύκολο να παρουσιαστεί με τη μορφή ιστογράμματος. Η χρήση του ιστογράμματος επιτρέπει στον χρήστη να προσδιορίσει το ποσοστό των σημείων που είναι εντός των αποδεκτών ορίων ( $\gamma \leq 1$ ) καθώς και το ποσοστό των σημείων που δεν πληρούν τα όρια και σε ποιο βαθμό.



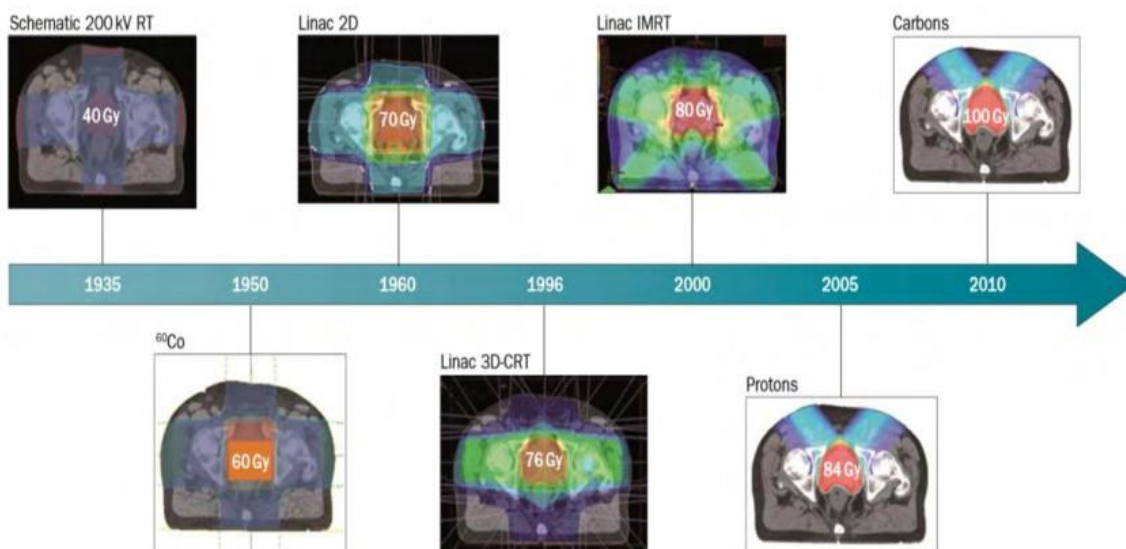
## Κεφάλαιο 3

### Τεχνικές εξωτερικής ακτινοθεραπείας

#### 3.1. Εισαγωγή

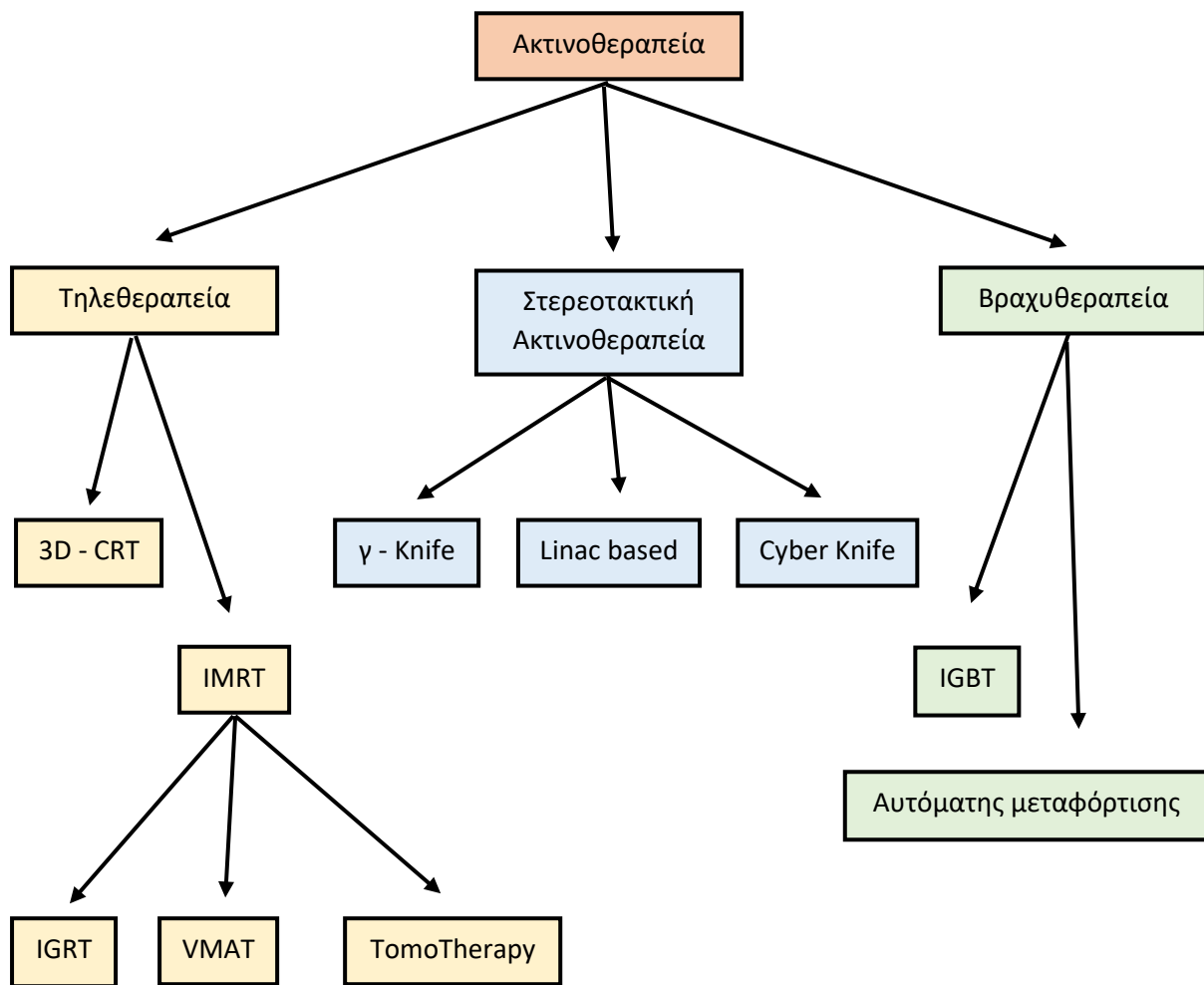
Οι θεραπευτικές ιδιότητες των ακτίνων - X αποδείχθηκαν πολύ νωρίς. Σταδιακά, μετά το 1896, αναπτύσσονται θεραπευτικές δραστηριότητες με ακτινοβολίες που παράγονται από μηχανήματα ακτίνων - X με σταθερή άνοδο. Ο Emil Grubbe, φοιτητής Ιατρικής στο Σικάγο, φημολογείται πως ήταν ο πρώτος ακτινοθεραπευτής στον κόσμο [50], καθώς έπεισε έναν από τους καθηγητές του να του επιτρέψει να ακτινοβολήσει την ασθενή Rose Lee, η οποία έπασχε από τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Η ακτινοθεραπεία άρχισε να εφαρμόζεται σε περιορισμένο αριθμό συνεδριών. Ωστόσο, ο Claude Regaud, καθηγητής στο Ινστιτούτο Ραδίου στο Παρίσι, αντιλήφθηκε πως η θεραπεία μπορεί να είναι πιο ανεκτή και αποτελεσματική αν παρασχεθεί σε μικρές δόσεις ανά ημέρα κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων [51]. Ο Γάλλος ακτινοθεραπευτής Henri Coutard, υπήρξε επίσης πρωτοπόρος στη χρήση της τμηματικής ακτινοθεραπείας, σε μια ευρεία ποικιλία όγκων και ιδιαίτερα σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγα. Τα αποτελέσματα του για την έκβαση αυτών των ασθενών δημοσιεύτηκαν το 1934 [52] και αναφέρονται ακόμη και σήμερα.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι τεχνολογικές και επιστημονικές εξελίξεις έδωσαν τη δυνατότητα ανάπτυξης ακτινοθεραπευτικών τεχνικών που σκοπεύουν στην εφαρμογή θεραπείας υψηλής ακρίβειας με υψηλή δόση στον όγκο και όσο το δυνατόν χαμηλότερη δόση σε γειτονικούς υγιείς ιστούς. Οι βασικότερες εξελίξεις που συνέβαλλαν, κατά κύριο ρόλο, στην καθιέρωση νέων τρόπων θεραπείας είναι η αντικατάσταση των μονάδων θεραπείας κοβαλτίου από γραμμικούς επιταχυντές (linear accelerators - linacs), η χρήση τρισδιάστατων και πολλές φορές συνδυαζόμενων απεικονιστικών τεχνικών, η ανάπτυξη τρισδιάστατου λογισμικού σχεδιασμού θεραπείας, η εφαρμογή συστημάτων ακινητοποίησης και επαλήθευσης της θεραπείας, καθώς και η εμφάνιση κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων (Multi Leaf Collimators - MLC).



Εικόνα 3.1: Εξέλιξη της εξωτερικής ακτινοθεραπείας (1935 - 2010) [53].

Νέες τεχνικές εισάγονται συνεχώς στην κλινική πράξη. Τέτοιες τεχνικές είναι η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D conformal radiotherapy - 3DCRT), η ακτινοθεραπεία με πεδία ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT), η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT), η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy), η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με δέσμες εξαιρετικά μικρών διαστάσεων (Stereotactic Radiosurgery - SRS) και η ακτινοθεραπεία με βαριά φορτισμένα σωμάτια, όπως τα πρωτόνια.



Εικόνα 3.2: Οι τεχνικές ακτινοθεραπείας.

### 3.2. Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D - CRT)

Οι όγκοι δεν είναι ομοιογενείς αλλά έχουν διαφορετικά σχήματα και μεγέθη. Η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία επιτυγχάνει να προσαρμόσει την περιοχή υψηλής δόσης στον ακριβώς καθορισμένο όγκο-στόχο περιορίζοντας κατά το δυνατόν τη δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς χρησιμοποιώντας πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας, ομοιόμορφης έντασης, το σχήμα των οποίων προσαρμόζεται στον όγκο-στόχο χρησιμοποιώντας εξατομικευμένα μολύβδινα blocks που κατασκευάζονται ανάλογα με το σχήμα του πεδίου ή, πλέον, με την βοήθεια πολύφυλλων κατευθυντήρων (MLC). Για τον ακριβή καθορισμό την

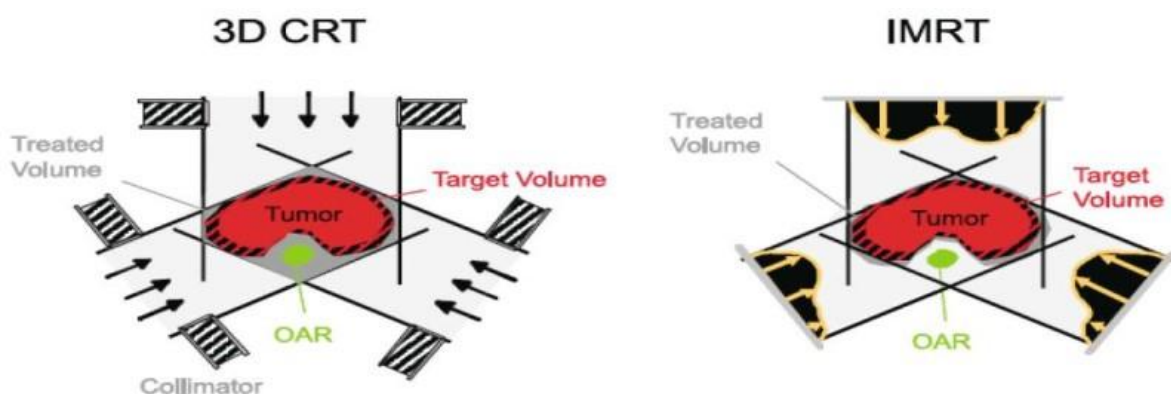
γεωμετρίας των πεδίων καθώς και των δοσιμετρικών υπολογισμών χρησιμοποιείται το ειδικό λογισμικό του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας σε συνδυασμό με πληροφορίες που παρέχονται από αξονικό τομογράφο.

Η 3D - CRT βασίζεται στον ευθύ σχεδιασμό (forward planning) κατά τον οποίο καθορίζεται το πλήθος, ο προσανατολισμός και οι διαστάσεις των πεδίων, καθώς και οι τιμές διαφόρων παραμέτρων όπως το «βάρος» των πεδίων, η γωνία του κατευθυντήρα, το «βάρος» των σφηνοειδών φίλτρων κλπ. Με βάση τα παραπάνω γίνεται ο υπολογισμός της δόσης, ο οποίος ενδέχεται να πραγματοποιηθεί πολλές φορές (αλλάζοντας κάθε φορά μία ή περισσότερες από τις τιμές των παραμέτρων).

### 3.3. Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT)

Η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT) θεωρείται ίσως το σημαντικότερο βήμα ως προς το σχεδιασμό θεραπείας μετά την εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας [54, 55]. Η IMRT για πρώτη φορά αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία το 1982 [56] και από τότε, η βελτίωση και ανάπτυξη της σημείωσε εκθετικό ρυθμό. Ουσιαστικά, διακρίνεται από τη συμβατική ακτινοθεραπεία λόγω της ικανότητας να δημιουργεί πεδία διαμορφωμένα όχι μόνο ως προς το σχήμα τους αλλά και ως προς την ένταση τους [57]. Έτσι, περιορίζονται οι παρενέργειες λόγω της μείωσης της δόσης που λαμβάνουν τα υγιή όργανα και δίνεται η δυνατότητα αύξησης της δόσης στον όγκο-στόχο, που οδηγεί σε μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης.

Η βασική ιδέα της IMRT είναι εύκολη στην κατανόηση: διαμορφώνεται η ένταση κάθε δέσμης ακτινοβολίας και η επιθυμητή κατανομή δόσης στο στόχο επιτυγχάνεται μετά από υπέρθεση δεσμών από διαφορετικές κατευθύνσεις. Αφού λοιπόν, το προφίλ των δεσμών δεν είναι επίπεδο και ομοιόμορφο, μπορούν να σχηματιστούν πολύπλοκες κατανομές δόσης και με τον τρόπο αυτό, να αντιμετωπίζονται όγκοι κοίλου σχήματος που έχουν πολύ κοντά τους υγιή όργανα (σε αρκετές περιπτώσεις παρουσιάζονται κοιλότητες στο PTV μέσα στις οποίες μπορεί να βρίσκεται κάποιο κρίσιμο όργανο. Σε αυτές, όπως χαρακτηριστικά παρουσιάζεται στην εικόνα 3.3, η τεχνική IMRT αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή).



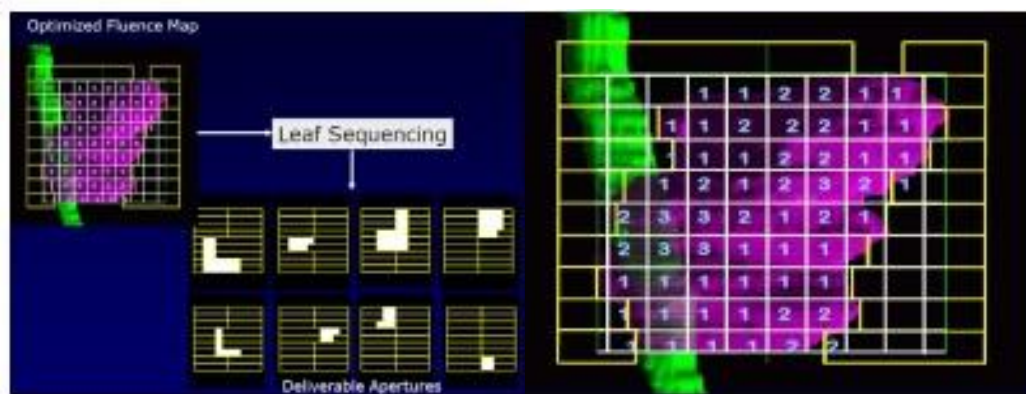
Εικόνα 3.3: Διαφορές των 3D - CRT και IMRT τεχνικών [58].

Εύκολα μπορεί κανείς να καταλάβει, πως η IMRT αποτελεί εξέλιξη της 3D - CRT. Για την πραγματοποίηση της ακολουθείται η ίδια διαδικασία αλλά υπάρχουν δύο επιπλέον ιδιαίτερα χαρακτηριστικά:

- α. η ανομοιόμορφη κατανομή της δέσμης, που αναφέρθηκε παραπάνω, και
- β. η δυνατότητα αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας.

Ας εξετάσουμε ξεχωριστά καθένα από αυτά τα χαρακτηριστικά:

α. Κάθε πεδίο ακτινοβολίας χωρίζεται σε επιμέρους μικρότερα υποπεδία (segments) των οποίων ο χρόνος ακτινοβολίας είναι διαφορετικός. Με τον τρόπο αυτό, τα ομοιόμορφης έντασης πεδία της 3D - CRT, μετασχηματίζονται σε πεδία στην περιοχή των οποίων η ένταση μεταβάλλεται από σημείο σε σημείο.



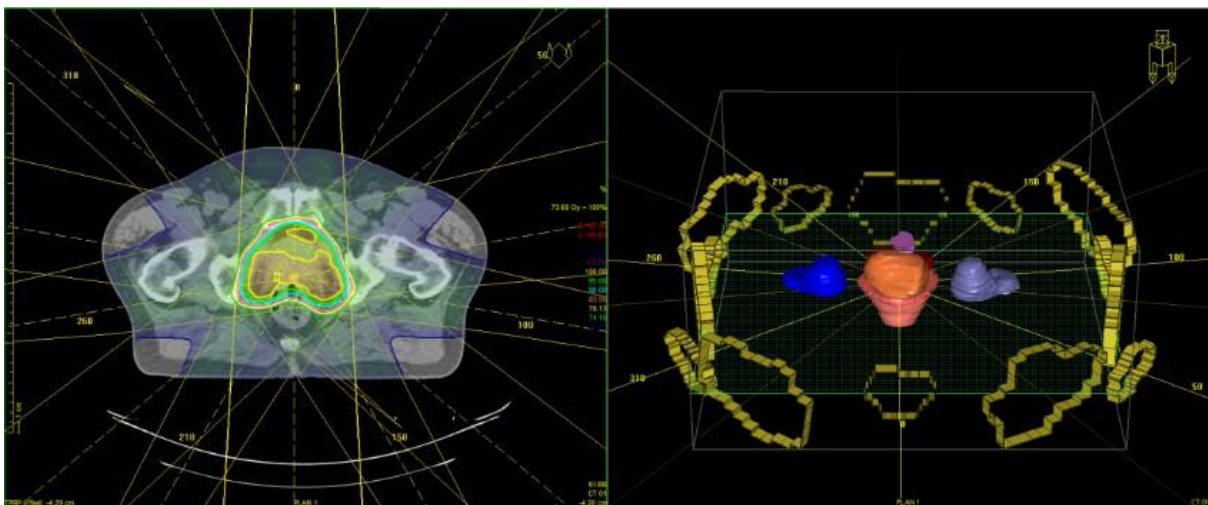
Εικόνα 3.4: Υποπεδία (segments) ενός πεδίου σε IMRT [59].

β. Στον αντίστροφο σχεδιασμό ο ακτινοφυσικός - φυσικός ιατρικής επιλέγει την διάταξη των δεσμών και ορίζει τους περιορισμούς του πλάνου θεραπείας ως προς τη δόση στα OARs και το PTV. Στη συνέχεια, ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης (optimization algorithm) υπολογίζει τους χάρτες ροής (fluence maps) όπως αυτοί προκύπτουν από τους περιορισμούς του πλάνου. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται συνήθως μπορεί να περιλαμβάνουν: επαναληπτικές μεθόδους (iterative methods), εξομοιωμένη ανόπτηση (simulated annealing), φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή (filtered back projection), γενετικούς αλγορίθμους (genetic algorithms), maximum likelihood approach, linear programming, κ.α. Πιο συνηθισμένες είναι οι επαναληπτικές μέθοδοι [60]. Σε δεύτερο χρόνο, γίνεται η διαδικασία τμηματοποίησης (segmentation), με την δημιουργία υποπεδίων και τον υπολογισμό MU/segment καθώς και τον συνολικό αριθμό MU. Τελικά, γίνεται ο υπολογισμός της κατανομής δόσης στην γεωμετρία του ασθενή. Τα περισσότερα συστήματα σχεδιασμού IMRT βελτιστοποιούν τους χάρτες έντασης για συγκεκριμένο αριθμό σταθερών δεσμών. Η επιλογή θέσεων των δεσμών εναπόκειται στην εμπειρία του κέντρου ακτινοθεραπείας και του ακτινοφυσικού. Η αυτοματοποιημένη επιλογή των θέσεων των δεσμών είναι ένα δύσκολο πρόβλημα, το οποίο δεν έχει επιλυθεί ακόμα. Σταθερές διατάξεις δεσμών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κάποιες περιπτώσεις (ακτινοθεραπεία προστάτη αδένα) αλλά όχι πάντα (ακτινοθεραπεία κεφαλής - τραχήλου).

Ο βαθμός εξέλιξης της τεχνικής IMRT από την πρώτη ερευνητική σύλληψη της, στις αρχές της δεκαετίας του 1980, μέχρι σήμερα είναι αρκετά μεγάλος. Αποτελεί παράδειγμα συνεργασίας ειδικών πολλών επιστημονικών περιοχών που κατάφεραν να επιφέρουν ένα

τεράστιο αποτέλεσμα στην ιατρική και ειδικότερα στην καθημερινή κλινική πρακτική στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία.

Υστερα από πολλές κλινικές μελέτες, στις οποίες διαπιστώθηκαν τα τεράστια πλεονεκτήματα της, το φάσμα εφαρμογής της IMRT έχει διευρυνθεί σε καρκίνους όπως του προστάτη αδένου, της κεφαλής και τραχήλου, του κεντρικού νευρικού συστήματος κλπ. Επίσης, εφαρμόζεται σε παιδιατρικούς ασθενείς και σε περιπτώσεις επανακτινοβόλησης. Πάντως, η υπεροχή της αναδεικνύεται στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, λόγω της πολύπλοκης ανατομίας της περιοχής και της στενής ανατομικής σχέσης των όγκων με τα γύρω φυσιολογικά όργανα. Σε περιορισμένο βαθμό, η IMRT χρησιμοποιείται και σε παθήσεις μαστού και πνεύμονα, όπου δίνεται η δυνατότητα προστασίας της καρδιάς και των στεφανιαίων αγγείων. Επίσης, χρησιμοποιείται σε γαστρεντερικές βλάβες και σε ορισμένους τύπους σαρκωμάτων.



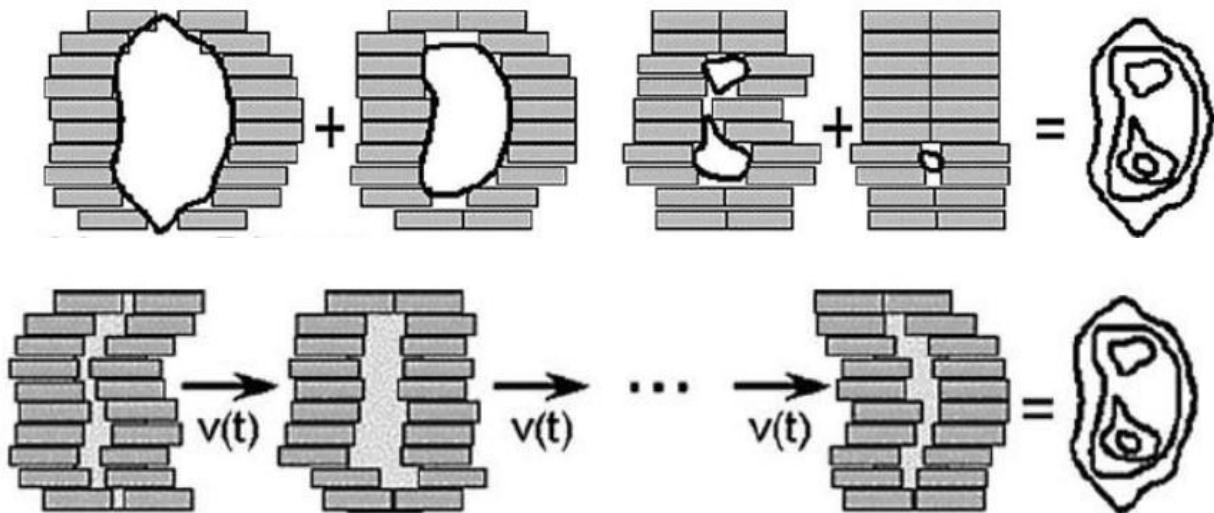
Εικόνα 3.5: Δέσμες σε IMRT θεραπεία καρκίνου του προστάτη αδένου.

### Στατική και Δυναμική IMRT

Η IMRT είναι ένας ευρύτερος όρος ο οποίος περιγράφει μια συγκεκριμένη τεχνική [61] αλλά υπάρχουν διάφοροι τρόποι υλοποίησης της. Η διάκριση τους έγκειται στο αν τα MLC διαμορφώνονται ή όχι κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης [61-64].

Στη στατική IMRT, τα MLC κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης παραμένουν ακίνητα. Ο βραχίονας του γραμμικού λαμβάνει συγκεκριμένες θέσεις σε βήματα (steps) και ακτινοβολεί (shoot). Στο μεσοδιάστημα μεταξύ των διαδοχικών θέσεων ο ασθενής δεν ακτινοβολείται. Μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι ο αυξημένος χρόνος θεραπείας και οι περιορισμένες δυνατότητες συμμόρφωσης της δέσμης.

Στη δυναμική IMRT κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης από συγκεκριμένες γωνίες τα MLC διαμορφώνονται διαρκώς. Η χορήγηση της θεραπευτικής δόσης είναι ταχύτερη αλλά οι υπολογισμοί είναι αρκετά πιο πολύπλοκοι λόγω της τμηματοποίησης (segmentation) των κύριων πεδίων.



Εικόνα 3.6: Στατική (step and shoot) IMRT (πάνω) και δυναμική IMRT (κάτω) [65].

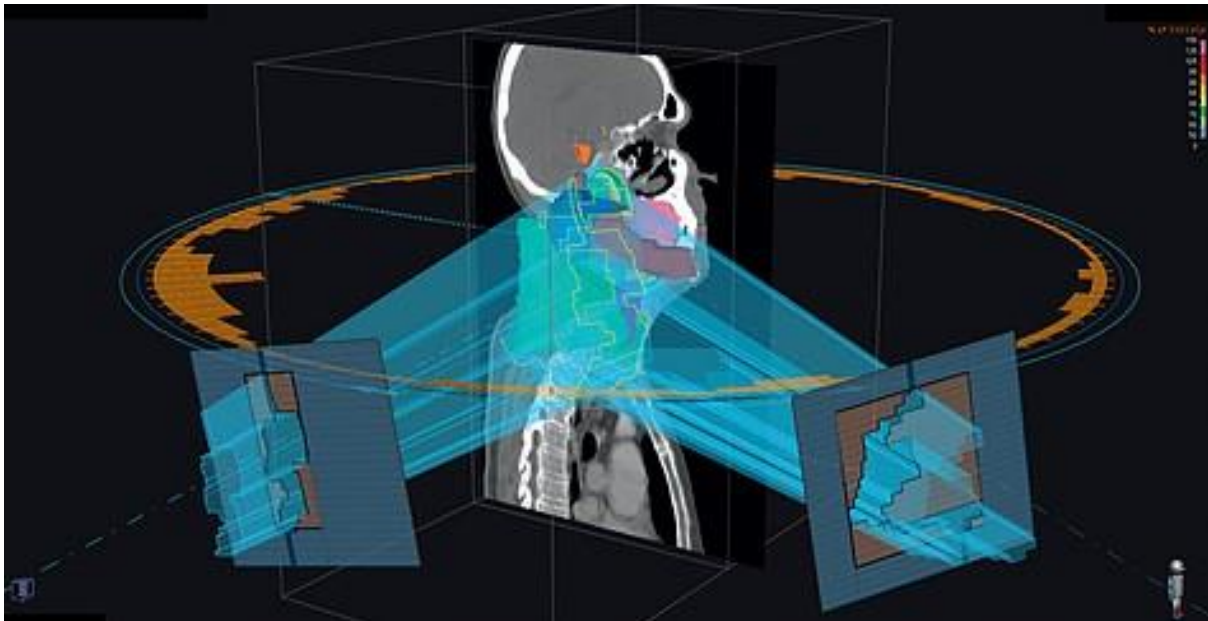
Γενικά, η πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενούς κακοήθειας για θεραπεία IMRT σχεδόν διπλασιάζεται (1,75%) σε σύγκριση με τη 3D-CRT (~1%) όπως φαίνεται από ασθενείς που επιβίωσαν 10 έτη [66]. Λόγω του αυξημένου χρόνου θεραπείας σε σχέση με τη 3D-CRT υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενών κακοηθειών για ενέργειες φωτονίων άνω των 8 MV [67-72]. Επομένως, σε πολλά νοσοκομεία ανά τον κόσμο, οι θεραπείες IMRT χορηγούνται με φωτόνια 6 MV. Η χρήση υψηλότερων ενεργειών σε περιπτώσεις που ο όγκος βρίσκεται βαθιά μέσα στο σώμα του ασθενή (πχ. περίπτωση προστάτη) υποστηρίζεται από πολλούς διότι προσφέρει καλύτερη κάλυψη δόσης στον όγκο-στόχο και μειώνει τη δόση στα περιμετρικά κρίσιμα όργανα [73]. Σε κάθε περίπτωση, η χρήση 6 MV ή μεγαλύτερων ενεργειών πρέπει να βασίζεται στο ισοζύγιο κινδύνου - κέρδους, λαμβάνοντας υπόψιν την ηλικία και το προσδόκιμο ζωής κάθε ασθενή σε συνδυασμό με τον σχετικό κίνδυνο δημιουργίας δευτερογενούς καρκίνου [75].

### 3.3.1. Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT)

Το 2008 ο Otto εισήγαγε την έννοια της ογκομετρικά διαμορφούμενης τοξοειδούς ακτινοθεραπείας (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT) [75], η οποία προτάθηκε ως τεχνική χορήγησης της δόσης σε μια πλήρη περιστροφή 360°. Υποστήριζε πως αυτό θα οδηγούσε σε ταχύτερη εκτέλεση των θεραπειών σε σχέση με τις υπόλοιπες τεχνικές IMRT. Εν τω μεταξύ, υπήρχαν ήδη επαρκή κίνητρα για την ταχεία κλινική και εμπορική ανάπτυξη των εργαλείων και της τεχνολογίας VMAT.

Η τεχνική VMAT λοιπόν, αποτελεί την πλέον εξελιγμένη μορφή της IMRT κατά την οποία ο ασθενής ακτινοβολείται περιστροφικά και συνεχόμενα, χωρίς διακοπές. Ο κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων (MLC) του γραμμικού επιταχυντή αλλάζει συνεχώς το σχήμα του πεδίου καθώς η κεφαλή περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή ενώ, ταυτόχρονα, αλλάζει συνεχώς ο ρυθμός δόσης και η ταχύτητα περιστροφής. Σε συνδυασμό με τους γραμμικούς επιταχυντές τελευταίας τεχνολογίας (FFF-linacs), που διαθέτουν υψηλούς ρυθμούς δόσης, η τεχνική

VMAT παρουσιάζει το επιπλέον πλεονέκτημα της βέλτιστης ακτινοβολήσης στο μικρότερο δυνατό χρόνο με την μέγιστη ακρίβεια χορήγησης της δόσης.



Εικόνα 3.7: Σχηματική αναπαράσταση VMAT θεραπείας σε καρκίνο κεφαλής - τραχήλου.

Η VMAT δίνει τη δυνατότητα εφαρμογής πλάνων θεραπείας παρόμοιας ποιότητας με τη συμβατική IMRT, αλλά που πραγματοποιούνται σε πολύ μικρότερο χρόνο. Όπως στη τελευταία, έτσι και σε αυτή, χρησιμοποιούνται τεχνικές αντιστρόφου σχεδιασμού θεραπείας (Inverse Planning).

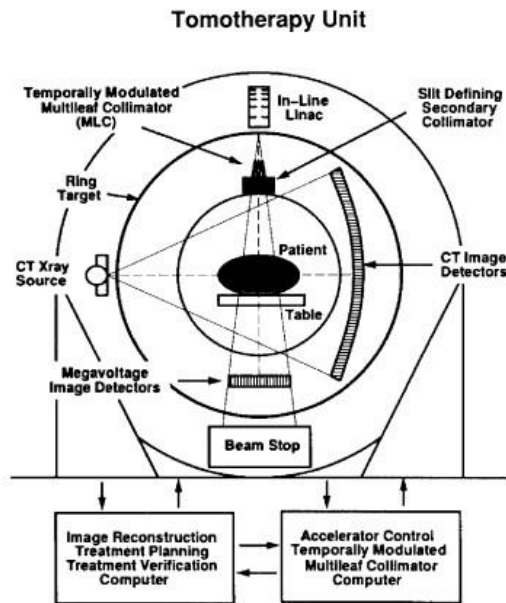
Ο θεωρητικός κίνδυνος εμφάνισης δευτερογενούς κακοήθειας με τη VMAT θα έπρεπε να είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με την IMRT, καθώς η VMAT γενικά χρησιμοποιεί λιγότερα MU. Όμως, αυτό θα μπορούσε να αντισταθμιστεί λόγω της αύξησης του υγιούς ιστού που λαμβάνει χαμηλή δόση [76-80]. Θα χρειαστεί μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό αυτού του κινδύνου.

### 3.3.2. TomoTherapy

Η πρώτη ερευνητική εργασία πάνω στο TomoTherapy δημοσιεύτηκε το 1993 από τον Mackie [81]. Χρειάστηκε σχεδόν ένα έτος για να γίνει δεκτή η συγκεκριμένη εργασία, πιθανότατα, επειδή η ιδέα εξετάστηκε με σκεπτικισμό από τους ειδικούς της εποχής. Στις αρχές του 2002 πραγματοποιήθηκε η πρώτη θεραπεία από κλινικό πρωτότυπο στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Wisconsin. Οι δύο επόμενες μονάδες TomoTherapy, δεύτερης κλινικής δοκιμής, εγκαταστάθηκαν στον Καναδά και συγκεκριμένα, στο London Regional Cancer Centre και στο Cross Cancer Institute. Υποδέχθηκαν ασθενή και πραγματοποίησαν, ταυτόχρονα, ακτινοθεραπεία το καλοκαίρι του 2002 [82].

Οι συμβατικοί γραμμικοί επιταχυντές περιορίζονται λόγω του εύρους περιστροφής της κεφαλής και της αδυναμίας να κινηθεί το κρεβάτι αργά, σταθερά και αυτοματοποιημένα κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Επιπλέον, δεν λαμβάνουν εικόνα του ασθενή στη θέση θεραπείας και γι' αυτό δεν είναι ικανοί να εξασφαλίσουν με ακρίβεια την περιοχή στην οποία

θα εναποτεθεί η υψηλή δόση. Το (helical) TomoTherapy αποτελεί συνδυασμό ελικοειδούς υπολογιστικού τομογράφου (CT) και γραμμικού επιταχυντή. Χρησιμοποιεί τη τεχνολογία slip ring του CT με αποτέλεσμα τη δυνατότητα συνεχούς περιστροφής της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή γύρω από τον ασθενή ενώ το κρεβάτι κινείται.



**Εικόνα 3.8:** Σχηματική αναπαράσταση μονάδας TomoTherapy στην πρώτη δημοσιευμένη εργασία του Mackie [81].

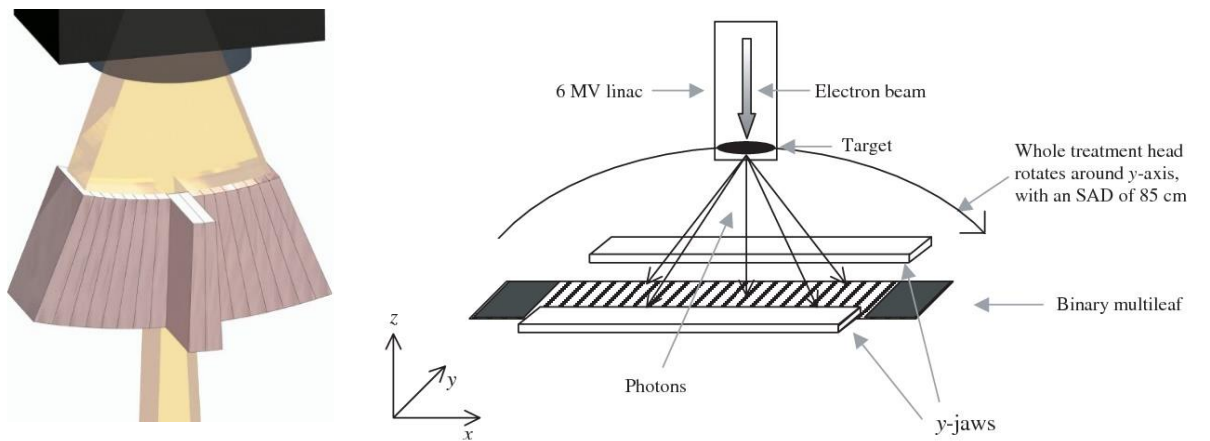


**Εικόνα 3.9:** Helical TomoTherapy™ (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, USA).

Η δέσμη φωτονίων που παράγεται έχει ενέργεια 6 MV και μέγιστο πλάτος 40 cm. Διαμορφώνεται από δυαδικό κατευθυντήρα (binary MLC) 64 φύλλων όπου κάθε φύλλο δημιουργεί σκιά 6,25 mm στο ισόκεντρο. Σκοπός του δυαδικού κατευθυντήρα είναι η διαμόρφωση της έντασης και του σχήματος της δέσμης, τα οποία επιτυγχάνει ρυθμίζοντας τον χρόνο που κάθε φύλλο παραμένει εντός του πεδίου ακτινοβολίας. Ο όρος δυαδικός περιγράφει με τον καλύτερο τρόπο την κίνηση των φύλλων τα οποία μπορούν να εισέρχονται ή να εξέρχονται από την πορεία της δέσμης. Το σύστημα MLC είναι ειδικά σχεδιασμένο ώστε να ελαχιστοποιεί την ακτινοβολία διαρροής μεταξύ των φύλλων. Διαφορετικό σύστημα πρωτογενών κατευθυντήρων διαμορφώνει το πάχος τομής το οποίο έχει εύρος από 0,5 cm έως 5 cm.

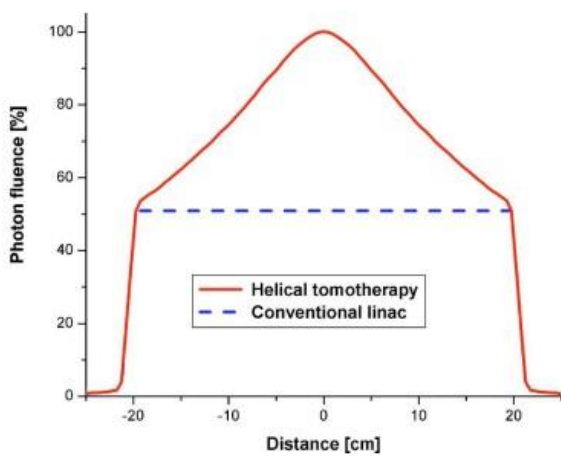
Μία από τις σημαντικότερες διαφορές του TomoTherapy σε σύγκριση με άλλα συστήματα ακτινοθεραπείας είναι ότι δεν διαθέτει φίλτρο επιπέδωσης, το οποίο θα έκανε τη δόση πιο ομοιόμορφη, σε συγκεκριμένο βάθος. Αν απαιτηθεί, ο δυαδικός κατευθυντήρας μπορεί να διαμορφώσει το πεδίο θεραπείας ώστε να παραχθεί ομοιόμορφη κατανομή δόσης. Η απουσία του φίλτρου επιπέδωσης αυξάνει τη δόση στο κέντρο του πεδίου κατά περίπου δύο φορές σε σχέση με τα άκρα του. Αυτό οδηγεί σε αυξημένο μέσο ρυθμό δόσης και, κατά συνέπεια, σε μειωμένους χρόνους θεραπείας σε σχέση με την 3D-CRT.



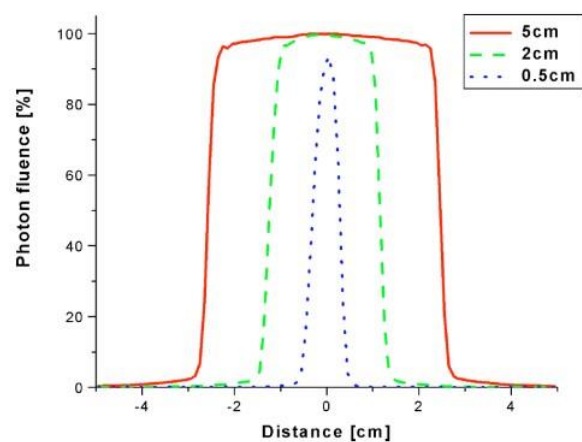


**Εικόνα 3.10:** Σχηματική αναπαράσταση του δυαδικού (binary MLC) και του πρωτογενούς (jaws) κατευθυντήρα.

Δεδομένου ότι το μέγιστο πάχος τομής είναι περίπου 5 cm, το κωνικό σχήμα που παρατηρείται στο εγκάρσιο προφίλ, είναι δύσκολο ανιχνεύσιμο στο διαμήκες προφίλ της ροής των φωτονίων. Από την άλλη πλευρά, επειδή στο TomoTherapy η εναπόθεση της δόσης γίνεται σε τομές, όταν το πάχος τομής γίνεται μικρότερο από περίπου 2 cm, η ένταση μειώνεται λόγω της εικονικής πηγής [79].



**Εικόνα 3.11:** Προφίλ της ροής φωτονίων σε δέσμη του TomoTherapy (κόκκινη γραμμή) και δέσμη συμβατικού επιταχυντή (μπλε διακεκομμένη γραμμή) [83].



**Εικόνα 3.12:** Διαμήκες προφίλ της ροής φωτονίων σε δέσμη του TomoTherapy για διαφορετικές τιμές του πάχους τομής [83].

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του TomoTherapy είναι η δυνατότητα απεικόνισης MVCT (Mega Voltage Computed Tomography) με δέσμη ενέργειας περίπου 3,5 MV η οποία επιτρέπει διορθώσεις ως προς τη θέση και το σχήμα του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας [84].

### 3.3.2.1. Παράδειγμα αναλυτικής μεθόδου υπολογισμού δόσης σε σημείο στο TomoTherapy

Για τους ακόλουθους υπολογισμούς χρησιμοποιείται το σύστημα συντεταγμένων της Διεθνούς Ηλεκτροτεχνικής Επιτροπής (International Electrotechnical Commission - IEC) [85] και η μαθηματική ανάλυση του J. P. Gibbons [86].

Όταν η κεφαλή είναι στις 0°, ο οριζόντιος άξονας  $X_g$  κατευθύνεται προς τα δεξιά του παρατηρητή όπως εκείνος βλέπει την κεφαλή από το κρεβάτι προς αυτή. Ο άξονας  $Z_g$  είναι κατακόρυφος με φορά προς τα πάνω. Ο άξονας  $Y_g$  είναι κάθετος στους προηγούμενους, παράλληλος στο κρεβάτι, με φορά προς το ίδιο το μηχάνημα. Το σύστημα συντεταγμένων περιστρέφεται ως προς τον άξονα  $Y_g$ , καθώς περιστρέφεται η κεφαλή, έτσι ώστε ο άξονας  $Z_g$  να κατευθύνεται πάντα προς τη πηγή.

Η δόση σε σημείο P υπολογίζεται ως το άθροισμα των επιμέρους δόσεων από κάθε προβολή (projection) του πλάνου θεραπείας:

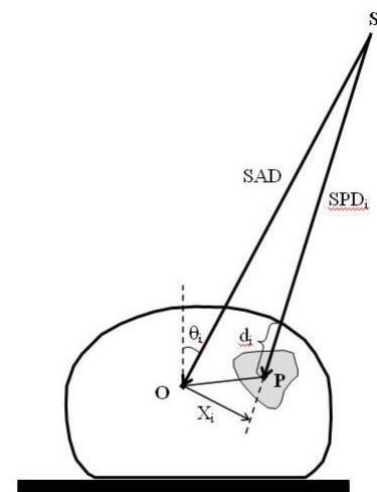
$$D_P = \sum_{i=1}^{N_{proj}} \dot{D}_i t_i$$

Όπου  $\dot{D}_i$  : ο ρυθμός δόσης της προβολής i στο σημείο P  
 $t_i$  : ο χρόνος ακτινοβολήσης της προβολής i  
 $N_{proj}$  : ο συνολικός αριθμός προβολών

Επειδή η δέσμη κάθε προβολής είναι διαμορφούμενης έντασης ο ρυθμός δόσης  $\dot{D}_i$  μεταβάλλεται με το χρόνο. Για να συνυπολογιστεί αυτό, θεωρούμε πως κάθε πεδίο αποτελείται από μικρότερα υποπεδία (segments), σταθερής έντασης και διαφορετικού σχήματος. Τα σχήματα των υποπεδίων πρέπει να είναι συμμετρικά ως προς τον άξονα της δέσμης. Ο χρόνος  $t_{ij}$  για κάθε υποπεδίο j καθορίζεται έτσι ώστε η ολική δόση από όλα τα υποπεδία να προσεγγίζει τη δόση από την προβολή i. Επομένως, η προηγούμενη σχέση μπορεί να γραφτεί ως:

$$D_P = \sum_{i=1}^{N_{proj}} \sum_{j=1}^{N_{seg,j}} \dot{D}_{i,j} t_{ij}$$

Όπου  $\dot{D}_{i,j}$  : ο ρυθμός δόσης στο σημείο P από το j υποπεδίο, του πεδίου της i προβολής  
 $t_{ij}$  : ο χρόνος ακτινοβολήσης του j υποπεδίου, του πεδίου της προβολής i  
 $N_{seg,j}$  : ο συνολικός αριθμός υποπεδίων κάθε προβολής i



Εικόνα 3.13: Σχηματική αναπαράσταση της γεωμετρίας υπολογισμού δόσης [86].

Η δόση από υποπεδίο j μιας προβολής i δίνεται από τη σχέση:

$$D_{ij} = \dot{D}_0 \left( \frac{85}{SPD_i} \right)^2 OAR_x(X_i) [t_{ij} S_{cp,j} TPR_j(d_i) OAR_{y,j}(Y_i, d_i)]$$

- Όπου  $\dot{D}_0$  : ο ρυθμός δόσης σε συνθήκες κανονικοποίησης \*
- $SPD_i$  : η απόσταση πηγής - σημείου P για την i προβολή
- $S_{cp,j}$  : output factor για το υποπεδίο j \*
- $TPR_j$  : tissue phantom ratio για το υποπεδίο j \*
- $OAR_x$  : off-axis ratio στον άξονα x
- $OAR_y$  : off-axis ratio στον άξονα y

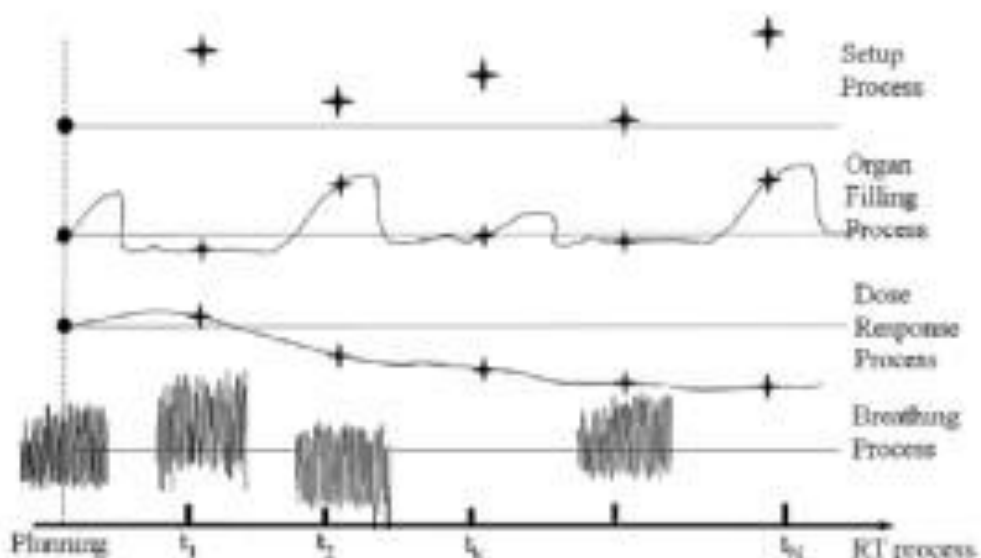
\* Συνθήκες κανονικοποίησης: βάθος 10 cm, μέγεθος πεδίου 40x5 cm<sup>2</sup>, απόσταση πηγής - ισοκέντρου 85 cm.

Συνδυάζοντας τις δύο τελευταίες εξισώσεις προκύπτει:

$$D_P = \dot{D}_0 \sum_{i=1}^{N_{proj}} \left( \frac{85}{SPD_i} \right)^2 OAR_x(X_i) \sum_{j=1}^{N_{seg,j}} [t_{ij} S_{cp,j} TPR_j(d_i) OAR_{y,j}(Y_i, d_i)]$$

### 3.3.3. Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT)

Οι γεωμετρικές αβεβαιότητες που υπεισέρχονται στα διάφορα στάδια της ακτινοθεραπείας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον έλεγχο του όγκου-στόχου και την έκθεση των παρακαείμενων υγιών ιστών. Οι αβεβαιότητες αυτές προέρχονται κυρίως από σφάλματα κατά την τοποθέτηση του ασθενούς και από την κίνηση του κατά τη διάρκεια της θεραπείας (αναπνοή ή εσωτερικές κινήσεις οργάνων).

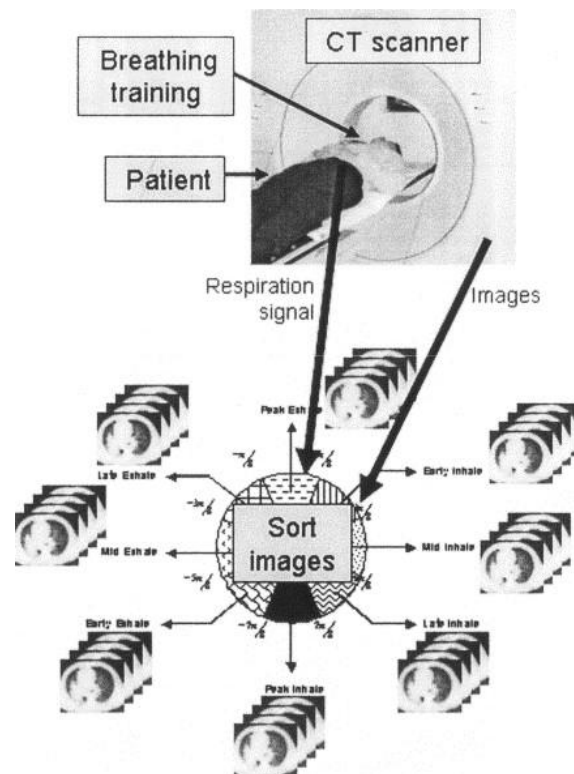


Εικόνα 3.14: Αίτια γεωμετρικών αποκλίσεων στην ακτινοθεραπεία [87].

Η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy - IGRT) χρησιμοποιώντας σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα επιτρέπει τον περιορισμό των γεωμετρικών σφαλμάτων, τη σημαντική μείωση των περιθωρίων και την ακριβή στόχευση του όγκου. Η IGRT προϋποθέτει όλα τα στάδια της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας που περιλαμβάνουν την ακινητοποίηση του ασθενούς, την απεικόνιση, το σχεδιασμό θεραπείας, την επιβεβαίωση του πλάνου θεραπείας, την ακτινοβολήση και τον έλεγχο ποιότητας.

Στην πλέον εξελιγμένη της μορφή, η IGRT πραγματοποιείται τρισδιάστατα με εικόνες αξονικού τομογράφου ευρείας δέσμης (Cone Beam CT - CBCT), ο οποίος είναι ενσωματωμένος στο ακτινοθεραπευτικό μηχάνημα. Τα δεδομένα της αξονικής τομογραφίας με βάση τα οποία πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός θεραπείας συγκρίνονται με τις αντίστοιχες εικόνες που λαμβάνονται πριν ή και κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Με βάση αυτή τη σύγκριση, γίνονται οι απαραίτητες διορθώσεις και προσαρμογές λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη θέση και το σχήμα του όγκου-στόχου, όσο και των κρίσιμων οργάνων που απεικονίζονται τρισδιάστατα την ώρα της θεραπείας, εξασφαλίζοντας την μέγιστη ακρίβεια στη χορήγηση της δόσης και την κλιμάκωση της επιλεκτικά στη νόσο αποφεύγοντας τους υγιείς ιστούς.

Ο έλεγχος της αναπνευστικής κίνησης γίνεται με την τετραδιάστατη αξονική τομογραφία (4Dimension Computed Tomography - 4D CT). Απεικονιστικά δεδομένα αξονικής τομογραφίας αποκτούνται συγχρονισμένα με αναπνευστικά σήματα τα οποία χρησιμοποιούνται για να ανασυνθέσουν μια εικόνα 4D-CT που αποτελείται από 3D σαρώσεις της ανατομίας ενδιαφέροντος σε αλληλουχία των αναπνευστικών φάσεων [88-90]. Η κίνηση λόγω αναπνοής μπορεί να παρακολουθηθεί με την χρήση εμπορικά διαθέσιμων συστημάτων αναπνευστικής παρακολούθησης ή με την παρακολούθηση εσωτερικά εμφυτευμένων ακτινοσκοπιών σημαδιών με ακτινοσκόπηση. Προκειμένου να ενισχυθεί η ακρίβεια της τεχνικής IGRT, οι ασθενείς εκπαιδεύονται ώστε να αναπνέουν με τακτικό και επαναλήψιμο τρόπο.



**Εικόνα 3.15:** Σχηματική αναπαράσταση 4D CT. Λαμβάνονται εικόνες και στη συνέχεια ταξινομούνται κατά την αναπνευστική φάση στην οποία βρισκόταν ο ασθενής τη στιγμή της λήψης [90].

### 3.4. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία - ακτινοχειρουργική εισήχθη το 1951, από τον Σουηδό νευροχειρουργό Lars Leksell, ο οποίος τη χρησιμοποίησε για να χορηγήσει σε μία μόνο συνεδρία υψηλή δόση ακτίνων X, 250 kV<sub>p</sub>, σε ασθενείς με νευραλγία τριδύμου με σκοπό την

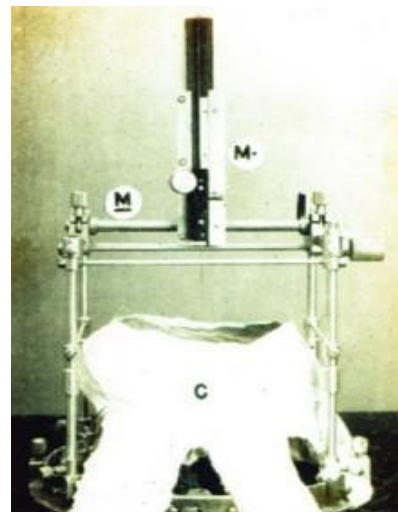
ανακούφιση τους από τον πόνο [91]. Η έννοια της στερεοτακτικής ακτινοβολήσης περιγράφει εστιασμένες τεχνικές πολλαπλών μη-συνεπίπεδων δεσμών φωτονίων για τη χορήγηση υψηλής δόσης στον εντοπισμένο όγκο-στόχο [22]. Ειδικότερα, ο όρος «στερεοτακτική» αναφέρεται σε μια διαδικασία κατά την οποία ο στόχος καθορίζεται σε σχέση με ένα γνωστό τρισδιάστατο σύστημα αναφοράς επιτρέποντας έτσι υψηλή ακρίβεια στον ανατομικό εντοπισμό του. Το σύστημα αναφοράς συνήθως παρέχεται από ένα πλαίσιο στερεοταξίας κεφαλής ή σώματος που φέρει εξωτερικούς δείκτες αναφοράς (fiducial markers) ή μέσω κατάλληλης εφαρμογής οδηγών αναφοράς στο κεφάλι ή στο σώμα του ασθενούς. Με τους δείκτες αυτούς εξασφαλίζεται ότι ο ασθενής έχει τοποθετηθεί σωστά, αφού μπορούν να απεικονιστούν μέσω υπολογιστικής τομογραφίας [92].

Η πρώτη περιγραφή συσκευής κατάλληλης για στερεοταξία εμφανίστηκε το 1908 από τους Sir Victor Horsley και Robert Clarke [93]. Η συσκευή αυτή επέτρεπε την εύκολη εισαγωγή λεπίδας, βελόνας ή μικρού αισθητήρα, με μεγάλη ακρίβεια, στις υποφλοιϊκές περιοχές του εγκεφάλου ενός πιθήκου ή άλλου πειραματόζωου και χρησιμοποιούσε καρτεσιανές συντεταγμένες για τον εντοπισμό των δομών ενδιαφέροντος με «οστικά ορόσημα» ως σημεία αναφοράς. Βέβαια, ανά περίπτωση, οι αποστάσεις των ενδοκρανιακών δομών διαφέρουν σημαντικά ως προς τα οστά «ορόσημα» του κρανίου καθιστώντας την ακριβή στόχευση αδύνατη. Η πρώτη συσκευή στερεοταξίας που ήταν αρκετά ακριβής για εφαρμογή στον άνθρωπο προτάθηκε το 1947 από τους Ernest Spiegel και Henry Wycis [94]. Ουσιαστικά, επρόκειτο για μία συσκευή ίδια με αυτή των Horsley και Clarke που τοποθετείται στο κεφάλι του ασθενή και ασφαλίζεται σε σταθερό δακτύλιο. Το πλαίσιο των Spiegel - Wycis έδωσε την ώθηση για την εφεύρεση τουλάχιστον άλλων σαράντα στερεοτακτικών συσκευών [91] συμπεριλαμβανομένου του πλαισίου Leksell. Το τελευταίο, παρουσιάστηκε το 1947 από τον ομώνυμο νευροχειρουργό και χρησιμοποιείται έως και σήμερα. Αποτελείται από ένα σταθερό τμήμα στη βάση και ένα τοξοειδές - κινητό τμήμα. Ο σχεδιασμός του είναι τέτοιος ώστε να επιτρέπει στον χειριστή να τοποθετήσει τον επιθυμητό στόχο στο κέντρο του τόξου και να έχει πρόσβαση σε αυτόν από διάφορες γωνίες.

Όπως ειπώθηκε στην αρχή, ο Leksell αρχικά εφάρμοσε την τεχνική που οραματίστηκε για τη διαχείριση του πόνου σε ασθενείς με νευραλγία του τριδύμου ακτινοβολώντας τους με ακτίνες Χ. Αν και αυτή η τεχνική ήταν επιτυχής, θεώρησε ότι με σωματίδια μεγαλύτερης



**Εικόνα 3.16:** Η συσκευή Horsley - Clarke [93].



**Εικόνα 3.17:** Το στερεοτακτικό πλαίσιο Spiegel - Wycis [94].



**Εικόνα 3.18:** Το στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell [95].

ενέργειας θα μπορούσε να θεραπεύσει βλάβες που βρίσκονται σε βαθύτερες δομές στον εγκέφαλο, οπότε μαζί με τον Borje Larsson χρησιμοποίησαν δέσμες πρωτονίων 185 MeV στο κύκλοτρο του Πανεπιστημίου της Uppsala, οι οποίες λόγω της πολυπλοκότητάς τους για την εποχή δεν μπορούσαν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη. Με βάση την εμπειρία που απέκτησαν, οι Leksell και Larsson δημιούργησαν συσκευή που χρησιμοποιούσε  $^{60}\text{Co}$  ως πηγή ιοντίζουσας ακτινοβολίας με ενέργεια αρκετά υψηλή (μέση ενέργεια 1.25 MeV) ώστε να είναι αποτελεσματική σε εγκεφαλικές βλάβες σε μεγάλου βάθους και με αρκετά μεγάλο χρόνο ημιζωής (5.26 χρόνια) ώστε να μπορεί να καθιερωθεί ως ιατρική πρακτική στην κλινική. Η συσκευή αυτή αποτέλεσε το πρωτότυπο του στερεοτακτικού συστήματος Gamma Knife® (Elekta AB, Stockholm, Sweden) αποτελούμενη από 179 πηγές  $^{60}\text{Co}$  κατανεμημένες σε ελλειπτικούς κατευθυντήρες ώστε να σχηματίζουν ένα σημείο εστίασης. Το πρώτο τέτοιο σύστημα λειτούργησε το 1968 για τη θεραπεία ενός ασθενούς με κρανιοφαρυγγίωμα [96].

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία συνδυάζει υψηλή ακρίβεια ( $\pm 1$  mm) και επαναληψιμότητα στην ακτινοβολήση του όγκου-στόχου επιτυγχάνοντας τη μέγιστη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και ταυτόχρονα την ελαχιστοποίηση της βλάβης των γειτονικών υγιών ιστών [22,97-99]. Στην προστασία των υγιών ιστών συμβάλλει και η απότομη μείωση της δόσης εκτός του στόχου (dose fall off). Ο τοπικός έλεγχος της νόσου είναι εξαιρετικά καλός, αλλά ο βαθμός και η θέση της βλάβης, συνεχίζουν να παίζουν ρόλο στον επιτυχή έλεγχο της και στις πιθανές επιπλοκές.

Συνήθεις περιπτώσεις, στις οποίες εφαρμόζεται στερεοτακτική ακτινοθεραπεία - ακτινοχειρουργική, εμφανίζονται [95,97]:

- στην ογκολογική χειρουργική (γλοιώματα, πολύμορφα γλοιοβλαστώματα, αστροκυττώματα, αδενώματα της υπόφυσης, ακουστικά νευρινώματα, κρανιοφαρυγγιώματα, οφθαλμικοί όγκοι, μηνιγγιώματα, καρκίνος του πνεύμονα σε αρχικό στάδιο, καρκίνος στο πάγκρεας, καρκίνος του ήπατος, καρκίνος προστάτη, παρασπονδυλικές μάζες, κ.α.)
- στη λειτουργική νευροχειρουργική (χρόνια άλγη όπως νευραλγία τριδύμου, Parkinson, επιληψία, κ.α.)
- σε αγγειακές ή αρτηριοφλεβικές δυσλειτουργίες (AVMs)

**Πίνακας 3.1:** Σύγκριση των τυπικών χαρακτηριστικών των ακτινοθεραπευτικών τεχνικών 3D CRT/IMRT και SRT [97].

Χαρακτηριστικό	3D CRT / IMRT	SRT
Δόση ανά συνεδρία	1,8 - 3 Gy	6 - 30 Gy
Αριθμός συνεδριών	10 - 30	1 - 5
Ορισμός όγκου -στόχου	CTV/PTV (ο όγκος μπορεί να μην έχει σαφή όρια)	GTV/CTV/ITV/PTV (καλά ορισμένος όγκος: GTV=CTV)
Όρια	cm	mm
Ακρίβεια τοποθέτησης	TG40, TG142	TG40, TG142
Κύρια απεικονιστική μέθοδος για χρήση στο σχεδιασμό θεραπείας	CT	Πολλαπλές μέθοδοι: CT/4DCT/MRI/PET-CT

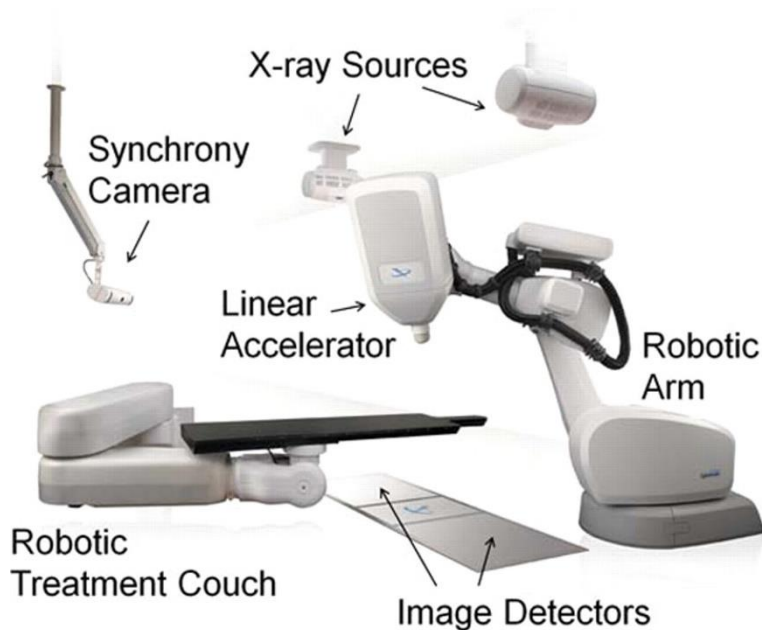
Επιπρόσθετη γεωμετρική επιβεβαίωση	Όχι	Ναι
Διατήρηση υψηλής χωρικής ακρίβειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Μέτρια επιβαλλόμενη (μέτριος έλεγχος θέσεως ασθενή και παρακολούθηση)	Αυστηρά επιβαλλόμενη (επαρκής ακινητοποίηση και συχνή παρακολούθηση της θέσης μέσω ενσωματωμένης μεθόδου απεικονιστικής καθοδήγησης)
Ανάγκη διαχείρισης της κίνησης λόγω αναπνοής	Μέτρια - Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν	Υψηλή
Εκπαίδευση προσωπικού	Υψηλή	Υψηλή και ειδική εκπαίδευση για SRT
Ραδιοβιολογική κατανόηση	Μέτρια	Χαμηλή
Αλληλεπίδραση με συστηματικές θεραπείες	Ναι	Ναι

### 3.4.1. CyberKnife

Ο νευροχειρουργός John Adler, περνώντας ένα χρόνο δίπλα στον Leksell, σκέφτηκε τη δυνατότητα επέκτασης της ακτινοχειρουργικής σε άλλες περιοχές του ανθρωπίνου σώματος, πέραν του εγκεφάλου. Η ιδέα του ήταν ένα σύστημα που θα μπορούσε να παρέχει θεωρητικά απεριόριστο αριθμό μη συνεπίπεδων και μη ισοκεντρικών πεδίων από διάφορα σημεία, κατευθύνσεις και γωνίες. Βέβαια, κάτι τέτοιο θα απαιτούσε μία μέθοδο χορήγησης εστιασμένης ακτινοβολίας χωρίς στερεοτακτικό πλαίσιο. Συνεργαζόμενος, λοιπόν, με μηχανικούς από το πανεπιστήμιο Stanford και με ιδιωτική οικονομική υποστήριξη το CyberKnife® έγινε πραγματικότητα το 1994 [100]. Το CyberKnife αποτελείται από ένα μικρό σε μέγεθος γραμμικό επιταχυντή X-band με ενέργεια 6 MV τοποθετημένο σε ρομποτικό βραχίονα με δυνατότητα κινήσεων 6 βαθμών ελευθερίας. Μέρος του συστήματος αποτελούν δύο λυχνίες ακτίνων-Χ που παράγουν διασταυρούμενες δέσμες, δημιουργώντας εικόνα του ασθενούς σε πραγματικό χρόνο, με σκοπό τη στόχευση και την καθοδήγηση στη χορήγηση της δόσης.

Η δεύτερη γενιά CyberKnife παρουσιάστηκε το 1997 με το όνομα CK G2 περιλαμβάνοντας ένα νέο ρομποτικό βραχίονα (KUKA Roboter GmbH, Augsburg, Germany), γραμμικό επιταχυντή με ονομαστικό ρυθμό παροχής 400 MU/min και αντικαθιστώντας τους φθοροσκοπικούς ανιχνευτές των ακτίνων-Χ με, υψηλής ανάλυσης, επίπεδους ανιχνευτές άμορφου πυριτίου. Το 2001 παρουσιάστηκε το μοντέλο G3 με προηγμένους αλγόριθμους τοποθέτησης και παρακολούθησης του ασθενούς (6D Skull Tracking, XSight® Spine tracking και Synchrony®), οι οποίοι βελτίωσαν σημαντικά την ακρίβεια χορήγησης της δόσης. Οι αλλαγές που συνόδευαν το επόμενο μοντέλο (G4) το 2005 αφορούσαν την αναβάθμιση του γραμμικού επιταχυντή (νέος ονομαστικός ρυθμός παροχής 600 MU/min) και των ανιχνευτών ακτίνων-Χ. Επίσης, το G4 εξοπλίστηκε με το αυτοματοποιημένο σύστημα αλλαγής κατευθυντήρων Xchange®, μειώνοντας το συνολικό χρόνο θεραπείας. Το 2010 παρουσιάστηκε το μοντέλο VSI που περιλάμβανε τη ρομποτική θεραπευτική τράπεζα 6

βαθμών ελευθερίας RoboCouch®, υψηλότερης ανάλυσης ανιχνευτές ακτίνων-Χ, υψηλότερο ρυθμό παροχής γραμμικού επιταχυντή στα 1000 MU/min, το σύστημα μεταβλητών κατευθυντήρων IRIS™ και αναβάθμιση του συστήματος παρακολούθησης κινήσεων ασθενή Synchrony. Τα συστήματα αυτά βελτίωσαν κατά μεγάλο βαθμό την αποδοτικότητα χορήγησης της θεραπείας τόσο σε ενδοκρανιακές όσο και σε εξωκρανιακές εφαρμογές ακτινοχειρουργικής. Μετά από 2 χρόνια, το 2012, παρουσιάστηκε το μοντέλο M6 που περιλαμβάνει νέο ρομποτικό βραχίονα με τη δυνατότητα μεγαλύτερου ωφέλιμου φορτίου, επανασχεδιασμό του δωματίου θεραπείας για βελτιστοποίηση των επιτρεπόμενων κινήσεων του βραχίονα και την εισαγωγή ενός τρίτου συστήματος διαμόρφωσης πεδίων με micro-MLCs. Το τελευταίο μοντέλο CK που παρουσιάστηκε πολύ πρόσφατα (2020), έχει την ονομασία S7 και περιλαμβάνει σημαντικές βελτιώσεις στα συστήματα παρακολούθησης του ασθενούς που αναμένεται να αξιολογηθούν από την επιστημονική κοινότητα [96, 101].



**Εικόνα 3.19:** Το CyberKnife VSI με τα βασικά επιμέρους εξαρτήματα του. Διακρίνονται ο γραμμικός επιταχυντής 6 MV που είναι ενσωματωμένος στο ρομποτικό βραχίονα 6 βαθμών ελευθερίας, οι 2 ακτινολογικές λυχνίες ακτίνων-Χ και οι αντίστοιχοι ανιχνευτές στο πάτωμα του δωματίου, η ρομποτική θεραπευτική τράπεζα και το σύστημα παρακολούθησης κινήσεων ασθενούς Synchrony [102].

Η θεραπευτική δέσμη στο CyberKnife διαμορφώνεται από σύστημα πρωτογενών και δευτερογενών κατευθυντήρων. Ο πρωτογενής κατευθυντήρας καθορίζει το μέγιστο δυνατό πεδίο ακτινοβολίας ενώ ο δευτερογενής τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της δέσμης. Πλέον, σήμερα, είναι διαθέσιμα τρία είδη δευτερογενών κατευθυντήρων τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω [101]:

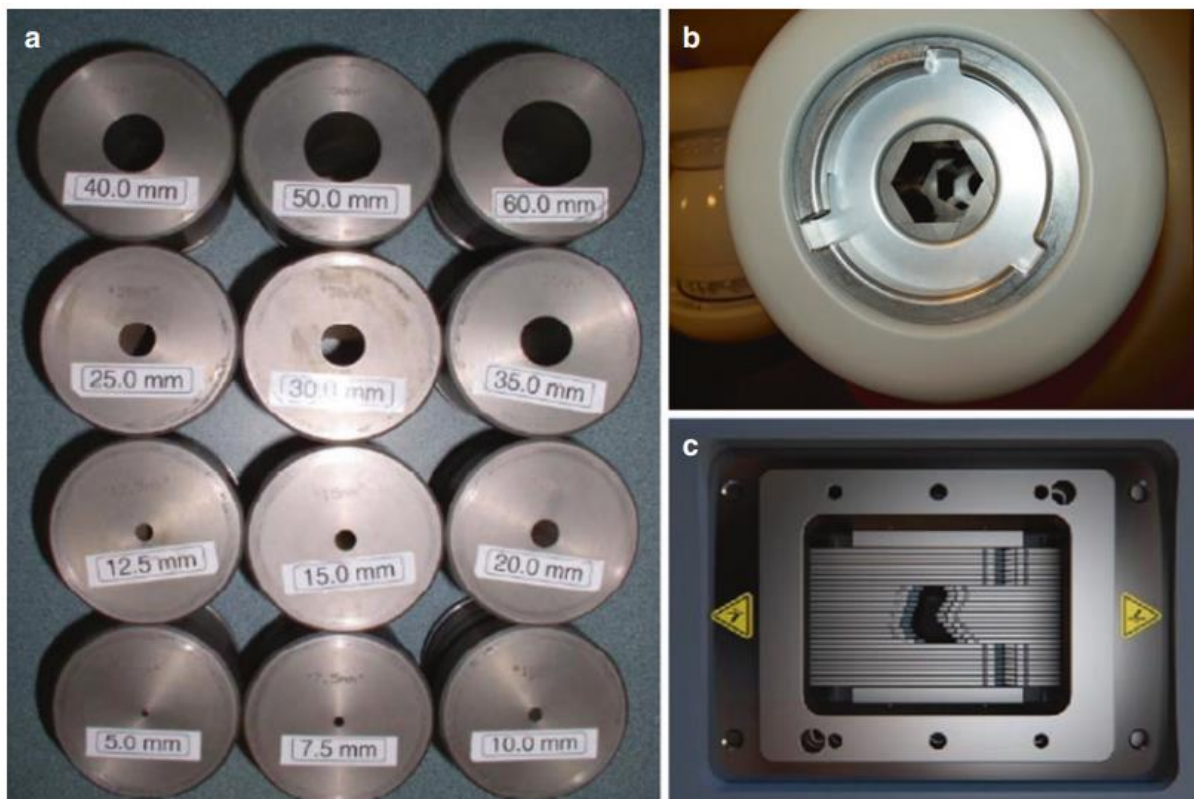
**Σταθεροί κατευθυντήρες (fixed collimators).** Πρόκειται για σύνολο 12 διαφορετικών κωνικών κατευθυντήρων, κατασκευασμένων από βολφράμιο, με κυκλική οπή που η διάμετρος της ποικίλει. Η ονομαστική διάμετρος της δέσμης που δημιουργείται από αυτούς κυμαίνεται από 5 mm έως 60mm, σε απόσταση 800 mm από την πηγή (οι ακριβείς τιμές φαίνονται στην εικόνα 3.20a). Οι σταθεροί κατευθυντήρες προτιμώνται για τη θεραπεία μικρών στόχων, και ιδιαίτερα, για μικρές βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα διότι δημιουργούν τη μικρότερη παρασκιά σε σύγκριση με άλλους ενώ οι χωρικές αβεβαιότητες κατά τη χρήση τους είναι λιγότερες. Οι κατευθυντήρες αυτοί μπορούν να προσαρμοστούν



στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή χειροκίνητα ή αυτόματα μέσω του συστήματος Xchange.

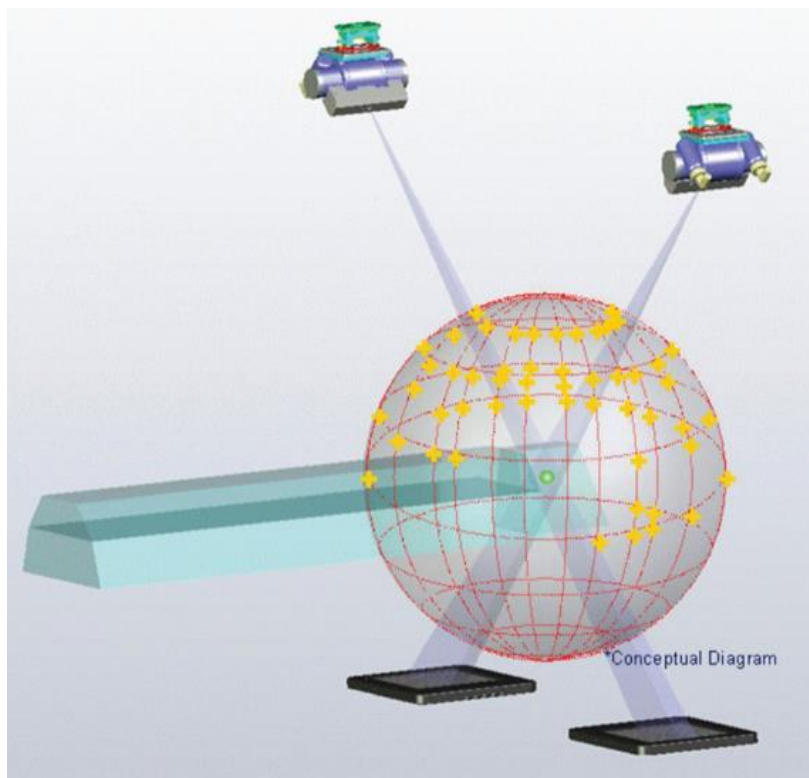
**Μεταβλητής διαμέτρου κατευθυντήρας Iris™.** Πρόκειται για έναν κατευθυντήρα με δυνατότητα να μεταβάλλει τη διάμετρο του, επιτυγχάνοντας τα ίδια μήκη διαμέτρου των σταθερών κατευθυντήρων. Έτσι, μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του χρόνου θεραπείας και στην επίτευξη καλύτερης δοσιμετρικής κάλυψης του όγκου-στόχου, ιδίως αν αυτός βρίσκεται εκτός του κρανίου.

**Κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων (MLC) InCise™.** Ο κατευθυντήρας αυτός, που πρόσφατα αναβαθμίστηκε στη δεύτερη γενιά, αποτελείται από 26 ζεύγη φύλλων βολφραμίου με μήκος 3,85 mm στην ονομαστική απόσταση των 800 mm από την πηγή. Το μέγιστο μέγεθος του πεδίου, στην απόσταση αυτή, είναι 115 mm κατά τη διεύθυνση κίνησης των φύλλων και 100 mm κατά την κάθετη διεύθυνση. Κάθε φύλλο μπορεί να κινείται ανεξάρτητα και να διασταυρώνεται με τα υπόλοιπα. Οι πλευρές και οι άκρες των φύλλων είναι κατασκευασμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούν την παρασκιά της δέσμης (< 3,5 mm για πεδίο 10 mm x 10 mm σε απόσταση 800 mm από την πηγή και βάθος στο νερό 50 mm). Ο συγκεκριμένος κατευθυντήρας επιτρέπει τη δημιουργία μεγαλύτερων πεδίων, ακανόνιστου σχήματος, οδηγώντας σε μειωμένους χρόνους θεραπείας κατά 30 - 35%, με καλύτερες βαθμίδες δόσεις στην περιοχή των χαμηλών δόσεων, αφού για την επίτευξη του ίδιου δοσιμετρικού αποτελέσματος χρησιμοποιούνται λιγότερες δέσμες και MUs σε σύγκριση με τους δύο προηγούμενους κατευθυντήρες. Όμως, παρατηρείται περισσότερη ακτινοβολία διαρροής και ελαφρώς μεγαλύτερη χωρική αβεβαιότητα.



**Εικόνα 3.20:** Τα τρία είδη δευτερογενών κατευθυντήρων στο CyberKnife: a) οι σταθεροί κατευθυντήρες με κυκλική οπή που η διάμετρος της ποικίλει από 5 mm έως 60 mm σε απόσταση 800 mm από την πηγή, b) ο μεταβλητής διαμέτρου κατευθυντήρας Iris™, c) ο κατευθυντήρας πολλαπλών φύλλων (MLC) InCise™ [101].

Κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας στο σύστημα σχεδιασμού Multiplan® (Accuray Inc., Sunnysvale, CA, USA), εισάγονται οι εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας που έχουν ληφθεί και σχεδιάζονται αρχικά το PTV και τα βασικά κρίσιμα όργανα (OARs). Το σύστημα δημιουργεί αυτόματα το τρισδιάστατο μοντέλο του ασθενούς και τα DRRs. Αφού συνταγογραφηθεί η δόση, επιλέγεται από τον χρήστη το αν η λειτουργία δημιουργίας πλάνου θεραπείας θα είναι ισοκεντρική ή μη ισοκεντρική, ανάλογα με την περίπτωση. Το σύστημα δημιουργεί για κάθε μέγεθος κατευθυντήρα θέσεις στις οποίες τοποθετείται η πηγή, τους λεγόμενους κόμβους (nodes). Το σύνολο των κόμβων για ένα κατευθυντήρα και η διαδρομή που θα ακολουθήσει ο ρομποτικός βραχίονας ώστε να καλύψει όλους τους κόμβους ονομάζεται διαδρομή θεραπείας (treatment path). Κάθε διαδρομή μπορεί να περιέχει από 23 έως 133 κόμβους. Οι κόμβοι από τους οποίους θα περάσει το ρομπότ είναι εκείνοι που επιλέχθηκαν από το σύνολο των διαθέσιμων (προεπιλεγμένων από τον κατασκευαστή) κόμβων που βρίσκονται στην επιφάνεια ομόκεντρων σφαιρών (ακτίνων από 650 mm έως 1200mm).



**Εικόνα 3.21:** Σχηματική τρισδιάστατη αναπαράσταση των κόμβων (nodes) [103].

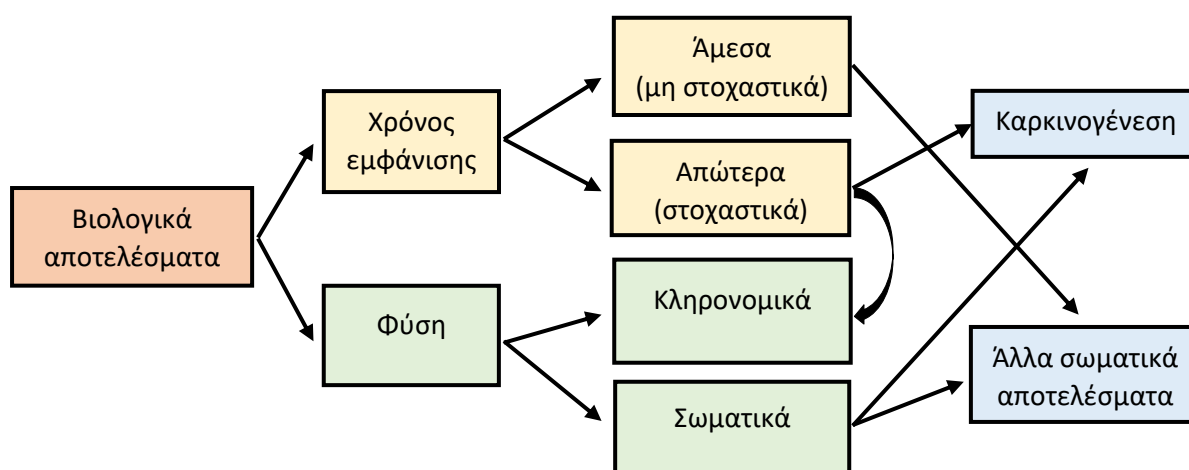
Για τη θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών χρησιμοποιείται ως συσκευή ακινητοποίησης του ασθενούς μια θερμοπλαστική μάσκα. Αρχικά, λαμβάνονται οι εικόνες ακτίνων-Χ για την επιθυμητή τοποθέτηση του ασθενούς στη θεραπευτική τράπεζα και ξεκινάει η χορήγηση της δόσης. Η λήψη ακτινολογικών εικόνων, ο εντοπισμός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

## Κεφάλαιο 4

### Ραδιοβιολογία

#### 4.1. Εισαγωγή

Η ακτινοβολία μπορεί να αλληλεπιδράσει με την ύλη με διάφορους τρόπους που εξαρτώνται από το είδος της, την ενέργεια της και το υλικό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες, δηλαδή οι ακτινοβολίες που μπορούν να ιονίσουν την ύλη άμεσα ή έμμεσα. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε οποιοδήποτε είδος βιολογικού αποτελέσματος εκκινεί με την απορρόφηση ενέργειας κατά την αλληλεπίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με τα άτομα της ύλης. Ανεξάρτητα του είδους της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η αλληλεπίδρασή της με την ύλη οδηγεί σε απορρόφηση ενέργειας μέσω ιονισμών και διεγέρσεων ατόμων και μορίων. Από ποσοτικής απόψεως, η ενέργεια που απορροφάται και εκδηλώνεται τελικά με τη μορφή θερμότητας είναι σχετικά μικρή, και απολύτως ακίνδυνη βιολογικά. Από ποιοτικής απόψεως όμως, το ποσοστό της ενέργειας που θα απορροφηθεί μέσω ιονισμών μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία χημικών μεταβολών. Από πειράματα στο εργαστήριο και από μελέτη των πυρηνικών βομβαρδισμών στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι έχει βρεθεί ότι ολόσωμη ακτινοβολήση με δόση 4 Gy είναι ικανή να επιφέρει το θάνατο στο 50% των εκτεθειμένων μέσα σε 60 ημέρες. Αν εξετάσουμε το θέμα από ενεργειακή άποψη θα δούμε ότι η θανατηφόρα δόση των 4 Gy αποδίδει λιγότερη ενέργεια στο σώμα απ' ότι μια κουταλιά ζάχαρη! Με λίγα λόγια, η ενέργεια που προσλαμβάνει ο οργανισμός δεν γίνεται καν αντιληπτή. Η επιβλαβής δράση των ιοντίζουσών ακτινοβολιών έγκειται, λοιπόν, στη βλάβη που επιφέρουν στο θεμελιώδες δομικό στοιχείο της ζωής, το κύτταρο [104].



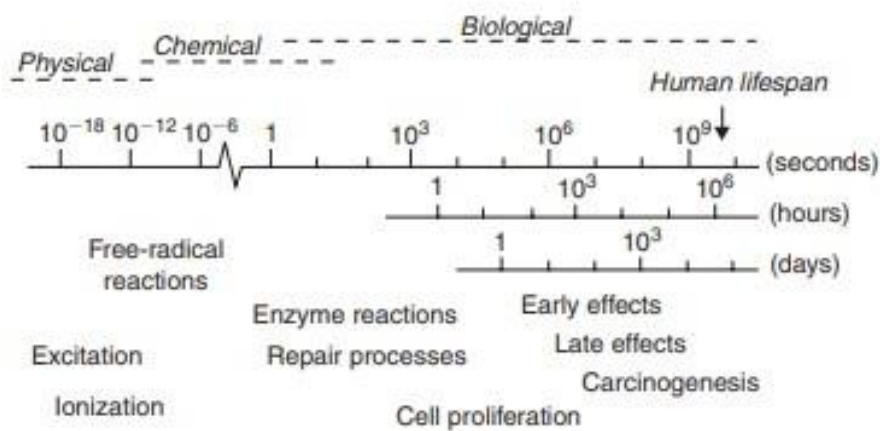
Εικόνα 4.1: Είδη βιολογικών αποτελεσμάτων της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Τα βιολογικά αποτελέσματα, ανάλογα με τη φύση τους και το χρόνο που θα παρέλθει από την έκθεση σε ακτινοβολία μέχρι την εμφάνιση τους, μπορούν να διακριθούν σε άμεσα

ή απώτερα, σωματικά ή κληρονομικά, στοχαστικά και μη. Η εμφάνιση των στοχαστικών αποτελεσμάτων δεν χαρακτηρίζεται από κατώφλι δόσης. Απλά, όσο αυξάνει η δόση αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης τους χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι βέβαιη. Αντίθετα, τα μη στοχαστικά φαινόμενα δεν υπόκεινται στην τυχαιότητα. Εμφανίζονται για δόσεις μεγαλύτερες μιας δόσης κατωφλίου και αυξανόμενης της δόσης αυξάνεται και η σφοδρότητα του αποτελέσματος.

## 4.2. Φάσεις αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας - βιολογικής ύλης

Η ακτινοβολήση οποιουδήποτε βιολογικού συστήματος προκαλεί μια διαδοχή διαδικασιών οι οποίες διαφέρουν σημαντικά ως προς τη χρονική κλίμακα και μπορούν να χωριστούν σε τρεις φάσεις: τη φυσική, τη χημική και τη βιολογική.

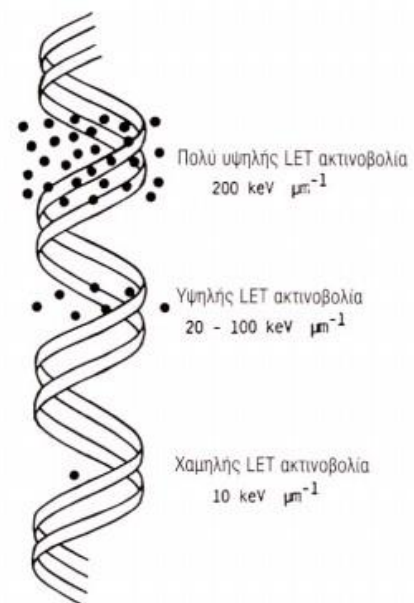


Εικόνα 4.2: Χρονική κλίμακα των φάσεων επίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στα βιολογικά συστήματα [105].

### Φυσική φάση

Κατά τη διάρκεια της φυσικής φάσης πραγματοποιούνται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φορτισμένων σωματιδίων και ατόμων του βιολογικού ιστού. Ένα ηλεκτρόνιο υψηλής κινητικής ενέργειας χρειάζεται περίπου  $10^{-18}$  sec για να διασχίσει το μόριο του DNA και περίπου  $10^{-14}$  sec για να διασχίσει ένα κύτταρο. Κατά μήκος της τροχιάς του προκαλεί ιοντισμούς και διεγέρσεις των ατόμων του υλικού που συναντά. Τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια που προκύπτουν, ανάλογα με το ενεργειακό τους περιεχόμενο, μπορεί να προκαλέσουν με τη σειρά τους διαδοχικά φαινόμενα ιοντισμού.

Η ενέργεια η οποία εναποτίθεται στο βιολογικό υλικό ανά μονάδα μήκους της τροχιάς της ακτινοβολίας (LET) διαφέρει ανάλογα με το είδος της ακτινοβολίας. Αν η τιμή της είναι χαμηλή, η ακτινοβολία προκαλεί μικρό αριθμό ιοντισμών και διεγέρσεων ανά μονάδα μήκους, ενώ εάν η τιμή είναι υψηλή προκαλούνται πυκνοί ιοντισμοί και διεγέρσεις. Στην ακτινοβολία



Εικόνα 4.3: Κατανομή ιοντισμών στο DNA ανάλογα με το LET της ακτινοβολίας.

χαμηλού LET (< 10 keV/μm) ανήκουν οι ακτίνες X και γ ενώ στην ακτινοβολία υψηλού LET (> 10 keV/μm) ανήκουν τα βαρέα ιόντα, τα νετρόνια και τα σωμάτια α.

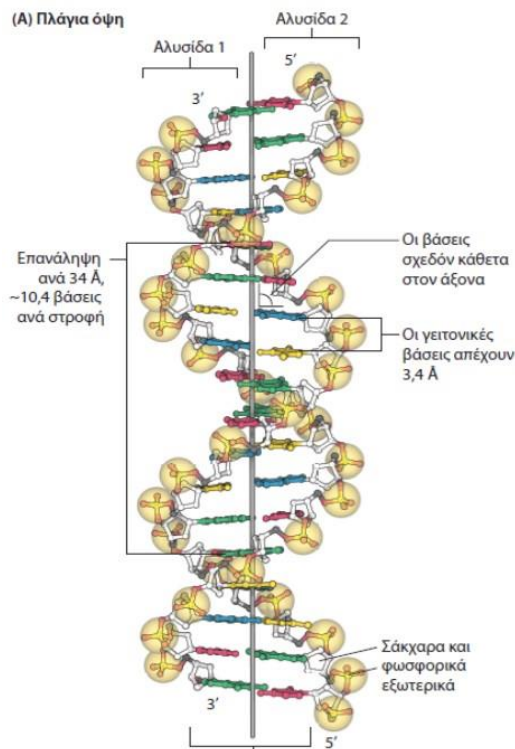
### **Χημική φάση**

Η χημική φάση αντιστοιχεί στην περίοδο κατά την οποία τα παραπάνω ιονισμένα άτομα ή μόρια αντιδρούν χημικά με διάφορα συστατικά του κυττάρου. Συγκεκριμένα, ο ιονισμός και η διέγερση των ατόμων προκαλούν τη διάσπαση κάποιων χημικών δεσμών και το σχηματισμό διάφορων βραχύβιων ιόντων και χημικά ασταθών ελεύθερων ριζών (άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα, με ίσους αριθμούς πρωτονίων και ηλεκτρονίων, στα οποία όμως ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στιβάδας είναι ασύζευκτο). Καθώς τα βιολογικά συστήματα αποτελούνται σε σημαντικό ποσοστό από νερό, οι περισσότερες ελεύθερες ρίζες προκύπτουν από τη ραδιόλυση του νερού. Περίπου  $10^{-10}$  sec μετά την ακτινοβολήση θα υπάρχουν τρία κύρια προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού: ρίζες υδροξυλίου  $\text{OH}^*$ , ρίζες υδρογόνου  $\text{H}^*$  και ενυδατωμένα ηλεκτρόνια  $e_{aq}$ . Τα προϊόντα αυτά είναι εξαιρετικά ασταθή και αντιδρούν ταχύτατα με γειτονικά μόρια συμμετέχοντας σε μια σειρά χημικών αντιδράσεων, που ολοκληρώνονται περίπου σε 1 ms μετά την έκθεση στην ακτινοβολία. Κάποιες ελεύθερες ρίζες αδρανοποιούνται, ενώ άλλες οδηγούν σε διάφορες χημικές μεταβολές σε σημαντικά βιολογικά μόρια. Στη διαδικασία αυτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το οξυγόνο, που λειτουργεί ως «σταθεροποιητής» των βλαβών· αντιδρά με τις ελεύθερες ρίζες και οδηγεί στο σχηματισμό νέων ασταθών προϊόντων. Ανταγωνιστικά προς το οξυγόνο λειτουργούν διάφοροι παράγοντες (“free radical scavengers”), όπως η κυστεΐνη, η κυστεαμίνη και η γλουταθειόνη, η αντίδραση των οποίων με τις ελεύθερες ρίζες έχει ως αποτέλεσμα την αδρανοποίησή τους και έτσι τη μείωση των επιδράσεων της ακτινοβολίας [105].

### **Βιολογική φάση**

Η βιολογική φάση περιλαμβάνει όλες τις μετέπειτα διαδικασίες. Με τη βοήθεια κατάλληλων ενζύμων επιχειρείται η επιδιόρθωση των βλαβών που έχει υποστεί το κύτταρο, η οποία ολοκληρώνεται με επιτυχία για τη συντριπτική πλειονότητα των βλαβών. Εξάλλου, οι περισσότερες από τις αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα μεταξύ των προϊόντων ραδιόλυσης του νερού και των διάφορων μακρομορίων του κυττάρου δε συνιστούν κίνδυνο για την επιβίωση και τη λειτουργία του κυττάρου. Κάποιες από τις βλάβες, που αφορούν κυρίως στο DNA του κυττάρου και δεν αποκαθίστανται, σταθεροποιούνται και επιφέρουν τελικά το θάνατο του κυττάρου, καρκινικού ή φυσιολογικού. Η αποτυχημένη επιδιόρθωση των κυτταρικών βλαβών σε ένα κύτταρο που καταφέρνει τελικά να επιζήσει, συσχετίζεται με την εμφάνιση μεταλλαγών και το φαινόμενο της καρκινογένεσης.

### 4.3. Δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο DNA



**Εικόνα 4.4:** Αναπαράσταση της δομής του DNA [108].

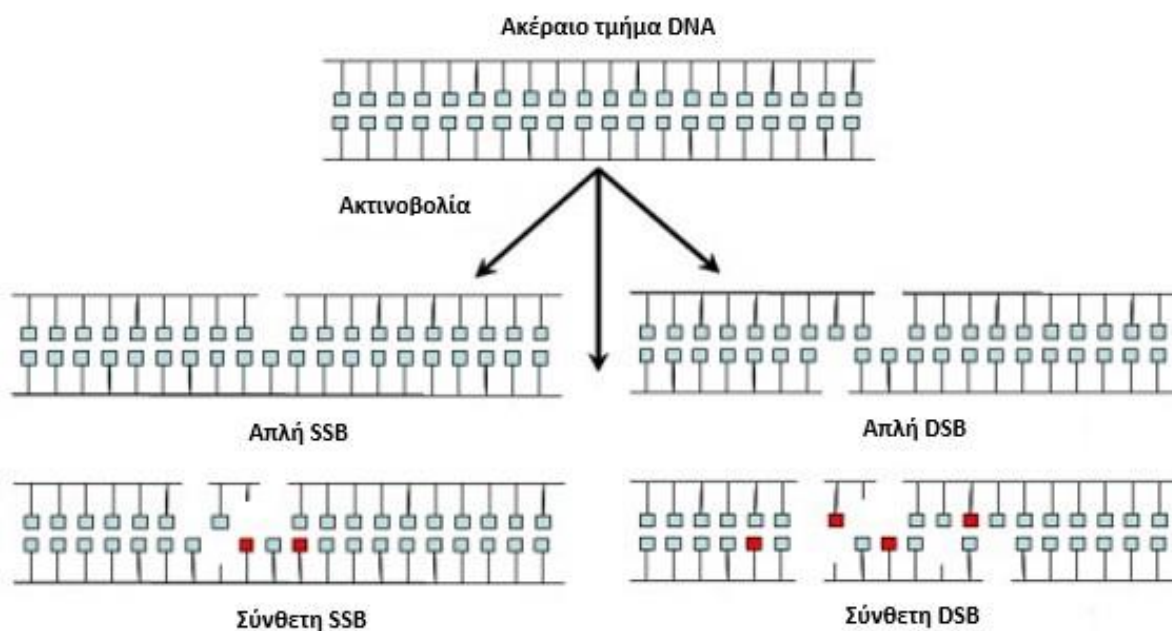
γύρω από κοινό άξονα. Κάθε αλυσίδα αποτελείται από εναλλασσόμενα συκροτήματα σακχάρων και φωσφορικών ομάδων που ενώνονται μεταξύ τους με φωσφοδιεστερικούς δεσμούς. Οι αλυσίδες συνδέονται μέσω ζευγών οργανικών βάσεων οι οποίες ενώνονται τόσο μεταξύ τους, όσο και με το σάκχαρο της κάθε αλυσίδας. Οι οργανικές βάσεις είναι: η αδενίνη (A), η θυμίνη (T), η γουανίνη (G) και η κυτοσίνη (C). Κάθε αλλαγή στη δομή του DNA, επομένως στο γενετικό κώδικα, μπορεί να ερμηνεύσει ποιοτικά τη βιολογική επίδραση των ακτινοβολιών [109].

Οι βλάβες στο μόριο του DNA, λόγω ιοντίζουσας ακτινοβολίας, διακρίνονται στις εξής:

- Απλή ρήξη αλυσίδας (Single Strand Break - SSB): ρήξη σύνδεσης σακχάρου - φωσφορικής ρίζας στη μία πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα του DNA
- Διπλή ρήξη αλυσίδων (Double Strand Break - DSB): ρήξεις συνδέσεων σακχάρου - φωσφορικής ρίζας σε γειτονικές περιοχές των δύο πολυνουκλεοτιδικών αλυσίδων του DNA
- Αλλοίωση βάσεων
- Απώλεια βάσης λόγω θραύσης του ομοιοπολικού δεσμού με τη δεσοξυριβόζη
- Διάσπαση δεσμών υδρογόνου-παραμόρφωση δομής DNA
- Ενδομοριακή ή διαμοριακή σύνδεση μεταξύ των αλυσίδων DNA ή μεταξύ DNA και πρωτεϊνών

Πειράματα στα οποία ακτινοβολήθηκε επιλεκτικά είτε ο κυτταρικός πυρήνας είτε το κυτταρόπλασμα αποδεικνύουν πως η δόση που απαιτείται για να επέλθει κυτταρικός θάνατος είναι πολύ μεγαλύτερη στο δεύτερο από την αντίστοιχη δόση στον πρώτο. Με βάση αυτές και άλλες μελέτες είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι ο κυτταρικός θάνατος λόγω ακτινοβολίας οφείλεται σε βλάβες του πυρήνα του κυττάρου και πιο συγκεκριμένα του DNA [8, 105].

Το DNA (Deoxyribo-Nucleic Acid) είναι το σημαντικότερο κυτταρικό συστατικό καθώς φέρει τη γενετική πληροφορία, όχι μόνον με την έννοια της μεταβίβασης χαρακτηριστικών αναλλοίωτων από γενεά σε γενεά, αλλά και για την παραγωγή πρωτεϊνών, ενζύμων και άλλων χημικών ουσιών απαραίτητων για τη λειτουργία και την αναπαραγωγή των κυττάρων. Η δομή του καθορίστηκε το 1953 από τους J. D. Watson και F. H. Crick [106] με βάση την κρυσταλλογραφική ανάλυση του M. H. Wilkins και της ομάδας του [107]. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, το DNA αποτελείται από δυο ξεχωριστές πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που ελικώνονται



Εικόνα 4.5: Σχηματική αναπαράσταση απλών και σύνθετων βλαβών SSB και DSB στο DNA [110].

Στον πίνακα που ακολουθεί κατηγοριοποιούνται οι κυριότερες ακτινικές βλάβες στο DNA ανά μονάδα απορροφούμενης δόσης (Gy).

**Πίνακας 4.1:** Τύπος βλάβης στο DNA λόγω ιοντίζουσας ακτινοβολίας και αριθμός βλαβών ανά μονάδα απορροφούμενης δόσης.

Τύπος ακτινικής βλάβης	Βλάβες / Gy
Διπλή ρήξη αλυσίδων (DSB)	50
Απλή ρήξη αλυσίδας (SSB)	50 - 1000
Αλλοίωση βάσης	1000 - 2000
Καταστροφή σακχάρου	800 - 1600
Ενδομοριακή ή διαμοριακή σύνδεση αλυσίδων DNA	30
Σύνδεση αλυσίδων DNA - πρωτεϊνών	150

Τα κύτταρα διαθέτουν επαρκείς μηχανισμούς επιδιόρθωσης των SSB με αποτέλεσμα αυτές να μην οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο διότι επιδιορθώνονται γρήγορα χρησιμοποιώντας την αντίθετη αλυσίδα ως αλυσίδα αναφοράς. Ωστόσο, όταν η επιδιόρθωση είναι ανακριβής μπορεί να οδηγήσει σε μετάλλαξη. Στις DSB βλάβες αν τα «ανοίγματα» μετά τη ρήξη στις αλυσίδες είναι καλώς διαχωρισμένα η επιδιόρθωση πραγματοποιείται γρήγορα σαν δύο ανεξάρτητες απλές ρήξεις. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή αν οι ρήξεις είναι πολύ κοντά, επιδιορθώνονται με μικρότερη ταχύτητα από το κύτταρο. Γενικά, οι DSB θεωρήθηκαν οι κύριοι υπαίτιοι του κυτταρικού θανάτου και εν γένει των άμεσων αποτελεσμάτων. Όμως, παρατηρήθηκε πως ο αριθμός DSB/κύτταρο είναι, κατά μέσο όρο, μεγάλος για να επιτρέπει τη θεώρηση ένα προς ένα αντιστοιχίας με τον κυτταρικό

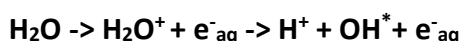
θάνατο. Θεωρείται λοιπόν ότι οι DSB αποτελούν τον πρόδρομο χρωμοσωμικών ανωμαλιών (μεταλλάξεων) οι οποίες είναι το αίτιο της πιθανής απενεργοποίησης του κυττάρου [11].

### 4.3.1. Άμεση και έμμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας

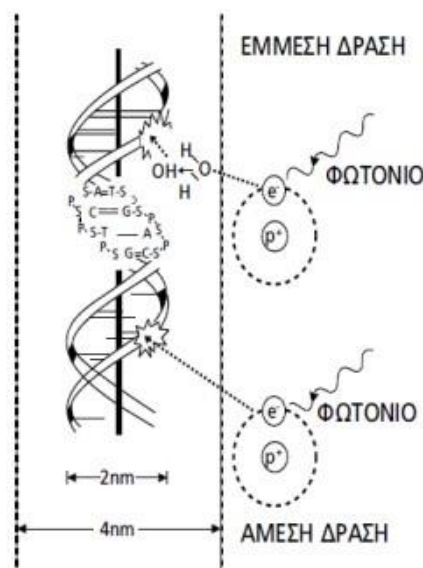
Ο όρος άμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας αναφέρεται σε βιολογικά αποτελέσματα που οφείλονται στον ιοντισμό ατόμων σημαντικών βιοχημικών μορίων του κυττάρου, όπως ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, το RNA και το DNA που αποτελεί τον σημαντικότερο ενδοκυτταρικό στόχο.

Η άμεση δράση επί των οργανικών μορίων προκαλεί θραύση χημικών δεσμών. Η απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου ή ενός μεθυλίου (-CH<sub>3</sub>) έχει ως αποτέλεσμα είτε την παραγωγή ελεύθερων οργανικών ριζών που μπορεί κατά τη διάχυσή τους να συνδεθούν μεταξύ τους, είτε τη διάσπαση του οργανικού μορίου σε δύο μικρότερα σταθερά μόρια. Σε κάθε περίπτωση, τα νέα μόρια που δημιουργούνται έχουν διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες από τα αρχικά. Διαφορετικές ιδιότητες πιθανώς θα έχουν τα μόρια που θα προκύψουν από τη θραύση ενός δευτερεύοντος δεσμού (δεσμού υδρογόνου, δισουλφιδικής γέφυρας, κ.τ.λ.) η οποία θα μεταβάλλει τη δευτερογενή, τριτογενή ή τεταρτογενή δομή ή θα οδηγήσει σε σύναψη νέων ενδομοριακών ή διαμοριακών δεσμών.

Η παρατήρηση του γεγονότος ότι η άμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας δεν επαρκούσε για να δικαιολογήσει τα βιολογικά αποτελέσματα της, οδήγησε στην ανάπτυξη της θεωρίας της έμμεσης δράσης. Με τον όρο έμμεση δράση της ακτινοβολίας αναφερόμαστε στην πρόκληση βιολογικής βλάβης λόγω της χημικής αντίδρασης σημαντικών οργανικών μορίων του κυττάρου με δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού, την αλληλεπίδραση δηλαδή της ακτινοβολίας με τα μόρια του νερού που αφθονεί στα βιολογικά συστήματα. Κατά τον ιοντισμό ενός μορίου νερού, λόγω αλληλεπίδρασης με ακτινοβολία, παράγονται ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο και ένα θετικό ιόν (H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>) που είναι εξαιρετικά ασταθές και διασπάται γρήγορα σε ένα ιόν υδρογόνου (H<sup>+</sup>) και μία ουδετέρου φορτίου ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH<sup>\*</sup>). Σχηματικά:



Το ελεύθερο ηλεκτρόνιο αφού αποδώσει τυχόν κινητική ενέργεια σε περαιτέρω ιοντισμούς προσελκύει μόρια νερού λόγω της πολικότητάς τους, ενώ το κατιόν υδρογόνου προσλαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο και μετατρέπεται σε ελεύθερη ρίζα (H<sup>\*</sup>). Οπότε, σε μία κλίμακα χρόνου της τάξης των 10<sup>-10</sup> sec μετά την ακτινοβόληση, έχουν παραχθεί τα

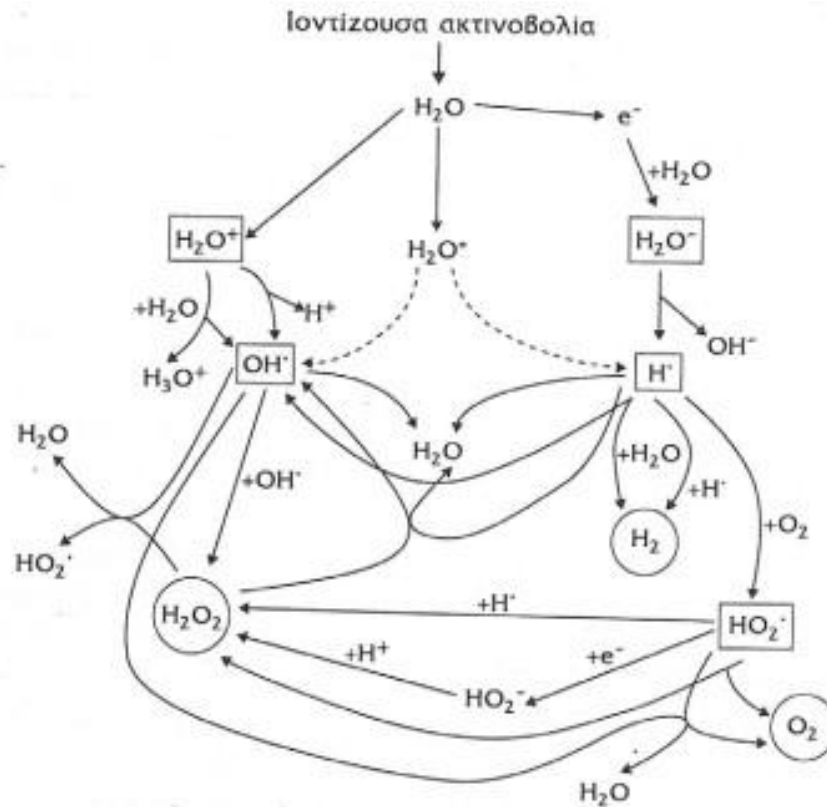


**Εικόνα 4.6:** Η άμεση και έμμεση δράση της ακτινοβολίας στο βιολογικό υλικό (DNA). Κατά την άμεση δράση, ένα δευτερεύον ηλεκτρόνιο που παράγεται κατά την απορρόφηση ενός φωτονίου από το βιολογικό υλικό, αλληλεπιδρά με το DNA. Κατά την έμμεση δράση, το δευτερεύον ηλεκτρόνιο αλληλεπιδρά με ένα μόριο νερού και παράγεται μία ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH<sup>\*</sup>). Η ελεύθερη αυτή ρίζα υδροξυλίου, προκαλεί τη βλάβη στο DNA [111].



παραπάνω προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού που περιλαμβάνουν ελεύθερες ρίζες. Η αντίδραση των ελευθέρων ριζών με ενδοκυτταρικά μόρια, και ειδικότερα το DNA, οδηγεί στις χημικές μεταβολές που επάγουν τα δυσμενή βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας [11].

Πέραν της προαναφερόμενης αντίδρασης (που αποτελεί τη σημαντικότερη), κατά τη ραδιόλυση του νερού συντελούνται αρκετές χημικές αντιδράσεις λόγω των παραγόμενων ελευθέρων ριζών οι οποίες παριστάνονται σχηματικά στην εικόνα 4.7.



**Εικόνα 4.7:** Σχηματική αναπαράσταση των αντιδράσεων που πραγματοποιούνται κατά τη ραδιόλυση του νερού.

Έχει τεκμηριωθεί ότι προκειμένου για έκθεση σε ακτινοβολίες υψηλού LET, η βιολογική βλάβη προκαλείται κυρίως μέσω της άμεσης δράσης. Για ακτινοβολίες χαμηλού LET κυριαρχεί η έμμεση δράση [112].

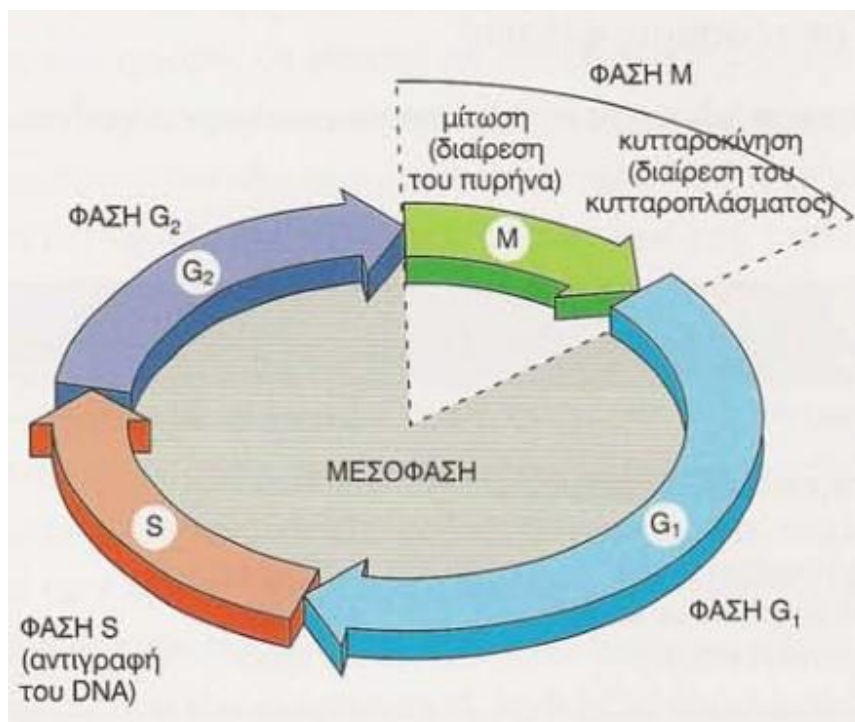
#### 4.4. Βιολογικές επιδράσεις σε κυτταρικό επίπεδο

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι βιολογικές μεταβολές λόγω ιοντίζουσας ακτινοβολίας ενεργοποιούν τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς. Αν οι μηχανισμοί είναι άκεραιοι, αποκαθιστούν πλήρως την βλάβη και η επίδραση της ακτινοβολίας είναι διεγερτική, καθώς ενεργοποιεί τον κυτταρικό μεταβολισμό και τη σύνθεση του RNA. Αντίθετα, αν οι μηχανισμοί έχουν αδρανοποιηθεί ή δυσλειτουργούν, δεν αποκαθίσταται η βλάβη και η επίδραση της ακτινοβολίας είναι επιβλαβής ή καταστροφική. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι βιολογικές

μεταβολές προκαλούν μορφολογικές ανωμαλίες, λειτουργικές διαταραχές και κυτταρικό θάνατο.

Πολύ σημαντικός παράγοντας αναφορικά με την κυτταρική βλάβη αποτελεί η φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία βρίσκεται η πλειοψηφία των κυττάρων κατά την ακτινοβόληση. Ο κυτταρικός κύκλος παραδοσιακά διαιρείται σε τέσσερα στάδια ή φάσεις:

- Τη φάση M (αποτελείται από τη μίτωση και την κυτταροκίνηση), που είναι και η βραχύτερης διάρκειας φάση, στην οποία το κύτταρο έχοντας αναπαράγει το DNA, διαιρείται σε δύο θυγατρικά.
- Τη φάση  $G_1$  (Gap), στην οποία ή προετοιμάζονται για νέα διαίρεση, ή διαφοροποιούνται για να επιτελέσουν κάποια λειτουργία ή μένουν καθηλωμένα και αδρανή. Στην τελευταία περίπτωση λέγεται ότι βρίσκονται στη φάση  $G_0$ . Από την φάση  $G_0$  μπορούν να επανενεργοποιηθούν και να ξαναμπούν στη διαδικασία της αναπαραγωγής, δηλαδή στον κυτταρικό κύκλο. Κατά την φάση  $G_1$  τα κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος, συνθέτουν RNA και πρωτεΐνες και προετοιμάζονται για την αναπαραγωγή του DNA.
- Τη φάση S (Synthesis) στην οποία λαμβάνει χώρα η αντιγραφή του DNA του πυρήνα.
- Στη συνέχεια ακολουθεί ένα διάστημα που λέγεται φάση  $G_2$ , και στο οποίο το κύτταρο προετοιμάζεται για τη νέα μίτωση. Το διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών μιτώσεων να ονομάζεται μεσόφαση.



**Εικόνα 4.8:** Οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Η μεσόφαση περιλαμβάνει όλο τον κυτταρικό κύκλο εκτός από τη φάση M. Είναι μία περίοδος συνεχούς κυτταρικής αύξησης κατά τη διάρκεια της οποίας αντιγράφεται το DNA. Κατά τη διάρκεια της φάσης M διαιρείται πρώτα ο πυρήνας και μετά το κυτταρόπλασμα [113].

Η ακτινοευαισθησία των κυττάρων παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Αν και αυτό δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλο αριθμό κυτταρικών γραμμών, φαίνεται ότι υπάρχει μια γενική τάση τα κύτταρα στη φάση S να είναι περισσότερο

ανθεκτικά ενώ στις φάσεις G<sub>2</sub> και M περισσότερο ευαίσθητα. Η ευαισθησία στη G<sub>2</sub> και τη M φάση πιθανόν οφείλεται στη μικρή διάρκεια τους, που δεν επιτρέπει την πλήρη δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών [114,115].

Οι κυριότερες βλαπτικές επιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στα κύτταρα περιλαμβάνουν την καθυστέρηση της κυτταρικής διαίρεσης, τις γονιδιακές μεταλλάξεις, τις χρωμοσωμικές αλλοιώσεις και τον κυτταρικό θάνατο. Καθένα από αυτά περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια.

### **Καθυστέρηση της κυτταρικής διαίρεσης**

Μικρές δόσεις των ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορεί να αναστείλουν ή να καθυστερήσουν την μιτωτική φάση του κυτταρικού κύκλου, χωρίς να επηρεαστεί η μετέπειτα αναπαραγωγική ικανότητα και η επιβίωση του κυττάρου. Η χρονική διάρκεια της μιτωτικής καθυστέρησης εξαρτάται από την δόση της ακτινοβολίας. Σε μεγάλες δόσεις αναστέλλεται η φάση G<sub>1</sub> και σε ακόμα μεγαλύτερες αναστέλλεται η αντιγραφή του DNA (φάση S).

### **Γονιδιακές μεταλλάξεις**

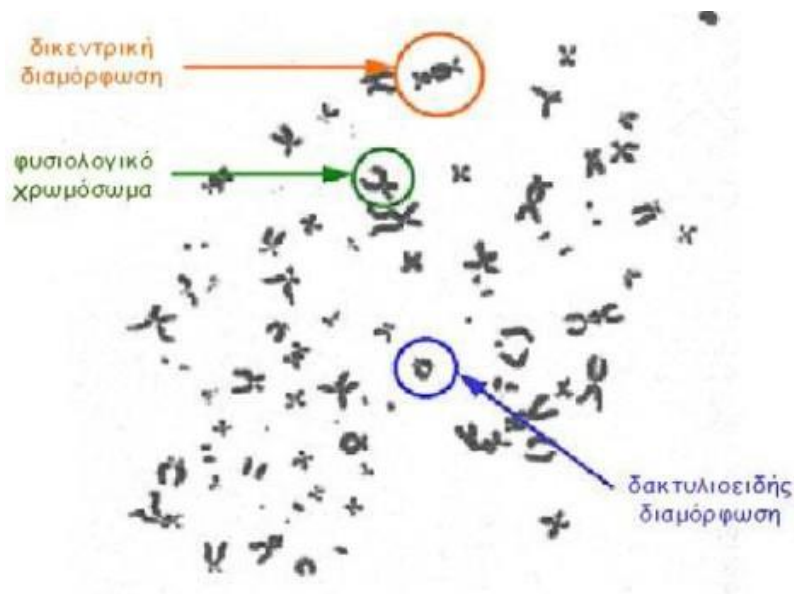
Σύμφωνα με όσα συζητήθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους, η ιοντίζουσα ακτινοβολία αποτελεί μεταλλαξιγόνο παράγοντα. Οι βλάβες βάσεων και οι SSB επιδιορθώνονται στο μεγαλύτερο ποσοστό τους. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιόρθωσης όμως μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων του γενετικού υλικού και συνεπώς μετάλλαξη (λόγω αντικατάστασης, ελλείμματος ή ένθεσης βάσεων). Οι DSB (ή οι σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA που να περιλαμβάνουν μια ή περισσότερες DSB) επιδιορθώνονται δυσκολότερα. Μη επιδιορθωμένες DSB, μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε μετάλλαξη λόγω ελλείμματος βάσεων εάν τμήμα του DNA δεν επανασυνδεθεί και παραμείνει ελεύθερο.

Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων ως γνωστόν ποικίλει και μπορεί να οδηγήσει στην έκφραση μιας τροποποιημένης πρωτεΐνης και την αύξηση ή μείωση των επιπέδων μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταλλάξεων αυξάνει με τη δόση ακτινοβολίας αν και σε μεγάλες δόσεις κυριαρχεί ο κυτταρικός θάνατος οπότε ο αριθμός των μεταλλαγμένων κυττάρων μειώνεται. Σημειώνεται ότι ο ανθρώπινος μεταβολισμός οδηγεί σε 240.000 μεταλλάξεις σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο καθημερινά, και η απορρόφηση δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας προσθέτει σε αυτές μόλις 2000 μεταλλάξεις ανά Gy.

### **Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις**

Πέραν των μεταλλάξεων, μη επιτυχώς επιδιορθωμένες DSB λόγω της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (η πιθανότερα σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA που να περιλαμβάνουν μια ή περισσότερες DSB) μπορεί να οδηγήσουν σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες που θα καταστούν εμφανείς στην επόμενη διαίρεση του κυττάρου. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μια ποικιλία ανταλλαγών των θραυσμάτων του DNA μεταξύ διαφορετικών χρωμοσωμάτων, μεταξύ των χρωματίδων του ίδιου χρωμοσώματος ή ακόμα και μεταξύ περιοχών της ίδιας χρωματίδας. Διακρίνονται σε χρωμοσωμικές και χρωματιδικές ανωμαλίες ανάλογα με το εάν η βλάβη συνέβη κατά τη G<sub>1</sub> ή τη G<sub>2</sub> φάση, αντίστοιχα (βλάβη κατά την S φάση ή τη μίτωση μπορεί να οδηγήσει και στα δύο είδη). Η εμφάνιση άτυπων

χρωμοσωμάτων σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται μπορεί να οδηγήσει στον κυτταρικό θάνατο.



Εικόνα 4.9: Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις [109].

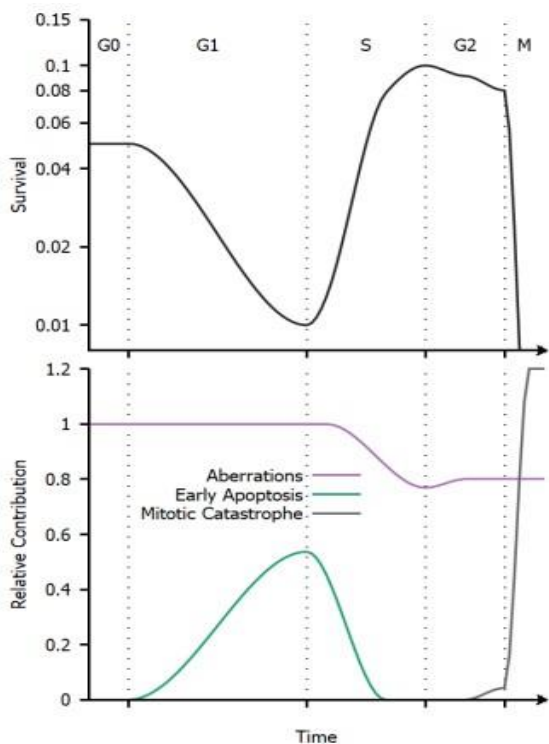
### Κυτταρικός θάνατος

Η έκταση της βλάβης των χρωμοσωμάτων που θα εκδηλωθεί κατά την πρώτη μίτωση μετά την ακτινοβολή είναι ο παράγοντας που συσχετίζεται καλύτερα από κάθε άλλο με τον κυτταρικό θάνατο.

Μετά από την εφάπαξ απορρόφηση σημαντικής δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας που θα προκαλέσει εκτεταμένη βλάβη στο DNA (καθώς και σε πρωτεΐνες, ένζυμα και την κυτταρική μεμβράνη) προκαλείται άμεση νέκρωση του κυττάρου δηλαδή μη ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που δεν συνοδεύεται από βιοχημικούς δείκτες και χαρακτηρίζεται από αύξηση του όγκου του κυττάρου και τελικώς ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης.

Χαμηλότερες τιμές δόσης που θα οδηγήσουν σε σχετικά μικρότερη, αλλά μη επιδιορθώσιμη βλάβη του DNA, θα προκαλέσουν άμεση απόπτωση. Η απόπτωση είναι σημαντικός μηχανισμός προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που θεωρείται μέσο των πολυκύτταρων οργανισμών για την απόρριψη ανεπιθύμητων ή κατεστραμμένων κυττάρων και ορίζεται βάσει αυστηρών μορφολογικών κριτηρίων που περιλαμβάνουν συμπύκνωση της χρωματίνης και συρρίκνωση του πυρήνα, πτύχωση της κυτταρικής μεμβράνης, συρρίκνωση του κυττάρου κ.α.

Εάν η δόση της ακτινοβολίας είναι μικρή και οδηγήσει σε περιορισμένη αρχική βλάβη του DNA, δραστηριοποιούνται μηχανισμοί προαγωγής της κυτταρικής επιβίωσης που περιλαμβάνουν ανακοπή του κυτταρικού κύκλου για την αποτελεσματικότερη δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών. Σε περίπτωση επιτυχούς επιδιόρθωσης της βλάβης τα κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιόρθωσης τα κύτταρα μπορεί να συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται ωστόσο επέλθει μιτωτική καταστροφή (όρος που περιλαμβάνει κυτταρικούς θανάτους που εκδηλώνονται κατά τη φάση της μίτωσης είτε οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες είτε όχι) που επιτελείται με καθυστερημένη νέκρωση ή καθυστερημένη απόπτωση.



**Εικόνα 4.10:** Σχηματική αναπαράσταση των μεταβολών της ακτινοευαισθησίας κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου [124].

**Πάνω:** Αναπαράσταση του ποσοστού επιβίωσης ανθρώπινων κυττάρων κατά την ακτινοβολή τους με ακτίνες x.

**Κάτω:** Αναπαράσταση της σχετικής συνεισφοράς διαφορετικών φαινομένων στον κυτταρικό θάνατο. Η σχετική συνεισφορά αλλάζει καθώς εξαρτάται από την ακτινοβολή, τις περιβαλλοντικές συνθήκες, το γενετικό υπόβαθρο και το είδος των κυττάρων που ακτινοβολούνται.

Η κατάταξη των βλαβών στα κύτταρα θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί ανάλογα με το ποσοστό των επιδράσεων και των αλλοιώσεων που υφίστανται. Μία τέτοια κατάταξη φαίνεται στον πίνακα 4.2 που ακολουθεί. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε σε αυτόν, στη ραδιοβιολογία, η επιβίωση του κυττάρου έπειτα από την ακτινοβολή του είναι συνώνυμη με την διατήρηση ή μη της αναπαραγωγικής ικανότητας του.

**Πίνακας 4.2:** Κατηγοριοποίηση ακτινικών επιδράσεων στα κύτταρα.

Είδος βλάβης	Περιγραφή
Καμία βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας
Μη θανατηφόρος βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας μετά από διάστημα ανανήψεως
Δυνητικά θανατηφόρος βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας μετά από ανάνηψη σε κατάσταση ηρεμίας
Καθυστερήση στη μίτωση	Καθυστερήση στις φάσεις G <sub>2</sub> και S, ανεξάρτητα από θανατηφόρο ή μη επίδραση
Υποθανατηφόρος βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας, αργός ρυθμός ανάπτυξης
Θανατηφόρος βλάβη	Απώλεια αναπαραγωγικής ικανότητας

Με τη συνεχή εξέλιξη της γνώσης στο αντικείμενο της ραδιοβιολογίας έχουν διατυπωθεί θεωρίες που προσθέτουν νέες διαστάσεις ή και αφίστανται του κεντρικού δόγματος ότι τα βιολογικά αποτελέσματα της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλούνται από μη επιδιορθώσιμες ή ατελώς διορθωμένες βλάβες του DNA, και κυρίως DSB.

Οι θεωρίες αυτές περιλαμβάνουν την προσαρμογή της απόκρισης στην ακτινοβολία (adaptive response) και τις επιγενετικές αποκρίσεις (epigenetic responses) όπως τη γονιδιακή

αστάθεια (genomic instability) και την μεταβίβαση σημάτων μεταξύ κυττάρων μετά την ακτινοβόληση (bystander signaling).

Η υπόθεση της προσαρμογής της απόκρισης στην ακτινοβολία πηγάζει από πειραματικά αποτελέσματα που δείχνουν ότι η ακτινοβόληση συγκεκριμένων συστημάτων οδηγεί σε αυξημένη αντοχή σε επόμενη ακτινοβόληση. Παρότι υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις για την ενεργοποίηση γονιδίων λόγω της έκθεσης σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας τα οποία δυνητικά συμμετέχουν σε διάφορες βιολογικές αποκρίσεις (επαναποικισμός, επιδιόρθωση βλάβης, κυτταρικός θάνατος), οι ανασκοπήσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας από αρμόδιους οργανισμούς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η προσαρμογή της απόκρισης δεν είναι γενικό χαρακτηριστικό των κυττάρων *in vivo* και *in vitro* και ότι, παρά μερικά θετικά αποτελέσματα, μελέτες σε πειραματόζωα δεν προσφέρουν συνεπείς ενδείξεις για τη μείωση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας. Ο όρος επιγενετικές αναφέρεται γενικά σε αποκρίσεις κυττάρων που παρατηρούνται μετά από ακτινοβόληση χωρίς να εμφανίζεται άμεση βλάβη του DNA. Για παράδειγμα σχετικά πρόσφατα προσδιορίστηκε ότι ενώ τα κύρια αποτελέσματα από την έκθεση σε ακτινοβολία εμφανίζονται άμεσα (ανακοπή του κυτταρικού κύκλου, θάνατος), μπορεί κάποια κύτταρα που επιβιώνουν να εμφανίζουν διαρκώς υψηλό επίπεδο χρωμοσωμικών ανωμαλιών υποδεικνύοντας ότι η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλης διάρκειας αποτελέσματα που εκδηλώνονται ως γονιδιακή αστάθεια. Η εξέλιξη όμως που αμφισβητεί περισσότερο από όλες την παγιωμένη θεώρηση για το μηχανισμό πρόκλησης βλάβης από ακτινοβολία είναι η παρατήρηση ότι κάποια κύτταρα σε καλλιέργεια μπορεί να υποστούν θάνατο ή μεταλλάξεις λόγω βλάβης σε παρακείμενα κύτταρα χωρίς τα ίδια να πληγούν από την ακτινοβολία. Αν και οι σχετικές μελέτες είναι σε πρώιμο στάδιο έχει υποθεθεί ότι το φαινόμενο οφείλεται στην απόκριση σε σήματα που μεταβιβάζονται από κύτταρα που έχουν πληγεί από την ακτινοβολία μέσω μορίων που είτε εισέρχονται μέσω χασμοσυνδέσεων (gap junctions) στην κυτταρική μεμβράνη γειτονικών κυττάρων είτε διαχέονται στο υλικό καλλιέργειας των κυττάρων.

## **4.5. Βιολογικές επιδράσεις στους ιστούς**

### **4.5.1. Διαχωρισμός των φυσιολογικών ιστών**

Γενικά, είναι χρήσιμο να διακρίνονται οι φυσιολογικοί ιστοί ανάλογα με το αν η ανανέωση και η λειτουργία τους επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς. Οι ιστοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία γίνονται από διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, ονομάζονται ιεραρχικού τύπου (Hierarchical - H) λόγω της «ιεραρχικής» δομής τους. Τέτοιοι ιστοί είναι τα επιθήλια (έντερο, δέρμα κλπ.), ο αιμοποιητικός ιστός, κ.α. Αντίθετα, αυτοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς, διαθέτουν δηλαδή μία «ευελιξία» στη βιολογική τους συμπεριφορά, ονομάζονται ευέλικτοι (Flexible - F). Παραδείγματα οργάνων που αποτελούνται από τέτοιους ιστούς είναι το ήπαρ, ο πνεύμονας, οι νεφροί, ο νωτιαίος μυελός κλπ.

#### ***Ιεραρχικοί ιστοί (τύπου H)***

Στους ιστούς τύπου H υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ τριών λειτουργικών διαμερισμάτων [105,116]:

α) του αναπαραγωγικού διαμερίσματος το οποίο αποτελείται από τα στελεχειαία κύτταρα (stem cells) που έχουν απεριόριστο δυναμικό πολλαπλασιασμού. Τα στελεχειαία κύτταρα είναι οι αδιαφοροποίητοι πρόγονοι κάθε διαφοροποιημένης κυτταρικής σειράς και αποτελούν λιγότερο από το 1% του κυτταρικού πληθυσμού του ιστού. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ότι, είτε προχωρούν πολύ αργά στον κυτταρικό κύκλο, είτε βρίσκονται έξω από τον κύκλο (φάση G<sub>0</sub>). Με αυτό τον τρόπο ο αριθμός των μιτώσεων παραμένει χαμηλός, διαφυλάσσοντας τη γενετική πληροφορία από σφάλματα αντιγραφής.

β) του διαμερίσματος ενίσχυσης (amplification) έργο του οποίου είναι η τροφοδοσία των ιστών με ώριμα και λειτουργικά κύτταρα. Αποτελείται από τα μεταβατικά ή πρόδρομα κύτταρα (precursor cells/transit cells), τα οποία είναι γρήγορα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα αλλά με περιορισμένο δυναμικό πολλαπλασιασμού. Ο αριθμός των μιτώσεων που είναι προγραμματισμένο να επιτελέσει κάθε τέτοιο κύτταρο υπολογίζεται, στον άνθρωπο, σε 3-4 για την επιδερμίδα και το εντερικό επιθήλιο και το ελάχιστο 8 για τον αιμοποιητικό ιστό. Ο ρυθμός ανανέωσης των ιστών αυτών ποικίλλει από ώρες μέχρι πολλές ημέρες. Οι απόγονοι των μεταβατικών ή πρόδρομων κυττάρων, χαρακτηρίζονται από σταδιακή ωρίμανση, από λειτουργική και μορφολογική διαφοροποίηση και από σταδιακή μείωση της μιτωτικής δραστηριότητας. Μετά από την τελευταία μίτωση, έχει συμπληρωθεί η διαφοροποίηση των κυττάρων και παύει η παραγωγή του DNA.

γ) του λειτουργικού διαμερίσματος που περιέχει ώριμα λειτουργικά κύτταρα (mature cells), τα οποία είναι υπεύθυνα για τις λειτουργίες των ιστών και είναι μη αναστρέψιμα «μεταμιτωτικά». Όταν ολοκληρώσουν τον κύκλο της ζωής τους και καταστραφούν φυσιολογικά ή από την επίδραση κάποιου κυτταροτοξικού παράγοντα, όπως η ακτινοβολία, αντικαθίστανται από κύτταρα που προέρχονται από το προηγούμενο κυτταρικό διαμέρισμα.

### ***Ευέλικτοι ιστοί (τύπου F)***

Στους ιστούς τύπου F τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη λειτουργία είναι ταυτόχρονα υπεύθυνα για την ανανέωσή τους, δηλαδή, δεν υπάρχει ευκρινής διαχωρισμός μεταξύ διαμερισμάτων όπως στους ιστούς ιεραρχικής οργάνωσης. Σε κάποιους αργά ανανεωνόμενους ιστούς απαντώνται ενδείξεις για την ύπαρξη κυττάρων αντίστοιχων των στελεχειαίων, γενικά όμως τα διαμερίσματα των στελεχειαίων κυττάρων και των λειτουργικών δεν μπορούν να διαχωριστούν [104]. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι πολύ μικρή υπό φυσιολογικές συνθήκες και υπαγορεύεται κυρίως από το φυσιολογικό ρυθμό ανανέωσης του ιστού, που μπορεί να είναι εξαιρετικά αργός. Στους ιστούς αυτούς μετά από κάποιο ερέθισμα όπως μερική εκτομή του οργάνου ή ορμονικός ερεθισμός, τα κύτταρα είναι ικανά να συνθέτουν DNA και να πολλαπλασιάζονται.

## **4.5.2. Απόκριση των φυσιολογικών ιστών στην ιοντίζουσα ακτινοβολία**

Το βιολογικό αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης των ιστών, οφείλεται στο θάνατο των κυττάρων του ιστού, που είναι υπεύθυνα για την ανανέωση του. Οι φυσιολογικοί ιστοί δεν εκδηλώνουν όλοι ίδιου τύπου ακτινικές βλάβες, αλλά διαφορετικές, ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκουν οι ιστοί των οργάνων που ακτινοβολούνται.

### ***Ιεραρχικοί ιστοί (τύπου H)***

Η ακτινοβολία στους ιστούς τύπου H βλάπτει τους κυτταρικούς πληθυσμούς με τη μεγαλύτερη μιτωτική δραστηριότητα, δηλαδή κυρίως τα μεταβατικά-διαιρούμενα κύτταρα.

Αυτό σημαίνει ότι τα ώριμα-λειτουργικά κύτταρα που φυσιολογικά καταστρέφονται με το ρυθμό που χαρακτηρίζει κάθε ιστό, δεν αντικαθίστανται επαρκώς. Η μείωση, επομένως, των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων διεγείρει έμμεσα και τα αρχέγονα-πολυδύναμα σε αύξηση της μιτωτικής τους δραστηριότητας, με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται και σε αυτά, η ακτινική βλάβη που έχουν υποστεί. Η μείωση των λειτουργικών κυττάρων θα συνεχιστεί, θα εκδηλωθεί κλινικά η ακτινική βλάβη (συμπτωματολογία και αντικειμενικά ευρήματα) στον ακτινοβολημένο ιστό και ανάλογα με τη δόση, είναι πιθανή, τελικά, η κατάρρευση του ιστού.

Επομένως, ο χρόνος μετά την ακτινοβολήση, στον οποίο εκδηλώνεται η ακτινική βλάβη, είναι άμεση συνάρτηση της διάρκειας ζωής των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων. Για την επιδερμίδα υπολογίζεται σε 15-20 μέρες, ενώ για το επιθήλιο του λεπτού εντέρου, σε 3 ημέρες. Επειδή, φυσιολογικά, οι χρόνοι ζωής των κυττάρων στους ιστούς τύπου H, είναι της τάξεως ημερών ή λίγων εβδομάδων, στην κλινική ακτινοθεραπεία οι αντιδράσεις τους παρατηρούνται όσο διαρκεί η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο ονομάζονται οξείες αντιδράσεις και οι ιστοί τύπου H, συχνά αποκαλούνται οξέως αντιδρώντες ιστοί (ΟΞ.Α.Ι) .

Μετά από χαμηλές δόσεις, οπότε θα επιβιώσουν στελεχιαία κύτταρα, το διαμέρισμα των ώριμων λειτουργικών κυττάρων θα αποκατασταθεί πλήρως. Ο χρόνος για την πλήρη αποκατάσταση εξαρτάται από τη δόση, αφού από τη δόση εξαρτάται και το επίπεδο κυτταρικής επιβίωσης των στελεχιαίων κυττάρων.

Στις οξείες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας, συγκαταλέγονται η πτώση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων του περιφερικού αίματος καθώς και οι οξείες αντιδράσεις από τους βλεννογόνους (ακτινική βλεννογονίτιδα). Αντικειμενικά στους βλεννογόνους, παρατηρείται ερυθρότητα του βλεννογόνου, παραγωγή εξιδρώματος, οίδημα και εξέλκωση, ενώ στο δέρμα παρατηρείται ερυθρότητα, απολέπιση και απολέπιση με εξίδρωμα (υγρή απολέπιση). Η συμπτωματολογία οξείων αντιδράσεων ανάλογα με την ακτινοβλούμενη περιοχή περιλαμβάνει δυσκαταποσία (οισοφαγίτιδα), στοματίτιδα, κυστίτιδα, εντερίτιδα κτλ.

### ***Ευέλικτοι ιστοί (τύπου F)***

Στους ιστούς τύπου F ο ρυθμός κυτταρικής ανανέωσης είναι αργός και γι' αυτό η ακτινική βλάβη εκδηλώνεται μετά από μακρό χρονικό διάστημα, που μπορεί να εκτείνεται έως και χρόνια μετά την ακτινοβολήση. Γι' αυτό οι αντιδράσεις των ιστών αυτών, ονομάζονται όψιμες ακτινικές αντιδράσεις και αντίστοιχα οι ιστοί αυτοί ονομάζονται όψιμα αντιδρώντες ιστοί (ΟΨ.Α.Ι). Συμβατικά, όψιμες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που παρατηρούνται τρεις ή έξι μήνες μετά από το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Οι όψιμες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας γενικά συνίστανται στη νέκρωση ή/και αντικατάσταση του φυσιολογικού λειτουργικού ιστού από ουλώδη ιστό. Οι όψιμες παρενέργειες που παρατηρούνται στο δέρμα είναι: σκλήρυνση, τηλαγγειεκτασίες, νέκρωση, εξέλκωση και δημιουργία συριγγίων. Για το νευρικό ιστό είναι η απομυελίνωση, νέκρωση και δημιουργία ουλώδους ιστού. Δραματική κλινική έκφραση αυτών είναι η εγκάρσια μυελίτιδα από υπερδοσολόγηση του νωτιαίου μυελού. Για τον οστίτη ιστό όψιμη παρενέργεια είναι η οστεο-νέκρωση, για τον πνεύμονα η πνευμονική ίνωση κλπ. Ουσιαστικό κριτήριο επιτυχίας της ακτινοθεραπευτικής αγωγής είναι η αποφυγή των όψιμων παρενεργειών, αφού αυτές είναι μη αναστρέψιμες και μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή ή την ακεραιότητα του ασθενούς.



## 4.6. Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης και μαθηματική μοντελοποίηση

Η απόκριση των ιστών στην ιοντίζουσα ακτινοβολία περιγράφεται μέσω προτύπων που λαμβάνουν υπόψιν τους φυσικές και βιολογικές παραμέτρους. Η σημασία τους είναι μεγάλη και φαίνεται από το γεγονός πως μέσω αυτών μπορεί να εκτιμηθεί η βιολογικά ισοδραστική απόδοση των διαφόρων δόσεων ακτινοβολίας καθώς και των διαφόρων σχημάτων κλασματοποίησης που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία. Κύριο μέρος κάθε προτύπου είναι η προσπάθεια ερμηνείας των καμπυλών κυτταρικής επιβίωσης, οι οποίες παριστάνουν το ποσοστό του κυτταρικού πληθυσμού που επιβιώνει (ή αλλιώς διατηρεί την αναπαραγωγική του ικανότητα) μετά από ακτινοβολή σε σχέση με τη δόση.

Στη ραδιοβιολογία, η χρήση μαθηματικών μοντέλων έχει μακρά παράδοση και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, καθώς η κάθε θεραπεία αποτελείται από μεγάλο αριθμό μεταβλητών (συνολική δόση, κατανομή δόσης, ρυθμό δόσης, γεωμετρία και φυσιολογία ασθενή) που πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η μοντελοποίηση επιτρέπει στους ερευνητές ξεκινώντας από βασικές υποθέσεις να εκτιμήσουν την ξεχωριστή συμβολή κάθε μεταβλητής στο αποτέλεσμα της θεραπείας (πχ. τοπικό έλεγχο του όγκου και πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία). Η εναλλακτική σε αυτή τη μηχανιστική προσέγγιση θα ήταν μια πολύπλοκη σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών όπου κάθε αλλαγή σε καθεμιά από αυτές τις μεταβλητές θα αξιολογείται από μόνη της μέσω των δεδομένων (φαινομενολογική προσέγγιση) [117]. Αυτό θα ήταν απαγορευτικά κοστοβόρο τόσο σε χρόνο όσο και σε χρήμα, δηλαδή ανέφικτο στις περισσότερες περιπτώσεις [118]. Αυτοί είναι οι λόγοι που ένα απλό μοντέλο όπως το LQ, που διαμορφώθηκε το 1942 [119], χρησιμοποιείται ακόμα σήμερα.

### 4.6.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση

Η κυτταρική επιβίωση, έπειτα από ακτινοβολή, έχει διαπιστωθεί πως επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως τα «5R της ακτινοθεραπείας». Κάθε ένας από αυτούς αναλύεται παρακάτω:

#### ***Επιδιόρθωση (Repair)***

Τα κύτταρα υφίστανται μη θανατηφόρες ακτινικές βλάβες που είναι δυνατόν να επιδιορθωθούν με τη βοήθεια ενζυμικών μηχανισμών, αν δεν επανακτινοβοληθούν για μερικές ώρες. Στο φαινόμενο της επιδιόρθωσης οφείλεται η ύπαρξη "ώμου" στη καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης στην περιοχή των χαμηλών δόσεων.

#### ***Επαναποικισμός (Repopulation)***

Τα φυσιολογικά κύτταρα που καταστρέφονται από την ακτινοβολία, αντικαθίστανται με τη βοήθεια των ομοιοστατικών μηχανισμών, από τις διαθέσιμες κυτταρικές δεξαμενές. Αυτό επιτυγχάνεται με τρεις κυρίως τρόπους: μείωση του χρόνου κυτταρικού κύκλου, αύξηση του κλάσματος υπό αναπαραγωγή (growth fraction) και μείωση του ποσοστού απώλειας κυττάρων (cell loss factor). Στο ανθρώπινο δέρμα η κινητοποίηση των μηχανισμών και ο επαναποικισμός αρχίζει μετά από 3-4 εβδομάδες, ενώ στο βλεννογόνο του εντέρου μετά από 10-14 ημέρες.

Οι κακοήθεις όγκοι επαναποικίζονται με παρόμοιους μηχανισμούς. Μερικοί μάλιστα, με τόσο ταχύ ρυθμό που, κάποιες φορές ξεπερνά το ρυθμό της ακτινικής καταστροφής τους, με αποτέλεσμα την αδυναμία τοπικού ελέγχου του όγκου. Συμπερασματικά, το φαινόμενο του επαναποικισμού παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των κακοήθων όγκων και στις οξείες αντιδράσεις των φυσιολογικών ιστών ενώ δεν συνυπολογίζεται στην περίπτωση των ΟΨΑΙ για το διάστημα των 6-7 εβδομάδων που διαρκεί η ακτινοθεραπεία.

### ***Ανακατανομή (Redistribution)***

Η κυτταρική ακτινοευσθησία διαφέρει κατά τις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Είναι μεγαλύτερη στη φάση M και στο όριο G/S, ενώ είναι σχετικά μικρή στη φάση S. Με την ακτινοβόληση θανατώνονται εκλεκτικά τα κύτταρα που βρίσκονται σε πιο ακτινοευσθητές φάσεις. Ταυτόχρονα, τα ακτινοβλημένα κύτταρα έχει παρατηρηθεί ότι συσσωρεύονται στην προμιτωτική φάση G<sub>2</sub>. Αποτέλεσμα των φαινομένων αυτών είναι ο σχετικός συγχρονισμός των υπόλοιπων κυττάρων. Οπότε, αν η επόμενη δόση χορηγηθεί τη στιγμή που τα κύτταρα περνούν όλα μαζί από φάση που είναι ακτινοευσθητά, τότε επιτυγχάνεται η μέγιστη δυνατή κυτταροκτονία. Πρακτικά όμως, είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των κατάλληλων χρονικών στιγμών για τις επόμενες ακτινοβολήσεις. Επομένως, το φαινόμενο της ανακατανομής είναι αμφίβολης κλινικής σημασίας. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι στις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (1-3Gy), δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην ακτινοευσθησία σε συνάρτηση με τη φάση του κυτταρικού κύκλου.

### ***Επανοξυγόνωση (Reoxygenation)***

Η κλασματική χορήγηση της ακτινοβολίας επιτρέπει τη σταδιακά καλύτερη οξυγόνωση των κυττάρων του όγκου, αφού βαθμιαία μειώνονται οι διατροφικές απαιτήσεις λόγω της κυτταρικής καταστροφής. Η επανοξυγόνωση αυξάνει την ακτινοευσθησία των κυττάρων του όγκου, αυξάνει, όμως και την αναπαραγωγική και επανορθωτική ικανότητα των κακοήθων κυττάρων.

### ***Ενδογενής ακτινοευσθησία (Radiosensitivity)***

Είναι η βιολογική παράμετρος που αναφέρεται στο μέγεθος της ανταπόκρισης του όγκου / ιστού μετά από ακτινοβόληση. Ένα μέτρο της ενδογενούς ακτινοευσθησίας που χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα είναι το κλάσμα κυτταρικής επιβίωσης μετά από χορήγηση 2 Gy (SF<sub>2</sub>). Η δόση αυτή χρησιμοποιείται επειδή είναι η πιο συνηθισμένη δόση ανά συνεδρία στην ακτινοθεραπεία αλλά και είναι αρκετά μικρή ώστε να περιγράφει την αρχική κλίση των καμπυλών επιβίωσης. Η ακτινοευσθησία ενός ιστού σύμφωνα με το νόμο Bergonie-Tribondeau [120] είναι ανάλογη της μιτωτικής δραστηριότητας και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης των κυττάρων του.

## **4.6.2. Γραμμικό - τετραγωνικό πρότυπο (Linear Quadratic model)**

Το μοντέλο LQ είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ραδιοβιολογικό μοντέλο στη συμβατική ακτινοθεραπεία ακτίνων X και θα μπορούσε κανείς να πει ότι η ανάπτυξη του

είναι μεταξύ μηχανιστικής και φαινομενολογικής προσέγγισης [121]. Εκτιμά την ανικανότητα ή την ικανότητα ακτινοβολημένων κυττάρων να δημιουργήσουν αποικίες και συχνά θεωρείται μέτρο ακτινοευαισθησίας των κυττάρων [122]. Το μοντέλο LQ ξεκίνησε ως ένα φαινομενολογικό μοντέλο το οποίο περιέγραφε τη σχέση δόσης - επιβίωσης κυττάρων αλλά οι παράμετροι του έχουν συνδεθεί με διαφορετικούς μηχανισμούς επαγωγής της ακτινοβολίας [119, 123]. Επιπλέον, το μοντέλο LQ χρησιμοποιείται σε διάφορες μορφές και σε διάφορα πιο πολύπλοκα μοντέλα ώστε να καθοδηγήσει αποφάσεις σχετικά με τις προσαρμογές παραμέτρων για βελτιστοποίηση και σχεδιασμό κλινικών δοκιμών [124]. Η απλότητα του και η «στοιβαρότητα» του το έκανε να ξεπεράσει άλλα μοντέλα και να εξελιχθεί στη σύγχρονη ερμηνεία.

Βασική υπόθεση του μοντέλου LQ είναι η ύπαρξη πολλών ισοδύναμων θέσεων - στόχων μέσα στο κύτταρο, εκ των οποίων μία μόνο αν προσβληθεί, το κύτταρο καταστρέφεται. Όπως αναφέρθηκε, στην παράγραφο 4.3, οι κυριότερες μορφές βλάβης είναι η απλή και η διπλή ρήξη του DNA του κυττάρου (SSB και DSB). Η βλάβη του πρώτου τύπου είναι γραμμικά ανάλογη της δόσης και ισούται με  $e^{-\alpha d}$  ενώ η βλάβη του δεύτερου τύπου είναι ίση με  $e^{-\beta d^2}$ , όπου  $\alpha$  και  $\beta$  συντελεστές αναλογίας. Σε χαμηλές δόσεις ή χαμηλό ρυθμό δόσης επικρατεί η απλή ρήξη ενώ σε υψηλότερες δόσεις αποκτά σημασία η διπλή ρήξη.

Το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων, έπειτα από εφάπαξ χορήγηση δόσης  $d$ , μπορεί να γραφεί ως:

$$SF = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$

όπου  $\alpha$  και  $\beta$  είναι παράμετροι που σχετίζονται με την ευαισθησία του κυττάρου στην ακτινοβολία.

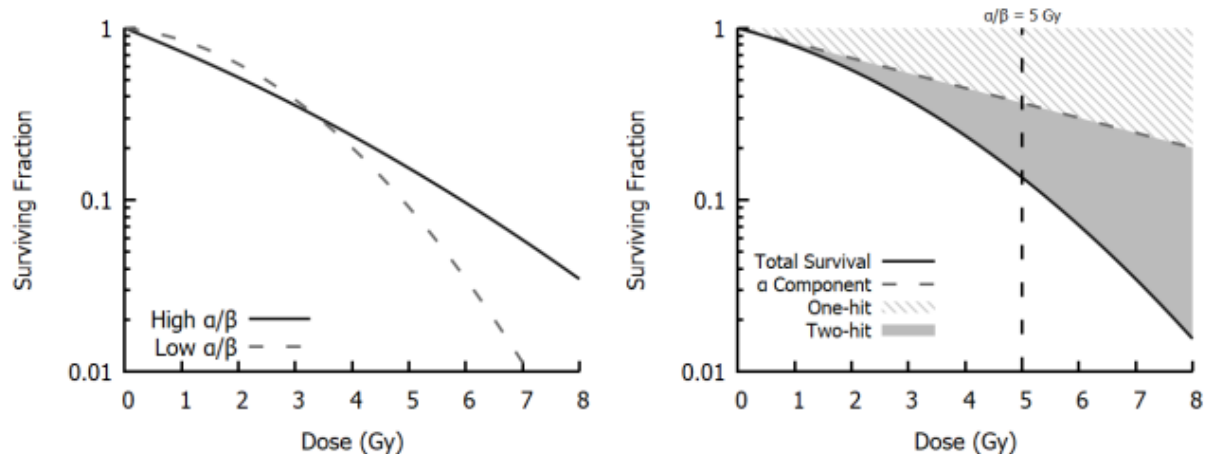
Η γραφική παράσταση του ποσοστού επιβίωσης των κυττάρων συναρτήσει της δόσης (καμπύλη επιβίωσης), σχεδιασμένη σε λογαριθμική κλίμακα, έχει τη μορφή που φαίνεται στην εικόνα 4.11. Συγκεκριμένα, αποτελείται από μία αρχική περιοχή όπου «κυριαρχεί» ο γραμμικός όρος  $\alpha$  (στις χαμηλές δόσεις) και ακολουθεί μία περιοχή στην οποία παρατηρείται αύξηση της καμπυλότητας καθώς ο τετραγωνικός όρος  $\beta$  γίνεται σημαντικότερος. Μια διαισθητική ερμηνεία αυτών των δύο συνεισφορών στη θανάτωση των κυττάρων είναι ότι ο όρος  $\alpha$  αντικατοπτρίζει το θάνατο από γεγονότα απλής ρήξης της αλυσίδας (SSB) ενώ ο όρος  $\beta$  αντιπροσωπεύει κυτταρικό θάνατο οφειλόμενο σε πολλαπλές ρήξεις (DSB) που κλιμακώνονται με το τετράγωνο της δόσης.

Σε περίπτωση που οι προκύπτουσες SSB και DSB είναι ίσες ποσοτικά, ισχύει:

$$e^{-\alpha d} = e^{-\beta d^2} \Leftrightarrow \alpha d = \beta d^2 \Leftrightarrow d = \frac{\alpha}{\beta}$$

Ο λόγος  $\alpha/\beta$  είναι χαρακτηριστικός του είδους του κυττάρου, μετριέται σε Gy, και καθορίζει τη μορφή της καμπύλης επιβίωσης [125]. Επομένως, όταν η τιμή του λόγου είναι σχετικά μικρή, τότε η καμπύλη παρουσιάζει μεγαλύτερη κυρτότητα (ευρύς «ώμος» δηλαδή μεγάλη ικανότητα επιδιόρθωσης της βλάβης). Όταν η τιμή του λόγου είναι μεγάλη, τότε η καμπύλη παρουσιάζει μεγαλύτερη γραμμικότητα (μικρός «ώμος» δηλαδή μικρή ικανότητα επιδιόρθωσης της βλάβης). Αυτή η παρατήρηση ενέχει μεγάλη κλινική σημασία, διότι αποτελεί τη βιολογική βάση του τρόπου με τον οποίο αντιδρούν οι διάφοροι ιστοί στην κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία. Η ευαισθησία στην κλασματοποίηση είναι μεγαλύτερη

στους οψίμως αντιδρώντες ιστούς απ' ότι στους οξέως αντιδρώντες και τους περισσότερους κακοήθεις όγκους.



**Εικόνα 4.11:** Καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης με το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο (linear quadratic model) [125].

### 4.6.3. Φαινόμενο ρυθμού δόσης

Η τεχνολογική ανάπτυξη των ακτινοθεραπευτικών συστημάτων και η εξέλιξη των κλινικών προσεγγίσεων στην ακτινοθεραπεία οδήγησε σε μεταβολές του χρόνου θεραπείας και του ρυθμού χορήγησης της θεραπευτικής δόσης, που αποτελούν από άποψη ραδιοβιολογίας, εξαιρετικά σημαντικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) συνδέεται με αυξημένο αριθμό Monitor Unit (MU) και συνεπώς, μεγαλύτερους χρόνους θεραπείας [126]. Αυτό οδήγησε σε ερωτήματα για το αν η IMRT έχει μειωμένη βιολογική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την 3D-CRT τα οποία έγινε προσπάθεια να απαντηθούν μέσω ερευνών κυτταρικής επιβίωσης [127-130]. Ακόμη, η πρόσφατη ανάπτυξη της περιστροφικής ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης (rotational IMRT) μειώνει κατά πολύ το χρόνο θεραπείας συγκριτικά με την κλασική IMRT και την 3D-CRT [75,131] και η ανάπτυξη γραμμικών επιταχυντών χωρίς φίλτρο επιπέδωσης (Flattening Filter Free) κάνει εφικτή τη χορήγηση δόσεων με μέσο ρυθμό δόσης μεγαλύτερο των  $3 \cdot 10^3$  MU/min [33], και στιγμιαίο ρυθμό δόσης πάνω από  $10^6$  Gy/min.

Η εξάρτηση της βιολογικής δραστηριότητας με τον ρυθμό δόσης συχνά αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως «φαινόμενο ρυθμού δόσης» και έχει υπάρξει για καιρό αντικείμενο τόσο θεωρητικής όσο και πειραματικής μελέτης [132]. Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες ποσοτικής περιγραφής της επίδρασης του ρυθμού δόσης αλλά για κλινικές εφαρμογές η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι το μοντέλο ατελούς επιδιόρθωσης του Thames [133]. Σύμφωνα με αυτό, για συνεχή ακτινοβολήση, η βασική εξίσωση του μοντέλου LQ μπορεί να μετασχηματιστεί ως εξής:

$$SF = e^{-\alpha d - G\beta d^2}$$

όπου  $G$  ο γενικευμένος παράγοντας ρυθμού δόσης ο οποίος σύμφωνα με τους Lea και Catcheside [119] είναι:

$$G = \frac{2}{D^2} \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) dt \int_{-\infty}^t e^{-\mu(t-t')} \dot{D}(t') dt'$$

με σταθερά επιδιόρθωσης:  $\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$  ( $T_{1/2}$ : χρόνος ημίσειας επιδιόρθωσης της βλάβης)

Για δύο μηχανισμούς επιδιόρθωσης η εξίσωση μπορεί να μετασχηματιστεί ως εξής:

$$SF = e^{-\alpha d - (\beta_1 G_1 + \beta_2 G_2) d^2}$$

με σταθερές επιδιόρθωσης  $\mu_1$  και  $\mu_2$ , αντίστοιχα.

Η μαθηματική έκφραση για τον παράγοντα G μπορεί να εξαχθεί με διάφορους τρόπους, όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία [134-140].

Από τις μαθηματικές εξισώσεις που προηγήθηκαν γίνεται αντιληπτό πως η εκτίμηση της επίδρασης του ρυθμού δόσης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Εξαρτάται, εν μέρει, από τη σχετική αναλογία μεταξύ επιδιορθώσιμων και μη επιδιορθώσιμων βλαβών, οι οποίες με τη σειρά τους εξαρτώνται από τη τιμή του λόγου  $\alpha/\beta$  και τη δόση. Δεδομένου ότι ο συντελεστής  $\alpha$  συνδέεται με τη μη επιδιορθώσιμη βλάβη και ο  $\beta$  με την επιδιορθώσιμη, συμπεραίνουμε πως όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του λόγου  $\alpha/\beta$  τόσο μικρότερη είναι η επίδραση του ρυθμού δόσης. Ακόμη, επειδή το μέγεθος της επιδιορθώσιμης βλάβης αυξάνεται με τον όρο  $\beta D^2$  το φαινόμενο ρυθμού δόσης είναι εντονότερο στις υψηλές δόσεις [141].

Πέρα όμως από τα παραπάνω, υπάρχουν διαφορές και ως προς τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών μεταξύ των ιστών. Στους οξέως αντιδρώντες ιστούς (με εξαίρεση το δέρμα) φαίνεται πως υπάρχει μία εκθετική συνάρτηση που περιγράφει την επιδιόρθωση. Σε πολλούς οψίμως αντιδρώντες ιστούς όμως φαίνεται πως υπάρχει μία «αργή» και μία «γρήγορη» συνιστώσα επιδιόρθωσης, γεγονός που απαιτεί γνώση της σχετικής συνεισφοράς τους ώστε να εκτιμηθεί το φαινόμενο [141].

#### 4.6.4. Βιολογικά δραστική δόση - Biologically Effective Dose (BED)

Πολλοί ερευνητές έχουν συμβάλει στην ανάπτυξη και την εφαρμογή της βιολογικά δραστικής δόσης (Biologically Effective Dose - BED) σε κλινικές πρακτικές [142-144]. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ο όρος "Extrapolated Response Dose" ο οποίος ουσιαστικά είναι συνώνυμος με το BED. Πως όμως προκύπτει ο φορμαλισμός της βιολογικά δραστικής δόσης;

Όπως αναφέρθηκε στα προηγούμενα, σύμφωνα με το μοντέλο LQ το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων, έπειτα από εφάπαξ χορήγηση δόσης  $d$ , μπορεί να γραφεί ως:

$$SF = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$

Το αρνητικό πρόσημο στην παρένθεση υποδηλώνει τη μείωση της κυτταρικής επιβίωσης με την αύξηση της δόσης.

Το βιολογικό αποτέλεσμα ορίζεται ως [142]:

$$E = -\ln SF = ad + \beta d^2$$

Διαιρώντας την εξίσωση αυτή με τη σταθερά  $\alpha$  προκύπτει η βιολογικά δραστική δόση (Biologically Effective Dose - BED):

$$BED = \frac{E}{\alpha} = \frac{-\ln SF}{\alpha} = \frac{ad + \beta d^2}{\alpha} \Leftrightarrow BED = d \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right)$$

Για κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία  $n$  συνεδριών, δόσης  $d$  ανά συνεδρία, οι προηγούμενες εξισώσεις μπορούν να γραφούν ως εξής:

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

$$E = -\ln SF = n(ad + \beta d^2)$$

$$BED = \frac{E}{\alpha} = \frac{-\ln SF}{\alpha} = \frac{n(ad + \beta d^2)}{\alpha} \Leftrightarrow BED = nd \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right)$$

Παρατηρώντας τις εξισώσεις της βιολογικά δραστικής δόσης στις δύο προηγούμενες μορφές οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως αυτή είναι ανάλογη της συνολικής δόσης ( $D = nd$ ) με συντελεστή αναλογίας τη παράσταση εντός της παρένθεσης. Μπορούμε δηλαδή να «δούμε» την εξίσωση με τη μορφή:

$$BED = D \cdot RE$$

όπου  $RE = 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}}$  αδιάστατη ποσότητα που ονομάζεται σχετική δραστικότητα (Relative Effectiveness - RE) [142].

Η RE λαμβάνει υπόψιν τις φυσικές παραμέτρους μιας ακτινοθεραπευτικής αγωγής (π.χ. δόση ανά συνεδρία/ρυθμός δόσης) αλλά και τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους. Εύκολα μπορεί να δειχτεί ότι:

$$RE = 1 + \frac{e^{-\beta d^2}}{e^{-\alpha d}} \quad \text{δηλαδή} \quad RE = 1 + \frac{\text{Βλάβη τύπου B}}{\text{Βλάβη τύπου A}}$$

Προκύπτει, λοιπόν, πως η βιολογικά δραστική δόση ταυτίζεται με τη συνολική φυσική δόση όταν  $RE=1$ , δηλαδή όταν η δόση χορηγείται με πολλά, πολύ μικρά, κλάσματα δόσης ( $d \rightarrow 0$ ). Με λίγα λόγια, η βιολογικά δραστική δόση αναπαριστά τη φυσική δόση που θα επιφέρει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα με το αν η δόση αυτή χορηγούνταν με «άπειρες» μικρές δόσεις ανά συνεδρία (ή στην περίπτωση συνεχούς ακτινοβολήσης με πολύ χαμηλό ρυθμό δόσης).

Η BED αποτελεί δείκτη αξιολόγησης ενός ακτινοθεραπευτικού σχήματος συγκεκριμένης κλασματοποίησης και αφορά συγκεκριμένο ιστό. Η εξίσωση της οδηγεί στο συμπέρασμα πως όταν η συνολική φυσική δόση παραμένει σταθερή η BED αυξάνεται αν αυξηθεί η δόση ανά συνεδρία και η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη για ιστούς με χαμηλό  $\alpha/\beta$  σε σχέση με ιστούς μεγαλύτερου  $\alpha/\beta$ . Η τιμή της BED εκφράζεται σε μονάδες δόσης (Gy) με επίθημα την

τιμή του  $\alpha/\beta$  που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό. Για μία δεδομένη φυσική δόση όσο μικρότερη είναι η τιμή του  $\alpha/\beta$  τόσο μεγαλύτερη θα είναι η τιμή της BED.

#### 4.6.5. Βιολογικά δραστική δόση λαμβάνοντας υπόψιν την επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών

Το συμβατικό μοντέλο LQ για κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία θεωρεί πως ο χρόνος μεταξύ των συνεδριών είναι αρκετά μεγαλύτερος συγκριτικά με το χρόνο επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών και ότι ο χρόνος ακτινοβόλησης είναι σημαντικά μικρότερος από τον ημίσειο χρόνο επιδιόρθωσης [122,123,142]. Το μοντέλο τροποποιήθηκε από τον Thames [133] και τον Nilsson [145] για να συμπεριλαμβάνει μικρότερους χρόνους μεταξύ των συνεδριών και να λαμβάνει υπόψιν την ατελή επιδιόρθωση. Οι τροποποιήσεις υποθέτουν σταθερά χρονικά διαστήματα ανάμεσα στις συνεδρίες καθώς και σταθερή δόση ανά συνεδρία. Όμως, σε ορισμένες εφαρμογές η διάρκεια ακτινοβόλησης σε κάθε συνεδρία είναι συγκρίσιμη με τον ημίσειο χρόνο επιδιόρθωσης της υποθανατηφόρας βλάβης [132,146,149].

Οι Millar και Canney [148] ανέπτυξαν ένα γενικότερο μοντέλο που ενσωματώνει μεταβλητά χρονικά διαστήματα ανάμεσα στις συνεδρίες, διαφορετικές δόσεις ανά συνεδρία και μεταβλητούς χρόνους ακτινοβόλησης στον φορμαλισμό. Επίσης, λαμβάνει υπόψιν πολλαπλές διαδικασίες επιδιόρθωσης υποθανατηφόρων βλαβών σε συμφωνία με πειραματικά δεδομένα που υποδεικνύουν την ύπαρξη τους [150-154]. Βασικό πλεονέκτημα του μοντέλου αυτού, είναι η δυνατότητα σχεδιασμού και αξιολόγησης πρωτοκόλλων υπερκλασματοποίησης της δόσης και ο προσδιορισμός παραμέτρων που αφορούν τους βιολογικούς ιστούς.

Η εξίσωση του μοντέλου για πρωτόκολλο ακτινοβόλησης  $\Xi$ , όπου ο ρυθμός δόσης σε κάθε συνεδρία παραμένει σταθερός, είναι:

$$-\ln SF = \alpha D + \beta [\Phi(\Xi, \mu_1) + c\Phi(\Xi, \mu_2)] \sum_{i=1}^N d_i^2$$

Η εξίσωση μπορεί να μετασχηματιστεί και να γραφεί με τη μορφή βιολογικά δραστικής δόσης ως εξής:

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

- Όπου  $D$  : η συνολική δόση  
 $d_i$  : η δόση ανά συνεδρία  
 $N$  : ο αριθμός των συνεδριών  
 $c$  : ο συντελεστής σχετικής συνεισφοράς των μηχανισμών επιδιόρθωσης  
 $\mu_1$  : η σταθερά επιδιόρθωσης της «γρήγορης» συνιστώσας  
 $\mu_2$  : η σταθερά επιδιόρθωσης της «αργής» συνιστώσας  
 $\Phi(\Xi, \mu)$  : συνάρτηση των μεταβλητών του πρωτοκόλλου ακτινοβόλησης και των σταθερών επιδιόρθωσης  $\mu$ .

Η συνάρτηση  $\Phi(\mathcal{E}, \mu)$  δίνεται από τη σχέση:

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

Όπου  $N$  : ο αριθμός των συνεδριών

$t_j$  : η χρονική στιγμή που αρχίζει η j-οστή συνεδρία

$\delta t_j$  : η χρονική διάρκεια της j-οστής συνεδρίας

$d_j$  : η δόση κατά τη διάρκεια της j-οστής συνεδρίας ( $d_j = \dot{D} \delta t_j$ )

$t_i$  : η χρονική στιγμή που αρχίζει η i-οστή συνεδρία, που αποτελεί την προηγούμενη της j-οστής

$\delta t_i$  : η χρονική διάρκεια της i-οστής συνεδρίας

$d_i$  : η δόση κατά τη διάρκεια της i-οστής συνεδρίας

$d_k$  : η συνολική δόση της k-οστής συνεδρίας

Η συμπεριφορά της συνάρτησης  $\Phi(\mathcal{E}, \mu)$  εξαρτάται κυρίως από το ρυθμό δόσης και το πρωτόκολλο ακτινοβόλησης [155], ως εξής:

- Η  $\Phi(\mathcal{E}, \mu)$  τείνει στη μονάδα όταν το χρονικό διάστημα ακτινοβόλησης σε κάθε συνεδρία είναι πολύ μικρό ενώ ο χρόνος μεταξύ των συνεδριών πολύ μεγάλος ( $t_j - t_i \rightarrow 0$ ).
- Όσο ο χρόνος μεταξύ των συνεδριών μειώνεται, η τιμή της  $\Phi(\mathcal{E}, \mu)$  αυξάνεται.
- Όσο αυξάνεται η χρονική διάρκεια μίας συνεδρίας, η τιμή της  $\Phi(\mathcal{E}, \mu)$  μειώνεται, αλλά όχι εκθετικά. Για διάρκεια ίση με τον ημιχρόνο επιδιόρθωσης της βλάβης, σε μία μοναδική συνεδρία, η τιμή της  $\Phi(\mathcal{E}, \mu)$  είναι περίπου 0,85.

Τέλος, πρέπει να διευκρινιστεί πως βασική υπόθεση του φορμαλισμού είναι ο σταθερός ρυθμός δόσης σε κάθε συνεδρία αυτό όμως δεν σημαίνει πως απαιτείται ο ρυθμός δόσης να είναι απαραίτητα ο ίδιος σε κάθε συνεδρία.



---

---

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

---

## Κεφάλαιο 5

### Χαρτογράφηση του ρυθμού δόσης και ραδιοβιολογική αξιολόγηση ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο του προστάτη και κεφαλής - τραχήλου

#### 5.1. Εισαγωγή

Οι τεχνικές περιστροφικής ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης (rotational Intensity Modulated Radiation Therapy - rIMRT), όπως VMAT και Helical TomoTherapy, χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία ογκολογικών ασθενών αφού οδηγούν σε αυξημένη κάλυψη του όγκου-στόχου και ομοιογένεια ως προς τη δόση, με ταυτόχρονη βελτιστοποίηση της προστασίας των παρακείμενων υγιών ιστών [156]. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω πεδίων ακτινοβολίας τα οποία διαμορφώνονται χωρικά και χρονικά τροποποιώντας ανάλογα το σχήμα της δέσμης και τον χρόνο ακτινοβολήσης (beam-on time). Επομένως, η επιθυμητή δοσιμετρική κατανομή «χτίζεται» με ρυθμό δόσης μεγάλου εύρους τιμών [157,158]. Το επιστημονικό ερώτημα που εγείρεται είναι το αν υπάρχει αντίστοιχο εύρος στο κλινικό αποτέλεσμα, διότι έχει αποδειχτεί, τόσο *in vitro* [132,159-161] όσο και *in vivo* [162,163], πως ο ρυθμός δόσης επηρεάζει τη βιολογική αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας φωτονίων χαμηλού LET. Μάλιστα, υπάρχει ιδιαίτερη ανησυχία για μειωμένη αποτελεσματικότητα όταν τα καρκινικά κύτταρα ακτινοβολούνται με ρυθμούς δόσης κάτω από 1 Gy/min [164] ή η διάρκεια της θεραπείας παρατείνεται για αρκετά λεπτά [128,165,166].

Πρόσφατα, οι Podesta et al [167] χαρτογράφησαν τις τιμές ρυθμού δόσης σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, προστάτη και κεφαλής - τραχήλου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία VMAT. Έδειξαν πως το 75% του PTV λαμβάνει τη δόση του με ρυθμό μικρότερο του 1 Gy/min. Οι Moiseenko et al διαπίστωσαν αυξημένη κυτταρική επιβίωση σε καρκίνο κεφαλής - τραχήλου που υποβλήθηκε με θεραπεία IMRT χρονικής διάρκειας 5 min σε σύγκριση με οξεία ακτινοβολήση διάρκειας 1 min [128]. Οι Bewes et al παρατήρησαν σημαντική αυξητική τάση επιβίωσης όταν ο μέσος ρυθμός δόσης μειώνεται ενώ η συνολική δόση παραμένει σταθερή [166]. Οι Yang et al ακτινοβόλησαν καρκινικά κύτταρα H460 από πνεύμονα, PC3 από προστάτη και MCF-7 από μαστό χρησιμοποιώντας τρεις τεχνικές: ακτινοθεραπεία IMRT επτά πεδίων, Helical TomoTherapy και συνεχή ακτινοβολήση άνω των 2 min ώστε να προσομοιώσουν VMAT. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά κυτταρικής επιβίωσης μεταξύ της συνεχούς ακτινοβολήσης και των άλλων δύο τεχνικών [168].

#### 5.2. Σκοπός

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αποτελέσματα για τις κατανομές ρυθμού δόσης που συναντάμε σε κλινικές πρακτικές με το Helical TomoTherapy (HT) και δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα από αντίστοιχες μελέτες σε άλλα συστήματα rIMRT [158,167] διότι α) στο HT δεν υπάρχει φίλτρο επιπέδωσης στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή και β) ο στόχος ακτινοβολείται σε τομές [81,169]. Η παρούσα διατριβή στοχεύει στην κάλυψη αυτού

του κενού, χαρτογραφώντας τις κατανομές ρυθμού δόσης του HT και εκτιμώντας τη βιολογική αποτελεσματικότητα της πραγματοποιούμενης ακτινοθεραπείας, για κλινικές περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του προστάτη αδένου και κεφαλής - τραχήλου. Η εκτίμηση γίνεται με όρους βιολογικά δραστικής δόσης (BED) λαμβάνοντας υπόψιν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών. Τέλος, μελετάται η επίδραση των δύο βασικών παραμέτρων σχεδιασμού θεραπείας στο HT: του πάχους τομής και του pitch (ο λόγος της απόστασης που διανύει το κρεβάτι θεραπείας σε μία περιστροφή της κεφαλής προς το πάχος τομής).

### **5.3. Υλικά και μέθοδοι**

#### **5.3.1. Εξοπλισμός**

Οι κατανομές δόσης δημιουργήθηκαν μέσω του συστήματος TomoHD™ Helical TomoTherapy (Accuray Inc., CA, USA) το οποίο παράγει λεπτή δέσμη ακτίνων x, ενέργειας 6 MV. Η δέσμη δημιουργείται μέσω συστήματος πρωτογενούς κατευθυντήρα και δευτερογενών διαφραγμάτων, χωρίς την παρουσία φίλτρου επιπέδωσης (FFF). Στην κλινική πράξη, τα διαφράγματα έχουν τη δυνατότητα να δημιουργήσουν δέσμη με πάχος τομής 1 cm, 2.5 cm και 5 cm στο ισόκεντρο (απόσταση πηγής - ισοκέντρου: 85 cm). Περαιτέρω διαμόρφωση της γεωμετρίας της δέσμης επιτυγχάνεται μέσω κατευθυντήρα MLC, 64 φύλλων, με μέσο εύρος ανά φύλλο 6.25 mm στο επίπεδο του ισοκέντρου ενώ η διαμόρφωση της έντασης της πραγματοποιείται, ουσιαστικά, μέσω του χρόνου που κάθε φύλλο παραμένει ανοικτό (η κίνηση κάθε φύλλου είναι «δυναμική», δηλαδή μπορεί να είναι είτε «ανοικτό» είτε «κλειστό» με χρόνο μετάβασης από την μία κατάσταση στην άλλη 20 ms).

Πέραν του TomoHD, ακτινοθεραπείες μπορούν να πραγματοποιηθούν και με τα συστήματα TomoHDA™, Hi-Art™ καθώς και με το νεότερο Radixact™. Ο ονομαστικός ρυθμός δόσης της μη διαμορφωμένης δέσμης στο ισόκεντρο είναι 8.5 Gy/min σε όλα τα συστήματα TomoTherapy εκτός του Radixact στο οποίο είναι 10 Gy/min [170]. Επιπλέον, στα TomoHDA και Radixact είναι διαθέσιμα προηγμένα δυναμικά ρυθμιζόμενα διαφράγματα για πάχη τομής 2.5 cm και 5 cm [171], που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία μη συμμετρικών λεπτών δεσμών κατά την είσοδο και έξοδο του όγκου-στόχου από το πεδίο, με σκοπό τη μείωση της παρασκιάς στη διεύθυνση κεφαλής - κάτω άκρων σε σχέση με τα σταθερά διαφράγματα των υπολοίπων TomoTherapy.

#### **5.3.2. Σχεδιασμός θεραπείας**

Ο σχεδιασμός θεραπείας των υπό μελέτη περιπτώσεων πραγματοποιήθηκε μέσω του λογισμικού TomoPlan v.5 (Accuray Inc., CA, USA) που είναι εξοπλισμένο με το VoLO™ (Voxel-Less Optimization) framework και τον αλγόριθμο υπολογισμού δόσης Collapse Cone Convolution/Superposition [172,173]. Το πάχος τομής του πεδίου και το pitch επιλέχθηκαν με βάση το μέγεθος του όγκου-στόχου και της μέγιστης απόστασης των ογκοστοιχείων του όγκου-στόχου από το ισόκεντρο, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το thread effect [174,175].

Δεδομένου του πάχους τομής και του pitch, ο αριθμός των περιστροφών που απαιτούνται για την κάλυψη του όγκου - στόχου υπολογίζεται αυτόματα από το λογισμικό. Κάθε περιστροφή διαιρείται σε 51 τόξα γωνίας περίπου 7.06°. Η πυκνότητα ροής των φωτονίων διαμορφώνεται από τη βελτιστοποίηση της χρονικής διάρκειας που κάθε φύλλο του MLC παραμένει ανοιχτό ανά τόξο έτσι ώστε η συνολική κατανομή της ροής να αντιστοιχεί

σε κατανομή δόσης που πληρεί τα κριτήρια δόσης - όγκου του PTV και των κρίσιμων οργάνων. Η διαμόρφωση της εκπεμπόμενης ροής φωτονίων ελέγχεται από τον παράγοντα διαμόρφωσης (Modulation Factor - MF) που ορίζεται ως ο λόγος της μέγιστης χρονικής διάρκειας ανοίγματος των φύλλων προς τη μέση χρονική διάρκεια εξαιρώντας τα τόξα στα οποία όλα τα φύλλα ήταν κλειστά. Η περίοδος περιστροφής εξαρτάται, λοιπόν, από το μέγιστο χρόνο ανοίγματος των φύλλων σε κάθε πλάνο θεραπείας. Οι τιμές της κυμαίνονταν από 12 s έως 60 s.

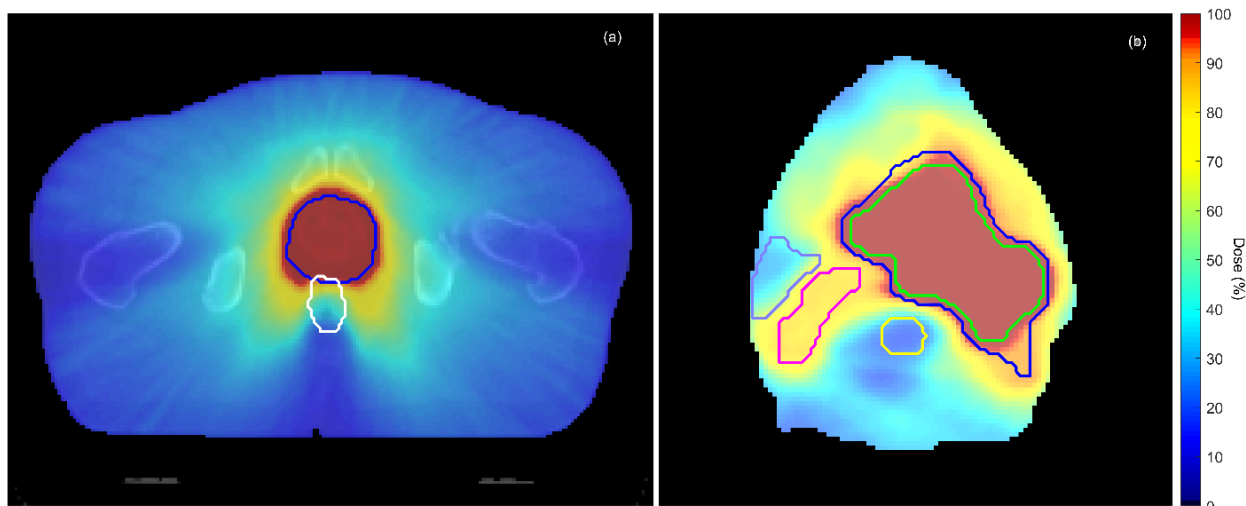
### 5.3.3. Κλινικές περιπτώσεις

Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 55 ασθενείς. Οι 30 από αυτούς (55%) υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία καρκίνου του προστάτη (χαμηλού και μέσου κινδύνου) και οι 25 (45%) σε ακτινοθεραπεία πρωτογενούς καρκίνου κεφαλής - τραχήλου. Για τους πρώτους χρησιμοποιήθηκε το εξής σχήμα κλασματοποίησης της δόσης: 71.3 Gy και 55.8 Gy, σε 31 συνεδρίες, στο PTV και στις σπερματοδόχες κύστες, αντίστοιχα. Στους δεύτερους, χορηγήθηκαν 70 Gy, 60 Gy και 54 Gy στα PTV υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου, αντίστοιχα, σε 33 ή 35 συνεδρίες. Η δόση των κρίσιμων οργάνων πληρούσε τα θεσπισμένα κριτήρια [176]. Ο σχεδιασμός των PTV και των κρίσιμων οργάνων έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες του ευρωπαϊκού οργανισμού για την έρευνα και την θεραπεία του καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) [177,178].

Σε όλες τις περιπτώσεις το πάχος τομής επιλέχθηκε στα 2.5 cm και οι τιμές του pitch είχαν εύρος από 0.287 έως 0.43, με διάμεση τιμή 0.287. Οι τιμές του παράγοντα διαμόρφωσης, που επιλέχθηκαν με σκοπό τη βελτιστοποίηση των πλάνων, κυμαινόταν από 2 έως 3 και από 2.4 έως 3.7 για τις περιπτώσεις προστάτη και κεφαλής - τραχήλου, αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή του χρόνου ακτινοβολήσης ήταν 4.41 min και 6.32 min, αντίστοιχα. Αναλυτικότερα, τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ασθενών φαίνονται στον πίνακα 5.1. Στην εικόνα 5.1 παρουσιάζεται, σε μία κεντρική τομή, η σχεδιασμένη κατανομή δόσης κανονικοποιημένη ως προς τη χορηγούμενη δόση, για μία χαρακτηριστική περίπτωση προστάτη και κεφαλής - τραχήλου.

**Πίνακας 5.1:** Βασικά στοιχεία των πλάνων θεραπείας των δύο ομάδων ασθενών.

Στοιχεία πλάνου θεραπείας	Ανατομική περιοχή	
	Προστάτης	Κεφαλή - τράχηλος
Αριθμός ασθενών	30	25
Συνολική δόση (Gy) (διάμεση τιμή, [εύρος])	71.3	70, [66 - 70]
Αριθμός συνεδριών (διάμεση τιμή, [εύρος])	31	35, [33 - 35]
Χρόνος ακτινοβολήσης (min) (διάμεση τιμή, [εύρος])	4.41, [2.97 - 5.1]	6.32, [4.51 - 8.27]
Πάχος τομής (cm)	2.5	2.5
Pitch (διάμεση τιμή, [εύρος])	0.287, [0.287 - 0.43]	0.287 ή 0.43
Παράγοντας διαμόρφωσης (διάμεση τιμή, [εύρος])	2.8, [2 - 3]	3, [2.4 - 3.7]



**Εικόνα 5.1:** Σχετικές κατανομές δόσης για μία χαρακτηριστική περίπτωση προστάτη (a) και κεφαλής - τραχήλου (b). Απεικονίζονται τόσο τα περιγράμματα των PTVs [PTV-προστάτη (μπλε), PTV υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου κεφαλής - τραχήλου (πράσινο, μπλε και ροζ, αντίστοιχα)] καθώς και τα περιγράμματα γειτονικών κρίσιμων οργάνων [ορθό (λευκό) και σπονδυλική στήλη (κίτρινο), δεξιά παρωτίδα (μωβ)].

#### 5.3.4. Υπολογισμοί ρυθμού δόσης

Τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα μελέτη μετατράπηκαν σε ανώνυμα πριν τη περαιτέρω χρήση τους. Για την εξαγωγή των απαραίτητων πληροφοριών από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (pitch, περίοδος περιστροφής, ημιτονόγραμμα, συνταγογραφούμενη δόση, αριθμός συνεδριών κλπ), καθώς και για την εκτέλεση όλων των απαιτούμενων υπολογισμών αναπτύχθηκαν τα απαραίτητα υπολογιστικά εργαλεία χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα MATLAB® (Mathworks Inc., Natick MA, ΗΠΑ). Η δόση σε κάθε ογκοστοιχείο των PTVs και των κρίσιμων οργάνων υπολογίστηκε ανεξάρτητα μέσω αλγόριθμου υπολογισμού δόσης που έχει προταθεί από τον Thomas [179], και έχει τροποποιηθεί από τον Mark Guerts<sup>1</sup>. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος βασίζεται σε μετρήσεις δόσης - βάθους, προφίλ δόσης και σε δεδομένα output factor για τα τρία διαθέσιμα πάχη τομής (1 cm, 2.5 cm και 5 cm). Οι ανομοιογένειες των ιστών λήφθηκαν υπόψιν με γραμμική παρεμβολή μεταξύ των τιμών δόσης - βάθους και των αντίστοιχων βαθών των ογκοστοιχείων.

Ο ρυθμός δόσης για κάθε ογκοστοιχείο υπολογίστηκε ανά τόξο περιστροφής διαιρώντας τη δόση ανά τόξο με το ποσοστό του χρόνου που, για το συγκεκριμένο τόξο, τα φύλλα του κατευθυντήρα ήταν ανοικτά. Πριν την εκτίμηση άλλων μεγεθών, οι υπολογισμένες τιμές δόσης συγκρίθηκαν με εκείνες που εξήχθησαν (σε μορφή DICOM RT) από το λογισμικό σχεδιασμού θεραπείας με χρήση του δείκτη - γ (βλ. ενότητα 2.6). Τα κριτήρια σύγκρισης ήταν 2 mm DTA και 3% DD όπως προτείνονται από το AAPM TG-218 [180]. Συμφωνία 95% και άνω, παρατηρήθηκε για όλες τις περιπτώσεις προστάτη ενώ για τις περιπτώσεις κεφαλής-τραχήλου η συμφωνία ήταν πάνω από 97%.

Η χαρτογράφηση και η παρουσίαση των υπολογισμένων κατανομών ρυθμού δόσης έγιναν με τη βοήθεια ιστογραμμάτων ρυθμού δόσης - όγκου (DRVH) και της έννοιας του QDR (Quartile Dose Rate) [167]. Το DRVH είναι μία επέκταση του ιστογράμματος δόσης - όγκου

<sup>1</sup> <https://github.com/mwgeurts>

(DVH) που αντικατοπτρίζει το ποσοστό του 4D όγκου της ανατομικής δομής ενδιαφέροντος που ακτινοβολείται με συγκεκριμένη τιμή ρυθμού δόσης ή μεγαλύτερη. Το QDR μετρά την εξάπλωση των τιμών πάνω και κάτω από τον μέσο όρο διαιρώντας την κατανομή σε τέσσερις ομάδες. Για τον υπολογισμό των QDRs, οι ρυθμοί δόσης για κάθε ογκοστοιχείο του PTV και των κρίσιμων οργάνων ταξινομήθηκαν αρχικά σε αύξουσα σειρά από το πρώτο έως το τελευταίο τόξο περιστροφής. Στη συνέχεια, κάθε τιμή ρυθμού δόσης, για κάθε ογκοστοιχείο, αθροίστηκε με την τιμή του επόμενου τόξου. Τέλος, έγινε κανονικοποίηση ως προς τη συνολική δόση για όλα τα τόξα περιστροφής. Οι τιμές ρυθμού δόσης που αντιστοιχούν στο 25% , 50% και 75% της συνολικής δόσης, είναι το 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> QDR, αντίστοιχα.

Για τη μελέτη της επίδρασης του pitch στο ρυθμό δόσης, σχεδιάστηκαν επιπλέον πλάνα θεραπείας για δύο χαρακτηριστικές περιπτώσεις ασθενών: μία προστάτη και μία κεφαλής - τραχήλου. Τα πλάνα δημιουργήθηκαν με πάχος τομής 2.5 cm και διαφορετικές τιμές pitch, τέτοιες ώστε να ελαχιστοποιηθεί το thread effect [174,175]. Για τη περίπτωση προστάτη οι τιμές ήταν 0.233, 0.303 και 0.446 ενώ για την περίπτωση κεφαλής - τραχήλου 0.225, 0.295 και 0.436. Ακόμη, για να μελετηθεί η επίδραση του πάχους τομής σχεδιάστηκαν επιπλέον πλάνα θεραπείας με τρεις διαφορετικές τιμές πάχους τομής (1 cm, 2.5 cm, 5 cm) και σταθερό pitch ίσο με 0.43 για κάθε περίπτωση. Πάλι, μέσω της προαναφερθείσας μεθοδολογίας, υπολογίστηκαν και συγκρίθηκαν οι τιμές των QDRs.

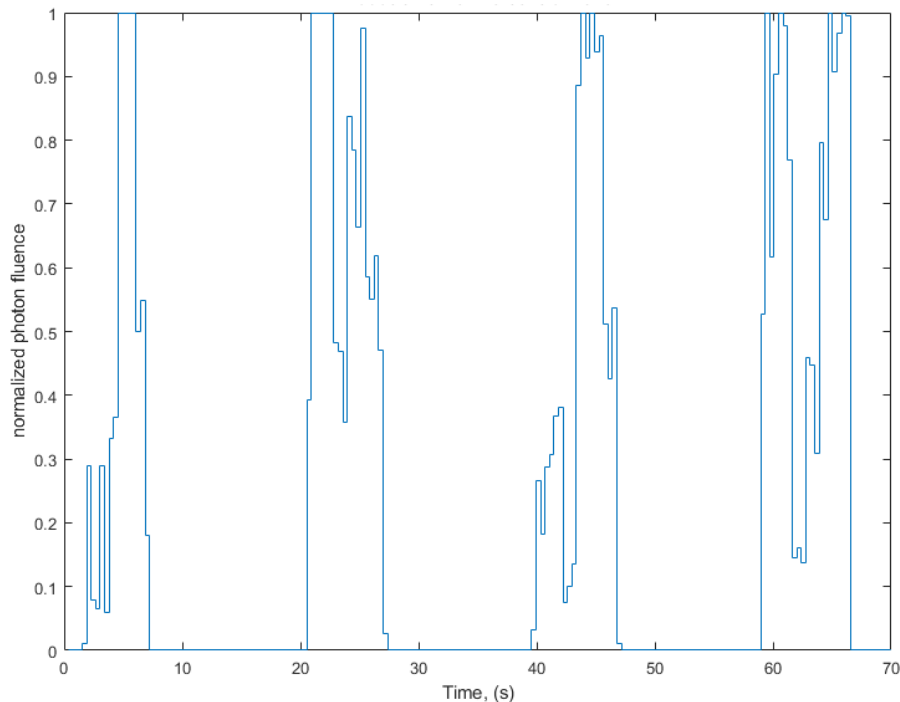
### 5.3.5. Υπολογισμοί BED

Οι υπολογισμοί BED υλοποιήθηκαν με και χωρίς να ληφθεί υπόψιν ο χρόνος ακτινοβολήσης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας. Στην πρώτη περίπτωση, συνυπολογίζονται τα φαινόμενα επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών (μοντέλο Millar and Canney, βλ. ενότητες 4.6.4 και 4.6.5) ενώ στη δεύτερη η ακτινοβολήση θεωρείται στιγμιαία. Οι δύο περιπτώσεις συγκρίθηκαν με στόχο να αξιολογηθεί το ποσοστό επιδιόρθωσης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας και γι' αυτό ορισμένες μεταβλητές του BED formalism τροποποιήθηκαν ώστε ο formalism να ανταποκρίνεται στο πρόβλημα και τις ιδιαιτερότητες του TomoTherapy. Οι χρόνοι ημίσειας επιδιόρθωσης επιλέχθηκαν 0,19 h ( $\ln 2/\mu_2$ ) και 2,16 h ( $\ln 2/\mu_1$ ), σύμφωνα με τους Millar και Canney [148]. Η τιμή του παράγοντα συνεισφοράς  $c$  επιλέχτηκε ίση με 0.98 που σημαίνει πως η συνεισφορά του «αργού» μηχανισμού επιδιόρθωσης είναι ίση με 0.49 ενώ του «γρήγορου» 0.51 [148,181]. Οι παράμετροι αυτές θεωρήθηκαν ίδιες τόσο για τις περιπτώσεις προστάτη, όσο και για τις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου υποθέτοντας πως δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών ιστών στα θηλαστικά [182]. Τέλος, στο TomoTherapy η συνολική δόση  $D$  σε κάποιο σημείο [ογκοστοιχείο (voxel) στην περίπτωση μας] θεωρείται το άθροισμα των επιμέρους δόσεων  $d$  κάθε τόξου.

Οι τιμές του λόγου  $\alpha/\beta$  που επιλέχθηκαν είναι: 1.5 Gy για τον προστάτη και τις σπερματοδόχες κύστες και 3 Gy για το ορθό. Στις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου οι τιμές του  $\alpha/\beta$  είναι 10 για τα PTVs και 2 για την σπονδυλική στήλη.

Πρέπει να σημειωθεί πως στο HT για να επιτευχθεί η διαμόρφωση της δέσμης κάθε φύλλο του κατευθυντήρα πολλαπλών φύλλων παραμένει κλειστό ή ανοίγει για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια ενός τόξου (ο χρόνος που ένα φύλλο μένει ανοιχτό κυμαίνεται από 0.025 s έως μία μέγιστη τιμή που ισούται με την περίοδο περιστροφής διά 51), γεγονός που οδηγεί σε μία ανομοιογενή και διακοπτόμενη ροή φωτονίων (εικόνα 5.2) με χρονικά «κενά» κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Αυτός είναι

και ο λόγος που επιλέχθηκε το μοντέλο Millar - Canney το οποίο λαμβάνει υπόψιν τα κενά αυτά.



**Εικόνα 5.2:** Ροή φωτονίων, κανονικοποιημένη ως προς τη μέγιστη τιμή, συναρτήσει του χρόνου για ένα voxel του όγκου - στόχου για όσο βρίσκεται στο επίπεδο της δέσμης.

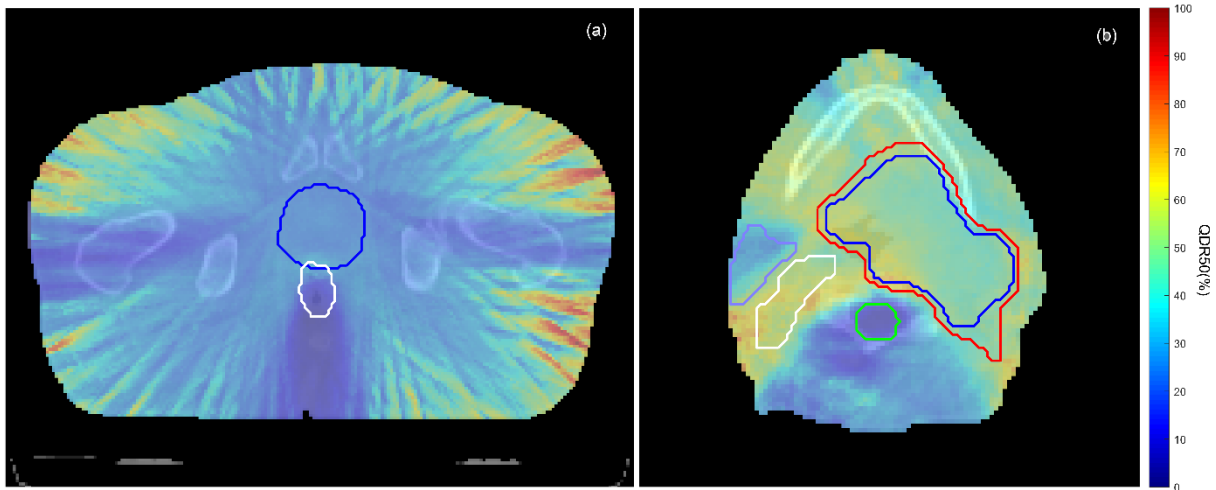
## 5.4. Αποτελέσματα

### 5.4.1. Χάρτες ρυθμού δόσης

Η οπτικοποίηση και η παρουσίαση των τριών QDR για κάθε έναν από τους συνολικά 55 ασθενείς είναι εξαιρετικά δύσκολη. Γι' αυτό επιλέχθηκε προς παρουσίαση η κατανομή ρυθμού δόσης για τη χορήγηση του 50% της συνταγογραφούμενης δόσης (QDR50) για δύο χαρακτηριστικές περιπτώσεις, μία από κάθε ομάδα ασθενών (εικόνα 5.3). Για ευκολία στην σύγκριση των κατανομών, το QDR50 κανονικοποιήθηκε ως προς τις μέγιστες τιμές (8.1 Gy/min και 6.3 Gy/min για την περίπτωση προστάτη και κεφαλής - τραχήλου, αντίστοιχα). Πρόκειται για τις ίδιες περιπτώσεις και τις ίδιες τομές που χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση των κατανομών δόσης στην εικόνα 5.1.

Τα αποτελέσματα QDR50 για την περίπτωση προστάτη υποδεικνύουν πως η χορηγούμενη δόση εναποτίθεται στο PTV με σχετικά σταθερό QDR50, περίπου ίσο με 2.8 Gy/min, με ελαφρώς υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στα ογκοστοιχεία του PTV που βρίσκονται πλησιέστερα του ορθού. Το ορθό ακτινοβολείται με QDR50 που κυμαίνεται από 2.8 Gy/min στα ογκοστοιχεία που βρίσκονται κοντά στο PTV έως χαμηλότερα του 1 Gy/min στα ογκοστοιχεία που βρίσκονται πιο μακριά. Αξίζει να σημειωθεί, πως παρατηρούνται πολύ υψηλές τιμές ρυθμού δόσης (QDR50 > 5 Gy/min) στην περιφέρεια του ασθενούς, στις περιοχές που εισέρχονται οι δέσμες, οι οποίες όμως δεν σχετίζονται με κλινικά σημαντικές δόσεις.

Για την περίπτωση κεφαλής - τραχήλου φαίνεται πως υπάρχει μία σχετικά ομογενής κατανομή QDR50. Στα PTVs υψηλού και μέσου κινδύνου το QDR50 είναι περίπου 4 Gy/min ενώ στο PTV χαμηλού κινδύνου 4.2 Gy/min. Η σπονδυλική στήλη και η δεξιά παρωτίδα έχουν τιμές QDR50 περίπου 1 Gy/min και 1.6 Gy/min, αντίστοιχα. Με εξαίρεση τις περιοχές εισόδου της δέσμης, ο ρυθμός δόσης αυξάνεται εντός ή κοντά στα PTVs καθώς και κοντά σε περιοχές μεγάλης βάθμωσης της δόσης.



**Εικόνα 5.3:** Σχετικές κατανομές QDR50 για μία χαρακτηριστική περίπτωση προστάτη (a) και κεφαλής - τραχήλου (b). Το QDR50 έχει κανονικοποιηθεί ως προς τις μέγιστες τιμές των 8.1 Gy/min και 6.3 Gy/min για την περίπτωση προστάτη και κεφαλής - τραχήλου, αντίστοιχα. Απεικονίζονται τόσο τα περιγράμματα των PTVs [PTV-προστάτη (μπλε), PTV υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου κεφαλής - τραχήλου (μπλε, κόκκινο και λευκό, αντίστοιχα)] καθώς και τα περιγράμματα γειτονικών κρίσιμων οργάνων [ορθό (λευκό) και σπονδυλική στήλη (πράσινο), δεξιά παρωτίδα (μωβ)].

## 5.4.2. Χαρτογράφηση ρυθμού δόσης κλινικής σημασίας

### 5.4.2.1. Περιπτώσεις προστάτη

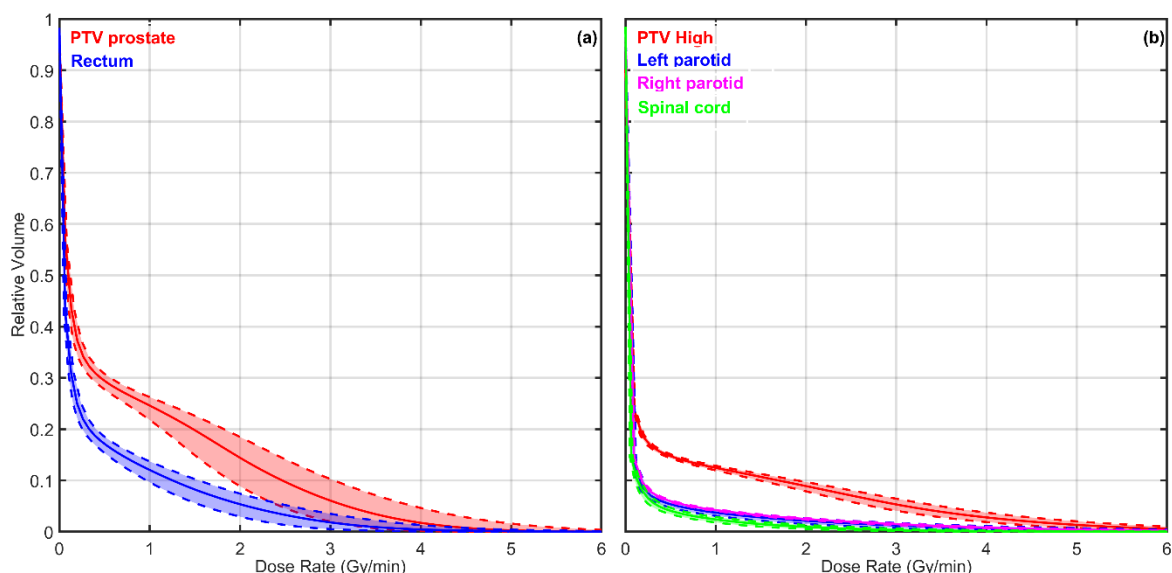
Στην εικόνα 5.4 (α) έχει σχεδιαστεί το μέσο DRVH των περιπτώσεων προστάτη που μελετήθηκαν, το οποίο αποκαλύπτει πως το PTV, όπως και το ορθό, ακτινοβολούνται με ρυθμό δόσης μεγάλου εύρους τιμών. Κατά μέσο όρο, το 25% του PTV ακτινοβολείται με ρυθμό δόσης μεγαλύτερο ή ίσο του 1 Gy/min. Η στατιστική ανάλυση των υπολογισμένων τιμών QDR για τις ίδιες περιπτώσεις παρουσιάζεται στην εικόνα 5.5 (α) σε μορφή box plot. Όπως φαίνεται, το 75% της συνταγογραφούμενης δόσης στο PTV (QDR75) χορηγείται με ρυθμούς δόσης που κυμαίνονται από 2.8 Gy/min έως 3.7 Gy/min με διάμεσο τιμή 3.2 Gy/min. Το υπόλοιπο 25% της συνταγογραφούμενης δόσης χορηγείται με ρυθμούς δόσης που κυμαίνονται από 1.2 Gy/min έως 1.9 Gy/min, με διάμεσο τιμή 1.6 Gy/min. Το QDR50 έχει διάμεσο τιμή 2.4 Gy/min σε εύρος που κυμαίνεται από 2.0 Gy/min έως 2.9 Gy/min. Αντίστοιχα αποτελέσματα QDR παρουσιάζονται για το PTV στις σπερματοδόχες κύστες που εμφανίζουν μέσες τιμές QDR75, QDR50 και QDR25 3.1 Gy/min, 2.2 Gy/min και 1.3 Gy/min, αντίστοιχα. Το ορθό ακτινοβολείται με χαμηλότερους ρυθμούς δόσης από τα PTVs, με διάμεσες τιμές QDR75, QDR50 και QDR25 2.3 Gy/min, 1.6 Gy/min και 0.8 Gy/min, αντίστοιχα.



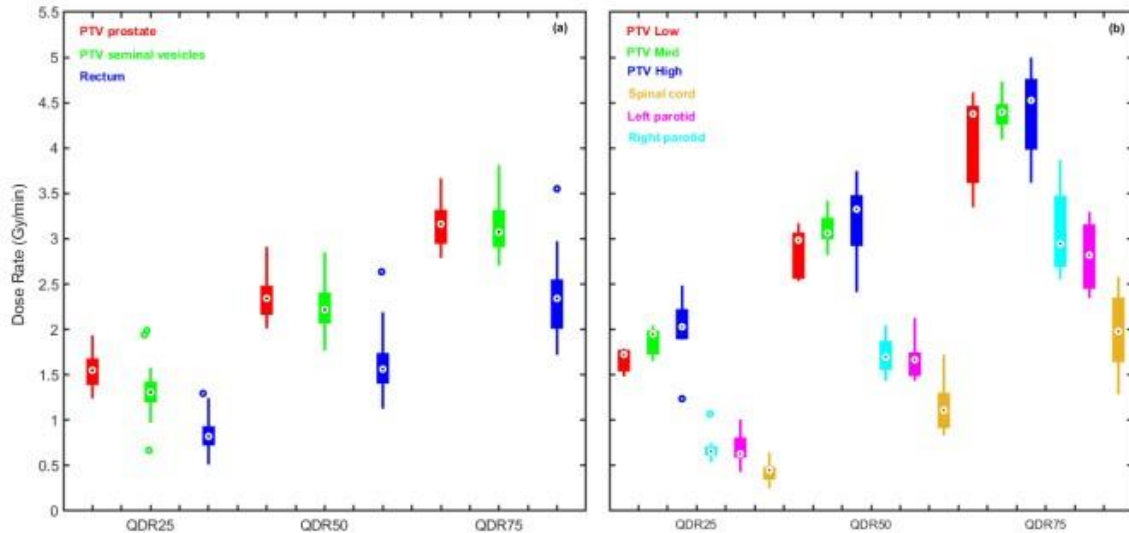
### 5.4.2.2. Περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου

Στην εικόνα 5.4 (β) έχει σχεδιαστεί το μέσο DRVH των περιπτώσεων κεφαλής - τραχήλου από το οποίο φαίνεται πως μόνο το 12% του PTV υψηλού κινδύνου ακτινοβολείται με ρυθμό 1 Gy/min ή μεγαλύτερο. Οι υπολογισμένες τιμές QDR για τις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου παρουσιάζονται στην εικόνα 5.5 (β). Παρατηρούνται συνολικά υψηλότεροι ρυθμοί δόσης στην ακτινοβολή των PTV σε σχέση με τα OAR, όπως και στις περιπτώσεις προστάτη. Επιπλέον, τα box plots υποδηλώνουν ότι οι ρυθμοί δόσης που συναντώνται στις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου είναι συστηματικά μεγαλύτεροι από αυτούς στις περιπτώσεις προστάτη. Συγκεκριμένα, το 75% της συνταγογραφούμενης δόσης στο PTV υψηλού κινδύνου χορηγείται με διάμεσο τιμή 4.5 Gy/min με εύρος QDR75 που κυμαίνεται από 3.6 Gy/min έως 5.0 Gy/min. Το υπόλοιπο 25% της συνταγογραφούμενης δόσης χορηγείται με ρυθμούς δόσης που κυμαίνονται από 1.2 Gy/min έως 2.5 Gy/min, δίνοντας μια διάμεσο τιμή QDR25 2.0 Gy/min. Το QDR50 για το PTV υψηλού κινδύνου έχει διάμεσο τιμή 3.3 Gy/min που προκύπτει από τα αντίστοιχα αποτελέσματα που κυμαίνονται από 2.4 Gy/min έως 3.7 Gy/min. Το PTV μέσου κινδύνου ακτινοβολείται με διάμεσο QDR75, QDR50 και QDR25 4.4 Gy/min, 3.1 Gy/min και 1.9 Gy/min, αντίστοιχα. Οι ίδιοι υπολογισμοί QDR για το PTV χαμηλού κινδύνου ήταν 4.4 Gy/min, 3.0 Gy/min και 1.7 Gy/min, αντίστοιχα.

Όσον αφορά τα OARs, τα αποτελέσματα QDR που παρουσιάζονται δείχνουν ότι το 75% της δόσης στον νωτιαίο μυελό χορηγείται με ρυθμούς δόσης που κυμαίνονται από 1.3 Gy/min έως 2.6 Gy/min με διάμεσο τιμή QDR75 2.0 Gy/min. Το υπόλοιπο 25% της δόσης χορηγείται με χαμηλότερους ρυθμούς που κυμαίνονται από 0.2 Gy/min έως 0.6 Gy/min (διάμεσος τιμή QDR25 0.4 Gy/min). Η διάμεσος τιμή QDR50 του νωτιαίου μυελού βρέθηκε ίση με 1.1 Gy/min που προκύπτει από αντίστοιχες τιμές που κυμαίνονται από 0.8 Gy/min έως 1.7 Gy/min. Τέλος, οι διάμεσες τιμές QDR75, QDR50 και QDR25 και για τις δύο παρωτίδες βρέθηκαν ίσες με 2.8 Gy/min, 1.7 Gy/min και 0.6 Gy/min, αντίστοιχα.



**Εικόνα 5.4:** Μέσο ιστόγραμμα ρυθμού δόσης - όγκου (συνεχής γραμμή) με εύρος μία τυπική απόκλιση (διακεκομμένες γραμμές) για τις περιπτώσεις προστάτη (a) και κεφαλής - τραχήλου (b).



**Εικόνα 5.5:** Box plots των μέσων ρυθμών δόσης χορήγησης του 25% ,50% και 75% της δόσης στα PTVs και στα OARs για τις περιπτώσεις προστάτη (a) και κεφαλής - τραχήλου (b).

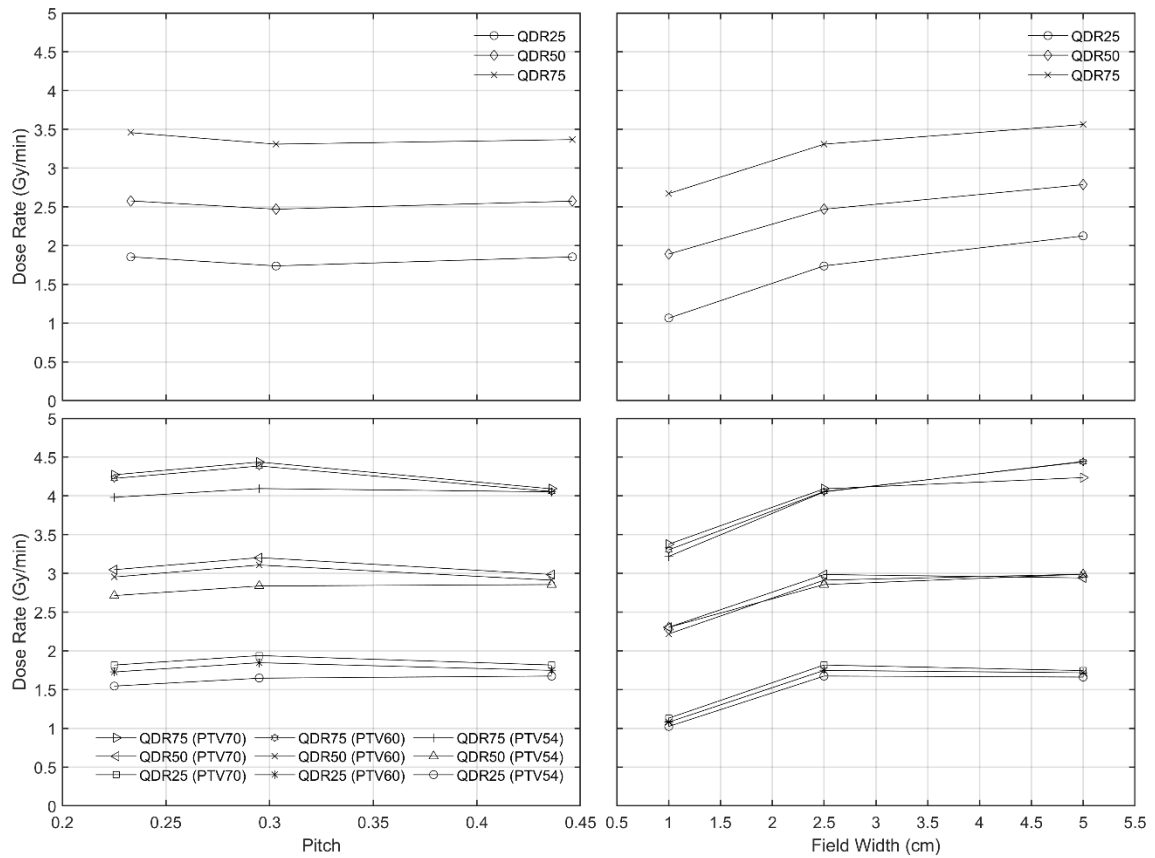
### 5.4.3. Επίδραση των παραμέτρων του πλάνου θεραπείας στο ρυθμό δόσης

#### 5.4.3.1. Επίδραση του pitch

Για μία αντιπροσωπευτική περίπτωση από κάθε ομάδα ασθενών μελετήθηκε η επίδραση του pitch στις χορηγούμενες κατανομές ρυθμού δόσης. Στη εικόνα 5.6 (α) και 5.6 (γ) φαίνονται τα QDRs συναρτήσεως του pitch, για σταθερό πάχος τομής 2.5 cm. Για την περίπτωση προστάτη οι τιμές των QDRs παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες με την αύξηση του pitch. Μία ελαφριά αύξηση της τάξης του 0.1 Gy/min μπορεί να παρατηρηθεί για pitch 0.303. Η ελάχιστη επίδραση του pitch είναι εμφανής και στις τιμές QDR, για όλα τα PTVs, στη περίπτωση κεφαλής - τραχήλου καθώς υπάρχει μόνο μία μικρή αύξηση περίπου 0.2 Gy/min για pitch 0.295.

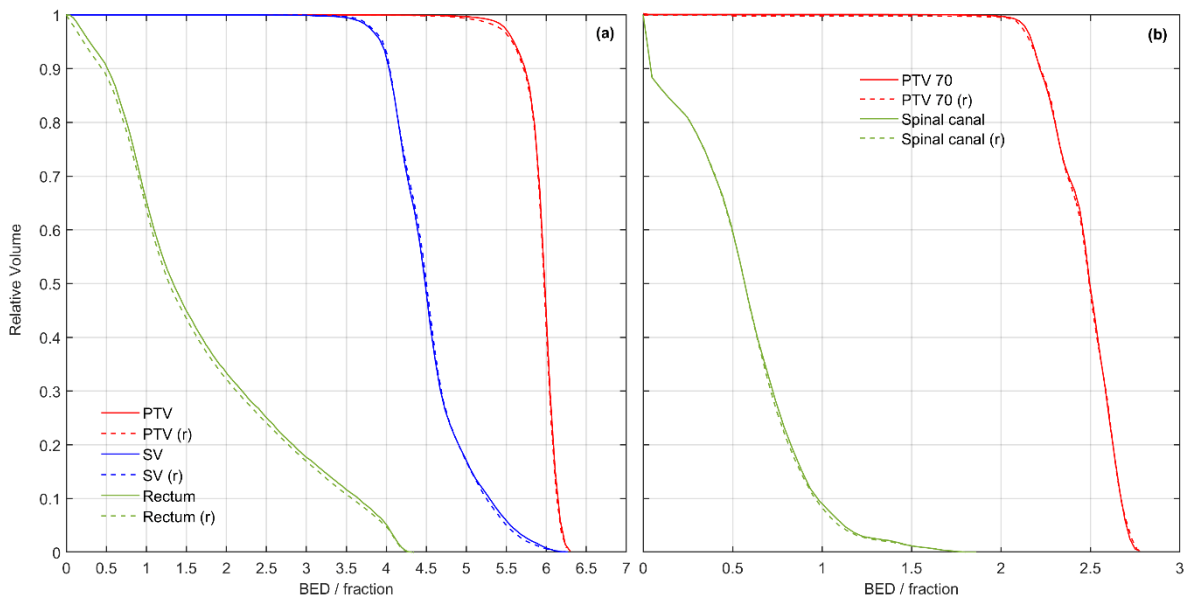
#### 5.4.3.2. Επίδραση του πάχους τομής

Για τις δύο προηγούμενες αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις μελετήθηκε η επίδραση του πάχους τομής του πεδίου ακτινοβολίας. Οι υπολογισμένες τιμές QDR παρουσιάζονται στην εικόνα 5.6 (β) και 5.6 (δ) συναρτήσεως του πάχους τομής. Στην περίπτωση προστάτη οι τιμές QDR75, QDR50 και QDR25 είναι 2.7 Gy/min, 1.9 Gy/min και 1.1 Gy/min, αντίστοιχα, για πεδίο με το μικρότερο πάχος τομής του 1 cm και αυξάνονται σε 3.6 Gy/min, 2.8 Gy/min, και 2.1 Gy/min για πεδίο με το μεγαλύτερο πάχος τομής των 5 cm. Στην περίπτωση κεφαλής - τραχήλου το PTV υψηλού κινδύνου λαμβάνει το 50% και 70% της δόσης του με ρυθμό 2.3 Gy/min και 3.3 Gy/min, αντίστοιχα, όταν χρησιμοποιείται πάχος τομής 1 cm. Οι τιμές αυτές αυξάνονται σε 2.9 Gy/min και 4.2 Gy/min όταν η χορήγηση της δόσης γίνεται με πεδίο πάχους τομής 5 cm. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν για τα PTVs μέσου και χαμηλού κινδύνου.



**Εικόνα 5.6:** QDR25, QDR50 και QDR75 ως συνάρτηση του pitch (αριστερά) και του πάχους τομής του πεδίου (δεξιά) για μία αντιπροσωπευτική περίπτωση προστάτη (πάνω) και κεφαλής - τραχήλου (κάτω).

#### 5.4.4. BED



**Εικόνα 5.7:** Αθροιστικό ιστόγραμμα των μέσων τιμών βιολογικά δραστηκής δόσης (BED) - όγκου για τους ασθενείς με καρκίνο προστάτη (a) και κεφαλής - τραχήλου (b), με και χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν η επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών.

Στην εικόνα 5.7 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές βιολογικά δραστικής δόσης για τις δύο ομάδες ασθενών, σε κάθε ανατομική δομή ενδιαφέροντος, με τη μορφή αθροιστικού ιστογράμματος βιολογικά δραστικής δόσης - όγκου (BED Volume Histogram - BEDVH). Οι τιμές έχουν υπολογιστεί λαμβάνοντας υπόψιν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης (διακεκομμένη γραμμή) και χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν οι προαναφερόμενοι μηχανισμοί, υποθέτοντας στιγμιαία χορήγηση της δόσης. Όπως μπορεί κανείς να παρατηρήσει για τους συνηθισμένους χρόνους διάρκειας μιας συνεδρίας δεν φαίνεται διαφορά στη βιολογικά δραστική δόση.

## 5.5. Συζήτηση

Σε αυτό το ερευνητικό μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής, υπολογίστηκαν οι κατανομές ρυθμού δόσης συνολικά 55 ασθενών με καρκίνο του προστάτη αδένου και κεφαλής - τραχήλου, που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με το σύστημα helical TomoTherapy. Τα ιστογράμματα ρυθμού δόσης - όγκου όλων των περιπτώσεων που μελετήθηκαν έδειξαν πως, κατά μέσο όρο, το 25% του όγκου του PTV προστάτη ακτινοβολείται με ρυθμό δόσης ίσο ή μεγαλύτερο του 1 Gy/min. Ομοίως, στις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου, κατά μέσο όρο, το 12% του όγκου του PTV υψηλού κινδύνου ακτινοβολείται με ρυθμό ίσο ή μεγαλύτερο από 1 Gy/min. Παρόλο που παρουσιάζουν την ίδια γενική εικόνα, τα αποτελέσματα αυτά είναι μικρότερα από τα αντίστοιχα δημοσιευμένα των Podesta et al [167] για θεραπείες με τεχνική VMAT. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στον τρόπο ακτινοβολίας του helical TomoTherapy: το μεγαλύτερο μέρος της δόσης σε κάθε ογκοστοιχείο του PTV χορηγείται όταν το ογκοστοιχείο βρίσκεται εντός της δέσμης ακτινοβολίας ενώ μόνο ένα μικρό μέρος χορηγείται όταν βρίσκεται εκτός αυτής. Πράγματι, για διάμεση τιμή της περιόδου περιστροφής της κεφαλής 19.4 s και διάμεση τιμή pitch 0.287, από όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν, φαίνεται πως κάθε ογκοστοιχείο παραμένει μέσα στη δέσμη για 3.5 περιστροφές της κεφαλής ή αλλιώς για 68 s. Επομένως, τα QDR είναι αποτελεσματικότερος τρόπος περιγραφής του ρυθμού δόσης.

Τα αποτελέσματα των QDR έδειξαν πως με τη χρήση πάχους τομής 2.5 cm, το 50% της συνταγογραφούμενης δόσης (QDR50) εναποτίθεται στα ογκοστοιχεία του PTV με ρυθμό 2.4 Gy/min και 3.3 Gy/min, για τις περιπτώσεις προστάτη και κεφαλής - τραχήλου, αντίστοιχα. Γενικά, υπολογίστηκαν μικρότερες τιμές QDR για τις περιπτώσεις προστάτη σε σχέση με τις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στο μεγαλύτερο βάθος του PTV στις πρώτες. Επίσης, οι χορηγούμενοι ρυθμοί δόσης βρέθηκε πως αυξάνονται με το πάχος τομής, έχοντας μέγιστη τιμή 4.2 Gy/min για πάχος τομής 5 cm και pitch 0.43. Η εξάρτηση του ρυθμού δόσης από το πάχος τομής είναι προφανής, αφού το μεγαλύτερο πάχος τομής οδηγεί σε αυξημένη παροχή ακτινοβολίας, επιτρέποντας το ίδιο ποσό δόσης να χορηγηθεί σε μειωμένο χρόνο. Αντιθέτως, οι διακυμάνσεις στο pitch βρέθηκε να επηρεάζουν ελάχιστα το ρυθμό δόσης τόσο στις περιπτώσεις προστάτη όσο και στις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψιν ότι ο πραγματικός ρυθμός δόσης σ' ένα ογκοστοιχείο του PTV καθορίζεται κυρίως από το χρονικό διάστημα που αυτό παραμένει στο επίπεδο της δέσμης (η σκεδαζόμενη ακτινοβολία, που προέρχεται από μακρινές θέσεις της πηγής σε σχέση με αυτό το ογκοστοιχείο, συνεισφέρει ελάχιστα στον ρυθμό δόσης). Ο «χρόνος εντός δέσμης» καθορίζεται από το γινόμενο της αντίστροφης τιμής του pitch (που καθορίζει τον αριθμό των περιστροφών στις οποίες ένα ογκοστοιχείο παραμένει μέσα στο επίπεδο της δέσμης) με το μέγιστο χρόνο που τα φύλλα του κατευθυντήρα παραμένουν ανοιχτά (που καθορίζει την περίοδο περιστροφής, άρα τον

μέγιστο χρόνο που ένα ογκοστοιχείο βρίσκεται στο επίπεδο της δέσμης ανά περιστροφή). Στην κλινική πράξη, το γινόμενο αυτό διατηρείται πρακτικά σταθερό και γι' αυτό η επίδραση του pitch στον ρυθμό δόσης των πλάνων που εκτελέστηκαν είναι ελάχιστη.

Εκτός του πάχους τομής και του pitch, ο παράγοντας διαμόρφωσης αποτελεί μία ακόμα παράμετρο του σχεδιασμού θεραπείας που επηρεάζει το ρυθμό δόσης. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, η εξάρτηση αυτή δεν έχει μελετηθεί καθώς συμπεριλήφθηκαν πλάνα θεραπείας με βέλτιστες τιμές του παράγοντα διαμόρφωσης. Οι βέλτιστες τιμές καθορίστηκαν ως εξής: αρχικά, ο σχεδιασμός πραγματοποιήθηκε με μεγάλη τιμή παράγοντα διαμόρφωσης (έως τη μέγιστη που είναι 5) η οποία μειωνόταν σταδιακά μέχρι να δημιουργηθεί κατανομή δόσης που πληροί τα θεσπισμένα κριτήρια στο PTV και τους περιορισμούς στα κρίσιμα όργανα. Γενικά, η τιμή του παράγοντα διαμόρφωσης επηρεάζει το ρυθμό δόσης αφού οδηγεί σε αύξηση του χρόνου που τα φύλλα του κατευθυντήρα μένουν ανοικτά. Βέβαια, οι μέσες τιμές των χρόνων αυτών εξαρτώνται κυρίως από τις τιμές του pitch και του πάχους τομής, οπότε είναι σχετικά σταθερές. Στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν, πλάνα θεραπείας με ίδιο πάχος τομής, ίδιο pitch και διαφορές της τάξης του 30% στον παράγοντα διαμόρφωσης, παρατηρήθηκε πως είχαν διαφορές της τάξης του 10% στο QDR50. Η σχετικά μικρή επίδραση του παράγοντα διαμόρφωσης στον ρυθμό δόσης μπορεί να αποδοθεί στη μικρή μεταβολή (έως 8%) του μέσου χρόνου ανοίγματος των φύλλων του κατευθυντήρα, που για τις περιπτώσεις προστάτη ήταν  $175 \pm 70$  (2σ) ms ενώ για τις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου  $149 \pm 68$  (2σ) ms.

Οι Podesta et al αναφέρουν διάμεσες τιμές QDR50 της τάξης του 1.5 Gy/min για τις περιπτώσεις προστάτη και 2 Gy/min για τις περιπτώσεις κεφαλής - τραχήλου χρησιμοποιώντας τεχνική VMAT και γραμμικό επιταχυντή με φίλτρο επιπέδωσης της δέσμης [167]. Οι υψηλότερες τιμές της παρούσας εργασίας, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες των Podesta et al, σχετίζονται με τον υψηλότερο, σταθερό, ονομαστικό ρυθμό δόσης της δέσμης FFF του helical TomoTherapy σε σύγκριση με τον μικρότερο ονομαστικό ρυθμό δόσης της δέσμης FF.

Οι υπολογισμοί ρυθμού δόσης πραγματοποιήθηκαν ανά τόξο περιστροφής, διαιρώντας τη δόση ανά τόξο με το μέγιστο χρόνο που τα φύλλα του κατευθυντήρα παρέμειναν ανοικτά σε αυτό το τόξο. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία, ενώ αυξάνει την υπολογιστική απόδοση, παρέχει μία εκτίμηση του μέσου ρυθμού δόσης ανά τόξο για κάθε ογκοστοιχείο διότι εντός του τόξου ο ρυθμός δόσης δεν είναι σταθερός αλλά χρονικά μεταβαλλόμενος αφού εξαρτάται από την ακολουθία των φύλλων και το χρόνο που παραμένουν ανοικτά. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα QDR50 συμφωνούν με τις in vitro μετρήσεις των Yang et al [168].

Ένας περιορισμός της παρούσας ερευνητικής δουλειάς έγκειται στο γεγονός πως σε όλες τις περιπτώσεις η θεραπεία πραγματοποιήθηκε με σταθερό πάχος τομής 2.5 cm. Το πάχος τομής επιλέχθηκε μεταξύ των διαθέσιμων (1 cm, 2.5 cm, 5 cm) του συστήματος TomoHD, ώστε να μειωθεί η παρασκία της δέσμης και ο χρόνος θεραπείας να διατηρηθεί μικρότερος από 10 min. Στα συστήματα TomoHDA και Radixact, που είναι διαθέσιμα δυναμικά μεταβαλλόμενα πάχη τομής, ο περιορισμός αυτός ξεπερνιέται και η χρήση πάχους τομής 5 cm μειώνει το χρόνο θεραπείας ακόμα περισσότερο [183]. Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας μπορούν να επεκταθούν σε περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται δυναμικά μεταβαλλόμενα πάχη τομής, μόνο όμως, για τα ογκοστοιχεία στο κεντρικό τμήμα του όγκου - στόχου, κατά τη διεύθυνση του κρανιοουραίου άξονα του ασθενή. Στα υπόλοιπα ογκοστοιχεία αναμένονται τιμές ρυθμού δόσης εντός του εύρους των δεδομένων που παρουσιάζονται στο σχήμα 5.6. Επίσης, το σύστημα Radixact έχει ενσωματωμένο γραμμικό επιταχυντή με ονομαστικό ρυθμό δόσης 10 Gy/min. Αυτό δεν σχετίζεται, a priori, με τη

χορήγηση υψηλότερου ρυθμού δόσης στον ασθενή (αφού εξαρτάται από τη γεωμετρία του και το επιλεγμένο pitch και πάχος τομής) αλλά δημιουργεί τις προϋποθέσεις για υψηλότερες τιμές και συντομότερη θεραπεία [170].

Για τη διερεύνηση των πιθανών επιπτώσεων της χρονικά παρατεταμένης χορήγησης της δόσης στη βιολογική αποτελεσματικότητα, που καθορίζεται κυρίως από την κατανομή του ρυθμού δόσης, εφαρμόστηκε η έννοια της βιολογικά δραστικής δόσης λαμβάνοντας υπόψιν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών. Συγκεκριμένα, συγκρίθηκαν τα ιστογράμματα βιολογικά δραστικής δόσης - όγκου με και χωρίς να ληφθεί υπόψιν η επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών, υποθέτοντας στην τελευταία περίπτωση στιγμιαία χορήγηση της δόσης. Για τους τυπικούς χρόνους διάρκειας μίας συνεδρίας στο helical TomoTherapy (4.4 min και 6.3 min για τις περιπτώσεις προστάτη και κεφαλής - τραχήλου, αντίστοιχα) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης μέσω in vivo και in vitro κλινικών μελετών.

Οι Yang et al ακτινοβόλησαν διάφορες κυτταρικές σειρές παρατηρώντας ότι ενώ το 90% της δόσης που χορηγούνταν με σύστημα helical TomoTherapy δίνονταν με ρυθμό δόσης της τάξης των 2 Gy/min αυτό δεν οδηγούσε σε μικρότερη κυτταρική επιβίωση σε σύγκριση με άλλες τεχνικές IMRT [168]. Η παρατήρηση αυτή αποδόθηκε σε μία μικρή «πρωτογενή δόση» στα κύτταρα του όγκου, πριν αυτά εκτεθούν στην κύρια δέσμη, η οποία θεωρήθηκε πως δημιουργεί προσαρμοστική απόκριση του όγκου αυξάνοντας την ανοχή του στην ακτινοβολία. Βέβαια, η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε in vivo μελέτες. Σε κλινική μελέτη των Bibault et al που διεξήχθη σε 166 ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής - τραχήλου, σε 14 διαφορετικά κέντρα, χρησιμοποιώντας τεχνικές περιστροφικής IMRT θεραπείας φάνηκε πως οι ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με helical TomoTherapy είχαν καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου στους πρώτους 18 μήνες αλλά καμία διαφορά στη συνολική επιβίωση [184]. Άλλες in vitro μελέτες σύγκρισης της κυτταρικής επιβίωσης που έγιναν ακτινοβολώντας κύτταρα με το ίδιο σύστημα, με και χωρίς φίλτρο επιπέδωσης (η δέσμη που δημιουργείται έχει περίπου 10 φορές μεγαλύτερο ονομαστικό ρυθμό δόσης), έδειξαν πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές [185-188]. Επίσης, η χρήση δεσμών FFF μεγάλου ρυθμού δόσης δεν έχουν συσχετιστεί με σημαντικές διαφορές στον τοπικό έλεγχο της νόσου στην στερεοτακτική ακτινοθεραπεία [189]. Παρόλα αυτά, η χρήση δεσμών FFF οδηγεί σε μεγαλύτερη διαμόρφωση στην ένταση του πεδίου ακτινοβολίας και μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας.

## Κεφάλαιο 6

### Επίδραση της επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών στην βιολογική αποτελεσματικότητα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής στο κεντρικό νευρικό σύστημα

#### 6.1. Εισαγωγή

Η κλινική εφαρμογή της ακτινοχειρουργικής διενεργείται από προηγμένα συστήματα που μπορούν να πραγματοποιήσουν αρκετά μεγάλο όγκο θεραπειών, επιτρέποντας την εναπόθεση της συνταγογραφούμενης δόσης με αυξημένη χωρική ακρίβεια (κλάσματος του χιλιοστού) και επαναληψιμότητα [190]. Τέτοιου είδους συστήματα αποτελούν το Gamma Knife™ (Elekta AB, Sweden), το CyberKnife™ (Accuray Inc. CA, USA), το Zap-X™ (Zap Surgical Systems Inc., CA, USA) αλλά και ειδικά εξοπλισμένοι γραμμικοί επιταχυντές τύπου C-arm. Ο τρόπος χορήγησης της δόσης μεταξύ των συστημάτων αυτών είναι αρκετά διαφορετικός. Στο Gamma Knife η κατανομή της δόσης επιτυγχάνεται μέσω διαδοχικών ισοκεντρικών δεσμών που δημιουργούνται από την υπέρθεση ακτινοβολίας από μεγάλο αριθμό ( $\geq 192$ ) πηγών  $^{60}\text{Co}$  [191]. Στο Zap-X η δόση χορηγείται, επίσης, με διαδοχικές ισοκεντρικές δέσμες που παράγονται, όμως, από γραμμικό επιταχυντή 3 MV ενσωματωμένο σε ημισφαιρικές κατασκευές που έχουν τη δυνατότητα να περιστρέφονται γύρω από κοινό ισόκεντρο επιτρέποντας την κάλυψη στερεάς γωνίας μεγαλύτερης από  $2\pi$  sr [192]. Αντιθέτως, στο ρομποτικό σύστημα CyberKnife η χορήγηση της δόσης γίνεται μέσω πολλαπλών, μη ισοκεντρικών δεσμών ακτίνων X 6 MV, που η κάθε μία ακτινοβολεί τμήμα του όγκου - στόχου [101]. Στους γραμμικούς επιταχυντές τύπου C-arm χρησιμοποιούνται κατευθυντήρες micro MLC για τη διαμόρφωση του πεδίου και η δόση δίνεται με πολλαπλά ισοκεντρικά τόξα [190]. Αυτή η διαφοροποίηση στις τεχνικές προδιαγραφές των κλινικά διαθέσιμων συστημάτων ακτινοχειρουργικής έχει ως αποτέλεσμα αντίστοιχες διαφορές στο χρόνο εναπόθεσης της δόσης και επομένως, στον απαιτούμενο συνολικό χρόνο θεραπείας ακόμη και της ίδιας δόσης. Στα εξειδικευμένα συστήματα ο χρόνος θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 20 min και 120 min ανάλογα με τη παροχή ακτινοβολίας του συστήματος και την πολυπλοκότητα του σχεδιασμένου πλάνου θεραπείας, η οποία επηρεάζει το μέγεθος και τον αριθμό των δεσμών που απαιτούνται για να «χτιστεί» η επιθυμητή κατανομή δόσης. Στα συστήματα τύπου C-arm απαιτούνται, συνήθως, λιγότερα από 30 min για την εκτέλεση της θεραπείας, ανάλογα με την παροχή του συστήματος και τον αριθμό των τόξων που χρησιμοποιούνται. Πέραν των τεχνικών παραλλαγών στα διαφορετικά συστήματα παρατηρούνται και τεχνικές διαφορές ανάμεσα στα διαφορετικά μοντέλα του ίδιου συστήματος, γεγονός που αντικατοπτρίζει την τάση των κατασκευαστών να εφαρμόζουν τα επιτεύγματα της τεχνολογικής ανάπτυξης στα ακτινοχειρουργικά τους συστήματα με κοινό στόχο τη μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας, την αύξηση της απόδοσης της και την βελτίωση της αίσθησης άνεσης του ασθενή [101,193].

Διαφορές στον χρόνο χορήγησης της δόσης, ακτινοβολίας χαμηλού LET, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη βιολογική απόκριση των κυττάρων των θηλαστικών έπειτα από μελέτες τόσο in vitro [132,159] όσο και in vivo [162,194]. Αυτό αποδίδεται κυρίως σε διαδικασίες επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών, που ενεργοποιούνται αμέσως μετά τη δημιουργία της βλάβης, και μεταβάλλουν την ραδιοβιολογική αποτελεσματικότητα αν ο

χρόνος έκθεσης είναι συγκρίσιμος με τον ρυθμό επιδιόρθωσης [132,195-198]. Πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα επιβεβαιώνουν την προηγούμενη πρόταση αφού δείχνουν πως η βιολογική επίδραση οποιασδήποτε μορφής ακτινοθεραπείας φωτονίων μειώνεται όταν η χρονική διάρκεια της θεραπείας είναι μεγαλύτερη από 10 min, λόγω του φαινομένου του ρυθμού δόσης [159,163,199-203]. Τα δεδομένα αυτά έχουν εξαχθεί συγκρίνοντας υπολογισμούς βιολογικά δραστικής δόσης υποθέτοντας στιγμιαία χορήγηση, με αντίστοιχους υπολογισμούς στους οποίους έχει ληφθεί υπόψιν ο συνολικός χρόνος θεραπείας, που περιλαμβάνει τον χρόνο ακτινοβολήσης (beam-on time) και τα χρονικά κενά (time gaps) στη θεραπεία.

Η επίδραση του ρυθμού δόσης, και άρα του χρόνου θεραπείας, έχει παρατηρηθεί και στη κλινική πράξη. Σε μεγάλη έρευνα που είχε στόχο τη σύγκριση IMRT και SBRT στον καρκίνο του προστάτη (με γραμμικούς επιταχυντές τύπου C-arm και CyberKnife, αντίστοιχα) βρέθηκε μειωμένη τοξικότητα του ουρογεννητικού συστήματος των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το CyberKnife [204]. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι αυτή η διακύμανση στην τοξικότητα οφείλεται σε διαφορές μεταξύ των δύο ακτινοθεραπευτικών συστημάτων που αφορούν τη δοσιμετρία, την απεικονιστική καθοδήγηση και τους χρόνους θεραπείας (ενδεικτικά, 45 min για το CyberKnife και λιγότερο από 5 min για τους συμβατικούς επιταχυντές). Επιπλέον, οι Lee et al, εστιάζοντας στους στόχους του κεντρικού νευρικού συστήματος, διερεύνησαν τη συσχέτιση του αποτελέσματος θεραπείας με τον ρυθμό δόσης σε ομάδα 133 ασθενών που έπασχαν από νευραλγία τριδύμου και υποβλήθηκαν σε ακτινοχειρουργική με το Gamma Knife 4C, με συνταγογραφούμενη δόση 80 Gy [205]. Βρέθηκε ότι η ακτινοχειρουργική με ρυθμό δόσης μεγαλύτερο από 2 Gy/min παρέχει ταχύτερη και μεγαλύτερης διάρκειας ανακούφιση από τον πόνο σε συνδυασμό με χαμηλότερο ποσοστό μεταγενέστερης υποτροπής. Οι Tuleasca et al μέσω της έννοιας του BED πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη 408 ασθενών με νευραλγία τριδύμου, που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία από το 1997 έως το 2010, μελετώντας την επίδραση του χρόνου θεραπείας στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ακτινοχειρουργικής με GammaKnife για τη συγκεκριμένη πάθηση [206]. Για εύρος τιμών BED από 1550 Gy<sub>2.47</sub> έως 2600 Gy<sub>2.47</sub> παρατηρήθηκε βελτιωμένη απόδοση της θεραπείας σε σχέση με την αίσθηση πόνου των ασθενών και λόγω αυτού, πρότειναν συνταγογράφηση τιμής BED έναντι τιμής δόσης συμπεριλαμβάνοντας πίνακα μετατροπής δόσης και χρόνου σε BED.

Επί του παρόντος, παρά τα προαναφερθέντα ευρήματα, ο συνολικός χρόνος χορήγησης μίας κατανομής δόσης στην ακτινοχειρουργική δεν λαμβάνεται υπόψιν κατά τη συνταγογράφηση της δόσης και την αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας [202,207]. Εν μέρει, αυτό οφείλεται στο ότι τα διαθέσιμα κλινικά πρωτόκολλα έχουν αναπτυχθεί με χρήση ειδικών συστημάτων ακτινοχειρουργικής που οδηγούν σε συγκρίσιμους χρόνους θεραπείας. Επίσης, οι παράμετροι που απαιτούνται από ραδιοβιολογικά μοντέλα ακραίας υποκλασματοποίησης δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες αξιολόγησης του ρυθμού δόσης, ειδικά για σύνθετα πλάνα θεραπείας όπως είναι εκείνα της ακτινοχειρουργικής.

## 6.2. Σκοπός

Σε αυτό το μέρος της διατριβής παρουσιάζεται μία μεθοδολογία υπολογισμού της χρονικής ακολουθίας χορήγησης της κατανομής δόσης με το ρομποτικό σύστημα ακτινοχειρουργικής CyberKnife. Οι προκύπτουσες κατανομές ρυθμού δόσης χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των αντίστοιχων τιμών BED λαμβάνοντας υπόψιν την



επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών. Η μεθοδολογία εφαρμόστηκε σε ομάδα ασθενών με ακουστικό νευρίνωμα και οι υπολογισμένες κατανομές BED αναλύθηκαν στατιστικά. Επιπλέον, αναλύθηκε η επίδραση του χρόνου θεραπείας στις τιμές BED που χορηγούνται στην περιφέρεια των υπό θεραπεία στόχων.

### 6.3. Μεθοδολογία

#### 6.3.1. Ασθενείς και δεδομένα σχεδιασμού θεραπείας

Το παρόν ερευνητικό μέρος της διατριβής βασίζεται στην αναδρομική ανάλυση ομάδας 30 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ακουστικού νευρινώματος με το σύστημα CyberKnife VSI [101,208] (τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών μετατράπηκαν σε ανώνυμα πριν τη περαιτέρω χρήση τους). Όλα τα ακουστικά νευρινώματα ταξινομήθηκαν μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού στην κλίμακα Koos [209,210] και είχαν όγκους που εκτείνονταν από 0,13 cm<sup>3</sup> έως 5,59 cm<sup>3</sup>. Οι όγκοι GTV και τα κρίσιμα όργανα σχεδιάστηκαν από έμπειρο νευροχειρουργό στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας MultiPlan™ (Accuray Inc., CA, USA) το οποίο χρησιμοποιήθηκε και για τη βελτιστοποίηση του γενικότερου πλάνου θεραπείας. Στην περιφέρεια του GTV συνταγογραφήθηκε δόση 13 Gy σε μία μόνο συνεδρία σύμφωνα με τις ισοδοσιακές καμπύλες που αναφέρονται στον πίνακα 6.1 για κάθε περίπτωση. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις η χορήγηση της δόσης έγινε με χρήση δύο κατευθυντήρων διαφορετικών μεγεθών ενώ σε δύο περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν τρεις κατευθυντήρες. Το μέγεθος των κατευθυντήρων επιλέχθηκε με σκοπό να επιτευχθούν οι απαιτήσεις για μέγιστη ομοιογένεια στην κατανομή της δόσης (εντός του όγκου-στόχου), μέγιστη χωρική βάρθρωση της (εκτός του όγκου-στόχου) για την προστασία των γειτονικών κρίσιμων οργάνων και μειωμένο χρόνο θεραπείας ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα διακοπών της θεραπείας λόγω μη συνεργασίας του ασθενή. Όπως φαίνεται στον πίνακα 6.1, χρησιμοποιήθηκαν κατευθυντήρες μεγέθους 5, 7.5, 10 και 12.5 mm για τη χορήγηση 75 έως 229 δεσμών, ανάλογα την περίπτωση.

**Πίνακας 6.1:** Παράμετροι πλάνου θεραπείας των ασθενών με ακουστικό νευρίνωμα που υποβλήθηκαν σε ακτινοχειρουργική λαμβάνοντας δόση 13 Gy σε μία συνεδρία.

Ασθενής	Όγκος του στόχου (cm <sup>3</sup> )	Μέγεθος κατευθυντήρα (mm) <sup>α</sup>	Συνολικός αριθμός δεσμών (δέσμες ανά διαδρομή)	MU (MUs ανά διαδρομή)	Ισοδοσιακή (%)	Χρόνος θεραπείας (min) <sup>β</sup>
1	1.79	5, 10	185 (162, 23)	19788 (17445, 2343)	64	39.8
2	1.82	5, 7.5	145 (100, 45)	18235 (12875, 5360)	74	36.7
3	1.32	5, 7.5	172 (146, 26)	17951 (15134, 2817)	72	37.0
4	3.57	5, 10	229 (128, 22)	20694 (14214, 6480)	74	44.1
5	4.94	7.5, 12.5	150	16635 (14050, 2585)	75	34.5
6	0.86	5	171	16384	85	31.7
7	0.42	5	125	13697	78	25.8
8	0.40	5	153	12554	78	25.1
9	0.36	5	88	13029	70	23.0
10	0.54	5	140	13969	75	26.9
11	0.31	5	119	10560	70	21.4
12	0.42	5, 10	161 (125, 36)	18290 (14182, 4108)	79	37.4

13	1.65	5, 7.5	155 (102, 53)	18366 (11971, 6395)	75	37.6
14	1.00	5, 7.5	167 (97, 70)	14559 (8666, 5893)	80	33.5
15	0.99	5, 7.5	151 (114, 37)	15517 (11990, 3527)	74	32.9
16	0.34	5	130	11653	70	23.2
17	0.64	5	98	16420	70	28.0
18	5.59	5, 7.5, 12.5	181 (82, 52, 47)	20385 (9619, 5727, 5039)	73	44.9
19	0.25	5	115	10604	71	21.2
20	0.61	5, 7.5	154 (100, 54)	11178 (7474, 3704)	70	27.4
21	2.80	5, 10	158 (129, 29)	22750 (18350, 4402)	71	43.6
22	2.29	5, 7.5, 10	150 (87, 34, 29)	16475 (9796, 3600, 3079)	70	37.8
23	3.23	5, 7.5	177 (146, 31)	16476 (22670, 4656)	74	49.7
24	0.36	5	127	10644	70	22.3
25	0.53	5, 7.5	113 (96, 17)	13168 (11771, 1397)	70	27.9
26	2.04	5, 7.5	116 (109, 57)	19697 (13312, 6385)	72	39.6
27	2.85	5, 7.5	171 (138, 33)	26743 (22290, 4453)	72	48.5
28	0.13	5	138	8387	75	16.3
29	1.24	5, 7.5	151 (118, 23)	16550 (13994, 2556)	75	33.5
30	3.02	7.5, 10	153 (116, 37)	13580 (10002, 3578)	72	30.4

<sup>α</sup>. Στο CyberKnife ως μέγεθος κατευθυντήρα ονομάζεται η διάμετρος του πεδίου σε απόσταση 800 mm από την πηγή.

<sup>β</sup>. Ο χρόνος θεραπείας έχει εκτιμηθεί για συγκεκριμένη αλληλουχία θέσεων ακτινοβολήσης του ρομπότ ανά διαδρομή, υποθέτοντας: ταχύτητα κίνησης του ρομπότ 70 mm/s, χρονικό διάστημα παύσης ακτινοβολήσης 2 s μεταξύ δεσμών στην ίδια θέση ακτινοβολήσης, χρονικό διάστημα 120 s για αλλαγή κατευθυντήρα και χρονικό διάστημα 4 s για απεικόνιση κάθε 60 s χρόνου θεραπείας.

### 6.3.2. Υπολογισμοί δόσης και ρυθμού δόσης

Στην ακτινοχειρουργική με το CyberKnife η επιθυμητή κατανομή δόσης χορηγείται με πολλαπλές, λεπτές, μη ισοκεντρικές δέσμες ακτίνων x που ακτινοβολούν μερικώς τον όγκο - στόχο. Επομένως, σε ένα ογκοστοιχείο, ο ρυθμός δόσης δεν εξαρτάται μόνο από την παροχή του συστήματος αλλά και από τον αριθμό των δεσμών, τον προσανατολισμό αυτών σε σχέση με το ογκοστοιχείο και τη θέση τους στην συνολική ακολουθία δεσμών της θεραπείας. Για τον υπολογισμό, λοιπόν, του ρυθμού δόσης πρέπει να είναι γνωστός ο χρόνος ακτινοβολήσης κάθε σημείου σε μία περιοχή ενδιαφέροντος. Για τον σκοπό αυτό, αναπτύχθηκε “ray-tracing” αλγόριθμος υπολογισμού δόσης (παρόμοιος με τον ενσωματωμένο στο MultiPlan) με χρήση της πλατφόρμας MATLAB® (Mathworks Inc., Natick MA, ΗΠΑ). Ο αλγόριθμος δημιουργεί ψηφιακό μοντέλο της ανατομίας του ασθενή, βασιζόμενος σε εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας, και ανακατασκευάζει τη δόση σε κάθε ογκοστοιχείο ανατρέχοντας σε δεδομένα βαθμονόμησης του CyberKnife, καθώς και σε δοσιμετρικά δεδομένα πεδίων πολύ μικρού μεγέθους. Ο γραμμικός επιταχυντής του μοντέλου CyberKnife VSI που χρησιμοποιήθηκε έχει ονομαστικό ρυθμό δόσης 800 MU/min και είναι βαθμονομημένος να χορηγεί 1 cGy/MU σε βάθος 15 mm στο νερό, με τον κατευθυντήρα 60 mm, σε απόσταση 800 mm από την πηγή [211]. Οι εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας εξήχθησαν από το σύστημα σχεδιασμού σε μορφή DICOM ενώ τα υπόλοιπα δεδομένα (αριθμός δεσμών, θέση, προσανατολισμός, MUs ανά δέσμη κλπ) από τα αρχεία xmi των πλάνων θεραπείας. Εν τέλει, κατασκευάστηκε τρισδιάστατος πίνακας δόσεων, που περιλάμβανε το GTV και τα OARs για κάθε δέσμη και κάθε ασθενή. Το άθροισμα του συνόλου

των τρισδιάστατων πινάκων για κάθε δέσμη σ' έναν ασθενή δίνει τη συνολική δόση που χορηγήθηκε σε αυτόν.

Η χρονική ακολουθία χορήγησης της δόσης σε κάθε ογκοστοιχείο εκτιμήθηκε ως εξής:

α) Οι χρόνοι ακτινοβολήσης (beam-on times) υπολογίστηκαν μέσω των MUs κάθε δέσμης υποθέτοντας σταθερή παροχή 800 MU/min. Αυτό επέτρεψε υπολογισμούς ρυθμού δόσης ανά δέσμη και ανά ογκοστοιχείο διαιρώντας τη δόση με τον αντίστοιχο χρόνο ακτινοβολήσης.

β) Το απαραίτητο χρονικό διάστημα παύσης της ακτινοβολήσης, ώστε να γίνει η αλλαγή κατευθυντήρα, υπολογίστηκε στα 2 min.

γ) Το χρονικό διάστημα κίνησης του ρομποτικού βραχίονα μεταξύ των θέσεων ακτινοβολήσης υπολογίστηκε διαιρώντας το μήκος της τροχιάς με τη μέση ταχύτητα κίνησης η οποία θεωρήθηκε ίση με 70 mm/s [212]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ταχύτητα καθορίζεται από τον κατασκευαστή και η τιμή της βρίσκεται εντός του εύρους των 60 - 80 mm/s για το μοντέλο VSI και τα νεότερα.

δ) Το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο δεσμών, στην ίδια θέση ακτινοβολήσης, θεωρήθηκε ίσο με 2 s και προέκυψε ως η μέση τιμή πολλαπλών μετρήσεων με χρονόμετρο ακριβείας.

ε) Το χρονικό διάστημα για τη λήψη των απαραίτητων εικόνων για την απεικονιστική καθοδήγηση θεωρήθηκε ίσο με 4 s, με τις εικόνες να λαμβάνονται κάθε 60 s χρόνου θεραπείας.

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, ο συνολικός χρόνος ακτινοβολήσης είναι μικρότερος από τον συνολικό χρόνο θεραπείας, καθώς ο τελευταίος περιλαμβάνει όλα τα χρονικά διαστήματα διακοπής της ακτινοβολήσης. Λαμβάνοντας, λοιπόν, υπόψιν τον συνολικό χρόνο ακτινοβολήσης υπολογίστηκε η χρονική ακολουθία χορήγησης της δόσης και του ρυθμού δόσης σε κάθε ογκοστοιχείο. Τέλος, επειδή το μέγεθος του κατευθυντήρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας επιλέγεται αυθαίρετα από τον ακτινοθεραπευτή, υπολογίστηκαν αντίστοιχοι χρόνοι ακτινοβολήσης για θεραπεία με συνεχώς αυξανόμενο ή μειούμενο μέγεθος κατευθυντήρα.

### 6.3.3. Υπολογισμοί BED

Αρχικά, για κάθε ασθενή, υπολογίστηκε τρισδιάστατος πίνακας τιμών BED υποθέτοντας ακαριαία εναπόθεση δόσης στον όγκο - στόχο ( $BED_{inst}$ ). Αυτή είναι η τυπική προσέγγιση στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της βιο-αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών σχημάτων ακτινοχειρουργικής. Οι υπολογισμοί BED πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με την εξίσωση:

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

όπου D η συνολική δόση σε κάθε ογκοστοιχείο του όγκου - στόχου και α, β παράμετροι του μοντέλου LQ. Η τιμή του λόγου α/β επιλέχθηκε ίση με 2.47 Gy για τα ακουστικά νευρινώματα αλλά και για τους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς του κεντρικού νευρικού συστήματος σύμφωνα με in vitro δεδομένα [162]. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση αυτή, τα ογκοστοιχεία που λαμβάνουν την ίδια ποσότητα δόσης, δηλαδή αυτά που βρίσκονται σε μια συγκεκριμένη ισοδοσιακή επιφάνεια, συνδέονται de facto με το ίδιο επίπεδο BED ανεξάρτητα από το χρονικό μοτίβο χορήγησης της δόσης σε κάθε ογκοστοιχείο.

Για να αξιολογηθεί η συνεισφορά των μηχανισμών επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας χρησιμοποιήθηκε ο φορμαλισμός BED των Millar and Canney (βλ. ενότητες 4.6.4 και 4.6.5), κατάλληλα προσαρμοσμένος στο CyberKnife:

$$BED_{slr} = D + \frac{1}{\alpha/\beta} \left[ \frac{\Phi(\mathcal{E}, \mu_1) + c\Phi(\mathcal{E}, \mu_2)}{1 + c} \right] \sum_{i=1}^N d_i^2$$

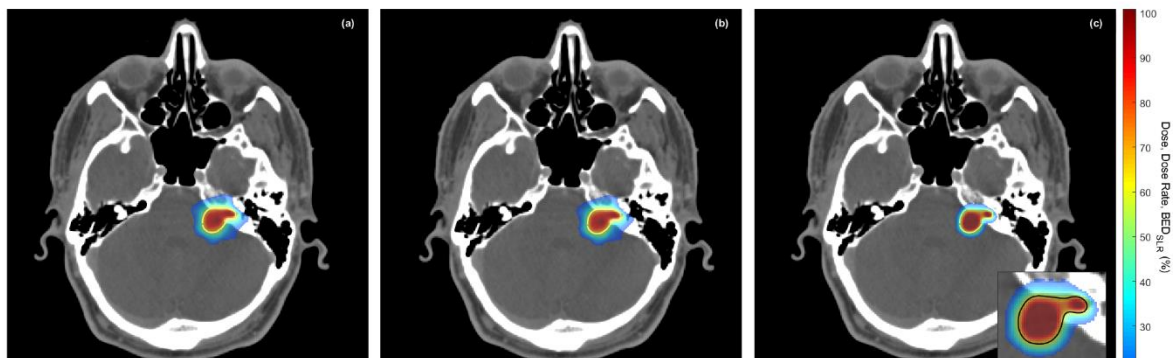
Ο συγκεκριμένος φορμαλισμός μπορεί με ασφάλεια να εφαρμοστεί σ' έναν αργά αναπτυσσόμενο και διαφοροποιημένο όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως είναι το ακουστικό νευρίνωμα, σύμφωνα με άλλες σχετικές έρευνες [163,207]. Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο της διατριβής, πρόκειται για εκθετικό μοντέλο με δύο σχεδόν ισοδύναμες συνιστώσες: μία γρήγορη με χρόνο ημίσειας επιδιόρθωσης 11,4 min και μία αργή με 129,6 min. Η δόση D σε κάθε ογκοστοιχείο αποτελείται από το άθροισμα των επιμέρους δόσεων ( $d_i$ ) από κάθε δέσμη. Ο λόγος  $\alpha/\beta$  πάλι επιλέχθηκε ίσος με 2.47 Gy.

Τα αποτελέσματα  $BED_{inst}$  και  $BED_{slr}$  συγκρίθηκαν και αναλύθηκαν στατιστικά, σε κάθε περίπτωση, υπολογίζοντας τη μέση, τη διάμεσο, την ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή σε διάφορες ισοδοσιακές επιφάνειες συμπεριλαμβανομένης και αυτής ως προς την οποία έγινε η συνταγογράφηση της δόσης.

## 6.4. Αποτελέσματα

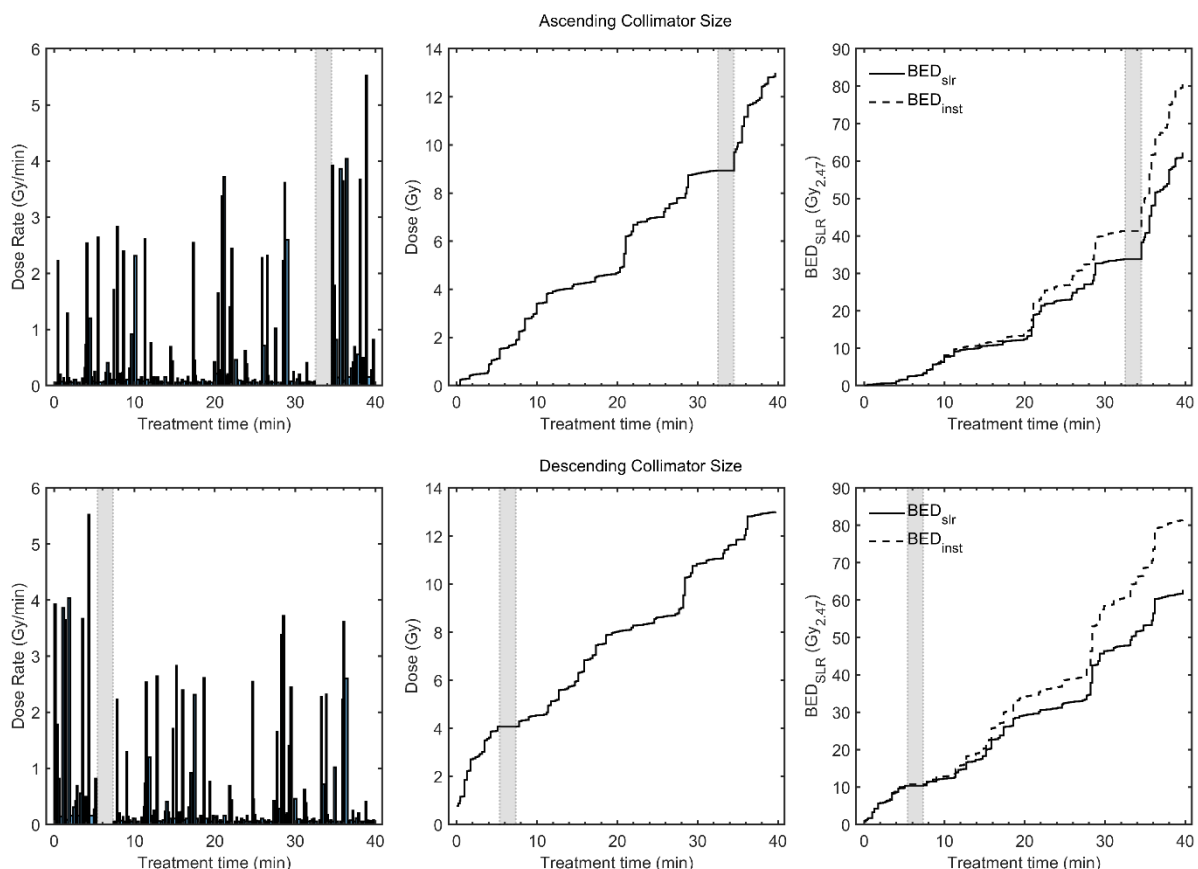
### 6.4.1. Κατανομές δόσης, ρυθμού δόσης και BED

Στην εικόνα 6.1 παρουσιάζονται σε μία κεντρική τομή (επιλεγμένη ανάμεσα από τις εικόνες CT που χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό θεραπείας) οι υπολογισμοί δόσης, ρυθμού δόσης και BED για μία χαρακτηριστική περίπτωση ακουστικού νευρινώματος. Τα αποτελέσματα είναι κανονικοποιημένα στις μέγιστες τιμές των προαναφερθέντων μεγεθών: 20.3 Gy, 5.5 Gy/min και 144.7 Gy<sub>2.47</sub>, αντίστοιχα. Στην εικόνα 1c, στη μεγεθυμένη περιοχή, φαίνεται η ισοδοσιακή καμπύλη των 13 Gy και η κατανομή BED<sub>slr</sub> που επιτρέπει μία οπτική εκτίμηση της έκτασης των τιμών BED<sub>slr</sub> για τη συγκεκριμένη ισοδοσιακή καμπύλη, ως προς την οποία έγινε η συνταγογράφηση της δόσης.



**Εικόνα 6.1:** Σχετικές κατανομές δόσης (a), ρυθμού δόσης (b) και BED<sub>slr</sub> (c) για μία χαρακτηριστική περίπτωση ακουστικού νευρινώματος. Οι κατανομές είναι κανονικοποιημένες ως προς τις μέγιστες τιμές των 20.3 Gy, 5.5 Gy/min και 144,7 Gy<sub>2.47</sub>, αντίστοιχα. Στα δεξιά, στο ένθετο πλαίσιο φαίνεται με γραμμή μαύρου χρώματος η ισοδοσιακή καμπύλη των 13 Gy.

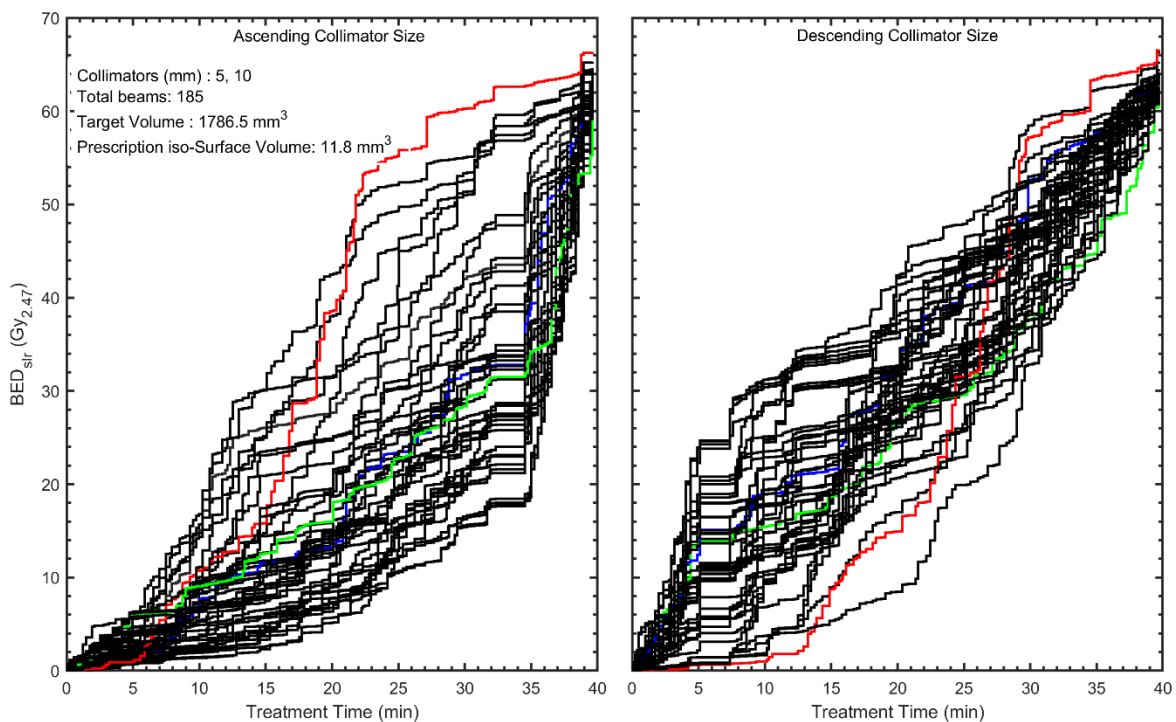
Στην εικόνα 6.2 παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη της δόσης, του ρυθμού δόσης και του  $BED_{slr}$  για το διάμεσο ογκοστοιχείο της ισοδοσιακής των 13 Gy που περικλείει το GTV, στην ίδια περίπτωση ακουστικού νευρινώματος. Δεδομένου ότι η θεραπεία πραγματοποιήθηκε με δύο κατευθυντήρες διαμέτρων 5 και 10 mm, σε απόσταση 800 mm από την πηγή, και με την προϋπόθεση ότι η επιλογή κατευθυντήρα είναι αυθαίρετη τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με σειρά αυξανόμενου και μειούμενου μεγέθους κατευθυντήρα. Ο χρόνος που απαιτείται για τη χορήγηση της συνολικής δόσης, στο συγκεκριμένο ογκοστοιχείο, είναι 39.8 min ανεξάρτητα της σειράς χρήσης των κατευθυντήρων. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέγεθος κατευθυντήρα συνδέεται με υψηλότερο ρυθμό δόσης (που φτάνει τα 5.5 Gy/min) και κατ'επέκταση επηρεάζει τη δόση και το BED. Οπότε, για δεδομένη χρονική στιγμή, η δόση που εναποτίθεται στον όγκο - στόχο είναι μεγαλύτερη για τη φθίνουσα σειρά μεγέθους κατευθυντήρα σε σύγκριση με εκείνη της αύξουσας. Ενδεικτικά, το 75% της συνταγογραφούμενης δόσης (δηλαδή 9.8 Gy) χορηγείται σε 34.8 min όταν η σειρά χρήσης κατευθυντήρα είναι αυξανόμενου μεγέθους ενώ στην αντίθετη περίπτωση χορηγείται σε 28.3 min. Ομοίως, το 75% του συνολικού  $BED_{slr}$  δίνεται σε 35.6 min όταν χορηγούνται πρώτες οι δέσμες μικρότερου μεγέθους κατευθυντήρα ενώ όταν χορηγούνται πρώτες οι δέσμες μεγαλύτερου μεγέθους κατευθυντήρα δίνεται σε 30.8 min. Ακόμη, στα δεξιά γραφήματα της εικόνας 6.2, αποτυπώνεται η χρονική εξέλιξη του  $BED_{inst}$  με σκοπό τη διευκόλυνση της



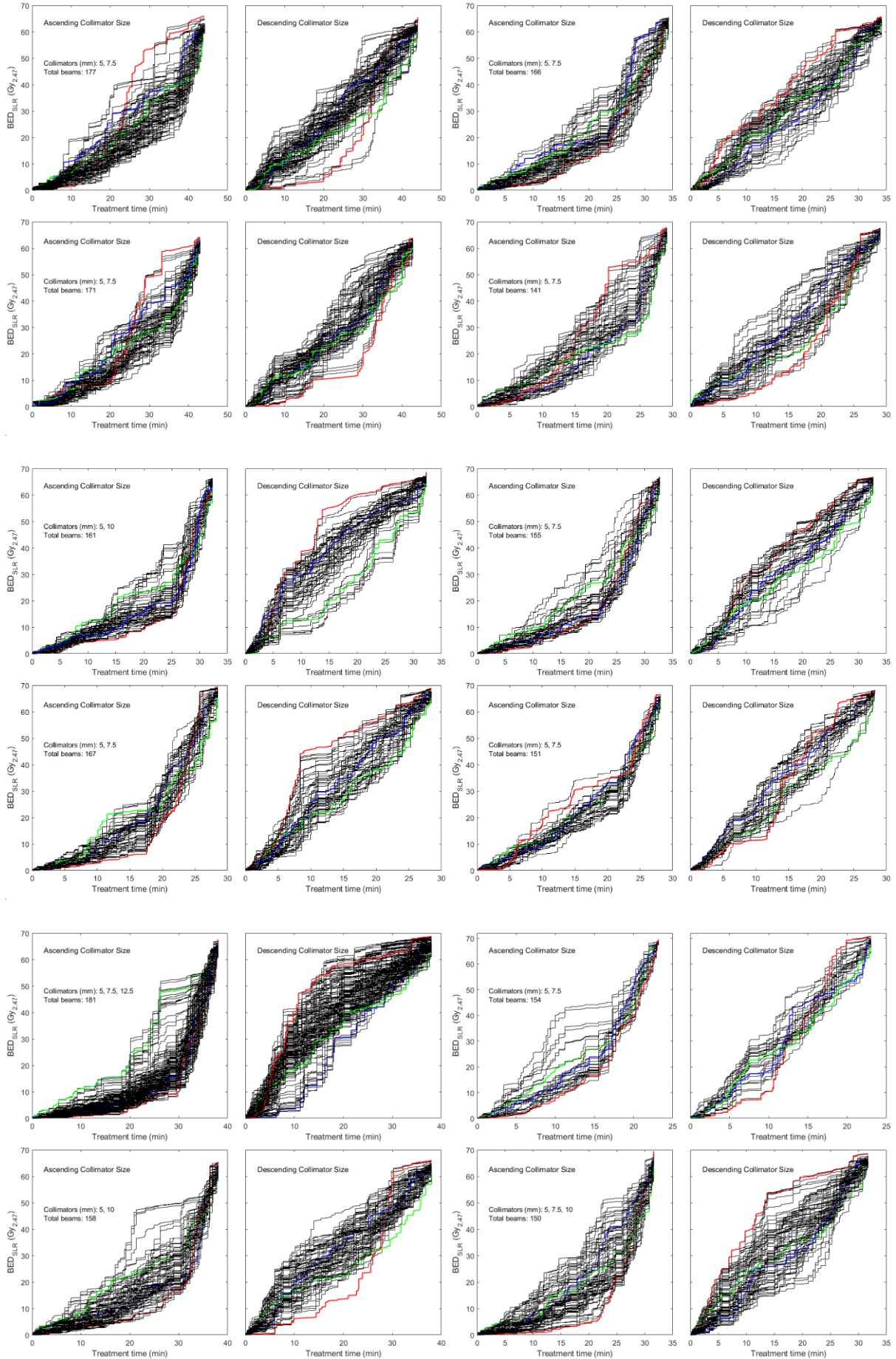
**Εικόνα 6.2:** Χρονική εξέλιξη του ρυθμού δόσης (αριστερά), της δόσης (κέντρο) και του BED (δεξιά) για το διάμεσο ογκοστοιχείο της ισοδοσιακής των 13 Gy. Οι τιμές παρουσιάζονται για χορήγηση των δεσμών με αυξανόμενο μέγεθος κατευθυντήρα (πάνω) και μειούμενο μέγεθος (κάτω). Οι γκρι περιοχές δείχνουν τα χρονικά διαστήματα παύσης της ακτινοβόλησης ώστε να αλλάξει ο κατευθυντήρας.

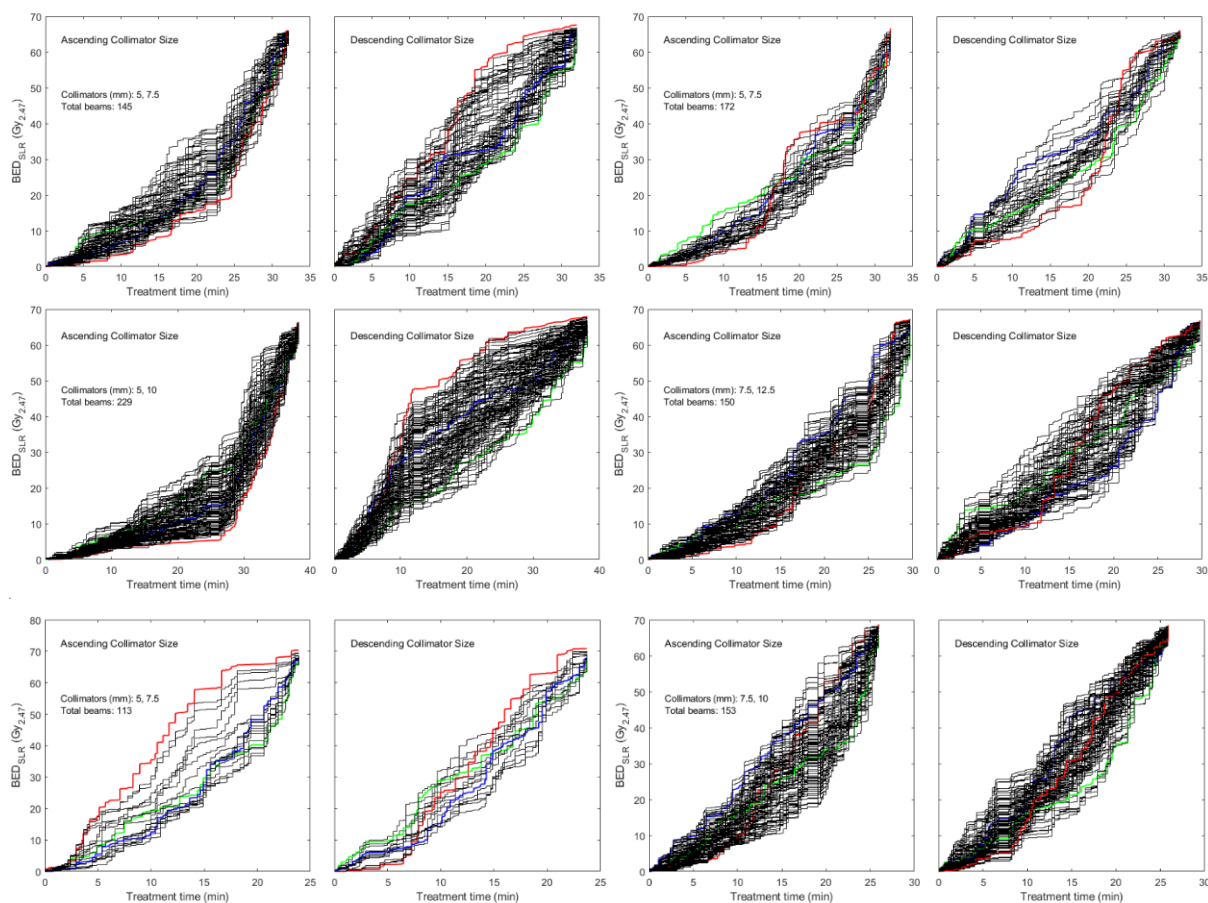
σύγκρισης του με το  $BED_{slr}$ . Διακρίνεται διαφορά της τάξης του 23% για οποιαδήποτε σειρά χρήσης των κατευθυντήρων.

Στην εικόνα 6.3 έχουν σχεδιαστεί, σε μορφή stair-plot, οι τιμές  $BED_{slr}$  συναρτήσει του χρόνου όλων των ογκοστοιχείων που αποτελούν την ισοδοσιακή καμπύλη των 13 Gy. Η ελάχιστη, διάμεση και μέγιστη τιμή  $BED_{slr}$  έχουν πράσινο, μπλε και κόκκινο χρώμα, αντίστοιχα. Πρόκειται για την ίδια περίπτωση ασθενή με τις εικόνες 6.1 και 6.2. Αντίστοιχοι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς και παρουσιάζονται στην εικόνα 6.4. Εστιάζοντας στην περίπτωση της εικόνας 6.3, το εύρος  $BED_{slr}$  που σχετίζεται με την συνταγογραφούμενη ισοδοσιακή κυμαίνεται από  $60.7 Gy_{2.47}$  έως  $65.3 Gy_{2.47}$  για χρήση κατευθυντήρα αυξανόμενου μεγέθους και από  $61.2 Gy_{2.47}$  έως  $66.4 Gy_{2.47}$  για χρήση κατευθυντήρα μειούμενου μεγέθους. Οι διάμεσες τιμές είναι  $62.2 Gy_{2.47}$  και  $62.7 Gy_{2.47}$ , αντίστοιχα. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, οι δύο αλληλουχίες κατευθυντήρων οδηγούν σε διαφορετικά μοτίβα χορήγησης BED τα οποία καταλήγουν, βέβαια, στην ίδια τιμή. Τα ακριβή χαρακτηριστικά τους οφείλονται κυρίως στα βήματα βελτιστοποίησης της θεραπείας που ακολουθούνται παρά στην αλληλουχία των κατευθυντήρων. Για παράδειγμα, το σχετικά μικρό εύρος τιμών  $BED_{slr}$  της μειούμενης ακολουθίας κατευθυντήρων δεν επιβεβαιώνεται στατιστικά σε όλη την ομάδα ασθενών, όπως φαίνεται στην εικόνα 6.4.



**Εικόνα 6.3:** Stair-plots του  $BED_{slr}$  συναρτήσει του χρόνου για όλα τα ογκοστοιχεία που αποτελούν την ισοδοσιακή καμπύλη των 13 Gy. Αριστερά είναι η εκδοχή χρήσης κατευθυντήρα αυξανόμενου μεγέθους ενώ δεξιά μειούμενου μεγέθους. Με πράσινο, μπλε και κόκκινο χρώμα σχεδιάστηκαν η ελάχιστη, η διάμεση και η μέγιστη τιμή  $BED_{slr}$ , αντίστοιχα.



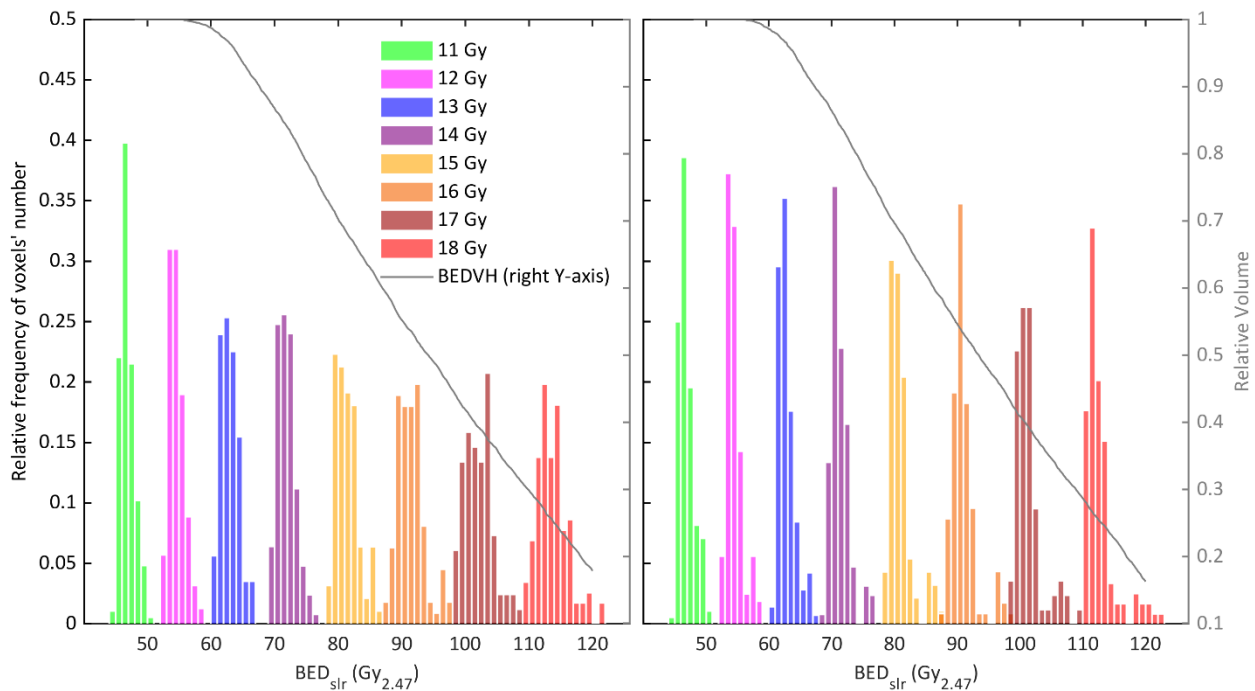


**Εικόνα 6.4:** Stair-plots του  $BED_{slr}$  συναρτήσεως του χρόνου για όλα τα ογκοστοιχεία που αποτελούν την ισοδοσιακή καμπύλη των 13 Gy, για όλες τις περιπτώσεις ασθενών που μελετήθηκαν. Αριστερά είναι η εκδοχή χρήσης κατευθυντήρα αυξανόμενου μεγέθους ενώ δεξιά μειούμενου μεγέθους. Με πράσινο, μπλε και κόκκινο χρώμα σχεδιάστηκαν η ελάχιστη, η διάμεση και η μέγιστη τιμή  $BED_{slr}$ , αντίστοιχα.

Στην εικόνα 6.5 φαίνεται η διακύμανση του  $BED_{slr}$  που αντιστοιχεί σε διαφορετικές ισοδοσιακές, συμπεριλαμβανομένης της συνταγογραφούμενης και για τις δύο αλληλουχίες μεγεθών κατευθυντήρων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή ιστογράμματος της σχετικής συχνότητας του αριθμού των ογκοστοιχείων που έλαβαν μία συγκεκριμένη τιμή  $BED_{slr}$  σε σχέση με τον συνολικό αριθμό ογκοστοιχείων της συγκεκριμένης ισοδοσιακής. Σε υπέρθεση στα δεδομένα του ιστογράμματος σχεδιάστηκαν αντίστοιχα  $BED_{VH}$  ώστε να επιτρέπουν μία εκτίμηση του όγκου στον οποίο αναφέρονται οι τιμές  $BED_{slr}$ . Διακρίνεται πως τα ογκοστοιχεία κάθε ισοδοσιακής καμπύλης έχουν ένα εύρος τιμών  $BED_{slr}$  λόγω του διαφορετικού χρονικού μοτίβου χορήγησης της δόσης σε κάθε ογκοστοιχείο. Η μέση τιμή  $BED_{slr} (\pm 1\sigma)$  που σχετίζεται με τη συνταγογραφούμενη δόση υπολογίστηκε  $62.5 Gy_{2.47} (\pm 1.9\%)$  και  $62.7 Gy_{2.47} (\pm 1.9\%)$  για την αύξουσα και τη φθίνουσα αλληλουχία, αντίστοιχα. Το σχεδόν Γκαουσιανό σχήμα των κατανομών σχετικής συχνότητας δείχνει ότι η μέση ή η διάμεση τιμή



είναι αντιπροσωπευτική της αντίστοιχης ισοδοσιακής, αφού και οι δύο εμπίπτουν στο εύρος των πιθανότερων τιμών του  $BED_{slr}$ .



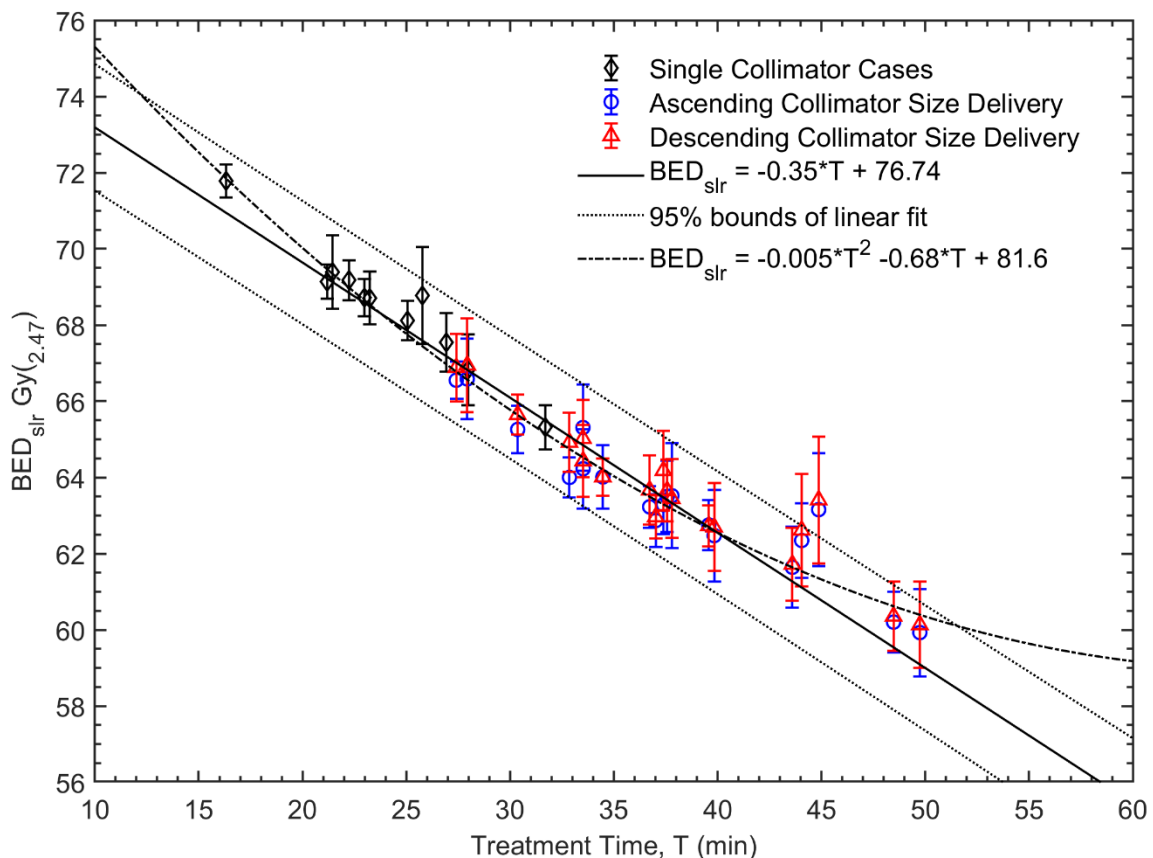
**Εικόνα 6.5:** Ιστογράμματα της σχετικής συχνότητας των ογκοστοιχείων συναρτήσει του  $BED_{slr}$  για αύξουσα (a) και φθίνουσα (b) αλληλουχία μεγέθους κατευθυντήρα. Υπερτίθενται σε κάθε περίπτωση και διάγραμμα  $BEDVH$ .

#### 6.4.2. BED σε σχέση με τον χρόνο θεραπείας

Στην εικόνα 6.6 αποτυπώνονται γραφικά οι μέσες τιμές  $BED_{slr}$ , των ισοδοσιακών επιφανειών των 13 Gy για κάθε περίπτωση ακουστικού νευρινώματος που μελετήθηκε, ως συνάρτηση του συνολικού χρόνου θεραπείας. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν περισσότεροι του ενός κατευθυντήρες έχει σχεδιαστεί η μέση τιμή για αύξουσα αλληλουχία (μπλε) και για φθίνουσα (κόκκινο). Παρατηρείται μείωση του  $BED_{slr}$  καθώς ο χρόνος αυξάνεται, η οποία αγγίζει το 19.7% σε σύγκριση του υψηλότερου επιπέδου  $BED_{slr}$  των 71.8  $Gy_{2.47}$  της περίπτωσης 28, στην οποία έχει χρησιμοποιηθεί μόνο ένας κατευθυντήρας 5 mm, με το χαμηλότερο των 59,9  $Gy_{2.47}$  και 60,1  $Gy_{2.47}$  (αύξουσα και φθίνουσα αλληλουχία) της περίπτωσης 23 στην οποία υπάρχουν δύο κατευθυντήρες 5 mm και 7.5 mm. Πρέπει να σημειωθεί, πως οι ελάχιστες τιμές  $BED_{slr}$  δεν αφορούν τις περιπτώσεις που έγινε χρήση τριών κατευθυντήρων διότι οι σχετικοί χρόνοι θεραπείας δεν ήταν οι μεγαλύτεροι.

Για την εξαγωγή μίας μαθηματικής σχέσης που να συνδέει το  $BED_{slr}$  με τον χρόνο θεραπείας έγινε πολυωνυμική προσαρμογή 1ου ( $BED_{slr} = a_1T + b_1$ ) και 2ου βαθμού ( $BED_{slr} = a_2T^2 + b_2T + c_2$ ) με χρήση γραμμικής παλινδρόμησης σταθμισμένης ως προς τις τιμές των σφαλμάτων. Οι τιμές του συντελεστή  $R^2$  προέκυψαν ίσες με 0,963 και 0,982 για την 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού πολυωνυμική προσαρμογή, αντίστοιχα. Οι συντελεστές της γραμμικής προσαρμογής προσδιορίστηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 67% ( $\pm 1\sigma$ ) και βρέθηκαν ίσοι με  $a_1 = (-0.35 \pm 0.01) Gy_{2.47}/min$  και  $b_1 = (76.74 \pm 0.34) Gy_{2.47}$ . Οι συντελεστές της προσαρμογής 2<sup>ου</sup> βαθμού βρέθηκαν ίσοι με  $a_2 = (0.005 \pm 0.001) Gy_{2.47}/min^2$ ,  $b_2 = (-0.68 \pm 0.05) Gy_{2.47}/min$

and  $c_2 = (81.6 \pm 0.8) \text{ Gy}_{2.47}$  στο 67% επίπεδο εμπιστοσύνης. Παρατηρείται πως ο συντελεστής  $b_1$ , που παρέχει μία εκτίμηση για τη στιγμιαία ( $T = 0 \text{ min}$ ) χορήγηση του BED διαφέρει κατά 6% σε σχέση με την τιμή  $\text{BED}_{\text{inst}}$  η οποία είναι  $81.4 \text{ Gy}_{2.47}$ . Επίσης, το αρνητικό πρόσημο του συντελεστή  $a_1$  υποδηλώνει μείωση της τιμής του BED με τον χρόνο θεραπείας με ρυθμό ίσο με την τιμή του  $a_1$ . Ο συντελεστής  $c_2$  είναι σε καλή συμφωνία με την τιμή  $\text{BED}_{\text{inst}}$  των 13 Gy ενώ ο συντελεστής  $a_2$  του τετραγωνικού όρου είναι δύο τάξεις μεγέθους μικρότερος από τον συντελεστή  $b_2$  του γραμμικού όρου.



**Εικόνα 6.6:** Γραφική παράσταση των μέσων τιμών  $\text{BED}_{\text{slr}}$ , των ισοδοσιακών επιφανειών των 13 Gy για κάθε περίπτωση ακουστικού νευρινώματος που μελετήθηκε, ως συνάρτηση του συνολικού χρόνου θεραπείας. Οι γραμμές σφάλματος αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν περισσότεροι του ενός κατευθυντήρες έχει σχεδιαστεί η μέση τιμή για αύξουσα αλληλουχία (μπλε) και για φθίνουσα (κόκκινο). Επίσης, φαίνονται οι καμπύλες που προκύπτουν από πολυωνυμική προσαρμογή 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού με χρήση γραμμικής παλινδρόμησης σταθμισμένης ως προς τις τιμές των σφαλμάτων.

## 6.5. Συζήτηση

Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι να συμβάλει στη βαθύτερη κατανόηση των διαδικασιών που σχετίζονται με τη χορήγηση της βιολογικά δραστικής δόσης (BED) σε πρακτικές ακτινοχειρουργικές με το σύστημα CyberKnife. Στο πλαίσιο αυτό, αποδείχθηκε ότι ακόμη και για θεραπείες που εκτελούνται σε μία συνεδρία η χορήγηση της δόσης αποκλίνει σε μεγάλο βαθμό από την έννοια της στιγμιαίας έκθεσης, καθιστώντας την έννοια της στιγμιαίας βιολογικά δραστικής δόσης ( $\text{BED}_{\text{inst}}$ ) ακατάλληλη. Συγκεκριμένα, στα σχήματα της

εικόνας 6.2 είναι εμφανές πως οι αποκλίσεις μεταξύ  $BED_{slr}$  και  $BED_{inst}$  γίνονται σημαντικές έπειτα από χρόνο θεραπείας 10 min. Επομένως, μία ρεαλιστική προσέγγιση εκτίμησης του BED θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τη διαφορετική χρονική διάρκεια χορήγησης της δόσης, που συναντάται ακόμα και σε ογκοστοιχεία της ίδιας ισοδοσιακής επιφάνειας, η οποία οφείλεται κυρίως στον αριθμό και τη σχετική θέση των δεσμών ακτινοβολίας ως προς το κάθε ογκοστοιχείο. Δεδομένου ότι οι πρακτικές ακτινοχειρουργικής CyberKnife συνήθως διαρκούν περισσότερο από 10 min οι χωροχρονικές μεταβολές στη χορήγηση της δόσης επηρεάζουν τη ραδιοβιολογική αποτελεσματικότητα μίας θεραπείας, λόγω αντιστοιχων μεταβολών στην επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών. Για μία τυπική περίπτωση ακουστικού νευρινώματος τα αποτελέσματα BED που παρουσιάζονται στις εικόνες 6.3, 6.4 και 6.5 υποδεικνύουν ότι τα ογκοστοιχεία που λαμβάνουν τη συνταγογραφούμενη δόση των 13 Gy συνδέονται με εύρος τιμών  $BED_{slr}$  από 60.7 έως 66.4  $Gy_{2.47}$ , μέσης τιμής 62.6  $Gy_{2.47}$ , για αυξανόμενη και μειούμενη αλληλουχία κατευθυντήρων. Προκύπτει, λοιπόν, μέση μείωση της τάξης του 23% σε σχέση με το  $BED_{inst}$  που είναι 81.4  $Gy_{2.47}$ , η οποία αποδίδεται στην επίδραση της ταχύτερης συνιστώσας επιδιόρθωσης με χρόνο ημίσειας επιδιόρθωσης 11.4 min. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί πως, λόγω της αυξημένης ανομοιογένειας της δόσης εντός του όγκου - στόχου, που οφείλεται στην επιλογή ισοδοσιακής επιφάνειας χαμηλού ποσοστού δόσης για τη συνταγογράφηση, εμφανίζονται τιμές BED μεγαλύτερες από 100  $Gy_{2.47}$  στο 40% του όγκου του στόχου, όπως φαίνεται στα διαγράμματα BED<sub>VH</sub> της εικόνας 6.5.

Στον σχεδιασμό θεραπείας στο CyberKnife δοσιμετρικές κατανομές με αυξημένους δείκτες ποιότητας του πλάνου (κάλυψη, βάθμωση, κλπ) επιτυγχάνονται με χρήση περισσότερων του ενός πεδίων. Αν τα πεδία δημιουργούνται με τους σταθερούς κατευθυντήρες του συστήματος η κατανομή δόσης θα χορηγηθεί σε αντίστοιχο αριθμό διαδρομών θεραπείας. Η διαδρομή θεραπείας, ή αλλιώς αλληλουχία κατευθυντήρων, έχει αμελητέα επίδραση στο εναποτιθέμενο  $BED_{slr}$ , όπως δείχνουν οι εικόνες 6.2 - 6.5 διότι δεν επιδρά στον συνολικό χρόνο θεραπείας. Βέβαια, επηρεάζει το χρονικό μοτίβο χορήγησης του BED αφού κάθε μέγεθος κατευθυντήρα οδηγεί σε διαφορετικές κατανομές ρυθμού δόσης και χρονικά διαστήματα παύσης της ακτινοβολήσης. Ως εκ τούτου, για δεδομένη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η δόση που εναποτίθεται στον όγκο - στόχο είναι μεγαλύτερη για τη φθίνουσα σειρά μεγέθους κατευθυντήρα σε σύγκριση με εκείνη της αύξουσας. Η προηγούμενη πληροφορία μπορεί να είναι κρίσιμη στην περίπτωση μη προγραμματισμένης διακοπής της θεραπείας (λόγω τεχνικής βλάβης ή μη συμμόρφωσης του ασθενή) καθώς, όπως παρατήρησαν οι Klinge et al, η χρονική θέση της διακοπής και το προφίλ του μέσου ρυθμού δόσης επηρεάζουν την κατανομή του BED [213].

Τα αποτελέσματα BED στις εικόνες 6.3 - 6.5 υποδεικνύουν τη χρήση του ογκοστοιχείου που λαμβάνει τη διάμεση τιμή  $BED_{slr}$  ανά ισοδοσιακή καμπύλη ως αντιπροσωπευτική τιμή διότι, για τις στρατηγικές σχεδιασμού θεραπείας που εφαρμόστηκαν στις μελετημένες περιπτώσεις ασθενών, αποδείχθηκε ότι η σχετική κατανομή συχνότητας του  $BED_{slr}$  ανά ισοδοσιακή προσομοιάζει αρκετά εκείνη της κανονικής κατανομής. Οπότε, η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του εύρους τιμών BED, η οποία υπολογίστηκε σχεδόν 2,8% (1σ). Αυτή η μικρή τιμή οδηγεί στην ύπαρξη ελάχιστων επικαλυπτόμενων τμημάτων  $BED_{slr}$  ανά ισοδοσιακή που θα μπορούσε να επιτρέψει τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού και άμεσου συστήματος σχεδιασμού θεραπείας με βάση το BED. Επιπλέον, η διακύμανση του  $BED_{slr}$  που φαίνεται στις εικόνες 6.3, 6.4 υποδηλώνει ότι η περιοχή επαύξησης του BED θα μπορούσε επίσης να ληφθεί υπόψιν κατά τη διαδικασία βελτιστοποίησης σε ένα τέτοιο σύστημα.

Η εικόνα 6.6 δείχνει την εξάρτηση του  $BED_{slr}$  της περιφέρειας του όγκου - στόχου (ισοδοσιακή των 13 Gy) από τον συνολικό χρόνο θεραπείας. Πρόκειται για τις μέσες τιμές  $BED_{slr}$  της περιφέρειας σε κάθε περίπτωση. Είναι εμφανής η μείωση του  $BED_{slr}$  με την αύξηση του χρόνου θεραπείας και για τις δύο συναρτήσεις προσαρμογής, οι οποίες αποκλίνουν μόνο λόγω των διαφορετικών βαθμών ελευθερίας τους. Το γεγονός ότι η τομή  $c_2$  της πολυωνυμικής συνάρτησης  $2^{ou}$  βαθμού με τον κατακόρυφο άξονα (που δείχνει την πρόβλεψη του μοντέλου για στιγμιαία έκθεση) είναι σε συμφωνία με τον υπολογισμό  $BED_{inst}$  δηλώνει πως απαιτούνται δύο βαθμοί ελευθερίας για την πρόβλεψη του  $BED_{slr}$  στους σύντομους χρόνους θεραπείας (μικρότερους από 15 min, τουλάχιστον). Από την άλλη πλευρά, ο συντελεστής  $a_2$  του τετραγωνικού όρου είναι δύο τάξεις μεγέθους μικρότερος από τον  $b_2$  φανερώνοντας ότι ο γραμμικός όρος κυριαρχεί στο εύρος των χρόνων που μελετήθηκαν. Γενικά, οι δύο συναρτήσεις της εικόνας 6.6 θα μπορούσαν να εφαρμοστούν με ασφάλεια για τη διευκόλυνση της ποσοτικής εκτίμησης του  $BED_{slr}$  με την προϋπόθεση παραπλήσιου χρόνου θεραπείας με αυτούς της συγκεκριμένης εργασίας. Ακόμη, οι χρήστες του CyberKnife θα μπορούσαν να εκτιμήσουν τον συνολικό χρόνο θεραπείας ανά συνεδρία χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που υποστηρίζουν τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού (MultiPlan™, Precision™) αφού αφαιρέσουν από την εμφανιζόμενη χρονική διάρκεια το διάστημα που προορίζεται για την τοποθέτηση του ασθενή.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής δουλειάς αφορούν το μοντέλο CyberKnife VSI και έχουν προκύψει με χρήση σταθερών κατευθυντήρων. Πέραν των τελευταίων, υπάρχει και ο κατευθυντήρας μεταβλητής διαμέτρου Iris™ που είναι ικανός να δημιουργήσει τα ίδια μεγέθη πεδίων χωρίς την ανάγκη παύσης της ακτινοβολίας για αλλαγή. Με αυτόν όλα τα πεδία χορηγούνται σε μία διαδρομή του ρομποτικού βραχίονα [101] αφαιρώντας έτσι από τον συνολικό χρόνο θεραπείας τον απαιτούμενο χρόνο για αλλαγή του κατευθυντήρα και τον χρόνο για ενδεχόμενη δεύτερη διαδρομή του βραχίονα. Ωστόσο, λόγω των τιμών παροχής ακτινοβολίας των πεδίων μικρού μεγέθους του Iris σε σχέση με τους σταθερούς κατευθυντήρες (έως 25% για μέγεθος πεδίου 5 mm σε απόσταση 800 mm από την πηγή) απαιτούνται υψηλότερα MUs για την εναπόθεση της ίδιας δόσης (για πεδία έως 10 mm). Αυτό οδηγεί σε μείωση του χρόνου θεραπείας της τάξης των 1-2 min που προκαλεί μία ανεπαίσθητη επίδραση στο  $BED_{slr}$ . Όμως, για μεγαλύτερα ή/και περισσότερα από δύο μεγέθη κατευθυντήρων αναμένεται σημαντική επίδραση στο χρόνο θεραπείας και ως εκ τούτου στο  $BED_{slr}$ . Τα νεότερα μοντέλα CyberKnife (με εμπορικές ονομασίες M6 και S7) είναι εξοπλισμένα με γραμμικούς επιταχυντές ονομαστικού ρυθμού δόσης 1000 MU/min και πιο σύγχρονους ρομποτικούς βραχίονες. Βέβαια, η ταχύτητα του ρομπότ καθορίζεται από τον κατασκευαστή και είναι ίδια με αυτή της συγκεκριμένης μελέτης. Από την άλλη, ο ρυθμός είναι αυξημένος κατά 20%, και κατά συνέπεια, θα μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο θεραπείας για την εναπόθεση της ίδιας δόσης. Ειδικότερα, εκτιμάται, κατά μέσο όρο, μείωση της τάξης του 14% για πλάνο θεραπείας με τον ίδιο αριθμό διαδρομών και θέσεων ακτινοβολίας του βραχίονα. Ανεξαρτήτως του μοντέλου τα αποτελέσματα της εικόνας 6.6 μπορούν να εφαρμοστούν για την εκτίμηση του  $BED_{slr}$  που παρέχεται στην περιφέρεια του όγκου στόχου, για χρόνους θεραπείας εντός του εύρους της παρούσας διατριβής.

Η επίδραση του χρόνου χορήγησης της δόσης, κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας, στη βιολογική αποτελεσματικότητα του CyberKnife έχει επίσης μελετηθεί από τους Murphy et al [157]. Οι συγγραφείς υπολόγισαν το χρόνο χορήγησης υποθέτοντας πως απαιτούνται 5 s για να μετακινηθεί το ρομπότ από θέση σε θέση και χρησιμοποίησαν ένα απλοϊκό ραδιοβιολογικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο, η επιδιόρθωση της υποθανατηφόρας βλάβης ενεργοποιείται πέρα από ένα όριο δόσης 50 cGy. Για να ελαχιστοποιηθεί η μείωση

της βιολογικής αποτελεσματικότητας οι Murthy et al πρότειναν την βελτιστοποίηση της αρχικής θέσης ακτινοβόλησης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε μία πιο ακριβής μεθοδολογία για τον υπολογισμό του χρόνου χορήγησης της δόσης, η οποία σε συνδυασμό με την έννοια του BED που λαμβάνει υπόψιν την επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών του DNA, παρέχει μια πληρέστερη εκτίμηση της βιολογικής αποτελεσματικότητας των θεραπειών CyberKnife. Όπως μπορεί κανείς να διακρίνει στις εικόνες 6.3 και 6.4 ο χρόνος θεραπείας καθορίζει τη βιολογική αποτελεσματικότητα, οπότε η επιλογή της πρώτης θέσης ακτινοβόλησης το μόνο που θα επηρεάσει είναι το μοτίβο χορήγησης του BED.

Η σημασία του χρόνου θεραπείας στη βιολογική αποτελεσματικότητα των πρακτικών ακτινοχειρουργικής έχει επισημανθεί και από διάφορους ερευνητές που χρησιμοποίησαν το σύστημα GammaKnife [201,206,207]. Για μοντέλα παλαιότερα του Perfexion™, ο χρόνος θεραπείας επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τον αριθμό των ισοκέντρων, αντανακλώντας την πολυπλοκότητα του όγκου - στόχου, αφού απαιτείται αυξημένος χρόνος για την αλλαγή των κατευθυντήρων. Ανεξάρτητα όμως του μοντέλου, ο χρόνος θεραπείας επηρεάζεται, σε μικρότερο βαθμό, και από την εκθετική μείωση της ενεργότητας του  $^{60}\text{Co}$ . Η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης με άλλα δημοσιευμένα για το GammaKnife δείχνει πως έχουν αναφερθεί παρόμοια BEDVH για την ίδια δόση και αντίστοιχους χρόνους θεραπείας [163,207,214].

Οι περιορισμοί της παρούσας ερευνητικής δουλειάς μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: εκείνους που αφορούν το χρονικό μοτίβο χορήγησης της δόσης και τους αντίστοιχους υπολογισμούς ρυθμού δόσης και εκείνους που αφορούν το ραδιοβιολογικό μοντέλο και τις σχετικές παραμέτρους. Οι πρώτοι σχετίζονται με:

α) την παροχή ακτινοβολίας του γραμμικού επιταχυντή (MU/min). Θεωρήθηκε η σταθερή τιμή των 800 MU/min αλλά στην κλινική πράξη τα MU/min καθορίζονται από σύστημα ελέγχου της δόσης και μπορεί να διαφέρουν κατά 2%. Το γεγονός αυτό, δεν έχει σημαντική δοσιμετρική επίδραση αλλά επηρεάζει ανάλογα το χρόνο θεραπείας.

β) την ταχύτητα του ρομποτικού βραχίονα. Η ταχύτητα θεωρήθηκε σταθερή στα 70 mm/s ενώ στην πραγματικότητα κυμαίνεται μεταξύ 60 mm/s και 80 mm/s.

Ωστόσο, οι αβεβαιότητες αυτές δεν αναμένεται να έχουν επηρεάσει τους υπολογισμένους χρόνους θεραπείας κατά περισσότερο από 5 min. Επομένως, η επίδραση τους στον υπολογισμό του BED, σύμφωνα με τη γραμμική πολυωνυμική συνάρτηση, είναι της τάξης του 3% για το μέσο χρόνο θεραπείας των 28,6 min.

Όσον αφορά τους περιορισμούς του χρησιμοποιούμενου ραδιοβιολογικού μοντέλου και τις αντίστοιχες παραμέτρους πρέπει να σημειωθεί ότι:

α) οι υπολογισμοί BED βασίστηκαν στο μοντέλο LQ που έχει αμφισβητηθεί για συνεδρίες υψηλών δόσεων (κοντά στα 8 Gy) σύμφωνα με δεδομένα επιβίωσης κυττάρων [125]. Για τη συμμόρφωση με τα διαθέσιμα δεδομένα, που υποδηλώνουν μεγαλύτερη γραμμικότητα στις περιοχές υψηλών δόσεων, έχουν προταθεί αντίστοιχες τροποποιήσεις του μοντέλου LQ. Όμως, ευρήματα μελετών που υποδηλώνουν επιδράσεις μη προβλέψιμες από το μοντέλο LQ [215,216] δικαιολογούν την περαιτέρω έρευνα, ειδικά, όταν οι αναφερόμενες εκθέσεις σε υψηλές δόσεις αντιμετωπίζονται ως ομοιογενείς ή/και ακαριαίες οι οποίες είναι απίθανο να συμβούν στην κλινική πρακτική της ακτινοχειρουργικής.

β) οι απαραίτητες ραδιοβιολογικές παράμετροι των ακουστικών νευρινωμάτων δεν είναι επακριβώς γνωστές οπότε χρησιμοποιήθηκαν, όπως και σε πολλές άλλες ερευνητικές δουλειές [163,201,207], εκείνες του κεντρικού νευρικού συστήματος που αποτελεί τον πιο ευρέως και με ακρίβεια μελετημένο ανθρώπινο ιστό από άποψη ραδιοβιολογίας. Στην συνήθη κλινική πράξη ο λόγος  $\alpha/\beta$  θεωρείται ίσος με 2 για τον φυσιολογικό ιστό του

κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά, όπως έχει αποδειχθεί από in vitro πειράματα, η τιμή που προσεγγίζει καλύτερα την πραγματικότητα είναι 2.47. Αυτή χρησιμοποιήθηκε στους υπολογισμούς  $BED_{slr}$ .

γ) εκτός από την ακρίβεια στον προσδιορισμό των απαιτούμενων ραδιοβιολογικών παραμέτρων, πρόσθετη πηγή αβεβαιότητας που συναντάται στην κλινική πράξη είναι η ετερογένεια που μπορεί να εμφανίσει ένας όγκος σε σχέση με τις ραδιοβιολογικές του ιδιότητες. Αποτέλεσμα της τελευταίας είναι η ύπαρξη περιοχών του όγκου με διαφορετική ακτινο-ευαισθησία. Παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση στερεού όγκου με αυξανόμενα επίπεδα υποξίας από την περιφέρεια προς το κέντρο του. Η διεξοδική διερεύνηση αυτής της πηγής αβεβαιότητας, όμως, ξεπερνά τους στόχους και το πεδίο αυτής της διατριβής.

Τέλος, το μοντέλο Millar - Canney είχε προταθεί ώστε να ληφθούν υπόψιν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων βλαβών ανάμεσα στις διαδοχικές συνεδρίες ακτινοθεραπείας. Εδώ, εφαρμόστηκε σε μία συνεδρία θεωρώντας ως «χρονικά κενά» τα χρονικά διαστήματα παύσης της ακτινοβόλησης μεταξύ διαδοχικών δεσμών. Λόγω των μικρών διαστημάτων παύσης συγκριτικά με τον «γρήγορο» χρόνο επιδιόρθωσης η θεραπεία θα μπορούσε προσεγγιστικά να θεωρηθεί συνεχόμενη και όχι διακοπτόμενη οπότε η εκτίμηση του  $BED_{slr}$  θα μπορούσε να βασιστεί στο μοντέλο Lea - Catheside.

## Συμπεράσματα και προοπτικές για το μέλλον

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χαρτογραφήθηκε ο ρυθμός δόσης και διερευνήθηκε η επίδραση του στην βιολογική αποτελεσματικότητα κλινικών εφαρμογών ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης και στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής. Η βιολογική αποτελεσματικότητα εξετάστηκε με όρους βιολογικά δραστικής δόσης, λαμβάνοντας υπόψιν την επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών του DNA ( $BED_{slr}$ ).

Από τα ευρήματα φαίνεται πως σε ακτινοθεραπεία IMRT δεν υπάρχει επίδραση του χρόνου θεραπείας και κατ'επέκταση του ρυθμού δόσης στην βιολογική αποτελεσματικότητα όταν ο χρόνος θεραπείας είναι ίδιας τάξης μεγέθους ή μικρότερος από τους χρόνους ημίσειας επιδιόρθωσης. Όμως, στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, που οι χρόνοι θεραπείας είναι αρκετά μεγαλύτεροι, η χορήγηση της δόσης αποκλίνει σε μεγάλο βαθμό από την έννοια της στιγμιαίας έκθεσης, καθιστώντας την έννοια της στιγμιαίας βιολογικά δραστικής δόσης ( $BED_{inst}$ ) ακατάλληλη. Ειδικότερα, οι αποκλίσεις μεταξύ  $BED_{slr}$  και  $BED_{inst}$  γίνονται σημαντικές έπειτα από χρόνο θεραπείας 10 min. Επομένως, μία ρεαλιστική προσέγγιση εκτίμησης του BED θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τη διαφορετική χρονική διάρκεια χορήγησης της δόσης, που συναντάται ακόμα και σε ογκοστοιχεία της ίδιας ισοδοσιακής επιφάνειας.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, η κλινική ρουτίνα σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής θα μπορούσε να βελτιστοποιηθεί ως ένα βαθμό, εφαρμόζοντας τις πειραματικά επιβεβαιωμένες συναρτήσεις  $BED_{slr}$  - χρόνου θεραπείας της παρούσας διατριβής για τη διευκόλυνση της ποσοτικής εκτίμησης του πρώτου, με την προϋπόθεση παραπλήσιου χρόνου θεραπείας με αυτούς της συγκεκριμένης εργασίας. Οι χρήστες του CyberKnife θα μπορούσαν να εκτιμήσουν τον συνολικό χρόνο θεραπείας ανά συνεδρία χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που υποστηρίζουν τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού αφού αφαιρέσουν από την εμφανιζόμενη χρονική διάρκεια το διάστημα που προορίζεται για την τοποθέτηση του ασθενή. Τέλος, η μικρή τιμή της τυπικής απόκλισης που οδηγεί στην ύπαρξη ελάχιστων επικαλυπτόμενων τμημάτων  $BED_{slr}$  ανά ισοδοσιακή θα μπορούσε να επιτρέψει τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού και άμεσου συστήματος σχεδιασμού θεραπείας με βάση το BED. Επιπλέον, η διακύμανση του  $BED_{slr}$  υποδηλώνει ότι η περιοχή επαύξησης του BED θα μπορούσε επίσης να ληφθεί υπόψιν κατά τη διαδικασία βελτιστοποίησης σε ένα τέτοιο σύστημα.

## Βιβλιογραφία

1. S. M. Seltzer, D. T. Bartlett, D. T. Burns, G. Dietze, H. G. Menzel, H. G. Paretzke, A. Wambersie, "FUNDAMENTAL QUANTITIES AND UNITS FOR IONIZING RADIATION (Revised)", ICRU REPORT No. 85, October 2011.
2. C. Haslett, E. R. Chilvers, N. A. Boon, N. R. Colledge, J. A. A. Hunter, "Davidson's Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας", Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα, 2005.
3. V. S. Khoo, D. P. Dearnaley, D. J. Finnigan, A. Padhani, S. F. Tanner, M. O. Leach, "Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning", *Radiotherapy & Oncology*, 42, 1-15, 1997.
4. R. A. Weinberg, "How cancer arises", *Sci. Am.* 275, 62-70, 1996.
5. International Commission in Radiation Units and Measurements, "Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy", ICRU Reports No. 50 (ICRU Publications, Washington, DC, 1993).
6. S. E. Salmon and A. C. Sartorelli, "Cancer Chemotherapy", in *Basic & Clinical Pharmacology*, B. G. Katzung, Lange Medical Books/McGraw-Hill, International Edition, pp.923-958, 2001.
7. M. C. Perry, "The chemotherapy source book", Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
8. C. Perez and L. Brady, "Principles and Practice of Radiation Oncology", Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
9. Rajamanickam Baskar, Kuo Ann Lee, Richard Yeo and Kheng-Wei Yeoh, "Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions", *International Journal of medical sciences*, 9 (3), 193-199, 2012.
10. M. A. Heesters, H. K. Wijrdeman, H. Struikmans, T. D. Witkamp, M. A. Moerland, "Brain tumor delineation based on CT and MRI imaging: implications for radiotherapy treatment planning", *Strahlenther Onkol*, 12, 129-133, 1993.
11. Ε. Γεωργίου, Ε. Γιακουμάκης, Π. Δημητρίου, Π. Καραϊσκος, Σ. Κόττου, Α. Λουίζη, Ι. Μαλαμίτση, Π. Παπαγιάννης, "Ιατρική Φυσική: Διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές των ακτινοβολιών", Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2008.
12. V. S. Khoo, "Radiotherapeutic Techniques for Prostate Cancer, Dose Escalation and Brachytherapy", *Clinical Oncology*, 17, 560-571, 2005.
13. Σ. Ξυνόγαλος, "Κλινική Ογκολογία, κεφάλαιο 20: Σύστημα σταδιοποίησης TNM", Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, 2007.
14. S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton, A. G. Fritz, F. L. Greene, A. Trotti, "Cancer staging manual", Seventh Edition, American Joint Committee on Cancer, Springer, Chicago, 2010.
15. P. Rubin, "A unified classification of cancers: an oncotaxonomy with symbols", *Cancer*, 31, 1973.
16. Ρ. Α. Παπαλάσκαρη, "Διαχρονική ενδοτμηματική βελτιστοποίηση των περιορισμών δόσης στα υγιή όργανα κατά την ακτινοβολία του καρκίνου του προστάτη", Διπλωματική εργασία, ΔΠΜΣ στην Ιατρική Φυσική, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2016.
17. D. G. Deschler, M.G. Moore, R. V. Smith, "Quick Reference Guide to TNM Staging of Head and Neck Dissection Classification", Fourth Edition, American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation, Alexandria, 2014.
18. J. Duran Moreno, Ε. Αραβαντινού, Χ. Αυγερινού, Ε. Βούλγαρης, Α. Καραδήμου, Ε. Καραμητρούσης, Α. Κορογιάννος, Μ. Λιόντος, Π. Μπαξεβάνος, Ι. Μπίνας, Μ. Νικολάου,



- Κ. Ράπτη, Κ. Τσαπακίδης, Κ. Τσιγαρίδας, Ν. Τσουκαλάς, “Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου: Ένας οδηγός για τους ασθενείς”, ESMO/ACF Σειρά Οδηγών για Ασθενείς (Μετάφραση).
19. Β. Μαρκάκη, “Ανάπτυξη τεχνικών επεξεργασίας και ευθυγράμμισης ιατρικών δεδομένων με χρήση χαρτών αυτό-οργάνωσης στην ακτινοθεραπεία”, Διδακτορική διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο και Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2012.
  20. T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, G. Hanks, K. A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, “Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy”, ICRU REPORT No. 50, September 1993.
  21. T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, J. P. Gerard, G. Hanks, J. C. Horiot, K. A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, N. Suntharalingam, H. Svensson, “Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)”, ICRU REPORT No. 62, November 1999.
  22. E. B. Podgorsak, “Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students”, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.
  23. L. M. Sirois, D. H. Hristov, B. G. Fallone, “Three-dimensional anatomy setup verification by correlation of orthogonal portal images and digitally reconstructed radiographs”, *Med. Phys.*, 26, 2422-2428, 1999.
  24. <https://www.researchgate.net>
  25. C. A. McBain, A. M. Henry, J. Sykes, A. Amer, T. Marchant, C. M. Moore, J. Davis, J. Stratford, C. McCarthy, B. Porritt, P. Williams, V. S. Khoo, P. Price, “X-ray volumetric imaging in image - guided radiotherapy: the new standard in on – treatment imaging”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 60 (2), 636-647, October 2004.
  26. F. A. Vicini, L. L. Kestin, A. A. Martinez, “The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 45 (3), 553-561, October 1999.
  27. E. M. Zeman, E. C. Schreiber, J. E. Tepper, “Abeloff’s Clinical Oncology, Part I: Science of Clinical Oncology, Chapter 27: Basics of Radiation Therapy”, Fifth Edition, Saunders, 2013.
  28. P. F. O’Brien, B. A. Gillies, M. Schwartz, C. Young, P. Davey, “Radiosurgery with unflattened 6-MV photon beams”, *Med. Phys.*, 18 (3), 519-521, May 1991.
  29. K. E. Sixel, B. A. Faddegon, “Calculation of x-ray spectra for radiosurgical beams”, *Med. Phys.*, 22 (10), 1657-1661, October 1995.
  30. S. Zefkili, C. Kappas, J. C. Rosenwald, “On-axis and off-axis primary dose component in high energy photon beams”, *Med. Phys.*, 21 (6), 799-808, June 1994.
  31. T. C. Zhu, B. E. Bjarngard, “The fraction of photons undergoing head scatter in x-ray beams,” *Phys. Med. Biol.*, 40 (6), 1127-1134, June 1995.
  32. F. Araki, “Monte Carlo study of a Cyberknife stereotactic radiosurgery system,” *Med. Phys.* 33 (8), 2955-2963, August 2006.
  33. U. Titt, O. N. Vassiliev, F. Ponisch, L. Dong, H. Liu, R. Mohan, “A flattening filter free photon treatment concept evaluation with Monte Carlo,” *Med. Phys.* 33 (6), 1595-1602, June 2006.
  34. A. Mesbahi and F. S. Nejad, “Monte Carlo study on a flattening filter-free 18-MV photon beam of a medical linear accelerator,” *Radiat. Med.* 26, 331-336, August 2008.
  35. D. Georg, T. Knöös, B. McClean, “Current status and future perspective of flattening filter free photon beams”, *Med. Phys.*, 38 (3), 1280-1293, March 2011.

36. G. Kragl, S. af Wetterstedt, B. Knausl, M. Lind, P. McCavana, T. Knöös, B. McClean, D. Georg, "Dosimetric characteristics of 6 and 10MV unflattened photon beams", *Radiother. Oncol.*, 93 (1), 141-146, July 2009.
37. O. N. Vassiliev, U. Titt, F. Pönisch, S. Kry, R. Mohan, M. Gillin, "Dosimetric properties of photon beams from a flattening filter free clinical accelerator", *Phys. Med. Biol.* 51, 1907-1917, March 2006.
38. J. Cashmore, "The characterization of unflattened photon beams from a 6 MV linear accelerator", *Phys. Med. Biol.* 53 (7), 1933-1946, March 2008.
39. J. Olofsson, D. Georg, M. Karlsson, "A widely tested model for head scatter influence on photon beam output", *Radiother. Oncol.*, 67 (2), 225-238, May 2003.
40. A. Ahnesjö, "Analytic modeling of photon scatter from flattening filters in photon therapy beams", *Med. Phys.* 21 (8), 1227-1235, August 1994.
41. A. Hounsell, J. Wilkinson, "Head scatter modelling for irregular field shaping and beam intensity modulation", *Phys. Med. Biol.* 42 (9), 1737-1749, September 1997.
42. D. Georg, J. Olofsson, T. Künzler, M. Karlsson, "On empirical methods to determine scatter factors for irregular MLC shaped beams", *Med. Phys.*, 31 (8), 2222-2229, July 2004.
43. X. R. Zhu, Y. Kang, M. T. Gillin, "Measurements of in-air output ratios for a linear accelerator with and without the flattening filter", *Med. Phys.*, 33 (10), 3723-3733, October 2006.
44. P. Storchi, J. J. van Gasteren, "A table of phantom scatter factors of photon beams as a function of the quality index and field size," *Phys. Med. Biol.*, 41 (3), 563-571, March 1996.
45. F. M. Khan, "The Physics of Radiation Therapy", Third edition, Williams and Wilkins, 2003.
46. D. Georg, G. Kragl, S. af Wetterstedt, P. McCavana, B. McClean, and T. Knöös, "Photon beam quality variations of a flattening filter free linear accelerator", *Med. Phys.*, 37 (1), 49-53, January 2010.
47. M. Meshram, S. Pramanik, C. Ranjith, S. Gopal, R. Dobhal, "Dosimetric properties of equivalent-quality flattening filter-free (FFF) and flattened photon beams of Versa HD linear accelerator", *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 17 (3), 358-370, May 2016.
48. D. Low, W. Harms, S. Mutic, J. Purdy, "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions", *Med. Phys.*, 25 (5), 656-661, May 1998.
49. D. Low, J. Dempsey, "Evaluation of the gamma distribution comparison method", *Med. Phys.*, 30 (9), 2455-2664, September 2003.
50. Titus C. Evans, "X-Ray Treatment-Its Origin, Birth and Early History. Emil H. Grubbe", *The Quarterly Review of Biology*, 26, no. 2, 223, June 1951.
51. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2025.html>
52. J. A. del Regato, "In memoriam Henri Coutard, M.D. 1876 - 1950", *Radiology*, Vol. 54, No. 5, May 1950.
53. Juliette Thariat, Jean-Michel Hannoun-Levi, Arthur Sun Myint, Te Vuong and Jean-Pierre Gérard, "Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients", *Nature Reviews Clinical Oncology* 10, 52-60, January 2013.
54. S. M. Bentzen, "Radiation therapy: intensity modulated, image guided, biologically optimized and evidence based", *Radiother Oncol.*, 77 (3), 227 - 230, December 2005.
55. C. Nutting, "Intensity-modulated radiotherapy (IMRT): the most important advance in radiotherapy since the linear accelerator?", *Br. J. Radiol.*, 76, October 2003.
56. I. Lax, A. Brahme, "Rotation therapy using a novel high-gradient filter", *Radiology*, 145 (2), November 1982.

57. S. Webb, "The physical basis of IMRT and inverse planning", *Br. J. Radiol.*, 76, October 2003.
58. S. Webb, "CONTEMPORARY IMRT, Developing Physics and Clinical Implementation", Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 2005.
59. Μ. Ανδρέου, "Βελτιστοποίηση και αξιολόγηση σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας", Διδακτορική Διατριβή, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2015.
60. L. Xing, A. Boyer, T. Pawlicki, G. Luxton, "Overview of IMRT Treatment Planning Systems", Department of Radiation Oncology, Stanford University.
61. A. Ahnesjö, B. Hårdemark, U. Isacsson, A. Montelius, "The IMRT information process-mastering the degrees of freedom in external beam therapy", *Phys. Med. Biol.*, 51 (13), 381-402, July 2006.
62. T. Long, M. Chen, S. Jiang, W. Lu, "Continuous leaf optimization for IMRT leaf sequencing", *Med. Phys.*, 43 (10), 5403, October 2016.
63. G. Nicolini, A. Fogliata, L. Cozzi, "IMRT with the sliding window: comparison of the static and dynamic methods. Dosimetric and spectral analysis", *Radiother. Oncol.*, 75 (1), 112-9, April 2005.
64. P. Xia, L. Verhey, "Multileaf collimator leaf sequencing algorithm for intensity modulated beams with multiple static segments", *Med. Phys.*, 25 (8), 1424-34, August 1998.
65. S. Nill, R. Hinderer, U. Oelfke, "23. X-IMRT", *New Technologies in Radiation Oncology*, Springer, 2006.
66. E. Hall, C. S. Wu, "Radiation-Induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 56 (1), 83-88, May 2003.
67. C. Onal, G. Arslan, C. Parlak, S. Sonmez, "Comparison of IMRT and VMAT plans with different energy levels using Monte-Carlo algorithm for prostate cancer", *Jpn. J. Radiol.*, 32 (4), 224-32, April 2014.
68. A. Daşu, I. Toma-Daşu, J. Olofsson, M. Karlsson, "The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy", *Acta Oncol.*, 44 (4), 339-47, 2005.
69. U. Schneider, A. Lomax, P. Pemler, J. Besserer, D. Ross, N. Lombriser, B. KaserHotz, "The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence", *Strahlenther Onkol.*, 182 (11), 647-52, November 2006.
70. J. D. Ruben, S. Davis, C. Evans, P. Jones, F. Gagliardi, M. Haynes, A. Hunter, "The effect of intensity modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 70 (5), 1530-6, April 2008.
71. P. Sountoulides, N. Koletsas, D. Kikidakis, K. Paschalidis and N. Sofikitis, "Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer", *Ther. Adv. Urol.*, 2 (3), 119-25, June 2010.
72. L. Murray, A. Henry, P. Hoskin, FA. Siebert, J. Venselaar, "Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique" *Radiother. Oncol.*, 110 (2), 213-28, February 2014.
73. A. Parzall, MP. Carol, B. Pickett, P. Xia, M. Roach, LJ. Verhey, "The effect of beam energy and number of fields on photon-based IMRT for deep-seated targets", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 53 (2), 434-42, June 2002.
74. M. Hussein, S. Aldridge, T. Urbano, A. Nisbet, "The effect of 6 and 15MV on intensity-modulated radiation therapy prostate cancer treatment: plan evaluation, tumour control

- probability analysis and the theoretical risk of secondary induced malignancies”, *Br. J. Radiol.*, 85 (1012), 423-432, April 2012.
75. K. Otto, “Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc”, *Med. Phys.*, 35 (1), 310-7, January 2008.
  76. T. G. Urbano, C. M. Nutting, “Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: Part II”, *Br. J. Radiol.*, 77, 177-182, April 2004.
  77. A. Fogliata, A. Clivio, G. Nicolini, E. Vanetti, L. Cozzi, “Intensity modulation with photons for benign intracranial tumours: a planning comparison of volumetric single arc, helical arc and fixed gantry techniques”, *Radiother. Oncol.*, 89 (3), 254-262, August 2008.
  78. D. Wagner, H. Christiansen, H. Wolff, H. Vorwerk, “Radiotherapy of malignant gliomas: comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity-modulated technique and 3D conformal technique”, *Radiother. Oncol.* 93 (3), 593-596, December 2009.
  79. C. C. Popescu, I. A. Olivetto, W. A. Beckham, W. Ansbacher, S. Zavgorodni, R. Shaffer, E. S. Wai, K. Otto, “Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 76 (1), 287-295, January 2010.
  80. Y. K. Lee, C. J. Brooks, J. L. Bedford, A. P. Warrington, F. H. Saran, “Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 82 (2), 1006-1012, February 2011.
  81. T. R. Mackie, T. W. Holmes, S. Swerdloff, P. J. Reckwerdt, J. O. Deasy, J. Yang, B. R. Paliwal, T. J. Kinsella, “Tomotherapy: a new concept in the delivery of dynamic conformal radiotherapy”, *Med. Phys.*, 20 (6), 1709-1719, 1993.
  82. J. Van Dyk, T. Kron, G. Bauman, J. J. Battista, “Tomotherapy: a revolution in radiation therapy”, *Physics in Canada*, 58 (2), 79-86, 2002.
  83. R. Jeraj, T. R. Mackie, J. Balog, G. Olivera, D. Pearson, J. Kapatoes, K. Ruchala, P. Reckwerdt, “Radiation characteristics of helical tomotherapy”, *Med. Phys.*, 31 (2), 396-404, January 2004.
  84. T. R. Mackie, J. Kapatoes, K. Ruchala, W. Lu, C. Wu, G. Olivera, L. Forrest, W. Tome, J. Welsh, R. Jeraj, P. Harari, P. Reckwerdt, B. Paliwal, M. Ritter, H. Keller, J. Fowler, M. Mehta, “Image guidance for precise conformal radiotherapy”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 56 (1), 89-105, May 2003.
  85. International Electrotechnical Commission, “Radiotherapy equipment - Coordinates, movements and scales”, Amendment to Report No. 61217 (2002), IEC, 2007.
  86. J. P. Gibbons, K. Smith, D. Cheek, I. Rosen, “Independent calculation of dose from a helical TomoTherapy unit”, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 10 (1), February 2009.
  87. Γ. Μ. Μουρτζίλας, “Σύστημα επιβεβαίωσης κατανομής δόσεων στην ακτινοθεραπεία”, Διπλωματική εργασία, Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2011.
  88. P. J. Keall, G. Starkschall, H. Shukla, K. M. Forster, V. Ortiz, C. W. Stevens, S. S. Vedam, R. George, T. Guerrero, R. Mohan, “Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method”, *Phys. Med. Biol.*, 49, 2053-2067, May 2004.

89. S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini, H. Mostafavi, H. P. Shukla, R. Mohan, "Acquiring a four dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal", *Phys. Med. Biol.*, 48, 45-62, December 2002.
90. P. J. Keall, "4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning", *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 14, 81-90, May 2004.
91. P. L. Gildenberg, J. K. Krauss, "History of stereotactic surgery", In: A. Lozano, P. Gildenberg, R. Tasker, "Textbook of stereotactic and functional neurosurgery", p. 1-33, Springer, 2009.
92. T. D. Solberg, J. M. Balter, S. H. Benedict, B. A. Fraass, B. Kavanagh, C. Miyamoto, T. Pawlicki, L. Potters, Y. Yamada, "Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary", *Practical Radiation Oncology*, Vol. 2 (1), 2-9, 2012.
93. V. Horsley, R. H. Clarke, "The structure and functions of the cerebellum examined by a new method", *Brain*, 31 (1), 45-124, May 1908.
94. E. A. Spiegel, H. T. Wycis, M. Marks, A. S. Lee, "Stereotaxic apparatus for operations on the human brain", *Science*, 106 (2754), 349-350, October 1947.
95. V. C. K. Tse, M. Y. S. Kalani, J. R. Adler, "Techniques of Stereotactic Localization", In: L. S. Chin, W. F. Regine, "Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery", Second Edition, Springer, 2015.
96. Ε. Ζώρος, "Ανάπτυξη διαδικασιών και μεθόδων για τη ραδιοβιολογική μελέτη και τον ποιοτικό έλεγχο σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας", Διδακτορική Διατριβή, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2020.
97. S. H. Benedict, K. M. Yenice, D. Followill, J. M. Galvin, W. Hinson, B. Kavanagh, P. Keall, M. Lovelock, S. Meeks, L. Papiez, T. Purdie, R. Sadagopan, M. C. Schell, B. Salter, D. J. Schlesinger, A. S. Shiu, T. Solberg, D. Y. Song, V. Stieber, R. Timmerman, W. A. Tomé, D. Verellen, L. Wang, F. F. Yin, "Stereotactic Body Radiation Therapy: The report of AAPM Task Group 101", *Med. Phys.*, 37, 4078-4101, July 2010.
98. L. Leksell, "Stereotactic radiosurgery - Occasional review", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46 (9), 797-803, September 1983.
99. E. E. Klein, J. Hanley, J. Bayouth, F. F. Yin, W. Simon, S. Dresser, C. Serago, F. Aguirre, L. Ma, B. Arjomandy, C. Liu, C. Sandin, T. Holmes, "Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators", *Med. Phys.*, 36 (9), September 2009.
100. M. Kushnirsky, V. Patil, M. Schulder, "The History of Stereotactic Radiosurgery", In: L. S. Chin, W. F. Regine, "Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery", Second Edition, Springer, 2015.
101. A. Moutsatsos, E. Pantelis, "The CyberKnife Robotic Radiosurgery System", In: A. Conti, P. Romaneli, E. Pantelis, S. G. Soltys, Y. H. Cho, M. Lim, "CyberKnife NeuroRadiosurgery", Springer, 2020.
102. A. G. R. Martin, D. J. Coltart, P. N. Plowman, "CyberKnife radiosurgery for an intracardiac metastasis", *BMJ Case Reports*, March, 2011.
103. S. Dieterich, C. Cavedon, C. F. Chuang, A. B. Cohen, J. A. Garrett, C. L. Lee, J. R. Lowenstein, M.F. d'souza, D. D. Taylor Jr, X. Wu, C. Yu, "Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery", *Med. Phys.*, 38 (6), 2914-2936, May 2011.
104. Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής ΕΚΠΑ, Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας, "Μαθήματα ακτινοπροστασίας για χειριστές ιατρικών μηχανημάτων ιοντιζουσών ακτινοβολιών", Εκπαιδευτικό υλικό, Ιανουάριος 2010.

105. M. Joiner, A. Van der Kogel, G. Steel, ed, "Basic Clinical Radiobiology", Fourth edition, Arnold, 2002.
106. J. D. Watson and F. H. Crick, "Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature*, 171, 737-738, April 1953.
107. M. H. Wilkins, A. R. Stokes, H. R. Wilson, "Molecular structure of deoxyribose nucleic acids", *Nature*, 171, 738-740, April 1953.
108. <http://www.biology.uoc.gr/courses/BIOL154/documents/Lecture4.pdf>
109. Χ. Αρμπιλιά, "Ανάπτυξη και εφαρμογή ραδιοβιολογικών μοντέλων σε σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές", Διδακτορική διατριβή, Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2012.
110. A. G. Georgakilas, P. O'Neil, R. D. Stewart, "Induction and repair of clustered DNA lesions: What do we know so far?", *Radiat. Res.*, 180 (1), 100-109, 2013.
111. Ι. Κούβαρης, "Κλινική Ογκολογία, κεφάλαιο 30: Γενικές αρχές ακτινοθεραπείας", Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, 2007.
112. E. J. Hall, A. J. Giaccia, "Radiobiology for the radiologist", Sixth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
113. B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, "Βασικές αρχές κυτταρικής βιολογίας", Δεύτερη έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2006.
114. W. K. Sinclair, R. A. Morton, "X-ray and ultraviolet sensitivity of synchronized Chinese hamster cells at various stages of the cell cycle", *Biophys J.*, 5 (1), 1-25, Jan 1965.
115. Θ. Αντωνάδου, Ν. Θρουβαλάς, "Κλινική Ογκολογία, κεφάλαιο 29: Βασικές αρχές ακτινοβιολογίας", Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, 2007.
116. J. H. Hendry, C. M. L. West, "Apoptosis and mitotic cell death: their relative contributions to normal-tissue and tumor radiation response", *Int. J. Radiat. Biol.*, 71 (6), 709-719, Jul 2009.
117. B. Jones, R. G. Dale, "Radiobiological Modelling in Radiation Oncology, Chapter 1: The discipline of mathematical modelling", The British Institute of Radiology, 2007.
118. B. Jones, R. G. Dale, "Radiobiological Modelling and clinical trials", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 48 (1), 259-265, August 2000.
119. D. E. Lea, D. G. Catcheside, "The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*", *Journ. of Genetics*, 44 (2-3), 216-245, December 1942.
120. J. Bergonié, L. Tribondeau, "De quelques résultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle", *Comptes-Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, 143, 983-985, 1906.
121. C. K. Wang, "The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertainty issue", *Mutat. Res.*, 704 (1-3), 175-181, April-June 2010.
122. L. Bodgi, A. Canet, L. Pujol-Menjouet, A. Lesne, J. M. Victor, N. Foray, "Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review", *J. Theor. Biol.*, 394, 93-101, April 2016.
123. B. G. Douglas, J. F. Fowler, "The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation", *Radiat. Res.*, 66 (2), 401-426, May 1976.
124. B. Jones, R. G. Dale, "The evolution of practical radiobiological modelling", *Br. J. Radiol.*, 92 (1093), March 2018.

125. S. J. McMahon, "The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges", *Phys. Med. Biol.*, 64 (1), TR01, December 2018.
126. C. C. Ling, C. Burman, C. S. Chui, G. J. Kutcher, S. A. Leibel, T. LoSasso, R. Mohan, T. Bortfeld, L. Reinstein, S. Spirou, X. H. Wang, Q. Wu, M. Zelefsky, Z. Fuks, "Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 35 (4), 721-730, July 1996.
127. X. Mu, PO Löfroth, M. Karlsson, B. Zackrisson, "The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem", *Radiother Oncol.*, 68(2), 181-187, August 2003.
128. V. Moiseenko, C. Duzenli, R. R. Durand, "In vitro study of cell survival following dynamic MLC intensity-modulated radiation therapy dose delivery", *Med. Phys.*, 34 (4), 1514-1520, April 2007.
129. Y. Shibamoto, M. Ito, C. Sugie, H. Ogino, M. Hara, "Recovery from sublethal damage during intermittent exposures in cultured tumor cells: implications for dose modification in radiosurgery and IMRT", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 59 (5), 1484-1490, August 2004.
130. S. H. Benedict, P. S. Lin, R. D. Zwicker, D. T. Huang, R. K. Schmidt-Ullrich, "The biological effectiveness of intermittent irradiation as a function of overall treatment time: development of correction factors for linac-based stereotactic radiotherapy", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37 (4), 765-769, March 1997.
131. C. C. Ling, P. Zhang, Y. Archambault, J. Bocanek, G. Tang, T. Losasso, "Commissioning and quality assurance of RapidArc radiotherapy delivery system", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72 (2), 575-581, October 2008.
132. J. S. Bedford, J. B. Mitchell, "Dose-Rate Effects in Synchronous Mammalian Cells in Culture", *Radiat. Res.*, 54 (2), 316-327, May 1973.
133. H. D. Thames, "An incomplete repair model for survival after fractionated and continuous irradiations", *Int. J. Radiat. Biol.*, 47 (3), 319-339, 1985.
134. D. E. Lea, "Actions of Radiations on Living Cells", Cambridge University Press, 1946.
135. A. M. Kellerer, H. H. Rossi, "The theory of dual radiation action", *Current Topics in Radiation Research Quarterly*, Vol. 8, 85-158, North-Holland Publishing Company, American Elsevier Publishing Company, 1972.
136. K. H. Chadwick, H. P. Leenhouts, "The Molecular Theory of Radiation Biology", Springer, 1981.
137. S. B. Curtis, "Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation - a unified repair model", *Radiat. Res.*, 106 (2), 252-270, May 1986.
138. J. S. Bedford, M. N. Cornforth, "Relationship between the recovery from sublethal X-ray damage and the rejoining of chromosome breaks in normal human fibroblasts", *Radiat. Res.*, 111 (3), 406-423, September 1987.
139. D. Harder, "The pairwise lesion interaction model", *Quantitative Mathematical Models in Radiation Biology*, 159-170, Springer, 1988.
140. D. J. Brenner, Y. Huang, E. J. Hall, "Fractionated high dose-rate versus low dose-rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix: Equivalent regimens for combined brachytherapy and external irradiation", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21 (6), 1415-1423, November 1991.
141. C. C. Ling, L. E. Gerweck, M. Zaider, E. Yorke, "Dose-rate effects in external radiotherapy redux", *Radiother. Oncol.*, 95 (3), 261-268, Jun 2010.

142. G. W. Barendsen, "Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8 (11), 1981-1997, November 1982.
143. R. G. Dale, "The application of the linear quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy", *Br. J. Radiol.*, 58 (690), 515-528, June 1985.
144. J. F. Fowler, "21 years of biologically effective dose", *Br. J. Radiol.*, 83 (991), 554-568, March 2010.
145. P. Nilsson, H. D. Thames, M. C. Joiner, "A generalized formulation of the 'incomplete-repair' model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation", *Int. J. Radiat. Biol.*, 57 (1), 127-142, 1990.
146. R. G. Dale, "The application of the linear quadratic model to fractionated radiotherapy where there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day", *Br. J. Radiol.*, 59 (705), 919-927, October 1986.
147. W. T. Millar, "Application of the LQ model with incomplete repair to radionuclide directed therapy", *Br. J. Radiol.*, 64 (759), 242-251, March 1991.
148. W. T. Millar, P. A. Canney, "Derivation and application of the equations describing the effects of fractionated protracted irradiation, based on multiple and incomplete repair processes. Part 1 - Derivation of equations", *Int. J. Radiat. Biol.*, 64 (3), 275-291, 1993.
149. W. T. Millar, P. A. Canney, "Derivation and application of the equations describing the effects of fractionated protracted irradiation, based on multiple and incomplete repair processes. Part 2 - Analysis of mouse lung data", *Int. J. Radiat. Biol.*, 64 (3), 293-303, 1993.
150. V. Vegesna, H. R. Withers, H. D. Thames Jr, K. Mason, "Multifraction radiation response of mouse lung", *Int. J. Radiat. Biol.*, 47 (4), 413-422, April 1985.
151. E. L. Travis, H. D. Thames, T. L. Watkins, I. Kiss, "The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation", *Int. J. Radiat. Biol.*, 52 (6), 903-919, December 1987.
152. J. F. Fowler, C. A. Whitsed, M. C. Joiner, "Repair kinetics in mouse lung: a fast component at 1.1 Gy per fraction", *Int. J. Radiat. Biol.*, 56 (3), 335-353, September 1989.
153. K. K. Ang, G. L. Jiang, R. Guttenberger, H. D. Thames, L. C. Stephens, C. D. Smith, Y. Feng, "Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules", *Radiother. Oncol.*, 25 (4), 287-294, December 1992.
154. G. J. M. J. van den Aardweg, J. W. Hopewell, "The kinetics of repair for sublethal radiation-induced damage in the pig epidermis" an interpretation based on a fast and a slow component of repair", *Radiother. Oncol.*, 23 (2), 94-104, February 1992.
155. P. A. Canney, W. T. Millar, "Biphasic cellular repair and implications for multiple field radiotherapy treatments", *Br. J. Radiol.*, 70 (836), 817-822, August 1997.
156. T. Wiezorek, T. Brachwitz, D. Georg, E. Blank, I. Fotina, G. Habl, M. Kretschmer, G. Lutters, H. Salz, K. Schubert, D. Wagner and T. G. Wendt, "Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: Multi-institutional planning study for head-and-neck cases", *Radiat. Oncol.*, 6 (20), February 2011.
157. M. J. Murphy, P-S. S. Lin, C. Ozhasoglu, "Intra-fraction dose delivery timing during stereotactic radiotherapy can influence the radiobiological effect", *Med. Phys.*, 34 (2), 481-484, February 2007.
158. P. H. Mackeprang, W. Volken, D. Terribilini, D. Frauchiger, K. Zaugg, D. M. Aebersold, M. K. Fix, P. Manser, "Assessing dose rate distributions in VMAT plans", *Phys. Med. Biol.*, 61 (8), 3208-3221, April 2016.



159. S. Hallgren, M. A. Hill, J. M. Thompson, A. Elliott, I. Paddick, B. Jones, J. W. Hopewell, "Effects of variations in overall treatment time on the clonogenic survival of V79-4 cells: Implications for radiosurgery", *J. Radiosurgery SBRT*, 6 (1), 1-9, January 2019.
160. C. K. McGarry, K. T. Butterworth, C. Trainor, J. M. O'Sullivan, K. M. Prise, A. R. Hounsell, "Temporal characterization and in vitro comparison of cell survival following the delivery of 3D-conformal, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT)", *Phys. Med. Biol.*, 56 (8), 2445-2457, April 2011.
161. K. T. Butterworth, C. K. McGarry, C. Trainor, S. J. McMahon, J. M. O'Sullivan, G. Schettino, A. R. Hounsell, K. M. Prise, "Dose, dose-rate and field size effects on cell survival following exposure to nonuniform radiation fields", *Phys. Med. Biol.*, 57 (10), 3197-3206, May 2012.
162. L. A. Pop, W. T. Millar, M. van der Plas, A. J. van der Kogel, "Radiation tolerance of rat spinal cord to pulsed dose rate (PDR-) brachytherapy: the impact of differences in temporal dose distribution", *Radiother. Oncol.*, 55 (3), 301-315, June 2000.
163. W. T. Millar, J. W. Hopewell, I. Paddick, C. Lindquist, H. Nordström, P. Lidberg, J. Garding, "The role of the concept of biologically effective dose (BED) in treatment planning in radiosurgery", *Phys. Med.*, 31 (6), 627-633, September 2015.
164. E. J. Hall, D. J. Brenner, "The dose-rate effect revisited: Radiobiological considerations of importance in radiotherapy", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21 (6), 1403-1414, November 1991.
165. S. H. Benedict, P-S. Lin, R. D. Zwicker, S. R. Khandelwal, W. C. Broaddus, R. K. Schmidt-Ullrich, "Stereotactic radiosurgery: Relative biological effect of continuous vs. intermittent radiation exposures", *Radiat. Oncol. Investig.*, 2 (5), 219-223, 1994.
166. J. M. Bewes, N. Suchowerska, M. Jackson, M. Zhang, D. R. McKenzie, "The radiobiological effect of intra-fraction dose-rate modulation in intensity modulated radiation therapy (IMRT)", *Phys. Med. Biol.*, 53 (13), 3567-3578, July 2008.
167. M. Podesta, I. A. Popescu, F. Verhaegen, "Dose rate mapping of VMAT treatments", *Phys. Med. Biol.*, 61 (11), 4048-4060, June 2016.
168. W. Yang, L. Wang, J. Larner, P. Read, S. Benedict, K. Sheng, "Tumor cell survival dependence on helical tomotherapy, continuous arc and segmented dose delivery", *Phys. Med. Biol.*, 54 (21), 6635-6643, November 2009.
169. K. M. Langen, N. Papanikolaou, J. Balog, R. Crilly, D. Followill, S. M. Goddu, W. Grant 3<sup>rd</sup>, G. Olivera, C. R. Ramsey, C. Shi, "QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148", *Med. Phys.*, 37 (9), 4817-4853, September 2010.
170. J. B. Smilowitz, D. Dunkerley, P. M. Hill, P. Yadav, M. W. Geurts, "Long-term dosimetric stability of multiple TomoTherapy delivery systems", *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 18 (3), 137-143, May 2017.
171. C. B. Saw, L. Katz, C. Gillette, L. Koutcher, "3D treatment planning on helical tomotherapy delivery system", *Med. Dosim.*, 43 (2), 159-167, March 2018.
172. W. Lu, "A non-voxel-based broad-beam (NVBB) framework for IMRT treatment planning", *Phys. Med. Biol.*, 55 (23), 7175-7210, December 2010.
173. Q. Chen, W. Lu, Y. Chen, M. Chen, D. Henderson, E. Sterpin, "Validation of GPU based TomoTherapy dose calculation engine", *Med. Phys.*, 39 (4), 1877-1886, April 2012.
174. M. Chen, Y. Chen, Q. Chen, W. Lu, "Theoretical analysis of the thread effect in helical TomoTherapy", *Med. Phys.*, 38 (11), 5945-5960, November 2011.

175. M. W. Kissick, J. Fenwick, J. A. James, R. Jeraj, J. M. Kapatoes, H. Keller, T. R. Mackie, G. Olivera, E. T. Soisson, "The helical tomotherapy thread effect", *Med. Phys.*, 32 (5), 1414-1423, April 2005.
176. S. M. Bentzen, L. S. Constine, J. O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, L. B. Marks, R. K. Ten Haken, E. D. Yorke, "Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 76 (3), S3-9, March 2010.
177. D. Boehmer, P. Maingon, P. Poortmans, M. H. Baron, R. Miralbell, V. Remouchamps, C. Scrase, A. Bossi, M. Bolla, EORTC radiation oncology group, "Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer", *Radiother. Oncol.*, 79 (3), 259-269, June 2006.
178. C. L. Brouwer, R. J. H. M. Steenbakkers, J. Bourhis, W. Budach, C. Grau, V. Grégoire, M. van Herk, A. Lee, P. Maingon, C. Nutting, B. O' Sullivan, S. V. Porceddu, D. I. Rosenthal, N. M. Sijtsema, J. A. Langendijk, "CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines", *Radiother. Oncol.*, 117 (1), 83-90, October 2015.
179. S. J. Thomas, K. R. Eyre, G. S. J. Tudor, J. Fairfoul, "Dose calculation software for helical tomotherapy, utilizing patient CT data to calculate an independent three-dimensional dose cube", *Med. Phys.*, 39 (1), 160-167, December 2011.
180. M. Miften, A. Olch, D. Mihailidis, J. Moran, T. Pawlicki, A. Molineu, H. Li, K. Wijesooriya, J. Shi, P. Xia, N. Papanikolaou, D. A. Low, "Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218", *Med. Phys.*, 45 (4), e53-e83, April 2018.
181. W. T. Millar, J. H. Hendry, P. A. Canney, "The influence of the number of fractions and biexponential repair kinetics on biological equivalence in pulsed brachytherapy", *Br. J. Radiol.*, 69 (821), 457-468, May 1996.
182. X. S. Qi, Q. Yang, S. P. Lee, X. A. Li, D. Wang, "An estimation of radiobiological parameters for head-and-neck cancer cells and the clinical implications", *Cancers*, 4 (2), 566-580, June 2012.
183. Y. Chen, Q. Chen, M. Chen, W. Lu, "Dynamic tomotherapy delivery", *Med. Phys.*, 38 (6), 3013-3024, June 2011.
184. J. E. Bibault, S. Dussart, P. Pommier, M. Morelle, M. Huguet, P. Boisselier, B. Coche-Dequeant, M. Alfonsi, E. Bardet, M. Rives, V. Calugaru, E. Chajon, G. Noel, H. Mecellem, S. Servagi Vernat, L. Perrier, P. Giraud, "Clinical Outcomes of Several IMRT Techniques for Patients With Head and Neck Cancer: A Propensity Score-Weighted Analysis", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 99 (4), 929-937, November 2017.
185. R. B. King, W. B. Hyland, A. J. Cole, K. T. Butterworth, S. J. McMahon, K. M. Redmond, C. Trainer, K. M. Prise, C. K. McGarry, A. R. Hounsell, "An in vitro study of the radiobiological effects of flattening filter free radiotherapy treatments", *Phys. Med. Biol.*, 58 (5), N83-94, March 2013.
186. T. Karan, V. Moiseenko, B. Gill, R. Horwood, A. Kyle, A. I. Minchinton, "Radiobiological effects of altering dose rate in filter-free photon beams", *Phys. Med. Biol.*, 58 (4), 1075-1082, February 2013.
187. L. Dubois, R. Biemans, B. Reniers, G. Bosmans, D. Trani, M. Podesta, R. Kollaard, K. M. Rouschop, J. Theys, M. Vooijs, M. Pruschy, F. Verhaegen, P. Lambin, "High dose rate and flattening filter free irradiation can be safely implemented in clinical practice", *Int. J. Radiat. Biol.*, 91 (10), 778-785, August 2015.

188. H. Nakano, K. Minami, M. Yagi, H. Imaizumi, Y. Otani, S. Inoue, M. Takashina, Y. Seo, Y. Takahashi, I. Sumida, K. Ogawa, M. Koizumi, "Radiobiological effects of flattening filter-free photon beams on A549 non-small-cell lung cancer cells", *J. Radiat. Res.*, 59 (4), 442-445, May 2018.
189. S. Stieb, S. Lang, C. Linsenmeier, S. Graydon, O. Riesterer, "Safety of high-dose-rate stereotactic body radiotherapy", *Radiat. Oncol.*, 10, 4-11, January 2015.
190. H. G. Menzel, "PRESCRIBING, RECORDING AND REPORTING OF STEREOTACTIC TREATMENTS WITH SMALL PHOTON BEAMS", ICRU REPORT No. 91, July 2017.
191. A. Niranjan, G. Bowden, J. C. Flickinger, L. D. Lunsford, "Gamma Knife Radiosurgery Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery", Springer, 2015.
192. J. R. Adler, A. Schweikard, Y. Achkire, O. Blanck, M. Bodduluri, L. Ma, H. Zhang, "Treatment Planning for Self-Shielded Radiosurgery", *Cureus*, 9 (9), e1663, September 2017.
193. C. Lindquist, I. Paddick, "The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors", *Neurosurgery*, 61 (3), 130-141, September 2007.
194. X. Wang, X-P. Xiong, J. Lu, G-P. Zhu, S-Q. He, C-S. Hu, H-M. Ying, "The in vivo study on the radiobiologic effect of prolonged delivery time to tumor control in C57BL mice implanted with Lewis lung cancer", *Radiat. Oncol.*, 6 (4), January 2011.
195. R. G. Dale, J. F. Fowler, B. Jones, "A new incomplete-repair model based on a "reciprocal-time" pattern of sublethal damage repair", *Acta Oncol.*, 38 (7), 919-929, 1999.
196. J. F. Fowler, "Is Repair of DNA Strand Break Damage from Ionizing Radiation Second-Order Rather Than First-Order? A Simpler Explanation of Apparently Multiexponential Repair", *Radiat. Res.*, 152 (2), 124-136, August 1999.
197. R. K. Sachs, P. Hahnfeld, D. J. Brenner, "The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair", *Int. J. Radiat. Biol.*, 72 (4), 351-374, October 1997.
198. J. F. Fowler, J. S. Welsh, S. P. Howard, "Loss of biological effect in prolonged fraction delivery", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 59 (1), 242-249, May 2004.
199. R. G. Dale, "Radiation repair models for clinical application", *Br. J. Radiol.*, 92 (1093), February 2018.
200. J. F. Fowler, "Bioeffect Modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology: Comments on Bentzen et al.'s paper from ICRU in *Radiother. Oncol.* 2012;105:266-268", *Radiother. Oncol.*, 108 (2), 354, August 2013.
201. J. W. Hopewell, W. T. Millar, C. Lindquist, H. Nordström, P. Lidberg, J. Gårding, "Application of the concept of biologically effective dose (BED) to patients with Vestibular Schwannomas treated by radiosurgery", *J. Radiosurgery SBRT*, 2 (4), 257-271, 2013.
202. V. Y. Kuperman, "Effect of dose rate in hypofractionated radiotherapy", *Phys. Med.*, 65, 191-199, September 2019.
203. V. Y. Kuperman, G. S. Spradlin, "Effect of variable dose rate on biologically effective dose", *Int. J. Radiat. Biol.*, 89 (11), 889-897, November 2013.
204. D. H. Brand, A. C. Tree, P. Ostler, H. van der Voet, A. Loblaw, W. Chu, D. Ford, S. Tolan, S. Jain, A. Martin, J. Staffurth, P. Camilleri, K. Kancherla, J. Frew, A. Chan, I. S. Dayes, D. Henderson, S. Brown, C. Cruickshank, S. Burnett, A. Duffton, C. Griffin, V. Hinder, K. Morrison, O. Naismith, E. Hall, N. van As, D. Dodds, E. Lartigau, S. Patton, A. Thompson, M. Winkler, P. Wells, T. Lymberiou, D. Saunders, M. Vilarino-Varela, P. Vavassis, T. Tsakiridis, R. Carlson, G. Rodrigues, J. Tanguay, S. Iqbal, S. Morgan, A. Mihai, A. Li, O. Din, M. Panades, R. Wade, Y. Rimmer, J. Armstrong, N. Oommen, "Intensity-modulated

- fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial”, *Lancet Oncol.*, 20 (11), 1531-1543, September 2019.
205. J. Y. K. Lee, S. Sandhu, D. Miller, T. Solberg, J. F. Dorsey, M. Alonso-Basanta, “Higher dose rate Gamma Knife radiosurgery may provide earlier and longer-lasting pain relief for patients with trigeminal neuralgia”, *J. Neurosurg.*, 123 (4), 961-968, October 2015.
206. C. Tuleasca, I. Paddick, J. W. Hopewell, B. Jones, W. T. Millar, H. Hamdi, D. Porcheron, M. Levivier, J. Régis, “Establishment of a Therapeutic Ratio for Gamma Knife Radiosurgery of Trigeminal Neuralgia: The Critical Importance of Biologically Effective Dose Versus Physical Dose” *World Neurosurg.*, 134, e204-213, February 2020.
207. B. Jones, J. W. Hopewell, “Modelling the influence of treatment time on the biological effectiveness of single radiosurgery treatments: derivation of “protective” dose modification factors”, *Br. J. Radiol.*, 92 (1093), January 2019.
208. W. Kilby, J. R. Dooley, G. Kuduvalli, S. Sayeh, C. R. Maurer, “The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010”, *Technol. Cancer Res. Treat.*, 9 (5), 433-452, October 2010.
209. N. J. Erickson, P. G. R. Schmalz, B. S. Agee, M. Fort, B. C. Walters, B. M. McGrew, W. S. Fisher, “Koos Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study”, *Neurosurgery*, 85 (3), 409-414, September 2019.
210. W. T. Koos, R. F. Spetzler, “Color atlas of microneurosurgery: microanatomy, approaches, techniques”, G. Thieme Verlag, Thieme Medical Publishers, 1993.
211. E. Pantelis, A. Moutsatsos, “Small field dosimetry”, In: A. Conti, P. Romaneli, E. Pantelis, S. G. Soltys, Y. H. Cho, M. Lim, “CyberKnife NeuroRadiosurgery”, Springer, 2020.
212. C. M. McGuinness, A. R. Gottschalk, E. Lessard, J. L. Nakamura, D. Pinnaduwege, J. Pouliot, C. Sims, M. Descovich, “Investigating the clinical advantages of a robotic linac equipped with a multileaf collimator in the treatment of brain and prostate cancer patients”, *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 16 (5), 284-295, September 2015.
213. T. Klinge, M. Modat, J. R. McClelland, A. Dimitriadis, I. Paddick, J. W. Hopewell, L. Walton, J. Rowe, N. Kitchen, S. Ourselin, “The impact of unscheduled gaps and iso-centre sequencing on the biologically effective dose in Gamma Knife radiosurgery”, *J. Radiosurgery SBRT*, 7 (3), 213-221, 2021.
214. C. Tuleasca, M. Faouzi, P. Maeder, R. Maire, J. Knisely, M. Levivier, “Biologically effective dose correlates with linear tumor volume changes after upfront single-fraction stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas”, *Neurosurg. Rev.*, 44 (6), 3527-3537, December 2021.
215. M. S. Kim, W. Kim, I. H. Park, H. J. Kim, E. Lee, J. H. Jung, L. C. Cho, C. W. Song, “Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery”, *Radiat. Oncol. J.*, 33 (4), 265-275, December 2015.
216. C. W. Song, M-S Kim, L. C. Cho, K. Dusenbery, P. W. Sperduto, “Radiobiological basis of SBRT and SRS”, *Int. J. Clin. Oncol.*, 19 (4), 570-578, August 2014.