



**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ

Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Λ. Κελέκης

**Μελέτη και ανάπτυξη μεθόδων δοσιμετρικής
επαλήθευσης πλάνων θεραπείας σε σύγχρονες
τεχνικές ακτινοθεραπείας**

Στέφανος Α. Διαμαντόπουλος

Ακτινοφυσικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2023



**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ

Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Λ. Κελέκης

**Μελέτη και ανάπτυξη μεθόδων δοσιμετρικής
επαλήθευσης πλάνων θεραπείας σε σύγχρονες
τεχνικές ακτινοθεραπείας**

Στέφανος Α. Διαμαντόπουλος

Ακτινοφυσικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2023

Ημερομηνία Αιτήσεως: 05/11/2015

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 23/06/2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ευστάθιος Π. Ευσταθόπουλος, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής (Επιβλέπων)

Παντελής Καραϊσκος, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Βασίλειος Κουλουρίας, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

Ημερομηνία καταθέσεως της Διδακτορικής Διατριβής: 20/11/2023

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Νικόλαος Αρκαδόπουλος

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Ευστάθιος Π. Ευσταθόπουλος**

Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής
Ε.Κ.Π.Α.

Παντελής Καραϊσκος

Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής
Ε.Κ.Π.Α.

Βασίλειος Κουλουρίας

Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Ε.Κ.Π.Α.

Μιχάλης Μαζωνάκης

Αν. Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Καλλιόπη Πλατώνη

Αν. Καθ. Ιατρ. Φυσικής - Ακτινοφυσικής
Ε.Κ.Π.Α.

Ελευθέριος Παππάς

Επ. Καθ. Ιατρικής Φυσικής
Ε.Κ.Π.Α.

Γεωργία Λυμπεροπούλου

Λέκτορας Ιατρικής Φυσικής - Ακτινοφυσικής
Ε.Κ.Π.Α.

Βαθμός: Άριστα

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν καὶ Ἀσκληπιὸν καὶ Ὑγίαν καὶ Πανάκειαν καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσεσθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τό ἐξ αὐτοῦ ἀδελφεοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι καὶ τοῖσι τοῦ ἐμέ διδάξαντος καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικί πεσσόν φθόριον δώσω. Ἀγνώσδε καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμόν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δε οὐδὲν μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δε ἐργάτησιν ἀνδράσιν πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δε ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός ἐών πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρείων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι καὶ μὴ συγγέοντι εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης, δοξαζομένῳ παρά πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκέοντι, τάναντία τουτέων.

Σύντομο Βιογραφικό

Ο Στέφανος Διαμαντόπουλος γεννήθηκε στην Αθήνα το 1986. Αποφοίτησε από το 2ο Λύκειο Ιλίου με Άριστα. Το χρονικό διάστημα 2004-2008 σπουδάζει στο τμήμα Φυσικής της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Πατρών. Το 2010 ολοκληρώνει με Άριστα το Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Ιατρική Φυσική – Ακτινοφυσική (Τμήματα Ιατρικής και Φυσικής Πανεπιστημίου Πατρών). Αποκτά την άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Φυσικού Ιατρικής-Ακτινοφυσικού το 2012, έχοντας ολοκληρώσει πρακτική άσκηση στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν», στο τμήμα Ακτινοθεραπείας της κλινικής Offenbach της Γερμανίας και στη Διεύθυνση Ιατρικής Φυσικής του Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών. Από το 2012 έως το 2019 εργάζεται ως Ακτινοφυσικός στο Τμήμα Ιατρικής Φυσικής του Θεραπευτηρίου Metropolitan. Είναι συγγραφέας 14 επιστημονικών άρθρων σε διεθνή περιοδικά με κριτές. Έχει πληθώρα αναρτημένων και προφορικών παρουσιάσεων σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια ενώ το 2011, η εργασία του με τίτλο "Effect of using different U/S probe Standoff materials in image geometry for brachytherapy" βραβεύεται ως η καλύτερη αναρτημένη εργασία από την Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (European Society of Radiation Oncology-ESTRO). Από το 2019 έως σήμερα, ζει και εργάζεται στο Λονδίνο ως Principal Medical Physicist (Lead Radiotherapy Imaging Physicist) στο Joint Department of Physics του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου The Royal Marsden NHS Foundation Trust.

Για τη Μαρία και το Λάζαρο

Περιεχόμενα

0.1	Λίστα Ακρονυμίων	32
I	Γενικό Μέρος	35
1	Εισαγωγή	36
1.1	Καρκίνος	36
1.2	Ακτινοθεραπεία	37
1.3	Σύγχρονες Τεχνικές Εξωτερικής Ακτινοθεραπείας	43
1.3.1	Τρισδιάστατη σύμμορφος ακτινοθεραπεία (3D-CRT)	43
1.3.2	Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT)	44
1.3.3	Περιστροφική θεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMAT)	48
1.3.4	Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία (VMAT)	49
1.3.5	Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS) και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT)	50
1.4	Δοσιμετρική επαλήθευση πλάνων Ακτινοθεραπείας	52
1.4.1	Εξοπλισμός Δοσιμετρικής Επαλήθευσης	54
1.4.2	Τεχνικές Δοσιμετρικής Επαλήθευσης	58
1.4.3	Κάθετη πρόσπτωση δέσμης	60

1.4.4	Σύνθεση δόσεων πεδίων κάθετης πρόσπτωσης	61
1.5	Σύγκριση Κατανομών δόσης	62
1.5.1	Κατανομές δόσης	62
1.5.2	Σύγκριση δόσεων	62
1.6	Μέθοδοι Σύγκρισης Κατανομών Δόσης	64
1.6.1	Διαφορά δόσης	64
1.6.2	Απόσταση συμφωνίας	64
1.6.3	Συνδυαστική μέθοδος	65
1.6.4	Δείκτης γάμμα (γ)	66
1.6.5	Υπέρθωση ισοδοσιακών καμπυλών	68
1.6.6	Πίνακας διαφοράς δόσης	69
1.6.7	Ιστογράμμα διαφοράς δόσης	70
1.6.8	Μορφοκλασματική ανάλυση	70
1.6.9	Μέθοδος αντιστάθμισης βάθμωσης	71
1.6.10	Σύγκριση δόσης με βάση τα ιστογράμματα δόσης-όγκου	71
1.6.11	Μέθοδος κανονικοποιημένης συμφωνίας	72
1.6.12	Ιστογράμματα γ	73
1.6.13	Γωνία γ	74
1.6.14	Μέθοδος πλαισίου (Box Method)	74
1.6.15	Δείκτης χ	75
1.6.16	Περίβλημα δ	76
1.6.17	Γεωμετρική ερμηνεία του δείκτη γ	76
1.6.18	Γρήγορος αλγόριθμος για ανάλυση γ	77
1.6.19	Μέθοδος GPU	77
1.6.20	Μέθοδος αλληλουχίας φίλτρων	78

1.6.21 Μετατροπή ευκλείδεια απόστασης	79
1.6.22 Ανατομική αντιστοιχία γ	79
1.6.23 Δείκτης γ^+	80
1.6.24 Ραδιοβιολογικός δείκτης γ	80
1.6.25 Μέθοδος επιφάνειας	81
1.6.26 Μέθοδος γ^2	82
1.6.27 Πιθανοκρατική μετατροπή της ανάλυσης γ με στοιχεία α- βεβαιότητας	83
1.6.28 Πολυπαραγοντικό τέστ	83
1.7 Ιδανικός δείκτης δοσιμετρικής επαλήθευσης	85
1.8 Μειονεκτήματα μεθόδων	87
1.9 Δείκτες ανομοιότητας	87
1.10 Κατανομές σχήματος	90
1.10.1 Μεθοδολογία σύγκρισης αντικειμένων με τη χρήση των κα- τανομών σχήματος	91
1.11 Σκοπός	93

II Ειδικό Μέρος 96

2 Υλικά και Μέθοδοι 97	97
2.1 Δείγμα Χαρακτηριστικών Πλάνων Ακτινοθεραπείας	97
2.1.1 Επιλογή πλάνων ακτινοθεραπείας	97
2.1.2 Διαδικασία εισαγωγής λαθών	104
2.2 Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύγκρισης κατανομών δόσης	105
2.2.1 Διαφορές ισοδοσιακών επιφανειών	105

2.2.2	Ιστόγραμμα ισοδοσιακών επιφανειών	106
2.2.3	Σύγκριση των ιστογραμμάτων ισοδοσιακών επιφανειών .	108
2.2.4	Ορισμός περιοχής ανοχής	111
2.2.5	Γραφική αναπαράσταση μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»	114
2.3	Αξιολόγηση της μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»	116
2.3.1	Προκαταρκτική ανάλυση με τη μέθοδο γ	116
2.3.2	Ανάλυση πλάνων με τη μέθοδο «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»	119
2.3.3	Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση	119
2.3.4	Αποτελέσματα μεθόδου Isodose Surface Distance (ISD) ανά μετατόπιση	120
2.3.5	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD	120
3	Αποτελέσματα	121
3.1	Παρουσίαση αποτελεσμάτων	122
3.2	Προκαταρκτική ανάλυση με τη μέθοδο γ	122
3.3	Ορισμός ισοδοσιακής αναφοράς	123
3.4	Πλάνο εγκεφάλου	125
3.4.1	Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης	125
3.4.2	Κεφαλουραίες μετατοπίσεις	125
3.4.3	Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις	125
3.4.4	Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις	126
3.4.5	Συνδυαστικές μετατοπίσεις	126
3.4.6	Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση	127

3.4.7	Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση	127
3.4.8	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD	127
3.5	Πλάνο κεφαλής και τραχήλου	134
3.5.1	Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης	134
3.5.2	Κεφαλουραίες μετατοπίσεις	136
3.5.3	Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις	136
3.5.4	Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις	137
3.5.5	Συνδυαστικές μετατοπίσεις	137
3.5.6	Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση	138
3.5.7	Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση	138
3.5.8	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD	139
3.6	Πλάνο μαστού	145
3.6.1	Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης	145
3.6.2	Κεφαλουραίες μετατοπίσεις	147
3.6.3	Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις	147
3.6.4	Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις	147
3.6.5	Συνδυαστικές μετατοπίσεις	148
3.6.6	Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση	148
3.6.7	Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση	148
3.6.8	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD	149
3.7	Πλάνο πνεύμονα	155
3.7.1	Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης	155
3.7.2	Κεφαλουραίες μετατοπίσεις	157
3.7.3	Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις	157
3.7.4	Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις	157

3.7.5	Συνδυαστικές μετατοπίσεις	158
3.7.6	Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση	158
3.7.7	Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση	158
3.7.8	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD	159
3.8	Πλάνο προστάτη	165
3.8.1	Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης	165
3.8.2	Κεφαλουραίες μετατοπίσεις	167
3.8.3	Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις	167
3.8.4	Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις	167
3.8.5	Συνδυαστικές μετατοπίσεις	168
3.8.6	Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση	168
3.8.7	Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση	168
3.8.8	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων γ και ISD	169
4	Συζήτηση	178
4.1	Συνεισφορά Διατριβής	178
4.2	Ανάπτυξη μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»	180
4.2.1	Χρήση των ισοδοσιακών ως μέτρο αξιολόγησης του πλάνου	180
4.2.2	Επιλογή συνάρτησης παραγωγής ιστογραμμάτων και ση- μείου αναφοράς	181
4.2.3	Επιλογή μέτρου ανομοιότητας σύγκρισης ιστογραμμάτων	182
4.2.4	Ευθυγράμμιση κατανομών	183
4.2.5	Πληροφορία υπό- και υπέρ-δοσολόγησης	183
4.3	Ευαισθησία μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών» . . .	184
4.4	Ειδικότητα μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»	184

4.5	Εύληπτα αποτελέσματα	185
4.6	Επίπεδα ανοχής-κριτήρια αποδοχής	186
4.6.1	Κριτήρια συνδεδεμένα με τα όρια του ποιοτικού ελέγχου .	186
4.6.2	Περιοχές ενδιαφέροντος και ασύμμετρα κριτήρια αποδοχής	187
4.6.3	Κριτήρια αποδοχής παραγόμενα από το πλάνο υπό εξέταση	188
4.6.4	Χωρικός προσδιορισμός των αστοχιών	189
4.6.5	Προσαρμόσιμα κριτήρια αποδοχής	189
4.7	Μελλοντικές κατευθύνσεις	190
5	Συμπεράσματα	192
	Βιβλιογραφία	193

Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Ιούνιος 2016 – Νοέμβριος 2023 στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.), με επιστημονικό υπεύθυνο τον Καθηγητή Ευστάθιο Ευσταθόπουλο. Η εκπόνησή της αποτέλεσε ένα ευχάριστο αλλά και περιπετειώδες ταξίδι που δεν θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί χωρίς τη συνεχή υποστήριξη, αρωγή και εμπιστοσύνη από διάφορους ανθρώπους.

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Ευστάθιο Ευσταθόπουλο, που με εισήγαγε στο χώρο της έρευνας και σε μια ισχυρή ομάδα συνεργατών. Η εμπιστοσύνη, η υποστήριξη και η επίβλεψή του ήταν καθοριστικής σημασίας να εξερευνήσω τα δυνατά μου σημεία και να καταπολεμήσω τις αδυναμίες μου. Χωρίς την αμέριστη του συμπαράσταση και κατανόηση, η παρούσα διατριβή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

Ιδιαίτερη ευχαριστία οφείλω επίσης στα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής μου, τον Καθηγητή Παντελή Καραϊσκό και τον Καθηγητή Βασίλειο Κουλουλία, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις και συμβουλές τους. Καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής αποτέλεσαν αστείρευτη πηγή κλινικών γνώσεων και ερευνητικής καθοδήγησης.

Βαθιά ευγνωμοσύνη οφείλω στην Αν. Καθηγήτρια Καλλιόπη Πλατώνη, για τη συνεχή καθοδήγηση, την υποστήριξη της εκπαίδευσής μου, για τη φιλία και την εμπιστοσύνη της.

Είμαι επίσης υπόχρεος στους πολλούς φίλους και συναδέλφους, οι οποίοι με

στήριξαν στις δυσκολίες και τις προκλήσεις κατά τη διάρκεια των σπουδών μου στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας αλλά και εκτός αυτού.

Ιδιαίτερα θέλω να αναγνωρίσω τη βοήθεια και τις συμβουλές του Δρ. Γεωργίου Πατατούκα καθώς και του συναδέλφου μου, Δρ. Ιωάννη Καντεμίρη, για τις παρατηρήσεις και τη φιλική καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εποικοδομητικής συνεργασίας μας.

Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ οφείλω στην υποψήφια Διδάκτορα Αγάπη Πλουσή και τη Δρ. Ελίνα Σπυράτου, για τις συμβουλές και την έμπρακτη βοήθεια.

Ένα μεγάλο ευχαριστω οφείλω στη Δρ. Έλενα Βλαστού για την συνεργασία μας κατά την εκπόνηση των διατριβών μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συναδέλφους μου, Dr. Patrick Downes και Dr. Simeon Nill για τις εύστοχες υποδείξεις τους, το επαγγελματικό και φιλικό ενδιαφέρον.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αφιερωμένη στην αγαπημένη μου οικογένεια και τους φίλους μου, που υπήρξαν πηγή ατελείωτης κατανόησης, ενθάρρυνσης και αγάπης.

Δημοσιεύσεις

Diamantopoulos S, Platoni K, Patatoukas G, Karaiskos P, Kouloulas V, Efstathopoulos E. *Treatment plan verification: A review on the comparison of dose distributions.* *textbf Phys Med.* 2019 Nov;67:107-115. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.10.029. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31706146.

Diamantopoulos, S., Platoni, K., Karaiskos, P., Kouloulas, V., Efstathopoulos, E. (2021). *A novel isodose surface-based method for patient specific QA analysis.* *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 92, S153.

Diamantopoulos, S, Platoni, K, Karaiskos, P, Kouloulas, V, Efstathopoulos, E. *Isodose surface differences: A novel tool for the comparison of dose distributions.* *J Appl Clin Med Phys.* 2023;e14085. <https://doi.org/10.1002/acm2.14085>.

Η παρούσα διατριβή συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο-Ε.Κ.Τ.), μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση 2014-2020», στα πλαίσια της εργασίας: «Μελέτη της βελτιστοποίησης εξελιγμένων τεχνικών ακτινοθεραπείας όγκων εγκεφάλου με χρήση νανοσωματιδίων χρυσού» (MIS:5048154).



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Περίληψη

Η διενέργεια επαλήθευσης των ακτινοθεραπευτικών πλάνων για κάθε ασθενή αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της σύγχρονης ακτινοθεραπείας, λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητάς της. Επί του παρόντος, η αξιολόγηση των πλάνων επαλήθευσης πραγματοποιείται κυρίως με στατιστικές μεθόδους. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η ανάπτυξη μιας νέας μεθόδου σύγκρισης κατανομών δόσης, η οποία α) να παρέχει κλινικό περιεχόμενο στα αποτελέσματά της και β) να έχει όρια αποδοχής που να προκύπτουν από τις πραγματικές δυνατότητες του γραμμικού επιταχυντή. Η βασική ιδέα έγκειται στο γεγονός ότι το σχήμα κάθε ισοδοσιακής καμπύλης ή επιφανείας είναι εφικτό να παραμετροποιηθεί σε ιστόγραμμα χρησιμοποιώντας ως συνάρτηση μετατροπής την απόσταση των σημείων που την αποτελούν από το ισόκεντρο της θεραπείας. Με αυτό τον τρόπο, η πολύπλοκη σύγκριση στον τρισδιάστατο χώρο απλοποιείται με τη βοήθεια μέτρων ανομοιότητας ιστογραμμάτων. Ως «διαφορές ισοδοσιακών επιφανειών» ορίζονται οι κανονικοποιημένες διαφορές των ιστογραμμάτων των επιφανειών αναφοράς και αξιολόγησης συναρτήσει των αντίστοιχων ισοδοσιακών επιπέδων του πλάνου. Τα όρια αποδοχής πηγάζουν από τα όρια διασφάλισης ποιότητας του γραμμικού επιταχυντή, μεταβάλλονται ανάλογα με τη βάθμωση των περιοχών του πλάνου και παρουσιάζονται με κλινικά εύληπτο τρόπο. Η προτεινόμενη αυτή μέθοδος συγκρίθηκε με τον δείκτη γ χρησιμοποιώντας κατανομές δόσης VMAT και IMRT στις οποίες εισήχθησαν σκοπίμως λάθη αυξανόμενης σημαντικότητας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προτεινόμενη μέθοδος είναι ευαίσθητη σε όλα τα σφάλματα που εμπεριέχονται στα πλάνα. Οι αποκλίσεις παρουσιάζο-

νται ανά ισοδόσιακή επιτρέποντας την αξιολόγηση των πλάνων σε δύο περιοχές που αντιπροσωπεύουν την περιοχή υψηλής δόσης (στόχος) και τους φυσιολογικούς ιστούς. Συμπερασματικά, η προτεινόμενη μέθοδος «*Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*» αποτελεί μια εύληπτη, σχετική με τα πρωτόκολλα διασφάλιση της ποιότητας, απαλλαγμένη από την ανάγκη αντιστοίχισης των κατανομών και κλινικά προσανατολισμένη τεχνική αξιολόγησης της δόσης ακτινοβολίας κατά τη διαδικασία επαλήθευσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων. Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως αυτόνομο είτε ως επικουρικό εργαλείο στις καθιερωμένες διαδικασίες αξιολόγησης, ξεπερνώντας σημαντικούς περιορισμούς όπως αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Λέξεις Κλειδιά: Ακτινοθεραπεία, Εξατομικευμένος δοσιμετρικός έλεγχος ακτινοθεραπείας, Σύγκριση κατανομών δόσης

Title: Study and development of methods for dosimetric verification of treatment plans in modern radiotherapy techniques

Abstract

Purpose

Patient-specific quality assurance (PSQA) is integral to contemporary radiation therapy. Currently, the evaluation of the verification plans is being performed mainly with statistical methods, which could underestimate the clinical importance of the spotted differences, as per the literature. This work aims to present a novel method based on the difference of the isodose surfaces as a dose distribution comparison tool to connect acceptance tolerance to QA limitations (equipment capabilities) and transfer a more clinical approach in the analysis procedure.

Methods

The distance of dose points from the isocenter can be used as a function to define the shape of an isodose surface. Isodose surface differences (ISD) are defined as the normalised differences of reference and evaluated surface histograms plotted against their corresponding isodose. Acceptance tolerances originate from actual QA tolerances, and they are presented in a clinically intuitive way. The ISD method was compared to the gamma index using intentionally erroneous VMAT and IMRT plans.

Results

Results revealed that the ISD method is sensitive to all errors induced in the plans. Discrepancies are presented per isodose, enabling the evaluation of the plan in two regions, which represent PTV and Normal Tissue.

Conclusions

In conclusion, the ISD method is a meaningful, QA-related, registration-free, clinically oriented technique of dose evaluation during the verification process. This method can be used as a standalone or an auxiliary tool to the well-established evaluation procedures, overcoming significant limitations reported in the literature.

Key Words: PSQA, Quality Assurance - IMRT/VMAT, dose comparison

Κατάλογος Σχημάτων

1.1	Γραμμικός επιταχυντής (Πηγή: https://www.iaea.org)	38
1.2	Ορισμός όγκων-στόχων και κρίσιμων δομών κατά ICRU No. 50 & 62.	42
1.3	Διάταξη δεσμών IMRT σε πλάνο ακτινοθεραπείας καρκίνου του προστάτη αρχικού σταδίου [22].	47
1.4	Πλάνο ακτινοθεραπείας VMAT για καρκίνο του προστάτη αρχικού σταδίου [22].	50

1.5	Μέτρηση α) της πραγματικής σύνθετης δόσης σε ομοίωμα με ένα θάλαμο ιονισμού τοποθετημένο σε βάθος ηλεκτρονικής ισορροπίας και φιλμ σε στεφανιαίο προσανατολισμό, β) της πραγματικής σύνθετης δόσης σε δισδιάστη συστοιχία ανιχνευτών τοποθετημένη σε σταθερή θέση μέσα στο ομοίωμα σε στεφανιαίο προσανατολισμό, γ) της πραγματικής σύνθετης δόσης σε δισδιάστη συστοιχία ανιχνευτών τοποθετημένη σε σταθερή θέση μέσα στο ομοίωμα σε οβελιαίο προσανατολισμό, δ) της δόσης με πεδία κάθετης πρόσπτωσης σε ένα επίπεδο μέτρησης ή της σύνθετης δόσης πεδίων κάθετης πρόσπτωσης, ε) της πραγματικής σύνθετης ή μέτρηση της δόσης με πεδία κάθετης πρόσπτωσης με χρήση δισδιάστης συστοιχίας ανιχνευτών αναρτημένης στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή ή περιστρεφόμενου ομοιώματος [29].	53
1.6	Παράδειγμα υπολογισμού μιας κλινικής κατανομής δόσης πάνω σε μία κυλινδρική δοσιμετρική συσκευή.	54
1.7	Δοσιμετρική συσκευή με δύο κάθετα επίπεδα ανιχνευτών. Εικόνα: https://delta4family.com/products/pre-treatment/phantom/	57
1.8	Τρόποι παραγωγής κατανομών σχήματος [81, 82].	92
1.9	Παραμετροποίηση τρισδιάστατων αντικειμένων σε κατανομές σχήματος [81, 82].	93
2.1	Πλάνο ακτινοθεραπείας εγκεφάλου.	99
2.2	Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας εγκεφάλου.	99
2.3	Πλάνο ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου.	100
2.4	Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου.	100
2.5	Πλάνο ακτινοθεραπείας μαστού.	101
2.6	Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας μαστού.	101

2.7	Πλάνο ακτινοθεραπείας πνεύμονα.	102
2.8	Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας πνεύμονα. .	102
2.9	Πλάνο ακτινοθεραπείας προστάτη.	103
2.10	Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας προστάτη. .	103
2.11	Παράδειγμα εισαγωγής μιας μετατόπισης ισοκέντρου 8 mm προς κεφαλή, σε ένα πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης προστάτη. . .	104
2.12	Στιγμιότυπο του κώδικα υπολογισμού της μεθόδου <i>ISD</i> στο υπολογιστικό περιβάλλον της Python.	105
2.13	Σχηματική αναπαράσταση της μεθοδολογίας παραγωγής ενός ιστογράμματος ισοδοσιακής επιφανείας ($his_{95\%}$) όπως προκύπτει από τις αποστάσεις των σημείων $p_{95\%}(n)$ της ισοδοσιακής 95% από το ισόκεντρο (<i>iso</i>) ενός πλάνου επαλήθευσης προστάτη. Για την κατανόηση της μεθόδου, παρουσιάζεται ένα παράδειγμα σε δύο διαστάσεις, ωστόσο η ίδια μεθοδολογία εφαρμόζεται στον τρισδιάστατο χώρο.	107
2.14	Σχηματική αναπαράσταση δύο γειτονικών ισοδοσιακών καμπυλών. Η απόσταση μεταξύ των επιμέρους σημείων τους δεν είναι σταθερή.	112
2.15	Διάγραμμα ισοδύναμων σφαιρών για την εκτίμηση των μέσων αποστάσεων γειτνιαζουσών ισοδοσιακών.	114
2.16	α) Ανεπεξέργαστα δεδομένα διαφορών ισοδοσιακών επιφανειών και τα αντίστοιχα όρια ανοχής, εκφρασμένα με τιμές <i>Bray–Curtis values</i> και β) κανονικοποιημένες διαφορές ισοδοσιακών επιφανειών (<i>ISD</i>) και τα αντίστοιχα όρια ανοχής εκφρασμένα σε ποσοστά, για το ίδιο πλάνο προστάτη που έχει υποστεί μετατόπιση ισοκέντρου 2 mm προς κεφαλή.	115

2.17	Διάγραμμα ροής εκτέλεσης της μεθοδολογίας <i>ISD</i> , στο υπολογιστικό περιβάλλον της Python.	117
2.18	Γραφικό περιβάλλον διάδρασης (GUI) εκτέλεσης της μεθοδολογίας <i>ISD</i> , στο υπολογιστικό περιβάλλον της Python.	118
3.1	Γράφημα των ποσοστών επιτυχίας όλων των υπό εξέταση πλάνων σύμφωνα με τη μεθοδολογία του δείκτη $\gamma_{3\%/2mm}$	123
3.2	Διαφορές μέσωσν αποστάσεων μεταξύ διαδοχικών ισοδοσιακών για κάθε ένα από τα υπό εξέταση ακτινοθεραπευτικά πλάνα. . .	124
3.3	Γράφημα του δείκτη <i>ISD</i> συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου εγκεφάλου.	129
3.4	Σύγκριση dose volume histogram (DVH) του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 2 mm (εγκέφαλος). . . .	129
3.5	Γράφημα του δείκτη <i>ISD</i> συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου εγκεφάλου.	130
3.6	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 2 mm (εγκέφαλος).	130
3.7	Γράφημα του δείκτη <i>ISD</i> συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου εγκεφάλου.	131
3.8	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιας μετατόπισης 2 mm (εγκέφαλος).	131
3.9	Γράφημα του δείκτη <i>ISD</i> συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου εγκεφάλου.	132

3.10 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (εγκέφαλος).	132
3.11 Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	133
3.12 Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	133
3.13 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και ISD πλάνων εγκεφάλου.	134
3.14 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.	140
3.15 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 2 mm (κεφαλή και τράχηλος).	140
3.16 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.	141
3.17 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 2 mm (κεφαλή και τράχηλος).	141
3.18 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.	142
3.19 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιας μετατόπισης 2 mm (κεφαλή και τράχηλος).	142

3.20	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.	143
3.21	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (κεφαλή και τραχήλος).	143
3.22	Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσεϊ του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα κεφαλής και τραχήλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	144
3.23	Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσεϊ του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα κεφαλής και τραχήλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	144
3.24	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και ISD πλάνων κεφαλής και τραχήλου.	145
3.25	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου μαστού.	150
3.26	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 1 mm (μαστός).	150
3.27	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου μαστού.	151
3.28	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 1 mm (μαστός).	151
3.29	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου μαστού.	152

3.30 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιας μετατόπισης 2 mm (μαστός).	152
3.31 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου μαστού.	153
3.32 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (μαστός).	153
3.33 Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα μαστού ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	154
3.34 Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα μαστού ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	154
3.35 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και μέσης τιμής ISD πλάνων μαστού.	155
3.36 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου πνεύμονα.	160
3.37 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 1 mm (πνεύμονας).	160
3.38 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου πνεύμονα.	161
3.39 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 1 mm (πνεύμονας).	161

3.40	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου πνεύμονα.	162
3.41	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιας μετατόπισης 2 mm (πνεύμονας).	162
3.42	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου πνεύμονα.	163
3.43	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (πνεύμονας).	163
3.44	Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσεσι του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα πνεύμονα ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	164
3.45	Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσεσι του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα πνεύμονα ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	164
3.46	Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και μέσης τιμής ISD πλάνων πνεύμονα.	165
3.47	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα ποσοστά αποδοχής της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου προστάτη.	171
3.48	Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 2 mm (προστάτης).	171
3.49	Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου προστάτη.	172

3.50 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 2 mm (προστάτης).	172
3.51 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου προστάτη.	173
3.52 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιας μετατόπισης 2 mm (προστάτης).	173
3.53 Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου προστάτη.	174
3.54 Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (προστάτης). . .	174
3.55 Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα προστάτη ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	175
3.56 Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα προστάτη ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.	175
3.57 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και μέσης τιμής ISD πλάνων προστάτη.	176

0.1 Λίστα Ακρονυμίων

ISD	Isodose Surface Distance	12
DVH	dose volume histogram	26
ROS	reactive oxygen species	39
DNA	deoxyribonucleic acid	39
RNA	ribonucleic acid	39
OAR	organ-at-risk	39
YT	υπολογιστικής τομογραφίας	40
MRI	magnetic resonance imaging	40
PET	positron emission tomography	40
4DCT	four-dimensional computed tomography	41
ICRU	International Commission of Units and Measurements	41
GTV	gross tumour volume	41
CTV	clinical target volume	41
PTV	planning target volume	42
ITV	internal tumour volume	42
ΓΕ	Γραμμικός Επιταχυντής	43
3D-CRT	three-dimensional conformal radiotherapy	43
MLC	multileaf collimator	44
IMRT	intensity modulated radiation therapy	45
TPS	treatment planning system	45
bixel	beam pixel	45
MU	monitor unit	46
FMO	fluence map optimisation	47
DAO	direct aperture optimisation	48
IMAT	intensity modulated arc therapy	48

VMAT	volumetric modulated arc therapy	49
DICOM	digital imaging and communications in medicine	49
SRS	stereotactic radiosurgery	50
IGRT	image guided radiation therapy	51
SBRT	stereotactic body radiotherapy	51
PSQA	patient-specific quality assurance	52
TC	true composite	58
QA	quality assurance	59
PFF	perpendicular field-by-field	60
EPID	electronic portal imaging devices	60
PC	perpendicular composite	61
DTA	distance-to-agreement	64
NAT	normalized agreement test	72
pixel	picture element	73
voxel	volume element	73
GVH	gamma volume histogram	73
fGVH	frequency gamma volume histogram	73
cGVH	cumulative gamma volume histogram	73
fGAH	frequency gamma area histograms	74
cGAH	cumulative gamma area histograms	74
MADD	maximum allowed dose difference	75
GPU	graphics processing unit	77
CPU	central processing unit	77
DRR	digital reconstructed radiograph	80
gEUD	generalized equivalent uniform dose	80
EQD2	equivalent total doses in 2-Gy fractions	80
RGI	radiobiological gamma index	80

PGI	physical gamma index	80
TCP	tumor control probability	81
NTCP	normal tissue complication probability	81
PDF	probability density function	92
GUI	graphical user interface	116
SIB	simultaneous integrated boost	134
DGC	dose gradient curve	189

Μέρος Ι

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος

Ο όρος *καρκίνος* ή *κακοήθεις νεοπλασίες* χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία ομάδα νοσημάτων που προκαλείται σε κυτταρικό επίπεδο. Τα νοσήματα αυτά προκαλούνται από τη μη φυσιολογική, εκτός προγραμματισμού και υπερβολική ανάπτυξη μιας ομάδας κυττάρων ενός οργανισμού. Η διαδικασία αυτή καλείται *καρκινογένεση*. Παράλληλα με την καρκινογένεση, ανακόπτεται και ο φυσιολογικός θάνατος των γηραιότερων κυττάρων. Το σύνολο αυτών των πλεοναζόντων παθολογικών κυττάρων προκαλεί τον σχηματισμό όγκων. Σε περιπτώσεις όπου τα κύτταρα αυτά εξαπλωθούν και σε άλλα μέρη και όργανα του σώματος δημιουργούνται μεταστάσεις, δηλαδή δευτερογενείς όγκοι παρόμοιοι με αυτούς της αρχικής νόσου [1]. Ο καρκίνος, που αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, ήταν υπεύθυνος για περίπου 9,6 εκατομμύρια θανάτους εν έτη 2018, σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [2]. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωσή του, τον καθιστά μια χρόνια και συχνά ίασιμη νόσο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι η πρόληψη βοηθά στην

αποφυγή άνω του 30% των κακοήθων νεοπλασιών, ενώ η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί στη θεραπεία σε ποσοστό άνω του 40%. Νεοπλασίες ενδέχεται να εμφανιστούν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ωστόσο η εμφάνισή τους είναι συνήθης σε ανθρώπους μεγάλης ηλικίας [1]. Οι κύριες μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου, που χρησιμοποιούνται είτε ως μονοθεραπείες είτε συνδυαστικά, είναι η Χειρουργική θεραπεία, η Χημειοθεραπεία και η Ακτινοθεραπεία. Πρόσφατα έχουν επιστρατευθεί και νέες μέθοδοι όπως η Ορμονοθεραπεία και η Βιολογική θεραπεία.

1.2 Ακτινοθεραπεία

Η Ακτινοθεραπεία οφείλει την ύπαρξή της στην ανακάλυψη των ακτίνων-Χ το 1895 καθώς και του ραδίου το 1898 και έκτοτε προσφέρει μεγαλύτερους χρόνους επιβίωσης, ανώτερη ποιότητα ζωής, και σε πολλές περιπτώσεις, ίαση στους καρκινοπαθείς. Ο όρος αναφέρεται σε μια πληθώρα μεθόδων και τεχνικών που έχουν ως στόχο την καταστροφή των κακοήθων αλλά και καλοήθων νεοπλασματικών κυττάρων μέσω της ακτινοβόλησής τους με ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

Η ακτινοβόληση ενός καρκινικού όγκου μπορεί να πραγματοποιηθεί με τους κάτωθι τρόπους:

- (i) με τη χρήση πηγής ακτινοβολίας που εισάγεται εσωτερικά στον όγκο (Εσωτερική Ακτινοθεραπεία).
- (ii) με τη χρήση πηγής ακτινοβολίας εξωτερικά του σώματος του ασθενούς (Εξωτερική Ακτινοθεραπεία).

Η Εσωτερική Ακτινοθεραπεία, που χρησιμοποιεί πηγή στερεής μορφής, ονομάζεται Βραχυθεραπεία. Η τοποθέτησή της στον όγκο καθοδηγείται τοπικά με χρήση καθετήρων, βελονών ή εφαρμογέων. Εάν η εσωτερική πηγή είναι υγρής

μορφής (ουσία επισημασμένη με ραδιενεργό ισότοπο) τότε η θεραπεία είναι συστημική. Το ραδιοφάρμακο, που κυκλοφορεί μέσω του αίματος στους ιστούς όλου του σώματος, προσλαμβάνεται εκλεκτικά από τα καρκινικά κύτταρα του πάσχοντος οργάνου.

Η Εξωτερική Ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί κυρίως ακτίνες-Χ υψηλών ενεργειών (4-20 MeV), παραγόμενες από γραμμικούς επιταχυντές (Εικόνα 1.1), με σκοπό την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.



Σχήμα 1.1: Γραμμικός επιταχυντής (Πηγή: <https://www.iaea.org>)

Ο μηχανισμός δράσης της Εξωτερικής Κλασικής Ακτινοθεραπείας είναι έμμεσος και στηρίζεται στην ακόλουθη διαδικασία: καθώς μία δέσμη ακτίνων-Χ διέρχεται από το ανθρώπινο σώμα, ηλεκτρόνια ελευθερώνονται κατά μήκος της πορείας της. Τα ηλεκτρόνια αυτά, διαμέσου νέων αλληλεπιδράσεων, εναποθέτουν την ενέργειά τους στους ιστούς, η οποία με τη σειρά της προκαλεί ραδιόλυση του ύδατος που εμπεριέχεται στην κυτταρική μεμβράνη. Έτσι παράγονται αστα-

θείς και δραστικές ελεύθερες ρίζες - αγγλ. reactive oxygen species (ROS), οι οποίες πλήττουν βασικές δομές του κυττάρου (deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleic acid (RNA), ένζυμα και μεμβράνες), προξενώντας αναστρέψιμες ή μη βλάβες. Παρόλο που η εν προκειμένω δέσμη ακτινοβολίας στοχεύει τον καρκινικό όγκο, πλήττει αναπόφευκτα και μη καρκινικά, υγιή κύτταρα δομών που παρεμβάλλονται ή παράκεινται της πορεία της. Με τον όρο *όργανα σε κίνδυνο* - αγγλ. *organs-at-risk (OARs)*, αναφερόμαστε σε αυτές ακριβώς τις λειτουργικά σημαντικές δομές και στα όργανα που γειτνιάζουν με τον καρκινικό όγκο. Κάθε όργανο στο ανθρώπινο σώμα παρουσιάζει συγκεκριμένα επίπεδα ανοχής στην ακτινοβολία που επιτρέπεται να δεχτεί, τα οποία συνδέονται με πιθανότητες εμφάνισης άμεσων ή απώτερων παρενεργειών. Εξαιτίας της προσπάθειας βελτιστοποίησης του θεραπευτικού αποτελέσματος, δηλαδή της εξισορρόπησης των ωφέλιμων και μη κυτταρικών θανάτων, προκύπτει και η μεγάλη τεχνική πρόκληση της Ακτινοθεραπείας που είναι η εξής:

Για δεδομένο επίπεδο συνταγογραφούμενης δόσης στον καρκινικό όγκο-στόχο, να περιοριστεί όσο το δυνατόν περισσότερο η δόση ακτινοβολίας στους παρακείμενους υγιείς ιστούς και όργανα σε κίνδυνο.

Η σωστή και ακριβής χορήγηση της δόσης στον όγκο με τον ταυτόχρονο περιορισμό στο ελάχιστο των παράπλευρων απωλειών στα κρίσιμα όργανα, απαιτεί μια σειρά βημάτων, τα οποία συνθέτουν το σκελετό της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας. Τα βήματα αυτά είναι:

- (α) Ακριβής καθορισμός των ανατομικών δομών του ασθενούς και περιγράμμιση των οργάνων σε κίνδυνο.
- (β) Καθορισμός ενός γεωμετρικού όγκου-στόχου που διασφαλίζει ότι ο καρκινικός όγκος θα λάβει την συνταγογραφούμενη δόση, λαμβάνοντας υπόψη τις ανακρίβειες που προκύπτουν κατά την ακτινοθεραπευτική διαδικασία.

- (γ) Προετοιμασία ενός πλάνου ακτινοθεραπείας που επιτυγχάνει τη χορήγηση της συνταγογραφούμενης δόσης και ταυτόχρονα διατηρεί τις δόσεις στα όργανα κάτω από τα επίπεδα ανοχής τους.
- (δ) Ασφαλής και ακριβής χορήγηση του πλάνου ακτινοθεραπείας στον ασθενή.

Καθορισμός των ανατομικών δομών του ασθενούς

Το πρώτο βήμα απαιτεί τον ακριβή καθορισμό τόσο του καρκινικού όγκου, όσο και των οργάνων. Η έλλειψη της ακριβούς πληροφορίας, αναφορικά με την πραγματική έκταση του όγκου, διακυβεύει την πιθανότητα ίασης. Για τη διαδικασία αυτή απαιτείται η τομογραφική απεικόνιση του ασθενούς, υπό συνθήκες που προσομοιώνουν τη θεραπεία, με χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (ΥΤ). Η απεικόνιση αυτή εκτελείται με ειδικά συστήματα ακινητοποίησης, τα οποία χρησιμοποιούνται σε κάθε ακτινοθεραπευτική συνεδρία και παρέχουν επαναληψιμότητα στην τοποθέτηση του ασθενούς, ενώ περιορίζουν στο ελάχιστο τις κινήσεις του. Για παράδειγμα, ειδικά στρώματα κενού αέρος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ακριβή τοποθέτηση και μέγιστη ακινητοποίηση ασθενών με όγκους στον πνεύμονα, ενώ η χρήση ακινητοποιητικών θερμοπλαστικών μασκών ενδείκνυται για ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Επιπλέον ανατομική και λειτουργική πληροφορία μπορεί να αντληθεί και από άλλα απεικονιστικά συστήματα, όπως η Μαγνητική Τομογραφία - αγγλ. magnetic resonance imaging (MRI), Τομογραφία Ποσιτρονικής Εκπομπής - αγγλ. positron emission tomography (PET), κλπ.

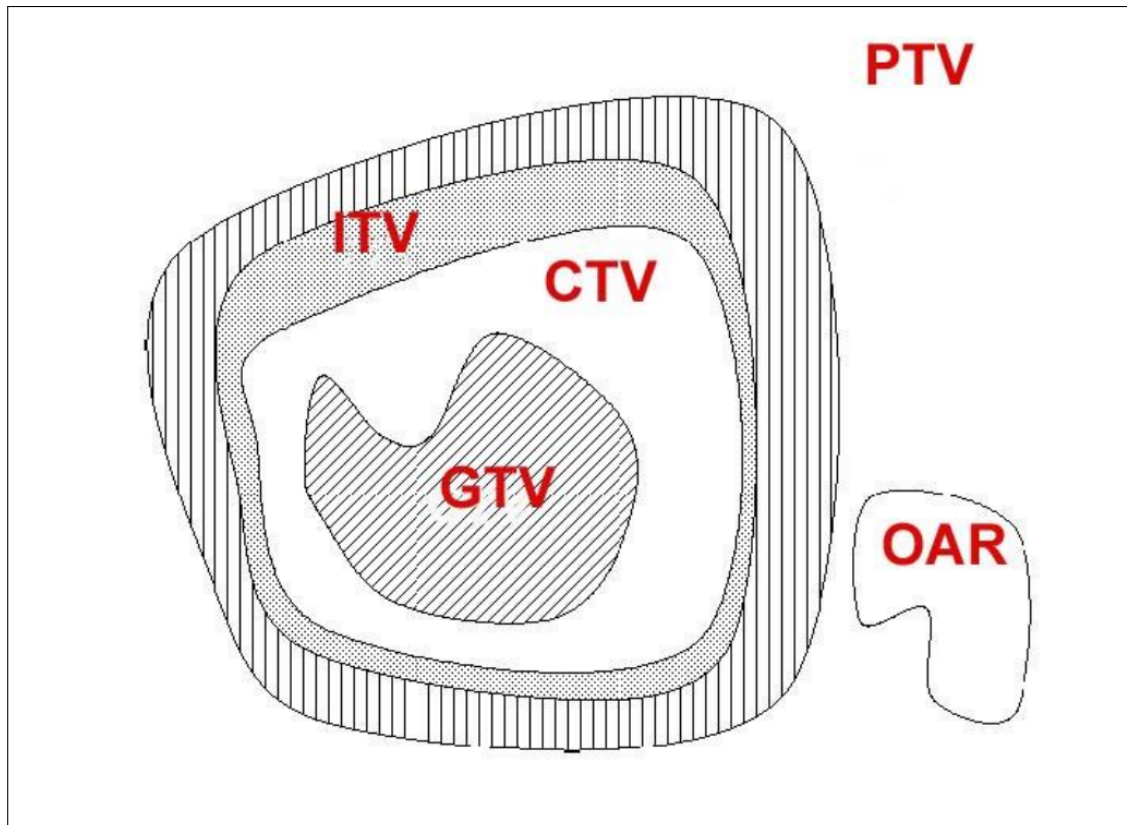
Καθορισμός ενός γεωμετρικού όγκου-στόχου

Στο δεύτερο βήμα, οι ανακρίβειες που δύναται να εισαχθούν, λόγω του σχεδιασμού του στόχου, της τοποθέτησης του ασθενούς, της κίνησης των οργάνων και της εκτέλεσης του πλάνου ακτινοθεραπείας, λαμβάνονται υπόψιν με σκοπό τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια χορήγησης της δόσης. Για το λόγο αυτό, η Διεθνής Επιτροπή Μονάδων και Μετρήσεων Ακτινοβολίας - International Commission of Units and Measurements (ICRU) έχει ορίσει συγκεκριμένες ακτινοθεραπευτικές γεωμετρικές δομές που βοηθούν προς αυτή την κατεύθυνση [3, 4, 5] (εικόνα 1.2).

Παρόλο που ο ορατός καρκινικός όγκος, αγγλ. gross tumour volume (GTV), έχει σχεδιαστεί με βάση τα διαθέσιμα απεικονιστικά συστήματα, οι γειννιάζουσες περιοχές ενδέχεται να περιέχουν μη ορατά καρκινικά κύτταρα. Για να ληφθεί υπόψιν η μικροσκοπική διάχυση της νόσου, προστίθεται επιπλέον περιθώριο στο GTV, το οποίο δημιουργεί τον κλινικό όγκο-στόχο, αγγλ. clinical target volume (CTV). Το CTV περικλείει τόσο τον κύριο όγκο, όσο και τις πιθανώς διηθημένες περιοχές. Επιπλέον, με σκοπό να διασφαλισθεί η ορθή χορήγηση της δόσης στο CTV καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, λαμβάνεται υπόψιν η κίνηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια ή μεταξύ των συνεδριών.

Η κίνηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως για παράδειγμα η αλλαγή στη θέση των οργάνων λόγω της αναπνοής, μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με την πολλαπλή απεικόνιση σε διάφορες χρονικές φάσεις, χρησιμοποιώντας τεχνικές όπως η four-dimensional computed tomography (4DCT). Η κίνηση των οργάνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή οι διαφορές στη θέση ή το σχήμα τους μεταξύ των θεραπειών, έχουν ως συνέπεια τη μεταβολή της θέσης και του σχήματος του CTV. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μετατόπιση του προστάτη ανάλογα με την πλήρωση της κύστης ή και του ορθού. Συνεπώς, η «χρονική» έκταση

του CTV συνυπολογίζεται οδηγώντας στη δημιουργία ενός επιπλέον όγκου, του internal tumour volume (ITV). Τέλος, οι ανακρίβειες κατά την τοποθέτηση του ασθενούς λαμβάνονται υπόψιν, ορίζοντας το planning target volume (PTV).



Σχήμα 1.2: Ορισμός όγκων-στόχων και κρίσιμων δομών κατά ICRU No. 50 & 62.

Προετοιμασία πλάνου ακτινοθεραπείας

Το τρίτο βήμα αφορά στην παραγωγή ενός ακτινοθεραπευτικού πλάνου, λαμβάνοντας υπόψιν τη γεωμετρία και ανατομία του ασθενούς. Ο κύριος στόχος είναι η χορήγηση της θεραπευτικής δόσης στο PTV, κρατώντας σε ανεκτά επίπεδα τη δόση στις παρακείμενες υγιείς δομές. Για τις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθερα-

πείας διαμορφούμενης έντασης, η ICRU προτείνει η διάμεσος τιμή δόσης που λαμβάνει το PTV να είναι ίση με τη συνταγογραφούμενη. Τα επιτρεπτά όρια της συνταγογραφούμενης δόσης κυμαίνονται από -5% έως +7%, παρόλο που οι κλινικές απαιτήσεις ενδέχεται να ωθήσουν σε μεγαλύτερες διακυμάνσεις.

Χορήγηση πλάνου ακτινοθεραπείας

Το τελικό βήμα της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας είναι η ασφαλής και ακριβής χορήγηση της δόσης στον ασθενή. Ο Γραμμικός Επιταχυντής (ΓΕ) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα ακτινοθεραπείας. Αποτελείται από δύο κύρια μέρη: το σύστημα υποστήριξης του ασθενούς (ακτινοθεραπευτική τράπεζα) και το ικρίωμα, αγγλ. gantry, που φέρει το σύστημα χορήγησης της ακτινοβολίας. Η τράπεζα και το gantry περιστρέφονται γύρω από ένα κοινό και σταθερό σημείο στο χώρο, το ισόκεντρο. Στην πράξη, λόγω μηχανικών ανακρίβειών κατά την περιστροφή, το ισόκεντρο παύει να είναι σημειακό και μετατρέπεται σε ελλειψοειδές. Συνεπώς, το σύστημα θα πρέπει να ρυθμίζεται κατάλληλα και να ελέγχεται περιοδικά έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι η μέγιστη διάμετρος του ισόκεντρου παραμένει μικρότερη ή ίση των 2 χιλιοστών [6].

1.3 Σύγχρονες Τεχνικές Εξωτερικής Ακτινοθεραπείας

1.3.1 Τρισδιάστατη σύμμορφος ακτινοθεραπεία (3D-CRT)

Η τρισδιάστατη σύμμορφος ακτινοθεραπεία, αγγλ. three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), χρησιμοποιεί πολλαπλές δέσμες ακτινοβολίας, διαφορετικής διεύθυνσης και ομοιόμορφης έντασης, το άνοιγμα των οποίων προσαρμόζεται σταθερά στην προβολή του όγκου-στόχου ανά γωνία πρόσπτωσης. Το

άνοιγμα ή το εγκάρσιο σχήμα της δέσμης (πεδίο ακτινοβολίας) καθορίζεται από τον πολύφυλλο κατευθυντήρα, αγγλ. multileaf collimator (MLC). Ο MLC φέρει δύο δεσμίδες λεπτών μεταλλικών φύλλων ανά ζεύγη, τα οποία εξασθενούν την ακτινοβολία και μπορούν να κινηθούν εντός και εκτός της δέσμης. Η χρήση πολλών τέτοιων σύμμορφων δεσμών, από διάφορες γωνίες, αναγκάζουν τη δόση να συγκεντρωθεί γύρω από το PTV, προστατεύοντας ταυτόχρονα τα κρίσιμα όργανα.

1.3.2 Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT)

Η τρισδιάστατη σύμμορφος ακτινοθεραπεία είναι κατάλληλη κυρίως για όγκους-στόχους με κυρτό σχήμα. Σε περιπτώσεις όπου η γεωμετρία του στόχου είναι κοίλη, οι κατανομές που δύνανται να παραχθούν με χρήση της 3D-CRT δεν μπορούν να προσαρμοστούν με ακρίβεια στο σχήμα του. Το πρόβλημα αυτό εντείνεται όταν οι κοιλότητες του στόχου περιέχουν κάποια κρίσιμη δομή. Σε αυτή την περίπτωση, οι υψηλές δόσεις επιβάλλεται να συμμορφωθούν αυστηρά γύρω από το στόχο, αποφεύγοντας τα περικλειόμενα όργανα.

Ιστορικά, η πρώτη μέθοδος που επιτύγχανε τέτοιου είδους πολύπλοκες κατανομές, προτάθηκε το 1982 από τους Brahme κ.ά. [7, 8, 9, 10, 11]. Θεωρητικά, στην περίπτωση που το PTV περιβάλλει εξολοκλήρου ένα όργανο σε κίνδυνο, με την τοποθέτηση ενός εξασθενητή συγκεκριμένων ιδιοτήτων στη δέσμη ακτινοβολίας, δύνανται να παραχθεί μία κατάλληλη κατανομή η οποία να φέρει μια σππή χαμηλών δόσεων. Η σππή αυτή περικλείει και προστατεύει το όργανο, ενώ το PTV καλύπτεται ομοιογενώς με τη συνταγογραφούμενη δόση. Οι συγγραφείς, παρόλο που στη μελέτη τους δεν έλαβαν υπόψιν τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία, απέδειξαν τη δυνατότητα δημιουργίας κοίλων κατανομών δόσης, μεταβάλλοντας τη ροή των φωτονίων μέσα στο άνοιγμα τη δέσμης (μεταβολή της έντασης).

Η έννοια της διαμόρφωσης της έντασης της ακτινοβολίας, αγγλ. intensity modulated radiation therapy (IMRT), χρησιμοποιώντας διάφορους εξασθενητές μέσα στο πεδίο, εφαρμόστηκε στο σχεδιασμό πλάνων ακτινοθεραπείας με τη χρήση του MLC [12, 13]. Διαιρώντας το άνοιγμα του πεδίου σε επιμέρους υποπεδία, αγγλ. beam pixels (bixels) ή beamlets, με διαφορετική σχετική συνεισφορά στην ένταση και συνδυάζοντάς τα εντός του ασθενούς υπό διαφορετικές γωνίες, σύμμορφες κοίλες κατανομές μπορούν να αναπαραχθούν.

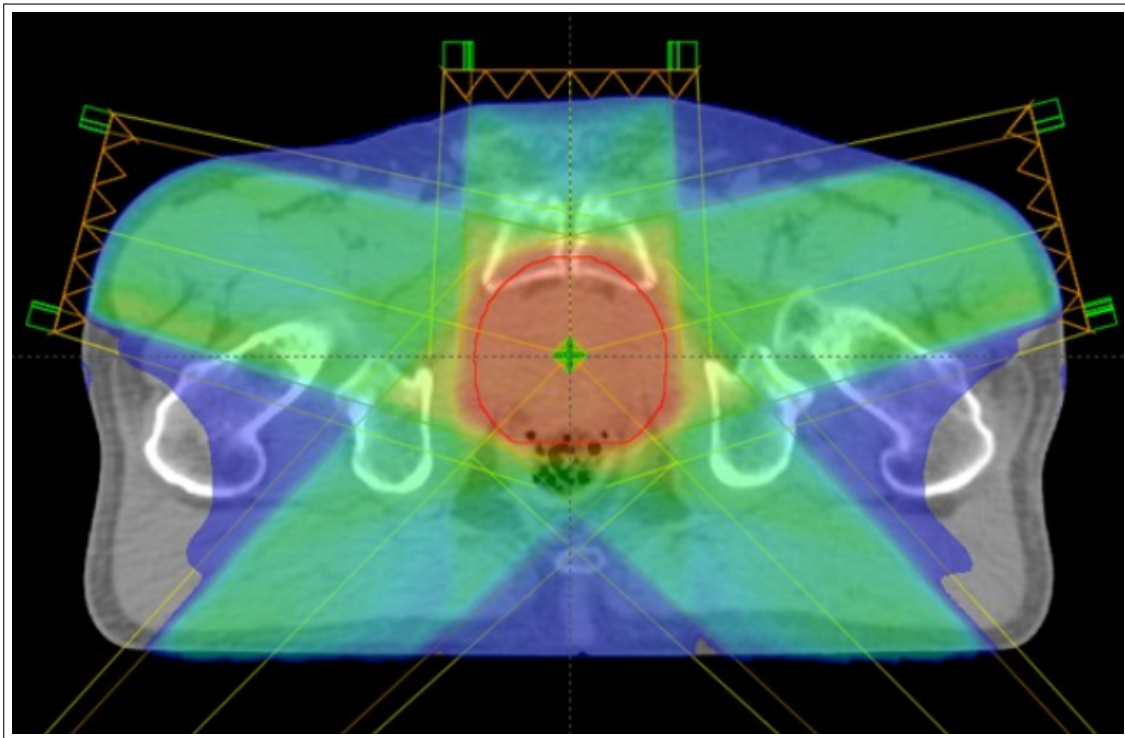
Η διαμόρφωση της έντασης ακτινοβολίας ανά πεδίο δύναται να επιτευχθεί με δύο τρόπους [13]:

- (α) Συνθέτοντας κάθε δέσμη από ένα σύνολο πολλαπλών στατικών επιμέρους υποπεδίων που εκτελούνται σε αλληλουχία (step-and-shoot IMRT).
- (β) Χρησιμοποιώντας δυναμική κίνηση των φύλλων του MLC με διαφορετική ταχύτητα κατά μήκος της δέσμης (sliding window IMRT).

Σε αντίθεση με την τρισδιάστατη σύμμορφο ακτινοθεραπεία, όπου οι διαστάσεις, το σχήμα των πεδίων και η βαρύτητα των επιμέρους δεσμών καθορίζεται από τον χρήστη (forward planning), ο αριθμός των βαθμών ελευθερίας στα πλάνα IMRT καθιστά μια αντίστοιχη προσέγγιση μη υλοποιήσιμη. Η δημιουργία του πλάνου ακτινοθεραπείας προϋποθέτει τον υπολογισμό των συνεισφορών των επιμέρους υποπεδίων που συνθέτουν τον χάρτη της ολοκληρωμένης ροής των φωτονίων κάθε πεδίου, καθώς και των θέσεων των φύλλων του MLC που καθορίζουν τη φυσική χορήγηση της δόσης ώστε να παραχθεί η κλινικά αποδεκτή κατανομή της. Το πλάνο σχεδιάζεται με δεδομένα τόσο τη θεραπευτική δόση, όσο και τις δόσεις ανοχής των υγιών ιστών. Για πλάνα τεχνικής IMRT, χρησιμοποιούνται ειδικά βοηθητικά λογισμικά ανάστροφου σχεδιασμού (optimisers), τα οποία βρίσκονται ενσωματωμένα στο κύριο υπολογιστικό σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, αγγλ. treatment planning system (TPS).

Εκεί, οι επιθυμητοί στόχοι και οι περιορισμοί της δόσης (μέγιστη, ελάχιστη, μέση ή διάμεσος δόση που επιτρέπεται να λάβει ένα όργανο σε κίνδυνο ή όγκος) δηλώνονται ως συντελεστές σε μια αντικειμενική συνάρτηση με πολλαπλά κριτήρια (αγγλ. multiobjective cost function). Στόχος των optimisers είναι να ελαχιστοποιήσουν την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης, δηλαδή να μεγιστοποιήσουν την κάλυψη των στόχων με το ελάχιστο κόστος για τις υγιείς δομές. Για να επιτευχθεί αυτό, σε κάθε θέση του gantry του γραμμικού επιταχυντή, δημιουργούνται ιδανικές προβολές έντασης ακτινοβολίας, οι οποίες, όταν αθροιστούν, παράγουν την ιδανική κατανομή δόσης. Ανά περιοχή ενδιαφέροντος, οι επιμέρους στόχοι αξιολογούνται με βάση τη σχετική κλινική τους σημαντικότητα και κατατάσσονται σε μια σειρά προτεραιότητας εντός της αντικειμενικής συνάρτησης. Με κάθε επανάληψη, ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης αξιολογεί εκ νέου την αντικειμενική συνάρτηση και οι παράμετροι αλλάζουν, γίνονται αποδεκτές ή απορρίπτονται, σύμφωνα με την τεχνική βελτιστοποίησης. Αυτή η διαδικασία καλείται *ανάστροφος υπολογισμός (inverse planning)*.

Μετά από το βήμα αυτό, τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας «μεταφέρουν» τις ιδανικές αυτές προβολές στον πραγματικό κόσμο του γραμμικού επιταχυντή, όπου η δημιουργία τους απορρέει από τις συντονισμένες κινήσεις του gantry, του πολύφυλλου κατευθυντήρα, της μεταβολής του ρυθμού δόσης κλπ. Το τελικό πλάνο θεραπείας υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψιν τους τεχνικούς περιορισμούς ενός τόσο πολύπλοκου συστήματος όπως ένας γραμμικός επιταχυντής (ταχύτητα περιστροφής gantry, μέγιστη επιτρεπόμενη ταχύτητα κίνησης φύλλων, μέγιστος επιτρεπόμενος ρυθμός δόσης, ακρίβεια κίνησης κλπ.). Το πλάνο αυτό, αφού εγκριθεί κλινικά, εισάγεται στον γραμμικό επιταχυντή, όπου και μεταφράζεται σε «σημεία ελέγχου» (αγγλ. control points), δηλαδή σε ένα σύνολο θέσεων των φύλλων του πολύφυλλου κατευθυντήρα για το εκάστοτε κλάσμα των συνολικών χορηγούμενων monitor units (MUs).



Σχήμα 1.3: Διάταξη δεσμών IMRT σε πλάνο ακτινοθεραπείας καρκίνου του προστάτη αρχικού σταδίου [22].

Γενικά, υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για τον ανάστροφο υπολογισμό πλάνων IMRT και μια πληθώρα τεχνικών βελτιστοποίησης έχουν δημοσιευτεί για την εκτέλεσή του [13, 14]. Κατά την πρώτη προσέγγιση, η επίλυση του προβλήματος ενός IMRT πλάνου αναλύεται σε δύο βήματα, τη βελτιστοποίηση του χάρτη ροής ακτινοβολίας - fluence map optimisation (FMO) και την αλληλουχία χορήγησης. Η διαδικασία FMO καθορίζει τη βέλτιστη ένταση κάθε υποπεδίου για μία συγκεκριμένη αντικειμενική συνάρτηση και απαιτεί τη γνώση της σχέσης μεταξύ της έντασής του και της δόσης που αυτή εναποθέτει στον ασθενή.

Εν συνεχεία, η αλληλουχία χορήγησης μετατρέπει το βέλτιστο fluence map για κάθε δέσμη σε μια σειρά από υποπεδία κατάλληλα για στατική ή δυναμική χορήγηση της δόσης. Η διαδικασία αναπόφευκτα υποβιβάζει την ποιότητα της

κατανομής, λόγω των μηχανικών περιορισμών στους οποίους υπόκειται ο MLC. Ο υποβιβασμός αυτός μπορεί να οδηγήσει τελικά σε μια μη αποδεκτή κατανομή δόσης στον ασθενή, κάτι που χρειάζεται αναθεώρηση, περαιτέρω διορθώσεις και προσαρμογές.

Εναλλακτικά, η τεχνική άμεσης διαμόρφωσης του πεδίου, αγγλ. *direct aperture optimisation (DAO)*, συμπεριλαμβάνει τους μηχανικούς περιορισμούς εξαρχής στο πρόβλημα βελτιστοποίησης, διαμορφώνοντας απευθείας τις θέσεις του MLC μετά από κάθε επανάληψη του αλγορίθμου [15], παράγοντας κλινικά χορηγήσιμες κατανομές δόσης.

1.3.3 Περιστροφική θεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMAT)

Η τεχνική IMRT, προσφέρει πολλούς βαθμούς ελευθερίας στη διαμόρφωση μιας κατανομής δόσης, ωστόσο, η εκτέλεση των πολύπλοκων πλάνων ακτινοθεραπείας που παράγει είναι αρκετά χρονοβόρα. Ο χρόνος μετάβασης μεταξύ των διαφόρων καταστάσεων του συστήματος καθιστά τη χορήγηση πλάνων IMRT μη αποδοτική, λόγω της μετακίνησης του gantry σε διάφορες γωνίες αλλά και της κίνησης των φύλλων μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του πεδίου ακτινοβολίας. Η συνεχής ακτινοβολία και διαμόρφωση της έντασης της δέσμης κατά την περιστροφή του gantry, μπορεί να κάνει πιο αποδοτική τη χορήγηση της δόσης στον ασθενή.

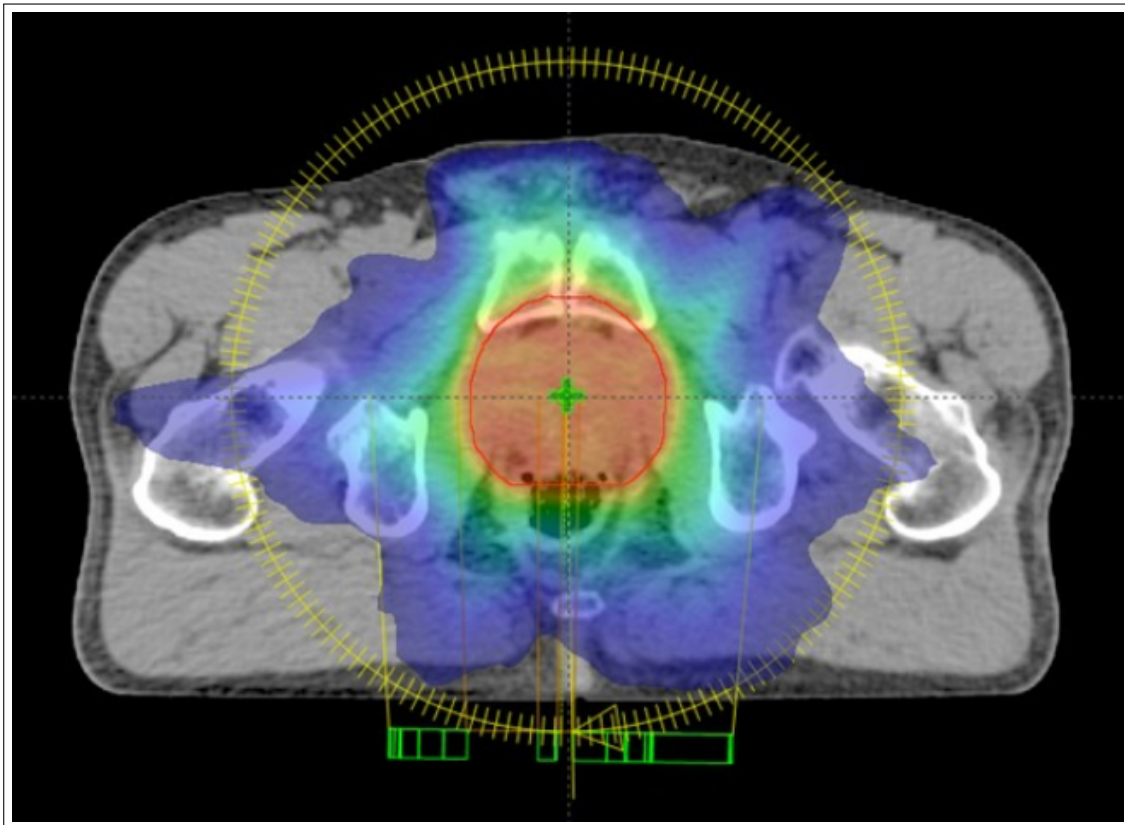
Ιστορικά, η πρώτη φορά που προτάθηκε μια περιστροφική τεχνική με χρήση γραμμικού επιταχυντή ήταν το 1995 από τους Yu κ.ά [16]. Η περιστροφική θεραπεία διαμορφούμενης έντασης - *intensity modulated arc therapy (IMAT)*, συνδυάζει τη δυναμική IMRT ακτινοβολία με τη συνεχή περιστροφή του gantry του ΓΕ. Ωστόσο, βασικό μειονέκτημα αποτέλεσε ο αυξημένος χρόνος χορήγησης των πολλαπλών τόξων που απαιτούνται για πολύπλοκες κατανομές, με την

πρώτη κλινική εφαρμογή της IMAT να παράγει παρόμοιους χρόνους με την κλασική IMRT [16].

1.3.4 Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία (VMAT)

Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία, αγγλ. volumetric modulated arc therapy (VMAT), όπως περιγράφηκε από τον Otto [17], αποτέλεσε την πιο διαδεδομένη άμεση μετεξέλιξη της IMAT. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής αποτελεί το γεγονός ότι η χορήγηση της δόσης μπορεί να γίνει με χρήση ενός μόνο τόξου. Για να επιτευχθεί αυτό, εκτός από τη συνεχή περιστροφή του gantry και τη δυναμική κίνηση του MLC, η τεχνική VMAT εισήγαγε και τη δυναμική διαμόρφωση του ρυθμού δόσης καθώς και κριτήρια/περιορισμούς αποδοτικής εκτέλεσης του πλάνου στον αλγόριθμο βελτιστοποίησης. Με την εισαγωγή της στην κλινική ρουτίνα, η VMAT αντικατέστησε την τεχνική IMRT σε ένα μεγάλο αριθμό κλινικών περιπτώσεων [18, 19, 20, 21, 22]. Πέραν της μείωσης των χρόνων θεραπείας, η τεχνική VMAT προσφέρει και επιπλέον πλεονεκτήματα: α) βελτιώνει την ομοιογένεια της κατανομής εντός του στόχου και β) προσφέρει πιο απότομη βάρθρωση της δόσης [19].

Παρότι σε ένα πλάνο VMAT η ακτινοβολήση γίνεται συνεχώς κατά την περιστροφή του gantry, το ίδιο το πλάνο προσδιορίζεται από διαδοχικές θέσεις στο αρχείο digital imaging and communications in medicine (DICOM) [23]. Κάθε ένα από αυτά τα σημεία ελέγχου, αγγλ. control points, ορίζει ένα συγκεκριμένο στιγμιότυπο του πλάνου κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, περιγράφοντας α) την κατεύθυνση και τη θέση κάθε μέρους του γραμμικού επιταχυντή, β) το σχήμα του πεδίου εκφρασμένο σε συντεταγμένες του κατευθυντήρα (αγγλ. collimator), των διαφραγμάτων (αγγλ. jaws) και των φύλλων του MLC και γ) των MUs που έχουν χορηγηθεί μέχρι και εκείνο το σημείο.



Σχήμα 1.4: Πλάνο ακτινοθεραπείας VMAT για καρκίνο του προστάτη αρχικού σταδίου [22].

1.3.5 Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS) και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT)

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, αγγλ. stereotactic radiosurgery (SRS), είναι μια ακτινοθεραπευτική τεχνική υψηλής ακρίβειας, η οποία αναπτύχθηκε ειδικά για τη θεραπεία μικρών όγκων και λειτουργικών ανωμαλιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι φυσικές και δοσιμετρικές αρχές της ενδοκρανιακής SRS, δηλαδή η υψηλής ακρίβειας, υψηλής δόσης και εστιασμένη ακτινοθεραπεία, έχουν επίσης εφαρμοστεί στη θεραπεία εξωκρανιακών όγκων. Αυτή η θεραπευτική διαδικασία

αναφέρεται ως στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος, αγγλ. stereotactic body radiotherapy (SBRT). Οι τεχνικές SRS και η SBRT είναι μη χειρουργικές διαδικασίες που παρέχουν ακτινοθεραπεία υψηλής δόσης και ακριβούς στόχευσης σε ένα ή πολύ λίγα κλάσματα, σε σύγκριση με τη συμβατικά κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία. Συνήθως, επιστρατεύεται η χρήση μη συνεπίπεδων δεσμών για την αύξηση της συμμορφίας της κατανομής δόσης. Η SRS και η SBRT καθίστανται δυνατές με τον συνδυασμό των κάτωθι φυσικών και τεχνολογικών εξελίξεων στον τομέα της ακτινοθεραπείας [24]:

- (α) Τρισδιάστατα συστήματα απεικόνισης (π.χ. αξονική και μαγνητική τομογραφία) και τεχνικές εντοπισμού (π.χ. πλαίσιο κεφαλής) για τον προσδιορισμό των ακριβών συντεταγμένων του θεραπευτικού στόχου εντός του σώματος του ασθενούς.
- (β) Συστήματα ακινητοποίησης και τοποθέτησης για τη διατήρηση της θέσης θεραπείας του ασθενούς κατά τη διάρκεια μιας θεραπευτικής συνεδρίας.
- (γ) Τεχνικές βελτιστοποίησης και χορήγησης θεραπείας για τη σύμμορφη κατανομή δόσης στον όγκο-στόχο.
- (δ) Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία, αγγλ. image guided radiation therapy (IGRT), για τον προσδιορισμό της θέσης του θεραπευτικού στόχου πριν και κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.
- (ε) Δοσιμετρία μικρών πεδίων που χρησιμοποιεί προηγμένους ανιχνευτές, συσκευές, ομοιώματα και τεχνικές επαλήθευσης της χορήγησης των στερεοτακικών δόσεων.

1.4 Δοσιμετρική επαλήθευση πλάνων Ακτινοθεραπείας

Τέτοιες πολύπλοκες και δυναμικές διαδικασίες όπως τα πλάνα IMRT, VMAT και SRS/SBRT είναι εφικτές από ένα σύγχρονο σύστημα ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, η σωστή εκτέλεση ενός πλάνου χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, καθώς μια πλειάδα παραγόντων ενδέχεται να επηρεάσουν το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Παρόλο που όλες οι επιμέρους παράμετροι και διαδικασίες της ακτινοθεραπευτικής αλυσίδας υπόκεινται σε συχνούς περιοδικούς ελέγχους ποιότητας, η τελική χορήγηση της δόσης μπορεί να ενέχει σφάλματα, τα οποία προέρχονται από το μοναδικό σε κάθε πλάνο συνδυασμό των ανωτέρω παραμέτρων. Για αυτό το λόγο, η θέσπιση ενός πρωτοκόλλου εξατομικευμένης δοσιμετρικής επαλήθευσης, αγγλ. patient-specific quality assurance (PSQA), κρίνεται αναγκαία για την ασφάλεια κάθε ασθενούς. Η εφαρμογή του PSQA αποτελεί βασικό και αναπόσπαστο στοιχείο των προγραμμάτων IMRT, VMAT και SRS/SBRT, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [25, 26, 27, 28].

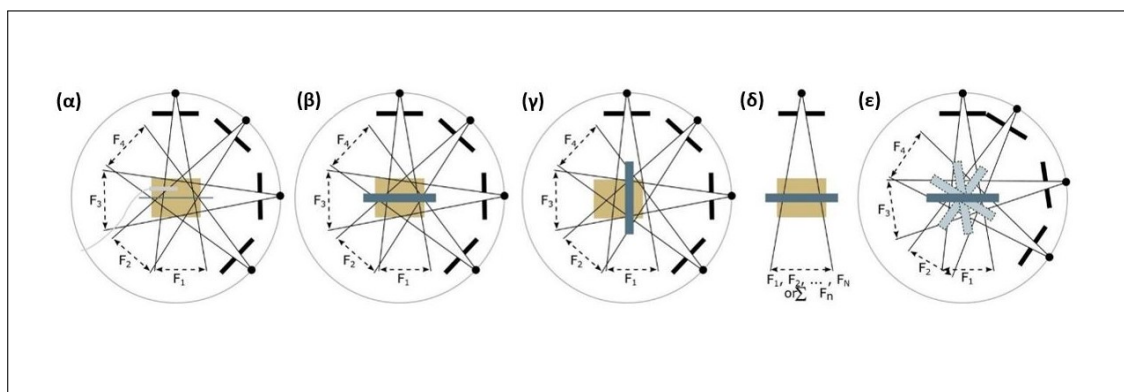
Τεχνικές μέτρησης και εξοπλισμός δοσιμετρικής επαλήθευσης πλάνων ακτινοθεραπείας

Δεδομένου ότι ο απώτερος στόχος αυτής της μελέτης αφορά στην περαιτέρω βελτίωση της μεθοδολογίας της δοσιμετρικής επαλήθευσης των ακτινοθεραπευτικών πλάνων, κρίνεται απαραίτητη η παράθεση των λεπτομερειών της ροής εργασίας της εν λόγω διαδικασίας. Η περιγραφή που ακολουθεί αφορά σε τυπικά πρωτόκολλα επαλήθευσης πλάνων ακτινοθεραπείας. Διάφορες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για την εκτέλεση των μετρήσεων που απαιτούνται στη διαδικασία δοσιμετρικής επαλήθευσης των πλάνων ακτινοθεραπείας, όταν αυτή εκτελείται πριν από την πρώτη συνεδρία (pre-treatment PSQA).

Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής [29] (σχήμα 1.5):

- (α) Μέτρηση της πραγματικής σύνθετης δόσης.
- (β) Μέτρηση της δόσης με δέσμες κάθετης πρόσπτωσης σε ένα επίπεδο μέτρησης.
- (γ) Μέτρηση της σύνθετης δόσης πεδίων κάθετης πρόσπτωσης.

Για κάθε μία από αυτές τις μεθόδους, το πλάνο του ασθενούς υπολογίζεται πάνω σε ένα δοσιμετρικό ομοίωμα, το οποίο υπάρχει σε φυσική μορφή αλλά και σε εικονική, εντός του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας. Το προκύπτον πλάνο επαλήθευσης διατηρεί όλα τα τεχνικά χαρακτηριστικά του αρχικού κλινικού πλάνου.

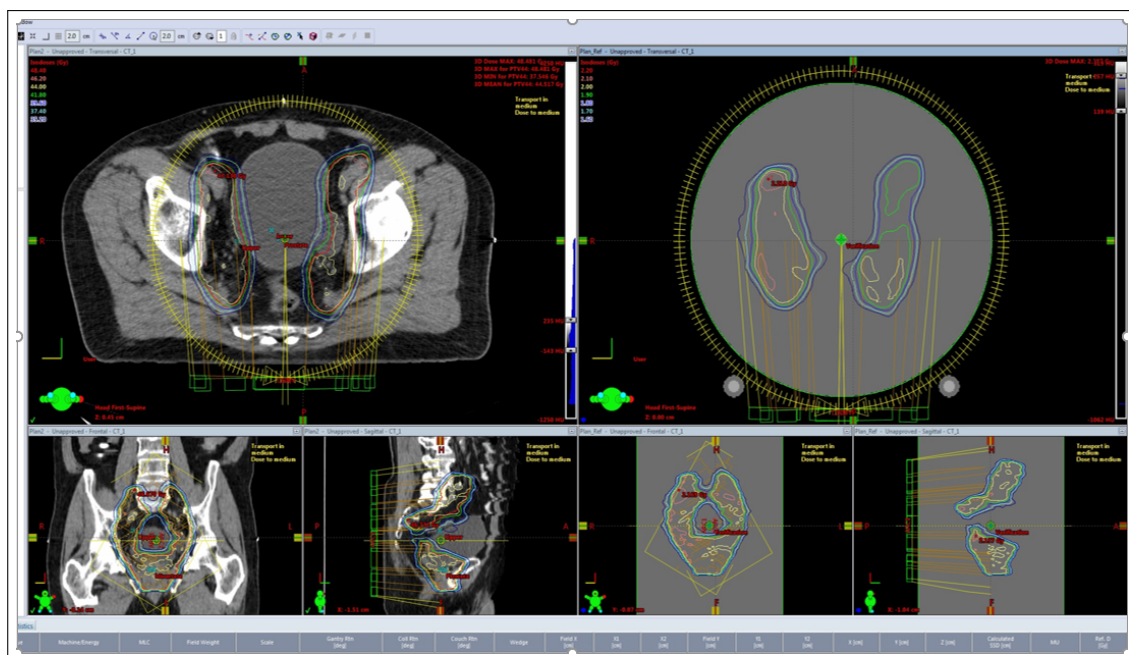


Σχήμα 1.5: Μέτρηση α) της πραγματικής σύνθετης δόσης σε ομοίωμα με ένα θάλαμο ιονισμού τοποθετημένο σε βάθος ηλεκτρονικής ισορροπίας και φιλμ σε στεφανιαίο προσανατολισμό, β) της πραγματικής σύνθετης δόσης σε δισδιάστη συστοιχία ανιχνευτών τοποθετημένη σε σταθερή θέση μέσα στο ομοίωμα σε στεφανιαίο προσανατολισμό, γ) της πραγματικής σύνθετης δόσης σε δισδιάστη συστοιχία ανιχνευτών τοποθετημένη σε σταθερή θέση μέσα στο ομοίωμα σε οβελιαίο προσανατολισμό, δ) της δόσης με πεδία κάθετης πρόσπτωσης σε ένα επίπεδο μέτρησης ή της σύνθετης δόσης πεδίων κάθετης πρόσπτωσης, ε) της πραγματικής σύνθετης ή μέτρηση της δόσης με πεδία κάθετης πρόσπτωσης με χρήση δισδιάστης συστοιχίας ανιχνευτών αναρτημένης στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή ή περιστρεφόμενου ομοιώματος [29].

1.4.1 Εξοπλισμός Δοσιμετρικής Επαλήθευσης

Δοσιμετρικά ομοιώματα

Το πλάνο θεραπείας εκτελείται πάνω σε μια ειδική δοσιμετρική συσκευή ή σε κάποιο ομοίωμα, χωρίς την παρουσία ασθενούς. Τέτοιες συσκευές και ομοιώματα μπορεί να φέρουν δισδιάστατες διατάξεις ανιχνευτών (διόδων ή θαλάμων ιονισμού) καθώς και φιλμ (ακτινογραφικά ή ραδιοχρωμικά), παρέχοντας συγκρίσεις απόλυτης ή σχετικής δόσης ως προς το πλάνο θεραπείας (1.6).



Σχήμα 1.6: Παράδειγμα υπολογισμού μιας κλινικής κατανομής δόσης πάνω σε μία κυλινδρική δοσιμετρική συσκευή.

Τα ομοιώματα, με τις διατάξεις των ανιχνευτών ή τα φιλμ, τοποθετούνται πάνω στην ακτινοθεραπευτική τράπεζα με το επίπεδο τους συνήθως σε στεφανιαίο προσανατολισμό. Ενδεχομένως, μπορούν να τοποθετηθούν και σε οβελιαίο επίπεδο (ή και σε εγκάρσιο επίπεδο στην περίπτωση των φιλμ) ή ακόμα και σε περιστρεφόμενο επίπεδο, αναλόγως με τις ιδιαιτερότητες της υπό εξέταση κατα-

νομής. Ο κύριος λόγος χρήσης των ομοιωμάτων είναι η προσομοίωση ύπαρξης ιστού και η επίτευξη συνθηκών ηλεκτρονικής ισορροπίας στα σημεία μέτρησης.

Δοσιμετρία φιλμ

Στην περίπτωση της δοσιμετρίας με φιλμ, ένας θάλαμος ιονισμού τοποθετείται μέσα στο ομοίωμα. Η θέση αυτού είναι συνήθως ακριβώς πίσω (ή μπροστά) από το επίπεδο μέτρησης, παρέχοντας ταυτόχρονη καταγραφή της απόλυτης δόσης και επιτρέποντας τη σωστή κανονικοποίηση των μετρήσεων.

Η κατανομή δόσης που καταγράφεται μιμείται αυτή στο εσωτερικό του ασθενούς, ωστόσο, παρουσιάζεται ελαφρώς παραμορφωμένη και τροποποιημένη λόγω των διαφορών στη γεωμετρία μεταξύ του σώματος και του ομοιώματος (εξωτερικό περίγραμμα, πιθανή έλλειψη ετερογένειας στο εσωτερικό). Πάνω στο φιλμ ή στη συστοιχία ανιχνευτών, θα υπάρχουν ομοιόμορφες περιοχές υψηλών και χαμηλών δόσεων καθώς και παρόμοιες διαβαθμίσεις δόσης με αυτές που εμφανίζονται στο πλάνο του ασθενούς. Το επίπεδο μέτρησης μπορεί να τοποθετηθεί είτε μέσα στον όγκο υψηλής δόσης είτε σε ένα επίπεδο εντός μιας κρίσιμης δομής.

Χρησιμοποιώντας το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (TPS), υπολογίζεται η μέση δόση στον όγκο του θαλάμου ιονισμού. Ο θάλαμος ιονισμού σχεδιάζεται σαν δομ, όπως επίσης και η κατανομή της δισδιάστατης δόσης στο ίδιο επίπεδο με το φιλμ ή τη διάταξη. Στη συνέχεια, οι ποσοστιαίες σχετικές διαφορές μεταξύ των μετρούμενων και των υπολογισμένων δόσεων συγκρίνονται με τα αντίστοιχα κριτήρια αποδοχής.

Η αποτύπωση της δόσης στο φιλμ ή στη δοσιμετρική συσκευή ευθυγραμμίζεται με το επίπεδο δόσης στο TPS χρησιμοποιώντας σημεία αναφοράς που συσχετίζουν το φιλμ ή κάποιο σημείο αναφοράς της διάταξης με το ισόκεντρο του ΓΕ.

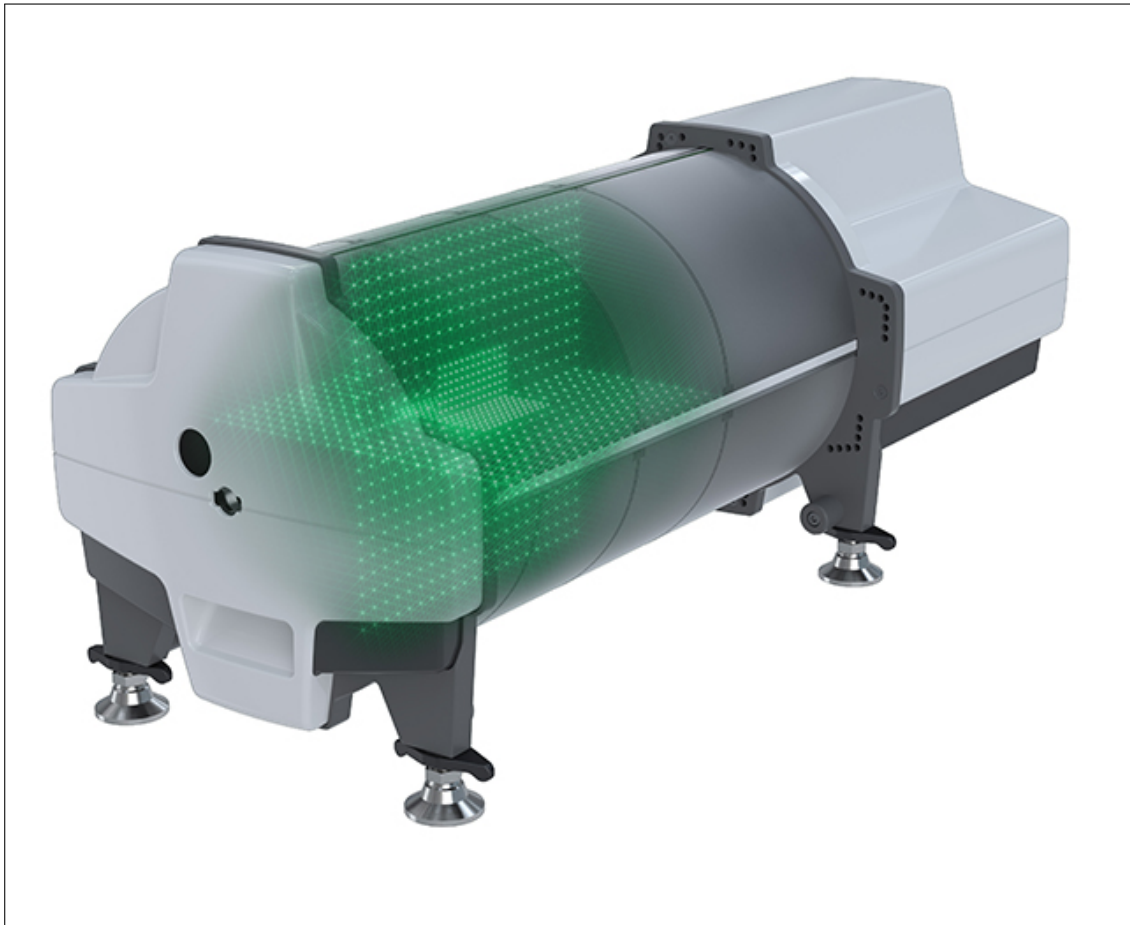
Μετά την ευθυγράμμιση, εκτελείται μέθοδος υπέρθεσης των ισοδοσιακών καμπυλών ή/και ανάλυση γ (ενότητες 1.4 και 1.6.5).

Θάλαμοι ιονισμού

Στην περίπτωση χρήσης κυλινδρικού θαλάμου ιονισμού, το σημείο μέτρησης βρίσκεται εντός κάποιας ομοιόμορφης περιοχής δόσης (ισόκεντρο ή εντός του PTV ή σε μια περιοχή που υπάρχει κρίσιμη δομή). Η μέτρηση με θάλαμο ιονισμού θεωρείται «σημειακή μέτρηση», αν και ο όρος δεν είναι απόλυτα ακριβής, καθώς στην πραγματικότητα καταγράφεται το σύνολο των ιονισμών μέσα στον μικρό ενεργό όγκο του θαλάμου (0.007 *cc* έως 0.6 *cc*). Η σημειακή μέτρηση με θάλαμο ιονισμού είναι επαρκής για την ανίχνευση σφαλμάτων μόνο σε ένα σημείο της κατανομής [30]. Επιπλέον, η αξιοπιστία μιας τέτοιας μέτρησης εξαρτάται από το συνδυασμό συγκεκριμένου όγκου θαλάμου, κλίσης και χωρικής ανάλυσης της κατανομής δόσης.

Δοσιμετρικές συσκευές

Οι δοσιμετρικές συσκευές προσφέρουν μεγαλύτερη ευκολία στη χρήση έναντι των φιλμ. Πρώτον, δεν απαιτείται η ανεξάρτητη μέτρηση με θάλαμο ιονισμού, επειδή η ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε λειτουργία απόλυτης δόσης. Δεύτερον, παρόλο που έχουν σημαντικά μειωμένη χωρική ανάλυση σε σχέση με τα φιλμ, η ακρίβεια της μέτρησης στις επιμέρους θέσεις των ανιχνευτών είναι μεγαλύτερη λόγω της απουσίας των αβεβαιοτήτων που σχετίζονται με την επεξεργασία και τη βαθμονόμηση των φιλμ (ακριβής μετατροπή της οπτικής πυκνότητας σε δόση, απόκριση της δόσης, ευαισθησία και ομοιομορφία του φιλμ, θόρυβος κλπ.) [31, 32, 33, 34].



Σχήμα 1.7: Δοσιμετρική συσκευή με δύο κάθετα επίπεδα ανιχνευτών. Εικόνα: <https://delta4family.com/products/pre-treatment/phantom/>

Τρισδιάστατα δοσίμετρα

Οι δισδιάστατες συστοιχίες ανιχνευτών και τα φιλμ, αν και αποτελούν βελτίωση σε σχέση με τη μέτρηση ενός σημείου, περιορίζονται στη σύγκριση δόσης σε ένα επίπεδο και όχι σε τρισδιάστατο όγκο. Οι τρισδιάστατες μέθοδοι μέτρησης, όπως οι τρισδιάστατες γέλες δοσιμετρίας (gel dosimetry)[35] και τα δοσίμετρα PRESAGE [36, 37] χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της δόσης IMRT/VMAT /SRS/SBRT με πολύ υψηλή χωρική ανάλυση. Ωστόσο, λόγω τεχνικών περιορισμών (σταθερότητα, δυσκολία κατασκευής, βαθμονόμηση, ανάγνωση μετά την

ακτινοβολήση, δοσίμετρα μιας χρήσης) δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε κλινικό περιβάλλον [38, 39, 40].

1.4.2 Τεχνικές Δοσιμετρικής Επαλήθευσης

Πραγματική σύνθετη δόση

Η μέθοδος πραγματικής σύνθετης δόσης, αγγλ. true composite (TC) προσομοιώνει τη διαδικασία ακτινοβολήσης του ασθενούς πάνω σε κάποιο ομοίωμα, χρησιμοποιώντας τις πραγματικές παραμέτρους θεραπείας. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται τα MUs, η θέση του gantry, του collimator, των διαφραγμάτων, των φύλλων του MLC, των γωνιών της ακτινοθεραπευτικής τράπεζας κλπ. (σχήμα 1.5 α,β,γ). Τα τρία κύρια πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι:

- (α) Η μέτρηση αφορά σε ανακρίβειες που προέρχονται από όλα τα μέρη του γραμμικού επιταχυντή, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης της βαρύτητας στη μηχανική κίνηση των επιμέρους συστημάτων καθώς και της εξασθένησης των δεσμών που διέρχονται μέσω της ακτινοθεραπευτικής τράπεζας.
- (β) Η προκύπτουσα επίπεδη κατανομή της δόσης σχετίζεται στενά με τη δόση που θα χορηγηθεί στον ασθενή, έτσι ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ της περιοχής υψηλής δόσης και των οργάνων κινδύνου που βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο.
- (γ) Αρκεί η ανάλυση μόνο μίας εικόνας δόσης ανά επίπεδο ενδιαφέροντος.

Τα κύρια μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι:

- (α) Μη επαρκής δειγματοληψία όλων των τμημάτων των δεσμών, καθώς κάποια δε διασχίζουν το επίπεδο του ανιχνευτή ή του φιλμ. Το φαινόμενο

αυτό εντείνεται εάν το επίπεδο μέτρησης είναι σε εγκάρσιο προσανατολισμό και ακτινοβολείται από ένα μόνο ζεύγος φύλλων MLC. Ωστόσο, οι συσκευές ανιχνευτών που έχουν σχεδιαστεί για τη δοσιμετρική επαλήθευση πλάνων VMAT, όπως το Delta4 (ScandiDos, Uppsala, Sweden) ή το ArcCheck (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, FL, USA) ή ακόμα και περιστροφικές συσκευές όπως το Octavius 4D (PTW-Freiburg, Germany), δειγματοληπτούν ολόκληρη την περιοχή της δέσμης.

- (β) Γωνιακή εξάρτηση στην απόκριση των δισδιάστατων διατάξεων ανιχνευτών για πλάγια προσπίπτουσες δέσμες. Αυτό το φαινόμενο προκαλείται από την εξασθένηση της δέσμης από τα τμήματα που φέρουν τα εσωτερικά ηλεκτρονικά, τα υλικά ενθυλάκωσης της συσκευής, τα υλικά συσκευασίας των ανιχνευτών και τις κοιλότητες του αέρα [41, 42]. Αυτό όμως απαλείφεται μερικώς όταν χρησιμοποιούνται προσπίπτουσες δέσμες από πολλές γωνίες (π.χ. VMAT). Ιδιαίτερη προσοχή ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται όταν περισσότερο από το 20% της δόσης προέρχεται από πλευρικές κατευθύνσεις, κάτι που ενδέχεται να συμβεί κυρίως όταν δισδιάστατες διατάξεις χρησιμοποιούνται για IMRT quality assurance (QA).
- (γ) Σημαντικά μειωμένη χωρική ανάλυση των διατάξεων διόδων ή θαλάμων ιονισμού σε σύγκριση με τη δοσιμετρία φιλμ. Αυτή περιορίζει την ακρίβεια μέτρησης δόσεων πολύ μικρών όγκων ή περιοχών που φέρουν απότομη βάρθρωση δόσης.
- (δ) Ενδεχόμενη βλάβη των ηλεκτρονικών στοιχείων των συσκευών δοσιμετρικής επαλήθευσης για μη συνεπίπεδες δέσμες, υπό ορισμένους συνδυασμούς μεγεθών πεδίου και γωνιών ακτινοβολήσης.

1.4.3 Κάθετη πρόσπτωση δέσμης

Σε αυτή τη μέθοδο, αγγλ. perpendicular field-by-field (PFF), το gantry παραμένει σταθερό στις 0 μοίρες για κάθε δέσμη (σχήμα 1.5 (δ)), ενώ ο κατευθυντήρας βρίσκεται στην ονομαστική γωνία του πλάνου. Το πλεονέκτημα της έγκειται στην καταγραφή και ξεχωριστή ανάλυση της δόσης από όλα τα τμήματα των δεσμών. Η ανάλυση ανά δέσμη μπορεί να αποκαλύψει ορισμένα μικρά σφάλματα της ακτινοβολήσης, τα οποία πιθανώς να αποκρύπτονται κατά την άθροιση όλων των πεδίων, όπως στην περίπτωση της τεχνικής σύνθετης δόσης.

Για την εφαρμογή της τεχνικής αυτής, εκτός από δοσιμετρικές συσκευές και φιλμ, ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν και συσκευές electronic portal imaging devices (EPID), οι οποίες αποτελούν μέρος του απεικονιστικού συστήματος που φέρουν οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές. Ορισμένα συστήματα ανιχνευτών διαθέτουν εξαρτήματα προσαρμογής και τοποθέτησης τους πάνω στο gantry, έτσι ώστε η μέτρηση να πραγματοποιείται στην πραγματική γωνία της δέσμης (σχήμα 1.5 (ε)), συνεκτιμώντας την επίδραση της βαρύτητας στην απόδοση του γραμμικού επιταχυντή (π.χ. στα φύλλα του πολύφυλλου κατευθυντήρα).

Η διαδικασία ανάλυσης των αποτελεσμάτων παραμένει παρόμοια με τη μέθοδο πραγματικής σύνθετης δόσης. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της εν λόγω μεθόδου, ενδέχεται να είναι αυστηρότερα, επειδή η κατανομή από κάθε δέσμη είναι τόσο έντονα διαμορφωμένη ώστε μικρές διαφορές στη δόση και τη θέση να επιφέρουν μεγάλες διαφορές κατά τη σύγκριση. Η συμφωνία μεταξύ των υπολογισμένων κατανομών και των μετρήσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις τιμές κανονικοποίησης της δόσης, παρουσιάζοντας μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τη μέθοδο σύνθετης δόσης.

Ωστόσο, λόγω της δύσληπτης σημασίας του αθροίσματος διακριτών σφαλμάτων δόσης σε κάθε δέσμη, έχει παρατηρηθεί ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης

μπορεί να είναι παραπλανητικά ως προς την πραγματική τρισδιάστατη κατανομή δόσης στον ασθενή ή το ομοίωμα [43, 44, 45, 46, 47]. Αυτού του είδους οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν ότι η μέθοδος και τα αποτελέσματα πρέπει να αναλύονται προσεκτικά, καθώς η κλινική ερμηνεία τους είναι μια δύσκολη διαδικασία.

1.4.4 Σύνθεση δόσεων πεδίων κάθετης πρόσπτωσης

Η μέθοδος αυτή, αγγλ. perpendicular composite (PC), αποτελεί συνδυασμό των δύο παραπάνω μεθόδων. Τα αποτελέσματα ανακτώνται με τον κεντρικό άξονα των πεδίων να είναι κάθετος ως προς το επίπεδο μέτρησης, με τη διαφορά ότι η ανάλυση εκτελείται πάνω στην κατανομή δόσης που προκύπτει από τη σύνθεση τους (σχήμα 1.5 (δ)), καθιστώντας τη μέθοδο αυτή ταχύτερη από την PFF. Χρησιμοποιείται ο ίδιος εξοπλισμός μέτρησης και οι ίδιες μέθοδοι ανάλυσης.

Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της μεθόδου PC είναι ότι τα τμήματα κάθε δέσμης ενσωματώνονται σε μια ενιαία εικόνα. Η μέθοδος δοσιμετρίας EPID μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν οι εικόνες της δόσης κάθε δέσμης ληφθούν ξεχωριστά και στη συνέχεια συντεθούν κατάλληλα.

Το βασικά μειονεκτήματα των μεθόδων PC είναι ότι ενδέχεται να αποκρυφθούν: α) ορισμένα επιμέρους δοσιμετρικά σφάλματα, κυρίως στις περιοχές σκέδασης ή εντός των περιοχών υψηλής δόσης από την υπέρθεση όλων των δεσμών, β) σφάλματα σχετιζόμενα με τη μεταβολή του ρυθμού δόσης ανά γωνία του gantry, για τις θεραπείες VMAT. Επιπλέον, η κατανομή της δόσης που προκύπτει, δεν σχετίζεται με εκείνη του ασθενούς, καθιστώντας δύσκολη την κλινική της ερμηνεία. Τέλος μπορεί να είναι και ανομοιογενής.

1.5 Σύγκριση Κατανομών δόσης

1.5.1 Κατανομές δόσης

Οι κατανομές δόσης μπορούν να θεωρηθούν ως αντικείμενα ενός $(\nu + 1)$ - διάστατου χώρου, όπου ν οι χωρικές διαστάσεις x, y, z . Η επιπλέον διάσταση αναφέρεται στο μέγεθος της δόσης. Έτσι λοιπόν, μια κατανομή δόσης μπορεί να έχει έως τέσσερις διαστάσεις. Τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας αναπαριστούν και διαχειρίζονται τις κατανομές δόσης ως τρισδιάστατους πίνακες. Κάθε κελί ενός πίνακα κατανομής δόσης φέρει α) συγκεκριμένες διαστάσεις, β) χωρικές συντεταγμένες και γ) μια τιμή δόσης. Οι διαστάσεις του κάθε κελιού, καθορίζουν τη χωρική ανάλυση της κατανομής, η οποία ενδέχεται να διαφέρει ανά χωρική διάσταση. Με αυτόν τον τρόπο το συνεχές μέγεθος της δόσης αναπαρίσταται ως διακριτό. Για την οπτικοποίηση της δόσης, όπως ισοδοσιακές καμπύλες ή χρωματικοί χάρτες δόσης, απαιτείται η εφαρμογή της μεθόδου χωρικής παρεμβολής.

Στα πλαίσια της σύγκρισης, θεωρούμε την ύπαρξη δύο κατανομών δόσης, οι οποίες χαρακτηρίζονται με τους όρους «αναφοράς» και «υπό εξέταση». Η μετρούμενη κατανομή αποτελεί συνήθως την κατανομή αναφοράς. Κάποιες τεχνικές σύγκρισης είναι ανεξάρτητες από τη σειρά που οι δύο κατανομές συγκρίνονται, ενώ άλλες όχι.

1.5.2 Σύγκριση δόσεων

Σημαντικό και αναγκαίο πολλές φορές είναι να συγκρίνουμε κατανομές δόσης από δύο διαφορετικές πηγές ή χρονικές στιγμές. Για να εκτιμηθεί η σωστή εκτέλεση των θεραπειών, διάφοροι ποιοτικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί [48].

Η διαδικασία της σύγκρισης δύο κατανομών αποτελεί μέρος της κλινικής διαδι-

κασίας και έχει σαν στόχο να καθορίσει εάν οι δύο κατανομές συμφωνούν μεταξύ τους εντός των κλινικά καθορισμένων προδιαγραφών και ορίων. Ο ορισμός των ορίων αυτών (ανοχής και δράσης) δεν αφορά μόνο στην τιμή που έχει η δόση σε διάφορα σημεία αλλά και σε λάθη που προκύπτουν από χωρικές ανακρίβειες, όπου η σημασία τους εξαρτάται από τη βάρθρωση της δόσης. Συνεπώς, η ανάγκη να κατανοηθούν ταυτόχρονα οι δοσιμετρικές και χωρικές συνιστώσες των αποκλίσεων είναι επιτακτική. Η σύγκριση λοιπόν δύο κατανομών δόσης θα μπορούσε να επιτευχθεί μετρώντας την μετατόπιση τους στον πολυδιάστατο χώρο που ανήκουν. Η μέτρηση της μετατόπισης όμως δεν είναι μια απλή διαδικασία σε έναν χώρο με $(\nu + 1)$ βαθμούς ελευθερίας και άξονες που αντιστοιχούν σε διαφορετικά φυσικά μεγέθη.

Όρια δράσης

Ως όριο δράσης (action limit) ορίζεται το ποσό που επιτρέπεται σε έναν ποιοτικό δείκτη να αποκλίνει από την τιμή αναφοράς του, χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τον ασθενή. Συνεπώς, τα όρια αυτά καθορίζουν το πότε απαιτείται κλινική επέμβαση έτσι ώστε να μην υποβαθμιστεί η ποιότητα θεραπείας του ασθενούς. Για παράδειγμα, ένα όριο θα μπορούσε να είναι η υπέρβαση κατά 5% ενός κριτηρίου (π.χ. της αναμενόμενης δόσης) σε ένα σημείο του πλάνου θεραπείας. Τα όρια αυτά εξαρτώνται από τον τρόπο ορισμού της δόσης (απόλυτη τιμή ή ποσοστιαία) και τις περιοχές ενδιαφέροντος του πλάνου. Τα όρια δράσης θα πρέπει να ορίζονται με βάση την κλινική κρίση σχετικά με την αποδοχή της τιμής απόκλισης των ποιοτικών δεικτών.

Όρια ανοχής

Τα όρια ανοχής (tolerance limits) εμπεριέχονται στα όρια δράσης και ορίζουν μια περιοχή επιτρεπόμενης διακύμανσης των ποιοτικών δεικτών, εντός της οποίας,

η ακτινοβολήση θεωρείται ότι εκτελείται κανονικά. Οι διακυμάνσεις αυτές αποδίδονται σε τυχαία σφάλματα. Ωστόσο, αποτελέσματα που βρίσκονται ή που σταδιακά τείνουν να βρεθούν εκτός των ορίων ανοχής, θα πρέπει να ερευνώ-νται και η αιτία απόκλισης να αναγνωρίζεται και να επιδιορθώνεται, προτού γίνει υπέρβαση των κλινικά αποδεκτών ορίων.

1.6 Μέθοδοι Σύγκρισης Κατανομών Δόσης

1.6.1 Διαφορά δόσης

Η διαφορά δόσης αναφέρεται στην απευθείας σύγκριση των σημείων δύο κατανομών δόσης με τις ίδιες χωρικές συντεταγμένες. Εάν οι δύο κατανομές δεν έχουν την ίδια χωρική ανάλυση, απαιτείται μέθοδος παρεμβολής. Το αποτέλεσμα σε απόλυτη τιμή είναι ανεξάρτητο από τη σειρά της σύγκρισης των κατανομών (το μόνο που αλλάζει είναι το πρόσημο των διαφορών) και μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή πινάκων διαφοράς δόσης. Αποτελεί την απλούστερη μέθοδο ως προς την κατανόηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, στις περιοχές υψηλής βάρθρωσης της κατανομής, όπου η δόση αλλάζει σημαντικά συναρτήσει της απόστασης, τείνει να υπερεκτιμά τη σημασία των εντοπισμένων διαφορών.

1.6.2 Απόσταση συμφωνίας

Το χωρικό ανάλογο της διαφοράς δόσης είναι η απόσταση συμφωνίας, αγγλ. distance-to-agreement (DTA), όπου αναφέρεται στην απόσταση μεταξύ κοινών χαρακτηριστικών δύο κατανομών [49]. Ο καθορισμός της χωρικής ακρίβειας σε μια περιοχή απότομης βάρθρωσης της δόσης θα πρέπει να βασίζεται α) στην ακρίβεια τοποθέτησης του ομοιώματος και κατ' επέκταση του ασθενούς, β) σε

πειραματικά σφάλματα και γ) στην ενδογενή χωρική ανακρίβεια των κατανομών. Συνεπώς, το όριο απόστασης συμφωνίας οφείλει να αντικατοπτρίζει την κλινική πραγματικότητα και να οριστεί λαμβάνοντας υπόψιν τα σφάλματα μέτρησης και υπολογισμού της δόσης.

1.6.3 Συνδυαστική μέθοδος

Η συνδυαστική μέθοδος προσέγγισε το πρόβλημα σύγκρισης κατανομών δόσης σε δύο βήματα. Πρώτα, προσδιορίζοντας τις διαφορές ως προς τη δόση και στη συνέχεια γεωμετρικά. Η διαφορά δόσης (σε ποσοστιαία ή απόλυτη τιμή-*cGy*) και ο δείκτης DTA (εκφρασμένος σε μονάδες απόστασης, συνήθως σε χιλιοστά) έχουν συμπληρωματική δράση πάνω σε μία κατανομή δόσης. Η μὲν δίνει ποσοτικά και απολύτως διαισθητικά αποτελέσματα σε τμήματα της κατανομής όπου δεν υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις της δόσης, η DTA δε παράγει αξιόπιστα αποτελέσματα στις περιοχές απότομης διακύμανσης της δόσης, όπου η γεωμετρική απόσταση των κατανομών αποτελεί τον κύριο λόγο δοσιμετρικών αστοχιών. Η συνδυαστική χρήση των δύο αυτών μεθόδων επιτρέπει τον ποιοτικό έλεγχο όλης της κατανομής. Όμως, στερείται της ποσοτικής πληροφορίας, καθώς δεν παρέχει ακριβή και συνολική εκτίμηση του μεγέθους των αστοχιών. Για παράδειγμα, έστω ότι με όρια αποδοχής διαφοράς δόσης / απόστασης 3% / 3 *mm* αντίστοιχα, α) 10 σημεία μιας κατανομής αποτυγχάνουν κατά 1% / 1 *mm* ή β) 10 σημεία της κατανομής αποτυγχάνουν κατά 10% και 10 *mm*. Τα ποσοστά αποδοχής και στις δύο αυτές περιπτώσεις παραμένουν τα ίδια, παρόλο που η κλινική σημασία των αστοχιών διαφέρει σημαντικά.

Ο τρόπος να εξαλειφθεί αυτό το μειονέκτημα, είναι η ταυτόχρονη ανάλυση της κατανομής και με τις δύο μεθόδους. Ωστόσο, αυτό δεν αποτελεί ένα απλό εγχείρημα, καθώς τα δύο μέτρα είναι εκφρασμένα σε διαφορετικές μονάδες. Η λύση

δόθηκε από τους Low κ.α [50], οι οποίοι αντιλήφθηκαν πως η ταυτόχρονη χρήση και των δύο μέτρων είναι εφικτή εάν αυτά καταστούν αδιάστατα, κανονικοποιώντας τα με τα αντίστοιχα κριτήρια αποδοχής τους. Έτσι, χρησιμοποιώντας την ελληνική εκδοχή του γράμματος «c», καθώς αποτελεί μια γενίκευση της συνδυαστικής (αγγλ. composite) ανάλυσης, ο Low ονόμασε τη μετατόπιση σε αυτόν τον πολυδιάστατο επανακανονικοποιημένο χώρο, δείκτη γάμμα (γ index).

1.6.4 Δείκτης γάμμα (γ)

Ο δείκτης γ εκτελεί τη σύγκριση των κατανομών δόσης από γεωμετρική σκοπιά, υπολογίζοντας την μετατόπιση στον χώρο της δόσης και της απόστασης που έχει η κατανομή αναφοράς από την υπό εξέταση κατανομή. Ο υπολογισμός πραγματοποιείται ανεξάρτητα για κάθε σημείο της κατανομής αναφοράς και τα τελικά αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστό των επιτυχόντων στο σύνολο των σημείων. Για να επιτευχθεί σύγκριση, όπως και στη μέθοδο DTA, η κατανομή αναφοράς πρέπει να αποτελείται τουλάχιστον από ένα σημείο, ενώ η υπό εξέταση κατανομή πρέπει να έχει τουλάχιστον μία διάσταση. Υπό το πρίσμα αυτής της ανάλυσης, οι τιμές του δείκτη γ που κυμαίνονται από 0 έως 1, υποδεικνύουν ότι το υπό εξέταση σημείο βρίσκεται εντός αποδεκτών ορίων. Τιμές μεγαλύτερες της μονάδος υποδεικνύουν αποτυχία. Επειδή το γ είναι η μετατόπιση μεταξύ δύο κατανομών, στην ουσία είναι και η ακτίνα μεταξύ της κατανομής αναφοράς και της υπό εξέταση κατανομής. Συνεπώς τα κριτήρια αποδοχής δημιουργούν στην πραγματικότητα έναν κύκλο ή μια έλλειψη, σφαίρα ή υπερ-σφαίρα, στις μονοδιάστατες, δισδιάστατες και τρισδιάστατες συγκρίσεις κατανομών αντίστοιχα. Για κάθε σημείο $r_m^{\vec{}}$ της κατανομής αναφοράς σε σχέση με όλα τα σημεία $r_m^{\vec{}}$ της υπό εξέταση κατανομής, υπολογίζεται ο δείκτης $\gamma(r_m^{\vec{}}, r_e^{\vec{}})$ σύμφωνα με την εξίσωση 1.4:

$$\gamma(\vec{r}_m, \vec{r}_e) = \sqrt{\frac{|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_e)|^2}{\Delta D^2} + \frac{|\vec{r}_m, \vec{r}_e|^2}{DTA^2}} \quad (1.1)$$

Όπου $|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_e)|$ είναι η διαφορά δόσης μεταξύ των δύο σημείων και $|\vec{r}_m, \vec{r}_e|$ η διαφορά απόστασης. ΔD και DTA είναι τα κριτήρια δόσης και χώρου αντίστοιχα.

Η συνολική επιτυχία μιας κατανομής κρίνεται βάσει ενός ποσοστού αποδοχής των σημείων που βρέθηκαν με τιμή γ μικρότερη της μονάδος.

Μειονεκτήματα δείκτη γ

Παρά τη σχεδόν καθολική υιοθέτηση της ανάλυσης γ για το δοσιμετρικό έλεγχο πλάνων σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας, η χρήση αυτής της μεθόδου ενδέχεται να αποκρύψει σημαντικές δοσιμετρικές ανακρίβειες. Αυτό συμβαίνει κυρίως για τους λόγους που περιγράφονται παρακάτω.

1. **Εμπειρικά καθορισμένα κριτήρια και ποσοστό αποδοχής.** Δεν υπάρχουν αναπτυγμένες θεωρίες σχετικά με την κατάλληλη παραγωγή και επιλογή τους [51].
2. **Απροσδιόριστο όριο ανίχνευσης του ελάχιστου λάθους** για προκαθορισμένο ποσοστό αποδοχής και ομάδα κριτηρίων.
3. **Συγκεκριμένοι συνδυασμοί κριτηρίων απόκλισης δόσης και απόστασης δύναται να αποτύχουν να ανιχνεύσουν λάθη**, ίσως και μεγαλύτερα από τις επιμέρους τιμές των κριτηρίων [52]. Έτσι, σε πλάνα που έχουν γίνει αποδεκτά, με ποσοστά μεγαλύτερα από 90-95%, ενέχονται σφάλματα, όχι άμεσα ανιχνεύσιμα, τα οποία μπορεί να αφορούν ή σε κάποιο μηχανικό

σφάλμα (π.χ. μη σωστή κίνηση των MLC ή του gantry), είτε σε σφάλματα του αλγορίθμου υπολογισμού [53, 54].

4. **Μη κλινικά εύληπτη τιμή.** Για παράδειγμα, είναι εύκολο κάποιος να αντιληφθεί μια διαφορά δόσης 3 cGy ή 3%, σε αντίθεση με μια τιμή $\gamma=2$.
5. **Μη ύπαρξη προσήμου των διαφορών.** Δε δύναται να κριθεί ποιά από τις δύο ως προς σύγκριση κατανομές έχει υψηλότερη τιμή στο υπό διερεύνηση σημείο.
6. **Ευαισθησία της μεθόδου γ στην ανάλυση του πίνακα δόσεων (dose grid resolution) του δοσιμετρικού υπολογισμού [55].**
7. **Μη κλινικά συσχετίσιμη τοπική πληροφορία,** η οποία μπορεί να είναι κρίσιμη για την θεραπεία του ασθενούς [56, 57, 58, 59, 60]. Για παράδειγμα, διαφορετικά θα αξιολογούταν ένα πλάνο με μεγάλες ανακρίβειες στις περιοχές των χαμηλών ισοδοσιακών σε σύγκριση με ένα άλλο, όπου οι μεγάλες διαφορές εντοπίζονται στην περιοχή της 95% ισοδοσιακής καμπύλης ή εντός μιας κρίσιμης δομής.

Στην προσπάθεια να εξαλειφθούν οι παραπάνω αστοχίες, έχει προταθεί είτε η ανάλυση των πλάνων με επικουρικές μεθόδους σύγκρισης, είτε η χρήση τεχνικών βελτίωσης του δείκτη γ . Οι προσεγγίσεις που έχουν προταθεί παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω.

1.6.5 Υπέρθυση ισοδοσιακών καμπυλών

Η υπέρθεση των ισοδοσιακών καμπυλών είναι μια συνήθης, γρήγορη και κατανοητή μέθοδος σύγκρισης κατανομών δόσης. Επιτρέπει την οπτική επιθεώρηση και ποιοτική αξιολόγηση των αποκλίσεων δόσης σε επιλεγμένα (για πρακτικούς λόγους) περιγράμματα ισοδοσιακών [61]. Για την παραγωγή έγκυρων αποτελε-

σμάτων, απαιτείται εξαιρετικά προσεκτική αντιστοίχιση (αγγλ. registration) των υπό σύγκριση κατανομών. Η απόσταση μεταξύ των ισοδοσιακών που δεν συμφωνούν, εξαρτάται από δύο παράγοντες: α) τη διαφορά και β) την τοπική βάρθρωση της δόσης.

Ποσοτική πληροφορία μπορεί να εξαχθεί μόνο στα σημεία όπου δύο ισοδοσιακές διασταυρώνονται ή ταυτίζονται, ενώ οι περιοχές υψηλής βάρθρωσης ενδέχεται να παραπλανήσουν σχετικά με τη σημασία μιας πιθανής ανακρίβειας. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η έκφραση της δόσης γίνεται σε σχετικές αντί για απόλυτες τιμές. Σε αυτή την περίπτωση, το σημείο κανονικοποίησης (ή αναφοράς) πρέπει να ορίζεται σε μια ομοιογενή περιοχή δόσης, εντός του στόχου, για την αποφυγή λανθασμένης ανίχνευσης σφαλμάτων. Για περαιτέρω ανάλυση των ασυμφωνιών που εντοπίζονται, ειδικά στην εγγύς περιοχή ή εντός κρίσιμων δομών και οργάνων, προτείνεται και η υπέρθεση των προφίλ δόσης. Η υπέρθεση των προφίλ δόσης αποτελεί μια μονοδιάστατη προσέγγιση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως βοηθητικό εργαλείο σε τεχνικές σύγκρισης υψηλότερων διαστάσεων.

1.6.6 Πίνακας διαφοράς δόσης

Ο πίνακας διαφοράς δόσης συνοψίζει τις επιμέρους διαφορές δόσης σε μία ενιαία εικόνα, η οποία προκύπτει από την απευθείας αφαίρεση των δύο κατανομών. Η μέθοδος αυτή είναι κατά κύριο λόγο ποιοτική, παρουσιάζοντας το σύνολο των διαφορών με κάποιου είδους χρωματική διαβάθμιση. Η σύγκριση μπορεί να εκτελεστεί με απόλυτες ή σχετικές μονάδες δόσης.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων αποτελεί η προσεκτική αντιστοίχιση των δύο κατανομών, ωστόσο, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων υπόκειται στα μειονεκτήματα που φέρει η μέθοδος διαφοράς

δόσης. Επιπλέον, ενώ παρέχεται η δυνατότητα δημιουργίας τριασδιάστατων πινάκων διαφοράς δόσης, η ανάλυση μπορεί να εκτελεστεί μόνο σε δισδιάστατα επίπεδα [29].

1.6.7 Ιστόγραμμα διαφοράς δόσης

Οι δισδιάστατες κατανομές δόσης μπορούν να συγκριθούν ποσοτικά χρησιμοποιώντας θεμελιώδη μέτρα ανάλυσης εικόνας. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση μπορούν να παρέχουν μια βαθύτερη κατανόηση της φύσης του σφάλματος (συστηματικού ή τυχαίου) μεταξύ των κατανομών δόσης. Ένας πίνακας διαφοράς δόσης μπορεί επίσης να απεικονιστεί ως ιστόγραμμα διαφοράς δόσης. Σύμφωνα με τις ιδιότητες της κανονικής κατανομής Gauss: α) δύο πανομοιότυπες σειρές δεδομένων έχουν ένα ιστόγραμμα διαφοράς δόσης τύπου δέλτα, τοποθετημένο στο μηδέν και β) η μετατόπιση του κέντρου του ιστογράμματος μακριά από το μηδέν υποδεικνύει την ύπαρξη ενός συστηματικού σφάλματος (που ισοούται με τη μέση τιμή του πίνακα διαφοράς δόσης). Η διασπορά των τιμών γύρω από αυτό υποδεικνύει τα τυχαία σφάλματα [29].

1.6.8 Μορφοκλασματική ανάλυση

Η μορφοκλασματική διάσταση (αγγλ. fractal dimension) είναι ένα στατιστικό μέτρο πολυπλοκότητας που αντιπροσωπεύει την αλλαγή των λεπτομερειών ενός μορφοκλασματικού συνόλου σε σχέση με την κλίμακα που μετράται. Η ενσωμάτωση της μορφοκλασματικής ανάλυσης στη διαδικασία σύγκρισης δισδιάστατων κατανομών δόσης αποτελεί μια ενδιαφέρουσα ιδέα, που στηρίζεται κυρίως στο σχήμα των ισοδοσιακών [62], καθώς η μορφοκλασματική διάσταση αποτελεί ένα μοναδικό αποτύπωμα του ανά ισοδοσιακή καμπύλη. Δύο ισοδοσιακές καμπύλες θεωρούνται ταυτόσημες όταν οι μορφοκλασματικές τους διαστάσεις

διαφέρουν λιγότερο από κάποιο προκαθορισμένο ποσοστό (π.χ. 1%), το οποίο θα μπορούσε δυνητικά να συσχετισθεί με κάποια διαφορά δόσης. Η μέθοδος αυτή, παρόλο που δεν έχει εφαρμοστεί κλινικά, ενδέχεται να παρέχει πιο έγκυρα αποτελέσματα από την απλή οπτική επιθεώρηση υπερτιθέμενων κατανομών δόσης.

1.6.9 Μέθοδος αντιστάθμισης βάθμωσης

Οι Moran κ.α. [63] ανέπτυξαν αυτή τη μέθοδο για την αξιολόγηση των δοσιμετρικών διαφορών βάσει της τοπικής βάθμωσης της δόσης, η οποία υπολογίζεται για κάθε σημείο της κατανομής. Για να ληφθούν υπόψιν οι γεωμετρικές αβεβαιότητες (διαστάσεις πλέγματος δόσης ή μετατόπιση των κατανομών), καθορίζεται μια παράμετρος απόστασης (π.χ. 1 mm) η οποία αντιπροσωπεύει τη γεωμετρική ανοχή σε κάθε σημείο. Κάθε διαβάθμιση δόσης πολλαπλασιάζεται με αυτή την παράμετρο για να προκύψει μια τιμή δόσης που σχετίζεται με την αβεβαιότητα αυτού του σημείου. Με τον τρόπο αυτό, οι διαφορές δόσης που θα μπορούσαν να αποδοθούν στις γεωμετρικές αβεβαιότητες εξαιρούνται από την ανάλυση, καταλήγοντας να εμπεριέχει μόνο τις διαφορές που προέρχονται από άλλες πηγές. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αυτή η μέθοδος αποκαλύπτει το μέγεθος και την κλινική σημασία των διαφορών, ωστόσο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα εργαλεία δοσιμετρικής σύγκρισης.

1.6.10 Σύγκριση δόσης με βάση τα ιστογράμματα δόσης-όγκου

Τα δεδομένα που ανακτήθηκαν κατά τη διαδικασία της δοσιμετρικής επαλήθευσης μπορούν να παρουσιαστούν ως ιστογράμματα δόσης-όγκου (αγγλ. dose volume histograms-DVHs), επιτρέποντας την ανάλυση των άμεσων επιπτώσεων των λαθών στο πλάνο θεραπείας του ασθενούς. Ο τρόπος παραγωγής τους

γίνεται με ειδικές μεθόδους ανακατασκευής δόσης, οι οποίες αναφέρθηκαν παραπάνω (ενότητα 1.4). Αν και η ανάλυση DVH φαίνεται να προσθέτει περαιτέρω κλινική σημασία στη διαδικασία δοσιμετρικής επαλήθευσης [47, 64], παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Τέτοιοι περιορισμοί είναι α) η εισαγωγή πρόσθετων πηγών σφάλματος από τους αλγόριθμους που εμπλέκονται στη διαδικασία και β) η επιλεκτική παρουσίαση των αστοχιών στις σχεδιασμένες δομές και όχι επί του συνόλου της κατανομής.

1.6.11 Μέθοδος κανονικοποιημένης συμφωνίας

Η μέθοδος κανονικοποιημένης συμφωνίας [65], αγγλ. *normalized agreement test (NAT)*, αναπτύχθηκε ως συμπληρωματικό εργαλείο σε άλλους στατιστικούς δείκτες σύγκρισης δόσεων, καθώς σχεδιάστηκε για να εκφράσει την κλινική σημασία των παρατηρούμενων αποκλίσεων τους. Η περιοχή του PTV (τιμές δόσης > 75% της συνταγογραφούμενης δόσης) αξιολογείται διαφορετικά από το υπόλοιπο πλάνο με βάση τη βιολογική της σημασία. Οι τιμές NAT υπολογίζονται για κάθε κελί του πίνακα των ποσοστιαίων αποκλίσεων ως:

$$NATvalue = D_{scale} \times (\delta - 1) \quad (1.2)$$

- D_{scale} είναι ο λόγος της υπολογισμένης ή μετρηθείσας δόσης (όποια είναι μεγαλύτερη στο σημείο ενδιαφέροντος) προς τη μέγιστη υπολογιζόμενη δόση.
- δ είναι η μικρότερη τιμή ανάμεσα στους όρους της δόσης $|\Delta D / \Delta Dm|$ και του χώρου $|\Delta d / \Delta dm|$.

Η παράμετρος δ γίνεται μονάδα και συνεπώς η τιμή *NATvalue* μηδενίζεται όταν:

- (α) Η τιμή του κελιού είναι εντός των κριτηρίων αποδοχής δόσης (ΔDm) ή

χώρου (Δdm).

(β) Η τιμή ενός picture element (pixel) του κελιού δεν πληροί τα κριτήρια αποδοχής στην περιοχή του υγιούς ιστού, αλλά έχει τιμή χαμηλότερη από την υπολογισμένη, υποθέτοντας ότι αυτή η ασυμφωνία θα ωφελήσει τον ασθενή.

Ο τελικός δείκτης NAT της κατανομής προκύπτει από την ακόλουθη εξίσωση:

$$NATindex = \frac{\overline{NAT}}{D_{scale}} \times 100 \quad (1.3)$$

Ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει τη μέση απόκλιση από τα κριτήρια αποδοχής δόσης και χώρου, αγνοώντας τις περιοχές αποδοχής. Εκφράζεται ως μοναδική τιμή ανάλογη με την έννοια της ομοιομορφίας της δόσης.

1.6.12 Ιστογράμματα γ

Η έννοια του δείκτη γ μπορεί εύκολα να επεκταθεί και να παράγει πρόσθετα εργαλεία για την αξιολόγηση μιας κατανομής δόσης. Κατ' αναλογία με τα ιστογράμματα όγκου δόσης, μπορούν να παραχθούν ιστογράμματα γ , αγγλ. gamma volume histogram (GVH), υποδεικνύοντας το ποσοστό των volume elements (voxels) που καλύπτονται από μια συγκεκριμένη τιμή γ [66]. Υπάρχουν δύο τύποι τέτοιων ιστογραμμάτων:

1. Ιστογράμματα συχνότητας όγκων γ - frequency gamma volume histogram (fGVH)
2. Αθροιστικά ιστογράμματα όγκου γ - cumulative gamma volume histogram (cGVH)

Εάν η ανάλυση διενεργείται σε δύο διαστάσεις, αντί των ογκομετρικών δεδομέ-

νων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιοχές ενδιαφέροντος που θα παράγουν ιστογράμματα συχνότητας περιοχής γ , αγγλ. frequency gamma area histograms (fGAH), και αθροιστικά ιστογράμματα περιοχής γ , αγγλ. cumulative gamma area histograms (cGAH), αντίστοιχα.

1.6.13 Γωνία γ

Η μέθοδος «γωνία γ » [67, 52] χρησιμοποιεί τις διανυσματικές ιδιότητες του δείκτη γ για να επισημάνει εάν οι αναντιστοιχίες αποδίδονται σε ασυμφωνία δόσης ή απόστασης. Εάν η απόκλιση οφείλεται αποκλειστικά στη διαφορά δόσης, το διάνυσμα του δείκτη γ θα είναι παράλληλο ως προς τον άξονα δόσης, ενώ εάν αποδίδεται αποκλειστικά στη διαφορά χώρου, το διάνυσμα γ θα είναι παράλληλο ως προς τον άξονα DTA. Λαμβάνοντας υπόψη ως μηδενική γωνία το πρώτο σενάριο, το διάνυσμα γ πρέπει πάντα να κυμαίνεται μεταξύ 0 ή $\pi/2$. Η γωνία γ είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην ανάλυση της κατανομής δόσης, με γωνίες πιο κοντά στις 0° να υποδεικνύουν την κυριαρχία της δοσιμετρικής επιρροής στο αποτέλεσμα, ενώ γωνίες πιο κοντά στις 90° να υποδεικνύουν τις χωρικές αναντιστοιχίες.

1.6.14 Μέθοδος πλαισίου (Box Method)

Η μέθοδος πλαισίου (αγγλ. "Box Method") [68] συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των ελέγχων της διαφοράς δόσης, της σύνθετης ανάλυσης και της μεθόδου γ . Το όνομά της αναφέρεται στον ορισμό μιας περιοχής αποδοχής που σχηματίζει ένα «πλαίσιο» γύρω από τα σημεία της κατανομής, όπου το μήκος της κάθε πλευράς του αντιστοιχεί στα όρια αποδοχής δόσης και απόστασης αντίστοιχα. Η βασική ιδέα στηρίζεται στη μετατροπή της χωρικής διάστασης του δείκτη γ σε ένα ισοδύναμο μέτρο δόσης. Για να επιτευχθεί αυτό, εισήχθη η έννοια της «ισοδύναμης

ανοχής δόσης» που αντιστοιχεί στη χωρική συνιστώσα του γ , η οποία διαμορφώνεται ανάλογα με την τοπική βάρθρωση της κατανομής. Συνεπώς, είναι εφικτός ο καθορισμός ενός νέου ενιαίου ορίου ανοχής, υπό τον όρο «μέγιστη επιτρεπόμενη διαφορά δόσης», αγγλ. maximum allowed dose difference (MADD), που αποτελείται από δύο συνιστώσες: α) το όριο ανοχής δόσης και β) μια ισοδύναμη δόση. Πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η προσαρμοστικότητα της στις διάφορες περιοχές του πλάνου και η μικρότερη ευαισθησία της στις διαστάσεις του πλέγματος δόσης σε σύγκριση με το δείκτη γ .

1.6.15 Δείκτης χ

Η μέθοδος του συντελεστή αξιολόγησης χ [69] εφαρμόζει έναν αυλό αποδοχής, που περιβάλλει συνεχώς τα προφίλ κατανομής αναφοράς, στην προσπάθεια να περιοριστεί η εξάρτηση της χωρικής ανάλυσης του πλέγματος δόσης. Η ακτίνα του αυλού καθορίζεται από τα όρια δόσης και χωρικής ανοχής, ενώ η καμπυλότητά του εξαρτάται από την τοπική βάρθρωση της δόσης. Τα σημεία της κατανομής που ικανοποιούν τις συνθήκες του τεστ είναι αυτά με τιμές μικρότερες από $|\chi|$. Κατ' αυτόν τον τρόπο, μπορεί να περιοριστεί ο εντοπισμός ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η ύπαρξη του αυλού γύρω από τα σημεία αναφοράς καθιστά άνευ σημασίας την ανάγκη για συνεχή γραμμική παρεμβολή. Επομένως, οι υπολογισμοί μπορούν να επιταχυνθούν έως 120 φορές, υπό την προϋπόθεση ότι τόσο οι κατανομές αναφοράς, όσο και αξιολόγησης, έχουν την ίδια ανάλυση πλέγματος δόσης. Σε κάθε άλλη περίπτωση, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια αρχική παρεμβολή σημείων προκειμένου να εξισωθεί η χωρική πυκνότητα, γεγονός που αποτελεί το πιο σημαντικό μειονέκτημα αυτής της τεχνικής. Επιπλέον, η χρήση μόνο της τοπικής βάρθρωσης καθιστά τη μέθοδο αυτή ανακριβή στην περίπτωση των μη μηδενικών δευτερογενών παραγώγων της καμπύλης δόσης, δηλαδή στις περιοχές αλλαγής της βάρθρωσης της δόσης.

1.6.16 Περίβλημα δ

Το «περίβλημα δ » (αγγλ. delta envelope) [70] επεκτείνει την αξιολόγηση χ για να επιτευχθούν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα στα σημεία αλλαγής της βάθμωσης της δόσης. Η μέθοδος αυτή απαιτεί τον προκαταρκτικό υπολογισμό ενός «περιβλήματος» ανοχής, χρησιμοποιώντας τις ελάχιστες και μέγιστες δόσεις που επιτρέπονται ανά σημείο της δόσης αναφοράς. Το συνεχές περίβλημα που σχηματίζεται οριοθετεί μια περιοχή ανοχής ανεξάρτητη της τοπικής βάθμωσης, λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα σημεία αναφοράς. Η γραμμική παρεμβολή είναι περιττή, λόγω της συνέχειας του περιβλήματος. Το σχήμα του περιβλήματος φαίνεται να επηρεάζεται σε περιοχές υψηλής βάθμωσης της δόσης, όπου η πυκνότητα των σημείων αναφοράς γίνεται πιο αραιή. Σε αυτές τις περιοχές, το περίβλημα γίνεται στενότερο στα εξωτερικά του σύνορα. Ακόμη και σε αυτήν την περίπτωση, η γραμμική παρεμβολή είναι ήσσονος σημασίας, μειώνοντας σημαντικά τον υπολογιστικό χρόνο. Τέλος, προτείνονται τρεις παρόμοιοι δείκτες «ερμηνείας», δ_a , δ_b , και δ_c , προκειμένου να εξαχθούν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μεγάλες αποκλίσεις εκτός του περιβλήματος.

1.6.17 Γεωμετρική ερμηνεία του δείκτη γ

Η μέθοδος αυτή [71] χρησιμοποιεί απλά τμήματα γραμμών, τρίγωνα και τετράεδρα, προκειμένου να αναλύσουν μονοδιάστατες, δισδιάστατες και τρισδιάστατες κατανομές δόσης αντίστοιχα, σε μικρότερες υποδιαιρέσεις. Συνεπώς, η πλησιέστερη απόσταση μεταξύ της κατανομής αναφοράς και της υπό εξέταση κατανομής μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση άλγεβρας πινάκων. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η υψηλή εξάρτηση των αποτελεσμάτων του δείκτη γ από τη χωρική ανάλυση του πλέγματος δόσης.

Η μέθοδος αυτή αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική από τη γραμμική παρεμβολή,

καθώς παράγει σε μειωμένο χρόνο εξίσου ακριβή αποτελέσματα ακόμα και για αδρές αναλύσεις πλέγματος δόσης. Τέλος, για περαιτέρω μείωση του χρόνου υπολογισμού, προτείνεται ο περιορισμός της αναζήτησης της ελάχιστης απόστασης, γύρω από ένα δεδομένο σημείο, σε μια περιοχή που καθορίζεται από το γινόμενο του κριτηρίου DTA και της μέγιστης επιτρεπτής τιμής γ .

1.6.18 Γρήγορος αλγόριθμος για ανάλυση γ

Η πλήρης σύγκριση δύο συνεχών κατανομών δόσης μπορεί να διαρκέσει από λεπτά έως ώρες για να εκτελεστεί, ειδικά για σύνθετα θεραπευτικά πλάνα ακτινοθεραπείας. Ο αλγόριθμος αυτός [72] σχεδιάστηκε με στόχο τη μείωση του υπολογιστικού χρόνου του δείκτη γ . Η ιδέα βασίζεται στον περιορισμό της περιοχής αναζήτησης για σημεία που δυνητικά θα μπορούσαν να πληρούν τα κριτήρια αποδοχής, εντός μιας σφαίρας με ορισμένη ακτίνα αρκετά μεγαλύτερη από το χωρικό κριτήριο DTA. Αρχικά, ένας πίνακας αποστάσεων υπολογίζεται από το σημείο ενδιαφέροντος προς την περιφέρεια της σφαίρας με αυξανόμενα χωρικά βήματα. Για την παρεμβολή των τιμών της υπό εξέταση κατανομής, τα περιβάλλοντα σημεία του πίνακα δόσης σταθμίζονται χρησιμοποιώντας συντελεστές παρεμβολής και στη συνέχεια αθροίζονται. Για ακόμη μεγαλύτερη εξοικονόμηση χρόνου, ο υπολογισμός αποφεύγεται για σημεία που είναι απίθανο να οδηγήσουν σε αποδεκτό γ , όπως σημεία που η χωρική απόκλιση από μόνη της αναγκάζει την τιμή γ να ξεπεράσει τη μονάδα.

1.6.19 Μέθοδος GPU

Οι Gu κ.ά. [73] εκμεταλλεύτηκαν την πολλαπλάσια υπολογιστική ισχύ των μονάδων επεξεργασίας γραφικών, αγγλ. graphics processing unit (GPU), έναντι της κεντρικής μονάδας επεξεργασίας, αγγλ. central processing unit (CPU), για

την υψηλή απαίτηση των υπολογισμών και την επιτάχυνση των αποτελεσμάτων της μεθόδου γ . Η μεθοδολογία γ εφαρμόστηκε με τη χρήση της μεθόδου γεωμετρικής ερμηνείας, όπως προτάθηκε από τους Ju κ.ά. [71], και την τεχνική προδιαλογής που αναφέρεται ανωτέρω από τους Wendling κ.ά. [72]. Με το συνδυασμό αυτόν, οι συγγραφείς πέτυχαν σημαντική μείωση του χρόνου υπολογισμού κατά 45-70 φορές σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υπολογισμούς με χρήση της CPU. Παρόμοια μείωση χρόνου παρατηρήθηκε και από τους Pearson κ.ά [74], κατά 57 ± 15 φορές, σε σχέση με τους συμβατικούς υπολογισμούς της CPU .

1.6.20 Μέθοδος αλληλουχίας φίλτρων

Η μέθοδος αλληλουχίας φίλτρων, αγγλ. filter cascade method, [75], αξιολογεί τις κατανομές ακολουθώντας μια διαδικασία τριών βημάτων. Σε πρώτο επίπεδο, ο αλγόριθμος αναζητά σημεία που πληρούν τα κριτήρια γ στην εγγύς περιοχή των σημείων αναφοράς. Ο αλγόριθμος δεν αναζητά το σημείο που παράγει τη χαμηλότερη τιμή γ , όπως υποδεικνύεται από τη θεωρία, αλλά αποδέχεται κάθε σημείο που φαίνεται να ικανοποιεί απλά τη συνθήκη $\gamma < 1$, ελαχιστοποιώντας περαιτέρω το χρόνο των υπολογισμών.

Σε δεύτερο στάδιο, αποφεύγοντας τη χρονοβόρα γραμμική παρεμβολή, εξετάζονται μόνο τα σημεία που απέτυχαν στον αρχικό έλεγχο, με στόχο την αποφυγή των ψευδών αρνητικών, ειδικά σε περιοχές υψηλής βάρμωσης. Ένα αρχικά απορριφθέν σημείο Γ κρίνεται αποδεκτό εάν η αντίστοιχη διαφορά δόσης των δύο σημείων (A και B) που το εμπεριέχουν έχει διαφορετικό πρόσημο. Σε αυτή την περίπτωση, η διαφορά δόσης στο σημείο Γ θα πρέπει να μηδενίζεται ($\gamma < 1$). Το τρίτο και τελευταίο φίλτρο εξετάζει αν τα εναπομείναντα απορριφθέντα σημεία, που βρίσκονται στο εξωτερικό όριο του ελλειψοειδούς αποδοχής, έχουν διαφο-

ρετικό πρόσημο από ένα γειτονικό σημείο που βρίσκεται στο εσωτερικό. Στην περίπτωση αυτή, εκτελείται γραμμική παρεμβολή μεταξύ αυτών των δύο σημείων και εάν οποιοδήποτε τμήμα της γραμμής τέμνει το ελλειψοειδές, το σημείο γίνεται αποδεκτό. Αυτή η μεθοδολογία μπορεί να επεκταθεί σε ακόμα περισσότερα επίπεδα, ωστόσο, η εφαρμογή των τριών αυτών φίλτρων δείχνει ικανή να αποτρέψει την ύπαρξη ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

1.6.21 Μετατροπή ευκλείδειας απόστασης

Αυτή η μέθοδος επινοήθηκε σε μια άλλη προσπάθεια μείωσης των χρόνων υπολογισμού που απαιτούνταν στην κλασική μέθοδο γ . Σε αυτή την προσέγγιση [76], διενεργείται προϋπολογισμός ενός πίνακα δεικτών γ , μέσω υπολογισμών ευκλείδειας απόστασης, με βάση την κατανομή αναφοράς. Η αξιολογούμενη κατανομή συγκρίνεται με την κατανομή αναφοράς, πραγματοποιώντας αναζήτηση στις τιμές αυτού του πίνακα. Ως εκ τούτου, υπάρχει εκατοστιαία επιτάχυνση των υπολογισμών σε δύο διαστάσεις και περίπου 104-105 φορές για τρισδιάστατους πίνακες δόσεων. Επιπλέον, η δημιουργία ενός τέτοιου πίνακα επιτρέπει τον εύκολο υπολογισμό των παραγώγων γ στον τομέα της δόσης και του χώρου. Αυτό θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα τον προσδιορισμό της κυρίαρχης πηγής σφαλμάτων στις αξιολογούμενες κατανομές, που θα καθοδηγήσει τις απαιτούμενες διορθωτικές ενέργειες.

1.6.22 Ανατομική αντιστοιχία γ

Η μέθοδος αυτή προτάθηκε για το συσχετισμό των αποτελεσμάτων γ με την ανατομία του ασθενούς [77]. Για να ξεπεραστεί η απουσία των ανατομικών πληροφοριών στην απλή ανάλυση γ , οι συγγραφείς πρότειναν μια μέθοδο που προβάλλει τα αποτελέσματα ως ένα χάρτη τιμών γ πάνω στις ψηφιακά ανακα-

τασκευασμένες ακτινογραφίες, αγγλ. digital reconstructed radiographs (DRRs), του ασθενούς. Είναι προφανές, ότι η μέθοδος αυτή περιορίζεται σε πλάνα στατικών IMRT πεδίων. Ιδανικά, μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις όπου η θέση των όγκων-στόχων και των οργάνων σε κίνδυνο σχετίζονται άμεσα με τις οστικές δομές που απεικονίζονται στα DRRs, όπως π.χ. σε θεραπείες κεφαλής και τραχήλου.

1.6.23 Δείκτης γ

Αυτή η επέκταση του αρχικού δείκτη γ αναπτύχθηκε από τους Stathakis κ.ά. [78] με σκοπό την ενσωμάτωση των ραδιοβιολογικών εννοιών στη διαδικασία επαλήθευσης των πλάνων ακτινοθεραπείας. Ο προτεινόμενος δείκτης με την ονομασία γ εκφράζεται ως εξής:

$$\gamma(\vec{r}_m, \vec{r}_e) = \sqrt{\frac{|F(D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_e))|^2}{\Delta D^2} + \frac{|\vec{r}_m, \vec{r}_e|^2}{DTA^2}} \quad (1.4)$$

όπου ο όρος $F(D_i, j)$ είναι η διαφορά της δόσης σε ένα σημείο, η οποία εμπεριέχει και ραδιοβιολογική πληροφορία όπως η γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση, αγγλ. generalized equivalent uniform dose (gEUD), ισοδύναμη δόση για κλάσματα των 2 Gy, αγγλ. equivalent total doses in 2-Gy fractions (EQD2) ή τη βιολογικά ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση D .

1.6.24 Ραδιοβιολογικός δείκτης γ

Η έννοια του ραδιοβιολογικού δείκτη γ -radiobiological gamma index (RGI) [55, 79] εισήχθει σε μια προσπάθεια μετάγγισης της κλινικής έννοιας στον φυσικό δείκτη γ , αγγλ. physical gamma index (PGI), για τον εντοπισμό κλινικά σημαντικών αποκλίσεων που θα μπορούσαν να παραμείνουν κρυμμένες κάτω από την

κλασική ανάλυση γ , όπως έχει επανειλημμένως επισημανθεί στη βιβλιογραφία [43, 47]. Κάθε στοιχείο όγκου-voxel του πίνακα κατανομής της δόσης που απέ- τυχε κατά την ανάλυση γ , διερευνάται περαιτέρω υπολογίζοντας τις τιμές tumor control probability (TCP) και normal tissue complication probability (NTCP), αναλόγως με την ανατομική περιοχή που αντιστοιχεί. Ο δείκτης RGI μπορεί να υπολογιστεί ανά voxel με τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$RGI = \begin{cases} PGI & \text{if } PGI < 1 \\ PGI \times n & \text{if } PGI > 1 \end{cases} \quad (1.5)$$

Όπου n είναι ένας παράγοντας με διαφορετικές τιμές για την περιοχή του στόχου και την περιοχή των υγιών ιστών. Το ποσοστό επιτυχίας του ραδιοβιολογικού γ ορίζεται ως ο αριθμός των voxels με RGI χαμηλότερο ή ίσο με τη μονάδα δια του συνολικού αριθμού των voxels σε κάθε όργανο πολλαπλασιασμένου επί τοις εκατό.

1.6.25 Μέθοδος επιφάνειας

Η τεχνική αυτή [56] προτάθηκε προκειμένου να ληφθούν κατάλληλα κριτήρια ανάλογα με την πολυπλοκότητα της κατανομής αναφοράς, δεδομένου ότι τα όρια διαφοράς δόσης και χώρου στην ανάλυση γ καθορίζονται εμπειρικά. Θεωρώντας την κατανομή της δόσης αναφοράς και αξιολόγησης ως επιφάνειες, καθόρισαν το συντελεστή διαβάθμισης της δόσης σύμφωνα με την εξίσωση:

$$a = \frac{1}{\nabla \overline{D}(x, y, z)} \quad (1.6)$$

Χρησιμοποιώντας αυτόν τον παράγοντα και την εξίσωση γ προκύπτει ότι:

$$\Delta D_m = \frac{\Delta d_m}{a} \quad (1.7)$$

το οποίο σημαίνει:

- (α) τα κριτήρια αποδοχής μεταβάλλονται με τη μέση βάθμωση του εκάστοτε πλάνου.
- (β) τα κριτήρια δόσης και χώρου δεν είναι ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, αλλά αντιθέτως, σχετίζονται μέσω του παράγοντα διαβάθμισης δόσης a , ο οποίος υπολογίζεται πριν την ανάλυση γ και τον ορισμό των κριτηρίων δόσης και χώρου.

Με τον τρόπο αυτό, η ανάλυση γ αντικατοπτρίζει τις πραγματικές δυνατότητες του συστήματος χορήγησης της δόσης αλλά και του συνολικού QA.

1.6.26 Μέθοδος γ^2

Η μέθοδος γ^2 [57] αποτελεί μια πιο απλοποιημένη εκδοχή της αξιολόγησης χ ή του περιβλήματος δ , η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική της κλασικής ανάλυσης γ χωρίς περαιτέρω τροποποιήσεις ή διεξοδικούς υπολογισμούς. Η κατανομή του δείκτη γ^2 φέρει παρόμοιες ιδιότητες με τη στατιστική κατανομή χ^2 με ένα βαθμό ελευθερίας, όταν τα κριτήρια αποδοχής γ αντικαθίστανται από τις τυπικές αποκλίσεις αβεβαιότητας δόσης και χώρου. Επομένως, η μέθοδος γ^2 μπορεί να υποδηλώσει τη στατιστική σημασία των μετρούμενων αποκλίσεων από την ανάλυση γ και ως αποτέλεσμα, να καθορίσει με πιο στατιστικό τρόπο τα ποσοστά αποδοχής ενός πλάνου.

1.6.27 Πιθανοκρατική μετατροπή της ανάλυσης γ με στοιχεία αβεβαιότητας

Η πιθανοκρατική μετατροπή της ανάλυσης γ [58] εισήχθει ως μια πιο αξιόπιστη τεχνική σε σχέση με την αρχική μέθοδο, καθώς λαμβάνει υπόψιν τις ανακρίβειες που σχετίζονται με τον εξοπλισμό και τους αλγορίθμους που εμπλέκονται στη διαδικασία.

Η εν λόγω μεθοδολογία συμπεριλαμβάνει τις πειραματικές αβεβαιότητες στην ανάλυση γ και έτσι εμφανίζει κάποιες ενδιαφέρουσες ιδιότητες. Επιτρέπει στα όρια αποδοχής να διαμορφωθούν σύμφωνα με την πραγματικά εφικτή ακρίβεια μέτρησης και χρησιμοποιεί απλές έννοιες που φέρουν φυσικό νόημα για να χαρακτηρίσει τις πειραματικές συσκευές, τους υπολογισμούς και τις αβεβαιότητες που τους συνοδεύουν. Η μετρούμενη κατανομή θεωρείται κατάλληλη για χορήγηση στον ασθενή μόνο όταν όλα της τα σημεία κριθούν αποδεκτά, σε αντίθεση με την κλασική προσέγγιση ενός οριοθετημένου ποσοστού επιτυχίας. Η αποτυχία κάποιου σημείου πλέον δεν μπορεί παρά μόνο να αποδοθεί σε κάποιο πρόβλημα χορήγησης της δόσης, αφού οι αβεβαιότητες της μέτρησης έχουν ήδη συμπεριληφθεί στην ανάλυση.

1.6.28 Πολυπαραγοντικό τέστ

Αυτή η μέθοδος [59] στοχεύει στη θέσπιση ενός καθολικού κριτηρίου, το οποίο ο δύναται να ανιχνεύσει εάν μία ανακρίβεια οφείλεται σε κάποια αβεβαιότητα σχετιζόμενη με το μετρητικό σύστημα ή είναι ένα πραγματικό λάθος. Για να εκτελεστεί μία τέτοια ανάλυση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα στατιστικό τεστ όπως το χ^2 . Εάν το τεστ εφαρμοστεί στη διαδικασία της δοσιμετρικής επαλήθευσης, τότε οι δοσιμετρικές κατανομές μπορούν να αναπαρασταθούν σε μορφή ιστογραμμάτων. Ωστόσο, ο αριθμός των κλάσεων του ιστογράμματος μπορεί να

τροποποιήσει τα αποτελέσματα του στατιστικού τεστ. Για αυτό το λόγο, προτάθηκε το T^2 , το οποίο είναι παρόμοιο με το χ^2 αλλά ανεξάρτητο του αριθμού των κλάσεων. Συγκεκριμένα, αυτό το τεστ περιγράφεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$T^2 = \frac{1}{N_d} \sum_{i=0}^{N_d} \left(\frac{\gamma_{i,exp} - \bar{\gamma}_{i,mean}}{\sigma_{i,\gamma}} \right)^2 \quad (1.8)$$

Όπου N_d είναι ο αριθμός των σημείων ή των ανιχνευτών στο σύστημα

$\gamma_{i,exp}$ αναμενόμενη τιμή γ για τον i -οστό ανιχνευτή

$\bar{\gamma}_{i,mean}$ είναι η μέση μετρούμενη τιμή γ για τον i -οστό ανιχνευτή

και $\sigma_{i,\gamma}$ είναι η τυπική απόκλιση της τιμής γ για τον i -οστό ανιχνευτή

Οι παράμετροι $\bar{\gamma}_{i,mean}$ και $\sigma_{i,\gamma}$ πρέπει να υπολογιστούν εκ των προτέρων. Το σφάλμα τοποθέτησης (θεωρείται ότι ακολουθεί την κανονική κατανομή) και οι εγγενείς αβεβαιότητες των ανιχνευτών (θεωρώντας τους ανεξάρτητους μεταξύ τους) προσομοιώνονται και τελικά συγκρίνονται με τον πίνακα δόσης της κατανομής αναφοράς δημιουργώντας ένα προσομοιωμένο πίνακα γ . Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται πολλές φορές για να υπολογιστούν οι κατάλληλες παράμετροι. Με αυτόν τον τρόπο, ολόκληρο το δοσιμετρικό σύστημα χαρακτηρίζεται, με στατιστική σημασία $p = 0.01$. Το κύριο μειονέκτημα έγκειται στη μη ανίχνευση πολύ τοπικών αναντιστοιχιών.

1.7 Ιδανικός δείκτης δοσιμετρικής επαλήθευσης

Η ορθή εκτέλεση ενός κλινικού πλάνου ακτινοθεραπείας από έναν γραμμικό επιταχυντή θα πρέπει να εκτιμάται με τη χρήση ενός αποτελεσματικού δείκτη κατά τη διαδικασία της δοσιμετρικής επαλήθευσης. Τα χαρακτηριστικά ενός τέτοιου ιδανικού δείκτη, ο οποίος παρουσιάζει το αποτέλεσμα της σύγκρισης των πλάνων, οφείλουν να φέρουν επαρκή πληροφορία, έτσι ώστε η τελική απόφαση για την αποδοχή του πλάνου να λαμβάνεται άμεσα και ορθά. Τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν ήδη περιγραφεί [80] και συνοψίζονται παρακάτω.

Βιολογική πληροφορία

Ένας από τους σημαντικότερους στόχους της ακτινοθεραπείας είναι να εξασφαλίσει ότι ο ασθενής δε βλάπτεται από πιθανά λάθη κατά τη χορήγηση της δόσης. Τα αποτελέσματα ενός ιδανικού δείκτη θα πρέπει να είναι ανάλογα των επιπτώσεων που έχουν οι διαφορές της κατανομής δόσης στον ασθενή. Για παράδειγμα, μια δοσιμετρική διαφορά της τάξης του 10% σε μια περιοχή που ήδη λαμβάνει τη μέγιστη δόση είναι πιθανώς πιο σημαντική βιολογικά από ότι ένα λάθος της ίδιας τάξης αλλά σε μία περιοχή που λαμβάνει το 5% της μέγιστης δόσης. Αυτό το επιχείρημα δεν υπονοεί ότι υπάρχουν αποδεκτά λάθη τέτοιου μεγέθους κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Ωστόσο, είναι σημαντικό τα λάθη να αναγνωρίζονται, να ταξινομούνται και να ελαχιστοποιούνται με βάση τη βιολογική τους σημασία. Οι μέθοδοι που υπάρχουν στη βιβλιογραφία δεν έχουν καταφέρει να αποτυπώσουν ξεκάθαρα αυτή την πληροφορία.

Φυσική σημασία

Ο ιδανικός δείκτης θα πρέπει να συνδέεται με τη φυσική έννοια των λαθών. Για παράδειγμα, η διαφορά δόσης καθώς και η DTA έχουν προφανή έννοια, αλλά η

έννοια του δείκτη γ είναι πιο αφηρημένη. Είναι ευκολότερο να εντοπιστεί και να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα εάν είναι κατανοητή η πηγή του και η φυσική του σημασία.

Ταχύτητα υπολογισμού

Ο υπολογισμός του ιδανικού δείκτη θα πρέπει να είναι εφικτός άμεσα για να μπορεί να χρησιμοποιείται στη ρουτίνα ενός τμήματος. Σήμερα η διαθέσιμη υπολογιστική ισχύς καθώς και η χρήση GPUs μπορεί να εκτελέσει πολύπλοκους και πολυάριθμους υπολογισμούς σε ελάχιστο χρόνο.

Ανεξαρτησία από την τεχνική μέτρησης

Η ικανότητα να χρησιμοποιείται ο ίδιος δείκτης με τα ίδια κριτήρια για δισδιάστατες ή τρισδιάστατες κατανομές δόσης είναι πολύ σημαντικό έτσι ώστε να καλύπτεται όλο το εύρος των τεχνικών επαλήθευσης δόσης, από φιλμ μέχρι και τρισδιάστατα ομοιώματα.

Συγκρισιμότητα μεταξύ διαφόρων ινστιτούτων

Θα ήταν ωφέλιμο, για εθνικές και πολυκεντρικές μελέτες, να υπάρχει η δυνατότητα να συγκριθεί η ακρίβεια χορήγησης της δόσης και να τεθούν γενικά κριτήρια αποδοχής των πλάνων, κάτι που ισχύει για το δείκτη γ .

Συνέπεια στο χρόνο

Ένα τμήμα θα πρέπει να είναι σε θέση να καθορίζει εάν τα αποτελέσματα της σύγκρισης κατανομών βελτιώνονται ή χειροτερεύουν με την πάροδο του χρόνου. Για να διαπιστωθεί κάτι τέτοιο, ο ιδανικός δείκτης δε θα πρέπει να εμφανίζει χρόνο-εξαρτώμενη συμπεριφορά.

1.8 Μειονεκτήματα μεθόδων

Στην πραγματικότητα, καμία από τις προαναφερόμενες μεθοδολογίες αξιολόγησης ακτινοθεραπευτικών πλάνων δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ιδανικός δείκτης δοσιμετρικής επαλήθευσης, καθώς θα έπρεπε να συγκεντρώνει όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Οι μέθοδοι, στην πλειοψηφία τους, είναι στατιστικές, συμπυκνώνοντας την ανάλυση σε μία μοναδική τιμή, χωρίς ξεκάθαρη πληροφορία της κλινικής επίπτωσης των αστοχιών. Επιπλέον, τα κριτήρια αποδοχής συνήθως είναι εμπειρικά καθορισμένα και εμφανίζουν υψηλή εξάρτηση με την ανάλυση του πλέγματος δόσης. Τέλος, σε πολλούς δείκτες, η πηγή του σφάλματος δεν είναι ανιχνεύσιμη.

1.9 Δείκτες ανομοιότητας

Η δυνατότητα του ποσοτικού υπολογισμού του μέτρου της ανομοιότητας μεταξύ δύο κατανομών (ιστογραμμάτων, εικόνων, δομών κλπ.) αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο για τις διαδικασίες αναγνώρισης προτύπων (π.χ. κατηγοριοποίηση, ομαδοποίηση, ανάκτηση δεδομένων). Διαχρονικά, η ευκλείδεια απόσταση αποτέλεσε το κύριο εργαλείο για τη σύγκριση δεδομένων. Ωστόσο, συνήθως η πολυπλοκότητα κάποιων τύπων δεδομένων απαιτεί τη χρήση πιο εξειδικευμένων μεθόδων σύγκρισης. Σήμερα, η βιβλιογραφία βρίθει τέτοιων ειδικών μεθόδων με εφαρμογές σε όλο το φάσμα της σύγχρονης επιστήμης, από τη φυσική, τη χημεία και τα μαθηματικά, μέχρι τη βιολογία, την πληροφορική, τη στατιστική και την οικολογία. Από επιστημονικής και μαθηματικής σκοπιάς, σαν «απόσταση» ορίζεται ο βαθμός μη-εγγύτητας δύο αντικειμένων. Ένα από τα μαθηματικά συνώνυμα της απόστασης είναι ο όρος «ανομοιότητα». Αντιθέτως, η έννοια της ομοιότητας είναι συμπληρωματική της απόστασης. Ομοιότητα ίση με τη μονάδα

σημαίνει απόσταση ίση με το μηδέν και το αντίστροφο. Συνήθως μετράμε την απόσταση δύο ιστογραμμάτων και την αφαιρούμε από τη μονάδα για να υπολογίσουμε την ομοιότητά τους. Για αυτόν τον λόγο και οι δείκτες που εκτιμούν την απόσταση μεταξύ δεδομένων αποκαλούνται δείκτες ανομοιότητας. Η επιλογή του κατάλληλου δείκτη ανομοιότητας εξαρτάται από τον τύπο των δεδομένων ως προς σύγκριση. Για την αναπαράσταση αντικειμένων, η πιο δημοφιλής επιλογή είναι τα ιστογράμματα ή οι κατανομές πυκνότητας πιθανότητας, οι οποίες παράγονται από τα ιστογράμματα, αν αυτά κανονικοποιηθούν υπό τον αριθμό των δεδομένων που τα αποτελούν. Για τη σύγκριση δύο ιστογραμμάτων (ή κατανομών πυκνότητας πιθανότητας), υπάρχουν δύο προσεγγίσεις: η διανυσματική και η πιθανοκρατική. Εάν κάθε κλάση (αγγλ. bin) του ιστογράμματος θεωρηθεί ανεξάρτητη από τα υπόλοιπα, τότε ένα ιστόγραμμα μπορεί να θεωρηθεί σαν διάνυσμα στον ευκλείδειο χώρο ή σε ένα καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων. Έτσι, για τη σύγκριση δύο ιστογραμμάτων, διάφορες γεωμετρικές αποστάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Υπάρχουν οκτώ (8) μεγάλες κατηγορίες μεθόδων που συγκρίνουν τα ιστογράμματα κατά αυτό τον τρόπο [81]. Αυτές είναι οι παρακάτω:

1. Συναρτήσεις Minkowski (L_p νόρμες).
2. Συναρτήσεις που επεκτείνουν την απόσταση Manhattan ή L_1 . (π.χ. Sørensen).
3. Συναρτήσεις τομής ιστογραμμάτων (π.χ. Dice).
4. Συναρτήσεις εσωτερικού γινομένου 2 διανυσμάτων (π.χ. Cosine).
5. Συναρτήσεις που βασίζονται στο τετράγωνο των γεωμετρικών μέσων (π.χ. Bhattacharyya).
6. Συναρτήσεις από τη χ^2 στατιστική (π.χ. Pearson χ^2).
7. Συναρτήσεις από τη θεωρία πληροφορίας (π.χ. Kullback-Leibler).

8. Συνδυαστικές συναρτήσεις (π.χ. Taneja).

Μία συνάρτηση απόστασης (ή ανομοιότητας) $d : V \rightarrow R$, όπου $V \neq \emptyset$ τυχόν σύνολο, χαρακτηρίζεται ως «μετρική συνάρτηση» εάν πληροί τις ακόλουθες τέσσερις ιδιότητες για κάθε $a, b, c \in V$:

- $d_{ab} = 0$ αν και μόνο αν $a=b$
- $d_{ab} \geq 0$ (Μη αρνητική)
- $d_{ab} = d_{ba}$ (Συμμετρία)
- $d_{ab} \leq d_{ac} + d_{cb}$ (Αξίωμα της τριγωνικής ανισότητας)

Εάν μία συνάρτηση απόστασης παραβιάζει το αξίωμα της τριγωνικής ανισότητας τότε χαρακτηρίζεται ως «ημιμετρική», ενώ «μη μετρική» είναι η συνάρτηση που παραβιάζει μία ή περισσότερες από τις υπόλοιπες τρεις ιδιότητες.

Δείκτης ανομοιότητας Bray-Curtis

Ο δείκτης Bray-Curtis (ή Sørensen) [82] ανήκει στη δεύτερη κατηγορία μεθόδων και δεν αποτελεί μία ημιμετρική συνάρτηση, καθώς δεν ικανοποιεί την ιδιότητα της τριγωνικής ανισότητας. Εισήχθη από τους Bray Curtis το 1957 και έχει πολλές εφαρμογές. Χρησιμοποιείται κυρίως στην οικολογία, στις περιβαλλοντολογικές επιστήμες και σε συναφείς κλάδους. Επί της ουσίας αποτελεί μια παραλλαγή της L1 νόρμας (απόσταση Manhattan ή City Block). Ο τύπος είναι:

$$BC_x = \frac{\sum |x_i - x_j|}{\sum (x_i + x_j)} \quad (1.9)$$

όπου x_i και x_j είναι τα επιμέρους στοιχεία των δύο υπό σύγκριση συνόλων.

Το εύρος αποτελεσμάτων κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1, με το 0 να σημαίνει πλήρη ταύτιση των δύο ιστογραμμάτων και το 1 το αντίθετο. Αν το αποτέλεσμα πολλαπλασιαστεί με το 100 τότε έχουμε ποσοστιαία διαφορά. Ο παραπάνω τύπος υποδηλώνει ότι ο δείκτης Bray-Curtis λαμβάνει υπόψιν μόνο την ομοιότητα μεταξύ κλάσεων με τον ίδιο δείκτη (bin-by-bin μέτρο ανομοιότητας).

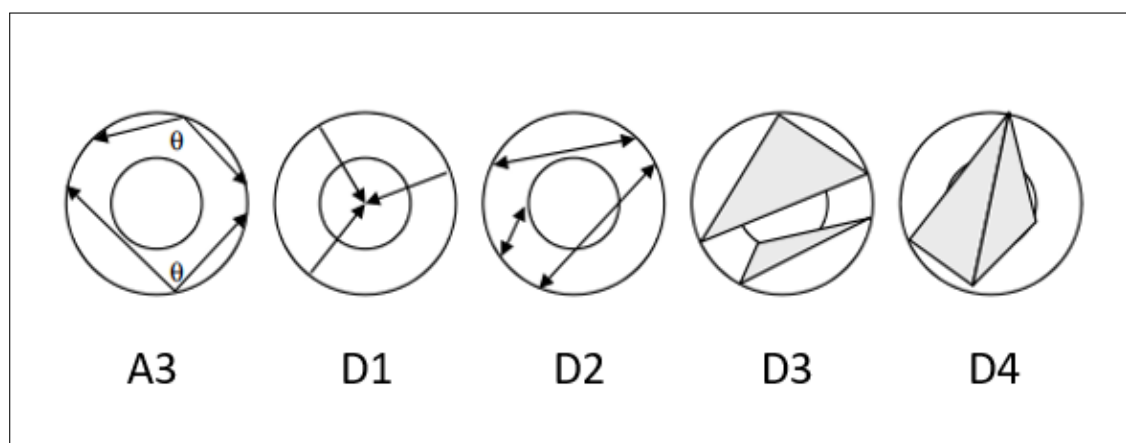
1.10 Κατανομές σχήματος

Η εικονική σύγκριση τρισδιάστατων δομών αποτελεί μια θεμελιώδη διαδικασία στον τομέα της αναγνώρισης προτύπων, με εφαρμογές σε διάφορους επιστημονικούς κλάδους, από τη μηχανική όραση και τους αλγορίθμους ταξινόμησης εικόνων μέχρι τη μοριακή βιολογία και την αυτόματη διάγνωση. Ιδιαίτερη πρόκληση σε αυτού του είδους τις διαδικασίες συνιστά η εύρεση μιας κατάλληλης παραμέτρου που να αποτελεί την «υπογραφή» των ως προς εξέταση δομών, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται γρήγορα και με αξιοπιστία η σύγκριση και η ταξινόμησή τους. Το 2001, εισήχθη για πρώτη φορά η σύγκριση τρισδιάστατων δομών με τη μέθοδο της σύγκρισης κατανομών σχήματος (αγγλ. shape distributions) [83, 84]. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στον μετασχηματισμό των τρισδιάστατων σχημάτων σε δισδιάστατες κατανομές-ιστογράμματα, οι οποίες είναι άμεσα συγκρίσιμες με τη χρήση απλών μεθόδων ανομοιότητας. Ο μετασχηματισμός αυτός μπορεί να παραχθεί με διάφορους τρόπους, έχοντας πάντα σαν κοινό παρονομαστή τη συχνότητα καθορισμένων γεωμετρικών αποστάσεων πάνω στα τρισδιάστατα σχήματα.

1.10.1 Μεθοδολογία σύγκρισης αντικειμένων με τη χρήση των κατανομών σχήματος

Το πρώτο βήμα για την υλοποίηση αυτής της μεθόδου αποτελεί και την πιο ενδιαφέρουσα πτυχή της: τον ορισμό μιας συνάρτησης, η οποία θα παρέχει μια σωστή μορφολογική αποτύπωση του ως προς εξέταση αντικειμένου. Γενικά, μια τέτοια προσέγγιση μπορεί να πραγματοποιηθεί από μια πληθώρα συναρτήσεων, παραγόμενες από οποιοδήποτε χαρακτηριστικό του αντικειμένου (π.χ. χρώμα, υφή, καμπυλότητα επιφάνειας, απόσταση μεταξύ τυχαίων αλλά ορατών σημείων κλπ.). Ωστόσο, για λόγους σαφήνειας οι συγγραφείς ασχολήθηκαν αυστηρά με γεωμετρικούς συσχετισμούς μεταξύ των σημείων των αντικειμένων, οι οποίοι προκύπτουν από απλούς υπολογισμούς. Συγκεκριμένα, ανέλυσαν την παραγωγή κατανομών σχήματος από τις ακόλουθες συναρτήσεις (εικόνα 1.9):

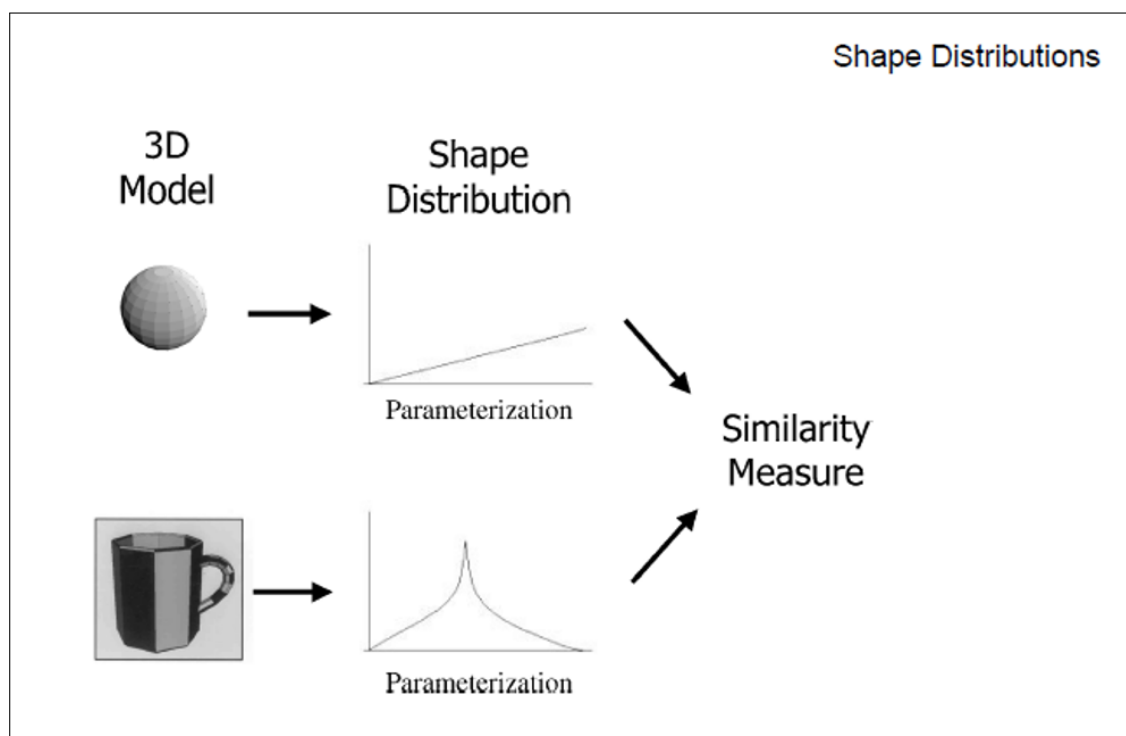
- **A3.** Η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ τριών τυχαίων σημείων πάνω στην επιφάνεια του τρισδιάστατου ψηφιακού μοντέλου.
- **D1.** Η απόσταση ενός σταθερού σημείου από κάποιο τυχαίο σημείο πάνω στην επιφάνεια του τρισδιάστατου ψηφιακού μοντέλου.
- **D2.** Η απόσταση μεταξύ δύο τυχαίων σημείων πάνω στην επιφάνεια του τρισδιάστατου ψηφιακού μοντέλου.
- **D3.** Η τετραγωνική ρίζα της επιφάνειας που σχηματίζεται από τρία τυχαία σημεία πάνω στην επιφάνεια του τρισδιάστατου ψηφιακού μοντέλου.
- **D4.** Η κυβική ρίζα του όγκου του τετραέδρου που δημιουργούν τέσσερα τυχαία σημεία πάνω στην επιφάνεια του τρισδιάστατου ψηφιακού μοντέλου.



Σχήμα 1.8: Τρόποι παραγωγής κατανομών σχήματος [81, 82].

Η κατανομή σχήματος δημιουργείται από την εφαρμογή των ανωτέρω συναρτήσεων στα τρισδιάστατα μοντέλα. Με χρήση δειγματοληψίας και για την επίτευξη κατανομών με υψηλή χωρική ανάλυση, ένας επαρκής αριθμός σημείων ($N = 1024^2$) κατανέμεται τυχαία πάνω στην επιφάνεια των μοντέλων. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα σημεία που έχουν παραχθεί, υπολογίζονται οι συναρτήσεις σχήματος και αναπαρίστανται ως ιστογράμματα, με αριθμό κλάσεων $bins = N^{1/2}$.

Το τρίτο βήμα αφορά στη σύγκριση των ψηφιακών δομών μεταξύ τους ή με μία δομή αναφοράς, με σκοπό την κατηγοριοποίησή τους. Η διαδικασία αυτή προϋποθέτει όλες οι υπό εξέταση δομές να έχουν μετατραπεί σε ιστογράμματα/κατανομές σχήματος ή αν τα δεδομένα είναι συνεχή σε κατανομές πυκνότητας πιθανότητας (αγγλ. probability density function (PDF)). Για να επιτευχθεί η σύγκριση επιστρατεύονται απλά μέτρα ανομοιότητας ιστογραμμάτων. Υπάρχουν αρκετές τυπικές μέθοδοι να συγκριθούν δύο συναρτήσεις, όπως Minkowski Ln norms, Kolmogorov-Smirnoff distance, Earth mover distance κλπ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, έδειξαν επιτυχία ταυτοποίησης του 66% των αντικειμένων, σε μία ποικιλόμορφη και «δύσκολη», κατά τους συγγραφείς, βάση δεδομένων.



Σχήμα 1.9: Παραμετροποίηση τρισδιάστατων αντικειμένων σε κατανομές σχήματος [81, 82].

1.11 Σκοπός

Οι σύγχρονες τεχνικές δοσιμετρικής επαλήθευσης χρησιμοποιούν κυρίως στατιστικές μεθόδους για την πιστοποίηση της εκτελεσιμότητας ενός πλάνου θεραπείας. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναπτυχθεί και να μελετηθεί μία νέα μέθοδος για τη σύγκριση δύο κατανομών δόσης. Αντί των διεθνώς καθιερωμένων στατιστικών μεθοδολογιών, θα χρησιμοποιηθεί η σύγκριση κατανομών σχήματος, για να ελεγχθεί η υπόθεσή μας:

Η σύγκριση δύο κατανομών δόσης ανά ζεύγη ισοδοσιακών καμπυλών, για τον εντοπισμό αστοχιών ενός ακτινοθεραπευτικού πλάνου, ενδέχεται να οδηγήσει σε μια περισσότερο αποτελεσματική και εξατομικευμένη ανάλυση. Με αυτόν τον τρόπο παρέχεται μια πιο εύληπτη και κλινικά προσανατολισμένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της διαδικασίας δοσιμετρικής επαλήθευσης.

Η ιδέα της σύγκρισης πλάνων ακτινοθεραπείας με τη βοήθεια των κατανομών σχήματος βασίζεται στις ιδιότητες των κατανομών δόσης και την εξάρτησή τους από σταθερά σημεία στο χώρο. Έτσι, μια κατανομή μπορεί να αναλυθεί σε επιμέρους ισοδοσιακά επίπεδα, τα οποία αν θεωρηθούν σαν τρισδιάστατα αντικείμενα στο χώρο, με συγκεκριμένη θέση ως προς το ισόκεντρο του γραμμικού επιταχυντή που τα παράγει, μπορούν να μετατραπούν σε δισδιάστατες κατανομές σχήματος και να συγκριθούν. Ως εκ τούτου η μέθοδος αυτή αναμένεται να προσθέσει κλινικό περιεχόμενο στη διαδικασία επαλήθευσης πλάνων και ενδέχεται να θέσει τη θεωρητική βάση για τεκμηριωμένο ορισμό κριτηρίων αποδοχής τους.

Για να επιτευχθεί αυτός ο ανωτέρω ερευνητικός στόχος, προτείνονται οι ακόλουθοι τέσσερις ειδικοί σκοποί:

Ειδικός σκοπός 1: Θα ορίσουμε ένα νέο δείκτη βασισμένο στη σύγκριση κατανομών - ιστογραμμάτων σχήματος ισοδοσιακών καμπυλών, που προκύπτουν από πλάνα ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης και πλάνα ογκομετρικά διαμορφούμενης τοξοειδούς ακτινοθεραπείας, για την αξιολόγησή του σε σχέση με τους διεθνώς καθιερωμένους δείκτες και κριτήρια αποδοχής.

Ειδικός σκοπός 2α: Θα εφαρμόσουμε τη νέα μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στον ειδικό σκοπό 1 σε διάφορα πλάνα ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης

έντασης και ογκομετρικά διαμορφούμενης τοξοειδούς ακτινοθεραπείας, στα οποία θα έχουν εισαχθεί σκοπίμως λάθη αυξανόμενης σημασίας. Στη συνέχεια θα αξιολογήσουμε και θα συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της μεθόδου με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ανάλυση με τη χρήση του δείκτη γ , με σκοπό να αναδείξουμε τα πλεονεκτήματα της νέας μεθόδου.

Ειδικός σκοπός 2β: Θα ορίσουμε ένα αποδοτικό πρωτόκολλο θέσπισης κριτηρίων αποδοχής και περιοχών ανάλυσης, που να αντικατοπτρίζει τις κλινικές απαιτήσεις και προκλήσεις της δοσιμετρικής επαλήθευσης, για ένα ευρύ φάσμα θεραπειών.

Ειδικός σκοπός 3: Θα μελετηθεί η ευαισθησία της προτεινόμενης μεθόδου στις αποκλίσεις των παραμέτρων, όπως προτάθηκαν στο πρωτόκολλο του ειδικού σκοπού 2.

Ειδικός σκοπός 4: Τέλος, η νέα μεθοδολογία και ο δείκτης γ θα συγκριθούν ως προς την ικανότητα τους να εντοπίζουν σφάλματα που πιθανώς να έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, χρησιμοποιώντας σαν σημείο αναφοράς τα ιστογράμματα δόσης-όγκου.

Ακολουθεί λεπτομερής περιγραφή της πειραματικής διαδικασίας (ειδικοί σκοποί 1-4), συμπεριλαμβανομένης μιας σύντομης περιγραφής του λογισμικού που αναπτύχθηκε για την υλοποίηση της παρούσας μελέτης.

Μέρος II

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 2

Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Δείγμα Χαρακτηριστικών Πλάνων Ακτινοθεραπείας

2.1.1 Επιλογή πλάνων ακτινοθεραπείας

Για την παρούσα μελέτη, επιλέχθηκαν πέντε (5) τυπικά πλάνα σύγχρονης εξωτερικής ακτινοθεραπείας, διαφορετικών ανατομικών περιοχών, προερχόμενα από ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τον κύκλο θεραπειών τους στο Τμήμα Ακτινοθεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν». Η επιλογή των περιστατικών έγινε με τέτοιο τρόπο ώστε να καλυφθεί ένα ευρύ φάσμα συνήθων θεραπειών και κατ' επέκταση, η μεθοδολογία να ελεγχθεί σε ένα ικανό εύρος κατανομών με διαφορετικά τοπολογικά και δοσιμετρικά χαρακτηριστικά.

Οι ανατομικές περιοχές θεραπείας που επιλέχθηκαν ήταν:

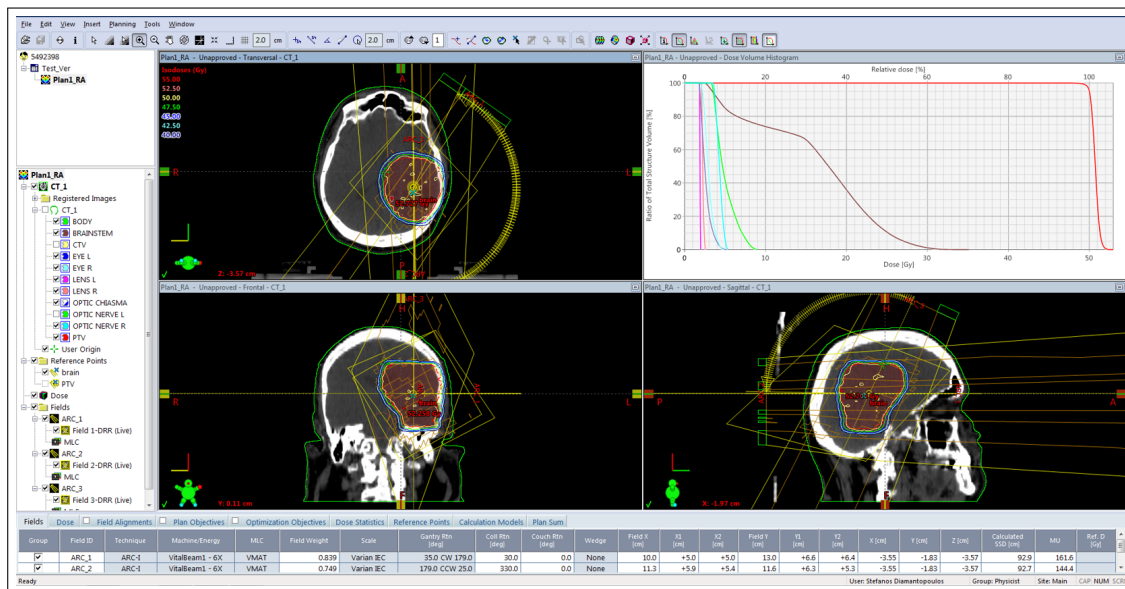
- Εγκέφαλος: 50 Gy / 25 συνεδρίες (σχήμα 2.1)
- Κεφαλή και Τράχηλος: 74 Gy / 32 συνεδρίες & 53.4 Gy / 32 συνεδρίες

(σχήμα 2.3)

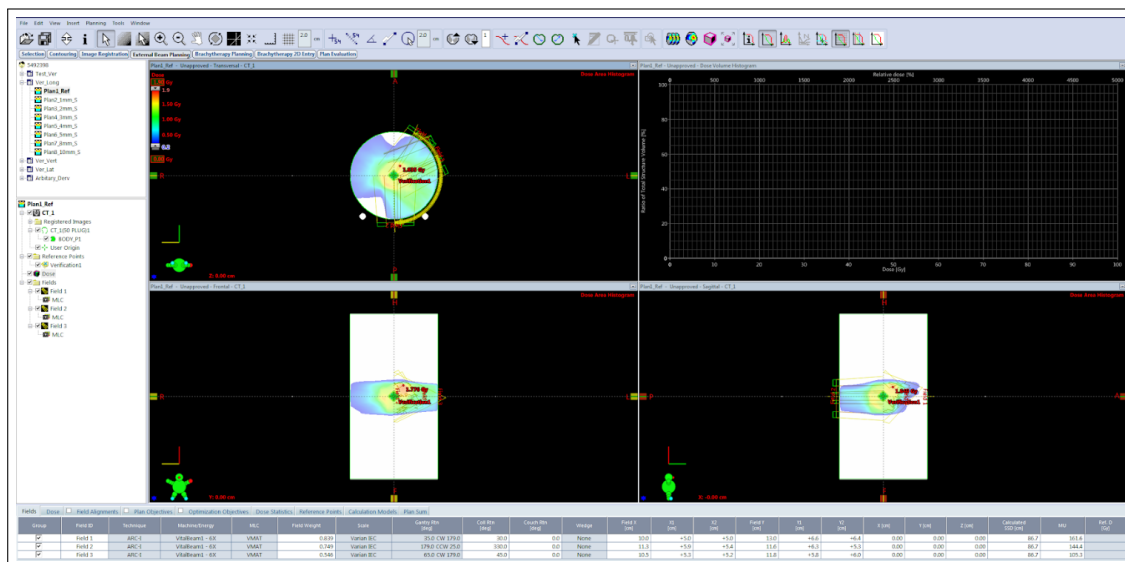
- Αριστερός μαστός: 50 Gy / 25 συνεδρίες (σχήμα 2.5)
- Πνεύμονας: 60 Gy / 30 συνεδρίες (σχήμα 2.7)
- Προστάτης: 44 Gy / 25 συνεδρίες (σχήμα 2.9)

Όλα τα πλάνα υπολογίστηκαν με δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV, με χρήση του υπολογιστικού συστήματος πλάνων θεραπείας Eclipse v.15.1.52 για μοντέλο γραμμικό επιταχυντή Vital Beam (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, US). Η βελτιστοποίηση των πλάνων πραγματοποιήθηκε με χρήση του αλγορίθμου Photon Optimizer ενώ ο δοσιμετρικός υπολογισμός εκτελέστηκε από τον αλγόριθμο Acuros XB™. Η τεχνική ακτινοβολήσης VMAT χρησιμοποιήθηκε σε όλα τα πλάνα, εκτός από την περίπτωση του μαστού, όπου για το πλάνο επιλέχθηκε τεχνική forward IMRT. Σε κάθε περιστατικό, ο όγκος-στόχος PTV ήταν μοναδικός, με τη μόνη εξαίρεση να αποτελεί το πλάνο κεφαλής και τραχήλου. Εκεί σχεδιάστηκαν δύο στόχοι με διαφορετικά επίπεδα συνταγογραφούμενης δόσης, με σκοπό να προσομοιωθεί η απλούστερη περίπτωση ακτινοβολήσης Sequential Integrated Boost (SIB).

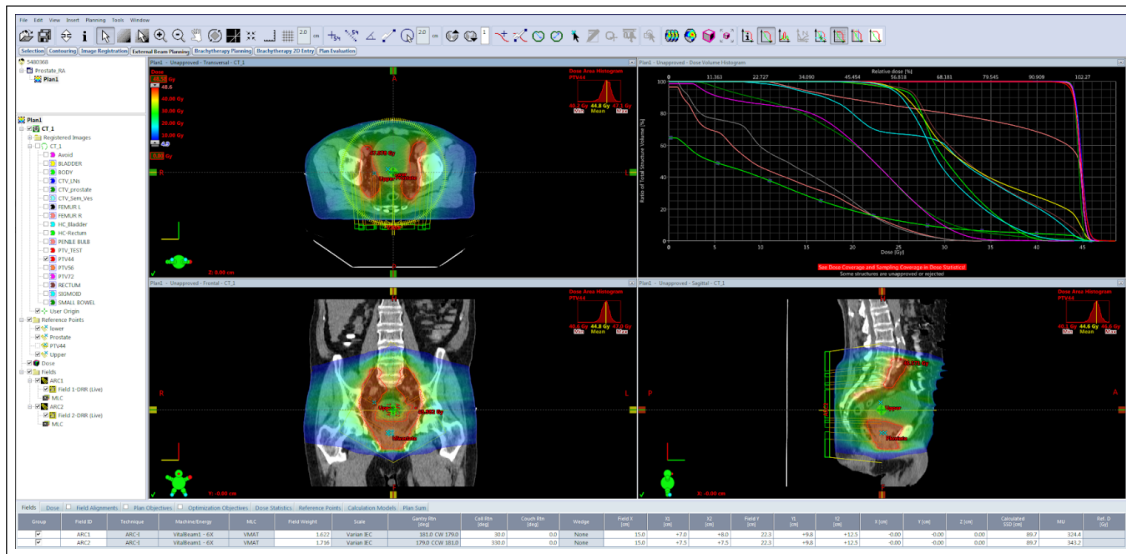
Με την ολοκλήρωση του υπολογισμού του «κλινικού» πλάνου πάνω στην αξονική των ασθενών, δημιουργήθηκαν τα αντίστοιχα πλάνα δοσιμετρικής επαλήθευσης πάνω σε μία αξονική ενός ομοιόμορφου κυλινδρικού ομοιώματος, ακτίνας 13.5 cm και μήκους 43.0 cm, με πυκνότητα ίση με 1.0 gr/cm³ (σχήματα 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 2.10).



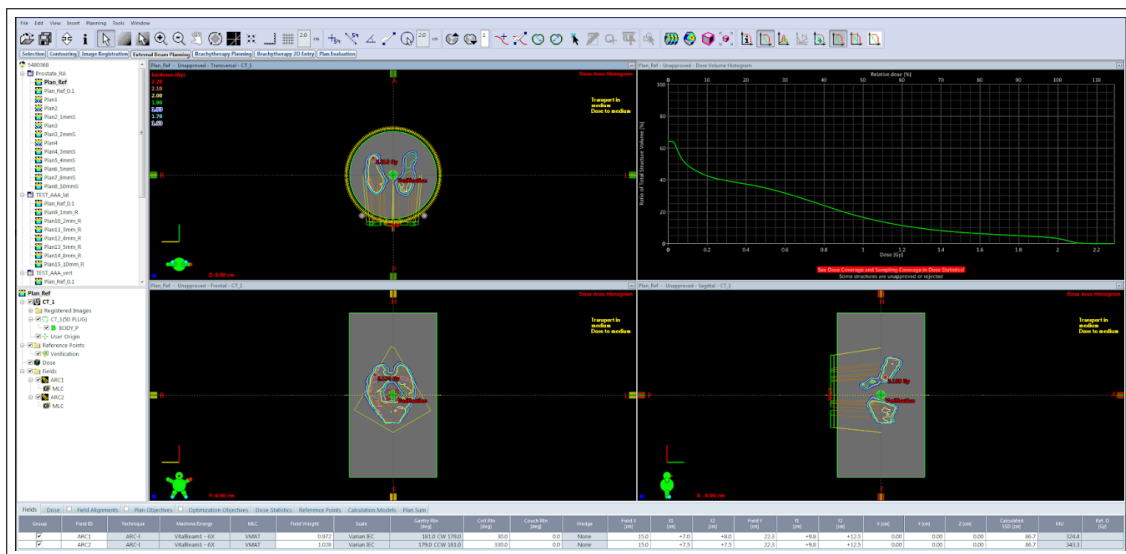
Σχήμα 2.1: Πλάνο ακτινοθεραπείας εγκεφάλου.



Σχήμα 2.2: Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας εγκεφάλου.



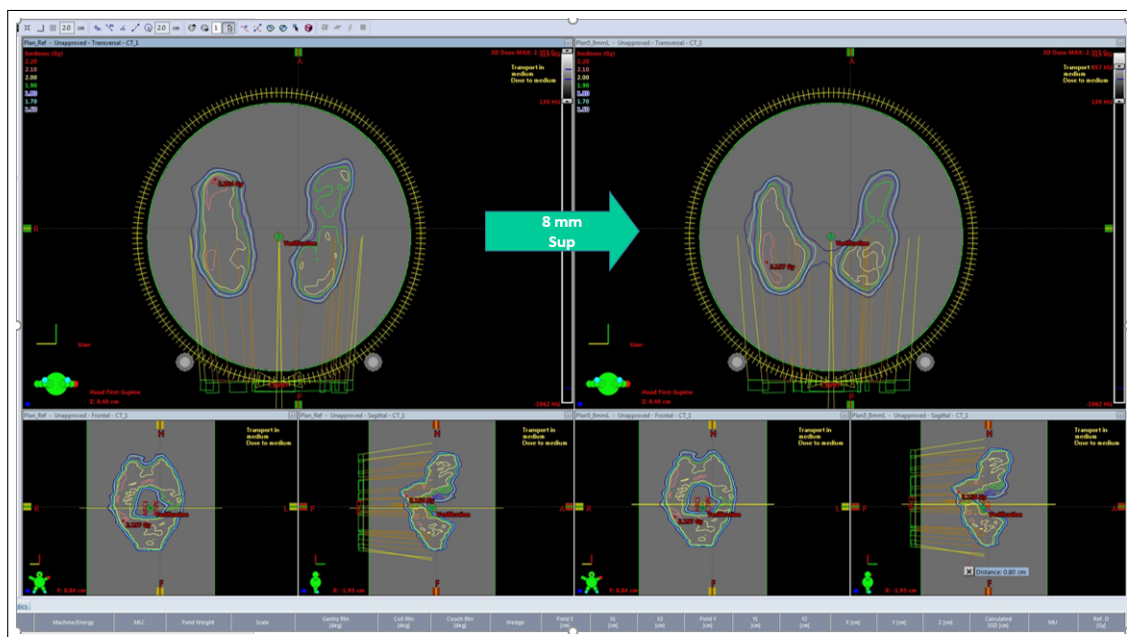
Σχήμα 2.9: Πλάνο ακτινοθεραπείας προστάτη.



Σχήμα 2.10: Πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης ακτινοθεραπείας προστάτη.

2.1.2 Διαδικασία εισαγωγής λαθών

Στα ανωτέρω αρχικά πλάνα δοσιμετρικής επαλήθευσης, εισήχθησαν λάθη αυξανόμενης σημασίας (σχήμα 2.11). Συγκεκριμένα, το ισόκεντρο μετακινήθηκε σταδιακά από 1.0 mm έως 10.0 mm, κεφαλουραία (προς κεφαλή), προσθιοπίσθια (οπισθίως) και πλαγιοπλάγια (αριστερά). Επιπλέον, σε κάθε περιστατικό εφαρμόστηκε μια σειρά συνδυασμών τυχαίων μετατοπίσεων και στις τρεις διευθύνσεις, διατηρώντας ωστόσο τις ίδιες κατευθύνσεις (προς κεφαλή, οπισθίως και αριστερά). Για κάθε μετατόπιση, δημιουργήθηκε και υπολογίστηκε ένα καινούργιο πλάνο πάνω στο κυλινδρικό ομοίωμα, στο TPS Eclipse. Συνολικά, για κάθε περιστατικό παρήχθησαν είκοσι εννέα (29) λανθασμένες εκδόσεις της αρχικής κατανομής αναφοράς. Τέλος, όλα τα πλάνα εξήχθησαν σε μορφή DICOM, με σκοπό να επεξεργασθούν. Τα επιμέρους αρχεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα DICOM-RT Plan και DICOM-RT Dose.



Σχήμα 2.11: Παράδειγμα εισαγωγής μιας μετατόπισης ισόκέντρου 8 mm προς κεφαλή, σε ένα πλάνο δοσιμετρικής επαλήθευσης προστάτη.

2.2 Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύγκρισης κατανομών δόσης

2.2.1 Διαφορές ισοδοσιακών επιφανειών

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, μια νέα μέθοδος αναπτύχθηκε για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της δοσιμετρικής επαλήθευσης των πλάνων ακτινοθεραπείας αλλά και γενικότερα για τη σύγκριση δύο κατανομών δόσης.

```

229
230 # A for loop to extract voxel coordinates of {iso=0.999}< value <{iso=1.001} from dosematrix
231 for k, j, i in product(range(dosematrix.shape[0]), xrange(dosematrix.shape[1]), xrange(dosematrix.shape[2])):
232     if dosematrix[k,j,i]>{iso=0.2} and dosematrix[k,j,i]<={iso=0.2} :
233         coordinatesver.append((z[k],y[j],x[i]))
234
235 #End of loop
236
237 # A for loop to make calculations using the coordinates of 'iso' voxels!
238 for coord in coordinatesver:
239
240     distver=sqrt( (ISOverz - coord[0])**2 + (ISOvery - coord[1])**2 + (ISOverz - coord[2]))
241
242     descver.append(distver)
243
244 mn=len(descver)
245 #co, d = divmod(sqrt(mn), 1) # BINS EQUAL TO SQRT OF NUMBER OF POINTS (len(desc))
246
247 f=plt.figure()
248 plt.xlabel('sd\ (mm)')
249 plt.ylabel('% Number of voxels')
250 plt.title('%Shape\ Distribution\ of\ %s\ percent\ isodose\ Verifications\ (%.1f\ %\ isol)')
251 h2=plt.hist(descver, range=(0,histsize),bins=co, normed=False, stacked=False, histtype='stepfilled',color='r')
252 plt.show()
253 arealist=simps(descver, dx=co)
254 arealist.append(arealist2)
255 return h2,arealist2
256 print "OK"
257
258 y,x=ss.pdf(desc)
259
260
261
262
263 def MINK(hista,histB,ip):
264     """computes the Minkowski distance """
265     ip=input ("Please define p value:")
266     print 'So for p=',ip
267     d=spatial.distance.minkowski(hista,histB,ip)
268     return d
269     print "Minkowski distance with p=",ip, 'is:', "%.3f" % d
270
271 def BRQU(hista,histB):
272     global d,g
273     """computes the Bray-Curtis distance 2"""

```

Σχήμα 2.12: Στιγμιότυπο του κώδικα υπολογισμού της μεθόδου *ISD* στο υπολογιστικό περιβάλλον της Python.

Για την εκτέλεση της μεθόδου «*Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*» (αγγλ. *ISD*), ένα ανεξάρτητο λογισμικό αναπτύχθηκε σε προγραμματιστικό περιβάλλον Python 3.8 [85], με χρήση των υπολογιστικών πακέτων SciPy v1.5.0 [86], NumPy v1.18.5 [87], PyDicom v2.1.1 [88] και Matplotlib v3.2.2 [89] (σχήμα 2.12). Η μέθοδος προσεγγίζει τη σύγκριση των κατανομών δόσης ως επιμέρους σύγκριση των α-

ντίστοιχων ισοδοσιακών καμπυλών (ή επιφανειών), σύμφωνα με τη μορφή τους στον τρισδιάστατο χώρο. Μια λεπτομερής περιγραφή αυτής της μεθόδου ακολουθεί στις παραγράφους που ακολουθούν.

2.2.2 Ιστόγραμμα ισοδοσιακών επιφανειών

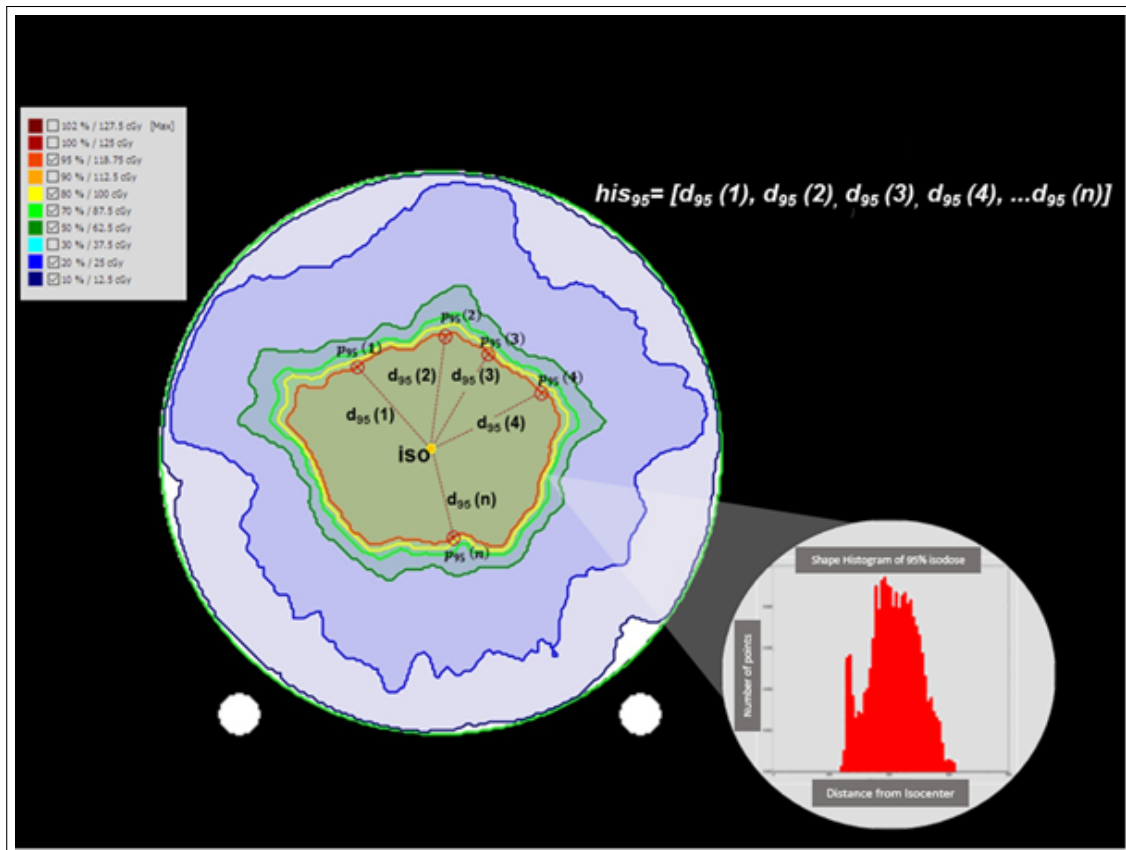
Μια ισοδοσιακή καμπύλη is_x μπορεί να θεωρηθεί ως μια τρισδιάστατη κλειστή επιφάνεια, η οποία αποτελείται από N αριθμό σημείων $p_x(n)$ (ή από N voxels σε ένα τρισδιάστατο πλέγμα δόσης), τα οποία έχουν την ίδια τιμή δόσης x . Κάθε ισοδοσιακή επιφάνεια περικλείεται από άλλες κλειστές επιφάνειες ή «κελύφη» με μικρότερες τιμές δόσεως, ενώ η ίδια εμπεριέχει «κελύφη» με υψηλότερες τιμές δόσης. Συνεπώς, μια κατανομή δόσης (Dose Distribution- DD) είναι το σύνολο όλων των ισοδοσιακών με τιμές δόσης από 0 έως $d_{max}[Gy]$.

$$DD = \left\{ is_x \mid x \in 0 \leq x \leq d_{max} \right\} \quad (2.1)$$

Το Ιστόγραμμα Ισοδοσιακών Επιφανειών (Isodose Surface Histogram- his_x) είναι το ιστόγραμμα το οποίο προκύπτει γεωμετρικά από την τρισδιάστατη μορφή μιας ισοδοσιακής επιφάνειας is_x . Το ιστόγραμμα παράγεται με παραμετροποίηση της επιφάνειας is_x χρησιμοποιώντας την Ευκλείδεια απόσταση $d_x(n)$ όλων των σημείων $p_x(n)$ που την αποτελούν από το ισόκεντρο (iso) του πλάνου (σχήμα 2.13).

$$his_x = \sum_{i=1}^{bins_x} d_x(n)_i \quad (2.2)$$

$$d(n) = \sqrt{\sum_{i=1}^3 [p_x(n)_i - iso_i]^2} \quad (2.3)$$



Σχήμα 2.13: Σχηματική αναπαράσταση της μεθοδολογίας παραγωγής ενός ιστογράμματος ισοδοσιακής επιφανείας ($his_{95\%}$) όπως προκύπτει από τις αποστάσεις των σημείων $p_{95\%}(n)$ της ισοδοσιακής 95% από το ισόκεντρο (iso) ενός πλάνου επαλήθευσης προστάτη. Για την κατανόηση της μεθόδου, παρουσιάζεται ένα παράδειγμα σε δύο διαστάσεις, ωστόσο η ίδια μεθοδολογία εφαρμόζεται στον τρισδιάστατο χώρο.

Οι κλάσεις ($bins_x$) του ιστογράμματος επιλέγονται χρησιμοποιώντας τον τύπο Doane [90]:

$$bins_x = 1 + \log_2 N + \log_2 \left(1 + \frac{|g_1|}{\sigma_{g_1}}\right) \quad (2.4)$$

Όπου:

$$g_1 = mean \left[\left(\frac{d_x(n) - \mu}{\sigma} \right)^3 \right] \quad (2.5)$$

$$\sigma_{g_1} = \sqrt{\frac{6(N-2)}{(N+1)(N+3)}} \quad (2.6)$$

Όπου N είναι ο αριθμός των δεδομένων, μ είναι η μέση τιμή και σ είναι η τυπική απόκλιση του δείγματος.

2.2.3 Σύγκριση των ιστογραμμάτων ισοδοσιακών επιφανειών

Η αξιολόγηση της συνολικής κατανομής ενός πλάνου ακτινοθεραπείας πραγματοποιείται μέσω της σύγκρισης του σχήματος κάθε ισοδοσιακής επιφάνειας που την αποτελεί με το σχήμα των αντίστοιχων ισοδοσιακών που απαρτίζουν την κατανομή αναφοράς. Έχοντας πλέον παραμετροποιήσει το σχήμα των ισοδοσιακών, η πολύπλοκη και δαπανηρή σε υπολογιστικούς πόρους σύγκριση των τρισδιάστατων σχημάτων στον χώρο απλοποιείται σε έναν υπολογισμό της ανομοιότητας των ιστογραμμάτων τους. Αυτή η διαδικασία γίνεται με χρήση του δείκτη ανομοιότητας *Bray – Curtis* [82]:

$$BC_x = \frac{\sum |binr_i - bine_i|}{\sum binr_i + bine_i} \quad (2.7)$$

Όπου BC_x είναι ο δείκτης ανομοιότητας Bray-Curtis για το επίπεδο δόσης x , $binr_i$ είναι ο αριθμός των σημείων ενός ιστού i της ισοδοσιακής αναφοράς και $bine_i$ είναι ο αριθμός των σημείων ενός ιστού της ισοδοσιακής υπό ανάλυση. Οι διαφορές που παρουσιάζει όλο το πλάνο μπορούν να απεικονισθούν γραφικά ως τιμές BC_x σε συνάρτηση των αντίστοιχων ισοδοσιακών επιπέδων x .

$$BC = f(x), \{x : x \in \mathbb{R}, 0 < x \leq dmax\} \quad (2.8)$$

Επιπλέον, είναι εφικτό να ανιχνευτεί η υπό- ή υπέρ-δοσολόγηση, συγκρίνοντας τις διαμέσους (αγγλ. median) του $hisref_x$ και του $hiseval_x$. Η συνθήκη όπου η διάμεσος του $hisref_x$ είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του $hiseval_x$ υποδεικνύει ότι η ισοδοσιακή εκτείνεται μακρύτερα από το ισόκεντρο, συνεπώς, το πλάνο είναι θερμότερο τοπικά και το αντίστροφο.

Φυσική σημασία σύγκρισης ιστογραμμάτων

Έστω ένα πλάνο ακτινοθεραπείας αναφοράς $Plan_{ref}$ και $Plan_{eval}$ ένα πλάνο υπό αξιολόγηση. Σε μία συγκεκριμένη ισοδοσιακή με τιμή δόσης i αντιστοιχούν δύο ιστογράμματα σχήματος: $hisref_i$ και $hiseval_i$. Το κάθε ένα από αυτά αντιπροσωπεύει την κατανομή των αποστάσεων της δεδομένης ισοδοσιακής από το ισόκεντρο της θεραπείας. Η φυσική σημασία των ιδιοτήτων που φέρουν τα ιστογραμμάτων σχήματος αναλύεται παρακάτω.

Εύρος ιστογράμματος

Ως εύρος ιστογράμματος στην εν λόγω μεθοδολογία ορίζεται η μέγιστη μείον τη μικρότερη απόσταση που μπορεί να βρεθεί ένα σημείο μιας ισοδοσιακής από το ισόκεντρο του πλάνου.

Κλάσεις ιστογράμματος

Οι κλάσεις (bins) των ιστογραμμάτων σχήματος είναι τα διαστήματα που διαιρείται το εύρος του ιστογράμματος και συνεπώς, το εύρος των παρατηρούμενων αποστάσεων. Καθώς ο πίνακας δόσης αποτελείται από στοιχειακούς όγκους - voxels ορισμένων διαστάσεων, οι κλάσεις στερούνται φυσικής σημασίας εάν έχουν διαστάσεις μικρότερες της ελάχιστης διάστασης των voxels.

Διάμεσος ιστογράμματος

Ένα ιστογράμμα σχήματος $hisref_i$ απαρτίζεται από ένα πληθυσμό αποστάσεων από το ισόκεντρο των σημείων που αποτελούν την ισοδοσιακή i . Υπό αυτή την έννοια, η μέση τιμή ή η διάμεσος του ιστογράμματος εκφράζει τη μέση ή διάμεσο απόσταση της ισοδοσιακής από το ισόκεντρο αντίστοιχα. Κατά τη σύγκριση δύο ιστογραμμάτων, $hisref_i$ και $hiseval_i$, αυτή η πληροφορία υποδεικνύει το αν μία ισοδοσιακή καμπύλη καταλαμβάνει περισσότερο ή μικρότερο όγκο στο πλάνο αξιολόγησης σε σχέση με το πλάνο αναφοράς. Αυτό, κατ' επέκταση, υποδηλώνει τοπικά θερμότερο πλάνο στην πρώτη περίπτωση και ψυχρότερο στη δεύτερη. Στα πλαίσια της παρούσας μεθόδου, η χρήση προσήμου στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μπορεί να εκφράσει ποιοτικά αυτή τη συμπεριφορά της ισοδοσιακής στο υπό εξέταση πλάνο.

Τεχνικά προβλήματα κατά τη σύγκριση ιστογραμμάτων

Ένα ιστογράμμα σχήματος αντιπροσωπεύει την κατανομή των αποστάσεων μιας δεδομένης ισοδοσιακής από το ισόκεντρο της θεραπείας. Αυτό σημαίνει ότι κάθε κλάση του ιστογράμματος θα περιέχει n αριθμό voxels, τα οποία απέχουν από το ισόκεντρο ένα διάστημα αποστάσεων x . Κατά τη σύγκριση δύο πλάνων θεραπείας τα αντίστοιχα ιστογράμματα που προκύπτουν για την ίδια ισοδοσιακή καμπύλη ενδέχεται:

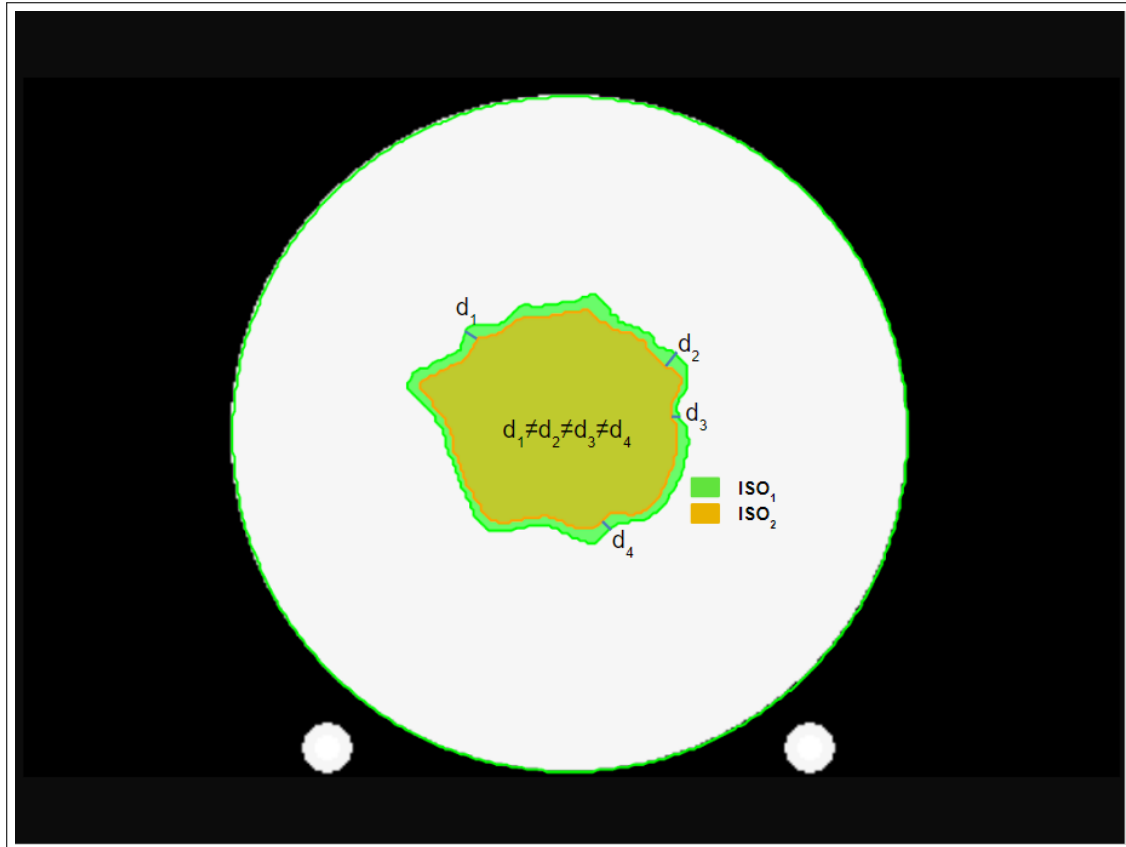
- να φέρουν διαφορετικό αριθμό voxels.
- να έχουν διαφορετικό εύρος τιμών αποστάσεων.
- να χρησιμοποιούν διαφορετικό ισόκεντρο για να παραχθούν (εάν υπάρχει σχετική μετατόπιση των δύο κατανομών).

Ο συνδυασμός των παραπάνω ενδέχεται να δημιουργήσει δύο ιστογράμματα με διαφορετικό εύρος κλάσης. Σε αυτή την περίπτωση, η σύγκριση στερείται φυσικής ερμηνείας, καθώς δε συγκρίνονται παρόμοια διαστήματα αποστάσεων. Για να αποφευχθεί μία τέτοια παρερμηνεία, δύο ιστογράμματα που πρόκειται να συγκριθούν υπό το πρίσμα της παρούσας μεθοδολογίας θα πρέπει α) να είναι κανονικοποιημένα και β) να έχουν το ίδιο εύρος ιστογράμματος και αριθμό κλάσεων και γ) να έχουν το ίδιο ισόκεντρο. Πρακτικά, για την εφαρμογή της μεθοδολογίας, οι συντεταγμένες του ισόκεντρου και τα στοιχεία του ιστογράμματος αναφοράς χρησιμοποιούνται και για το ιστογράμμα αξιολόγησης.

2.2.4 Ορισμός περιοχής ανοχής

Η εφαρμογή οικουμενικών κριτηρίων ανοχής δεν είναι κατάλληλη στα πλαίσια αυτής της μεθόδου. Αντιθέτως, κάθε ισοδοσιακή πρέπει να αξιολογείται ξεχωριστά, σύμφωνα με την τοπική βάρθρωση του πλάνου. Συνεπώς, μια περιοχή

αποδοχής πρέπει να ορίζεται γύρω από κάθε ισοδοσιακή πριν την τελική αξιολόγηση της κατανομής.



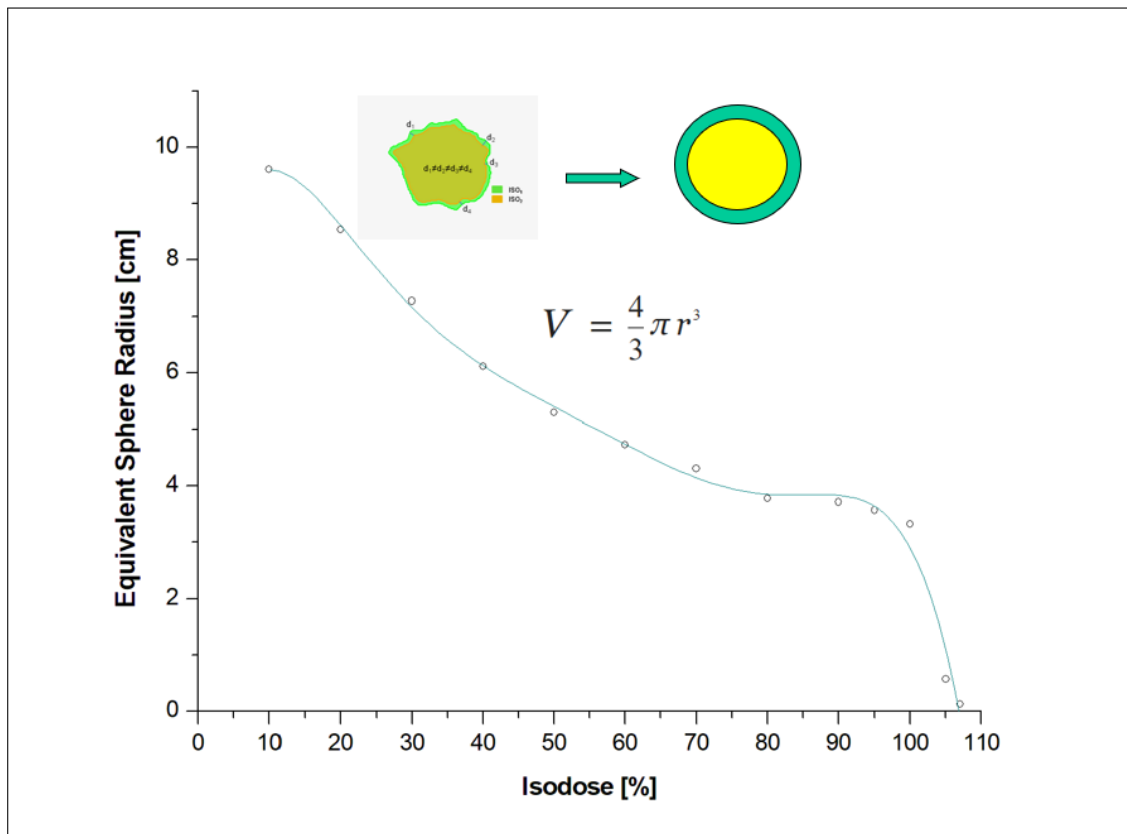
Σχήμα 2.14: Σχηματική αναπαράσταση δύο γειτονικών ισοδοσιακών καμπυλών. Η απόσταση μεταξύ των επιμέρους σημείων τους δεν είναι σταθερή.

Η τοπική βάρθρωση της δόσης μπορεί να εκτιμηθεί από την απόσταση που έχουν οι διαδοχικές ισοδοσιακές μεταξύ τους [91]. Ωστόσο, τα σημεία που αποτελούν δύο διαδοχικές ισοδοσιακές καμπύλες σε ένα τυπικό πλάνο ακτινοθεραπείας δεν ισαπέχουν (σχήμα 2.14). Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα και να εξαχθεί η πληροφορία της τοπικής βάρθρωσης, χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη μεθοδολογία: στην κατανομή αναφοράς, υπολογίζεται η ακτίνα που αντιστοιχεί σε μια

«ισοδύναμη» σφαίρα για κάθε ισοδοσιακό όγκο (όγκο που περικλείεται από μια ισοδοσιακή καμπύλη) (σχήμα 2.2.4). Εν συνεχεία, η διαφορά των ακτίνων μεταξύ διαδοχικών ισοδοσιακών (π.χ. ανά διάστημα 1%) απεικονίζεται γραφικά σε συνάρτηση με τα ισοδοσιακά επίπεδα. Η διαφορά των ακτίνων χρησιμοποιείται σαν μέτρο της μέσης απόστασης που έχουν οι ισοδοσιακές καμπύλες μεταξύ τους και, κατ' επέκταση, ως μέτρο της τοπικής βάρθρωσης.

Από την προκύπτουσα γραφική, υπολογίζεται η μέση απόσταση μεταξύ της μέγιστης και της ελάχιστης ακτινικής διαφοράς. Η ισοδοσιακή στην οποία αντιστοιχεί η μέση απόσταση ορίζεται ως η ισοδοσιακή αναφοράς (ISO_{mr}). Η ισοδοσιακή αυτή αντιστοιχεί στο όριο των υψηλών και χαμηλών δόσεων, στο σημείο δηλαδή όπου οι δόσεις αρχίζουν και συμμορφώνονται εντονότερα γύρω από το στόχο (ένότητα 3.3). Βάσει αυτής της ισοδοσιακής προκύπτουν οι ισοδοσιακές (ISO_{low}) και ως οι ισοδοσιακές καμπύλες που απέχουν από την (ISO_{mr}) απόσταση ίση με $\pm 1 mm$ αντιστοίχως.

Η επιλογή αυτού του εύρους στηρίζεται στο χωρικό κριτήριο για τον ποιοτικό έλεγχο του πολύφυλλου κατευθυντήρα (MLC) [6, 92]. Η ISO_{up} αποτελεί το όριο προς τις ισοδοσιακές επιφάνειες υψηλότερης τιμής (και θα βρίσκεται σχετικά πλησιέστερα του ισοκέντρου) ενώ το ISO_{low} προς τις ισοδοσιακές χαμηλότερης τιμής. Εν συνεχεία, η σταθερή απόλυτη διαφορά δόσης $|ISO_{high} - ISO_{low}|$ εφαρμόζεται οικουμενικά σε όλες τις υπόλοιπες ισοδοσιακές επιφάνειες, οδηγώντας έτσι στον καθορισμό ενός μεταβαλλόμενου χωρικού κριτηρίου ανάλογα με την τοπική βάρθρωση του πλάνου. Τέλος, το ιστόγραμμα της κάθε ισοδοσιακής συγκρίνεται με τα ιστογράμματα των αντιστοίχων ισοδοσιακών ανοχής, ορίζοντας τελικά τις τιμές ανοχής του δείκτη ανομοιότητας Bray-Curtis, $BC_{ISO_{low}}$ και $BC_{ISO_{high}}$ αντίστοιχα. Τα δύο αυτά όρια δεν είναι απαραίτητα συμμετρικά καθώς προκύπτουν από δύο διαφορετικές συγκρίσεις ισοδοσιακών.



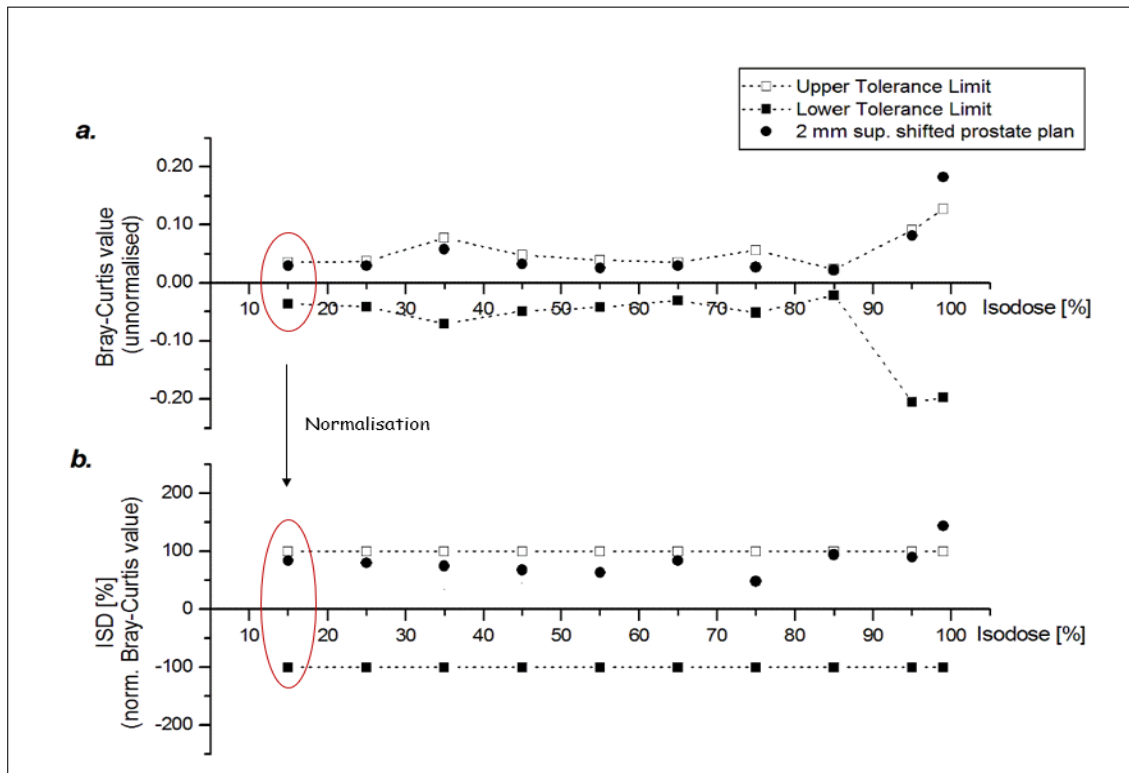
Σχήμα 2.15: Διάγραμμα ισοδύναμων σφαιρών για την εκτίμηση των μέσων αποστάσεων γειτνιαζουσών ισοδοσιακών.

2.2.5 Γραφική αναπαράσταση μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»

Η αξιολόγηση του πλάνου εκτελείται αφού έχουν οριστεί οι περιοχές αποδοχής. Για λόγους βέλτιστης οπτικοποίησης των ενδεχόμενων διαφορών σε σχέση με τα όρια ανοχής, τα ανεπεξέργαστα δεδομένα της σύγκρισης μετατρέπονται σε μια πιο κατανοητή μορφή (Σχήμα 2.16α). Ως δείκτη «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών» (Isodose Surface Difference-ISD) ορίζουμε την κανονικοποιημένη τιμή του δείκτη Bray-Curtis ως προς το πλησιέστερο όριο ανοχής της ισοδοσιακής καμπύλης υπό εξέταση (Σχήμα 2.16β). Καθώς υπάρχουν δύο όρια (άνω

και κάτω) ανά ισοδοσιακή, ο ακόλουθος τύπος καθορίζει την επιλογή της τιμής κανονικοποίησης.

$$ISD[\%] = \begin{cases} (BC_x/BC_{xISO_{up}}) \times 100 & \text{if } med(hisref_x) \geq med(hislow_x) \\ (BC_x/BC_{xISO_{low}}) \times 100 & \text{if } med(hisref_x) < med(hislow_x) \end{cases} \quad (2.9)$$



Σχήμα 2.16: α) Ανεπεξέργαστα δεδομένα διαφορών ισοδοσιακών επιφανειών και τα αντίστοιχα όρια ανοχής, εκφρασμένα με τιμές *Bray – Curtis values* και β) κανονικοποιημένες διαφορές ισοδοσιακών επιφανειών (*ISD*) και τα αντίστοιχα όρια ανοχής εκφρασμένα σε ποσοστά, για το ίδιο πλάνο προστάτη που έχει υποστεί μετατόπιση ισοκέντρου 2 mm προς κεφαλή.

Συμπερασματικά, για κάθε ισοδοσιακή, προκύπτει μια τριάδα σημείων: Η τιμή σύγκρισης του $his_x.ref$ με το $his_x.lowerlimit$, η τιμή σύγκρισης του $his_x.ref$ με το $his_x.upperlimit$ και η τιμή σύγκρισης του $his_x.ref$ με το $his_x.eval$. Το τελικό γράφημα *ISD* απεικονίζει όλες τις κανονικοποιημένες διαφορές των ισοδοσιακών επιφανειών, συναρτήσει του αντίστοιχου επιπέδου δόσης.

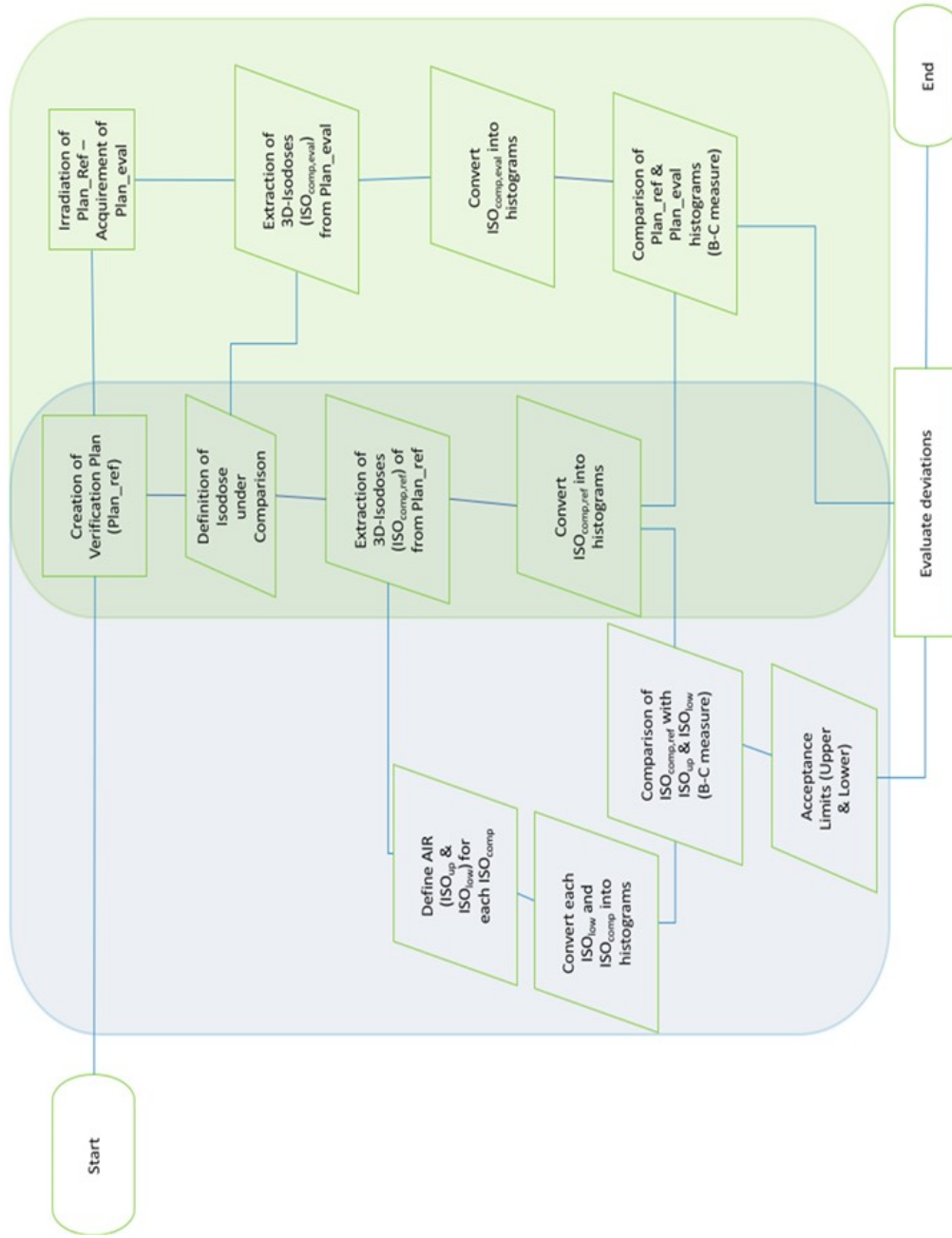
Το διάγραμμα ροής εκτέλεσης της μεθόδου *ISD* (σχήμα 2.17) πραγματοποιήθηκε στο προγραμματιστικό περιβάλλον Python Tkinter v8.5. [93], όπου τα δεδομένα εισάγονταν σε γραφικό περιβάλλον διάδρασης (αγγλ. graphical user interface (GUI)), το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα 2.18. Τα τελικά γραφήματα δημιουργήθηκαν με χρήση του προγράμματος δημιουργίας επιστημονικών γραφικών παραστάσεων και ανάλυσης δεδομένων Microcal™ Origin® version 6.0 (1991-1999 Microcal Software, Inc, MA, USA, <http://www.microcal.com>).

2.3 Αξιολόγηση της μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»

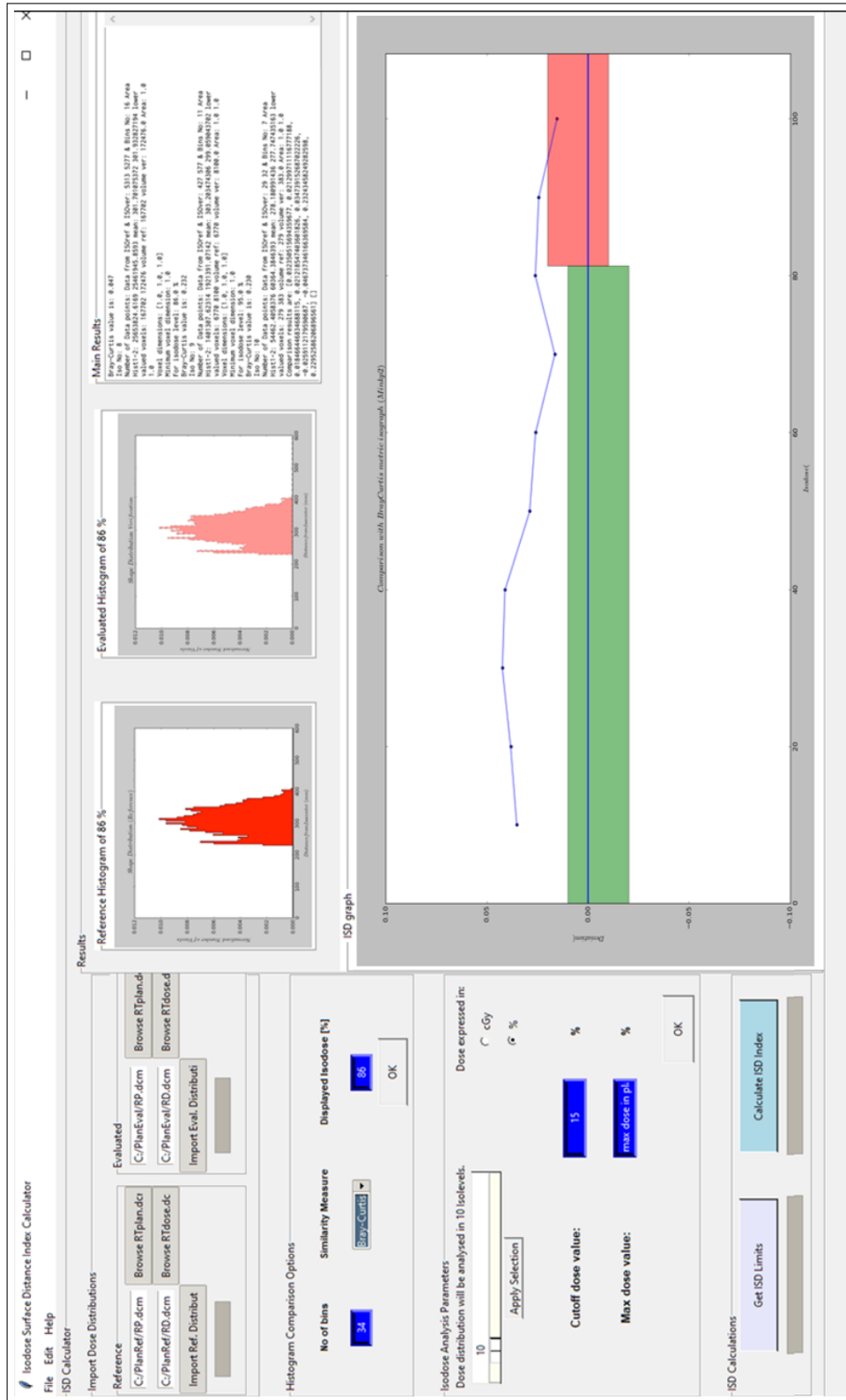
Για την αξιολόγηση της νέας προτεινόμενης μεθόδου, καθώς και τη σύγκριση της με τα διεθνώς καθιερωμένα κριτήρια αποδοχής, ακολουθήθηκε η σειρά βημάτων που αναλύεται στις ακόλουθες παραγράφους.

2.3.1 Προκαταρκτική ανάλυση με τη μέθοδο γ

Το πρώτο βήμα αφορούσε στην απόδειξη της υπόθεσης ότι η εισαγωγή λαθών κλιμακούμενης σημασίας συνεπάγεται και αντίστοιχη μείωση του ποσοστού α-



Σχήμα 2.17: Διάγραμμα ροής εκτέλεσης της μεθοδολογίας *ISD*, στο υπολογιστικό περιβάλλον της Python.



Σχήμα 2.18: Γραφικό περιβάλλον διόδρασης (GUI) εκτέλεσης της μεθοδολογίας ISD, στο υπολογιστικό περιβάλλον της Python.

ποδοχής των σημείων με βάση το δείκτη γ . Τα κριτήρια αποδοχής που επιλέχθηκαν ήταν 3% στον χώρο της δόσης και χωρική απόσταση 2 mm. Τα πλάνα αναλύθηκαν με χρήση του αλγορίθμου "Compare two dose grids with the gamma index" (Biggs S., 2015, free software under the terms of the GNU Affero General Public License). Στη συνέχεια, όλα τα ποσοστά αποδοχής για όλα τα υπό εξέταση πλάνα αναπαραστάθηκαν γραφικά σε σχέση με την αντίστοιχη μετακίνηση ισοκέντρου που τους επιβλήθηκε.

2.3.2 Ανάλυση πλάνων με τη μέθοδο «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»

Τα γραφήματα της μεθόδου *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* παρουσιάστηκαν ανά περιστατικό και ανά διεύθυνση μετατόπισης. Κάθε γράφημα φέρει συνοδευτικό υπόμνημα με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της ανάλυσης γ . Τέλος, για κάθε υποσύνολο μετατοπίσεων παρουσιάζεται το DVH κάποιων επιλεγμένων πλάνων, κυρίως όσων παρουσίασαν διαφορές ως προς τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων. Η γραφική αναπαράσταση των δεδομένων DVH πραγματοποιήθηκε με χρήση του υπολογιστικού πακέτου της R, RadOnc [94] και συγκεκριμένα της συνάρτησης 'read.DVH'.

2.3.3 Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης γ , όπως υπολογίστηκαν στο ανωτέρω βήμα, ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με τη διεύθυνση του λάθους που τους επιβλήθηκε και αναπαραστάθηκαν γραφικά σε συνάρτηση με το μέτρο των μετατοπίσεων. Σκοπός αυτής της διαδικασίας ήταν η διερεύνηση πιθανής κατευθυντικής εξάρτησης του ποσοστού επιτυχόντων σημείων με τις εισαχθείσες μετατοπίσεις ανά περιστατικό.

2.3.4 Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση

Παρόμοια ομαδοποίηση με την παραπάνω πραγματοποιήθηκε και στη μέθοδο «*Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*». Καθώς τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας αυτής δεν είναι δυνατό να συμπυκνωθούν σε μία τιμή, ένας ενδιάμεσος δείκτης χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνευθεί μια πιθανή κατευθυντική εξάρτηση. Η μέση απόλυτη τιμή ISD, η οποία προκύπτει από το μέσο όρο των επιμέρους τιμών ISD ανά πλάνο, ομαδοποιήθηκε ανά διεύθυνση του λάθους και αναπαραστάθηκε γραφικά σε συνάρτηση με το μέτρο των μετατοπίσεων.

2.3.5 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD

Με σκοπό την άμεση σύγκριση και συσχετισμό των δύο μεθόδων, τα ποσοστά αποδοχής των σημείων των πλάνων με τη μέθοδο γ , για όλες τις μετατοπίσεις ανά περιστατικό αναπαραστάθηκαν γραφικά συναρτήσει της μέσης απόλυτης τιμής ISD. Διερευνήθηκε η σχέση που συνδέει τους δύο δείκτες με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης (αγγλ. linear regression) και τη μέθοδο της ανάλυσης διακύμανσης (αγγλ. ANalysis Of VAriance - ANOVA). Επίσης, μελετήθηκε και η επίδραση του σχήματος των κατανομών στη συμπεριφορά των δύο δεικτών. Τέλος, για ένα σύνολο πλάνων των οποίων τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων διέφεραν, το ποσοστό αποδοχής του δείκτη γ και η μέση απόλυτη τιμή ISD, καθώς και χαρακτηριστικά σημεία των αντίστοιχων DVH παρουσιάστηκαν σε ένα συγκριτικό πίνακα, ανά περιστατικό.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

Στο παρόν κεφάλαιο παραθέτονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των πλάνων αναφοράς με τα πλάνα όπου έχουν εισαχθεί μετατοπίσεις του ισοκέντρου τους. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ανά περιστατικό και ανά διεύθυνση εισαχθείσας μετατόπισης. Όλα τα γραφήματα του δείκτη ISD συνοδεύονται από ένα υπόμνημα με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ. Σε κάθε ένα από τα πέντε συνολικά περιστατικά αντιστοιχούν τέσσερα γραφήματα ISD, όπου το καθένα αναλύει αντίστοιχα τις εξής μετατοπίσεις:

- (α) κεφαλουραίες,
- (β) προσθιοπίσθιες,
- (γ) πλαγιοπλάγιες και
- (δ) συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις διευθύνσεις.

3.1 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

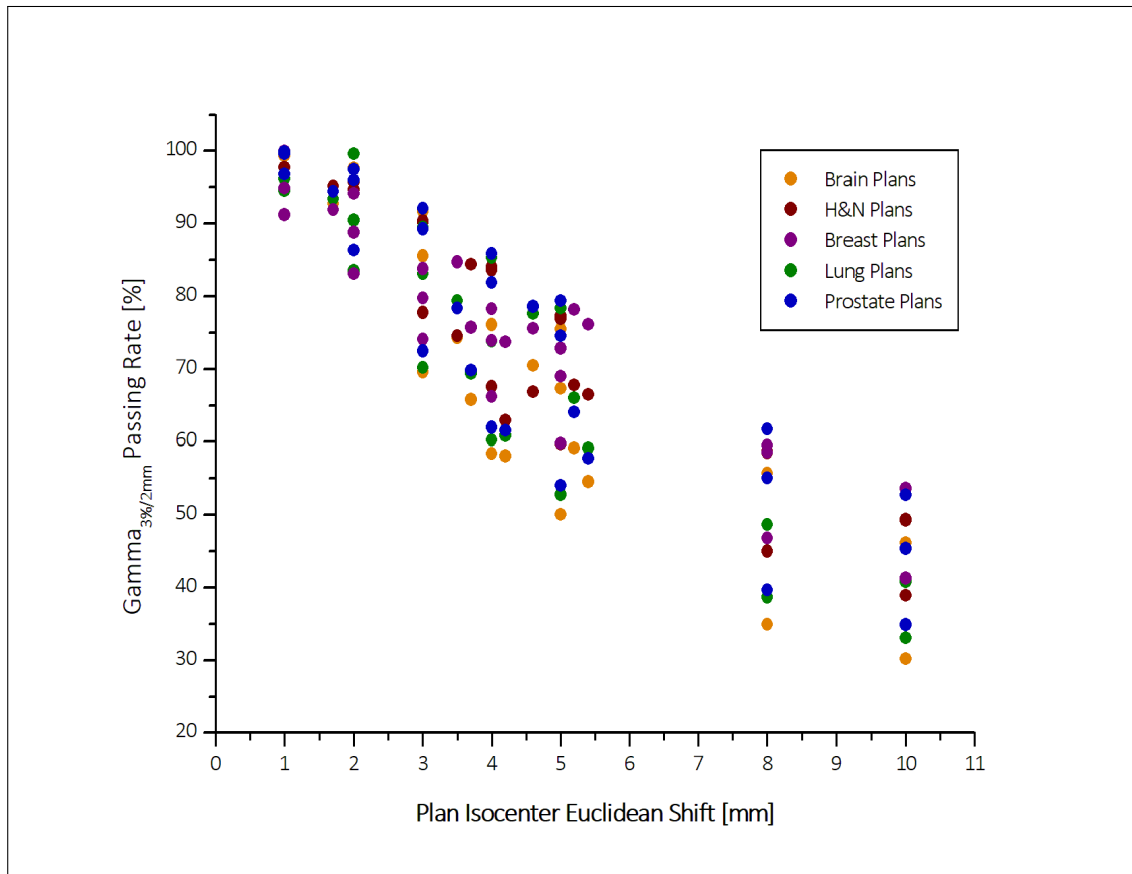
Σε κάθε γράφημα ISD, ο οριζόντιος άξονας-x αναφέρεται στα ισοδοσιακά επίπεδα που έχουν επιλεγεί να αναλυθούν. Ο κάθετος άξονας-y αναφέρεται στην κανονικοποιημένη τιμή του δείκτη ανομοιότητας Bray-Curtis, δηλαδή την τιμή ISD. Οι οριζόντιες γραμμές που τέμνουν τον άξονα-y στα σημεία $y = \pm 100\%$ οριοθετούν την περιοχή αποδοχής για όλο το εύρος των ισοδοσιακών (βλέπε ενότητα 2.2.5). Το εύρος των ισοδοσιακών χωρίζεται στις περιοχές στόχου (*PTV*) και υγιούς ιστού (*Normal_Tissue*), ανάλογα με τη θέση της εκάστοτε ISO_{mr} ανά περιστατικό.

Το συνοδευτικό υπόμνημα αναφέρεται στο διάγραμμα της μετατόπισης που έχει επιβληθεί σε κάθε πλάνο υπό εξέταση σε σχέση με το πλάνο αναφοράς. Στο ίδιο υπόμνημα, παραθέτονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη σύγκριση των πλάνων με τη μέθοδο του δείκτη γ (global normalisation) με κριτήρια αποδοχής 3% / 2mm και κατώφλι σύγκρισης την ισοδοσιακή 10%. Ως ποσοστό επιτυχίας των σημείων ως προς εξέταση επιλέχθηκε η τιμή 95% και άνω ($GammaPassingRate_{3\%/2mm} \geq 95\%$). Για περαιτέρω κατανόηση των ιδιοτήτων της προτεινόμενης μεθόδου, κάθε υποσύνολο μετατοπίσεων συνοδεύεται από το DVH μερικών πλάνων εξ αυτών, όπου οι δύο δείκτες διέφεραν στα αποτελέσματά τους. Τέλος, σε κάθε περιστατικό παρουσιάζονται τα διαγράμματα συσχέτισμού των δύο δεικτών.

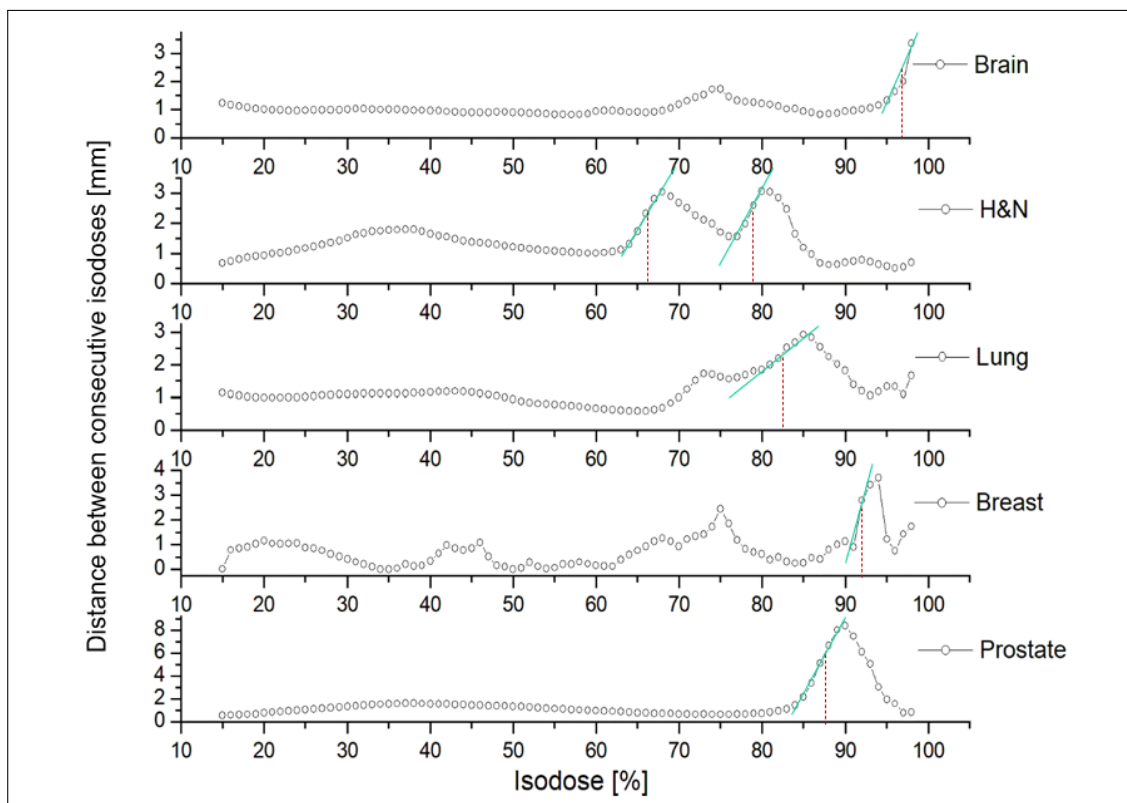
3.2 Προκαταρκτική ανάλυση με τη μέθοδο γ

Η γραφική 3.1 παρουσιάζει συγκεντρωτικά τα ποσοστά επιτυχίας όλων των υπό εξέταση πλάνων σύμφωνα με τη μεθοδολογία του δείκτη γ , με επιμέρους όρια αποδοχής 3 %/ 2mm. Γενικά, το ποσοστό επιτυχίας των σημείων των πλάνων

(άξονας- y) μειώνεται ανάλογα με την αύξηση του μέτρου των μετατοπίσεων του ισοκέντρου, κάτι που αναμένεται βάσει των γνωστών ιδιοτήτων του δείκτη γ . Η παρατήρηση αυτή αποτελεί τη βάση για την περαιτέρω αξιολόγηση της αξιοπιστίας της προτεινόμενης μεθοδολογίας ISD.



μέσες αποστάσεις των ισοδοσιακών (που αντιπροσωπεύουν τη διακύμανση της τοπικής βάρθρωσης των πλάνων) διαφέρουν ανά περιστατικό. Ωστόσο, είναι εμφανές από το σχήμα πως οι ισοδοσιακές που μοιράζονται τον ίδιο χώρο με το PTV ξεχωρίζουν από την υπόλοιπη κατανομή, καθώς διαμορφώνουν διακριτά ακρότατα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γράφημα του πλάνου κεφαλής και τραχήλου που εμφανίζει δύο τοπικά μέγιστα, στις θέσεις των δύο PTV (*High/Low*).



Σχήμα 3.2: Διαφορές μέσων αποστάσεων μεταξύ διαδοχικών ισοδοσιακών για κάθε ένα από τα υπό εξέταση ακτινοθεραπευτικά πλάνα.

3.4 Πλάνο εγκεφάλου

3.4.1 Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης

Για τα πλάνια εγκεφάλου, η περιοχή υψηλής δόσης πάνω στο ομοίωμα επαλήθευσης οριοθετήθηκε από την 96% ισοδοσιακή καμπύλη, η οποία αντιστοιχεί στην 95% (47.5 Gy) της συνταγογραφούμενης δόσης του κλινικού πλάνου ακτινοθεραπείας.

3.4.2 Κεφαλουραίες μετατοπίσεις

Οι κεφαλουραίες μετακινήσεις του ισοκέντρου (σχήμα 3.3) από 2 mm και άνω, οδήγησαν σε μη αποδεκτά πλάνια σύμφωνα με την ανάλυση γ . Η μέθοδος ISD συμφώνησε με αυτό το αποτέλεσμα, καθώς για όλα τα υπό εξέταση πλάνια, εξαιρουμένου του πλάνου με 1 mm μετατόπιση, υπέδειξε τουλάχιστον μία ισοδοσιακή εκτός ορίων ανοχής. Η μετακίνηση των 2 mm, η οποία απέτυχε οριακά με τη μέθοδο γ (ποσοστό επιτυχίας 94.7%), είχε μόνο μία ισοδοσιακή εκτός ορίου, στο μεταίχμιο της περιοχής υψηλής δόσης και υγιούς ιστού. Το DVH του εν λόγω πλάνου δε (σχήμα 3.4), έδειξε μείωση στην ελάχιστη δόση που καλύπτει το PTV κατά 1.2 Gy, στην $D_{99\%}$ κατά 0.7 Gy, ενώ η $D_{95\%}$ και η διάμεσος της συνταγογραφούμενης δόσης (αγγλ. *median dose*) παρέμειναν πρακτικά οι ίδιες (πίνακας 3.1).

3.4.3 Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις

Στις προσθιοπίσθιες μετακινήσεις (σχήμα 3.5) παρατηρήθηκαν μη αποδεκτά πλάνια σύμφωνα με την ανάλυση γ , για μετακινήσεις ισοκέντρου από 2 mm και άνω. Ωστόσο, η μέθοδος ISD υπέδειξε κάποιες ισοδοσιακές εκτός ορίων, ακόμα και για τη μετατόπιση των 2 mm. Το DVH του εν λόγω πλάνου (σχήμα 3.6) έδει-

ξε διαφορά στην $D_{95\%}$ κατά 0.5%, στην $D_{98\%}$ κατά 1.8%, ενώ η *median dose* αυξήθηκε κατά 0.2% (πίνακας 3.1).

3.4.4 Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις

Για τις πλαγιοπλάγιες μετακινήσεις (σχήμα 3.7), μόνο το πλάνο με τη μετακίνηση του 1 mm κρίθηκε αποδεκτό βάσει της ανάλυσης γ . Η μέθοδος ISD συμφώνησε με αυτό το αποτέλεσμα, αρχίζοντας να υποδεικνύει ισοδοσιακές εκτός ορίων για όλες τις μετακινήσεις ισοκέντρου από 2 mm και άνω, κυρίως στην περιοχή των μεσαίων δόσεων. Βάσει του DVH (σχήμα 3.8), η μετακίνηση των 2 mm οδήγησε σε μείωση της κάλυψης του PTV. Συγκεκριμένα, έδειξε διαφορά στην $D_{95\%}$ κατά 0.9%, στην $D_{98\%}$ κατά 2%, ενώ η *median dose* αυξήθηκε κατά 0.1%. Η παρατηρούμενη διαφορά στις μεσαίες δόσεις εκδηλώθηκε στο DVH του εγκεφαλικού στελέχους (αγγλ. brainstem). Ενδεικτικά, η $V_{50\%_{\text{brainstem}}}$ μεταβλήθηκε κατά 4% (πίνακας 3.1).

3.4.5 Συνδυαστικές μετατοπίσεις

Τέλος, όλα τα πλάνα που υποβλήθηκαν σε συνδυαστικές μετατοπίσεις του ισοκέντρου τους (σχήμα 3.9), κρίθηκαν μη αποδεκτά βάσει της ανάλυσης γ . Η μέθοδος ISD συμφώνησε ξανά με αυτό το αποτέλεσμα, έχοντας τουλάχιστον μία ισοδοσιακή εκτός ορίων για όλα τα υπό εξέταση πλάνα. Ενδεικτικά παρουσιάζεται στο σχήμα 3.10 το DVH του πλάνου μετατόπισης 1 mm προς όλες τις διευθύνσεις. Η διαφορά στην κάλυψη του PTV ήταν της τάξης του 0.7% για την $D_{95\%}$, 1.4% για την $D_{98\%}$, ενώ η διάμεσος της συνταγογραφούμενης δόσης (*median dose*) αυξήθηκε κατά 0.1%. Η διαφορά στις μεσαίες ισοδοσιακές που παρατηρήθηκε με τη μέθοδο ISD, διαφαίνεται ξανά στο εγκεφαλικό στέλεχος, όπου η $V_{50\%_{\text{brainstem}}}$ μεταβλήθηκε κατά 4.2% (πίνακας 3.1).

3.4.6 Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.11 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης γ για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου τους, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Κάθε διεύθυνση ακολουθεί διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Από την κλίση των γραφικών, οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο τον δείκτη γάμμα, ενώ οι προσθιοπίσθιες εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά αποδοχής σε όλο το εύρος των μετατοπίσεων.

3.4.7 Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.12 παρουσιάζει τη μέση απόλυτη τιμή ISD για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η μέση απόλυτη τιμή ISD αυξάνει με την αύξηση του μέτρου μετατόπισης (Σχήμα 3.11), ενώ παρατηρείται παρόμοια συμπεριφορά με το αντίστοιχο γράφημα του δείκτη γ : κάθε διεύθυνση ακολουθεί διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Εδώ οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις εμφανίζουν τις μεγαλύτερες δοσιμετρικές αποκλίσεις από μετατοπίσεις ισοκέντρου 4 mm άνω, ενώ γενικά, οι πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις έχουν τη μικρότερη δοσιμετρική επίδραση στα πλάνα.

3.4.8 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD

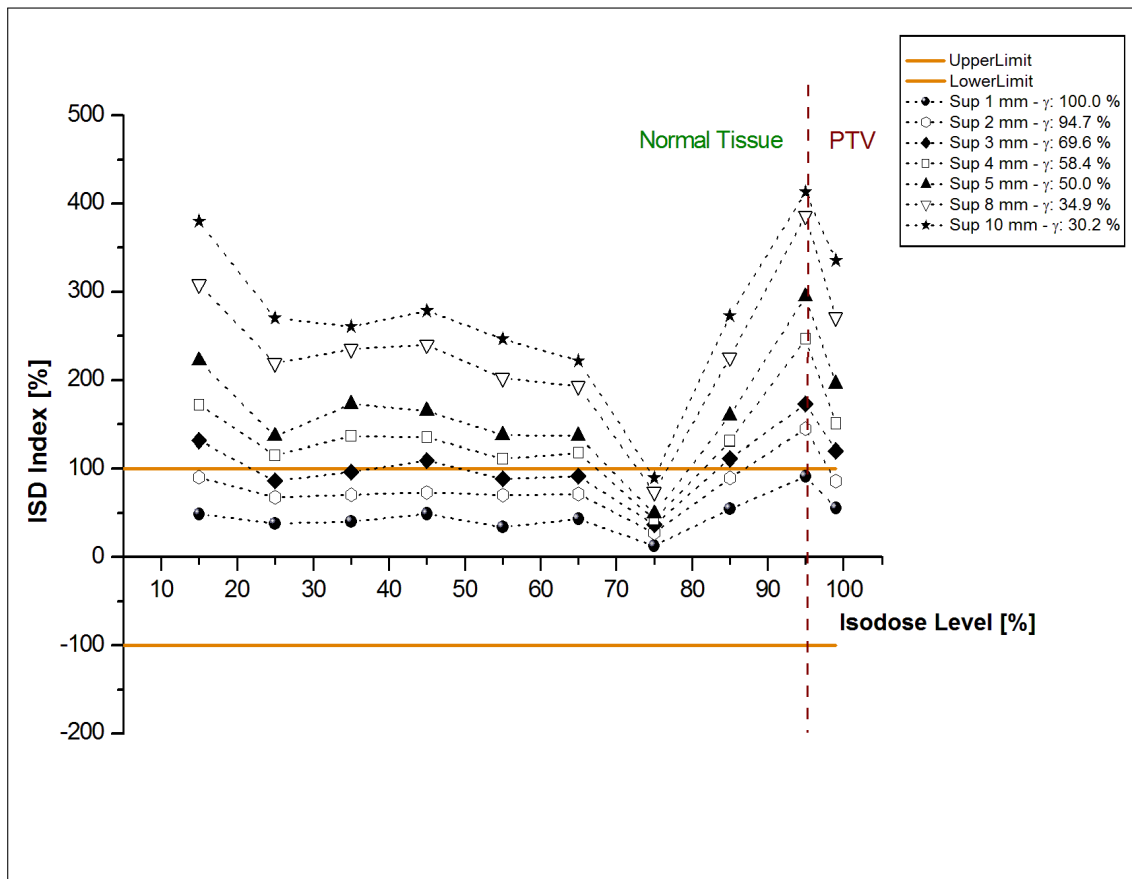
Το σχήμα 3.13 παρουσιάζει τη σχέση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων. Παρατηρείται γραμμική συσχέτιση των ποσοστών αποδοχής των σημείων των πλάνων σύμφωνα με την ανάλυση γ ($PR_{\gamma 3\%/2mm}$) και της μέσης απόλυτης τιμής

ISD που ακολουθεί τη σχέση:

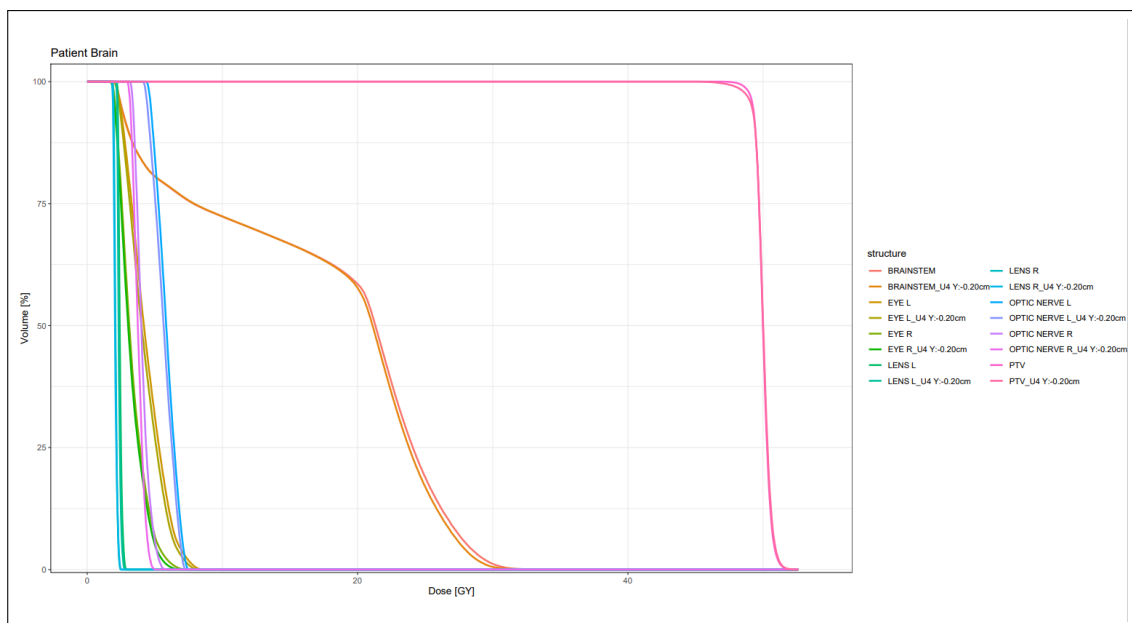
$$\overline{|ISD|}[\%] = -2.30 (\pm 0.27) \times PR_{\gamma 3\%/2mm}[\%] + 290.1 (\pm 20.1) \quad (3.1)$$

Η τιμή R^2 ισούται με 0.7321, το οποίο σημαίνει ότι 73.2% της συμπεριφοράς του δείκτη ISD συμβαδίζει με το ποσοστό αποδοχής για την κατανομή των πλάνων εγκεφάλου. Επίσης, η τιμή R ισούται με -0.8556, υποδεικνύοντας ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ των δύο μεθόδων, κάτι που αποδεικνύεται και με το τεστ ANOVA (analysis of variance) με τιμή του λόγου $f = 34.5$ και $p = 1.221e^{-13} < \alpha (0.01)$.

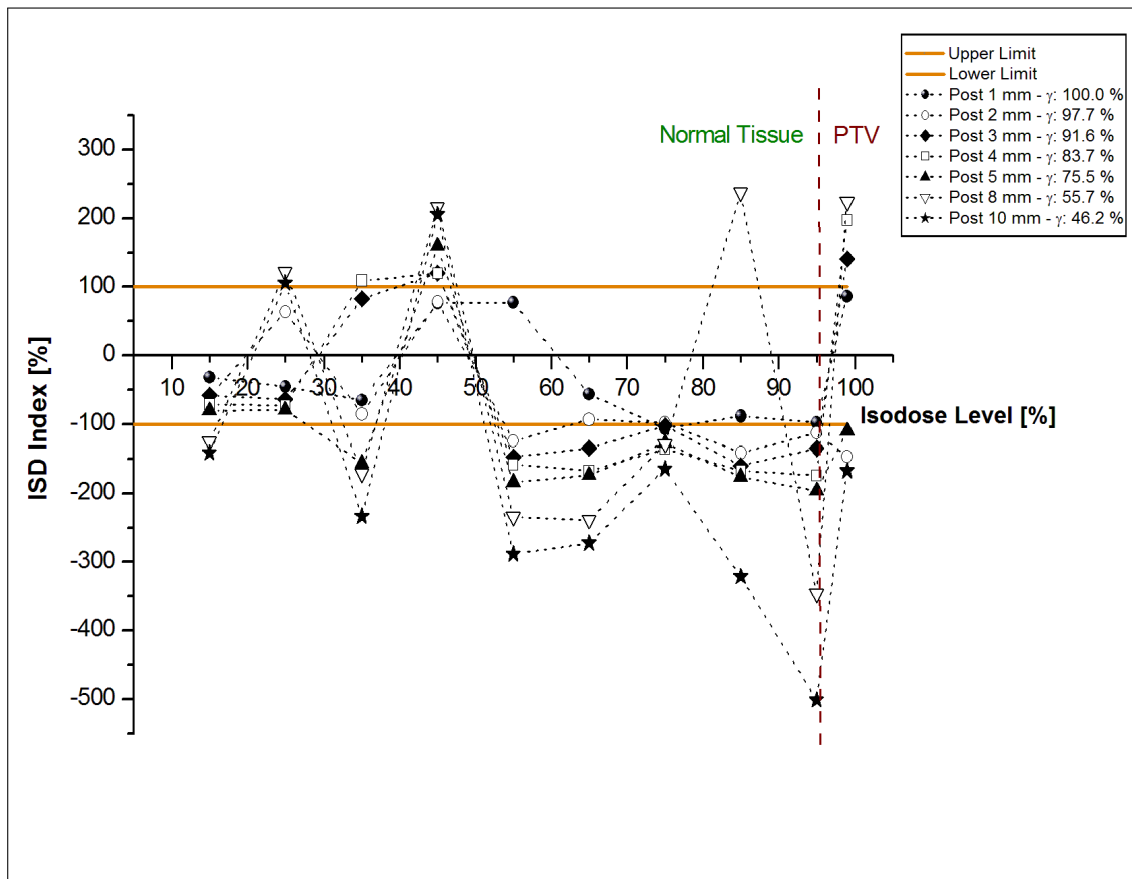
Τέλος, ο πίνακας αποτελεσμάτων 3.1, παρουσιάζει συγκριτικά τις διαφορές μεταξύ γ , ISD και DVH που παρατηρήθηκαν για τα τέσσερα πλάνα εγκεφάλου που παρουσιάστηκαν ενδεικτικά ανωτέρω.



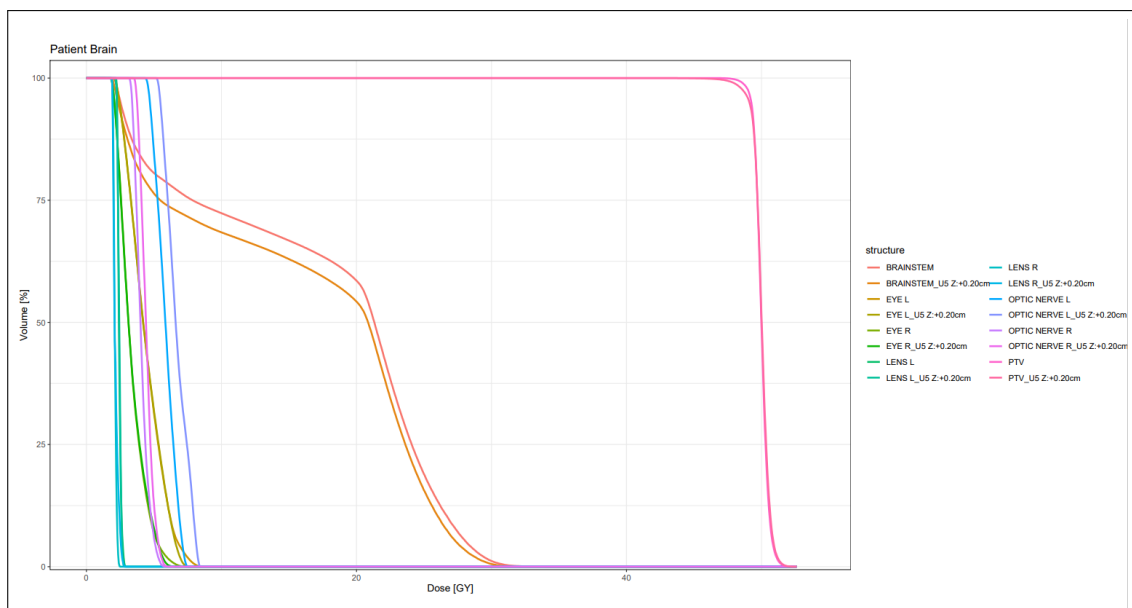
Σχήμα 3.3: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου εγκέφαλου.



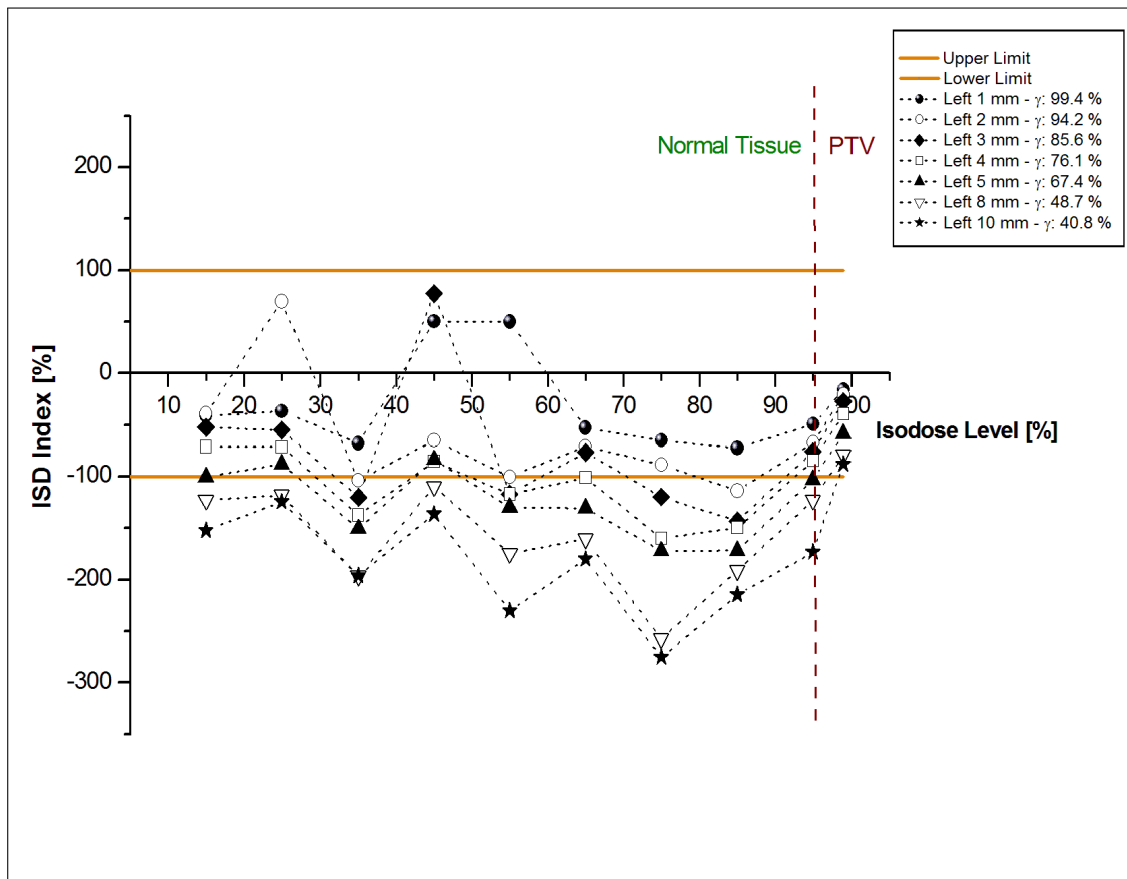
Σχήμα 3.4: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 2 mm (εγκέφαλος).



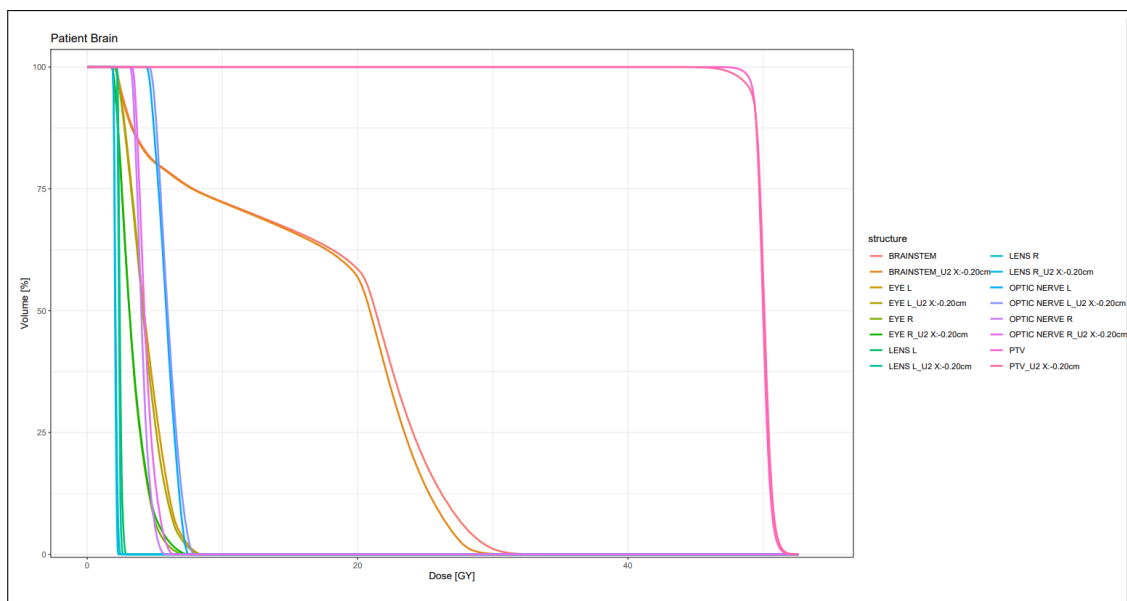
Σχήμα 3.5: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου εγκεφάλου.



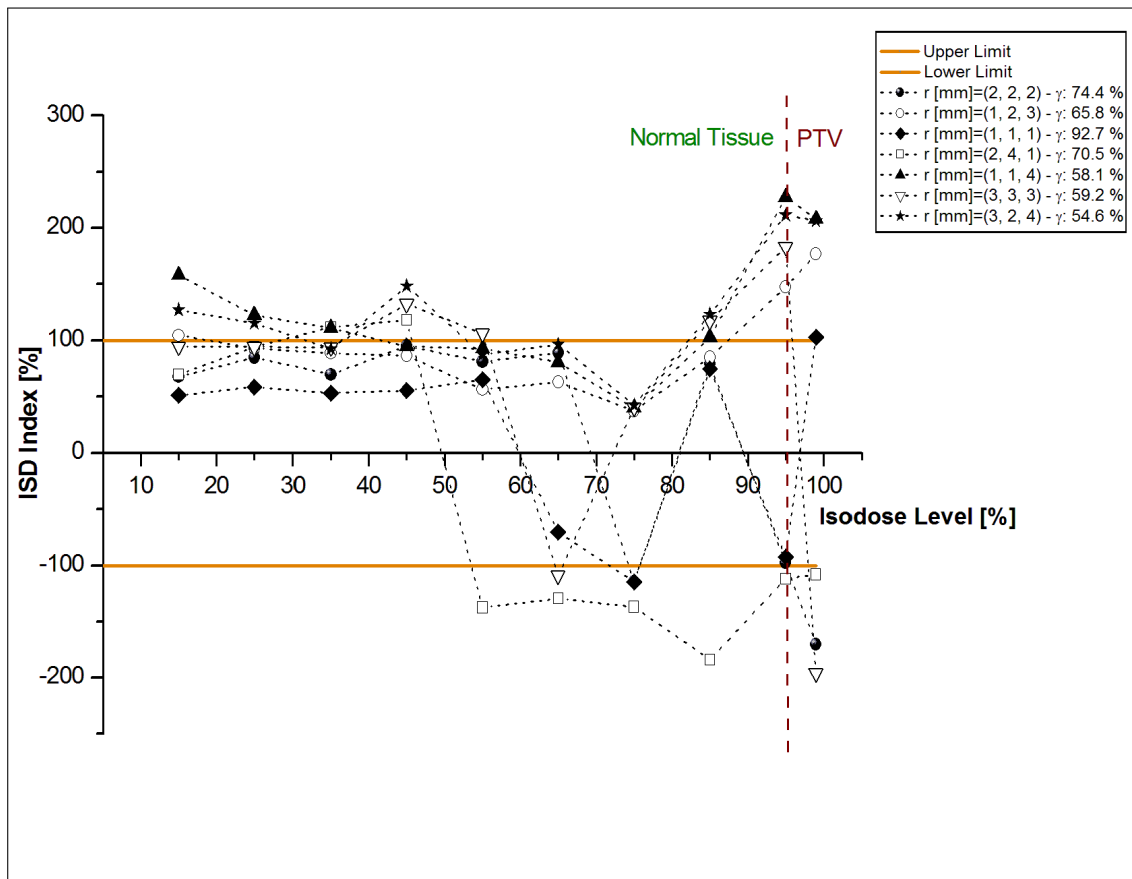
Σχήμα 3.6: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίθιας μετατόπισης 2 mm (εγκέφαλος).



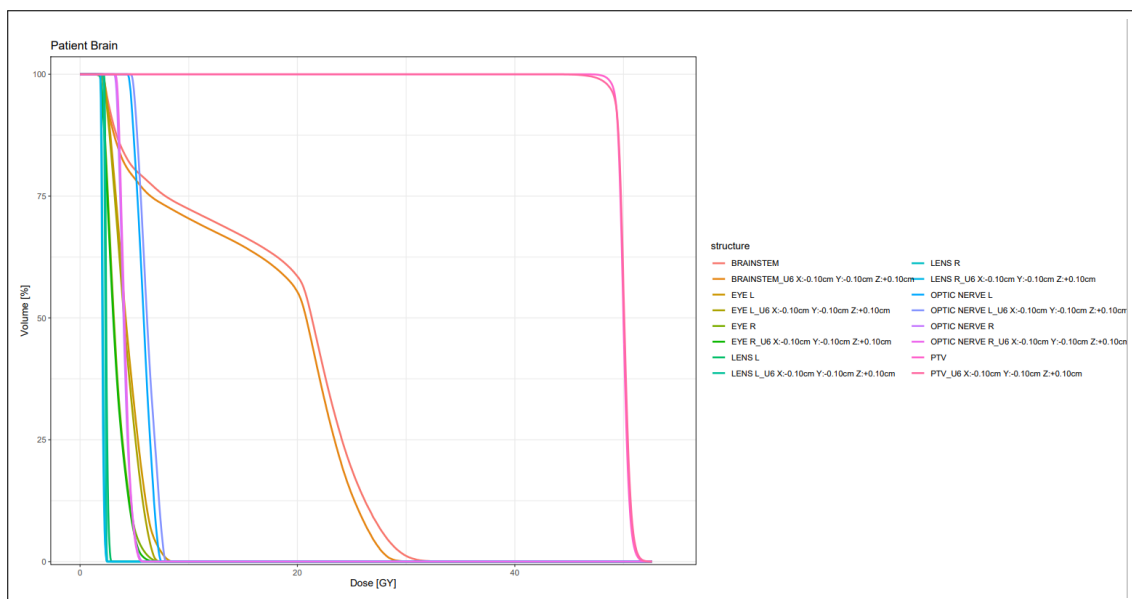
Σχήμα 3.7: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου εγκεφάλου.



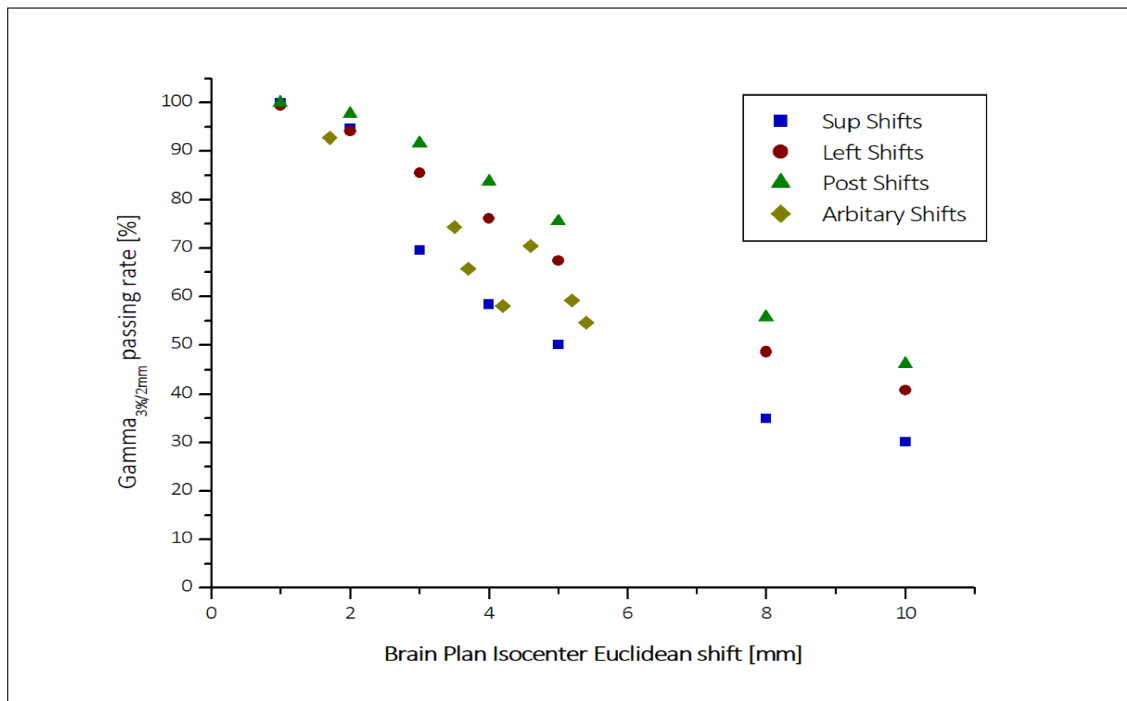
Σχήμα 3.8: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιες μετατόπισης 2 mm (εγκέφαλος).



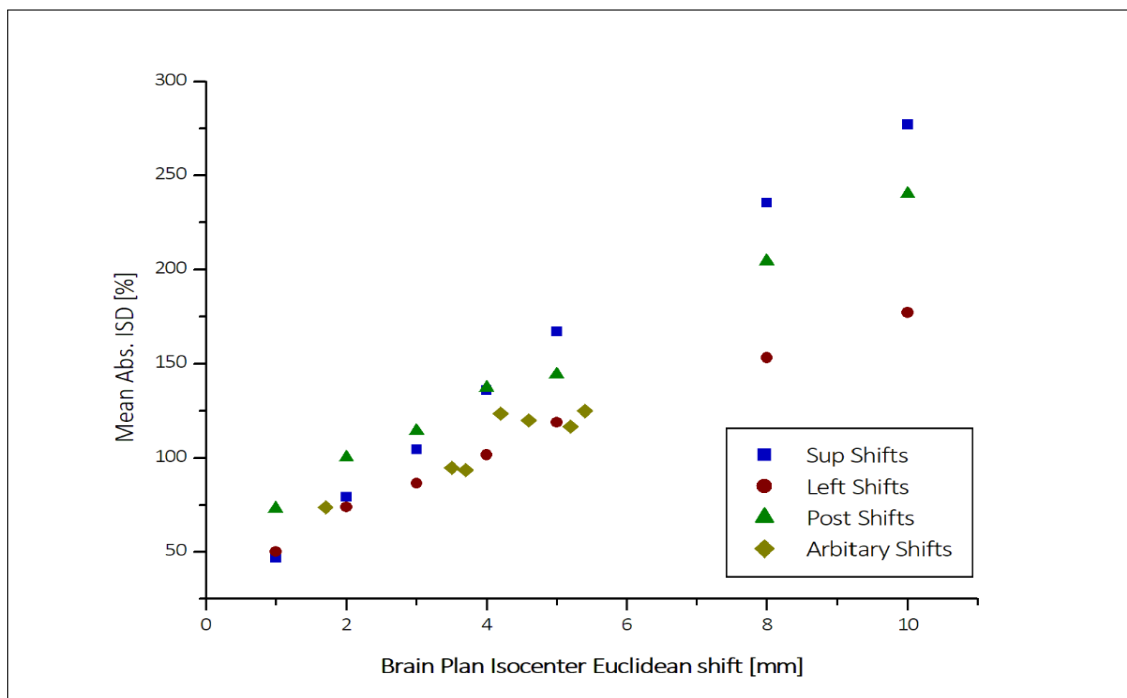
Σχήμα 3.9: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου εγκεφάλου.



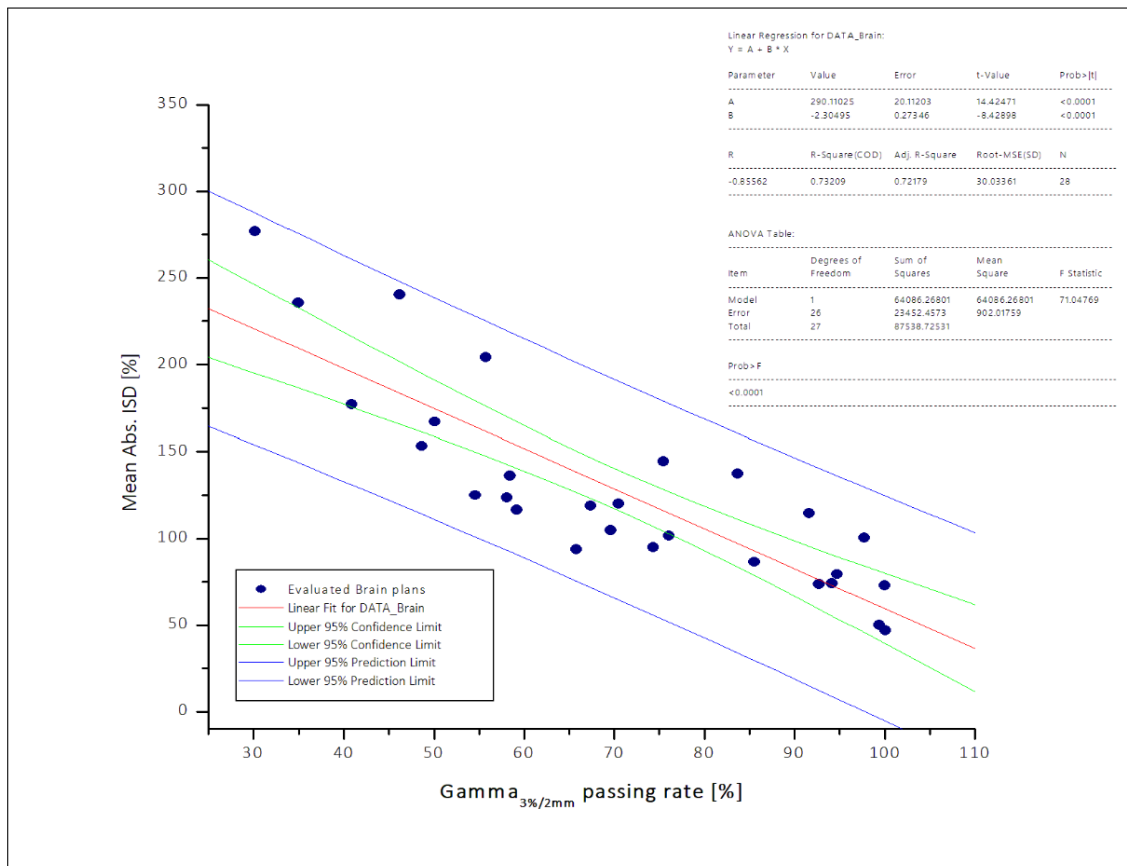
Σχήμα 3.10: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (εγκέφαλος).



Σχήμα 3.11: Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.12: Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσει του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.13: Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και ISD πλάνων εγκεφάλου.

3.5 Πλάνο κεφαλής και τραχήλου

3.5.1 Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης

Στην περίπτωση του περιστατικού κεφαλής και τραχήλου, το πλάνο δημιουργήθηκε με τεχνική simultaneous integrated boost (SIB), επιτρέποντας την ύπαρξη δύο στόχων με διαφορετικά επίπεδα συνταγογράφησης. Για αυτόν το λόγο, οριοθετήθηκαν αντιστοίχως δύο περιοχές υψηλής δόσης: η περιοχή PTV χαμηλού

Πίνακας 3.1: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσμάτων για τα τέσσερα πλάνα εγκεφάλου όπου η μέθοδος γ και η μέθοδος /SD παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα.

Structures	Metrics		Plan			
	Verif. Metric [%]	Reference	Left: 0.20cm	Sup: 0.20cm	Post: 0.20cm	L/S/P: 0.10cm
	Mean ISD	-	73.9	79.4	100.3	73.8
	Gamma	-	94.2	94.7	97.7	92.7
DVH Metric [Gy]						
Target	PTV50	49.2	49.1	49.2	49.1	49.2
	D95%	48.6	47.5	47.9	47.9	47.8
	D50%	49.9	50.1	50.0	50.0	50.1
	Dmin	45.6	42.2	44.4	40.9	42.4
OARs	Lens Left	2.5	2.4	2.4	2.4	2.3
	Lens Right	2.1	2.1	2.1	2.2	2.1
	Orbit Left	6.0	5.8	5.8	6.0	5.8
	Orbit Right	4.6	4.6	4.4	4.6	4.5
	Optic Nerve Left	7.5	7.9	7.3	8.5	7.9
	Optic Nerve Right	5.9	6.5	5.1	6.0	5.8
	Brainstem	28.0	26.8	27.5	27.2	26.7

ρίσκου (Low Risk PTV) και η περιοχή PTV υψηλού ρίσκου (High Risk PTV). Τα επίπεδα δόσης που σηματοδοτούν αυτές τις περιοχές πάνω στο ομοίωμα επαλήθευσης είναι οι 61% (41.80 Gy) και 80% (61.75 Gy) ισοδοσιακές καμπύλες αντίστοιχα. Αυτά τα επίπεδα δόσης αντιστοιχούν στις ισοδοσιακές 75% των 44 Gy (PTV_{low}) και 95% των 65 Gy (PTV_{high}) στο κλινικό πλάνο θεραπείας (σχήμα 3.2).

3.5.2 Κεφαλουραίες μετατοπίσεις

Στις κεφαλουραίες μετατοπίσεις του ισοκέντρου (Σχήμα 3.14), οι δύο μέθοδοι συμφώνησαν μεταξύ τους ως προς την αποδοχή των πλάνων, χαρακτηρίζοντας ως εξ' ολοκλήρου αποδεκτό μόνο το πλάνο με μετακίνηση 1 mm. Ωστόσο και σε αυτή την περίπτωση, η μέθοδος ISD αποδείχθηκε πιο ευαίσθητη, καθώς η διαταραχή των ισοδοσιακών ήταν εμφανής ακόμη και στο πλάνο ελάχιστης μετατόπισης.

Όσον αφορά στους όγκους-στόχους, το DVH της μετατόπισης 2 mm (Σχήμα 3.15) έδειξε τις μέγιστες διαφορές στη D_{min} του GTV και του PTV_{high} (μείωση της D_{min} κατά 2.0 Gy). Το όργανο σε κίνδυνο που επηρεάστηκε περισσότερο από αυτή τη μετατόπιση ήταν η σπονδυλική στήλη, όπου η $D_{0.1cc}$ αυξήθηκε κατά 2.8 Gy, ενώ για τα υπόλοιπα όργανα η D_{mean} μειώθηκε περίπου κατά 1.5 Gy (πίνακας 3.2).

3.5.3 Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις

Όσον αφορά στις προσθιοπίσθιες μετακινήσεις (σχήμα 3.16), παρατηρούνται παρόμοια αποτελέσματα και σχετική συμπεριφορά μεταξύ των δύο μεθόδων ανάλυσης. Η μέθοδος γ έκρινε ως αποδεκτό το πλάνο με μετακίνηση 2 mm με ποσοστό επιτυχίας 96.1%, ενώ με τη μέθοδο ISD κρίνονται εκτός αποδεκτών

ορίων διάφορες ισοδοσιακές σε όλο το εύρος δόσεων, με τη μεγαλύτερη απόκλιση να εντοπίζεται στην περιοχή του PTV υψηλού ρίσκου.

Το DVH της μετατόπισης 2 mm (Σχήμα 3.17), έδειξε αύξηση της D_{min} του PTVlow κατά 2.1 Gy. Η $D_{0.1cc}$ του εγκεφαλικού στελέχους αυξήθηκε κατά 2.1 Gy, ενώ τα υπόλοιπα όργανα δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές (πίνακας 3.2).

3.5.4 Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις

Οι πλαγιοπλάγιες μετακινήσεις του ισοκέντρου μέχρι 2 mm οδήγησαν σε αποδεκτά πλάνα σύμφωνα με την ανάλυση γ (Σχήμα 3.18). Η μέθοδος ISD ωστόσο, υπέδειξε ισοδοσιακές εκτός ανοχής για τη μετακίνηση των 2 mm, τόσο στην περιοχή των υγιών ιστών, όσο και στην περιοχή του στόχου υψηλού ρίσκου. Επιπλέον, για την ίδια μετακίνηση, η μέθοδος ISD παρουσίασε και άλλες ισοδοσιακές του πλάνου να κινούνται πάνω στα όρια αποδοχής (πχ. 75% & 95%).

Η μετακίνηση των 2 mm, σύμφωνα με το DVH (Σχήμα 3.19), οι παρωτίδες έδειξαν τις μεγαλύτερες δοσιμετρικές διαφορές, με τη D_{mean} της αριστερής παρωτίδας να αυξάνεται και της δεξιάς να μειώνεται κατά 2.9 Gy αντίστοιχα, κάτι που δικαιολογείται από την πλάγια μετατόπιση (πίνακας 3.2).

3.5.5 Συνδυαστικές μετατοπίσεις

Τέλος, τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων παρουσιάζουν συμφωνία στο σύνολο των πλάνων τυχαίων μετατοπίσεων (Σχήμα 3.20), καθώς θεωρούν όλα τα αξιολογούμενα πλάνα ως μη αποδεκτά. Αξίζει να σημειωθεί δε, ότι σε όλες τις περιπτώσεις, μετατοπίσεις αυξανόμενης σημασίας προκάλεσαν αντιστοίχως χειρότερα αποτελέσματα κατά την ανάλυσή τους και με τις δύο μεθόδους.

Ενδεικτικά παρουσιάζεται το DVH (Σχήμα 3.21), του πλάνου μετατόπισης 1 mm

προς όλες τις διευθύνσεις. Η D_{min} του PTV_{low} αυξήθηκε κατά 3.2 Gy, ενώ τα όργανα επηρεάστηκαν κατά 1.5 Gy κατά μέσο όρο (πίνακας 3.2).

3.5.6 Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.22 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης γ για όλα τα υπό εξέταση πλάνα κεφαλής και τραχήλου σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου τους, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Κάθε διεύθυνση ακολουθεί διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει.

Κάθε διεύθυνση ακολουθεί διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Από την κλίση των γραφικών, οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο τον δείκτη γάμμα, ενώ οι πλαγιοπλάγιες εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά αποδοχής σε όλο το εύρος των μετατοπίσεων.

3.5.7 Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.23 παρουσιάζει τη μέση απόλυτη τιμή ISD για όλα τα υπό εξέταση πλάνα κεφαλής και τραχήλου σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η μέση απόλυτη τιμή ISD αυξάνει με την αύξηση του μέτρου μετατόπισης, ενώ παρατηρείται παρόμοια συμπεριφορά με το αντίστοιχο γράφημα του δείκτη γ (Σχήμα 3.22): ειδικά για τις μετατοπίσεις άνω των $2mm$, οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις επηρεάζουν περισσότερο τον δείκτη ISD, ενώ οι πλαγιοπλάγιες έχουν τη μικρότερη επίπτωση στα πλάνα, καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει.

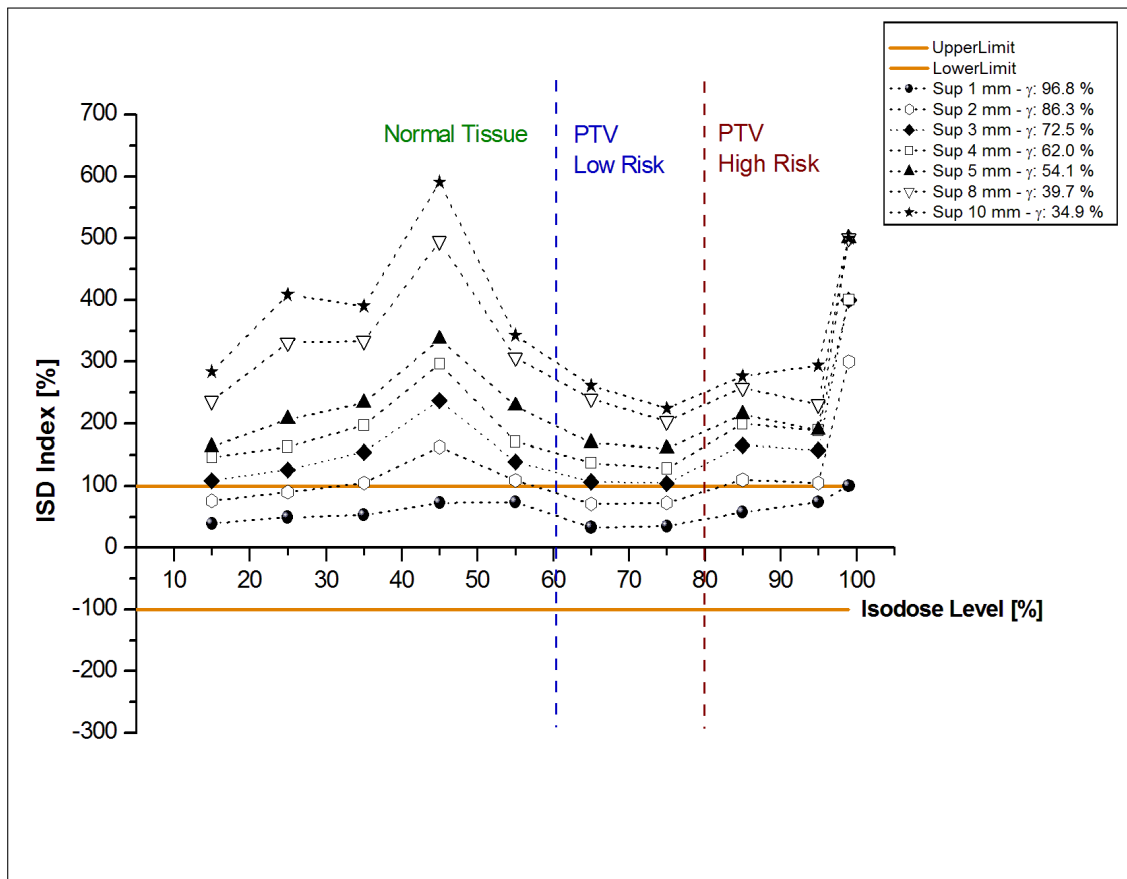
3.5.8 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD

Τέλος, το σχήμα 3.24 συσχετίζει με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης τα αποτελέσματα του δείκτη ISD με τα ποσοστά επιτυχίας γ ($PR_{\gamma 3\%/2mm}$) των πλάνων κεφαλής και τραχήλου. Τα δύο αποτελέσματα συνδέονται με τη γραμμική σχέση:

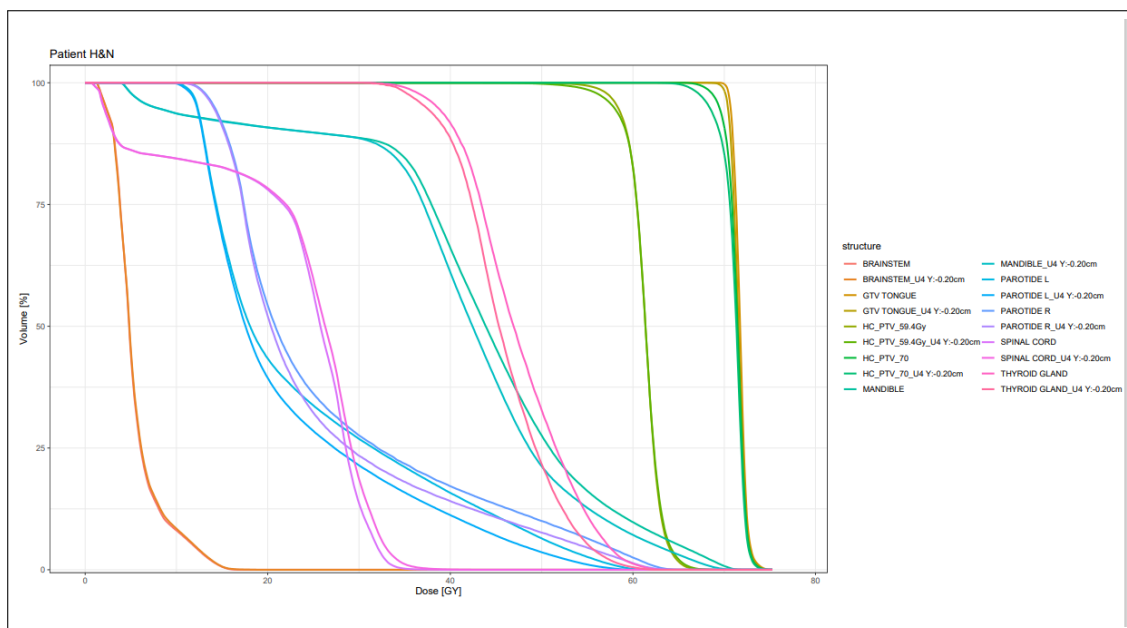
$$\overline{ISD}[\%] = -3.8(\pm 0.4) \times PR(\gamma_{3\%/2mm})[\%] + 455.1 (\pm 29.9) \quad (3.2)$$

Η τιμή R^2 ισούται με 0.79104, το οποίο σημαίνει ότι 79.1% της συμπεριφοράς του δείκτη ISD συμβαδίζει με το ποσοστό αποδοχής για την κατανομή των πλάνων εγκεφάλου. Επίσης, η τιμή R ισούται με -0.8894, υποδεικνύοντας ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ των δύο μεθόδων, κάτι που αποδεικνύεται και με το τεστ ANOVA (analysis of variance) με τιμή του λόγου $f = 36.51$ και $p = 9.5e^{-10} < \alpha (0.01)$.

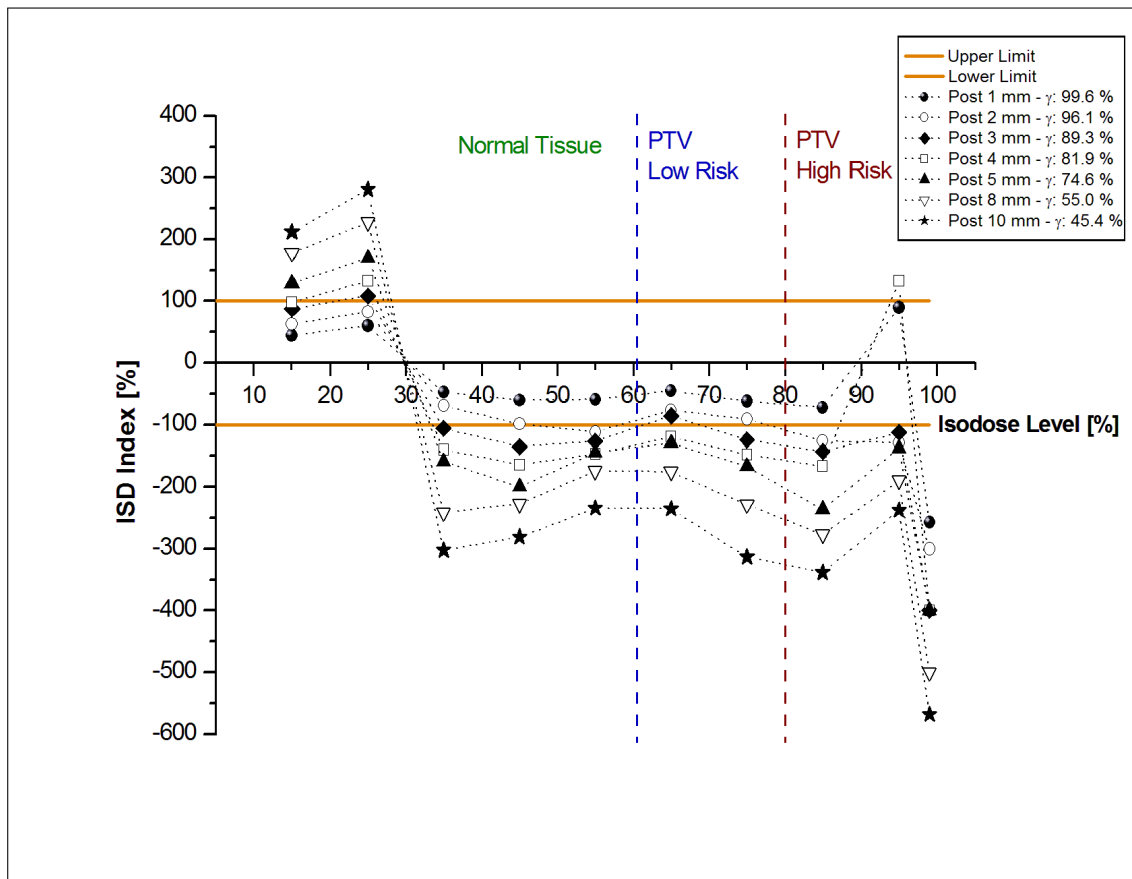
Τέλος, ο πίνακας αποτελεσμάτων 3.2, παρουσιάζει συγκριτικά τις διαφορές μεταξύ γ , ISD και DVH που παρατηρήθηκαν για τα τέσσερα πλάνα κεφαλής και τραχήλου που παρουσιάστηκαν ενδεικτικά ανωτέρω.



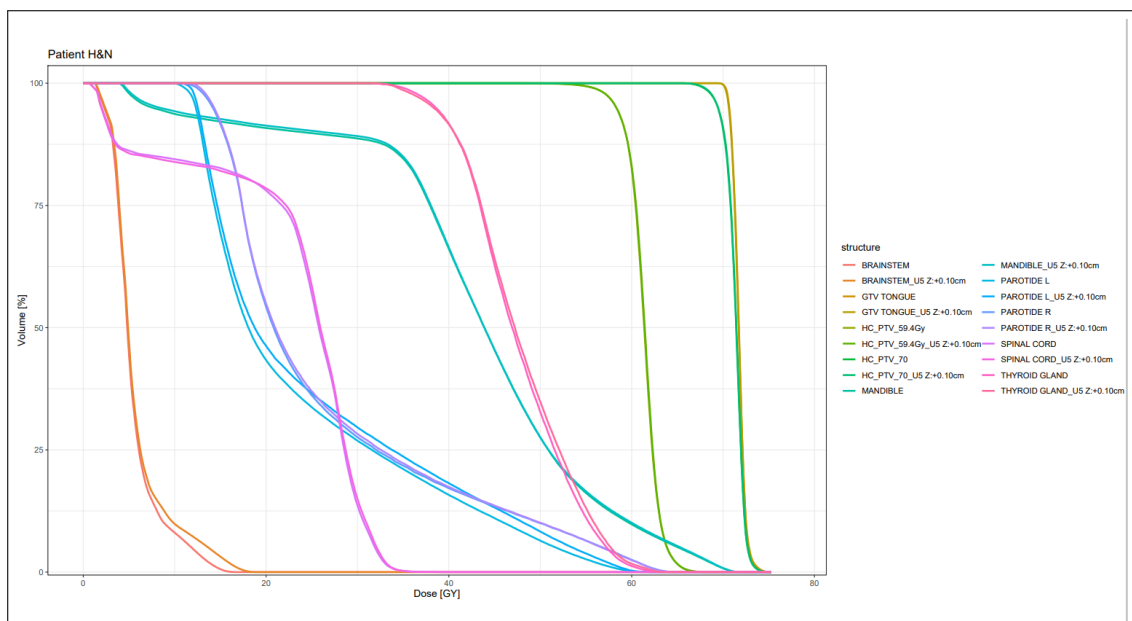
Σχήμα 3.14: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.



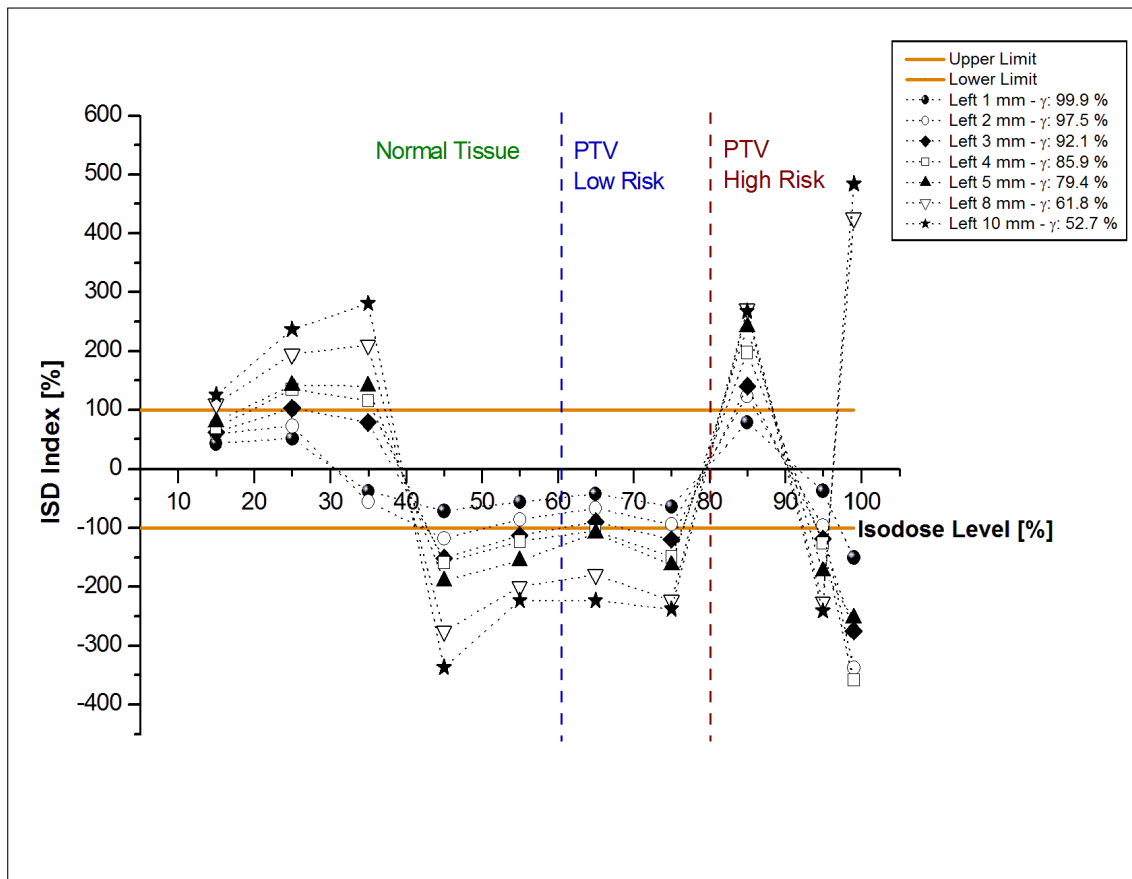
Σχήμα 3.15: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 2 mm (κεφαλή και τράχηλος).



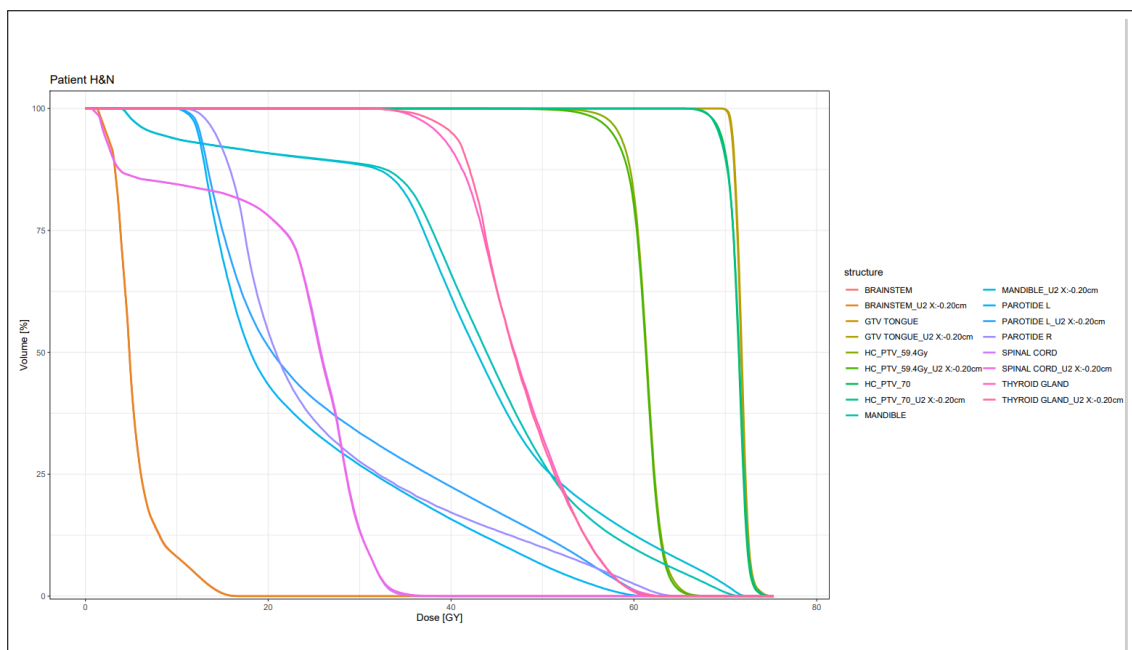
Σχήμα 3.16: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.



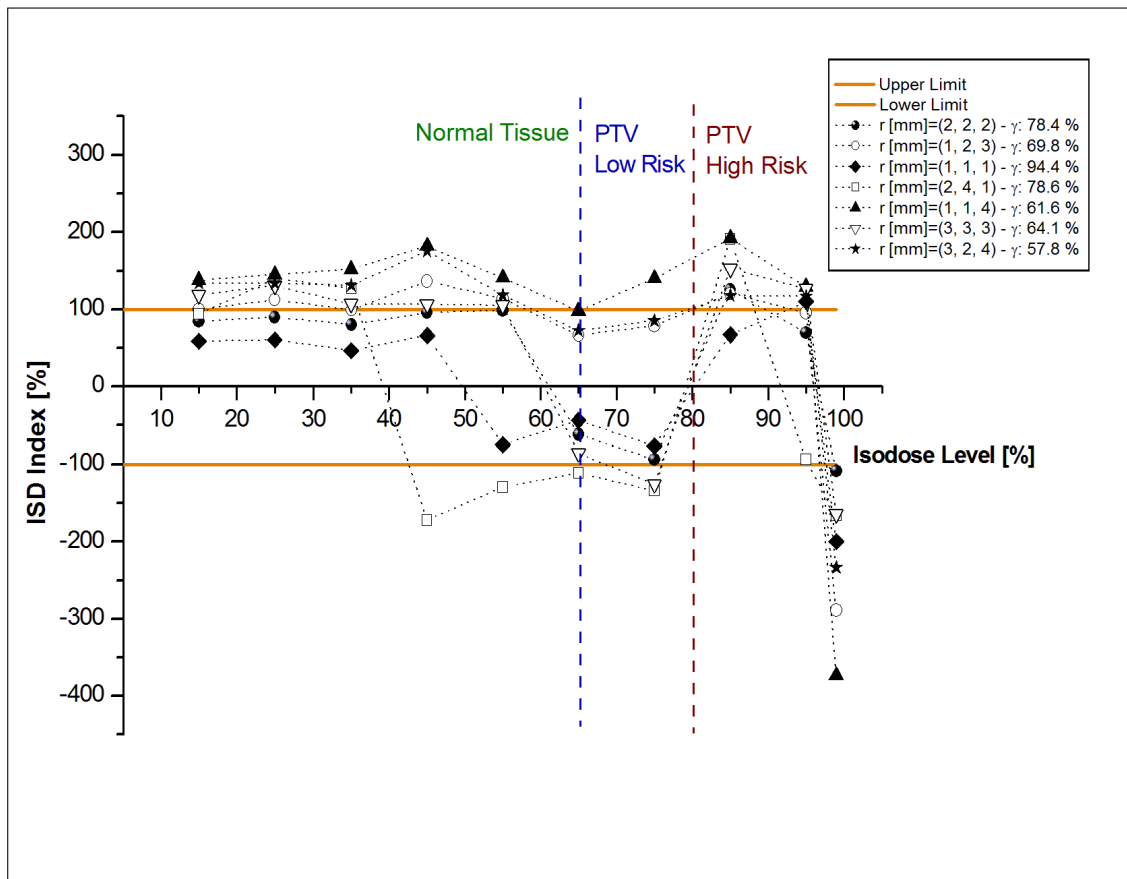
Σχήμα 3.17: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 2 mm (κεφαλή και τράχηλος).



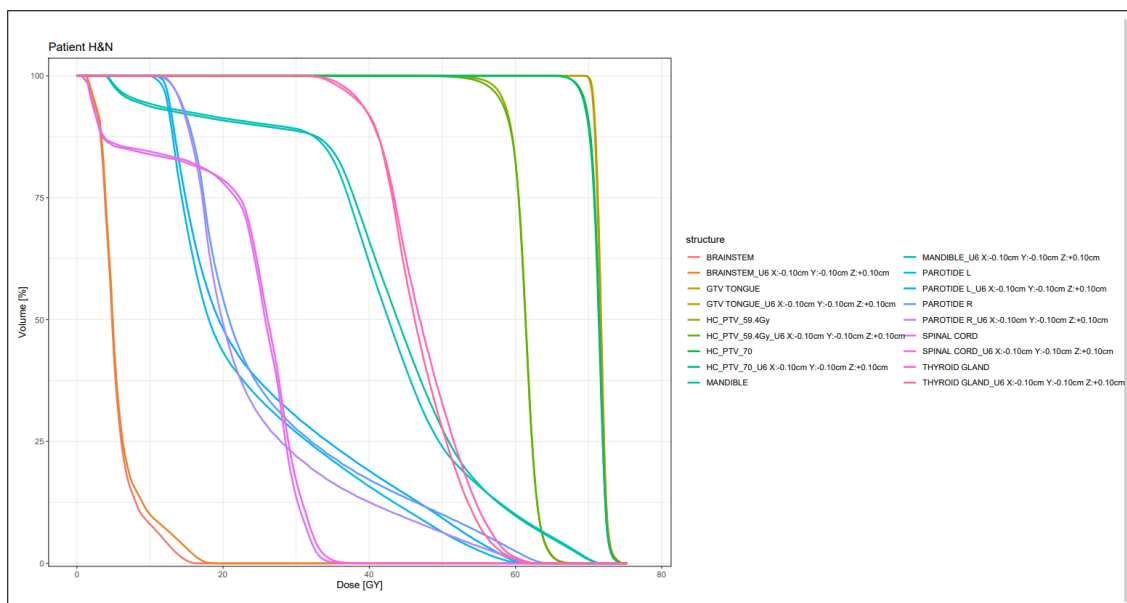
Σχήμα 3.18: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.



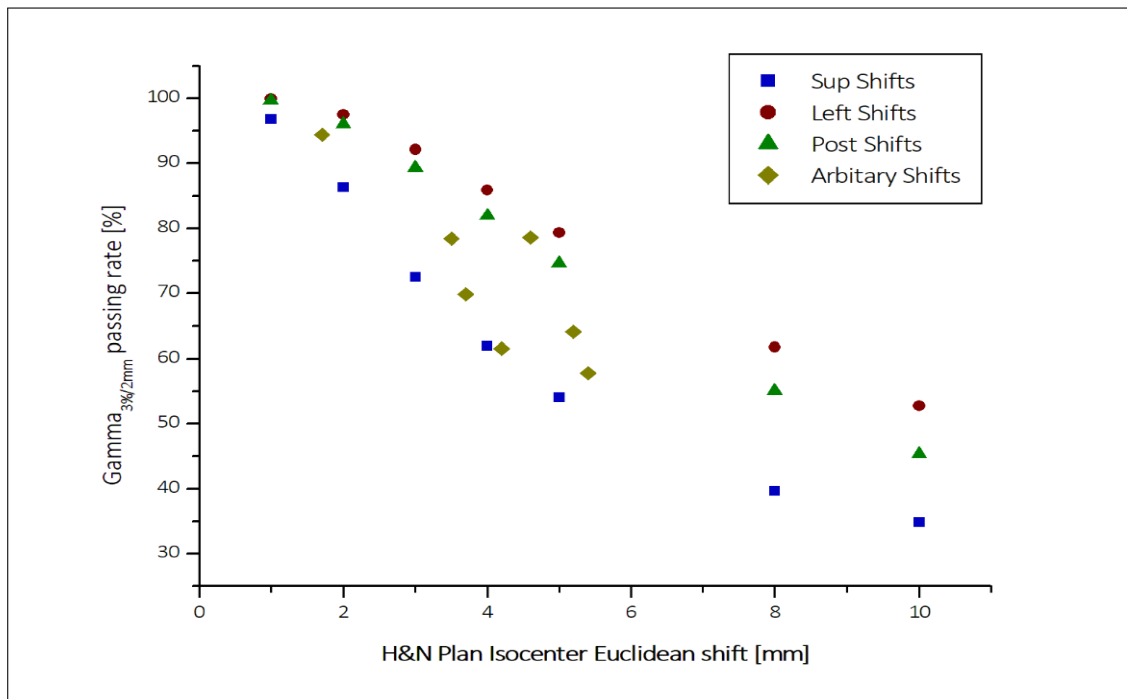
Σχήμα 3.19: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιες μετατόπισης 2 mm (κεφαλή και τράχηλος).



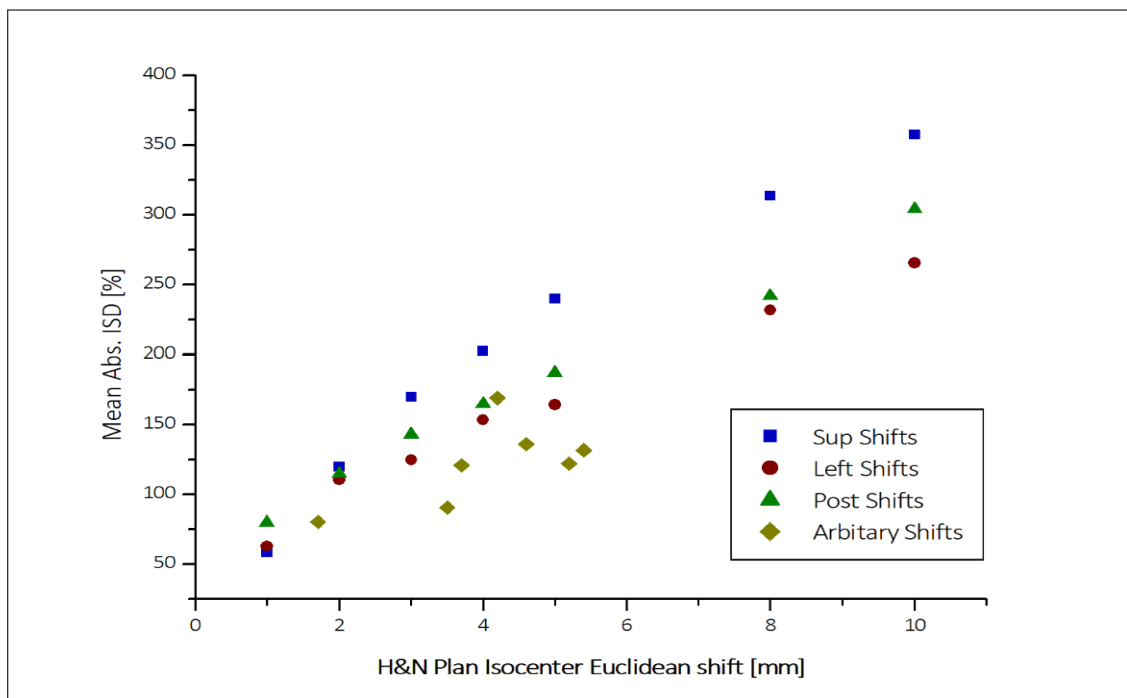
Σχήμα 3.20: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου κεφαλής και τραχήλου.



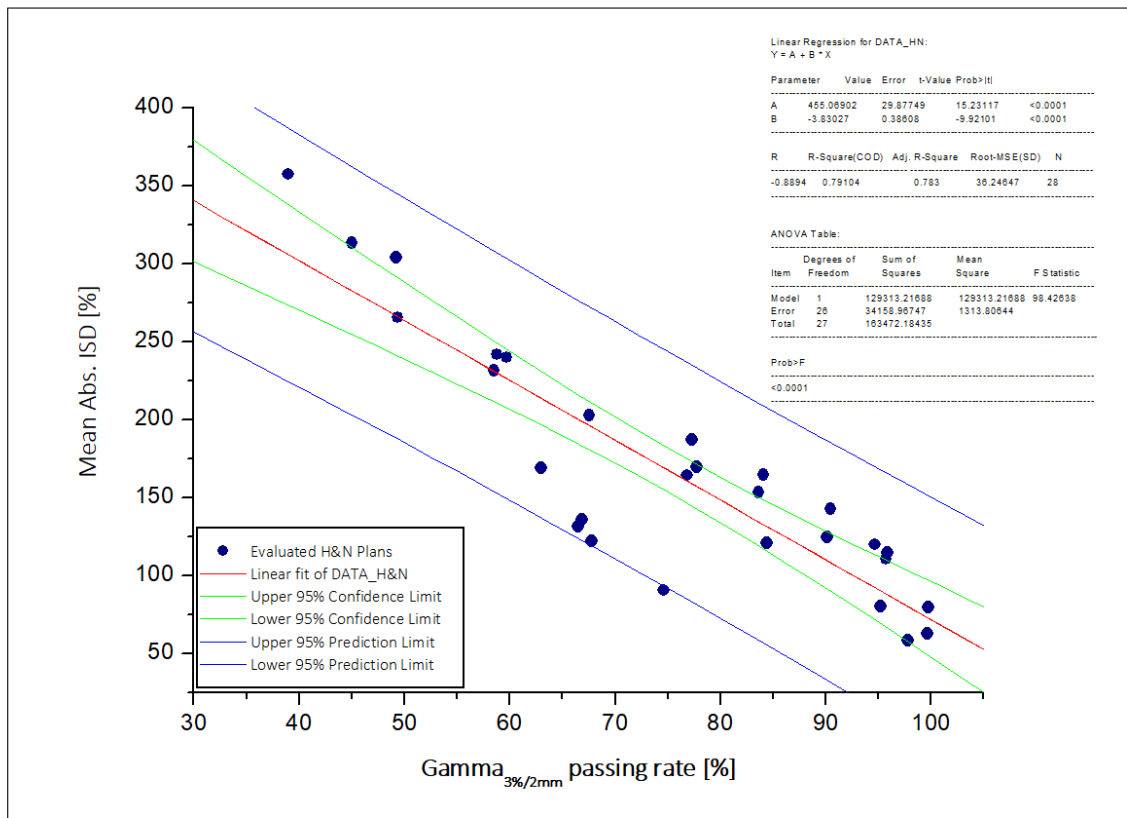
Σχήμα 3.21: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (κεφαλή και τράχηλος).



Σχήμα 3.22: Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα κεφαλής και τραχήλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.23: Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα κεφαλής και τραχήλου ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.24: Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και ISD πλάνων κεφαλής και τραχήλου.

3.6 Πλάνο μαστού

3.6.1 Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης

Το επίπεδο δόσης που οριοθετεί την περιοχή υψηλής δόσης υπολογίστηκε ως η 92% ισοδοσιακή επιφάνεια πάνω στο ομοίωμα επαλήθευσης, η οποία αντιστοιχεί στην 95% (47.5 Gy) ισοδοσιακή καμπύλη του κλινικού πλάνου θεραπείας μαστού (σχήμα 3.2).

Πίνακας 3.2: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσμάτων για τα τέσσερα πλάνα κεφαλής και τραχήλου όπου η μέθοδος γ και η μέθοδος /SD παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα.

Structures	Metrics		Plan			
	Verif. Metric [%]	Reference	Left: 0.20cm	Sup: 0.20cm	Post: 0.10cm	L/S/P: 0.10cm
	Mean ISD	-	110.7	79.8	120.1	80.4
	Gamma	-	97.5	86.3	99.6	94.4
	DVH Metric [Gy]					
Targets	GTV	Dmin	69.2	67.3	69.1	68.9
		D50%	71.7	71.6	71.7	71.7
	PTVhigh	D95%	69.4	68.4	69.4	69.3
		D99%	67.9	66.2	68.0	67.8
		D50%	71.5	71.3	71.4	71.4
		Dmin	63.6	61.1	63.8	63.1
	PTVlow	D95%	58.3	57.9	58.3	58.0
		D99%	55.9	54.1	55.8	54.7
		D50%	61.4	61.4	61.4	61.4
		Dmin	31.5	30.8	33.6	34.7
OARs	Spinal Cord	35.2	36.0	35.3	36.4	
	Brainstem	15.0	15.0	17.2	17.1	
	Parotid Left	24.1	27.0	25.2	25.6	
	Parotid Right	26.6	23.7	26.7	24.6	
	Thyroid	47.4	47.6	47.7	46.8	
	Mandible	43.0	42.8	43.2	42.3	
	Dmean			41.5		

3.6.2 Κεφαλουραίες μετατοπίσεις

Για τις κεφαλουραίες μετακινήσεις του ισοκέντρου (σχήμα 3.25) και οι δύο μέθοδοι συμφώνησαν σε μη αποδεκτά πλάνα για λάθη 2 mm και άνω. Το πλάνο για την εν λόγω μετατόπιση, είχε ποσοστό επιτυχίας 94.1% σύμφωνα με τη μέθοδο γ , ενώ η μέθοδος ISD υπέδειξε μία μόνο ισοδοσιακή εκτός ορίων στην περιοχή των υψηλών δόσεων. Για τη μετατόπιση 1 mm, η μέθοδος γ εμφάνισε ποσοστό επιτυχίας 100% ενώ η μέθοδος ISD υπέδειξε μόνο την ισοδοσιακή 99% να βρίσκεται ακριβώς πάνω στο όριο αποδοχής. Το δε DVH εμφάνισε παρόμοιες τιμές κάλυψης του PTV με το πλάνο αναφοράς (σχήμα 3.26). Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση της τάξης του 1 Gy σε όλους τους κλινικούς στόχους του σύστοιχου πνεύμονα και σημαντική αύξηση στη μέγιστη δόση της σπονδυλικής στήλης (17.7 Gy) (πίνακας 3.3).

3.6.3 Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις

Στις προσθιοπίσθιες μετακινήσεις (σχήμα 3.27) όλες οι μετατοπίσεις κρίθηκαν μη αποδεκτές, με την μετατόπιση του 1 mm να αποτυγχάνει οριακά και για τις δύο μεθόδους. Ωστόσο, το DVH του εν λόγω πλάνου (σχήμα 3.28) δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε σχέση με το πλάνο αναφοράς (πίνακας 3.3).

3.6.4 Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις

Για τις πλαγιοπλάγιες μετακινήσεις (σχήμα 3.29), μόνο το πλάνο με τη μετακίνηση του 1 mm κρίθηκε οριακά αποδεκτό με τη μέθοδο ISD. Αντιθέτως, η μέθοδος γ έκρινε το εν λόγω πλάνο απορριπτέο με ποσοστό 91.2%. Με όρους DVH, η μετακίνηση του 1 mm δεν οδήγησε σε ουσιαστική μείωση της κάλυψης του PTV (σχήμα 3.30), όντας σε συμφωνία με τη μέθοδο ISD. Και οι δύο μέθοδοι απέρριψαν το πλάνο με μετακίνηση 2 mm, το οποίο είχε σημαντική μείωση της

ελάχιστης δόσης στο PTV κατά 4.9 Gy(πίνακας 3.3).

3.6.5 Συνδυαστικές μετατοπίσεις

Τα πλάνα με συνδυαστικές μετατοπίσεις (σχήμα 3.31) κρίθηκαν στο σύνολο τους μη αποδεκτά και με τις δύο μεθόδους. Το DVH του πλάνου μετατόπισης 1 mm προς όλες τις διευθύνσεις (σχήμα 3.32) παρουσίασε αύξηση τόσο στις δόσεις του πνεύμονα όσο και στη μέγιστη δόση του νωτιαίου μυελού (πίνακας 3.3).

3.6.6 Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.33 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης γ για όλα τα υπό εξέταση πλάνα μαστού σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η κάθε διεύθυνση ακολουθεί διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Από την κλίση των γραφικών, οι πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο τον δείκτη γάμμα, ενώ οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά αποδοχής για τις μετατοπίσεις ισοκέντρου 1 mm και 2 mm.

3.6.7 Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.34 παρουσιάζει τη μέση απόλυτη τιμή ISD για όλα τα υπό εξέταση πλάνα μαστού σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η μέση απόλυτη τιμή ISD αυξάνει με την αύξηση του μέτρου μετατόπισης, ενώ οι διαφορετικές διευθύνσεις δείχνουν να ακολουθούν διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Εδώ οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις εμφανίζουν

τις μεγαλύτερες δοσιμετρικές αποκλίσεις από μετατοπίσεις ισοκέντρου 3 mm άνω, ενώ για μικρότερες τιμές λάθους, παρουσιάζουν την μικρότερη δοσιμετρική επίπτωση. Οι προσθιοπίσθιες μετακινήσεις, ιδιαίτερα για λάθη μεγάλου μέτρου επηρεάζουν λιγότερο την κατανομή κατά μέσο όρο.

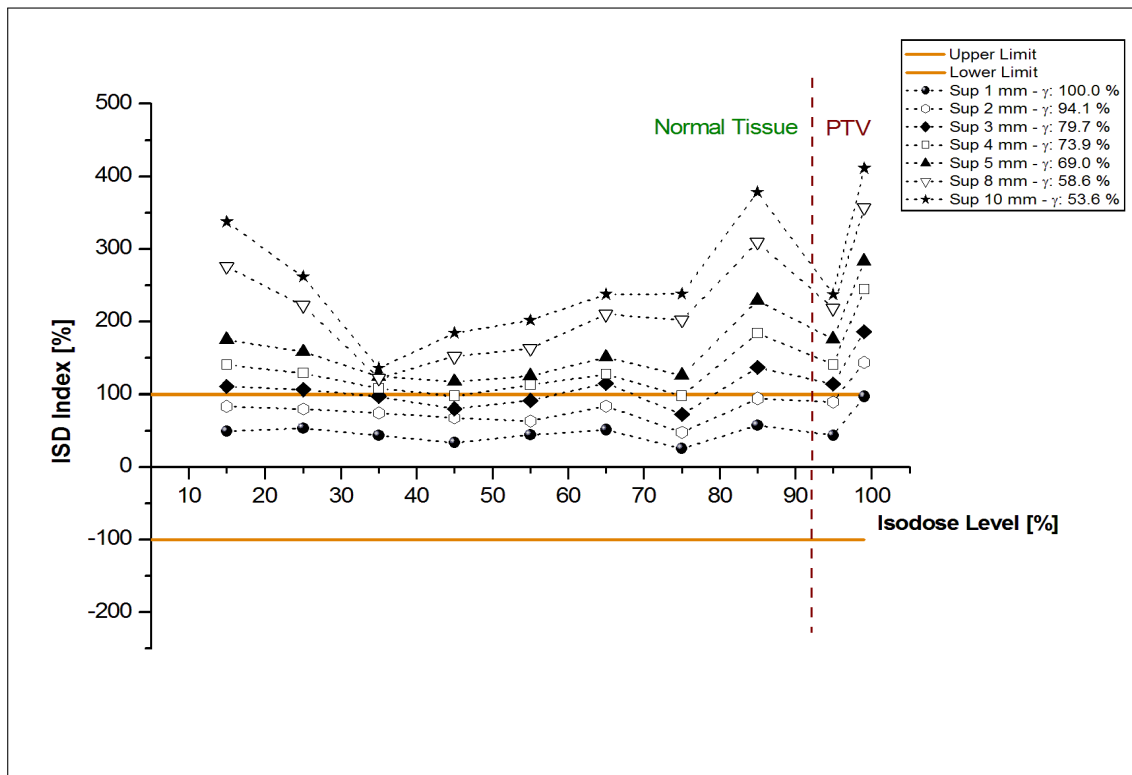
3.6.8 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD

Τέλος, το σχήμα 3.35, συσχετίζει με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης τα αποτελέσματα του δείκτη ISD με τα ποσοστά επιτυχίας γ ($PR_{\gamma 3\%/2mm}$) των πλάνων μαστού. Τα αποτελέσματα συνδέονται με τη γραμμική σχέση:

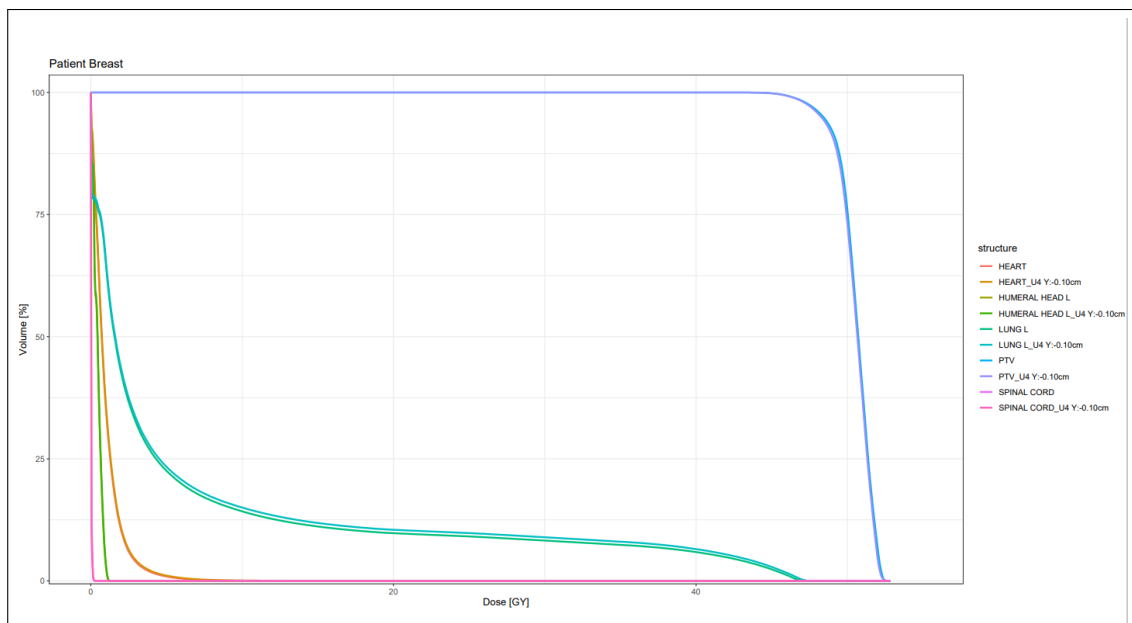
$$\overline{ISD}[\%] = -2.8(\pm 0.33) \times PR_{\gamma 3\%/2mm}[\%] + 336.8 (\pm 25.0) \quad (3.3)$$

Η τιμή R^2 ισούται με 0.73115, το οποίο σημαίνει ότι 73.1% της συμπεριφοράς του δείκτη ISD συμβαδίζει με το ποσοστό αποδοχής γ για την κατανομή των πλάνων μαστού. Επίσης, η τιμή R ισούται με -0.8507, υποδεικνύοντας ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ των δύο μεθόδων, κάτι που αποδεικνύεται και με το τεστ ANOVA (analysis of variance) με τιμή του λόγου $f = 70.7$ και $p = 2.94e^{-9} < \alpha (0.01)$.

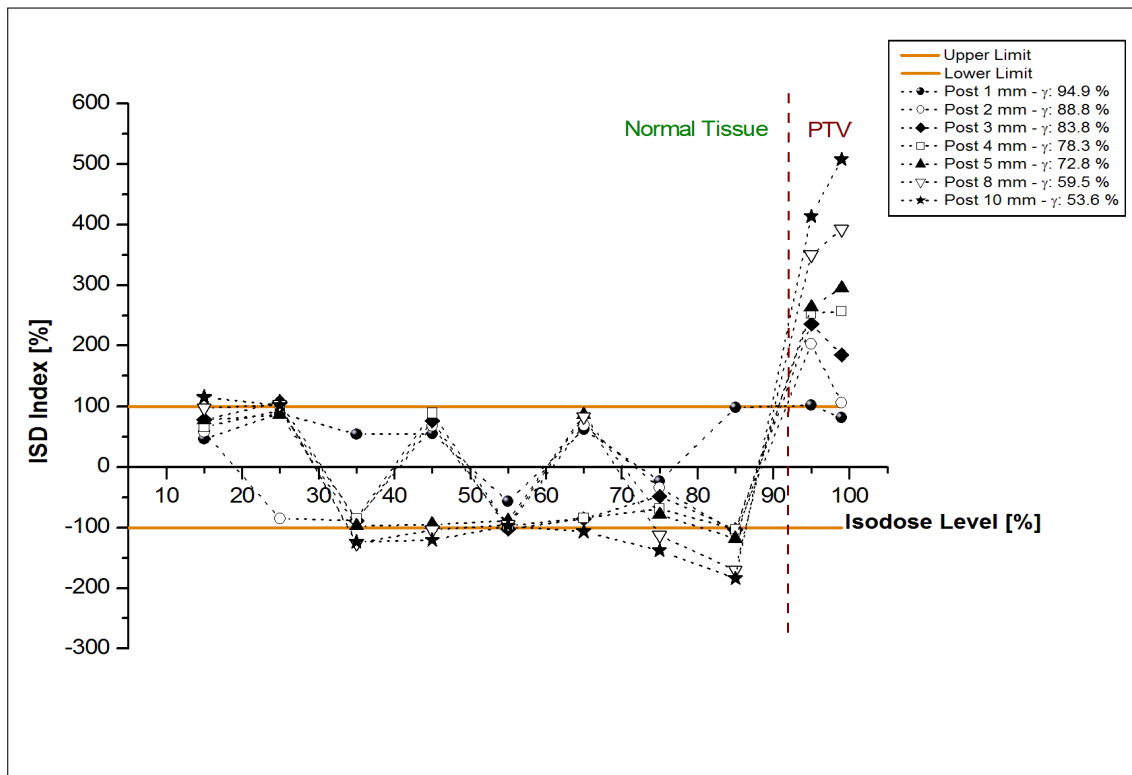
Τέλος, ο πίνακας αποτελεσμάτων 3.3, παρουσιάζει συγκριτικά τις διαφορές μεταξύ γ , ISD και DVH που παρατηρήθηκαν για τα τέσσερα πλάνα μαστού που παρουσιάστηκαν ενδεικτικά ανωτέρω.



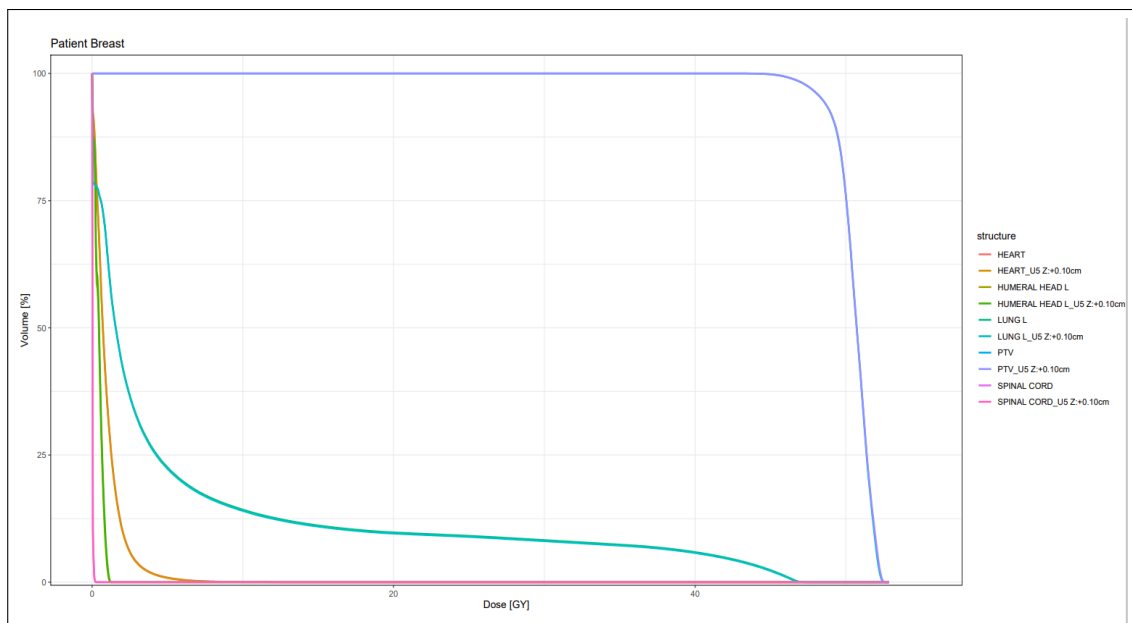
Σχήμα 3.25: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου μαστού.



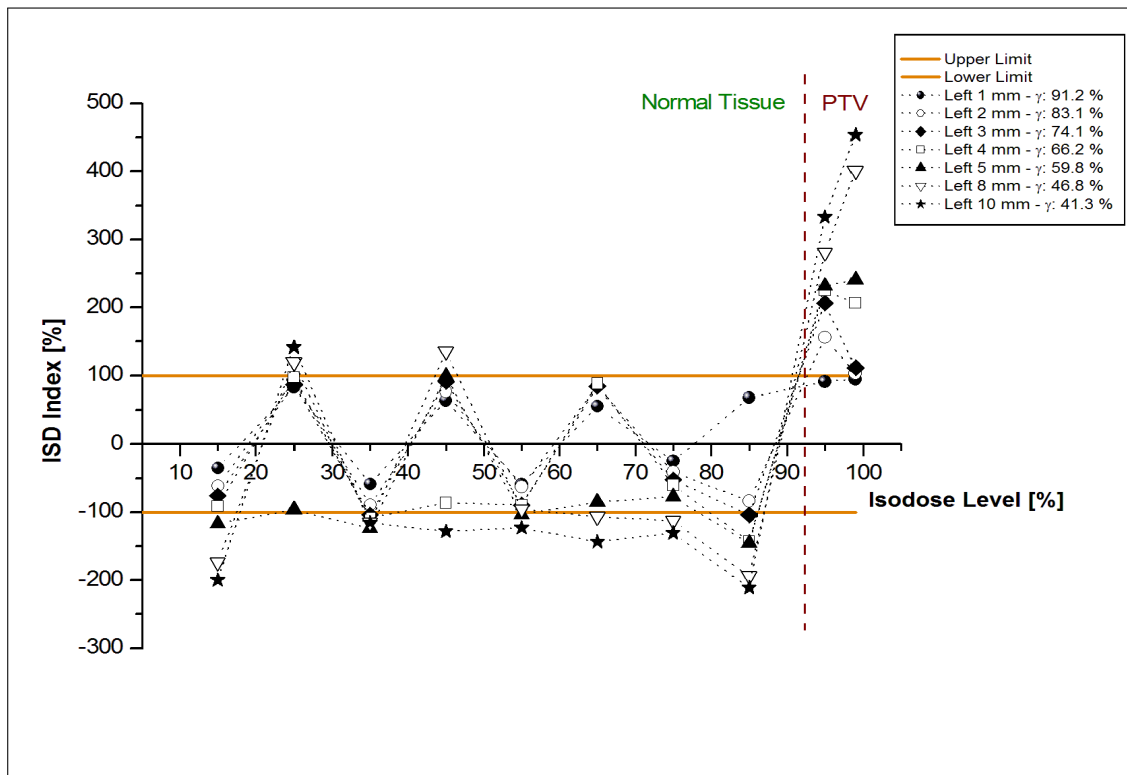
Σχήμα 3.26: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 1 mm (μαστός).



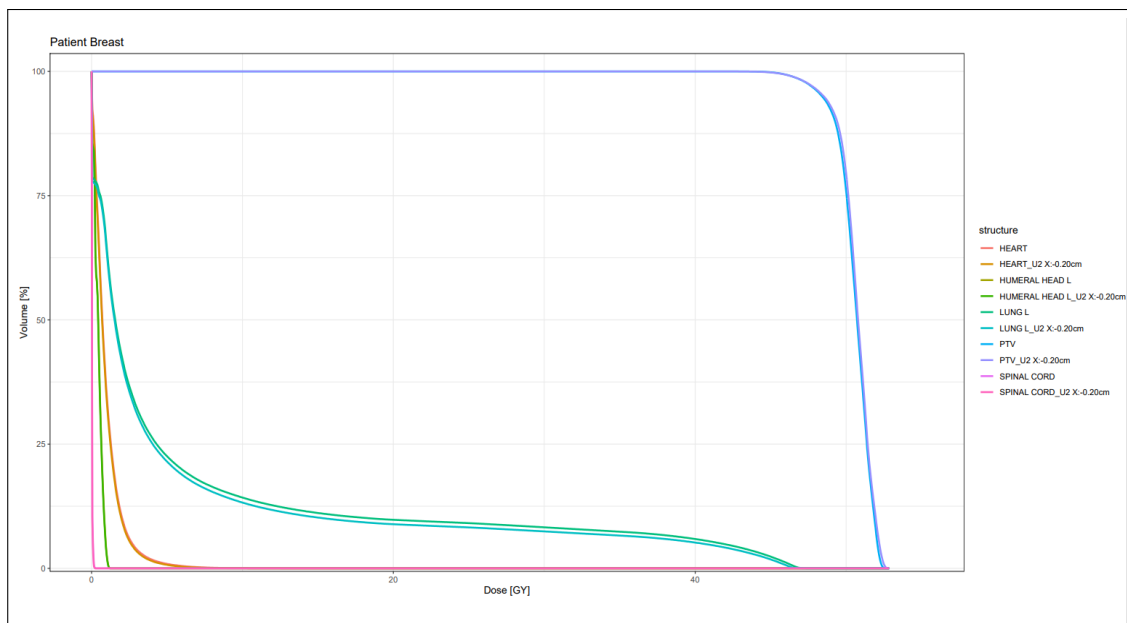
Σχήμα 3.27: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίστιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου μαστού.



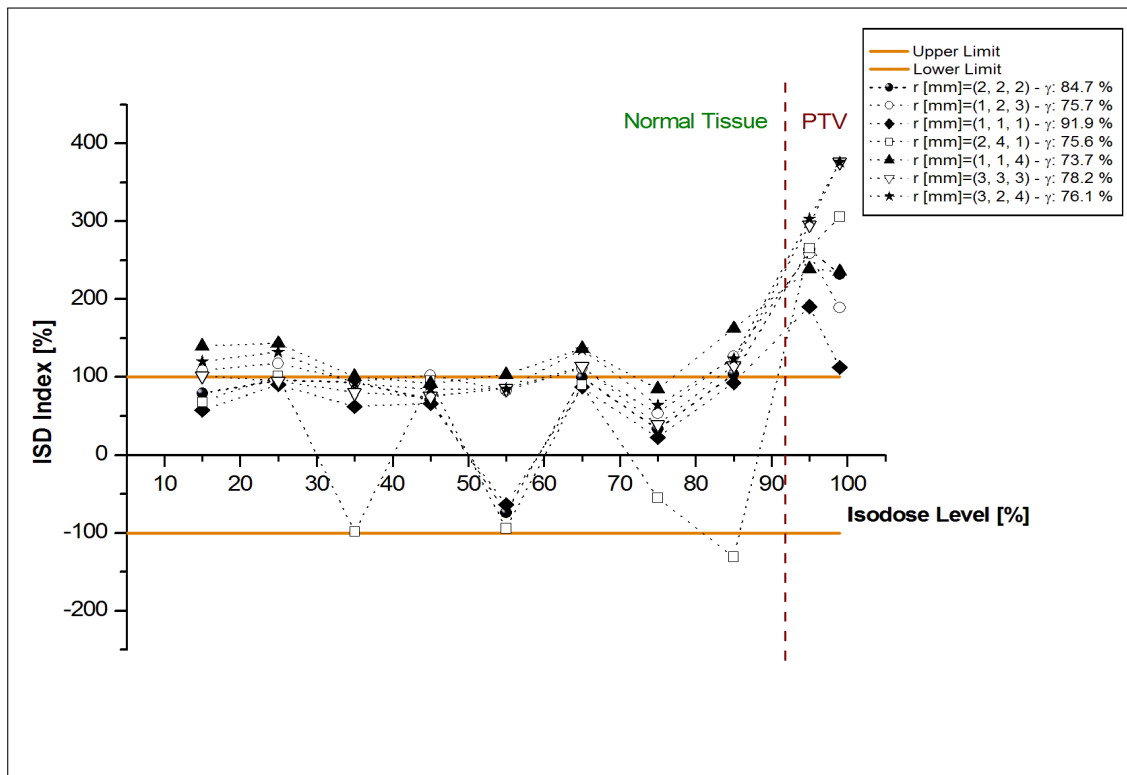
Σχήμα 3.28: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίστιας μετατόπισης 1 mm (μαστός).



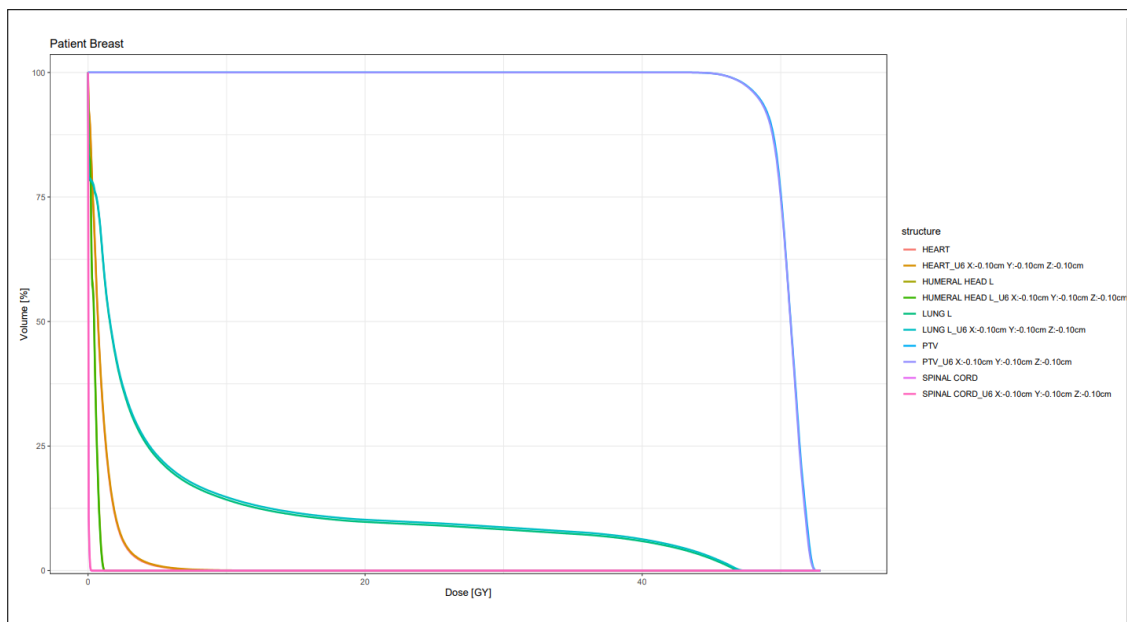
Σχήμα 3.29: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου μαστού.



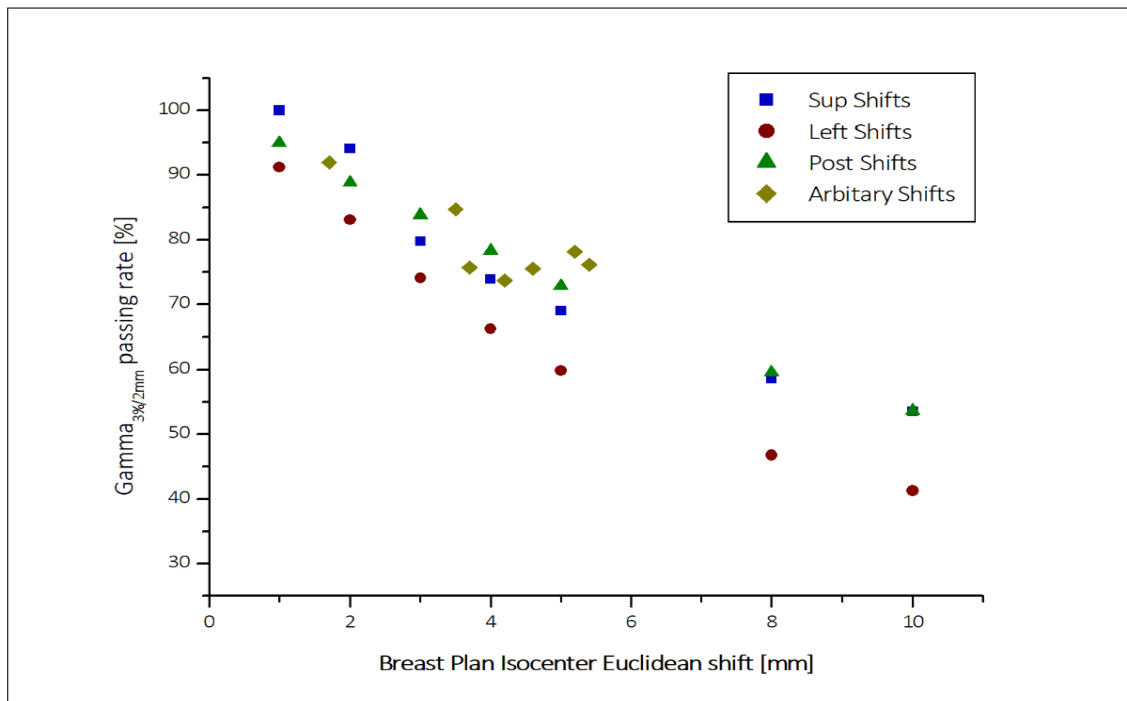
Σχήμα 3.30: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιες μετατόπισης 2 mm (μαστός).



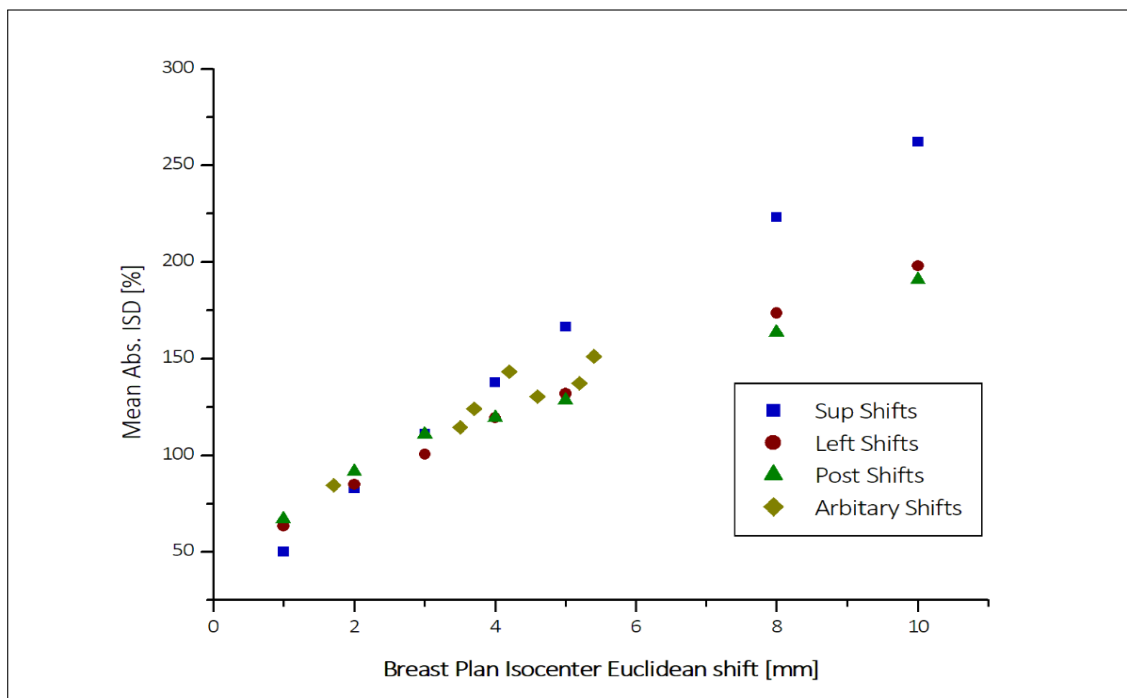
Σχήμα 3.31: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου μαστού.



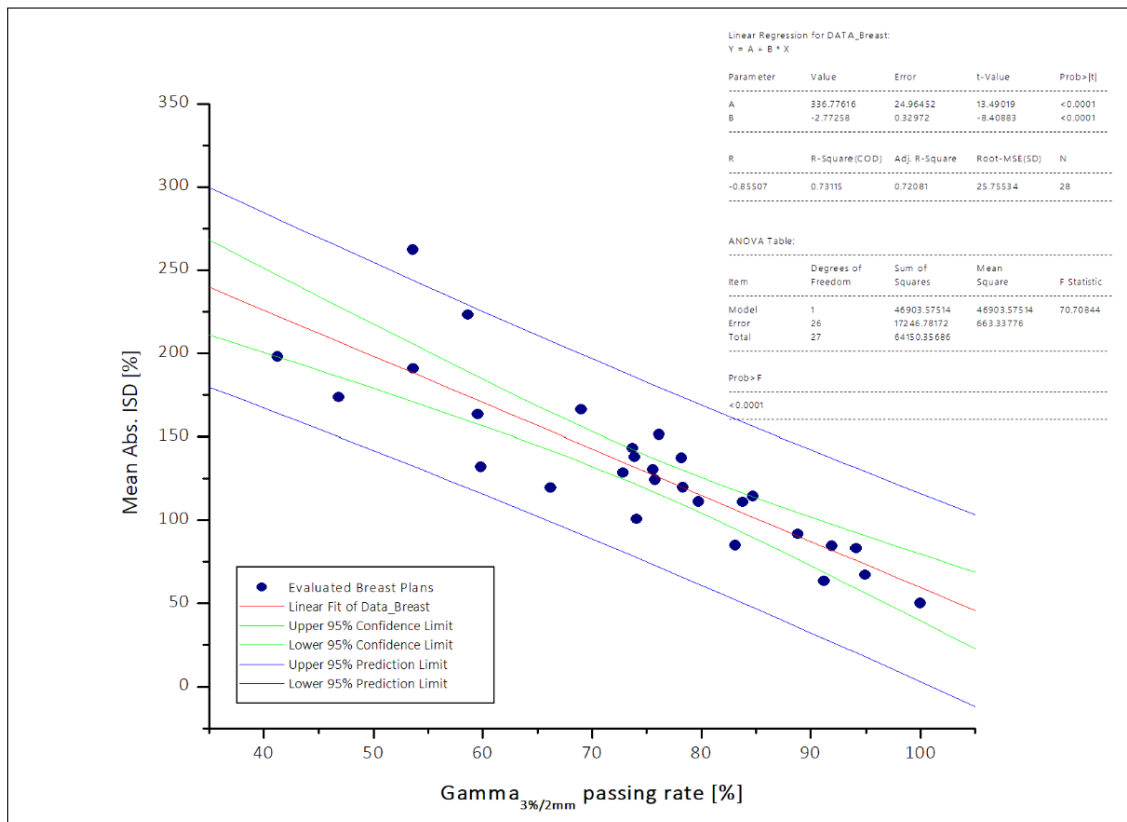
Σχήμα 3.32: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (μαστός).



Σχήμα 3.33: Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα μαστού ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.34: Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα μαστού ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.35: Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και μέσης τιμής ISD πλάνων μαστού.

3.7 Πλάνο πνεύμονα

3.7.1 Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης

Για τα πλάνα πνεύμονα, το επίπεδο δόσης που οριοθετεί την περιοχή του όγκου-στόχου υπολογίστηκε ως η 86% ισοδοσιακή επιφάνεια πάνω στο ομοίωμα επαλήθευσης, η οποία αντιστοιχεί στην 95% (57 Gy) ισοδοσιακή του κλινικού πλάνου θεραπείας (σχήμα 3.2).

Πίνακας 3.3: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσμάτων για τα τέσσερα πλάνα μαστού όπου η μέθοδος γ και η μέθοδος *ISD* παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα.

Structures	Metrics		Plan			
	Verif. Metric [%]	Reference	Left: 0.20cm	Sup: 0.10cm	Post 0.10cm	L/S/P: 0.10cm
	Mean ISD	-	85.0	50.2	67.1	84.5
	Gamma	-	83.1	100.0	94.9	91.9
	DVH Metric [Gy]					
Target	PTV50	48.4	48.5	48.3	48.4	48.3
	D95%	46.4	46.4	46.4	46.4	46.4
	D99%	50.7	50.8	50.7	50.7	50.7
	D50%	39.7	34.8	40.0	40.2	39.8
	Dmin					
OARs	Heart	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0
	Spinal Cord	0.2	0.2	17.9	0.2	6.7
	Humeral Head	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1
	Lung	6.1	5.7	6.4	6.0	6.3
	V5Gy [%]	22.6	21.5	23.4	22.3	23.1
	V10Gy [%]	14.2	13.2	15.0	14.0	14.8
	V20Gy [%]	9.8	8.9	10.5	9.6	10.2
	Dmean					
	D0.1cc					
	D0.1cc					

3.7.2 Κεφαλουραίες μετατοπίσεις

Για τις κεφαλουραίες μετακινήσεις του ισοκέντρου (σχήμα 3.36) και οι δύο μέθοδοι έκριναν όλα τα πλάνα μη αποδεκτά, με τη μετακίνηση ισοκέντρου 1mm να αποτυγχάνει οριακά. Το πλάνο για την εν λόγω μετατόπιση, είχε ποσοστό επιτυχίας 94.5% σύμφωνα με τη μέθοδο γ , ενώ η μέθοδος ISD υπέδειξε δύο ισοδοσιακές (65% και 99%) να κινούνται πάνω στο όριο αποδοχής. Για το ίδιο πλάνο, το DVH (σχήμα 3.37) παρουσίασε ελάχιστα μειωμένη D_{min} για το PTV και όχι σημαντικές διαφορές στα όργανα σε κίνδυνο, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.4.

3.7.3 Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις

Στις προσθιοπίσθιες μετακινήσεις (σχήμα 3.38), ενώ τα πλάνα με μετατοπίσεις 1 mm και 2 mm κρίθηκαν αποδεκτά με τη μέθοδο γ , η μέθοδος ISD εντόπισε διαφορές εκτός ορίων σε όλα τα πλάνα. Χαρακτηριστικά, το DVH του πλάνου με 1 mm μετατόπιση ισοκέντρου παρουσίασε αρκετά μειωμένη κάλυψη στο PTV, κάτι που η μέθοδος ISD ήταν σε θέση να αναγνωρίσει. Οι διαφορές στους υγιείς ιστούς ήταν εντονότερες στην καρδιά (σχήμα 3.39 και πίνακας 3.4).

3.7.4 Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις

Για τις πλαγιοπλάγιες μετακινήσεις (σχήμα 3.40), μόνο το πλάνο με τη μετακίνηση του 1 mm κρίθηκε αποδεκτό και με τις δύο μεθόδους. Σύμφωνα με το αντίστοιχο DVH (σχήμα 3.41), η μετακίνηση του 1 mm δεν προκάλεσε σημαντικές διαφορές στην ποιότητα του πλάνου (πίνακας 3.4).

3.7.5 Συνδυαστικές μετατοπίσεις

Τέλος, όλα τα πλάνα με συνδυαστικές μετατοπίσεις (σχήμα ??) κρίθηκαν μη αποδεκτά κατά την ανάλυση γ . Η μέθοδος ISD συμφώνησε ξανά με αυτό το αποτέλεσμα. Ενδεικτικά παρουσιάζεται το DVH του πλάνου μετατόπισης 1 mm προς όλες τις διευθύνσεις (σχήμα 3.32). Η διαφορά στην κάλυψη του PTV ήταν της τάξης του 0.2 Gy για την D95%, 1 Gy για την D99%, ενώ η διάμεσος της συνταγογραφούμενης δόσης (αγγλ. median dose) παρέμεινε η ίδια.

3.7.6 Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.44 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης γ για όλα τα υπό εξέταση πλάνα πνεύμονα σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Κάθε διεύθυνση ακολουθεί διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Κρίνοντας από την κλίση των γραφικών, οι κεφαλουραίες μετατοπίσεις φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο τον δείκτη γάμμα, ενώ οι προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά αποδοχής για μέτρα μετατόπισης 4 mm και άνω. Για λάθη μικρότερου μέτρου, οι πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις του ισοκέντρου παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας.

3.7.7 Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση

Το σχήμα 3.45 παρουσιάζει τη μέση απόλυτη τιμή ISD για όλα τα υπό εξέταση πλάνα πνεύμονα σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η μέση απόλυτη τιμή ISD αυξάνει με την αύξηση του μέτρου μετατόπισης, ενώ παρατηρείται παρόμοια συμπεριφορά με το αντίστοιχο γράφημα του δείκτη γ (σχήμα 3.44) με τις διαφορετικές διευθύνσεις να ακολουθούν διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της

μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Ωστόσο, εδώ οι προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις εμφανίζουν τις μεγαλύτερες δοσιμετρικές αποκλίσεις σε όλο το εύρος των δόσεων και οι πλαγιοπλάγιες τις μικρότερες.

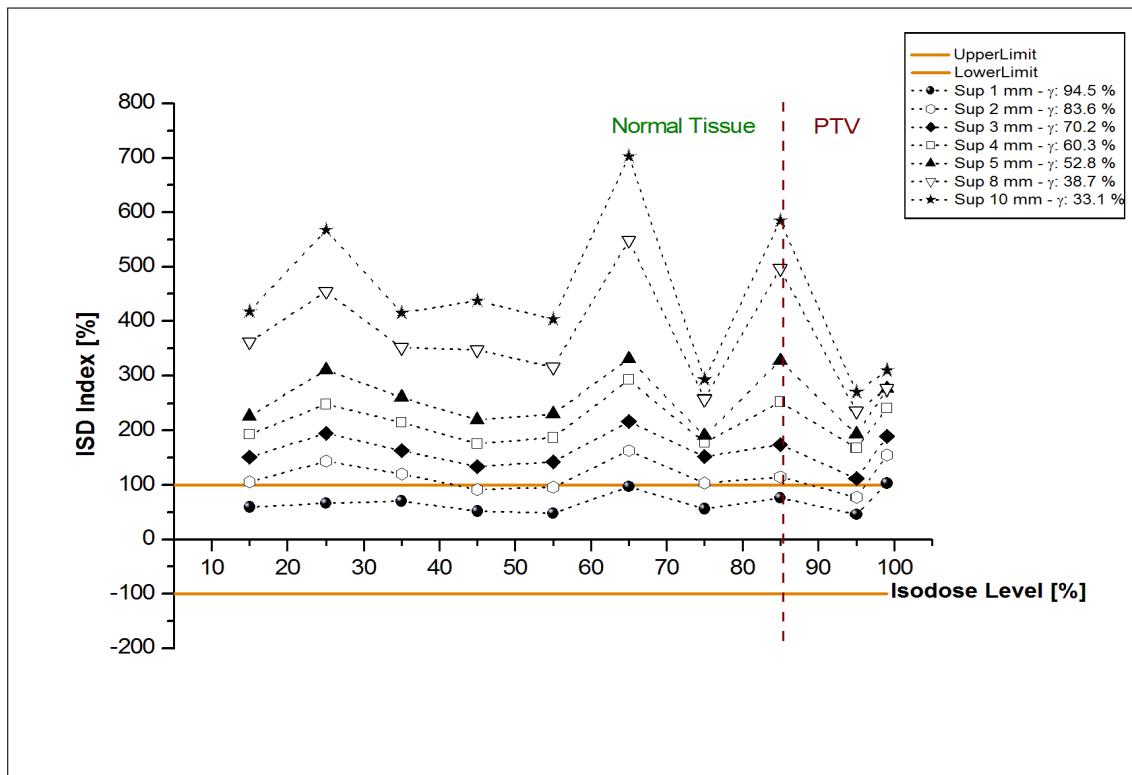
3.7.8 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδου γ και ISD

Τέλος, το σχήμα 3.46, συσχετίζει με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης τα αποτελέσματα του δείκτη ISD με τα ποσοστά επιτυχίας γ ($PR_{\gamma 3\%/2mm}$) των πλάνων πνεύμονα. Τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων συνδέονται με τη γραμμική σχέση:

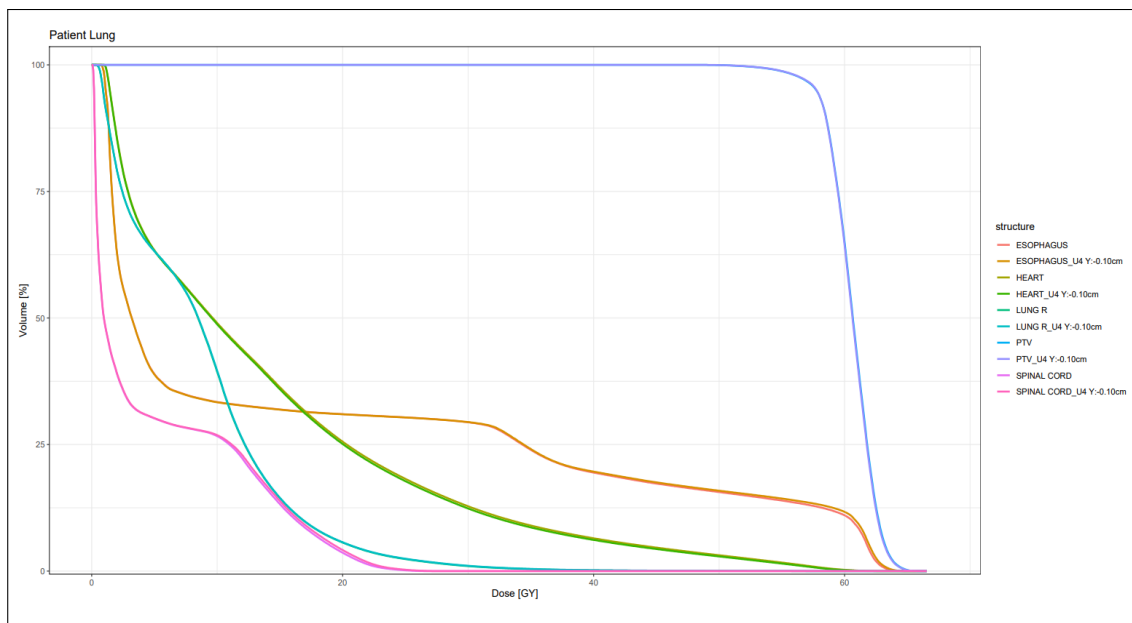
$$\overline{|ISD|}[\%] = -4.8(\pm 0.8) \times PR_{\gamma 3\%/2mm}[\%] + 551.2 (\pm 55.1) \quad (3.4)$$

Η τιμή R^2 ισούται με 0.6105, το οποίο σημαίνει ότι 61.0% της συμπεριφοράς του δείκτη ISD συμβαδίζει με το ποσοστό αποδοχής γ για την κατανομή των πλάνων πνεύμονα. Η ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ των δύο μεθόδων ($R = -0.78139$) αποδεικνύεται και με το τεστ ANOVA με τιμή του λόγου $f = 37.1$ και $p = 9.229e^{-7} < \alpha (0.01)$.

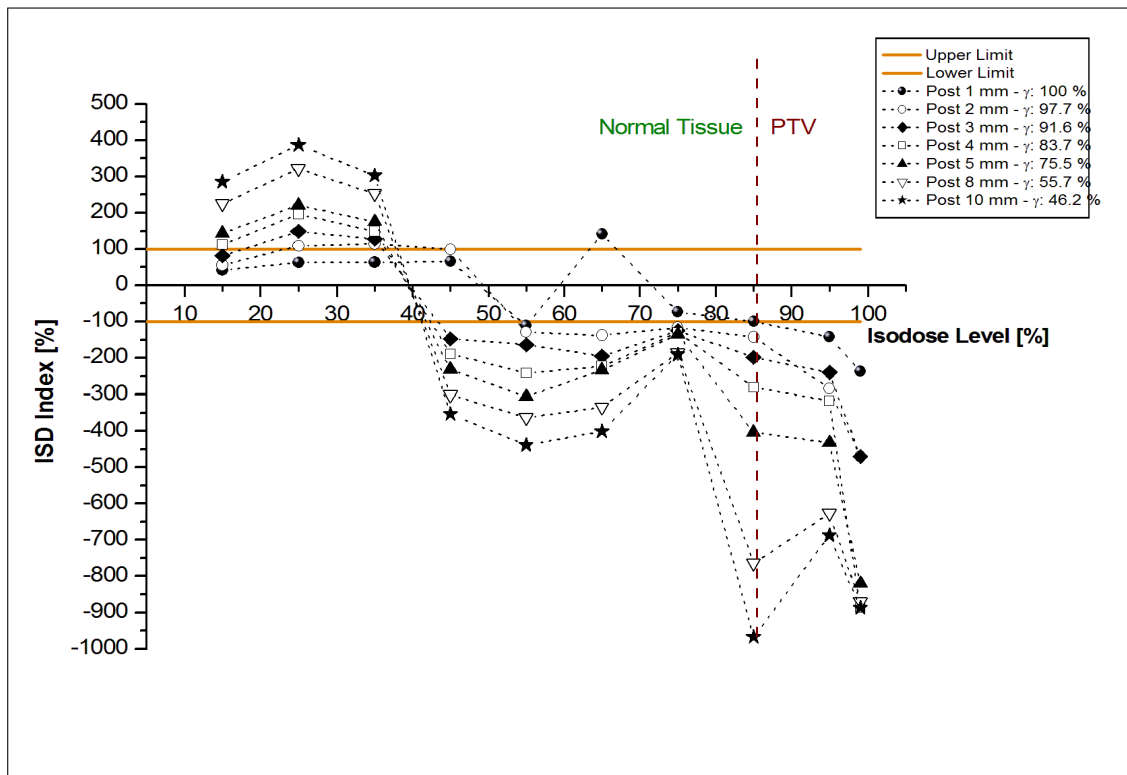
Τέλος, ο πίνακας αποτελεσμάτων 3.4, παρουσιάζει συγκριτικά τις διαφορές μεταξύ γ , ISD και DVH που παρατηρήθηκαν για τα τέσσερα πλάνα πνεύμονα, όπως αυτά παρουσιάστηκαν ενδεικτικά ανωτέρω.



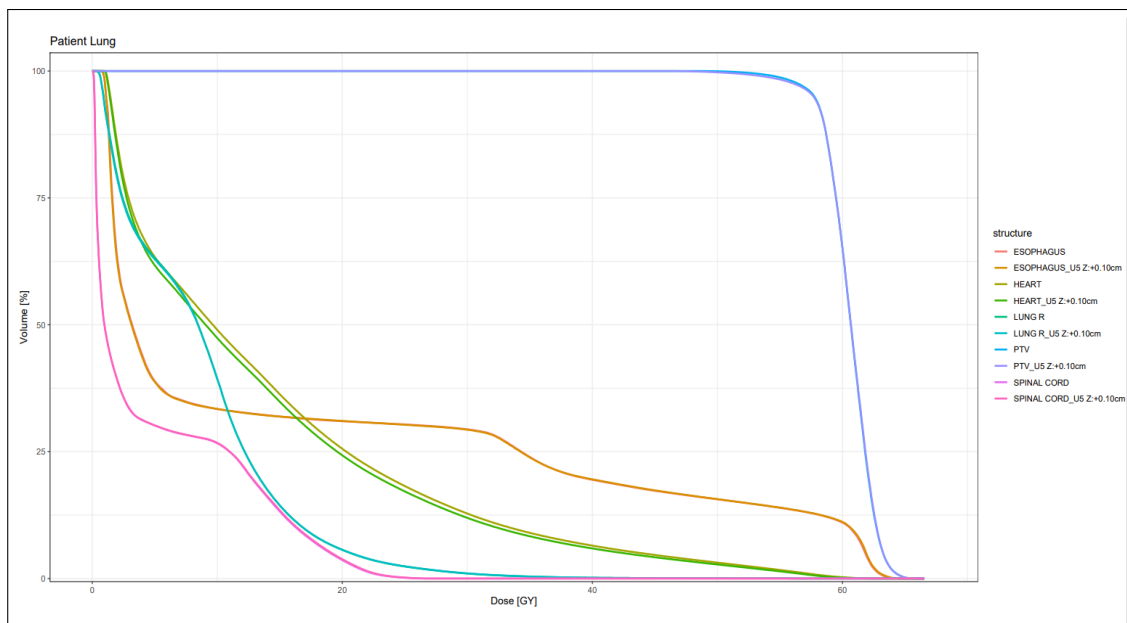
Σχήμα 3.36: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου πνεύμονα.



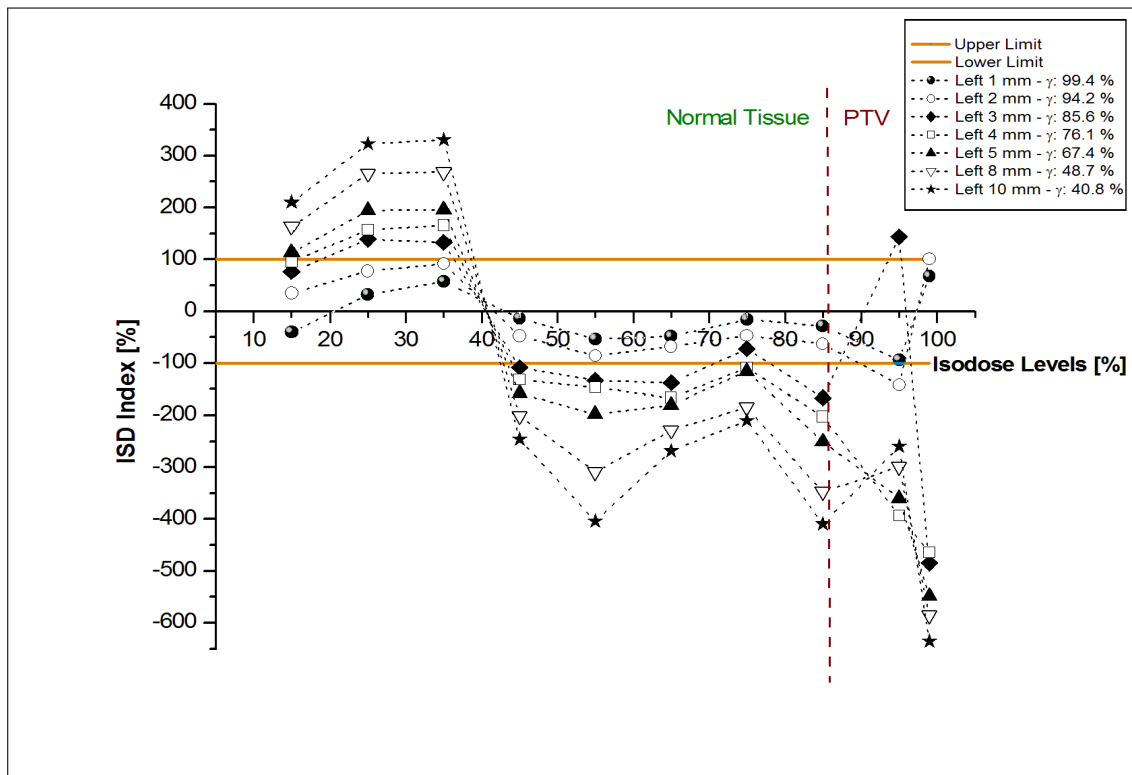
Σχήμα 3.37: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 1 mm (πνεύμονας).



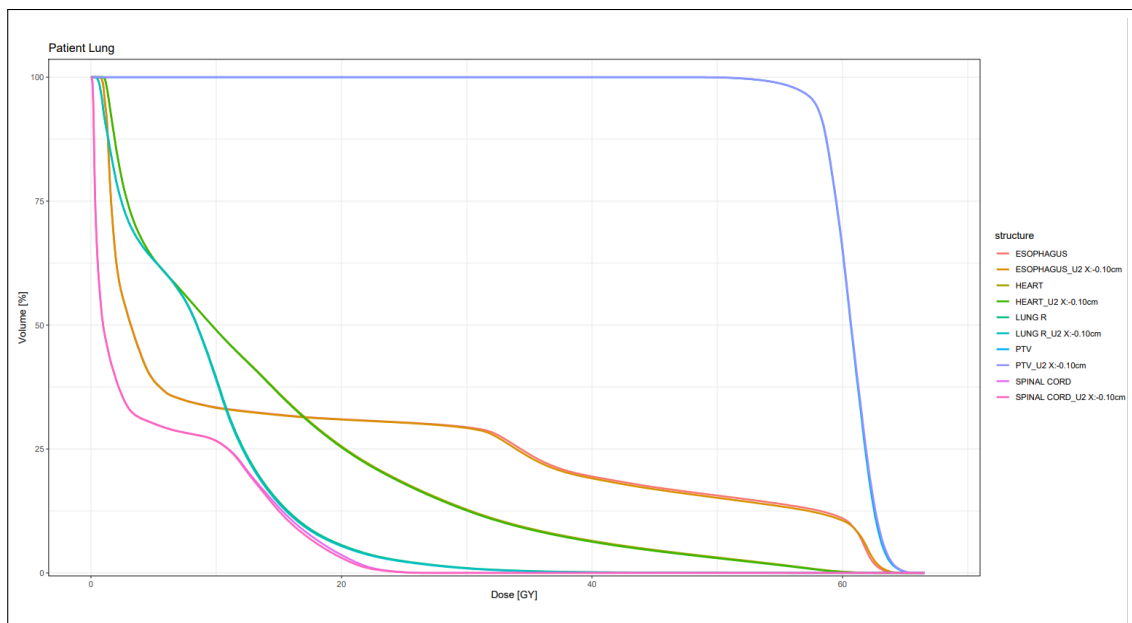
Σχήμα 3.38: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου πνεύμονα.



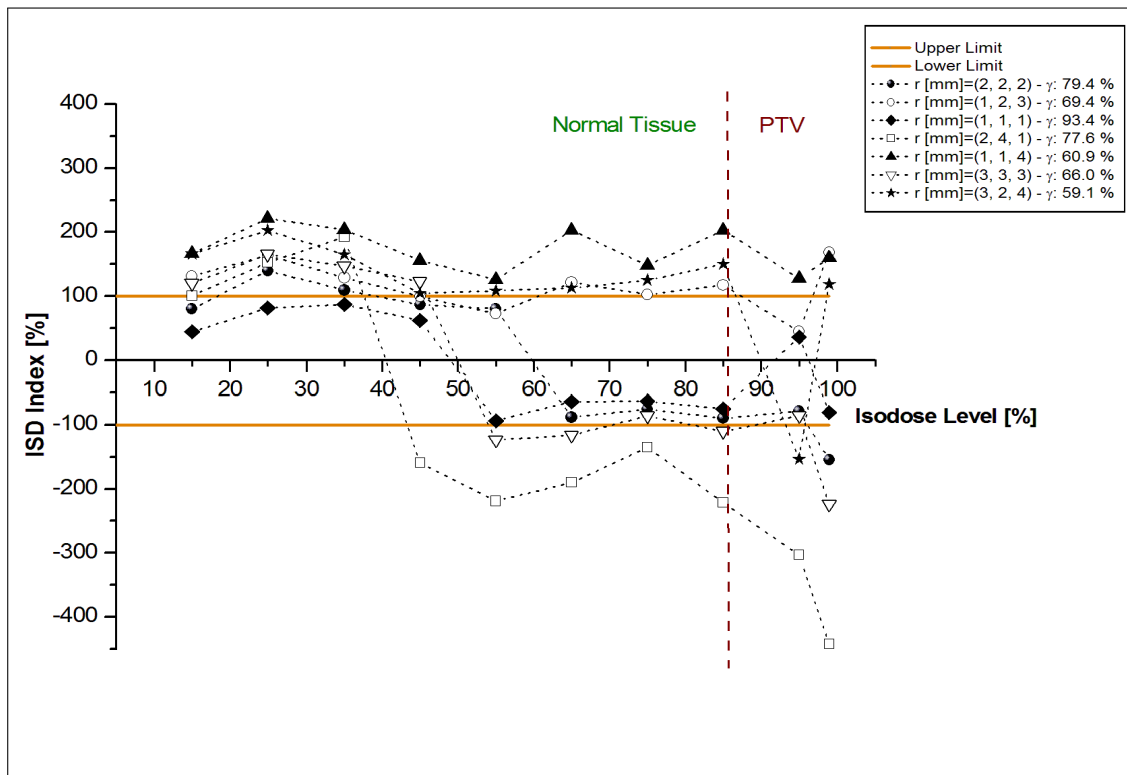
Σχήμα 3.39: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 1 mm (πνεύμονας).



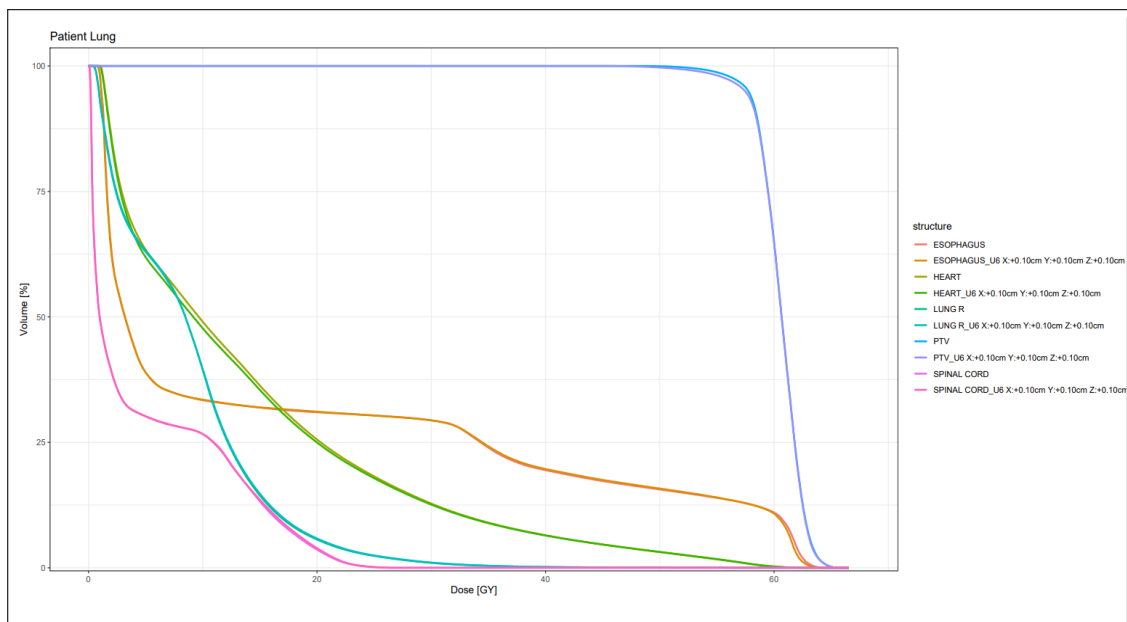
Σχήμα 3.40: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου πνεύμονα.



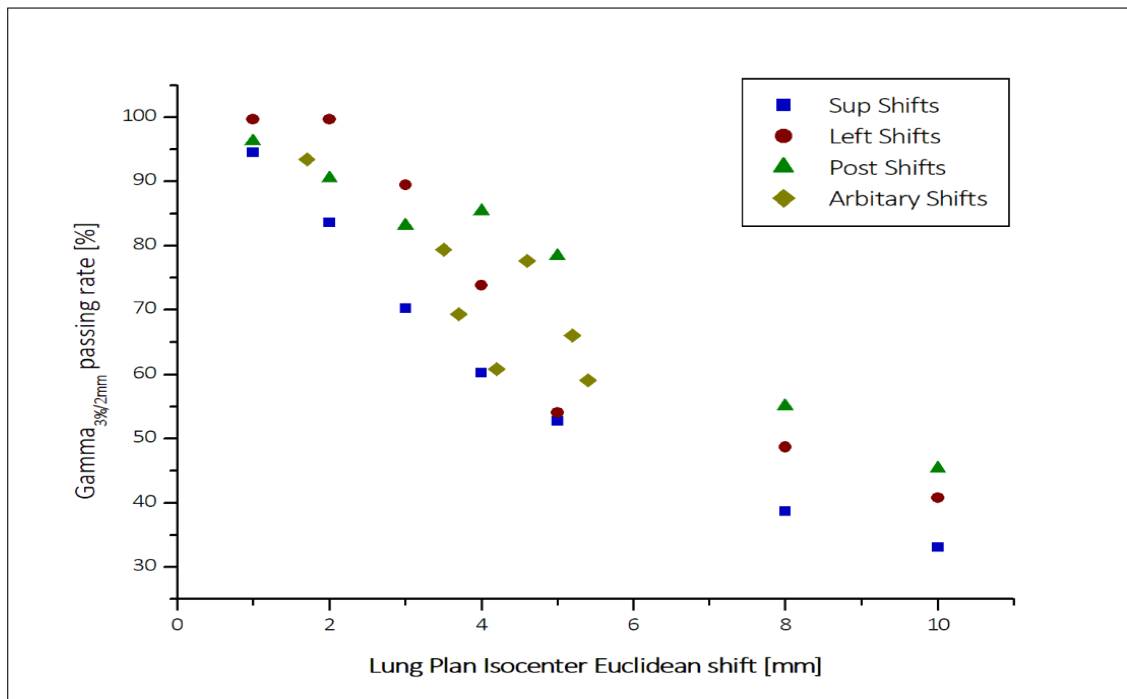
Σχήμα 3.41: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιες μετατόπισης 2 mm (πνεύμονας).



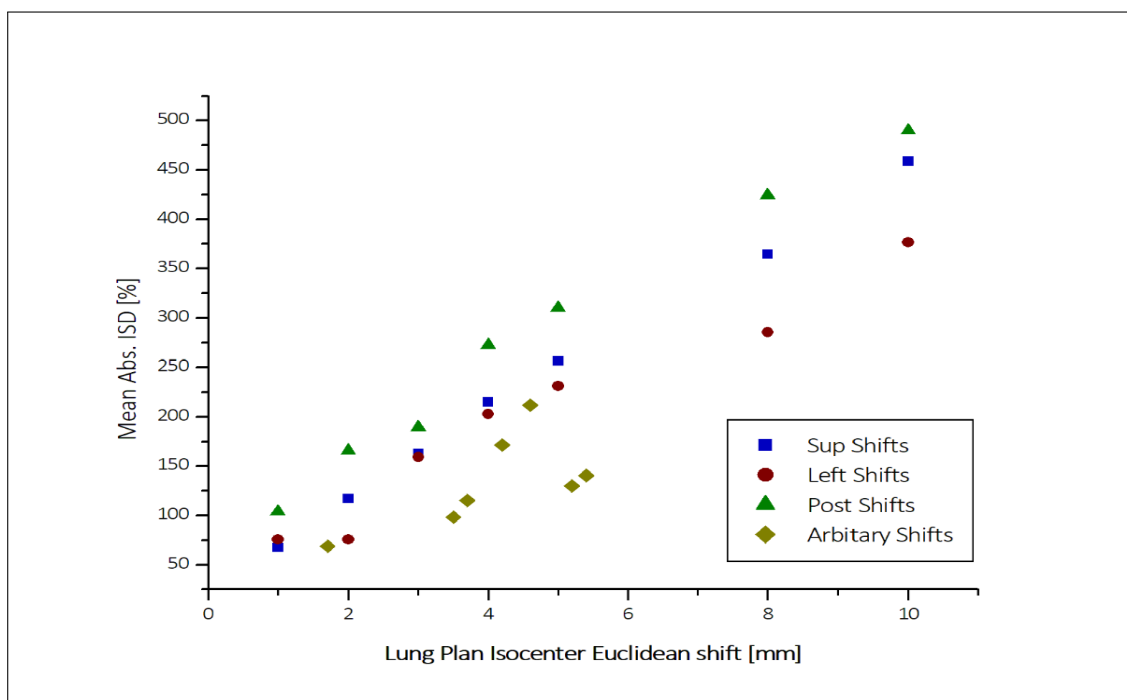
Σχήμα 3.42: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου πνεύμονα.



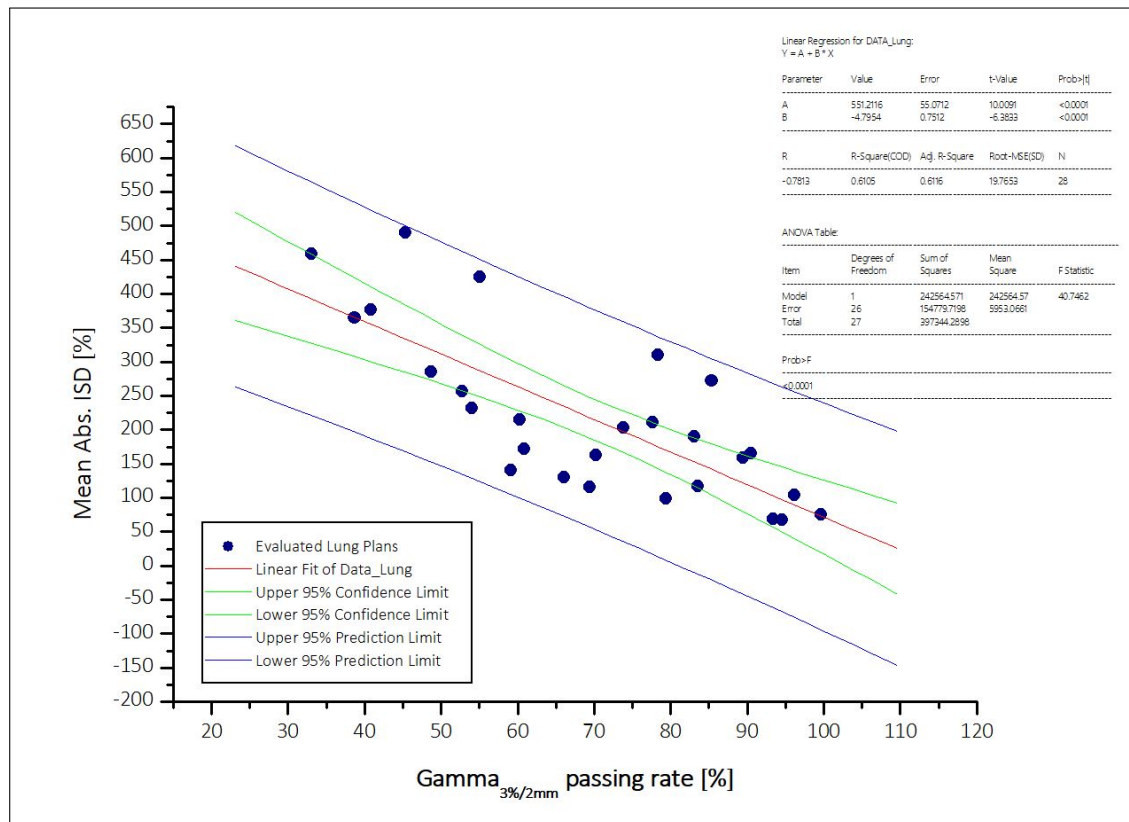
Σχήμα 3.43: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (πνεύμονας).



Σχήμα 3.44: Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα πνεύμονα ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.45: Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα πνεύμονα ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.46: Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και μέσης τιμής ISD πλάνων πνεύμονα.

3.8 Πλάνο προστάτη

3.8.1 Ορισμός περιοχής υψηλής δόσης

Η 87% ισοδοσιακή επιφάνεια πάνω στο ομοίωμα επαλήθευσης αναγνωρίστηκε ως το επίπεδο που οριοθετεί την περιοχή του όγκου-στόχου για το πλάνο του προστάτη. Το επίπεδο αυτό αντιστοιχεί στην 95% (41.8 Gy) ισοδοσιακή επιφάνεια του κλινικού πλάνου θεραπείας (σχήμα 3.2).

Πίνακας 3.4: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσμάτων για τα τέσσερα πλάνα πνέυμονα όπου η μέθοδος γ και η μέθοδος /SD παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα.

Structures	Metrics		Plan			
	Verif. Metric [%]	Reference	Left: 0.10cm	Sup: 0.10cm	Post: 0.10cm	L/S/P: 0.10cm
	Mean ISD	-	75.8	67.6	103.8	68.8
	Gamma	-	99.4	94.5	100	93.4
	DVH Metric [Gy]					
Target	PTV	57.7	57.8	57.8	57.7	57.5
	D95%	54.5	54.5	54.6	53.5	53.1
	D99%	60.7	60.7	60.6	60.7	60.7
	D50%	46.3	46.1	45.8	44.5	44.4
	Dmin					
OARs	Heart	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	D100%	4.3	4.3	4.3	4.0	4.0
	D66%	16.4	16.3	16.2	15.8	16.0
	D33%	14.0	13.9	13.8	13.4	13.7
	Dmean					
	Lung Contra	8.6	8.5	8.7	8.6	8.7
	D Mean					
	Spinal Cord	25.1	24.9	25.8	25.3	25.0
	D0.1cc					
	Oesophagus	17.0	16.8	17.1	17.0	17.0
Dmean						
	V35Gy [%]	23.9	23.4	24.1	23.9	24.2
	V50Gy [%]	15.6	15.1	15.9	15.6	15.8

3.8.2 Κεφαλουραίες μετατοπίσεις

Για τις κεφαλουραίες μετακινήσεις του ισοκέντρου (σχήμα 3.47), μόνο το πλάνο που υπέστη μετατόπιση του ισοκέντρου του κατά 1 mm κρίθηκε αποδεκτό και από τις δύο μεθόδους. Το πλάνο με το ακριβώς επόμενο βήμα μετατόπισης (2 mm) είχε ποσοστό επιτυχίας 94.7% κατά την ανάλυση γ ενώ η μέθοδος ISD υπέδειξε τρεις ισοδοσιακές εκτός ορίων, στην περιοχή των μεσαίων δόσεων και του στόχου (45%, 55% και 99%). Συγκρινόμενο δε με το πλάνο αναφοράς, το DVH (σχήμα 3.48) έδειξε μείωση στην $D_{99\%}$ κατά 0.6 Gy και στην D_{min} κατά 1.3 Gy ενώ η διάμεσος της συνταγογραφούμενης δόσης (αγγλ. *median dose*) παρέμεινε πρακτικά η ίδια. Τα όργανα σε κίνδυνο δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές (πίνακας 3.5).

3.8.3 Προσθιοπίσθιες μετατοπίσεις

Για τις προσθιοπίσθιες μετακινήσεις (σχήμα 3.49), τα πλάνα μέχρι και 2 mm μετακίνησης ισοκέντρου κρίθηκαν αποδεκτά με τη μέθοδο γ . Ωστόσο, για το πλάνο των 2 mm, η μέθοδος ISD εντόπισε πέντε από τις δέκα ισοδοσιακές που ελέγχθηκαν εκτός ορίων. Το DVH (σχήμα 3.50) έδειξε μείωση στην D_{min} του PTV κατά 2.4 Gy, ενώ η *median dose* παρέμεινε πρακτικά η ίδια. Η μέγιστη διαφορά που εμφανίστηκε στους υγιείς ιστούς ήταν της τάξης των 4 Gy για την $D_{mean_{penilebulb}}$ (πίνακας 3.5).

3.8.4 Πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις

Στις πλαγιοπλάγιες μετακινήσεις (σχήμα 3.51), ενώ τα πλάνα μέχρι και 2 mm μετατόπιση κρίθηκαν αποδεκτά με τη μέθοδο γ , η μέθοδος ISD εντόπισε μία ισοδοσιακή εκτός ορίων για το πλάνο με 2 mm (αντίστοιχο ποσοστό γ : 95.7%). Η σύγκριση των DVH (σχήμα 3.52) δεν έδειξε σημαντικές διαφορές με το πλάνο

αναφοράς, παρά μόνο μία αντιστροφή στις τιμές των δόσεων στις κεφαλές των μηριαίων οστών, η οποία αποδίδεται στην πλαγιοπλάγια μετατόπιση. Τέλος, η $D_{min_{PTV}}$ μειώθηκε κατά 0.6 Gy (πίνακας 3.5).

3.8.5 Συνδυαστικές μετατοπίσεις

Τέλος, για τα πλάνα με συνδυαστικές μετατοπίσεις που παρουσιάζονται στο σχήμα 3.53, οι δύο μέθοδοι συμφώνησαν σε ένα μόνο αποδεκτό πλάνο, αυτό με μετατόπιση 1 mm προς όλες τις διευθύνσεις. Το DVH αυτού του πλάνου παρουσιάζεται στο σχήμα 3.54, όπου κυρίως παρατηρούνται μικρές αυξήσεις στη διάμεσο του ορθού και τη μέση δόση του βολβού του πέους (πίνακας 3.5).

3.8.6 Αποτελέσματα ανάλυσης γ ανά μετατόπιση

Η γραφική 3.55 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης γ για όλα τα υπό εξέταση πλάνα προστάτη σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης για τις προσθιοπίσθιες και πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις δείχνουν να είναι παρόμοια καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Αντιθέτως, η κλίση των κεφαλουραίων μετατοπίσεων δείχνει πιο απότομη και ξεχωρίζει από τις υπόλοιπες διευθύνσεις, υποδεικνύοντας την μεγαλύτερη δοσιμετρική επίπτωσή τους στο πλάνο.

3.8.7 Αποτελέσματα μεθόδου ISD ανά μετατόπιση

Η γραφική 3.56 παρουσιάζει τη μέση απόλυτη τιμή ISD για όλα τα υπό εξέταση πλάνα εγκεφάλου σε συνάρτηση του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου, ανά διεύθυνση μετατόπισης. Η μέση απόλυτη τιμή ISD αυξάνει με την αύξηση του

μέτρου μετατόπισης ενώ παρατηρείται διαφορετική συμπεριφορά από το αντίστοιχο γράφημα του δείκτη γ (σχήμα 3.55): οι διαφορετικές διευθύνσεις δείχνουν να ακολουθούν διαφορετική κλίση στα αποτελέσματα της ανάλυσης καθώς το μέτρο της μετατόπισης του ισοκέντρου αυξάνει. Επίσης μόνο για μεγάλες απόλυτες μετακινήσεις, η κεφαλουραία διεύθυνση δείχνει να κοστίζει περισσότερο δοσιμετρικά. Αντίθετα, για μικρές μετατοπίσεις του ισοκέντρου, η προσθιοπίσθια διεύθυνση είναι πιο καθοριστική, με τα κεφαλουραία λάθη να παρουσιάζουν τη μικρότερη επίπτωση. Οι πλαγιοπλάγιες μετατοπίσεις έχουν τη μικρότερη σχετική δοσιμετρική επίδραση κυρίως για τα μεγάλα κατά μέτρο εισαχθέντα λάθη.

3.8.8 Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων γ και ISD

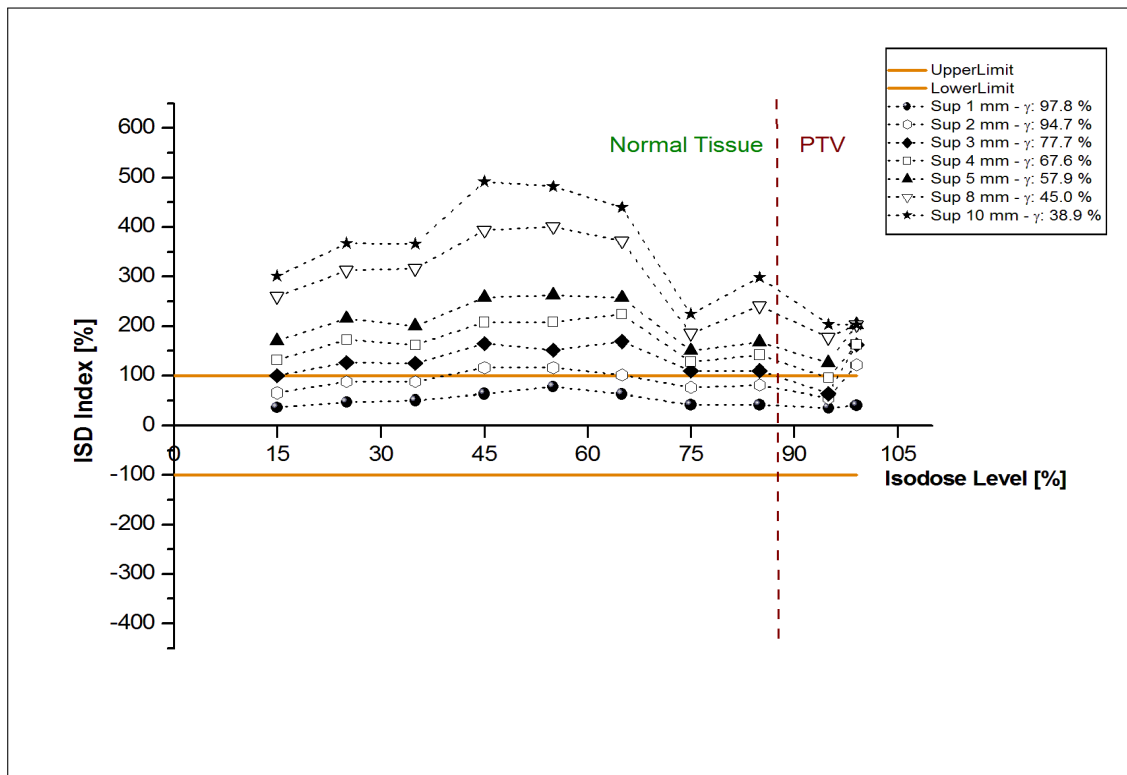
Το γράφημα 3.57 παρουσιάζει το συσχετισμό των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων. Παρατηρείται γραμμική συσχέτιση των ποσοστών αποδοχής των σημείων των πλάνων σύμφωνα με την ανάλυση γ ($PR_{\gamma 3\%/2mm}$) και της μέσης απόλυτης τιμής ISD που ακολουθεί τη σχέση:

$$\overline{|ISD|}[\%] = -3.6 (\pm 0.4) \times PR_{\gamma 3\%/2mm}[\%] + 430.2 (\pm 20.1) \quad (3.5)$$

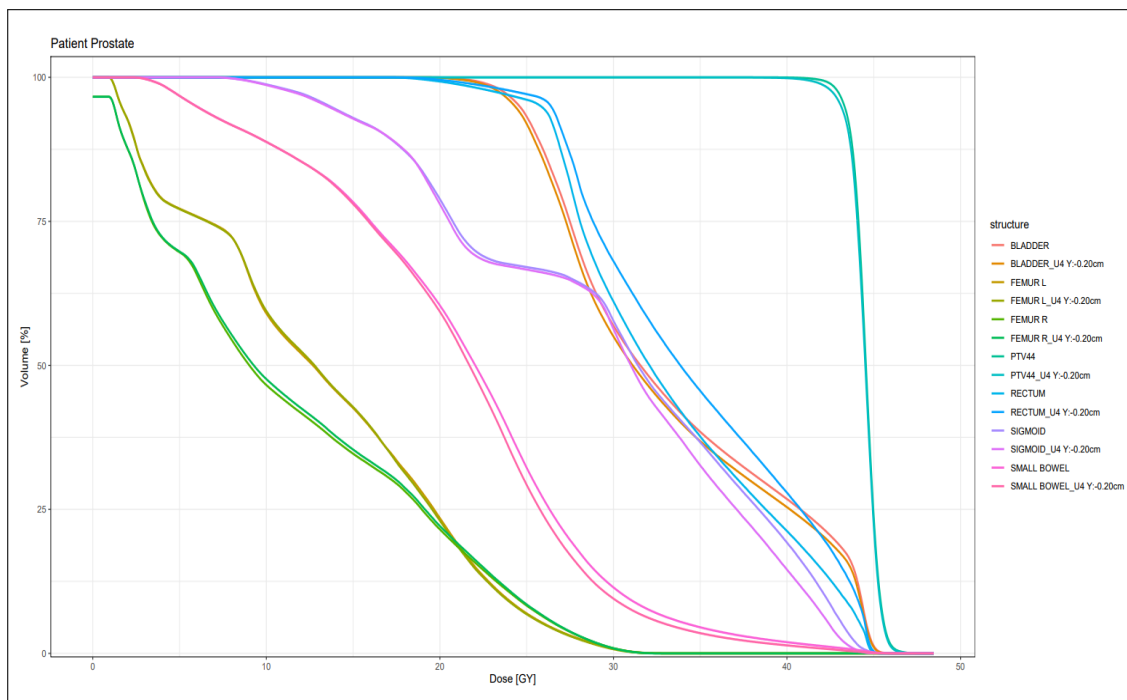
Η τιμή R^2 ισούται με 0.7794, το οποίο σημαίνει ότι 77.9% της συμπεριφοράς του δείκτη ISD συμβαδίζει με το ποσοστό αποδοχής γ για την κατανομή των πλάνων προστάτη, με ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ των δύο μεθόδων ($R = -0.8829$), κάτι που αποδεικνύεται και με το τεστ ANOVA με τιμή του λόγου $f = 37.6$ και $p = 5.0851e^{-10} < \alpha (0.01)$.

Τέλος, ο πίνακας αποτελεσμάτων 3.5, παρουσιάζει συγκριτικά τις διαφορές με-

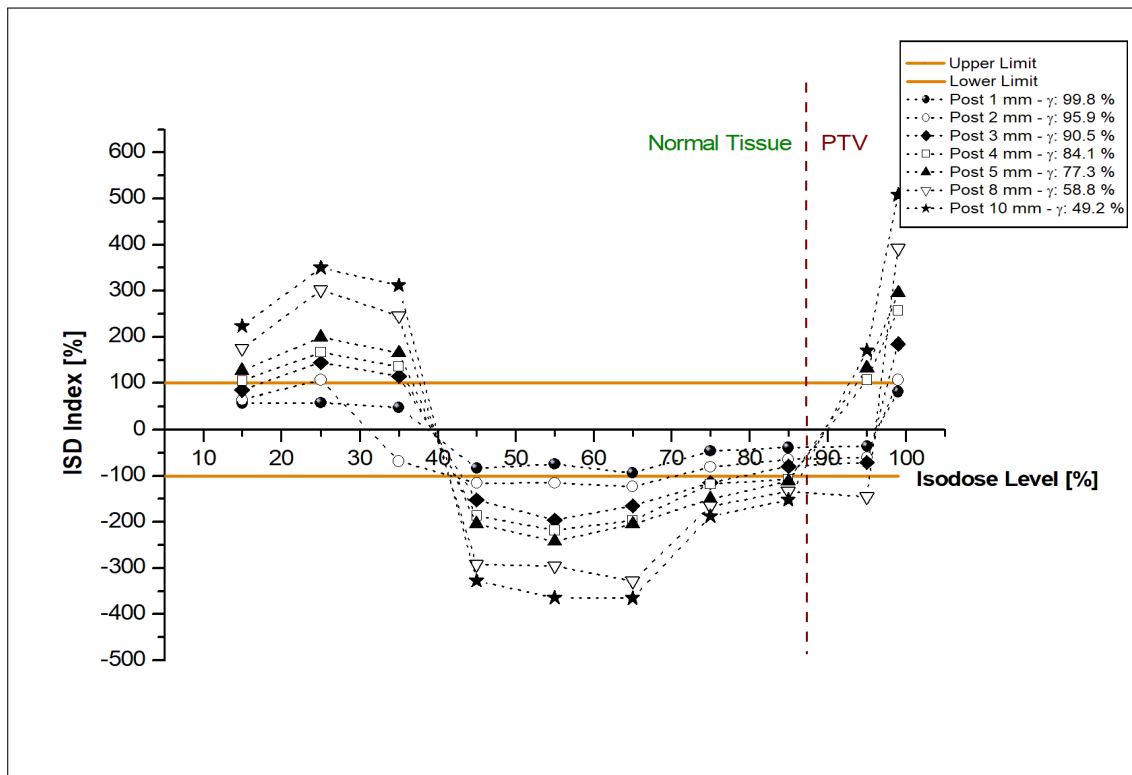
ταξύ γ , *ISD* και *DVH* που παρατηρήθηκαν για τα τέσσερα πλάνα προσάτη που παρουσιάστηκαν ενδεικτικά ανωτέρω.



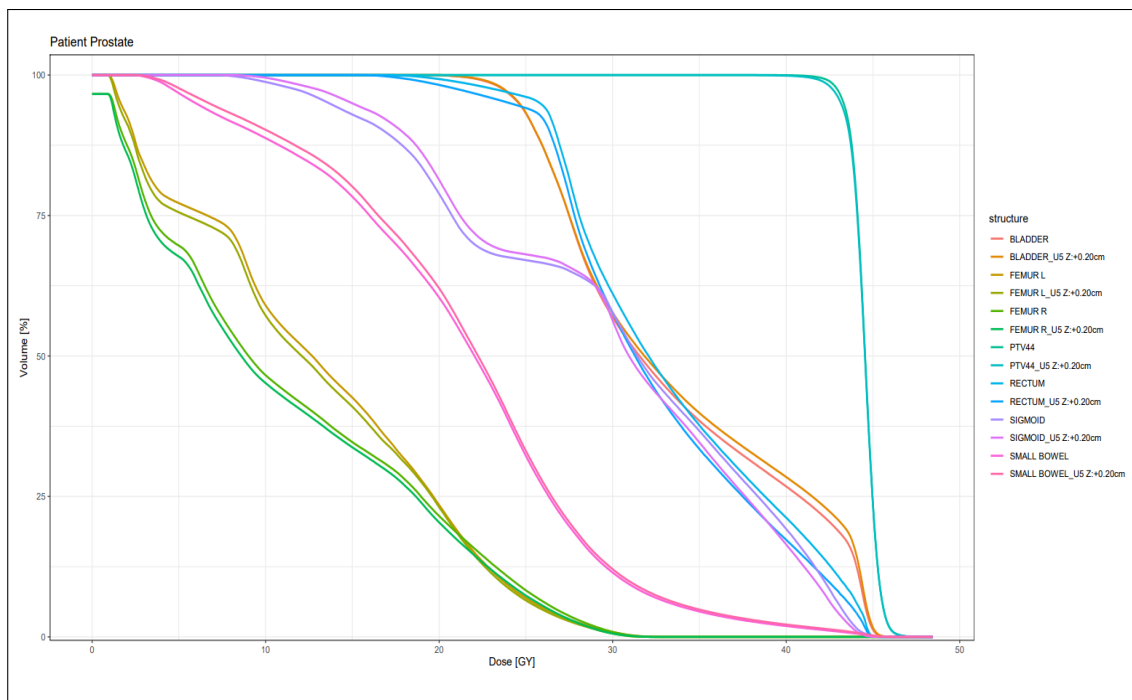
Σχήμα 3.47: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα ποσοστά αποδοχής της μεθόδου γ για τις κεφαλουραίες (προς κεφαλή) μετατοπίσεις του πλάνου προστάτη.



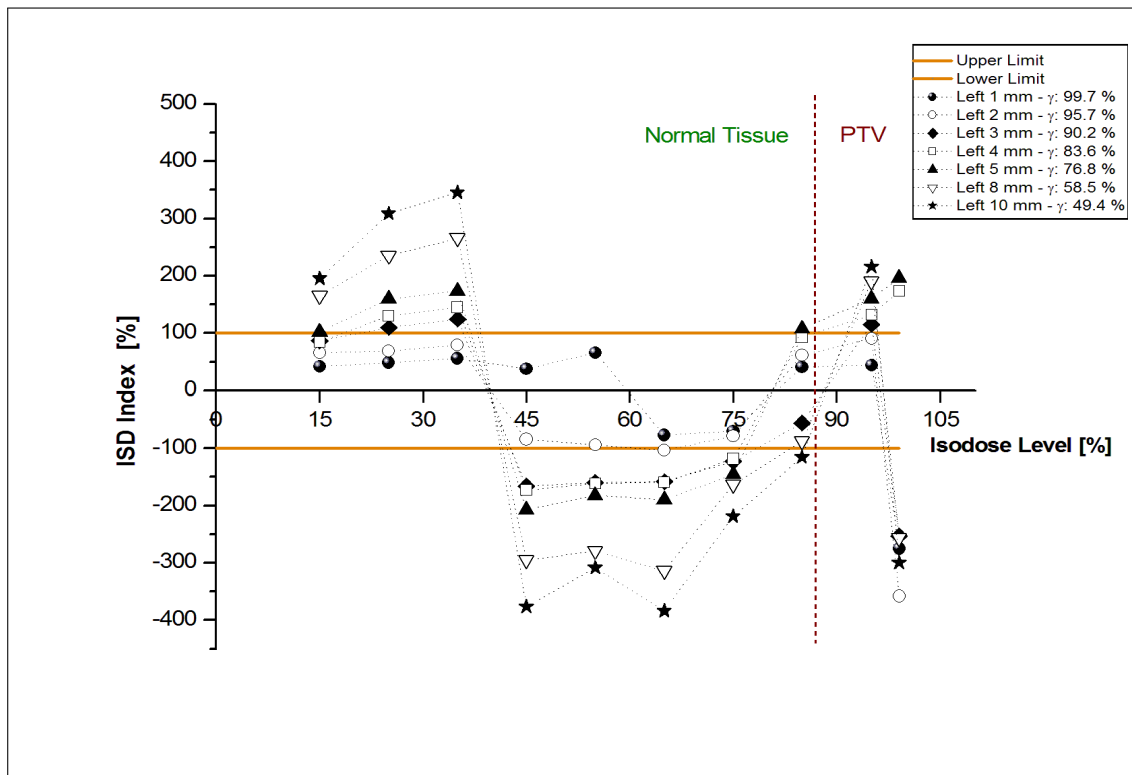
Σχήμα 3.48: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο κεφαλουραίας μετατόπισης 2 mm (προστάτης).



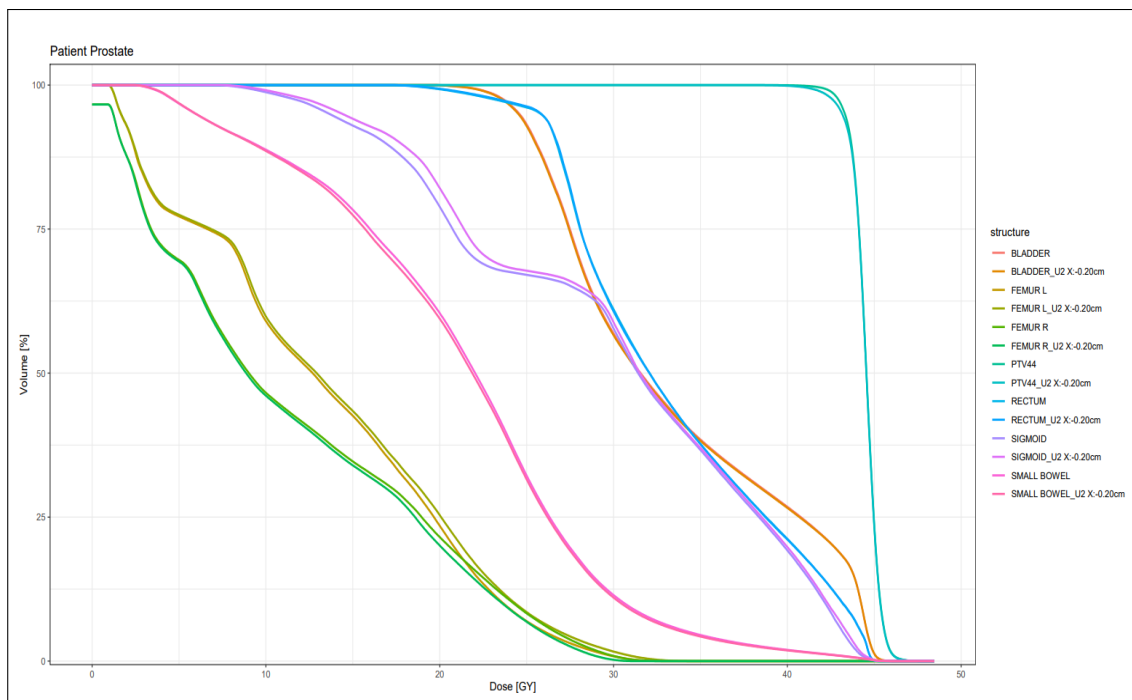
Σχήμα 3.49: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις προσθιοπίσθιες (οπισθίως) μετατοπίσεις του πλάνου προστάτη.



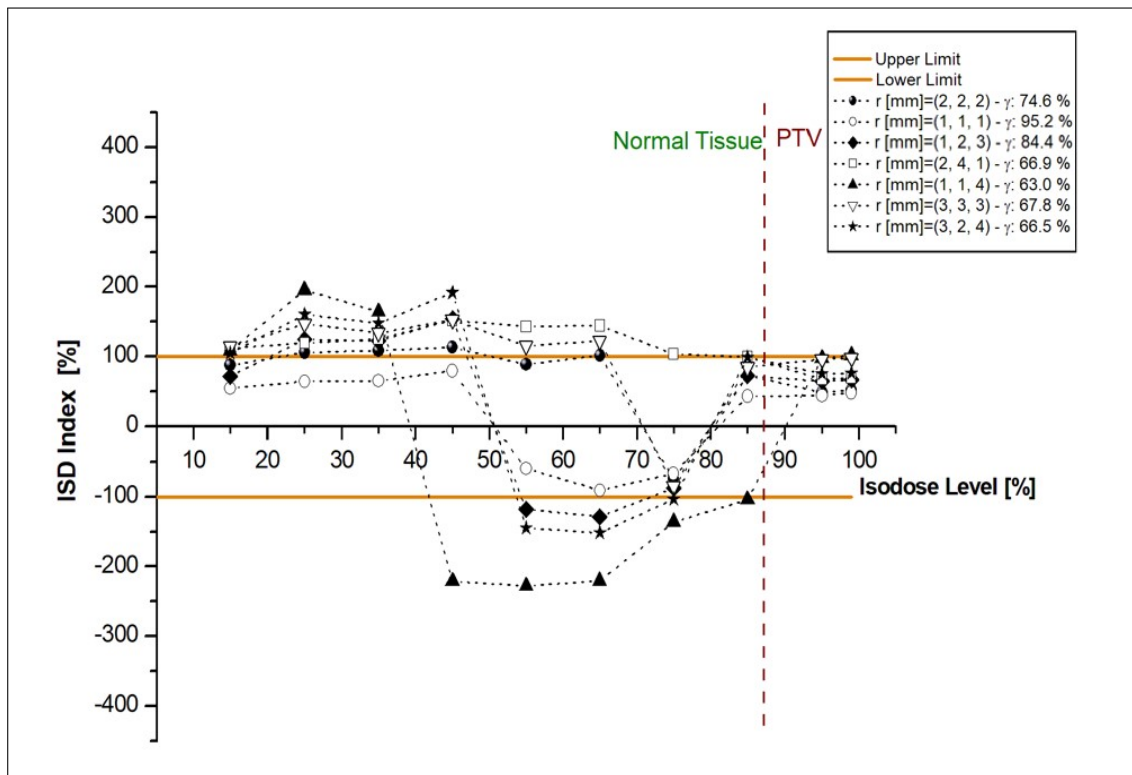
Σχήμα 3.50: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο προσθιοπίσθιας μετατόπισης 2 mm (προστάτης).



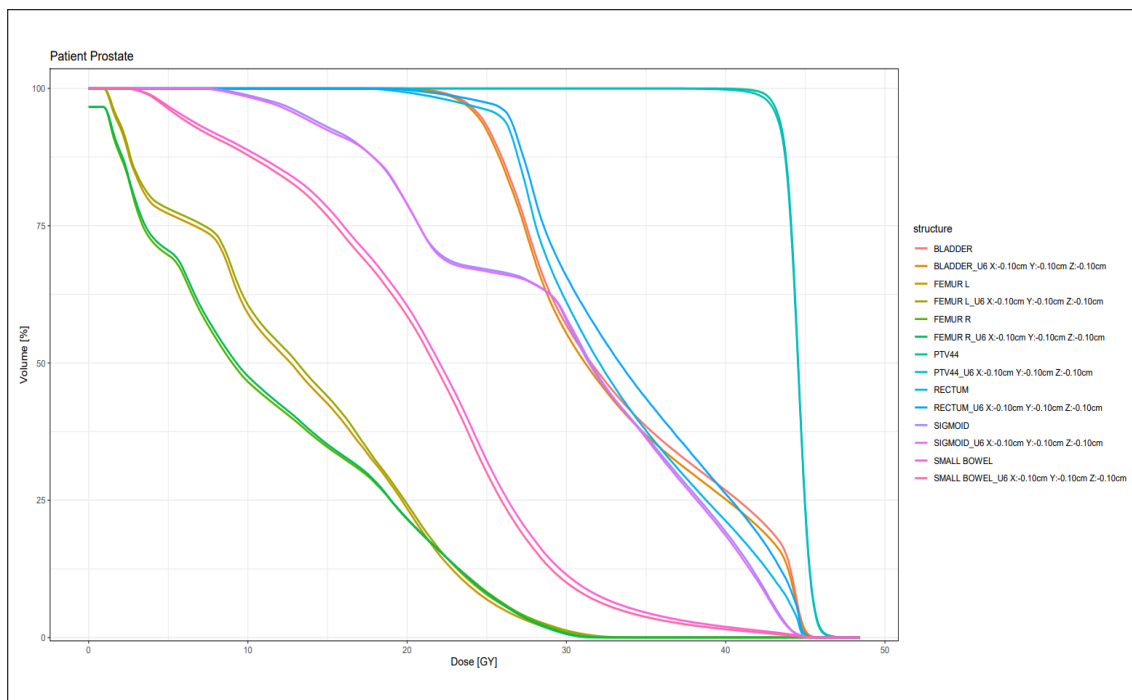
Σχήμα 3.51: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις πλαγιοπλάγιες (αριστερά) μετατοπίσεις του πλάνου προστάτη.



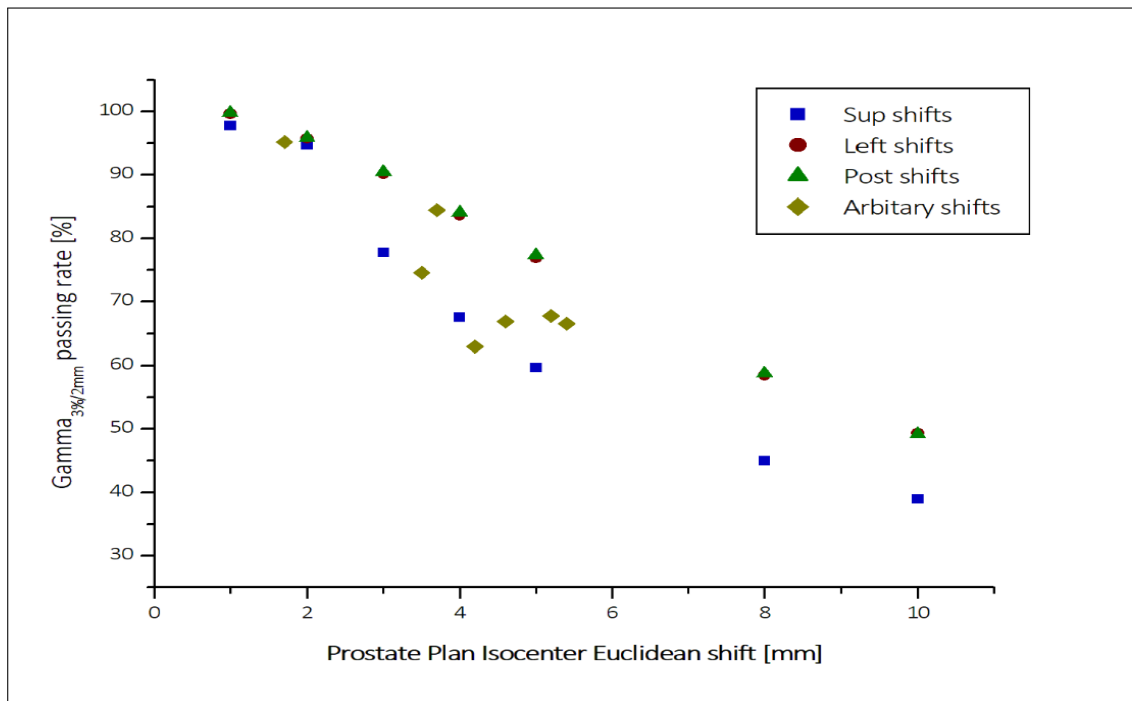
Σχήμα 3.52: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο πλαγιοπλάγιες μετατόπισης 2 mm (προστάτης).



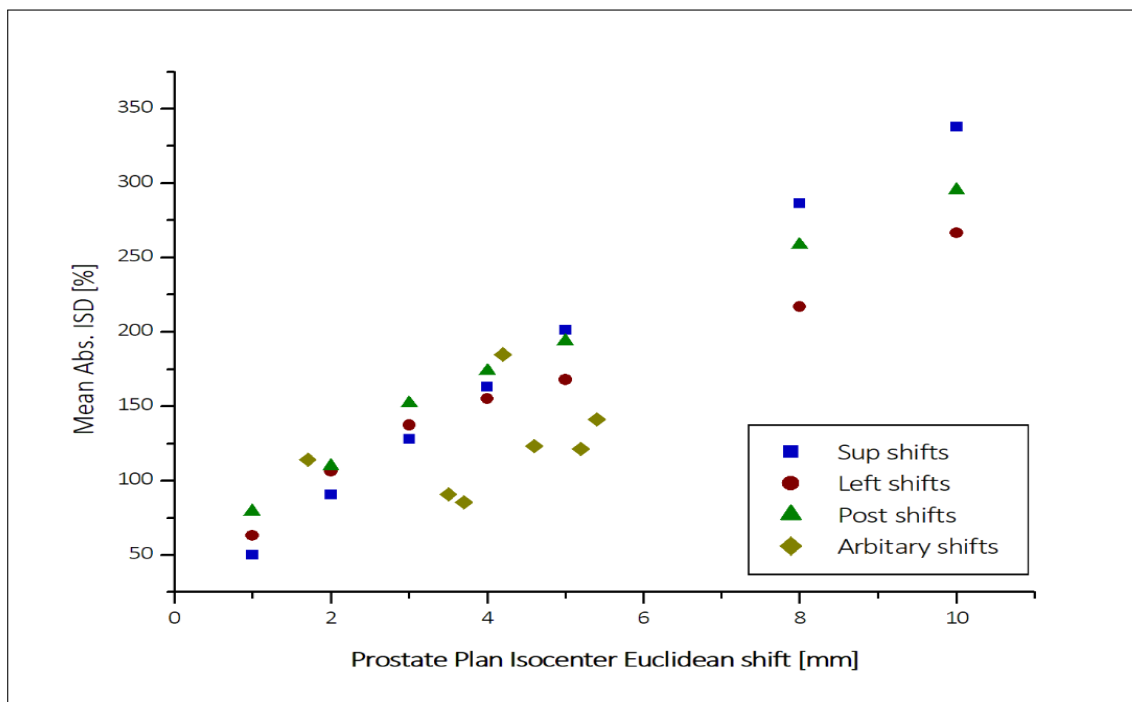
Σχήμα 3.53: Γράφημα του δείκτη ISD συνοδευόμενο από τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μεθόδου γ για τις συνδυαστικές μετατοπίσεις προς όλες τις κατευθύνσεις του πλάνου προστάτη.



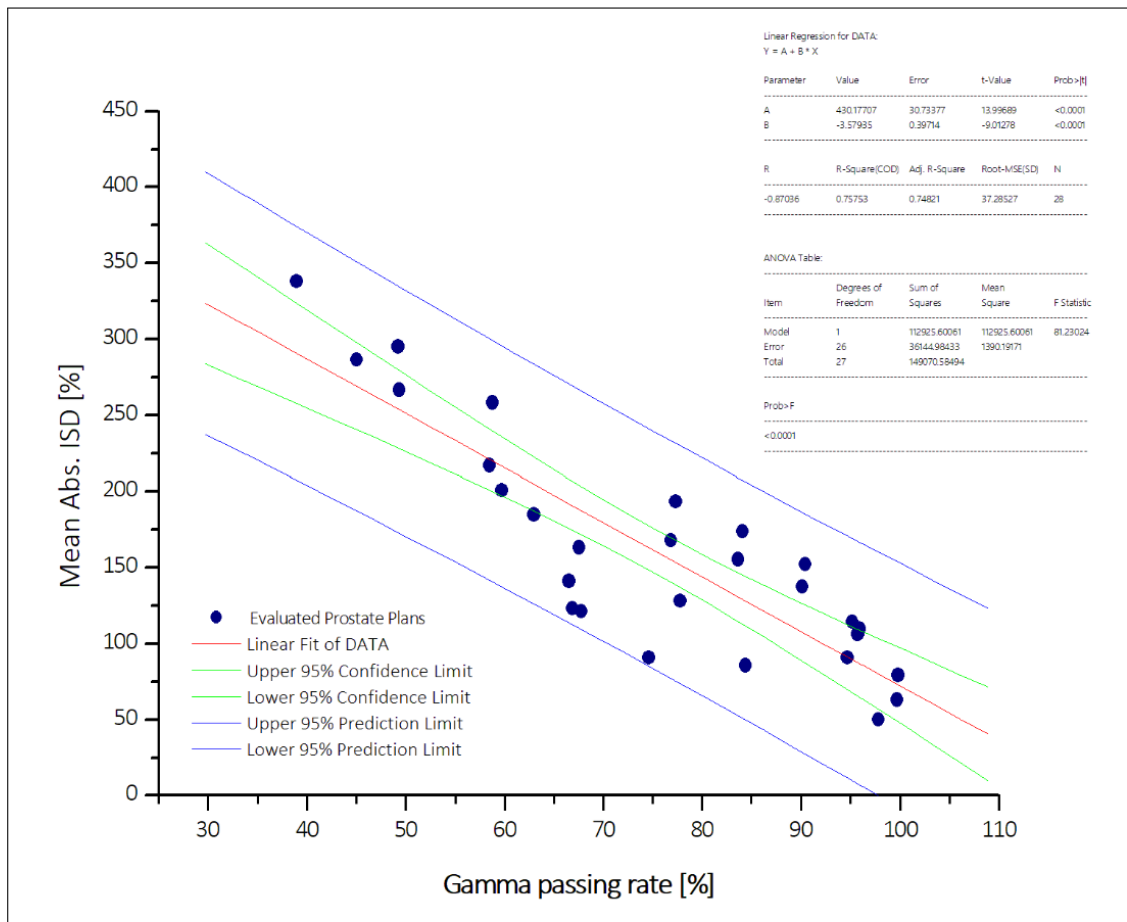
Σχήμα 3.54: Σύγκριση DVH του πλάνου αναφοράς με το πλάνο συνδυαστικής μετατόπισης 1 mm προς όλες τις κατευθύνσεις (προστάτης).



Σχήμα 3.55: Ποσοστά αποδοχής γ συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα προστάτη ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.56: Μέση απόλυτη τιμή ISD συναρτήσεως του μέτρου μετατόπισης του ισοκέντρου για όλα τα υπό εξέταση πλάνα προστάτη ανά διεύθυνση μετατόπισης του ισοκέντρου τους.



Σχήμα 3.57: Συσχετισμός αποτελεσμάτων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης γ και μέσης τιμής ISD πλάνων προστάτη.

Πίνακας 3.5: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσμάτων για τα τέσσερα πλάνα προστάτη όπου η μέθοδος γ και η μέθοδος /SD παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα.

Structures	Metrics		Plan			
	Verif. Metric [%]	Reference	Left: 0.20cm	Sup: 0.20cm	Post: 0.20cm	L/S/P: 0.10cm
	Mean ISD	-	75.8	67.6	103.8	68.8
	Gamma	-	95.9	95.7	95.2	94.7
	DVH Metric [Gy]					
Target	PTV44	43.3	43.2	43.1	43.2	43.2
	D95%	42.4	41.8	41.8	42.0	41.9
	D99%	44.5	44.6	44.5	44.5	44.5
	D50%	37.5	36.9	36.2	35.1	35.6
	Dmin					
OARs	Rectum	32.1	32.1	33.9	31.3	33.3
	D0.1cc	45.3	45.3	45.5	45.5	45.6
	Penile Bulb	38.4	38.5	38.4	34.5	40.0
	DMean					
	Bladder	46.5	46.5	46.2	46.4	46.4
	D0.1cc	31.6	31.5	31.1	31.8	31.2
	D50%					
	Sigmoid	45.9	46.0	45.9	45.6	46.2
	D0.1cc					
	Femur Left	23.7	24.4	23.6	23.5	24.1
	D10%					
	Femur Right	24.3	23.6	24.4	23.8	24.2
	D10%					
	Small_Bowel	46.7	46.5	46.6	47.0	46.3
	D0.1cc					

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

4.1 Συνεισφορά Διατριβής

Στην ενότητα 1.11 περιγράφηκαν οι τέσσερις κύριοι στόχοι της παρούσας διατριβής: ο ορισμός ενός νέου δείκτη αξιολόγησης κατανομών δόσης βασισμένου στη σύγκριση ιστογραμμάτων σχήματος ισοδοσιακών καμπυλών, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του και η ανάδειξη των πλεονεκτημάτων του σε σύγκριση με την ανάλυση του δείκτη γ , ο ορισμός ενός αποδοτικού πρωτοκόλλου θέσπισης κριτηρίων αποδοχής και περιοχών ανάλυσης για ένα ευρύ φάσμα θεραπειών και τέλος, η σύγκριση της νέας προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα ιστογράμματα δόσης-όγκου ως προς την ικανότητά της να εντοπίζει σφάλματα με πιθανώς σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Κάθε ένας από αυτούς τους στόχους περιγράφεται αναλυτικά στα κεφάλαια 2 & 3. Στο παρόν κεφάλαιο, συζητούνται τα αποτελέσματα σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία των μεθόδων σύγκρισης κατανομών δόσης και τέλος, προτείνονται περιοχές και πτυχές της προτεινόμενης μεθόδου οι οποίες χρήζουν μελλοντικής έρευνας και περεταίρω μελέτης.

Η κύρια συνεισφορά της εργασίας που περιγράφεται στη παρούσα διατριβή αποτυπώνεται στα σημεία που ακολουθούν:

- (α) Ανάπτυξη μιας καινοτόμου μεθόδου επαλήθευσης πλάνων θεραπείας σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, η οποία λαμβάνει υπόψιν την τοπική βάρθρωση της κατανομής δόσης.
- (β) Σύνδεση των ορίων αποδοχής μιας κατανομής με τα όρια αποδοχής ποιοτικού ελέγχου του γραμμικού επιταχυντή.
- (γ) Επιβεβαίωση της λειτουργικότητας της μεθόδου *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* για ένα εύρος κλινικών περιστατικών και αναντιστοιχιών.
- (δ) Μαθηματική αναγνώριση της περιοχής υψηλών δόσεων που καλύπτουν το PTV πάνω στο δοσιμετρικό ομοίωμα και παρουσίαση της «κλινικής» επίπτωσης της αστοχίας σε όλο το εύρος της κατανομής.
- (ε) Απόδειξη της ευαισθησίας της μεθόδου *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* ακόμη και για την ελάχιστη των αναντιστοιχιών.
- (στ) Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της μεθόδου *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* για την ανάλυση κλινικών κατανομών δόσης.

Η προτεινόμενη μέθοδος αποτελεί μια εκλεπτυσμένη προσέγγιση στην ανάλυση των διαφορών δύο κατανομών δόσης. Με κύριο γνώμονα την αποτελεσματικότερη διαδικασία επαλήθευσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων, η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* προσέφερε μια πιο κατανοητή και κλινικά εύληπτη επισκόπηση ολόκληρου του εύρους δόσεων που υπάρχει εντός μιας κατανομής. Στις ενότητες που ακολουθούν περιγράφονται τα κύρια χαρακτηριστικά της μεθόδου, όπως αυτά προέκυψαν από την παρούσα διατριβή.

4.2 Ανάπτυξη μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»

Ως μια καινοτόμος προσέγγιση στη δοσιμετρική επαλήθευση πλάνων, η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* εμπεριέχει νέες έννοιες και διαδικασίες που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί έως τώρα στα πλαίσια της Ακτινοθεραπείας. Οι αποφάσεις που ελήφθησαν κατά τα διάφορα στάδια ανάπτυξη της προτεινόμενης μεθοδολογίας διαμόρφωσαν τον τρόπο που εκτελούνται οι υπορουτίνες της για την παραγωγή του τελικού αποτελέσματος, με γνώμονα πάντα την απόδοση φυσικής σημασίας αλλά και επαρκούς κατανόησης των επιμέρους βημάτων που ακολουθούνται. Ωστόσο, αυτά τα βήματα επιδέχονται βελτιώσεων ή προσαρμογών με απώτερο σκοπό την εναρμόνιση με τις βασικές έννοιες τις Ακτινοθεραπείας και την αποτελεσματικότερη σύγκριση των κατανομών δόσης (βλ. Κεφάλαιο 4.7). Οι πιο σημαντικές εξ αυτών παρατίθενται στις ακόλουθες ενότητες, επεξηγώντας τους βασικούς λόγους που οδήγησαν σε αυτές.

4.2.1 Χρήση των ισοδοσιακών ως μέτρο αξιολόγησης του πλάνου

Η οπτική σύγκριση των ισοδοσιακών μετά από υπέρθεση της αξιολογηθείσας κατανομής και της κατανομής αναφοράς είναι μια από τις πρώτες μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία δοσιμετρικής επαλήθευσης, όπως περιγράφεται και στην ενότητα 1.6.5 [61]. Ωστόσο, η μη ποσοτικοποίηση των παρατηρούμενων διαφορών, καθώς και η αποκλειστική εφαρμογή αυτής της μεθόδου σε δισδιάστατες κατανομές, οδήγησαν στην ανάπτυξη στατιστικών μεθόδων για συγκρίσεις κατανομών δόσης. Η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* επαναφέρει την ανάλυση αυτού του είδους με τα πλεονεκτήματα α) της ποσοτι-

κοποίησης των διαφορών, β) τη δυνατότητα εφαρμογής της σε δισδιάστατες και τρισδιάστατες κατανομές και γ) την απουσία ανάγκης για ακριβή ευθυγράμμιση των κατανομών μεταξύ τους, ένα βήμα απόλυτα αναγκαίο στην απλή υπέρθεση ισοδοσιακών [29]. Ένας ακόμα πρακτικός περιορισμός ήταν η επιλογή μόνο ενός συγκεκριμένου αριθμού ισοδοσιακών για ανάλυση. Με τη μέθοδο *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*, ο χρήστης μπορεί να επιλέξει και να αναλύσει όσα επίπεδα δόσης επιθυμεί ταυτόχρονα.

Βιβλιογραφικά, η ιδέα της σύγκρισης του σχήματος των ισοδοσιακών έχει εξεταστεί και στο παρελθόν από τους Wu κ.ά. (βλ. Ενότητα 1.6.8) [62]. Ωστόσο, η προσέγγιση τους ήταν θεωρητική, με υποθετική εφαρμογή μόνο σε δισδιάστατες κατανομές, χωρίς ορισμό κριτηρίων αποδοχής και ολοκληρωμένη μεθοδολογία δοσιμετρικής επαλήθευσης, όπως προτείνεται στην παρούσα διατριβή.

4.2.2 Επιλογή συνάρτησης παραγωγής ιστογραμμάτων και σημείου αναφοράς

Τα χαρακτηριστικά ιστογράμματα των ισοδοσιακών δύναται να παραχθούν με μια πλειάδα διαφορετικών συναρτήσεων. Η αρχική μεθοδολογία των σχηματικών κατανομών όπως αυτή αναπτύχθηκε αρχικώς από τους Osada κ.α. [83, 84], προτείνει τη χρήση αρκετών διαφορετικών γεωμετρικών ιδιοτήτων ενός τρισδιάστατου αντικειμένου (της αντίστοιχης ισοδοσιακής επιφάνειας όπως περιγράφεται σε αυτή τη μελέτη) για την παραγωγή του ιστογράμματος του. Παραδείγματος χάριν, η απόσταση μεταξύ δύο τυχαία επιλεγμένων σημείων πάνω στην επιφάνεια του αντικειμένου, το εμβαδόν του επιπέδου που σχηματίζεται από την επιλογή τριών τυχαίων σημείων ή ακόμα και ο όγκος που ορίζεται από τέσσερα τυχαία επιλεγμένα σημεία του αντικειμένου θα μπορούσαν να επιστρατευθούν ως συνθήκες παραγωγής των χαρακτηριστικών ιστογραμμάτων σχήματος. Κατ'

επέκταση, πολυπλοκότερες συναρτήσεις θα μπορούσαν ενδεχομένως να επινοηθούν με στόχο την κληροδότηση και ενσωμάτωση ειδικών ιδιοτήτων στα αντιστοιχα ιστογράμματα, ανάλογα με τον τομέα που η μέθοδος προορίζεται να χρησιμοποιηθεί. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η απλούστερη των συναρτήσεων, η οποία είναι η Ευκλείδεια απόσταση των σημείων της κατανομής από το ισόκεντρο του πλάνου. Παρά την απλότητά της, η συγκεκριμένη προσέγγιση προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα για το σκοπό της δοσιμετρικής επαλήθευσης των πλάνων ακτινοθεραπείας, τα οποία αναλύονται στις επόμενες ενότητες.

4.2.3 Επιλογή μέτρου ανομοιότητας σύγκρισης ιστογραμμάτων

Τα χαρακτηριστικά ιστογράμματα ισοδοσιακών δύνανται να συγκριθούν με διαφορετικά μέτρα ανομοιότητας. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται πολλές μέθοδοι σύγκρισης ιστογραμμάτων. Ενδεικτικά αναφέρονται οι δείκτες Dice, Minkowski, Canberra, Chebysev, Manhattan, Correlation, Cosine, Euclidean, Square Euclidean, Hamming, Mahalanobis, Jaccard, χ^2 κλπ. Στη συγκεκριμένη μέθοδο επιλέχθηκε το μέτρο ανομοιότητας *Bray – Curtis*. Η κατανόηση των αποτελεσμάτων, καθώς και η φύση των δεδομένων σε αυτή τη μελέτη είναι οι δύο κύριοι λόγοι που οδήγησαν σε αυτή την επιλογή. Κάθε κλάση των ιστογραμμάτων αντιστοιχεί σε ένα εύρος αποστάσεων της εκάστοτε ισοδοσιακής. Ο δείκτης *Bray – Curtis* προκύπτει από την απευθείας και κανονικοποιημένη σύγκριση των κλάσεων των ιστογραμμάτων και συνεπώς, μπορεί να μεταφραστεί ως το σύνολο των διαφορών των αποστάσεων επί τοις εκατό.

4.2.4 Ευθυγράμμιση κατανομών

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [95], η πλειονότητα των διαθέσιμων μεθόδων δοσιμετρικής επαλήθευσης απαιτούν μια πολύ καλή ευθυγράμμιση για να παράγουν αξιόπιστα αποτελέσματα. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης ενός μοναδικού σημείου αναφοράς αποτελεί ο περιορισμός στο ελάχιστο της ανάγκης για «τέλεια» ευθυγράμμιση των δύο κατανομών προκειμένου να συγκριθούν, καθώς αρκεί μόνο η σωστή ευθυγράμμιση του ισοκέντρου (ή όποιου άλλου σημείου). Η σύγκριση είναι ανεξάρτητη στρωφών στο χώρο γύρω από αυτό το σημείο.

4.2.5 Πληροφορία υπό- και υπέρ-δοσολόγησης

Οι στατιστικού τύπου δείκτες αποκρύπτουν τις ενδείξεις υπό- και υπέρ-δοσολόγησης. Για να αλιευθεί μια τέτοια πληροφορία χρειάζεται δευτεροταγής ανάλυση, με χρήση συμπληρωματικών μεθόδων, όπως υπέρθεση προφίλ δόσης, σύγκριση DVH κ.ά. Η επιλογή του ισοκέντρου ως σημείου αναφοράς, όταν αυτό εμπεριέχεται από το σύνολο των ισοδοσιακών επιφανειών, εξυπηρετεί την εξαγωγή της πληροφορίας του προσήμου των πιθανών διαφορών, προσφέροντας μια βαθύτερη κατανόηση των επιπτώσεών τους. Αυτό συμβαίνει διότι η αύξηση της διαμέσου των αποστάσεων από ένα σημείο στο εσωτερικό μιας ισοδοσιακής επιφάνειας υποδεικνύει την αύξηση του συνολικού της όγκου, συνεπώς το πλάνο θεωρείται «θερμότερο» και το αντίστροφο. Η πληροφορία της διαμέσου των αποστάσεων από το εκάστοτε σημείο αναφοράς της αξιολογιθείσας ισοδοσιακής επιφάνειας προκύπτει από το χαρακτηριστικό της ιστόγραμμα και υποδεικνύει εάν τα σημεία της βρίσκονται εγγύτερα ή απώτερα κατά μέσο όρο από τα σημεία της κατανομής αναφοράς.

Παρ' όλα αυτά, σε κλινικά πλάνα, το ισοκέντρο ενδέχεται να βρίσκεται μη κεντρικά ή ακόμη και εκτός των περιοχών υψηλής δόσης της κατανομής, κυρίως

λόγω τεχνικών περιορισμών ή ιδιαιτεροτήτων της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις η επιλογή ενός διαφορετικού και κατάλληλου σημείου για τη σωστή εφαρμογή της μεθόδου κρίνεται αναγκαία.

4.3 Ευαισθησία μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»

Κάθε ιστόγραμμα θεωρείται ως η «υπογραφή» της αντίστοιχης ισοδοσιακής από όπου προήλθε. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας απέδειξαν ότι πλάνα που έχουν διαταραχθεί με διαφορετικό τρόπο δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα με τη χρήση της μεθόδου *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*, παρά το γεγονός ότι μπορεί να φέρουν παραπλήσιες τιμές ποσοστών επιτυχίας γ . Η γεωμετρική συνάρτηση που χρησιμοποιεί η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι αρκετά ευαίσθητη στην ανίχνευση αστοχιών. Ακόμα και η παραμικρή διατάραξη του σχήματος των ισοδοσιακών έχει επίδραση στα παραγόμενα ιστογράμματα και κατά συνέπεια στο τελικό γράφημα *ISD*.

4.4 Ειδικότητα μεθόδου «Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών»

Η μέτρηση των αποστάσεων από ένα μοναδικό σημείο ενδέχεται να παράγει ίδια ιστογράμματα για ελαφρώς διαφορετικές ισοδοσιακές, των οποίων το σύνολο των σημείων που τις αποτελούν φέρει την ίδια συχνότητα αποστάσεων από αυτό, ωστόσο, τα επιμέρους σημεία να είναι διαφορετικά διατεταγμένα στο χώρο. Επιπλέον, δύο ταυτόσημες ισοδοσιακές επιφάνειες αλλά περιστραμμένες γύρω από ένα κοινό σημείο αναφοράς, παράγουν πανομοιότυπα ιστογράμματα. Αυ-

τά τα φαινόμενα, αν και μάλλον σπάνια για κλινικές κατανομές δόσης αποτελούν λόγους μείωσης της ειδικότητας της παρούσας μεθόδου. Ωστόσο, μπορούν να αποφευχθούν, παραδείγματος χάριν, με την προσθήκη ενός σημείου εξωτερικά της κατανομής, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί μαζί με το ισόκεντρο για την παραγωγή των ιστογραμμάτων. Ο τρόπος παραγωγής θα πρέπει να προκύπτει από μία μαθηματική σχέση που θα συνδέει τις δύο αποστάσεις (ή άλλα γεωμετρικά χαρακτηριστικά) και θα επιτρέπει ταυτόχρονα την εξαγωγή συμπερασμάτων για το πρόσημο των διαφορών.

Παρόλο που η ιδέα πολλαπλών σημείων αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση για την αποφυγή πιθανών αστοχιών, δεν χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Δεδομένου ότι η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* αποτελεί μια καινοτόμο ιδέα στη σύγκριση κατανομών δόσης, χρησιμοποιήθηκε η απλούστερη προσέγγιση για τη δημιουργία των ιστογραμμάτων, με στόχο την ευρύτερη κατανόηση των χαρακτηριστικών της μεθόδου. Μελλοντικές βελτιώσεις στη συνάρτηση παραγωγής των ιστογραμμάτων ενδέχεται να προσφέρουν καλύτερη προσαρμογή της μεθόδου στις έννοιες και ανάγκες της ακτινοθεραπείας.

4.5 Εύληπτα αποτελέσματα

Η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* παρουσιάζει τα αποτελέσματα με αρκετά εύληπτο τρόπο. Η πληροφορία των ανακρίβειών του πλάνου δε «συμπιέζεται» σε μία μοναδική τιμή, όπως συμβαίνει γενικά με τις στατιστικές μεθόδους σύγκρισης. Αντιθέτως, παρέχει μια λεπτομερή ανάλυση σε όλο το εύρος των ισοδοσιακών, γεγονός που επιτρέπει μια πιο «κλινική» ερμηνεία των αποτελεσμάτων της.

4.6 Επίπεδα ανοχής-κριτήρια αποδοχής

4.6.1 Κριτήρια συνδεδεμένα με τα όρια του ποιοτικού ελέγχου

Τα κριτήρια αποδοχής για την μέθοδο *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* δεν καθορίζονται εμπειρικά ούτε είναι ταυτόσημα για όλες τις ισοδοσιακές και πλάνα. Επίσης, δεν παράγονται τεχνητά με χρήση γεωμετρικών επεκτάσεων γύρω από τα σημεία μέτρησης (π.χ. ελλείψεις αποδοχής στο χώρο της δόσης και της απόστασης). Αντιθέτως, πηγάζουν από τα όρια αποδοχής της θέσης των φύλλων του πολύφυλλου κατευθυντήρα, συνδεδεμένα με τις πραγματικές δυνατότητες του γραμμικού επιταχυντή. Σε ΓΕ που πραγματοποιούν IMRT και VMAT θεραπείες, τα όρια για τον πολύφυλλο κατευθυντήρα είναι ± 1 mm [6, 92]. Στη βιβλιογραφία έχει επιχειρηθεί ξανά η σύνδεση των φυσικών περιορισμών ενός συστήματος ακτινοθεραπείας και της όλης διαδικασίας επαλήθευσης με τους δείκτες σύγκρισης πλάνων. Η μέθοδος γ^2 (βλ. ενότητα 1.6.26) [57], η πιθανοκρατική μετατροπή της ανάλυσης γ με στοιχεία αβεβαιότητας (βλ. Ενότητα 1.6.27) [58] και το πολυπαραγοντικό τεστ (βλ. ενότητα 1.6.28) [59] είναι μέθοδοι που επιχειρούν να κάνουν ακριβώς αυτό: να ξεχωρίσουν τις παρατηρούμενες διαφορές λόγω συστηματικών σφαλμάτων που χαρακτηρίζουν το σύστημα από εκείνες που προκύπτουν από δοσιμετρικές ανακρίβειες και να κρίνουν τα πλάνα βάσει των τελευταίων.

Οι διαστάσεις ενός απλού στατικού ακτινοθεραπευτικού πεδίου ορίζονται από την 50% ισοδοσιακή. Αυτό αποτελεί και το σημείο έναρξης για να οριστούν τα όρια της μεθόδου *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*. Η ισοδοσιακή αναφοράς $ISOMr$, όπως ορίζεται από αυτή τη μέθοδο, είναι η ισοδοσιακή που υποδεικνύει τη μέση θέση των φύλλων κατά την εκτέλεση του πλάνου θεραπείας. Για ένα

πλάνο, η ISO_{mr} δημιουργείται από την προσαρμογή του πολύφυλλου κατευθυντήρα γύρω από το PTV. Συνεπώς, θεωρείται η κατάλληλη ισοδοσιακή για να εφαρμοστούν τα χωρικά κριτήρια της μεθόδου ISD .

4.6.2 Περιοχές ενδιαφέροντος και ασύμμετρα κριτήρια αποδοχής

Ο τρόπος ορισμού της ISO_{mr} καθώς και η απεικόνιση των διαφορών των ισοδοσιακών σε ένα γράφημα επιτρέπουν στην ανάλυση να πραγματοποιηθεί σε δύο περιοχές, PTV και Normal_Tissue, όπως έχει ήδη περιγραφεί αναλυτικά παραπάνω και παρουσιάζεται στα αποτελέσματα (βλ. ενότητες 2.2.4 & 3.3). Αυτή η ιδιότητα καθιστά δυνατή την ανεξάρτητη ανάλυση και οριοθέτηση αυτών των περιοχών. Για παράδειγμα, για την περιοχή του PTV, τα όρια μπορεί να είναι αυστηρότερα ως προς τα λάθη που κοστίζουν σε κάλυψη του στόχου ενώ είναι ανεκτικότερα σε λάθη που προσθέτουν επιπλέον δόση μέσα στο στόχο. Αντιθέτως, στην περιοχή των φυσιολογικών οργάνων, η αυστηρότερη οριοθέτηση των λαθών που προσθέτουν δόση θα μπορούσε να προστατεύσει τους υγιείς ιστούς, ενώ λάθη που υπο-δοσολογούν αυτές τις περιοχές είναι ως ένα βαθμό θεμιτά [96]. Μία παρόμοια προσέγγιση έχει παρουσιαστεί και στη βιβλιογραφία (βλ. ενότητα 1.6.11) [80], ενώ όλοι οι ραδιοβιολογικοί και ανατομικοί δείκτες που παρουσιάστηκαν στις ενότητες 1.6.22, 1.6.23 και 1.6.24 [55, 77, 78, 79] προσπαθούν εμμέσως να πετύχουν το ίδιο. Τέλος, οι αναλύσεις DVH παρουσιάζουν διαφορές μόνο στις δομές που έχουν σχεδιαστεί και όχι όλο το εύρος της κατανομής. Ωστόσο, κατά τη δοσιμετρική επαλήθευση του πλάνου θεραπείας, αυτό που πραγματικά πρέπει να ελέγχεται κατ' απόλυτο τρόπο είναι η δυνατότητα ακριβούς χορήγησης της υπολογισμένης κατανομής καθαυτής (συστηματικά λάθη χορήγησης της δόσης) και όχι τόσο οι επιπτώσεις στο DVH, καθώς α) η χορήγη-

ση εκτελείται σε ένα ομοίωμα με σημαντικά διαφορετική γεωμετρία και σύσταση από αυτή του ανθρωπίνου σώματος και β) το πλάνο έχει υπολογιστεί πάνω σε ένα «στιγμιότυπο» της ανατομίας του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανατομικές μεταβολές, καθώς και άλλα συστηματικά και τυχαία σφάλματα θα προκαλέσουν αναπόφευκτα διακυμάνσεις από το αρχικό DVH. Παρόλα αυτά, η ανάλυση DVH είναι εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για ανίχνευση μεγάλων διαφορών ή διαφορών που προκαλούν υπέρβαση των κλινικών περιορισμών.

4.6.3 Κριτήρια αποδοχής παραγόμενα από το πλάνο υπό εξέταση

Το χωρικό κριτήριο που εφαρμόζεται γύρω από την ισοδοσιακή αναφοράς ISO_{mr} της εκάστοτε κατανομής μπορεί να μεταφραστεί σε διαφορά δόσης. Αυτή η διαφορά στη συνέχεια εφαρμόζεται ενιαία σε όλες τις υπόλοιπες ισοδοσιακές, με αποτέλεσμα το αρχικό χωρικό διάστημα αποδοχής ± 1 mm να μεταβάλλεται ανάλογα με την τοπική βάρθρωση της κατανομής. Συνεπώς, η προτεινόμενη μέθοδος χρησιμοποιεί τις ίδιες τις ισοδοσιακές του πλάνου για να καθορίσει τα όρια αποδοχής, τα οποία πηγάζουν φυσικά από τα χαρακτηριστικά του πλάνου. Η εικόνα 3.2 υπογραμμίζει την ανάγκη αυτής της μεταβολής ορίων καθώς ο καταμερισμός των περιοχών υψηλής βάρθρωσης διαφέρει ανά πλάνο. Για παράδειγμα, στο πλάνο κεφαλής και τραχήλου, σε απόσταση 2 mm από την 65% ισοδοσιακή η δόση μεταβάλλεται κατά 2% ενώ η ίδια απόσταση γύρω από την 90% ισοδοσιακή αντιστοιχεί σε 1% διαφορά δόσης. Για ένα πλάνο προσάτη, η ίδια απόσταση από τις ίδιες ισοδοσιακές σημαίνει άλλες διαφορές δόσης κ.ο.κ. Ο καθορισμός των ορίων αποδοχής χρησιμοποιώντας τη βάρθρωση του πλάνου έχει αναφερθεί ξανά στη βιβλιογραφία [68]. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τη μέση βάρθρωση του πλάνου για να βελτιώσουν τα όρια ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και η περιοχική

βάθμωση για τον ίδιο σκοπό [56, 63, 69, 70]. Η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* επίσης προτείνει την χρήση της τοπικής βάθμωσης με την διαφορά ότι το σημείο εκκίνησης δεν είναι αυθαίρετο αλλά προκύπτει από τα αποδεκτά επιπέδου ανοχής του ποιοτικού ελέγχου του πολύφυλλου κατευθυντήρα. Επιπλέον, παράλληλα με την ανάπτυξη αυτής της ιδέας, δημοσιεύτηκε ο δείκτης *dose gradient curve (DGC)* [91], ο οποίος χρησιμοποιείται για την απεικονίσει τη βάθμωση σε στερεοτακτικά πλάνα. Οι συγγραφείς χρησιμοποιούν την διαφορά αποστάσεων μεταξύ δύο διαδοχικών ισοδοσιακών για να αναπαραστήσουν την βάθμωση του πλάνου. Μια παρόμοια προσέγγιση χρησιμοποιείται και εδώ για α) να ορίσει την περιοχή του PTV και β) να παράγει τα κριτήρια αποδοχής ανά ισοδοσιακή.

4.6.4 Χωρικός προσδιορισμός των αστοχιών

Η μεθοδολογία *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* προσφέρει μια γενική εμποπτεία των αστοχιών σε όλο το εύρος μιας κατανομής δόσης. Αυτό είναι ένα επιπλέον πλεονέκτημα της μεθόδου σε σύγκριση με την ανάλυση σε DVH [97] καθώς αναλύονται όλες οι περιοχές ανεξάρτητα εάν συμπεριλαμβάνονται εντός του σχεδιασμού των οργάνων και στόχων. Την ίδια στιγμή όμως, η μη ανάλυση των αστοχιών ανά όργανο αποτελεί ίσως και το μεγαλύτερο μειονέκτημα της προτεινόμενης μεθόδου. Επίσης η χωρική πληροφορία του λάθους περιορίζεται στην θέση όλης της ισοδοσιακής. Ωστόσο, ο ακριβής προσδιορισμός των αστοχιών είναι εφικτός με μια δευτέρου επιπέδου ανάλυση των αποτελεσμάτων.

4.6.5 Προσαρμόσιμα κριτήρια αποδοχής

Η επιλογή του 1 mm ως αρχικό χωρικό κριτήριο για τον επακόλουθο ορισμό ζωνών αποδοχής αποτελεί μια αιτιολογημένη αφετηρία θέσπισης ορίων στα πλαί-

σια της επαλήθευσης ακτινοθεραπευτικών πλάνων. Ωστόσο, σε περίπτωση που η προτεινόμενη μέθοδος χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο κάποιας άλλης διαδικασίας ή παραμέτρου, το χωρικό κριτήριο μπορεί να προσαρμοστεί κατάλληλα. Μια εναλλακτική χρήση της μεθόδου αυτής θα μπορούσε να είναι η ανάλυση δισδιάστατων κατανομών αποτυπωμένων σε φιλμ ή και δισδιάστατους ανιχνευτές. Ενδεικτικά, στην απλή περίπτωση του ελέγχου των διαστάσεων ενός ακτινοθεραπευτικού πεδίου, ως ισοδοσιακή αναφοράς ISO_{mr} θα πρέπει να επιλεγεί η 50%, που ορίζει τα όρια ενός πεδίου ακτινοβολίας. Επιπλέον, πιθανώς να απαιτείται αυστηρότερο κριτήριο, ορισμένο γύρω από άλλη ισοδοσιακή αναφοράς εάν αξιολογηθούν τα δεδομένα που εισάγονται σε ένα TPS. Σε κάθε περίπτωση, η εφαρμογή μιας τέτοιας αλλαγής στη μέθοδο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και προσαρμογής στις εκάστοτε ανάγκες του ποιοτικού ελέγχου.

Τέλος, η έννοια της σύγκρισης καμπυλών που φέρουν την ίδια τιμή είναι ευρύτερη της Ιατρικής Φυσικής. Άλλα επιστημονικά πεδία μπορούν επίσης να επωφεληθούν από τα πλεονεκτήματά της, σε μετρήσεις όπου απαιτείται η σύγκριση ισομετρικών μεγεθών, όπως τοπογραφικοί, μετεωρολογικοί, ισομαγνητικοί χάρτες, διαγράμματα φωτεινής έντασης κλπ.

4.7 Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελεί μια κατευθυντήρια γραμμή για αναλύσεις τρισδιάστατων κατανομών. Ο τρόπος ανάπτυξής της στόχευε στη δημιουργία μιας μεθόδου που χρησιμοποιεί έννοιες που συναντώνται στην Ιατρική Φυσική και κατ' επέκταση στην Ακτινοθεραπεία (π.χ. ισόκεντρο, ανάλυση ιστογραμμάτων, όρια ποιοτικού ελέγχου) και τις συνδυάζει με στόχο την απόδοση φυσικής σημασίας στο αποτέλεσμα της. Ωστόσο, επιμέρους τμήματα της μεθόδου δύναται να εξελιχθούν περαιτέρω. Για παράδειγμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν

νέες συναρτήσεις παραγωγής ιστογραμμάτων σχήματος που να υποδεικνύουν την πηγή του σφάλματος. Συνδυαστικά, θα μπορούσε να διερευνηθεί και κάποιος εναλλακτικός τρόπος σύγκρισης των χαρακτηριστικών ιστογραμμάτων. Επιπρόσθετα, για την τελική αποδοχή ενός πλάνου, μπορούν να εφαρμοστούν ασύμμετρα όρια, προσαρμοσμένα στις ιδιαιτερότητες της εκάστοτε περιοχής του πλάνου ή και των κλινικών παραμέτρων της θεραπείας. Τέλος, η συσχέτιση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθόδου και της επίδρασης του λάθους στο DVH χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Στην παρούσα διατριβή, αναπτύχθηκε και μελετήθηκε μια νέα μέθοδος για τη σύγκριση δύο κατανομών δόσης, με γνώμονα τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας δοσιμετρικής επαλήθευσης πλάνων σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας. Για να επιτευχθεί αυτό, ακολουθήθηκαν οι εξής δύο βασικές ερευνητικές κατευθύνσεις: πρώτον, η βελτίωση της παρουσίασης των αποτελεσμάτων της δοσιμετρικής επαλήθευσης και δεύτερον, η εξατομίκευση των ορίων αποδοχής κάθε πλάνου.

Η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών*, όπως παρουσιάστηκε στα πλαίσια αυτού του έργου, στηρίζεται στις βασικές ιδιότητες των κατανομών δόσης και την εξάρτησή τους από σταθερά σημεία στο χώρο. Ο νέος δείκτης ISD προέκυψε από τη σύγκριση των ιστογραμμάτων σχήματος των ισοδοσιακών καμπυλών των πλάνων ακτινοθεραπείας. Τα κριτήρια αποδοχής και οι περιοχές ανάλυσης υπολογίζονται ανεξάρτητα για κάθε περιστατικό και αντικατοπτρίζουν τις κλινικές απαιτήσεις και προκλήσεις της δοσιμετρικής επαλήθευσης για ένα ευρύ φάσμα θεραπειών.

Η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* εξετάστηκε σε μια πληθώρα πλάνων και σεναρίων λάθους και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ανάλυση με χρήση του διεθνώς καθιερωμένου δείκτη γ . Επιπλέον, τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων συγκρίθηκαν και με τα DVHs επιλεγμένων πλάνων. Αυτή η διαδικασία ανέδειξε μια σειρά πλεονεκτημάτων της νέας μεθόδου, με κυριότερο την αυξημένη ευαισθησία στον εντοπισμό κλινικά σημαντικών ανακρίβειών.

Συμπερασματικά, η μέθοδος *Διαφορών Ισοδοσιακών Επιφανειών* αποτελεί μια αξιόπιστη μέθοδο σύγκρισης κατανομών δόσης, η οποία δύναται να χρησιμοποιηθεί ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους για τον έλεγχο της εκτελεσιμότητας πλάνων σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας.

Βιβλιογραφία

- [1] Καρκίνος Γενικές Πληροφορίες. [/https://eody.gov.gr/disease/karkinos/](https://eody.gov.gr/disease/karkinos/). Accessed: 2022-03-26.
- [2] Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed: 2022-03-26.
- [3] Douglas Jones. Icru report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1994.
- [4] André Wambersie. Icru report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to icru report 50). *Icru News*, 1999.
- [5] V Grégoire and TR Mackie. State of the art on dose prescription, reporting and recording in intensity-modulated radiation therapy (icru report no. 83). *Cancer/Radiothérapie*, 15(6-7):555–559, 2011.
- [6] Imran Patel, S Weston, AL Palmer, et al. Physics aspects of quality control in radiotherapy: Ipem report 81, 2018.
- [7] Thomas Bortfeld. IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*, 51(13):R363–R379, jun 2006.
- [8] A Brahme, J E Roos, and I Lax. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*,

-
- 27(10):1221–1229, oct 1982.
- [9] Anders Brahme. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiologica: Oncology*, 23(5):379–391, 1984.
- [10] A Brahme. Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment: a review. *Acta Oncologica*, 26(6):403–412, 1987.
- [11] Anders Brahme. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiotherapy and Oncology*, 12(2):129–140, 1988.
- [12] Steve Webb. A new concept of multileaf collimator (the shuttling mlc)-an interpreter for high-efficiency imrt. *Physics in Medicine & Biology*, 45(11):3343, 2000.
- [13] Steve Webb. Concepts for shuttling multileaf collimators for intensity-modulated radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 46(3):637–651, jan 2001.
- [14] Steve Webb. *Contemporary IMRT: developing physics and clinical implementation*. CRC Press, 2019.
- [15] David M Shepard, Matthew A Earl, X Allen Li, S Naqvi, and C Yu. Direct aperture optimization: a turnkey solution for step-and-shoot imrt. *Medical physics*, 29(6):1007–1018, 2002.
- [16] X Yu Cedric, X Allen Li, Lijun Ma, Dongjun Chen, Shahid Naqvi, David Shepard, Mehrdad Sarfaraz, Timothy W Holmes, Mohan Suntharalingam, and Carl M Mansfield. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(2):453–463, 2002.

-
- [17] Karl Otto. Volumetric modulated arc therapy: Imrt in a single gantry arc. *Medical Physics*, 35(1):310–317, 2008.
- [18] Luca Cozzi, Ketayun Ardeshir Dinshaw, Shyam Kishore Shrivastava, Umesh Mahantshetty, Reena Engineer, Deepak Dattatray Deshpande, S.V. Jamema, Eugenio Vanetti, Alessandro Clivio, Giorgia Nicolini, and Antonella Fogliata. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with rapidarc and fixed field imrt for cervix uteri radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 89(2):180–191, 2008.
- [19] May Teoh, CH Clark, K Wood, S Whitaker, and A Nisbet. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology*, 84(1007):967–996, 2011.
- [20] Pengpeng Zhang, Laura Happersett, Margie Hunt, Andrew Jackson, Michael Zelefsky, and Gig Mageras. Volumetric modulated arc therapy: planning and evaluation for prostate cancer cases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(5):1456–1462, 2010.
- [21] Richard Shaffer, Alan M Nichol, Emily Vollans, Ming Fong, Sandy Nakano, Vitali Moiseenko, Moira Schmuland, Roy Ma, Michael McKenzie, and Karl Otto. A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for frontal and temporal high-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(4):1177–1184, 2010.
- [22] C Elith, S Dempsey, H Warren-Forward, et al. A comparison of the on-treatment side effects using intensity modulated radiation therapy (imrt) or volumetric modulated arc therapy (vmat) treatment for early stage prostate cancer. European Congress of Radiology-2014 CSM, 2014.

-
- [23] Jan Unkelbach, Thomas Bortfeld, David Craft, Markus Alber, Mark Bangert, Rasmus Bokrantz, Danny Chen, Ruijiang Li, Lei Xing, Chunhua Men, et al. Optimization approaches to volumetric modulated arc therapy planning. *Medical physics*, 42(3):1367–1377, 2015.
- [24] Chang-Ming Charlie Ma. Physics and dosimetric principles of srs and sbrrt. *Mathews Journal of Cancer Science*, 4(2):1–16, 2019.
- [25] Gary A Ezzell, James M Galvin, Daniel Low, Jatinder R Palta, Isaac Rosen, Michael B Sharpe, Ping Xia, Ying Xiao, Lei Xing, and Cedric X Yu. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of imrt: report of the imrt subcommittee of the aapm radiation therapy committee. *Medical physics*, 30(8):2089–2115, 2003.
- [26] Gary A Ezzell, Jay W Burmeister, Nesrin Dogan, Thomas J LoSasso, James G Mechalakos, Dimitris Mihailidis, Andrea Molineu, Jatinder R Palta, Chester R Ramsey, Bill J Salter, et al. Imrt commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from aapm task group 119. *Medical physics*, 36(11):5359–5373, 2009.
- [27] Alan C Hartford, Madeline G Palisca, Thomas J Eichler, David C Beyer, Venkata Rao Devineni, Geoffrey S Ibbott, Brian Kavanagh, John S Kent, Seth A Rosenthal, Chris J Schultz, et al. American society for therapeutic radiology and oncology (astro) and american college of radiology (acr) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (imrt). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 73(1):9–14, 2009.
- [28] Jean M Moran, Melanie Dempsey, Avraham Eisbruch, Benedick A Fraass, James M Galvin, Geoffrey S Ibbott, and Lawrence B Marks. Safety

- considerations for imrt: executive summary. *Medical physics*, 38(9):5067–5072, 2011.
- [29] Moyed Miften, Arthur Olch, Dimitris Mihailidis, Jean Moran, Todd Pawlicki, Andrea Molineu, Harold Li, Krishni Wijesooriya, Jie Shi, Ping Xia, et al. Tolerance limits and methodologies for imrt measurement-based verification qa: recommendations of aapm task group no. 218. *Medical physics*, 45(4):e53–e83, 2018.
- [30] Nathan L Childress, Charles Bloch, R Allen White, Mohammad Salehpour, and Isaac I Rosen. Detection of imrt delivery errors using a quantitative 2d dosimetric verification system. *Medical physics*, 32(1):153–162, 2005.
- [31] Pai Sujatha, Ritt Dan, et al. Radiographic film for megavoltage beam dosimetry. *Medical Physics*, 35(6), 2007.
- [32] Azam Niroomand-Rad, Charles Robert Blackwell, Bert M Coursey, Kenneth P Gall, James M Galvin, William L McLaughlin, Ali S Meigooni, Ravinder Nath, James E Rodgers, and Christopher G Soares. Radiochromic film dosimetry: recommendations of aapm radiation therapy committee task group 55. *Medical physics*, 25(11):2093–2115, 1998.
- [33] TM Bogucki, WR Murphy, CW Baker, SS Piazza, and AG Haus. Processor quality control in laser imaging systems. *Medical physics*, 24(4):581–584, 1997.
- [34] Omar A Zeidan, Stacy Ann L Stephenson, Sanford L Meeks, Thomas H Wagner, Twyla R Willoughby, Patrick A Kupelian, and Katja M Langen. Characterization and use of ebt radiochromic film for imrt dose verification. *Medical physics*, 33(11):4064–4072, 2006.

-
- [35] F Gum, J Scherer, Ludwig Bogner, M Solleder, B Rhein, and M Bock. Preliminary study on the use of an inhomogeneous anthropomorphic fricke gel phantom and 3d magnetic resonance dosimetry for verification of imrt treatment plans. *Physics in Medicine & Biology*, 47(7):N67, 2002.
- [36] Tina Gorjara, Robin Hill, Zdenka Kuncic, John Adamovics, Stephen Bosi, Jung-Ha Kim, and Clive Baldock. Investigation of radiological properties and water equivalency of presage® dosimeters. *Medical physics*, 38(4):2265–2274, 2011.
- [37] Harshad Sakhalkar, David Sterling, John Adamovics, Geoffrey Ibbott, and Mark Oldham. Investigation of the feasibility of relative 3d dosimetry in the radiologic physics center head and neck imrt phantom using presage/optical-ct. *Medical physics*, 36(7):3371–3377, 2009.
- [38] Cheng-Shie Wu and Y Xu. Three-dimensional dose verification for intensity modulated radiation therapy using optical ct based polymer gel dosimetry. *Medical physics*, 33(5):1412–1419, 2006.
- [39] M Oldham, G Gluckman, and L Kim. 3d verification of a prostate imrt treatment by polymer gel-dosimetry and optical-ct scanning. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 3, page 050. IOP Publishing, 2004.
- [40] M McJury, M Oldham, VP Cosgrove, PS Murphy, S Doran, MO Leach, and S Webb. Radiation dosimetry using polymer gels: methods and applications. *The British Journal of Radiology*, 73(873):919–929, 2000.
- [41] L Masi, F Casamassima, R Doro, and P Francescon. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy: evaluation and comparison of different dosimetric systems. *Medical physics*, 38(2):612–621, 2011.

-
- [42] Ann Van Esch, Christian Clermont, Magali Devillers, Mauro Iori, and Dominique P Huyskens. On-line quality assurance of rotational radiotherapy treatment delivery by means of a 2d ion chamber array and the octavius phantom. *Medical physics*, 34(10):3825–3837, 2007.
- [43] Benjamin E Nelms, Heming Zhen, and Wolfgang A Tomé. Per-beam, planar imrt qa passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors. *Medical physics*, 38(2):1037–1044, 2011.
- [44] Jon J Kruse. On the insensitivity of single field planar dosimetry to imrt inaccuracies. *Medical physics*, 37(6Part1):2516–2524, 2010.
- [45] M Stasi, S Bresciani, A Miranti, A Maggio, V Sapino, and P Gabriele. Pretreatment patient-specific imrt quality assurance: a correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram. *Medical physics*, 39(12):7626–7634, 2012.
- [46] P. Carrasco de Fez. SP-0008 independent dose calculation and pre-treatment patient specific QA. *Radiotherapy and Oncology*, 161:S2, aug 2021.
- [47] Heming Zhen, Benjamin E Nelms, and Wolfgang A Tomé. Moving from gamma passing rates to patient dvh-based qa metrics in pretreatment dose qa. *Medical physics*, 38(10):5477–5489, 2011.
- [48] Stefanos Diamantopoulos, Kalliopi Platoni, Georgios Patatoukas, Pantelis Karaiskos, Vassilis Kouloulis, and Efstathios Efstathopoulos. Treatment plan verification: A review on the comparison of dose distributions. *Physica Medica*, 67:107–115, 2019.
- [49] J Van Dyk, RB Barnett, JE Cygler, and PC Shragge. Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. *International Journal*

of Radiation Oncology Biology* Physics*, 26(2):261–273, 1993.

- [50] Daniel A Low, William B Harms, Sasa Mutic, and James A Purdy. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical physics*, 25(5):656–661, 1998.
- [51] Benjamin E Nelms, Maria F Chan, Geneviève Jarry, Matthieu Lemire, John Lowden, Carnell Hampton, and Vladimir Feygelman. Evaluating imrt and vmat dose accuracy: practical examples of failure to detect systematic errors when applying a commonly used metric and action levels. *Medical physics*, 40(11):111722, 2013.
- [52] M Al Sa'd, J Graham, GP Liney, and Christopher J Moore. Quantitative comparison of 3d and 2.5 d gamma analysis: introducing gamma angle histograms. *Physics in Medicine & Biology*, 58(8):2597, 2013.
- [53] Markus Alber, Sara Broggi, Carlos De Wagter, Ines Eichwurz, Per Engström, Claudio Fiorino, Dietmar Georg, Günther Hartmann, Tommy Knöös, Antonio Leal, et al. Guidelines for the verification of imrt. *ESTRO booklet*, 7, 2008.
- [54] Noriaki Hamatani, Iori Sumida, Yutaka Takahashi, Michio Oda, Yuji Seo, Fumiaki Isohashi, Keisuke Tamari, and Kazuhiko Ogawa. Three-dimensional dose prediction and validation with the radiobiological gamma index based on a relative seriality model for head-and-neck imrt. *Journal of Radiation Research*, 58(5):701–709, 2017.
- [55] Iori Sumida, Hajime Yamaguchi, Hisao Kizaki, Keiko Aboshi, Mari Tsujii, Nobuhiko Yoshikawa, Yuji Yamada, Osamu Suzuki, Yuji Seo, Fumiaki Isohashi, et al. Novel radiobiological gamma index for evaluation of 3-

- dimensional predicted dose distribution. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 92(4):779–786, 2015.
- [56] Heng Li, Lei Dong, Lifei Zhang, James N Yang, Michael T Gillin, and X Ronald Zhu. Toward a better understanding of the gamma index: Investigation of parameters with a surface-based distance method a. *Medical physics*, 38(12):6730–6741, 2011.
- [57] Crister Ceberg. A note on the interpretation of the gamma evaluation index. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 444, page 012082. IOP Publishing, 2013.
- [58] Francisco Cutanda Henriquez and Silvia Vargas Castrillon. A probability approach to the study on uncertainty effects on gamma index evaluations in radiation therapy. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2011, 2011.
- [59] Luis Isaac Ramos Garcia, José Fernando Pérez Azorín, Pedro-Borja Aguilar-Redondo, and Verónica Moran-Velasco. Improving the gamma analysis comparison using an unbinned multivariate test. *Physics in Medicine & Biology*, 62(18):N417, 2017.
- [60] Parminder S Basran and Milton K Woo. An analysis of tolerance levels in imrt quality assurance procedures. *Medical physics*, 35(6Part1):2300–2307, 2008.
- [61] JY Inhwan and OK Yong. A procedural guide to film dosimetry, with emphasis on imrt, 2004.
- [62] Jia-Ming Wu, Chung-Ming Kuo, and Ching-Jiang Chen. Dose verification in intensity modulation radiation therapy: a fractal dimension characteristics study. *BioMed research international*, 2013, 2013.

-
- [63] Jean M. Moran, Jeffrey Radawski, and Benedick A. Fraass. A dose-gradient analysis tool for imrt qa. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 6(2):62–73, 2005.
- [64] R Caivano, G Califano, A Fiorentino, M Cozzolino, C Oliviero, P Pedicini, S Clemente, C Chiumento, and V Fusco. Clinically relevant quality assurance for intensity modulated radiotherapy plans: gamma maps and dvh-based evaluation. *Cancer Investigation*, 32(3):85–91, 2014.
- [65] Nathan L Childress and Isaac I Rosen. The design and testing of novel clinical parameters for dose comparison. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 56(5):1464–1479, 2003.
- [66] Emiliano Spezi and D. Geraint Lewis. Gamma histograms for radiotherapy plan evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, 79(2):224–230, 2006.
- [67] Markus Stock, Bernhard Kroupa, and Dietmar Georg. Interpretation and evaluation of the index and the index angle for the verification of IMRT hybrid plans. *Physics in Medicine and Biology*, 50(3):399–411, jan 2005.
- [68] Steve B Jiang, Greg C Sharp, Toni Neicu, Ross I Berbeco, Stella Flampouri, and Thomas Bortfeld. On dose distribution comparison. *Physics in Medicine and Biology*, 51(4):759–776, jan 2006.
- [69] Annemarie Bakai, Markus Alber, and Fridtjof Nüsslin. A revision of the - evaluation concept for the comparison of dose distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 48(21):3543–3553, oct 2003.
- [70] Baptiste Blanpain and David Mercier. The delta envelope: A technique for dose distribution comparison. *Medical Physics*, 36(3):797–808, 2009.
- [71] Tao Ju, Tim Simpson, Joseph O Deasy, and Daniel A Low. Geometric

- interpretation of the gamma dose distribution comparison technique: interpolation-free calculation. *Medical physics*, 35(3):879–887, March 2008.
- [72] Markus Wendling, Lambert J. Zijp, Leah N. McDermott, Ewoud J. Smit, Jan-Jakob Sonke, Ben J. Mijnheer, and Marcel van Herk. A fast algorithm for gamma evaluation in 3d. *Medical Physics*, 34(5):1647–1654, 2007.
- [73] Xuejun Gu, Xun Jia, and Steve B Jiang. GPU-based fast gamma index calculation. *Physics in Medicine and Biology*, 56(5):1431–1441, feb 2011.
- [74] Lucas C. G. G. Persoon, Mark Podesta, Wouter J. C. van Elmpt, Sebastiaan M. J. J. G. Nijsten, and Frank Verhaegen. A fast three-dimensional gamma evaluation using a gpu utilizing texture memory for on-the-fly interpolations. *Medical Physics*, 38(7):4032–4035, 2011.
- [75] Tom Depuydt, Ann Van Esch, and Dominique Pierre Huyskens. A quantitative evaluation of imrt dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiotherapy and oncology*, 62(3):309–319, 2002.
- [76] Mingli Chen, Weiguo Lu, Quan Chen, Kenneth Ruchala, and Gustavo Olivera. Efficient gamma index calculation using fast euclidean distance transform. *Physics in Medicine & Biology*, 54(7):2037, 2009.
- [77] Janusz Winięcki, Zbigniew Żurawski, Barbara Drzewiecka, and Krzysztof Ślosarek. Anatomy-corresponding method of imrt verification. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 16(1):1–9, 2011.
- [78] Sotirios Stathakis, Panayiotis Mavroidis, Chengyu Shi, Jun Xu, Kevin I Kauwelo, Ganesh Narayanasamy, and Niko Papanikolaou. γ + index: a

-
- new evaluation parameter for quantitative quality assurance. *Computer methods and programs in biomedicine*, 114(1):60–69, 2014.
- [79] Iori Sumida, Hajime Yamaguchi, Indra J Das, Hisao Kizaki, Keiko Aboshi, Mari Tsujii, Yuji Yamada, Kiesuke Tamari, Osamu Suzuki, Yuji Seo, et al. Evaluation of the radiobiological gamma index with motion interplay in tangential imrt breast treatment. *Journal of Radiation Research*, 57(6):691–701, 2016.
- [80] Nathan L Childress and Isaac I Rosen. The design and testing of novel clinical parameters for dose comparison. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(5):1464–1479, 2003.
- [81] Sung-Hyuk Cha. Comprehensive survey on distance/similarity measures between probability density functions. *City*, 1(2):1, 2007.
- [82] J Roger Bray and John T Curtis. An ordination of the upland forest communities of southern wisconsin. *Ecological monographs*, 27(4):326–349, 1957.
- [83] Robert Osada, Thomas Funkhouser, Bernard Chazelle, and David Dobkin. Matching 3d models with shape distributions. In *Proceedings international conference on shape modeling and applications*, pages 154–166. IEEE, 2001.
- [84] Robert Osada, Thomas Funkhouser, Bernard Chazelle, and David Dobkin. Shape distributions. *ACM Transactions on Graphics (TOG)*, 21(4):807–832, 2002.
- [85] Guido Van Rossum and Fred L Drake Jr. *Python reference manual*. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam, 1995.

-
- [86] Pauli Virtanen, Ralf Gommers, Travis E. Oliphant, Matt Haberland, Tyler Reddy, David Cournapeau, Evgeni Burovski, Pearu Peterson, Warren Weckesser, Jonathan Bright, Stéfan J. van der Walt, Matthew Brett, Joshua Wilson, K. Jarrod Millman, Nikolay Mayorov, Andrew R. J. Nelson, Eric Jones, Robert Kern, Eric Larson, C J Carey, İlhan Polat, Yu Feng, Eric W. Moore, Jake VanderPlas, Denis Laxalde, Josef Perktold, Robert Cimrman, Ian Henriksen, E. A. Quintero, Charles R. Harris, Anne M. Archibald, Antônio H. Ribeiro, Fabian Pedregosa, Paul van Mulbregt, and SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, 17:261–272, 2020.
- [87] Charles R. Harris, K. Jarrod Millman, Stéfan J. van der Walt, Ralf Gommers, Pauli Virtanen, David Cournapeau, Eric Wieser, Julian Taylor, Sebastian Berg, Nathaniel J. Smith, Robert Kern, Matti Picus, Stephan Hoyer, Marten H. van Kerkwijk, Matthew Brett, Allan Haldane, Jaime Fernández del Río, Mark Wiebe, Pearu Peterson, Pierre Gérard-Marchant, Kevin Sheppard, Tyler Reddy, Warren Weckesser, Hameer Abbasi, Christoph Gohlke, and Travis E. Oliphant. Array programming with NumPy. *Nature*, 585(7825):357–362, September 2020.
- [88] Darcy Mason. Su-e-t-33: pydicom: an open source dicom library. *Medical Physics*, 38(6Part10):3493–3493, 2011.
- [89] John D Hunter. Matplotlib: A 2d graphics environment. *Computing in science & engineering*, 9(3):90–95, 2007.
- [90] David P Doane. Aesthetic frequency classifications. *The American Statistician*, 30(4):181–183, 1976.
- [91] KiHoon Sung and Young Eun Choi. Dose gradient curve: A new tool for

-
- evaluating dose gradient. *PLoS One*, 13(4):e0196664, 2018.
- [92] Eric E Klein, Joseph Hanley, John Bayouth, Fang-Fang Yin, William Simon, Sean Dresser, Christopher Serago, Francisco Aguirre, Lijun Ma, Bijan Arjomandy, et al. Task group 142 report: Quality assurance of medical accelerators a. *Medical physics*, 36(9Part1):4197–4212, 2009.
- [93] Fredrik Lundh. An introduction to tkinter. URL: www.pythonware.com/library/tkinter/introduction/index.htm, 1999.
- [94] RF Thompson. Radonc: analytical tools for radiation oncology, 2017.
- [95] Jino Bak, Jin Hwa Choi, Jae-Sung Kim, and Suk Won Park. Modified dose difference method for comparing dose distributions. *Journal of applied clinical medical physics*, 13(2):73–80, 2012.
- [96] Strahinja Stojadinovic, Luo Ouyang, Xuejun Gu, Arnold Pompoš, Qinan Bao, and Timothy D Solberg. Breaking bad imrt qa practice. *Journal of applied clinical medical physics*, 16(3):154–165, 2015.
- [97] Masahide Saito, Noriyuki Kadoya, Kiyokazu Sato, Kengo Ito, Suguru Dobashi, Ken Takeda, Hiroshi Onishi, and Keiichi Jingu. Comparison of dvh-based plan verification methods for vmat: Arccheck-3dvh system and dynalog-based dose reconstruction. *Journal of applied clinical medical physics*, 18(4):206–214, 2017.

