



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

## ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

### ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ – ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ

Ακαδημαϊκό έτος: 2023-2024

#### Τίτλος διπλωματικής εργασίας

“Βαθμονόμηση και Χρήση Δοσιμέτρων Θερμοφωταύγειας (TLD) σε Εφαρμογές  
Ακτινοθεραπείας”

#### Στοιχεία φοιτητή

Χαραλάμπους Ανδρέας

AM 7450132200023

#### Τριμελής Επιτροπή

Παντελής Καραϊσκος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)

Μιχάλης Μαζωνάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Παν. Κρήτης (Συνεπιβλέπων)

Δημήτριος Θανασάς, Ε.Τ.Ε.Π., Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Αθήνα 2024

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του ΕΚΠΑ. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές και επιβλέποντες της διπλωματικής μου εργασίας : κ. Παντελή Καραϊσκό και κ. Μιχάλη Μαζωνάκη, για την αμέριστη βοήθεια τους σε όλα τα στάδια της εργασίας. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτρη Θαναασά μέλος ΕΤΕΠ του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής - ΕΚΠΑ, για τη συνεργασία που είχαμε καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας και τον πολύτιμο χρόνο που μου διέθεσε. Θα ήταν μεγάλη μου παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Ελευθέριο Παππά για την πολύ σημαντική βοήθεια στο υπολογιστικό μέρος της εργασίας.



## Περίληψη

**Σκοπός:** Σκοπός της εργασίας ήταν αρχικά η βαθμονόμηση του συστήματος θερμοφωταύγειας (TLD system) που διαθέτει το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και εν συνεχεία η χρήση των TLD (LiF-100) προς επιβεβαίωση ενός στερεοτακτικού πλάνου ακτινοθεραπείας.

**Υλικά και Μεθοδολογία:** Για τη βαθμονόμηση του συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ένα batch από 100 LiF-100 TLDs, κυβικής γεωμετρίας και διαστάσεων  $1\text{mm}^3$  το καθένα, ένας TLD reader (Victoreen 2800) και ένας ειδικός φούρνος της εταιρείας PTW. Σε πρώτο στάδιο, πραγματοποιήθηκαν 5 ακτινοβολήσεις του batch σε πλάκα solid water σε γραμμικό επιταχυντή, με στόχο τον υπολογισμό του Element Correction Sensitivity Factor ( $k_{s,i}$ ) και της επαναληψιμότητας του κάθε TLD. Στη συνέχεια, τα TLD ομαδοποιήθηκαν, και αφού ακτινοβολήθηκαν σε ένα εύρος ονομαστικών δόσεων 0.25-12 Gy, κατασκευάστηκαν δύο καμπύλες δόσης-φορτίου. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας, τα TLDs τοποθετήθηκαν σε ένα ανθρωπόμορφο ομοίωμα που μιμείται το κεφάλι χρησιμοποιώντας ένα ειδικά σχεδιασμένο ένθετο. Το ομοίωμα περιελάμβανε τρεις σφαιρικούς στόχους και η ακτινοβολήσή τους έγινε με μία τεχνική SRS χρησιμοποιώντας 4 μη-ομοεπίπεδα τόξα με ένα μόνο ισόκεντρο, εκτελούμενη από ένα γραμμικό επιταχυντή της εταιρείας Varian. Ο υπό αξιολόγηση στόχος ήταν ο  $PTV_1$  και τα TLD τοποθετήθηκαν στο εσωτερικό του. Ο στόχος είχε διάμετρο μικρότερη από 2 cm, ενώ οι δείκτες CI\_Paddick και GI\_Paddick ήταν 0.88 και 2.83 αντίστοιχα. Η prescribed dose ήταν ήταν 27 Gy για τρεις συνεδρίες, ενώ χορηγήθηκε ένα κλάσμα των 9 Gy. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε για την επιβεβαίωση του πλάνου ήταν ο  $\gamma$ -index, ο οποίος υπολογίστηκε τόσο σε local όσο και σε global επίπεδο με διάφορα κριτήρια δόσης – απόστασης: 7% / 2mm , 5% / 2mm , 7% / 1.5mm.

**Αποτελέσματα:** Αναλύοντας τα αποτελέσματα της βαθμονόμησης, η μέση τιμή του  $k_{s,i}$  για το batch βρέθηκε 1.004, ενώ η μέση επαναληψιμότητα του συστήματος όπως αυτή ποσοτικοποιήθηκε μέσω του CV ήταν 3.27 %. Εν συνεχεία, κατασκευάστηκαν δύο γραφικές παραστάσεις δόσης - φορτίου (με linear και quadratic fit αντίστοιχα), με  $R^2 > 0.99$  και για τις δύο περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δύο κατανομών μέσω του  $\gamma$ -index, έδωσαν ικανοποιητικά passing rates, με το γραμμικό μοντέλο να υπερτερεί έναντι του quadratic για όλα

τα κριτήρια διαφοράς δόσης - συμφωνίας στην απόσταση που χρησιμοποιήθηκαν, τόσο σε local όσο και σε global επίπεδο. Το μεγαλύτερο passing rate (96%) σημειώθηκε στην περίπτωση 7% mm / 2mm και 5% mm / 2mm σε global επίπεδο, ενώ τα passing rates μειώνονταν καθώς τα όρια γίνονταν πιο αυστηρά.

**Συμπεράσματα:** Η μέση επαναληψιμότητα του συστήματος έρχεται αρχικά σε αντιδιαστολή με τη βιβλιογραφία όπου γίνονται αναφορές για τιμές < 1 %, θέτοντας αυτομάτως έναν περιορισμό στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων μας. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά και ειδικά στην περίπτωση του global  $\gamma$ -index το passing rate ήταν σχεδόν σε όλες περιπτώσεις  $\geq 90\%$ . Έτσι τα LiF-100 κρίνονται επαρκή για end - to - end ελέγχους σε τεχνικές SRS/SBRT.

**Λέξεις Κλειδιά :** ακτινοθεραπεία, TLD, LiF-100, SRS, SBRT, gamma index

## Abstract

**Purpose:** The purpose of this study is twofold: firstly, to calibrate the thermoluminescence dosimeter (TLD) system available at the Medical Physics Laboratory of the Medical School of Athens, and secondly, to use the TLDs (LiF-100) to verify a stereotactic radiotherapy plan.

**Materials and Methods:** For the calibration, we used a batch of LiF-100 dosimeters, each with cubic geometry and dimensions of 1 mm<sup>3</sup>. The equipment included a TLD reader (Victoreen 2800) and a specialized furnace from PTW. Initially, five irradiations of the batch were performed on a solid water phantom using a linear accelerator to calculate the Element Correction Sensitivity Factor ( $k_{s,i}$ ) and the reproducibility of each TLD. The TLDs were then grouped and irradiated with a range of nominal doses from 0.25 to 12 Gy, constructing dose-charge curves. In the second part of the study, the TLDs were placed in a humanoid phantom simulating the head, using a specially designed insert. The phantom included three spherical targets, which were irradiated with an SRS technique using 4 non-coplanar arcs with a single isocenter, executed by a Varian linear accelerator. The target under evaluation was PTV<sub>1</sub>, with a diameter of less than 2 cm, and CI\_Paddick and GI\_Paddick indices were found 0.88 and 2.83, respectively. Prescription dose was 27Gy in 3 fractions, while one fraction was delivered. The method applied to verify the plan was the gamma index, calculated both locally and globally with various dose-distance criteria: 7% / 2mm, 5% / 2mm, and 7% / 1.5mm.

**Results:** Analyzing the calibration results, the mean  $k_{s,i}$  value for the batch was found to be 1.004, while the mean reproducibility of the system, quantified via the coefficient of variation (CV), was 3.27%. Two dose-charge graphs (linear and quadratic fit) were constructed, both with  $R^2 > 0.99$ . The results of the comparison of the two distributions using the gamma index showed very high passing rates, with the linear model outperforming the quadratic model for all dose-difference distance agreement criteria used, both locally and globally. The highest passing rate (96%) was observed in the case of 7% / 2mm globally, while the passing rates decreased as the criteria became stricter.

**Conclusions:** The mean reproducibility of the system contrasts with the literature, which reports values < 1%, thus imposing a limitation on the accuracy of our results. However, the results were

satisfactory, especially in the case of the global gamma index, where the passing rate was almost always above 90%. Thus, LiF-100 dosimeters are deemed ideal for end-to-end verification SRS/SBRT techniques.

**Keywords:** radiotherapy, TLD, LiF-100, SRS, SBRT, gamma index

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>1. Εισαγωγή</b> .....	11
<b>2. Βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας</b> .....	13
2.1 Ιστορική αναδρομή .....	13
2.2 Ραδιοβιολογική βάση Ακτινοθεραπείας.....	14
2.2.1 Τα βιολογικά αποτελέσματα της Ακτινοθεραπείας .....	14
2.2.2 Καμπύλες δόσης -επιβίωσης .....	15
2.3 Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας .....	16
2.4 Εξωτερική Ακτινοθεραπεία.....	17
2.4.1 Γραμμικός επιταχυντής.....	17
2.4.1.1 Κεφαλή γραμμικού επιταχυντή .....	19
2.4.2 Κατανομές δόσης βάθους φωτονίων .....	22
2.4.2.1 Percentage Depth Dose (PDD) .....	22
2.4.2.2 Tissue-Phantom Ratio (TPR) και Tissue-Maximum Ratio (TMR).....	26
2.4.3 Σύγχρονες τεχνικές Ακτινοθεραπείας.....	27
2.4.3.1 Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3-D conformal radiotherapy – CRT). 28	
2.4.3.2 Ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφωμένης έντασης (Intensity -Modulated Radiation Therapy – IMRT) .....	30
2.4.3.3 Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy– VMAT) .....	33
2.4.3.4 Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy) .....	34
<b>3. Δοσιμετρία στην ακτινοθεραπεία</b> .....	37
3.1 Εισαγωγή.....	37
3.2 Ραδιοχρωμικά φιλμ.....	37
3.3 Θάλαμοι ιονισμού.....	38
3.4 Δίοδοι.....	39



3.5 Δοσιμετρία Θερμοφωταύγειας .....	39
3.5.1 Φυσικές Αρχές Θερμοφωταύγειας.....	40
3.5.2 Φυσικά χαρακτηριστικά υλικών TLD στη δοσιμετρία .....	41
3.5.3 Εποπτική Εικόνα ενός TLD - system .....	45
3.6 Δοσίμετρα γέλης.....	46
<b>4. Μέθοδοι σύγκρισης κατανομών δόσης .....</b>	<b>48</b>
4.1 Εισαγωγή.....	48
4.2 Βασικές τεχνικές ελέγχου πλάνου θεραπείας .....	48
4.2.1 Έλεγχος διαφοράς δόσης (Dose Difference – DD).....	49
4.2.2 Συμφωνία στην απόσταση (Distance to Agreement - DTA).....	49
4.2.3 Σύνθετη μέθοδος DD και DTA .....	50
4.2.4 Δείκτης $\gamma$ (gamma index) .....	50
<b>5. Βαθμονόμηση batch TLD LiF-100 και TLD-Reader Victoreen 2800 .....</b>	<b>53</b>
5.1 Υλικά και μεθοδολογία .....	53
5.2 Επιλογή υψηλής τάσης φωτοπολλαπλασιαστή .....	55
5.3 Υπολογισμός του Element Sensitivity Correction Factor ( $k_{s,i}$ ) για κάθε TLD και διασφάλιση επαναληψιμότητας του συστήματος .....	56
5.4 Κατασκευή καμπύλης μετατροπής σήματος φορτίου σε δόση .....	59
5.5 Μάρτυρες TLD.....	63
<b>6. Δοσιμετρική Επιβεβαίωση Στερεοτακτικού Πλάνου .....</b>	<b>65</b>
6.1 Ανθρωπόμορφο Ομοίωμα Prime της εταιρείας RT-safe .....	65
6.2 Βασικοί Παράμετροι Πλάνου SRS .....	66
6.3 Ακτινοβόληση Ομοιώματος και Υπολογισμών Δόσεων .....	67
6.4 Αποτελέσματα Σύγκρισης Κατανομών Δόσεων.....	69
<b>7. Σύνοψη - Συμπεράσματα.....</b>	<b>72</b>
<b>8. Βιβλιογραφία .....</b>	<b>73</b>
<b>9. Παράρτημα Μετρήσεων .....</b>	<b>78</b>



## 1. Εισαγωγή

Η ακτινοθεραπεία είναι μία από τις πιο συνηθισμένες τεχνικές στη θεραπεία του καρκίνου. Εκτιμάται, ότι περίπου το 50 % των ασθενών που πάσχουν από αυτή τη νόσο, θα κληθούν να κάνουν ακτινοθεραπεία τουλάχιστον μία φορά. Ο κύριος στόχος της τεχνικής, είναι να χορηγήσει την κατά το δυνατό υψηλότερη απορροφούμενη δόση (ενέργεια ανά μονάδα μάζας) στον όγκο στόχο, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ελαχιστοποιείται η βλάβη στις γειτνιαζουσες υγιείς δομές. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές (σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης, στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, θεραπεία με δέσμες πρωτονίων) που μας επιτρέπουν να παράγουμε πιο ομοιόμορφες κατανομές δόσεων, να θεραπεύουμε περιοχές διαστάσεων μερικών mm, και να περιορίσουμε ακόμη περισσότερο τις παρενέργειες στους υγιείς ιστούς [1]. Σε όλες τις προαναφερθήςες τεχνικές, χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας, με καθέ ένα από αυτά να αποτελείται οποία αποτελείται από πολλά υποπεδία (με εξαίρεση τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, 3-DCRT). Όμως, οι πολύπλοκες κατανομές δόσης και τα πλάνα θεραπείας εμπεριέχουν κινδύνους. Ακόμη και ένα μικρό λάθος κατά το σχεδιασμό του πλάνου, στην χορήγηση ή στη δοσιμετρία μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές συνέπειες. Αυτό συμβαίνει επειδή το ανθρώπινο σώμα είναι ένας πολύπλοκος οργανισμός και οι όγκοι βρίσκονται συχνά σε κοντινή απόσταση από ευαίσθητους φυσιολογικούς ιστούς και κρίσιμα όργανα. Έτσι, για λόγους διασφάλισης ποιότητας, ένα από τα σημαντικότερα στάδια της ακτινοθεραπείας, είναι η επιβεβαίωση πλάνου που έχει δοθεί από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (Treatment Planning System - TPS). Ένας από τους πιο σημαντικούς ρόλους ενός Ακτινοφυσικού που εργάζεται στην ακτινοθεραπεία, είναι να μπορεί να εφαρμόσει πειραματικές τεχνικές οι οποίες αφορούν μετρήσεις με κατάλληλους ανιχνευτές (θαλάμους ιονισμού, φιλμ, δοσίμετρα πολυμερισμού, TLD κλπ), με στόχο τη δοσιμετρική επιβεβαίωση του πλάνου θεραπείας. Στην πράξη, το ίδιο πλάνο που θα χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία του ασθενή, εφαρμόζεται από το TPS σε ειδικό ομοίωμα (phantom) στο οποίο τοποθετούνται τα δοσίμετρα. Εν συνεχεία, το TPS υπολογίζει εκ νέου τη δόση ώστε να ληφθούν υπόψιν γεωμετρικές διαφορές μεταξύ ασθενούς και ομοιώματος. Σε τελικό στάδιο, το πλάνο εφαρμόζεται στο ομοίωμα στο γραμμικό επιταχυντή και οι μετρηθείς πειραματικά δόσεις

συγκρίνονται με τις αντίστοιχες δόσεις που υπολόγισε το TPS. Από τα δοσίμετρα που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας (TLD), φθοριούχου λιθίου (LiF-100). Τα LiF-100 φέρουν πολλά προτερήματα στη δοσιμετρία, καθώς χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία, έχουν μικρό φυσικό μέγεθος, παρουσιάζουν ισοδυναμία ιστού κ.λπ. [2-3].

Η παρούσα διπλωματική εργασία χωρίζεται σε δύο μεγάλους άξονες. Το θεωρητικό μέρος και το πειραματικό – υπολογιστικό. Τα παρόν Κεφάλαιο αποτελεί μία σύντομη εισαγωγή, ενώ τα κεφάλαια (2-4) περιλαμβάνουν το θεωρητικό μέρος. Σε αυτά περιγράφονται οι βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας, οι κύριες τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, τα διάφορα δοσίμετρα (δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα TLD), καθώς και η διαδικασία που ακολουθούμε για την επιβεβαίωση ενός ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Στο κεφάλαιο 5 περιγράφεται η διαδικασία και τα αποτελέσματα της βαθμονόμησης του συστήματος TLD που διαθέτει το Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής. Στο 6<sup>ο</sup> κεφάλαιο παρατίθενται τα αποτελέσματα της επαλήθευσης ενός στερεοτακτικού πλάνου, με το μέθοδο  $\gamma$ -index. Τέλος, στο κεφάλαιο 7 γίνεται μία σύνοψη των αποτελεσμάτων, παρουσιάζουμε τα συμπεράσματά μας και προτείνουμε τυχόν περιορισμούς.

## 2. Βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας

### 2.1 Ιστορική αναδρομή

Οι ακτίνες X ανακαλύφθηκαν από τον Wilhelm Roentgen το 1895. Ως αποτέλεσμα των ερευνών που πραγματοποιήθηκαν από τον Henri Becquerel και τη Marie Curie το 1896, εφαρμόστηκε μια νέα θεραπευτική μέθοδος με χρήση ραδιοϊσοτόπων. Η μη επεμβατικότητα, καθώς και η διεισδυτικότητα των ιοντιζουσών ακτινοβολιών, καθιέρωσε σταδιακά την ακτινοθεραπεία ως μία εναλλακτική μέθοδο θεραπείας έναντι της χειρουργικής, ενώ το πρώτο περιστατικό που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χρήση ιοντίζουσας καταγράφηκε το 1899. Οι δέσμες ακτίνων ενεργειών  $\sim 300 \text{ kVp}$ , χρησιμοποιούνταν ευρέως για θεραπευτικούς σκοπούς μέχρι και τη δεκαετία του 1950. Τα μηχανήματα τηλεθεραπείας Co-60 ήταν πολύ δημοφιλή κατά τη δεκαετία του 1950 για τη θεραπεία του καρκίνου, αλλά σταδιακά αντικαταστάθηκαν από γραμμικούς επιταχυντές υψηλής ενέργειας. Επί του παρόντος, οι γραμμικοί επιταχυντές είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μηχανήματα εξωτερικής ακτινοθεραπείας. Οι μονάδες αυτές μπορούν να παράγουν δέσμες φωτονίων ή ηλεκτρονίων σε ενέργειες μερικών ή και μερικών δεκάδων MeV. Οι δυνατότητες της τεχνικής της ακτινοθεραπείας βελτιώθηκαν σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια. Σε αυτό συνέβαλε καθοριστικά και χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών, οι οποίοι εμφανίστηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1960 και μας επιτρέπουν να κάνουμε πολύπλοκους υπολογισμούς κατανομών δόσεων. Τη δεκαετία του 1970, αναπτύχθηκαν οι υπολογιστικοί τομογράφοι (CT scanners) για απεικονιστικούς σκοπούς. Η αξονική τομογραφία είναι μία από τις κύριες απεικονιστικούς μεθόδους και συμβάλλει στην οριοθέτηση (contouring) των όγκων - στόχων και υγιών οργάνων και αποτέλεσε τη βάση της τρισδιάστατης σύμμορφης Ακτινοθεραπείας (3D-CRT). Κατά τη δεκαετία του 1970 ήταν επίσης διαθέσιμοι οι πολυφύλλοι κατευθυντήρες (multileaf collimators). Ωστόσο, η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) δεν αναπτύχθηκε μέχρι τη δεκαετία του 1990 [4].

Στόχος της ακτινοθεραπείας, είναι η χορήγηση της κατά το δυνατό υψηλότερης δόσης στον όγκο στόχο, με ταυτόχρονο περιορισμό της δόσης στους υγιείς ιστούς. Η ανάγκη για βελτιστοποίηση του θεραπευτικού λόγου (έλεγχος νόσου / τοξικότητα υγιών ιστών) οδήγησε σε ακόμη πιο

προηγμένες τεχνικές χορήγησης δόσης όπως το IMRT, το IGRT, το VMAT και η ακτινοθεραπευτική χειρουργική [1].

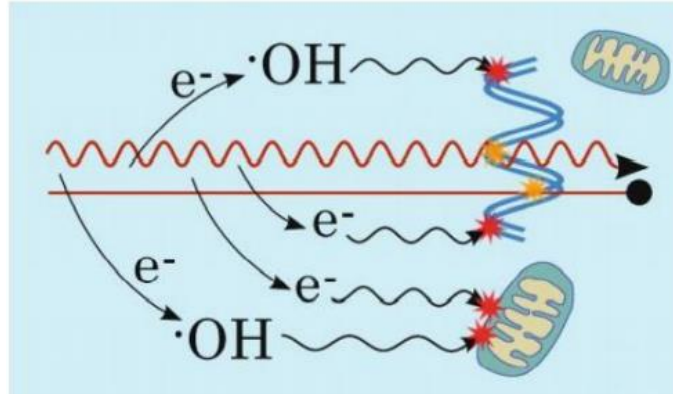
## 2.2 Ραδιοβιολογική βάση Ακτινοθεραπείας

### 2.2.1 Τα βιολογικά αποτελέσματα της Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία, μαζί με τη χειρουργική επέμβαση και τη χημειοθεραπεία είναι οι κύριες θεραπευτικές στρατηγικές στη θεραπεία του καρκίνου. Η επιτυχία της τεχνικής, βασίζεται στην εναπόθεση ενέργειας από τη δέσμη ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η οποία προσπίπτει με εξαιρετική ακρίβεια στην περιοχή του όγκου-στόχου καταστρέφοντας ένα πολύ μεγάλο αριθμό καρκινικών κυττάρων. Το βιολογικό μόριο-στόχος στην ακτινοθεραπεία είναι το DNA των καρκινικών κυττάρων, το οποίο η δέσμη μπορεί να προσβάλλει με έμμεσο ή άμεσο τρόπο. Τα υγιή κύτταρα, επηρεάζονται και αυτά από την ακτινοβολία, ωστόσο γενικά έχουν καλύτερους μηχανισμούς επιδιόρθωσης από τα καρκινικά [4,5].

Η έκθεση ενός βιολογικού ιστού σε ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί μία αλληλουχία διαδικασιών με μεγάλες διαφορές στην κλίμακα του χρόνου εμφάνισέως τους. Η αλληλουχία αυτή, μπορεί να χωρισθεί σε τρία βασικά στάδια, το φυσικό το χημικό και το βιολογικό. Κατά τη διάρκεια του φυσικού σταδίου (συμβαίνει κατά τα πρώτα ns της έκθεσης), η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με το μέσο και προκαλεί βλάβες στο DNA των κυττάρων άμεσα, ή έμμεσα μέσω της παραγωγής ηλεκτρονίων και /ή οξειδωτικών ριζών που μπορούν να βλάψουν περαιτέρω το DNA (κύριος μηχανισμός). Στο χημικό στάδιο (μs μετά την ακτινοβόληση), τα δευτερογενή ηλεκτρόνια και οι ελεύθερες ρίζες ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{NO}\cdot$ ,  $\text{H}\cdot$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) καταστρέφουν μοριακούς δεσμούς, παράγουν θραύσματα στους κλώνους του DNA ή βλάπτουν άλλα ενδοκυτταρικά συστατικά (Εικόνα 1). Στο τελικό βιολογικό στάδιο (από μs έως και χρόνια μετά την ακτινοβόληση), τα κύτταρα παρουσιάζουν τις συνέπειες της έκθεσης τους σε ακτινοβολία. Εάν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των κυττάρων στο βιολογικό στάδιο δεν επιδιορθώσουν επιτυχώς τις βλάβες, το κύτταρο μπορεί να οδηγηθεί σε θάνατο. Η ακτινοβολία καταστρέφει το DNA των κυττάρων δημιουργώντας θραύσεις στον ένα κλώνο της διπλής έλικας (SSBs) ή θραύσεις και στους δύο

κλώνους (DSBs). Γενικά τα SSBs επιδιορθώνονται αποτελεσματικά, ενώ τα DSBs που εμφανίζονται πιο σπάνια είναι πιο πιθανό να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο [6,7].

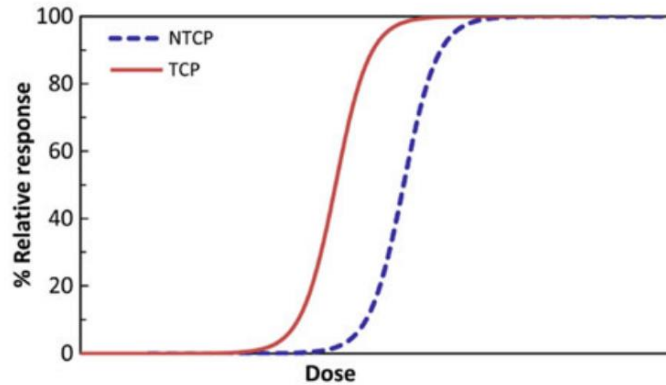


**Εικόνα 1:** Απεικόνιση μηχανισμών βλάβης από ακτινοβολία. Τόσο η ακτινοβολία φωτονίων όσο και ιόντων (κόκκινες και ευθείες γραμμές, αντίστοιχα) μπορεί να βλάψουν άμεσα το DNA (σημειωμένα με κίτρινα αστέρια) ή άλλα μέρη του κυττάρου, όπως τα μιτοχόνδρια (η ζημιά δεν φαίνεται), καθώς και να ιονίσει το μέσο, παράγοντας ρίζες και άλλα δραστικά είδη (που αντιπροσωπεύονται εδώ από τη ρίζα  $\cdot\text{OH}$ ) καθώς και δευτερεύοντα ηλεκτρόνια, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν έμμεση βλάβη μετά τη διάχυση (κόκκινα αστέρια). Τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν με το μέσο για να αυξήσουν περαιτέρω τον αριθμό των ριζών [7].

### 2.2.2 Καμπύλες δόσης -επιβίωσης

Η κατανόηση της Ραδιοβιολογίας και των μηχανισμών της, μας δίνει τη δυνατότητα να ερμηνεύσουμε την απόκριση ενός ιστού για μία δεδομένη δόση ακτινοβολίας. Η άυξηση της δόσης πάνω από ένα ορισμένο όριο (κατώφλι), ενδέχεται να αυξήσει την απόκριση ενός ιστού στην ακτινοβολία. Πρακτικά η καμπύλη δόσης - επιβίωσης ενός κυτταρικού πληθυσμού, έχει σιγμοειδή μορφή. Στην εικόνα 2, απεικονίζεται η πιθανότητα ελέγχου όγκου (Tumor Control Probability - TCP) και πιθανότητα τοξικότητας υγιών ιστών (Normal Tissue Control Probability - NTCP) ως συνάρτηση της απορροφούμενης δόσης. Συνήθως, μια θεραπεία θεωρείται αποτελεσματική εάν το μέγεθος του TCP είναι 50% και το NTCP είναι 5%. Για ένα δεδομένο NTCP (συνήθως 5%), ο ακτινοθεραπευτικός δείκτης ορίζεται ως ο λόγος του TCP προς το NTCP . Ως εκ τούτου, όσο πιο μακριά βρίσκονται οι δυό καμπύλες, τόσο υψηλότερος είναι ο θεραπευτικός δείκτης [4]. Στην πράξη πραγματοποιούνται σχήματα κλασματοποίησης της δόσης (σε περίπου 30 συνεδρίες) και, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται και χημειοθεραπευτικά φάρμακα προκειμένου να αυξηθεί ο ακτινοθεραπευτικός δείκτης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η απόκριση του όγκου στην ακτινοβολία είναι μεγαλύτερη από αυτήν των

παρακείμενων υγιών ιστών, γεγονός που καθιστά την ακτινοθεραπεία αποτελεσματική έναντι του καρκίνου [4,8].



**Εικόνα 2:** Συμβατική αναπαράσταση της απόκρισης απόκρισης φυσιολογικού ιστού και όγκου σε μία δόση ακτινοβολίας. Ο κυτταρικός θάνατος αυξάνεται με ένα σιγμοειδή τρόπο πάνω από μία τιμή κατωφλίου [4].

## 2.3 Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας

Στην κλινική πράξη, υπάρχουν τρεις τρόποι με τους οποίους η ακτινοθεραπεία μπορεί να ακτινοβολήσει κάποιον ιστό:

1. με χρήση εξωτερικών δεσμών ιοντιζουσών ακτινοβολιών,
2. με χρήση κλειστών πηγών ιοντιζουσών ακτινοβολιών οι οποίες τοποθετούνται στο σώμα των ασθενών (βραχυθεραπεία),
3. με χρήση ανοικτών πηγών, δηλαδή ραδιενεργών ουσιών που χορηγούνται στους ασθενείς.

Η θεραπεία με εξωτερικές δέσμες αποτελεί τη συνηθέστερη μέθοδο ακτινοθεραπείας. Χρησιμοποιεί δέσμες φωτονίων παραγώμενες από γραμμικούς επιταχυντές, φωτόνια  $\gamma$  από μονάδες Co-60 και ακτίνες X από λυχνίες παραγωγής ακτινοβολίας X. Για θεραπεία όγκων σε μικρά βάθη, χρησιμοποιούνται δέσμες ηλεκτρονίων. Από άλλες σωματιδιακές ακτινοβολίες, επικράτησαν οι δέσμες πρωτονίων και ιόντων άνθρακα σε λίγα κέντρα ακτινοθεραπείας ανά τον κόσμο.

Στη βραχυθεραπεία, οι ραδιενεργές πηγές βρίσκονται εγκλεισμένες σε ειδικό περίβλημα, και τοποθετούνται εντός του καρκινικού όγκου, τον οποίο και ακτινοβολούν τοπικά. Έτσι



ελαχιστοποιείται η δόση στους περιβάλλοντες μη καρκινικούς ιστούς. Βασική προϋπόθεση για να εφαρμοστεί η βραχυθεραπεία, είναι όγκος να είναι προσπελάσιμος.

Η χρήση ανοικτών πηγών στην ακτινοθεραπεία συνίσταται στη χορήγηση ανοικτών ραδιενεργών πηγών, δηλαδή πηγών που δεν έχουν περίβλημα. Η χημική μορφή τους, καθορίζει την κινητική τους στο σώμα. Έτσι μπορούν να καθλώνονται επιλεκτικά στον καρκινικό όγκο και να τον ακτινοβολούν. Η ακτινοθεραπεία με ανοικτές πηγές αποτελεί δραστηριότητα της Πυρηνικής Ιατρικής [9].

## 2.4 Εξωτερική Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης (τηλεθεραπεία) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή ακτινοθεραπείας. Ο ασθενής τοποθετείται πάνω σε μία εξεταστική τράπεζα (couch), και ακτινοβολία προερχόμενη από κάποια εξωτερική πηγή προσπίπτει σε μία καλά προσδιορισμένη περιοχή του σώματός του. Παλιότερα, χρησιμοποιούνταν ευρέως οι μονάδες Co-60, καθώς το μηχάνημα είναι σχετικά αξιόπιστο και απλό στη συντήρηση σε σύγκριση με τον σύγχρονο γραμμικό επιταχυντή. Κατά τη ραδιενεργό του διάσπαση, το Co-60 παράγει δύο μονοενεργειακές δέσμες φωτονίων  $\gamma$  με ενέργειες 1.17 και 1.33 MeV αντίστοιχα, με αποτέλεσμα η μέση ενέργεια της δέσμης να είναι περίπου στα 1.25 MeV. Στις μέρες μας, οι μονάδες Co-60 χρησιμοποιούνται ολοένα και λιγότερο και πρακτικά έχουν αντικατασταθεί από τον γραμμικό επιταχυντή (linac). Ο linac μπορεί να δημιουργήσει ακτίνες X υψηλότερης ενέργειας καθώς και ηλεκτρόνια, σε ένα εύρος ενεργειών από 4 έως και 18 MeV. Το σχήμα, καθώς και η ένταση της δέσμης που παράγεται από έναν γραμμικό επιταχυντή μπορεί να τροποποιηθεί με διάφορους τρόπους [10].

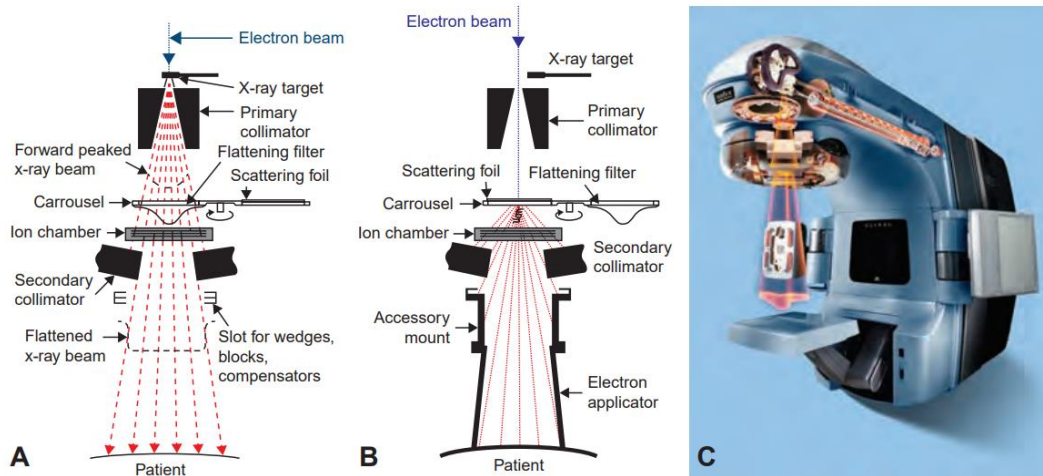
### 2.4.1 Γραμμικός επιταχυντής

Ο γραμμικός επιταχυντής (linac) είναι μια συσκευή που χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικά κύματα υψηλής συχνότητας για να επιταχύνει φορτισμένα σωματίδια όπως τα ηλεκτρόνια σε υψηλές ενέργειες μέσω ενός γραμμικού σωλήνα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι γραμμικών επιταχυντών, αλλά αυτοί που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία συνήθως επιταχύνουν τα ηλεκτρόνια είτε με στατικά, είτε με μεταβαλλόμενα ηλεκτρομαγνητικά πεδία με συχνότητα στην περιοχή των μικροκυμάτων (~3.000 MHz). Η ίδια δέσμη ηλεκτρονίων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη

θεραπεία επιφανειακών όγκων ή μπορεί να χτυπήσει κάποιο στόχο υψηλού ατομικού αριθμού ώστε να παραχθούν οι ακτίνες Χ (Εικόνα 3). Επειδή οι περισσότερες εφαρμογές εξωτερικής ακτινοθεραπείας αφορούν όγκους σε μεγάλη βάθος, οι εφαρμογές με δέσμες ηλεκτρονίων είναι αρκετά περιορισμένες στην κλινική πράξη.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, όταν ο γραμμικός επιταχυντής πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για ακτινοθεραπεία με φωτόνια, τα ηλεκτρόνια προσπίπτουν σε στόχο υψηλού Z (συνήθως από βολφράμιο). Επειδή κατά την αλληλεπίδραση των ηλεκτρονίων με το στόχο παράγονται και υψηλά ποσά θερμότητας, ο στόχος συνοδεύεται από υποσυστήματα ψύξης και επιπλέον είναι αρκετά παχύς ώστε να μπορεί να απορροφήσει τα ηλεκτρόνια. Ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων των ηλεκτρονίων με το στόχο, παράγονται ακτίνες Χ κυρίως τύπου Bremsstrahlung. Το φάσμα της ακτινοβολίας Χ είναι συνεχές. Η μέγιστη ενέργεια του φάσματος είναι ίση με τη μέγιστη ενέργεια του προσπίπτοντος ηλεκτρονίου, ενώ η μέση ενέργεια βρίσκεται περίπου στο 1/3 της μέγιστης.

Η δέσμη ηλεκτρονίων, καθώς εξέρχεται από το παράθυρο του σωλήνα επιτάχυνσης, είναι στενής γεωμετρίας (pencil beam) με διάμετρο περίπου 3 χιλιοστών. Όταν ο γραμμικός επιταχυντής πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια, ο στόχος υψηλού ατομικού αριθμού αφαιρείται από την κεφαλή, και η λεπτή δέσμη προσπίπτει σε ένα φύλλο σκέδασης (scattering foil). Το φύλλο σκεδάζει την αρχικά λεπτή δέσμη με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκτήσει τις επιθυμητές διαστάσεις, και να έχει σταθερή ενεργειακή ροή κατά μήκος του πεδίου ακτινοβολίας. Συνήθως είναι κατασκευασμένο από μέταλλο υψηλού Z (πχ μόλυβδος), και το πάχος του είναι τέτοιο ώστε το μεγαλύτερο ποσοστό των ηλεκτρονίων να υφίσταται σκέδαση, χωρίς να παράγεται ακτινοβολία Bremsstrahlung. Ωστόσο, ένα μικρό κλάσμα της συνολικής ενέργειας των ηλεκτρονίων μετατρέπεται σε Bremsstrahlung η οποία συνεισφέρει στην ουρά της καμπύλης δόσης βάθους. Τα περισσότερα συστήματα φέρουν επίσης ένα δευτερεύον φύλλο χαμηλού Z με μεταβλητό πάχος για την επιπέδωση της δέσμης, το οποίο με τη σειρά του συνεισφέρει στην ελαχιστοποίηση της παραγόμενης ακτινοβολίας Bremsstrahlung [11].

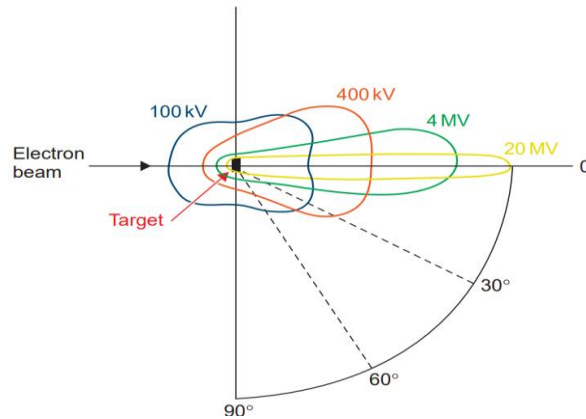


**Εικόνα 3:** Τα κύρια μέρη της κεφαλής ενός γραμμικού επιταχυντή. **A:** Λειτουργία για παραγωγή δέσμης ακτίνων X. **B:** Λειτουργία για παραγωγή δέσμης ηλεκτρονίων. **Γ:** Γραμμικός επιταχυντής της εταιρίας Vain [11].

### 2.4.1.1 Κεφαλή γραμμικού επιταχυντή

Η κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή (Εικόνα 3) περιβάλλεται από εξωτερική θωράκιση κατασκευασμένη από προστατευτικό υλικό υψηλής πυκνότητας όπως είναι ο μόλυβος (Pb), το βολφράμιο (W) ή κράμα Pb-W. Στο εσωτερικό της κεφαλής βρίσκεται ο στόχος παραγωγής των ακτίνων X, τα scattering foils, το φίλτρο επιπέδωσης, ένας μετρητής παλμών, ένα σύστημα κατευθυντήρων (σταθεροί και κινητοί) και ένα σύστημα φωτεινού πεδίου. Η κεφαλή παρέχει επαρκή θωράκιση έναντι της ακτινοβολίας διαρροής, σύμφωνα με τους κανονισμούς ακτινοπροστασίας που θεσπίζονται από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

Τα ηλεκτρόνια επιταχυνόμενα, εξέρχονται από τον κυματοδηγό και μέσω ενός συστήματος που αποτελείται από μαγνήτες κάμψης προσπίπτουν στο μεταλλικό στόχο (x-ray target). Στο στόχο παράγεται το συνεχές φάσμα των ακτίνων X (Bremsstrahlung). Δεδομένου ότι στους γραμμικούς επιταχυντές τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται σε ενέργειες της τάξης των MeV, η ένταση των ακτίνων X δεν είναι ομοιογενής, αλλά παρουσιάζει μέγιστο κατα μήκος του κεντρικού άξονα της.



Εικόνα 4 : Σχηματική αναπαράσταση της γωνιακής κατανομής των ακτίνων Χ γύρω από έναν λεπτό στόχο [11].

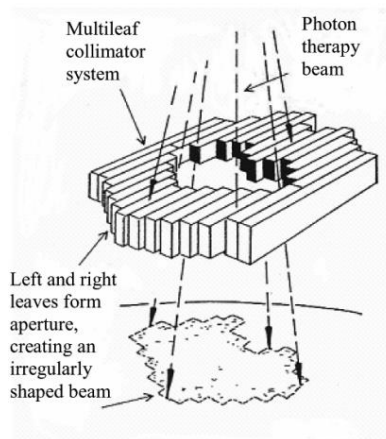
Έτσι, η κεφαλή περιέχει ένα φίλτρο επιπεδώσεως (Flattening Filter - FF) κωνικού σχήματος, το οποίο μειώνει την ένταση της ακτινοβολίας στο κέντρο του πεδίου και την εξισορροπεί με αυτήν στα άκρα. Επιπλέον, το φίλτρο αφαιρεί τα χαμηλής ενέργειας φωτόνια τα οποία είναι ανεπιθύμητα στην ακτινοθεραπευτική δέσμη. Αυτό συμβαίνει γιατί λόγω της χαμηλής τους ενέργειας απορροφούνται πολύ γρήγορα στον ιστό και δεν παράγουν κλινικά χρήσιμο αποτέλεσμα. Πρακτικά το FF, αυξάνει τη μέση ενέργεια της δέσμης και την κάνει πιο διεισδυτική. Αμέσως μετά το στόχο παραγωγής των ακτίνων Χ, βρίσκεται ο πρωτεύον κατευθυντήρας (primary collimator) ο οποίος περιορίζει το παραγόμενο πεδίο ακτινοβολίας και ορίζει τις μέγιστες διαστάσεις της δέσμης. Στη συνέχεια, στην περίπτωση των ακτίνων Χ, η δέσμη περνά από το φίλτρο επιπέδωσης, ενώ στην περίπτωση ακτινοθεραπείας με ηλεκτρόνια, το φίλτρο απομακρύνεται από την πορεία της δέσμης.

Μετά από το φίλτρο επιπέδωσης, η δέσμη των ακτίνων Χ περνάει από τους θαλάμους ιονισμού (monitor chambers) οι οποίοι μετράνε τους παλμούς φωτονίων (monitor units – MU) και παίζουν το ρόλο του χρονομέτρου. Το σύστημα μπορεί να αποτελείται από πολλούς θαλάμους ιονισμού ή από έναν μόνο θάλαμο με πολλαπλές πλάκες. Η λειτουργία τους είναι να παρακολουθούν το ρυθμό δόσης, τη συνταγογραφείσα δόση και τη συμμετρία του πεδίου.

Αφού περάσει μέσα από τους θαλάμους ιόντων, η δέσμη τροποποιείται περαιτέρω στον δευτερεύον κατευθυντήρα. Ο δευτερεύον κατευθυντήρας αποτελείται από δύο ζεύγη διαφραγμάτων πεδίου (jaws) κατασκευασμένα από μόλυβδο ή βολφράμιο. Τα ζεύγη αυτά έχουν τη δυνατότητα να κινούνται μέσα έξω, και ανάλογα με τις ανάγκες της εφαρμογής

μπορούν να δημιουργούν τετραγωνικά και ορθογώνια πεδία διαστάσεων από μερικά mm έως  $40 \times 40 \text{ cm}^2$  σε μία δεδομένη απόσταση (συνήθως 100 cm) από το στόχο των ακτίνων Χ. Περαιτέρω διαμόρφωση της δέσμης επιτυγχάνεται με τη χρήση σφηνοειδών φίλτρων (wedges) ή/και προστατευτικών ηθμών (blocks) [11].

Οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές διαθέτουν και ένα τρίτο σύστημα κατευθυντήρων που ονομάζονται κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (multi leaf collimators – MLCs). Εν συντομία, τα MLCs, είναι μία σειρά από πολλαπλά γειτονικά φύλλα διαφραγμάτων τα οποία έχουν τη δυνατότητα να κινούνται ανεξάρτητα. Χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία προσαρμοσμένων πεδίων ακανόνιστου σχήματος (irregular fields) και είναι αναπόσπαστο μέρος της κεφαλής των γραμμικών για την εφαρμογή πολύπλοκων τεχνικών όπως το IMRT [11,12].



Εικόνα 5: Κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLCs) [12].

Το γεωμετρικό πεδίο ακτινοβολίας (field size) ταυτοποιείται από το φωτεινό πεδίο ακτινοβολίας (light field). Ένας συνδυασμός κατόπτρου και πηγής φωτός που βρίσκεται στο χώρο μεταξύ των θαλάμων ιονισμού και των jaws, προβάλλουν μια φωτεινή δέσμη, σαν να εκπέμπεται από το εστιακό σημείο των ακτίνων Χ. Με αυτόν το τρόπο το φωτεινό πεδίο είναι σύμφωνο με το πεδίο ακτινοβολίας. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται τακτικά στα πλαίσιο του ποιοτικού ελέγχου (QA) του συστήματος [11].

## 2.4.2 Κατανομές δόσης βάθους φωτονίων

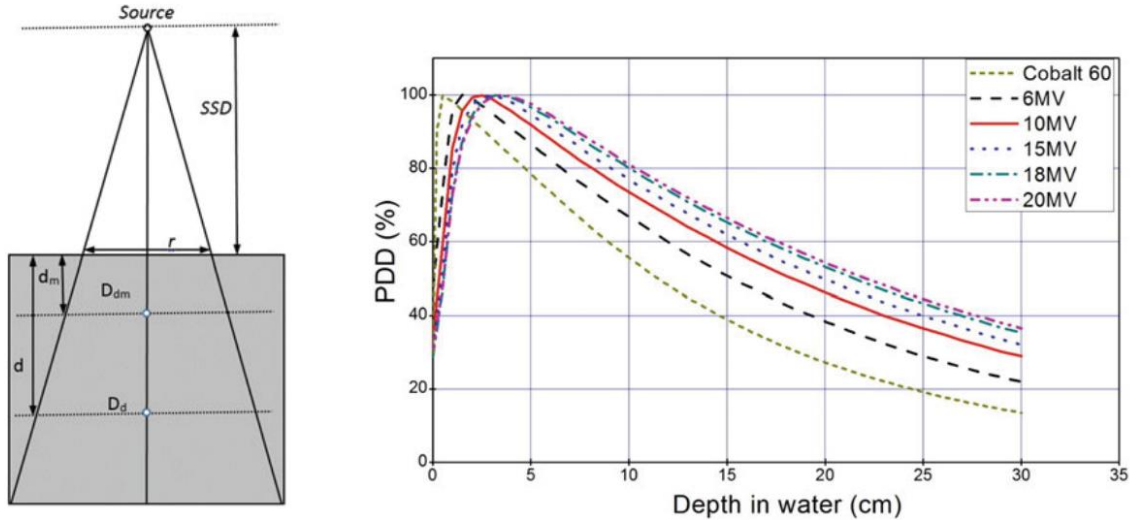
Μία δέσμη φωτονίων που διαδίδεται στον αέρα, επηρεάζεται κυρίως από το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου (δηλαδή η ροή των φωτονίων είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της απόστασης από την πηγή). Η ίδια δέσμη, όταν αυτή διαδίδεται στον ασθενή (ή σε ισοδύναμο ομοίωμα), επηρεάζεται επίσης από την εξασθένηση και τη σκέδαση των φωτονίων εντός του ασθενή. Μια άμεση μέτρηση της κατανομής της δόσης μέσα στον ασθενή είναι ουσιαστικά αδύνατη. Για να χορηγηθεί η ακτινοβολία κατά το βέλτιστο τρόπο, είναι επιτακτική ανάγκη να γνωρίζουμε την κατανομή της δόσης στον ακτινοβολούμενο όγκο με πολύ υψηλή ακρίβεια. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με τη χρήση κατανομών που συνδέουν τη δόση σε ένα αυθαίρετο σημείο μέσα στον ασθενή, με τη δόση σε ένα σημείο αναφοράς, όπως αυτή έχει υπολογισθεί σε ισοδύναμο ομοίωμα κατά τη βαθμονόμηση της δέσμης. Οι κατανομές αυτές, συνήθως μετρώνται με κατάλληλα δοσιμέτρα σε ομοιώματα που εμφανίζουν ισοδυναμία ιστού. Η δόση ή ο ρυθμός δόσης στο σημείο αναφοράς, προσδιορίζεται σε ομοιώματα νερού για δεδομένες συνθήκες αναφοράς, όπως το βάθος, το μέγεθος πεδίου και η απόσταση πηγής επιφάνειας (Surface to Source Distance - SSD). Γενικά, ανάλογα με το setup, η κατανομή δόσης βάθους μπορεί να περιγραφεί ως PDD (Percentage Depth Dose), TPR (Tissue Phantom Ratio), ή TMR (Tissue Maximum Ratio) [8].

### 2.4.2.1 Percentage Depth Dose (PDD)

Ως επί της εκατό (%) δόση βάθους (Percentage Depth Dose – PDD) ορίζεται το πηλίκο της απορροφούμενης δόσης σε κάποιο βάθος  $d$ , προς τη μέγιστη απορροφούμενη δόση, η οποία συναντάται στο βάθος μέγιστης δόσης  $d_m$ , κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης. Μαθηματικά, αυτό γράφεται ως:

$$PDD(d, r, SSD) = \frac{D_d}{D_{d_m}} \times 100$$

όπου  $r$  είναι τα όρια ενός πεδίου ισοδύναμου μεγέθους την επιφάνεια του ομοιώματος και SSD η απόσταση πηγής-επιφάνειας, η οποία διατηρείται σταθερή κατά τις μετρήσεις. Αξίζει να σημειώσουμε ότι το μέγεθος του πεδίου ορίζεται πάντα στην επιφάνεια όταν αναφέρεται σε PDD και SSD γεωμετρία. [4,8]



Εικόνα 6: Αριστερα: το setup για μετρήσεις PDD. Δεξιά: PDD, κατά μήκος του κεντρικού άξονα για δέσμες φωτονίων διαφορετικής ενέργειας για διαστάσεις πεδίου  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  [4].

### 1. Εξάρτηση του PDD από την ενέργεια της δέσμης

Το PDD, με εξαίρεση την περιοχή build up (η περιοχή από την είσοδο της δέσμης έως το βάθος όπου η δόση γίνεται μέγιστη), μειώνεται σχεδόν εκθετικά για όλες τις θεραπευτικές δέσμες φωτονίων. Σε ένα δεδομένο βάθος, δέσμες υψηλότερης ενέργειας δίνουν μεγαλύτερο PDD λόγω της μεγαλύτερης διεισδυτικότητάς τους. Επομένως, σε βάθος, πέρα από το βάθος μέγιστης δόσης, το PDD αυξάνεται με την αύξηση της ποιότητας της δέσμης (δηλαδή της ενέργειάς της) όπως φαίνεται και στην Εικόνα 6.

Για δέσμες ακτίνων X που παράγονται σε τιμές υψηλής τάσης έως περίπου 400 kVp, το βάθος μέγιστης δόσης βρίσκεται πρακτικά στην επιφάνεια. Η εναπόθεση ενέργειας γίνεται κυρίως από δευτερογενή ηλεκτρόνια που παράγονται κατά την αλληλεπίδραση των φωτονίων με τα άτομα. Σε αυτές τις χαμηλές ενέργειες, η εμβέλεια (range) των δευτερογενών ηλεκτρονίων (κατά την κατεύθυνση της δέσμης), είναι  $<0.4 \text{ mm}$  και η εναπόθεση ενέργειας (άρα η απορροφούμενη δόση) συμβαίνει πολύ κοντά στη θέση παραγωγής τους. Ωστόσο, για φωτόνια υψηλότερης ενέργειας, η μέγιστη δόση εμφανίζεται σε κάποιο βάθος κάτω από την επιφάνεια. Επειδή η κινητική ενέργεια (άρα και η εμβέλεια) των δευτερογενών ηλεκτρονίων αυξάνεται με την ενέργεια των φωτονίων, το βάθος της μέγιστης δόσης,  $d_m$ , μετατοπίζεται σε μεγαλύτερα βάθη. Η περιοχή build up, αποτελεί ένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα μία δέσμης υψηλής ενέργειας.



Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται η ενέργεια της δέσμης τόσο μικρότερη η δόση στην επιφάνεια και τόσο μεγαλύτερο είναι το βάθος μέγιστης δόσης. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως skin – sparing effect και έχει ως αποτέλεσμα την προστασία του δέρματος, ενός ιστού ο οποίος είναι ευαίσθητος στην ακτινοβολία καθώς και τη διατήρηση της δόσης που απορροφά ο ασθενής σε ανεκτά επίπεδα, κατά την ακτινοβολήση ενδοβάθη όγκων [4].

## 2. Εξάρτηση του PDD από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας

Η δόση σε ένα σημείο, προέρχεται από την πρωτογενή ακτινοβολία (από φωτόνια που δεν έχουν αλληλεπιδράσει με το μέσο και διατηρούν την αρχική τους κινητική ενέργεια), και από την σκεδαζόμενη (από φωτόνια που σκεδάστηκαν σε κάποια γωνία αλλά παρέμειναν στη δέσμη). Για πολύ μικρά πεδία, η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στη δόση είναι σχεδόν αμελητέα. Ωστόσο, για μη μηδενικά μεγέθη πεδίου, η σκεδαζόμενη ακτινοβολία, αντιπροσωπεύει μία δευτερεύουσα (σε σχέση με την πρωτογενή ακτινοβολία) αλλά ταυτόχρονα μη αμελητέα συνιστώσα. Όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος πεδίου, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της επιφάνειας των κατευθυντήρων της κεφαλής που αλληλεπιδρούν με την ακτινοβολία (άρα ενισχύεται το φαινόμενο της σκέδασης). Επιπλέον, όσο μεγαλύτερο είναι το πεδίο ακτινοβολίας, τόσο μεγαλύτερο ποσοστό της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας παραμένει στη δέσμη και επομένως τόσο μεγαλύτερη είναι η συνεισφορά της στη δόση. Συμπερασματικά, το PDD, αυξάνεται με το μέγεθος του πεδίου. Για μεγαλύτερα μεγέθη πεδίων, η εξάρτηση από το μέγεθος του πεδίου γίνεται μικρότερη, καθώς σταδιακά ολοένα και λιγότερα επιπλέον σκεδαζόμενα φωτόνια φτάνουν στον κεντρικό άξονα και συμβάλλουν στο PDD. Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι το βάθος μέγιστης δόσης παραμένει πρακτικά ανεπηρέαστο από το μέγεθος του πεδίου και εξαρτάται μόνο από την ποιότητα της δέσμης.

Η πλειονότητα των δεδομένων, συμπεριλαμβανμένου του PDD, αφορά μετρήσεις που έχουν γίνει με τετράγωνα πεδία. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, η γεωμετρία του πεδίου μπορεί να είναι διαφορετική (για καλύτερη συμμόρφωση με το σχήμα του όγκου) από αυτή που χρησιμοποιήθηκε κατά τη βαθμονόμηση του συστήματος. Επομένως, είναι απαραίτητο να μπορούμε να κατασκευάζουμε PDDs, βασιζόμενοι σε πρωτογενείς μετρήσεις που έγιναν με τετράγωνα πεδία. Σύμφωνα με τον κώνονα του Sterling και της ερευνητικής του ομάδας [4]:



- Ένα αυθαίρετο ορθογώνιο πεδίο με πλευρές  $a$  και  $b$  θα είναι περίπου ισοδύναμο με τετράγωνο πεδίο ακτινοβολίας με πλευρές  $a_{eq}$  όταν και τα δύο πεδία έχουν την ίδια αναλογία επιφάνειας/περιμέτρου.

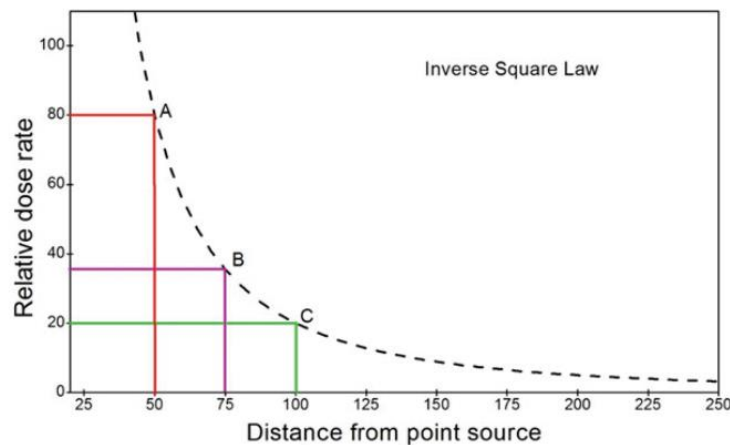
$$\frac{a b}{2(a+b)} = \frac{\alpha_{eq}^2}{4 \alpha_{eq}} \Rightarrow \alpha_{eq} = \frac{2 a b}{a+b}$$

- Ένα αυθαίρετο τετράγωνο πεδίο με πλευρές  $a_{eq}$  θα είναι ισοδύναμο με κυκλικό πεδίο με ακτίνα  $r_{eq}$  όταν και τα δύο πεδία έχουν την ίδια επιφάνεια.

$$\alpha_{eq}^2 = \pi r_{eq}^2 \Rightarrow r_{eq} = \frac{\alpha_{eq}}{\sqrt{\pi}}$$

### 3. Εξάρτηση του PDD από το SSD

Η απόλυτη δόση σε ένα δεδομένο σημείο ενός μέσου μειώνεται με την αύξηση του SSD από μια σημειακή πηγή, ενώ η ποσοστιαία δόση βάθους αυξάνεται. Αυτό οφείλεται στο νόμο του αντίστροφου τετραγώνου και μπορεί να γίνει κατανοητό από τη γραφική παράσταση της Εικόνας 7. Θεωρούμε τρία σημεία A, B, και C στην καμπύλη που απέχουν ίσα διαστήματα (ανά ζεύγη) κατά μήκος του άξονα x. Η ελάττωση του ρυθμού δόσης από το σημείο A στο σημείο B είναι μεγαλύτερη από εκείνη μεταξύ των σημείων B και Γ. Με άλλα λόγια, η αναλογία του ρυθμού δόσης για τα σημεία Γ και B είναι υψηλότερη από αυτή των σημείων B και A, που σημαίνει ότι το PDD αυξάνεται με την αύξηση του SSD.



Εικόνα 7: Η επίδραση του νόμου του αντίστροφου τετραγώνου στο PDD. [4].

Πολλαπλασιάζοντας με τον παράγοντα Mayneord, μπορούμε να συσχετίσουμε ένα PPD που μετρήθηκε με ένα SSD ( $SSD_1$ ) με ένα δεύτερο PPD με διαφορετικό SSD ( $SSD_2$ ) [4,8].

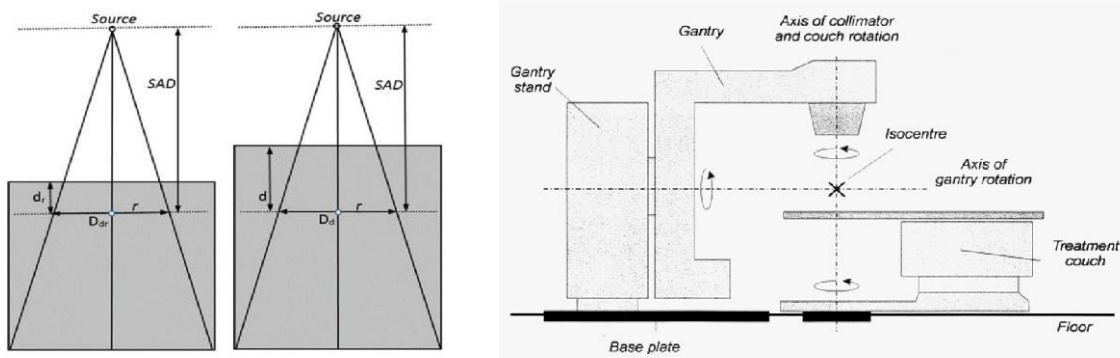
$$PDD(d, r, SSD_2) = PDD(d, r, SSD_1) \times \frac{[(SSD_1 + d) / (SSD_2 + d)]^2}{[(SSD_1 + d_m) / (SSD_2 + d_m)]^2}$$

Όπου,  $\frac{[(SSD_1 + d) / (SSD_2 + d)]^2}{[(SSD_1 + d_m) / (SSD_2 + d_m)]^2} = \text{Παράγοντας Mayneord}$

#### 2.4.2.2 Tissue-Phantom Ratio (TPR) και Tissue-Maximum Ratio (TMR)

Το tissue – phantom ratio (TPR), ορίζεται ως ο λόγος της απορροφούμενης δόσης  $D_d$  σε ένα συγκεκριμένο βάθος  $d$  ενός ομοιώματος, προς την απορροφούμενη δόση  $D_{d_r}$  στο ίδιο σημείο σε ένα σταθερό βάθος αναφοράς  $d_r$ . Ως SAD (Source to Axis Distance) ορίζεται η απόσταση πηγής – βάθους αναφοράς (Εικόνα 8). Η παραπάνω διατύπωση, μαθηματικά γράφεται ως :

$$TPR(d, r_d) = \frac{D_d}{D_{d_r}}$$



**Εικόνα 8:** Αριστερά: Το πειραματικό setup για τη μέτρηση του TAR [4]. Δεξιά: Ο ορισμός του ισοκέντρου και τα βασικά μηχανικά μέρη ενός γραμμικού επιταχυντή [13].

Το TMR (Tissue Maximum Ratio) είναι μια ειδική περίπτωση του TPR, με τη μόνη διαφορά ότι το βάθος αναφοράς είναι το βάθος μέγιστης δόσης  $d_m$ .

$$TMR(d, r_d) = \frac{D_d}{D_{d_m}}$$

Στην κλινική πράξη, για την επίτευξη του σκοπού της ακτινοθεραπείας (άυξηση της απορροφούμενης δόσης στον όγκο στόχο με ταυτόχρονη μεγιστοποίηση της προστασίας των παρακείμενων υγιών δομών), χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας τα οποία εισέρχονται στον ασθενή από διαφορετικές γωνίες και ακτινοβολούν τον όγκο. Έτσι κάθε πεδίο συνεισφέρει στη δόση και ταυτόχρονα ακτινοβολεί διαφορετική περιοχή υγιών ιστών από τα υπόλοιπα, με τελικό αποτέλεσμα η δόση στον όγκο να είναι μεγαλύτερη από τη δόση στους υγιείς ιστούς [8,13]. Ο ασθενής ακινητοποιείται σε ειδική κλίνη κάτω από την κεφαλή του linac, ο οποίος μπορεί και περιστρέφεται με τη βοήθεια ειδικού βραχίονα (gantry), έχοντας ως κέντρο περιστροφής ένα σημείο στο χώρο που ονομάζεται ισόκεντρο (Εικόνα 8). Λόγω της περιστροφής της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή, το κάθε πεδίο εισέρχεται στον ασθενή από διαφορετική γωνία, με αποτέλεσμα να αντιστοιχεί διαφορετικό SSD σε κάθε γωνία ακτινοβολήσης του όγκου. Έτσι στις κλινικές εφαρμογές προτιμάτε το SAD setup (σταθερή απόσταση πηγής – σημείου αναφοράς) και ως σημείο αναφοράς επιλέγετε το ισόκεντρο του συστήματος. Είναι απαραίτητο να σημειωθεί, ότι σε αντίθεση με ένα SSD setup που βασίζεται σε μετρήσεις από κατανομές PDD, το SAD βασίζεται σε κατανομές όπως το TPR και το TMR. Βέβαια, το TPR και το TMR γενικά είναι δύσκολο να μετρηθούν στην πράξη και συνήθως χρησιμοποιούνται συναρτήσεις μετατροπής από PDD σε TPR και από PDD σε TMR αντίστοιχα [8].

### 2.4.3 Σύγχρονες τεχνικές Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία είναι ίσως η ιατρική ειδικότητα που έχει ωφεληθεί περισσότερο από τις τεχνολογικές εξελίξεις. Έχουμε περάσει από τη συμβατική ακτινοθεραπεία όπου η χορήγηση της δόσης γινόταν απλά με τη χρήση ορθογωνίων πεδίων ακτινοβολίας, σε ολοένα και πιο σύμμορφες τεχνικές. Αυτές οι αλλαγές προέκυψαν ως αποτέλεσμα της προσπάθειας για ενίσχυση (boost) της δόσης στον όγκο στόχο, επιδιώκοντας ταυτόχρονη ελάττωση της ακτινοβολήσης των οργάνων που βρίσκονται σε κίνδυνο (OARs). Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από θεραπείες διάφορων όγκων (π.χ. προστάτη, πνεύμονα, λαιμού) που έχουν επιβεβαιώσει το όφελος από τις εξελεγμένες αυτές τεχνικές. Στη συνέχεια ακολουθεί μία περιγραφή των σύγχρονων τεχνικών εξωτερικής ακτινοθεραπείας με δέσμες φωτονίων, όπως αυτές έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη.

### 2.4.3.1 Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3-D conformal radiotherapy – CRT)

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3-D CRT), είναι μία τεχνική που βασίζεται σε τρισδιάστατες ανατομικές πληροφορίες, και χρησιμοποιεί πεδία ακτινοβολίας ομοιόμορφης έντασης τα οποία συμμορφώνονται όσο το δυνατόν περισσότερο με το σχήμα του όγκου-στόχου. Η τεχνική αυτή είναι ισοκεντρική, και χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία τα οποία εισέρχονται στο σώμα του ασθενή από διαφορετικές γωνίες με αποτέλεσμα να ακτινοβολούν διαφορετικό μέρος υγιών ιστών. Με αυτόν τον τρόπο παρέχεται επαρκής δόση στον όγκο - στόχο και η δόση στους υγιείς ιστούς μειώνεται σημαντικά. Η 3-D CRT απαιτεί επίσης ένα εξελιγμένο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (TPS) που είναι ικανό να υπολογίζει τρισδιάστατες κατανομές δόσεων. Οι ανατομικές πληροφορίες παρέχονται συνήθως μέσω αξονικής τομογραφίας (CT) στην οποία υποβάλλεται ο ασθενής ή και με χρήση άλλων απεικονιστικών τεχνικών [11].

#### 2.4.3.1.1 Στάδια σύμμορφης τρισδιάστητης ακτινοθεραπείας

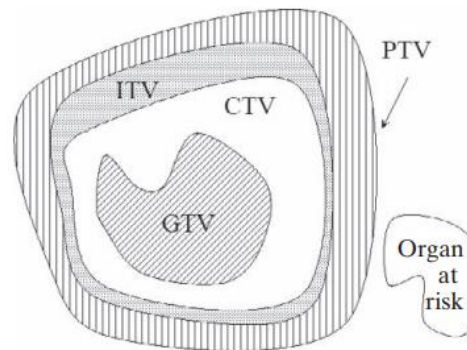
Ο σχεδιασμός ενός πλάνου ακτινοθεραπείας (treatment planning) είναι η διαδικασία προσδιορισμού των βέλτιστων παραμέτρων θεραπείας για την ακτινοβόληση του ασθενούς.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την 3D-CRT είναι αρχικά η ακινητοποίηση του ασθενούς με τρόπο ακριβή και επαναλήψιμο, καθώς τροποποιήσεις στη θέση του κατά την πραγματοποίηση της θεραπείας, πιθανόν να οδηγήσουν σε επικίνδυνα λάθη δόσεων. Η αξονική τομογραφία πραγματοποιείται σε θέση θεραπείας για τον εντοπισμό της ακτινοβολητέας περιοχής, ενώ και άλλες απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά (MRI, PET).

Οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας, καθώς και των υπολοίπων απεικονιστικών μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί μεταφέρονται ηλεκτρονικά στον υπολογιστή του TPS όπου και γίνεται ο τρισδιάστατος σχεδιασμός ακτινοθεραπείας με τη χρήση εξειδικευμένου software.

Σε πρώτο στάδιο, πρέπει να καθοριστούν ο όγκος-στόχος και τα κρίσιμα όργανα. Συγκεκριμένα καθορίζονται οι παρακάτω περιοχές: ο μακροσκοπικός όγκος στόχος (Gross Tumor Volume – GTV), ο κλινικός όγκος στόχος (Clinical Tumor Volume – CTV), ο όγκος-στόχος για σχεδιασμό ακτινοθεραπείας (Planning Tumor Volume – PTV), και τα όργανα σε κίνδυνο (Organs at Risk – OARs). Ο GTV περιγράφει τον όγκο, όπως είναι ορατός ως νόσος με βάση την απεικονιστική

μέθοδο, και αποτελείται από τον πρωτοπαθή όγκο (GTV primary), πιθανή μεταστατική λεμφαδενοπάθεια (GTV nodal) ή άλλες μεταστάσεις (GTV M). Ο κλινικός όγκος στόχος (CTV) αποτελείται από το GTV αφήνοντας ένα επιπλέον περιθώριο (~1 cm) για πιθανές μικροσκοπικές επεκτάσεις του όγκου (καρκινικά κύτταρα τα οποία είναι πιθανόν εκτός GTV αλλά δεν χαρακτηρίζονται ως νόσος την χρονική περίοδο της απεικόνισης), περιλαμβάνοντας όλες τις δομές που πρέπει να ακτινοβοληθούν κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας. Οι μετακινήσεις οργάνων μπορούν να οδηγήσουν σε μια μετατόπιση του CTV, με αποτέλεσμα ένα πρόσθετο διάστημα (~1 cm) να προστίθεται γύρω από το CTV για να αντισταθμίσει αυτές τις αβεβαιότητες και ο προκύπτων όγκος καλείται PTV. Σε ορισμένες περιπτώσεις ορίζεται και ο Internal Target Volume (ITV), ο οποίος είναι ο CTV συν ένα επιπλέον περιθώριο το οποίο σχεδιάζεται για να λαμβάνει υπόψιν τις διακυμάνσεις στο μέγεθος και τη θέση του CTV σε σχέση με το πλαίσιο αναφοράς του ασθενούς. Τέτοιου είδους διακυμάνσεις είναι οι κινήσεων οργάνων όπως η αναπνοή και περιεχόμενο της ουροδόχου κύστης ή του ορθού.

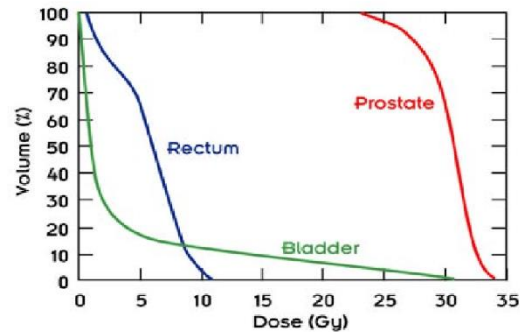
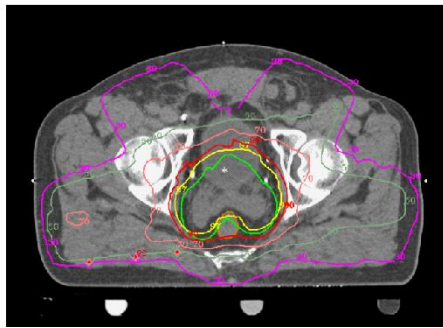


Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση των: GTV, CTV, ITV, PTV και OARS. Αριστερά: Το πειραματικό setup για τη μέτρηση του TAR [4]. Δεξιά: Ο ορισμός του ισοκέντρου και τα βασικά μηχανικά μέρη ενός γραμμικού επιταχυντή [8].

Σε επόμενο στάδιο καθορίζεται ο αριθμός και η διεύθυνση των πεδίων ακτινοβολίας (αριθμός, γωνίες ακτινοβολήσης, σχήμα, ενέργεια, κ.λ.π.). Χρησιμοποιούνται πεδία ακτινοβολίας από διάφορες γωνίες, το σχήμα των οποίων είναι τέτοιο που να προσαρμόζεται στον όγκο και παράλληλα να αποφεύγεται, όσο είναι δυνατόν, η ακτινοβολήση υγιών οργάνων.

Στη συνέχεια, το TPS υπολογίζει σε κάθε εικόνα (τομή) της αξονικής τομογραφίας την κατανομή δόσης. Με βάση τη 3-D κατανομή δόσης υπολογίζεται η δόση στον όγκο-στόχο και στα κρίσιμα όργανα και γίνεται η εκτίμηση του σχεδιασμού θεραπείας. Στο στάδιο αυτό χρησιμοποιούνται

και τα ιστογράμματα δόσης όγκου (Dose Volume Histograms - DVH). Τα ιστογράμματα αυτά παρουσιάζουν το ποσοστό του όγκου και των υγιών οργάνων που απορρόφησε συγκεκριμένη τιμή δόσης, αφού έχει αποδειχθεί ότι η ανταπόκριση του όγκου και των υγιών ιστών στην ακτινοβολία δεν εξαρτάται μόνο από την τιμή της μέσης ή μέγιστης δόσης που απορρόφησαν αλλά κυρίως από το ποσοστό του όγκου του οργάνου που απορροφά συγκεκριμένη δόση. [8],[14].



Εικόνα 10 : Ακτινοθεραπευτικό πλάνο για ακτινοβολία προστάτη (αριστερά) και διαγράμματα δόσης - όγκου (δεξιά) [14].

Κατά τη χορήγηση του πλάνου θεραπείας στον γραμμικό επιταχυντή, είναι σημαντικός ο έλεγχος της ακριβούς τοποθέτησης του ασθενή. Αυτό γίνεται με τη σύγκριση των πεδίων ακτινοβολίας, όπως αυτά ανακατασκευάζονται ψηφιακά (DRR) στο TPS, με την εικόνα τους σε συστήματα ηλεκτρονικής απεικόνισης (portal imaging devices) τους κατά τη διάρκεια της εφαρμογής τους στον γραμμικό επιταχυντή. Στο στάδιο της εξομοίωσης, ελέγχεται ο σχεδιασμός θεραπείας και τοποθετούνται τα τελικά σημάδια στον ασθενή που καθορίζουν το ισόκεντρο. Ο εξομοιωτής είναι ένα ακτινοδιαγνωστικό μηχάνημα, το οποίο προσομοιάζει τον γραμμικό επιταχυντή στον οποίο πραγματοποιείται η ακτινοθεραπεία [14].

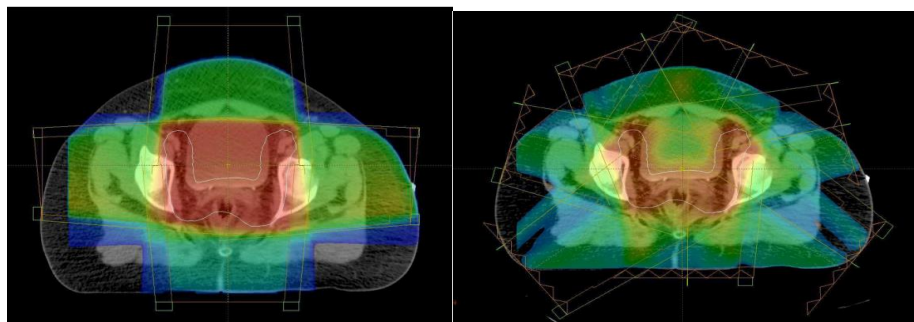
#### **2.4.3.2 Ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφωμένης έντασης (Intensity -Modulated Radiation Therapy – IMRT)**

Η πρόδος τόσο στην τεχνολογία των υπολογιστών όσο και στις τεχνικές απεικόνισης επέτρεψαν την ταχεία ανάπτυξη της τεχνικής IMRT, η οποία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στο πεδίο της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας τις τελευταίες δεκαετίες. Το IMRT είναι μια προηγμένη μορφή τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας και έχει ιδιαίτερη αξία για

όγκους-στόχους με κοίλα ή σύνθετα σχήματα που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από ακτινοευαίσθητες υγιείς δομές. Συγκριτικά με τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, το IMRT έχει δύο βασικά πρόσθετα χαρακτηριστικά:

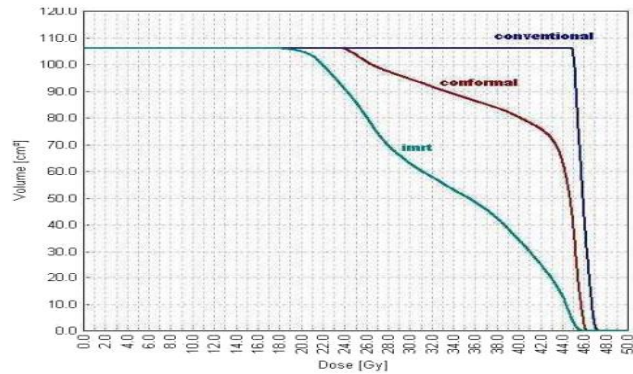
1. Χρησιμοποιεί πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας διαμορφωμένα ως προς το σχήμα τους και ως προς την έντασή τους.
2. Χρησιμοποιεί εξελιγμένους αλγορίθμους βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας.

Κάθε πεδίο υποδιαιρείται σε εκατοντάδες υποπεδία και καθένα από αυτά έχει ένα ξεχωριστό επίπεδο έντασης, επιτρέποντας έτσι την κατασκευή ενός αρκετά περίπλοκου πλάνου. Η χρήση πολλαπλών υποπεδίων, δημιουργεί μία εξαιρετικά ομοιόμορφη κατανομή δόσης, επιτρέποντας την ακριβή συμμόρφωση με το σχήμα του όγκου η οποία οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερη μείωση της δόσης στους φυσιολογικούς ιστούς σε σχέση με την 3D-CRT. Για παράδειγμα, στην εικόνα 11α η περιοχή υψηλής δόσης χορηγείται με ακρίβεια στον οζώδη όγκο-στόχο, προστατεύοντας την κύστη και το λεπτό έντερο. Το δοσιμετρικό όφελος γενικά αξιολογείται χρησιμοποιώντας ένα συγκριτικό ιστόγραμμα δόσης-όγκου (Εικόνα 11β) υποδεικνύοντας τη δραματική βελτίωση στη δοσιμετρία που μπορεί να επιτευχθεί με αυτήν την τεχνική [15].



**Εικόνα 11α:** Κατανομή δόσης για δύο τεχνικές. Αριστερά 3-D Conformal: Το περίγραμμα του όγκου είναι με λευκό χρώμα. Η περιοχή υψηλής δόσης (κόκκινο χρώμα) περιλαμβάνει και ένα μέρος της κύστης. Δεξιά IMRT: Η περιοχή υψηλής δόσης (κόκκινο χρώμα), συμμορφώνεται με τον όγκο-στόχο καλύτερα, μειώνοντας τη δόση της ουροδόχου κύστης και του εντέρου .





Εικόνα 11β: Συγκριτικό διάγραμμα δόσης – όγκου για τρεις διαφορετικές τεχνικές [15].

Παραπάνω αναφέρθηκε ότι ένα βασικό χαρακτηριστικό της τεχνικής IMRT, είναι η χρήση τεχνικών αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας. Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας διαφέρει από το συμβατικό, στο γεγονός ότι καθορίζεται εξαρχής και με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο στόχο και στους υγιείς ιστούς για τη δόση ακτινοβολίας που θα λάβουν, και εν συνέχεια ο υπολογιστής (μέσω του software που διαθέτει το TPS), χρησιμοποιεί κατάλληλες τεχνικές βελτιστοποίησης ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη κατανομή δόσης. Ο καθορισμός του επιθυμητού αποτελέσματος πραγματοποιείται με τη χρήση κριτηρίων που θέτει ο χρήστης στον υπολογιστή του TPS και τα οποία μπορεί να περιγραφούν με όρους ορίων δόσης (normal structure dose limits) και σε όρους ορίων δόσης-όγκου (tumor dose limits).

Παρά τα προφανή οφέλη του IMRT, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί. Ο προγραμματισμός και οι διαδικασίες διασφάλισης ποιότητας (QA) που απαιτούνται για το IMRT είναι πιο πολύπλοκες και χρονοβόρες σε σύγκριση με αυτές της 3D-CRT. Επιπλέον, ένα τυπικό πλάνο IMRT απαιτεί την ακτινοβολία του ασθενή με ένα μεγάλο πλήθος υποπεδίων για μία συγκεκριμένη γωνία του gantry, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου θεραπείας. Αυτή η αύξηση μπορεί να επηρεάσει την άνεση του ασθενούς στο couch, κάτι το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε λάθη κατά την ακτινοβολία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι σε ένα πλάνο IMRT, χρησιμοποιείται μεγαλύτερος αριθμός Monitor Units (MU) σε σύγκριση με τα συμβατικά πλάνα, γεγονός που οδηγεί σε μια αύξηση της ποσότητας ακτινοβολίας χαμηλής δόσης (low dose bath) στις υπόλοιπες περιοχές του σώματος. Βέβαια, ο αριθμός των MU που θα χρησιμοποιηθεί, εξαρτάται σε ένα μεγάλο βαθμό και από το είδος της τεχνικής IMRT. Το Dynamic IMRT, είναι



συνήθως αυτό που απαιτεί τα περισσότερα MU. Σε αυτή την τεχνική, ο γραμμικός επιταχυντής ακτινοβολεί και κάθε πεδίο διαμορφώνεται ταυτόχρονα με τη συνεχή κίνηση των MLCs. Σε αντιδιαστολή με το dynamic, στο step-and-shoot (SS) IMRT το κάθε πεδίο ακτινοβολίας υποδιαιρείται σε πολλαπλά υποπεδία (beamlets) και το κάθε υποπεδίο δίνεται αφού τα MLCs διαμορφώσουν το σχήμα του. Η αύξηση των MU και η επακόλουθη αύξηση της χαμηλής δόση ακτινοβολίας έχει οδηγήσει σε ανησυχίες για κίνδυνο δευτερογενών κακοηθειών που προκαλούνται από ακτινοβολία, η οποίες είναι καίριας σημασίας σε παιδιατρικούς ασθενείς ή ασθενείς με μεγάλο προσδόκιμο ζωής [16]. Μάλιστα, υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι αυτή η αύξηση στις περιοχές χαμηλής δόσης οδηγεί σε 1% με 1.75% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ακτινοπροκλητών όγκων για ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωση 10 χρόνων [17,18].

#### *2.4.3.3 Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy– VMAT)*

Στην τεχνική VMAT, ο gantry πραγματοποιεί ένα η περισσότερα τόξα περιστροφής γύρω από τον ασθενή, με το γραμμικό επιταχυντή να ακτινοβολεί καθόλη τη διάρκεια της περιστροφής. Ουσιαστικά πρόκειται για περιστροφική θεραπεία μεταβαλλόμενης έντασης κατά την οποία τρεις διαφορετικοί παράμετροι μεταβάλλονται ταυτόχρονα : 1) Η ταχύτητα περιστροφής του gantry 2) ο ρυθμός δόσης και 3) η ταχύτητα των MLC [19]. Το VMAT εισήλθε στην κλινική πράξη το 2007, και σε σύγκριση με το IMRT, χαρακτηρίζεται από μικρότερο χρόνο ακτινοβολήσης, ενώ η δοσιμετρική του ακρίβεια είναι παρόμοια και πολλές φορές καλύτερη. Η καλύτερη δοσιμετρική ακρίβεια οφείλεται στο γεγονός ότι ο μικρότερος χρόνος θεραπείας, συνεπάγεται μικρότερο αριθμό MU και κατέ επέκταση σε χαμηλότερο low dose bath. Ανεξάρτητα από τα πιθανά οφέλη που έφερε το VMAT, η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής ακτινοβολήσης, εξαρτάται και από μία σειρά παραγόντων όπως το στάδιο της νόσου, το μέγεθος και η θέση του όγκου σε σχέση με τα κρίσιμα όργανα και πάντοτε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα όρια δόσης. Η συγκεκριμένη ανάλυση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς και να χρησιμοποιείται το βέλτιστο πλάνο θεραπείας [16].

#### *2.4.3.4 Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy)*

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS) είναι μια ακτινοθεραπευτική τεχνική, που επιτρέπει την ακριβή, μη επεμβατική θεραπεία ορισμένων κλινικών περιστατικών, κυρίως όγκων εγκεφάλου και άλλων νευρολογικών διαταραχών. Η εξέλιξη της τεχνικής είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις τεχνολογικές εξελίξεις στα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας και περιλαμβάνει ένα μεγάλο πλήθος κλινικών εφαρμογών. Η έννοια της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής ήρθε στο προσκήνιο τη δεκαετία του 1940 με την ανάπτυξη ενός στερεοτακτικού πλαισίου (frame) από τον Βρετανό νευροχειρουργό Victor Horsley και τον Σουηδό νευροχειρουργό Lars Leksell. Αυτό το πλαίσιο επέτρεψε τον ακριβή εντοπισμό των ενδοκρανιακών δομών. Το 1951, ο Lars Leksell παρουσίασε το Gamma Knife, ένα μη επεμβατικό εργαλείο που χρησιμοποιεί εστιασμένες ακτίνες γ για τη θεραπεία εγκεφαλικών βλαβών με μεγάλη ακρίβεια. Αυτό αποτέλεσε ένα σημαντικό ορόσημο στην ανάπτυξη της SRS. Τη δεκαετία του 1960, οι γραμμικοί επιταχυντές προσαρμόστηκαν για χρήση στην ακτινοχειρουργική. Αυτή η τεχνολογία έδωσε τη δυνατότητα για πιο ευέλικτες και προσαρμόσιμες θεραπείες, σε αντίθεση με το Gamma Knife. Οι τεχνικές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής επεκτάθηκαν πέραν από τους όγκους του εγκεφάλου για να συμπεριλάβουν άλλες νευρολογικές καταστάσεις όπως οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες (AVMs) και η νευραλγία του τριδύμου. Στη δεκαετία του 1990 εισήχθησαν νέες τεχνολογίες όπως τα συστήματα ακτινοχειρουργικής CyberKnife και Novalis, τα οποία βελτίωσαν περαιτέρω την ακρίβεια και την ευελιξία του SRS. Σήμερα, οι τεχνικές εξακολουθούν να εξελίσσονται, ενσωματώνοντας προηγμένα συστήματα απεικόνισης, σχεδιασμού θεραπείας και χορήγησης της δόσης. Αυτές οι τεχνικές περιλαμβάνουν ακτινοχειρουργική με καθοδήγηση εικόνας (Image Guided Radiotherapy – IGRT), όπου γίνεται η παρακολούθηση του όγκου - στόχου σε πραγματικό χρόνο [20]. Λαμβάνοντας ως κριτήριο την κλασμάτωση της δόσης, η στερεοταξία χωρίζεται σε δύο κατηγορίες:

- Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery - SRS): η συνολική δόση χορηγείται σε μία μόνο συνεδρία.
- Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT - Stereotactic Body Radiation Therapy): όπως και στην τυπική ακτινοθεραπεία, η συνολική δόση παραδίδεται σε περισσότερες από μία συνεδρίες.

Βέβαια, από τεχνική άποψη, δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ της SRS και της SBRT και συχνά ο όρος SRS χρησιμοποιείται για να περιγράψει και τις δύο τεχνικές.

Στην κλινική πράξη, η στερεοταξία περιλαμβάνει [20]:

- Τη μεγάλη εστίαση ακτινοθεραπευτικών δεσμών σε έναν καλά ορισμένο όγκο χρησιμοποιώντας δέσμες φωτονίων πολλαπλών διαφορετικών επιπέδων.
- Χορηγούμενες δόσεις της τάξεως των 10-50 Gy με αποδεκτό σφάλμα εντός του  $\pm 5\%$  και παράλληλα η χωρική ακρίβεια είναι της τάξης του  $\pm 1$  mm.
- Όγκους -στόχους σχετικά μικρού μεγέθους ( $1 - 35 \text{ cm}^3$ )

Είναι σαφές ότι η ακρίβεια στην κατανομή της δόσης είναι ιδιαίτερα αυστηρή και απαιτεί καλά καθορισμένους μικρούς όγκους. Για αυτό το λόγο, εφαρμόζεται κυρίως στον εγκέφαλο, αν και γίνονται προσπάθειες για επέκτασή της τεχνικής και σε άλλα μέρη του σώματος όπως αναφέρθηκε και παραπάνω [8]. Παρακάτω γίνεται μία σύντομη αναφορά στις στερεοτακτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη [20].

1. Gamma Knife: Το Gamma Knife είναι ένα εξαιρετικά εξειδικευμένο σύστημα που χρησιμοποιεί πολλαπλές δέσμες ακτίνων γάμμα εστιασμένες με ακρίβεια για τη θεραπεία ενδοκρανιακών (εντός του κρανίου) παθήσεων, όπως όγκους εγκεφάλου, αγγειακές δυσπλασίες και λειτουργικές διαταραχές. Παρέχει εξαιρετική ακρίβεια ( $\sim 1$  mm), ενώ ελαχιστοποιεί την έκθεση σε ακτινοβολία στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς.
2. Ακτινοχειρουργική με γραμμικό επιταχυντή (Linac): Το SRS με βάση το Linac χρησιμοποιεί ακτίνες X υψηλής ενέργειας για τη θεραπεία όγκων. Είναι πιο ευέλικτο από το Gamma Knife και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ευρύτερο φάσμα εφαρμογών.
3. Cyber Knife: Το σύστημα CyberKnife χρησιμοποιεί έναν ρομποτικό βραχίονα για την παροχή εξαιρετικά στοχευμένης ακτινοβολίας σε όγκους και βλάβες οπουδήποτε στο

σώμα. Η δέσμη δέσμη ακτινοβολίας προσαρμόζεται συνεχώς, για να ληφθεί υπόψη οι κινήσεις του ασθενούς, επιτρέποντας ακριβείς και ευέλικτες θεραπευτικές επιλογές.

4. Novalis SRS: Το Novalis είναι ένα άλλο ευέλικτο σύστημα ακτινοχειρουργικής που συνδυάζει ακριβή παράδοση δέσμης με τεχνολογία καθοδήγησης εικόνας (IGRT).

## 3. Δοσιμετρία στην ακτινοθεραπεία

### 3.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνολογικές εξελίξεις στην Ακτινοθεραπεία έχουν συγκεντρώσει έντονο ενδιαφέρον. Οι νεότερες τεχνικές εκμεταλλεύονται την αυξημένη υπολογιστική ισχύ και την απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο, επιτρέποντας μας την κατασκευή πολύπλοκων πλάνων θεραπείας. Τεχνικές όπως το IMRT, το VMAT, το SBRT και η SRS κατέστησαν δυνατή την εφαρμογή σχετικά μικρών πεδίων ακτινοβολίας (στατικών ή δυναμικών) στην κλινική πράξη, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται υψηλή συμμόρφωση του πεδίου ακτινοβολίας με τον όγκο-στόχο. Τα πιθανά οφέλη ενός σωστά χορηγούμενου σχεδίου περιλαμβάνουν καλύτερο έλεγχο του όγκο, χαμηλότερη τοξικότητα στους φυσιολογικούς ιστούς, και εξασφαλίζουν στον ασθενή καλύτερη ποιότητας ζωής. Όμως, κάθε πλάνο Ακτινοθεραπείας εμπεριέχει κίνδυνο. Ακόμη και ένα μικρό λάθος κατά το σχεδιασμό του πλάνου, στην χορήγηση ή στη δοσιμετρία μπορεί να οδηγήσει σε ολέθριες συνέπειες. Αυτό συμβαίνει επειδή το ανθρώπινο σώμα είναι ένας πολύπλοκος οργανισμός και οι όγκοι βρίσκονται συχνά σε κοντινή απόσταση από ευαίσθητους φυσιολογικούς ιστούς και κρίσιμα όργανα. Έτσι, για λόγους διασφάλισης ποιότητας, ένα από τα σημαντικότερα στάδια της Ακτινοθεραπείας, είναι η επιβεβαίωση του πλάνου που έχει δοθεί από το TPS [21,22]. Δεδομένου λοιπόν ότι στη δοσιμετρία μικρών πεδίων οι προκλήσεις είναι πολλές και εξαρτώμενες από πολλές παραμέτρους, με πιο σημαντικούς την απώλεια πλάγιας ηλεκτρονιακής ισορροπίας και το μερικό αποκλεισμό της πηγής, αποτελεί επιτακτική ανάγκη η επιλογή του σωστού ανιχνευτή, ανάλογα με την πολυπλοκότητα του κάθε πλάνου [21-24]. Στη συνέχεια γίνεται μία ανασκόπηση των ανιχνευτών διαφορετικού τύπου, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας (TLDs), που αποτελούν και το κύριο αντικείμενο της εργασίας.

### 3.2 Ραδιοχρωμικά φιλμ

Τα φιλμ είναι καλοί ανιχνευτές για τη μέτρηση της κατανομής της δόσης σε δύο διαστάσεις. Παλιότερα, χρησιμοποιούνταν τα ραδιογραφικά φιλμ (με πιο γνωστό το EDR2), τα οποία όμως εμφάνιζαν αρκετά προβλήματα. Με την ανάπτυξη των ραδιοχρωμικών φιλμ, έχουν

λυθεί αρκετά προβλήματα που σχετίζονται με τα ραδιογραφικά. Σε αντίθεση με τα ραδιογραφικά, στα ραδιοχρωμικά δεν απαιτείται χημική επεξεργασία για τη λήψη μιας εικόνας της κατανομής της δόσης. Επιπλέον, δεν είναι ευαίσθητα στο ορατό φώς και δεν απαιτείται dark room για την επεξεργασία τους. Για δέσμες φωτονίων ενέργειας MV, είναι σχεδόν ισοδύναμα ιστού και παρουσιάζουν μικρή ενεργειακή εξάρτηση. Ωστόσο, για orthovoltage δέσμες, εμφανίζουν διαφορετικούς βαθμούς ενεργειακής εξάρτησης, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη χημική τους σύσταση. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό τους είναι ότι μπορούν να βυθιστούν στο νερό. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι ιδανικοί ανιχνευτές στη δοσιμετρία μικρών πεδίων, η μη γραμμική απόκρισή στον υψηλό ρυθμό δόσης που χρησιμοποιείται στην τεχνική SRS αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα. Βασικό μειονέκτημα τους αποτελεί επίσης και το υψηλό χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έκθεση τους σε ακτινοβολία μέχρι την ανάγνωση τους. Συνήθως (σύμφωνα και με τις υποδείξεις της κατασκευάστριας εταιρίας), είναι απαραίτητη μία αναμονή έως και 48 ωρών ωστόσο το φιλμ αναπτύξει πλήρως το χρώμα του [22].

### 3.3 Θάλαμοι ιονισμού

Οι θάλαμοι ιονισμού χρησιμοποιούνται για δοσιμετρικούς υπολογισμούς στην ακτινοθεραπεία και χαρακτηρίζονται από εξαιρετική ευαισθησία, έχουν ανεξαρτησία από το ρυθμό δόσης, μικρή εξάρτηση από την κατεύθυνση του πεδίου ακτινοβολίας και βαθμονομούνται εύκολα. Παρόλα αυτά όμως εμφανίζουν αβεβαιότητες στις μετρήσεις, ειδικότερα όταν το μέγεθος τους είναι μεγαλύτερο από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας (volume averaging effect). Ως εκ τούτου, η εφαρμογή τους στη δοσιμετρία μικρών πεδίων είναι περιορισμένη. Οι πιο σημαντικοί περιοριστικοί παράγοντες στη χρήση των θαλάμων ιονισμού είναι το μέγεθος του ανιχνευτή (ενεργός όγκος) και η έλλειψη πλάγιας ηλεκτρονιακής ισορροπίας. Οι θάλαμοι ιονισμού συνήθως μπορεί να υποεκτιμήσουν τη δόση σε πολύ μικρά πεδία και το φαινόμενο αυτό ενισχύεται με την αύξηση του ενεργού όγκου του θαλάμου. Δεδομένου ότι για τη μέτρηση του προφίλ μίας δέσμης, ειδικά στην περιοχή της penumbra απαιτείται ανιχνευτής υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας, φαίνεται ότι οι θάλαμοι ιονισμού δεν είναι κατάλληλοι για μετρήσεις μικρών πεδίων [22,25].

Βέβαια, υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμοι θάλαμοι ιονισμού τύπου pinpoint, οι οποίοι έχουν πολύ μικρό ενεργό όγκο ( $< 0.1$  cc) και έχουν σχεδιαστεί ειδικά για μετρήσεις προφίλ μικρών πεδίων. Για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας όμως, θα πρέπει να βαθμονομούνται έναντι θαλάμων τύπου Farmer. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι αυτοί οι ανιχνευτές δεν εμφανίζουν ούτε προβλήματα πολικότητας ούτε υπεισέρχεται το φαινόμενο στέμματος, λόγω του πολύ μικρού ευαίσθητου όγκου τους. Τέλος οι θάλαμοι αυτοί υποεκτιμούν τους output factors λόγω του volume averaging effect [25].

### 3.4 Δίοδοι

Οι δίοδοι είναι ένας άλλος τύπος ανιχνευτή που χρησιμοποιείται στη δοσιμετρία ιονίζουσας ακτινοβολίας στην ακτινοθεραπεία. Η ενέργεια που απαιτείται για τη δημιουργία ενός ζεύγους ηλεκτρονίου-οπής στις διόδους πυριτίου είναι 3.6 eV, τιμή που είναι πολύ μικρότερη από την ενέργεια που απαιτείται για τη δημιουργία ενός ζεύγους ιόντων στον αέρα (περίπου 33.6 eV). Άρα η ευαισθησία των διόδων είναι μεγαλύτερη από τους θαλάμους ιονισμού. Οι δίοδοι μπορούν να παραχθούν σε μικρό μέγεθος λόγω της υψηλής ευαισθησίας τους ανά μονάδα όγκου. Έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη δοσιμετρία μικρών πεδίων, καθώς δίνουν την δυνατότητα ανάγνωσης σε πραγματικό χρόνο, έχουν υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα και μικρό ενεργό όγκο [22,26].

### 3.5 Δοσιμετρία Θερμοφωταύγειας

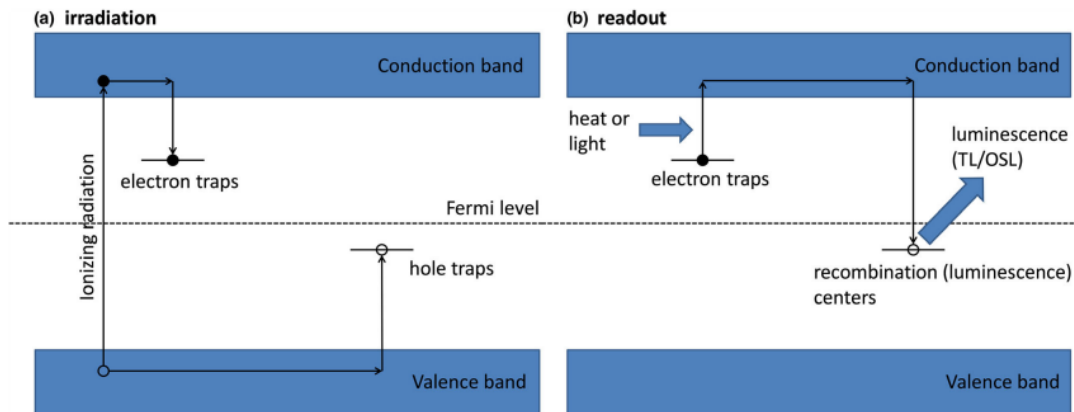
Θερμοφωταύγεια (TL) ονομάζεται το φαινόμενο της καθυστερημένης εκπομπής φωτός από ένα σώμα, που προηγούμενα ακτινοβολήθηκε με ιονίζουσα ή υπεριώδη ακτινοβολία, και εκπέμπεται όταν η θερμοκρασία του είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν που είχε το σώμα κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσής του. Το φαινόμενο πολλές φορές συναντάται στην βιβλιογραφία και ως “θερμικά εξαναγκασμένη φωταύγεια”[27]. Η μεγάλη διαθεσιμότητα σε υλικά που αξιοποιούν το φαινόμενο, καθώς και οι διαφορετικές φυσικές μορφές στις οποίες μπορούν να κατασκευαστούν, έχει επιτρέψει τη χρήση των TLD σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών της δοσιμετρίας (ενδεικτικά αναφέρεται μία δυναμική περιοχή δόσεων από  $10^{-3}$  Gy –  $10^5$  Gy). Τα κύρια πλεονεκτήματα των TLD δοσιμέτρων είναι το μικρό φυσικό τους μέγεθος

και ότι δεν απαιτούνται καλώδια ή κάποιος επιπλέον βοηθητικός εξοπλισμός κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης [27,28].

### 3.5.1 Φυσικές Αρχές Θερμοφωταύγειας

Σε έναν τέλειο κρυσταλλικό μονωτή, η Ζώνη Σθένους και η Ζώνη Αγωγιμότητας έχουν μία ενεργειακή διαφορά μερικών eV και χωρίζονται από μία ενεργειακά απαγορευμένη περιοχή. Η εισαγωγή προσμίξεων στον κρύσταλλο, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενεργειακών επιπέδων εντός αυτής της απαγορευμένης περιοχής. Τα επίπεδα αυτά λειτουργούν ως ενεργειακές παγίδες φορέων ή ως κέντρα επανασύνδεσης. Στα υλικά θερμοφωταύγειας, η αλληλεπίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με το υλικό δημιουργεί ιοντισμούς και ένας σημαντικός αριθμός ηλεκτρονίων μεταπηδά στη ζώνη αγωγιμότητας, αφήνοντας πίσω στη ζώνη σθένους ίσο αριθμό οπών. Τα ηλεκτρόνια και οι οπές μπορούν να κινούνται στις αντίστοιχες ζώνες ωστόσο επανασυνδεθούν ή παγιδευτούν στις αντίστοιχες ενεργειακές παγίδες (Εικόνα 12). Εάν δεν υπάρξει κάποιο εξωτερικό αίτιο, τότε οι φορείς δεν μπορούν να αποπαγιδευτούν. Συγκεκριμένα, το χρονικό διάστημα παραμονής τους σε αυτές, μπορεί να διαρκέσει λιγότερο από ένα δευτερόλεπτο έως και χιλιάδες χρόνια. Αυτό καθορίζεται κυρίως από το “βάθος της παγίδας” και από την ενεργειακή διαφορά παγίδας - ζώνης. Η θέρμανση του υλικού προσφέρει στα παγιδευμένα ηλεκτρόνια θερμική ενέργεια, ικανή για την αποπαγίδευσή και τη μεταβίβασή τους στη Ζώνη Σθένους, δίνοντας τους παράλληλα τη δυνατότητα να επανασυνδεθούν με τις οπές στα κέντρα φωταύγειας και επακολούθως να απελευθερώσουν το ενεργειακό τους πλεόνασμα, υπό μορφή φωτεινής ακτινοβολίας [29,30].





**Εικόνα 12:** Απλοποιημένο διάγραμμα ενεργειακών επιπέδων που αντιπροσωπεύει τις ενεργειακές ζώνες (ζώνη σθένους και ζώνη αγωγιμότητας) και τις ηλεκτρονικές μεταβάσεις: (α) κατά την ακτινοβολήση και (β) κατά την ανάγνωση. Σε αυτή την απεικόνιση, η παγίδα οπών είναι πιο σταθερή από την παγίδα ηλεκτρονίων. Επομένως, η παγίδα ηλεκτρονίων λέγεται ότι λειτουργεί ως κέντρο παγίδευσης, ενώ η παγίδα οπών λέγεται ότι λειτουργεί ως κέντρο επανασύνδεσης [30].

Η σημασία του φαινομένου της θερμοφωταύγειας στη δοσιμετρία, έγκειται στο γεγονός ότι η ένταση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας από το δοσίμετρο είναι ανάλογη της απορροφούμενης δόσης και έπειτα από κατάλληλη βαθμονόμηση του συστήματος μπορεί να συσχετιστεί με αυτήν [29]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η παραπάνω περιγραφή του φαινομένου, αποτελεί φυσικά μία απλούστευση. Στην πραγματικότητα, τα υλικά αυτά αποτελούνται από διαφορετικά είδη ατελειών που όχι μόνο δεν συνεισφέρουν στο σήμα της θερμοφωταύγειας, αλλά λειτουργούν “ανταγωνιστικά” (competitors ή deep traps) έναντι των μεταβάσεων που φαίνονται στην εικόνα, μειώνοντας το εκπεμπόμενο φως [29,30].

### 3.5.2 Φυσικά χαρακτηριστικά υλικών TLD στη δοσιμετρία

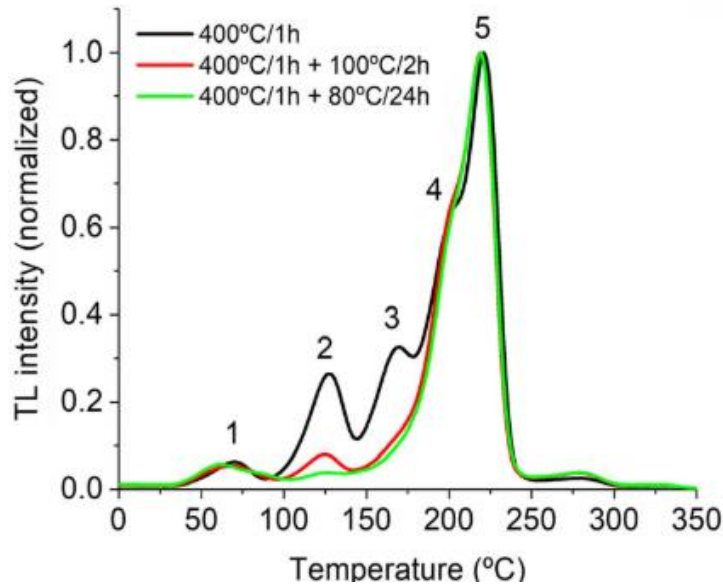
Παρόλο που το φαινόμενο της θερμοφωταύγειας (TL) μπορεί να παρατηρηθεί σε αρκετά υλικά, μόνο ένας μικρός αριθμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δοσιμετρικές εφαρμογές. Ένας ειδικός τύπος TLD είναι τα micro-cubes TLD. Μπορούν να εφαρμοστούν για τον προσδιορισμό της δόσης σε μια περιοχή με βάση το μέγεθός τους, δηλαδή  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ . Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν κύβοι (με τις παραπάνω διαστάσεις) σύστασης  $\text{LiF} : \text{Mg}, \text{Ti}$  (γνωστά ως  $\text{LiF} 100$ ). Το υλικό τους είναι ισοδύναμο μαλακού ιστού ( $Z_{\text{eff}} = 7.4$ ), ενώ το μικρό τους μέγεθος μας επιτρέπει να πραγματοποιούμε μετρήσεις με μεγάλη δοσιμετρική ακρίβεια χωρίς να διαταράσσεται το πεδίο ακτινοβολίας [31]. Η γραφική παράσταση της έντασης της ακτινοβολίας

συνάρτηση της θερμοκρασίας ενός υλικού TL (ή του χρόνου κατά τη διάρκεια θέρμανσης), ονομάζεται καμπύλη αίγλης. Η απορροφούμενη δόση σχετίζεται με τη συνολική ποσότητα φωτός (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη αίγλης) που εκπέμπεται κατά την ανάγνωση του TLD (μέσω κατάλληλης βαθμονόμησης). Είναι λιγότερο συνηθισμένο, αλλά δυνατό, να εκτιμηθεί η δόση χρησιμοποιώντας το ύψος της κύριας κορυφής. Η καμπύλη αίγλης, είναι η έξοδος (output) του συστήματος (TLD – reader) [27-31].

Το LiF (Mg,Ti) έχει 12 παγίδες διαφορετικού τύπου. Έτσι σε πρώτη προσέγγιση, κάποιος θα περίμενε 12 κορυφές σε μία καμπύλη αίγλης. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της ανάγνωσης του TLD μόνο μερικές από αυτές είναι ορατές διότι:

- Μερικές παγίδες είναι τόσο ρηχές (απελευθερώνονται σε χαμηλές θερμοκρασίες) και τα ηλεκτρόνια τους διαφεύγουν πριν την ανάγνωση του TLD.
- Διαφορετικές παγίδες μπορεί να βρίσκονται σε παρόμοια βάθη και οι κορυφές τους επικαλύπτονται. Αυτό δυσχαιρένει την ανάγνωσή τους.
- Άλλες παγίδες είναι τόσο βαθιές που τα ηλεκτρόνια σε αυτές δεν είναι απελευθερώνονται κατά τη διαδικασία της θέρμανσης. Αυτές οι παγίδες ανταγωνίζονται το φαινόμενο της θερμοφωταύγειας (competitors) .

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει ένα ανώτατο όριο θερμοκρασίας στην οποία ένα TLD μπορεί να θερμανθεί, κυρίως για δύο λόγους. Αρχικά, η θέρμανση του υλικού σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες μπορεί να καταστρέψει την κρυσταλλική του δομή. Αυτό σαφέστατα θα επηρεάσει την απόδοση του υλικού και επιπλέον δε θα μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι εάν το υλικό θερμανθεί αρκετά, θα εκπέμψει φως το οποίο δεν σχετίζεται με την έκθεση του στην ακτινοβολία και κατε επέκταση με τη δόση [32].



**Εικόνα 13:** Καμπύλη Θερμοφωταύγειας LiF:Mg,Ti (TLD-100) που υποβλήθηκαν σε διαφορετικές διαδικασίες απόπτωσης. Οι κορυφές 1-5 αντιστοιχούν σε διαφορετικές ενεργειακές παγίδες (άρα και αποδίδουν σήμα σε διαφορετικές θερμοκρασίες). Η 5<sup>η</sup> κορυφή εμφανίζεται στη θερμοκρασία όπου το σήμα γίνεται μέγιστο [30].

Κάποια βασικά χαρακτηριστικά των TLD, χρήσιμα κατά τη διεξαγωγή μετρήσεων είναι τα παρακάτω:

### 1. Απώλεια σήματος (fading):

Είναι ένα ανεπιθύμητο φαινόμενο, που οδηγεί σε μείωση του σήματος από ένα TLD, εξαιτίας του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ ακτινοβόλησης και ανάγνωσης. Το φαινόμενο αυτό, είναι πιο πιθανό να περιλαμβάνει ρηχές παγίδες όπου η ενέργεια που απαιτείται για την απελευθέρωση ηλεκτρονίων είναι ελάχιστη. Ως εκ τούτου, κορυφές στην καμπύλη αίγλης που παράγονται σε χαμηλές θερμοκρασίες (δηλαδή κορυφές που σχετίζονται με ρηχές παγίδες) είναι πιο ευαίσθητες σε fading. Ο χρόνος ημιζωής μίας κορυφής, ορίζεται ως το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να μειωθεί η έντασή στο μισό. Στο LiF (Mg,Ti), οι χρόνοι αυτοί για τις κορυφές 1 και 2 είναι προσεγγιστικά 10 min και 10 h αντίστοιχα, γεγονός που τις καθιστά αναξιόπιστες στη δοσιμετρία. Αντίθετα, η κύρια κορυφή στην καμπύλη αίγλης (200 °C), έχει σε ένα χρόνο από την ακτινοβόληση, fading μικρότερο του 10 % [29,32].

## 2. Ευαισθησία (sensitivity):

Η ευαισθησία ενός TLD, είναι η ένταση του εκπεμπόμενου φωτός ανά μονάδα δόσης. Όσο μεγαλύτερη είναι η ευαισθησία, τόσο χαμηλότερη το όριο δόσης που μπορεί να μετρηθεί. Όλα τα υλικά TL έχουν την ίδια ευαισθησία για τα σωματίδια βήτα. Το βασικό χαρακτηριστικό που καθορίζει την ευαισθησία ενός υλικού TL σε φωτόνια (γάμμα ή ακτίνες X) είναι ο ενεργός του ατομικός αριθμός. Όσο μεγαλύτερος είναι ο ενεργός ατομικός αριθμός, τόσο μεγαλύτερη είναι η ευαισθησία. Τα LiF-100 χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία καθώς έχουν ενεργό ατομικό αριθμό κοντά σε αυτόν των μαλακών ιστών (7.42). Ωστόσο, η ευαισθησία εξαρτάται και από πολλούς άλλους παράγοντες όπως το είδος προσμίξεων, το σύστημα ανάγνωσης και ο ρυθμός θέρμανσης [29,32].

## 3. Ενεργειακή εξάρτηση (energy dependence):

Ως ενεργειακή εξάρτηση για ένα δοσίμετρο, ορίζεται η αλλαγή της απόκρισης του σε μία ορισμένη δόση ακτινοβολίας, συναρτήσει της ενέργειας. Η ακρίβεια μέτρησης της δόσης με ένα TLD θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη από την ενέργεια της ακτινοβολίας. Δηλαδή για την ίδια τιμή δόσης, η ποσότητα της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας που παράγεται κατά τη θέρμανση ενός TLD θα πρέπει να είναι σταθερή και να μην εξαρτάται από την ενέργεια ακτινοβολίας [29,32]. Ως εκ τούτου είναι απαραίτητο οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης (απορρόφηση και σκέδαση) της ακτινοβολίας με το δοσίμετρο να είναι παρόμοιοι με αυτούς των μαλακών ιστών [29,30,31].

## 4. Γραμμικότητα με την απορροφούμενη δόση (linearity):

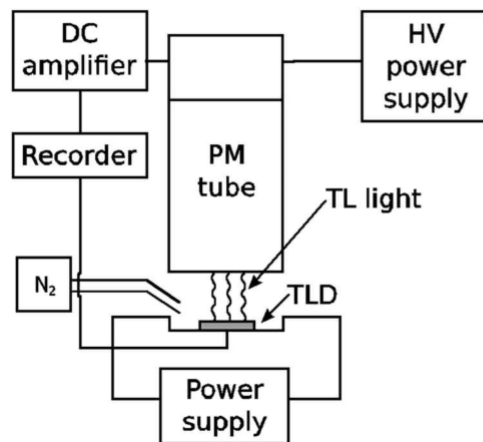
Είναι σημαντικό, σε οποιαδήποτε εφαρμογή των TLD, να υπάρχει, εάν είναι δυνατόν, μια γραμμική σχέση μεταξύ φορτίου και απορροφούμενης δόσης. Η γραμμικότητα θα πρέπει να υπάρχει για ένα μεγάλο εύρος δόσεων, και το εύρος της ζώνης αυτής εξαρτάται τόσο από το ίδιο το υλικό καθώς και από τον reader. Όταν τα TLD δεν χρησιμοποιούνται στη γραμμική περιοχή, θα πρέπει να εφαρμοστεί διόρθωση στο σήμα που δίνεται κατά την ανάγνωση τους. Σε ιδανικές καταστάσεις η σχέση φορτίο - δόση είναι γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα. Σε υψηλές δόσεις όμως, είναι δυνατόν να εμφανιστούν φαινόμενα υπεργραμμικότητας [29]. Το φαινόμενο της υπεργραμμικότητας είναι ανεπιθύμητο, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της δόσης [29,32].

## 5. Φάσμα εκπομπής TLD

Το φάσμα εκπομπής ενός TLD θα πρέπει να βρίσκεται σε ένα εύρος μηκών κύματος, όπου ο φωτοπολλαπλασιαστής (PMT) που είναι ενσωματωμένος στον reader, να έχει υψηλή ευαισθησία. Η ευαισθησία των περισσότερων PMTs, βρίσκεται σε μήκη κύματος 400 – 450 nm, ενώ το φάσμα εκπομπής των LiF-100 βρίσκεται μεταξύ 350 – 600 nm (με μέγιστο στα 400 nm) [32].

### 3.5.3 Εποπτική Εικόνα ενός TLD - system

Ένα σύστημα ανάγνωσης TLD περιλαμβάνει μία συσκευή που χρησιμοποιείται για τη θέρμανση του TLD καθώς και ένα όργανο ανίχνευσης της παραγόμενης κατά τη θέρμανση ακτινοβολίας. Στο εμπόριο, υπάρχουν TLD-readers με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους λειτουργούν μπορεί να διαφέρουν, η βασική προσέγγιση για την ανάγνωση ενός TLD είναι ενιαία (Εικόνα 14). Το TLD τοποθετείται στον reader και αυτό θερμαίνεται. Ο reader βρίσκεται σε σύνδεση με εξωτερική παροχή αερίου  $N_2$ , και η ανάγνωση πραγματοποιείται πάντοτε σε συνθήκες gas on . Το φως που εκπέμπεται κατά τη θέρμανση του TLD, ανιχνεύεται και ενισχύεται από έναν PMT, ο οποίος το μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα. Η απουσία του  $N_2$ , έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζει την ακρίβεια των μέτρησεων, ειδικά για δόσεις ακτινοβολίας κάτω από 10 cGy. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έχουν παρατηρηθεί αποκλίσεις στο σήμα, (που μπορεί να φτάσουν σχεδόν το 100%) όταν η ανάγνωση των γίνεται χωρίς  $N_2$  [33].



**Εικόνα 14:** Διάγραμμα των βασικών μονάδων ενός TLD -reader. (Πηγή: Attix, F. H., Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. 1986 Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) [33]

Πριν την ακτινοβόληση, καθώς και πριν την ανάγνωση των TLD, πραγματοποιείται μία διαδικασία θέρμανσης των TLD που ονομάζεται ανόπτηση (annealing) σε ειδικό φούρνο[27-34]. Οι δύο αυτές διαδικασίες εξηγούνται παρακάτω.

#### Pre-irradiation annealing:

Πρωτού ακτινοβολήσουμε τα TLD, είναι απαραίτητο το pre-irradiation annealing, το οποίο αποβλέπει στο “σβήσιμο” της ιστορίας (παραμένων σήμα) τους. Το σήμα αυτό είναι ανεπιθύμητο στις μετρήσεις, και μπορεί να οφείλεται σε ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε ενεργειακές παγίδες λόγω έκθεσης του TLD σε ακτινοβολία υποβάθρου, ή και σε κάποια προηγούμενη ακτινοβόληση του. Για αυτό το λόγο, πριν από κάθε ακτινοβόληση, θερμαίνουμε τα TLD σε θερμοκρασία και με ρυθμό που ορίζετε από κάποιο πρωτόκολλο.

#### Pre-readout annealing:

Με την πάροδο του χρόνου μετά την ακτινοβόληση των TLD, ακόμη και χωρίς θέρμανση, ένας αριθμός φορέων θα απελευθερωθεί από τις ενεργειακές παγίδες. Ο ρυθμός με τον οποίο, οι φορείς απελευθερώνονται ακόμη και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, περιγράφεται από το χρόνο ημίσειας ζωής μίας κορυφής στην καμπύλη αίγλης. Ανάλογα με το βάθος της παγίδας, ο χρόνος αυτός μπορεί να κυμαίνεται από μερικά λεπτά έως και χρόνια. Οι κορυφές με μικρούς χρόνους ημιζωής, αντιπροσωπεύουν παγίδες οι οποίες είναι ενεργειακά ασταθείς και δίνουν ανεπιθύμητα σήματα. Για το λόγο αυτό, πριν την ανάγνωση των ακτινοβολημένων TLD πραγματοποιείται μια διαδικασία που ονομάζεται pre-readout annealing, η οποία συνεισφέρει στην αποδέσμευση φορέων που βρίσκονται σε ασταθείς παγίδες. [33,34].

### 3.6 Δοσίμετρα γέλης

Τα δοσίμετρα γέλης είναι ιδιαίτερα ελκυστικά στην ακτινοθεραπεία, διότι είναι από υλικά ισοδύναμα μαλακού ιστού και επιπλέον η ευαισθησία τους δεν εξαρτάται από την κατεύθυνση της δέσμης. Ένα τέτοιο δοσίμετρο, έχει διπλό ρόλο, καθώς λειτουργεί ως ανιχνευτής και ταυτόχρονα ως ομοίωμα, χωρίς να διαταράσσει το πεδίο ακτινοβολίας. Επιπλέον, μπορούν να μετρήσουν τρισδιάστατες κατανομές δόσεων. Αυτοί οι ανιχνευτές χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες: Fricke, πολυμερή και ραδιοχρωμικά gel. Τα Fricke, συγκριτικά τα υπόλοιπα, είναι εξαιρετικά εύκολο να παρασκευαστούν, αλλά η διάχυση στο gel είναι ένα σημαντικό τους

μειονέκτημα. Τα πολυμερή είναι gel υψηλής ευαισθησίας χωρίς προβλήματα διάχυσης. Ωστόσο, η κατασκευή τους είναι δύσκολη λόγω της ευαισθησίας τους στην παρουσία οξυγόνου. Μερικές μελέτες υποδηλώνουν ότι είναι κατάλληλα για μετρήσεις σχετικών output factor, του προφίλ δέσμης και των κατανομών δόσης σε μικρά πεδία λόγω της υψηλής τους διακριτικής ικανότητας και της ευκολίας στην τοποθέτησή τους. Τα ραδιοχρωμικά gel δεν είναι ευαίσθητα στο οξυγόνο, έχουν επιθυμητούς ρυθμούς διάχυσης και η διαδικασία ανάγνωσής τους περιλαμβάνει οπτικές μεθόδους [22].

## 4. Μέθοδοι σύγκρισης κατανομών δόσης

### 4.1 Εισαγωγή

Από τότε που εισήχθη το IMRT στην κλινική πράξη, η ανάγκη για εκτενείς και εξατομικευμένους (ως προς τον ασθενή) ελέγχους ποιότητας πριν από τη θεραπεία, έχει γίνει ένα αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής ρουτίνας. Κατά την πραγματοποίηση πολύπλοκων θεραπευτικών πλάνων (πχ. IMRT, VMAT, SRS), διάφορα τμήματα του γραμμικού επιταχυντή (MLCs, jaws, couch κλπ.) συνεργάζονται σε συντονισμένες κινήσεις. Ένα τέτοιο πλάνο, είναι σχεδόν αδύνατο να ελεγχθεί εξ ολοκλήρου με συμβατικές μεθόδους ή υπεραπλουστευμένους υπολογισμούς, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα για δοσιμετρικά σφάλματα. Με βάση τα παραπάνω γίνεται σαφές, ότι αποτελεί επιτακτική ανάγκη η επιβεβαίωση της δόσης ακτινοβολίας που δέχεται ο ασθενής με τρόπο ανεξάρτητο από αυτόν που δίνει ως έξοδο το TPS. Σε αυτήν την κατεύθυνση, ενσωματώθηκαν στην κλινική ρουτίνα διάφορες δοσιμετρικές τεχνικές με ανιχνευτές διαφόρων διαστάσεων (1-D, 2-D, 3-D), των οποίων η σωστή χρήση μας βοηθάει να περιορίσουμε ανεπιθύμητα σφάλματα. Εν συντομία, το πλάνο θεραπείας εφαρμόζεται στο ομοίωμα στο γραμμικό επιταχυντή και οι μετρηθείς πειραματικά δόσεις συγκρίνονται με τις αντίστοιχες δόσεις που υπολόγισε το σύστημα σχεδιασμού. Ανεξάρτητα από το είδος του ανιχνευτή, στο τέλος, κάθε διαδικασία επαλήθευσης καταλήγει στη σύγκριση δύο κατανομών δόσης. Ως κατανομή αναφοράς (reference distribution) ορίζεται η μετρούμενη, καθώς είναι πιο κοντά στην πραγματικότητα, ενώ η κατανομή της οποίας η ακρίβεια αξιολογείται σε σχέση με τη μέτρηση είναι η υπολογισμένη (evaluated distribution)[35].

### 4.2 Βασικές τεχνικές ελέγχου πλάνου θεραπείας

Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά παραδείγματα τεχνικών σύγκρισεων των δύο κατανομών, τα προτερήματά τους έναντι των υπολοίπων, καθώς και οι βασικοί τους περιορισμοί. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη μέθοδο με τον δείκτη  $\gamma$  (gamma index).



#### 4.2.1 Έλεγχος διαφοράς δόσης (Dose Difference – DD)

Ένας άμεσος-ποσοτικός τρόπος σύγκρισης δύο κατανομών είναι ο έλεγχος της διαφοράς τους ως προς τη δόση (Dose Difference - DD). Η διαφορά δόσης σε μία θέση ( $\vec{r}$ ), ορίζεται ως η διαφορά  $\delta$  ανάμεσα στη δόση από την προς αξιολόγηση κατανομή  $D_e(\vec{r})$  και της δόσης στην κατανομή αναφοράς  $D_r(\vec{r})$  στη θέση αυτή. Δηλαδή ισχύει ότι:

$$\delta(\vec{r}) = D_e(\vec{r}) - D_r(\vec{r})$$

Το κριτήριο DD δίνει αξιόπιστη πληροφορία στο χρήστη σχετικά με τη συμφωνία δύο κατανομών σε περιοχές χαμηλού dose gradient, καθώς στις περιοχές αυτές η δόση αλλάζει αργά με τη θέση και χωρικές αβεβαιότητες (π.χ τυχόν μετατόπιση της μετρητικής διάταξης) συνήθως μπορούν να αγνοηθούν. Όμως, σε περιοχές υψηλού dose gradient, μικρές χωρικές διαφωνίες οδηγούν σε μεγάλες διαφορές δόσης, με αποτέλεσμα σημεία που διαφέρουν εντός κλινικά αποδεκτών ορίων να μην περνούν τον έλεγχο [36].

#### 4.2.2 Συμφωνία στην απόσταση (Distance to Agreement - DTA)

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος που εμφανίζει η εφαρμογή DD σε περιοχές υψηλού dose gradient, προτάθηκε μια νέα μέθοδος, ονόματι συμφωνία (δόσης) σε απόσταση. Στα αγγλικά ο όρος είναι Distance to Agreement (DTA). Η DTA, ορίζεται ως η απόσταση από το κοντινότερο σημείο στην υπό αξιολόγηση κατανομή, στο οποία η δόση είναι ίδια με αυτή του σημείου αναφοράς. Μαθηματικά η DTA σε μία θέση ( $\vec{r}_r$ ), της κατανομής αναφοράς μπορεί να εκφραστεί από τη σχέση:

$$d(\vec{r}_r) = \min\{|\vec{r}_r - \vec{r}_e|\} \in \{\vec{r}_e\}, \quad \text{με } \delta(\vec{r}_r, \vec{r}_e) = 0$$

Το κριτήριο DTA έχει κλινικό νόημα σε περιοχές υψηλού dose gradient. Όμως σε περιοχές χαμηλού dose gradient, όπου σημεία με μικρή διαφορά δόσης θα έχουν μεγάλη απόσταση μεταξύ τους, είναι εύκολο να αποκλειστούν κατά τον έλεγχο, χωρίς, όμως, να είναι κλινικά σημαντικά [36,37].

### 4.2.3 Σύνθετη μέθοδος DD και DTA

Με βάση τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι τα δυο παραπάνω κριτήρια ελέγχου αλληλοσυμπληρώνονται. Έτσι κατά την διαδικασία έλεγχου του πλάνου θεραπείας, μπορούμε να τα συνδυάσουμε ώστε να πάρουμε μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για την τελική αξιολόγηση του πλάνου. Κατά αυτή την μελέτη μπορούν να καθοριστούν ξεχωριστά κριτήρια DD (π.χ. 3%) και DTA (π.χ. 3 mm), όπου τουλάχιστον το ένα από τα δυο πρέπει να πληρούνται, ώστε η ταύτιση να είναι αποδεκτή σε συνάρτηση των κριτηρίων, που θέτονται από τον χρήστη. Συνεπώς, η σύνθετη κατανομή  $c(\vec{r}_r)$  είναι μία δυαδική κατανομή που αποτελείται από σημεία που δεν ικανοποιούν τα κριτήρια DD και DTA, ( $\Delta D$  και  $\Delta d$ , αντίστοιχα), και μαθηματικά δίνεται από τη σχέση:

$$c(\vec{r}_r) = \delta_f(\vec{r}_r) \cdot d_f(\vec{r}_r)$$

Όπου:

$$\delta_f(\vec{r}_r) = \begin{cases} 0 & |\delta(\vec{r}_r)| \leq \Delta D \\ 1 & |\delta(\vec{r}_r)| > \Delta D \end{cases}$$

$$d_f(\vec{r}_r) = \begin{cases} 0 & |d(\vec{r}_r)| \leq \Delta d \\ 1 & |d(\vec{r}_r)| > \Delta d \end{cases}$$

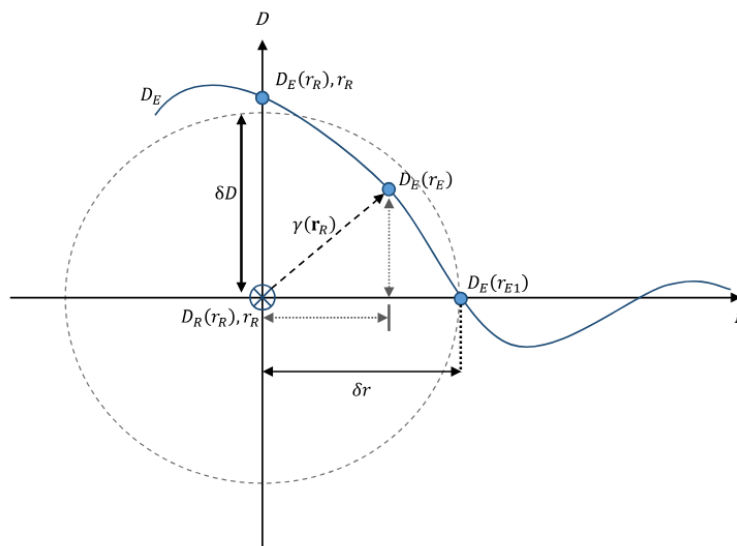
Η σύνθετη χρησιμοποίηση των δυο εργαλείων (DD και DTA) και μεν λύνει τα προβλήματα τα οποία δεν είναι διαχειρίσιμα από τον κάθε έλεγχο ξεχωριστά, όμως δε δίνει καμία πληροφορία για το μέγεθος της επιτυχίας ή αποτυχίας του ελέγχου. Συνεπώς δεν υπάρχει ποσοτικοποίηση του σφάλματος της ταύτισης των δυο κατανομών, κάνοντας έτσι δύσκολη την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων [37,38].

### 4.2.4 Δείκτης $\gamma$ (gamma index)

Η έλλειψη πληροφορίας σχετικά με τον βαθμό της διαφωνίας μεταξύ των κατανομών δόσης, οδήγησε στη γενίκευση του παραπάνω τεστ και τη σύγκριση των κατανομών από μία γεωμετρική προοπτική, αξιολογώντας τη μετατόπιση της υπό εξέταση κατανομής ως προς κάθε σημείο της κατανομής αναφοράς. Η εύρεση της μετατόπισης αυτής, όμως, μεταξύ των κατανομών δόσης περιορίστηκε από το γεγονός ότι σε αυτόν το γεωμετρικό χώρο, η μία διάσταση αφορούσε τη

δόση ενώ οι υπόλοιπες διαστάσεις την απόσταση, συνεπώς δεν ήταν εύκολο να ερμηνευτεί. Για το λόγο αυτό, έγινε κανονικοποίηση στις κλίμακες της δόσης και της απόστασης, διαιρώντας κάθε μία από αυτές με τα κριτήρια ΔD και ΔTA αντιστοίχως. Στόχος της διαδικασίας αυτής ήταν να μπορέσει να οριστεί ένα αδιάστατο μέτρο σύγκρισης της διαφοράς των δύο κατανομών. Ο κανονικοποιημένος χώρος που περιγράφει το πρόβλημα, προσομοιάζεται με ένα ελλειψοειδές (Εικόνα 16), μέσα στο οποίο υπολογίζεται η αδιάστατη απόκλιση Γ ανάμεσα σε δύο σημεία  $\vec{r}_r$  και  $\vec{r}_e$ . Η απόκλιση αυτή, υπολογίζεται μαθηματικά μέσω της σχέσης [36,37,39]:

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta d^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta D^2}}$$



**Εικόνα 16:** Σχηματική αναπαράσταση του δείκτη  $\gamma$  σε μία διάσταση. Στον άξονα  $y$  είναι η δόση, ενώ στον  $x$  η απόσταση. Στην αρχή των αξόνων, βρίσκεται το σημείο της κατανομής αναφοράς, ενώ η μπλε γραμμή αναπαριστά την αξιολογούμενη κατανομή δόσης που συγκρίνεται. Οι συμπαγείς κύκλοι αποτελούν διακεκριμένα σημεία της κατανομής αυτής. Τα κριτήρια  $\delta r$  (DTA) και  $\delta D$  (DD) δημιουργούν μία έλλειψη αποδοχής γύρω από το σημείο αναφοράς. Στο παράδειγμα, το αποτέλεσμα θα είναι  $\gamma < 1$  για το σημείο αναφοράς [39].

Έτσι για κάθε σημείο της υπολογισμένης κατανομής γίνεται ο υπολογισμός της απόκλισης Γ, με την ελάχιστη τιμή του να αποτελεί τον δείκτη  $\gamma$ , ο οποίος δίνεται από τη σχέση:

$$\gamma(\vec{r}_r) = \min\{\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r)\} \forall \{r_e\}$$

Από την εξίσωση της έλλειψης γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι αν :

$\gamma(\vec{r}_r) \leq 1$ , ο υπολογισμός θα περάσει τον έλεγχο

$\gamma(\vec{r}_r) > 1$ , ο υπολογισμός δεν περνάει τον έλεγχο

Οι υπολογισμοί του δείκτη  $\gamma$  διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, local και global. Η διαφορά τους στηρίζεται στον τρόπο με τον οποίο υπολογίζεται η διαφορά δόσης dose difference ( $\Delta D$ ). Για τον local, η διαφορά υπολογίζεται με τον τρόπο που περιγράφηκε στην Ενότητα 4.2.1. Στην περίπτωση που ο δείκτης  $\gamma$  υπολογίζεται σε global επίπεδο, η σχέση γίνεται:

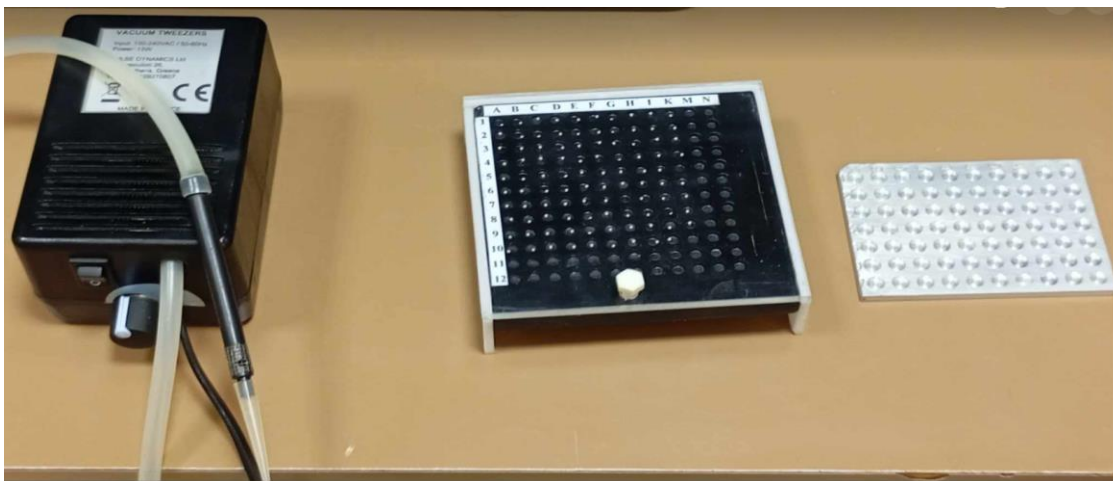
$$\Delta D(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e) = \frac{D_E(\mathbf{r}_E) - D_R(\mathbf{r}_R)}{D_{norm}}$$

Δηλαδή η αρχική σχέση κανονικοποιείται ως προς μία τιμή δόσης  $D_{norm}$  η οποία μπορεί να είναι οποιαδήποτε τιμή. Για παράδειγμα μπορεί να είναι η μέγιστη δόση στην μετρούμενη (reference) κατανομή ή ένα σημείο υψηλής δόσης σε περιοχή χαμηλού dose gradient. Ο local αναδεικνύει αποτυχίες σε περιοχές όπου η δόση είναι υψηλή, αλλά μεταβάλλεται γρήγορα αλλά και σε περιοχές χαμηλών δόσεων. Αντίθετα ο global, μπορεί να αποκρύψει αυτά τα σφάλματα, αλλά αναδεικνύει καλύτερα τις αποτυχίες στις περιοχές όπου η δόσεις εντός της κατανομής είναι υψηλότερες. Η επιλογή του δείκτη γενικά εξαρτάται από τις ανάγκες του ελέγχου. Βέβαια, η πλειονότητα των δημοσιευμένων εργασιών, αναφέρει τον local, αν και πρέπει να ληφθεί προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς συχνά δεν καθορίζεται ποιος από τους δύο χρησιμοποιείται [39].

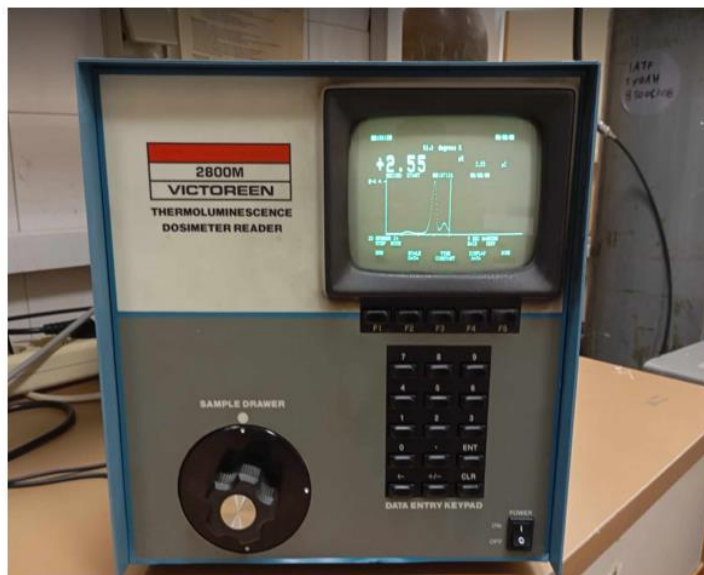
## 5. Βαθμονόμηση batch TLD LiF-100 και TLD-Reader Victoreen 2800

### 5.1 Υλικά και μεθοδολογία

Τα TLD που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τύπου LiF(Mg, Ti), κυβικής γεωμετρίας και διαστάσεων 1mm x 1mm x 1mm. Ο εξοπλισμός περιελάμβανε έναν TLD reader (Victoreen 2800), ο οποίος έχει τη δυνατότητα ανάγνωσης ενός TLD τη φορά. Ο reader ήταν συνδεδεμένος με εξωτερική παροχή αερίου N<sub>2</sub> για τους λόγους που αναφέρθηκαν στην ενότητα 3.5.3. Βάση του εγχειριδίου του reader η έναρξη της μέτρησης γινόταν αφότου η θερμοκρασία της κεφαλής του PMT έχει σταθεροποιηθεί στους 60 °C και η real time ρύθμιση της υψηλής τάσης του PMT στα 780 V. Οι παράμετροι αυτοί αναγράφονταν εμφανώς στην οθόνη του reader. Για τη διαδικασία του annealing, χρησιμοποιήθηκε ένας ειδικός φούρνος (μοντέλο της εταιρίας PTW), ο οποίος είχε εγκατεστημένα δύο προγράμματα, ένα για το pre - irradiation και ένα δεύτερο για το pre - readout annealing. Επιπλέον, ο φούρνος διέθετε έναν ανεμιστήρα ο οποίος βοηθούσε στην ομοιόμορφη θέρμανση και ψύξη των TLD. Μέσω ηλεκτρικής πιπέτας κενού, τα TLD τοποθετούνταν σε μεταλλική πλακέτα (για το annealing) και στον reader για την ανάγνωσή τους και το αντίστροφο. Στις Εικόνες 17α και 17β δίνεται μία εποπτική εικόνα του εξοπλισμού, ενώ στον πίνακα παρουσιάζεται εν συντομία το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε στην εργασία.



**Εικόνα 17α :** Αριστερά : Ηλεκτρική πιπέτα κενού. Μέση: Τα TLD LiF-100 (άσπρο χρώμα - με συγκεκριμένη κωδική) τοποθετημένα στη θήκη φύλαξης. Δεξιά: Μεταλλική πλάκα για μεταφορά των TLD στον φούρνο ανόπτησης.



Εικόνα 17β : Αριστερά : Ο φούρνος ανόπτησης της εταιρείας PTW. Δεξιά: Ο TLD reader Victoreen -2800 M σε συνθήκες μέτρησης.

## Πίνακας 1

### Παράμετροι Ανόπτησης – Θέρμανσης των TLD.

<b>Pre - irradiation annealing</b>	Θέρμανση για μία ώρα στους 400 °C, εν συνεχεία θέρμανση στους 100 °C για δύο ώρες, και πτώση θερμοκρασίας μέχρι η θερμοκρασία του φούρνου να σταθεροποιηθεί σε θερμοκρασία δωματίου
<b>Τοποθέτηση των TLD σε κατάλληλη πλακέτα προς ακτινοβόληση.</b>	Ασφαλής μεταφορά των TLD σε ειδική πλάκα. Η ακτινοβόληση των TLD γίνεται περίπου 6 h μετά το πέρας του pre-irradiation annealing.
<b>Pre-readout annealing</b>	Γρήγορη θέρμανση για 10 λεπτά στους 100 °C. Άνοιγμα φούρνου, όταν η θερμοκρασία του φούρνου σταθεροποιηθεί σε θερμοκρασία δωματίου.
<b>Ανάγνωση των TLD</b>	Τοποθέτηση των TLD στον reader για ανάγνωση σήματος. Αναμονή ωστόσο η θερμοκρασία πέσει κάτω από τους 60 °C. Επιλογή της εντολής run για το σχηματισμό της καμπύλης αίγλης. Για το σχηματιστό της καμπύλης, απαιτείται διάστημα 20s (10s για θέρμανση στους 160 °C και 10s για θέρμανση στους 300 °C). Μετά την ανάγνωση των TLD, ακολουθεί επανατοποθέτηση τους στη θήκη φύλαξης.

## 5.2 Επιλογή υψηλής τάσης φωτοπολλαπλασιαστή

Το φως που εκπέμπεται κατά τη θέρμανση του TLD, ανιχνεύεται και ενισχύεται από έναν PMT, ο οποίος τελικά το μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα. Η υψηλή τάση του φωτοπολλαπλασιαστή είναι αυτή η οποία καθορίζει το πόσο θα ενισχυθεί το πρωτογενές σήμα. Άυξηση της υψηλής συνεπάγεται μεγαλύτερη ενίσχυση, αλλά ταυτόχρονα υπάρχει και αύξηση του θορύβου εξαιτίας της επιτάχυνσης ηλεκτρονίων από τις δυνόδους του φωτοπολλαπλασιαστή, χωρίς αυτά τα ηλεκτρόνια να έχουν προκύψει από την πρόσπτωση άλλων ηλεκτρονίων. Άρα είναι ιδιαίτερα σημαντικό η υψηλή τάση να μη μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της μέτρησης και η τιμή της να είναι τέτοια ώστε το σήμα να είναι ισχυρό και ο θόρυβος να διατηρείται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα.

Για να γίνει αυτή η μελέτη χρησιμοποιήθηκε το reference light που υπάρχει εγκατεστημένο στον TLD reader. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις του εξερχόμενου σήματος (φορτίο) από τον PMT τόσο με το test light όσο και χωρίς αυτό (καταγραφή θορύβου) για να αποφασιστεί η βέλτιστη τάση. Όλη η διαकाσία των μετρήσεων με ταυτόχρονη παροχή N<sub>2</sub> (gas on), πίεσης 0.7 bar. Κατά την διάρκεια των μετρήσεων, παρατηρήθηκε πως η τάση είχε μικρές διακυμάνσεις, οι οποίες αναγραφόταν στην οθόνη. Οι διακυμάνσεις αυτές, θα επηρέαζαν σημαντικά τα αποτελέσματά των μετρήσεων, καθώς το σήμα από κάθε TLD θα είχε διαφορετική ενίσχυση. Τα επίπεδα θορύβου ήταν χαμηλά για όλες τις τιμές της υψηλής τάσεις, ενώ εε ένα εύρος τάσεων από 770-800 V, το ποσοστό του θορύβου είναι πολύ χαμηλό και πρακτικά σταθερό. Για τον λόγο αυτό η βέλτιστη υψηλή τάση είναι τα 780 V καθώς η απόκριση του PMT βρίσκεται εντός της περιοχής όπου υπάρχει η θεωρητικά αναμενόμενη απόκριση (η απόκριση εξαρτάται από την δεύτερη δύναμη της τάσης) και ο θόρυβος είναι σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα.

Προκειμένου να περιοριστούν τα σφάλματα, πριν την ανάνωση του κάθε TLD, ελέγχαμε εάν η τιμή του test light ήταν σταθερή και έπαιρνε την αναμενόμενη τιμή στα 780 V. Αποδεκτές ήταν οι τιμές που δε διέφεραν περισσότερο από 1 % σε σχέση με τις αναμενόμενες.

### 5.3 Υπολογισμός του Element Sensitivity Correction Factor ( $k_{s,i}$ ) για κάθε TLD και διασφάλιση επαναληψιμότητας του συστήματος

Παρόλο που τα δοσίμετρα προέρχονται από το ίδιο batch, η ευαισθησία του καθενός θα διαφέρει. Έτσι κάθε το κάθε TLD θα έχει μοναδική ευαισθησία λόγω διακυμάνσεων, τόσο στη συγκέντρωση όσο και στην κατανομή των ατελειών εντός του κρυσταλλικού πλέγματος. Για κάθε ένα δοσίμετρο, ορίζεται ένας συντελεστής βαθμονόμησης που ονομάζεται Element Sensitivity Correction Factor ( $k_{s,i}$ ). Ουσιαστικά, το  $k_{s,i}$  είναι ένας πολλαπλασιαστικός παράγοντας στο φορτίο που προκύπτει κατά την ανάγνωση του δοσιμέτρου, για να γίνει η απόκριση του συγκρίσιμη με τη μέση απόκριση όλων των δοσιμέτρων του batch που απορρόφησαν (θεωρητικά) την ίδια δόση. Μαθηματικά, δίνεται από τη σχέση:

$$k_{s,i} = \frac{\bar{M}}{M_i}$$

Στον αριθμητή του κλάσματος, είναι η μέση τιμή του σήματος από όλο το batch, ενώ στον παρονομαστή, το σήμα από το προς μελέτη δοσίμετρο. Για να μειωθεί η στατιστική διακύμανση κατά τις μετρήσεις, το batch των TLD ακτινοβόληθηκε συνολικά 5 φορές. Η ακτινοβόληση των TLD πραγματοποιήθηκε σε πλακέτες solid water το οποίο προσομοιάζει τον ανθρώπινο ιστό, όπου και πάλι υπήρχε μοναδική αρίθμηση. Η αρίθμηση ήταν η ίδια με αυτή της θήκης φύλαξης των TLD για να αποφευχθούν πιθανά λάθη. Η τοποθέτηση των TLD έγινε σε κατάλληλο βάθος για την εξασφάλιση συνθηκών ηλεκτρονιακής ισορροπίας (CPE), ενώ οι διαστάσεις του πεδίου ήταν αρκετά μεγάλες ώστε όλα τα TLD να ακτινοβοληθούν ομοιόμορφα (Πίνακας 2).

#### Πίνακας 2

**Παράμετροι Ακτινοβόλησης του batch κατά τη βαθμονόμηση.**

Παράμετρος	Αριθμητική Τιμή
SSD	100 cm
Βάθος σε solid water	5 cm
Διαστάσεις πεδίου	20 x 20 cm <sup>2</sup>
Ενέργεια δέσμης	6 MV
Δόση	1 Gy



Μία επιπλέον παράμετρος εξαιρετικά σημαντική για τη βαθμονόμηση του συστήματος, είναι η επαναληψιμότητα του. Γενικά, η επαναληψιμότητα εκφράζει τη συμφωνία των αποτελεσμάτων διαδοχικών μετρήσεων της ίδιας φυσικής ποσότητας, στο ίδιο εργαστήριο, με τον ίδιο εξοπλισμό για ένα βραχύ χρονικό διάστημα. Για να εξετάσουμε την επαναληψιμότητα του συστήματος, υπολογίσαμε μετά το πέρας των 5 ακτινοβολήσεων, τον συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation – CV) για κάθε δοσίμετρο. Ο λόγος αυτός ο οποίος ορίζεται από τη σχέση:

$$CV(\%) = \frac{SD}{\text{mean}} \cdot 100$$

Γίνεται εύκολα αντιληπτό, ότι όσο μικρότερη είναι η τιμή  $CV$ , τόσο μικρότερη η διασπορά των μετρήσεων και τόσο καλύτερη επαναληψιμότητα έχει ένα TLD [39,40].

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τους υπολογισμούς των ECC και της επαναληψιμότητας συνοψίζεται στα παρακάτω βήματα.

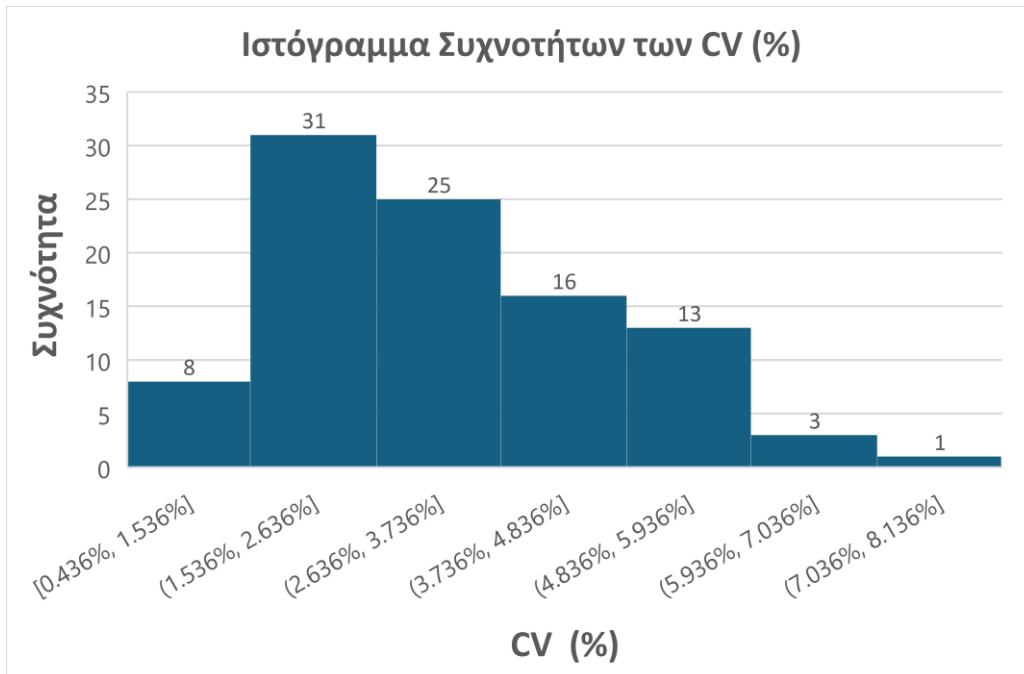
1. Pre-irradiation annealing.
2. Ακτινοβολήση των TLD σε δόση 1 Gy.
3. Pre-readout annealing και εν συνεχεία ανάγνωση των TLD κάνοντας την διόρθωση για την απόκλιση της τάσης
4. Επανάληψη της παραπάνω διαδικασίας 5 φορές για καλύτερη στατιστική.
5. Υπολογισμός της μέσης τιμής των  $k_{s,i}$  για 5 συνολικά ακτινοβολήσεις, και στη συνέχεια υπολογισμός του CV.

Στο Παράρτημα της εργασίας, παρατίθενται συγκεντρωτικός πίνακας (Πίνακας 3, Μέρος Α) με όλες οι τιμές των  $k_{s,i}$  καθώς και των CVs μετά το πέρας των 5 ακτινοβολήσεων. Στα παρακάτω ιστογράμματα, απεικονίζονται οι κατανομές τιμών των  $k_{s,i}$  και των CV (Σχήμα 1 και Σχήμα 2 αντίστοιχα), ενώ στον πίνακα 4 παρατίθενται κάποια χρήσιμα στατιστικά.



**Σχήμα 1**

**Ιστόγραμμα Συχνοτήτων των τιμών  $k_{s,i}$ .**



**Σχήμα 2**

**Ιστόγραμμα Συχνοτήτων των τιμών CV.**

## Πίνακας 4

Στατιστικά, όπως προκύπτουν από την κατανομή τιμών των  $k_{s,i}$  και CV.

$k_{s,i}$	Coefficient of Variation (CV %)		
	Εύρη Τιμών %	Αριθμός TLD	Ποσοστό στο badge
Mean : 1.004 ± 0.060	0.436 - 1.536	8	8.2%
	1.536 - 2.636	31	32.0%
Max: 1.194 ± 0.030	2.636 -3.736	25	25.8%
	3.736-4.836	16	16.5%
Min: 0.906 ± 0.030	4.836-5.936	13	13.4%
	5.936-7.036	3	3.1%
	7.036 - 8.136	1	1.0%

Κάποιες χρήσιμες παρατηρήσεις, οι οποίες προκύπτουν από τα στατικά του παραπάνω πίνακα, είναι η μέση τιμή του  $k_{s,i}$  για το σύνολο του batch (1.004) καθώς και τα εύρη τιμών των CVs. Συγκεκριμένα για τα CVs τα εύρη τιμών είναι 0.436-8.136 %, με το μεγαλύτερο ποσοστό (32 %) να βρίσκεται μεταξύ 1.536-2.636%. Τα TLD με επαναληψιμότητα μεγαλύτερη απο 5.9 % δε χρησιμοποιήθηκαν κατά τη βαθμονόμηση και παρέμειναν στο εργαστήριο. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν εργασίες για τα LiF-100 στις οποίες γίνεται αναφορά για επαναληψιμότητα <1 % , ενώ στη δική μας εργασία η μέση επαναληψιμότητα του συστήματος ήταν  $3.27 \pm 0.01$ . Η τιμή αυτή αποτελεί ένα βασικό περιορισμό στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων μας [30].

### 5.4 Κατασκευή καμπύλης μετατροπής σήματος φορτίου σε δόση

Στη συνέχεια έγινε ο υπολογισμός της καμπύλης που συνδέει το φορτίο που παράγει ένα TLD κατά την θέρμανσή του με την δόση που έχει απορροφήσει, σε ένα ονομαστικό εύρος δόσεων από 0.25-12 Gy. Τα TLD ομαδοποιήθηκαν σε επτάδες προς ακτινοβόληση, ενώ χρησιμοποιήθηκαν και κάποια TLD για μέτρηση υποβάθρου και ως μάρτυρες (βλ ενότητα 5.5). Στον Πίνακα 5, παρουσιάζεται η κατανομή των TLD στις διάφορες δόσεις ακτινοβόλησης.

## Πίνακας 5

Ομαδοποίηση των TLD και ονομαστικές δόσεις ακτινοβολήσης.

Δόση (cGy)	Κωδική Ονομασία TLD						
25	D5	E3	F10	D7	C8	B6	G5
50	F6	F2	A5	B3	D1	C2	C4
100	J4	A2	H4	J5	F4	G1	C10
150	B1	B10	F1	F9	F3	A7	E7
200	C7	E6	H8	D10	F5	D9	E2
400	H2	C1	K9	B8	K7	H1	H9
600	E9	E5	J10	J9	A3	J3	G2
800	G10	G8	A8	J2	J7	D4	F8
1000	E10	C9	J8	A9	D3	A6	D2
1200	B5	E8	D8	K8	E1	H3	G9
<b>Μάρτυρες :</b> E10 C9 J8 A9 D3 A6 D2							
<b>Υπόβαθρο :</b> B7 H7 E4 G4							

Το “πρωτογενές” (αναγραφόμενο στον reader) φορτίο ορίζεται ως  $M_{\text{raw}(i)}$ . Για κάθε TLD, το τελικό διορθωμένο φορτίο ( $M_{\text{corr}(i)}$ ), προκύπτει λαμβάνοντας υπόψην τόσο την ευαισθησία του μέσω του  $k_{s,i}$  και αφαιρώντας τη συμμετοχή της ακτινοβολίας υποβάθρου στο σήμα ( $M_{\text{bkg}}$ ). Απλούστερα, προκύπτει μέσω της σχέσης:

$$M_{\text{corr}(i)} = k_{s,i} \cdot (M_{\text{raw}(i)} - M_{\text{bkg}})$$

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν από την ακτινοβόληση έως τη χάραξη της καμπύλης συνοψίζονται ως εξής:

1. Τοποθέτηση των TLD στις θέσεις σε solid water εν συνεχεία τοποθέτηση της βάσης σε βάθος 5cm solid water.
2. Ακτινοβόληση όλων των δοσιμέτρων (πεδίο 15 x 15 cm<sup>2</sup>, θάλαμος ιονισμού farmer σε SCD =110 cm) στην πρώτη δόση και εν συνεχεία αφαίρεση των πρώτων επτά.
3. Ακτινοβόληση των υπόλοιπων TLD για να απορροφήσουν την επιθυμητή δόση και αμέσως μετά αφαίρεση των υπολοίπων επτά.
4. Επανάληψη διαδικασίας έως ότου ακτινοβοληθούν και τα τελευταία 7 TLD στην δόση των 12 Gy.

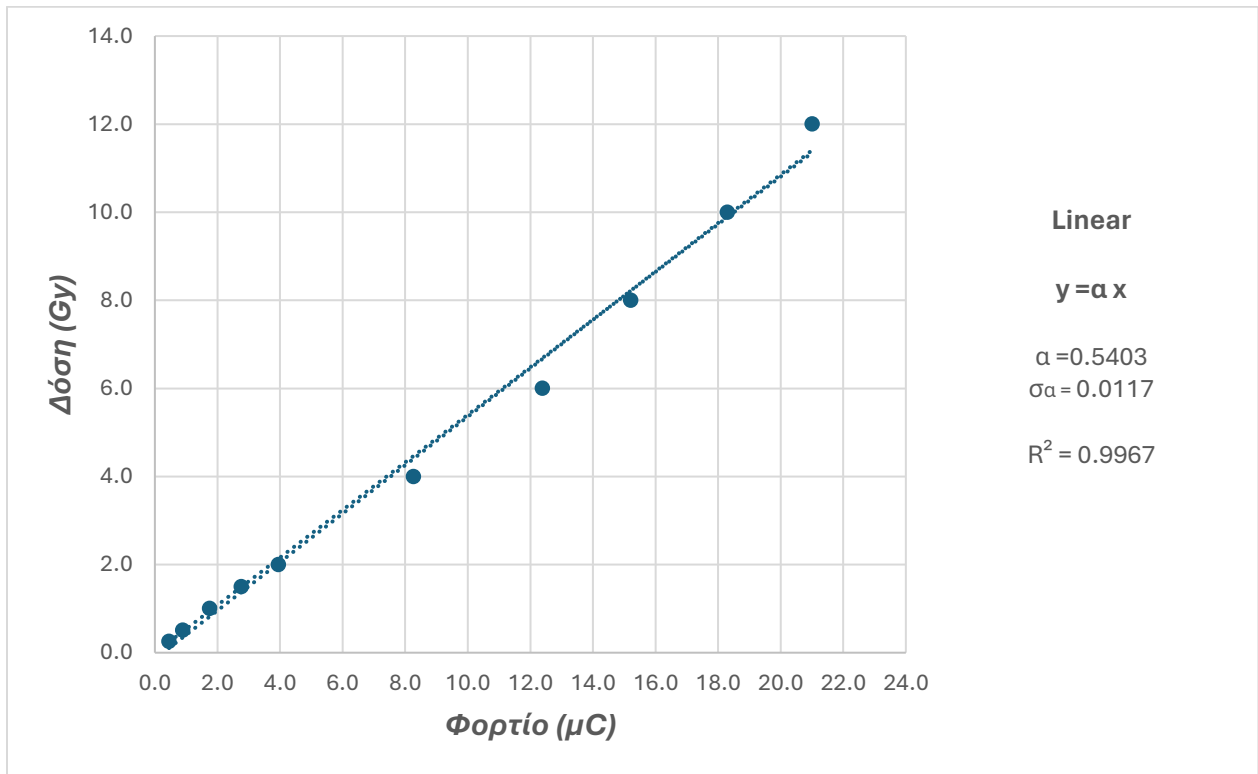
Στα 5cm βάθος εντός του solid water όπου βρίσκονταν τα TLD αναμενόταν δόση ίση με 100cGy /110MU. Με την χρήση του θαλάμου ιονισμού πιστοποιήθηκε ότι ανά 110MU σε βάθος 5cm solid water υπήρχε απορροφούμενη δόση 1.006 Gy. Έτσι Με βάση τα monitor units και τη μέτρηση με τον θάλαμο ιονισμού, οι δόσεις στις οποίες ακτινοβολήθηκαν τα TLD παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Στην αριστερή στήλη παρουσιάζεται η μέση τιμή του διορθωμένου φορτίου, για κάθε μία από τις ομάδες του Πίνακα 5.

### Πίνακας 6

**Πραγματικές δόσεις με πιστοποίηση από θάλαμο ιονισμού.**

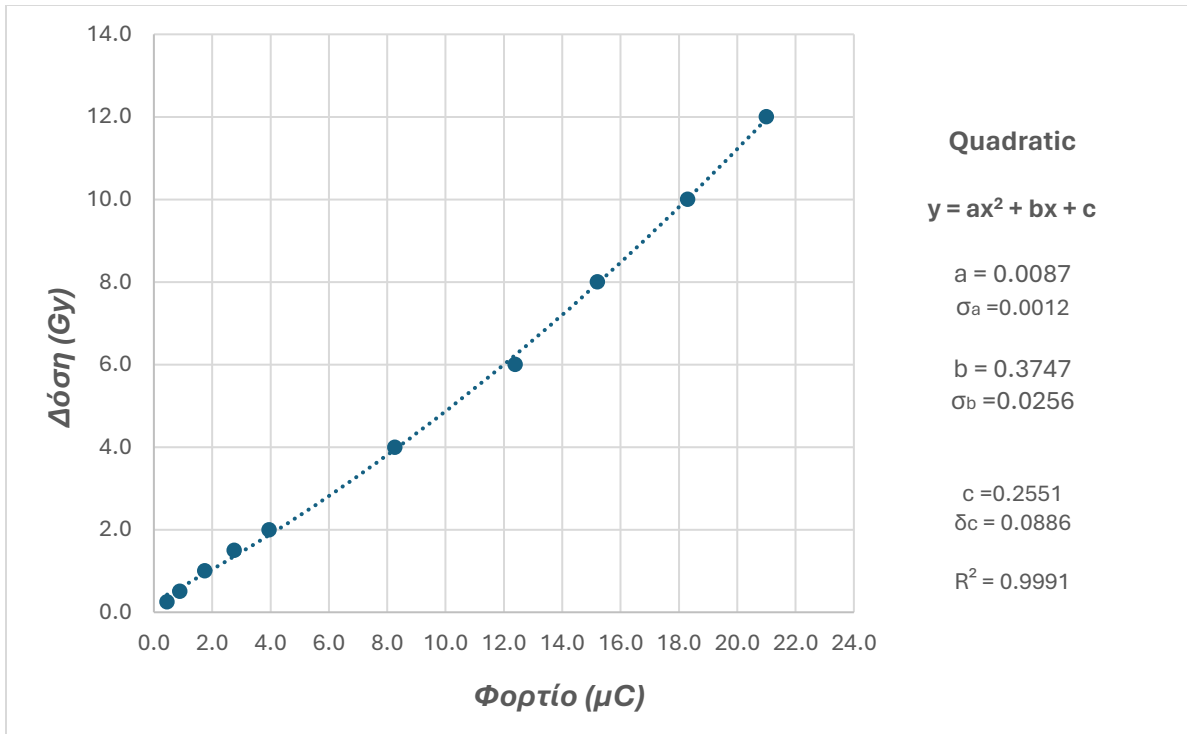
Φορτίο (μC)	Δόση (Gy)
0.451	0.257
0.893	0.510
1.749	1.006
2.757	1.503
3.950	2.001
8.264	4.000
12.385	6.002
15.210	8.004
18.296	10.004
21.000	12.006

Με βάση τη βιβλιογραφία, η απόκριση των TLD με τη δόση αναμένεται να είναι γραμμική για δόσης μικρότερες των 2Gy. Για μεγαλύτερες δόσεις η απόκριση αλλάζει και γίνεται supralinear, ενώ για πολύ υψηλές δόσεις γίνεται flat [30]. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση μας, έδειξαν πολύ υψηλές τιμές  $R^2$  τόσο για γραμμικό όσο και για τετραγωνικό (quadratic) μοντέλο ( $R^2 = 0.9967$  και  $R^2 = 0.9991$  αντίστοιχα). Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιήσαμε και τα δύο fit κατά τους υπολογισμούς μας.



**Σχήμα 2**

**Καμπύλη Δόσης – Φορτίου (Linear fit)**



Σχήμα 3

Καμπύλη Δόσης – Φορτίου (Quadratic fit)

## 5.5 Μάρτυρες TLD

Στον Πίνακα 4, αναφέρεται μια μικρή ομάδα TLD, τους οποίους ονομάσαμε μάρτυρες. Με βάση το πρωτόκολλο δοσιμετρίας TG-191 [30], η ευαισθησία του reader αναμένεται να παρουσιάσει μικρομεταβολές μέρα με τη μέρα. Έτσι, από την στιγμή που η βαθμονόμηση γίνεται σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, σε βάθος χρόνου θα είναι ασταθής. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται κάποια TLDs ως “μάρτυρες” .

Κατά τη βαθμονόμηση του συστήματος, οι μάρτυρες ακτινοβολούνται σε δόση ίση με 1 Gy και θεωρούμε ότι “εκπροσωπούν” το σύνολο του batch. Έτσι, όταν θα χρησιμοποιηθεί το batch σε κάποια δοσιμετρική εφαρμογή, θα ποσοτικοποιήσουν το μέγεθος της μεταβολής της απόκρισης του δοσιμετρικού συστήματος σε σχέση με την ημέρα της βαθμονόμησης. Δηλαδή παράλληλα με το batch, οι μάρτυρες θα ακτινοβοληθούν και πάλι σε δόση ίση με 1 Gy και θα μετρηθεί το

σήμα το οποίο παράγεται. Συγκρίνοντας το φορτίο αυτό με το φορτίο που κατέγραψαν κατά τη βαθμονόμηση, προκύπτει ένας διορθωτικός παράγοντας. Ο παράγοντας αυτός τελικά εφαρμόζεται στις τιμές των δόσεων που καταγράφουν τα TLD την ημέρα εφαρμογής του πλάνου. Η διαδικασία εξηγείται πιο αναλυτικά στην ενότητα 6.2



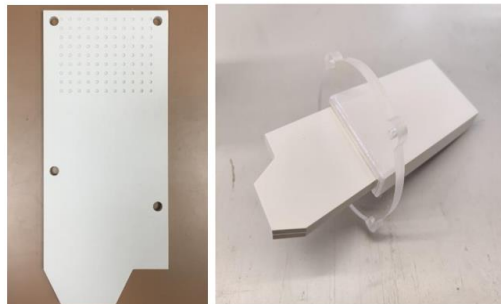
## 6. Δοσιμετρική Επιβεβαίωση Στερεοτακτικού Πλάνου

### 6.1 Ανθρωπόμορφο Ομοίωμα Prime της εταιρείας RT-safe

Το ανθρωπόμορφο ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε για έλεγχο ήταν το Prime Phantom της εταιρείας RT safe (Εικόνα 18α), το οποίο μέσω ειδικής υποδοχής που διαθέτει, εκτός από TLD, δίνει τη δυνατότητα τοποθέτησης και άλλων δοσιμέτρων: Gafchromic EBT, OSLD και πολυμερών γέλης. Η κασέτα τοποθέτησης των των TLD (ακτίνα τρύπας ~1mm) και η θήκη της εντός του ομοιώματος φαίνονται στην Εικόνα 18β.



**Εικόνα 18α :** Το ομοίωμα RT safe Prime, μαζί με ειδικά σχεδιασμένα ένθετα για τοποθέτηση : TLDs, Gafchromic EBT films, OSLDs και πολυμερών γέλης.



**Εικόνα 18β :** Κασέτα του ομοιώματος για την τοποθέτηση των TLD (αριστερά) και η θήκη τοποθέτησης του ομοιώματος (δεξιά)

## 6.2 Βασικοί Παράμετροι Πλάνου SRS

Το ομοίωμα προετοιμάστηκε για αξονική τομογραφία χρησιμοποιώντας όλες τις απαραίτητες συσκευές ακινητοποίησης σύμφωνα με το πρωτόκολλο του τμήματος, προκειμένου να εφαρμοστεί ένα στερεοτακτικό πλάνο θεραπείας πολλαπλών μεταστάσεων. Τα δεδομένα της αξονικής εισήχθησαν στο TPS και οριοθετήθηκαν τα OARs και οι όγκοι στόχοι. Κατασκευάστηκαν τρία PTVs σφαιρικού σχήματος, τα οποία και τοποθετήθηκαν στο κεντρικό μέρος του εγκεφάλου. Οι βασικοί παράμετροι του πλάνου συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

### Πίνακας 7

#### Παράμετροι του πλάνου.

Treatment plan name:	Plan 5
Technique:	VMAT
Treatment delivery modality:	LINAC
Treatment delivery unit:	Varian TrueBeam
TPS:	Varian Eclipse v18
Energy (MV):	6FFF
Total monitor units (MUs):	3151.6
Dose prescription:	27Gy to the 80% isodose line
Number of fractions:	3
Dose per fraction (Gy):	9
Dose grid resolution (x, y, z):	1.25 mm x 1.25 mm x 1.25 mm
CI Paddick:	<b>PTV 1: 0.88</b>
	PTV 2: 0.99
	PTV 3: 1.00
GI Paddick:	<b>PTV 1: 2.83</b>
	PTV 2: 5
	PTV 3: 6.5
Maximum Dose (Gy):	39.8
CT scan in plane resolution (mm):	0.9766x0.9766
CT scan slice thickness (mm):	1
MR scan in plane resolution (mm):	1.37
MR scan slice thickness (mm):	2

$$CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \times PIV}, \text{ Paddick conformity index}$$

$$GI_{Paddick} = \frac{PIV_{half}}{PIV}, \text{ Paddick gradient index}$$

Όπου,

*TV* : target volume

*PIV* : prescription isodose volume

*TV<sub>PIV</sub>* : target volume covered by the prescription isodose

*PIV<sub>half</sub>* : volume covered by the 50% of prescription dose

### 6.3 Ακτινοβολήση Ομοιώματος και Υπολογισμών Δόσεων

Ο υπό αξιολόγηση στόχος ήταν ο  $PTV_1$  και τα TLD τοποθετήθηκαν στο εσωτερικό του. Ο στόχος είχε διάμετρο μικρότερη από 2 cm, ενώ οι δείκτες  $GI_{Paddick}$  και  $GIPaddick$  ήταν 0.88 και 2.83 αντίστοιχα (Πίνακας 7). Η prescribed dose ήταν ήταν 27 Gy για τρεις συνεδρίες, ενώ χορηγήθηκε ένα κλάσμα των 9 Gy. Στο Παράρτημα (Πίνακας 8, Μέρος Β), δίνονται οι συντεταγμένες των TLD καθώς και οι υπολογισμένες δόσεις όπως αυτές υπολογίστηκαν από τον αλγόριθμο του TPS. Στον Πίνακα 9, γίνεται μία απλή παράθεση των δόσεων (Gy) που υπολόγισε το TPS στις διάφορες θέσεις που είχαν τοποθετηθεί τα 82 TLD.

**Πίνακας 8**

Δόσεις σε Gy από Σύστημα Σχεδιασμού Θεραπείας (TPS)										
TLD	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
1	1.392	1.616	1.410	1.761	1.576	1.367		1.421	1.386	1.251
2		1.745	2.235	2.600	3.753	4.112	3.329	2.238	1.815	1.430
3	1.756	2.571	3.338	5.826	8.789	9.697	8.462	4.513	3.035	2.058
4										
5	1.540	2.880	4.523	<b>8.757</b>	<b>11.062</b>	<b>10.797</b>	<b>10.596</b>	6.230		
6	1.426	2.402	5.093	<b>8.771</b>	<b>10.567</b>	<b>10.789</b>	<b>10.948</b>	7.641	3.805	2.007
7	1.620		3.994	<b>7.866</b>	<b>11.221</b>	<b>11.129</b>			3.757	2.313
8	1.408	2.010	2.916	4.815	8.288	8.356	6.054	3.635	2.627	1.890
9	1.161	1.382	1.568	2.041	2.410	2.473	2.288	1.881	1.635	1.430
10	1.245	1.114		1.292	1.113	0.837	1.153	1.587	1.311	

Για τους λόγους που συζητήθηκαν στην παράγραφο 5.5, χρησιμοποιήθηκαν οι μάρτυρες TLD προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η μεταβολή της απόκρισης του δοσιμετρικού συστήματος σε σχέση με αυτήν που είχε την ημέρα της βαθμονόμησης. Συγκεκριμένα οι μάρτυρες (standards) ακτινοβολήθηκαν ακριβώς κάτω από τις ίδιες συνθήκες με αυτές της βαθμονόμησης και η διαδικασία υπολογισμού του διορθωτικού παράγοντα  $w$ , με βάση τον οποίο ποσοτικοποιείται η προαναφερθείσα μεταβολή συνοψίζεται ως εξής.

Αρχικά βρεθηκε το μέσο διορθωμένο φορτίο που κατέγραψαν οι μάρτυρες την ημέρα που εφαρμόστηκε το πλάνο:

$$\overline{M_{std,meas}} = 1.752 \pm 0.040 \mu C$$

Ενώ το μέσο διορθωμένο φορτίο που είχαν καταγράψει κατά τη βαθμονόμηση είχε βρεθεί ίσο:

$$\overline{M_{std,cal}} = 1.749 \pm 0.070 \mu C$$

Έτσι, βρέθηκε ο συντελεστής διόρθωσης των μαρτύρων, από το λόγο:

$$W = \frac{\overline{M_{std,meas}}}{\overline{M_{std,cal}}} = 1.002 \pm 0.005$$

Για τον υπολογισμό των δόσεων ( $D$  σε Gy) που κατέγραψαν τα TLD, χρησιμοποιήθηκαν οι σχέσεις μετατροπής που βρέθηκαν στην Ενότητα 5.5:

- **Γραμμικό fit** :  $D = 0.5403 M$
- **Quadratic fit**:  $D = 0.0087 M^2 + 0.3747M + 0.2551$

Όπου το φορτίο  $M$  ( $\mu C$ ) δίνεται από τη σχέση:

$$M = \frac{M_{corr(i)}}{W} = \frac{k_{s,i} \cdot (M_{raw(i)} - M_{bkg})}{W}$$

Στους Πίνακες 9 και 10 δίνονται αντιστοίχως οι μετρούμενες δόσεις (Gy), με βάση το αποτέλεσμα των TLD, για το γραμμικό και το quadratic fit.

**Πίνακας 9**

ΣΗΜΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ TLDs (Linear Fit)										
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
1	1.472	1.682	1.242	1.987	1.304	1.075		1.364	1.203	1.194
2		1.841	2.441	2.803	3.713	4.042	3.322	2.175	1.775	1.234
3	1.810	2.909	3.683	6.161	8.558	9.314	6.716	4.311	2.881	1.667
4										
5	1.621	2.964	5.616	<b>9.086</b>	<b>11.407</b>	<b>9.263</b>	<b>8.730</b>	5.671		
6	1.486	2.543	5.578	<b>8.675</b>	<b>10.295</b>	<b>10.314</b>	<b>10.068</b>	7.654	4.606	1.880
7	1.808		5.085	<b>9.888</b>	<b>11.634</b>	<b>11.628</b>			4.185	2.147
8	1.424	2.481	4.432	5.685	8.791	8.821	7.354	4.617	2.629	1.902
9	1.042	1.268	1.572	2.504	2.836	3.419	2.533	2.072	1.668	1.388
10	1.184	1.111		1.606	1.168	0.837	1.406	1.408	1.333	

**Πίνακας 10**

ΣΗΜΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ TLDs (Quadratic Fit)										
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
1	1.430	1.594	1.254	1.837	1.301	1.128		1.347	1.225	1.218
2		1.720	2.207	2.512	3.310	3.610	2.961	1.989	1.668	1.248
3	1.696	2.603	3.282	5.692	8.359	9.269	6.281	3.860	2.578	1.583
4										
5	1.547	2.650	5.132	<b>8.992</b>	<b>11.960</b>	<b>9.207</b>	<b>8.563</b>	5.188		
6	1.442	2.293	5.094	<b>8.498</b>	<b>10.499</b>	<b>10.523</b>	<b>10.209</b>	7.314	4.139	1.752
7	1.694		4.603	<b>9.982</b>	<b>12.266</b>	<b>12.258</b>			3.742	1.966
8	1.394	2.241	3.974	5.203	8.636	8.672	6.979	4.150	2.365	1.769
9	1.103	1.274	1.508	2.261	2.540	3.047	2.284	1.905	1.583	1.366
10	1.210	1.155		1.535	1.198	0.971	1.379	1.382	1.324	

## 6.4 Αποτελέσματα Σύγκρισης Κατανομών Δόσεων

Στο στάδιο αυτό, αντιπαραβάλλαμε τα αποτελέσματα των υπολογισμένων δόσεων από το TPS με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις σημειακές μετρήσεις των TLDs, με στόχο την επιβεβαίωση του στερεοτακτικού πλάνου. Όπως αναφέραμε και στο Κεφάλαιο 4, στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί αρκετές μεθοδολογίες σύγκρισης δόσεων μεταξύ δύο κατανομών.

Η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος που εφαρμόζεται στην επιβεβαίωση πλάνων θεραπείας είναι ο  $\gamma$ -index ο οποίος παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 4. Ο συγκεκριμένος παράγοντας λαμβάνει υπόψη του τόσο το σφάλμα στην δόση όσο και την απόσταση. Συνεπώς, αποτελεί το βασικό εργαλείο για να συγκριθούν δύο κατανομές δόσης που χαρακτηρίζονται από περιοχές με υψηλή βαθμίδα στη δόση, όπου μια μικρή μετατόπιση μπορεί πολύ εύκολα να μας εμφανίσει υψηλά σφάλματα στη δόση. Στην εργασία αυτή, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κριτήρια για τον  $\gamma$ -index με διαφορά στην δόση 5% και 7% και μέγιστη απόκλιση στην θέση 1.5mm και 2mm. Επιπλέον, ο  $\gamma$ -index υπολογίστηκε τόσο σε global, όσο και σε local επίπεδο. Για τους υπολογισμούς, χρησιμοποιήθηκε κώδικας στο MATLAB που δόθηκε από το εργαστήριο της Ιατρικής Φυσικής. Τα κριτήρια που θέσαμε και τα passing rates, όπως προέκυψαν για το γραμμικό και το quadratic fit παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 αντίστοιχα.

## Πίνακας 11

### $\gamma$ -index για διάφορα κριτήρια δόσης και απόστασης (linear fit)

	$\gamma$ - index					
Criteria	7%/2mm (Global) @9Gy	7%/2mm (Local)	5%/2mm (Global) @9Gy	5%/2mm (Local)	5%/1.5 mm Global @9Gy	5%/1.5 mm Local
Fails #	3	6	4	8	8	13
Passing Rate	96%	93%	95%	90%	90%	84%

## Πίνακας 12

### $\gamma$ -index για διάφορα κριτήρια δόσης και απόστασης (quadratic fit)

	$\gamma$ - index					
Criteria	7%/2mm (Global) @9Gy	7%/2mm (Local)	5%/2mm (Global) @9Gy	5%/2mm (Local)	5%/1.5 mm Global @9Gy	5%/1.5 mm Local
Fails #	7	8	7	10	9	14
Passing Rate	91%	90%	91%	88%	89%	83%

- Μία πρώτη παρατήρηση, επί των αποτελεσμάτων, είναι ότι τόσο για linear, όσο και στο quadratic, το ποσοστό των TLD που περνάνε τον έλεγχο (passing rates), μειώνεται καθώς τα όρια γίνονται πιο αυστηρά.
- Επιπλέον και για το δύο μοντέλα, από άποψη επιτυχίας, το global υπερτερεί έναντι του local, δίνοντας καλύτερα passing rates για κάθε κριτήριο που θέσαμε.
- Τέλος, η αυτή καθέ αυτή σύγκριση των δύο μοντέλων δείχνει ότι στην περίπτωση του linear fit, τα passing rates είναι μεγαλύτερα ανεξάρτητα από την τιμή στην απόσταση και στη δόση.

## 7. Σύνοψη - Συμπεράσματα

Σκοπός της εργασίας ήταν αρχικά η βαθμονόμηση του συστήματος θερμοφωταύγειας (TLD system) που διαθέτει το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και εν συνεχεία η χρήση των TLD (LiF-100) προς επιβεβαίωση ενός στερεοτακτικού πλάνου ακτινοθεραπείας.

Η τιμές της επαναληψιμότητας των TLD, έρχονται αρχικά σε αντιδιαστολή με τη βιβλιογραφία όπου γίνονται αναφορές για αποδεκτές τιμές <1 %, θέτοντας αυτομάτως έναν περιορισμό στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων μας. Η ασυμφωνία, αυτή σε ένα βαθμό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι κατά την διάρκεια των μετρήσεων το reference light του PMT παρουσίαζε διακυμάνσεις οι οποίες αναγράφονταν στην οθόνη, υποδηλώνοντας αστάθεια του reader.

Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά και ειδικά στην περίπτωση του global  $\gamma$ -index το passing rate ήταν σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις  $\geq 90\%$ . Έτσι τα LiF-100 κρίνονται επαρκή για end - to - end ελέγχους σε τεχνικές SRS/SBRT.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα παρουσίαζε και η επικυροποίηση των αποτελεσμάτων μας με άλλους συμβατικούς TLD readers, με τη χρήση και άλλων δοσιμέτρων όπως τα OSLD, film και τα πολυμερή (το Prime δίνει αυτήν τη δυνατότητα), ή με την εφαρμογή πρωτοκόλλων δοσιμετρίας όπως η αυτό που προτείνεται στο report AAPM TG-191.



## 8. Βιβλιογραφία

- [1] Vlastou, E., Diamantopoulos, S., & Efstathopoulos, E. P. (2020). Monte Carlo studies in Gold Nanoparticles enhanced radiotherapy: The impact of modelled parameters in dose enhancement. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 80, 57–64.
- [2] Low, D. A., Moran, J. M., Dempsey, J. F., Dong, L., & Oldham, M. (2011). Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Medical physics*, 38(3), 1313–1338.
- [3] Rosen, I.I. (1995). Quality Assurance in Conformal Radiation Therapy. In: Smith, A.R. (eds) *Radiation Therapy Physics. Medical Radiology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [4] Hussain, A. & Muhammad, W. in *An Introduction to Medical Physics* (ed Muhammad Maqbool) 63-129 (Springer International Publishing, 2017)
- [5] Kwatra D, Venugopal A, Anant S. Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. *Trans Cancer Res* 2013;2(4):330-342.
- [6] Her, S., Jaffray, D. A., & Allen, C. (2017). Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Advanced drug delivery reviews*,
- [7] Haume, K., Rosa, S., Grellet, S., Śmiątek, M. A., Butterworth, K. T., Solov'gov, A. V., Prise, K. M., Golding, J., & Mason, N. J. (2016). Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *Cancer nanotechnology*, 7(1), 8
- [8] *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Editor E. B. Podgorsak, IAEA, 2005.
- [9] Ψαρράκος Κ. (2005) *Ιατρική Φυσική: Στοιχεία Ακτινοφυσικής και Εφαρμογές στην Ιατρική. Ακτινοβιολογία, Ακτινοπροστασία.*
- [10] Mehta, S. R., Suhag, V., Semwal, M., & Sharma, N. (2010). Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. *Medical journal, Armed Forces India*, 66(2), 158–162.

- [11] Khan's The Physics of Radiation Therapy, 5th Edition, 2014, Wolters Kluwer.
- [12] Soliman, H.A. (2023). Metrological Concepts for Ionizing Radiation in Medical Applications. In: Aswal, D.K., Yadav, S., Takatsuji, T., Rachakonda, P., Kumar, H. (eds) Handbook of Metrology and Applications. Springer, Singapore.
- [13] Ιατρική Φυσική 2<sup>η</sup> έκδοση (2008), Γεωργίου Ε., Γιακουμάκης Ε., Δημητρίου Π., Καραίσκος Π., Κόττου Σ., Λουίζη Α., Μαλαμίτση Ι., Παπαγιάννης Π.
- [14] Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ): ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΧΕΙΡΙΣΤΕΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ, 2011
- [15] Taylor, A., & Powell, M. E. (2004). Intensity-modulated radiotherapy--what is it?. Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society, 4(2), 68–73.
- [16] Teoh, M., Clark, C. H., Wood, K., Whitaker, S., & Nisbet, A. (2011). Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology*, 84(1007), 967–996.
- [17] Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:83–8.
- [18] Ruben JD, Davis S, Evans C, Jones P, Gagliardi F, Harnes M, Hunter A. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1530–6.
- [19] Rangaraj, D., Oddiraju, S., Sun, B., Santanam, L., Yang, D., Goddu, S., & Papiez, L. (2010). Fundamental properties of the delivery of volumetric modulated arc therapy (VMAT) to static patient anatomy. *Medical physics*, 37(8), 4056–4067.
- [20] Leksell, L. (1951). The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 102(4), 316-319. Ma, L., & Sahgal, A. (2015). History of Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America*, 26(4), 413-424

- [21] Malicki J. (2012). The importance of accurate treatment planning, delivery, and dose verification. Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology, 17(2), 63–65.
- [22] Parwaie, W., Refahi, S., Ardekani, M. A., & Farhood, B. (2018). Different Dosimeters/Detectors Used in Small-Field Dosimetry: Pros and Cons. Journal of medical signals and sensors, 8(3), 195–203.
- [23] Salomn, M., & Alves, T. (2013). 3D Dosimetric Tools in Radiotherapy for Photon Beams. InTech.
- [24] Sharma S. D. (2014). Challenges of small photon field dosimetry are still challenging. Journal of medical physics, 39(3), 131–132.
- [25] Low DA, Parikh P, Dempsey JF, Wahab S, Huq S. Ionization chamber volume averaging effects in dynamic intensity modulated radiation therapy beams. Med Phys. 2003
- [26] Griessbach I, Lapp M, Bohsung J, Gademann G, Harder D. Dosimetric characteristics of a new unshielded silicon diode and its application in clinical photon and electron beams. Med Phys. 2005;32:3750–4.
- [27] Ezra J. A. K. (2000), Thermoluminescence dosimetry, Technical report, University of Ioannina.
- [28] “Thermoluminescence dosimetry and its applications in medicine--Part 1: Physics, materials and equipment.” Australasian physical & engineering sciences in medicine vol. 17,4 (1994): 175-99.)
- [29] Rivera T. (2012). Thermoluminescence in medical dosimetry. Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine, 71 Suppl, 30–34.
- [30] Kry, S. F., Alvarez, P., Cygler, J. E., DeWerd, L. A., Howell, R. M., Meeks, S., O'Daniel, J., Reft, C., Sawakuchi, G., Yukihiro, E. G., & Mihailidis, D. (2020). AAPM TG 191: Clinical use of luminescent dosimeters: TLDs and OSLDs. *Medical physics*, 47(2), e19–e51.

**[31]** Parwaie, W., Refahi, S., Ardekani, M. A., & Farhood, B. (2018). Different Dosimeters/Detectors Used in Small-Field Dosimetry: Pros and Cons. *Journal of medical signals and sensors*, 8(3), 195–203.

**[32]** United States Nuclear Regulatory Commission (U.S.NRC). Basic Health Physics - 21 - Thermoluminescent Dosimeters. (100 page(s), 3/1/2011)

**[33]** Thermoluminescence Dosimetry Larry A. DeWerd, Ph.D., Laura J. Bartol, M.S., and Stephen D. Davis, M.Sc. University of Wisconsin Medical Radiation Research Center University of Wisconsin, Madison, Wisconsin.

**[34]** Abul-Hail, Riyadh C., and Murad K. Abdallah. "Characterization of TL-D200 and TL-D100 for Thermoluminescent Radiation Dosimetry." *International Journal of Engineering and Technical Research*, vol. 8, no. 5, May. 2018.

**[35]** Diamantopoulos, S., Platoni, K., Patatoukas, G., Karaiskos, P., Kouloulis, V., & Efstathopoulos, E. (2019). Treatment plan verification: A review on the comparison of dose distributions. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 67, 107–115.

**[36]** Miften, M., Olch, A., Mihailidis, D., Moran, J., Pawlicki, T., Molineu, A., Li, H., Wijesooriya, K., Shi, J., Xia, P., Papanikolaou, N., & Low, D. A. (2018). Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Medical physics*, 45(4), e53–e83.

**[37]** J. A. P. William B. Harms, Sr., Daniel A. Low, John W. Wong, "A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms," *Med. Phys.*, vol. 25, no. 10, pp. 1830–1836, 1998.

**[38]** Μ.Ανδρέου, "Βελτιστοποίηση και αξιολόγηση σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας.", Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, 2015.

**[39]** Hussein, M., Clark, C. H., & Nisbet, A. (2017). Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy - Towards good practice. *Physica medica : PM : an international journal devoted*

*to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB), 36, 1–11.*

**[40]** Sadeghi, M., Sina, S., & Faghihi, R. (2015). Investigation of LiF, Mg and Ti (TLD-100) Reproducibility. *Journal of biomedical physics & engineering*, 5(4), 217–222.

## 9. Παράρτημα Μετρήσεων

### **ΜΕΡΟΣ Α**

### **Βαθμονόμηση batch TLD LiF-100 και TLD-Reader Victoreen 2800**

#### **Πίνακας 3**

**Τιμές  $k_{si}$  (ECC), CV για  $n=5$  επαναλήψεις.**

TLD	Ακτινοβολήσεις ( $n=5$ ) σε σταθερή Δόση 1 Gy						STDEV	Coefficient of Variation CV (%)
	$k_{si} (1)$	$k_{si} (2)$	$k_{si} (3)$	$k_{si} (4)$	$k_{si} (5)$	$k_{si} (avg)$		
A1	1.018	0.978	0.988	0.900	0.804	0.918	5.485%	
B1	0.907	0.891	0.909	0.922	0.907	0.907	1.099%	
C1	0.912	0.935	0.950	0.926	0.907	0.926	1.740%	
D1	0.990	1.043	0.982	0.999	0.954	0.994	3.237%	
E1	0.992	0.985	1.012	1.064	0.968	1.004	3.665%	
F1	0.931	0.958	0.969	0.931	0.920	0.942	2.079%	
G1	0.890	0.926	0.934	0.875	0.903	0.906	2.472%	
H1	0.921	0.969	0.946	1.022	0.951	0.962	3.775%	
I1	0.928	0.942	0.921	0.922	0.960	0.949	1.575%	
K1	0.890	0.950	0.961	0.936	1.048	0.957	5.784%	
A2	0.930	0.926	0.942	0.913	0.920	0.926	1.078%	
B2	1.047	1.039	1.007	1.005	1.058	1.031	2.885%	
C2	1.038	1.094	1.067	1.033	1.008	1.064	3.766%	
D2	1.002	0.948	0.895	0.984	0.907	0.947	4.676%	
E2	1.022	0.931	0.978	0.917	0.934	0.956	4.297%	
F2	0.979	0.953	0.957	0.960	0.929	0.956	1.785%	
G2	0.936	0.922	1.021	0.922	0.920	0.944	4.325%	
H2	0.962	0.983	0.946	0.975	0.971	0.967	1.416%	
I2	0.903	0.956	0.888	0.931	0.939	0.923	2.751%	
K2	1.004	0.953	0.994	0.936	1.003	0.978	3.148%	
A3	1.028	1.048	0.986	0.966	0.976	1.001	3.535%	
B3	0.964	1.006	0.938	0.958	0.980	0.969	2.560%	
C3	0.964	1.039	0.927	0.998	1.004	0.986	4.257%	
D3	0.940	0.922	0.946	0.896	0.989	0.948	3.424%	
E3	1.010	0.988	0.986	1.003	1.012	0.996	1.845%	
F3	1.004	0.955	0.931	0.968	1.004	0.972	3.823%	
G3	1.064	0.953	0.919	0.931	0.984	0.970	5.808%	
H3	1.067	0.996	0.974	0.963	1.030	1.006	4.278%	
I3	0.983	0.913	0.957	0.913	0.995	0.962	3.629%	
K3	0.994	0.994	0.946	0.931	1.004	0.968	3.555%	
A4	1.039	1.003	1.058	1.099	0.989	1.038	4.425%	
B4	0.967	1.075	1.031	1.070	0.951	1.017	5.694%	
C4	0.921	0.899	0.978	1.001	0.929	0.946	4.216%	
D4	0.971	0.931	1.021	1.030	0.993	0.989	4.001%	
E4	0.948	0.931	1.063	1.014	0.998	0.991	5.337%	
F4	0.976	0.943	0.969	0.984	1.001	0.975	2.142%	
G4	1.064	1.024	1.109	1.175	1.136	1.101	5.916%	
H4	0.981	0.989	0.999	0.999	1.019	0.997	1.402%	
I4	0.973	0.973	0.965	0.976	0.969	0.971	0.424%	
K4	0.991	0.980	1.002	1.017	1.026	1.005	2.609%	
A5	0.953	0.994	0.965	0.996	0.953	0.972	2.121%	
B5	1.046	1.020	1.003	1.008	1.007	1.017	1.765%	
C5	0.962	1.084	0.990	1.055	1.023	0.996	5.240%	
D5	0.999	1.088	0.990	1.002	1.001	0.999	0.812%	
E5	1.090	1.051	1.083	1.082	1.046	1.070	2.020%	
F5	1.043	1.063	1.025	1.035	0.973	1.028	3.369%	
G5	0.940	1.027	0.986	1.051	0.979	0.997	4.122%	
H5	1.061	0.938	0.961	0.945	0.907	0.981	5.006%	
I5	0.964	0.989	0.986	0.982	1.018	0.988	1.945%	
A6	0.961	1.014	1.073	0.984	1.007	1.008	4.180%	
B6	0.931	1.029	0.969	0.974	0.962	0.978	6.625%	
C6	0.977	1.077	1.039	0.999	1.116	1.048	8.862%	
D6	1.051	1.051	1.058	1.091	1.112	1.072	2.772%	
E6	0.940	0.978	0.986	0.971	0.979	0.971	1.819%	
F6	0.994	0.994	1.016	1.004	1.008	1.003	0.960%	
G6	0.966	0.989	1.016	0.999	1.066	1.007	3.730%	
H6	0.967	1.112	1.068	1.065	1.003	1.043	5.744%	
I6	1.099	1.225	1.178	1.279	1.188	1.194	6.609%	
K6	0.995	1.072	1.012	1.011	1.050	1.028	3.197%	
A7	1.235	1.134	1.153	1.230	1.201	1.190	4.535%	
B7	0.865	0.895	0.911	0.901	0.898	0.916	4.774%	
C7	1.014	1.012	0.994	1.007	0.982	1.002	1.359%	
D7	1.051	1.087	1.088	1.124	1.113	1.093	2.400%	
E7	0.953	1.033	1.053	1.068	1.001	1.022	4.588%	
F7	1.210	1.010	1.068	1.016	1.031	1.067	8.302%	
H7	1.116	1.013	0.994	1.110	1.052	1.057	5.155%	
I7	1.042	0.965	0.953	0.967	0.977	0.981	3.529%	
K7	0.977	1.042	1.012	0.977	0.953	0.992	3.480%	
A8	0.997	1.024	0.986	0.977	0.964	0.989	2.257%	
B8	1.000	1.056	1.012	0.983	1.038	1.018	2.986%	
C8	1.020	1.077	1.120	1.096	1.026	1.081	3.254%	
D8	1.028	1.030	0.999	0.986	0.981	1.005	2.313%	
E8	0.981	0.989	1.012	1.000	1.036	1.003	2.122%	
F8	0.907	0.926	0.950	0.940	1.024	0.949	4.480%	
G8	1.116	1.070	1.073	1.091	1.067	1.081	2.054%	
H8	1.039	1.029	0.999	1.054	1.055	1.035	2.304%	
I8	1.039	1.011	1.058	0.999	1.019	1.025	2.346%	
K8	1.088	1.029	1.016	1.027	1.008	1.033	3.163%	
A9	1.029	0.991	0.978	1.042	0.966	0.997	2.999%	
B9	1.031	1.063	1.034	1.033	1.010	1.034	1.903%	
C9	0.978	0.980	0.978	0.936	0.957	0.966	1.924%	
D9	1.105	1.074	1.088	1.012	1.023	1.061	4.101%	
E9	0.980	1.017	0.994	0.977	0.996	0.993	1.585%	
F9	1.180	1.110	1.153	1.192	1.142	1.155	3.211%	
G9	1.010	0.975	1.016	1.056	1.111	1.034	5.473%	
H9	1.052	1.184	1.063	1.042	1.064	1.083	4.853%	
I9	1.082	1.051	1.088	1.028	1.000	1.042	3.029%	
K9	0.986	0.991	1.021	0.978	0.960	0.987	2.200%	
A10	1.128	1.016	1.021	1.004	1.007	1.035	5.251%	
B10	1.041	1.037	0.994	1.012	1.025	1.012	1.889%	
C10	0.962	0.973	1.044	0.968	1.017	0.997	3.252%	
D10	0.940	0.908	0.946	0.904	0.968	0.933	2.684%	
E10	1.018	1.008	0.999	0.944	1.022	1.018	1.687%	
F10	0.978	0.975	0.943	0.931	0.951	0.956	2.074%	
G10	1.037	1.056	1.063	1.039	1.019	1.043	1.709%	
H10	1.025	0.984	1.034	1.027	1.040	1.022	2.204%	
I10	1.122	1.135	1.098	1.072	1.093	1.104	2.265%	

## **ΜΕΡΟΣ Β**

### **Δοσιμετρική Επιβεβαίωση Στερεοτακτικού Πλάνου**

#### **Πίνακας 8**

**Συντεταγμένες Χ,Υ, Ζ και σημειακές δόσεις όπως υπολογίστηκαν από το Μοναso.**

Κωδικός TLD	Coordinates of IP/M (cm)			calculated (Gy)
	X	Y	Z	
A1	-2.34	21.71	22.32	1.392
B1	-1.81	21.71	22.29	1.616
C1	-1.33	21.71	22.32	1.410
D1	-0.91	21.71	22.32	1.761
E1	-0.29	21.71	22.27	1.576
F1	0.2	21.71	22.28	1.367
H1	1.17	21.71	22.24	1.421
I1	1.63	21.71	22.23	1.386
K1	2.15	21.71	22.24	1.251
B2	-1.83	21.23	22.36	1.745
C2	-1.34	21.23	22.39	2.235
D2	-0.87	21.23	22.33	2.600
E2	-0.31	21.23	22.33	3.753
F2	0.18	21.23	22.33	4.112
G2	0.67	21.23	22.33	3.329
H2	1.15	21.23	22.23	2.238
J2	1.62	21.23	22.26	1.815
K2	2.14	21.23	22.23	1.430
A3	-2.32	20.75	22.47	1.756
B3	-1.83	20.75	22.44	2.571
C3	-1.34	20.75	22.41	3.338
D3	-0.84	20.75	22.41	5.826
E3	-0.34	20.75	22.41	8.789
F3	0.15	20.75	22.40	9.697
G3	0.67	20.69	22.40	8.462
H3	1.15	20.69	22.31	4.513
J3	1.64	20.69	22.33	3.035
K3	2.15	20.69	22.31	2.058
A5	-2.34	20.27	22.53	1.540
B5	-1.82	20.27	22.52	2.880
C5	-1.35	20.27	22.52	4.523
D5	-0.84	20.27	22.47	8.757
E5	-0.35	20.27	22.45	11.062
F5	0.18	20.21	22.43	10.797
G5	0.67	20.21	22.40	10.596
H5	1.18	20.21	22.39	6.230
A6	-2.35	19.73	22.58	1.426
B6	-1.82	19.79	22.60	2.402
C6	-1.3	19.73	22.56	5.093
D6	-0.85	19.73	22.52	8.771
E6	-0.33	19.73	22.52	10.567
F6	0.17	19.73	22.52	10.789
G6	0.68	19.73	22.53	10.948
H6	1.17	19.73	22.49	7.641
J6	1.66	19.73	22.46	3.805
K6	2.17	19.73	22.44	2.007
A7	-2.35	19.25	22.69	1.620
C7	-1.35	19.25	22.64	3.994
D7	-0.84	19.25	22.60	7.866
E7	-0.37	19.19	22.62	11.221
F7	0.16	19.25	22.55	11.129
J7	1.68	19.19	22.55	3.757
K7	2.16	19.19	22.50	2.313
A8	-2.35	18.77	22.76	1.408
B8	-1.85	18.77	22.79	2.010
C8	-1.34	18.77	22.74	2.916
D8	-0.84	18.77	22.70	4.815
E8	-0.33	18.77	22.66	8.288
F8	0.15	18.77	22.64	8.356
G8	0.66	18.71	22.64	6.054
H8	1.15	18.71	22.62	3.635
J8	1.66	18.71	22.59	2.627
K8	2.17	18.71	22.57	1.890
A9	-2.31	18.23	22.82	1.191
B9	-1.86	18.29	22.77	1.382
C9	-1.33	18.29	22.79	1.568
D9	-0.84	18.23	22.76	2.041
E9	-0.36	18.23	22.76	2.410
F9	0.16	18.23	22.71	2.473
G9	0.67	18.23	22.67	2.288
H9	1.2	18.23	22.65	1.881
J9	1.69	18.23	22.63	1.635
K9	2.15	18.23	22.63	1.430
A10	-2.3	17.75	22.86	1.245
B10	-1.83	17.75	22.84	1.114
D10	-0.85	17.75	22.81	1.292
E10	-0.36	17.75	22.76	1.113
F10	0.16	17.75	22.76	0.837
G10	0.65	17.75	22.76	1.153
H10	1.15	17.75	22.76	1.587
J10	1.66	17.75	22.76	1.311

## Πίνακας 13

### Τιμές $\gamma$ -index, Linear Fit

Κωδικός TLD	7%/2mm Global @9Gy	7%/2mm Local	5%/2mm Global @9Gy	5%/2mm Local	5%/1.5 mm Global @9Gy	5%/1.5 mm Local
A1	0.12	0.47	0.15	0.58	0.16	0.65
B1	0.10	0.28	0.13	0.31	0.14	0.38
C1	0.26	0.98	0.35	1.07	0.36	1.33
D1	0.32	0.59	0.41	0.61	0.45	0.78
E1	0.31	0.45	0.37	0.46	0.43	0.60
F1	0.38	0.70	0.46	0.72	0.52	0.93
H1	0.09	0.23	0.11	0.24	0.12	0.31
J1	0.28	1.10	0.37	1.23	0.39	1.50
K1	0.09	0.48	0.13	0.56	0.13	0.66
B2	0.15	0.33	0.19	0.35	0.20	0.45
C2	0.28	0.48	0.34	0.49	0.38	0.64
D2	0.20	0.24	0.22	0.25	0.27	0.32
E2	0.06	0.07	0.07	0.08	0.08	0.10
F2	0.06	0.07	0.07	0.08	0.08	0.10
G2	0.01	0.03	0.01	0.04	0.01	0.04
H2	0.08	0.12	0.09	0.13	0.11	0.16
J2	0.06	0.13	0.08	0.13	0.09	0.17
K2	0.31	1.27	0.42	1.37	0.43	1.72
A3	0.07	0.15	0.09	0.16	0.10	0.21
B3	0.43	0.66	0.52	0.69	0.59	0.89
C3	0.35	0.42	0.39	0.43	0.48	0.57
D3	0.15	0.15	0.15	0.15	0.20	0.20
E3	0.10	0.10	0.11	0.11	0.14	0.14
F3	0.19	0.19	0.20	0.20	0.26	0.26
G3	0.65	0.66	0.66	0.66	0.87	0.88
H3	0.15	0.17	0.15	0.18	0.20	0.23
J3	0.18	0.24	0.21	0.25	0.24	0.32
K3	0.53	1.03	0.67	1.06	0.74	1.38
A5	0.13	0.26	0.17	0.27	0.17	0.35
B5	0.09	0.12	0.10	0.13	0.13	0.16
C5	0.81	0.85	0.84	0.86	1.09	1.14
D5	0.15	0.15	0.15	0.15	0.20	0.20
E5	0.53	0.42	0.71	0.58	0.74	0.59
F5	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10
G5	1.09	1.09	1.11	1.11	1.45	1.46
H5	0.30	0.32	0.31	0.32	0.41	0.43
A6	0.10	0.23	0.12	0.24	0.13	0.31
B6	0.16	0.21	0.18	0.21	0.21	0.28
C6	0.31	0.32	0.32	0.33	0.42	0.43
D6	0.05	0.05	0.06	0.06	0.07	0.07
E6	0.42	0.37	0.56	0.50	0.58	0.51
F6	0.68	0.61	0.86	0.79	0.94	0.85
G6	0.98	0.94	1.09	1.06	1.33	1.28
H6	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03
J6	0.57	0.61	0.60	0.62	0.77	0.82
K6	0.18	0.40	0.23	0.42	0.25	0.53
A7	0.28	0.60	0.36	0.62	0.39	0.80
C7	0.84	0.90	0.88	0.91	1.13	1.20
D7	0.95	0.93	0.98	0.97	1.27	1.25
E7	0.57	0.47	0.75	0.61	0.79	0.65
F7	0.74	0.59	0.98	0.79	1.02	0.82
J7	0.45	0.56	0.51	0.58	0.62	0.75
K7	0.20	0.30	0.24	0.30	0.28	0.41
A8	0.03	0.06	0.04	0.07	0.04	0.08
B8	0.58	0.90	0.71	0.82	0.80	1.20
C8	1.40	1.61	1.50	1.74	1.90	2.10
D8	0.37	0.37	0.37	0.39	0.49	0.50
E8	0.16	0.16	0.16	0.16	0.21	0.21
F8	0.20	0.20	0.21	0.21	0.27	0.27
G8	0.41	0.42	0.42	0.42	0.55	0.55
H8	0.59	0.62	0.61	0.62	0.79	0.82
J8	0.00	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02
K8	0.02	0.05	0.03	0.05	0.03	0.07
A9	0.19	0.74	0.26	0.84	0.27	1.00
B9	0.18	0.63	0.24	0.65	0.25	0.85
C9	0.01	0.03	0.01	0.05	0.01	0.05
D9	0.53	0.74	0.62	0.75	0.73	1.00
E9	0.39	0.46	0.42	0.47	0.53	0.61
F9	0.57	0.61	0.59	0.62	0.77	0.81
G9	0.25	0.31	0.28	0.32	0.33	0.41
H9	0.26	0.46	0.33	0.47	0.36	0.62
J9	0.05	0.10	0.06	0.10	0.07	0.13
K9	0.07	0.22	0.09	0.23	0.09	0.29
A10	0.10	0.42	0.13	0.46	0.14	0.57
B10	0.01	0.04	0.01	0.05	0.01	0.06
D10	0.42	0.73	0.51	0.75	0.58	0.97
E10	0.07	0.12	0.07	0.14	0.10	0.17
F10	0.04	0.10	0.06	0.10	0.06	0.13
G10	0.31	0.48	0.37	0.49	0.43	0.64
H10	0.26	0.59	0.34	0.61	0.36	0.80
J10	0.04	0.10	0.05	0.10	0.05	0.14



## Πίνακας 14

### Τιμές $\gamma$ -index, Quadratic Fit

Κωδικός TLD	7%/2mm Global @9Gy	7%/2mm Local	5%/2mm Global @9Gy	5%/2mm Local	5%/1.5 mm Global @9Gy	5%/1.5 mm Local
A1	0.06	0.14	0.07	0.17	0.08	0.19
B1	0.04	0.09	0.05	0.10	0.05	0.12
C1	0.24	0.90	0.33	0.98	0.34	1.22
D1	0.11	0.22	0.14	0.23	0.15	0.30
E1	0.32	0.46	0.37	0.46	0.43	0.61
F1	0.31	0.55	0.38	0.55	0.43	0.73
H1	0.11	0.30	0.15	0.31	0.15	0.40
J1	0.24	0.94	0.33	1.04	0.34	1.27
K1	0.05	0.28	0.07	0.32	0.07	0.38
B2	0.04	0.11	0.06	0.12	0.06	0.15
C2	0.04	0.07	0.06	0.08	0.06	0.10
D2	0.10	0.14	0.12	0.14	0.14	0.19
E2	0.31	0.35	0.33	0.35	0.42	0.47
F2	0.26	0.27	0.26	0.28	0.35	0.37
G2	0.31	0.36	0.34	0.37	0.42	0.49
H2	0.31	0.48	0.37	0.49	0.42	0.65
J2	0.21	0.49	0.28	0.51	0.30	0.66
K2	0.29	1.17	0.39	1.28	0.40	1.59
A3	0.07	0.11	0.09	0.11	0.10	0.15
B3	0.05	0.07	0.06	0.07	0.07	0.10
C3	0.06	0.07	0.07	0.07	0.09	0.10
D3	0.07	0.08	0.08	0.08	0.10	0.10
E3	0.16	0.16	0.16	0.16	0.21	0.21
F3	0.20	0.20	0.21	0.21	0.27	0.27
G3	0.81	0.82	0.82	0.83	1.08	1.10
H3	0.50	0.55	0.52	0.55	0.67	0.73
J3	0.52	0.70	0.60	0.72	0.71	0.94
K3	0.65	1.26	0.82	1.29	0.90	1.69
A5	0.01	0.05	0.02	0.05	0.02	0.07
B5	0.25	0.32	0.28	0.33	0.34	0.43
C5	0.48	0.51	0.51	0.53	0.64	0.69
D5	0.10	0.10	0.10	0.10	0.13	0.13
E5	1.36	1.05	1.85	1.42	1.89	1.46
F5	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10
G5	1.16	1.17	1.19	1.19	1.55	1.56
H5	0.57	0.59	0.59	0.60	0.76	0.79
A6	0.03	0.07	0.04	0.07	0.04	0.09
B6	0.13	0.20	0.15	0.20	0.18	0.27
C6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
D6	0.15	0.15	0.16	0.16	0.20	0.20
E6	0.11	0.09	0.14	0.12	0.15	0.13
F6	0.38	0.34	0.49	0.44	0.53	0.47
G6	0.85	0.80	0.94	0.91	1.15	1.09
H6	0.16	0.16	0.16	0.17	0.21	0.22
J6	0.24	0.26	0.26	0.27	0.33	0.35
K6	0.36	0.82	0.47	0.86	0.50	1.10
A7	0.11	0.26	0.15	0.26	0.15	0.34
C7	0.51	0.55	0.54	0.56	0.68	0.74
D7	1.00	0.99	1.04	1.03	1.35	1.33
E7	1.51	1.14	2.10	1.55	2.10	1.58
F7	1.69	1.26	2.10	1.74	2.10	1.76
J7	0.02	0.05	0.03	0.05	0.03	0.07
K7	0.42	0.62	0.49	0.62	0.57	0.82
A8	0.02	0.05	0.03	0.05	0.03	0.07
B8	0.29	0.44	0.34	0.46	0.40	0.59
C8	1.01	1.16	1.10	1.18	1.37	1.55
D8	0.18	0.18	0.18	0.18	0.24	0.24
E8	0.11	0.11	0.11	0.11	0.15	0.15
F8	0.15	0.15	0.17	0.17	0.20	0.20
G8	0.30	0.30	0.30	0.30	0.39	0.40
H8	0.33	0.35	0.34	0.36	0.44	0.47
J8	0.29	0.40	0.33	0.40	0.40	0.53
K8	0.16	0.30	0.20	0.32	0.23	0.41
A9	0.09	0.37	0.13	0.39	0.13	0.50
B9	0.17	0.61	0.23	0.63	0.24	0.82
C9	0.09	0.18	0.11	0.19	0.12	0.25
D9	0.25	0.36	0.30	0.36	0.35	0.48
E9	0.12	0.15	0.13	0.16	0.16	0.21
F9	0.35	0.39	0.36	0.41	0.47	0.52
G9	0.01	0.02	0.01	0.03	0.01	0.03
H9	0.04	0.07	0.05	0.07	0.05	0.09
J9	0.08	0.17	0.10	0.18	0.11	0.22
K9	0.10	0.33	0.14	0.35	0.14	0.45
A10	0.06	0.24	0.08	0.26	0.08	0.32
B10	0.06	0.28	0.09	0.30	0.09	0.38
D10	0.33	0.55	0.40	0.57	0.45	0.74
E10	0.10	0.15	0.11	0.16	0.13	0.20
F10	0.20	0.46	0.25	0.46	0.27	0.61
G10	0.28	0.43	0.33	0.43	0.38	0.57
H10	0.30	0.68	0.39	0.70	0.41	0.91
J10	0.02	0.05	0.03	0.05	0.03	0.07