



Πανεπιστήμιο Κρήτης
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής



Διαπανεπιστημιακό-Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στην
Ιατρική Φυσική-Ακτινοφυσική

Συγκριτική αξιολόγηση τεχνικών ακτινοβόλησης
στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία:
Εκτίμηση της δόσης και του αντίστοιχου
ακτινογενή κινδύνου στα υγιή όργανα

Βασιλική Πέππα

Διπλωματική εργασία

Επιβλέπων:

Ι. Δαμηλάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής του Παν/μίου Κρήτης

Επιστημονικός Συνεργάτης:

Μ. Μαζωνάκης, Επίκουρος Καθηγητής του Παν/μίου Κρήτης

Ηράκλειο 2010

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΕΠΠΑ

Συγκριτική αξιολόγηση τεχνικών ακτινοβολήσης
στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία:
Εκτίμηση της δόσης και του αντίστοιχου
ακτινογενή κινδύνου στα υγιή όργανα

Διπλωματική εργασία

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα πρώτα από όλα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Δαμηλάκη, Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, για την ανάθεση του θέματος, το συνεχές ενδιαφέρον του και τη συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Μιχάλη Μαζωνάκη, ο οποίος ήταν υπεύθυνος για το συντονισμό της ερευνητικής αυτής μελέτης, για τη συνεχή καθοδήγησή του, τις πολύτιμες παρατηρήσεις του, τις συμβουλές του και τη συνολική του υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας αλλά και της πρακτικής μου εκπαίδευσης.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ακτινοθεραπευτή Ιατρό κ. Στέφανο Κάχρη για την πολύτιμη βοήθειά του στο ιατρικό μέρος της εργασίας αυτής και τον Δρ. κ. Ιωάννη Στρατάκη για τη βοήθεια που μου προσέφερε σε επίπεδο θεωρητικής και πρακτικής γνώσης.

Βασιλική Πέππα

Περίληψη

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ώστε να εκτιμηθεί η βέλτιστη τεχνική όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο του καρκίνου και την προστασία των κρίσιμων υγιών ιστών. Οι ανατομικές περιοχές που εξετάστηκαν ήταν ο προστάτης, η ουροδόχος κύστη, ο εγκέφαλος, η παρωτίδα, ο μαστός και το στομάχι. Στις τέσσερις πρώτες περιοχές, η ακτινοθεραπεία διεξάχθηκε σε δύο στάδια και σε κάθε στάδιο επιλέχθηκαν συγκεκριμένες τεχνικές ακτινοβολήσης, ανάλογα με την ανατομική περιοχή. Στόχος ήταν η εύρεση του καταλληλότερου συνδυασμού τεχνικών της πρώτης και της δεύτερης φάσης θεραπείας, εξετάζοντας το βιολογικό αποτέλεσμα της ακτινοβολίας μέσω των δεικτών TCP, NTCP και UTCP και τη μέση δόση στα κρίσιμα όργανα. Όσον αφορά το μαστό και το στομάχι, η ακτινοθεραπεία ολοκληρώθηκε σε ένα στάδιο. Σε κάθε περιοχή επιλέχθηκαν συγκεκριμένες τεχνικές ακτινοβολήσης και έγινε αξιολόγηση των τεχνικών αυτών, βάση της κάλυψης στο PTV και της δόση στα κρίσιμα όργανα. Σε συγκεκριμένα όργανα (ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητα) εκτιμήθηκε και ο στοχαστικός κίνδυνος από την ακτινοβολία, βάση της μέσης δόσης του οργάνου. Τα αποτελέσματα στα οποία καταλήξαμε είναι ότι η διερεύνηση του βέλτιστου συνδυασμού τεχνικών ακτινοβολήσης (όταν η θεραπεία πραγματοποιείται σε περισσότερα από ένα στάδια) είναι απαραίτητο να ενταχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, στην περίπτωση του μαστού οι τεχνικές τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων και στοχαστικών αποτελεσμάτων στα κρίσιμα όργανα, συγκριτικά με την καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης με δισδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία. Στο στομάχι, τα αποτελέσματα στα οποία καταλήξαμε στην παρούσα εργασία είναι ενθαρρυντικά σχετικά με τις καθορισμένες ακτινογενείς βλάβες στα κρίσιμα όργανα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Ι: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Βασικές αρχές λειτουργίας κλινικού γραμμικού επιταχυντή..... **5**

1.1. Εισαγωγή.....	5
1.2. Μέρη γραμμικού επιταχυντή.....	5
1.3. Μορφοποιητής παλμών.....	7
1.4. Σύστημα έγχυσης (electron gun).....	7
1.5. Σύστημα παραγωγής RF ισχύος.....	9
1.6. Κυματοδηγοί.....	10
1.6.1. <i>Κυματοδηγός μεταφοράς της RF ισχύος</i>	11
1.6.2. <i>Κυματοδηγός επιτάχυνσης</i>	11
1.7. Σύστημα μεταφοράς της δέσμης.....	12
1.8. Κεφαλή γραμμικού επιταχυντή.....	13
1.8.1. <i>Παραγωγή κλινικής δέσμης φωτονίων</i>	14
1.8.2. <i>Παραγωγή κλινικής δέσμης ηλεκτρονίων</i>	14
1.9. Βοηθητικό σύστημα.....	15
1.10. Σχεδιασμός γραμμικών επιταχυντών.....	16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Τεχνικές ακτινοθεραπείας..... **18**

2.1. Εισαγωγή.....	18
2.2. Δισδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία.....	19
2.3. Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία.....	20
2.4. Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης.....	24
2.5. Καθοδηγούμενη από την απεικόνιση ακτινοθεραπεία.....	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Υπολογισμός της δόσης στα συστήματα σχεδιασμού τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας..... **33**

3.1. Εισαγωγή.....	33
3.2. Μέτρηση και εισαγωγή δοσιμετρικών δεδομένων στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας.....	34
3.2.1. <i>Γενικά δεδομένα</i>	34
3.2.2. <i>Δεδομένα δέσμης φωτονίων που λαμβάνονται με σάρωση</i>	34

3.2.3.	Δεδομένα δόσης φωτονίων που λαμβάνονται χωρίς σάρωση	36
3.3.	Αναπαράσταση του ασθενούς και της κατανομής της δόσης	37
3.4.	Εφαρμογή των αλγόριθμων FFT convolution και multi grid superposition στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας	39
3.4.1.	Υπολογισμός του TERMA	40
3.4.1.1.	Φάσμα του επιταχυντή στον κεντρικό άξονα και σε σημεία εκτός του κεντρικού άξονα	40
3.4.1.2.	Δίκτυο δόσης βεντάλιας και κατανομή πλάγας ροής	41
3.4.1.3.	Παρασκιά λόγω πεπερασμένου μεγέθους πηγής	42
3.4.1.4.	Παρασκιά λόγω σκέδασης στην κεφαλή του επιταχυντή	42
3.4.1.5.	Εξασθένιση της ροής των φωτονίων	42
3.4.2.	Υπολογισμός της δόσης	43
3.4.2.1.	Παραγωγή πολυενεργειακών τμήνων	43
3.4.2.2.	Ηλεκτρονιακή μόλυνση	43
3.4.2.3.	Εναπόθεση της δόσης βάση του FFTC αλγόριθμου	44
3.4.2.4.	Εναπόθεση της δόσης βάση του MGS αλγόριθμου	45
3.4.3.	Περιορισμοί των αλγόριθμων FFTC και MGS	46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Εκτίμηση του πλάνου θεραπείας στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία..... 47

4.1.	Εισαγωγή	47
4.2.	Ποιοτική εκτίμηση του πλάνου θεραπείας	48
4.3.	Ποσοτική εκτίμηση του πλάνου θεραπείας	49
4.3.1.	Ιστόγραμμα δόσης-όγκου (DVH: Dose Volume Histogram)	49
4.3.1.1.	Διαφορικό DVH	49
4.3.1.2.	Αθροιστικό DVH	50
4.3.2.	Βιολογικοί δείκτες	51
4.3.2.1.	Tumor Control probability (TCP)	51
4.3.2.2.	Normal Tissue Complication Probability (NTCP)	53
4.3.2.3.	Uncomplicated Tumor Control Probability (UTCP)	55
4.4.	Σύνθετο πλάνο θεραπείας (composite plan)	56

ΜΕΡΟΣ II: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... 58

ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Υλικά, διατάξεις και μέθοδοι..... 60

5.1.	Εισαγωγή	60
5.2.	Υλικά και διατάξεις	60
5.2.1.	Υπολογιστικός Τομογράφος	60
5.2.2.	Γραμμικός επιταχυντής	61

5.2.3.	Σύστημα σχεδιασμού των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων.....	62
5.2.4.	Σύστημα σχεδιασμού θεραπείας.....	63
5.2.5.	Δομημένο για τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων.....	64
5.3.	Μέθοδοι.....	64

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του προστάτη..... 67

6.1.	Εισαγωγή.....	67
6.2.	Μέθοδοι.....	68
6.2.1.	Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.....	68
6.2.2.	Τεχνικές ακτινοβολήσης.....	68
6.2.3.	Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	69
6.2.4.	Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων.....	70
6.3.	Αποτελέσματα.....	71
6.3.1.	Κατασκευή των σύνθετων πλάνων.....	71
6.3.2.	TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	72
6.3.3.	Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα.....	75
6.4.	Συζήτηση.....	77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης.... 80

7.1.	Εισαγωγή.....	80
7.2.	Μέθοδοι.....	81
7.2.1.	Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.....	81
7.2.2.	Τεχνικές ακτινοβολήσης.....	81
7.2.3.	Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	82
7.2.4.	Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων.....	83
7.3.	Αποτελέσματα.....	83
7.3.1.	Κατασκευή των σύνθετων πλάνων.....	83
7.3.2.	TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	84
7.3.3.	Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα.....	88
7.4.	Συζήτηση.....	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου..... 94

8.1.	Εισαγωγή.....	94
8.2.	Μέθοδοι.....	95
8.2.1.	Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.....	95
8.2.2.	Τεχνικές ακτινοβολήσης.....	95
8.2.3.	Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	97

8.2.4.	Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων.....	98
8.3.	Αποτελέσματα.....	99
8.3.1.	Κατασκευή των σύνθετων πλάνων.....	99
8.3.2.	TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	100
8.3.3.	Δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα.....	102
8.4.	Συζήτηση.....	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της παρωτίδας 107

9.1.	Εισαγωγή.....	107
9.2.	Μέθοδοι.....	108
9.2.1.	Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.....	108
9.2.2.	Τεχνικές ακτινοβολήσης.....	108
9.2.3.	Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	110
9.2.4.	Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων.....	111
9.3.	Αποτελέσματα.....	111
9.3.1.	Κατασκευή των σύνθετων πλάνων.....	111
9.3.2.	TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων.....	112
9.3.3.	Δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα.....	114
9.4.	Συζήτηση.....	115

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: Σύγκριση τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του μαστού 118

10.1.	Εισαγωγή.....	118
10.2.	Μέθοδοι.....	119
10.2.1.	Ασθενείς.....	119
10.2.2.	Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.....	119
10.2.3.	Τεχνικές ακτινοβολήσης.....	120
10.2.4.	Διερεύνηση ιδανικής θέσης ισοκέντρου στην τεχνική Δ.....	123
10.2.5.	Παράμετροι δόσης-όγκου των κρίσιμων οργάνων.....	124
10.2.6.	Εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον <i>contralateral</i> μαστό.....	125
10.3.	Αποτελέσματα.....	125
10.3.1.	Μικροί μαστοί.....	125
10.3.1.1.	Ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών ακτινοβολήσης.....	125
10.3.1.2.	DVH των τεχνικών ακτινοβολήσης.....	126
10.3.1.3.	Μέσες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου.....	127
10.3.1.4.	Εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον <i>contralateral</i> μαστό.....	130
10.3.2.	Μεγάλοι μαστοί.....	130
10.3.2.1.	Ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών ακτινοβολήσης.....	130
10.3.2.2.	DVH των τεχνικών ακτινοβολήσης.....	131
10.3.2.3.	Μέσες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου.....	132
10.3.2.4.	Εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον <i>contralateral</i> μαστό.....	135
10.3.3.	Αριστεροί μαστοί.....	135

10.4. Συζήτηση.....	136
---------------------	-----

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: Σύγκριση τεχνικών ακτινοβολήσης για
τριδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του στομάχου..... 140**

11.1. Εισαγωγή.....	140
11.2. Μέθοδοι.....	141
11.2.1. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.....	141
11.2.2. Τεχνικές ακτινοβολήσης.....	141
11.2.3. Παράμετροι δόσης-όγκου και ακτινογενείς βλάβες των κρίσιμων οργάνων 145	
11.2.4. Υπολογισμός του NTCP των κρίσιμων οργάνων.....	145
11.3. Αποτελέσματα.....	146
11.3.1. Ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών ακτινοβολήσης.....	146
11.3.2. DVH των τεχνικών ακτινοβολήσης.....	147
11.3.3. Μέσες ή μέγιστες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου.....	148
11.3.4. NTCP στα κρίσιμα όργανα.....	151
11.4. Συζήτηση.....	153

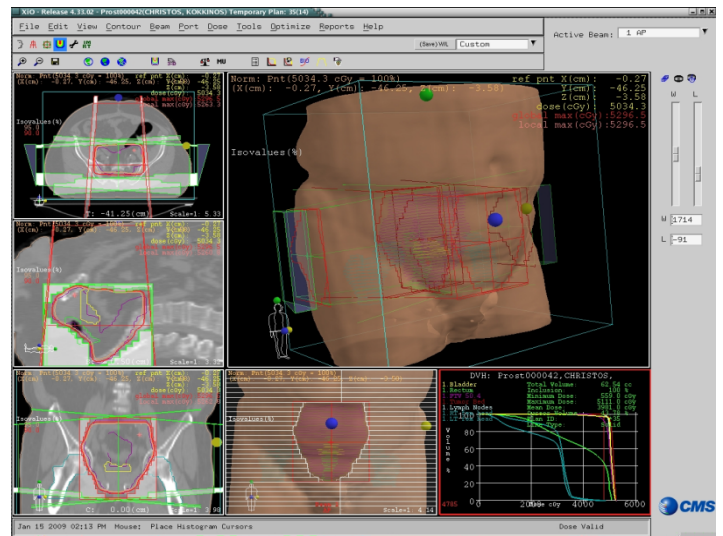
**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: Συμπεράσματα, περιορισμοί και μελλοντικές
προοπτικές..... 156**

12.1. Συμπεράσματα.....	156
12.2. Περιορισμοί.....	158
12.3. Μελλοντικές προοπτικές.....	158

Βιβλιογραφία..... 160

ΜΕΡΟΣ Ι

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία είναι μία μη χειρουργική θεραπευτική μέθοδος με χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας, που στοχεύει στη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων και τη μείωση του μεγέθους του όγκου. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται είτε αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές, όπως η χειρουργική, η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία. Διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης και τη βραχυθεραπεία. Στην ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης, η πηγή ακτινοβολίας βρίσκεται σε σημαντική απόσταση από το σώμα του ασθενούς και ο στόχος ακτινοβολείται με εξωτερικές δέσμες φωτονίων, ηλεκτρονίων και σπανιότερα πρωτονίων, βαριά φορτισμένων σωματιδίων ή νετρονίων. Στη βραχυθεραπεία, χρησιμοποιούνται ειδικά σχεδιασμένες πηγές που τοποθετούνται κοντά στο στόχο. Οι εφαρμογές αυτές μπορεί να είναι ενδοϊστικές, ενδοκοιλιακές ή επιφανειακές και στοχεύουν στην ακτινοβόληση με υψηλές δόσεις τοπικά της περιοχής ενός όγκου. Στις ενότητες που ακολουθούν θα ασχοληθούμε μόνο με την περίπτωση ακτινοθεραπείας εξωτερικής δέσμης.

Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η μεγιστοποίηση της δόσης στον όγκο-στόχο, προστατεύοντας παράλληλα τους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Στην ακτινοθεραπεία με εξωτερική ακτινοβόληση, όπου οι δέσμες της ακτινοβολίας διέρχονται αναγκαστικά και μέσα από υγιείς ιστούς προκειμένου να ακτινοβοληθεί τελικά ο όγκος, ο στόχος αυτός συχνά δεν είναι εύκολα πραγματοποιήσιμος. Οι εξελίξεις στις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές καθοδηγούνται από τη συνεχή προσπάθεια μείωσης του ποσοστού των υγιών ιστών που ακτινοβολείται. Με αυτόν τον τρόπο, υπάρχει δυνατότητα αύξησης της δόσης στον όγκο ώστε να επιτυγχάνεται τοπικός έλεγχος του καρκίνου, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών στα ακτινοβολούμενα υγιή όργανα. Παρ' όλα αυτά, ακόμα και με τις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, η εμφάνιση καθορισμένων ή και στοχαστικών αποτελεσμάτων στους υγιείς ιστούς λόγω υψηλών δόσεων, αποτελεί ένα θέμα που τελεί ακόμα υπό συζήτηση. Οι κυριότερες σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας είναι η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D CRT: 3D Conformal Radiotherapy), η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης (IMRT: Intensity Modulated

Radiation Therapy), η καθοδηγούμενη από την απεικόνιση ακτινοθεραπεία (IGRT: Image Guided Radiation Therapy), η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία-ακτινοχειρουργική και το Gamma-knife.

Οι εξελίξεις στις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές συνδέονται άρρηκτα με την ανάπτυξη διατάξεων που παράγουν σωμάτια υψηλών ενεργειών. Από το 1945 και μετά, η διαρκής εξέλιξη των μονάδων αυτών επέφερε δραματική αλλαγή στον τρόπο με τον οποίο γίνεται η ακτινοθεραπεία (1). Οι διατάξεις που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία χωρίζονται σε τρεις γενικές κατηγορίες: τους σωματιδιακούς επιταχυντές (βήτατρο, μικροτρο, κύκλοτρο), τη μονάδα ^{60}Co και τον γραμμικό επιταχυντή. Οι τρεις κατηγορίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τα σωμάτια που εκπέμπουν, τον τρόπο με τον οποίο παράγεται το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που επιταχύνει τα σωμάτια και τη διαδικασία με την οποία αυτά επιταχύνονται. Λόγω σημαντικών πλεονεκτημάτων που εμφάνισε ο γραμμικός επιταχυντής σε σχέση με τις άλλες δύο κατηγορίες (υψηλότερος ρυθμός δόσης, παραγωγή ακτίνων X και ηλεκτρονίων πολλαπλών ενεργειών, εύκολη διαχείριση κλπ.), από το 1953 και μετά άρχισε να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη κυρίως ο γραμμικός επιταχυντής (2), αντικαθιστώντας με την πάροδο του χρόνου τις άλλες διατάξεις. Η συνεχής εξέλιξη του γραμμικού επιταχυντή τις τελευταίες δεκαετίες (χρήση κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων, χρησιμοποίηση δυναμικών φίλτρων, δυνατότητα διαμόρφωσης της έντασης της δέσμης κλπ.) οδήγησε σε ολοένα και πιο σύνθετες τεχνικές ακτινοθεραπείας.

Οι ακτινοθεραπευτικές τεχνικές δε θα μπορούσαν να εξελιχθούν σημαντικά, αν ταυτόχρονα δεν αναπτύσσονταν σύγχρονα υπολογιστικά συστήματα σχεδιασμού θεραπείας. Στα συστήματα αυτά, εισάγονται όλα τα απαραίτητα δοσιμετρικά δεδομένα από το γραμμικό επιταχυντή και τελικά διαμορφώνονται οι δέσμες ακτινοβολίας και υπολογίζεται η κατανομή της δόσης με χρήση κατάλληλων αλγορίθμων. Από το 1970 και μετά, η ανάπτυξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών και της Υπολογιστικής Τομογραφίας (YT) οδήγησε σε ακριβείς υπολογισμούς τρισδιάστατων κατανομών της δόσης (3). Γρηγορότεροι υπολογιστές κατέστησαν δυνατή την εισαγωγή πιο εξελιγμένων αλγορίθμων στην κλινική πράξη. Επιπλέον, η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας στο σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, συνεισέφερε στην ακριβή και κατάλληλη αναπαράσταση του ασθενούς για τον υπολογισμό της δόσης, λόγω της σχέσης αριθμού YT και ηλεκτρονικής πυκνότητας (4). Στα σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας υπάρχει δυνατότητα

ανασύνθεσης του όγκου-στόχου και όλων των κρίσιμων ιστών στις εικόνες Υπολογιστικής Τομογραφίας, επιλογής των πεδίων (διαστάσεις, σημεία εισόδου, χρήση φίλτρων κλπ.) με τα οποία θα γίνει η ακτινοβολήση και αξιολόγησης της κατανομής της απορροφούμενης δόσης. Για κάθε ασθενή ξεχωριστά, καθορίζεται η βέλτιστη τεχνική ακτινοβολήσης, έτσι ώστε να υπάρξει το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη μικρότερη δυνατή επίπτωση στα γειτονικά όργανα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Βασικές αρχές λειτουργίας κλινικού γραμμικού επιταχυντή

1.1. Εισαγωγή

Ο γραμμικός επιταχυντής είναι μία διάταξη στην οποία φορτισμένα σωμάτια, όπως ηλεκτρόνια, επιταχύνονται σε υψηλές ενέργειες μέσα σε έναν γραμμικό σωλήνα, υπό την επίδραση ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων υψηλής συχνότητας (5).

Διάφοροι τύποι γραμμικών επιταχυντών είναι διαθέσιμοι για κλινική χρήση. Κάποιοι από αυτούς εξασφαλίζουν ακτίνες X χαμηλών μόνο ενεργειών (4 ή 6 MV), ενώ άλλοι παράγουν ακτίνες X και ηλεκτρόνια σε διάφορες ενέργειες (3). Ένας τυπικός μοντέρνος γραμμικός επιταχυντής έχει τη δυνατότητα να παράγει ακτίνες X σε δύο ενέργειες (6 και 18 MV) και ηλεκτρόνια σε διάφορες ενέργειες (π.χ. 6, 9, 12, 16 και 22 MeV).

1.2. Μέρη γραμμικού επιταχυντή

Οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές είναι τοποθετημένοι ισοκεντρικά και τα βασικά τους μέρη, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.1., είναι τα ακόλουθα (3):

- Κεφαλή
- Σύστημα στήριξης της κεφαλής
- Θάλαμος μορφοποίησης παλμών
- Σύστημα στήριξης του ασθενούς
- Κονσόλα χειρισμού

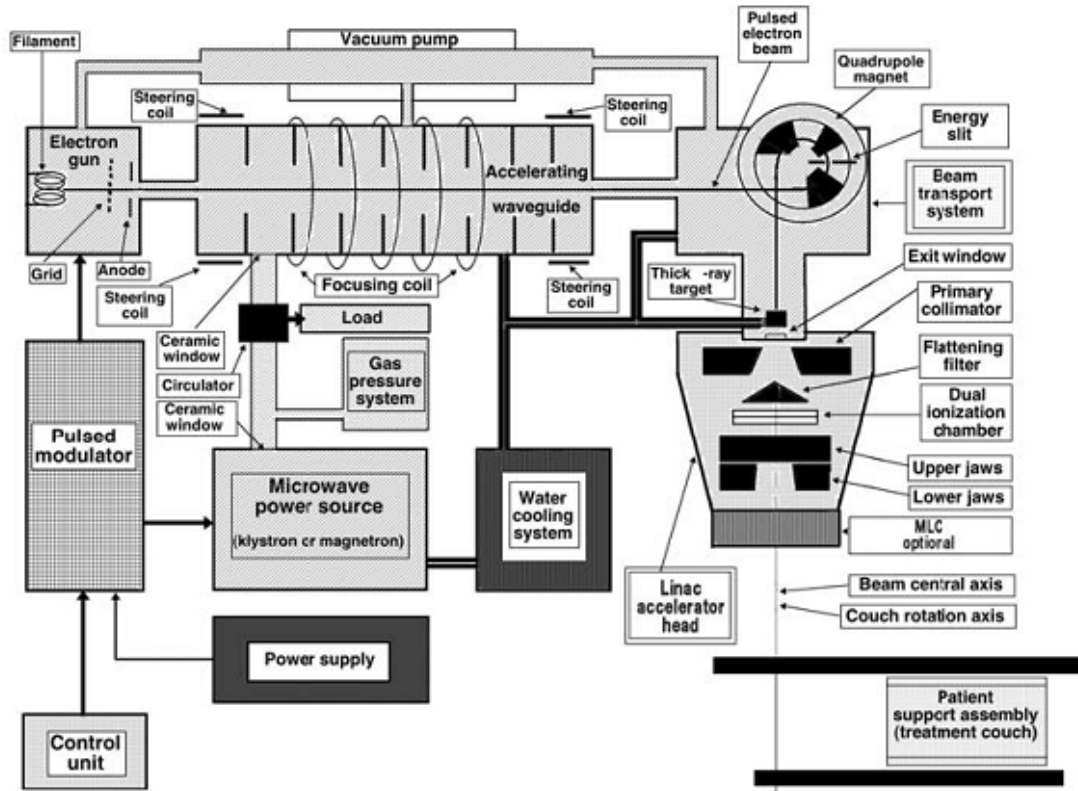


Σχήμα 1.1.: Κύρια μέρη γραμμικού επιταχυντή.

Το σχηματικό διάγραμμα ενός τυπικού μοντέρνου κλινικού γραμμικού επιταχυντή φαίνεται στο Σχήμα 1.2., όπου δίνεται μία γενική διάταξη των στοιχείων ενός επιταχυντή. Στην πραγματικότητα, μεταξύ των διαφόρων εμπορικών διατάξεων υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις, που οφείλονται στην τελική κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων που παράγει κάθε επιταχυντής και στο σχέδιο του κατασκευαστή. Στο διάγραμμα αυτό, μπορούμε να παρατηρήσουμε τα στοιχεία του επιταχυντή που διαμορφώνουν την τελική δέσμη, τα οποία είναι τα εξής:

- Σύστημα έγχυσης
- Σύστημα παραγωγής RF ισχύος
- Κυματοδηγός επιτάχυνσης
- Βοηθητικό σύστημα
- Σύστημα μεταφοράς της δέσμης
- Σύστημα κατεύθυνσης και ελέγχου της δέσμης

Στις ενότητες που ακολουθούν θα γίνει μία σύντομη περιγραφή των κυριότερων μερών του γραμμικού επιταχυντή, από την παραγωγή των ηλεκτρονίων μέχρι την εξαγωγή της κλινικής δέσμης των φωτονίων και των ηλεκτρονίων.



Σχήμα 1.2.: Σχηματικό διάγραμμα κλινικού γραμμικού επιταχυντή.(3)

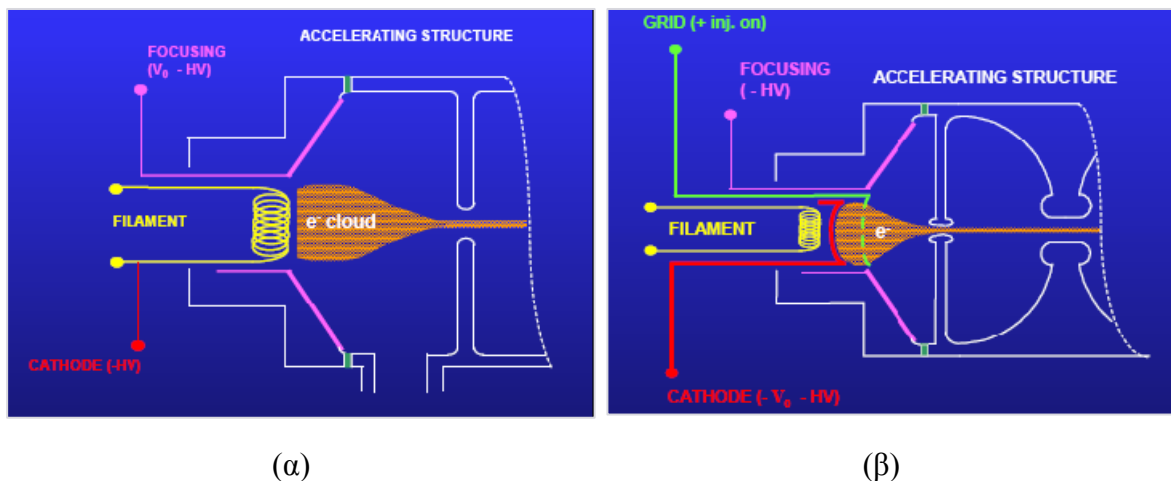
1.3. Μορφοποιητής παλμών

Ο μορφοποιητής παλμών περιλαμβάνει ένα δίκτυο μορφοποίησης παλμών και μία λυχνία θύρατρον (5). Το τροφοδοτικό ισχύος τροφοδοτεί το μορφοποιητή παλμών με σταθερό ρεύμα και οι παλμοί που εξέρχονται τελικά από το μορφοποιητή έχουν την κατάλληλη ένταση, τάση και διάρκεια. Οι παλμοί αυτοί διοχετεύονται ταυτόχρονα στο σύστημα έγχυσης και στο σύστημα παραγωγής μικροκυμάτων.

1.4. Σύστημα έγχυσης (electron gun)

Το σύστημα έγχυσης είναι το τμήμα του επιταχυντή στο οποίο γίνεται η παραγωγή των ηλεκτρονίων. Αποτελεί ουσιαστικά έναν απλό ηλεκτροστατικό επιταχυντή.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.3., υπάρχουν δύο τύποι συστημάτων έγχυσης: ο τύπος διόδου και ο τύπος τριόδου (3). Η γενική λειτουργία και των δύο τύπων είναι η εξής: Τα ηλεκτρόνια εκπέμπονται θερμιονικά από τη θερμαινόμενη κάθοδο και εστιάζονται σε μία λεπτή δέσμη, μέσω ενός καμπύλου ηλεκτροδίου. Τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται προς την άνοδο και τελικά εξέρχονται από αυτή και εισέρχονται στον κυματοδηγό επιτάχυνσης, μέσω μίας κεντρικής οπής που φέρει η άνοδος.



Σχήμα 1.3.: Σύστημα έγχυσης τύπου (α) διόδου και (β) τριόδου.

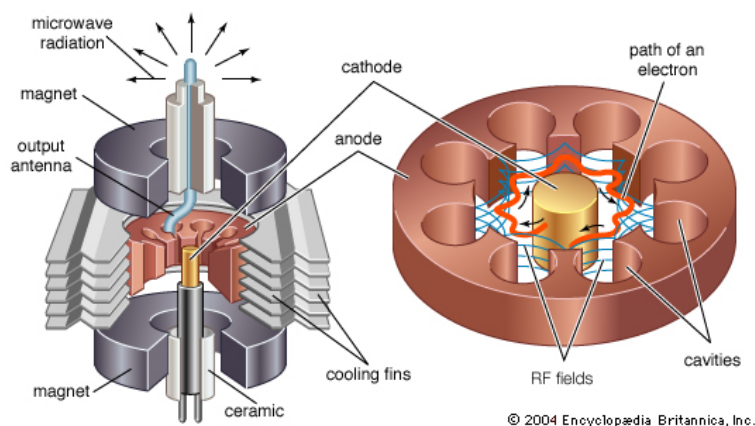
Τύπος διόδου: Η δίοδος αποτελείται από ένα θερμαινόμενο νήμα (κάθοδος) και μία διάτρητη γειωμένη άνοδο. Η επιτάχυνση των ηλεκτρονίων πραγματοποιείται μέσω ηλεκτρικού πεδίου, το οποίο δημιουργείται από αρνητικούς παλμούς που τροφοδοτούνται στην κάθοδο από το μορφοποιητή παλμών.

Τύπος τριόδου: Η τριόδος αποτελείται από ένα θερμαινόμενο νήμα (κάθοδος), μία διάτρητη γειωμένη άνοδο και ένα πλέγμα. Η κάθοδος διατηρείται σε σταθερό αρνητικό δυναμικό (-20 kV), ενώ το πλέγμα βρίσκεται σε πιο αρνητικό δυναμικό σε σχέση με την κάθοδο, ώστε να αποκόπτεται η πορεία των ηλεκτρονίων προς την άνοδο. Η είσοδος των ηλεκτρονίων στον κυματοδηγό ελέγχεται από παλμούς δυναμικού που τροφοδοτούν το πλέγμα και οι οποίοι συγχρονίζονται με τους παλμούς παραγωγής των μικροκυμάτων. Έτσι, τα ηλεκτρόνια εξέρχονται από το σύστημα έγχυσης με τη συχνότητα με την οποία εισέρχονται τα μικροκύματα στον κυματοδηγό επιτάχυνσης.

1.5. Σύστημα παραγωγής RF ισχύος

Τα ηλεκτρόνια που εισέρχονται στον κυματοδηγό επιταχύνονται στην τελική κινητική τους ενέργεια υπό την επίδραση μικροκυμάτων. Τα μικροκύματα παράγονται στο σύστημα παραγωγής RF ισχύος, που αποτελείται από τον μορφοποιητή παλμών και την πηγή ισχύος RF. Ο μορφοποιητής παλμών παράγει παλμούς υψηλής τάσης (100 kV), υψηλής έντασης (100 A) και μικρής διάρκειας (1 s). Οι παλμοί αυτοί διοχετεύονται στην πηγή ισχύος RF, η οποία είναι ή magnetron ή klystron.

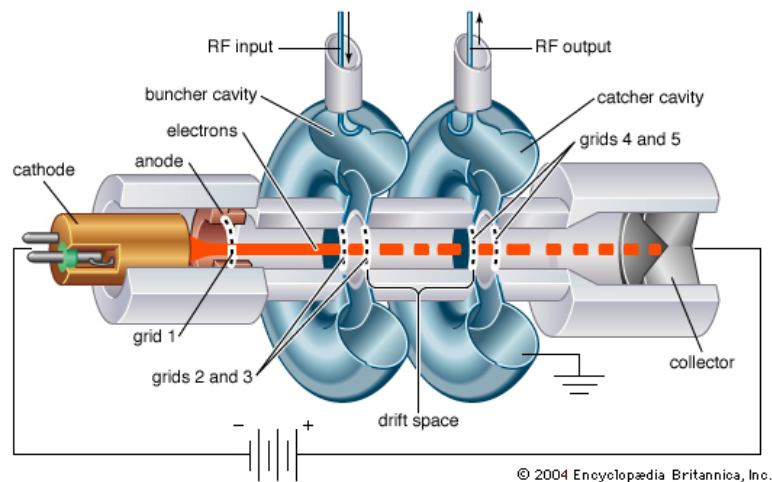
Magnetron: Είναι ένας ταλαντωτής που παράγει μικροκύματα συχνότητας 3000 MHz και ισχύος 2 MW. Η αρχή λειτουργίας του magnetron φαίνεται στο Σχήμα 1.4.



Σχήμα 1.4.: Αρχή λειτουργίας του magnetron.

Το magnetron φέρει μία κεντρική κάθοδο και μία χάλκινη εξωτερική άνοδο με κοιλότητες. Η κάθοδος θερμαίνεται από ένα εσωτερικό νήμα και παράγονται ηλεκτρόνια μέσω θερμιονικής εκπομπής. Στο κενό που υπάρχει μεταξύ καθόδου και ανόδου εφαρμόζεται ένα σταθερό μαγνητικό πεδίο και ταυτόχρονα ένα παλμικό ηλεκτρικό πεδίο από το μορφοποιητή παλμών. Τα ηλεκτρόνια που εκπέμπονται από την κάθοδο επιταχύνονται προς την άνοδο λόγω του ηλεκτρικού πεδίου, ενώ λόγω της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου κινούνται σε ελικοειδείς τροχιές. Όταν εισέρχονται τελικά στις κοιλότητες, μέρος της ενέργειάς τους μετατρέπεται σε ενέργεια μικροκυμάτων (6).

Klystron: Είναι ενισχυτής μικροκυμάτων χαμηλής ισχύος και παράγει μικροκύματα με ισχύ μέχρι και 24 MW. Η αρχή λειτουργίας του klystron φαίνεται στο Σχήμα 1.5.



Σχήμα 1.5.: Αρχή λειτουργίας του klystron.

Αρνητικοί παλμοί τάσης που εφαρμόζονται στην κάθοδο από το μορφοποιητή παλμών επιταχύνουν τα ηλεκτρόνια προς την άνοδο. Τα μικροκύματα που εισέρχονται στην πρώτη κοιλότητα (buncher cavity) δημιουργούν ένα εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο, που μεταβάλλει την ταχύτητα των ηλεκτρονίων μέσα στην κοιλότητα ανάλογα με τη φάση του. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται ομάδες ηλεκτρονίων διαφορετικής ταχύτητας που εισέρχονται στον κενό χώρο (drift space). Η ομάδα ηλεκτρονίων με τη μεγαλύτερη ταχύτητα φτάνει πρώτη στο συλλέκτη (collector), επιβραδύνοντας τις επόμενες ομάδες ηλεκτρονίων που κινούνται προς αυτόν. Η κινητική ενέργεια των επιβραδυνόμενων ηλεκτρονίων μετατρέπεται σε ενέργεια μικροκυμάτων υψηλής ισχύος, που εξέρχονται από τη δεύτερη κοιλότητα (catcher cavity) (6).

1.6. Κυματοδηγοί

Οι κυματοδηγοί είναι μεταλλικές κατασκευές κυκλικής ή τετράγωνης διατομής, κενοί ή με αέριο και χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά των μικροκυμάτων και την

επιτάχυνση των ηλεκτρονίων. Στους γραμμικούς επιταχυντές χρησιμοποιούνται δύο τύποι κυματοδηγών: Ο κυματοδηγός μεταφοράς της RF ισχύος και ο κυματοδηγός επιτάχυνσης.

1.6.1. Κυματοδηγός μεταφοράς της RF ισχύος

Χρησιμοποιείται για τη μεταφορά των μικροκυμάτων από το σύστημα παραγωγής τους στον κυματοδηγό επιτάχυνσης, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.2. Είναι κενός ή περιέχει διηλεκτρικό αέριο και φέρει απαραίτητα έναν μονωτή (circulator). Ο μονωτής επιτρέπει στα μικροκύματα να κατευθύνονται προς τον κυματοδηγό επιτάχυνσης, αλλά απορροφά τα μικροκύματα που ανακλώνται σε αυτόν και κινούνται προς την πηγή RF ισχύος (3).

1.6.2. Κυματοδηγός επιτάχυνσης

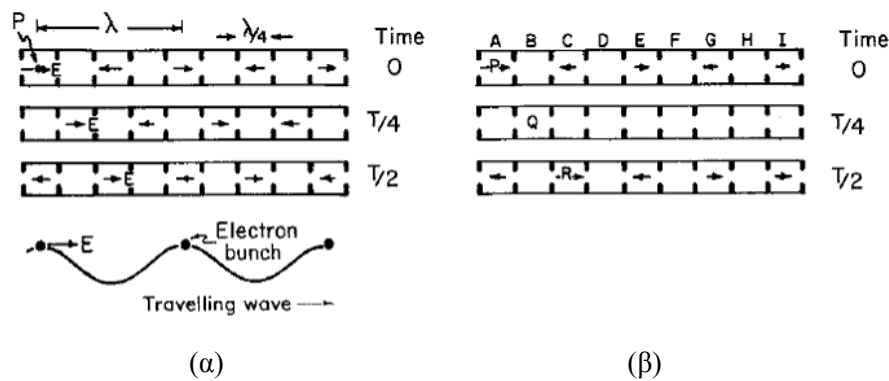
Το απλούστερο είδος κυματοδηγού επιτάχυνσης είναι κυλινδρικής κατασκευής και απαρτίζεται από μία σειρά δίσκων που φέρουν στο κέντρο τους μία κυκλική οπή. Οι δίσκοι αυτοί διαιρούν τον κυματοδηγό σε μία σειρά από κυλινδρικές κοιλότητες. Για την επιτάχυνση των ηλεκτρονίων έχουν κατασκευαστεί δύο είδη κυματοδηγών: ο κυματοδηγός διαδιδόμενου κύματος και ο κυματοδηγός στάσιμου κύματος (3).

Κυματοδηγός διαδιδόμενου κύματος: Σε αυτόν τον τύπο κυματοδηγού τα μικροκύματα διαδίδονται προς μία κατεύθυνση. Για αυτό το λόγο στο τέρμα του κυματοδηγού τοποθετείται κατάλληλο υλικό («dummy load») που απορροφά τα ανακλώμενα κύματα.

Τα μικροκύματα που διαδίδονται μέσα στον κυματοδηγό έχουν μέγιστο πλάτος με θετική φορά τις χρονικές στιγμές 0, T/4, T/2 κοκ. Τις χρονικές αυτές στιγμές περνούν αντίστοιχα από το 1^ο, 2^ο, 3^ο κοκ. διάστημα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.6.α. Αν τα ηλεκτρόνια κινούνται μέσα στον κυματοδηγό με ταχύτητα ίση με τη φασική ταχύτητα των μικροκυμάτων, θα περνούν τις ίδιες χρονικές στιγμές από τα ίδια διαστήματα. Με αυτόν τον τρόπο, κάθε φορά που θα περνούν από μία κοιλότητα θα κερδίζουν τη μέγιστη δυνατή ενέργεια και θα επιταχύνονται. Η τελική κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων εξαρτάται από το μήκος του κυματοδηγού (6).

Κυματοδηγός στάσιμου κύματος: Στην περίπτωση αυτή, τα μικροκύματα διαδίδονται σε δύο κατευθύνσεις, δημιουργώντας ένα στάσιμο κύμα. Αυτό επιτυγχάνεται τοποθετώντας στην αρχή και το τέρμα του κυματοδηγού αγωγίμους δίσκους που ανακλούν τα μικροκύματα.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.6.β., τα μικροκύματα έχουν μέγιστο πλάτος με θετική φορά τις χρονικές στιγμές 0, T/2, T κοκ., που περνούν αντίστοιχα από το 1°, 3°, 5° κοκ. διάστημα. Τις χρονικές στιγμές που περνούν από το 2°, 4° κοκ. διάστημα, το πλάτος τους είναι μηδέν. Αυτό σημαίνει ότι τα ηλεκτρόνια όταν περνούν από τα ζυγά διαστήματα δεν επιταχύνονται. Για το λόγο αυτό, τα διαστήματα αυτά μετακινούνται στην πλάγια πλευρά του κυματοδηγού, μειώνοντας το αρχικό του μήκος κατά 50%. Οι περισσότεροι σύγχρονοι επιταχυντές χρησιμοποιούν κυματοδηγούς στάσιμου κύματος, προκειμένου να έχουν μικρότερο συνολικό μήκος (6).



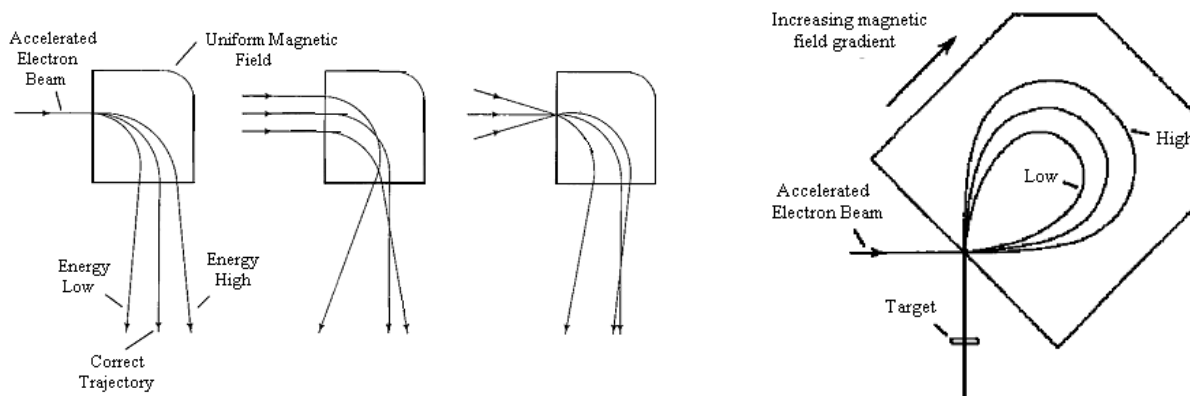
Σχήμα 1.6.: Κυματοδηγός (α) διαδιδόμενου και (β) στάσιμου κύματος.(1)

1.7. Σύστημα μεταφοράς της δέσμης

Το σύστημα μεταφοράς της δέσμης είναι απαραίτητο προκειμένου να εστιαστεί η δέσμη των ηλεκτρονίων και συγχρόνως να μεταφερθεί στο στόχο. Στους επιταχυντές που ο κυματοδηγός επιτάχυνσης βρίσκεται στην ίδια διεύθυνση με την κεφαλή (straight-through design), το σύστημα μεταφοράς της δέσμης απαρτίζεται από το πηνίο εστίασης (focusing coil) και τα πηνία καθοδήγησης (steering coils), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.2. Σε επιταχυντές όπου ο κυματοδηγός και η κεφαλή βρίσκονται σε κάθετες διευθύνσεις, στο σύστημα μεταφοράς της δέσμης

προστίθενται και οι μαγνήτες καμπύλωσης της δέσμης (bending magnets), ώστε αυτή να προσπίπτει τελικά στο στόχο.

Υπάρχουν τρία είδη μαγνητών καμπύλωσης της δέσμης. Αυτοί που προκαλούν 90° , 270° (αχρωματική) και $112,5^\circ$ (slalom) καμπύλωση. Στην 90° καμπύλωση, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.7.α., όταν τα ηλεκτρόνια εισέρχονται στο μαγνήτη με διαφορετική ενέργεια ή τροχιά, κατά την έξοδό τους από αυτόν προσπίπτουν στο στόχο σε διαφορετικά σημεία, αυξάνοντας την παρασκία. Αντίθετα, στην 270° καμπύλωση, τα ηλεκτρόνια όταν εξέρχονται από το μαγνήτη προσπίπτουν πάντα στο ίδιο σημείο του στόχου (Σχήμα 1.7.β.), ανεξάρτητα από την αρχική τους ενέργεια και τροχιά. Για το λόγο αυτό, στους σύγχρονους γραμμικούς επιταχυντές χρησιμοποιούνται σχεδόν πάντα μαγνήτες που καμπυλώνουν τη δέσμη κατά 270° (2).



Σχήμα 1.7.: Μαγνήτες καμπύλωσης της δέσμης κατά (α) 90° και (β) 270° .(2)

1.8. Κεφαλή γραμμικού επιταχυντή

Η δέσμη των ηλεκτρονίων που εξέρχεται από το σύστημα μεταφοράς έχει την τελική κινητική ενέργεια, είναι όμως μικρής διατομής. Προκειμένου να μορφοποιηθεί κατάλληλα και να προκύψει η κλινική δέσμη, διέρχεται μέσα από την κεφαλή του επιταχυντή, όπου αποκτάει το τελικό σχήμα και μέγεθος. Η κεφαλή του επιταχυντή περιλαμβάνει τον κινούμενο στόχο, το φίλτρο εξομάλυνσης και τα ελάσματα σκέδασης των ηλεκτρονίων, τους πρωτεύοντες και δευτερεύοντες κατευθυντήρες, τους κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων και τα σφηνοειδή φίλτρα, όπως διακρίνεται και στο Σχήμα 1.2.

1.8.1. Παραγωγή κλινικής δέσμης φωτονίων

Τα στάδια παραγωγής της κλινικής δέσμης των φωτονίων είναι τα ακόλουθα (Σχήμα 1.8.α.):

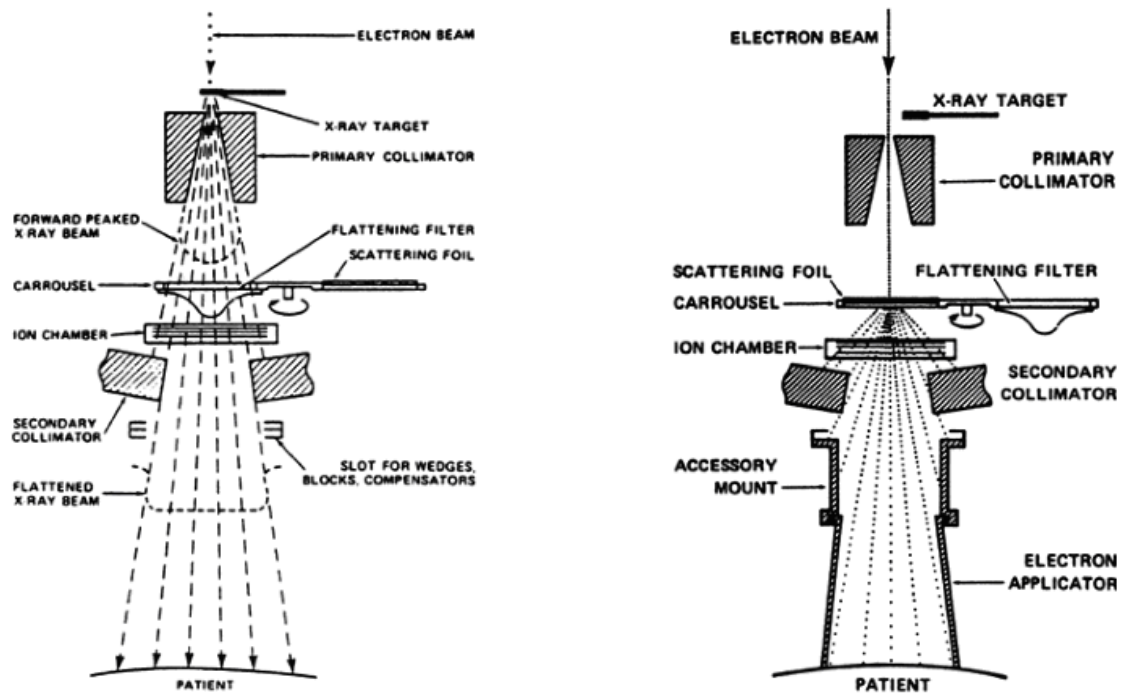
- Η δέσμη προσπίπτει αρχικά σε στόχο υψηλού Z και μεγάλης πυκνότητας, προκειμένου να παραχθούν οι ακτίνες X .
- Στη συνέχεια διέρχεται από φίλτρο εξομάλυνσης χαμηλού Z (συνήθως Al), το οποίο έχει μεγαλύτερο πάχος στο κέντρο και μικρότερο στις άκρες, ώστε η κατανομή της έντασης στο σώμα του ασθενούς να είναι ομοιόμορφη.
- Προκειμένου να αποκτήσει το σωστό μέγεθος περνάει αρχικά από τους πρωτεύοντες κατευθυντήρες, οι οποίοι ορίζουν το μεγαλύτερο διαθέσιμο κυκλικό πεδίο, και στη συνέχεια από τους δευτερεύοντες κατευθυντήρες. Οι τελευταίοι αποτελούνται από δύο ανώτερα και δύο κατώτερα διαφράγματα (jaws) και ορίζουν τετράγωνα και ορθογώνια πεδία μεγέθους 3×3 έως και $40 \times 40 \text{ cm}^2$.
- Οι σύγχρονοι επιταχυντές είναι εφοδιασμένοι με κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLC: Multi Leaf Collimator), οι οποίοι προσαρμόζουν το σχήμα της δέσμης ανάλογα με το σχήμα του ακτινοβολούμενου όγκου. Εμπορικά διατίθενται μέχρι και 120 φύλλα (60 ζεύγη) για πεδία έως και $40 \times 40 \text{ cm}^2$ (3).

1.8.2. Παραγωγή κλινικής δέσμης ηλεκτρονίων

Η κλινική δέσμη των ηλεκτρονίων παράγεται στα εξής στάδια (Σχήμα 1.8.β.):

- Η δέσμη των ηλεκτρονίων εξέρχεται από το σύστημα μεταφοράς διά μέσου λεπτού παραθύρου χαμηλού Z (συνήθως Be), ώστε να ελαχιστοποιείται η παραγωγή σκεδαζόμενης ακτινοβολίας και ακτινοβολίας πέδησης.
- Για την παραγωγή της κλινικής δέσμης των ηλεκτρονίων, απομακρύνεται ο στόχος και το φίλτρο εξομάλυνσης που υπάρχουν όταν παράγεται η δέσμη των φωτονίων.
- Προκειμένου η δέσμη να αποκτήσει κατάλληλο μέγεθος (μέχρι και $25 \times 25 \text{ cm}^2$), τοποθετείται στο ύψος που υπήρχε το φίλτρο εξομάλυνσης κατάλληλο λεπτό έλασμα υψηλού Z (Cu ή Pb), που σκεδάζει την αρχική δέσμη.

- Επειδή τα ηλεκτρόνια σκεδάζονται έντονα ακόμα και στον αέρα, το μέγεθος της δέσμης τελικά καθορίζεται εκτός από τους πρωτεύοντες και δευτερεύοντες κατευθυντήρες και από τους βοηθητικούς κωνικούς κατευθυντήρες. Αυτοί προσαρμίζονται στα διαφράγματα και εκτείνονται μέχρι την επιφάνεια του ασθενούς. Υπάρχουν σε διάφορα μεγέθη, από τα οποία εξαρτάται και η τελική κατανομή της δόσης (3).



Σχήμα 1.8.: Παραγωγή κλινικής δέσμης (α) φωτονίων και (β) ηλεκτρονίων.(5)

1.9. Βοηθητικό σύστημα

Το βοηθητικό σύστημα αποτελείται από μία σειρά διατάξεων οι οποίες δε σχετίζονται με την επιτάχυνση των ηλεκτρονίων, αλλά συνεισφέρουν στην καλή λειτουργία του επιταχυντή, ώστε να είναι κατάλληλος για κλινική εφαρμογή (3). Οι διατάξεις αυτές είναι οι ακόλουθες (Σχήμα 1.2.):

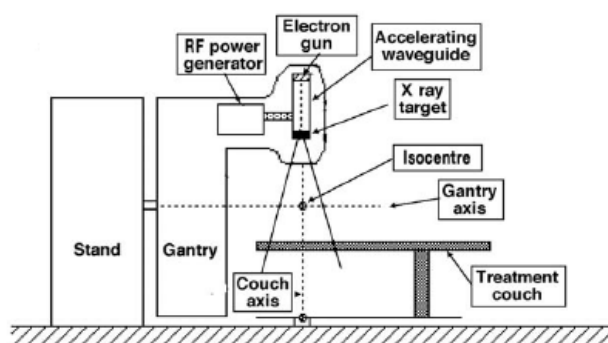
- Σύστημα άντλησης κενού για τη λειτουργία του κυματοδηγού επιτάχυνσης και της πηγής RF ισχύος.

- Σύστημα ψύξης για διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας στον κυματοδηγό επιτάχυνσης, το στόχο και την πηγή RF ισχύος.
- Προαιρετικό σύστημα κίνησης αέρα για τη μετακίνηση του στόχου και άλλων στοιχείων διαμόρφωσης της δέσμης.
- Θωράκιση για προστασία από την ακτινοβολία διαρροής.

1.10. Σχεδιασμός γραμμικών επιταχυντών

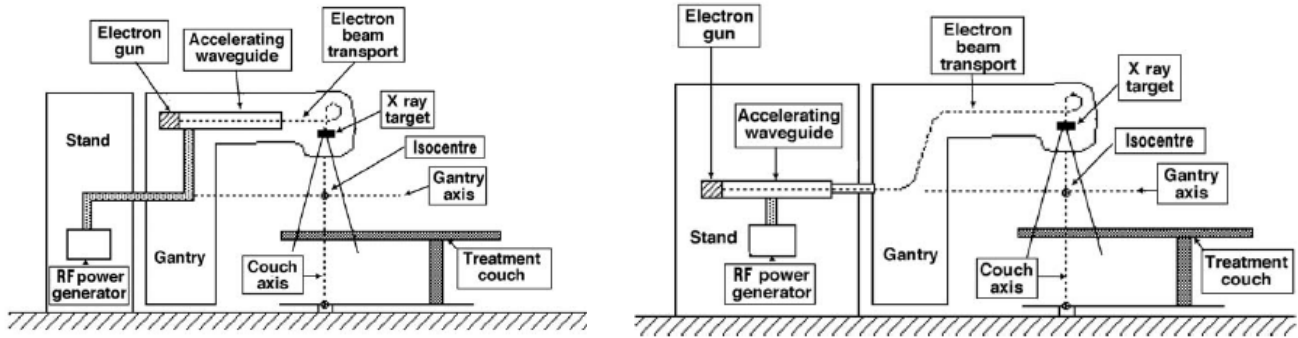
Το σχέδιο ενός γραμμικού επιταχυντή, όπως προαναφέρθηκε, εξαρτάται από την τελική ενέργεια των ηλεκτρονίων και τον κατασκευαστή.

Στους γραμμικούς επιταχυντές που παράγονται φωτόνια μικρών ενεργειών (4-6 MV), το σύστημα έγχυσης, ο κυματοδηγός επιτάχυνσης και ο στόχος βρίσκονται στην κάθετη διεύθυνση, όπως διακρίνεται και στο Σχήμα 1.9. Στην περίπτωση αυτή δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει σύστημα μεταφοράς της δέσμης και η πηγή RF ισχύος βρίσκεται στην κεφαλή του επιταχυντή (3).



Σχήμα 1.9.: Γραμμικός επιταχυντής που παράγει φωτόνια χαμηλών ενεργειών.(3)

Οι κυματοδηγοί επιτάχυνσης σε επιταχυντές που παράγουν ηλεκτρόνια μέσης και μεγάλης ενέργειας (8-30 MeV) έχουν μεγάλο μήκος. Για το λόγο αυτό, τοποθετούνται ή στην κεφαλή, παράλληλα στον άξονα περιστροφής της, ή στο στήριγμα της κεφαλής, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.10. Η πηγή RF ισχύος βρίσκεται πάντα στο στήριγμα της κεφαλής, ενώ είναι απαραίτητη η ύπαρξη συστήματος μεταφοράς της δέσμης από τον κυματοδηγό επιτάχυνσης στο στόχο παραγωγής ακτίνων X (3).



Σχήμα 1.10.: Γραμμικοί επιταχυντές κατάλληλοι για την παραγωγή φωτονίων και ηλεκτρονίων μέσω και υψηλών ενεργειών.(3)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Τεχνικές ακτινοθεραπείας

2.1. Εισαγωγή

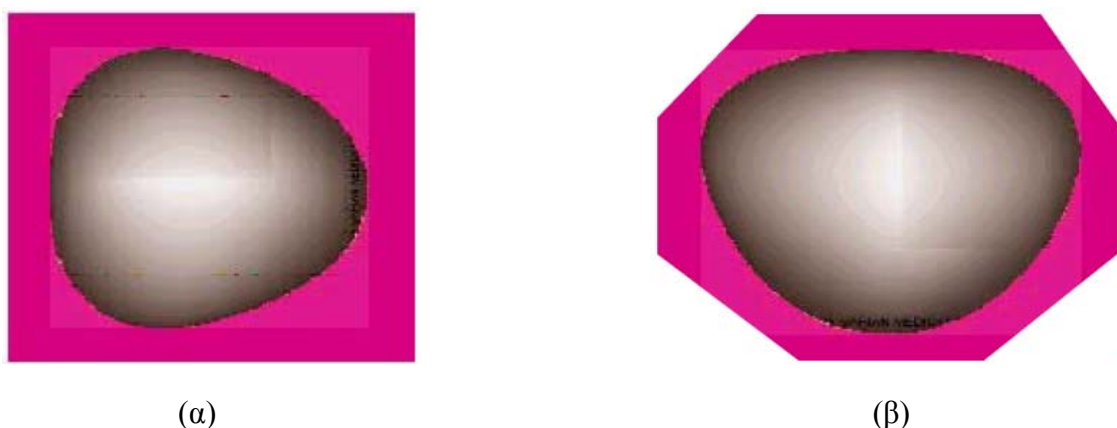
Οι πρώτες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές στην κλινική πράξη χρονολογούνται στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Μέχρι και τα μέσα της δεκαετίας του 1970, υπήρχε δυνατότητα μόνο για δισδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία και οι έως τότε εξελίξεις είχαν σκοπό τη βελτίωση της υπάρχουσας τεχνικής (7). Η συνεχής όμως ανάπτυξη των υπολογιστών και των αντίστοιχων λογισμικών που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό της θεραπείας, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη αυτοματοποιημένων συστημάτων παροχής της ακτινοβολίας, εισήγαγε στα επόμενα έτη την τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία. Ήδη στις αρχές της δεκαετίας του 1990, η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία είχε εισαχθεί σε πολλά νοσοκομεία στην καθημερινή κλινική πράξη (8). Έκτοτε, η διαρκής έρευνα στο αντικείμενο αυτό οδήγησε στην περαιτέρω εξέλιξη της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας, έτσι ώστε στη σημερινή εποχή να υπάρχει δυνατότητα επιλογής της καταλληλότερης ακτινοθεραπευτικής τεχνικής, ανάλογα με το είδος του ακτινοβολούμενου όγκου.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν θα γίνει μία σύντομη περιγραφή της δισδιάστατης συμβατικής ακτινοθεραπείας, της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3D CRT: 3D Conformal Radiotherapy), της ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης δέσμης (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy) και της καθοδηγούμενης από την απεικόνιση ακτινοθεραπείας (IGRT: Image Guided Radiation Therapy).

2.2. Δισδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία (2D Conventional Radiotherapy)

Στην πιο απλή τεχνική δισδιάστατης ακτινοθεραπείας (εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1960), λαμβάνονται αρχικά δύο εικόνες του ασθενούς από τον εξομοιωτή, μία πρόσθια και μία πλάγια. Στη συνέχεια, ο ακτινοθεραπευτής σχεδιάζει χειροκίνητα πάνω στις εικόνες τα πεδία ακτινοβολίας, ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του όγκου. Τα πεδία αυτά είναι τετράγωνα ή ορθογώνια και χρησιμοποιούνται είτε δύο αντίθετες πλάγιες δέσμες είτε τέσσερις δέσμες (μία πρόσθια, μία οπίσθια και δύο αντίθετες πλάγιες). Το βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.1.α., ότι οι υγιείς ιστοί ακτινοβολούνται με την ίδια ένταση που ακτινοβολείται και ο όγκος.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, άρχισαν να χρησιμοποιούνται blocks και φίλτρα για τη διαμόρφωση της δέσμης, τα οποία επιλέγονταν από τον ακτινοθεραπευτή. Ο αριθμός και η γεωμετρία των δεσμών δεν άλλαξε σε σχέση με την αρχική τεχνική, όμως στην περίπτωση αυτή μειώθηκε το ποσοστό των υγιών ιστών που ακτινοβολούνταν, ενώ ταυτόχρονα η κατανομή της δόσης στο στόχο έγινε πιο ομοιογενής. Όπως διακρίνεται και στο Σχήμα 2.1.β., η χρησιμοποίηση blocks και φίλτρων βελτίωσε την υπάρχουσα τεχνική, όμως τελικά το ποσοστό των γειτονικών ιστών που ακτινοβολούνταν εξακολούθησε να είναι μεγάλο.



Σχήμα 2.1.: Κατανομή της δόσης (α) χωρίς και (β) με χρήση blocks και φίλτρων. Η γκρι περιοχή απεικονίζει τον όγκο-στόχο και η ροζ το πεδίο ακτινοβολίας.

Στα πρώτα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας με χρήση Υπολογιστικής Τομογραφίας, ο σχεδιασμός πραγματοποιούνταν χειροκίνητα σε μία εικόνα ΥΤ

(συνήθως στην κεντρική τομή του όγκου), ενώ οι ισοδοσικές καμπύλες λαμβάνονταν απ' ευθείας από το γραμμικό επιταχυντή (manual plans). Οι ισοδοσικές καμπύλες προσαρμόζονταν κατάλληλα στην τομή που είχε γίνει ο σχεδιασμός, ώστε να υπάρχει δυνατότητα παρατήρησης και υπολογισμού της κατανομής της δόσης στη συγκεκριμένη τομή. Η διαρκής εξέλιξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών οδήγησε στην ανάπτυξη υπολογιστικών συστημάτων σχεδιασμού δισδιάστατης θεραπείας (2D treatment planning systems). Στα συστήματα αυτά, ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας γινόταν σε μία εγκάρσια τομή ΥΤ, μέσω κατάλληλου λογισμικού, ενώ ο υπολογισμός της κατανομής της δόσης πραγματοποιούνταν στην τομή αυτή με χρήση αλγόριθμου. Οι τεχνικές ακτινοβολήσης βελτιστοποιούνταν χρησιμοποιώντας φίλτρα και μεταβάλλοντας το βάρος κάθε δέσμης, όμως δεν υπήρχε δυνατότητα περιστροφής του κρεβατιού και των κατευθυντήρων (7).

Η δισδιάστατη ακτινοθεραπεία με χρήση Υπολογιστικής Τομογραφίας εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς. Ένα βασικό μειονέκτημα είναι ότι δε λαμβάνει υπ' όψιν ότι οι διάφορες τομές του όγκου έχουν διαφορετικό μέγεθος σε σχέση με την κεντρική τομή. Επιπλέον, τυχών ανομοιογένειες στις υπόλοιπες τομές οδηγούν σε σφάλμα στον υπολογισμό της δόσης. Τέλος, κατά τον υπολογισμό της δόσης δε συνυπολογίζεται η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας έξω από το πεδίο ακτινοβολίας (9).

2.3. Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D CRT: 3D Conformal Radiotherapy)

Η ανάπτυξη συστημάτων σχεδιασμού τρισδιάστατης θεραπείας (3D treatment planning systems), σε συνδυασμό με την εισαγωγή κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων (MLC: Multi Leaf Collimator) στους γραμμικούς επιταχυντές, οδήγησε στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (7). Η 3D CRT χρησιμοποιεί πολλαπλές δέσμες ακτινοβολίας ομοιόμορφης έντασης, με διατομή η οποία είναι ίδια με τη διατομή του όγκου-στόχου όπως την αντικρίζει η ακτινοβόλωση δέσμη. Το πλάνο θεραπείας σχεδιάζεται με τέτοιο τρόπο, ώστε οι δέσμες ακτινοβολίας να περικλείουν μόνο τον όγκο, αποκλείοντας όσο το δυνατό περισσότερο τα όργανα σε κίνδυνο (4).

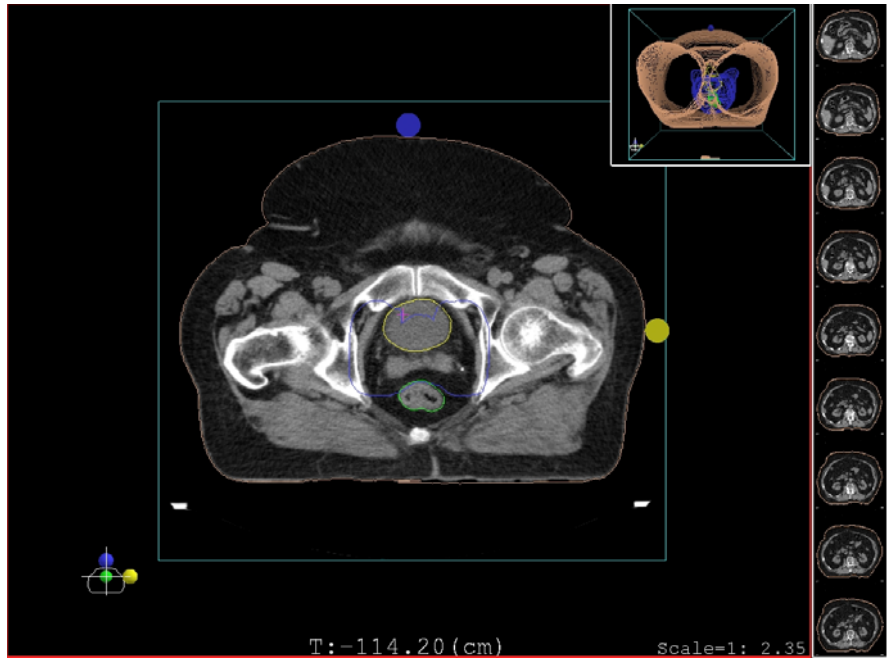
Ακριβείς μέθοδοι απεικόνισης παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιτυχή διεξαγωγή της 3D CRT. Συνηθέστερη μέθοδος απεικόνισης είναι η Υπολογιστική

Τομογραφία (CT: Computed Tomography), όμως συχνά γίνεται συγχώνευση εικόνων (image fusion) CT με MRI (Magnetic Resonance Imaging), προκειμένου να βελτιώνεται η αντίθεση και η χωρική διακριτική ικανότητα των εικόνων.

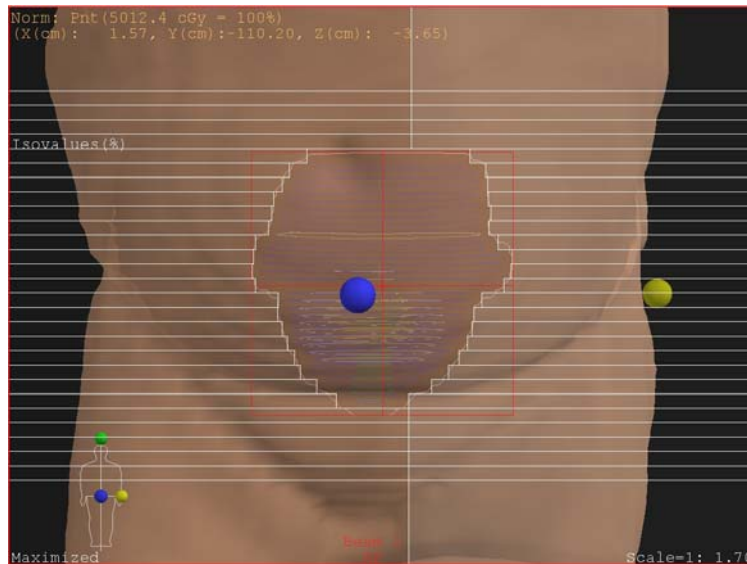
Πριν το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, οι ασθενείς τοποθετούνται στον Υπολογιστικό Τομογράφο με την ίδια θέση με την οποία θα τοποθετηθούν και στο γραμμικό επιταχυντή. Στη συνέχεια, γίνεται σάρωση της περιοχής που εμπεριέχει τη νόσο και τελικά λαμβάνεται ένας αριθμός εγκάρσιων τομών που εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Ο ακτινοθεραπευτής αρχικά σχεδιάζει σε όλες τις τομές τη βλάβη όπως φαίνεται στην Υπολογιστική Τομογραφία (GTV: Gross Tumor Volume), τη βλάβη με τη μικροσκοπική εξέλιξη της νόσου (CTV: Clinical Target Volume) και τον τελικό όγκο που θα ακτινοβοληθεί (PTV: Planning Target Volume), ο οποίος περιέχει τη βλάβη με τη μικροσκοπική εξέλιξη της νόσου συνυπολογίζοντας σφάλματα λόγω της κίνησης των οργάνων, τοποθέτησης του ασθενούς κλπ. (3) Επιπλέον, σε όλες τις τομές σχεδιάζονται τα περιβάλλοντα όργανα που βρίσκονται σε κίνδυνο. Μία εγκάρσια τομή Υπολογιστικής Τομογραφίας με τις περιγεγραμμένες δομές φαίνεται στο Σχήμα 2.2.

Η κατεύθυνση και τα όρια της κάθε δέσμης καθορίζονται από την προβολή beam's eye view (BEV). Η BEV δίνει τη δυνατότητα παρατήρησης στην οθόνη του όγκου-στόχου και των οργάνων σε κίνδυνο, όπως αυτά φαίνονται από την πηγή ακτινοβολίας κατά μήκος του κεντρικού άξονα. Το όριο της κάθε δέσμης τοποθετείται μερικά χιλιοστά (<1 cm) εξωτερικά του ορίου του PTV, ώστε να ληφθεί υπ' όψιν η penumbra, προστατεύοντας όμως παράλληλα τους υγιείς ιστούς στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό (4). Η διαμόρφωση του σχήματος της δέσμης επιτυγχάνεται με τη χρήση των MLC που διαθέτει ο γραμμικός επιταχυντής. Στο Σχήμα 2.3. δίνεται η προβολή BEV πρόσθιας δέσμης, όπου διακρίνονται τα MLC και το όριο λόγω penumbra (6 mm).

Η βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας γίνεται μεταβάλλοντας τον αριθμό και τα βάρη των δεσμών, τις γωνίες των δεσμών, των κατευθυντήρων και του κρεβατιού και χρησιμοποιώντας φίλτρα όπου είναι αναγκαίο. Η εκτίμηση του πλάνου θεραπείας γίνεται με τη βοήθεια ισοδοσικών καμπυλών, ιστογραμμάτων δόσης-όγκου και κατάλληλων ακτινοβιολογικών παραμέτρων (βλ. Κεφάλαιο 4). Βέλτιστο θεωρείται το πλάνο θεραπείας στο οποίο μεγιστοποιείται η δόση στο PTV και ταυτόχρονα ελαχιστοποιείται η δόση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς.



Σχήμα 2.2.: Εγκάρσια τομή Υπολογιστικής Τομογραφίας στη θεραπεία καρκίνου του προστάτη με όργανα σε κίνδυνο την ουροδόχο κύστη και το ορθό. Το μπλε περίγραμμα περιλαμβάνει το PTV, το κίτρινο την ουροδόχο κύστη και το πράσινο το ορθό.

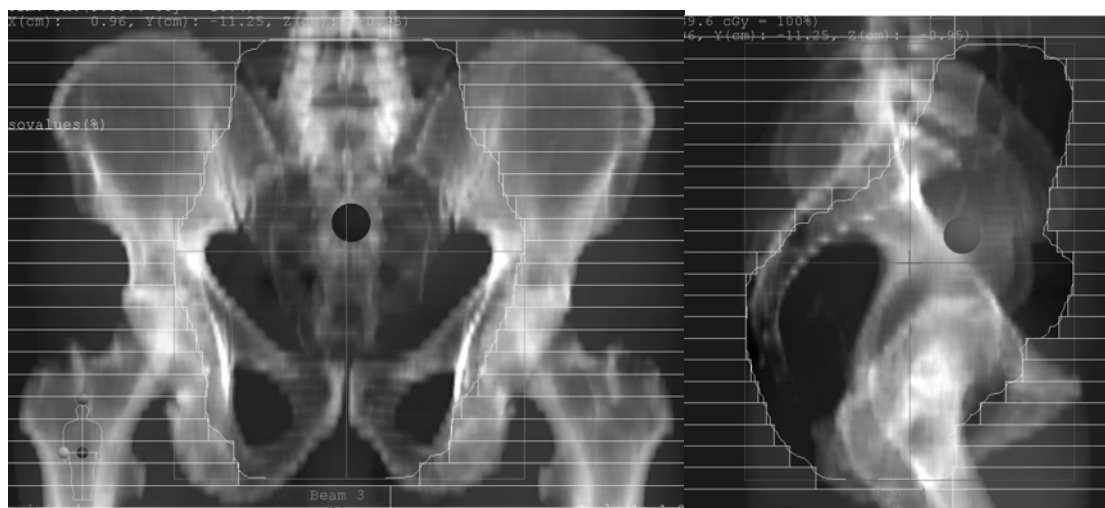


Σχήμα 2.3.: Προβολή BEV πρόσθιας δέσμης.

Στην 3D CRT είναι απαραίτητος ο ακριβής υπολογισμός της τρισδιάστατης κατανομής της δόσης. Βάση του Report 24 της ICRU, για να κριθεί επιτυχημένη η

ακτινοθεραπεία απαιτείται ακρίβεια εντός 5% (10). Τα περισσότερα σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας χρησιμοποιούν εξομοίωση Monte Carlo για τον υπολογισμό της δόσης, καθώς εξασφαλίζει τη μεγαλύτερη ακρίβεια. Πιο εκτενής ανάλυση για τον τρόπο με τον οποίο τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας υπολογίζουν τη δόση θα γίνει στο Κεφάλαιο 3.

Μετά την ολοκλήρωση του πλάνου θεραπείας εξάγονται από το σύστημα σχεδιασμού τα DRRs (Digital Reconstructed Radiographs). Τα DRRs είναι ψηφιακά ανακατασκευασμένες εικόνες, στις οποίες διακρίνονται τα οστά σε συνδυασμό με τα πεδία ακτινοβολίας, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.4.



(α)

(β)

Σχήμα 2.4.: DRRs (α) πρόσθιας και (β) πλάγιας προβολής.

Τα DRRs πρόσθιας και πλάγιας λήψης χρησιμοποιούνται στη συνέχεια σαν οδηγός για την τοποθέτηση του ασθενούς στον εξομοιωτή. Ο εξομοιωτής είναι ένα ακτινοσκοπικό μηχάνημα ίδιας γεωμετρίας με το γραμμικό επιταχυντή όσον αφορά την κεφαλή και το κρεβάτι, με τη διαφορά ότι εκπέμπει ακτίνες X χαμηλής ενέργειας (kV). Ο ακτινοθεραπευτής ακτινοβολεί τον ασθενή με πεδίο ίδιων διαστάσεων με το πεδίο ακτινοβολίας -όπως φαίνεται στο DRR- και διατηρώντας την απόσταση πηγής-σώματος ασθενούς σταθερή και όση έχει προκύψει από το πλάνο θεραπείας. Μετακινώντας το κρεβάτι πετυχαίνει τελικά τη σύμπτωση του πεδίου του εξομοιωτή με το πεδίο ακτινοβολίας και στις δύο προβολές. Τότε τοποθετεί στο σώμα του ασθενούς σημάδια στις 0° , 90° και 270° που αντιστοιχούν στο ισόκεντρο.

Ο ασθενής τοποθετείται τελικά στο γραμμικό επιταχυντή στην ίδια θέση που ήταν τοποθετημένος και στον εξομοιωτή. Το κρεβάτι στη συνέχεια μετακινείται, ώστε το σύστημα συντεταγμένων του ασθενούς να ταυτιστεί με το σύστημα συντεταγμένων του δωματίου του επιταχυντή. Αυτό σημαίνει ότι τα σημάδια στο σώμα του ασθενούς ταυτίζονται με το σύστημα των lasers. Όταν τα σημάδια συμπίπτουν με τα lasers και οι αποστάσεις πηγής-σώματος ασθενούς σε όλες τις προβολές είναι όπως προκύπτουν από το πλάνο θεραπείας, τότε ο ασθενής βρίσκεται στη σωστή θέση ακτινοβολήσης.

2.4. Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy)

Στην ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης της δέσμης χρησιμοποιούνται δέσμες ακτινοβολίας στις οποίες μεταβάλλεται η ένταση. Η μεταβολή της έντασης επιτυγχάνεται είτε με δυναμικούς κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (DMLC: Dynamic Multileaf Collimator) είτε με την τεχνική “step-and-shoot”. Στη μέθοδο DMLC, τα φύλλα κινούνται συνεχόμενα και διαμορφώνουν την ένταση της δέσμης την ώρα που ο ασθενής ακτινοβολείται. Στην τεχνική “step-and-shoot”, τα φύλλα μετακινούνται όταν ο ασθενής δεν ακτινοβολείται και παραμένουν στην ίδια θέση μέχρι να απορροφηθεί η προκαθορισμένη δόση. Κάθε πεδίο ομοιόμορφης έντασης στην τεχνική αυτή ονομάζεται υποπεδίο (segment).

Η κατανομή της έντασης κάθε μίας από τις δέσμες ακτινοβολίας που επιλέγονται και ο τρόπος με τον οποίο η κατανομή αυτή επιτυγχάνεται, καθορίζεται από εξελιγμένους αλγόριθμους βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας, με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή. Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας διαφέρει από το συμβατικό σχεδιασμό, στο γεγονός ότι καθορίζεται πρώτα με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο-στόχο και τους υγιείς ιστούς και στη συνέχεια προσδιορίζεται ο αριθμός και το σχήμα των δεσμών ακτινοβολίας που θα το επιτύχουν.

Όμοια με την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, το πρώτο βήμα στο σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας είναι ο σχεδιασμός του GTV, του PTV και των κρίσιμων οργάνων. Τα πλάνα IMRT που έχουν παραχθεί με αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον τρόπο με τον οποίο έχει γίνει το

περίγραμμα στις διάφορες δομές. Για το λόγο αυτό, πολλές φορές χρησιμοποιούνται περισσότερες από μία απεικονιστικές μέθοδοι εκτός από την Υπολογιστική Τομογραφία. Η συνηθέστερη μέθοδος είναι η συγχώνευση CT με MRI.

Η επιλογή των δεσμών στην IMRT ακολουθεί κατά βάση τις ίδιες αρχές που ακολουθεί και στην 3D CRT, με τη διαφορά ότι ο αριθμός των δεσμών που επιλέγονται στην IMRT -προκειμένου να επιτευχθεί η ίδια ποιότητα πλάνου- είναι συνήθως μεγαλύτερος. Επειδή η βελτιστοποίηση στις γωνίες των δεσμών δεν είναι εύκολη όταν ο αριθμός των δεσμών είναι μεγάλος, είναι προτιμότερο πολλές φορές να χρησιμοποιούνται λιγότερες δέσμες με βελτιστοποιημένες γωνίες (11).

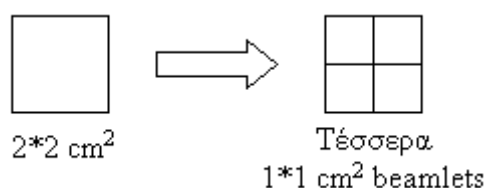
Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας περιλαμβάνει τρία στοιχεία κλειδιά: τη διατύπωση της score function, την εισαγωγή των περιορισμών δόσης στον όγκο-στόχο και τα κρίσιμα όργανα και τις μεθόδους με τις οποίες ο υπολογιστής επιλέγει το βέλτιστο πλάνο.

Score function: Η συνάρτηση αυτή χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του πλάνου θεραπείας. Ορίζεται ως το τετράγωνο της διαφοράς μεταξύ των κατανομών της δόσης όπως προκύπτουν από το πλάνο θεραπείας και των επιθυμητών κατανομών της δόσης, αθροισμένων σε όλα τα σημεία ενδιαφέροντος. Βέλτιστο είναι το πλάνο που η score function έχει τη μικρότερη τιμή (11).

Περιορισμοί δόσης: Η διατύπωση των περιορισμών δόσης σε κάθε κλινική πράξη περιλαμβάνει τον καθορισμό των παραμέτρων της score function, αν και η διατύπωσή της τις περισσότερες φορές είναι προκαθορισμένη. Οι περιορισμοί δόσης είναι τα μόνα δεδομένα που εισάγει ο χειριστής στο σύστημα αντίστροφου σχεδιασμού. Ο καθορισμός των περιορισμών δόσης αποτελεί την πιο χρονοβόρα διαδικασία κατά το σχεδιασμό πλάνου IMRT, καθώς πρέπει να βρεθεί η καταλληλότερη συμβιβαστική λύση μεταξύ της κάλυψης του όγκου και της προστασίας των υγιών ιστών. Ο μόνος τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι με συστηματική δοκιμή διαφόρων πιθανών συνδυασμών (11).

Μέθοδοι επιλογής του βέλτιστου πλάνου: Η βελτιστοποίηση ξεκινάει όταν ο υπολογιστής διαιρεί κάθε δέσμη σε πολλά pixels (“beamlets” ή “pencil beams”) καθορισμένης έντασης, σε κάθε ένα από τα οποία προσαρμόζει ένα σχετικό βάρος

(11). Στο Σχήμα 2.5. φαίνεται πώς μία $2 \times 2 \text{ cm}^2$ δέσμη διαιρείται σε τέσσερα $1 \times 1 \text{ cm}^2$ beamlets.



Σχήμα 2.5.: Δέσμη $2 \times 2 \text{ cm}^2$ διαιρείται σε τέσσερα $1 \times 1 \text{ cm}^2$ beamlets.

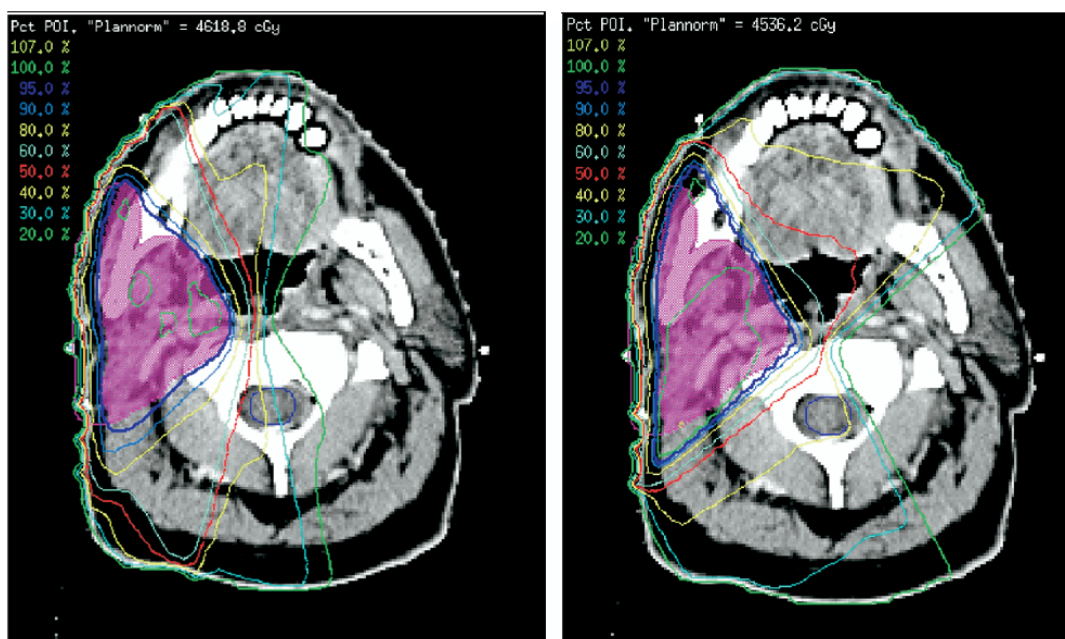
Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη βελτιστοποίηση μπορούν να είναι είτε ντετερμινιστικές είτε στοχαστικές (12, 13). Η ντετερμινιστική βελτιστοποίηση δέχεται αλλαγή στο πλάνο μόνο όταν μειώνεται η score function. Αντίθετα, η στοχαστική βελτιστοποίηση μπορεί να δεχτεί και αλλαγές που προκαλούν αύξηση της score function. Στην περίπτωση που η κατανομή της score function εμφανίζει πολλά ελάχιστα, οι ντετερμινιστικοί αλγόριθμοι μεταφράζουν ένα τοπικό ελάχιστο σαν το βέλτιστο πλάνο. Όταν συμβαίνει αυτό, μόνο οι μέθοδοι στοχαστικής βελτιστοποίησης μπορούν να βρουν το ολικό ελάχιστο της score function (14, 15).

Τα εργαλεία που απαιτούνται για την εκτίμηση ενός πλάνου IMRT είναι ίδια με αυτά που χρησιμοποιούνται στην 3D CRT. Αυτά περιλαμβάνουν την κατανομή της δόσης σε κάθε τομή Υπολογιστικής Τομογραφίας και τα ιστογράμματα δόσης-όγκου. Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε, η score function αποτελεί ένα επιπλέον εργαλείο εκτίμησης του πλάνου θεραπείας στην περίπτωση αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας (11). Όταν ολοκληρωθεί το πλάνο θεραπείας, ο ασθενής τοποθετείται στον εξομοιωτή και στη συνέχεια στο γραμμικό επιταχυντή για την έναρξη της θεραπείας, με την ίδια διαδικασία που ακολουθείται και στην 3D CRT.

Το βασικότερο πλεονέκτημα της IMRT είναι ότι έχει την ικανότητα να παράγει κατανομές δόσης μεγαλύτερης συμμορφικότητας σε σχέση με αυτές που παράγονται στην 3D CRT (Σχήμα 2.6.). Συγκεκριμένα, με την IMRT προκύπτουν τελικά κοίλες κατανομές δόσης, που πλησιάζουν περισσότερο στο σχήμα του όγκου-στόχου. Αυτό σημαίνει ότι οι όγκοι των κρίσιμων οργάνων που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μειώνονται σημαντικά, επιτρέποντας την αύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο. Αντίθετα, οι κατανομές δόσης στην 3D CRT είναι πιο αγκύλες, με συνέπεια η 3D CRT να μην είναι κατάλληλη για τη θεραπεία καρκίνου συγκεκριμένων περιοχών.

Σημαντικό μειονέκτημα στην IMRT αποτελεί το γεγονός ότι ο χρόνος θεραπείας είναι μεγάλος (περίπου 30 min), λόγω του μεγάλου αριθμού των δεσμών που χρησιμοποιούνται και της πολυπλοκότητας των πλάνων θεραπείας. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιούνται πολλές δέσμες με υψηλό βαθμό διαμόρφωσης της έντασης κάθε δέσμης, αυξάνεται η ακτινοβολία λόγω σκέδασης και διαρροής (17). Η έμμεση ακτινοβολία εισάγει αβεβαιότητα στον υπολογισμό της δόσης από τους αλγόριθμους υπολογισμού δόσης, με συνέπεια να μειώνεται η απόδοση της ακτινοβολήσης. Για τους παραπάνω λόγους, είναι αναγκαίο οι ακτινοθεραπευτές σε συνδυασμό με τους ακτινοφυσικούς να εκτιμούν σε κάθε πλάνο θεραπείας την ισορροπία μεταξύ της ποιότητας, της ακρίβειας και του χρόνου θεραπείας.

Τόσο στην 3D CRT όσο και στην IMRT, υπάρχουν σφάλματα τοποθέτησης του ασθενούς στον εξομοιωτή και το γραμμικό επιταχυντή, που δημιουργούν αβεβαιότητα στις κατανομές της δόσης που έχουν υπολογιστεί από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Επιπλέον, και στις δύο τεχνικές δε λαμβάνεται υπ' όψιν η κίνηση του όγκου-στόχου λόγω αναπνοής αλλά και η μείωση του μεγέθους του όγκου μετά από κάθε θεραπεία. Οι περιορισμοί αυτοί, όπως θα δούμε στην επόμενη ενότητα, αντιμετωπίστηκαν με την εισαγωγή της καθοδηγούμενης από την απεικόνιση ακτινοθεραπείας (IGRT).



Σχήμα 2.6.: Ισοδοσικές καμπύλες (20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95%, 100% και 107%) κατά τη θεραπεία καρκίνου της παρωτίδας με (α) IMRT και (β) 3D CRT.(16)

2.5. Καθοδηγούμενη από την απεικόνιση ακτινοθεραπεία (IGRT: Image-Guided Radiation Therapy)

Οι αβεβαιότητες που υπάρχουν στην 3D CRT και την IMRT στον προσδιορισμό του όγκου-στόχου λόγω αναπνοής και στην τοποθέτηση του ασθενούς, συνηγορούν στο να παραμένει η καθορισμένη δόση σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Η ακριβής γνώση της θέσης των ορίων του όγκου και των κρίσιμων οργάνων είναι ο μόνος τρόπος για να μειωθούν τα όρια που προστίθενται κατά το σχεδιασμό του PTV λόγω των παραπάνω αβεβαιοτήτων. Βασικός στόχος της IGRT είναι να μειωθούν σημαντικά ή ακόμα και να εξαλειφθούν τα όρια αυτά προκειμένου να υπάρχει δυνατότητα επαύξησης της δόσης.

Όπως είναι φανερό, οι τεχνικές απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό του όγκου-στόχου και των κρίσιμων οργάνων πρέπει να χαρακτηρίζονται από υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα. Όμοια με την 3D CRT και την IMRT, συνηθέστερη μέθοδος απεικόνισης είναι η Υπολογιστική Τομογραφία, ενώ συχνά χρησιμοποιείται συγχώνευση Υπολογιστικής Τομογραφίας με Μαγνητική Τομογραφία. Οι εικόνες CT που χρησιμοποιούνται στην 3D CRT και την IMRT απεικονίζουν την κίνηση λόγω αναπνοής σαν ασάφεια. Για την ερμηνεία και την οπτικοποίηση της κίνησης του όγκου απαιτείται πληροφορία από μία τέταρτη διάσταση, το χρόνο. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί συστήματα 4-dimensional (4D) CT, τα οποία επιτρέπουν την παρατήρηση της αλλαγής του μεγέθους του όγκου με το χρόνο και το συγχρονισμό των δεδομένων που λαμβάνονται με τις διάφορες φάσεις αναπνοής (19). Υπάρχουν δύο διαδικασίες λήψης 4D CT δεδομένων, η αναμενόμενη και η αναδρομική.

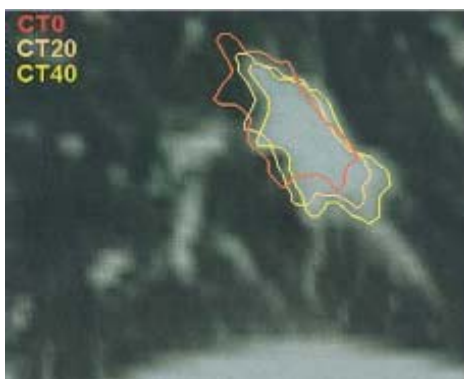
Στην αναμενόμενη λήψη, το CT συλλέγει εικόνες μόνο σε μία συγκεκριμένη φάση του κύκλου αναπνοής, ενώ ο ασθενής αναπνέει φυσιολογικά (τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούνται για τη διαδικασία αυτή πολυτομικοί Υπολογιστικοί Τομογράφοι). Λόγω της συνεχούς σάρωσης, το σύστημα λαμβάνει μία σειρά στιγμιότυπων της συγκεκριμένης φάσης αναπνοής και στη συνέχεια το κρεβάτι μετακινείται στην επόμενη θέση, όπου λαμβάνονται περισσότερα στιγμιότυπα. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να σαρωθεί όλη η περιοχή ενδιαφέροντος. Τελικά ανακατασκευάζεται η 3D εικόνα της περιοχής σε μία δεδομένη φάση αναπνοής (19).

Στην αναδρομική λήψη, λαμβάνονται πολλαπλές ομάδες εικόνων που αντιστοιχούν σε διάφορες φάσεις αναπνοής. Αρχικά γίνεται η καταγραφή του

σήματος της αναπνοής. Στη συνέχεια, η κεφαλή του CT περιστρέφεται πολλές φορές σε μία συγκεκριμένη θέση του κρεβατιού προκειμένου να ληφθούν δεδομένα σε όλες τις φάσεις της αναπνοής. Για μία θέση του κρεβατιού, η κάθε φάση αναπνοής ανακατασκευάζεται ξεχωριστά. Αφού ληφθούν όλα τα απαραίτητα δεδομένα, το κρεβάτι μετακινείται στην επόμενη θέση και η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να σαρωθεί όλη η περιοχή. Τα δεδομένα του CT και το σήμα της αναπνοής εισάγονται σε υπολογιστή με κατάλληλο λογισμικό, το οποίο συνδυάζει τις εικόνες του CT σε κάθε θέση του κρεβατιού με τις αντίστοιχες φάσεις αναπνοής. Τελικά προκύπτει μία 4D σειρά ανακατασκευασμένων 3D εικόνων της περιοχής σε όλες τις φάσεις αναπνοής (18, 19).

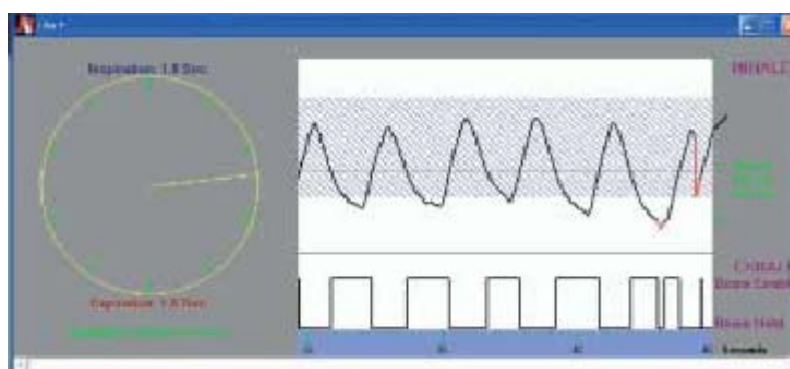
Η 4D σειρά των ανακατασκευασμένων εικόνων εισάγεται στη συνέχεια στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας με τη μορφή αρχείων DICOM, αποτελώντας τη βάση του σχεδιασμού 4D θεραπείας. Στη περίπτωση που χρησιμοποιείται συγχώνευση εικόνων για το σχεδιασμό της θεραπείας, όπως για παράδειγμα CT/MRI, ακολουθείται η εξής διαδικασία: Οι 4D εικόνες MRI σε μία ή σε όλες τις φάσεις (λαμβάνονται με τρόπο παρόμοιο που λαμβάνονται και οι 4D εικόνες CT) εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Στη συνέχεια γίνεται χειροκίνητη επιλογή των εικόνων MRI και CT που βρίσκονται στην ίδια φάση αναπνοής. Η συγχώνευση των εικόνων πραγματοποιείται με την προϋπόθεση ότι το σύστημα σχεδιασμού είναι εφοδιασμένο με κατάλληλο 4D-4D αλγόριθμο ευθυγράμμισης εικόνων και οι εικόνες MRI και CT έχουν τις ίδιες DICOM συντεταγμένες (18).

Τα πλάνα θεραπείας που σχεδιάζονται στο σύστημα σχεδιασμού είναι είτε 3D CRT είτε IMRT. Η επιπρόσθετη πληροφορία όμως των 4D εικόνων δίνει τη δυνατότητα καθορισμού της κίνησης του όγκου και σχεδιασμού του PTV ανάλογα με την κίνησή του. Στο Σχήμα 2.7. δίνεται ένα παράδειγμα ασθενή με καρκίνο στον πνεύμονα, όπου έχουν σχεδιαστεί τα όρια του όγκου σε τρεις διαφορετικές φάσεις αναπνοής. Στα περισσότερα συστήματα σχεδιασμού 4D θεραπείας, επιλέγεται μία φάση αναπνοής (συνήθως το τέλος της εκπνοής) και η βελτιστοποίηση των πλάνων γίνεται σε αυτή μόνο τη φάση (18).



Σχήμα 2.7.: Περιγράμματα όγκου για τρεις φάσεις αναπνοής.(18)

Η συνηθέστερη τεχνική που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την εξάλειψη των αβεβαιοτήτων λόγω αναπνοής είναι η τεχνική “gating”. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, ο ασθενής αναπνέει φυσιολογικά και η αναπνοή του ελέγχεται και καταγράφεται . Η δέσμη ακτινοβολεί τον ασθενή μόνο όταν το σήμα της αναπνοής είναι σε συγκεκριμένη φάση του κύκλου (συνήθως στο τέλος της εκπνοής), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.8. Όταν ο όγκος μετακινηθεί έξω από την περιοχή του στόχου, η δέσμη παύει να ακτινοβολεί τον ασθενή (18).



Σχήμα 2.8.: Λογισμικό για τη χρησιμοποίηση της τεχνικής “gating”.(19)

Στην gated θεραπεία, είναι απαραίτητο οι εικόνες CT που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό, να αναπαριστούν πιστά την κατάσταση του ασθενούς κατά τη διάρκεια θεραπείας. Για το λόγο αυτό, στους γραμμικούς επιταχυντές της IGRT είναι ενσωματωμένος ένας μικρός Υπολογιστικός Τομογράφος (συνήθως Cone Beam CT), όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.9. Με το σύστημα CT, τη στιγμή που έχει ευθυγραμμιστεί

ο ασθενής με τα λέιζερ και πριν ξεκινήσει η ακτινοβολήση, λαμβάνεται μία Υπολογιστική Τομογραφία. Στην οθόνη του γραμμικού επιταχυντή εμφανίζεται η μόλις ληφθείσα αξονική τομογραφία σε συγχώνευση με την εντοπιστική αξονική τομογραφία σχεδιασμού 3D CRT ή IMRT. Με ειδικό λογισμικό συγκρίνονται η θέση του όγκου-στόχου στη μόλις ληφθείσα αξονική, με αυτή της θέσης στην εντοπιστική αξονική. Εάν βρεθεί ο όγκος να μην βρίσκεται στην ακριβή θέση ακτινοβολήσης ακόμη και με διαφορά κλασμάτων χιλιοστού, γίνεται με ειδικά λογισμικά και τη ρομποτική κλίνη θεραπείας, επί τόπου διόρθωση της θέσης του ασθενούς στη σωστή θέση. Έτσι επιτυγχάνεται η απόλυτη στόχευση.



Σχήμα 2.9.: Γραμμικός επιταχυντής με ενσωματωμένο αξονικό τομογράφο.

Οι εικόνες CT που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εισάγονται στη συνέχεια στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, όπου γίνεται συγχώνευση αυτών με τις εικόνες CT που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό του πλάνου. Με αυτόν τον τρόπο υπάρχει δυνατότητα καθημερινής επιβεβαίωσης του πλάνου θεραπείας, καθώς υπολογίζεται η κατανομή της δόσης που έχει απορροφηθεί μετά από κάθε συνεδρία. Επιπλέον, μπορούν να ελεγχθούν οι μεταβολές που δημιουργούνται στον όγκο του PTV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έτσι ώστε να γίνεται βελτιστοποίηση του αρχικού πλάνου θεραπείας βάση των μεταβολών αυτών (19).

Όπως προαναφέρθηκε, με την ανάπτυξη της IMRT, δημιουργήθηκε δυνατότητα παραγωγής κατανομών δόσης υψηλής συμμορφικότητας. Για να είναι όμως εκμεταλλεύσιμα τα προνόμια της IMRT, είναι απαραίτητο να υπάρχει μεγάλη ακρίβεια αφ' ενός κατά το σχεδιασμό του όγκου-στόχου και των κρίσιμων οργάνων

και αφ' ετέρου κατά τη χορήγηση της θεραπείας. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται στην IGRT ικανοποίησαν σε σημαντικό βαθμό τις παραπάνω απαιτήσεις, ενώ παράλληλα η επιβεβαίωση του πλάνου θεραπείας εντάχθηκε στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη κατάλληλων αλγόριθμων εξασφάλισε την τροποποίηση του αρχικού πλάνου θεραπείας, ανάλογα με τις μεταβολές που παρατηρούνται στην ανατομία του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο συνδυασμός IMRT και IGRT αποτελεί ένα δυναμικό εργαλείο στην ακτινοθεραπεία, που επιτρέπει την επαύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο μειώνοντας ταυτόχρονα τη επιβάρυνση στους υγιείς ιστούς.

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η IGRT αποτελεί μία νέα μέθοδο στην ακτινοθεραπεία, που έχει να αντιμετωπίσει ακόμα πολλές προκλήσεις. Για παράδειγμα, προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται περισσότερες από μία απεικονιστικές μέθοδοι, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη αλγόριθμου που ευθυγραμμίζει αυτόματα τις 4D εικόνες. Επιπλέον, η χορήγηση της θεραπείας θα είναι πιο ακριβής αν υπάρχει κατάλληλο λογισμικό, που σχεδιάζει αυτόματα τα περιγράμματα του όγκου και των κρίσιμων οργάνων στις εικόνες που λαμβάνονται από τον Υπολογιστικό Τομογράφο του γραμμικού επιταχυντή (18). Ωστόσο, η διαρκής έρευνα που διεξάγεται, οδηγεί στη συνεχή αντιμετώπιση των προκλήσεων, ώστε στο μέλλον η IGRT να αποτελεί μία καθιερωμένη τεχνική ακτινοθεραπείας στην κλινική πράξη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Υπολογισμός της δόσης στα συστήματα σχεδιασμού τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας

3.1. Εισαγωγή

Ο σχεδιασμός πλάνου θεραπείας με χρήση υπολογιστών ξεκίνησε πριν 45 χρόνια (20). Τα πρώτα εμπορικά συστήματα σχεδιασμού θεραπείας με χρήση υπολογιστών, εισήχθησαν στην κλινική πράξη στα τέλη της δεκαετίας του 1960 (21). Στα συστήματα σχεδιασμού τρισδιάστατης θεραπείας, ο υπολογισμός της δόσης σε έναν ασθενή γίνεται με κατάλληλη μοντελοποίηση (εξομοίωση) του συστήματος που λαμβάνει μέρος στην ακτινοθεραπεία. Όπως είναι φανερό, προκειμένου να παραχθούν τα μοντέλα αυτά, είναι απαραίτητο να κατανοηθεί πλήρως το σύστημα που πρόκειται να μοντελοποιηθεί. Στην ακτινοθεραπεία, το σύστημα αυτό απαρτίζεται από τους ασθενείς και τον εξοπλισμό μέσω του οποίου χορηγείται η θεραπεία. Στα περισσότερα σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας, χρησιμοποιείται εξομοίωση Monte Carlo προκειμένου να καθοριστούν οι ιδιότητες των δεσμών ακτινοβολίας. Τελικά, ο υπολογισμός της δόσης πραγματοποιείται με την ολοκλήρωση των τριών παρακάτω σταδίων:

- Μέτρηση κατάλληλων δοσιμετρικών δεδομένων και εισαγωγή τους στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας.
- Αναπαράσταση του ασθενούς και της κατανομής της δόσης.
- Εφαρμογή αλγόριθμου στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας.

3.2. Μέτρηση και εισαγωγή δοσιμετρικών δεδομένων στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας

Η εγκατάσταση ενός νέου γραμμικού επιταχυντή απαιτεί μία σειρά από μετρήσεις δοσιμετρικών μεγεθών σε κατάλληλο ομοίωμα νερού, τα οποία χαρακτηρίζουν κάθε επιταχυντή. Κάποιες από τις μετρούμενες αυτές παραμέτρους εισάγονται στη συνέχεια στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, όπου ενσωματώνονται στα μοντέλα που περιγράφουν τις κλινικές δέσμες των φωτονίων και των ηλεκτρονίων, ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός της δόσης. Στις ενότητες που ακολουθούν, γίνεται μία σύντομη περιγραφή των μεγεθών που εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου και των μετρήσεων που απαιτούνται, για την περίπτωση δέσμης φωτονίων.

3.2.1. Γενικά δεδομένα

- Δεδομένα που αφορούν τα μηχανικά χαρακτηριστικά και τους περιορισμούς του επιταχυντή (π.χ. απόσταση στόχου-κατευθυντήρα, χαρακτηριστικά MLC, απόσταση πηγής-MLC κλπ.).
- Ειδικά χαρακτηριστικά των φίλτρων (υλικό κράματος, περιορισμοί μεγέθους μέγιστου πεδίου, γραμμικός συντελεστής εξασθένησης, συντεταγμένες κλπ.).

3.2.2. Δεδομένα δέσμης φωτονίων που λαμβάνονται με σάρωση

Λαμβάνονται για κάθε ενέργεια φωτονίων στην ονομαστική τιμή SSD (Source to Surface Distance). Επιπλέον δεδομένα μπορούν να ληφθούν και για άλλες τιμές SSD.

- PDD (Percentage Depth Dose) για ανοιχτό πεδίο (στον κεντρικό άξονα της δέσμης):

Λαμβάνεται για τετράγωνα πεδία μεγέθους 3x3, 4x4, 5x5, 7x7, 10x10, 12x12, 15x15, 20x20, 25x25, 30x30, 35x35 και 40x40 cm². Η σάρωση γίνεται μέχρι το βάθος των 40 cm ή μέχρι το μεγαλύτερο δυνατό βάθος, ανά 2 mm, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.1.

- PDD για πεδίο με φίλτρο (στον κεντρικό άξονα της δέσμης):

Λαμβάνεται για τετράγωνα πεδία μεγέθους 5x5, 10x10, 20x20 cm² και για το μέγιστο τετράγωνο πεδίο με φίλτρο, για όλα τα φίλτρα που διατίθενται. Η σάρωση γίνεται μέχρι το βάθος των 30 cm, ή και περισσότερο, ανά 2 mm.

- Aligned profile (για ανοιχτό πεδίο):

Λαμβάνεται για τετράγωνα πεδία μεγέθους 5x5, 10x10, 15x15, 20x20, 25x25, 30x30 cm² και για το μέγιστο τετράγωνο πεδίο στα βάθη d_{max} (βάθος μέγιστης δόσης), 5.0, 10.0, 20.0 και 30.0 cm. Το βήμα της σάρωσης είναι 2 mm. Σε κάθε βάθος οι μετρήσεις γίνονται τουλάχιστον 4 cm εξωτερικά της κορυφής του πεδίου.

- Aligned profile (για πεδίο με φίλτρο):

Λαμβάνεται για τετράγωνα πεδία μεγέθους 10x10, 20x20 cm² και για το μέγιστο τετράγωνο πεδίο με φίλτρο, στα βάθη d_{max}, 5.0, 10.0 και 20.0 cm. Το βήμα της σάρωσης είναι 2 mm. Σε κάθε βάθος οι μετρήσεις γίνονται τουλάχιστον 4 cm εξωτερικά της κορυφής του πεδίου και από τη λεπτή μεριά του φίλτρου, για βελτιστοποίηση του σήματος.

- Block edge profile:

Λαμβάνεται με χρήση κατευθυντήρα 20*20 cm², ώστε το τελικό άνοιγμα να είναι 10 cm και ασύμμετρο (στο ισόκεντρο η μία άκρη απέχει 7.5 cm από τον κεντρικό άξονα και η άλλη 2.5 cm). Οι μετρήσεις γίνονται στα βάθη d_{max}, 5.0, 10.0 και 20.0 cm, ενώ το βήμα της σάρωσης είναι 2 mm.

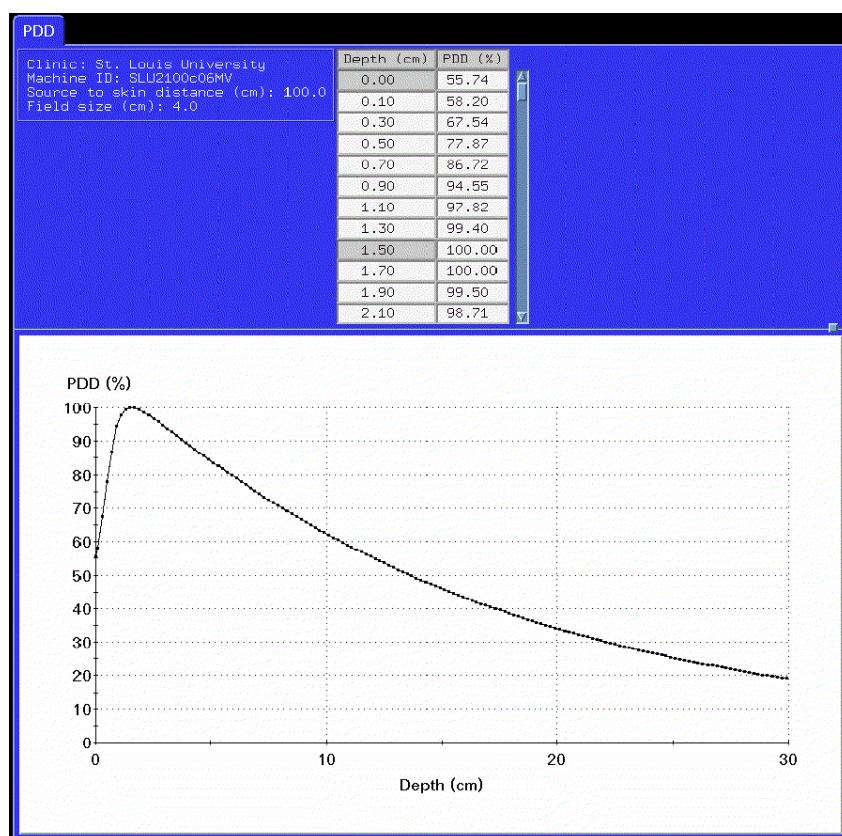
- MLC edge profile:

Λαμβάνεται με χρήση κατευθυντήρα 20*20 cm² και με ασύμμετρο άνοιγμα των MLC, ίσο με 10 cm, ώστε στο ισόκεντρο το ένα φύλλο να απέχει από τον κεντρικό άξονα 7.5 cm και το άλλο 2.5 cm. Οι μετρήσεις γίνονται στα βάθη d_{max}, 5.0, 10.0 και 20.0 cm, ενώ το βήμα της σάρωσης είναι 1 με 2 mm.

- Diagonal profile (για το μεγαλύτερο ανοιχτό πεδίο):

Λαμβάνεται για τα εξής βάθη: d_{max}, d_{max}-0.5, d_{max}+0.5, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0, 20.0, 30.0 cm μέχρι και το μέγιστο δυνατό βάθος. Το βήμα της σάρωσης είναι 3

mm. Σε κάθε βάθος οι μετρήσεις γίνονται τουλάχιστον 4 cm εξωτερικά της κορυφής του πεδίου.



Σχήμα 3.1...: Μετρήσεις και καμπύλη PDD ανοιχτού πεδίου μεγέθους 4*4 cm².

3.2.3. Δεδομένα δέσμης φωτονίων που λαμβάνονται χωρίς σάρωση

Για κάθε ενέργεια των φωτονίων, τα μεγέθη που μετρώνται (στο βάθος αναφοράς) και καταγράφονται είναι τα ακόλουθα:

- Total Scatter Factor (TSCF ή Scp):

Οι μετρήσεις γίνονται με θάλαμο ιονισμού τοποθετημένο στο ισόκεντρο για τετράγωνα πεδία μεγέθους 4x4, 5x5, 6x6, 8x8, 10x10, 12x12, 15x15, 20x20, 25x25, 30x30, 35x35, 40x40 cm².

- Collimator factor (Sc):

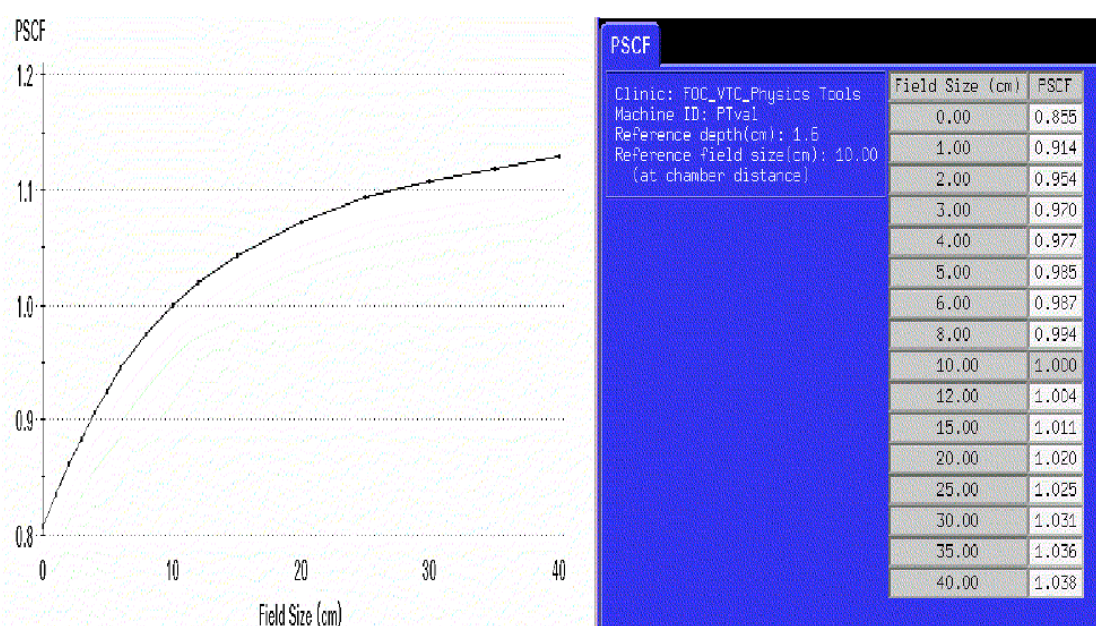
Οι μετρήσεις γίνονται όμοια με τη μέτρηση του TSCF.

- Phantom Scatter Correction Factor (PSCF Sp):

Οι μετρήσεις γίνονται όμοια με τη μέτρηση του TSCF (Σχήμα 3.2.).

- Physical Wedge Transmission Factor (WF):

Μετρήσεις λαμβάνονται για όλα τα διαθέσιμα φίλτρα σε συγκεκριμένο SSD και με το θάλαμο ιονισμού τοποθετημένο στο βάθος αναφοράς. Χρησιμοποιούνται πεδία διαστάσεων 5x5, 10x10, 20x20 cm² μέχρι και το μέγιστο δυνατό τετράγωνο πεδίο με φίλτρο.



Σχήμα 3.2.: Μετρήσεις και γραφική παράσταση του PSCF συναρτήσει του μεγέθους του πεδίου.

3.3. Αναπαράσταση του ασθενούς και της κατανομής της δόσης

Οι ασθενείς έχουν αναπαρασταθεί από τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας με διάφορους τρόπους. Αρχικά, η αναπαράσταση γινόταν με ένα block από ιστό, ομαλής επιφάνειας, που τοποθετούνταν σε συγκεκριμένη απόσταση από την πηγή. Η αναπαράσταση αυτή ήταν ακριβής μόνο στην περίπτωση ορθογώνιου πεδίου κεντραρισμένου στον κεντρικό άξονα του ομοιώματος και για ακτινοθεραπεία περιοχών του σώματος με ομαλή επιφάνεια (π.χ. κοιλιά). Με την εισαγωγή του CT στην ακτινοθεραπεία, τα περιγράμματα εισάγονταν ή ψηφιοποιούνταν στο σύστημα

σχεδιασμού, αναπαριστώντας το περίγραμμα του δέρματος σε δύο ή τρεις διαστάσεις. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής θεωρούνταν ότι αποτελείται από ομοιογενή ιστό και οι ανομοιογένειες (πνεύμονας, οστά) σχεδιάζονταν ξεχωριστά. Η ηλεκτρονική πυκνότητα των ανομοιογενειών προσδιοριζόταν από τον αριθμό CT (22). Το μειονέκτημα της μεθόδου αυτής ήταν ότι θεωρούσαν ότι ο ιστός όλης της ανομοιογένειας έχει την ίδια πυκνότητα.

Τα σύγχρονα συστήματα ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούν 3D περιγραφή του ασθενούς σημείο-παρα-σημείο ή voxel-παρα-voxel. Ένα σύνολο εικόνων CT της περιοχής ενδιαφέροντος συνθέτει την πιο ακριβή αναπαράσταση του ασθενούς, κατάλληλη για τον υπολογισμό της δόσης. Αυτό οφείλεται στη σχέση ηλεκτρονικής πυκνότητας και αριθμού CT. Με χρήση αλγόριθμων που μπορούν να χρησιμοποιήσουν την αναπαράσταση βάση ηλεκτρονικής πυκνότητας, ο σχεδιασμός των ανομοιογενειών δεν είναι πλέον απαραίτητος. Σε αντίθεση με το CT, η πληροφορία στις εικόνες MRI δε συνδέεται αυστηρά με την ηλεκτρονική πυκνότητα και για το λόγο αυτό το MRI δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αποκλειστική μέθοδος απεικόνισης στην ακτινοθεραπεία. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συγχώνευση με το CT, καθώς έτσι εξασφαλίζεται καλύτερη αντίθεση δομών σε πολλές περιπτώσεις.

Η διακριτική ικανότητα των CT voxels πρέπει να συνδυάζεται με το διάστημα των σημείων στα οποία υπολογίζεται η δόση (διακριτική ικανότητα δικτύου δόσης). Ένα σετ εικόνων CT περιλαμβάνει 50 με 200 εικόνες με διακριτική ικανότητα $512*512*2$ bytes. Κάθε voxel έχει διάσταση <1 mm στην κάθετη διεύθυνση και 1 με 10 mm στη διαμήκη διεύθυνση. Για δέσμες φωτονίων, το διάστημα μεταξύ των καρτεσιανών σημείων του δικτύου δόσης είναι από 1 μέχρι 10 mm σε κάθε διεύθυνση. Το πάχος κάθε τομής του CT επιλέγεται να ισούται με το μέγεθος του voxel του δικτύου δόσης. Η διακριτική ικανότητα του δικτύου δόσης είναι συνήθως $256*256*$ τον αριθμό των CT εικόνων. Όπως είναι φανερό, η διακριτική ικανότητα των CT voxels είναι καλύτερη από τη διακριτική ικανότητα του δικτύου δόσης.

Υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί τρόποι που οδηγούν σε γρηγορότερο υπολογισμό της δόσης:

- Χρήση γρηγορότερου υπολογιστή.
- Χρησιμοποίηση γρηγορότερου αλγόριθμου.

- Δημιουργία λιγότερο λεπτομερούς δικτύου δόσης.
- Δημιουργία δικτύου δόσης με μη ομοιόμορφα διαστήματα και βελτιστοποίηση των σημείων στα οποία υπολογίζεται η δόση.

Η πρώτη λύση σχετίζεται με τον κατασκευαστή και το κόστος του υπολογιστή. Η χρήση γρηγορότερου αλγόριθμου δεν είναι πάντα η καλύτερη λύση, καθώς όσο αυξάνεται η ταχύτητα του αλγόριθμου, μειώνεται η ακρίβειά του στον υπολογισμό της δόσης. Επιπλέον, η κατασκευή λιγότερο λεπτομερούς δικτύου δόσης οδηγεί σε ανεπαρκή αναπαράσταση σε περιοχές που η βαθμίδα δόσης είναι μεγάλη. Η χρησιμοποίηση δικτύου δόσης με μη ομοιόμορφα διαστήματα είναι η καλύτερη επιλογή. Στην περίπτωση αυτή, περισσότεροι υπολογισμοί δόσης πραγματοποιούνται σε περιοχές μεγάλης βαθμίδας δόσης (όπως στα όρια των δεσμών) και λιγότεροι σε περιοχές με μικρή βαθμίδα δόσης. Έτσι, ο χρόνος υπολογισμού της δόσης μειώνεται σημαντικά (4).

Στην αναπαράσταση του ασθενούς ορίζονται οι όγκοι ενδιαφέροντος κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας. Ο θεράπων ακτινοθεραπευτής σχεδιάζει σε κάθε εικόνα CT το GTV (περιλαμβάνει τη νόσο όπως διακρίνεται στις εικόνες CT), το CTV (προκύπτει από το GTV προσθέτοντας κατάλληλο όριο ώστε να συνυπολογίζεται η μικροσκοπική επέκταση της νόσου), το PTV (είναι ο όγκος που τελικά ακτινοβολείται, λαμβάνοντας υπ' όψιν αβεβαιότητες λόγω της τοποθέτησης του ασθενούς και της κίνησης των οργάνων) και τα κρίσιμα υγιή όργανα που περιβάλλουν τον όγκο. Όσο βελτιώνεται η διακριτική ικανότητα της αναπαράστασης του ασθενούς, τόσο περιορίζονται τα σφάλματα που υπεισέρχονται στο σχεδιασμό του όγκου-στόχου και των κρίσιμων οργάνων, με συνέπεια να αυξάνεται η ακρίβεια κατά τη χορήγηση της θεραπείας.

3.4. Εφαρμογή των αλγόριθμων FFT convolution και multi grid superposition στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας

Παραδοσιακά, η κατανομή της δόσης σε έναν ασθενή βασιζόταν σε διορθώσεις που εφαρμόζονταν σε μετρήσεις, οι οποίες λαμβάνονταν σε ομοίωμα νερού κάτω από ιδανικές συνθήκες. Οι διορθώσεις αυτές περιελάμβαναν διορθώσεις στο περίγραμμα

του ασθενούς, διορθώσεις λόγω της ύπαρξης ανομοιογενειών και διορθώσεις λόγω χρήσης μορφοποιητών δέσμης, όπως φίλτρα και blocks (4). Επομένως, οι αλγόριθμοι που βασίζονται στις διορθώσεις, χρησιμοποιούν παραμέτρους της δόσης που έχουν μετρηθεί σε ομοίωμα νερού και διορθώνουν τα δεδομένα που έχουν ληφθεί, ώστε αυτά να εφαρμόζονται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών.

Στην κλινική πράξη, ο υπολογισμός της δόσης βασίζεται συνήθως σε μία διαφορετική προσέγγιση (23). Αντί να γίνεται διόρθωση στις μετρούμενες κατανομές της δόσης, οι κατανομές της δόσης προκύπτουν από κατάλληλη μοντελοποίηση του συστήματος. Στην περίπτωση αυτή, οι μετρούμενες κατανομές της δόσης χρησιμοποιούνται για την ενσωμάτωση των παραμέτρων στο μοντέλο και την επιβεβαίωση της δόσης. Επομένως, οι αλγόριθμοι που βασίζονται στη μοντελοποίηση, υπολογίζουν άμεσα τη δόση στον ασθενή μοντελοποιώντας τη δέσμη και τις αλληλεπιδράσεις της με την αναπαράσταση του ασθενούς (4).

Συνηθέστεροι αλγόριθμοι βασιζόμενοι στη μοντελοποίηση, που χρησιμοποιούνται στα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας για τον υπολογισμό της δόσης από δέσμες φωτονίων, είναι ο αλγόριθμος Clarkson και οι αλγόριθμοι Fast Fourier Transform Convolution (FFTC) και Multi Grid Superposition (MGS).

Ο υπολογισμός της δόσης βάση των αλγόριθμων FFTC και MGS στηρίζεται στον υπολογισμό του TERMA (Total Energy Released per unit MAss) σε κάθε σημείο του ασθενούς, με χρήση πυρήνων εναπόθεσης ενέργειας που παράγονται με εξομοίωση Monte Carlo (24). Ο υπολογισμός του TERMA γίνεται με τον ίδιο τρόπο και στους δύο αλγόριθμους, όμως ο αλγόριθμος MGS υπολογίζει τη δόση με μεγαλύτερη ακρίβεια σε περιοχές που υπάρχουν ανομοιογένειες.

3.4.1. Υπολογισμός του TERMA

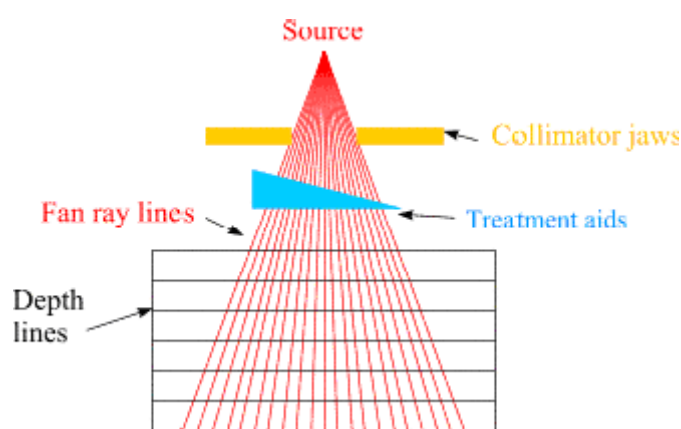
3.4.1.1. Φάσμα του επιταχυντή στον κεντρικό άξονα και σε σημεία εκτός του κεντρικού άξονα

Το φάσμα της δέσμης του επιταχυντή είναι το πρωταρχικό δεδομένο που απαιτείται για τον υπολογισμό της δόσης από τους αλγόριθμους FFTC και MGS. Επειδή το φάσμα δεν είναι δυνατό να μετρηθεί άμεσα, ακριβής καθορισμός του απαιτεί εξομοίωση Monte Carlo και ιδιαίτερα λεπτομερή περιγραφή των φυσικών χαρακτηριστικών της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή.

Το βασικότερο μέγεθος που χαρακτηρίζει το φάσμα του επιταχυντή είναι η μέση ενέργεια του φάσματος. Η μέση ενέργεια διορθώνεται λόγω ηλεκτρονιακής μόλυνσης και λόγω σκλήρυνσης και καμπύλωσης των πυρήνων, έτσι ώστε το φάσμα στον κεντρικό άξονα και σε σημεία εκτός του κεντρικού άξονα που χρησιμοποιούν οι αλγόριθμοι FFTC και MGS να μη μεταβάλλεται με μεταβολή του μεγέθους του πεδίου (25).

3.4.1.2. Δίκτυο δέσμης βεντάλιας και κατανομή πλάγιας ροής

Οι αλγόριθμοι FFTC και MGS δημιουργούν ένα δίκτυο δέσμης βεντάλιας, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.3. Το διάστημα που υπάρχει ανάμεσα στις γραμμές βεντάλιας (fan-lines) και ανάμεσα στις γραμμές βάθους (depth-lines) είναι ίσο με τη μικρότερη διάσταση του δικτύου υπολογισμού της δόσης στο επίπεδο του ισόκεντρου. Το TERMA υπολογίζεται στα σημεία διασταύρωσης των γραμμών βεντάλιας με τις γραμμές βάθους.



Σχήμα 3.3.: Υπολογισμός της ροής σε συντεταγμένες δέσμης βεντάλιας.(25)

Η προσπίπτουσα κατανομή της ροής θεωρείται ότι είναι ανάλογη με το διαγώνιο προφίλ της δέσμης. Θεωρώντας σφαιρική συμμετρία, το μετρούμενο διαγώνιο προφίλ ανοιχτού πεδίου σε μικρό βάθος χρησιμοποιείται στους αλγόριθμους για τη μοντελοποίηση της προσπίπτουσας πλάγιας κατανομής της ροής. Για βάθη όπου η συνεισφορά της ηλεκτρονιακής μόλυνσης είναι μικρή, οι αλγόριθμοι

χρησιμοποιούν το μετρούμενο διαγώνιο προφίλ σε σημεία εκτός του κεντρικού άξονα (25).

3.4.1.3. Παρασκιά λόγω πεπερασμένου μεγέθους πηγής

Στην περίπτωση ανοιχτού πεδίου, η πρωτογενής ροή που περνάει μέσα από τα διαφράγματα αναπαρίσταται από μία Gaussian συνάρτηση κατανομής, ώστε να μοντελοποιείται η παρασκιά λόγω πεπερασμένου μεγέθους της πηγής. Για πεδία που χρησιμοποιούνται blocks ή MLC, η ροή περιγράφεται πάλι από μία Gaussian συνάρτηση κατανομής, συνυπολογίζοντας όμως στην περίπτωση αυτή την εξασθένιση που δημιουργούν τα blocks ή τα MLC. Επειδή μικρό ποσοστό της έντασης της δέσμης διέρχεται μέσα από τους κατευθυντήρες, τα blocks ή τα MLC, η σκλήρυνση του φάσματος της διερχόμενης δέσμης δε λαμβάνεται υπ' όψιν (25).

3.4.1.4. Παρασκιά λόγω σκέδασης στην κεφαλή του επιταχυντή

Η σκεδαζόμενη στην κεφαλή ακτινοβολία συνεισφέρει στην κατανομή της δόσης έξω από τα όρια του πεδίου και σε αντίθεση με την πρωτογενή, εξαρτάται από το μέγεθος του πεδίου. Το μέγεθος της σκεδαζόμενης σε σχέση με την πρωτογενή ροή προσεγγίζεται να είναι ίσο με 0% για πεδίο 4*4 cm² και 12% για πεδίο 35*35 cm², για κάθε ποιότητα της δέσμης (26, 27). Η σκεδαζόμενη ροή προστίθεται τελικά στην πρωτογενή, στα όρια έξω από το πεδίο (25).

3.4.1.5. Εξασθένιση της ροής των φωτονίων

Η ροή της ακτινοβολίας, για κάθε ενέργεια του φάσματος, εξασθενεί όταν διέρχεται μέσα από τα blocks, τα φίλτρα και τον ασθενή, κατά μήκος των γραμμών βεντάλιας. Το TERMA υπολογίζεται σε κάθε σημείο του ασθενούς, για κάθε ενέργεια, βάση της σχέσης:

$$T(E, r) = \frac{\mu}{\rho}(E)\psi(E, r) \quad (3.1)$$

όπου μ/ρ είναι ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης και ψ η ενεργειακή ροή. Η πολυενεργειακή κατανομή του TERMA υπολογίζεται αθροίζοντας τις μονοενεργειακές κατανομές (25).

3.4.2. Υπολογισμός της δόσης

3.4.2.1. Παραγωγή πολυενεργειακών πυρήνων

Στους αλγόριθμους FFTC και MGS, οι πολυενεργειακοί πυρήνες λόγω πρωτογενούς και σκεδαζόμενης ακτινοβολίας προκύπτουν με πολλαπλασιασμό των μονοενεργειακών πυρήνων με το αντίστοιχο TERMA, χρησιμοποιώντας το φάσμα επιφάνειας για τα ανοιχτά πεδία και το φάσμα επιφάνειας κατά μήκος του κέντρου του πεδίου, που έχει υποστεί σκλήρυνση, για τα πεδία με φίλτρο. Η μέθοδος αυτή λαμβάνει υπ' όψιν τη μεταβολή του συντελεστή εξασθένισης με την ενέργεια στην επιφάνεια, όχι όμως και τη σκλήρυνση των πυρήνων με το βάθος (28). Όταν δε συνυπολογίζεται η σκλήρυνση των πυρήνων με το βάθος, η δόση υποεκτιμάται, ιδιαίτερα στην περίπτωση πεδίων μικρού μεγέθους, μεγάλης ενέργειας και σε μεγάλα βάθη (29,30). Για το λόγο αυτό, διορθωτικοί παράγοντες για τη σκλήρυνση των πυρήνων εφαρμόζονται στο πολυενεργειακό TERMA, ώστε τελικά να λαμβάνεται υπ' όψιν ο αυξανόμενος λόγος του collision KERMA (K_c) προς το TERMA με την αύξηση του βάθους, καθώς η δέσμη σκληραίνει (25).

3.4.2.2. Ηλεκτρονική μόλυνση

Η ηλεκτρονική μόλυνση συνεισφέρει σημαντικά στη δόση στην επιφάνεια του ασθενούς (31). Οι αλγόριθμοι FFTC και MGS καθορίζουν αυτόματα τη συνεισφορά της ηλεκτρονικής μόλυνσης σε συνάρτηση με το μέγεθος του πεδίου, χρησιμοποιώντας τις μετρούμενες καμπύλες δόσης-βάθους. Η ηλεκτρονική μόλυνση υπολογίζεται ως εξής: Αρχικά, η δόση από τα φωτόνια υπολογίζεται χωρίς τη συνεισφορά της ηλεκτρονικής μόλυνσης, χρησιμοποιώντας διαδικασία ίδια με αυτήν που ακολουθείται κατά τη μέτρηση των καμπυλών δόσης-βάθους. Στη συνέχεια, οι υπολογισμένες και οι μετρούμενες δόσεις φωτονίων κανονικοποιούνται στα 10 cm, πέρα από τα οποία δεν υπάρχει ηλεκτρονική μόλυνση. Η υπολογισμένη δόση

αφαιρείται από τη μετρούμενη δόση και η διαφορά αυτή οφείλεται στην ηλεκτρονιακή μόλυνση.

Όταν οι αλγόριθμοι FFTC και MGS υπολογίζουν τη δόση σε έναν πραγματικό ασθενή, η συνεισφορά της ηλεκτρονιακής μόλυνσης συναρτήσκει του βάθους, για το μέγεθος του ισοδύναμου τετράγωνου πεδίου με block, καθορίζεται με παρεμβολή, από τις τιμές που έχουν υπολογιστεί για τα πεδία στα οποία μετρώνται οι καμπύλες δόσης-βάθους. Στη συνέχεια, κατασκευάζεται ένας πίνακας δόσεων λόγω ηλεκτρονιακής μόλυνσης σε συντεταγμένες βεντάλιας, συνυπολογίζοντας την εξάρτηση από το βάθος. Αφού γίνει παρεμβολή των δόσεων από το δίκτυο βεντάλιας σε καρτεσιανό δίκτυο, οι δόσεις αυτές προστίθενται στη δόση που έχει υπολογιστεί από τους αλγόριθμους FFT και MGS. Τελικά, η συνολική δόση παρεμβάλλεται πάνω στο δίκτυο υπολογισμού της δόσης (25).

3.4.2.3. Εναπόθεση της δόσης βάση του FFTC αλγόριθμου

Για την εφαρμογή του αλγόριθμου FFTC, είναι αναγκαίο να γίνει παρεμβολή των πυρήνων εναπόθεσης ενέργειας από σφαιρικές σε καρτεσιανές συντεταγμένες, σε ένα κοινό δίκτυο με το TERMA. Η δειγματοληψία και η παρεμβολή των πυρήνων από σφαιρικές σε καρτεσιανές συντεταγμένες είναι πολύπλοκη διαδικασία, λόγω των απότομων βαθμίδων των πυρήνων. Κατάλληλες τεχνικές χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώσουν ότι κοντά στα σημεία αλληλεπίδρασης αναπαρίστανται η σωστή ενέργεια σε καρτεσιανές συντεταγμένες.

Επειδή η εμβέλεια της πρωτογενούς συνεισφοράς στους πυρήνες είναι μικρή, η εμβέλεια στην οποία πρέπει να συμπεριληφθεί η σκεδαζόμενη συνεισφορά στους πυρήνες ισούται με 30 cm στην πρόσθια διεύθυνση, 5 cm στην οπίσθια διεύθυνση και διπλάσια από τη διάσταση του πεδίου στην πλάγια διεύθυνση (ουσιαστικά πρέπει να συγκεντρωθούν οι συνεισφορές από όλα τα σημεία αλληλεπίδρασης).

Στον αλγόριθμο FFTC, η δόση σε ένα voxel που βρίσκεται στο σημείο r υπολογίζεται αθροίζοντας τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier του γινομένου του μετασχηματισμού Fourier με τον πυρήνα πρωτογενούς ακτινοβολίας (K_p), με τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier του γινομένου του μετασχηματισμού Fourier με τον πυρήνα σκεδαζόμενης ακτινοβολίας (K_s):

$$D(r) = \mathfrak{J}^{-1}[\mathfrak{J}(C_p(z')T(r')\mathfrak{J}(K_p|r-r'|))] + \mathfrak{J}^{-1}[\mathfrak{J}(C_s(z')T(r')\mathfrak{J}(K_s|r-r'|))] \quad (3.2)$$

όπου $C_p(z)$ και $C_s(z)$ είναι οι παράγοντες διόρθωσης λόγω σκλήρυνσης των πυρήνων πρωτογενούς και σκεδαζόμενης ακτινοβολίας αντίστοιχα, στο σημείο z , και $r-r'$ είναι η απόσταση μεταξύ του voxel αλληλεπίδρασης και του voxel εναπόθεσης της δόσης (25).

3.4.2.4. Εναπόθεση της δόσης βάση του MGS αλγόριθμου

Ο υπολογισμός της δόσης βάση του αλγόριθμου MGS γίνεται, όπως και στον αλγόριθμο FFTC, στις συντεταγμένες της δέσμης. Στη συνέχεια γίνεται παρεμβολή της υπολογισμένης δόσης στις καρτεσιανές συντεταγμένες του δικτύου υπολογισμού της δόσης. Για κάθε σημείο υπολογισμού της δόσης, η συνάρτηση κατανομής πιθανότητας κάθε πυρήνα χρησιμοποιείται για τη συλλογή του TERMA από όλα τα κατάλληλα σημεία του όγκου. Με αυτόν τον τρόπο, η δόση υπολογίζεται μόνο σε έναν καθορισμένο ελάχιστο αριθμό σημείων.

Οι ανομοιογένειες του ιστού προκαλούν τη μεγαλύτερη διαστρέβλωση στους πυρήνες εναπόθεσης ενέργειας και στην τελική κατανομή της δόσης, σε σχέση με την κατανομή της δόσης που έχει υπολογιστεί σε ομοίωμα νερού. Η τροποποίηση των πυρήνων ώστε να λαμβάνονται υπ' όψιν οι μεταβολές στην πυκνότητα και στον ατομικό αριθμό, είναι δύσκολη. Οι ανομοιογένειες του ιστού που βρίσκονται κατά μήκος της πρωτογενούς δέσμης επηρεάζουν άμεσα το TERMA, σε κάθε σημείο του ασθενούς. Οι αλγόριθμοι FFTC και MGS εκτιμούν τη μεταβολή αυτή, θεωρώντας ότι η δέσμη κατά τη διαδρομή της μέσα στον ασθενή διέρχεται από voxels διαφορετικής πυκνότητας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η απλή αυτή διόρθωση λόγω ανομοιογενειών είναι ανεπαρκής σε κάποιες κλινικές εφαρμογές, στις οποίες χρησιμοποιούνται δέσμες υψηλής ενέργειας. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται η μέθοδος κλιμάκωσης της πυκνότητας για την κλιμάκωση των πυρήνων, σύμφωνα με την οποία υπολογίζεται η μέση πυκνότητα κατά μήκος ευθύγραμμης τροχιάς που συνδέει τα voxels αλληλεπίδρασης με τα voxels εναπόθεσης ενέργειας. Στον αλγόριθμο MGS, η δόση σε ένα ανομοιογενές μέσο με πυρήνες κλιμακούμενης πυκνότητας, υπολογίζεται ως εξής:

$$D(\mathbf{r}) = \int C_p(z') T(\mathbf{r}') \frac{\rho(\mathbf{r}')}{\bar{\rho}} K_p(\bar{\rho} l(\mathbf{r} - \mathbf{r}'), \mathbf{r} - \mathbf{r}') d^3 r' + \int C_s(z') T(\mathbf{r}') \frac{\rho(\mathbf{r}')}{\bar{\rho}} K_s(\bar{\rho} l(\mathbf{r} - \mathbf{r}'), \mathbf{r} - \mathbf{r}') d^3 r' \quad (3.3)$$

όπου ρ είναι η μέση πυκνότητα κατά μήκος της τροχιάς μεταξύ των σημείων αλληλεπίδρασης και εναπόθεσης ενέργειας, $l(\mathbf{r}-\mathbf{r}')$, $r-r'$ είναι η απόσταση μεταξύ των σημείων αλληλεπίδρασης και εναπόθεσης ενέργειας και $\rho(\mathbf{r}')$ είναι η πυκνότητα του voxel αλληλεπίδρασης. Οι πυρήνες εναπόθεσης ενέργειας K_p και K_s διαστρεβλώνονται από την ακτινοβιολογική απόσταση $\rho l(\mathbf{r}-\mathbf{r}')$ (25).

3.4.2. Περιορισμοί των αλγόριθμων FFTC και MGS

Ο χρόνος υπολογισμού της δόσης είναι σημαντικά μικρότερος όταν χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος FFTC σε σχέση με αυτόν που απαιτείται όταν χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος MGS. Το μειονέκτημα όμως του αλγόριθμου FFTC είναι ότι χρησιμοποιεί την προσέγγιση ότι οι πυρήνες εναπόθεσης ενέργειας στον ασθενή είναι αμετάβλητοι. Οι σημαντικότεροι περιορισμοί και των δύο αλγόριθμων είναι οι ακόλουθοι:

- Η φωτονική και ηλεκτρονιακή μόλυνση στα βασικά μέρη της κεφαλής του επιταχυντή δε μοντελοποιείται.
- Το φάσμα θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητο από το μέγεθος του πεδίου.
- Η μεταβολή του φάσματος της σκεδαζόμενης ροής στην κεφαλή του επιταχυντή δε μοντελοποιείται.
- Η πηγή της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στην κεφαλή του επιταχυντή θεωρείται ότι βρίσκεται στο στόχο και όχι στο επίπεδο του φίλτρου εξομάλυνσης.
- Ο ασθενής θεωρείται ότι έχει τον ίδιο μαζικό συντελεστή εξασθένισης με το νερό.
- Η ηλεκτρονιακή μόλυνση θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητη από το SSD.
- Η οπισθοσκέδαση της ακτινοβολίας που οφείλεται στο θάλαμο ιονισμού ελέγχου της δόσης δε μοντελοποιείται.
- Θεωρείται ότι η ροή έχει ακτινική συμμετρία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εκτίμηση του πλάνου θεραπείας στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία

4.1. Εισαγωγή

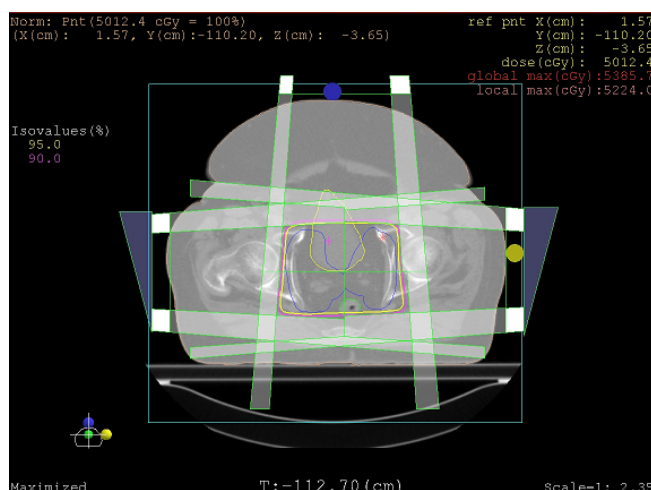
Η εκτίμηση του πλάνου θεραπείας αποτελεί μία από τις σημαντικότερες διαδικασίες κατά το σχεδιασμό του πλάνου στην 3D CRT. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του πλάνου θεραπείας επιτρέπουν την αξιολόγηση και βελτιστοποίηση ενός συγκεκριμένου πλάνου, αλλά και τη σύγκριση διαφορετικών πλάνων θεραπείας.

Η εκτίμηση του πλάνου θεραπείας μπορεί να γίνει ποιοτικά και ποσοτικά. Η ποιοτική εκτίμηση σχετίζεται με την αξιολόγηση των ισοδοσικών καμπυλών. Η ποσοτική εκτίμηση πραγματοποιείται με εργαλεία που βασίζονται σε φυσικές και βιολογικές παραμέτρους. Το συνηθέστερο εργαλείο που χρησιμοποιείται στην 3D CRT και παραθέτει την κατανομή της δόσης στον όγκο και τους υγιείς ιστούς, είναι το ιστόγραμμα δόσης-όγκου (DVH: Dose-Volume Histogram). Οι κυριότεροι βιολογικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του πλάνου θεραπείας είναι το TCP (Tumor Control Propability), το NTCP (Normal tissue Complication Propability) και το UTCP (Uncomplicated Tumor Control Propability) (4).

Η εκτίμηση του πλάνου θεραπείας βάση των βιολογικών δεικτών είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις που η ακτινοθεραπεία πραγματοποιείται σε περισσότερες από μία φάσεις θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή, το βιολογικό αποτέλεσμα της συνολικής διαδικασίας μπορεί να εκτιμηθεί με τη δημιουργία σύνθετου πλάνου θεραπείας (32, 33, 34), κάνοντας χρήση των βιολογικών δεικτών.

4.2. Ποιοτική εκτίμηση του πλάνου θεραπείας

Οι γραφικές μέθοδοι εξασφαλίζουν την πιο πρακτική μέθοδο εκτίμησης και σύγκρισης των πλάνων θεραπείας. Οι μέθοδοι αυτές περιλαμβάνουν δισδιάστατες κατανομές της δόσης, που υπερθέτονται σε μία σειρά τομών του ασθενούς στο εγκάρσιο (Σχήμα 4.1.), στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο. Οι δισδιάστατες κατανομές της δόσης αντιστοιχούν συνηθέστερα στις ισοδοσικές καμπύλες, οι οποίες είναι γραμμές που ενώνουν σημεία ίσης δόσης. Με την παρουσία ισοδοσικών καμπυλών σε κάθε τομή του ασθενούς, φαίνεται τελικά η τρισδιάστατη κατανομή της δόσης από το συνδυασμό δύο ή και περισσότερων δεσμών.



Σχήμα 4.1.: Ισοδοσικές καμπύλες στο εγκάρσιο επίπεδο για θεραπεία του προστάτη με τέσσερις δέσμες ακτινοβολίας. Η κόκκινη καμπύλη αναπαριστά την 90% ισοδοσική και η κίτρινη καμπύλη την 95% ισοδοσική.

Οι ισοδοσικές καμπύλες μπορούν να μετρηθούν άμεσα σε ομοίωμα νερού ή να υπολογιστούν από τα μετρούμενα PDDs και τα προφίλ της δέσμης. Μπορούν να εμφανίζουν την απόλυτη τιμή της δόσης σε Gray, όμως συνηθέστερα παρουσιάζονται κανονικοποιημένες στο ισόκεντρο (3). Στόχος κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας είναι το περίγραμμα του PTV, σε όλες τις τομές, να καλύπτεται πλήρως τουλάχιστον από την 95% ισοδοσική καμπύλη.

Η σύγκριση των πλάνων θεραπείας βάση των ισοδοσικών καμπυλών δεν είναι εύκολη στην πράξη, καθώς ένα πλάνο θεραπείας μπορεί να εμφανίζεται καλύτερο από ένα άλλο σε κάποιες τομές και χειρότερο σε άλλες τομές. Επομένως, οι

ισοδοσικές καμπύλες αποτελούν ένα εργαλείο που είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τη βελτιστοποίηση ενός συγκεκριμένου πλάνου, είναι όμως ανεπαρκές για τη σύγκριση διαφορετικών πλάνων θεραπείας. Αποτελεσματική σύγκριση ακόμα και μεγάλου αριθμού διαφορετικών πλάνων θεραπείας, μπορεί να επιτευχθεί μόνο με χρήση εργαλείων που επιτρέπουν την ποσοτική εκτίμηση του πλάνου θεραπείας.

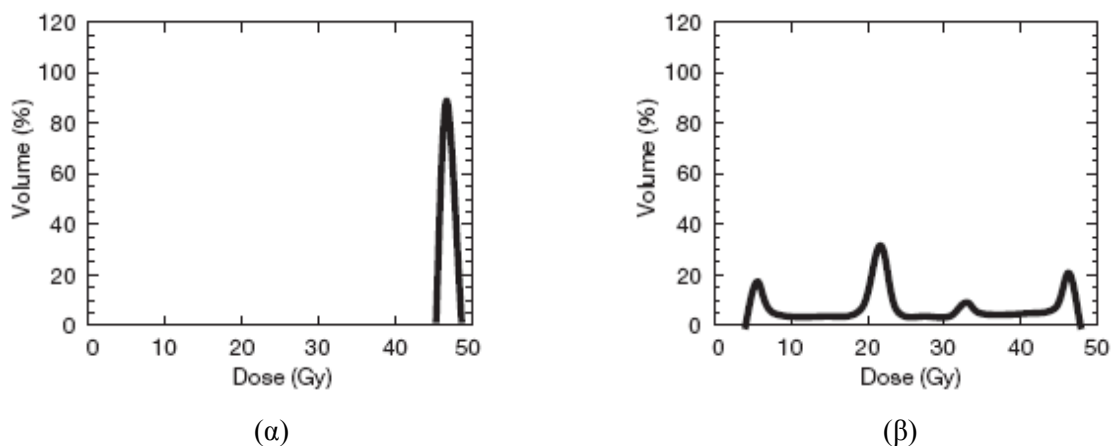
4.3. Ποσοτική εκτίμηση του πλάνου θεραπείας

4.3.1. Ιστόγραμμα δόσης-όγκου (DVH: Dose Volume Histogram)

Το DVH είναι το χρησιμότερο και δημοφιλέστερο εργαλείο εκτίμησης του πλάνου θεραπείας στην 3D CRT, το οποίο συνοψίζει τα τρισδιάστατα δεδομένα δόσης σε μία απλή καμπύλη, για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι DVH: το διαφορικό (differential) DVH και το ολοκληρωτικό (cumulative) DVH (4).

4.3.1.1. Διαφορικό DVH

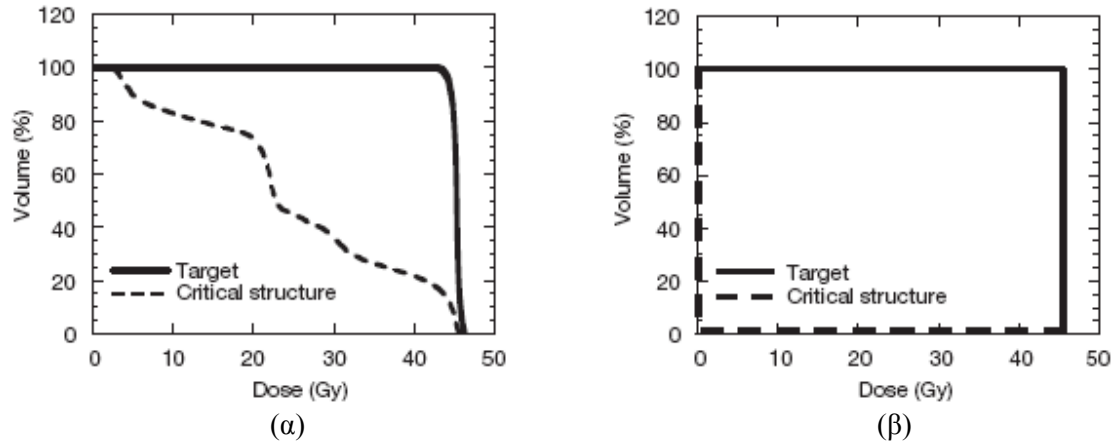
Το διαφορικό DVH αναπαριστά την κατανομή της συχνότητας των τιμών της δόσης σε έναν συγκεκριμένο όγκο, ο οποίος μπορεί να είναι ή το PTV ή κάποιο κρίσιμο όργανο. Ο υπολογιστής αθροίζει τον αριθμό των voxels που έχουν απορροφήσει μία μέση δόση συγκεκριμένης εμβέλειας και αναπαριστά τον όγκο των voxels που προκύπτει (ή συνηθέστερα το ποσοστό του ως προς το συνολικό όγκο) συναρτήσει της δόσης. Ένα παράδειγμα διαφορικού DVH για το PTV δίνεται στο Σχήμα 4.2.α. Το ιδανικό DVH για το PTV, είναι μία απλή στήλη που υποδεικνύει ότι το 100% του όγκου λαμβάνει την καθορισμένη δόση. Το DVH για ένα κρίσιμο όργανο περιλαμβάνει πολλές κορυφές, που υποδηλώνουν ότι διαφορετικά τμήματα του οργάνου λαμβάνουν διαφορετικές δόσεις (Σχήμα 4.2.β.).



Σχήμα 4.2.: Διαφορικό DVH στην περίπτωση ακτινοθεραπείας του προστάτη για (α) το PTV και (β) το ορθό.(4)

4.3.1.2. Αθροιστικό DVH

Το αθροιστικό DVH είναι η γραφική παράσταση του όγκου μίας ανατομικής δομής που έχει λάβει δόση ίση ή μεγαλύτερη από μία συγκεκριμένη τιμή, συναρτήσει της δόσης. Στην πραγματικότητα, το αθροιστικό DVH δεν είναι ιστόγραμμα, αλλά μία συνεχής καμπύλη που αναπαριστά την κατανομή συχνότητας των στοιχείων όγκου της δομής συναρτήσει της ελάχιστης δόσης στον όγκο (3). Όλα τα αθροιστικά DVH για τον όγκο-στόχο ξεκινούν από το 100% του όγκου για δόση ίση με 0 Gy, καθώς όλα τα στοιχεία του όγκου λαμβάνουν τουλάχιστον μηδενική δόση. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα αθροιστικά DVH, καθώς έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν άμεσα πληροφορία για το ποσοστό του όγκου μια δομής που καλύπτεται από μία συγκεκριμένη ισοδοσική καμπύλη (4). Την πληροφορία αυτή την εκμεταλλευόμαστε τόσο κατά τη βελτιστοποίηση ενός πλάνου θεραπείας, όσο και κατά τη σύγκριση διαφορετικών πλάνων. Στο Σχήμα 4.3.α. δίνεται το αθροιστικό DVH για θεραπεία του προστάτη, για το PTV και το ορθό (αντίστοιχα με το Σχήμα 4.2.), ενώ στο Σχήμα 4.3.β. παρατίθενται τα ιδανικά αθροιστικά DVH για τους αντίστοιχους όγκους.



Σχήμα 4.3.: Ολοκληρωτικά DVH στην ακτινοθεραπεία του προστάτη για το PTV και το ορθό στη (α) πραγματική και (β) ιδανική κατάσταση.(4)

4.3.2. Βιολογικοί δείκτες

4.3.2.1. Tumor Control propability (TCP)

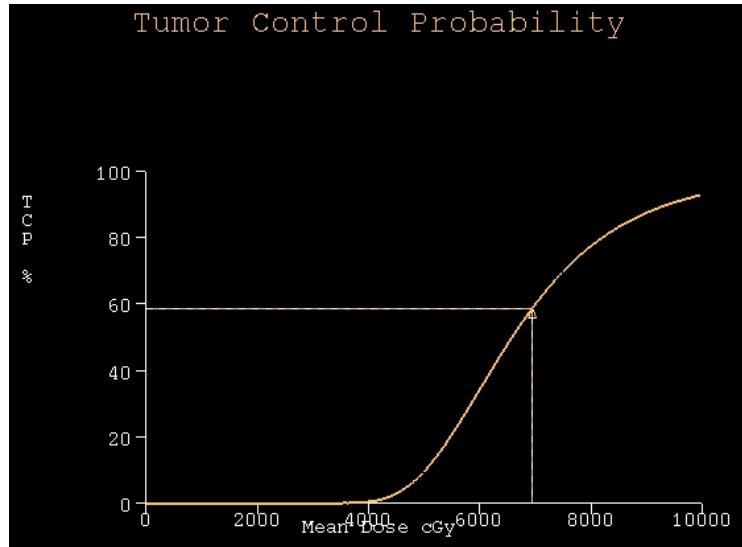
Μία βασική δυνατότητα που παρέχουν τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας στην 3D CRT, είναι η πρόβλεψη του τοπικού ελέγχου του καρκίνου, η οποία βασίζεται στο περίγραμμα του όγκου-στόχου και τον υπολογισμό της δόσης. Το επικρατέστερο μοντέλο αξιολόγησης του τοπικού ελέγχου του καρκίνου είναι το μοντέλο TCP. Η διατύπωση του TCP στα περισσότερα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας βασίζεται στο μοντέλο των Webb και Nahum (35). Βάση του μοντέλου αυτού, ο αριθμός των επιζώντων κυττάρων N_s , μετά από ομοιόμορφη δόση D και για αρχικό αριθμό κυττάρων N_0 , δίνεται από την εξίσωση 4.1:

$$N_s = N_0 * e^{-\alpha D} \quad (4.1)$$

όπου α είναι ο γραμμικός όρος του γραμμικού-τετραγωνικού μοντέλου (LQ model). Το TCP ορίζεται σαν την πιθανότητα θανάτωσης όλων των καρκινικών κυττάρων μέσω κυτταρικού θανάτου λόγω ακτινοβολίας και περιγράφεται από την εξίσωση 4.2:

$$TCP_{\alpha} = e^{-N_s} = \exp(-N_0 * e^{-\alpha D}) \quad (4.2)$$

Η γραφική παράσταση του TCP συναρτήσει της μέσης δόσης είναι σιγμοειδούς μορφής, όμοια με την απόκριση του όγκου (Σχήμα 4.4.).



Σχήμα 4.4.: Γραφική παράσταση του TCP συναρτήσει της μέσης δόσης, στην περίπτωση ακτινοθεραπείας του προστάτη.

Στη εξίσωση 4.2., δε λαμβάνεται υπ' όψιν ότι ο κάθε ασθενής έχει διαφορετική ακτινοευαισθησία (διαφορετικό α) και ότι η δόση στον όγκο δεν είναι ομοιογενής. Όταν εφαρμοστούν οι διορθώσεις αυτές, το TCP καταλήγει να δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$TCP = \sum_{i=1}^P \left\{ \left[\frac{1}{G} * \exp \left[\frac{-(\alpha_i - \alpha_m)^2}{2\sigma_\alpha^2} \right] \right] * \prod_{k=0}^{k_{\max}} \left[-\rho * V_k * e^{(-\alpha_i * D_k)} \right] \right\} \quad (4.3)$$

όπου α_i είναι η ακτινοευαισθησία του i ασθενούς, α_m η μέση ακτινοευαισθησία του πληθυσμού των ασθενών, σ_α η τυπική απόκλιση της α_m , G ο παράγοντας κανονικοποίησης της Gaussian κατανομής της ακτινοευαισθησίας, ρ η πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων και V_k όγκος του όγκου-στόχου που λαμβάνει δόση D_k .

Το μοντέλο TCP αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για την ερμηνεία της πληροφορίας του DVH, όμως οι τιμές που υπολογίζονται δεν πρέπει να αξιολογούνται κατά απόλυτη τιμή, καθώς ο υπολογισμός του TCP από τα περισσότερα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς. Οι περιορισμοί αυτοί έγκειται στο ότι δε λαμβάνεται υπ' όψιν η διαφορά στην ακτινοευαισθησία των ασθενών και ότι το μοντέλο αγνοεί κρίσιμες βιολογικές παραμέτρους, όπως η υποξία και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των κυττάρων. Ο υπολογισμός του TCP είναι χρήσιμος μόνο όταν χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων διαφορετικών κατανομών δόσης και κατά συνέπεια για τη σύγκριση διαφορετικών πλάνων θεραπείας.

4.3.2.2. Normal Tissue Complication Propability (NTCP)

Το μοντέλο NTCP καθορίζει την πιθανότητα επιπλοκής των υγιών ιστών λόγω επίδρασης της ακτινοβολίας. Τα συνηθέστερα μοντέλα που χρησιμοποιούνται στα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας για τον υπολογισμό του NTCP είναι του Lyman (36) και των Kutcher και Burman (37, 38). Σύμφωνα με τα μοντέλα αυτά, το NTCP, για την περίπτωση οργάνου που ένα τμήμα του όγκου του ακτινοβολείται με ομοιογενή δόση D, υπολογίζεται από τις εξισώσεις 4.4 έως 4.7:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{\left(\frac{-t^2}{2}\right)} dt \quad (4.4)$$

$$v = \frac{V}{V_{ref}} \quad (4.5)$$

$$t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m * TD_{50}(v)} \quad (4.6)$$

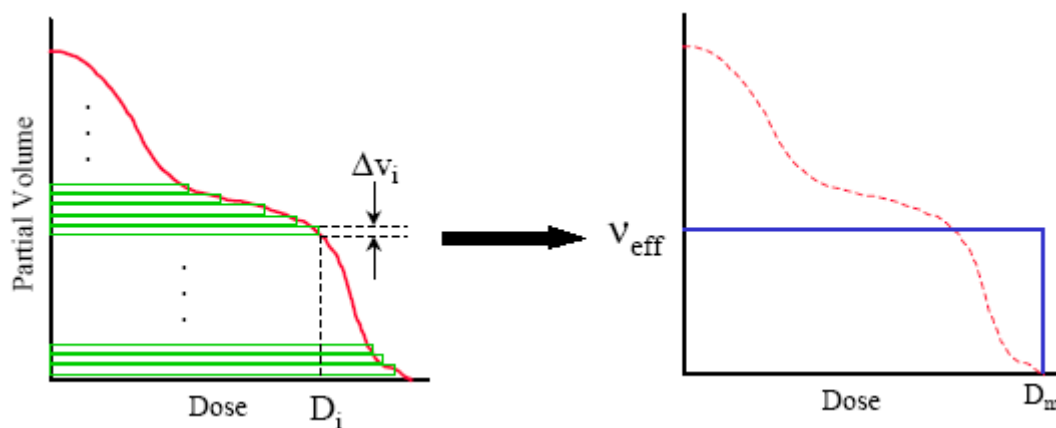
$$TD(v) = TD(1) * v^{-n} \quad (4.7)$$

όπου V είναι ο όγκος του οργάνου που ακτινοβολείται σε ομοιόμορφη δόση, V_{ref} ο όγκος αναφοράς (συνήθως όγκος του οργάνου), v το κλάσμα του όγκου αναφοράς που ακτινοβολείται, $TD_{50}(1)$ η δόση στον όγκο αναφοράς που οδηγεί σε 50% πιθανότητα επιπλοκής, $TD_{50}(v)$ η δόση στο ακτινοβολούμενο τμήμα του όγκου που οδηγεί σε 50% πιθανότητα επιπλοκής, n μία παράμετρος που περιγράφει την

εξάρτηση του όγκου του οργάνου και m μία παράμετρος που περιγράφει την κλίση της καμπύλης του NTCP συναρτήσει της δόσης.

Στην πραγματικότητα, οι κατανομές της δόσης που παράγονται από τις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές δεν είναι παντού ομοιογενείς. Προκειμένου να γίνει διόρθωση των σχέσεων 4.4 έως 4.7 λόγω μη ομοιογενούς δόσης στον όγκο του οργάνου, χρησιμοποιείται η «μέθοδος ενεργού όγκου». Η μέθοδος αυτή είναι ένας τρόπος για να χρησιμοποιηθούν κλινικά δεδομένα που παριστάνουν ομοιογενείς κατανομές της δόσης, σε περιπτώσεις που οι κατανομές της δόσης δεν είναι ομοιογενείς. Ο «ενεργός όγκος» είναι το τμήμα του οργάνου μίας δομής, το οποίο όταν ακτινοβοληθεί ομοιογενώς στη μέγιστη δόση της δομής, δίνει την ίδια πιθανότητα επιπλοκής με την περίπτωση που όλη η δομή ακτινοβολείται με μη ομοιογενή δόση.

Η μέθοδος αυτή υπολογίζει τον «ενεργό όγκο» βασιζόμενη στο αθροιστικό DVH. Το αθροιστικό DVH μετασχηματίζεται σε ένα ομοιόμορφο DVH ύψους V_{eff} και πλάτους D_{max} (μέγιστη δόση του ιστογράμματος), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.5.



Σχήμα 4.5.: Μετασχηματισμός του αθροιστικού DVH σε ομοιόμορφο DVH ύψους V_{eff} και πλάτους D_{max} .

Βάση αυτού του μετασχηματισμού, το αρχικό DVH σπάει σε «βήματα» ύψους Δv_i και πλάτους D_i . Μέσω των σχέσεων 8 και 9, το Δv_i μετασχηματίζεται σε ΔV_{eff} και το D_i σε D_{max} .

$$\left(\Delta v_{eff}\right)_i = \Delta v_i * \left(\frac{D_i}{D_{max}}\right)^{\frac{1}{n}} \quad (4.8)$$

$$v_{eff} = \Delta v_{max} + \Delta v_1 \left(\frac{D_1}{D_{max}}\right)^{\frac{1}{n}} + \Delta v_2 \left(\frac{D_2}{D_{max}}\right)^{\frac{1}{n}} + \dots \quad (4.9)$$

Όπως και στη περίπτωση του TCP, οι τιμές του NTCP που υπολογίζονται από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας δεν πρέπει να εκτιμώνται κατά απόλυτη τιμή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλές φορές δε λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τον υπολογισμό η μη ομοιογενής κατανομή της δόσης στον όγκο του οργάνου. Επομένως, οι τιμές που προκύπτουν για τον δείκτη NTCP μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο για σύγκριση των πλάνων θεραπείας.

Η γραφική παράσταση του NTCP συναρτήσει της μέγιστης δόσης είναι, όπως και στην περίπτωση του TCP, σιγμοειδούς μορφής. Στόχος στην ακτινοθεραπεία είναι η μεγιστοποίηση του TCP και η ελαχιστοποίηση των τιμών του NTCP στα κρίσιμα όργανα.

4.3.2.3. Uncomplicated Tumor Control Propability (UTCP)

Μία επιπλέον χρήσιμη ποσότητα για την εκτίμηση του πλάνου θεραπείας αποτελεί το μέγεθος UTCP (4, 39). Το UTCP εκφράζει την πιθανότητα τοπικού ελέγχου του καρκίνου χωρίς να υπάρχουν επιπλοκές στους υγιείς ιστούς και εκφράζεται μαθηματικά από τη σχέση:

$$UTCP = TCP * \prod_i (1-NTCP_i) \quad (4.10)$$

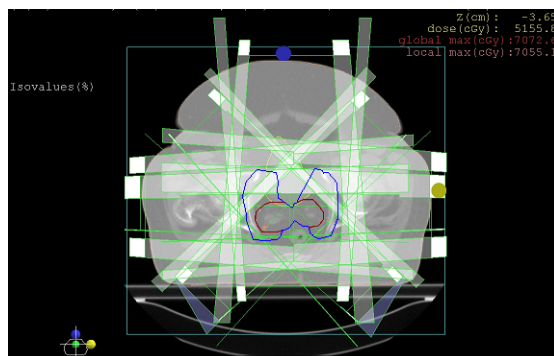
Όπως φαίνεται και από την εξίσωση 4.10, το UTCP συνδυάζει το TCP με το NTCP όλων των κρίσιμων οργάνων. Όπως και στην περίπτωση του TCP και του NTCP, το UTCP δεν πρέπει να αξιολογείται κατά απόλυτη τιμή. Αυτό οφείλεται αφ' ενός στους λόγους που προαναφέρθηκαν και αφ' ετέρου στο γεγονός ότι δε λαμβάνεται υπ' όψιν η σχετική σημαντικότητα των κρίσιμων οργάνων κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, ανάλογα με την ακτινοευαισθησία τους και τη

σφοδρότητα της πιθανής βλάβης. Για το λόγο αυτό, το UTCP αποτελεί σημαντικό εργαλείο μόνο για τη βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας και για τη σύγκριση διαφορετικών πλάνων. Βέλτιστο θεωρείται το πλάνο που η τιμή του UTCP μεγιστοποιείται.

4.4. Σύνθετο πλάνο θεραπείας (composite plan)

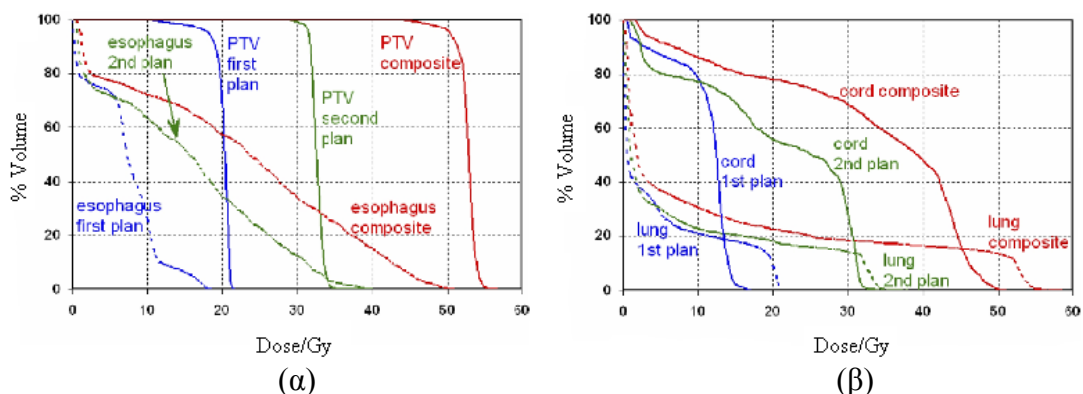
Το σύνθετο πλάνο θεραπείας αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της βιολογικής επίδρασης της ακτινοβολίας στον όγκο και τους υγιείς ιστούς, στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται περισσότερες από μία μονάδες (π.χ. 3D CRT και IMRT) για τη χορήγηση της θεραπείας ή όταν χρησιμοποιείται μία μονάδα αλλά η θεραπεία διεξάγεται σε περισσότερα από ένα στάδια. Στις περιπτώσεις αυτές, ο υπολογισμός των TCP και NTCP της συνολικής διαδικασίας δεν είναι εύκολη υπόθεση, αν δε γίνει χρήση του σύνθετου πλάνου θεραπείας (32, 40, 41).

Όταν η θεραπεία χορηγείται από μία μονάδα σε δύο ή περισσότερες φάσεις, τα σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας έχουν τη δυνατότητα να παράγουν σύνθετα πλάνα θεραπείας, όταν ο σχεδιασμός των πλάνων έχει γίνει στο ίδιο σετ εικόνων CT (32). Στην περίπτωση αυτή (θεωρώντας ότι η θεραπεία ολοκληρώνεται σε δύο στάδια), κάθε εικόνα CT της πρώτης φάσης ευθυγραμμίζεται αυτόματα με την αντίστοιχη εικόνα CT της δεύτερης φάσης. Το σύνθετο πλάνο προκύπτει με άθροιση της δόσης σε κάθε pixel των αντίστοιχων εικόνων, από τις δύο φάσεις θεραπείας, ώστε να προκύψει η σύνθετη κατανομή της δόσης της συνολικής διαδικασίας (32). Στο Σχήμα 4.6., φαίνεται σε μία εγκάρσια τομή το σύνθετο πλάνο θεραπείας, που έχει προκύψει με τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του προστάτη σε δύο φάσεις θεραπείας: Στο PTV της πρώτης φάσης (PTV_1) έχουν χρησιμοποιηθεί τέσσερις δέσμες φωτονίων ενέργειας 18 MV, ενώ στο PTV της δεύτερης φάσης (PTV_2) έχουν χρησιμοποιηθεί έξι δέσμες φωτονίων της ίδιας ενέργειας. Με τη σύνθεση των δύο αυτών πλάνων θεραπείας, προκύπτει ένα σύνθετο πλάνο με 10 δέσμες φωτονίων ενέργειας 18 MV.



Σχήμα 4.6.: Σύνθετο πλάνο θεραπείας με 10 δέσμες ακτινοβολίας ενέργειας 18 MV. Το μπλε περίγραμμα αντιστοιχεί στο PTV₁ και το κόκκινο στο PTV₂.

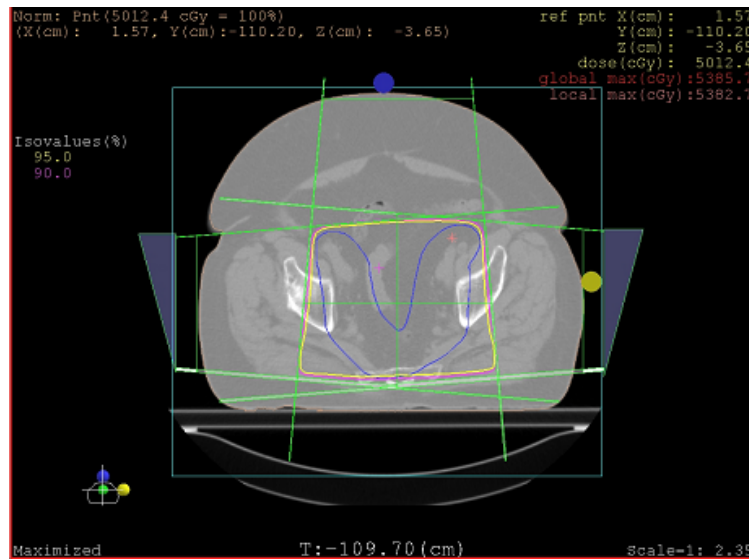
Από το DVH του σύνθετου πλάνου, υπάρχει δυνατότητα υπολογισμού του TCP του όγκου-στόχου και του NTCP των κρίσιμων οργάνων της συνολικής διαδικασίας. Και στην περίπτωση αυτή όμως, οι τιμές που προκύπτουν για το TCP και το NTCP χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων. Η σύγκριση των σύνθετων πλάνων με χρήση ακτινοβιολογικών παραμέτρων, οδηγεί στην εύρεση του καταλληλότερου συνδυασμού τεχνικών ακτινοβολήσης των διαφορετικών φάσεων θεραπείας, κρίνοντας το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας. Στο Σχήμα 4.7. φαίνονται οι καμπύλες του DVH για το PTV, τη σπονδυλική στήλη, τον οισοφάγο και τον πνεύμονα, της πρώτης φάσης θεραπείας, της δεύτερης φάσης και του σύνθετου πλάνου.



Σχήμα 4.7.: DVH για την πρώτη φάση ακτινοβολήσης, τη δεύτερη φάση και το σύνθετο πλάνο για (α) το PTV και τον οισοφάγο και (β) τον πνεύμονα και τη σπονδυλική στήλη.(34)

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ώστε να εκτιμηθεί η βέλτιστη τεχνική όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο του καρκίνου και την προστασία των κρίσιμων υγιών ιστών.

Οι ανατομικές περιοχές που εξετάστηκαν ήταν ο προστάτης, η ουροδόχος κύστη, ο εγκέφαλος, η παρωτίδα, ο μαστός και το στομάχι. Στις τέσσερις πρώτες περιοχές, η ακτινοθεραπεία διεξάχθηκε σε δύο στάδια. Σε κάθε στάδιο, επιλέχθηκαν συγκεκριμένες τεχνικές ακτινοβολήσης ανάλογα με την ανατομική περιοχή και τελικά δημιουργήθηκαν σύνθετα πλάνα με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς τεχνικών που εξασφαλίζουν την καλύτερη κάλυψη στο PTV. Στόχος ήταν η εύρεση του καταλληλότερου συνδυασμού τεχνικών της πρώτης και της δεύτερης φάσης θεραπείας, εξετάζοντας το βιολογικό αποτέλεσμα της ακτινοβολίας μέσω των δεικτών TCP, NTCP και UTCP και τη μέση δόση στα κρίσιμα όργανα. Επιπλέον, με τη χρήση του σύνθετου πλάνου, διερευνήθηκε κατά πόσο έχει σημασία να αντιμετωπίζονται οι δύο φάσεις θεραπείας ανεξάρτητα ή μία από την άλλη ή σαν μία ενιαία διαδικασία. Όσον αφορά το μαστό και το στομάχι, η ακτινοθεραπεία ολοκληρώθηκε σε ένα στάδιο. Σε κάθε περιοχή επιλέχθηκαν συγκεκριμένες τεχνικές ακτινοβολήσης και έγινε αξιολόγηση των τεχνικών αυτών, βάση των ισοδοσικών καμπυλών και των δεδομένων του ιστογράμματος δόσης-όγκου. Βέλτιστη τεχνική θεωρήθηκε αυτή που εξασφάλιζε την καλύτερη κάλυψη στο PTV και ταυτόχρονα διατηρούσε τη δόση στα κρίσιμα όργανα στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα, χωρίς να γίνεται παραβίαση των ορίων δόσης ή δόσης-όγκου. Σε συγκεκριμένα όργανα (ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητα) εκτιμήθηκε και ο στοχαστικός κίνδυνος από την ακτινοβολία, βάση της μέσης δόσης του οργάνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Υλικά, διατάξεις και μέθοδοι

5.1. Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται τα υλικά, οι διατάξεις και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την επίτευξη των στόχων αυτής της εργασίας. Τα υλικά και οι διατάξεις που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα εξής:

- Υπολογιστικός Τομογράφος
- Γραμμικός επιταχυντής
- Σύστημα σχεδιασμού των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων
- Σύστημα σχεδιασμού θεραπείας
- Λογισμικό για τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων

5.2. Υλικά και διατάξεις

5.2.1. Υπολογιστικός Τομογράφος

Το απεικονιστικό σύστημα που χρησιμοποιήθηκε για την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία των ασθενών που επιλέχθηκαν σε κάθε ανατομική περιοχή, είναι ο Πολυτομικός Υπολογιστικός Τομογράφος 16 τομών του τμήματος Ακτινοδιάγνωσης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Somatom Sensation 16, Siemens, Forchheim, Germany). Στο μηχάνημα αυτό (Σχήμα 5.1.), υπάρχει δυνατότητα επιλογής του πάχους της ανακατασκευασμένης τομής (0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 και 8mm), του βήματος σάρωσης (0.1-10 mm) και του pitch (0.5-1.5), ενώ το μέγιστο μήκος σάρωσης ισούται με 157 cm. Στην παρούσα εργασία, η σάρωση σε

όλες τις περιπτώσεις έγινε με βήμα 5 mm, ενώ το πάχος της ανακατασκευασμένης τομής ήταν ίσο με 5 mm.



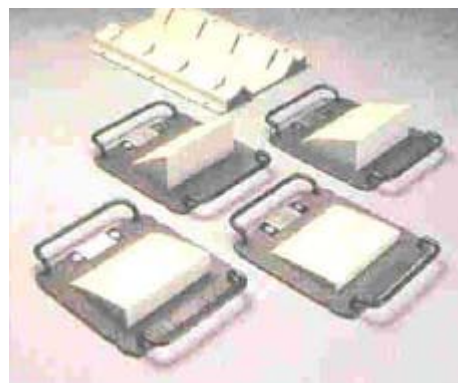
Σχήμα 5.1.: Υπολογιστικός Τομογράφος Somatom Sensation 16, Siemens.

5.2.2. Γραμμικός επιταχυντής

Οι δέσμες φωτονίων που επιλέχθηκαν σε κάθε ασθενή παρήχθησαν από τον γραμμικό επιταχυντή του τμήματος Ακτινοθεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Primus, Siemens, Germany). Ο επιταχυντής αυτός (Σχήμα 5.2.α.), παράγει δέσμες φωτονίων με ενέργειες 6 και 18 MV και δέσμες ηλεκτρονίων με ενέργειες 6, 9 12, 15, 18 και 21 MeV. Επιπλέον, είναι εξοπλισμένος με κατευθυντήρα πολλαπλών φύλλων τύπου 3D MLC, ο οποίος διαθέτει 29 ζεύγη φύλλων από Βολφράμιο, με εύρος κίνησης κάθε φύλλου 30 cm. Ο επιταχυντής διαθέτει μία σειρά από σφηνοειδή φίλτρα για τη διαμόρφωση των χαρακτηριστικών της δέσμης, με γωνίες 15°, 30°, 45° και 60°. Τα φίλτρα αυτά συνοδεύονται από ειδικό δίσκο, για την τοποθέτησή τους κάτω από την κεφαλή (Σχήμα 5.2.β.).



(α)

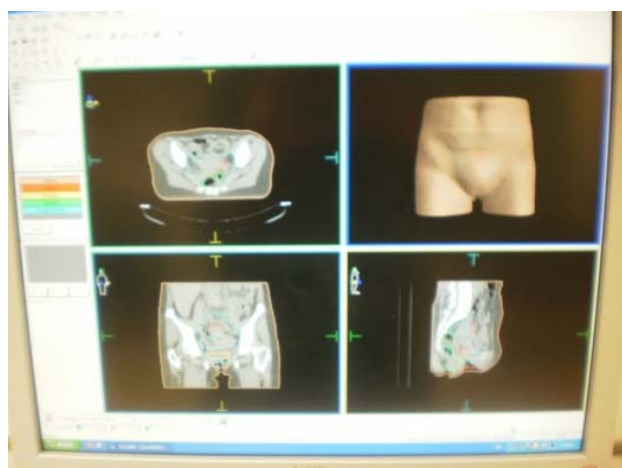


(β)

Σχήμα 5.2.: (α) Γραμμικός επιταχυντής Primus, Siemens και (β) σφηνοειδή φίλτρα γωνιών 15°, 30°, 45° και 60°.

5.2.3. Σύστημα σχεδιασμού των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων

Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για το σχεδιασμό του GTV, του CTV, του PTV και των κρίσιμων οργάνων είναι το Focal, Version 4.3.3., CMS Inc., St. Louis, USA (Σχήμα 5.3.). Το γραφικό περιβάλλον του συστήματος αυτού περιλαμβάνει τρία παράθυρα με τις εγκάρσιες, οβελιαίες και στεφανιαίες τομές του ασθενούς και ένα παράθυρο με την τρισδιάστατη αναπαράσταση του ασθενούς.

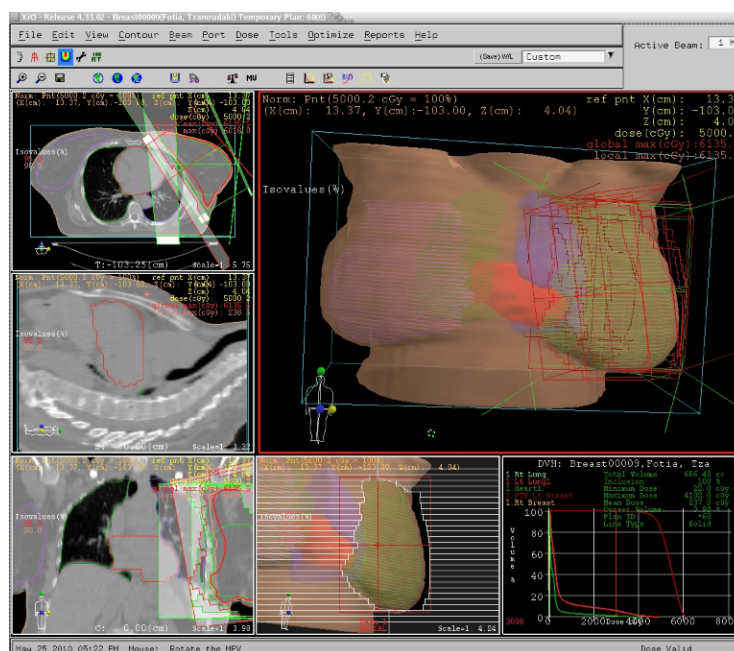


Σχήμα 5.3.: Σύστημα σχεδιασμού των όγκων-στόχων και των κρίσιμων οργάνων Focal, 4.3.3., CMS

5.2.4. Σύστημα σχεδιασμού θεραπείας

Το σύστημα σχεδιασμού τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία για το σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας, είναι το XiO 4.3.1, CMS, Saint Louis, MO, USA (Σχήμα 5.4.). Το γραφικό περιβάλλον του συστήματος αυτού αποτελείται από έξι παράθυρα: Στα τρία, απεικονίζονται οι εγκάρσιες, οβελιαίες και στεφανιαίες τομές του ασθενούς, σε ένα απεικονίζεται η BEV προβολή κάθε δέσμης του πλάνου θεραπείας, ενώ στα άλλα δύο παρατηρούμε αντίστοιχα την τρισδιάστατη εξομοίωση του ασθενούς με τις δέσμες ακτινοβολίας και το DVH.

Ο υπολογισμός της δόσης στο συγκεκριμένο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, πραγματοποιείται με τον αλγόριθμο Multi Grid Superposition. Επιπλέον, υπάρχει δυνατότητα υπολογισμού των δεικτών TCP και NTCP. Το TCP υπολογίζεται βάση του μοντέλου των Webb και Nahum (35), ενώ τα μοντέλα του Lyman (36) και των Kutcher και Burman (37, 38) χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του NTCP.



Σχήμα 5.4.: Σύστημα σχεδιασμού θεραπείας XiO 4.3.1, CMS.

5.2.5. Λογισμικό για τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων

Η σύγκριση των τεχνικών ακτινοβολήσης πραγματοποιήθηκε με το Wilcoxon matched pairs test, χρησιμοποιώντας την έκδοση 4.00 του λογισμικού Prism (GraphPadPrism software Inc., CA, USA). Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ δύο τεχνικών θεωρήθηκε ότι υπήρχε όταν η τιμή του P ήταν μικρότερη από 0.05. Ο ορισμός της μηδενικής υπόθεσης ήταν ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών.

5.3. Μέθοδοι

Στην εργασία αυτή, μελετήθηκαν διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του εγκεφάλου, της παρωτίδας, του μαστού και του στομάχου.

Οι ασθενείς που επιλέχτηκαν σε κάθε περιοχή υποβλήθηκαν αρχικά σε Υπολογιστική Τομογραφία. Η περιοχή σάρωσης σε κάθε περίπτωση περιελάμβανε τη νόσο και τους υγιείς ιστούς που περιέβαλαν τον όγκο. Οι εικόνες της Υπολογιστικής Τομογραφίας κάθε ασθενή μεταφέρθηκαν στη συνέχεια στο σύστημα σχεδιασμού των όγκων ενδιαφέροντος. Ο θεράπων ακτινοθεραπευτής σχεδίασε σε κάθε τομή το GTV, το CTV, το PTV και τα κρίσιμα όργανα, ανάλογα με την περιοχή ενδιαφέροντος. Στον προστάτη, την ουροδόχο κύστη, τον εγκέφαλο και την παρωτίδα η θεραπεία διεξάχθηκε σε δύο στάδια. Σε κάθε στάδιο θεραπείας, σχεδιάστηκε ένα διαφορετικό GTV, CTV και PTV και καθορίστηκε η δόση που θα χορηγηθεί σε κάθε φάση στο PTV. Το PTV της δεύτερης φάσης θεραπείας (PTV_2) ήταν σε όλες τις περιπτώσεις μικρότερο από το PTV της πρώτης φάσης (PTV_1). Στο μαστό και το στομάχι, η θεραπεία χορηγήθηκε σε ένα στάδιο. Στις περιοχές αυτές σχεδιάστηκε ένα GTV, CTV και PTV και καθορίστηκε η δόση που θα χορηγηθεί στο PTV.

Οι εικόνες της Υπολογιστικής Τομογραφίας με τους σχεδιασμένους όγκους ενδιαφέροντος, μεταφέρθηκαν στη συνέχεια στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Σε κάθε περιοχή, σχεδιάστηκε ένας αριθμός ισοκεντρικών τεχνικών ακτινοβολήσης σε κάθε ασθενή. Η επιλογή των τεχνικών εξαρτιόταν κάθε φορά από την περιοχή ενδιαφέροντος. Στις περιπτώσεις που η ακτινοθεραπεία πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια, οι ίδιες τεχνικές ακτινοβολήσης μελετήθηκαν και στις δύο φάσεις.

Τα βάρη των δεσμών σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης επιλέχθηκαν με τρόπο τέτοιο, ώστε να μεγιστοποιείται η ομοιογένεια της κατανομής της δόσης στο εσωτερικό του PTV. Σε όλες τις περιοχές χρησιμοποιήθηκαν δέσμες φωτονίων, η ενέργεια των οποίων εξαρτιόταν από την εκάστοτε περιοχή. Στις πλάγιες και τις λοξές δέσμες ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα μόνο στις περιπτώσεις που παρατηρούνταν βελτίωση στην κάλυψη του PTV και συγχρόνως μειωνόταν η δόση στα κρίσιμα όργανα. Σε κάθε πλάνο θεραπείας χρησιμοποιήθηκε περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος του PTV και του ορίου της δέσμης, ώστε να ληφθεί υπ' όψιν η penumbra, εξασφαλίζοντας 95% κάλυψη στην περιφέρεια των ακτινοβολουμένων όγκων. Το μέγεθος του περιθωρίου ήταν συνάρτηση της ακτινοβολουμένης περιοχής. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι ισοδοσικές καμπύλες κανονικοποιήθηκαν στο ισόκεντρο του πεδίου ακτινοβολίας.

Η βέλτιστη κατανομή της δόσης για κάθε τεχνική ακτινοβολήσης σε κάθε περιοχή, εκτιμήθηκε βάση των δεδομένων του DVH και της κάλυψης του PTV από τις ισοδοσικές καμπύλες. Το DVH υπολογίστηκε για το PTV και τα κρίσιμα όργανα κάθε περιοχής.

Στην περίπτωση του μαστού και του στομάχου, σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης και για κάθε ασθενή καταγράφηκαν από το DVH η παράμετρος V_{95} για το PTV, οι κατάλληλες παράμετροι δόσης-όγκου (V_x Gy και D_x %) για τα κρίσιμα όργανα καθώς επίσης και η μέση ή μέγιστη δόση στα κρίσιμα όργανα. Η παράμετρος V_x ορίζεται σαν το ποσοστό του όγκου ενδιαφέροντος που λαμβάνει δόση ίση με $x\%$ της καθορισμένης δόσης στο ισόκεντρο του πεδίου. Η παράμετρος V_x Gy ορίζεται σαν το ποσοστό του όγκου ενδιαφέροντος που λαμβάνει δόση ίση με x Gy. Η παράμετρος D_x % ορίζεται σαν τη δόση που απορροφά ποσοστό ίσο με $x\%$ του όγκου ενδιαφέροντος. Στην περίπτωση του στομάχου, υπολογίστηκε επιπλέον στα κρίσιμα όργανα το μέγεθος NTCP. Η σύγκριση των τεχνικών ακτινοβολήσης πραγματοποιήθηκε βάση των παραμέτρων αυτών, χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων. Παράλληλα, οι μέσες τιμές των παραμέτρων δόσης-όγκου και των μέσων δόσεων από όλους τους ασθενείς, συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα όρια ανοχής για κάθε κρίσιμο όργανο, ώστε να εκτιμηθεί η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. Στην περίπτωση ακτινοθεραπείας του μαστού, εκτιμήθηκε επιπλέον ο στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό, βάση της μέσης δόσης που απορρόφησε.

Στον προστάτη, την ουροδόχο κύστη, τον εγκέφαλο και την παρωτίδα, αφού πραγματοποιήθηκε η βελτιστοποίηση σε κάθε πλάνο θεραπείας και στις δύο φάσεις, καταγράφηκε για κάθε τεχνική ακτινοβολήσης από το DVH, η τιμή της παραμέτρου V_{95} για το PTV, σε κάθε ασθενή. Για τις τεχνικές που καταγράφηκαν οι μέγιστες στατιστικά τιμές του V_{95} , πραγματοποιήθηκαν τα σύνθετα πλάνα από την πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας, για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Με τον τρόπο αυτόν, τα σύνθετα πλάνα δημιουργήθηκαν μόνο για τις τεχνικές που εξασφάλισαν την καλύτερη κάλυψη του PTV, ώστε να αυξάνεται τελικά η πιθανότητα τοπικού ελέγχου του καρκίνου.

Η εκτίμηση του βέλτιστου συνδυασμού τεχνικών ακτινοβολήσης πραγματοποιήθηκε αρχικά βάση των δεικτών TCP, NTCP και UTCP. Το TCP σε κάθε σύνθετο πλάνο υπολογίστηκε για το PTV_2 , λόγω του ότι τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται κατά κύριο λόγο στο GTV και επιπλέον επειδή το PTV της δεύτερης φάσης είναι ο μόνος όγκος που λαμβάνει τη συνολική δόση (42). Από τα δεδομένα του DVH κάθε σύνθετου πλάνου καταγράφηκαν επιπλέον οι τιμές της μέσης δόσης των κρίσιμων οργάνων, οι οποίες συγκρίθηκαν με τις δόσεις ανοχής. Τελικά, οι τιμές των TCP, NTCP, UTCP και των μέσων δόσεων κάθε σύνθετου πλάνου συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές που προέκυψαν από τα υπόλοιπα σύνθετα πλάνα, χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης των μετρήσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του προστάτη

6.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η συνηθέστερη θανατηφόρα ασθένεια στους άντρες (43). Αν και η ακτινοθεραπεία αποτελεί μία συνηθισμένη επιλογή θεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη (44, 45), εκτιμάται ότι 40% των ασθενών εμφανίζουν βιοχημικό υποτροπιασμό μέσα σε πέντε χρόνια από την ολοκλήρωση της θεραπείας (46). Το υψηλό αυτό ποσοστό οφείλεται κατά κύριο λόγο στο γεγονός ότι σε πολλούς ασθενείς δε λαμβάνεται υπ' όψιν η διήθηση της νόσου στους λεμφαδένες, με συνέπεια η ακτινοβολήσή τους να είναι ανεπαρκής. Με την 3D CRT υπάρχει δυνατότητα ορισμού κατάλληλων πεδίων ακτινοβολήσης, ώστε να καλύπτονται πλήρως οι λεμφαδένες, όμως στην περίπτωση αυτή ένα μεγάλο ποσοστό των κρίσιμων οργάνων γύρω από τον όγκο-στόχο εκτίθεται σε υψηλές δόσεις.

Σε πολλές εργασίες έχει γίνει σύγκριση τεχνικών ακτινοβολήσης για 3D CRT καρκίνου του προστάτη χωρίς να περιλαμβάνονται οι λεμφαδένες (47-51), ενώ μόνο σε μία έχουν συγκριθεί τεχνικές ακτινοβολήσης του προστάτη συμπεριλαμβανομένων και των λεμφαδένων (52). Βάση των εργασιών αυτών, έχουμε τη δυνατότητα να επιλέξουμε την καταλληλότερη τεχνική όσον αφορά την προστασία συγκεκριμένων οργάνων για την ακτινοβολήση του προστάτη με ή χωρίς λεμφαδένες. Στην περίπτωση όμως που η θεραπεία χορηγείται σε δύο στάδια, ένα που περιλαμβάνει τους λεμφαδένες και ένα στο οποίο δεν εμπεριέχονται στο PTV (ώστε αφ' ενός να μειώνεται η πιθανότητα μετάστασης στους λεμφαδένες και αφ' ετέρου να μεγιστοποιείται η προστασία στους υγιείς ιστούς), δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι για το ποιος συνδυασμός τεχνικών ακτινοβολήσης των δύο φάσεων θεραπείας οδηγεί στο καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, σχετικά με την κάλυψη του PTV αλλά και την

προστασία όλων των υγιών ιστών. Στόχος στην παρούσα ανατομική περιοχή ήταν η εύρεση του καταλληλότερου συνδυασμού τεχνικών ακτινοβολήσης του προστάτη και των σπερματοδόχων κυστών με και χωρίς λεμφαδένες και η εκτίμηση του ακτινογενή κινδύνου σε κάθε κρίσιμο όργανο.

6.2. Μέθοδοι

6.2.1. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας

Στην παρούσα ενότητα χρησιμοποιήθηκαν δώδεκα ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο του προστάτη. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία σε δύο στάδια. Στον Πίνακα 6.1. παρατίθενται το CTV, το PTV που σχεδιάστηκε σε κάθε φάση θεραπείας, τα κρίσιμα όργανα και η δόση που καθορίστηκε σε κάθε στάδιο.

Πίνακας 6.1.: Παράμετροι σχεδιασμού στις δύο φάσεις θεραπείας.

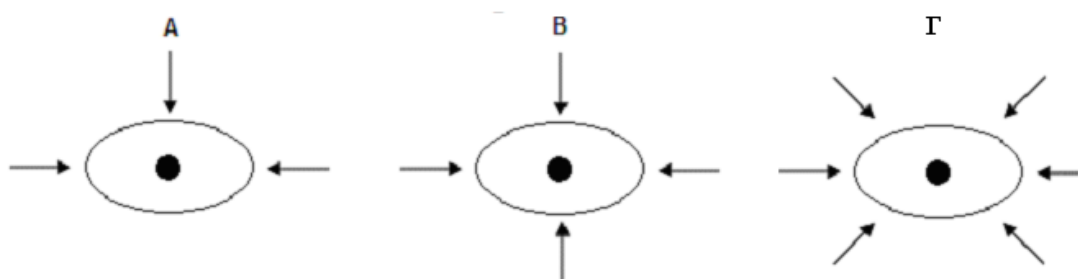
	1 ^η φάση θεραπείας	2 ^η φάση θεραπείας
CTV	Προστάτης + Σπερματοδόχες κύστες + 0.5 cm	
PTV	PTV ₁ = PTV ₂ + Λεμφαδένες + 1 cm	PTV ₂ = CTV + 1 cm
Κρίσιμα όργανα	Ορθό, Ουροδόχος κύστη, Κεφαλές μηριαίων οστών	
Καθορισμένη δόση	5040 cGy (28 κλάσματα)	1980 cGy (11 κλάσματα)

6.2.2. Τεχνικές ακτινοβολήσης

Για κάθε ασθενή, σε κάθε στάδιο θεραπείας, σχεδιάστηκαν οι ακόλουθες τρεις ισοκεντρικές και ομοεπίπεδες τεχνικές ακτινοβολήσης (Σχήμα 6.1.):

- Τεχνική Α: Χρησιμοποιήθηκαν τρία πεδία ακτινοβολίας: Ένα πρόσθιο (0°), ένα αριστερό πλάγιο (90°) και ένα δεξί πλάγιο (270°) πεδίο. Τα βάρη των δεσμών επιλέχτηκαν 0.4, 0.3 και 0.3, αντίστοιχα.

- Τεχνική Β: Χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα πεδία ακτινοβολίας: Ένα πρόσθιο (0°), ένα αριστερό πλάγιο (90°), ένα οπίσθιο (180°) και ένα δεξί πλάγιο (270°) πεδίο. Οι τέσσερις δέσμες επιλέχθηκαν να είναι ισοβαρείς.
- Τεχνική Γ: Χρησιμοποιήθηκαν έξι πεδία ακτινοβολίας: Ένα αριστερό πρόσθιο λοξό (45°), ένα αριστερό πλάγιο (90°), ένα αριστερό οπίσθιο λοξό (135°), ένα δεξί οπίσθιο λοξό (225°), ένα δεξί πλάγιο (270°) και ένα δεξί πρόσθιο λοξό (315°) πεδίο. Οι έξι δέσμες επιλέχθηκαν να είναι ισοβαρείς.



Σχήμα 6.1.: Τεχνικές ακτινοβολήσης (Α-Γ) στις δύο φάσεις θεραπείας. Οι πλάγιες και οι λοξές ακτινοβολήσεις, ανάλογα με την κάλυψη του PTV και την προστασία των υγιών ιστών, πραγματοποιήθηκαν με ή χωρίς φίλτρα.

Οι δέσμες φωτονίων είχαν σε όλες τις περιπτώσεις ενέργεια ίση με 18 MV, ενώ χρησιμοποιήθηκε περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος των PTV₁ και PTV₂ και του ορίου της δέσμης ίσο με 6 mm.

Στην παρούσα ενότητα διερευνήθηκαν οι συγκεκριμένες τεχνικές, επειδή είναι αυτές που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στο τμήμα μας στην ακτινοθεραπεία του προστάτη, στην καθημερινή κλινική πράξη.

6.2.3. Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Για τον υπολογισμό του TCP, οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέση ακτινοευαισθησία των ασθενών (α), την τυπική της απόκλιση (σ_α) και την πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων (ρ) είναι οι εξής: $\alpha = 0.35\text{Gy}^{-1}$, $\sigma_\alpha = 0.08\text{Gy}^{-1}$ και $\rho = 10$ million/cc (53). Οι τιμές n , m και TD_{50} που απαιτούνται για τον υπολογισμό του

NTCP του ορθού, της ουροδόχου κύστης και των κεφαλών των μηριαίων οστών (54) δίνονται στον Πίνακα 6.2.

Πίνακας 6.2.: Παράμετροι ανοχής για τον υπολογισμό του NTCP.

Όργανο	n	m	TD ₅₀ (Gy)
Ορθό	0.12	0.15	80
Ουροδόχος κύστη	0.50	0.11	80
Κεφαλές μηριαίων οστών	0.25	0.12	65

Επειδή οι κεφαλές των μηριαίων οστών είναι συμμετρικές ως προς τον προστάτη, καταγράφηκε για κάθε ασθενή σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης η μέση τιμή του NTCP της δεξιάς και αριστερής κεφαλής. Η τιμή αυτή χρησιμοποιήθηκε και κατά τον υπολογισμό του UTCP για απλοποίηση, καθώς το αποτέλεσμα διέφερε λιγότερο από 0.01% από την τιμή που προέκυπτε όταν χρησιμοποιούνταν διαφορετικές τιμές στο NTCP για τη δεξιά και την αριστερή κεφαλή. Για τον υπολογισμό του UTCP σε κάθε ασθενή, χρησιμοποιήθηκε η συνεισφορά του NTCP του ορθού, της ουροδόχου κύστης και των κεφαλών των μηριαίων οστών (ΚΜΟ). Τελικά, το UTCP υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$UTCP = TCP * (1 - NTCP_{\text{Ορθό}}) * (1 - NTCP_{\text{Κύστη}}) * (1 - NTCP_{\text{ΚΜΟ}}) \quad (6.1)$$

6.2.4. Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων

Οι δόσεις ανοχής για τις μέσες δόσεις στο ορθό, την ουροδόχο κύστη και τις κεφαλές των μηριαίων οστών (55), όπως επίσης και οι αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες σε περίπτωση υπέρβασης της δόσης ανοχής (54), δίνονται στον Πίνακα 6.3.

Πίνακας 6.3.: Δόσεις ανοχής και ακτινογενείς βλάβες.

Όργανο	Δόση ανοχής (cGy)	Ακτινογενής βλάβη
Ορθό	6000	Πρωκτίτιδα / Νέκρωση / Στένωση
Ουροδόχος κύστη	6500	Συμπτωματική σύσπαση και μείωση του όγκου
Κεφαλές μηριαίων οστών	7000	Νέκρωση

6.3. Αποτελέσματα

6.3.1. Κατασκευή των σύνθετων πλάνων

Οι μέσες τιμές του V_{95} για το PTV σε κάθε τεχνική, στην πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας, δίνονται στον Πίνακα 6.4.

Πίνακας 6.4.: Μέσες τιμές του V_{95} για το PTV, στην πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας.

Τεχνική	V_{95} (%)	
	PTV ₁	PTV ₂
A	93.41 ± 1.29	92.75 ± 1.61
B	94.29 ± 1.48	93.32 ± 1.68
Γ	93.16 ± 0.99	92.93 ± 1.45

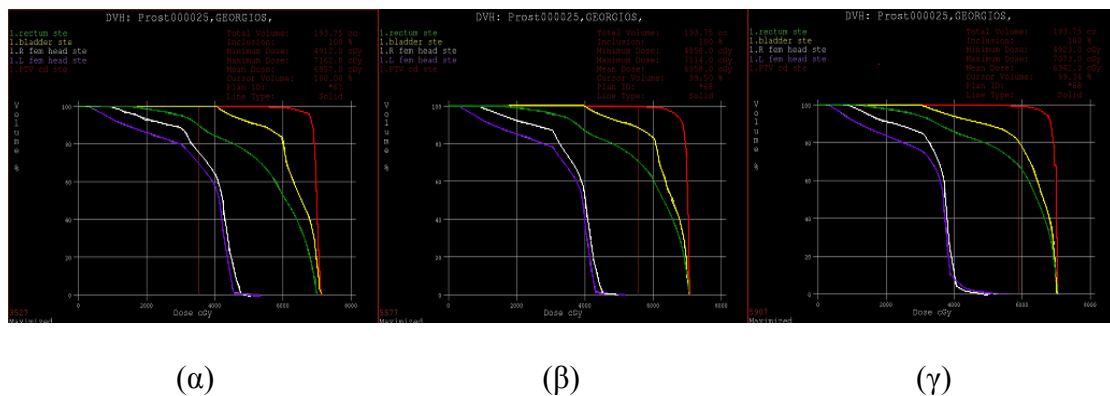
Όπως φαίνεται, στην πρώτη φάση θεραπείας, η μέγιστη τιμή του V_{95} καταγράφηκε στην τεχνική B. Το V_{95} της τεχνικής B ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο από αυτό της τεχνικής A ($P = 0.0186$) και της τεχνικής Γ ($P = 0.0024$). Στη δεύτερη φάση θεραπείας, η υψηλότερη τιμή του V_{95} παρατηρήθηκε πάλι στην τεχνική B, μόνο που στην περίπτωση αυτή δε σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με τις

υπόλοιπες τεχνικές ($P > 0.1294$). Βάση των αποτελεσμάτων αυτών, δημιουργήθηκαν τα εξής σύνθετα πλάνα:

- BA: Σύνθετο πλάνο με επτά δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τρία πεδία της δεύτερης φάσης.
- BB: Σύνθετο πλάνο με οχτώ δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τέσσερα πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΒΓ: Σύνθετο πλάνο με δέκα δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με έξι πεδία της δεύτερης φάσης.

6.3.2. TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Οι τιμές του TCP και των NTCP του ορθού, της ουροδόχου κύστης και των κεφαλών των μηριαίων οστών υπολογίστηκαν για τα σύνθετα πλάνα BA, BB και ΒΓ, από τα δεδομένα του DVH. Στο Σχήμα 6.2. δίνονται τα DVH των σύνθετων πλάνων BA, BB και ΒΓ για έναν ασθενή. Η τιμή του UTCP για όλα τα σύνθετα πλάνα σε κάθε ασθενή υπολογίστηκε από τη σχέση 6.1., βάση των υπολογισμένων τιμών TCP και NTCP. Οι μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για τα σύνθετα πλάνα BA, BB και ΒΓ δίνονται στον Πίνακα 6.5.

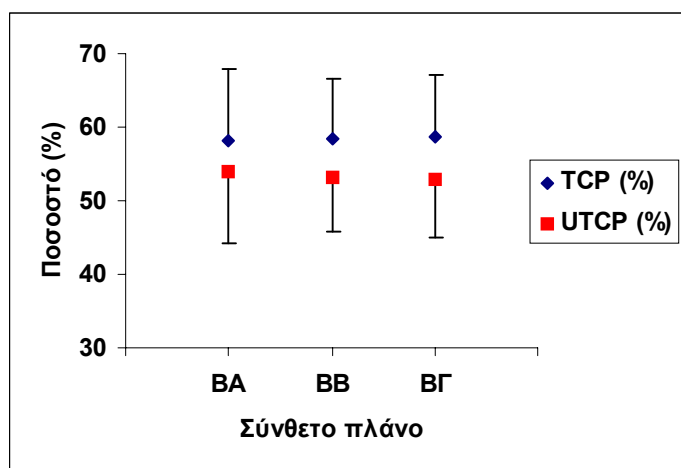


Σχήμα 6.2.: DVH σύνθετου πλάνου (α) BA, (β) BB και (γ) ΒΓ για έναν ασθενή. Η κόκκινη καμπύλη αντιστοιχεί στο PTV₂, η κίτρινη στην ουροδόχο κύστη, η πράσινη στο ορθό, η άσπρη στη δεξιά κεφαλή και η μοβ στην αριστερή κεφαλή των μηριαίων οστών.

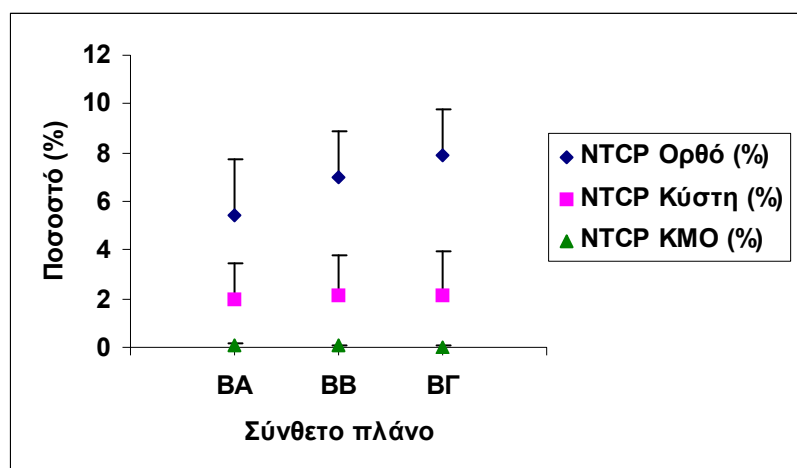
Πίνακας 6.5.: Μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για τα σύνθετα πλάνα BA, BB και ΒΓ.

Σύνθετο πλάνο	TCP (%)	NTCP _{Ορθό} (%)	NTCP _{Κύστη} (%)	NTCP _{ΚΜΟ} (%)	UTCP (%)
BA	58.14 ± 9.85	5.46 ± 2.26	2.00 ± 1.47	0.10 ± 0.07	53.87 ± 9.58
BB	58.52 ± 7.95	7.01 ± 1.84	2.15 ± 1.66	0.04 ± 0.03	53.24 ± 7.52
ΒΓ	58.67 ± 8.48	7.89 ± 1.89	2.11 ± 1.83	0.02 ± 0.02	52.88 ± 7.81

Οι μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP συναρτήσεως του σύνθετου πλάνου, αναπαρίστανται γραφικά στο Σχήμα 6.3.



(α)



(β)

Σχήμα 6.3.: Μέσες τιμές των (α) TCP και UTCP και (β) NTCP_{Ορθό}, NTCP_{Κύστη} και NTCP_{ΚΜΟ}, συναρτήσεως του σύνθετου πλάνου. Τα σφάλματα απεικονίζονται σε μία κατεύθυνση και αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση.

Οι τιμές του *P* που προέκυψαν από τη σύγκριση των TCP, NTCP και UTCP μεταξύ των διαφορετικών σύνθετων πλάνων, παρατίθενται στον Πίνακα 6.6.

Πίνακας 6.6.: Σύγκριση των TCP, NTCP και UTCP μεταξύ των διαφορετικών σύνθετων πλάνων.

Συγκρινόμενα σύνθετα πλάνα	Τιμή του P				
	TCP	NTCP _{Ορθό}	NTCP _{Κύστη}	NTCP _{ΚΜΟ}	UTCP
BA / BB	0.0840	0.0020	0.0195	0.0020	0.0840
BA / ΒΓ	0.6953	0.0020	0.9219	0.0020	0.0840
BB / ΒΓ	0.8457	0.0020	0.3232	0.0039	0.3223

Από τις λαμβανόμενες τιμές στους Πίνακες 6.5. και 6.6., προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

- **TCP:** Η μεγαλύτερη τιμή καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο ΒΓ, χωρίς όμως να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές με τα υπόλοιπα σύνθετα πλάνα. Η μικρότερη τιμή παρατηρήθηκε στο πλάνο ΒΑ.
- **NTCP_{Ορθό}:** Το σύνθετο πλάνο ΒΑ κατέγραψε τη μικρότερη τιμή, με στατιστικά σημαντικές διαφορές με τα υπόλοιπα σύνθετα πλάνα. Η μεγαλύτερη τιμή σημειώθηκε στο πλάνο ΒΓ.
- **NTCP_{Κύστη}:** Η μικρότερη τιμή καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο ΒΑ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο με το πλάνο ΒΒ. Η μεγαλύτερη τιμή εμφανίστηκε στο πλάνο ΒΒ.
- **NTCP_{ΚΜΟ}:** Η μικρότερη τιμή παρατηρήθηκε στο σύνθετο πλάνο ΒΓ, με στατιστικά σημαντική διαφορά με τα υπόλοιπα σύνθετα πλάνα. Το πλάνο ΒΑ κατέγραψε τη μεγαλύτερη τιμή.
- **UTCP:** Το σύνθετο πλάνο ΒΑ εμφάνισε τη μεγαλύτερη τιμή, η οποία όμως ήταν συγκρίσιμη με τις τιμές που υπολογίστηκαν στα σύνθετα πλάνα ΒΒ και ΒΓ. Η μικρότερη τιμή παρατηρήθηκε στο πλάνο ΒΓ.

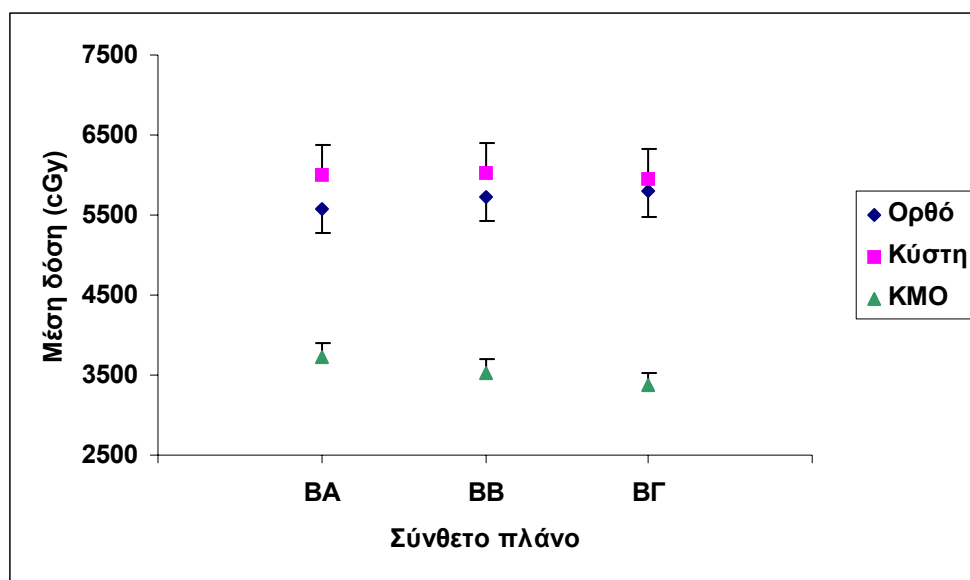
6.3.3. Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα

Οι μέσες τιμές των μέσων δόσεων κάθε κρίσιμου οργάνου για όλους τους ασθενείς, όπως προκύπτουν από τα δεδομένα του DVH των σύνθετων πλάνων BA, BB και ΒΓ, δίνονται στον Πίνακα 6.7.

Πίνακας 6.7.: Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα BA, BB και ΒΓ.

Σύνθετο πλάνο	Μέση δόση (cGy)		
	Ορθό	Κύστη	Κεφαλές μηριαίων οστών
BA	5572 ± 302.3	6009 ± 365.7	3713 ± 199.3
BB	5737 ± 317.9	6035 ± 368.5	3534 ± 176.1
ΒΓ	5801 ± 323.2	5955 ± 371.5	3363 ± 149.8

Η γραφική παράσταση των μέσων δόσεων συναρτήσει του σύνθετου πλάνου, φαίνεται στο Σχήμα 6.4.



Σχήμα 6.4.: Μέσες τιμές των δόσεων των κρίσιμων οργάνων συναρτήσει του σύνθετου πλάνου. Τα σφάλματα απεικονίζονται σε μία κατεύθυνση και αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση των μέσων δόσεων των κρίσιμων οργάνων στα διαφορετικά σύνθετα πλάνα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.8.

Πίνακας 6.8.: Σύγκριση των μέσων δόσεων των κρίσιμων οργάνων στα διαφορετικά σύνθετα πλάνα.

Συγκρινόμενα σύνθετα πλάνα	Τιμή του P		
	Ορθό	Κύστη	Κεφαλές μηριαίων οστών
BA / BB	0.0020	0.0059	0.0020
BA / ΒΓ	0.0020	0.2754	0.0020
BB / ΒΓ	0.0137	0.0273	0.0020

Όπως φαίνεται και από τις τιμές στους Πίνακες 6.7. και 6.8., τα αποτελέσματα που λήφθηκαν για τις μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων είναι τα ακόλουθα:

- **Ορθό:** Η χαμηλότερη τιμή καταγράφηκε στο σύνθετο πλάνο BA, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις μέσες δόσεις των υπόλοιπων σύνθετων πλάνων. Η υψηλότερη τιμή παρατηρήθηκε στο πλάνο ΒΓ.
- **Κύστη:** Το σύνθετο πλάνο ΒΓ εμφάνισε τη χαμηλότερη μέση δόση, με στατιστικά σημαντική διαφορά με το πλάνο BB, στο οποίο παρατηρήθηκε η υψηλότερη τιμή.
- **Κεφαλές μηριαίων οστών:** Το σύνθετο πλάνο ΒΓ κατέγραψε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μέση δόση, συγκρινόμενο με τα άλλα πλάνα. Η υψηλότερη τιμή εμφανίστηκε στο πλάνο BA.

6.4. Συζήτηση

Στην παρούσα ενότητα, θεωρήθηκαν τρεις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης σε δύο φάσεις θεραπείας και διερευνήθηκε ο βέλτιστος συνδυασμός για τις τεχνικές που εξασφαλίζουν την καλύτερη κάλυψη στο PTV, χρησιμοποιώντας σύνθετα πλάνα. Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με χρήση βιολογικών δεικτών, αλλά και δεδομένων του DVH των σύνθετων πλάνων για το ορθό, την ουροδόχο κύστη και τις κεφαλές των μηριαίων οστών. Το ορθό αποτελεί το κύριο κρίσιμο όργανο στην ακτινοθεραπεία του προστάτη, λόγω της αυξημένης ακτινοευαισθησίας του (56).

Όσον αφορά το TCP, τα σύνθετα πλάνα BA, BB και ΒΓ ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα. Αυτό οφείλεται μάλλον στο γεγονός ότι οι τεχνικές της δεύτερης φάσης θεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία σύνθετων πλάνων, ήταν ισοδύναμες ως προς την κάλυψη του PTV. Ως προς το $NTCP_{\text{ορθό}}$, καλύτερο σύνθετο πλάνο προέκυψε το BA. Ως προς το $NTCP_{\text{κύστη}}$, τα πλάνα BA και ΒΓ ήταν ισοδύναμα και κατέγραψαν τις μικρότερες τιμές. Θεωρώντας το $NTCP_{\text{ΚΜΟ}}$, βέλτιστο σύνθετο πλάνο ήταν το ΒΓ. Όσον αφορά το UTCP, τα τρία σύνθετα πλάνα ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα.

Θεωρώντας τη μέση δόση στο ορθό, όπως υπολογίστηκε από τα σύνθετα πλάνα θεραπείας, η ελάχιστη τιμή καταγράφηκε με το πλάνο BA. Ως προς τη μέση δόση στην ουροδόχο κύστη, τα πλάνα BA και ΒΓ εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές και ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα. Βέλτιστο πλάνο όσον αφορά τις κεφαλές των μηριαίων οστών, σχετικά με τη μέση δόση, ήταν το ΒΓ. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τις μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων, συμπεραίνουμε ότι αυτά συγκλίνουν με τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν για τους βιολογικούς δείκτες.

Στο σημείο αυτό, πρέπει να αναφερθεί ότι οι μέσες δόσεις του ορθού, της ουροδόχου κύστης και των κεφαλών των μηριαίων οστών δεν ξεπέρασαν με κανένα συνδυασμό τεχνικών τα όρια ανοχής που δίνονται στον Πίνακα 6.3. Αυτό σημαίνει ότι όποιος συνδυασμός και να επιλεγεί, δε θα εμφανιστούν καθορισμένα αποτελέσματα λόγω ακτινοβολίας στα κρίσιμα όργανα, σε περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει ακτινοβοληθεί ξανά στην ίδια περιοχή. Ιδιαίτερα στην περίπτωση των κεφαλών των μηριαίων οστών, οι μέσες δόσεις και στα τρία σύνθετα πλάνα είναι πολύ μικρότερες από τις δόσεις ανοχής.

Μία ιδιαίτερα αξιοσημείωτη παρατήρηση είναι η εξής: Ενώ οι τιμές της τυπικής απόκλισης του V_{95} του PTV (όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.3.) είναι 1-2 %, οι τιμές της τυπικής απόκλισης του TCP (Πίνακας 6.4.) είναι 8-10 %. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν καλή κάλυψη του PTV και στις δύο φάσεις θεραπείας ($V_{95}>92\%$), όμως η τιμή που προκύπτει τελικά για το TCP του σύνθετου πλάνου είναι μικρή (< 45%). Το γεγονός αυτό, οφείλεται στη σχετική θέση του PTV_1 με το PTV_2 . Στην περίπτωση που υπάρχουν τομές του PTV_2 κάτω από το επίπεδο της κατώτατης τομής του PTV_1 , οι 90 και 95% ισοδοσικές καμπύλες που καλύπτουν τις κατώτερες τομές του PTV_1 δεν καλύπτουν ταυτόχρονα και τις κατώτερες τομές του PTV_2 . Αυτό έχει σαν συνέπεια το PTV_2 να μη λαμβάνει τη συνολική δόση των 7020 cGy και επομένως η τιμή του TCP που προκύπτει να είναι μικρή. Το γεγονός δηλαδή ότι η κάλυψη του PTV είναι επαρκής και στις δύο φάσεις θεραπείας, δεν οδηγεί πάντα σε αυξημένη πιθανότητα τοπικού ελέγχου του καρκίνου. Ο μόνος τρόπος για να ελεγχθεί αυτό, είναι η σχεδίαση του σύνθετου πλάνου των κατάλληλων τεχνικών και ο υπολογισμός του TCP να γίνεται κάθε φορά πριν την έναρξη της θεραπείας του ασθενούς.

Βιβλιογραφικά, δεν υπάρχει κάποια εργασία που να συγκρίνει συνδυασμούς τεχνικών ακτινοβολήσης του προστάτη σε δύο φάσεις θεραπείας. Στην παρούσα εργασία, στην πρώτη φάση θεραπείας, που περιλαμβάνει τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστες και τους λεμφαδένες, έχει επιλεγεί η τεχνική με τα τέσσερα πεδία, ενώ στη δεύτερη φάση, που ακτινοβολείται ο προστάτης και οι σπερματοδόχες κύστες, εξετάστηκαν όλες οι τεχνικές. Επομένως, τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας μπορούν να συγκριθούν με αυτά που προκύπτουν από εργασίες στις οποίες έχουν συγκριθεί τεχνικές ακτινοβολήσης του προστάτη και των σπερματοδόχων κυστών. Οι Neal *et al* (47) και Fiorino *et al* (48), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι βέλτιστη προστασία των κεφαλών των μηριαίων οστών επιτυγχάνεται με την τεχνική με τα έξι πεδία. Οι Fiorino *et al* (48), Khoo *et al* (49) και Hille *et al* (50) συμπέραναν ότι καλύτερη τεχνική, όσον αφορά την προστασία του ορθού, είναι αυτή με τα τρία πεδία (ένα πρόσθιο και δύο πλάγια). Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, καθώς τα σύνθετα πλάνα ΒΑ και ΒΓ ήταν τα βέλτιστα, σχετικά με το ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών, αντίστοιχα.

Από την παρούσα ενότητα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι σε περίπτωση ασθενή που έχει ακτινοβοληθεί ξανά στην περιοχή της κοιλιάς, προτιμότερος συνδυασμός τεχνικών είναι αυτός που αποτελείται από την τεχνική με τα τέσσερα

πεδία στην πρώτη φάση θεραπείας και τα τρία πεδία στη δεύτερη φάση, ώστε να μεγιστοποιείται η προστασία του ορθού. Στην περίπτωση που οι κεφαλές των μηριαίων οστών ενός ασθενή πρέπει να προστατευθούν, βέλτιστη λύση είναι η θεραπεία με τα τέσσερα πεδία στην πρώτη φάση και τα έξι πεδία στη δεύτερη φάση. Και με τους δύο συνδυασμούς τεχνικών, οι μέσες δόσεις σε όλα τα κρίσιμα όργανα είναι μικρότερες από τις δόσεις ανοχής, με συνέπεια να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων αποτελεσμάτων λόγω ακτινοβολίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης

7.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο πέμπτος πιο συχνός καρκίνος στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, με 12.500 περίπου ασθενείς να νοσούν στη Μεγάλη Βρετανία κάθε χρόνο (57). Η συνηθέστερη θεραπεία στους ασθενείς με διήθηση της νόσου στους μύες είναι η κυστεκτομή (58, 59). Σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε κυστεκτομή, λόγω μεγάλης ηλικίας, καρδιακών παθήσεων ή αρτηριοσκλήρυνσης, η ακτινοθεραπεία εξωτερικής ακτινοβολήσης αποτελεί τη βασικότερη επιλογή θεραπείας (60,61). Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές, όπως η ενδοϊστική βραχυθεραπεία (62) και η υπερθερμία (63).

Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί γύρω από την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αφορούν κυρίως θέματα όπως η κατανομή της δόσης της ακτινοβολίας ανάλογα με τον όγκο της ουροδόχου κύστης, η ακτινοβολήση ολόκληρου ή μέρους του όγκου της κύστης, ο ορισμός των ορίων του ακτινοβολουμένου στόχου σε σχέση με την κλασματοποίηση της δόσης και η σύγκριση διαφορετικών ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, όπως η βραχυθεραπεία και η IMRT (64, 65, 66, 67). Στις περισσότερες από αυτές τις εργασίες, οι τεχνικές ακτινοβολήσης που χρησιμοποιούνται είναι οι καθιερωμένες τεχνικές, που απαρτίζονται από τρία ή τέσσερα πεδία ακτινοβολίας. Σε μία εργασία μόνο έχουν συγκριθεί διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης (68). Στόχος της παρούσας εργασίας στην ανατομική αυτή περιοχή, ήταν η σύγκριση διαφορετικών συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης σε δύο φάσεις

θεραπείας, χρησιμοποιώντας ακτινοβιολογικές παραμέτρους και δεδομένα από το DVH των σύνθετων πλάνων θεραπείας.

7.2. Μέθοδοι

7.2.1. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας

Στην ενότητα αυτή, εξετάστηκαν δέκα ασθενείς με καρκίνο στην ουροδόχο κύστη, που υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία σε δύο φάσεις. Το CTV, το PTV κάθε φάσης, τα κρίσιμα όργανα και η δόση που καθορίστηκε σε κάθε στάδιο δίνονται στον Πίνακα 7.1.

Πίνακας 7.1.: Παράμετροι σχεδιασμού στις δύο φάσεις θεραπείας.

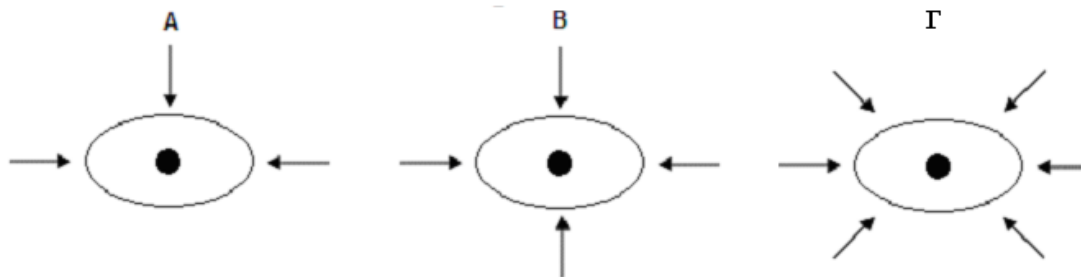
	1 ^η φάση θεραπείας	2 ^η φάση θεραπείας
CTV	Ουροδόχος κύστη + 0.5 cm	
PTV	PTV ₁ = PTV ₂ + Λεμφαδένες + 1 cm	PTV ₂ = CTV + 1.5 cm
Κρίσιμα όργανα	Ορθό, Κεφαλές μηριαίων οστών	
Καθορισμένη δόση	5040 cGy (28 κλάσματα)	1440 cGy (8 κλάσματα)

7.2.2. Τεχνικές ακτινοβόλησης

Για κάθε ασθενή, σε κάθε στάδιο θεραπείας, σχεδιάστηκαν τρεις διαφορετικές ισοκεντρικές και ομοεπίπεδες τεχνικές ακτινοβόλησης (Σχήμα 7.1.):

- Τεχνική Α: Χρησιμοποιήθηκαν τρία πεδία ακτινοβολίας: Ένα πρόσθιο (0°), ένα αριστερό πλάγιο (90°) και ένα δεξί πλάγιο (270°) πεδίο. Τα βάρη των δεσμών επιλέχτηκαν 0.44, 0.28 και 0.28, αντίστοιχα.
- Τεχνική Β: Χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα πεδία ακτινοβολίας: Ένα πρόσθιο (0°), ένα αριστερό πλάγιο (90°), ένα οπίσθιο (180°) και ένα δεξί πλάγιο (270°) πεδίο. Τα βάρη των δεσμών επιλέχτηκαν 0.3, 0.25, 0.2 και 0.25, αντίστοιχα.

- Τεχνική Γ: Χρησιμοποιήθηκαν έξι πεδία ακτινοβολίας: Ένα αριστερό πρόσθιο λοξό (45°), ένα αριστερό πλάγιο (90°), ένα αριστερό οπίσθιο λοξό (135°), ένα δεξί οπίσθιο λοξό (225°), ένα δεξί πλάγιο (270°) και ένα δεξί πρόσθιο λοξό (315°) πεδίο. Οι έξι δέσμες επιλέχθηκαν να είναι ισοβαρείς.



Σχήμα 7.1.: Τεχνικές ακτινοβολήσης (Α-Γ) στις δύο φάσεις θεραπείας. Οι πλάγιες και οι λοξές ακτινοβολήσεις, ανάλογα με την κάλυψη του PTV και την προστασία των υγιών ιστών, πραγματοποιήθηκαν με ή χωρίς φίλτρα.

Οι δέσμες ακτινοβολίας που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις τεχνικές ήταν φωτόνια ενέργειας 18 MV, ενώ το περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος των PTV₁ και PTV₂ και του ορίου της δέσμης ήταν ίσο με 6 mm.

Στην ενότητα αυτή εξετάστηκαν οι τεχνικές Α και Β, γιατί είναι οι καθιερωμένες τεχνικές ακτινοβολήσης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, τόσο στο τμήμα μας όσο και σε άλλα ακτινοθεραπευτικά τμήματα (64, 65, 66, 68). Επιπλέον, θεωρήθηκε και η τεχνική με τα έξι πεδία, προκειμένου να διερευνηθεί αν με τη χρήση μεγαλύτερου αριθμού δεσμών βελτιώνεται η κάλυψη του PTV και η προστασία των κρίσιμων οργάνων.

7.2.3. Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Οι τιμές της μέσης ακτινοευαισθησίας, της τυπικής της απόκλισης και της πυκνότητας των καρκινικών κυττάρων που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του TCP, είναι αντίστοιχα οι εξής: $\alpha = 0.35\text{Gy}^{-1}$, $\sigma_\alpha = 0.08\text{Gy}^{-1}$ και $\rho = 10\text{ million/cc}$ (53). Οι τιμές των παραμέτρων n , m και TD_{50} που χρησιμοποιήθηκαν κατά τον υπολογισμό του NTCP του ορθού και των κεφαλών των μηριαίων οστών δίνονται στον Πίνακα 6.2.

Σε κάθε σύνθετο πλάνο, το NTCP που καταγράφηκε για τις κεφαλές των μηριαίων οστών αντιστοιχεί στη μέση τιμή του NTCP της δεξιάς και αριστερής κεφαλής. Η τιμή αυτή χρησιμοποιήθηκε και για τον υπολογισμό του UTCP σε κάθε ασθενή για απλοποίηση, καθώς το UTCP με αυτήν την προσέγγιση παρουσίαζε απόκλιση μικρότερη από 0.005% από την πραγματική τιμή, σε όλους τους ασθενείς. Το UTCP υπολογίστηκε τελικά βάσει της σχέσης 7.1.

$$UTCP = TCP * (1 - NTCP_{\text{ορθό}}) * (1 - NTCP_{\text{ΚΜΟ}}) \quad (7.1)$$

7.2.4. Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων

Οι δόσεις ανοχής για το ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών, όπως επίσης και οι αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες σε περίπτωση υπέρβασης της δόσης ανοχής, δίνονται στον Πίνακα 6.3.

7.3. Αποτελέσματα

7.3.1. Κατασκευή των σύνθετων πλάνων

Στον Πίνακα 7.2. δίνονται οι μέσες τιμές του V_{95} , όπως καταγράφηκαν για το PTV_1 και το PTV_2 .

Πίνακας 7.2.: Μέσες τιμές του V_{95} για το PTV_1 και το PTV_2 .

Τεχνική	V_{95} (%)	
	PTV_1	PTV_2
A	93.36 ± 1.93	94.01 ± 1.11
B	93.43 ± 2.59	94.61 ± 1.19
Γ	94.30 ± 1.71	94.74 ± 1.24

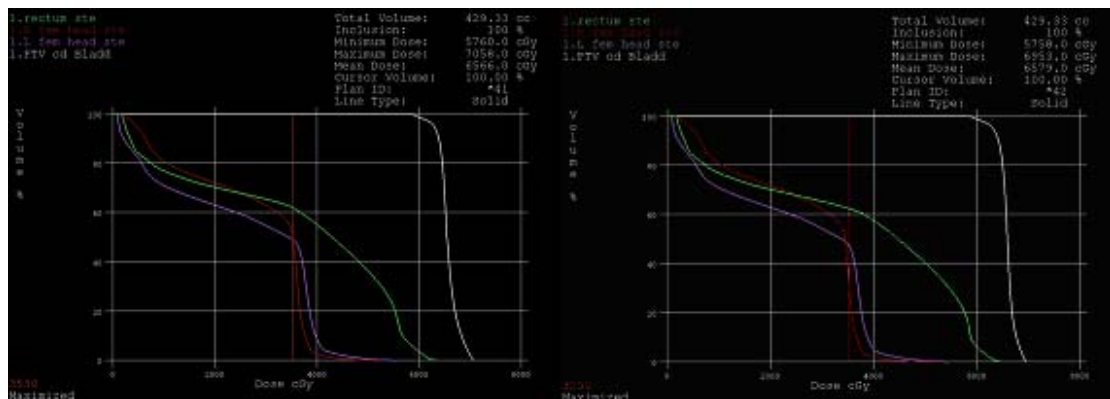
Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 7.2., υψηλότερη τιμή στο V_{95} του PTV_1 σημειώθηκε με την τεχνική Γ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο με την τεχνική Α ($P = 0.0039$). Στη δεύτερη φάση θεραπείας, η υψηλότερη τιμή του V_{95} καταγράφηκε πάλι με την τεχνική Γ, μόνο που στην περίπτωση αυτή οι διαφορές με τις άλλες τεχνικές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($P > 0.0840$). Επομένως, τα σύνθετα πλάνα κατασκευάστηκαν με συνδυασμό των τεχνικών Β και Γ της πρώτης φάσης θεραπείας με τις τεχνικές Α, Β και Γ της δεύτερης φάσης. Τα σύνθετα πλάνα που εξετάστηκαν στην ενότητα αυτή είναι τα ακόλουθα:

- ΒΑ: Σύνθετο πλάνο με επτά δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τρία πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΒΒ: Σύνθετο πλάνο με οχτώ δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τέσσερα πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΒΓ: Σύνθετο πλάνο με δέκα δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με έξι πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΓΑ: Σύνθετο πλάνο με εννιά δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση έξι πεδίων της πρώτης φάσης, με τρία πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΓΒ: Σύνθετο πλάνο με δέκα δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση έξι πεδίων της πρώτης φάσης, με τέσσερα πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΓΓ: Σύνθετο πλάνο με δώδεκα δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση έξι πεδίων της πρώτης φάσης, με έξι πεδία της δεύτερης φάσης.

7.3.2. TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

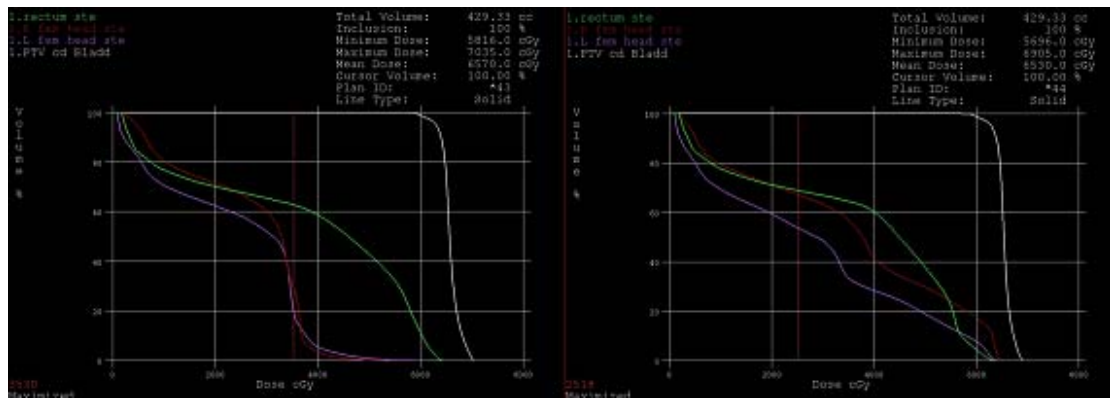
Για τα σύνθετα πλάνα ΒΑ, ΒΒ, ΒΓ, ΓΑ, ΓΒ και ΓΓ υπολογίστηκαν από το DVH οι τιμές του TCP και του NTCP του ορθού και των κεφαλών των μηριαίων οστών, σε κάθε ασθενή. Στο Σχήμα 7.2. φαίνονται οι καμπύλες του DVH των παραπάνω σύνθετων πλάνων για το PTV_2 , το ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών, στην περίπτωση ενός ασθενούς. Βάση των τιμών αυτών, υπολογίστηκε στη συνέχεια το

UTCP από τη σχέση 7.1. Οι μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για κάθε σύνθετο πλάνο δίνονται στον Πίνακα 7.3.



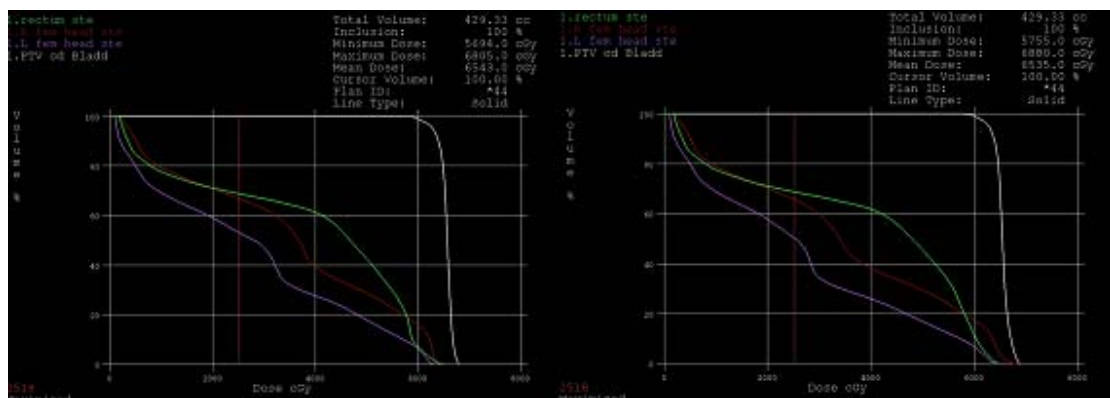
(α)

(β)



(γ)

(δ)



(ε)

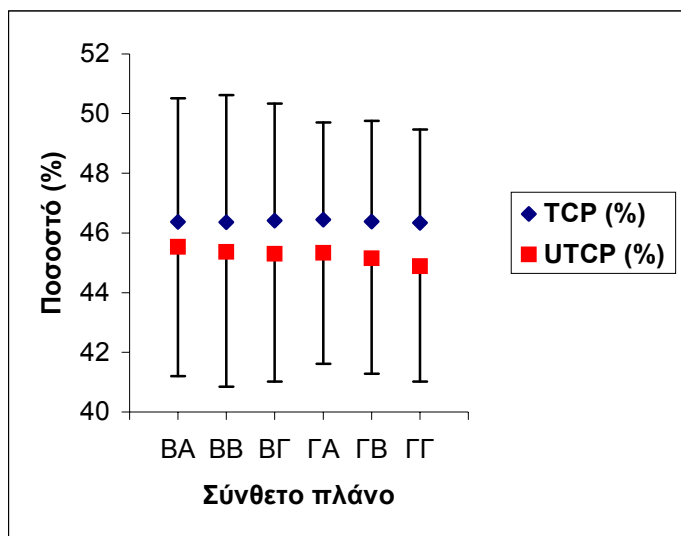
(στ)

Σχήμα 7.2.: DVH σύνθετου πλάνου (α) ΒΑ, (β) ΒΒ, (γ) ΒΓ, (δ) ΓΑ, (ε) ΓΒ και (στ) ΓΓ για έναν ασθενή. Η άσπρη καμπύλη αντιστοιχεί στο PTV₂, η πράσινη στο ορθό, η κόκκινη στη δεξιά κεφαλή και η μοβ στην αριστερή κεφαλή των μηριαίων οστών.

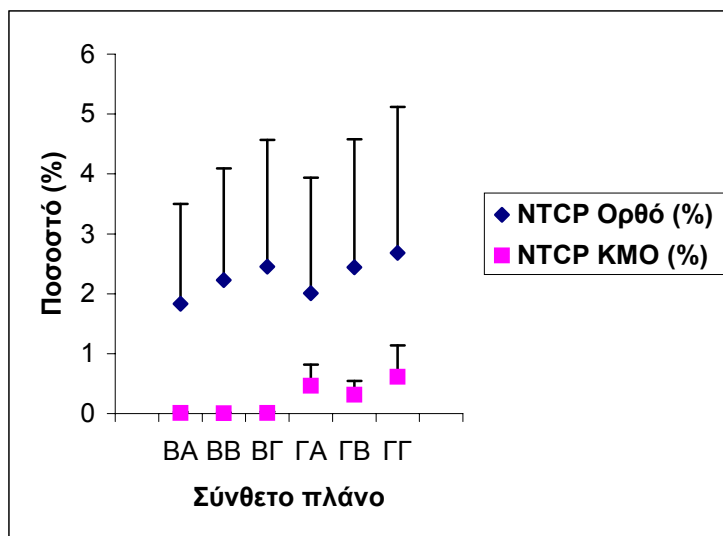
Πίνακας 7.3.: Μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για τα σύνθετα πλάνα ΒΑ, ΒΒ, ΒΓ, ΓΑ, ΓΒ και ΓΓ.

Σύνθετο πλάνο	TCP (%)	NTCP _{Ορθό} (%)	NTCP _{ΚΜΟ} (%)	UTCP (%)
ΒΑ	46.37 ± 4.14	1.83 ± 1.67	0.009 ± 0.018	45.54 ± 4.34
ΒΒ	46.36 ± 4.26	2.23 ± 1.86	0.005 ± 0.009	45.36 ± 4.52
ΒΓ	46.41 ± 3.92	2.45 ± 2.12	0.009 ± 0.002	45.30 ± 4.29
ΓΑ	46.44 ± 3.26	2.01 ± 1.93	0.464 ± 0.355	45.33 ± 3.72
ΓΒ	46.38 ± 3.38	2.44 ± 2.14	0.314 ± 0.231	45.15 ± 3.87
ΓΓ	46.34 ± 3.13	2.68 ± 2.44	0.614 ± 0.526	44.88 ± 3.86

Οι γραφικές παραστάσεις των μέσων τιμών των TCP, NTCP και UTCP συναρτήσει του σύνθετου πλάνου δίνονται στο Σχήμα 7.3.



(α)



(β)

Σχήμα 7.3.: Μέσες τιμές των (α) TCP και UTCP και (β) NTCP_{Ορθό} και NTCP_{ΚΜΟ}, συναρτήσει του σύνθετου πλάνου. Τα σφάλματα απεικονίζονται σε μία κατεύθυνση και αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση.

Στη συνέχεια, προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι τιμές του Πίνακα 7.3. για τα TCP, NTCP και UTCP είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετικές για τα διαφορετικά

σύνθετα πλάνα, συγκρίθηκαν όλα τα πλάνα μεταξύ τους. Οι τιμές που προέκυψαν για το P από τις πολλαπλές συγκρίσεις, δίνονται στον Πίνακα 7.4.

Πίνακας 7.4.: Σύγκριση των TCP, NTCP και UTCP μεταξύ των διαφορετικών σύνθετων πλάνων.

Συγκρινόμενα σύνθετα πλάνα	Τιμή του P			
	TCP	NTCP _{Ορθό}	NTCP _{ΚΜΟ}	UTCP
BA / BB	0.8454	0.0020	0.2500	0.3223
BA / ΒΓ	0.7695	0.0020	1.0000	0.0645
BA / ΓΑ	0.8457	0.0488	0.0020	0.4922
BA / ΓΒ	0.9219	0.0020	0.0020	0.3750
BA / ΓΓ	1.0000	0.0020	0.0020	0.1602
BB / ΒΓ	0.9219	0.0371	0.5000	0.6953
BB / ΓΑ	0.8457	0.0371	0.0020	0.9219
BB / ΓΒ	0.8457	0.0645	0.0020	0.5566
BB / ΓΓ	1.0000	0.0488	0.0020	0.2754
ΒΓ / ΓΑ	0.8457	0.0098	0.0020	0.9219
ΒΓ / ΓΒ	1.0000	0.6953	0.0020	0.6953
ΒΓ / ΓΓ	1.0000	0.0645	0.0020	0.2324
ΓΑ / ΓΒ	1.0000	0.0020	0.0020	0.2324
ΓΑ / ΓΓ	0.6250	0.0020	0.6415	0.0039
ΓΒ / ΓΓ	0.3223	0.0137	0.0195	0.0020

Από τα αποτελέσματα των Πινάκων 7.3. και 7.4. προέκυψαν τα εξής:

- **TCP:** Η υψηλότερη τιμή παρατηρήθηκε στο σύνθετο πλάνο ΓΑ και η χαμηλότερη στο ΓΓ, όμως όλα τα σύνθετα πλάνα ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα.

- **NTCP_{Ορθό}**: Η χαμηλότερη τιμή καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο ΒΑ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με όλα τα υπόλοιπα σύνθετα πλάνα. Η υψηλότερη τιμή σημειώθηκε στο πλάνο ΒΓ.
- **NTCP_{ΚΜΟ}**: Το σύνθετο πλάνο ΒΒ σημείωσε τη χαμηλότερη τιμή, με στατιστικά σημαντικές διαφορές με τα πλάνα ΓΑ, ΓΒ και ΓΓ. Η υψηλότερη τιμή καταγράφηκε με το πλάνο ΓΓ.
- **UTCP**: Η υψηλότερη τιμή παρατηρήθηκε στο σύνθετο πλάνο ΒΑ, όμως οι διαφορές με τα άλλα πλάνα ήταν στατιστικά μη σημαντικές. Η χαμηλότερη τιμή σημειώθηκε στο πλάνο ΓΓ.

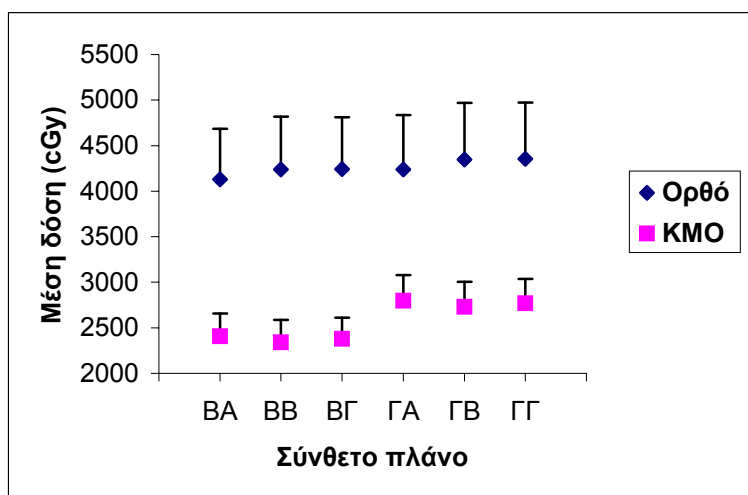
7.3.3. Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα

Οι μέσες τιμές των μέσων δόσεων στο ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών όπως προέκυψαν από τα σύνθετα πλάνα, δίνονται στον Πίνακα 7.5. για κάθε σύνθετο πλάνο.

Πίνακας 7.5.: Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα ΒΑ, ΒΒ, ΒΓ, ΓΑ, ΓΒ και ΓΓ.

Σύνθετο πλάνο	Μέση δόση (cGy)	
	Ορθό	Κεφαλές μηριαίων οστών
ΒΑ	4129 ± 554.7	2409 ± 246.7
ΒΒ	4237 ± 581.0	2342 ± 243.7
ΒΓ	4243 ± 567.8	2381 ± 230.7
ΓΑ	4239 ± 595.5	2797 ± 280.5
ΓΒ	4346 ± 623.4	2730 ± 274.1
ΓΓ	4355 ± 619.3	2769 ± 265.9

Οι μέσες δόσεις στα κρίσιμα όργανα συναρτήσει του σύνθετου πλάνου δίνονται στο Σχήμα 7.4.



Σχήμα 7.4.: Μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων συναρτήσει του σύνθετου πλάνου. Τα σφάλματα απεικονίζονται σε μία κατεύθυνση και αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση.

Από τη στατιστική ανάλυση των μέσων δόσεων στα κρίσιμα όργανα μεταξύ των διαφορετικών σύνθετων πλάνων, προέκυψαν τα αποτελέσματα που δίνονται στον Πίνακα 7.6.

Πίνακας 7.6.: Σύγκριση των μέσων δόσεων των κρίσιμων οργάνων στα διαφορετικά σύνθετα πλάνα.

Συγκρινόμενα σύνθετα πλάνα	Τιμή του <i>P</i>	
	Ορθό	Κεφαλές μηριαίων οστών
BA / BB	0.0020	0.0020
BA / BG	0.0020	0.0371
BA / GA	0.0098	0.0020
BA / GB	0.0020	0.0020
BA / GG	0.0039	0.0020
BB / BG	0.8457	0.0840
BB / GA	0.7695	0.0020
BB / GB	0.0098	0.0020
BB / GG	0.0059	0.0020

Συγκρινόμενα σύνθετα πλάνα	Τιμή του <i>P</i>	
	Ορθό	Κεφαλές μηριαίων οστών
ΒΓ / ΓΑ	0.7695	0.0020
ΒΓ / ΓΒ	0.0137	0.0020
ΒΓ / ΓΓ	0.0098	0.0020
ΓΑ / ΓΒ	0.0020	0.0020
ΓΑ / ΓΓ	0.0020	0.0371
ΓΒ / ΓΓ	0.4922	0.0840

Όπως φαίνεται και από τα δεδομένα των Πινάκων 7.5. και 7.6., τα αποτελέσματα σχετικά με τις μέσες δόσεις στα κρίσιμα όργανα ήταν τα εξής:

- **Ορθό:** Η χαμηλότερη μέση δόση καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο ΒΑ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τα υπόλοιπα πλάνα. Η υψηλότερη τιμή παρατηρήθηκε στο πλάνο ΓΓ.
- **Κεφαλές μηριαίων οστών:** Το σύνθετο πλάνο ΒΒ σημείωσε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη τιμή συγκρινόμενο με όλα τα άλλα πλάνα, εκτός του ΒΓ. Η υψηλότερη τιμή καταγράφηκε στο πλάνο ΓΑ.

7.4. Συζήτηση

Στην ενότητα αυτή, σχεδιάστηκαν αρχικά τρεις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης, σε δύο φάσεις θεραπείας. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν σύνθετα πλάνα για τις τεχνικές που εξασφάλιζαν την καλύτερη κάλυψη στο PTV. Κάθε σύνθετο πλάνο αξιολογήθηκε βάση των ακτινοβιολογικών δεικτών και των δεδομένων του DVH του σύνθετου πλάνου για το ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών. Το ορθό είναι το πιο ακτινοευαίσθητο κρίσιμο όργανο (Πίνακας 6.3.) κατά την ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης.

Ως προς το TCP και το UTCP, τα σύνθετα πλάνα που δημιουργήθηκαν ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα. Αυτό σημαίνει ότι βέλτιστο σύνθετο πλάνο θα θεωρηθεί αυτό που παρέχει τη μεγαλύτερη προστασία στα κρίσιμα όργανα. Θεωρώντας το $NTCP_{\text{Ορθό}}$, καλύτερο σύνθετο πλάνο προέκυψε το BA, ενώ ως προς το $NTCP_{\text{ΚΜΟ}}$, τα πλάνα BA, BB και ΒΓ σημείωσαν τις χαμηλότερες τιμές και ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 7.3., οι τιμές των $NTCP_{\text{ΚΜΟ}}$ στα σύνθετα πλάνα που έχουν δημιουργηθεί με την τεχνική με τα έξι πεδία στην πρώτη φάση θεραπείας, είναι αυξημένες. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι στην περίπτωση ακτινοβόλησης του μεγάλου PTV της πρώτης φάσης θεραπείας, οι πρόσθιες και οπίσθιες λοξές δέσμες ακτινοβολίας διέρχονται μέσα από τις κεφαλές των μηριαίων οστών.

Σχετικά με τη μέση δόση στο ορθό, η χαμηλότερη τιμή καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο BA, ενώ ως προς τη μέση δόση στις κεφαλές των μηριαίων οστών, βέλτιστα πλάνα προέκυψαν τα BB και ΒΓ, που ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα. Όπως και στην περίπτωση του $NTCP_{\text{ΚΜΟ}}$, οι τιμές των μέσων δόσεων στα σύνθετα πλάνα ΓΑ, ΓΒ και ΓΓ ήταν σημαντικά αυξημένες σε σχέση με αυτές των υπόλοιπων πλάνων, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 7.4.

Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν για τους βιολογικούς δείκτες συμφωνούν με τα αντίστοιχα που καταγράφηκαν για τις μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων, εκτός από το γεγονός ότι το σύνθετο πλάνο BA ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από τα πλάνα BB και ΒΓ, όσον αφορά τη μέση δόση στις κεφαλές των μηριαίων οστών. Αν παρατηρήσουμε όμως τις τιμές των μέσων δόσεων στις κεφαλές των μηριαίων οστών στον Πίνακα 7.5., θα διαπιστώσουμε ότι οι μέσες δόσεις των πλάνων BA και ΒΓ διαφέρουν μόνο κατά 30 περίπου cGy. Επομένως, ήταν αναμενόμενο ότι το $NTCP_{\text{ΚΜΟ}}$ του πλάνου BA θα ήταν ισοδύναμο με αυτό των πλάνων BB και ΒΓ.

Από τις τιμές του Πίνακα 7.5., παρατηρούμε ότι οι μέσες δόσεις στο ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών είναι πολύ μικρότερες από τις αντίστοιχες δόσεις ανοχής, για οποιοδήποτε σύνθετο πλάνο. Αυτό σημαίνει ότι αν η ουροδόχος κύστη ακτινοβοληθεί με οποιονδήποτε από αυτούς τους συνδυασμούς τεχνικών, δε θα υπάρξει πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών στα υγιή κρίσιμα όργανα λόγω αυξημένων δόσεων.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για το TCP σε όλα τα σύνθετα πλάνα, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 7.3., είναι περίπου 46%, ενώ οι τιμές του V_{95} για το PTV είναι υψηλές για όλες τις τεχνικές ακτινοβόλησης στην πρώτη και τη δεύτερη φάση

θεραπείας (Πίνακας 7.2.). Λόγω του ότι η ουροδόχος κύστη και ο προστάτης δε διαφέρουν ως προς την ακτινοευαισθησία, θα ήταν αναμενόμενο οι τιμές του TCP για την ουροδόχο κύστη να είναι αντίστοιχες με αυτές που σημειώθηκαν στην περίπτωση του προστάτη, δηλαδή περίπου 58% (Πίνακας 6.4.). Η διαφορά αυτή έγκειται στο ότι η καθορισμένη δόση στην ουροδόχο κύστη είναι 6480 cGy, ενώ στον προστάτη 7020 cGy. Επομένως, υψηλότερες τιμές στο TCP της ουροδόχου κύστης θα μπορούσαν να επιτευχθούν με αύξηση της καθορισμένης δόσης, αφού οι μέσες δόσεις που καταγράφηκαν στα κρίσιμα όργανα ήταν σε όλες τις περιπτώσεις πολύ χαμηλές. Η χορήγηση όμως δόσης μεγαλύτερης από 6500 cGy στην ουροδόχο κύστη περιορίζεται από την πιθανότητα εμφάνισης ακτινογενών βλαβών στο ίδιο το όργανο, όπως τηλαγγιέκσταση, ινωμάτωση και συρρίκνωση (65). Αύξηση της χορηγούμενης δόσης επιτρέπεται μόνο όταν ακτινοβολείται ένα συγκεκριμένο τμήμα της ουροδόχου κύστης και όχι ολόκληρη, καθώς στην περίπτωση αυτή η δόση ανοχής είναι μεγαλύτερη (54).

Βιβλιογραφικά, υπάρχει μόνο μία εργασία στην οποία έχει γίνει σύγκριση της τεχνικής με τα τέσσερα πεδία ακτινοβολίας με μία τεχνική που χρησιμοποιεί πεδία μορφοποιημένα κατά το ήμισυ από φίλτρα (68). Αυτό σημαίνει ότι τα αποτελέσματα της παρούσας ενότητας δε γίνεται να συγκριθούν με αντίστοιχα αποτελέσματα άλλων εργασιών. Όπως προαναφέρθηκε, στις περισσότερες εργασίες που αφορούν την ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης, οι τεχνικές ακτινοβολήσης που εφαρμόζονται είναι οι καθιερωμένες, δηλαδή χρησιμοποιούνται είτε τρία είτε τέσσερα πεδία ακτινοβολίας (64, 65, 66). Το γεγονός ότι δεν έχουν διερευνηθεί πιο πολύπλοκες τεχνικές ακτινοβολήσης απορρέει πιθανά από το γεγονός ότι οι μέσες δόσεις όλων των κρίσιμων οργάνων παραμένουν χαμηλές ανεξαρτήτως τεχνικής. Στην περίπτωση όμως που ένας ασθενής έχει ακτινοβληθεί ξανά στην περιοχή της κοιλιάς, υπάρχει ανάγκη διερεύνησης του βέλτιστου συνδυασμού τεχνικών ακτινοθεραπείας, ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών στα υγιή όργανα.

Από τη συγκεκριμένη ενότητα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι στην περίπτωση που έχουμε έναν ασθενή που έχει ήδη επιβαρημένο ορθό λόγω παλαιότερης ακτινοβολήσης, βέλτιστος συνδυασμός τεχνικών είναι αυτός που απαρτίζεται από την τεχνική με τα τέσσερα πεδία στην πρώτη φάση και την τεχνική με τα τρία πεδία στη δεύτερη φάση θεραπείας. Σε περίπτωση ασθενούς που ενδιαφερόμαστε να προστατέψουμε κυρίως τις κεφαλές των μηριαίων οστών, προτιμότεροι συνδυασμοί τεχνικών είναι αυτοί με τα τέσσερα πεδία στην πρώτη

φάση και τα τέσσερα ή έξι πεδία στη δεύτερη φάση θεραπείας. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι μέσες δόσεις των κρίσιμων οργάνων παραμένουν σημαντικά χαμηλότερες από τις δόσεις ανοχής, με συνέπεια να μην εμφανίζονται καθορισμένες ακτινογενείς βλάβες στο ορθό και τις κεφαλές των μηριαίων οστών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβόλησης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου

8.1. Εισαγωγή

Κάθε χρόνο νοσούν 20000 περίπου άτομα από καρκίνο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με ποσοστό 10% να αντιστοιχεί σε χαμηλού βαθμού γλοιοβλαστώματα στον εγκέφαλο (69). Ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο θεραπείας των γλοιωμάτων. Παρ' όλα αυτά, το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με γλοίωμα παραμένει χαμηλό. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών αυτών είναι 10-12 μήνες, ενώ το ποσοστό που επιβιώνει για τρία χρόνια περιορίζεται στο 6-8% (70). Το χαμηλό ποσοστό επιβίωσης οφείλεται κυρίως στον τοπικό υποτροπιασμό των γλοιωμάτων (71), λόγω αδυναμίας χορήγησης της ακριβούς δόσης στον όγκο-στόχο (72). Ο όγκος τις περισσότερες φορές βρίσκεται ανάμεσα σε ένα μεγάλο αριθμό ακτινοευαίσθητων οργάνων, με δόσεις ανοχής μικρότερες από την καθορισμένη δόση. Οποιαδήποτε προσπάθεια μείωσης της τοξικότητας στους υγιείς ιστούς μπορεί να οδηγήσει σε υποβάθμιση της κάλυψης του όγκου, αυξάνοντας τον κίνδυνο για τοπικό υποτροπιασμό.

Μία ιδιαιτερότητα κατά την ακτινοθεραπεία των γλοιωμάτων είναι ότι η τεχνική ακτινοβόλησης που θα επιλεγεί εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος και τη θέση του όγκου. Στις περισσότερες εργασίες που έχουν συγκριθεί διαφορετικές τεχνικές ακτινοβόλησης, έχουν συμπεριληφθεί ασθενείς με όγκους που βρίσκονται σε συγκεκριμένες θέσεις (73, 74, 75). Σε άλλες εργασίες, έχουν μελετηθεί τεχνικές ακτινοβόλησης για διαφορετικές θέσεις όγκων (69) ή διαφορετικά μεγέθη όγκων (76). Στόχος στην παρούσα ενότητα ήταν η σύγκριση διαφορετικών συνδυασμών τεχνικών ακτινοβόλησης σε δύο φάσεις θεραπείας, για γλοίωμα μέσου βαθμού που

βρισκόταν στην ίδια θέση σε όλους τους ασθενείς και η εκτίμηση του ακτινογενή κινδύνου σε κάθε κρίσιμο όργανο.

8.2. Μέθοδοι

8.2.1. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας

Στην ενότητα αυτή μελετήθηκαν δέκα ασθενείς με γλοίωμα, το οποίο βρισκόταν κοντά στο οπτικό χίασμα και το στέλεχος. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία σε δύο στάδια, με χαρακτηριστικά που δίνονται στον Πίνακα 8.1.

Πίνακας 8.1.: Παράμετροι σχεδιασμού στις δύο φάσεις θεραπείας.

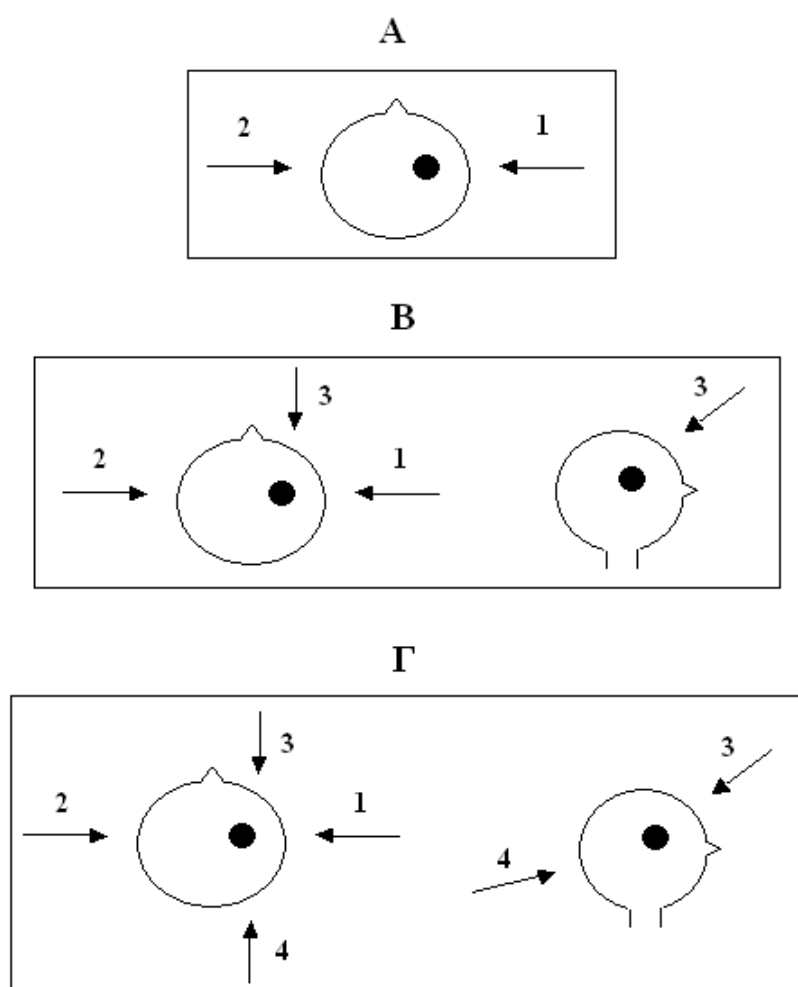
	1 ^η φάση θεραπείας	2 ^η φάση θεραπείας
CTV	Όγκος + 2.5 cm	
PTV	$PTV_1 =$ $PTV_2 + \text{Οίδημα} + 0.5 \text{ cm}$	$PTV_2 = \text{CTV} + 0.5 \text{ cm}$
Κρίσιμα όργανα	Μάτια, Οπτικά νεύρα, Οπτικό χίασμα, Στέλεχος, Κοιλίες, Νωτιαίος μυελός	
Καθορισμένη δόση	5040 cGy (28 κλάσματα)	1440 cGy (8 κλάσματα)

8.2.2. Τεχνικές ακτινοβολήσης

Για κάθε ασθενή, σε κάθε στάδιο θεραπείας, σχεδιάστηκαν τρεις διαφορετικές ισοκεντρικές τεχνικές ακτινοβολήσης. Στην τεχνική Α οι δέσμες ακτινοβολίας ήταν ομοεπίπεδες, ενώ στις τεχνικές Β και Γ χρησιμοποιήθηκαν μη ομοεπίπεδες δέσμες. Οι τρεις τεχνικές ακτινοβολήσης παριστάνονται σχηματικά στο Σχήμα 8.1, ενώ τα χαρακτηριστικά τους δίνονται στον Πίνακα 8.2.

Πίνακας 8.2.: Χαρακτηριστικά τεχνικών ακτινοβολήσης.

	Τεχνική Α		Τεχνική Β			Τεχνική Γ			
	Δέσμη 1	Δέσμη 2	Δέσμη 1	Δέσμη 2	Δέσμη 3	Δέσμη 1	Δέσμη 2	Δέσμη 3	Δέσμη 4
Γωνία κεφαλής (°)	90	270	90	270	35-55	90	270	35-45	140-240
Γωνία κατευθυντήρα (°)	0	0	120	60	0	120	60	0	0
Γωνία κρεβατιού (°)	0	0	0	0	90	0	0	90	90
Βάρη δεσμών (%)	40-60	40-60	35-60	20-45	15-25	35-50	20-40	15-20	5-10



Σχήμα 8.1.: Τεχνικές ακτινοβολήσης (Α-Γ) στις δύο φάσεις θεραπείας. Η τεχνική Α απεικονίζεται σε μία εγκάρσια τομή, ενώ οι Β και Γ σε μία εγκάρσια και μία οβελιαία τομή. Οι πλάγιες ακτινοβολήσεις (δέσμες 1 και 2), ανάλογα με την κάλυψη του PTV και την προστασία των υγιών ιστών, πραγματοποιήθηκαν με ή χωρίς φίλτρα.

Σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης χρησιμοποιήθηκαν δέσμες ακτινοβολίας ενέργειας 6 MV, ενώ το περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος των PTV₁ και PTV₂ και του ορίου της δέσμης ήταν 3 mm. Η επιλογή της γωνίας και του βάρους κάθε δέσμης εξαρτήθηκε από το μέγεθος και την ακριβή θέση του όγκου σε κάθε ασθενή.

Στην ενότητα αυτή, η τεχνική Α σχεδιάστηκε για να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο σύγκρισης για τις υπόλοιπες τεχνικές, επειδή αντιπροσωπεύει την κλασική τεχνική ακτινοβολήσης στη δισδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία. Η τεχνική Β διερευνήθηκε επειδή αποτελεί την καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης του γλοιώματος στο τμήμα μας, ενώ η τεχνική Γ εξετάστηκε προκειμένου να διαπιστωθεί αν η χρήση περισσότερων δεσμών βελτιώνει την υπάρχουσα τεχνική.

8.2.3. Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Οι τιμές της μέσης ακτινοευαισθησίας των ασθενών, της τυπικής της απόκλισης και της πυκνότητας των καρκινικών κυττάρων που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να υπολογιστεί το TCP στα σύνθετα πλάνα είναι οι εξής: $\alpha = 0.25 \text{Gy}^{-1}$, $\sigma_\alpha = 0.08 \text{Gy}^{-1}$ και $\rho = 10 \text{ million/cc}$ (77). Οι τιμές n, m και TD₅₀ που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NTCP των κρίσιμων οργάνων δίνονται στον Πίνακα 8.3. (54).

Πίνακας 8.3. Παράμετροι ανοχής για τον υπολογισμό του NTCP.

Όργανο	n	m	TD ₅₀ (Gy)
Μάτια	0.30	0.27	18
Οπτικά νεύρα	0.25	0.14	65
Οπτικό χίασμα	0.25	0.14	65
Στέλεχος	0.16	0.14	65
Κοχλίες	0.25	0.15	60
Νωτιαίος μυελός	0.05	0.175	66.5

Ο υπολογισμός του UTCP σε κάθε σύνθετο πλάνο έγινε βάση της σχέσης 8.1., συνυπολογίζοντας τη συνεισφορά των NTCP του δεξιού ματιού, του αριστερού

ματιού, του δεξιού οπτικού νεύρου (ΔΟΝ), του αριστερού οπτικού νεύρου (ΑΟΝ), του στελέχους, του δεξιού κοχλίας, του αριστερού κοχλίας και του νωτιαίου μυελού:

$$\begin{aligned}
 \text{UTCP} = & \text{TCP} * (1 - \text{NTCP}_{\text{Δεξί Μάτι}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Αριστερό Μάτι}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{ΔΟΝ}}) * \\
 & (1 - \text{NTCP}_{\text{ΑΟΝ}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Οπτικό χίασμα}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Στέλεχος}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Δεξιός Κοχλίας}}) * \\
 & (1 - \text{NTCP}_{\text{Αριστερός Κοχλίας}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Νωτιαίος Μυελός}})
 \end{aligned}
 \tag{8.1}$$

8.2.4. Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων

Στον Πίνακα 8.4. δίνονται οι δόσεις ανοχής για τα θεωρούμενα κρίσιμα όργανα και οι αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες (54, 55). Σε όλα τα κρίσιμα όργανα οι δόσεις ανοχής αναφέρονται σε μέσες δόσεις οργάνων, εκτός από την περίπτωση του νωτιαίου μυελού, όπου το όριο ανοχής έχει οριστεί για τη μέγιστη δόση.

Πίνακας 8.4.: Δόσεις ανοχής και ακτινογενείς βλάβες.

Όργανο	Δόση ανοχής (cGy)	Ακτινογενής βλάβη
Μάτια	600	Καταρράκτης
Οπτικά νεύρα	5000	Τύφλωση
Οπτικό χίασμα	5000	Τύφλωση
Στέλεχος	5500	Νέκρωση
Κοχλίες	5000	Χρόνια ορώδης ωτίτιδα
Νωτιαίος μυελός	5000	Μυελίτιδα / Νέκρωση Εξέλκωση / Διάτρηση

8.3. Αποτελέσματα

8.3.1. Κατασκευή των σύνθετων πλάνων

Οι μέσες τιμές του V_{95} για το PTV στην πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας, για κάθε τεχνική ακτινοβολήσης δίνονται στον Πίνακα 8.5.

Πίνακας 8.5.: Μέσες τιμές του V_{95} για το PTV, στην πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας.

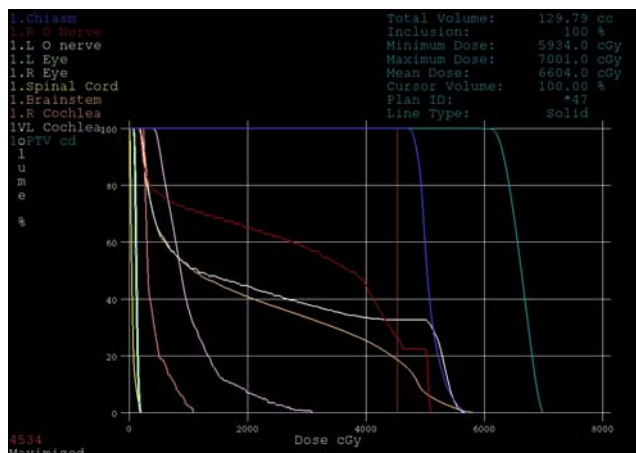
Τεχνική	V_{95} (%)	
	PTV ₁	PTV ₂
A	92.39 ± 1.70	90.49 ± 2.74
B	92.01 ± 0.95	92.03 ± 1.04
Γ	93.26 ± 1.07	92.34 ± 1.65

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα του Πίνακα 8.5., μέγιστη τιμή του V_{95} στην πρώτη φάση θεραπείας καταγράφηκε με την τεχνική Γ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με την τεχνική Α ($P = 0.0186$) και την τεχνική Β ($P = 0.0020$). Στη δεύτερη φάση θεραπείας, η τεχνική Γ σημείωσε στατιστικά μεγαλύτερη τιμή στο V_{95} σε σύγκριση με την τεχνική Α ($P = 0.0488$), ενώ ήταν ισοδύναμη με την τεχνική Β. Βάση των αποτελεσμάτων αυτών, δημιουργήθηκαν τα εξής σύνθετα πλάνα:

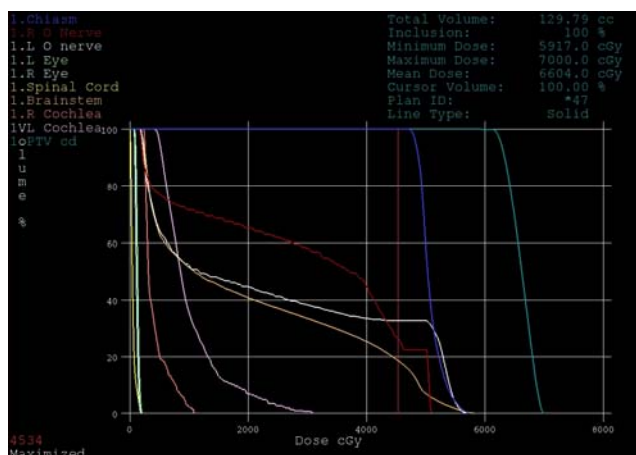
- ΓΒ: Σύνθετο πλάνο με επτά δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τρία πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΓΓ: Σύνθετο πλάνο με οχτώ δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τέσσερα πεδία της δεύτερης φάσης.

8.3.2. TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Για τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ υπολογίστηκαν από τα δεδομένα του DVH το TCP για το PTV₂ και το NTCP των κρίσιμων οργάνων σε κάθε ασθενή. Στη συνέχεια, βάση των τιμών αυτών υπολογίστηκε για κάθε ασθενή το UTCP, σύμφωνα με τη σχέση 8.1. Στο Σχήμα 8.2. δίνονται οι καμπύλες του DVH για το PTV₂ και τα κρίσιμα όργανα, όπως προκύπτουν από τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ για έναν ασθενή.



(α)



(β)

Σχήμα 8.2.: DVH σύνθετου πλάνου (α) ΓΒ και (β) ΓΓ για έναν ασθενή. Η πράσινη καμπύλη αντιστοιχεί στο PTV₂, η μπλε στο οπτικό χίασμα, η κόκκινη στο δεξί οπτικό νεύρο, η άσπρη στο αριστερό οπτικό νεύρο, η καφέ στο στέλεχος, η μοβ στον αριστερό κοχλία, η πορτοκαλί στον δεξιό κοχλία, η ανοιχτή γαλάζια στο δεξί μάτι, η ανοιχτή πράσινη στο αριστερό μάτι και η κίτρινη στο νοτιαίο μυελό.

Στον Πίνακα 8.6. παρατίθενται οι μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ, καθώς επίσης και η τιμή του P που προέκυψε από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων ΓΒ και ΓΓ ως προς τους βιολογικούς δείκτες.

Πίνακας 8.6.: Μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ και τιμή του P από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων.

	ΓΒ	ΓΓ	Τιμή του P
TCP (%)	17.175 ± 0.652	17.201 ± 0.642	0.0781
NTCP_{Δεξί Μάτι (%)}	4.897 ± 13.530	5.162 ± 1.556	0.5000
NTCP_{Αριστερό Μάτι (%)}	1.417 ± 2.732	1.556 ± 3.088	1.0000
NTCP_{ΔΟΝ (%)}	2.302 ± 6.079	2.620 ± 6.979	1.0000
NTCP_{ΑΟΝ (%)}	0.071 ± 0.132	0.079 ± 0.138	0.5000
NTCP_{Οπτικό χίασμα (%)}	6.171 ± 7.208	6.242 ± 7.384	1.0000
NTCP_{Στέλεχος (%)}	2.237 ± 3.112	2.269 ± 3.155	0.1250
NTCP_{Δεξιός Κοχλίας (%)}	2.957 ± 7.815	3.057 ± 8.120	1.0000
NTCP_{Αριστερός Κοχλίας (%)}	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	1.0000
NTCP_{Νωτιαίος Μυελός (%)}	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	1.0000
UTCP (%)	14.327 ± 3.722	14.266 ± 3.889	0.8438

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 8.6. προέκυψαν τα εξής:

- **TCP:** Υψηλότερη τιμή καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο ΓΓ, όμως η διαφορά με το πλάνο ΓΒ ήταν στατιστικά μη σημαντική.
- **NTCP:** Οι τιμές που σημειώθηκαν για το NTCP σε κάθε κρίσιμο όργανο ήταν μικρότερες στο σύνθετο πλάνο ΓΒ, εκτός από την περίπτωση του αριστερού κοχλίου και του νωτιαίου μυελού, όπου οι τιμές των NTCP ήταν μηδενικές και στα δύο σύνθετα πλάνα. Σε όλα τα κρίσιμα όργανα, οι διαφορές των δύο σύνθετων πλάνων ως προς το NTCP ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

- **UTCP:** Μεγαλύτερη τιμή καταγράφηκε με το σύνθετο πλάνο ΓΒ, όμως τα δύο πλάνα ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα.

8.3.3. Δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα

Οι μέσες τιμές των μέσων δόσεων στα μάτια, τα οπτικά νεύρα, το οπτικό χίασμα, το στέλεχος και τους κοχλίες, καθώς επίσης και η μέση τιμή της μέγιστης δόσης στο νωτιαίο μυελό για τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ, δίνονται στον Πίνακα 8.7. Επιπλέον, παρατίθενται τα αποτελέσματα της τιμής *P* από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων ΓΒ και ΓΓ ως προς τις μέσες ή μέγιστες δόσεις

Πίνακας 8.7.: Μέσες ή μέγιστες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ και τιμή του *P* από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων.

Κρίσιμο όργανο	ΓΒ	ΓΓ	Τιμή του <i>P</i>
	Μέση δόση (cGy)		
Δεξί μάτι	235 ± 268	236 ± 272	0.6875
Αριστερό μάτι	216 ± 205	225 ± 220	0.0625
Δεξί οπτικό νεύρο	1811 ± 1822	1824 ± 1851	1.0000
Αριστερό οπτικό νεύρο	1500 ± 1165	1510 ± 1200	0.4375
Οπτικό χίασμα	3666 ± 2178	3667 ± 2185	0.5625
Στέλεχος	2230 ± 1346	2235 ± 1348	0.2969
Δεξιός κοχλίας	1502 ± 1902	1508 ± 1906	0.4375
Αριστερός κοχλίας	845 ± 842	837 ± 837	0.3125
	Μέγιστη δόση (cGy)		
Νωτιαίος μυελός	564 ± 756	553 ± 753	0.0078

Από τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν στον Πίνακα 8.7. καταλήγουμε στα εξής:

- Οι μέσες δόσεις όλων των κρίσιμων οργάνων, εκτός του αριστερού κοιλία, ήταν χαμηλότερες στο σύνθετο πλάνο ΓΒ. Οι διαφορές όμως που παρατηρήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.
- Η μέγιστη δόση στο νωτιαίο μυελό ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στο σύνθετο πλάνο ΓΒ, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη του σύνθετου πλάνου ΓΓ.

8.4. Συζήτηση

Στην παρούσα ενότητα, διερευνήθηκαν τρεις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του γλοιώματος, σε δύο φάσεις θεραπείας. Οι τεχνικές αυτές εξετάστηκαν αρχικά ως προς την κάλυψη του PTV και τα σύνθετα πλάνα δημιουργήθηκαν για τις τεχνικές που εξασφάλιζαν την καλύτερη κάλυψη. Το όργανο που κρίθηκε περισσότερο κρίσιμο στην παρούσα ενότητα ήταν το οπτικό χίασμα, λόγω των αυξημένων δόσεων που καταγράφηκαν εξαιτίας της συγκεκριμένης θέσης του όγκου.

Η τεχνική με τα δύο πεδία ακτινοβολίας δε συμπεριλήφθηκε στη δημιουργία των σύνθετων πλάνων σε καμία φάση θεραπείας, καθώς εξασφάλιζε χαμηλότερη κάλυψη στο PTV σε σύγκριση με τις άλλες τεχνικές. Επιπλέον, με την τεχνική αυτή παρατηρήθηκε μία συστηματική αύξηση της δόσης σε όλα τα κρίσιμα όργανα σε σχέση με τις άλλες τεχνικές, η οποία ήταν της τάξης του 8%.

Όσον αφορά το TCP, το NTCP των κρίσιμων οργάνων και το UTCP, τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα. Αν παρατηρήσουμε όμως τα αποτελέσματα του Πίνακα 8.6., θα διαπιστώσουμε ότι οι τυπικές αποκλίσεις στο NTCP όλων των κρίσιμων οργάνων είναι πολύ μεγάλες. Αυτό σημαίνει ότι η στατιστική, στην περίπτωση των NTCP, θα μπορούσε να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Με την παρατήρηση των τιμών NTCP σε όλα τα κρίσιμα όργανα και σε όλους τους ασθενείς, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι οι τιμές NTCP όλων των κρίσιμων οργάνων στα δύο σύνθετα πλάνα ήταν σχεδόν ίσες σε όλους τους ασθενείς (η μέγιστη διαφορά καταγράφηκε στο οπτικό χίασμα και ήταν ίση με 0.2%). Αυτό σημαίνει ότι τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ είναι πράγματι ισοδύναμα ως προς το NTCP των κρίσιμων οργάνων.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη μέση ή τη μέγιστη δόση στα κρίσιμα όργανα, τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ ήταν μεταξύ τους ισοδύναμα, εκτός από την περίπτωση του νωτιαίου μυελού. Το σύνθετο πλάνο ΓΓ ήταν καλύτερο από το ΓΒ σχετικά με τη μέγιστη δόση στο νωτιαίο μυελό. Όπως και στην περίπτωση του NTCP των κρίσιμων οργάνων, οι τυπικές αποκλίσεις στις μέσες και μέγιστες τιμές των δόσεων (Πίνακας 8.7.) είναι ιδιαίτερα μεγάλες. Επομένως, κρίνεται απαραίτητο και στην περίπτωση αυτή να διερευνηθεί αν τα αποτελέσματα της στατιστικής ισχύουν. Παρατηρώντας τις δόσεις των υγιών οργάνων σε όλους τους ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι οι διαφορές μεταξύ των δύο σύνθετων πλάνων ήταν πολύ μικρές. Η μέγιστη διαφορά που καταγράφηκε ήταν στη μέση δόση του αριστερού οπτικού νεύρου ενός ασθενούς, η οποία ήταν ίση με 127 cGy, για μέση δόση 3400 cGy. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, οι διαφορές ήταν μικρότερες από 60 cGy. Επομένως, και στην περίπτωση αυτή τα αποτελέσματα της στατιστικής είναι αξιόπιστα.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα για τους ακτινοβιολογικούς δείκτες και τις δόσεις των οργάνων, συμπεραίνουμε ότι αυτά συγκλίνουν. Απόκλιση παρατηρείται μόνο στην περίπτωση του νωτιαίου μυελού, όπου τα σύνθετα πλάνα ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά ως προς τη μέγιστη δόση. Την απόκλιση αυτή όμως δεν τη λαμβάνουμε υπ' όψιν, καθώς η τιμή που καταγράφηκε για το NTCP του νωτιαίου μυελού είναι μηδενική και στα δύο σύνθετα πλάνα.

Οι αυξημένες τιμές των τυπικών αποκλίσεων προέρχονται από το γεγονός ότι διαφορετικά όργανα εμφανίζουν σε κάθε ασθενή αυξημένες δόσεις, λόγω της ακριβούς θέσης του όγκου. Ακόμα δηλαδή και αν έχουμε ομαδοποιήσει έναν αριθμό ασθενών ως προς τη θέση και το μέγεθος του όγκου, στην πραγματικότητα αυτή είναι μία προσεγγιστική διαδικασία, καθώς το ποσοστό των υγιών οργάνων που βρίσκεται κοντά ή και εμπεριέχεται στο PTV διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Ακόμα και μικρές διαφορές στη θέση και τη μορφολογία του όγκου, συντελούν σε μεγάλες αποκλίσεις στις δόσεις των κρίσιμων οργάνων.

Από τις τιμές του Πίνακα 8.7. παρατηρούμε ότι σε όλα τα κρίσιμα όργανα οι μέσες και μέγιστες δόσεις βρίσκονται κάτω από τα αντίστοιχα όρια ανοχής, για κάθε σύνθετο πλάνο, χωρίς να έχει υποβιβαστεί η κάλυψη στα PTV₁ και PTV₂ (Πίνακας 8.5.). Στη περίπτωση του οπτικού χιάσματος, η μέση δόση είναι μικρότερη από το όριο ανοχής, όμως και στα δύο σύνθετα πλάνα το μέγεθος της τυπικής απόκλισης υποδεικνύει ότι σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών η μέση δόση υπερέβη το όριο ανοχής. Πράγματι, σε δύο ασθενείς, ένα μεγάλο τμήμα του οπτικού χιάσματος

βρισκόταν μέσα στο PTV, με συνέπεια η μέση δόση να πλησιάσει το όριο ανοχής, καθώς η περαιτέρω προστασία του δεν ήταν δυνατή. Στους ασθενείς αυτούς, η αποφυγή ακτινογενών βλαβών στο οπτικό χίασμα καθίσταται δύσκολη με την εφαρμογή των συγκεκριμένων τεχνικών. Στην περίπτωση αυτή, κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης ή η διαφοροποίηση των παραμέτρων σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας.

Οι μέσες τιμές του TCP στα δύο σύνθετα πλάνα (Πίνακας 8.6.) είναι χαμηλότερες από τις αντίστοιχες του προστάτη και της ουροδόχου κύστης, με αντίστοιχη κάλυψη των PTV₁ και PTV₂. Αυτό δεν οφείλεται σε ανεπαρκή κάλυψη του PTV₂ από τις ισοδοσικές καμπύλες του PTV₁ (όπως στην περίπτωση κάποιων ασθενών στον προστάτη), αλλά προέρχεται από το γεγονός ότι τα γλοιοβλαστώματα είναι ιδιαίτερα ακτινοάντοχοι όγκοι ($\alpha = 0.25\text{Gy}^{-1}$).

Βιβλιογραφικά, δεν υπάρχουν εργασίες στις οποίες γίνεται σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης του γλοιώματος. Παρ' όλα αυτά, τα δοσιμετρικά αποτελέσματα της παρούσας ενότητας μπορούν να συγκριθούν με αποτελέσματα εργασιών που χρησιμοποιούνται οι ίδιες τεχνικές ακτινοβολήσης, με αντίστοιχες δόσεις όγκου. Η Chan *et al* (74) χρησιμοποίησε την τεχνική ακτινοβολήσης με τα τρία πεδία, με δόση όγκου 59.4 Gy. Η μέση δόση στο στέλεχος προέκυψε ίση με 43 Gy. Η Narayana *et al* (78) χρησιμοποίησε τεχνικές ακτινοβολήσης με τρία έως πέντε πεδία και καθορισμένη δόση ίση με 60 Gy. Οι μέση δόση που καταγράφηκε στο στέλεχος ήταν 60 Gy, ενώ η μέγιστη δόση στο νωτιαίο μυελό ήταν 29 Gy. Οι τιμές των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας για τα συγκεκριμένα όργανα ήταν μικρότερες από τις αντίστοιχες που καταγράφηκαν στις εργασίες αυτές. Ο Hermanto *et al* (79) θεώρησε τεχνικές ακτινοβολήσης με τρία και τέσσερα πεδία, σε δύο φάσεις θεραπείας, συνολικής δόσης όγκου 60 Gy. Οι μέσες δόσεις που καταγράφηκαν στο στέλεχος, το δεξί οπτικό νεύρο και το αριστερό οπτικό νεύρο ήταν υψηλότερες από τις αντίστοιχες της παρούσας ενότητας, όμως η μέση δόση στο οπτικό χίασμα ήταν μικρότερη.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός τεχνικών με τέσσερα πεδία στην πρώτη φάση θεραπείας και τρία πεδία στη δεύτερη φάση, φαίνεται να προστατεύει περισσότερο τα υγιή όργανα (εκτός του νωτιαίου μυελού), χωρίς όμως να παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές με το συνδυασμό τεσσάρων πεδίων στην πρώτη φάση θεραπείας με τέσσερα πεδία στη δεύτερη φάση. Η βασική ιδιαιτερότητα κατά την ακτινοθεραπεία του γλοιώματος είναι ότι είναι δύσκολη η ομαδοποίηση των

γλοιωμάτων ανάλογα με τη θέση και το μέγεθός τους. Κατά συνέπεια, η εύρεση ενός κατάλληλου συνδυασμού τεχνικών ακτινοβολήσης για κάθε συγκεκριμένη κατηγορία όγκου, πρακτικά δεν είναι εφαρμόσιμη. Κάθε ασθενής με γλοίωμα πρέπει να εξετάζεται σαν μία ξεχωριστή περίπτωση και να επιλέγεται κάθε φορά ο βέλτιστος συνδυασμός τεχνικών ακτινοβολήσης, μεταβάλλοντας τον αριθμό των δεσμών, τις γωνίες, τα βάρη και τα φίλτρα, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του συγκεκριμένου ασθενούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβόλησης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της παρωτίδας

9.1. Εισαγωγή

Οι κακοήθεις όγκοι στην παρωτίδα είναι σχετικά σπάνιοι, αποτελώντας ποσοστό ίσο με 3% των όγκων στο κεφάλι και το λαιμό (80). Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη βασικότερη θεραπευτική αγωγή του καρκίνου της παρωτίδας (81). Το κύριο μειονέκτημα της επιλογής αυτής είναι ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (20-70%) εμφανίζει τοπικό υποτροπιασμό (82). Με το συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας, το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 5-40% (83). Ο σχεδιασμός πλάνου θεραπείας για την ακτινοβόληση της παρωτίδας είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος, καθώς στον όγκο-στόχο εμπεριέχονται ανομοιογένειες και ακανόνιστες επιφάνειες, όπως το εξωτερικό αυτί. Επιπλέον, η παρωτίδα βρίσκεται κοντά σε έναν μεγάλο αριθμό κρίσιμων οργάνων με χαμηλές δόσεις ανοχής. Η κυριότερη επιπλοκή κατά την ακτινοθεραπεία της παρωτίδας είναι η ξερροστομία, λόγω αυξημένης δόσης που απορροφάει η υγιής παρωτίδα (84). Η επιλογή της καταλληλότερης τεχνικής ακτινοβόλησης είναι ιδιαίτερα σημαντική, προκειμένου ο όγκος-στόχος να απορροφά την καθορισμένη δόση, με ταυτόχρονη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών στα υγιή όργανα.

Σε παλαιότερες μελέτες, έχει γίνει σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβόλησης της παρωτίδας, χρησιμοποιώντας δέσμες φωτονίων, ηλεκτρονίων ή συνδυασμό και των δύο (85). Επιπλέον έχουν συγκριθεί τεχνικές ακτινοβόλησης με χρήση διαφορετικών διατάξεων, όπως 3D CRT, IMRT και τομοθεραπεία (86, 87, 88, 89). Στόχος στην παρούσα ενότητα ήταν η σύγκριση διαφορετικών συνδυασμών τεχνικών ακτινοβόλησης, κατά την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της

παρωτίδας σε δύο φάσεις και η εκτίμηση των καθορισμένων αποτελεσμάτων στα κρίσιμα όργανα.

9.2. Μέθοδοι

9.2.1. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας

Στην ενότητα αυτή εξετάστηκαν δέκα ασθενείς με καρκίνο στην δεξιά ή την αριστερή παρωτίδα. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία σε δύο στάδια. Οι παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας δίνονται στον Πίνακα 9.1.

Πίνακας 9.1.: Παράμετροι σχεδιασμού στις δύο φάσεις θεραπείας.

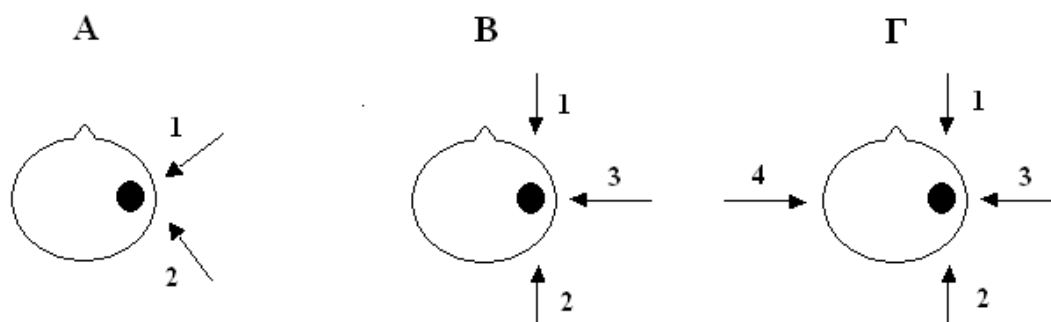
	1 ^η φάση θεραπείας	2 ^η φάση θεραπείας
CTV	Παρωτίδα	
PTV	$PTV_1 = CTV + 1.5 \text{ cm}$	$PTV_2 = CTV + 1.0 \text{ cm}$
Κρίσιμα όργανα	Μάτια, Οπτικά νεύρα, Οπτικό χίασμα, Στέλεχος, Κοχλίες, Νωτιαίος μυελός, Contralateral παρωτίδα	
Καθορισμένη δόση	5040 cGy (28 κλάσματα)	1440 cGy (8 κλάσματα)

9.2.1. Τεχνικές ακτινοβολήσης

Για κάθε ασθενή, σε κάθε στάδιο θεραπείας, σχεδιάστηκαν τρεις διαφορετικές ισοκεντρικές και ομοεπίπεδες τεχνικές ακτινοβολήσης. Επειδή στην ενότητα αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρκίνο στη δεξιά ή την αριστερή παρωτίδα, στον Πίνακα 9.2. δίνονται τα χαρακτηριστικά των δεσμών στις θεωρούμενες τεχνικές, για την ακτινοθεραπεία και των δύο παρωτίδων. Οι τεχνικές Α, Β και Γ φαίνονται σχηματικά στο Σχήμα 9.1.

Πίνακας 9.2.: Χαρακτηριστικά τεχνικών ακτινοβολήσης.

Τεχνική ακτινοβολήσης	Δέσμες	Γωνία κεφαλής (°)	Βάρη δεσμών (%)
Α	Δέσμη 1	15-25 (αριστερή παρωτίδα) 315-345 (δεξιά παρωτίδα)	35-65
	Δέσμη 2	115-135 (αριστερή παρωτίδα) 215-240 (δεξιά παρωτίδα)	35-65
Β	Δέσμη 1	0	35-45
	Δέσμη 2	180	35-45
	Δέσμη 3	90 (αριστερή παρωτίδα) 270 (δεξιά παρωτίδα)	20
Γ	Δέσμη 1	0	35-45
	Δέσμη 2	180	35-45
	Δέσμη 3	90	5 (αριστερή παρωτίδα) 15 (δεξιά παρωτίδα)
	Δέσμη 4	270	15 (αριστερή παρωτίδα) 5 (δεξιά παρωτίδα)



Σχήμα 9.1.: Τεχνικές ακτινοβολήσης (Α-Γ) αριστερής παρωτίδας στις δύο φάσεις θεραπείας.

Σε όλες τις τεχνικές, οι δέσμες ακτινοβολίας είχαν ενέργεια 6 MV, ενώ το περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος των PTV₁ και PTV₂ και του ορίου της δέσμης ήταν 4 mm. Στην τεχνική A, χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα γωνιών 30°, 45° ή 60° στη μία δέσμη ή συνηθέστερα και στις δύο δέσμες ακτινοβολίας. Στις τεχνικές B και Γ χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα στις δέσμες 1, 2 και 4 μόνο όταν βελτιωνόταν η κάλυψη των PTV₁ και PTV₂.

Στην ενότητα αυτή, η τεχνική A εξετάστηκε επειδή αποτελεί την καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης της παρωτίδας στο τμήμα μας. Η τεχνικές B και Γ διερευνήθηκαν προκειμένου να διαπιστωθεί αν με τη χρήση περισσότερων δεσμών βελτιώνεται η καθιερωμένη τεχνική, όσον αφορά στην κάλυψη του PTV και στην προστασία των υγιών ιστών.

9.2.2. Υπολογισμός των TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Ο υπολογισμός του TCP στα σύνθετα πλάνα πραγματοποιήθηκε βάση των εξής τιμών: $\alpha = 0.42 \text{ Gy}^{-1}$, $\sigma_\alpha = 0.08 \text{ Gy}^{-1}$ και $\rho = 10 \text{ million/cc}$ (85). Οι τιμές n, m και TD₅₀ που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NTCP των κρίσιμων οργάνων (εκτός της contralateral παρωτίδας) δίνονται στον Πίνακα 8.3. Για τον υπολογισμό του NTCP της contralateral παρωτίδας, οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: n = 0.70, m = 0.18 και TD₅₀ = 46 Gy.

Σε κάθε σύνθετο πλάνο, το UTCP υπολογίστηκε λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συνεισφορά του ipsilateral ματιού, του contralateral ματιού, του ipsilateral οπτικού νεύρου (ION), του contralateral οπτικού νεύρου (CON), του στελέχους, του ipsilateral κοχλίας, του contralateral κοχλίας, του νωτιαίου μυελού και της contralateral παρωτίδας, βάση της σχέσης 9.1.

$$\begin{aligned} \text{UTCP} = & \text{TCP} * (1 - \text{NTCP}_{\text{Ips. Μάτι}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Con. Μάτι}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{ION}}) * \\ & (1 - \text{NTCP}_{\text{CON}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Οπτικό χίασμα}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Στέλεχος}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Ips. Κοχλίας}}) * \\ & (1 - \text{NTCP}_{\text{Con. Κοχλίας}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Νωτιαίος Μυελός}}) * (1 - \text{NTCP}_{\text{Con. Παρωτίδα}}) \end{aligned} \quad (9.1)$$

9.2.3. Δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων

Οι δόσεις ανοχής των κρίσιμων οργάνων, εκτός της παρωτίδας, και οι αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες δίνονται στον Πίνακα 8.4. Για την παρωτίδα, η δόση ανοχής ισούται με 2400 cGy (55) και αναφέρεται στη μέση δόση του οργάνου. Σε περίπτωση που η μέση δόση στην παρωτίδα υπερβεί την τιμή αυτή, ο ασθενής θα εμφανίσει ξεροστομία (54).

9.3. Αποτελέσματα

9.3.1. Κατασκευή των σύνθετων πλάνων

Οι μέσες τιμές που καταγράφηκαν για το V_{95} του PTV σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης για κάθε φάση θεραπείας, δίνονται στον Πίνακα 9.3..

Πίνακας 9.3.: Μέσες τιμές του V_{95} για το PTV, στην πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας.

Τεχνική	V_{95} (%)	
	PTV ₁	PTV ₂
A	76.02 ± 5.88	75.55 ± 5.16
B	80.59 ± 5.11	80.22 ± 5.34
Γ	83.96 ± 5.17	84.41 ± 5.94

Στην πρώτη φάση θεραπείας, η μέγιστη τιμή του V_{95} καταγράφηκε στην τεχνική Γ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές A και B ($P = 0.0039$). Στη δεύτερη φάση θεραπείας, η τεχνική Γ σημείωσε τη μέγιστη στατιστικά τιμή στο V_{95} , συγκρινόμενη με τις τεχνικές A ($P = 0.0078$) και B ($P = 0.0039$).

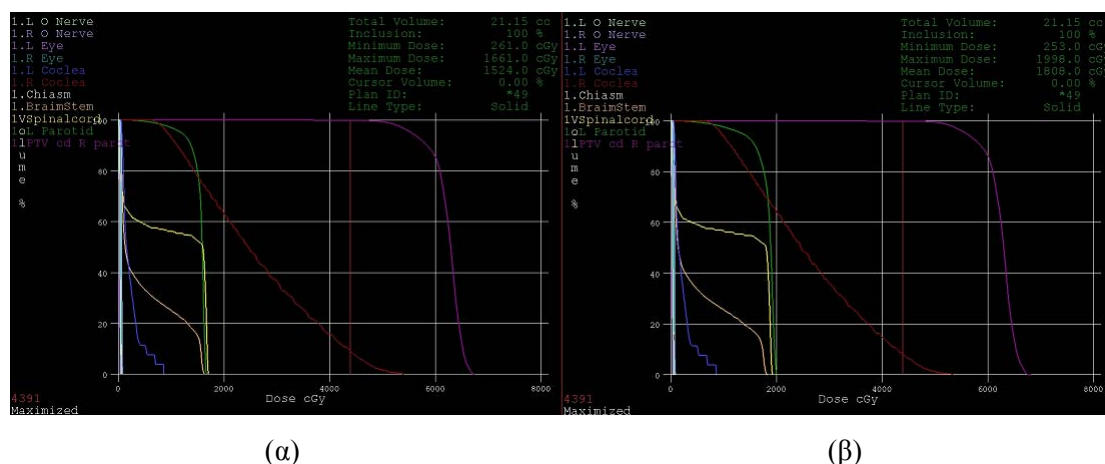
Στηριζόμενοι στα αποτελέσματα αυτά, στην πρώτη και τη δεύτερη φάση θεραπείας θα επιλέγαμε την τεχνική Γ για την κατασκευή των σύνθετων πλάνων. Στην ενότητα αυτή όμως, ο τρόπος κατασκευής των σύνθετων πλάνων διαφοροποιήθηκε για τον εξής λόγο: Στη δεύτερη φάση θεραπείας, η μέση δόση στην

contralateral παρωτίδα ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη στην τεχνική Γ σε σχέση με την τεχνική Β. Επιπλέον, η μέση δόση της contralateral παρωτίδας στην τεχνική Γ, στην πρώτη φάση θεραπείας, ήταν ήδη αυξημένη (1378 ± 106 cGy), συγκρινόμενη με τη δόση ανοχής (2400 cGy). Προκειμένου να μην πλησιάσουμε το όριο ανοχής στην contralateral παρωτίδα με το συνδυασμό των τεχνικών, στη δεύτερη φάση θεραπείας συμπεριλήφθηκε και η τεχνική Β για την κατασκευή των σύνθετων πλάνων. Έτσι, δημιουργήθηκαν τα εξής σύνθετα πλάνα:

- ΓΒ: Σύνθετο πλάνο με επτά δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τρία πεδία της δεύτερης φάσης.
- ΓΓ: Σύνθετο πλάνο με οχτώ δέσμες ακτινοβολίας. Δημιουργήθηκε από τη σύνθεση τεσσάρων πεδίων της πρώτης φάσης, με τέσσερα πεδία της δεύτερης φάσης.

9.3.2. TCP, NTCP και UTCP των σύνθετων πλάνων

Το TCP για το PTV₂ και το NTCP των κρίσιμων οργάνων υπολογίστηκε από τα δεδομένα του DVH των σύνθετων πλάνων ΓΒ και ΓΓ (Σχήμα 9.2.). Το UTCP σε κάθε σύνθετο πλάνο υπολογίστηκε βάση της σχέσης 9.1.



Σχήμα 9.2.: DVH σύνθετου πλάνου (α) ΓΒ και (β) ΓΓ για έναν ασθενή. Οι καμπύλες που διακρίνονται είναι του PTV₂ (μωβ), του ipsilateral κοχλίας (κόκκινη), της contralateral παρωτίδας (πράσινη), του νωτιαίου μυελού (κίτρινη), του στελέχους (καφέ) και του contralateral κοχλίας (μπλε).

Οι μέσες τιμές του TCP, του NTCP και του UTCP για τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ, όπως επίσης και οι τιμές του P από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων, δίνονται στον Πίνακα 9.4.

Πίνακας 9.4.: Μέσες τιμές των TCP, NTCP και UTCP για τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ και τιμή του P από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων.

	ΓΒ	ΓΓ	Τιμή του P
TCP (%)	79.72 ± 3.54	80.69 ± 3.29	0.0020
NTCP_{Ips. Μάτι} (%)	0.048 ± 0.049	0.048 ± 0.049	1.0000
NTCP_{Con. Μάτι} (%)	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	1.0000
NTCP_{ION} (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.0000
NTCP_{CON} (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.0000
NTCP_{Οπτικό χιάσμα} (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.0000
NTCP_{Στέλεχος} (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.0000
NTCP_{Ips. Κοχλίας} (%)	0.1360 ± 0.2180	0.1380 ± 0.2376	1.0000
NTCP_{Con. Κοχλίας} (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.0000
NTCP_{Νωτιαίος Μυελός} (%)	0.002 ± 0.006	0.008 ± 0.025	0.0195
NTCP_{Con. Παρωτίδα} (%)	0.014 ± 0.005	0.042 ± 0.013	0.0020
UTCP (%)	79.55 ± 3.61	80.49 ± 3.33	0.0020

Από τις τιμές του Πίνακα 9.4. προκύπτουν τα εξής:

- **TCP:** Υψηλότερη τιμή καταγράφηκε στο σύνθετο πλάνο ΓΓ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με το πλάνο ΓΒ.
- **NTCP_{Ips. Κοχλίας}:** Το σύνθετο πλάνο ΓΒ σημείωσε χαμηλότερη τιμή, χωρίς όμως να καταγραφεί στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη σύγκρισή του με το πλάνο ΓΓ.
- **NTCP_{Νωτιαίος Μυελός}:** Χαμηλότερη τιμή παρατηρήθηκε στο σύνθετο πλάνο ΓΒ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με το πλάνο ΓΓ.

- **NTCP_{Con.} Παρωτίδα:** Το σύνθετο πλάνο ΓΒ κατέγραψε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη τιμή, συγκρινόμενο με το πλάνο ΓΓ.
- **UTCP:** Υψηλότερη τιμή σημειώθηκε στο σύνθετο πλάνο ΓΓ, με στατιστικά σημαντική διαφορά με το πλάνο ΓΒ.

Οι τιμές του NTCP των υπόλοιπων κρίσιμων οργάνων ήταν ίσες και στα δύο σύνθετα πλάνα, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 9.4.

9.3.3. Δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα

Οι μέσες τιμές των μέσων ή μέγιστων δόσεων στα κρίσιμα όργανα των σύνθετων πλάνων ΓΒ και ΓΓ, παρατίθενται στον Πίνακα 9.5. Επιπλέον, δίνονται οι τιμές του *P* από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων, σχετικά με τις δόσεις στα κρίσιμα όργανα.

Πίνακας 9.5.: Μέσες ή μέγιστες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ και τιμή του *P* από τη σύγκριση των σύνθετων πλάνων.

Κρίσιμο όργανο	ΓΒ	ΓΓ	Τιμή του <i>P</i>
	Μέση δόση (cGy)		
Ipsilateral μάτι	88.40 ± 42.18	89.80 ± 41.90	0.1934
Contralateral μάτι	26.10 ± 6.19	25.80 ± 6.01	0.3750
Ipsilateral οπτικό νεύρο	77.10 ± 14.97	78.90 ± 15.01	0.0020
Contralateral οπτικό νεύρο	46.50 ± 12.26	46.20 ± 11.78	0.3750
Οπτικό χίασμα	71.50 ± 18.31	72.60 ± 18.39	0.0195
Στέλεχος	411 ± 111.2	421.1 ± 123.4	0.1934
Ipsilateral κοχλίας	2074 ± 907.7	2075 ± 919.4	1.0000
Contralateral κοχλίας	543 ± 350.0	556.4 ± 393.2	0.4922
Contralateral παρωτίδα	1546 ± 89.2	1804 ± 111.2	0.0020
	Μέγιστη δόση (cGy)		
Νωτιαίος μυελός	1992 ± 654.3	2154 ± 784.9	0.0020

Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 9.5., η μέση δόση στο ipsilateral οπτικό νεύρο, το οπτικό χίασμα και την contralateral παρωτίδα, όπως επίσης και η μέγιστη δόση στο νωτιαίο μυελό είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στο σύνθετο πλάνο ΓΒ, σε σύγκριση με το πλάνο ΓΓ. Στα υπόλοιπα κρίσιμα όργανα, οι μέσες δόσεις στα δύο σύνθετα πλάνα είναι ισοδύναμες.

9.4. Συζήτηση

Στην παρούσα ενότητα εξετάστηκαν τρεις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία της παρωτίδας, σε δύο φάσεις θεραπείας. Για τις τεχνικές που εξασφάλιζαν την καλύτερη κάλυψη στο PTV, δημιουργήθηκαν τα σύνθετα πλάνα, τα οποία αξιολογήθηκαν βάσει των βιολογικών δεικτών TCP, NTCP και UTCP και των μέσων ή μέγιστων δόσεων στα κρίσιμα όργανα. Κυριότερο κρίσιμο όργανο στην ενότητα αυτή θεωρήθηκε η contralateral παρωτίδα, επειδή η ξεροστομία είναι η συνηθέστερη επιπλοκή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία της παρωτίδας (84).

Η τεχνική με τα δύο πεδία ακτινοβολίας δε συμπεριλήφθηκε στη δημιουργία των σύνθετων πλάνων, καθώς οι άλλες τεχνικές εξασφάλισαν στατιστικά καλύτερη κάλυψη στο PTV και στις δύο φάσεις θεραπείας. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 9.3., οι τεχνικές Β και Γ βελτίωσαν το V_{95} της καθιερωμένης τεχνικής και στις δύο φάσεις θεραπείας, κατά περίπου 5% και 8%, αντίστοιχα. Παρ' όλα αυτά, η κάλυψη του PTV παρέμεινε σχετικά χαμηλή και με την εφαρμογή των τεχνικών Β και Γ. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ένα τμήμα του PTV βρίσκεται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος του ασθενούς και υποδοσιάζεται, λόγω του ότι αντιστοιχεί στην build-up περιοχή της κατανομής της δόσης των φωτονίων συναρτήσει του βάθους. Στην τεχνική Γ, η κάλυψη του PTV στην περιοχή που εμφανίζεται ο υποδοσιασμός βελτιώθηκε, λόγω της συνεισφοράς της δόσης εξόδου της δέσμης 4 (Σχήμα 9.1.). Πιθανά, η κάλυψη του PTV θα βελτιωνόταν περαιτέρω, αν είχαν χρησιμοποιηθεί εκτός από φωτόνια και δέσμες ηλεκτρονίων.

Όσον αφορά το TCP και το UTCP, καλύτερος συνδυασμός τεχνικών ακτινοβολήσης ήταν ο ΓΒ. Σχετικά με το NTCP στα κρίσιμα όργανα, στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σύνθετων πλάνων παρατηρήθηκε μόνο στην

περίπτωση της contralateral παρωτίδας και του νωτιαίου μυελού. Και στις δύο περιπτώσεις, καλύτερο σύνθετο πλάνο ήταν το ΓΒ.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη μέση ή τη μέγιστη δόση στα κρίσιμα όργανα, στατιστικά σημαντικές διαφορές καταγράφηκαν στο ipsilateral οπτικό νεύρο, το οπτικό χιάσμα, το νωτιαίο μυελό και την contralateral παρωτίδα. Σε αυτά τα κρίσιμα όργανα, καλύτερος συνδυασμός τεχνικών ήταν ο ΓΒ. Η αυξημένη μέση δόση και το αυξημένο NTCP της contralateral παρωτίδας στο σύνθετο πλάνο ΓΓ, οφείλεται στη δόση εισόδου της δέσμης 4 (βάρους 15%), στη δεύτερη φάση θεραπείας. Μείωση του βάρους της δέσμης αυτής, προκειμένου να μειωθεί η μέση δόση στην contralateral παρωτίδα, αντανakλούσε σε μείωση της κάλυψης του PTV.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τις δόσεις των κρίσιμων οργάνων συμφωνούν με τα αντίστοιχα των ακτινοβιολογικών δεικτών, με τη διαφορά ότι δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο NTCP του ipsilateral οπτικού νεύρου και του οπτικού χιάσματος. Αυτό ήταν αναμενόμενο, εφόσον οι μέσες δόσεις που καταγράφηκαν σε αυτά τα κρίσιμα όργανα είναι πολύ μικρές (<100 cGy) και κατά συνέπεια το αντίστοιχο NTCP είναι μηδενικό.

Σε όλα τα κρίσιμα όργανα, οι δόσεις που σημειώθηκαν και στα δύο σύνθετα πλάνα ήταν μικρότερες από τις δόσεις ανοχής. Συγκεκριμένα, οι μέσες δόσεις στα μάτια, τα οπτικά νεύρα, το οπτικό χιάσμα, το στέλεχος και τον contralateral κοχλία ήταν ιδιαίτερα χαμηλές, συγκρινόμενες με τα αντίστοιχα όρια ανοχής. Υψηλότερες τιμές καταγράφηκαν στη μέση δόση του ipsilateral κοχλία και της contralateral παρωτίδας, καθώς επίσης και στη μέγιστη δόση του νωτιαίου μυελού. Και στα όργανα αυτά όμως, οι δόσεις δεν πλησίασαν τα όρια ανοχής. Αυτό σημαίνει ότι η ακτινοθεραπεία της παρωτίδας με τους συγκεκριμένους συνδυασμούς τεχνικών, δεν οδηγεί σε επιπλοκές στα υγιή κρίσιμα όργανα.

Βιβλιογραφικά, δεν υπάρχουν εργασίες στις οποίες έχει γίνει σύγκριση συνδυασμών τεχνικών ακτινοβόλησης της παρωτίδας σε δύο φάσεις θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα της παρούσας ενότητας μπορούν να συγκριθούν με δοσιμετρικά αποτελέσματα εργασιών στις οποίες έχουν μελετηθεί τεχνικές ακτινοβόλησης με τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία ή και IMRT. Η Yaraipalvi *et al* (85) συνέκρινε εννιά διαφορετικές τεχνικές ακτινοβόλησης με 3D CRT, χρησιμοποιώντας δέσμες φωτονίων, ηλεκτρονίων ή συνδυασμό και των δύο. Στην εργασία αυτή, στην τεχνική με τα τρία πεδία ακτινοβολίας (τεχνική Β στην παρούσα ενότητα) καταγράφηκε η μικρότερη δόση στην contralateral παρωτίδα,

όμοια με τα αποτελέσματα της παρούσας ενότητας. Ο Nutting *et al* (87) χρησιμοποίησε διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης με 3D CRT και IMRT, με δόση όγκου ίση με 60 Gy. Οι μέσες δόσεις που καταγράφηκαν στην contralateral παρωτίδα και τον ipsilateral κοχλία με την 3D CRT, ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της παρούσας ενότητας. Η τεχνική IMRT με τα τρία πεδία ακτινοβολίας σημείωσε μικρότερη μέση δόση στην contralateral παρωτίδα, αλλά μεγαλύτερη μέση δόση στον ipsilateral κοχλία, συγκρινόμενη με τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας. Ο Bragg *et al* (86) συνέκρινε τεχνικές ακτινοβολήσης με 3D CRT και IMRT βάση του βιολογικού δείκτη UTCP, χρησιμοποιώντας δόση όγκου ίση με 60 Gy. Οι τιμές που προέκυψαν για το UTCP με τα σύνθετα πλάνα ΓΒ και ΓΓ είναι συγκρίσιμες με τις τιμές UTCP που καταγράφηκαν με τις τεχνικές IMRT.

Από την παρούσα ενότητα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι προτιμότερος συνδυασμός τεχνικών ακτινοβολήσης της παρωτίδας είναι αυτός που αποτελείται από την τεχνική με τα τέσσερα πεδία στην πρώτη φάση θεραπείας και τα τέσσερα πεδία στη δεύτερη φάση. Με το συνδυασμό αυτό, μεγιστοποιείται το UTCP και η κάλυψη του PTV, ενώ παράλληλα δεν εμφανίζονται επιπλοκές στα υγιή κρίσιμα όργανα. Σε περίπτωση ασθενούς που χρειάζεται να προστατευτεί περαιτέρω ο νωτιαίος μυελός και η υγιής παρωτίδα, θα ήταν καλύτερο να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός με τα τέσσερα πεδία στην πρώτη φάση θεραπείας και τα τρία πεδία στη δεύτερη φάση. Οι τεχνικές με τα τρία και τα τέσσερα πεδία ακτινοβολίας βελτίωσαν σημαντικά την καθιερωμένη τεχνική με τα δύο πεδία, όσον αφορά την κάλυψη του PTV. Ωστόσο, η επιπλέον διερεύνηση τεχνικών ακτινοβολήσης με χρήση δεσμών ηλεκτρονίων παραμένει αναγκαία, ώστε να διαπιστωθεί αν με την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία είναι εφικτό να καλυφθεί επαρκώς ο όγκος-στόχος κατά την ακτινοβολή της παρωτίδας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

Σύγκριση τεχνικών ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του μαστού

10.1. Εισαγωγή

Η ακτινοθεραπεία του μαστού αποτελεί ένα αναπόσπαστο μέρος της διαχείρισης της θεραπείας του καρκίνου του μαστού. Σε συνδυασμό με την ογκεκτομή, ο τοπικός έλεγχος του καρκίνου που μπορεί να επιτευχθεί είναι ισοδύναμος με τον αντίστοιχο της μαστεκτομής (90). Η ακτινοθεραπεία του μαστού αποτελεί μία πρόκληση, καθώς η ανατομία του μαστού και των περιβάλλοντων δομών είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Ο όγκος-στόχος βρίσκεται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος του ασθενούς, ενώ η κοίλη επιφάνεια του θώρακα καθιστά δύσκολη την προστασία των κρίσιμων οργάνων, όπως του πνεύμονα και της καρδιάς.

Η βασική τεχνική ακτινοθεραπείας βασίζεται στη χρήση εφαπτόμενων δεσμών ακτινοβολίας. Με την τεχνική αυτή, εξασφαλίζεται υψηλή πιθανότητα τοπικού ελέγχου του καρκίνου, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικών και καρδιακών επιπλοκών είναι μικρή (91). Ωστόσο, η χρήση εφαπτόμενων πεδίων εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς. Κατ' αρχήν, είναι δύσκολο να επιτευχθεί υψηλή ομοιογένεια της δόσης σε όλο τον όγκο-στόχο. Επιπλέον, ένα τμήμα του πνεύμονα, και κάποιες φορές και της καρδιάς, ακτινοβολείται με όλη τη δόση. Επειδή το προσδόκιμο ζωής στις ασθενείς με καρκίνο στο μαστό είναι μεγάλο, είναι αναγκαίο να μειωθεί η δόση στον πνεύμονα και την καρδιά, προκειμένου να αποφευχθούν επιπλοκές σε βάθος χρόνου (92). Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός είναι η δόση που λαμβάνει ο contralateral μαστός με τη χρήση εφαπτόμενων δεσμών. Η δόση αυτή είναι απαραίτητο να μειωθεί, προκειμένου να περιοριστεί ο στοχαστικός κίνδυνος στον υγιή μαστό (93).

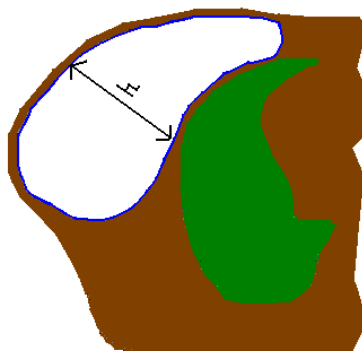
Σε έναν μεγάλο αριθμό εργασιών έχουν προταθεί και συγκριθεί τεχνικές ακτινοβολήσης του μαστού με 3D CRT και IMRT (94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). Στόχος στην παρούσα ενότητα ήταν η σύγκριση διαφορετικών τεχνικών

ακτινοβόλησης που εξασφαλίζουν υψηλή συμμορφικότητα, σε μικρούς και μεγάλους μαστούς. Επιπλέον, εκτιμήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων αποτελεσμάτων σε όλα τα κρίσιμα όργανα και ο στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό.

10.2. Μέθοδοι

10.2.1. Ασθενείς

Στην παρούσα ενότητα χρησιμοποιήθηκαν δώδεκα ασθενείς με καρκίνο στον δεξιό ή τον αριστερό μαστό. Οι ασθενείς αυτές χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες: Στις ασθενείς με μικρό μαστό και τις ασθενείς με μεγάλο μαστό. Ο διαχωρισμός έγινε βάση του ύψους (h) του μαστού στην κεντρική εγκάρσια τομή της Υπολογιστικής Τομογραφίας (Σχήμα 10.1.). Οι ασθενείς με $h < 7\text{cm}$, ανήκαν στις ασθενείς με μικρό μαστό, ενώ οι ασθενείς με $h > 7\text{cm}$ συγκαταλέγονταν στις ασθενείς με μεγάλο μαστό. Ο διαχωρισμός των ασθενών βάση του μεγέθους του μαστού έγινε επειδή διαπιστώθηκε ότι τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν στις θεωρούμενες τεχνικές ακτινοβόλησης για τις ασθενείς με μικρό και μεγάλο μαστό, διέφεραν μεταξύ τους.



Σχήμα 10.1.: Ύψος μαστού (h) στην κεντρική εγκάρσια τομή.

10.2.2. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας

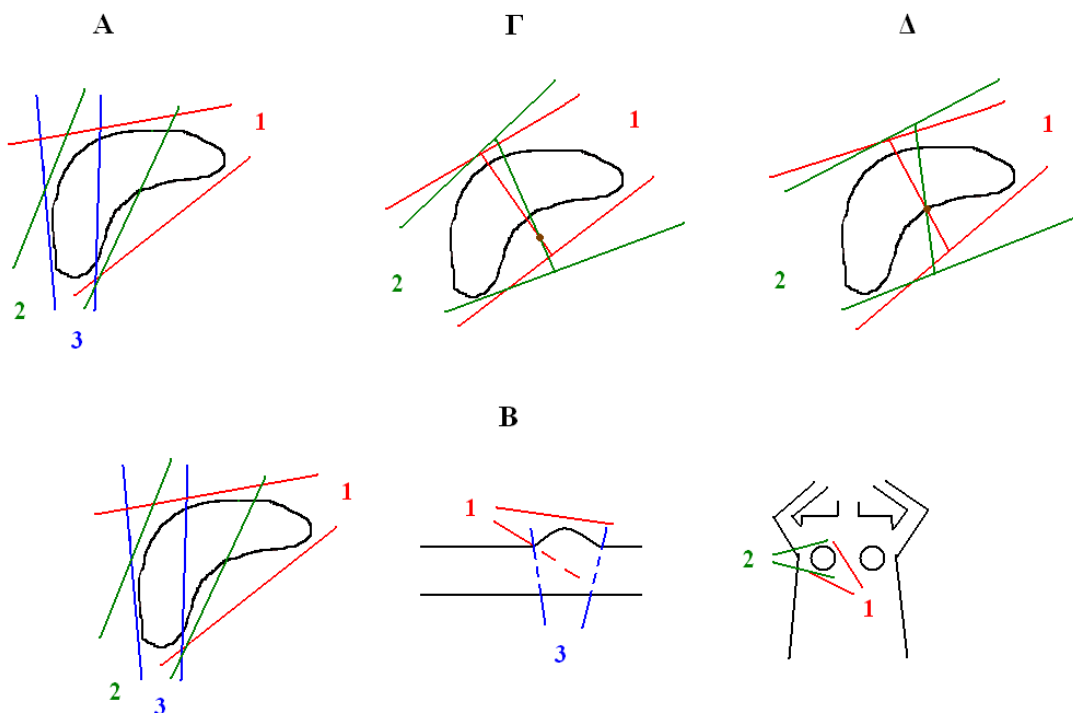
Οι ασθενείς με μικρό και μεγάλο μαστό υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, σε ένα στάδιο θεραπείας. Το CTV, το PTV, τα κρίσιμα όργανα και η δόση-όγκου που θεωρήθηκαν στην ενότητα αυτή, δίνονται στον Πίνακα 10.1.

Πίνακας 10.1.: Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.

CTV	Παρέγχυμα μαστού
PTV	CTV + 0.5 cm
Κρίσιμα όργανα	Πνεύμονες, Καρδιά, Contralateral μαστός
Καθορισμένη δόση	5000 cGy (25 κλάσματα)

10.2.3. Τεχνικές ακτινοβολήσης

Για κάθε ασθενή, σχεδιάστηκαν τέσσερις ισοκεντρικές τεχνικές ακτινοβολήσης. Οι τρεις τεχνικές (Α, Γ και Δ) αποτελούνταν από ομοεπίπεδες δέσμες ακτινοβολίας, ενώ στην τεχνική Β χρησιμοποιήθηκαν μη-ομοεπίπεδες δέσμες. Οι τεχνικές ακτινοβολήσης φαίνονται σχηματικά στο Σχήμα 10.2., ενώ τα χαρακτηριστικά τους παρατίθενται στον Πίνακα 10.2.



Σχήμα 10.2.: Τεχνικές ακτινοβολήσης Α-Δ στην περίπτωση δεξιού μικρού μαστού. Οι τεχνικές Α, Γ και Δ αναπαρίστανται σε μία εγκάρσια τομή, ενώ η τεχνική Β σε μία εγκάρσια, μία οβελιαία και μία στεφανιαία τομή.

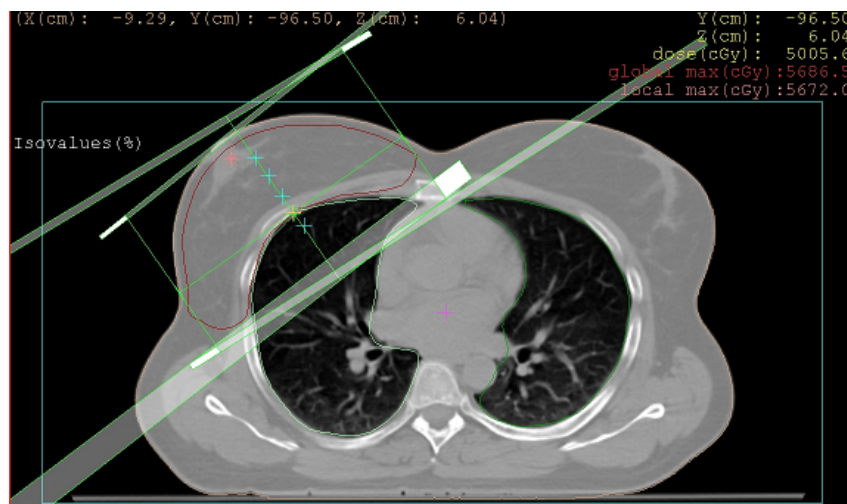
Πίνακας 10.2.: Χαρακτηριστικά τεχνικών ακτινοβολήσης. Με δμ συμβολίζεται ο δεξιός μαστός και με αμ ο αριστερός μαστός.

Τεχνική ακτινοβολήσης	Δέσμες	Γωνία κεφαλής (°)		Γωνία κρεβατιού (°)		Βάρη δεσμών (%)	
		Μικροί μαστοί	Μεγάλοι μαστοί	Μικροί μαστοί	Μεγάλοι μαστοί	Μικροί μαστοί	Μεγάλοι μαστοί
Α	Δέσμη 1	45-57 (δμ) 305-315 (αμ)	35-50 (δμ) 310-325 (αμ)	0	0	78-85	60-74
	Δέσμη 2	210-215 (δμ) 105-150 (αμ)	215-240 (δμ) 130-150 (αμ)	0	0	10-17	20-30
	Δέσμη 3	180	180	0	0	5	6-16
Β	Δέσμη 1	40-55 (δμ) 305-315 (αμ)	35-50 (δμ) 310-325 (αμ)	335-350 (δμ) 10-25 (αμ)	350 (δμ) 10 (αμ)	78-85	60-74
	Δέσμη 2	210-215 (δμ) 150 (αμ)	215-240 (δμ) 130-150 (αμ)	0	0	10-17	20-30
	Δέσμη 3	180	180	0	0	5	6-16
Γ	Δέσμη 1	45-55 (δμ) 305-315 (αμ)	45-50 (δμ) 310-320 (αμ)	0	0	50	50
	Δέσμη 2	215-245 (δμ) 105-120 (αμ)	215-250 (δμ) 110-135 (αμ)	0	0	50	50
Δ	Δέσμη 1	50-55 (δμ) 305-315 (αμ)	45-50 (δμ) 305-320 (αμ)	0	0	50	50
	Δέσμη 2	215-255 (δμ) 105-130 (αμ)	215-255 (δμ) 110-135 (αμ)	0	0	50	50

- Στην τεχνική Α, η δέσμη 1 ακτινοβολεί όλο τον όγκο του PTV, ενώ οι δέσμες 2 και 3 μέρος αυτού. Συγκεκριμένα, η δέσμη 2 ακτινοβολεί το πλάγιο και το κεντρικό μέρος του PTV, ενώ η δέσμη 3 ακτινοβολεί μόνο το πλάγιο τμήμα του PTV (Σχήμα 10.2.). Η μερική ακτινοβολήση του PTV από τις δέσμες 2 και 3 πραγματοποιήθηκε με μετακίνηση των MLC, ώστε να προστατεύεται πλήρως ο ipsilateral πνεύμονας στην προβολή BEV των δεσμών 2 και 3. Στην τεχνική αυτή, το ισόκεντρο τοποθετήθηκε στο κέντρο του PTV. Στους μεγάλους μαστούς, λόγω της σχετικής θέσης του μαστού και του πνεύμονα, δεν ήταν απαραίτητη η πλήρης κάλυψη του πνεύμονα με τα MLC στις δέσμες 2 και 3, σε όλες τις ασθενείς.
- Η τεχνική Β διαφέρει από τη Α μόνο στο γεγονός ότι η δέσμη 3 βρίσκεται σε διαφορετικό επίπεδο από τις δέσμες 1 και 2. Η τεχνική αυτή διερευνήθηκε προκειμένου να διαπιστωθεί αν με τη χρήση μη ομοεπίπεδων δεσμών ακτινοβολίας μειώνεται η δόση στον ipsilateral πνεύμονα και την καρδιά.
- Η τεχνική Γ αποτελεί την καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης του μαστού με τα δύο εφαπτόμενα πεδία. Στην τεχνική αυτή, το ισόκεντρο ταυτίζεται με το κέντρο του PTV. Λόγω της ιδιαίτερης γεωμετρίας του μαστού, θεωρήθηκε και μία εναλλακτική τεχνική ακτινοβολήσης (τεχνική Δ), στην οποία το ισόκεντρο δεν τοποθετήθηκε στο κέντρο του PTV, αλλά σε μία διαφορετική θέση (βλ. Κεφάλαιο 10.2.4.). Η επιλογή αυτή βασίστηκε στην ανάγκη μείωσης του ποσοστού του όγκου του ipsilateral πνεύμονα που ακτινοβολείται στην καθιερωμένη τεχνική.
- Σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης χρησιμοποιήθηκαν δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV. Το περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος του PTV και του ορίου της δέσμης ήταν ίσο με 4 mm. Στις πλευρές των δεσμών που ήταν εφαπτόμενες με την επιφάνεια του δέρματος της ασθενούς, προστέθηκε όριο μεταξύ της επιφάνειας του δέρματος και του ορίου της δέσμης ίσο με 1 cm, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση εγκαύματος στο δέρμα.

10.2.4. Διερεύνηση ιδανικής θέσης ισοκέντρου στην τεχνική Δ

Προκειμένου να βρεθεί η ιδανική θέση τοποθέτησης του ισόκεντρου στην τεχνική Δ, επιλέχθηκαν αρχικά τρεις ασθενείς με μικρό μαστό και τρεις ασθενείς με μεγάλο μαστό. Στις ασθενείς αυτές, εφαρμόστηκαν δύο εφαπτόμενες δέσμες ακτινοβολίας με γωνίες και βάρη όπως είχαν θεωρηθεί στην τεχνική Γ. Κατά μήκος του ύψους του μαστού (h) θεωρήθηκαν τα εξής πέντε διαφορετικά σημεία: Κέντρο του PTV, $0 \cdot h$ (βάση του PTV), $0.2 \cdot h$, $0.5 \cdot h$ και $0.75 \cdot h$. Το ισόκεντρο τοποθετήθηκε διαδοχικά σε κάθε ένα από αυτά τα σημεία και για κάθε θέση λήφθηκαν μετρήσεις για την παράμετρο V_{95} στο PTV και την παράμετρο $V_{20 \text{ Gy}}$ στον ipsilateral πνεύμονα, από τα δεδομένα του DVH.



Σχήμα 10.3.: Θεωρούμενα σημεία τοποθέτησης του ισόκεντρου στην κεντρική εγκάρσια τομή μίας ασθενούς με μικρό μαστό.

Από τις μετρήσεις που καταγράφηκαν προέκυψαν τα εξής:

Μικροί μαστοί: Στο κέντρο του PTV και στο σημείο $0 \cdot h$, το V_{95} του PTV είχε την ίδια περίπου τιμή και στις τρεις ασθενείς (διαφορά μικρότερη από 1%), ενώ η παράμετρος $V_{20 \text{ Gy}}$ ήταν μικρότερη στο σημείο $0 \cdot h$. Στα σημεία $0.2 \cdot h$, $0.5 \cdot h$ και $0.75 \cdot h$, παρατηρήθηκε διαδοχική μείωση του V_{95} στο PTV με ταυτόχρονη αύξηση του $V_{20 \text{ Gy}}$ στον πνεύμονα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, καταλληλότερη θέση για την τοποθέτηση του ισόκεντρου στους μικρούς μαστούς κρίθηκε το σημείο $0 \cdot h$.

Μεγάλοι μαστοί: Στα σημεία 0*h, 0.2*h, 0.5*h και στο κέντρο του PTV, οι τιμές που καταγράφηκαν για το V_{95} ήταν υψηλές σε όλες τις περιπτώσεις (μεγαλύτερες από 93%), ενώ οι μικρότερες τιμές στο $V_{20\text{ Gy}}$ καταγράφηκαν στα σημεία 0.2*h και 0.5*h. Στο σημείο 0.75*h, η παράμετρος V_{95} στο PTV μειωνόταν έντονα (η μεγαλύτερη τιμή που καταγράφηκε ήταν 87%). Τελικά, καταλληλότερα σημεία τοποθέτησης του ισόκεντρου στην περίπτωση των μεγάλων μαστών κρίθηκαν αυτά που βρίσκονται μεταξύ των σημείων 0.2*h και 0.5*h, ανάλογα με το ακριβές μέγεθος του μαστού κάθε ασθενούς.

10.2.5. Παράμετροι δόσης-όγκου και ακτινογενείς βλάβες των κρίσιμων οργάνων

Οι παράμετροι δόσης-όγκου ($V_x\text{ Gy}$) που καταγράφηκαν σε κάθε κρίσιμο όργανο, τα όρια ανοχής των παραμέτρων δόσης-όγκου, οι δόσεις ανοχής και οι αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες σε περίπτωση υπέρβασης των ορίων (54, 55, 96, 101), δίνονται στον Πίνακα 10.3. Οι δόσεις ανοχής αναφέρονται σε μέσες δόσεις οργάνων.

Η παράμετρος $V_{20\text{ Gy}}$ καταγράφηκε μόνο στον ipsilateral πνεύμονα, καθώς στον contralateral πνεύμονα η τιμή της παραμέτρου αυτής ήταν σε όλες τις ασθενείς ίση με μηδέν. Για τον ίδιο λόγο, η παράμετρος $V_{33\text{ Gy}}$ στην καρδιά υπολογίστηκε μόνο στις ασθενείς με καρκίνο στον αριστερό μαστό, ενοποιώντας τις ασθενείς με μικρό και μεγάλο μαστό. Η ενοποίηση αυτή ήταν εφικτή, καθώς τα αποτελέσματα στην καρδιά ήταν αντίστοιχα και στις δύο κατηγορίες ασθενών, σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης.

Πίνακας 10.3.: Παράμετροι δόσης-όγκου, δόσεις ανοχής και αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες για κάθε κρίσιμο όργανο.

Όργανο	$V_x\text{ Gy}$	Όριο ανοχής του $V_x\text{ Gy}$	Δόση ανοχής (cGy)	Ακτινογενής βλάβη
Πνεύμονας	$V_{20\text{ Gy}}$	22%	2000	Πνευμονίτιδα
Καρδιά	$V_{33\text{ Gy}}$	60%	3000	Περικαρδίτιδα
Μαστός	-	-	500	Ινωμάτωση του μαλακού ιστού

10.2.6. Εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον contralateral μαστό

Ο μαστός αποτελεί ένα ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητο όργανο. Επειδή το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με καρκίνο στο μαστό, όπως προαναφέρθηκε, έχει αυξηθεί σημαντικά, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον ο υπολογισμός του στοχαστικού κινδύνου στον υγιή μαστό. Ο στοχαστικός κίνδυνος εκφράζεται με το μέγεθος EAR (Estimated Absoloute Risk), το οποίο μαθηματικά περιγράφεται από τη σχέση 10.1 (102):

$$EAR = (R_c - R_n) / P * Y * D \quad (10.1)$$

όπου R_c είναι το στοχαστικό ρίσκο των εκτιθέμενων σε ακτινοβολία, R_n το ρίσκο των μη εκτιθέμενων, P ο αριθμός των ατόμων, Y ο αριθμός των χρόνων μετά την έκθεση και D η απορροφούμενη μέση δόση. Στην περίπτωση του μαστού, ο στοχαστικός κίνδυνος ισούται με $9.9/10^4 P * Y * Gy$ (102).

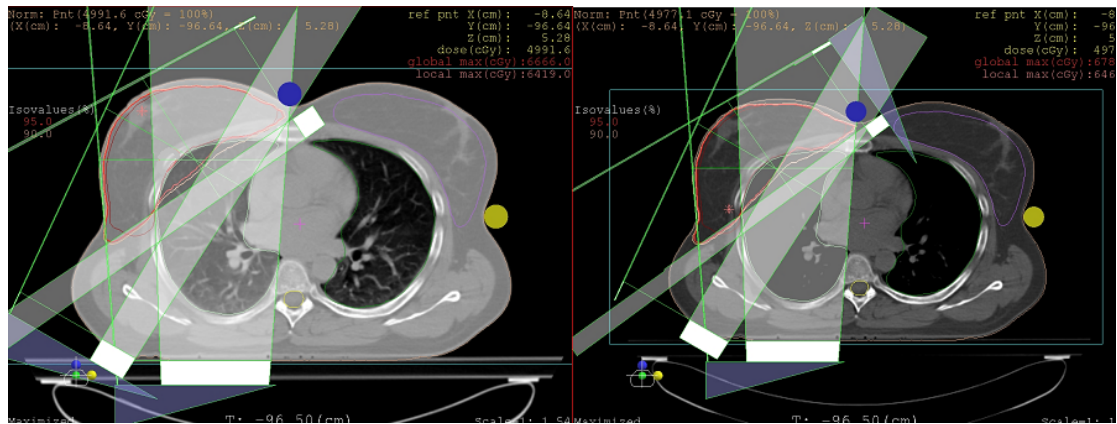
Στην παρούσα ενότητα εκτιμήθηκε ο στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό, στις ασθενείς με μικρό και μεγάλο μαστό, βάση της μέσης δόσης που καταγράφηκε στο όργανο αυτό σε κάθε τεχνική. Επειδή ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο στο μαστό είναι περίπου δώδεκα χρόνια (103), ο στοχαστικός κίνδυνος εκτιμήθηκε στα δέκα και τα είκοσι χρόνια (103) μετά τη λήξη της θεραπείας.

10.3. Αποτελέσματα

10.3.1. Μικροί μαστοί

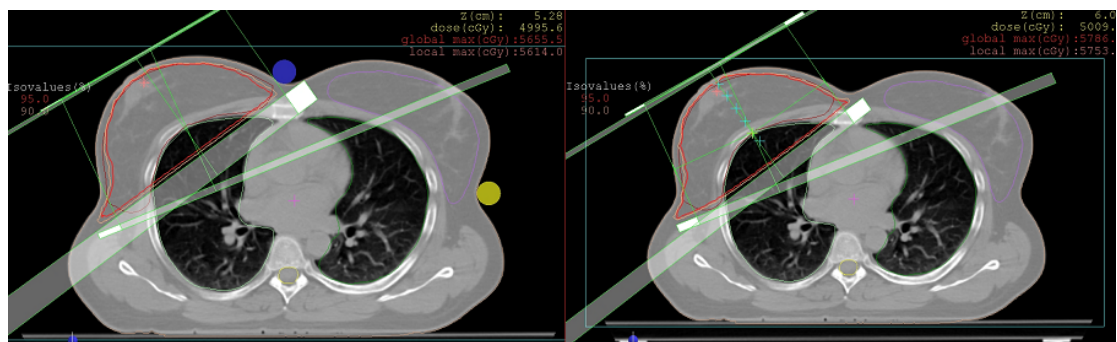
10.3.1.1. Ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών ακτινοβολήσης

Οι 90% και 95% ισοδοσικές καμπύλες σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης, φαίνονται στο Σχήμα 10.4., στην κεντρική εγκάρδια τομή μίας ασθενούς. Όπως διακρίνεται, το ποσοστό του ipsilateral πνεύμονα που καλύπτεται από τις ισοδοσικές καμπύλες είναι μικρότερο στις τεχνικές με τα τρία πεδία ακτινοβολίας. Η κάλυψη του PTV από τις ισοδοσικές καμπύλες στη συγκεκριμένη τομή δεν παρουσιάζει έντονες διαφορές μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης.



(α)

(β)



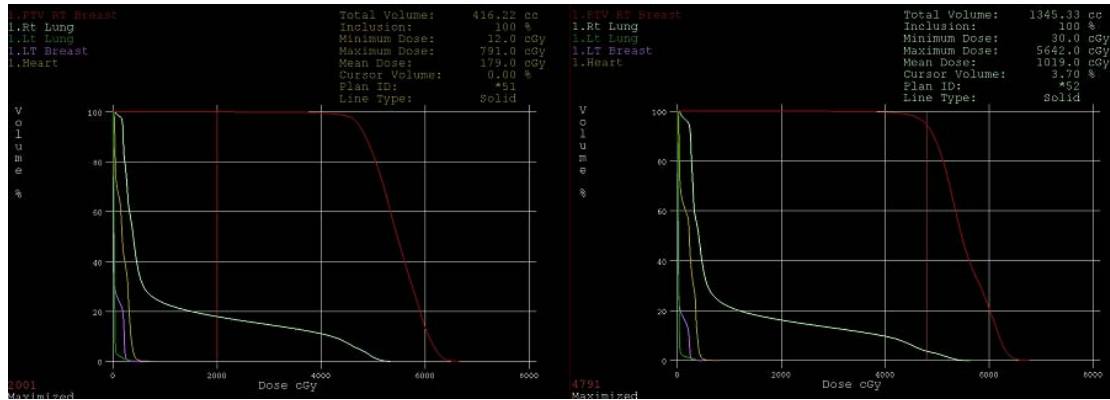
(γ)

(δ)

Σχήμα 10.4.: Ισοδοσικές καμπύλες στην τεχνική (α) Α, (β) Β, (γ) Γ και (δ) Δ στην κεντρική εγκάρσια τομή ασθενούς με μικρό μαστό. Η καφέ καμπύλη αντιστοιχεί στην 90% ισοδοσική και η κόκκινη στην 95% ισοδοσική.

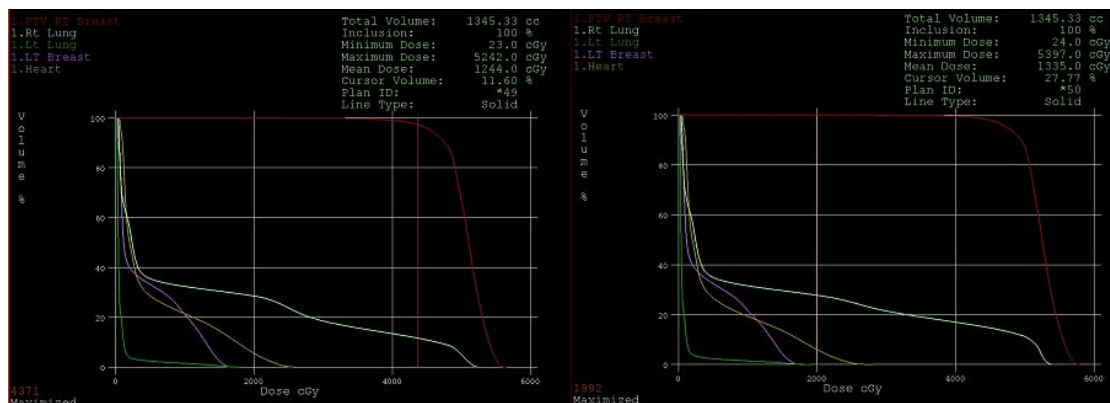
10.3.1.2. DVH των τεχνικών ακτινοβόλησης

Το DVH κάθε τεχνικής ακτινοβόλησης που λήφθηκε για το PTV, τον ipsilateral πνεύμονα, τον contralateral πνεύμονα, την καρδιά και τον contralateral μαστό δίνεται στο Σχήμα 10.5., στην περίπτωση ακτινοβόλησης δεξιού μαστού. Όπως διακρίνεται, η δόση σε όλα τα κρίσιμα όργανα έχει μειωθεί στις τεχνικές με τα τρία πεδία ακτινοβολίας, σε σύγκριση με τις τεχνικές με τα δύο πεδία.



(α)

(β)



(γ)

(δ)

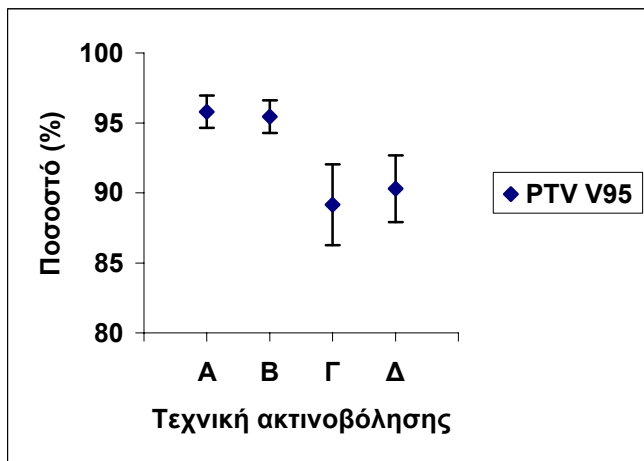
Σχήμα 10.5.: DVH της τεχνικής (α) Α, (β) Β, (γ) Γ και (δ) Δ στην περίπτωση ακτινοβολήσης μικρού δεξιού μαστού μίας ασθενούς. Η κόκκινη καμπύλη αναπαριστά το PTV, η ανοιχτή πράσινη τον ipsilateral πνεύμονα, η κίτρινη την καρδιά, η μοβ τον contralateral μαστό και η σκούρα πράσινη τον contralateral πνεύμονα.

10.3.1.3. Μέσες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου

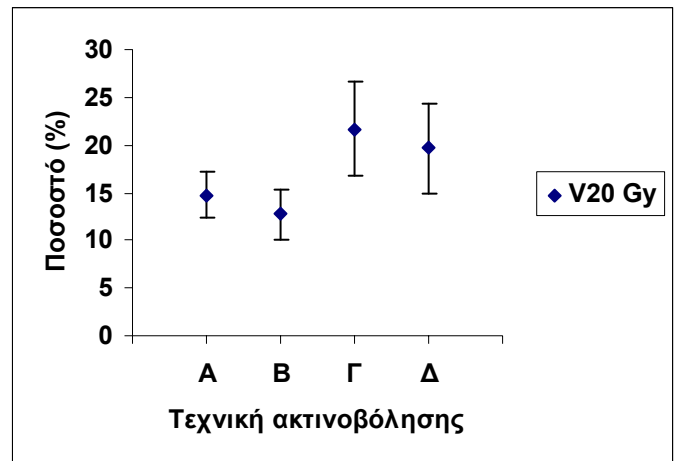
Οι μέσες τιμές των μέσων δόσεων στα κρίσιμα όργανα και των παραμέτρων δόσης-όγκου στο PTV και τα κρίσιμα όργανα που υπολογίστηκαν σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης από το DVH, δίνονται στον Πίνακα 10.4, ενώ γραφικά αναπαρίστανται στο Σχήμα 10.6., συναρτήσεως της τεχνικής ακτινοβολήσης.

Πίνακας 10.4.: Μέσες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης.

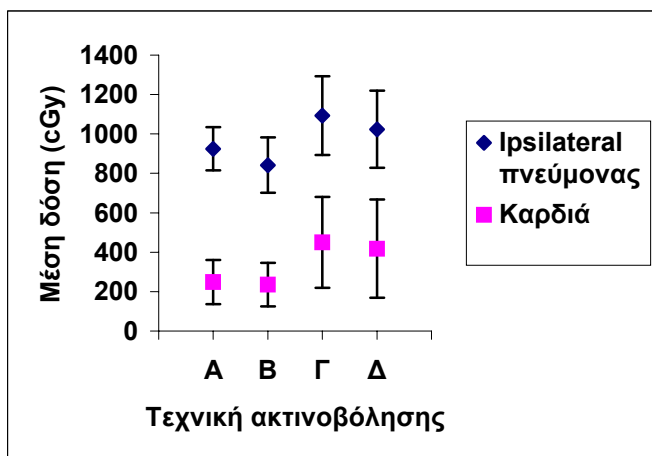
Τεχνική	PTV V ₉₅ (%)	V _{20 Gy} (%)	Μέση δόση (cGy)			
		Ipsilateral πνεύμονας	Ipsilateral πνεύμονας	Contralateral πνεύμονας	Καρδιά	Contralateral μαστός
A	95.80 ± 1.16	14.74 ± 2.41	924.3 ± 841.8	19.50 ± 9.072	248.5 ± 111.4	36.83 ± 26.30
B	95.44 ± 1.17	12.70 ± 2.69	841.8 ± 140.7	17.33 ± 6.65	235.5 ± 110.9	24.83 ± 16.99
Γ	89.16 ± 2.88	21.69 ± 4.95	1093 ± 199	48.17 ± 28.76	450.5 ± 230.7	251.8 ± 113.3
Δ	90.29 ± 2.38	19.62 ± 4.82	1024 ± 196	45.83 ± 32.11	418.0 ± 249.3	221.3 ± 129.0



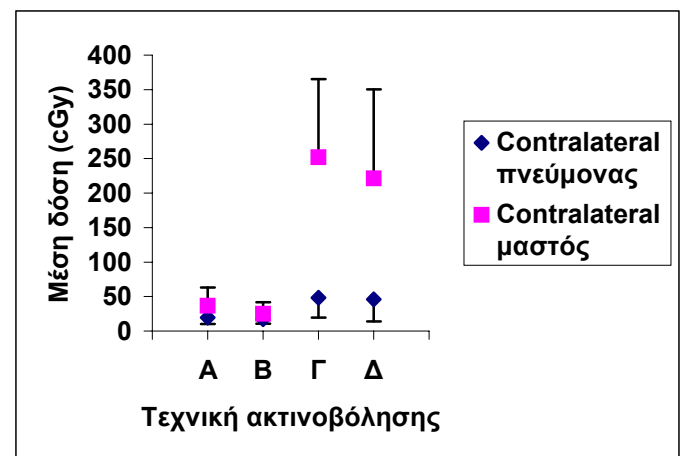
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 10.6.: Γραφική παράσταση (α) του V₉₅ στο PTV, (β) του V_{20Gy} στον ipsilateral πνεύμονα, (γ) της μέσης δόσης στον ipsilateral πνεύμονα και την καρδιά και (δ) της μέσης δόσης στον contralateral πνεύμονα και τον contralateral μαστό, συναρτήσει της τεχνικής.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων του Πίνακα 10.4., κατά τη σύγκριση των διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης, δίνονται στον Πίνακα 10.5.

Πίνακας 10.5.: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση των τεχνικών Α, Β Γ και Δ.

Συγκρινόμενες τεχνικές	Τιμή του <i>P</i>					
	PTV V ₉₅ (%)	V _{20 Gy} (%)	Μέση δόση (cGy)			
		Ipsilateral πνεύμονας	Ipsilateral πνεύμονας	Contralateral πνεύμονας	Καρδιά	Contralateral μαστός
A/B	0.8438	0.0313	0.0313	0.3125	0.3125	0.0313
A/Γ	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0625	0.0313
A/Δ	0.0313	0.0313	0.0938	0.0313	0.0938	0.0313
B/Γ	0.0313	0.0059	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
B/Δ	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0938	0.0313
Γ/Δ	0.0938	0.0313	0.0313	0.6875	0.4375	0.8438

Από τα αποτελέσματα των Πινάκων 10.4. και 10.5., προέκυψαν τα εξής:

- **PTV:** Μεγαλύτερη τιμή στο V₉₅ καταγράφηκε με την τεχνική Α, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Γ και Δ. Η μικρότερη τιμή σημειώθηκε στην τεχνική Γ.
- **Ipsilateral πνεύμονας:** Η μικρότερη τιμή στο V_{20 Gy} και τη μέση δόση παρατηρήθηκε στην τεχνική Β, με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις υπόλοιπες τεχνικές Η μεγαλύτερη τιμή καταγράφηκε στην τεχνική Γ.
- **Contralateral πνεύμονας:** Η τεχνική Β σημείωσε τη μικρότερη μέση δόση, με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Γ και Δ. Η μεγαλύτερη τιμή παρατηρήθηκε στην τεχνική Γ.
- **Καρδιά:** Η τεχνική Β εμφάνισε τη μικρότερη μέση δόση, η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από τη μέση δόση της τεχνικής Γ.

- **Contralateral μαστός:** Η τεχνική Β κατέγραψε στατιστικά σημαντικά μικρότερη μέση δόση, συγκρινόμενη με τις υπόλοιπες τεχνικές. Η μεγαλύτερη μέση δόση εμφανίστηκε στην τεχνική Γ.

10.3.1.4. Εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον contralateral μαστό

Ο στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό υπολογίστηκε βάση της σχέσης 10.1, σύμφωνα με τις μέσες δόσεις που καταγράφηκαν σε κάθε τεχνική ακτινοβόλησης, για δέκα χρόνια και είκοσι χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δίνονται στον Πίνακα 10.6.

Πίνακας 10.6.: Στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό.

Χρόνος μετά τη λήξη της θεραπείας	Στοχαστικός κίνδυνος (%)			
	Τεχνική Α	Τεχνική Β	Τεχνική Γ	Τεχνική Δ
10 χρόνια	0.36	0.24	2.49	2.19
20 χρόνια	0.72	0.49	4.99	4.38

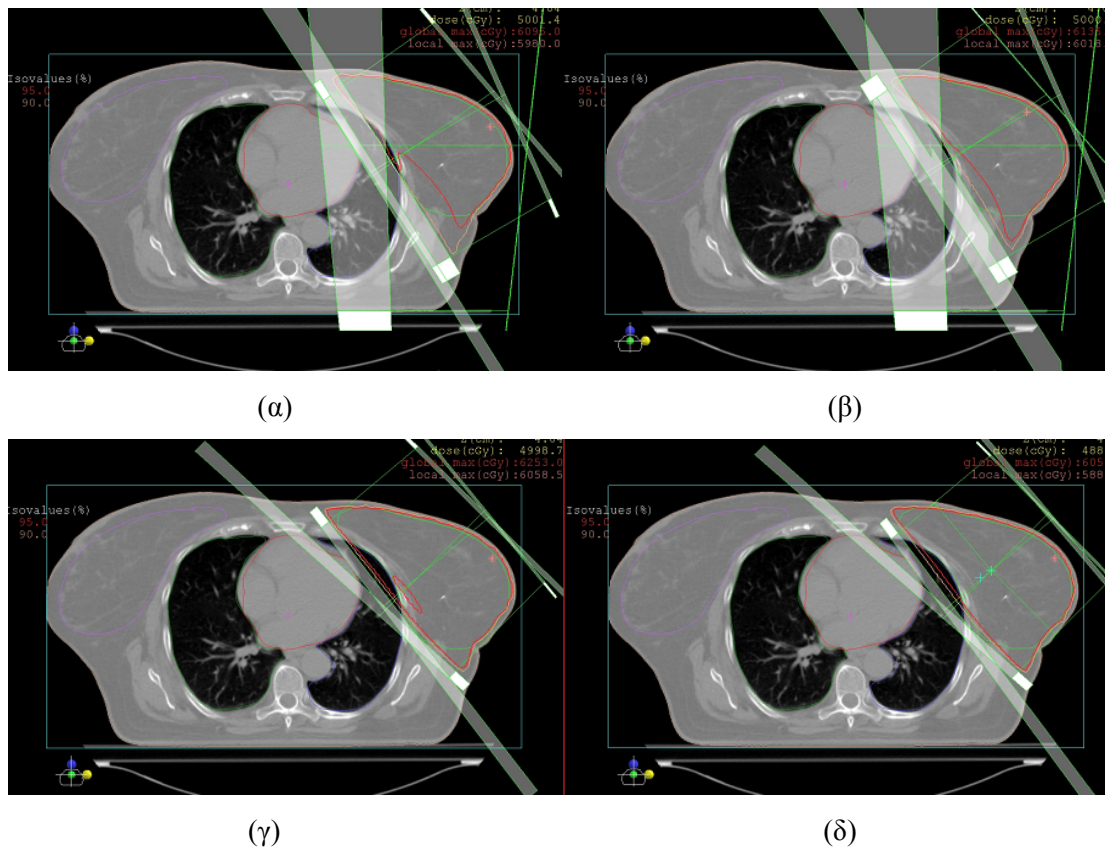
Όπως παρατηρούμε από τα αποτελέσματα του Πίνακα 10.6., η μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου στον contralateral μαστό εμφανίστηκε κατά την ακτινοβόληση του μαστού με την τεχνική Β. Ο μεγαλύτερος στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό σημειώθηκε στην τεχνική Γ, ο οποίος είναι δέκα περίπου φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της τεχνικής Β.

10.3.2. Μεγάλοι μαστοί

10.3.2.1. Ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών ακτινοβόλησης

Οι 90% και 95% ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών Α, Β, Γ και Δ φαίνονται στο Σχήμα 10.7., στην κεντρική εγκάρσια τομή μίας ασθενούς με μεγάλο μαστό. Όπως

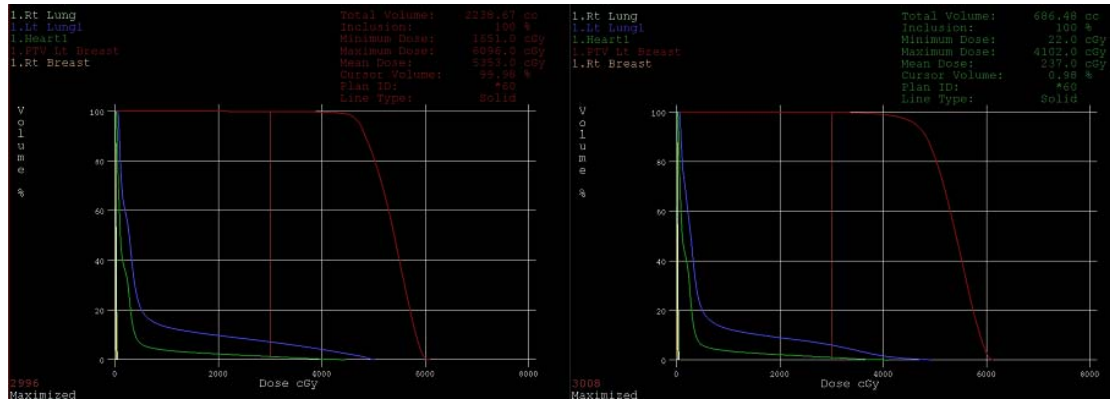
διακρίνεται, η καλύτερη κάλυψη του PTV από τις ισοδοσικές καμπύλες επιτυγχάνεται με την τεχνική Δ.



Σχήμα 10.7.: Ισοδοσικές καμπύλες στην τεχνική (α) Α, (β) Β, (γ) Γ και (δ) Δ στην κεντρική εγκάρσια τομή ασθενούς με μεγάλο μαστό. Η καφέ καμπύλη αντιστοιχεί στην 90% ισοδοσική και η κόκκινη στην 95% ισοδοσική.

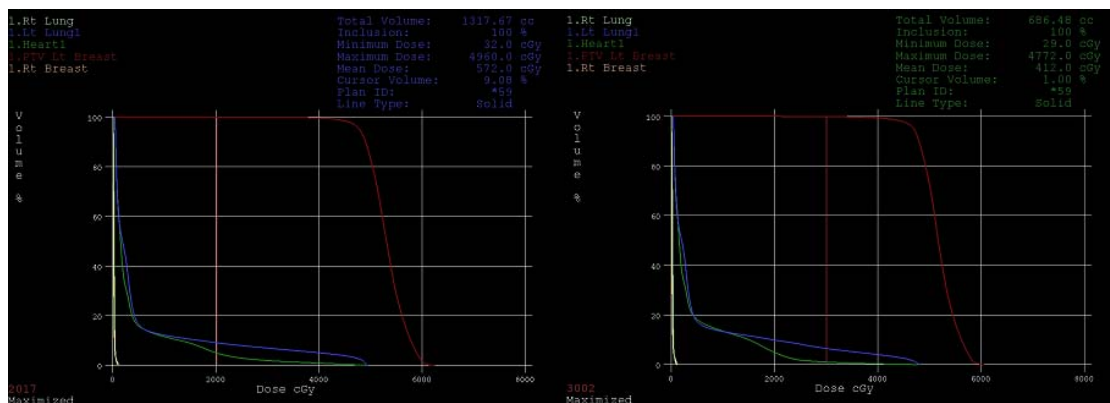
10.3.2.2. DVH των τεχνικών ακτινοβόλησης

Το DVH κάθε τεχνικής ακτινοβόλησης για το PTV και τα κρίσιμα όργανα δίνεται στο Σχήμα 10.8. Όπως φαίνεται, η δόση στον ipsilateral πνεύμονα και την καρδιά είναι μικρότερη στις τεχνικές με τα τρία πεδία ακτινοβολίας, χωρίς όμως να παρατηρούνται έντονες μεταβολές στις καμπύλες του DVH μεταξύ των τεχνικών με τα δύο και τα τρία πεδία.



(α)

(β)



(γ)

(δ)

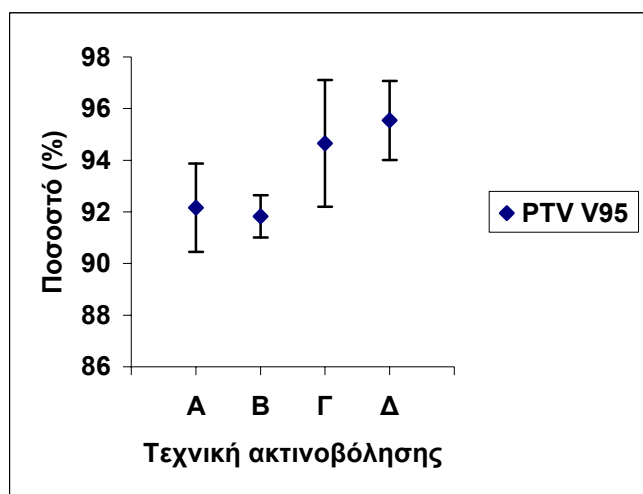
Σχήμα 10.8.: DVH της τεχνικής (α) Α, (β) Β, (γ) Γ και (δ) Δ στην περίπτωση ακτινοβολήσης μεγάλου αριστερού μαστού μίας ασθενούς. Η κόκκινη καμπύλη αναπαριστά το PTV, η μπλε τον ipsilateral πνεύμονα, η πράσινη την καρδιά, η καφέ τον contralateral μαστό και η κίτρινη τον contralateral πνεύμονα.

10.3.2.3. Μέσες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου

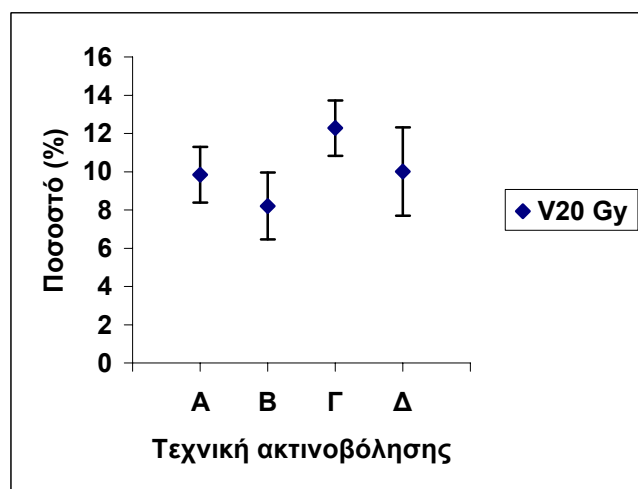
Οι μέσες τιμές των μέσων δόσεων στα κρίσιμα όργανα και των παραμέτρων δόσης-όγκου στο PTV και τα κρίσιμα όργανα που υπολογίστηκαν σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης από το DVH, δίνονται στον Πίνακα 10.7, ενώ γραφικά αναπαρίστανται στο Σχήμα 10.9., συναρτήσεως της τεχνικής ακτινοβολήσης.

Πίνακας 10.7.: Μέσες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης.

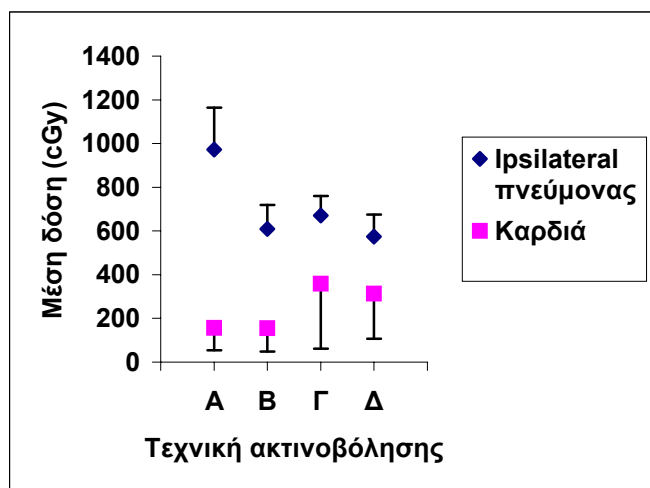
Τεχνική	PTV V ₉₅ (%)	V _{20 Gy} (%)				
		Ipsilateral πνεύμονας	Ipsilateral πνεύμονας	Contralateral πνεύμονας	Καρδιά	Contralateral μαστός
A	92.16 ± 1.71	9.83 ± 1.45	672.0 ± 191.7	15.83 ± 8.79	156.0 ± 101.7	31.00 ± 22.78
B	91.83 ± 0.82	8.20 ± 1.75	609.2 ± 109.6	15.50 ± 8.62	155.8 ± 108.1	30.17 ± 22.21
Γ	94.65 ± 2.46	12.28 ± 1.45	670.7 ± 89.9	64.17 ± 19.46	359.5 ± 298.5	198.3 ± 158.4
Δ	95.54 ± 1.53	10.01 ± 2.31	573.5 ± 101.9	54.00 ± 15.58	312.7 ± 205.1	149.7 ± 120.7



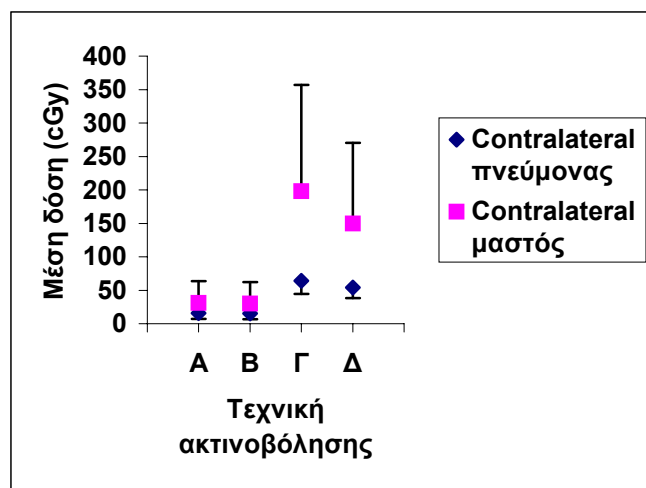
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 10.9.: Γραφική παράσταση (α) του V₉₅ στο PTV, (β) του V_{20Gy} στον ipsilateral πνεύμονα, (γ) της μέσης δόσης στον ipsilateral πνεύμονα και την καρδιά και (δ) της μέσης δόσης στον contralateral πνεύμονα και τον contralateral μαστό, συναρτήσει της τεχνικής.

Οι τιμές του P που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του Πίνακα 10.4., κατά τη σύγκριση των διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης, δίνονται στον Πίνακα 10.8.

Πίνακας 10.8.: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση των τεχνικών Α, Β Γ και Δ.

Συγκρινόμενες τεχνικές	Τιμή του P					
	PTV V_{95} (%)	$V_{20\text{ Gy}}$ (%)	Μέση δόση (cGy)			
		Ipsilateral πνεύμονας	Ipsilateral πνεύμονας	Contralateral πνεύμονας	Καρδιά	Contralateral μαστός
A/B	0.6875	0.0313	0.0313	0.5000	0.5625	0.2500
A/Γ	0.0313	0.0313	0.8438	0.0313	0.0313	0.0313
A/Δ	0.0313	1.0000	0.2188	0.0625	0.0313	0.0313
B/Γ	0.0313	0.0313	0.4375	0.0313	0.0313	0.0313
B/Δ	0.0313	0.0938	1.0000	0.0625	0.0313	0.0313
Γ/Δ	0.3125	0.0313	0.0625	0.0625	0.0313	0.0625

Από τα αποτελέσματα των Πινάκων 10.7. και 10.8. καταλήγουμε στα εξής:

- **PTV:** Η μεγαλύτερη τιμή στο V_{95} καταγράφηκε με την τεχνική Δ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Α και Β. Η μικρότερη τιμή παρατηρήθηκε στην τεχνική Β.
- **Ipsilateral πνεύμονας:** Ως προς το $V_{20\text{ Gy}}$, μικρότερη τιμή σημειώθηκε στην τεχνική Β, με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Α και Γ. Η μεγαλύτερη τιμή καταγράφηκε στην τεχνική Γ. Θεωρώντας τη μέση δόση, μικρότερη τιμή σημειώθηκε στην τεχνική Δ, όμως οι τέσσερις τεχνικές ήταν μεταξύ τους ισοδύναμες.
- **Contralateral πνεύμονας:** Η χαμηλότερη μέση δόση παρατηρήθηκε στην τεχνική Β, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο με την τεχνική Γ.
- **Καρδιά, contralateral μαστός:** Η τεχνική Β σημείωσε τη χαμηλότερη μέση δόση, με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Γ και Δ. Η τεχνική Γ κατέγραψε τη μεγαλύτερη μέση δόση.

10.3.2.4. Εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον contralateral μαστό

Όμοια με τους μικρούς μαστούς, ο στοχαστικός κίνδυνος που υπολογίστηκε στον contralateral μαστό με τις τέσσερις τεχνικές ακτινοβολήσης, για δέκα και είκοσι χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας, δίνεται στον Πίνακα 10.9.

Πίνακας 10.9.: Στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό.

Χρόνος μετά τη λήξη της θεραπείας	Στοχαστικός κίνδυνος (%)			
	Τεχνική Α	Τεχνική Β	Τεχνική Γ	Τεχνική Δ
10 χρόνια	0.31	0.29	1.96	1.48
20 χρόνια	0.61	0.59	3.92	2.96

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα του Πίνακα 10.9., ο μικρότερος στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό παρατηρήθηκε με την ακτινοβολήση του μαστού με την τεχνική Β. Ο μεγαλύτερος στοχαστικός κίνδυνος εμφανίστηκε με την τεχνική Γ, ο οποίος είναι επτά φορές περίπου μεγαλύτερος από το στοχαστικό κίνδυνο με την τεχνική Β.

10.3.3. Αριστεροί μαστοί

Για τους αριστερούς μαστούς (μικρούς και μεγάλους), καταγράφηκε σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης η παράμετρος $V_{33 \text{ Gy}}$ για την καρδιά . Οι μέσες τιμές της παραμέτρου αυτής δίνονται στον Πίνακα 10.10., ενώ τα αποτελέσματα της σύγκρισης του $V_{33 \text{ Gy}}$ μεταξύ όλων των τεχνικών δίνονται στον Πίνακα 10.11.

Πίνακας 10.10.: Παράμετρος $V_{33 \text{ Gy}}$ για την καρδιά

Τεχνική ακτινοβολήσης	$V_{33 \text{ Gy}}$ (%)
Α	1.093 ± 0.493
Β	0.948 ± 0.460
Γ	3.265 ± 1.395
Δ	2.530 ± 1.014

Πίνακας 10.11.: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση των τεχνικών ακτινοβολήσης ως προς το $V_{33\text{ Gy}}$ της καρδιάς.

Συγκρινόμενες τεχνικές	Τιμή του P
A/B	0.0625
A/Γ	0.0313
A/Δ	0.0313
B/Γ	0.0313
B/Δ	0.0313
Γ/Δ	0.0313

Όπως παρατηρούμε από τα αποτελέσματα των Πινάκων 10.10. και 10.11., η μικρότερη τιμή του $V_{33\text{ Gy}}$ καταγράφηκε στην τεχνική B, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Γ και Δ. Η μεγαλύτερη τιμή σημειώθηκε στην τεχνική Γ.

10.4. Συζήτηση

Στην ενότητα αυτή, διερευνήθηκαν τέσσερις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης του μαστού, στην περίπτωση μικρών και μεγάλων μαστών. Η εκτίμηση των τεχνικών ακτινοβολήσης πραγματοποιήθηκε από τα δεδομένα του DVH, σχετικά με την κάλυψη του PTV και τη δόση στα κρίσιμα όργανα. Το κρίσιμο όργανο που έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει καθορισμένα αποτελέσματα κατά την ακτινοβολήση του μαστού είναι ο ipsilateral πνεύμονας, καθώς ένα τμήμα του ακτινοβολείται με υψηλή δόση, λόγω της κοίλης επιφάνειας του θώρακα. Για το λόγο αυτό, ιδιαίτερη σημασία στον ipsilateral πνεύμονα έχει η παράμετρος $V_{20\text{ Gy}}$.

Όσον αφορά τους μικρούς μαστούς, οι τεχνικές A και B εξασφάλισαν την καλύτερη κάλυψη στο PTV, ενώ η τεχνική B ήταν η βέλτιστη σχετικά με τον ipsilateral πνεύμονα και τον contralateral μαστό. Οι τεχνικές με τα τρία πεδία ακτινοβολίας εμφάνισαν τη μικρότερη μέση δόση στον contralateral πνεύμονα, ενώ στην καρδιά βέλτιστες τεχνικές ήταν οι A, B και Δ. Σε όλες τις περιπτώσεις, η

καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης με τα δύο εφαπτόμενα πεδία, εξασφάλισε τη χειρότερη κάλυψη στο PTV και τις μέγιστες δόσεις στα κρίσιμα όργανα.

Με όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης στους μικρούς μαστούς, οι μέσες δόσεις που καταγράφηκαν στα κρίσιμα όργανα ήταν πολύ μικρότερες από τις δόσεις ανοχής. Δε συνέβη όμως το ίδιο και στην περίπτωση του $V_{20\text{ Gy}}$ στον ipsilateral πνεύμονα, καθώς οι μέσες τιμές που σημειώθηκαν με τις τεχνικές με τα δύο πεδία πλησίασαν το όριο ανοχής (Πίνακας 10.4.). Σε κάποιους ασθενείς μάλιστα, το $V_{20\text{ Gy}}$ που καταγράφηκε ξεπέρασε το 22%. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, κατά την ακτινοβολήση των μικρών μαστών δεν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων αποτελεσμάτων στον contralateral πνεύμονα, την καρδιά και τον contralateral μαστό, όμως υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίτιδας στην περίπτωση ακτινοβολήσης του μαστού με δύο πεδία ακτινοβολίας.

Όσον αφορά τους μεγάλους μαστούς, καλύτερη κάλυψη στο PTV εξασφαλίστηκε με τις τεχνικές Γ και Δ. Οι τεχνικές Β και Δ ήταν οι βέλτιστες σχετικά με τον ipsilateral πνεύμονα, ενώ στον contralateral πνεύμονα οι τεχνικές Α, Β και Δ σημείωσαν τις χαμηλότερες μέσες δόσεις. Στην καρδιά και τον contralateral μαστό, οι τεχνικές με τα τρία πεδία ακτινοβολίας κατέγραψαν τις χαμηλότερες τιμές. Όμοια με τους μικρούς μαστούς, η τεχνική Γ ήταν η χειρότερη σχετικά με την προστασία των κρίσιμων οργάνων. Στην περίπτωση των μεγάλων μαστών, η παράμετρος $V_{20\text{ Gy}}$ και οι μέσες δόσεις στα υγιή όργανα ήταν πολύ μικρότερες από τα όρια ανοχής σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης (Πίνακας 10.7.). Αυτό σημαίνει ότι με οποιαδήποτε τεχνική και αν ακτινοβοληθεί ο μαστός, δε θα εμφανιστούν καθορισμένες ακτινογενείς βλάβες στα κρίσιμα όργανα.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, διαπιστώνουμε ότι τα αποτελέσματα στους μικρούς και τους μεγάλους μαστούς διαφέρουν μεταξύ τους, όσον αφορά το V_{95} στο PTV και το $V_{20\text{ Gy}}$ στον ipsilateral πνεύμονα. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στη διαφορετική θέση του ισόκεντρου στους μικρούς και τους μεγάλους μαστούς. Στους μικρούς μαστούς, το ισόκεντρο βρίσκεται συνηθέστερα κάτω από τη βάση του PTV, εντός του πνεύμονα (Σχήμα 10.4.), με συνέπεια οι ισοδοσικές καμπύλες να μετατοπίζονται προς αυτόν. Αυτό συμβαίνει ακόμα και στην τεχνική Δ, όπου το ισόκεντρο έχει μετατοπιστεί στη βάση του PTV. Η ακτινοβολήση του μαστού με τρία πεδία ακτινοβολίας καθίσταται απαραίτητη, καθώς με τις δύο εκ των τριών δεσμών υπάρχει δυνατότητα προστασίας του πνεύμονα, χωρίς να υποβαθμίζεται η κάλυψη του PTV. Το σχήμα των μεγάλων μαστών είναι λιγότερο κοίλο σε σχέση με των

μικρών και το ισόκεντρο βρίσκεται εντός του PTV. Για το λόγο αυτό, εξασφαλίζεται ικανοποιητική κάλυψη στο PTV με τις τεχνικές με τα δύο πεδία ακτινοβολίας, χωρίς να αυξάνεται σημαντικά η δόση στο τμήμα του πνεύμονα που βρίσκεται κοντά στο PTV, συγκριτικά με τις τεχνικές με τα τρία πεδία ακτινοβολίας.

Από τη διερεύνηση που έγινε στην παράμετρο $V_{33 \text{ Gy}}$ της καρδιάς για τους αριστερούς μαστούς, διαπιστώσαμε ότι οι μικρότερες τιμές παρατηρήθηκαν στις τεχνικές A και B. Σε όλες τις τεχνικές όμως, οι μέσες τιμές που καταγράφηκαν ήταν πολύ μικρότερες από το όριο ανοχής. Κατά συνέπεια, ακόμα και στους αριστερούς μαστούς δεν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης περικαρδίτιδας στην περίπτωση που η ασθενής ακτινοβοληθεί με μία εκ των τεσσάρων τεχνικών και με τη συγκεκριμένη δόση-όγκου.

Ο μαστός, όπως προαναφέρθηκε, είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητο όργανο. Για το λόγο αυτό, αποκτά ιδιαίτερη σημασία η εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου στον contralateral μαστό. Από τα αποτελέσματα των Πινάκων 10.6. και 10.9. διαπιστώνουμε ότι ο στοχαστικός κίνδυνος στα δέκα και τα είκοσι χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας είναι μικρότερος όταν ο μαστός ακτινοβολείται με την τεχνική B, ανεξαρτήτως μεγέθους. Η καθιερωμένη τεχνική με τα δύο εφαπτόμενα πεδία αυξάνει το στοχαστικό κίνδυνο κατά έναν παράγοντα επτά στους μεγάλους μαστούς και δέκα και στους μικρούς. Επομένως, ακόμα και αν δεν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένης βλάβης στον contralateral μαστό λόγω της μέσης δόσης που απορροφά, είναι απαραίτητο να συνεκτιμάται και ο στοχαστικός κίνδυνος από κάθε τεχνική ακτινοβολήσης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ενότητας μπορούν να συγκριθούν με τα αντίστοιχα άλλων εργασιών, στις οποίες έχει γίνει σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης του μαστού (94, 95, 96, 97). Η Nicolini *et al* (97) χρησιμοποίησε την τεχνική A της παρούσας ενότητας, με την ίδια δόση-όγκου. Η μέση τιμή που υπολόγισε για το V_{95} στο PTV ήταν χαμηλότερη από τις αντίστοιχες της εργασίας αυτής, ενώ η παράμετρος $V_{20 \text{ Gy}}$ στον ipsilateral πνεύμονα ήταν υψηλότερη. Η Fogliata *et al* (96) θεώρησε την τεχνική με τα τρία μη-ομοεπίπεδα πεδία ακτινοβολίας, με ίδια δόση-όγκου, και κατέληξε σε υψηλότερες τιμές στο $V_{20 \text{ Gy}}$ του ipsilateral πνεύμονα και στη μέση δόση του contralateral μαστού. Όσον αφορά το στοχαστικό κίνδυνο στον contralateral μαστό, δεν υπάρχουν μελέτες στις οποίες έχει εκτιμηθεί ο στοχαστικός κίνδυνος σε κάθε ασθενή από τη μέση δόση που έχει απορροφήσει ο contralateral μαστός. Οι εργασίες που έχουν διεξαχθεί για την

εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον contralateral μαστό είναι επιδημιολογικές (103, 104) και βασίζονται σε στατιστικά δεδομένα που έχουν ληφθεί από έναν μεγάλο αριθμό ασθενών, σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Ο Yadav *et al* (103) εκτίμησε το ρίσκο στον contralateral μαστό μετά από δέκα και είκοσι χρόνια από τη λήξη της θεραπείας. Οι τιμές που βρήκε ήταν ίσες με 5.6% και 11.3%, αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της παρούσας εργασίας σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης, ανεξάρτητα από το μέγεθος του μαστού.

Συμπερασματικά, στην περίπτωση ασθενούς με μικρό μαστό, προτιμότερη τεχνική ακτινοβολήσης είναι αυτή με τα τρία μη ομοεπίπεδα πεδία ακτινοβολίας, ενώ στην περίπτωση ασθενούς με μεγάλο μαστό καλύτερη τεχνική είναι αυτή με τα δύο εφαπτόμενα πεδία με βελτιστοποιημένη θέση τοποθέτησης του ισόκεντρου. Η καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης, αν και κλινικά είναι εύκολα εφαρμόσιμη, δεν αποτελεί την ιδανική επιλογή, ιδιαίτερα στην περίπτωση των μικρών μαστών. Ακόμα όμως και αν ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων αποτελεσμάτων στα κρίσιμα όργανα με την εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής, η εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου στον contralateral μαστό δε θα πρέπει να αγνοείται. Ο στοχαστικός κίνδυνος στον contralateral μαστό μειώνεται σημαντικά με τη χρησιμοποίηση πολυπλοκότερων τεχνικών ακτινοβολήσης τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Σύγκριση τεχνικών ακτινοβόλησης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του στομάχου

11.1. Εισαγωγή

Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται σχεδόν ένα εκατομμύριο ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στο στομάχι, από τους οποίους οι εφτακόσιες περίπου χιλιάδες πεθαίνουν από την ασθένεια αυτή (105). Στους ασθενείς που ο όγκος είναι χειρουργήσιμος, η μερική ή ολική αφαίρεση του στομάχου αποτελεί τη βασική επιλογή θεραπείας. Ωστόσο, ακόμα και με ολική αφαίρεση του στομάχου, το ποσοστό των ασθενών που υποτροπιάζει παραμένει υψηλό και ίσο με 80-85% (106). Ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στα τρία χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, κατά 11% (107). Για το λόγο αυτό, στα περισσότερα ακτινοθεραπευτικά τμήματα, η διαχείριση της θεραπείας του καρκίνου του στομάχου περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Η βασική δυσκολία κατά την ακτινοθεραπεία του στομάχου είναι ότι ο όγκος περιβάλλεται από ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητες δομές, όπως οι νεφροί, το ήπαρ και ο νωτιαίος μυελός. Η καθιερωμένη τεχνική ακτινοβόλησης του στομάχου περιλαμβάνει ένα πρόσθιο και ένα οπίσθιο πεδίο ακτινοβολίας (108). Το σημαντικότερο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι ένα μεγάλο ποσοστό των νεφρών και του νωτιαίου μυελού ακτινοβολείται με υψηλή δόση. Αν και η επιλογή του βέλτιστου συνδυασμού δεσμών ακτινοβολίας κατά την ακτινοβόληση του στομάχου δεν είναι εύκολη, ο αριθμός των εργασιών στις οποίες έχουν διερευνηθεί και συγκριθεί διαφορετικές τεχνικές ακτινοβόλησης του στομάχου είναι μικρός (109, 110, 111, 112, 113, 114). Στόχος στην παρούσα ενότητα ήταν η σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβόλησης τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας, σχετικά με την κατανομή

της δόσης στον όγκο-στόχο και τους υγιείς ιστούς και η ανάπτυξη και εξέταση μίας νέας τεχνικής ακτινοβόλησης.

11.2. Μέθοδοι

11.2.1. Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας

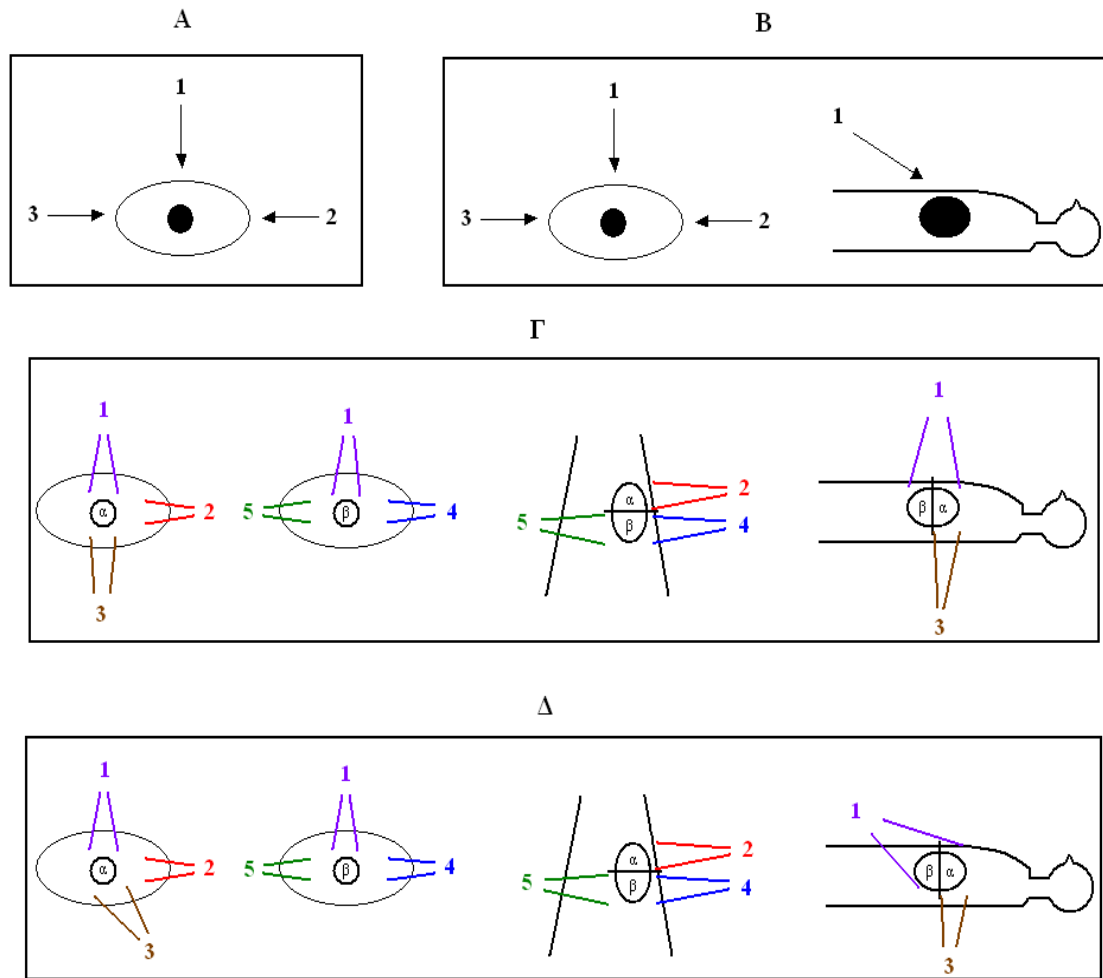
Στην ενότητα αυτή επιλέχθηκαν δέκα ασθενείς με καρκίνο στο στομάχι, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, σε ένα στάδιο θεραπείας. Το CTV, το PTV, τα θεωρούμενα κρίσιμα όργανα και η δόση στον όγκο-στόχο δίνονται στον Πίνακα 11.1.

Πίνακας 11.1.: Παράμετροι σχεδιασμού των πλάνων θεραπείας.

CTV	Στομάχι + περιγαστρικοί λεμφαδένες
PTV	CTV + 1.0 cm
Κρίσιμα όργανα	Νεφροί, Ήπαρ, Νωτιαίος μυελός
Καθορισμένη δόση	4500 cGy (25 κλάσματα)

11.2.2. Τεχνικές ακτινοβόλησης

Για κάθε ασθενή, σχεδιάστηκαν τέσσερις ισοκεντρικές τεχνικές ακτινοβόλησης. Στις δύο τεχνικές (Α και Γ), οι δέσμες ακτινοβολίας ήταν ομοεπίπεδες, ενώ στις άλλες δύο τεχνικές (Β και Δ) χρησιμοποιήθηκαν μη-ομοεπίπεδες δέσμες. Ιδιαίτερα στις τεχνικές Γ και Δ, το στομάχι χωρίστηκε σε δύο ίσα τμήματα, ένα ανώτερο (τμήμα α) και ένα κατώτερο (τμήμα β). Σε κάθε ένα από τα τμήματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές δέσμες ακτινοβολίας. Οι τεχνικές ακτινοβόλησης αναπαρίστανται σχηματικά στο Σχήμα 11.1., ενώ τα χαρακτηριστικά τους δίνονται στον Πίνακα 11.2.



Σχήμα 11.1.: Τεχνικές ακτινοβολήσης (Α-Δ) του στομάχου. Η τεχνική Α αναπαρίσταται σε μία εγκάρσια τομή, η τεχνική Β σε μία εγκάρσια και μία οβελιαία τομή, ενώ οι τεχνικές Γ και Δ σε μία εγκάρσια, μία στεφανιαία και μία οβελιαία τομή.

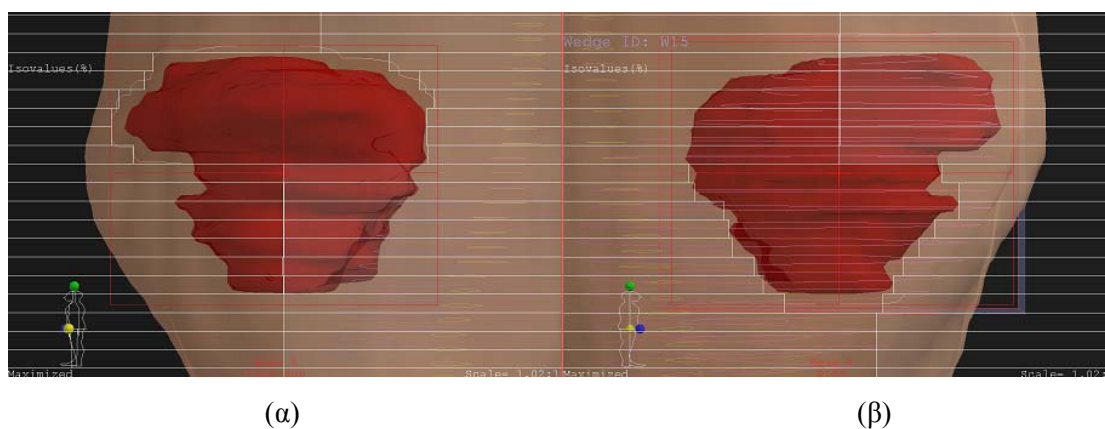
Πίνακας 11.2.: Χαρακτηριστικά τεχνικών ακτινοβολήσης.

Τεχνική ακτινοβολήσης	Τμήμα του PTV που ακτινοβολείται	Δέσμες	Γωνία κεφαλής (°)	Γωνία κρεβατιού (°)	Βάρη Δεσμών (%)
Α	Ολόκληρο	1	0	0	31-44
		2	70-90	0	27-42
		3	270-280	0	24-31
Β	Ολόκληρο	1	295-340	90	34-44
		2	80-90	0	33-39
		3	270-280	0	23-31
Γ	Ολόκληρο	1	0	0	42-49
	Πάνω μισό (α)	2	90-110	0	22-31
		3	180	0	5-9
	Κάτω μισό (β)	4	90	0	9-17
		5	270	0	7-9
Δ	Ολόκληρο	1	300-340	90	40-49
	Πάνω μισό (α)	2	90	0	26-32
		3	120-170	0	6-9
	Κάτω μισό (β)	4	70-90	0	8-18
		5	270-280	0	6-9

- Στην τεχνική Α, οι δέσμες 2 και 3 σε κάποιους ασθενείς στράφηκαν κατά μικρές γωνίες από τη διεύθυνση που έχουν στο Σχήμα 10.1., προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό των νεφρών που ακτινοβολείται. Το ίδιο εφαρμόστηκε και στην τεχνική Β, η οποία διαφέρει από την Α στο γεγονός ότι η πρόσθια δέσμη ακτινοβολίας (δέσμη 1) βρίσκεται σε διαφορετικό επίπεδο από τις υπόλοιπες δέσμες.
- Στην τεχνική Γ, η πρόσθια δέσμη (δέσμη 1) ακτινοβολεί όλο το PTV. Το πάνω μισό τμήμα του PTV ακτινοβολείται επιπλέον από μία αριστερή πλάγια και μία οπίσθια δέσμη, ενώ το κάτω μισό από μία αριστερή και μία δεξιά πλάγια δέσμη. Όμοια με τις τεχνικές Α και Β, σε κάποιους ασθενείς οι πλάγιες

δέσμες (2, 4 και 5) στράφηκαν κατά μικρές γωνίες, για την προστασία των νεφρών. Η επιλογή του τμήματος του PTV που ακτινοβολεί η κάθε δέσμη πραγματοποιήθηκε κλείνοντας τα κατάλληλα MLC της δέσμης (στο πάνω μισό ή το κάτω μισό τμήμα του PTV), όπως φαίνεται στο Σχήμα 10.2. για τις δέσμες 2 και 5. Στην τεχνική αυτή, σε όλες τις δέσμες ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκε το ίδιο ισόκεντρο, το οποίο αντιστοιχούσε στο κέντρο του PTV.

- Στην ενότητα αυτή προτάθηκε και μία επιπλέον τεχνική ακτινοβολήσης, η οποία προέκυψε από το συνδυασμό των τεχνικών Β και Γ, η τεχνική Δ. Η τεχνική Δ διαφέρει από την τεχνική Γ στο γεγονός ότι η πρόσθια δέσμη (δέσμη 1) βρίσκεται σε διαφορετικό επίπεδο από τις υπόλοιπες δέσμες και στο ότι η οπίσθια δέσμη (δέσμη 3) έχει στραφεί κατά 10-60°, σε σύγκριση με τη δέσμη 3 της τεχνικής Γ. Η στροφή της δέσμης αυτής πραγματοποιήθηκε επειδή παρατηρήθηκε ότι μειωνόταν έντονα η δόση στο νωτιαίο μυελό, παρ' όλο που αυξανόταν η δόση στον αριστερό νεφρό. Επειδή, όπως θα δούμε παρακάτω, με τη χρησιμοποίηση μη-ομοεπίπεδων δεσμών η δόση στον αριστερό νεφρό μειώνεται έντονα, η στροφή της οπίσθιας δέσμης ήταν εφικτή.
- Σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης χρησιμοποιήθηκαν δέσμες φωτονίων ενέργειας 18 MV. Το περιθώριο μεταξύ του περιγράμματος του PTV και του ορίου της δέσμης ήταν ίσο με 4 mm.



Σχήμα 11.2.: Προβολή BEV της δέσμης (α) 2 και (β) 5 στην τεχνική Γ. Στη δέσμη 2 τα MLC έχουν κλείσει στο κάτω μισό PTV, ενώ στη δέσμη 5 στο πάνω μισό PTV.

11.2.3. Παράμετροι δόσης-όγκου και ακτινογενείς βλάβες των κρίσιμων οργάνων

Οι παράμετροι δόσης-όγκου ($D_{x\%}$) που καταγράφηκαν σε κάθε κρίσιμο όργανο, τα όρια ανοχής των παραμέτρων δόσης-όγκου, οι δόσεις ανοχής και οι αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες σε περίπτωση υπέρβασης των ορίων (54, 111), δίνονται στον Πίνακα 11.3. Στους νεφρούς, το ήπαρ και την καρδιά, η δόση ανοχής αναφέρεται στη μέση δόση του οργάνου, ενώ στο νωτιαίο μυελό στη μέγιστη δόση.

Πίνακας 11.3.: Παράμετροι δόσης-όγκου, δόσεις ανοχής και αντίστοιχες ακτινογενείς βλάβες για κάθε κρίσιμο όργανο.

Όργανο	$D_{x\%}$	Όριο ανοχής του $D_{x\%}$ (cGy)	Δόση ανοχής (cGy)	Ακτινογενής βλάβη
Νεφροί	$D_{33\%}$	2250	2000	Κλινική νεφρίτιδα
Ήπαρ	$D_{60\%}$	3000	3000	Ηπατική ανεπάρκεια
Νωτιαίος μυελός	$D_{10\%}$	4500	5000	Μυελίτιδα/Νέκρωση Εξέλκωση/Διάτρηση

11.2.4. Υπολογισμός του NTCP των κρίσιμων οργάνων

Οι τιμές n , m και TD_{50} που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NTCP των κρίσιμων οργάνων δίνονται στον Πίνακα 11.4.

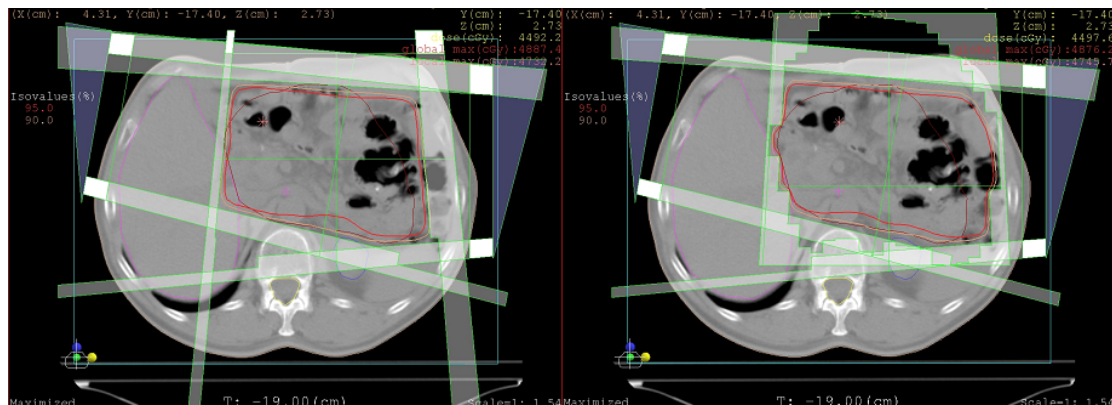
Πίνακας 11.4.: Παράμετροι ανοχής για τον υπολογισμό του NTCP.

Όργανο	n	m	TD_{50} (Gy)
Νεφροί	0.70	0.10	28
Ήπαρ	0.32	0.15	40
Νωτιαίος μυελός	0.05	0.175	66.5

11.3. Αποτελέσματα

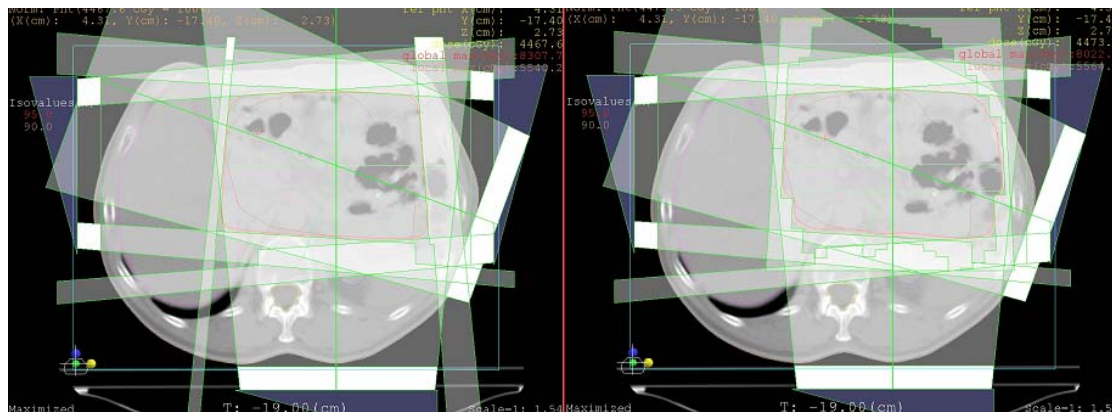
11.3.1. Ισοδοσικές καμπύλες των τεχνικών ακτινοβολήσης

Στο Σχήμα 11.3. φαίνονται οι 90% και 95% ισοδοσικές καμπύλες στην κεντρική εγκάρσια τομή ενός ασθενούς. Όπως διακρίνεται, στο συγκεκριμένο ασθενή το PTV καλύπτεται επαρκέστερα από τις ισοδοσικές καμπύλες στις τεχνικές Γ και Δ, ενώ οι τεχνικές με τις μη-ομοεπίπεδες δέσμες (Β και Δ), προστατεύουν πιο αποτελεσματικά το ήπαρ στη συγκεκριμένη τομή.



(α)

(β)



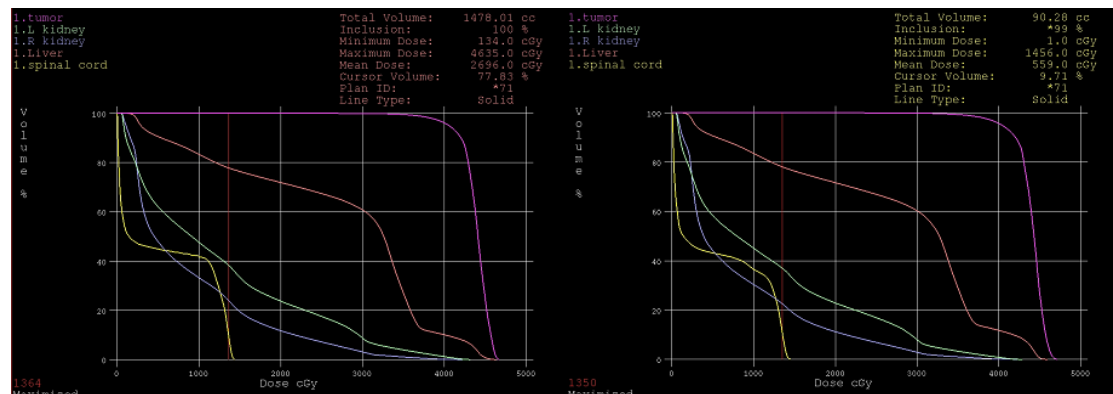
(γ)

(δ)

Σχήμα 11.3.: Ισοδοσικές καμπύλες στην τεχνική (α) Α, (β) Β, (γ) Γ και (δ) Δ στην κεντρική εγκάρσια τομή ενός ασθενούς. Η καφέ καμπύλη αντιστοιχεί στην 90% ισοδοσική και η κόκκινη στην 95% ισοδοσική. Το σκούρο κόκκινο περίγραμμα αναπαριστά το PTV, το μοβ το ήπαρ, το μπλε τον αριστερό νεφρό και το κίτρινο το νωτιαίο μυελό.

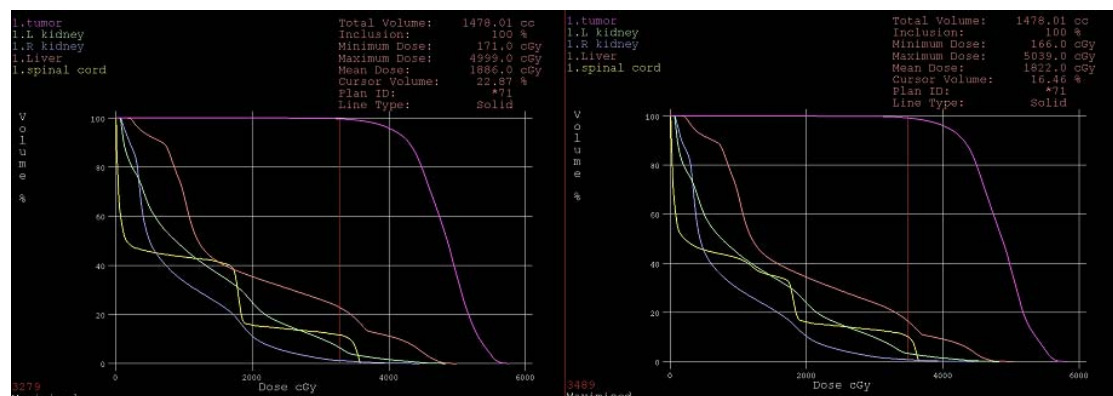
11.3.2. DVH των τεχνικών ακτινοβόλησης

Το DVH κάθε τεχνικής ακτινοβόλησης που λήφθηκε για το PTV, τους νεφρούς, το ήπαρ και το νωτιαίο μυελό φαίνεται στο Σχήμα 11.4., στην περίπτωση ενός ασθενούς. Όπως παρατηρούμε στο συγκεκριμένο ασθενή, στις τεχνικές που το PTV έχει χωριστεί σε δύο μέρη (Γ και Δ), μειώνεται έντονα η δόση στο ήπαρ, όμως αυξάνεται η δόση στο νωτιαίο μυελό, συγκριτικά με τις τεχνικές Α και Β.



(α)

(β)



(γ)

(δ)

Σχήμα 11.4.: DVH της τεχνικής (α) Α, (β) Β, (γ) Γ και (δ) Δ στην περίπτωση ενός ασθενούς. Η σκούρα μοβ καμπύλη αναπαριστά το PTV, η πορτοκαλί το ήπαρ, η πράσινη τον αριστερό νεφρό, η ανοιχτή μοβ το δεξιό νεφρό και η κίτρινη το νωτιαίο μυελό.

11.3.3. Μέσες ή μέγιστες δόσεις και παράμετροι δόσης-όγκου

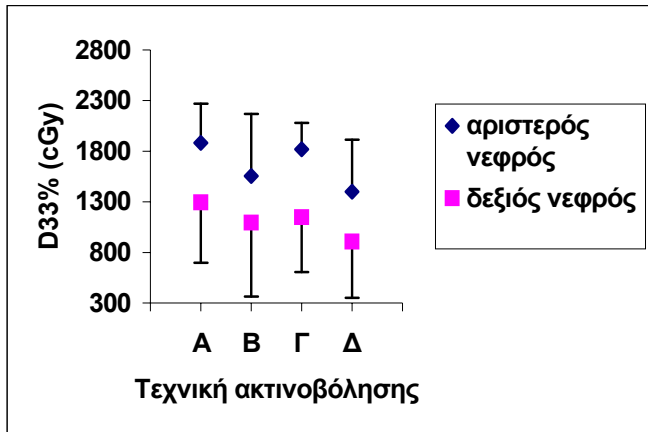
Οι μέσες τιμές των παραμέτρων δόσης-όγκου στο PTV και τα κρίσιμα όργανα για κάθε τεχνική ακτινοβολήσης, δίνονται στον Πίνακα 11.5., ενώ οι μέσες τιμές των μέσων δόσεων στους νεφρούς και το ήπαρ και της μέγιστης δόσης στο νοτιαίο μυελό δίνονται στον Πίνακα 11.6. Τα αποτελέσματα των Πινάκων 11.5. και 11.6. αναπαρίστανται γραφικά στα Σχήματα 11.5. και 11.6. αντίστοιχα, συναρτήσε της τεχνικής ακτινοβολήσης.

Πίνακας 11.5.: Παράμετροι δόσης-όγκου σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης.

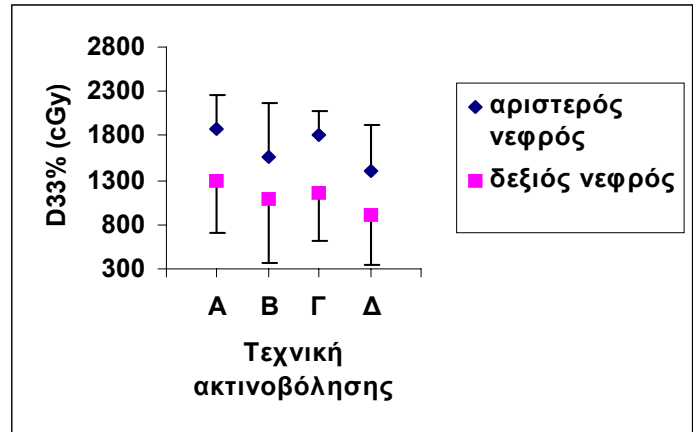
Τεχνική	V ₉₅ (%)	D _{33%} (cGy)		D _{60%} (cGy)	D _{10%} (cGy)
	PTV	Αριστερός νεφρός	Δεξιός νεφρός	Ήπαρ	Νωτιαίος μυελός
A	88.63 ± 3.41	1881 ± 389	1294 ± 598	2318 ± 601	1829 ± 523
B	89.01 ± 3.32	1555 ± 614	1093 ± 729	2395 ± 599	1565 ± 713
Γ	91.01 ± 1.74	1817 ± 262	1149 ± 544	1416 ± 333	2886 ± 611
Δ	91.11 ± 2.18	1399 ± 516	906 ± 556	1494 ± 341	2256 ± 820

Πίνακας 11.6.: Μέση ή μέγιστη δόση στα κρίσιμα όργανα σε κάθε τεχνική ακτινοβολήσης.

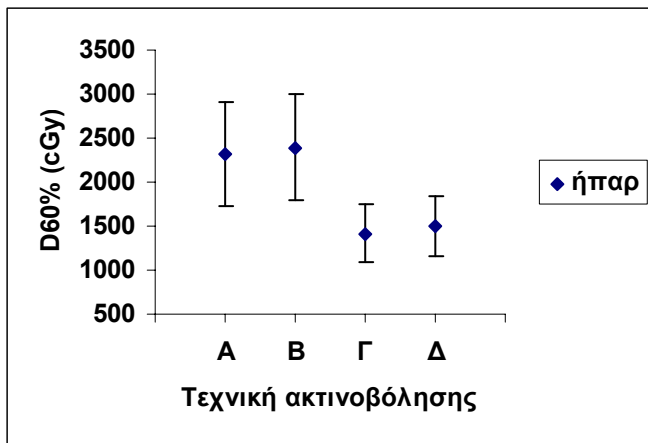
Τεχνική	Μέση δόση (cGy)			Μέγιστη δόση (cGy)
	Αριστερός νεφρός	Δεξιός νεφρός	Ήπαρ	Νωτιαίος μυελός
A	1650 ± 370	1111 ± 485	2576 ± 218	2363 ± 860
B	1349 ± 476	951 ± 521	2616 ± 262	2258 ± 944
Γ	1554 ± 323	966 ± 401	2095 ± 268	3243 ± 853
Δ	1246 ± 413	826 ± 389	2116 ± 263	2868 ± 979



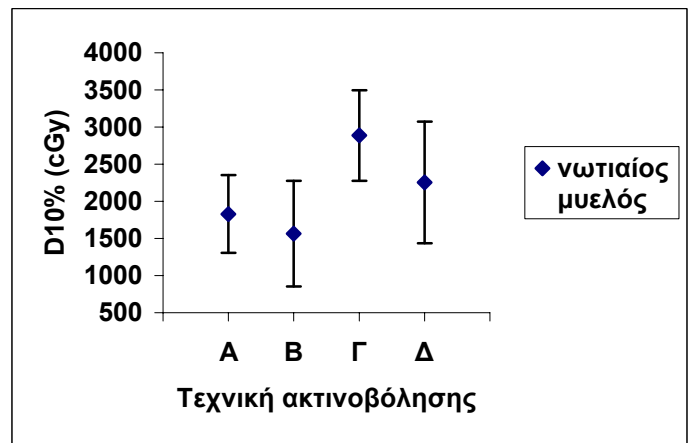
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 11.5.: Παράμετροι δόσης-όγκου (α) του PTV, (β) του αριστερού και του δεξιού νεφρού, (γ) του ήπατος και (δ) του νωτιαίου μυελού, συναρτήσει της τεχνικής ακτινοβολήσης.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση των παραμέτρων δόσης-όγκου και των μέσων ή μέγιστων δόσεων των κρίσιμων οργάνων παρατίθενται στους Πίνακες 11.7. και 11.8., αντίστοιχα.

Πίνακας 11.7.: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση των παραμέτρων δόσης-όγκου.

Συγκρινόμενες τεχνικές	Τιμή του <i>P</i>				
	V ₉₅ (%)	D _{33%} (cGy)		D _{60%} (cGy)	D _{10%} (cGy)
	PTV	Αριστερός νεφρός	Δεξιός νεφρός	Ήπαρ	Νωτιαίος μυελός
A/B	0.4316	0.0059	0.0273	0.7695	0.2754
A/Γ	0.0195	0.4922	0.3750	0.0273	0.0039
A/Δ	0.0098	0.0059	0.0273	0.0273	0.2754
B/Γ	0.0840	0.1602	0.4961	0.0098	0.0020
B/Δ	0.0645	0.3223	0.6250	0.0098	0.0645
Γ/Δ	0.8457	0.0020	0.0195	0.2754	0.0059

Πίνακας 11.8.: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης κατά τη σύγκριση της μέγιστης δόσης στο νωτιαίο μυελό και της μέσης δόσης στα υπόλοιπα κρίσιμα όργανα.

Συγκρινόμενες τεχνικές	Τιμή του <i>P</i>			
	Μέση δόση			Μέγιστη δόση
	Αριστερός νεφρός	Δεξιός νεφρός	Ήπαρ	Νωτιαίος μυελός
A/B	0.0020	0.0059	0.4316	0.2324
A/Γ	0.1934	0.0840	0.0020	0.0137
A/Δ	0.0020	0.0020	0.0020	0.1602
B/Γ	0.0645	0.4922	0.0020	0.0059
B/Δ	0.4316	0.5566	0.0020	0.0645
Γ/Δ	0.0020	0.0020	0.5703	0.3747

Από τα αποτελέσματα των Πινάκων 11.5., 11.6., 11.7. και 11.8. προκύπτουν τα εξής:

- **PTV:** Υψηλότερη τιμή στο V_{95} καταγράφηκε στην τεχνική Δ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο με την τεχνική Α.
- **Αριστερός νεφρός:** Οι χαμηλότερες τιμές στο $D_{33\%}$ και τη μέση δόση καταγράφηκαν στην τεχνική Δ, με στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Α και Γ, ενώ οι υψηλότερες παρατηρήθηκαν στην τεχνική Α.
- **Δεξιός νεφρός:** Η τεχνική Δ εμφάνισε τις χαμηλότερες τιμές στο $D_{33\%}$ και τη μέση δόση, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Α και Γ, ενώ οι υψηλότερες τιμές καταγράφηκαν στην τεχνική Α.
- **Ήπαρ:** Η τεχνική Γ σημείωσε τις μικρότερες τιμές στην παράμετρο $D_{60\%}$ και τη μέση δόση, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Α και Β, ενώ στην τεχνική Β παρατηρήθηκαν οι υψηλότερες τιμές.
- **Νωτιαίος μυελός:** Οι χαμηλότερες τιμές στη μέγιστη δόση και την παράμετρο $D_{33\%}$ καταγράφηκαν στην τεχνική Β, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο με την τεχνική Γ.

11.3.4. NTCP στα κρίσιμα όργανα

Οι μέσες τιμές που υπολογίστηκαν για το NTCP στα κρίσιμα όργανα, δίνονται στον Πίνακα 11.9.

Πίνακας 11.9.: Μέσες τιμές του NTCP στα κρίσιμα όργανα για τις τέσσερις τεχνικές ακτινοβολήσης.

Τεχνική	NTCP (%)			
	Αριστερός νεφρός	Δεξιός νεφρός	Ήπαρ	Νωτιαίος μυελός
A	0.3680 ± 0.5959	0.1200 ± 0.3795	6.049 ± 2.854	0.0040 ± 0.0069
B	0.0760 ± 0.1868	0.1430 ± 0.4522	7.415 ± 4.272	0.0070 ± 0.0125
Γ	0.0870 ± 0.1861	0 ± 0	3.444 ± 3.487	0.0700 ± 0.0638
Δ	0.0160 ± 0.0506	0 ± 0	2.681 ± 2.512	0.0260 ± 0.0363

Από τη σύγκριση του NTCP στα κρίσιμα όργανα μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης, προέκυψαν τα αποτελέσματα που δίνονται στον Πίνακα 11.10.

Πίνακας 11.10.: Σύγκριση του NTCP μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης.

Συγκρινόμενες τεχνικές	Τιμή του P			
	NTCP			
	Αριστερός νεφρός	Δεξιός νεφρός	Ήπαρ	Νωτιαίος μυελός
A/B	0.0013	1.0000	0.0840	0.5000
A/Γ	0.0938	1.0000	0.0273	0.0078
A/Δ	0.0313	1.0000	0.0039	0.0313
B/Γ	1.0000	1.0000	0.0098	0.0078
B/Δ	0.6250	1.0000	0.0020	0.0938
Γ/Δ	0.1250	1.0000	0.0488	0.0313

Από τα αποτελέσματα των Πινάκων 11.9. και 11.10 καταλήγουμε στα εξής:

- $NTCP_{\text{Αριστερός νεφρός}}$: Η χαμηλότερη τιμή παρατηρήθηκε στην τεχνική Δ, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με την τεχνική Α.
- $NTCP_{\text{Δεξιός νεφρός}}$: Η τεχνικές Γ και Δ σημείωσαν τις χαμηλότερες τιμές, αλλά ήταν ισοδύναμες με τις υπόλοιπες τεχνικές.
- $NTCP_{\text{Ήπαρ}}$: Η τεχνική Δ εμφάνισε τη χαμηλότερη στατιστικά τιμή, συγκρινόμενη με όλες τις υπόλοιπες τεχνικές ακτινοβολήσης. Η μεγαλύτερη τιμή παρατηρήθηκε στην τεχνική Β.
- $NTCP_{\text{Νωτιαίος μυελός}}$: Η χαμηλότερη τιμή καταγράφηκε στην τεχνική Α, έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τεχνικές Γ και Δ. Η τεχνική Γ σημείωσε τη μεγαλύτερη τιμή.

11.4. Συζήτηση

Στην παρούσα ενότητα θεωρήθηκαν τέσσερις διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης τρισιδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας του στομάχου, οι οποίες συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς τη μέση ή τη μέγιστη δόση των κρίσιμων οργάνων, τις παραμέτρους δόσης-όγκου του PTV και των κρίσιμων οργάνων και το βιολογικό δείκτη NTCP. Επειδή όπως προαναφέρθηκε, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με καρκίνο στο στομάχι δεν είναι μεγάλο, είναι ιδιαίτερα σημαντικό στο διάστημα που ζουν να τους εξασφαλιστεί καλή ποιότητα ζωής. Για το λόγο αυτό, η αποφυγή καθορισμένων ακτινογενών βλαβών στα υγιή όργανα κατά την ακτινοθεραπεία του στομάχου είναι πολύ σημαντική. Ιδιαίτερα κρίσιμα όργανα στην ενότητα αυτή θεωρούνται ο αριστερός νεφρός και το ήπαρ, καθώς αυτά βρίσκονται πολύ κοντά στο στομάχι και έχουν όρια ανοχής που είναι μικρότερα από την καθορισμένη δόση.

Όσον αφορά το PTV, η τεχνική που εξασφάλισε την καλύτερη κάλυψη ήταν η τεχνική Δ. Σχετικά με τον δεξιό και τον αριστερό νεφρό, οι καλύτερες τεχνικές ως προς τη μέση δόση και την παράμετρο $D_{33\%}$ ήταν οι Β και Δ. Οι τεχνικές Γ και Δ ήταν οι βέλτιστες σχετικά με τη μέση δόση και την παράμετρο $D_{60\%}$ στο ήπαρ, ενώ οι τεχνικές Α, Β και Δ εξασφάλισαν τις χαμηλότερες τιμές στη μέγιστη δόση και την παράμετρο $D_{10\%}$ στο νωτιαίο μυελό. Όπως παρατηρούμε, στις τεχνικές που χρησιμοποιούνται μη-ομοεπίπεδες δέσμες ακτινοβολίας, οι νεφροί προστατεύονται πιο αποτελεσματικά. Αυτό συμβαίνει λόγω της στροφής της πρόσθιας δέσμης (δέσμη 1), που έχει σαν συνέπεια η δόση εξόδου της να μη διέρχεται από τον αριστερό και το δεξιό νεφρό. Επιπλέον, η δόση στο ήπαρ μειώνεται έντονα στις τεχνικές που το PTV έχει διαιρεθεί σε δύο τμήματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στο πάνω μισό τμήμα του στομάχου (τμήμα α) δεν εισέρχεται δέσμη από τη μεριά που βρίσκεται το ήπαρ.

Οι μέσες τιμές που λήφθηκαν για τις παραμέτρους δόσης-όγκου και τη μέση ή τη μέγιστη δόση στα κρίσιμα όργανα δεν ξεπέρασαν σε καμία τεχνική ακτινοβολήσης τα όρια ανοχής. Ωστόσο, τα όρια ανοχής προσεγγίστηκαν σε κάποιους ασθενείς στον αριστερό νεφρό με τις τεχνικές Α και Γ και στο ήπαρ με τις τεχνικές Α και Β. Για το λόγο αυτό, η ιδιαιτερότητα της ανατομίας κάθε ασθενούς και το ποσοστό του αριστερού νεφρού ή του ήπατος που εισέρχεται στο PTV πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν κατά την επιλογή της τεχνικής ακτινοβολήσης σε κάθε ασθενή, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση καθορισμένων αποτελεσμάτων στα κρίσιμα όργανα.

Θεωρώντας το NTCP στον αριστερό νεφρό, καλύτερες τεχνικές ήταν οι Β, Γ και Δ, ενώ ως προς το NTCP στον δεξιό νεφρό όλες οι τεχνικές ήταν μεταξύ τους ισοδύναμες. Σχετικά με το NTCP στο ήπαρ, βέλτιστη τεχνική ήταν η Δ, ενώ οι τεχνικές Α και Β ήταν προτιμότερες όσον αφορά το NTCP στο νωτιαίο μυελό. Όπως παρατηρούμε στα αποτελέσματα του Πίνακα 11.9., οι τιμές που καταγράφηκαν για το NTCP σε όλα τα κρίσιμα όργανα ήταν χαμηλές (<1%), εκτός από την περίπτωση του ήπατος. Οι τιμές του NTCP που σημειώθηκαν στο ήπαρ ήταν της τάξης 3-7%, γεγονός που αποδεικνύει ότι το ήπαρ αποτελεί το πλέον κρίσιμο όργανο κατά την ακτινοθεραπεία του στομάχου.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ενότητας μπορούν να συγκριθούν με αντίστοιχα άλλων εργασιών, στις οποίες έχουν συγκριθεί διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης του στομάχου. Ο Leong *et al* (110) συνέκρινε την τεχνική ακτινοβολήσης με το διαιρεμένο σε δύο τμήματα PTV (τεχνική Γ) με την καθιερωμένη τεχνική που περιλαμβάνει ένα πρόσθιο και ένα οπίσθιο πεδίο και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τεχνική με το διαιρεμένο PTV προστατεύει καλύτερα τους νεφρούς και το νωτιαίο μυελό, όχι όμως και το ήπαρ. Οι Soyfer *et al* (113) και Alani *et al* (114) θεώρησαν την τεχνική με τις μη-ομοεπίπεδες δέσμες ακτινοβολίας (τεχνική Β). Και στις δύο εργασίες, η μέση δόση που καταγράφηκε στο ήπαρ στη συγκεκριμένη τεχνική ήταν μικρότερη από την αντίστοιχη της παρούσας ενότητας. Η μέση δόση που παρατηρήθηκε στον αριστερό νεφρό στην εργασία του Soyfer *et al* και η μέγιστη δόση στο νωτιαίο μυελό στην εργασία του Alani *et al*, ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της εργασίας αυτής.

Συμπερασματικά, στις τεχνικές που το PTV έχει διαιρεθεί σε δύο τμήματα (Γ και Δ), μειώνεται έντονα η δόση στο ήπαρ, όμως αυξάνεται η δόση στο νωτιαίο μυελό, συγκριτικά με τις άλλες τεχνικές. Στις τεχνικές που απαρτίζονται από μη-ομοεπίπεδες δέσμες ακτινοβολίας (Β και Δ) μειώνεται η δόση στους νεφρούς και το νωτιαίο μυελό, σε σύγκριση με τις τεχνικές που αποτελούνται από ομοεπίπεδες δέσμες. Συνδυάζοντας την τεχνική με το διαιρεμένο PTV με τη χρησιμοποίηση μη-ομοεπίπεδων δεσμών, επιτυγχάνεται ταυτόχρονη μείωση της δόσης στους νεφρούς, το ήπαρ και τον νωτιαίο μυελό. Επομένως, η προτεινόμενη τεχνική (τεχνική Δ) αποτελεί τη βέλτιστη λύση όσον αφορά την προστασία των κρίσιμων οργάνων, χωρίς να υποβιβάζεται η κάλυψη του PTV. Στην περίπτωση όμως ασθενούς στον οποίο μόνο ένα μικρό μέρος του όγκου του ήπατος εισέρχεται στο PTV, προτιμότερη τεχνική ακτινοβολήσης είναι αυτή με τις μη-ομοεπίπεδες δέσμες (τεχνική Β), καθώς

είναι πιο εύκολη κατά το σχεδιασμό του πλάνου αλλά και κατά τη χορήγηση της θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

Συμπεράσματα, περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές

12.1. Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης για τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του εγκεφάλου, της παρωτίδας, του μαστού και του στομάχου. Στις τέσσερις πρώτες περιοχές, η ακτινοθεραπεία πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια και διερευνήθηκε ο βέλτιστος συνδυασμός τεχνικών ακτινοβολήσης στις δύο φάσεις θεραπείας, με χρήση του σύνθετου πλάνου. Στο μαστό και το στομάχι, εξετάστηκαν διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολήσης, οι οποίες αξιολογήθηκαν από τα δεδομένα του DVH.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τους βιολογικούς δείκτες (TCP, NTCP, UTCP) και τις μέσες ή μέγιστες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στις περιοχές που η ακτινοθεραπεία πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις, συμπεραίνουμε ότι αυτά συγκλίνουν. Αυτό σημαίνει ότι τόσο οι βιολογικοί δείκτες, όσο και οι μέσες δόσεις από τα σύνθετα πλάνα, αποτελούν αξιόλογα εργαλεία για τη σύγκριση διαφορετικών συνδυασμών τεχνικών ακτινοβολήσης. Οι βιολογικοί δείκτες υπερτερούν στο γεγονός ότι παρέχουν πληροφορία για τη βιολογική επίδραση της ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο και τους υγιείς ιστούς, ενώ με τις μέσες ή μέγιστες δόσεις των κρίσιμων οργάνων στα σύνθετα πλάνα υπάρχει δυνατότητα άμεσης εκτίμησης του κατά πόσο ένας συγκεκριμένος συνδυασμός τεχνικών θα οδηγήσει στην εμφάνιση ακτινικής βλάβης σε ένα κρίσιμο όργανο.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, όταν η θεραπεία ολοκληρώνεται σε δύο ή περισσότερα στάδια, η όλη διαδικασία δεν αντιμετωπίζεται συνολικά, αλλά κάθε στάδιο αποτελεί μία ανεξάρτητη συνιστώσα. Στην περίπτωση αυτή, η τεχνική ακτινοβολήσης που επιλέγεται σε κάθε φάση θεραπείας δεν εξαρτάται από τις τεχνικές των άλλων φάσεων. Η εκτίμηση της μέσης δόσης που έχει λάβει ένα συγκεκριμένο όργανο γίνεται κατά προσέγγιση, αθροίζοντας τις μέσες δόσεις κάθε φάσης, ενώ δεν υπάρχει δυνατότητα υπολογισμού της συνολικής μέγιστης δόσης που

έχει απορροφήσει ένα όργανο. Η χρήση σύνθετου πλάνου μας παρέχει τη δυνατότητα να επιλέγουμε τον καταλληλότερο συνδυασμό τεχνικών ακτινοβολήσης στις διαφορετικές φάσεις θεραπείας, να υπολογίζουμε τη δόση κάθε οργάνου με ακρίβεια και να εκτιμούμε τη συνολική βιολογική επίδραση της ακτινοβολίας και τον ακτινογενή κίνδυνο. Η ένταξη του σύνθετου πλάνου στην καθημερινή κλινική πράξη είναι εφικτή, καθώς ο χρόνος δημιουργίας του είναι πολύ μικρός.

Σχετικά με την ακτινοθεραπεία του μαστού, σε πολλά ακτινοθεραπευτικά τμήματα της Ελλάδας εξακολουθεί να εφαρμόζεται η δισδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία. Αυτό απορρέει από το γεγονός ότι η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα εύκολη και γρήγορη στην κλινική πράξη, ενώ παράλληλα η συχνότερη καθορισμένη ακτινογενής βλάβη που παρατηρείται, η πνευμονίτιδα, δεν είναι ιδιαίτερα σφοδρή. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή δεν είναι η πιο σωστή. Σε κάθε ασθενή που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία είναι απαραίτητο να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων αποτελεσμάτων, καθώς έτσι του εξασφαλίζεται καλύτερη ποιότητα ζωής. Επιπλέον, στην περίπτωση καρκίνου του μαστού, που το προσδόκιμο ζωής των ασθενών είναι μεγάλο, είναι ιδιαίτερα σημαντική η εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου σε ακτινοευαίσθητα όργανα, όπως είναι ο υγιής μαστός. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας έδειξαν ότι οι τεχνικές τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης καθορισμένων και στοχαστικών αποτελεσμάτων στα κρίσιμα όργανα, συγκριτικά με την καθιερωμένη τεχνική ακτινοβολήσης και κατά συνέπεια είναι απαραίτητο να ενταχθούν στην καθημερινή κλινική πράξη.

Όσον αφορά το στομάχι, τα αποτελέσματα στα οποία καταλήξαμε στην παρούσα εργασία είναι ενθαρρυντικά σχετικά με τις καθορισμένες ακτινογενείς βλάβες στα κρίσιμα όργανα. Το βασικό μειονέκτημα της νέας μεθόδου που προτάθηκε είναι ότι είναι αρκετά δύσκολη και χρονοβόρα κατά το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας αλλά και κατά τη χορήγηση της θεραπείας. Επειδή όμως τα περιστατικά ασθενών με καρκίνο στο στομάχι που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είναι σπάνια, υπάρχει δυνατότητα αφιέρωσης μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος σε αυτά, κατά την κλινική πράξη.

12.2. Περιορισμοί

Κατά τη διεξαγωγή της εργασίας αυτής υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί. Σε όλες τις περιοχές που αναλύθηκαν και ιδιαίτερα σε αυτές που παρατηρήθηκαν έντονες αποκλίσεις στα αποτελέσματα μεταξύ των διαφορετικών ασθενών, θα ήταν προτιμότερο αν εξεταζόταν μεγαλύτερος αριθμός ασθενών. Στον προστάτη, την ουροδόχο κύστη, τον εγκέφαλο και την παρωτίδα, όπου η ακτινοθεραπεία διεξάχθηκε σε δύο στάδια, δε χρησιμοποιήθηκαν συντελεστές βάρους στο NTCP των κρίσιμων οργάνων κατά τον υπολογισμό του UTCP. Κατά συνέπεια, οι δομές που είχαν σημειώσει τις μεγαλύτερες τιμές στο NTCP συνεισέφεραν περισσότερο στο τελικό αποτέλεσμα του UTCP. Επιπλέον, το TCP υπολογίστηκε για το PTV της δεύτερης φάσης θεραπείας (PTV₂). Αυτό σημαίνει ότι η υπολογισμένη τιμή του TCP δεν αντιστοιχεί πλήρως στην πιθανότητα τοπικού ελέγχου του καρκίνου, καθώς κατά τον υπολογισμό δεν έχει συνυπολογιστεί η πλήρης συνεισφορά της ακτινοβόλησης στο PTV της πρώτης φάσης θεραπείας. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι οι τιμές των TCP και NTCP δεν πρέπει να αξιολογούνται κατά απόλυτη τιμή, αλλά να χρησιμοποιούνται μόνο σαν εργαλείο σύγκρισης των διαφορετικών τεχνικών ακτινοβόλησης.

12.3. Μελλοντικές προοπτικές

Μακροπρόθεσμα, η εργασία αυτή θα μπορούσε να επαναληφθεί χρησιμοποιώντας περισσότερους ασθενείς σε κάθε ανατομική περιοχή και διερευνώντας αν με τη χρησιμοποίηση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών μεταβάλλονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των μετρήσεων. Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα είχε ο κλινικός έλεγχος των αποτελεσμάτων της εργασίας αυτής σε ασθενείς. Θα μπορούσε δηλαδή να συλλεχτεί ένας μεγάλος αριθμός ασθενών σε κάθε ανατομική περιοχή, στους οποίους να εφαρμοστούν οι θεωρούμενες τεχνικές ακτινοβόλησης. Σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς, θα μπορούσε να μελετηθεί το κλινικό αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης στον όγκο-στόχο και τους υγιείς ιστούς για κάθε τεχνική ή συνδυασμό τεχνικών ακτινοβόλησης και να συγκριθεί με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής. Τέλος, θα ήταν σημαντικό να διερευνηθούν στις συγκεκριμένες

περιοχές επιπλέον τεχνικές ακτινοβολήσης με IMRT και να συγκριθούν τα αποτελέσματα των τεχνικών αυτών με τα αντίστοιχα της παρούσας εργασίας.

Βιβλιογραφία

- 1 Johns HE and Cunningham JR: The Physics of Radiology, fourth edition (1983).
- 2 Thwaites DI and Tuohy JB: Back to the future: The history and development of the clinical linear accelerator. *Phys Med Biol* 51: 343-362, 2006. Review.
- 3 Podgorsak EB: Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students (2005).
- 4 Khan FM: Treatment planning in Radiation Oncology, second edition (2005).
- 5 Khan FM: The physics of radiation therapy, second edition.
- 6 Karzmark CJ and Pering NC: Electron linear accelerators for radiation therapy: history, principles and contemporary developments. *Phys Med Biol* 18: 321-354, 1973. Review.
- 7 Russel NS and Bartelink H: Radiotherapy: the last 25 years. *Cancer treatment reviews* 0: 365-376, 1999.
- 8 Fuks Z, Leibel SA, Kutcher GJ, *et al*: Three-dimensional conformal treatment: a new frontier in radiation therapy. *Important Adv Oncol*: 151-172, 1991. Review.
- 9 Gotein M: Limitations of two-dimensional treatment planning programs. *Med Phys* 9: 580-586, 1982.
- 10 International Commission on Radiation Units and Measurements. Determination of absorbed dose in a patient by beams of X or gamma rays in radiotherapy procedures, Report 24. Bethesda, MD: ICRU, 1976.
- 11 Βιβλίο IMRT
- 12 Spirou SV and Chui CS: A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med Phys* 25: 321-333, 1998.
- 13 Webb S: Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy. *Phys Med Biol* 39: 2229- 2246, 1994.
- 14 Bortfeld T: Optimized planning using physical objectives and constraints. *Semin Radiat Oncol* 9: 20-34, 1999.

- 15 Wu Q and Mohan R: Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria. *Med Phys* 29: 1514-1527, 2002.
- 16 Lamers-Kuijper E, Schwartz M, Rasch C, *et al*: Intensity-modulated VS. conformal radiotherapy of parotid gland tumors: potential impact of hearing loss. *Med Dosim* 32: 237-245, 2007.
- 17 Mohan R, Arnfield M, Tong S, *et al*: The impact of fluctuations in intensity patterns on the number of monitor units and the quality and accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 27: 1226-1237, 2000.
- 18 Xing L, Thorndyke B, Schreibmann E, *et al*: Overview of image-guided radiation therapy. *Med Dosim* 31: 91-112, 2006.
- 19 Huntzinger C, Munro P, Johnson S, *et al*: Dynamic targeting image-guided radiotherapy. *Med Dosim* 31: 113-125, 2006.
- 20 Tsien KC: The application of automatic computing machines to radiation treatment planning. *Br J Radiol* 28: 432-439, 1955.
- 21 Sontag MR: Photon beam dose calculations in regions of tissue heterogeneity using computed tomography. Toronto: University of Toronto, 1979 (Dessertation).
- 22 Sontag MR, Battista JJ, Bronskill MJ, *et al*: Implications of computed tomography for inhomogeneity corrections in photon beam dose calculations. *Radiology* 124: 143-149, 1977.
- 23 Mackie TR, Reckwerdt P, McNutt T, *et al*: Photon beam dose computations. In: Mackie TR, Palta JR, eds. *Teletherapy: present and future*. College Park, MD: American Association of Physicists in mrdicine, 1996.
- 24 Mackie TR, Bielajew AF, Rogers DWO, *et al*: Generation of photon energy deposition kernels using the EGS4 Monte Carlo code. *Phys Med Biol* 33: 1-20, 1988.
- 25 Miften M, Wiesmeyer M, Monthofer S, *et al*: Implementation of FFT convolution and multigrid superposition models in the FOCUS RTP system. *Phys Med Biol* 45: 817-833, 2000.
- 26 Chaney EL, Cullip TJ and Gabriel TA: A Monte Carlo study of accelerator head scatter. *Med Phys* 21: 1383- 90, 1994.

- 27 Sharpe MB, Jaffray DA, Battista JJ, *et al*: Extra-focal radiation: A unified approach to the prediction of beam penumbra and output factors for megavoltage x-ray beams. *Med Phys* 22: 2065-74, 1995.
- 28 Metcalfe PE, Hoban PW, Murray DC, *et al*: Beam hardening of 10 MV radiotherapy x-rays: analysis using a composition/superposition method. *Phys Med Biol* 35: 1533-49, 1990.
- 29 Papanikolaou N, Mackie TR, Meger-Wells C, *et al*: Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra. *Med Phys* 20: 1327-36, 1993.
- 30 Hoban PW, Murray DC and Round WH: Photon beam convolution using polyenergetic energy deposition kernels. *Phys Med Biol* 39: 669-85, 1994.
- 31 Sjogren R and Karlsson M: Electron contamination in clinical high energy photon beams. *Med Phys* 23: 1873-81, 1996.
- 32 Zhang G, Huang T, Feygelman V, *et al*: Generation of composite dose and biological effective dose (BED) over multiple treatment modalities and multistage planning using deformable image registration. *Med Dosim* 35: 143-150, 2010.
- 33 Bodey RK, Evans PM and Flux DG: Application of the linear-quadratic model to combined modality radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 59: 228-241, 2004.
- 34 Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, *et al*: Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 64: 335-362, 2006.
- 35 Webb S and Nahum AE: A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol* 38: 653-666, 1993.
- 36 Lyman JT: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res* 104: 13-19, 1985.
- 37 Kuthcer GJ and Burman C: Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 16: 1623-1630, 1989.
- 38 Burman C, Kuthcer GJ, Emami B, *et al*: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 21: 123-135, 1991.

- 39 Bragg C, Conway J and Robinson MH: The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 52: 729-738, 2002.
- 40 Luxton G, Hancock S and Boyer AL: Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 59: 267-284, 2004.
- 41 Li JG, Williams SS, Goffinet DR, et al: Breast-conserving radiation therapy using combined electron and IMRT technique. *Radiother Oncol* 56: 65-71, 2000.
- 42 Bedford JL, Viviers L, Guzel Z, et al: A quantitative treatment planning study evaluating the potential of dose escalation in conformal radiotherapy of oesophagus. *Radiother Oncol* 57: 183-193, 2000.
- 43 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58: 71-96, 2008.
- 44 Koukourakis MI and Touloupidis S: External beam radiotherapy for prostate cancer: current position and trends. *Anticancer Res* 26: 485-94, 2006.
- 45 Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, et al; Japanese Patterns of Care Study Working Subgroup of Prostate Cancer: External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of Nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 759-65, 2009.
- 46 Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, et al: Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 86: 1557-1566, 1999.
- 47 Neal AJ, Oldham M and Dearnaley DP: Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities. *Radiother Oncol* 37: 29-34, 1995.
- 48 Fiorino C, Reni M, Cattaneo GM, Bolognesi A and Calandrino R: Comparing 3-, 4- and 6-fields techniques for conformal irradiation of prostate and seminal vesicles using dose-volume histograms. *Radiother Oncol* 44: 251-7, 1997.

- 49 Khoo VS, Bedford JL, Webb S, et al: An evaluation of three-field coplanar plans for conformal radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 55: 31-40, 2000.
- 50 Hille A, Töws N and Hess CF: A comparison of three-field and four-field techniques in different clinical target volumes in prostate cancer irradiation using dose volume histograms: a prospective three-dimensional analysis. *Br J Radiol* 79: 148-57, 2006.
- 51 Bedford JL, Khoo VS, Oldham M, Dearnaley DP and Webb S: A comparison of coplanar four-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Radiother Oncol* 51: 225-35, 1999.
- 52 Peppas V, Mazonakis M, Kachris S, et al: Conformal radiotherapy of prostate cancer: What is the proper technique for sparing organs-at-risk?. *Oncol Rep* 23: 1663-8, 2010.
- 53 Nahum AE and Tait DM: Maximizing local control by customized dose prescription for pelvic tumors. In: Breit A, editor. *Advanced radiation therapy: tumor response monitoring and treatment planning*, Berlin: Springer: 425-431, 1992.
- 54 Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 21: 123-135, 1991.
- 55 Milano MT, Constine LS and Okunieff P: Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 17: 131-140, 2007.
- 56 Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al: Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 353: 267-72, 1999.
- 57 www.cancerresearchuk.org/about/cancer/statistics
- 58 Bales GT, Kim H and Steinberg GD. Surgical therapy for locally advanced bladder cancer *Semin Oncol* 23: 605-13, 1996.
- 59 Skinner EC, Boyd S, Lieskovsky G, et al. Surgical treatment of carcinoma of the bladder: the USC experience. In: Petrovich Z, Baert L, Brady LW, editors. *Carcinoma of the urinary bladder. Innovations in management*. Berlin: Springer 135-41, 1998.

- 60 Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, *et al.* Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 329: 1377-82, 1993.
- 61 Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, *et al.* The initial results in muscle-involving bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 5: 471-6, 2000.
- 62 Van der Werf-Messing B, Menon RS and Hop WC. Cancer of the urinary bladder category T2, T3, (NxMo) treated by interstitial radium implant: second report. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 9: 481-5, 1983.
- 63 Goethuys H, Baert L and Petrovich Z. Hyperthermia in bladder cancer. In: Petrovich Z, Baert L, Brady LW, editors. *Carcinoma of the urinary bladder, innovations in management*. Berlin: Springer 287-95, 1998.
- 64 Majewski W, Wesolowska I, Urbanczyk H, *et al.* Dose distribution in bladder and surrounding normal tissues in relation to bladder volume in conformal radiotherapy for bladder cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 75: 1371-8, 2009.
- 65 Cowan RA, McBain CA, Ryder WDJ, *et al.* Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomised trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 59: 197-207, 2004.
- 66 Muren LP, Redpath AT and McLaren DB: Treatment margins and treatment fractionation in conformal radiotherapy of muscle-involving urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 71: 65-71, 2004.
- 67 Fatyga M, Williamson JF, Dogan N, *et al.* A comparison of HDR brachytherapy and IMRT techniques for dose escalation in prostate cancer: a radiobiological modeling study. *Med Phys* 36: 3995-4006, 2009.
- 68 Muren LP, Hafslund R, Gustafsson A, *et al.* Partially wedged beams improve radiotherapy treatment of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 59: 21-30, 2001.
- 69 Morris DE, Bourland JD, Rosenman JG, *et al.* Three-dimensional conformal radiation treatment planning and delivery for low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 11: 124-37, 2001.

- 70 Shapiro WR, Green SB, Burger PC, *et al*: Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group trial 8001. J Neurosurg 71: 1-9, 1989.
- 71 Shrieve DC, Alexander E, Black PM, *et al*: Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard post-operative radiotherapy and radiosurgical boost: Prognostic factors and long-term outcome. J Neurosurg 90: 72-77, 1999.
- 72 Loeffler JS, Alexander E, Shea WM, *et al*: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. J Clin Oncol 10: 1379-85, 1992.
- 73 Breen SL, Kehagioglou P and Plowman PN: A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. Br J Radiol 77: 768-774, 2004.
- 74 Chan MF, Schupak K, Burman C, *et al*: Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. Med Dosim 28: 261-265, 2003.
- 75 Paulino AC, Narayana A, Mohideen MN, *et al*: Posterior fossa boost in medulloblastoma: an analysis of dose to surrounding structures using 3-dimensional (conformal) radiotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 46: 281-286, 2000.
- 76 Jena R, Price SJ, Jefferies SJ, *et al*: Diffusion Tensor Imaging: Possible Implications for radiotherapy treatment planning of patients with high-grade glioma. Clin Oncol 17: 581-590, 2005.
- 77 Deacon J, Peckham MJ and Steel GG: The radioresponsiveness of human tumors and the initial slope of the cell survival curve. Radiother Oncol 2: 317-323, 1984.
- 78 Narayana A, Yamada J, Berry S, *et al*: Intensity-modulated radiotherapy of high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. Int J Radiation Oncol Biol Phys 64: 892-897, 2006.
- 79 Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, *et al*: Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for

- high-grade gliomas: Does IMRT increase the integral dose to normal brain?. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 67: 1135-1144, 2007.
- 80 Million RR, Cassini JN and Mancuso AA: Major salivary gland tumors. In: *Cancer: A multidisciplinary approach*. Philadelphia; PA: Lippincott Co: 711-735, 1994.
- 81 Spiro RH, Huvos AG and Strong EW: Cancer of the parotid gland: a clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg* 130: 452-459, 1975.
- 82 Dunn EJ, Kent T, Hines J, *et al*: Parotid neoplasms: a report of 250 cases and a review of the literature. *Ann Surg* 184: 500-506, 1976.
- 83 Matsuba HM, Thawley SE, Devineni VR, *et al*: High-grade malignancies of the parotid gland: effective use of planned combined surgery and irradiation. *Laryngoscope* 95, 1059-1063, 1985.
- 84 Henson BS, Eisbruch A, D'Hondt E, *et al*: Two-year longitudinal study of parotid salivary flow rates in head and neck cancer patients receiving unilateral neck parotid-sparing radiotherapy treatment. *Oral Oncol* 35: 1-8, 1998.
- 85 Yaparpalvi R, Fontenla DP, Tyerech K, *et al*: Parotid gland tumors: a comparison of postoperative radiotherapy techniques using three dimensional (3D) dose distributions and dose-volume histograms (DVHs). *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 40: 43-49, 1998.
- 86 Bragg CM, Conway J and Robinson MH: The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 52: 729-738, 2002.
- 87 Nutting CM, Rowbottom CG, Cosgrove VP, *et al*: Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity-modulated techniques. *Radiother Oncol* 60: 163-172, 2001.
- 88 Lee TK, Rosen II, Gibbons JP, *et al*: Helical tomotherapy for parotid gland tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 70: 883-891, 2008.
- 89 Lamers-Kuijper E, Schwarz M, Rasch C, *et al*: Intensity-modulated VS. conformal radiotherapy of parotid gland tumors: potential impact of hearing loss. *Med Dosim* 32: 247-245, 2007.

- 90 EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 333: 1444-1455, 1995.
- 91 Rutqvist LE, Rose C and Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 42: 532-45, 2003.
- 92 EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355: 1757-1770, 2000.
- 93 Chen Y, Thompson W, Semenciw R, *et al*: Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 855-61, 1999.
- 94 Landau D, Adams EJ, Webb S, *et al*: Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 60: 247-255, 2001.
- 95 Fogliata A, Bolsi A and Cozzi L: Critical appraisal of treatment techniques based on conventional photon beams, intensity modulated photon beams and proton beams for therapy of intact breast. *Radiother Oncol* 62: 137-145, 2002.
- 96 Fogliata A, Clivio A, Nicolini G, *et al*: A treatment planning study using non-coplanar static fields and coplanar arcs for whole breast radiotherapy of patients with concave geometry. *Radiother Oncol* 85: 346-354, 2007.
- 97 Nicolini G, Fogliata A and Cozzi L: Critical appraisal of a non-coplanar technique for radiotherapy of breast minimizing lung involvement. *Radiother Oncol* 76: 319-325, 2005.
- 98 Cho BCJ, Hurkmans CW, Damen EMF, *et al*: Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 62: 127-36, 2002.
- 99 Krueger EA, Fraass BA and Pierse LJ: Clinical aspects of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 12: 250-9, 2002.
- 100 Mayo CS, Urie MM and Fitzgerald TJ. Hybrid IMRT plans-concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 61: 922-32, 2005.

- 101 Gagliardi G, Lax I, Soderstrom S, *et al*: Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiother Oncol* 46: 63-71, 1998.
- 102 Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII-Phase 2. National Research Council.
- 103 Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, *et al*: Second primary in the contralateral breast after treatment of breast cancer. *Radiother and Oncol* 86: 171-176, 2008.
- 104 Stovall M, Smith SA, Langholz BM, *et al*: Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the wecare study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 72: 1021-1030, 2008.
- 105 Prkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al*: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108, 2005.
- 106 Gunderson L and Sosin H: Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a re-operation series. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 8:1-11, 1982.
- 107 Earle CC, Maroun J, Zuraw L, *et al*: Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: Practice guideline report #2-14. Accessed April 4, 2004.
- 108 Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, *et al*: Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 52: 283-93, 2002.
- 109 Biancia CD, Hunt M, Furhang E, *et al*: Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 62: 745-751, 2005.
- 110 Leong T, Willis D, Joon DL, *et al*: 3D Conformal radiotherapy for gastric cancer-results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 74: 301-306, 2005.
- 111 Ringash J, Perkins G, Brierley J, *et al*: IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan?. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 63: 732-738, 2005.
- 112 Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, *et al*: Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and

- dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 79: 497-503, 2006.
- 113 Soyfer V, Corn BW, Melamud A, *et al*: Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 69: 364-369, 2007.
- 114 Alani S, Soyfer V, Strauss N, *et al*: Limited advantages if intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 74: 562-566, 2009.