



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**ΣΤΕΡΕΟΤΑΞΙΑ ΣΕ ΑΚΟΥΣΤΙΚΑ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΑ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΑΡΑΜΗΣ, 21029**

**ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**  
**ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**  
**ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**  
**ΜΠΑΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΑΝΑΠΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**2023**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES**  
**DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**  
**SECTOR OF RADIOLOGY-RADIOTHERAPY**

**Msc DIPLOMA THESIS**

***STEREOTAXY OF ACOUSTIC NEUROMAS***

***DIMITRIOS CHARAMIS, 21029***

**ADVISORY BOARD MEMBERS**

***MPALAFUYTA MYRSINI ASSISTANT PROFESSOR***

**PAPAVASILEIOY PERIKLIS ASSISTANT PROFESSOR**

**MPAKAS ATHANASIOS ASSOCIATE PROFESSOR**

**2023**



***Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής /Εισηγητής***

***Η Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την  
κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή.***

Α/Α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΜΥΡΣΙΝΗ ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ	ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ/ΕΠΙ ΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
3	ΜΠΑΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

## Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Χαραμής Δημήτριος του Παναγιώτη με αριθμό μητρώου (ΑΜ) 21029 φοιτητή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι :

«Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «ΣΤΕΡΕΟΤΑΞΙΑ ΣΕ ΑΚΟΥΣΤΙΚΑ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΑ» και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι ..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο Δηλών

Χαραμής Δημήτριος

## Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου και επιβλέπουσα κα Μπαλαφούτα Μυρσίνη, για την καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας καθώς και για την ανεκτίμητη φιλία της.

Οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς συναδέλφους μου και φίλους.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που ήταν πάντα εκεί.

## ΣΤΕΡΕΟΤΑΞΙΑ ΣΕ ΑΚΟΥΣΤΙΚΑ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΑ

### Περίληψη

Σκοπό της παρούσας εργασίας ήταν η ανάλυση της εφαρμογής της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής για τη θεραπεία των ακουστικών νευρινωμάτων. Για το σκοπό αυτό, σαν μεθοδολογία υιοθετήθηκε η βιβλιογραφική ανασκόπηση πηγών συναφών με τον σκοπό αυτό. Από τη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση, διαπιστώνεται πως τα ακουστικά νευρινώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με λίγες επιπλοκές και παρενέργειες όταν πρόκειται επί της ουσίας για όγκους μικρού μέχρι μεσαίου μεγέθους, ενός μεγέθους δηλαδή που δεν υπερβαίνει τα 3 cm. Βέβαια, η αποτελεσματικότητα αυτή είναι συνάρτηση μιας εφαρμογής, που θα τηρεί ένα αυστηρό πρωτόκολλο θεραπείας, βασισμένο σε ποικίλες και πολύπλοκες διαδικασίες και βήματα και πάντα λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη προστασίας και διατήρηση των φυσιολογικών ιστών και ταυτόχρονα της θανάτωσης των όγκων.

Λέξεις κλειδιά: ακουστικό νευρίνωμα, θεραπεία, στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

# STEREOTAXY FOR ACOUSTIC NEUROMA

## Abstract

The aim of this thesis was to analyze the application of stereotactic radiosurgery for the treatment of acoustic neuromas. For this purpose, a literature review of sources related to this aim was adopted as the methodology. From this literature review, it is established that acoustic neurinomas can be effectively treated with few complications and side effects when it comes to tumors of small to medium size, i.e. a size that does not exceed 3 cm. Of course, this effectiveness depends on an application that will adhere to a strict treatment protocol, based on varied and complex procedures and steps and always taking into account the need to protect and preserve normal tissues and at the same time eliminate tumors.

Key words: acoustic neuroma, treatment, stereotactic radiosurgery

## Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	i
Ευχαριστίες .....	ii
Περίληψη .....	iii
Abstract .....	iv
Πίνακας περιεχομένων .....	v
<b>Κεφάλαιο 1. Ακουστικό νευρίνωμα.....</b>	<b>7</b>
1.1 Κλινική θεώρηση ακουστικού νευρινώματος.....	7
1.2 Επιδημιολογία και συμπτώματα .....	9
1.2 Διάγνωση .....	10
1.3 Τρόποι αντιμετώπισης.....	11
1.4 Επιλογή θεραπείας .....	14
<b>Κεφάλαιο 2. Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική.....</b>	<b>17</b>
2.1 Κλασική ακτινοθεραπεία (fractionation).....	17
2.2 Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία .....	18
2.3 Συστήματα ακτινοχειρουργικής .....	20
2.3.1 Gamma knife .....	20
2.3.2 Γραμμικός επιταχυντής.....	26
<b>Κεφάλαιο 3. Πρωτόκολλο θεραπείας ακουστικού νευρινώματος και στερεοτακτική ακτινοχειρουργική.....</b>	<b>35</b>



3.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής .....	35
3.2 Απεικόνιση για χρήση σε σχεδιασμό θεραπείας.....	36
3.3 Ακινητοποίηση ασθενούς και εξομοίωση/ ευθυγράμμιση .....	41
3.4 Καθορισμός στόχου και σύντηξη εικόνων αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας.....	43
3.5 Βελτιστοποίηση πλάνου θεραπείας .....	44
3.6 Έλεγχος και αποδοχή πλάνου θεραπείας.....	47
3.7 Χορήγηση θεραπείας.....	48
<b>Κεφάλαιο 4. Κλινική επανεκτίμηση θεραπείας .....</b>	<b>50</b>
<b>Κεφάλαιο 5. Επιπλοκές και παρενέργειες από τη θεραπεία .....</b>	<b>51</b>
<b>Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα/ συζήτηση.....</b>	<b>53</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>55</b>

## Κεφάλαιο 1. Ακουστικό νευρίνωμα

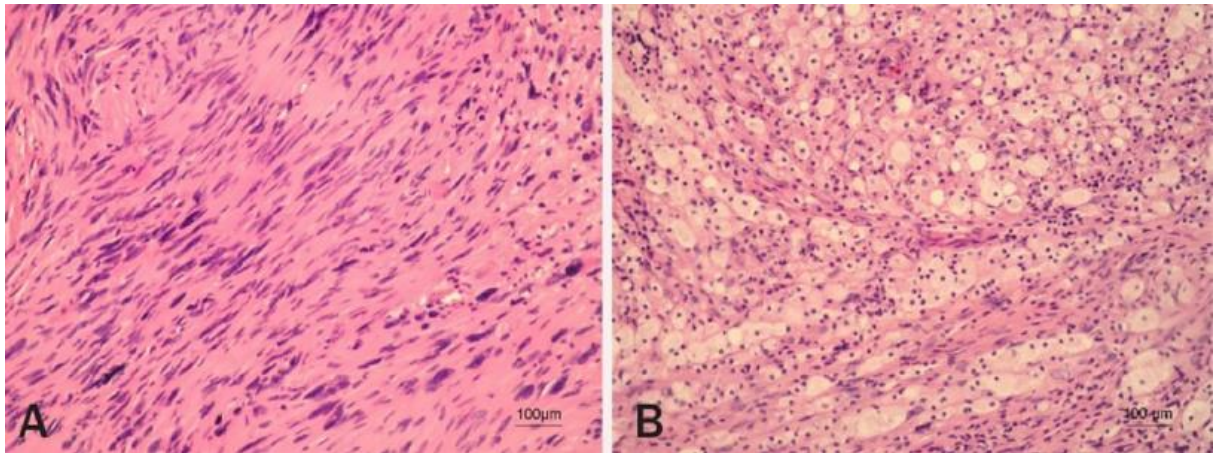
### 1.1 Κλινική θεώρηση ακουστικού νευρινώματος

Το ακουστικό νευρίνωμα, ή πιο ορθά αποκαλούμενο αιθουσαίο σβάννωμα, αποτελεί έναν προερχόμενο από τα κύτταρα Σβαν (Schwann, τα κύτταρα εκείνα στα οποία περιλαμβάνεται το περίβλημα της μυελίνης του αιθουσαίου κοχλιακού νεύρου) καλοήγη όγκο. Κατά κανόνα το ακουστικό νευρίνωμα προκύπτει από το αιθουσαίο μέρος του κοχλιακού νεύρου, ενώ και υπάρχει περίπτωση να εντοπίζεται εντός του εσωτερικού ακουστικού πόρου ή της παρεγκεφαλοποντινικής γωνίας ή να έχει και τα δύο στοιχεία ενδοκαναλικής και παρεγκεφαλιδικής γωνίας (Karpinos et al., 2002).

Από την άλλη, σπάνιες είναι οι περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες αναπτύσσεται από το άνω αιθουσαίο ή κοχλιακό τμήμα του νεύρου (Khrais, Romano και Sanna, 2008). Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των διπολικών ατρακτοκυττάρων διατεταγμένα σε διακριτούς ιστολογικούς τύπους Antoni A και Antoni B είναι χαρακτηριστικά (Σχήμα 1.1) (Gupta, Thakker και Gupta, 2020).

Το αναμενόμενο μοτίβο ανάπτυξης του όγκου των νεοδιαγνωσθέντων ακουστικών νευρινωμάτων, χρησιμοποιώντας ως μέτρο μέσες διαμέτρους όγκου, έχει εκτιμηθεί ότι ακολουθεί έναν από τους εξής τρεις τύπους: α) καθόλου ή πολύ αργή ανάπτυξη, β) αργή ανάπτυξη (κατά μέσο όρο 2 mm ετησίως) και γ) γρήγορη ανάπτυξη (τουλάχιστον 8 mm ετησίως). Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί διπλασιασμός του όγκου του ακουστικού νευρινώματος σε ένα διάστημα ενός μόλις έτους. Σημειώνεται ότι ο χρόνος διπλασιασμού ίσως να αποτελεί ένα καλύτερο μέτρο για την παρατήρηση της ανάπτυξης του

όγκου του ακουστικού νευρινώματος σε σύγκριση με την ετήσια ανάπτυξη της μέσης διάμετρο του όγκου (Varughese et al., 2012).



**Σχήμα 1.1:** Απεικόνιση ιστολογικού δείγματος ακουστικού νευρινώματος: α) ιστολογικός τύπος Antoni A, όπου παρατηρούνται i) περιοχές όγκου που περιέχουν άφθονα ατρακτοκύτταρα, με στριμμένους πυρήνες και διακριτά κυτταροπλασματικά όρια, διατεταγμένα σε σύντομες, καλά σχηματισμένες δέσμες και ii) ακυτταρικά παθολογικά χαρακτηριστικά ενός νευρινώματος (σωμάτια Verocay) και β) ιστολογικός τύπος Antoni B, όπου παρατηρούνται i) περιοχές όγκου που αποτελούνται από χαλαρά διατεταγμένα κύτταρα Σβαν φορτωμένα με αφρώδη μακροφάγα και περιβάλλουσες εστίες νέκρωσης, κυστικές αλλαγές και αιμορραγία. Σε ορισμένα καρκινικά κύτταρα, μπορεί να παρατηρηθούν εκφυλιστικές πυρηνικές αλλαγές (200x, αιματοξυλίνη και ηωσίνη) Πηγή: Gupta, Thakker και Gupta (2020)

Σημειώνεται ότι ένα ποσοστό μεγαλύτερο το 50% των ακουστικών νευρινωμάτων αναπτύσσεται κατά μέσο όρο κατά 2 mm με 4 mm ετησίως, ενώ από την άλλη ένα ποσοστό της τάξης του 10% υποχωρεί. Ένα ακουστικό νευρίνωμα 2 cm έχει περισσότερες πιθανότητες να αναπτυχθεί σε σύγκριση με ένα μικρότερο ακουστικό νευρίνωμα. Ένας ρυθμός ανάπτυξης 2 mm ετησίως σχετίζεται με μειωμένους ρυθμούς διατήρησης της ακοής σε σύγκριση με βραδύτερους ρυθμούς ανάπτυξης (Lin και Crane, 2017).

Μάλιστα, η καταγραμμένη συχνότητα του ακουστικού νευρινώματος είναι υπό αύξηση, αν και αυτό θεωρείται κατά γενική παραδοχή ότι είναι αποτέλεσμα μιας αυξημένης αναφοράς ασθενών. Η συνηθισμένη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας σήμερα για συμπτώματα εμβώων, καθώς και η πρόωρη αναζήτηση φροντίδας από τους ασθενείς αποτελούν δύο από

τις πιο σημαντικές παραμέτρους για την αυξημένη αναφορά και έτσι και την αυξημένη συχνότητα του ακουστικού νευρινώματος (Kondziolka et al., 2012; Gupta, Thakker και Gupta, 2020)

Ειδικότερα, η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας λεπτής τομής ενισχυμένης με γαδολίνιο ως μεθόδου ελέγχου για την αξιολόγηση της οπισθοκοχλιακής νόσου έχει προσφέρει τη δυνατότητα διάγνωσης όγκων ενός διαρκώς μικρότερου μεγέθους, πολλοί από τους οποίους παρατηρούν μονάχα κάποια ανεπαίσθητα αν όχι και με καθόλου συμπτώματα. Χάρη σε αυτή τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης, οι ασθενείς πλέον έχουν μια μεγαλύτερη ποικιλία θεραπευτικών επιλογών, μια πιθανώς βελτιωμένη έκβαση ιδίως σε ό,τι αφορά τη λειτουργική διατήρηση των ακουστικών και των νεύρων του προσώπου (Lin et al., 2005).

Παρόλα αυτά, ένα μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού εξακολουθεί να ζει μη έχοντας διαγνωστεί με ακουστικό νευρίνωμα με τη διάγνωση να θεωρείται πιθανή μόνο κατόπιν μαγνητικής τομογραφίας για λόγους που δε σχετίζονται με την νευροτολογία (Lin et al., 2005).

## **1.2 Επιδημιολογία και συμπτώματα**

Το ακουστικό νευρίνωμα αποτελεί ένα περίπου το 6% όλων των ενδοκρανιακών όγκων με την επίπτωσή του να θεωρείται ότι αφορά ένα 0,3 ως 1 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο (Lin et al., 2005). Η πλειονότητα των όγκων είναι μονόπλευροι και σποραδικοί, ενώ η αμφοτερόπλευρη νόσος συνιστά ένα ποσοστό μικρότερο του 5% του συνόλου των περιπτώσεων. Μάλιστα, στην περίπτωση αυτή αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό κληρονομικής νόσου σχετιζόμενης με τη νευροϊνωμάτωση τύπου 2 (NF2). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ακουστικό νευρίνωμα είναι συνήθως ηλικίας από 20 ως και 40 ετών. Ωστόσο,

οι ασθενείς που παρουσιάζουν τη σχετιζόμενη με τη NF2 νόσο συχνά είναι μικρότερης ηλικίας (Koo et al., 2018; Miller et al., 2018).

Αν και καλοήθης όγκος, το ακουστικό νευρίνωμα αποτελεί κίνδυνο για διάφορες ενδοκρανιακές δομές εξαιτίας «χωροκατάκτησης». Στα πλέον συνηθισμένα συμπτώματα συγκαταλέγονται η προοδευτική απώλεια ακοής και οι εμβοές, τις οποίες αναφέρει ένα ποσοστό μεγαλύτερο από το 60% των ασθενών (Gurta, Thakker και Gurta, 2020).

Στα συμπτώματα των μικρών και μεσαίων όγκων περιλαμβάνονται η αστάθεια, οι εμβοές, η ζάλη, ο μαστοειδής πόνος ή ωταλγία, η μονόπλευρη νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, το μούδιασμα του προσώπου και ο πονοκέφαλος, ενώ στα συμπτώματα μεγάλων όγκων η αδυναμία του προσώπου, η δυσαρθρία, η δυσφαγία και η υδροκεφαλία (Karpinos et al., 2002).

Μεγαλύτεροι όγκοι του είναι δυνατό να προκαλέσουν υδροκεφαλία και συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους, κάτι που προκαλεί συμπτώματα, όπως είναι για παράδειγμα ο ίλιγγος, η κεφαλαλγία και η παραισθησία προσώπου (Gurta, Thakker και Gurta, 2020).

## **1.2 Διάγνωση**

Η διάγνωση του ακουστικού νευρινώματος γίνεται συχνά εξαιτίας προβλημάτων ακοής ή νευρολογικών συμπτωμάτων, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ένα ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζονται σε ωτορινολαρυγγολογικές κλινικές που αγγίζει μέχρι και ένα 20% έχει συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη στην γεφυρο-παρεγκεφαλιδική γωνία (Harcourt et al., 1999).

Οι ασθενείς με τα παραπάνω συμπτώματα εξετάζονται γενικά με ωτοσκόπηση, καθαροτονική ακοομετρία και μαγνητική τομογραφία εσωτερικού ακουστικού πόρου. Λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτή που συνήθως εμφανίζεται πρώτη είναι η απώλεια ακοής, η χρήση της ακοομετρίας

ανταπόκρισης εγκεφαλικού στελέχους αποτελεί αποδεδειγμένα ένα χρήσιμο εργαλείο διερεύνησης για μια πιθανά θετική διάγνωση στο ακουστικό νευρίνωμα. Ωστόσο, δεν γίνεται πλέον χρήση της ακοομετρίας ανταπόκρισης εγκεφαλικού στελέχους ως κρισιμότερης εξέτασης εξαιτίας των υψηλών ψευδώς αρνητικών και ψευδών θετικών, που μάλιστα όταν πρόκειται για μικρά ακουστικά νευρινώματα αγγίζουν μέχρι και ένα ποσοστό 30% και 10% αντίστοιχα. Από την άλλη, το σύνολο των ασθενών με μονόπλευρες εμβοές ή νευροαισθητήρια απώλεια ακοής χρήζουν μαγνητικής τομογραφίας, η οποία και θεωρείται πρότυπη μέθοδος εξέτασης (Gupta, Thakker και Gupta, 2020).

### **1.3 Τρόποι αντιμετώπισης**

Κατόπιν διάγνωσής του, τις διαθέσιμες για τον ασθενή θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η παρατήρηση, η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία (Karpinos et al., 2002). Ο κύριος στόχος της επεμβατικής θεραπείας είναι να αφαιρεθεί ή να αντιμετωπιστεί ο όγκος με σκοπό να αποφευχθούν συμπίεσεις υγείων ιστών από την αύξηση του μεγέθους του όγκου (Halliday et al., 2018). Επιπλέον στόχους αποτελούν ο μακροπρόθεσμος έλεγχος του όγκου, η διατήρηση της λειτουργίας του κρανιακού νεύρου, καθώς και η λειτουργική ακοή και η διατήρηση υψηλής ποιότητας ζωής (Rueß et al., 2017).

Η πλέον συντηρητική θεραπευτική μέθοδος - επιλογή είναι η παρατήρηση, που αν και θεωρείται ότι μπορεί να οδηγήσει σε έναν αυξημένο κίνδυνο σε ό,τι αφορά την εξέλιξη του όγκου, είναι αποδεκτή και κρίνεται ως ασφαλής εξαιτίας του αργού ρυθμού με τον οποίο αναπτύσσεται το ακουστικό νευρίνωμα. Ειδικότερα, σύμφωνα με μια έρευνα συστηματικής ανασκόπησης αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε 1 mm με 2 mm ετησίως με ένα μάλιστα ποσοστό

της τάξης του 75% των όγκων να μην παρατηρεί επιπλέον ανάπτυξη (Nikolopoulos et al., 2010).

Επιπλέον, η παρατήρηση ενώ μπορεί να οδηγήσει σε μια καθυστερημένη χειρουργική επέμβαση, η καθυστέρηση αυτή δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ανάπτυξη εκδηλώνεται κατά κανόνα μέσα στα πρώτα 3 έτη μετά την εκδήλωση του ακουστικού νευρινώματος, ένα συνιστώμενο πρωτόκολλο για παρατήρηση αποτελούν οι περιοδικές απεικονίσεις μαγνητικής τομογραφίας σε μεσοδιαστήματα 6 μηνών για 2 έτη και κατόπιν μια ακόμα απεικόνιση 2 έτη αργότερα. Στη συνέχεια, απεικονίσεις μαγνητικής τομογραφίας θα πρέπει να εφαρμόζονται κάθε 5 έτη με την παρακολούθηση να είναι δια βίου (Martin et al., 2009).

Προχωρώντας στη χειρουργική διαχείριση του ακουστικού νευρινώματος, οι καλύτερες επιλογές αποτελούν η μικροχειρουργική εκτομή, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική από μόνη της και η παρηγορητική χειρουργική, την οποία στη συνέχεια ακολουθεί η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Watanabe et al., 2016).

Σε ό,τι αφορά την χειρουργική επέμβαση, η πρώτη αφαίρεση του ακουστικού νευρινώματος έλαβε χώρα το 1894. Από τότε και ακολουθώντας τις εξελίξεις στη χειρουργική, οι προσεγγίσεις που πλέον εφαρμόζονται περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων αυτές του διαλαβυρινθίου, υποϊνιακού και μεσαίου βόθρου και της οπισθοσιγμοειδικής προσπέλασης με ολική και πλήρη αφαίρεση όγκου. Η πιθανότητα και η σοβαρότητα της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη μικροχειρουργική εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου (Karpinos et al., 2002).

Η **προσέγγιση διαλαβυρινθίου** αναφέρεται σε μια οπισθοωτιαία τομή με οπίσθια επέκταση προς το άκρο της μαστοειδούς, με την οποία παρέχεται μια γρήγορη πρόσβαση στο εσωτερικό ακουστικό κανάλι, καθώς και στο νεύρο του προσώπου και τον όγκο. Ωστόσο, η

συγκεκριμένη προσέγγιση παρουσιάζει το κρίσιμης σημασίας μειονέκτημα της κακού επιπέδου διατήρησης της ακοής, κάτι που περιορίζει την εφαρμογή της σε άτομα που ακούν ελάχιστα ή/ και καθόλου πριν χειρουργηθούν (Gurta, Thakker και Gurta, 2020).

Οι **προσεγγίσεις υποϊνιακού** και μεσαίου βόθρου έχουν συσχετιστεί με μια απώλεια ακοής, που κυμαίνεται μεταξύ 25% και 77% συναρτήσει του μεγέθους του όγκου (Karpinos et al., 2002).

Με την **προσέγγιση οπισθοσιγμοειδικής προσπέλασης**, μια υποϊνιακή τομή αποκαλύπτει τους εγκάρσιους και σιγμοειδείς κόλπους και ο επακόλουθος χειρισμός της παρεγκεφαλίδας αποκαλύπτει τον εσωτερικό ακουστικό πόρο. Αν και η συγκεκριμένη προσέγγιση πλεονεκτεί της προσέγγισης διαλαβρινθίου σε ό,τι αφορά την διατήρηση της ακοής, ο κίνδυνος να δημιουργηθεί βλάβη στο πρόσωπο και το κοχλιακό νεύρο είναι αυξημένη (Halliday et al., 2018).

Η χειρουργική επέμβαση γενικότερα εγκυμονεί και άλλους κινδύνους, όπως είναι για παράδειγμα η επιληψία, ο επίμονος πονοκέφαλος, η διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η μηνιγγίτιδα και ο παρεγκεφαλιδικός τραυματισμός (Gurta, Thakker και Gurta, 2020). Στις πιθανές επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης συγκαταλέγονται επίσης η αδυναμία των μυών του προσώπου, η αταξία, το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ζάλη, οι αιμωδίες του προσώπου, ο τραυματισμός του εγκεφαλικού στελέχους, η υδροκεφαλία ή ακόμα και ο θάνατος (Karpinos et al., 2002).

Τέλος σε ό,τι αφορά την ακτινοθεραπεία, έχει σαν κύριο στόχο να προλάβει την ανάπτυξη του όγκου, λόγος για τον οποίο δε συνιστάται -η ακτινοθεραπεία- για όγκους με εκτενή επέκταση (Gurta, Thakker και Gurta, 2020). Η ακτινοθεραπεία έχει εξελιχθεί σε μια πρότυπη εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής για μικρού μεγέθους και για υπό ανάπτυξη



ακουστικά νευρινώματα με τα ποσοστά ελέγχου του όγκου, που επιδιώκει να επιτύχει με την εφαρμογή της, πλέον να κυμαίνονται από 91% μέχρι και 100% (Quesnel και McKenna, 2011). Τρεις μορφές της ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του ακουστικού νευρινώματος: α) η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, β) η κλασματοποιημένη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και γ) η θεραπεία δέσμης πρωτονίων. Οι δύο πρώτες χρησιμοποιούνται συχνότερα, επειδή η θεραπεία με δέσμες πρωτονίων χαρακτηρίζεται από περιορισμένη διαθεσιμότητα και επειδή ταυτόχρονα η αποτελεσματικότητά της δεν έχει αποδειχτεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (Gurta, Thakker και Gurta, 2020).

Στην παρούσα εργασία γίνεται αναφορά αποκλειστικά στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, αφού αυτή αποτελεί και το ερευνητικό αντικείμενό της αναφορικά με τη θεραπεία του ακουστικού νευρινώματος.

#### **1.4 Επιλογή Θεραπείας**

Αν και εξακολουθεί να υπάρχει αντίλογος αναφορικά με το πια από τις παραπάνω επιλογές είναι η ιδανική όταν πρόκειται για ακουστικά νευρινώματα από ένα μικρό ως και μεγάλο μέγεθος, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική γενικά αποτελεί την κύρια ή και την μετεγχειρητική-συμπληρωματική διαδικασία όταν το ακουστικό νευρίνωμα έχει ένα μέγεθος διαμέτρου μικρότερης των 3 cm. Ενδεικτικό αυτού είναι ότι την περίοδο 1991-2014 οι ασθενείς σε παγκόσμιο επίπεδο που υποβλήθηκαν σε στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με Gamma knife (λεπτομέρειες στο επόμενο Κεφάλαιο) ξεπέρασαν τους 85.000 (Watanabe et al., 2016).

Στην περίπτωση της παρατήρησης, έχει διαπιστωθεί από τους Yamamoto et al. (1998) ότι το ακουστικό νευρίνωμα μπορεί να παρουσιάσει σημαντική αύξηση σε ένα μεγάλο ποσοστό των

ασθενών σε ένα διάστημα περίπου ενάμιση έτους. Μάλιστα, η αύξηση αυτή έχει διαπιστωθεί με μεγαλύτερη αξιοπιστία όταν πρόκειται για ένα διάστημα πενταετίας με το ρυθμό ανάπτυξης να είναι μεταβλητός (Subach et al., 1999).

Όταν πρόκειται για την χειρουργική εκτομή, αυτή αποτελεί ενδεδειγμένη επιλογή στην περίπτωση που πρόκειται για κάποιον ασθενή με μεγαλύτερο όγκο, ο οποίος εμφανίζει μεγάλα νευρολογικά συμπτώματα, εξαιτίας της συμπίεσης του εγκεφάλου (Kondziolka, Lunsford και Flickinger, 2004).

Από την άλλη, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική εφαρμόζεται, όπως προ ειπώθηκε, σε μικρού ή μεσαίου μεγέθους όγκους, στοχεύοντας με τη μέθοδος αυτή να διατηρηθεί η νευρολογική λειτουργία και να προληφθεί η ανάπτυξη του όγκου, καθώς μακροπρόθεσμα η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και κυρίως η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με Gamma knife έχει αποδειχτεί ως θετική σε ό,τι αφορά είτε την πρωτογενή είτε την επικουρική αντιμετώπιση του ακουστικού νευρινώματος (Kondziolka, Lunsford και Flickinger, 2004).

Τέλος, η κλασματοποιημένη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία συνιστάται σαν εναλλακτική για ασθενείς με μεγαλύτερου μεγέθους όγκους, για τους οποίους η μικροχειρουργική ενδέχεται να μην είναι δυνατό να επιτευχθεί, ή για ασθενείς στους οποίους γίνεται προσπάθεια να διατηρηθεί η λειτουργία του κρανιακού νεύρου (Kondziolka, Lunsford και Flickinger, 2004).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ανεξαρτήτως της εφαρμοζόμενης θεραπείας, στόχο σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποτελεί η αποφυγή της θνησιμότητας, που σχετίζεται είτε με τον όγκο είτε με την εκάστοτε θεραπεία. Επίσης στόχος της οποιασδήποτε θεραπείας είναι η πρόληψη νευρολογικής αναπηρίας που πιθανότατα σχετίζεται με τον όγκο, η ελαχιστοποίηση των κινδύνων από την κάθε θεραπεία (όπως είναι για παράδειγμα η διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, οι λοιμώξεις ή καρδιοπνευμονικές επιπλοκές), καθώς και η διατήρηση της περιφερειακής λειτουργίας των κρανιακών νεύρων (των νεύρων του προσώπου και του

τριδύμου, κοχλιακού και γλωσσοφαρυγγικού, πνευμονογαστρικού νεύρου), η αποφυγή της υδροκεφαλίας, η διατήρηση του υπάρχοντος επιπέδου ζωής στην καθημερινότητα συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας εργασίας και τέλος η μείωση του κόστους θεραπείας (Kondziolka, Lunsford και Flickinger, 2004).

## Κεφάλαιο 2. Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

### 2.1 Κλασική ακτινοθεραπεία (fractionation)

Η ακτινοθεραπεία πολλών όγκων του εγκεφάλου βασίζεται στην κλασματοποίηση της δόσης αφού στοχεύει στην ταυτόχρονη διαφοροποιημένη διατήρηση των φυσιολογικών ιστών και τη θανάτωση των όγκων (Williams, 2002).

Η κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία αναπτύχθηκε όταν πολλά ακτινοχειρουργικά κέντρα που έκαναν χρήση της τεχνολογίας του γραμμικού επιταχυντή, εξέφρασαν δυσαρέσκεια σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου μηχανήματος ή την ακρίβεια αυτού μετά από την ακτινοβολία ενός μόνον κλάσματος ακτινοβολίας (ακτινοχειρουργική). Με στόχο να περιοριστούν οι νοσηρότητες των κρανιακών νεύρων που παρατηρούσαν, ξεκίνησαν την χορήγηση ακτινοβολίας σε πολλαπλές συνεδρίες (κλασματοποίηση). Σκοπός ήταν να αποδυναμωθεί η επίδραση κάθε χορήγησης ακτινοβολίας και μια προσπάθεια ταυτόχρονα να διατηρηθεί η λειτουργία του εγκεφάλου ή των νεύρων. Αντίστοιχα, με την κλασματοποίηση αποδυναμώνεται η επίδραση της ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο (Kondziolka, Lunsford και Flickinger, 2004).

Η κλασματοποιημένη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία εκμεταλλεύεται τα πλεονεκτήματα της παραδοσιακής ακτινοθεραπείας, καθώς και της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής. Σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία, η κλασματοποιημένη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία αντιμετωπίζει τον όγκο της ακτινοβολίας με μεγαλύτερη ακρίβεια, ενώ σε σύγκριση με την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία επιτρέπει την κλασματοποίηση με αποτέλεσμα τόσο διαφοροποιημένη διατήρηση των φυσιολογικών ιστών και τη θανάτωση των όγκων όσο και την πιθανή κλιμάκωση της συνολικής δόσης. Για το ακουστικό νευρίνωμα, τα δύο αυτά

στοιχεία είναι ύψιστης σημασίας, καθώς τα νεύρα του προσώπου, αλλά και του ακουστικού νεύρου βρίσκονται σε γειννίαση με τον υπό θεραπεία όγκο ή εντός αυτού (Williams, 2002).

## **2.2 Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία**

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική είναι ένας διακριτός επιστημονικός κλάδος που κάνει χρήση της εξωτερικά παραγόμενης ιονίζουσας ακτινοβολίας σε ορισμένες περιπτώσεις με στόχο την απενεργοποίηση ή εξάλειψη σαφώς καθορισμένων στόχων στον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη χωρίς να απαιτείται τομή. Ο ορισμός του εκάστοτε στόχου γίνεται με υψηλής ανάλυσης στερεοτακτική απεικόνιση. Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική συνήθως πραγματοποιείται με μία μόνο συνεδρία, κάνοντας χρήση μιας στερεοτακτικής συσκευής, άλλων τεχνολογία ακινητοποίησης ή/ και ενός στερεοτακτικού συστήματος με καθοδήγηση μέσω εικόνων. Ωστόσο, μπορεί να εφαρμοστεί και με περισσότερες συνεδρίες, οι οποίες, όμως, δεν ξεπερνούν τις πέντε. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής περιλαμβάνουν γραμμικούς επιταχυντές, επιταχυντές δέσμης σωματιδίων και μονάδες πολλαπλών πηγών κοβαλτίου-60 (Cobalt-60). Με σκοπό τη βελτίωση της ακρίβειας, οι διαφορετικές συσκευές είναι πιθανό να έχουν ενσωματωμένες τις ρομποτική και απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο (Barnett et al, 2007).

Ο όρος και η ιδέα της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής επινοήθηκε από τον Σουηδό γιατρό, καθηγητή πανεπιστημίου και εφευρέτη, Lars Leksell, το 1951. Στο πρωτοποριακό αυτό εγχείρημά του, που κατέστη δυνατό σε συνεργασία με τον επίσης Σουηδό φυσικό και ραδιοβιολόγο, Bögje Larsson, συνδύασε μια στερεοτακτική συσκευή καθοδήγησης με μια ραδιοθεραπευτική μέθοδο, που αρχικά αποτελούσαν δέσμες πρωτονίων και γραμμικούς

επιταχυντές, που όμως γρήγορα εγκαταλείφθηκαν και αντικαταστάθηκαν από τις πιο πρακτικές και αποτελεσματικές πηγές κοβαλτίου-60 (Larsson et al., 1958).

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική αποτελεί μια καλά εδραιωμένη θεραπεία για τα ακουστικά νευρινώματα. Ενώ η χειρουργική επέμβαση θεωρείται πρότυπο θεραπείας για τα ακουστικά νευρινώματα, καθώς χαρακτηρίζεται τόσο από αμεσότητα όσο και από χαμηλά ποσοστά υποτροπής, πιθανά νευρολογικά και λειτουργικά προβλήματα του προσώπου και του ακουστικού νεύρου κατά τη διάρκεια της εκτομής αποτελεί ένα κρίσιμο ζήτημα που δεν έχει ακόμα αντιμετωπιστεί. Μάλιστα, με τη χειρουργική επέμβαση υπάρχει περίπτωση η απώλεια των φυσιολογικών λειτουργιών του ακουστικού νεύρου να είναι ανάλογη του μεγέθους του ακουστικού νευρινώματος που έχει υποστεί εκτομή. Από την άλλη, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική αποτελεί μια μη επεμβατική θεραπεία, μιας, όπως ειπώθηκε, εφάπαξ δόσης, με την οποία επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά ελέγχου, ενώ ταυτόχρονα εξαλείφεται και η εγχειρητική νοσηρότητα στη θεραπεία των ακουστικών νευρινωμάτων (Williams, 2002).

Σημειώνεται ότι η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία έχει σαν αποτέλεσμα να σταματήσει η ανάπτυξης του ακουστικού νευρινώματος σε ένα ποσοστό από 91% μέχρι και 95% των ασθενών που έλαβαν την συγκεκριμένη θεραπεία με το 1,6% μέχρι 4,2% αυτών να μη χρειάζονται επιπλέον θεραπεία (Myrseth et al., 2009).

Όσον αφορά την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, παραμένουν ανησυχητικοί οι κίνδυνοι για μειωμένες λειτουργίες του προσώπου και της ακουστικής λειτουργίας. Σε αντιστοιχία με τη χειρουργική επέμβαση, υπάρχει περίπτωση η απώλεια των φυσιολογικών λειτουργιών του ακουστικού νεύρου να είναι ανάλογη του μεγέθους του ακουστικού νευρινώματος που υποβάλλεται σε θεραπεία [25]. Ο κίνδυνος είναι επίσης ανάλογος με την οριακή δόση (Williams, 2002).

## 2.3 Συστήματα ακτινοχειρουργικής

### 2.3.1 Gamma knife

Το Gamma knife αποτελεί μια καλά εδραιωμένη θεραπεία αγγειακών δυσπλασιών, καλοθών και κακοθών όγκων και λειτουργικών διαταραχών του εγκεφάλου (Koga et al., 2010). Η τεχνική της Gamma knife στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής, όπως αναπτύχθηκε από τον Leksell, κατά τη δεκαετία του 1950 και κατόπιν χρησιμοποιήθηκε στην πλειονότητα των δημοσιεύσεων αξιολόγησης του Gamma knife, επί της ουσίας αποτελεί την στερεοτακτική παροχή μιας υψηλής δόσης ακτινοβολίας σε έναν σαφώς καθορισμένο ενδοκρανιακό στόχο, που λαμβάνει χώρα σε μία και μόνο συνεδρία, κάνοντας χρήση ενός άκαμπτου συστήματος ακινητοποίησης κρανίου (Leksell, 1968; Lipski et al., 2015).

Η παρεχόμενη από τη χρήση του Gamma knife ενέργεια αναμένεται να οδηγήσει στην απενεργοποίηση του συνόλου των κυττάρων εντός του ακτινοχειρουργικού στόχου και ταυτόχρονα να διατηρήσει ανεπηρέαστο τον φυσιολογικό περιβάλλοντα ιστό (Lippitz et al., 2014). Αυτό το χαρακτηριστικό είναι που διαφοροποιεί με θεμελιώδη τρόπο το Gamma knife από την παραδοσιακή ακτινοθεραπεία, κατά την οποία οδηγούνται σε επιλεκτική αδρανοποίηση τα πιο ευαίσθητα σε ακτινοβολία καρκινικά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα προκαλείται μια ελάχιστου ή ανεκτού βαθμού έκθεση και βλάβη των φυσιολογικών κυττάρων εντός του υπό θεραπεία όγκου (Patel και Mehta, 2007). Στην παραδοσιακή ακτινοθεραπεία αυτό είναι εφικτό μέσα από την κλασματοποίηση δόσης, που εξαιτίας της αυξημένης ικανότητας επισκευής των φυσιολογικών κυττάρων που τη διακρίνει, επιτρέπει τη χρήση της παραδοσιακής ακτινοθεραπείας για θεραπευτικούς σκοπούς (Bentzen, 2006).

Στο Gamma knife, ωστόσο, η υψηλά χορηγούμενη δόση οδηγεί σε μια νεκρωτική δράση και δεν αναμένεται διατήρηση παθολογικού ιστού εντός του στόχου. Από την άλλη, η επίτευξη της διατήρησης των γύρω δομών, καθίσταται δυνατή με ένα χαμηλό επίπεδο δόσης έξω από τον ακτινοχειρουργικό στόχο, γεγονός που αποτελεί μια θεμελιώδη παράμετρο για να καταστεί εφικτή η ακτινοχειρουργική (Paddick και Lippitz, 2006).

Η πρώτη συσκευή Gamma knife που χρησιμοποιούσε 179 πηγές κοβαλτίου-60 κατασκευάστηκε από τους Leksell και Larsson στο ινστιτούτο Karolinska στη Σουηδία και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για τη θεραπεία ενός ασθενούς το 1967 (Leksell, 1968).

Η χρήση του Gamma knife κατά τα πρώτα χρόνια εφαρμογής του, περιοριζόταν σε παθολογίες, των οποίων η στόχευση ήταν δυνατή με τις διαθέσιμες εκείνη την εποχή μεθόδους απεικόνισης, όπως είναι για παράδειγμα η νευραλγία του τριδύμου, στην οποία απλές ακτίνες X μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό γαγγλίου Gasser (Leksell, 1971). Αυτός ήταν κατά πάσα πιθανότητα ο λόγος για τον οποίο η δεύτερη μονάδα Gamma knife στη Στοκχόλμη επανασχεδιάστηκε ειδικά για τη θεραπεία των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών, που ήταν δυνατό να απεικονιστούν καλά την περίοδο εκείνη με τη χρήση της ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (Steiner et al, 1972).

Οι πρώτες εργασίες στη λειτουργική ακτινοχειρουργική κατά τη δεκαετία του 1970 περιλάμβαναν θαλαμοτομές για το χρόνιο άλγος και περιφακιοτομές για ψυχιατρικές διαταραχές (Leksell και Backlund, 1978; Leksell et al., 1972). Ωστόσο, ήδη από τη δεκαετία του 1980 με την εισαγωγή της ασφαλούς αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, κατέστη δυνατή η επιτυχής εφαρμογή του Gamma knife σε μια μεγάλη ποικιλία ενδοκρανιακών παθήσεων (Leksell, Leksell και Schwebel, 1985).



Στην ίδια δεκαετία εγκαταστάθηκε μια τρίτη μονάδα Gamma knife, που αποτέλεσε και την πρώτη εκτός Σουηδίας. Ειδικότερα, εγκαταστάθηκε στο Μπουένος Άιρες (Αργεντινή), ενώ μια τέταρτη μονάδα άρχισε να λειτουργεί λίγο αργότερα και στο Σέφιλντ (Ηνωμένο Βασίλειο) (Walton et al, 1987). Η πέμπτη παγκοσμίως μονάδα Gamma knife, ήταν αυτή στις ΗΠΑ και συγκεκριμένα στο Πίτσμπουργκ. Από τότε και μέχρι οι επεμβάσεις που έχουν πραγματοποιηθεί με το Gamma knife υπερβαίνουν το ένα εκατομμύριο επεμβάσεις (Berkowitz et al., 2013).

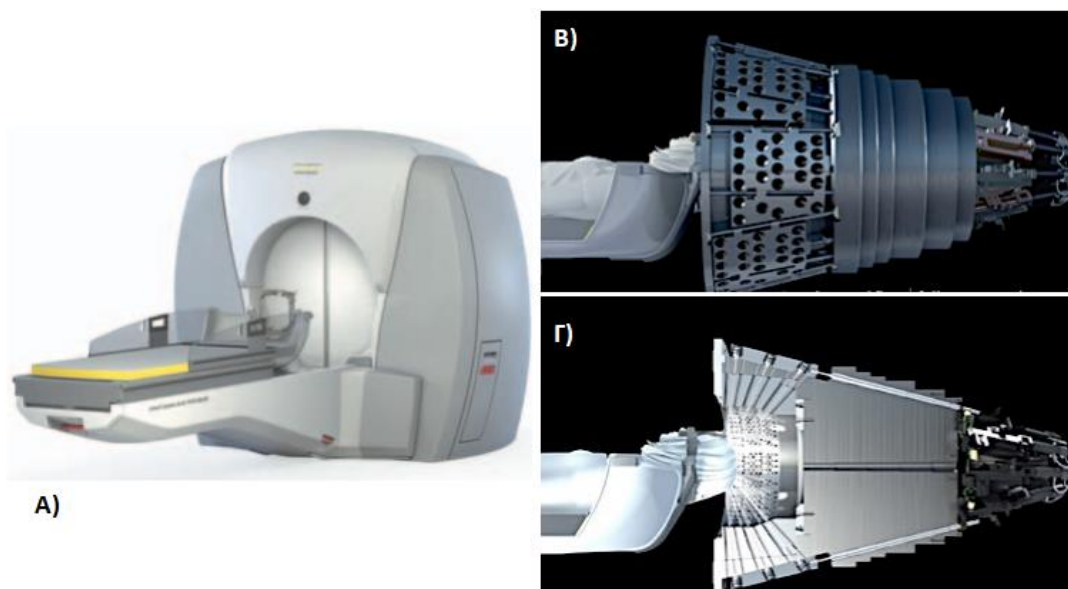
Το Gamma knife Perfexion κυκλοφόρησε το 2006 σαν μια πλήρως επανασχεδιασμένη μονάδα ακτινοχειρουργικής, που παρουσίαζε θεμελιώδεις διαφορές σε σύγκριση με τα προηγούμενα μοντέλα του Gamma knife Perfexion. Δεν ενσωμάτωσε απλά μια καινούργια και πλήρως αυτοματοποιημένη διάταξη κατευθυντήρα και ένα σύστημα εντοπισμού θέσης ασθενών, αλλά συμπεριέλαβε και λογισμικές εξελίξεις που βελτίωσαν την ικανότητα δημιουργίας πολύπλοκων σχημάτων ισοδοσιακών όγκων (Lindquist και Paddick, 2007).

Το Gamma knife Perfexion ενσωματώνει 192 πηγές κοβαλτίου-60 κατανεμημένες σε 8 τομείς, που είναι κυλινδρικά διατεταγμένοι. Σε κάθε τομέα περιλαμβάνονται 24 πηγές κατανεμημένες σε πέντε σειρές, που όταν ευθυγραμμίζονται με τους παρακείμενους τομείς οδηγούν στο σχηματισμό πέντε δακτυλίων δοκών (Σχήμα 2.1 α)) (Lindquist και Paddick, 2007).

Οι δέσμες ακτινοβολίας διαμορφώνονται με τη χρήση κυλινδρικών σωλήνων βολφραμίου μήκους 120 mm (κατευθυντήρες) ενσωματωμένοι σε έναν σκελετό κατευθυντήρα. Τρία μεγέθη κατευθυντήρα, 4 mm, 8 mm και 16 mm ενσωματώνονται και ένα αυτοματοποιημένο σύστημα κίνησης ολισθαίνει κάθε τομέα εμπρός και πίσω, επιτρέποντας την επιλεκτική έκθεση των κατευθυντήρων του επιλεγμένου μεγέθους στις πηγές (Σχήμα 2.1 γ)). Ένας τομέας μπορεί επίσης να τοποθετηθεί ανάμεσα σε δύο σειρές κατευθυντήρων και αυτό επιτρέπει τον αποκλεισμό μεμονωμένων τομέων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Petti et al., 2008). Οι

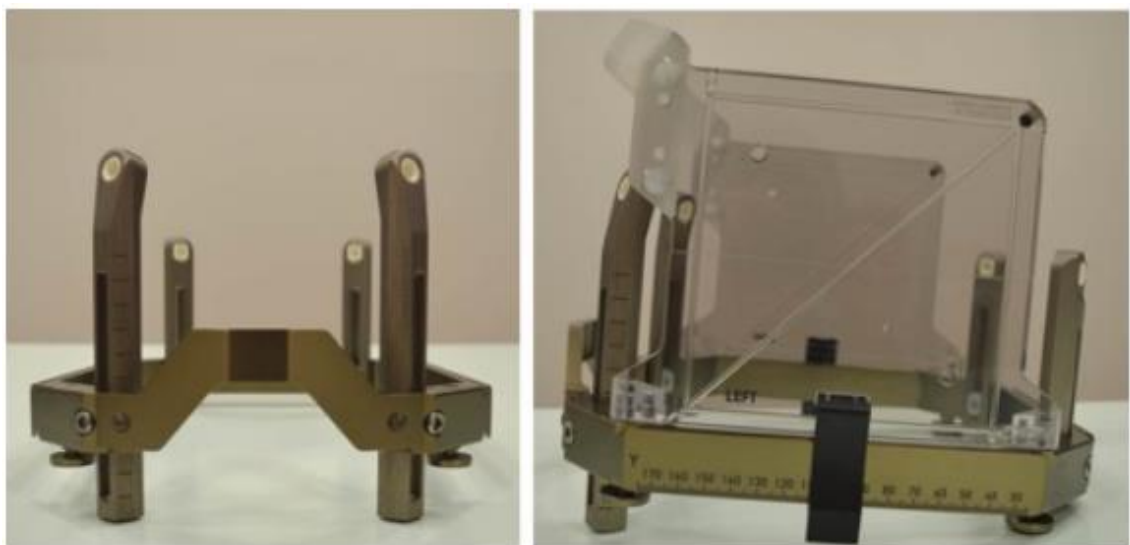
ευθυγραμμισμένες δέσμες συγκλίνουν με υψηλή ακρίβεια σε ένα σταθερό ισόκεντρο, στο οποίο τοποθετείται ο στόχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, χρησιμοποιώντας ένα σύστημα ακινητοποίησης κρανίου και ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα εντοπισμού θέσης του ασθενούς (Novotny et al., 2014).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gamma knife βασίζεται στην υψηλή ακρίβεια του συστήματος στόχευσης με καθοδήγηση μέσω εικόνων. Η χρήση ενός στερεοτακτικού πλαισίου σφιχτά συνδεδεμένου με το κρανίο εξακολουθεί να θεωρείται η πιο ακριβής τεχνική για την χορήγηση της δέσμης ακτινοβολίας στον εγκέφαλο (Rojas-Villabona et al, 2016b). Το πλαίσιο στερεοτακτικών συντεταγμένων Leksell είναι ένα ειδικό στερεοτακτικό εργαλείο που εισήχθη από τον Leksell τη δεκαετία του 1970 και αναπτύχθηκε περαιτέρω τις τελευταίες δεκαετίες (Leksell και Jernberg, 1980). Χρησιμοποιήθηκε εκτενώς ως στερεοτακτικό εργαλείο για βιοψίες εγκεφάλου πριν αναπτυχθούν συστήματα νευροπλοήγησης και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στο Gamma knife και την εισαγωγή ηλεκτροδίων βαθιάς εγκεφαλικής διέγερσης (Simon et al., 2005).



**Σχήμα 2.1:** α) το Gamma Knife Perfexion, β) στο οποίο ενσωματώνονται τρία μεγέθη κατευθυντήρα και ένα αυτοματοποιημένο σύστημα κίνησης ολισθαίνει κάθε τομέα εμπρός και πίσω, επιτρέποντας γ) την επιλεκτική έκθεση των κατευθυντήρων του επιλεγμένου μεγέθους στις πηγές  
Πηγή: Villabona (2018)

Η πιο πρόσφατη έκδοση του πλαισίου Leksell είναι το μοντέλο G, που κατασκευάζεται από κράμα τιτανίου-αλουμινίου. Οι διαστάσεις της ορθογώνιας βάσης του πλαισίου είναι 190 mm x 210 mm, ενώ είναι δυνατό να γίνει χρήση ενός ίσιου ή κυρτού μπροστινού κομματιού μπροστά. Τέσσερις κατακόρυφοι στύλοι και καρφίτσες τιτανίου χρησιμοποιούνται για τη στερέωση του πλαισίου στο εξωτερικό στρώμα του κρανίου και ένα σύστημα δεικτών που συνδέονται στο πλαίσιο κατά τη διάρκεια της απεικόνισης επιτρέπει τον ακριβή ορισμό των σαρώσεων σε ένα ηλεκτρονικό σύστημα στερεοτακτικών συντεταγμένων (Villabona, 2018). Οι συντεταγμένες του κέντρου του πλαισίου είναι 100, 100, 100 και μια υποθετική αρχή πλαισίου, δηλ.  $x, y$  και  $z = 0$ , βρίσκεται στη δεξιά επάνω πίσω γωνία του πλαισίου. Για το Gamma knife σχεδόν οποιοσδήποτε στόχος που βρίσκεται πάνω από το πάνω όριο της βάσης του πλαισίου ( $z = 167$ ) μπορεί να αντιμετωπιστεί και υπάρχουν μακριές θέσεις που επιτρέπουν την κάλυψη βλαβών που βρίσκονται τόσο χαμηλά όσο η άνω αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Στο Σχήμα 2.2 παρουσιάζεται το μοντέλο G, όπως χρησιμοποιείται για το Gamma knife στο ακτινοχειρουργικό κέντρο Queen Square, που βρίσκεται στο Λονδίνο (Villabona, 2018).



**Σχήμα 2.2:** Μοντέλο G, όπως χρησιμοποιείται για το Gamma knife στο ακτινοχειρουργικό κέντρο Queen Square, που βρίσκεται στο Λονδίνο  
Πηγή: Villabona (2018)

Το Gamma knife χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για τη θεραπεία των ακουστικών νευρινωμάτων το 1969 με την σχετικά υψηλή δόση περιφερικής ακτινοβολίας των περίπου 20 Gy να έχει σαν αποτέλεσμα έναν καλό ρυθμό ελέγχου του όγκου και ταυτόχρονα ένα χαμηλό ποσοστό δυσλειτουργίας του ακουστικού νεύρου όταν αυτό συγκρίθηκε με τη μικροχειρουργική εκτομή. Παρόλα αυτά, οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας συσχετίστηκαν με μη αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών σε σύγκριση με τα βελτιωμένα αποτελέσματα στις σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές. Μετέπειτα, οι δόσεις ακτινοβολίας μειώθηκαν σημαντικά με αποτέλεσμα αυτές που χρησιμοποιούνται από πολλά ακτινοχειρουργικά κέντρα πλέον να κυμαίνονται από 12 Gy ως και 16 Gy οδηγώντας στο μεγαλύτερο δυνατό όφελος και παράλληλα τον μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών. Τα καλά αποτελέσματα, που παρατηρούνται, έχουν ενθαρρύνει την υιοθέτηση του Gamma knife ως κρίσιμης σημασίας θεραπευτική εναλλακτική για τα ακουστικά νευρινώματα (Nakamura et al., 2000).

Ο στόχος της θεραπείας με Gamma knife σε ό,τι αφορά τα ακουστικά νευρινώματα είναι η αναχαίτηση της ανάπτυξης του όγκου καθόλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Απαιτείται απεικονιστική παρακολούθηση (follow-up imaging) για να μπορεί να αξιολογηθεί πλήρως η αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά τον έλεγχο του όγκου, κάτι που γίνεται με την μαγνητική τομογραφία, που αποτελεί την πιο ευαίσθητη τεχνική νευροαπεικόνισης για την αξιολόγηση της απόκρισης του όγκου (Nakamura et al., 2000).

Συγκριτικές μελέτες έχουν σε επανειλημμένες περιπτώσεις δείξει ότι το Gamma knife οδηγεί σε ένα βέλτιστο αποτέλεσμα σε ό,τι αφορά τον έλεγχο του ακουστικού νευρινώματος, καθώς και αναφορικά με τη λειτουργική διατήρηση για τη μεγέθυνση του ενδοκαναλικού ακουστικού νευρινώματος και εκείνων των όγκων που προεξέχουν στην παρεγκεφαλιδική γωνία σε σύγκριση με την παρατήρηση και τη χειρουργική εκτομή (Lipski et al, 2015). Αρκετές αναφορές έχουν αναδείξει επίσης την επιτυχή εφαρμογή του Gamma knife σε μεγαλύτερα

ακουστικά νευρινώματα με ικανοποιητικά ποσοστά ελέγχου και ελάχιστες επιπλοκές (Chung et al, 2010).

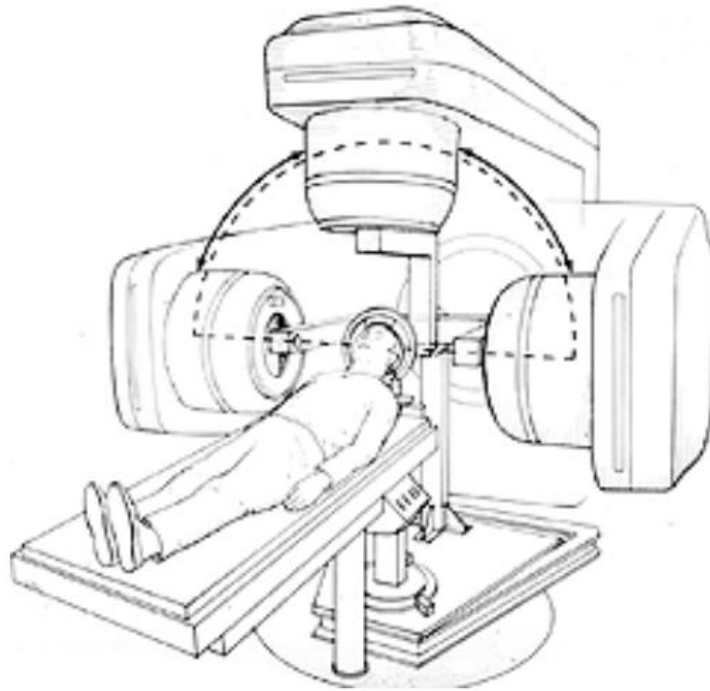
Οι επιπλοκές από την εφαρμογή του Gamma knife για τη θεραπεία των ακουστικών νευρινωμάτων περιλαμβάνουν την απώλεια ακοής, την αδυναμία των μυών του προσώπου, την δυσαρθρία, την δυσφαγία, την έλλειψη ισορροπίας, τις εμβοές, την κυστική νέκρωση, τις αιμωδίες του προσώπου, την κεφαλαλγία και την υδροκεφαλία (Karpinos et al., 2002).

### **2.3.2 Γραμμικός επιταχυντής**

Μια εναλλακτική στερεοτακτική ακτινοχειρουργική λύση στο σύστημα Gamma knife και τις πηγές κοβαλτίου-60 που αυτό χρησιμοποιεί, αποτελεί ο γραμμικός επιταχυντής, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1984 από τους Victor Derechinsky και Osvaldo Betti. Από τότε ο γραμμικός επιταχυντής έχει λάβει με την πάροδο των ετών ποικίλες και διαφορετικές τροποποιήσεις, που σαν στόχο είχαν να επιτευχθεί η απαιτούμενη για εφαρμογές ακτινοχειρουργικής ακρίβεια και πιστότητα (Spiegelmann et al., 2001).

Συγκεντρωτικά, όλα τα συστήματα γραμμικού επιταχυντή βασίζονται στην ίδια αρχή: μια ευθυγραμμισμένη δέσμη ακτίνων X εστιάζεται σε έναν στερεοτακτικά προσδιορισμένο ενδοκρανιακό στόχο. Το κρίωμα του γραμμικού επιταχυντή περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή, παράγοντας ένα τόξο ακτινοβολίας εστιασμένο στον στόχο (Σχήμα 2.3). Κατόπιν, το κρεβάτι θεραπείας στο οποίο τοποθετείται ο ασθενής περιστρέφεται στο οριζόντιο επίπεδο και εκτελείται ένα άλλο τόξο ακτινοβολίας. Με τον τρόπο αυτό, προκύπτει μια τομή μεταξύ πολλαπλών μη ομοεπίπεδων τόξων ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο, που παράγει υψηλή δόση, με αποτέλεσμα ελάχιστη να είναι η ακτινοβολία που επηρεάζει τον περιβάλλοντα εγκέφαλο. Η συγκεκριμένη μέθοδος συγκέντρωσης δόσης είναι σε πλήρη αντιστοιχία με τις πολλαπλές

τεμνόμενες δέσμες ακτινοβολίας κοβαλτίου στο σύστημα Gamma knife (Spiegelmann et al., 2001).



**Σχήμα 2.3:** Σύστημα γραμμικού επιταχυντή  
Πηγή: Spiegelmann et al. (2001)

Η κατανομή της δόσης στον στοχευμένο όγκο μπορεί να προσαρμοστεί με διαφορετικά μεγέθη κατευθυντήρων με αποτέλεσμα την εξάλειψη ανεπιθύμητων τόξων, το χειρισμό των γωνιών των τόξων, καθώς και τη χρήση πολλαπλών ισόκεντρων και τη στάθμιση αυτών. Οι επιτεύξιμες κατανομές δόσης των συστημάτων γραμμικού επιταχυντή είναι παραπλήσιες με αυτές των συστημάτων Gamma knife. Και με τα δύο συστήματα μπορούν να παρασχεθούν κατανομές δόσης σε Πλήρη αντιστοιχία με αυτές του σχήματος του ενδοκρανιακού στόχου με αποτέλεσμα έτσι τη διατήρηση της μέγιστης ποσότητας φυσιολογικού εγκεφάλου (Spiegelmann et al., 2001).

Με την αρωγή μάλιστα των πρόσφατων εξελίξεων στη στερεοτακτική απεικόνιση και την τεχνολογία υπολογιστών για τον προγραμματισμό της δόσης, καθώς και των βελτιώσεων στα συστήματα παροχής ακτινοβολίας, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με γραμμικό

επιταχυντή παρουσιάζει μια βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και λιγότερες επιπλοκές (Spiegelmann et al., 2001).

Δύο από τα πλέον γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα γραμμικού επιταχυντή περιγράφονται στις υποενότητες που ακολουθούν.

### **2.3.2.1 CyberKnife**

Το σύστημα CyberKnife αποτέλεσε το πρώτο σύστημα με το οποίο κατέστη δυνατή η αποφυγή της ανάγκης για ένα μηχανικό πλαίσιο στερέωσης στις ενδοκρανιακές θεραπείες στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής (Conti et al., 2020). Τα ακτινοχειρουργικά συστήματα μέχρι την ανάπτυξη του συστήματος CyberKnife βασίζονταν στην ακινητοποίηση μέσω ενός άκαμπτου στερεοτακτικού πλαισίου με στόχο την εφαρμογή της εκάστοτε θεραπείας με την απαιτούμενη ακρίβεια υποχιλιοστών. Στα βασισμένα σε πλαίσιο αυτά συστήματα, ο στερεοτακτικός χώρος βρίσκεται εντός του πλαισίου και σαν αποτέλεσμα, κλινικά περιορίζεται στο κρανίο. Η ικανότητα του CyberKnife να εξασφαλίσει την ίδια ακρίβεια χωρίς την ανάγκη για μια άκαμπτη ακινητοποίηση επέτρεψε στο συγκεκριμένο σύστημα την παροχή ακτινοχειρουργικής θεραπείας τόσο σε ενδοκρανιακούς όσο και σε εξωκρανιακούς στόχους (Martin, 2012).

Η αποφυγή της ανάγκης για ένα μηχανικό πλαίσιο στερέωσης, επετεύχθη με τη χρήση ενός, σχεδόν σε πραγματικό χρόνο, καθοδηγούμενου από εικόνα συστήματος στόχευσης αποτελούμενο από δύο σωλήνες διασταυρούμενης πυροδότησης ακτινών Χ. Η θεραπεία διευκολύνεται χάρη στην εφαρμογή ενός ελαφρύ γραμμικού επιταχυντή τοποθετημένου σε έναν ρομποτικό χειριστή, που έχει την ικανότητα εκτέλεσης κινήσεων με 6 βαθμούς ελευθερίας με στόχο την παροχή πολλαπλών ανεξάρτητα στοχευμένων και μη ομοεπίπεδων

δεσμών θεραπείας υψηλής ακρίβειας. Η συγκεκριμένη διαμόρφωση σε συνδυασμό με τις καθοδηγούμενες από εικόνα ακτίνες Χ ενδοκλασματικής κίνησης επιτρέπει την παροχή θεραπειών στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής χωρίς πλαίσιο σε οποιοδήποτε σημείο στο ανθρώπινο σώμα με ενδείξεις ακρίβειας υποχιλιοστών (Conti et al., 2020).

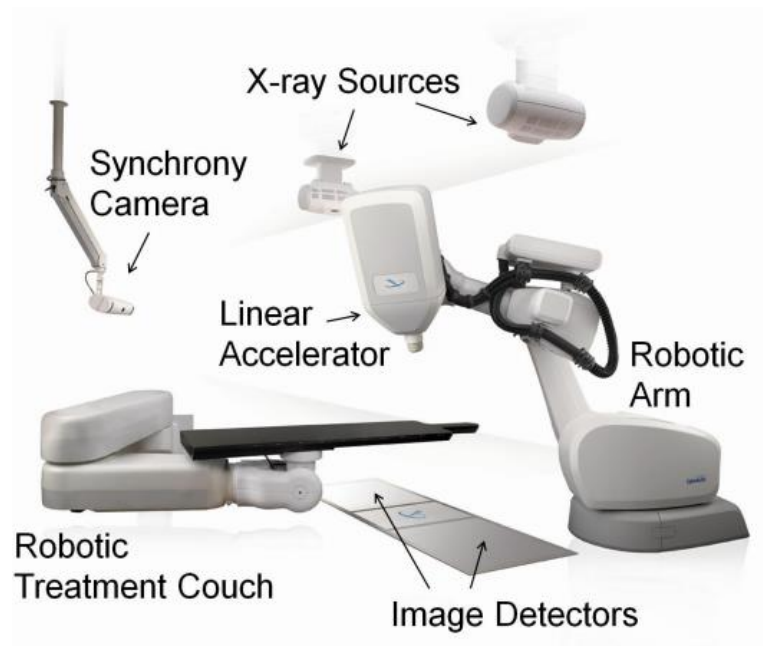
Σε αντίθεση με τους βασισμένους σε περιστρεφόμενο κρίωμα (gantry) γραμμικούς επιταχυντές, στο σύστημα CyberKnife δεν υπάρχει σταθερό ισόκεντρο. Για τον εκάστοτε ασθενή, γίνεται επιλογή ενός κέντρου ευθυγράμμισης εντός του ασθενούς κατά το στάδιο του σχεδιασμού της θεραπείας, με το οποίο σχετίζονται και οι συντεταγμένες δέσμης (Martin, 2012).

Μια βασική πτυχή του συστήματος CyberKnife είναι η ικανότητα παρακολούθησης της θέσης του στόχου με ακρίβεια, κατά τη διάρκεια τόσο της αρχικής ρύθμισης της θεραπείας όσο και ίδιας της θεραπείας. Όπως θα διαπιστωθεί αναλυτικότερα παρακάτω, οι πηγές ακτινών Χ kilovoltage (KV) επιτρέπουν την καθοδήγηση εικόνας σχεδόν σε πραγματικό χρόνο μέσω σύγκρισης με ψηφιακά ανακατασκευασμένες ακτινογραφίες. Καθώς είναι επίπεδες εικόνες, οι περισσότεροι συμπαγείς όγκοι δεν είναι ορατοί. Κατά συνέπεια, το σύστημα θεραπείας έχει έναν αριθμό διαφορετικών μεθόδων παρακολούθησης, των οποίων η χρήση ποικίλει ανάλογα με την περιοχή θεραπείας (Martin, 2012).

Το CyberKnife, που αναπτύχθηκε από το γιατρό John R. Adler, ξεκίνησε να εφαρμόζεται για ακτινοχειρουργική θεραπεία το 2001. Από το πρώτο διαθέσιμο εμπορικό μοντέλο, το σύστημα CyberKnife υπέστη σημαντικές τεχνολογικές εξελίξεις και αναβαθμίσεις λογισμικού με τις οποίες βελτιώθηκε η ακρίβεια στόχευσης και παρακολούθησης, ο σχεδιασμός θεραπείας, η ακρίβεια υπολογισμού της δόσης και επεκτάθηκε η εφαρμογή θεραπειών σε όλο το σώμα (Conti et al., 2020).



Οι σημαντικότερες αλλαγές προέκυψαν με το μοντέλο G4, που κυκλοφόρησε το 2005, που απεικονίζεται στο Σχήμα 2.4 με τα διάφορα επιμέρους στοιχεία του (Martin, 2012):



**Σχήμα 2.4:** Σύστημα G4 CyberKnife με τα διάφορα επιμέρους στοιχεία του  
Πηγή: Martin (2012)

Ειδικότερα, τα επιμέρους στοιχεία του έχουν ως εξής (Martin, 2012):

- Γραμμικός επιταχυντής ακτίνων X: το σύστημα CyberKnife χρησιμοποιεί έναν τοποθετημένο στον ρομποτικό βραχίονα γραμμικό επιταχυντή ακτίνων X 6 MV με έναν ρυθμό δόσης της τάξης των 800 MU/ min, που μειώνει το απαιτούμενο μήκος του κυματοδηγού κατά ένα περίπου 60% με αποτέλεσμα έναν πιο συμπαγή και ελαφρύ σχεδιασμό.
- Κατευθυντήρες: στο σύστημα CyberKnife διατίθενται τόσο σταθεροί όσο και μεταβλητού ανοίγματος, που υπαγορεύουν το μέγεθος πεδίου της δέσμης ακτινοβολίας. Οι σταθεροί κατευθυντήρες είναι δώδεκα με μεγέθη πεδίου από 5 mm μέχρι και 60 mm και με κωνικά ανοίγματα, που δημιουργούν μια κυκλική δέσμη με παρασκιά (από 20% μέχρι και 80 %) της τάξης των περίπου 3,8 mm. Στεγάζονται σε

έναν πίνακα ανταλλαγής, επιτρέποντας στο ρομπότ την αυτόματη ανταλλαγή των κατευθυντήρων βάσει των αναγκών της θεραπείας. Σημειώνεται ότι σε κάθε θεραπεία μπορεί να γίνει χρήση μέχρι και τριών διαφορετικών σταθερών κατευθυντήρων. Με την μετακίνηση των κατευθυντήρων, που γίνεται με έναν μόνο κινητήρα επιτρέπεται η μεταβολή του μεγέθους του ανοίγματος. Σαν αποτέλεσμα σε κάθε θεραπεία μπορεί να γίνει χρήση οποιουδήποτε συνδυασμού των δώδεκα διαφορετικών μεγεθών πεδίου, κάτι που μειώνει σε σημαντικό βαθμό το συνολικό χρόνο θεραπείας και που ταυτόχρονα σε ορισμένες περιπτώσεις συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας του σχεδιασμού.

- Ρομποτικός χειριστής: ο βραχίονας χειριστή αποτελεί ένα βιομηχανικό ρομπότ με ικανότητα φόρτωσης 240 kg. Η μέγιστη εμβέλεια είναι 2,7 m και έχει 6 συνδέσμους, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται στη δέσμη να στραφεί σε οποιαδήποτε τρισδιάστατη γωνία, από κάθε θέση εντός της εμβέλειας του χειριστή. Ο ρομποτικός χειριστής παράγει έναν μεγάλο μη ομοεπίπεδο χώρο εργασίας γύρω από τον κρεβάτι θεραπείας, από τον οποίο μπορούν να μεταδοθούν ακτίνες ακτινοβολίας. Ο βραχίονας έχει μια αναπαραγωγικότητα της τάξης των 0,12 mm, ενώ διακρίνεται για τον γρήγορο χρόνο απόκρισης, με αποτέλεσμα την επίτευξη μιας προληπτικής κίνησης της κεφαλής της δέσμης με στόχο την ιχνηλάτηση της αναπνευστικής κίνησης, όπου απαιτείται.
- Κρεβάτι θεραπείας: αποτελείται από μια επίπεδη κορυφή από ανθρακονήματα τοποθετημένη σε έναν επιπρόσθετο ρομποτικό βραχίονα έξι αρθρώσεων, που επιτρέπει την κίνηση στα 3 μεταφορικά (αριστερά-δεξιά, πάνω-κάτω, μπρος-πίσω) και 3 περιστροφικά (πρόνευση, περιστροφή, εκτροπή) επίπεδα. Αυτό επιτρέπει στο κρεβάτι να διορθώνει κάθε κίνηση του ασθενούς, που ξεπερνά τα προκαθορισμένα

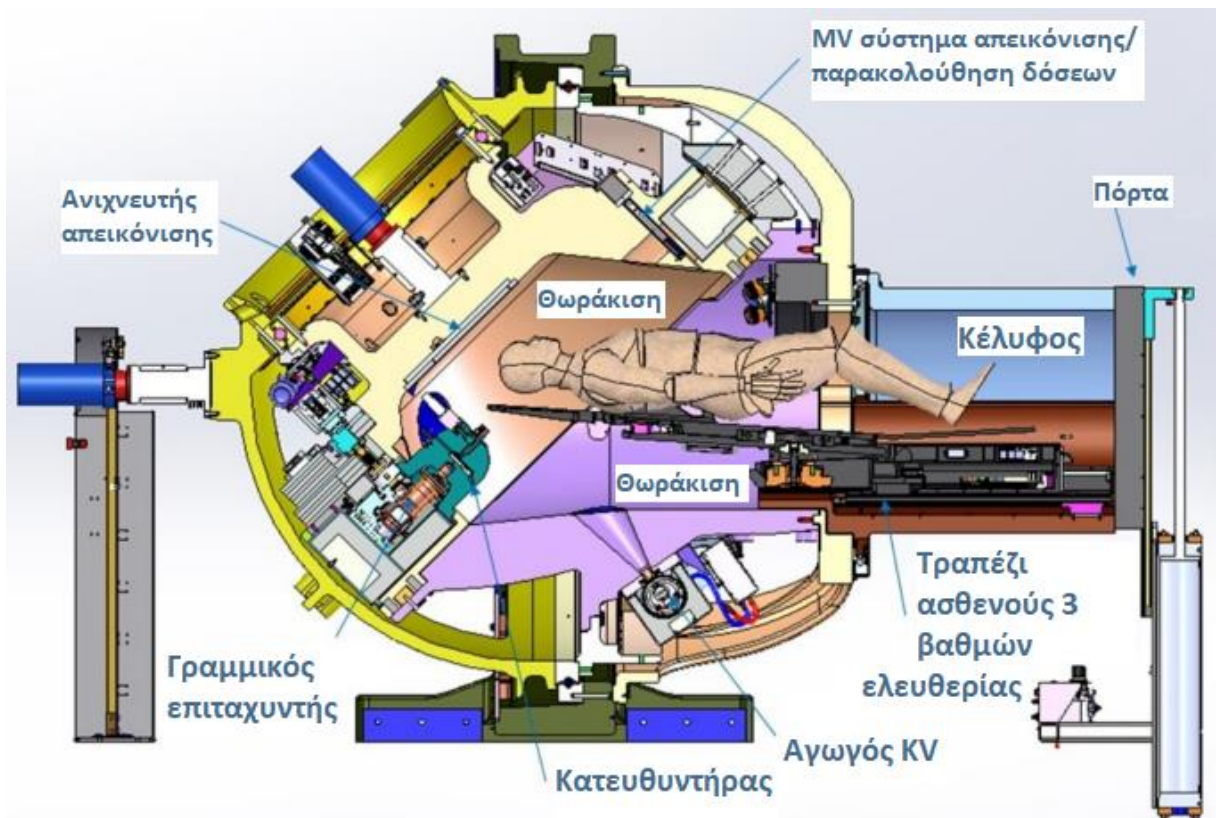
όρια ρομπότ, χωρίς την ανάγκη για την επανατοποθέτησή του. Η συγκεκριμένη ικανότητα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη κατά τη θεραπεία ορισμένων τύπων όγκου, όπως είναι για παράδειγμα αυτός του προστάτη, στους οποίους μπορεί να παρατηρείται μια σημαντική, αλλά μεταβλητή κίνηση του όγκου εντός του κλάσματος.

- Πηγές ακτινών X KV και ανιχνευτές εικόνας επίπεδου πλαισίου: δύο πηγές ακτινών X KV είναι τοποθετημένες στην οροφή της αίθουσας θεραπείας, με τις ακτίνες X σε μια γωνία  $45^\circ$  ως προς τον ασθενή και σε μια γωνία  $90^\circ$  μοίρες μεταξύ τους. Οι ακτίνες διασταυρώνονται στο κέντρο απεικόνισης. Κάθε πηγή έχει έναν αντίστοιχο ανιχνευτή εικόνας με οπτικό πεδίο 20 cm x 20 cm και ανάλυση 1024 pixel x 1024 pixel. Ζεύγη εικόνων λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ασθενούς, οι οποίες και συγκρίνονται με τις ψηφιακά ανακατασκευασμένες ακτινογραφίες, που παράγονται από την αξονική τομογραφία. Από τη σύγκριση αυτή υπολογίζεται το σφάλμα για καθέναν από τους έξι βαθμούς ελευθερίας. Ο ρομποτικός βραχίονας μπορεί να κινήσει την κεφαλή της δοκού με στόχο την αντιστάθμιση των σφαλμάτων εντός ενός εύρους ανοχής. Επιπλέον, ο ασθενής πρέπει ξανά να ευθυγραμμιστεί από το κρεβάτι θεραπείας μέσα από την κατάλληλη μετακίνησή του και κατόπιν να συνεχιστεί η θεραπεία.
- Σύγχρονη κάμερα: η συστοιχία σύγχρονων καμερών αποτελείται από τρεις ανιχνευτές διάταξη σύζευξης φορτίου προσανατολισμένους προς τον ασθενή με ικανότητα παρακολούθησης της τρισδιάστατης θέσης των τοποθετημένων στο σημείο-στόχο του ασθενή διόδων εκπομπής φωτός (LED). Πολλές στατικές εικόνες λαμβάνονται σε διαφορετικά σημεία του σημείου-στόχου του ασθενή και δημιουργείται ένας προγνωστικός αλγόριθμος που επιτρέπει στη δέσμη ακτινοβολίας να παρακολουθεί τον όγκο συνεχώς.

### 2.3.2.2 ZAP-X

Το σύστημα ZAP-X αποτελεί ένα νέο, σύστημα ακτινοχειρουργικής γραμμικού επιταχυντή με καθοδήγηση μέσω εικόνων, που έχει αναπτυχθεί για τη θεραπεία ενδοκρανιακών και αυχενικών βλαβών της σπονδυλικής στήλης. Αποτελείται από έναν γραμμικό επιταχυντή τύπου S-band 3 MV με ένα μέγεθος εστιακού σημείου ίσο με 2 mm, έναν ρυθμό δόσης ίσο με 1.500 MU/ min στο ισόκεντρο, μια γραμμικότητα δόσης της τάξης του 3%, μια παρασκιά δέσμης ίση με 1,8 mm χρησιμοποιώντας έναν κατευθυντήρα 4 mm και μια συμμετρία δέσμης μικρότερη από 2% (Weidlich, Schneider και Adler, 2019; Weidlich et al., 2019).

Ο γραμμικός επιταχυντής ZAP-X στερεώνεται εντός ενός συνδυασμού αναρτήρων, καθένας από τα οποίους περιστρέφεται με ακρίβεια γύρω από ένα κοινό ισόκεντρο με αποτέλεσμα έτσι να είναι δυνατή η κάλυψη δέσμης στερεάς γωνίας μεγαλύτερης από 2π στερακτίγιου. Επιπλέον, μπορεί να θεωρηθεί ότι ο ίδιος ο γραμμικός επιταχυντής ZAP-X προσφέρει θωράκιση στον εαυτό του, καθώς σχεδόν το σύνολο της ακτινοβολίας περιέχεται στη συσκευή με αποτέλεσμα να καθίσταται δυνατή η ασφαλής χρήση χωρίς θάλαμο ακτινοθεραπείας (Weidlich et al., 2019).



**Σχήμα 2.5:** Σύστημα ZAP-X με τα διάφορα επιμέρους στοιχεία του  
 Πηγή: Weidlich et al. (2021)

Το σύστημα ZAP-X πληροί τις ανάγκες και προϋποθέσεις ακρίβειας, απόδοσης και ασφάλειας, όπως αυτές ορίζονται από τους κλάδους ακτινοογκολογίας και ακτινοχειρουργικής. Μάλιστα, εξαιτίας διαφορετικών παραμέτρων του μεταξύ των οποίων η χαμηλότερη ενέργεια δέσμης (3 MV σε σύγκριση με τα 6 MV που παρατηρούνται κατεξοχήν σε άλλα συστήματα γραμμικού επιταχυντή), η διαθεσιμότητα κατευθυντήρα 4 mm, η ικανότητα εκτέλεσης μη ισοκεντρικού σχεδιασμού και η περιορισμένη παρασκιά, το ZAP-X παρέχει επίσης μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική στις ακτινοχειρουργικές θεραπείες (Romanelli et al., 2020).

## **Κεφάλαιο 3. Πρωτόκολλο θεραπείας ακουστικού νευρινώματος και στερεοτακτική ακτινοχειρουργική**

### **3.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής**

Η στεροτακτική ακτινοχειρουργική έχει, όπως ειπώθηκε, μέσω εξέλιξης και βελτιώσεων αποτελεί πλέον μια αποτελεσματική θεραπεία για τα ακουστικά νευρινώματα και μάλιστα οδηγεί σε μια μείωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών και ταυτόχρονα σε μια βελτίωση του αποτελέσματος (Weil et al., 2006). Βέλτιστη επιλογή κύριας ή και μετεγχειρητικής θεραπείας ακουστικών νευρινωμάτων διαμέτρου μικρότερης ή ίσης των 3 cm αποτελεί η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Αντίθετα, δεν ενδείκνυται για ακουστικά νευρινώματα μεγέθους διαμέτρου μεγαλύτερης των 3 cm (Watanabe et al., 2016).

Ο περιορισμός αυτός ως προς το μέγεθος του ακουστικού νευρινώματος πηγάζει από τον μικρό όγκο του φυσιολογικού εγκεφαλικού ιστού που βρίσκεται εγγύτητα με τον όγκο-στόχο, που αναπόφευκτα εκτίθεται σε υψηλή δόση ακτινοβολίας, λαμβάνοντας υπόψη ότι μια μείωση της δόσης πέρα από τον στόχο κυμαίνεται συνήθως σε ένα ποσοστό από 10% μέχρι και 15% ανά mm. Με άλλα λόγια, σε μεγαλύτερους όγκους-στόχους η συχνότητα τοξικότητας της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής εξαιτίας της έκθεσης μεγαλύτερου όγκου του φυσιολογικού εγκεφάλου στην υψηλή δόση ακτινοβολίας κατά κανόνα καθιστά την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική απαγορευτική (Kjellberg, Shintani et al., 1968; Kjellberg, Hanamura et al., 1983).

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική μπορεί επίσης να αντενδείκνυται για μικρού μεγέθους όγκους που βρίσκονται σε άμεση επαφή με ευαίσθητα στην ακτινοβολία όργανα και

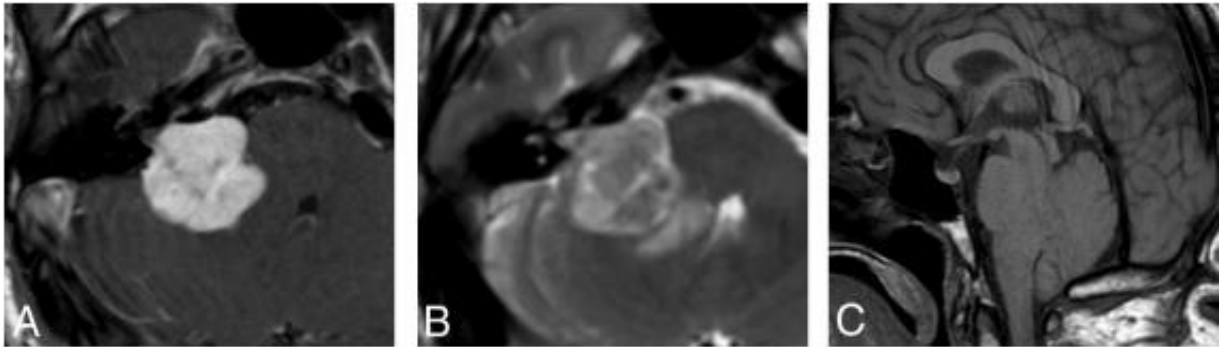
ενδέχεται να «τραυματιστούν». Η ανοχή στην ακτινοβολία του κρίσιμου υγιούς εγκεφαλικού ιστού είναι σε πολλές περιπτώσεις πολύ μικρότερη από τη μία και μόνο δόση που είναι αναγκαία, για να επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή, η κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία αποτελεί την προτιμώμενη επιλογή, επιτρέποντας έτσι στον φυσιολογικό ιστό, που λαμβάνει την υψηλή δόση, να επιδιορθώσει την όποια προκληθείσα από την ακτινοβολία βλάβη μεταξύ των κλασμάτων (Sahgal et al., 2009).

### **3.2 Απεικόνιση για χρήση σε σχεδιασμό θεραπείας**

Η απεικόνιση είναι θεμελιώδους σημασίας για τον έλεγχο, την αρχική αξιολόγηση των ακουστικών νευρινωμάτων και την αξιολόγηση μετά τη θεραπεία. Με την απεικόνιση γίνεται συχνά δυνατή η διαφοροποίηση του ακουστικού νευρινώματος από άλλες ιατρικές καταστάσεις, όπως είναι για παράδειγμα το ανεύρυσμα, η αραχνοειδής κύστη, η επιδερμοειδής κύστη, η μετάσταση, το μηνιγγίωμα και το σβάννωμα του προσωπικού νεύρου (Gentry et al., 1987). Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή η μαγνητική τομογραφία είναι η προτιμώμενη τεχνική, καθώς συμβάλει σε έναν άριστο χαρακτηρισμό όγκου, σχεδιασμό της θεραπείας και μια αξιολόγηση μετά τη θεραπεία. Η αξονική τομογραφία των κροταφικών οστών με ενισχυμένη αντίθεση μπορεί να χρησιμεύσει ως εναλλακτική επιλογή στην περίπτωση ο ασθενής δεν μπορεί να υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία (Lin και Crane, 2017).

Με την αξονική τομογραφία μπορούν να ανιχνευθούν μέτρια και μεγάλα ακουστικά νευρινώματα. Η αξονική τομογραφία είναι επωφελής για την αξιολόγηση της οστικής ανατομίας και των παθολογικών αλλαγών. Ένα μέτριο ή και μεγάλο ακουστικό νευρίνωμα έχει

την τάση να οδηγεί σε επέκταση του εσωτερικού ακουστικού καναλιού (Σχήμα 3.1), κάτι που μπορεί να αντανακλά την επιθετικότητα του όγκου (Matthies, Samii και Krebs, 1997).



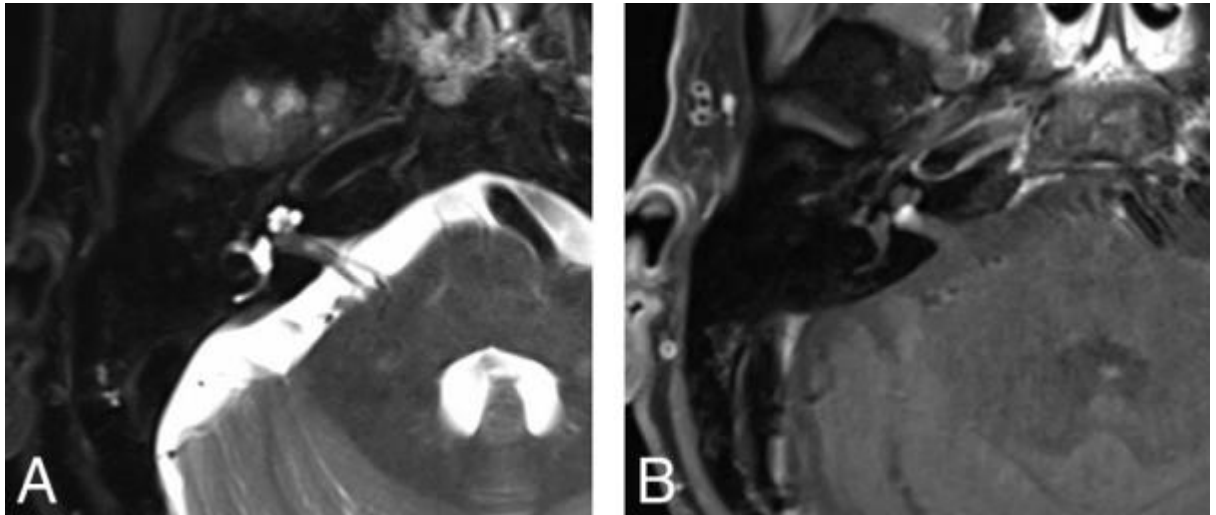
**Σχήμα 3.1:** Αξονική απεικόνιση ενισχυμένης αντίθεσης α) T1WI, β) T2WI και γ) οβελιαίου T1WI, που αποκαλύπτουν ένα μεγάλο δεξιό παρεγκεφαλιδικής γωνίας ακουστικό νευρίνωμα με μια ασύμμετρη διεύρυνση του εσωτερικού ακουστικού καναλιού, μια συμπίεση των εγκεφαλικού στελέχους και παρεγκεφαλίδα, περιογικού οιδήματος και αμύγδαλης κήλης  
Πηγή: Lin και Crane (2017)

Καθώς το κοχλιακό νεύρο βρίσκεται συχνά μπροστά ή κάτω από το ακουστικό νευρίνωμα, μεγαλύτεροι όγκοι που εκτείνονται προς αυτό μπορεί να ενθυλακώσουν, διηθήσουν ή τεντώσουν το κοχλιακό νεύρο. Από την άλλη, αν και το προσωπικό νεύρο μπορεί επίσης να επηρεαστεί από την πρόσθια επέκταση του όγκου, είναι πιο ανθεκτικό από το κοχλιακό νεύρο (Matthies, Samii και Krebs, 1997).

Λόγω της αποδοτικότερης ανάλυσης αντίθεσης, η μαγνητική τομογραφία συνιστά πλέον την τυπική μέθοδο απεικόνισης για την αξιολόγηση του ακουστικού νευρινώματος. Το ακουστικό νευρίνωμα μπορεί να περιέχει ενδοτραυματική αιμορραγία, η οποία μπορεί να εμφανίζει ευρήματα υπερέντονου σήματος και ευαισθησίας T1 σε αλληλουχίες gradient-echo T2\*. Ένα μεγαλύτερο ακουστικό νευρίνωμα σε πολλές περιπτώσεις παρουσιάζει μια ανομοιογενή αύξηση, που είναι δευτερογενής σε ενδοτραυματική αιμορραγία και κύστες. Στα συναφή χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται το μεγαλύτερο μέγεθος του εγκεφαλικού στελέχους και της



παρεγκεφαλίδας, του περιογκικού οιδήματος, της κήλης και η υδροκεφαλία (Σχήμα 3.1). Η αύξηση μπορεί να επεκταθεί στην άτρακτο του εσωτερικού ακουστικού καναλιού (Σχήμα 3.2), μειώνοντας τον ρυθμό διατήρησης της ακοής (Lin και Crane, 2017).

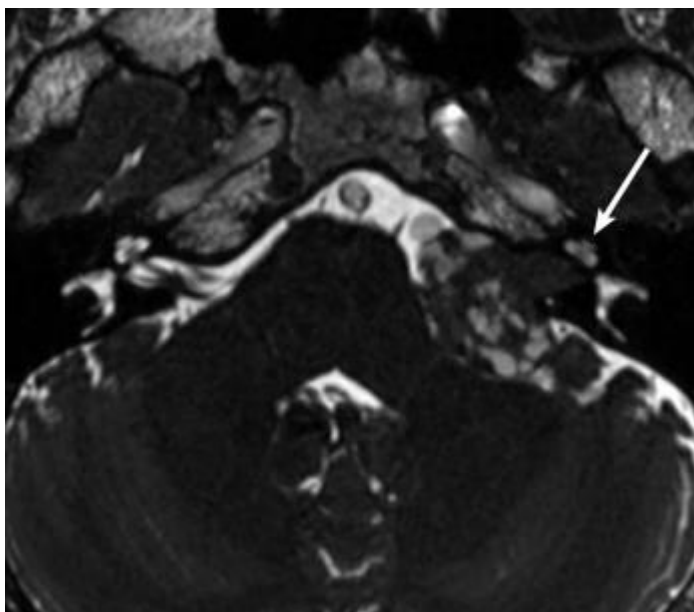


**Σχήμα 3.2:** Αξονική απεικόνιση T2WI α) πριν και β) μετά την αντίθεση, που επιδεικνύουν ένα μικρό ενδοκαναλικό ακουστικό νευρίνωμα με πλάγια επέκταση στον βυθό και την άτρακτο του εσωτερικού ακουστικού καναλιού, κάτι που σχετίζεται με μειωμένο ρυθμό διατήρησης της ακοής  
Πηγή: Lin και Crane (2017)

Τα κυστικά ακουστικά νευρινώματα αποτελούν έναν υποτύπο, που εκπροσωπεί περίπου το 10% του συνόλου ακουστικών νευρινωμάτων και που συνδέεται με υψηλότερους βαθμούς απώλειας ακοής. Τα κυστικά ακουστικά νευρινώματα θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα μιας υποτροπιάζουσας μικροαιμορραγίας ή μιας επαγόμενη από όσμωση επέκτασης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που έχει παγιδευτεί σε αραχνοειδή ιστό, οδηγώντας έτσι σε υπερέντονο σήμα T2 και μεταβλητό σήμα T1 (Σχήμα 3.2). Η ενίσχυση του τοιχώματος της κύστης διαφοροποιεί το κυστικό ακουστικό νευρίνωμα από μια αραχνοειδή ή επιδερμοειδή κύστη. Ένα κυστικό ακουστικό νευρίνωμα μπορεί να επεκταθεί με ταχείς ρυθμούς, οδηγώντας σε μια συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους και της παρεγκεφαλίδας, καθώς και σε οίδημα και υδροκεφαλία. Σημειώνεται ότι στην περίπτωση του κυστικού ακουστικού νευρινώματος

και για τη διαχείριση αυτού, η χειρουργική επέμβαση προτιμάται σε σύγκριση με την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική στη διαχείριση του κυστικού επειδή τα κυστικά ακουστικά νευρινώματα ενδέχεται να ανταποκρίνονται ανεπαρκώς και με απρόβλεπτο τρόπο στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Lin και Crane, 2017). Μάλιστα, σύμφωνα με την έρευνα των Delsanti και Re'gis (2004, όπ. αναφ. στους Lin και Crane, 2017, σελ.2039), το 6,4% των κυστικών ακουστικών νευρινωμάτων που στην αρχή αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία απαιτούσαν στη συνέχεια και χειρουργική επέμβαση.

Οι υψηλής ανάλυσης ογκομετρικά αποκτηθείσες αλληλουχίες gradient-echo (3D SS-GRE) σταθερής κατάστασης με βαρύ σήμα T2 παρέχουν εξαιρετική λεπτομέρεια για τη θέση και τη μορφολογία της μάζας, την παρουσία μειωμένου λαβυρινθικού σήματος, την πορεία των γειτονικών κρανιακών νεύρων σε σύγκριση με τη μάζα και τη σχέση του λαβύρινθου με το οπίσθιο μέσο χείλος. Η αναγνώριση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού πλάγια προς την ενδοκαναλιακή μάζα κοντά στο βυθό του εσωτερικού ακουστικού καναλιού σε 3D SS-GRE ή T1WI ενισχυμένη με αντίθεση απεικόνιση είναι ένα ευνοϊκό προγνωστικό εύρημα, καθώς η συμμετοχή του βυθού του εσωτερικού ακουστικού καναλιού σχετίζεται με μειωμένους ρυθμούς διατήρησης της ακοής (Σχήμα 3.2). Από την άλλη, ένα μειωμένο λαβυρινθικό σήμα 3D SS-GRE στην αρχική απεικόνιση σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά διατήρησης της ακοής μετά τη θεραπεία (Σχήμα 3.3) (Lin και Crane, 2017).



**Σχήμα 3.3:** Αξονική απεικόνιση αποκαλύπτει ένα μεγάλο αριστερό παρεγκεφαλιδικής γωνίας ακουστικό νευρίνωμα με πολλαπλές επιφανειακές κύστεις, που μπορεί να υποδηλώνουν αυξημένη πρόσφυση στις νευροαγγειακές δομές και να οδηγήσουν σε μια πιο δύσκολη χειρουργική εκτομή  
Πηγή: Lin και Crane (2017)

Λοξή οβελιαία αναμόρφωση των τρισδιάστατων ακολουθιών SS-GRE επιτρέπουν λεπτομερή αξιολόγηση της πορείας του προσωπικού νεύρου. Ένα ακουστικό νευρίνωμα που προκύπτει από την άνω διαίρεση του αιθουσαίου νεύρου θα μετατοπίσει συχνά το προσωπικό νεύρο προς τα εμπρός, ενώ ένα ακουστικό νευρίνωμα που είναι αποτέλεσμα μιας κάτω διαίρεσης θα μετατοπίσει το προσωπικό νεύρο προς τα πάνω. Η θέση του προσωπικού νεύρου σε σχέση με το ακουστικό νευρίνωμα επηρεάζει την επιλεγμένη χειρουργική προσέγγιση. Ο τραυματισμός των προσωπικών νεύρων που μετατοπίζονται πάνω από το ακουστικό νευρίνωμα είναι ευκολότερος με μια διαλαβρινθινή κρανιοτομή ή μια κρανιοτομή μεσαίου βόθρου με αποτέλεσμα ο εκάστοτε χειρουργός να ευνοήσει την εφαρμογή της ακτινοχειρουργικής (Lin και Crane, 2017).

Επειδή στην ακτινοχειρουργική το οπίσθιο μέσο χείλος διαπερνάται για να υπάρξει πρόσβαση στο εσωτερικό ακουστικό κανάλι, το οπίσθιο μέσο χείλος είναι απαραίτητο να αξιολογείται λεπτομερώς πριν την εφαρμογή θεραπείας είτε μέσω αξονικής είτε μέσω

μαγνητικής τομογραφίας. Ένας σφαγιτιδικός βολβός ή εκκολπώματα σφαγιτιδικού βολβού μέσα στο οπίσθιο μέσο χείλος είναι πιθανό να οδηγήσουν σε αγγειακό τραυματισμό. Τμήματα του λαβυρίνθου που βρίσκονται στο μέσο της γραμμής βυθού-κόλπου (γραμμή από τον σιγμοειδή κόλπο έως τον βυθό του εσωτερικού ακουστικού καναλιού) εμπεριέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για διάτρηση από εκείνα που βρίσκονται πλευρικά (Matthies, Samii και Krebs, 1997).

Μια συνοπτική μαγνητική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό με 3D SS-GRE έχει προταθεί σαν μια οικονομική εξέταση διαλογής για τον αποκλεισμό μάζας εσωτερικού ακουστικού καναλιού, καθώς προκύπτει μια ευαισθησία της τάξης του 100% με μια υψηλή εξειδίκευση. Ωστόσο, μια τέτοια απεικόνιση προσυμπτωματικού ελέγχου μπορεί να μην προσδιορίζει αιτιολογίες που απεικονίζονται καλύτερα με μια μαγνητική τομογραφία με ενισχυμένη αντίθεση (Abele et al., 2014).

### **3.3 Ακινητοποίηση ασθενούς και εξομοίωση/ ευθυγράμμιση**

Η θεραπεία στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής ξεκινά με την ακινητοποίηση του ασθενούς με ένα στερεοτακτικό πλαίσιο κεφαλής, ενώ αποτελεί μια ολοκληρωμένη διαδικασία που προχωρά με την αξονική ή και μαγνητική τομογραφία της κεφαλής του ασθενούς με το στερεοτακτικό πλαίσιο κεφαλής στη θέση του για να εντοπιστεί ο όγκος-στόχος, την οριοθέτηση του στόχου αυτού από τον νευροχειρουργό και ακτινοθεραπευτή- ογκολόγο, τον σχεδιασμό της θεραπείας και την παροχή αυτής (Sahgal et al., 2009).

Ένα επεμβατικό στερεοτακτικό πλαίσιο κεφαλής που καταχωρεί και ακινητοποιεί με άκαμπτο τρόπο το κεφάλι του ασθενούς στη μονάδα θεραπείας αποτελεί το σημείο κλειδί στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Το επεμβατικό στερεοτακτικό πλαίσιο κεφαλής

στερεώνεται στο κρανίο του ασθενούς με τέσσερις βίδες με στόχο να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα που προκύπτουν από την τοποθέτηση και την κίνηση του ασθενούς μέσω της παροχής ακτινοβολίας. Κατά συνέπεια, οδηγεί στη μείωση της ανάγκης εφαρμογής ασφαλών περιθωρίων αβεβαιότητας σε ό,τι αφορά τον εντοπισμό του όγκου-στόχου. Το πλαίσιο παρέχει επίσης τις στερεοτακτικές συντεταγμένες του όγκου-στόχου στον τρισδιάστατο χώρο έναντι μιας αναφοράς απεικόνισης και τοποθετεί τη θέση όγκου-στόχου στο ισόκεντρο των δεσμών του συστήματος παροχής ακτινοβολίας. Μια συνολική ακρίβεια 1 mm στην τοποθέτηση της δόσης απαιτείται για οποιοδήποτε σύστημα στερεοτακτικής ακτινοβολίας, δεδομένου ότι η χρήση τέτοιων δόσεων στερεοτακτικής ακτινοβολίας ενδέχεται να οδηγήσει στον τραυματισμό του περιβάλλοντα φυσιολογικού εγκεφαλικού ιστού (Sahgal et al., 2009). Η ακινητοποίηση των ασθενών μπορεί εναλλακτικά να πραγματοποιηθεί με τη χρήση θερμοπλαστικής μάσκας, που αποτελεί μια μάσκα ακτινοθεραπείας από πλαστικό, που προσαρμόζεται στο μηχάνημα ακτινοθεραπείας ενώ ο ασθενής την έχει ήδη φορέσει με αποτέλεσμα να μην μπορεί να κουνήσει το κεφάλι του.



**Σχήμα 3.4:** α) Επεμβατικό στερεοτακτικό πλαίσιο και β) θερμοπλαστική μάσκα  
Πηγή: Cancer Research UK (2023)

### 3.4 Καθορισμός στόχου και σύντηξη εικόνων αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας

Για τον καθορισμό του στόχου, ο ασθενής μεταφέρεται στο χώρο αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας με σκοπό την υποβολή του στην αναγκαία για τον καθορισμό του στόχου τρισδιάστατη απεικόνιση. Και στους δύο τύπους απεικόνισης απαιτείται, όπως ειπώθηκε, ένα επεμβατικό στερεοτακτικό πλαίσιο κεφαλής ή μια θερμοπλαστική μάσκα, ώστε να προσδιοριστούν οι συντεταγμένες του όγκου (Kooy et al., 1994).

Η υπεροχή της μαγνητικής τομογραφίας σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία για τη διαγνωστική απεικόνιση και τον σχεδιασμό θεραπείας έχει τεκμηριωθεί με την χωρική ακρίβειά της, ωστόσο, για τον στερεοτακτικό εντοπισμό να είναι ανεπαρκής εξαιτίας των επιδράσεων μαγνητικής ευαισθησίας. Αυτά τα φαινόμενα είναι συναρτήσεις σε μεγάλο βαθμό από την τοπική ανομοιογένεια στη μαγνητική επιδεκτικότητα και έχουν ως αποτέλεσμα γεωμετρικές μετατοπίσεις και φαινόμενα παραμόρφωσης που μπορεί να φτάσουν μέχρι και τα 4 mm. Μάλιστα, οι συγκεκριμένες επιδράσεις είναι ιδιαίτερα έντονες στις διεπαφές οστού-ιστού και ιστού-αέρα. Διορθωτικές αλληλουχίες παλμών βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση με αποτέλεσμα να εφαρμόζεται η τεχνική σύντηξης εικόνων, με την οποία επιλύονται τα εξής δύο κρίσιμα προβλήματα: α) επιτρέπεται η χρήση δεδομένων μαγνητικής τομογραφίας για ασθενείς με στερεοτακτική ακτινοχειρουργική μέσω μιας συγχώνευσης με μια μελέτη αξονικής τομογραφίας, που έχει ληφθεί υπό στερεοτακτικές συνθήκες και β) αφαιρούνται οι γεωμετρικές παραμορφώσεις που είναι εγγενείς σε οποιαδήποτε μελέτη μαγνητικής τομογραφίας, καθώς η μελέτη αξονικής τομογραφίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βαθμονόμηση της μελέτης μαγνητικής τομογραφίας (Kooy et al., 1994).

Επιπλέον, με τη σύντηξη εικόνων καθίσταται δυνατή η υπέρθεση, συσχέτιση και ενοποίηση διαφορετικών δεδομένων, όπως αυτά προκύπτουν από την αξονική και μαγνητική τομογραφία. Στην σύγχρονη εποχή τεχνολογίες και προγράμματα σύντηξης εικόνων είναι πλέον διαθέσιμα με συστήματα σχεδιασμού θεραπειών στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής. Ένα χαρακτηριστικό και καινοτόμο παράδειγμα αποτελεί η τεχνολογία τμηματοποίησης εικόνων, με την οποία καθίσταται δυνατή η αυτοματοποιημένη αναγνώριση και ο προσδιορισμός του όγκου-στόχου και των φυσιολογικών ιστών. Λογισμικά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για το συνδυασμό δεδομένων αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας σε μια σύνθετη τρισδιάστατη εικόνα, που αντιπροσωπεύει οποιονδήποτε συγκεκριμένο τύπο ιστού, ολοκληρώνοντας έτσι τη διαδικασία προσδιορισμού του στόχου (Tome et al., 2002).

### **3.5 Βελτιστοποίηση πλάνου θεραπείας**

Στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, καθώς ο όγκος-στόχος καθορίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις χωρίς περιθώρια, η επιτυχία της θεραπείας είναι συνάρτηση σε μεγάλο βαθμό του ακριβούς προσδιορισμού και του περιγράμματος του όγκου-στόχου και των σε κίνδυνο οργάνων, που βρίσκονται συνήθως σε εγγύτητα με τον στόχο και που απαιτούν προστασία από την ακτινοβολία. Σαν αποτέλεσμα η ακριβής οριοθέτηση τόσο του όγκου-στόχου όσο και των σε κίνδυνο οργάνων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Με την εξασφάλιση της ακρίβειας περιορίζονται στο μέγιστο δυνατό πιθανές επιπλοκές των φυσιολογικών ιστών. Το πλάνο θεραπείας βασίζεται σε ένα ακριβές περίγραμμα του όγκου-στόχου, κάτι που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για θεραπείες υψηλής ποιότητας (Sandström, 2019).

Λόγω της φύσης της διαδικασίας σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας, πολλά διαφορετικά πλάνα θεραπείας θα μπορούσαν να προκύψουν και να γίνουν αποδεκτά με ίσες

παραμέτρους συμμόρφωσης και συνταγογραφούμενες δόσεις, με τη δόση, ωστόσο, εντός του στόχου να διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από το ένα πλάνο θεραπείας στο άλλο (Sandström, 2019).

Το ακριβές περίγραμμα του όγκου-στόχου και των σε κίνδυνο οργάνων είναι ένα θεμελιώδες και κρίσιμο βήμα του πλάνου της θεραπείας, που είναι συνάρτηση της κατάλληλης χρήσης και ερμηνείας εικόνων αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, μιας διαδικασίας που ενδέχεται σε πολλές περιπτώσεις να είναι πολύ χρονοβόρα. Οι ανατομικές και λειτουργικές εικόνες αποτελούν απλά αναπαραστάσεις του φυσιολογικού ιστού και του όγκου με το μέγεθος, το σχήμα και τη θέση του όγκο-στόχου να υπόκεινται συνήθως σε περισσότερες από μια διαφορετικές ερμηνείες. Η κύρια αβεβαιότητα σε ό,τι αφορά τη διαμόρφωση περιγράμματος έγκειται στον ορισμό του ορατού όγκου-στόχου (GTV gross tumor volume) και του κλινικού όγκου-στόχου (CTV clinical target volume), λαμβάνοντας υπόψη τον ορατό όγκο-στόχο και την πιθανή διήθηση όγκου. Η κύρια πρόκληση που πρέπει να επιλυθεί για την βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας είναι κατά συνέπεια ο καθορισμός του όγκου-στόχου, που οδηγεί σε παραλλαγές στον καθορισμό του περιγράμματος (Sandström, 2019).

Για τη βελτιστοποίηση του πλάνου της θεραπείας έχουν κατά καιρούς προταθεί διαφορετικές μέθοδοι, που βασίζονται είτε στον ευθύ σχεδιασμό είτε στον αντίστροφο σχεδιασμό (Sandström, 2019).

Σημειώνεται ότι η μέθοδος του ευθύ σχεδιασμού είναι αυτή που εφαρμόζεται συνήθως στα περισσότερα κλινικά περιβάλλοντα, χρησιμοποιώντας μια στρατηγική δοκιμής και σφάλματος. Με άλλα λόγια, στον ευθύ σχεδιασμό προστίθενται ή και αφαιρούνται λήψεις κατά βούληση του σχεδιαστή του πλάνου θεραπείας, ο οποίος και τροποποιεί τις θέσεις και τις διαμορφώσεις τους μέχρι να επιτύχει τα επιδιωκόμενα χαρακτηριστικά δόσης για τον όγκο-στόχο και τα σε κίνδυνο όργανα. Παρόλο που ο ευθύς σχεδιασμός είναι χρονοβόρος και



η ποιότητα του πλάνου θεραπείας είναι συνάρτηση των δεξιοτήτων του σχεδιαστή, μπορούν να προκύψουν ικανοποιητικής ποιότητα πλάνα θεραπείας. Από την άλλη, στον αντίστροφο σχεδιασμό, τα χαρακτηριστικά δόσης για τον όγκο-στόχο και τα σε κίνδυνο όργανα, καθώς και οι παράμετροι της ποιότητας της θεραπείας, παρέχονται ως δεδομένα εισόδου σε κάποιο λογισμικό σχεδιασμού θεραπείας. Στη συνέχεια, το λογισμικό αυτό παρέχει το σύνολο των δόσεων και την ακριβή θέση τους μεταξύ άλλων. Σαν συνέπεια, ο αντίστροφος σχεδιασμός επιτρέπει μια ταχύτερη διαδικασία ανάπτυξης πλάνου θεραπείας με καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τον ευθύ σχεδιασμό σε πολλές περιπτώσεις (Radzi, 2020).

Από τις μεθόδους βελτιστοποίησης του πλάνου θεραπείας, που έχουν κατά καιρούς αναπτυχθεί, εδώ ενδεικτικά παρατίθεται αυτή των Sjölund et al. (2019), που εφαρμόζοντας τον αντίστροφο σχεδιασμό επιτρέπει στον χρήστη να προσδιορίζει τον όγκο-στόχο και μέσω βελτιστοποίησης να επιλέξει το βέλτιστο πλάνο θεραπείας. Στη μέθοδό τους, οι Sjölund et al. αναγνωρίζουν ότι οι στόχοι ενός πλάνου θεραπείας μπορεί, σε πολλές περιπτώσεις, να είναι αντικρουόμενοι με αποτέλεσμα να πρέπει ο σχεδιαστής του πλάνου να μπορεί καθορίσει την προτεραιότητα των υπό εκπλήρωση στόχων. Για παράδειγμα, ο χρόνος που η πηγή ακτινοβολίας παράγει πραγματικά ακτινοβολία μπορεί να έρχεται σε σύγκρουση με τη βέλτιστη επιλεκτικότητα/ συντελεστή ομοιομορφίας για όγκους-στόχους σύνθετου σχήματος.

Έτσι, για να βελτιστοποιηθεί το πλάνο θεραπείας, οι Sjölund et al. εισάγουν τρεις φάσεις με την πρώτη να αποτελεί την επιλογή των ισόκεντρων θέσεων των λήψεων, που παραμένουν σταθερές καθόλη τη διάρκεια της βελτιστοποίησης. Οι ισόκεντρες θέσεις επιλέγονται αυτόματα με βάση τρεις επιμέρους μεθόδους, στις οποίες λαμβάνονται υπόψη το μέγεθος και το σχήμα του στόχου. Στη δεύτερη φάση, εκτελείται η βελτιστοποίηση, που βασίζεται στον στόχο και τη διάρκεια, πράγμα που σημαίνει ότι για κάθε ισόκεντρο βελτιστοποιείται ο

αριθμός του τμημάτων του στόχου, τα μεγέθη του κάθε τμήματος και ο χρόνος που η πηγή ακτινοβολίας παράγει πραγματικά ακτινοβολία για το κάθε τμήμα. Οι λήψεις δεν είναι προκαθορισμένες, αλλά αναπτύσσονται στην τελευταία και τρίτη φάση, που ονομάζεται φάση αλληλουχίας και που αποτελεί μια φάση μετα-επεξεργασίας, στην οποία συνδυάζονται τα μεγέθη του κάθε τμήματος του στόχου και ο χρόνος που η πηγή ακτινοβολίας παράγει πραγματικά ακτινοβολία σε λήψεις για κάθε θέση ισοκέντρου. Η κατανομή δόσης που προκύπτει αποτελείται από ισοκεντρικές θέσεις με γενικά πολλαπλές λήψεις εντός του ίδιου ισοκέντρου. Στο επόμενο βήμα συνδυάζεται η αβεβαιότητα στο περίγραμμα του στόχου με το εργαλείο βελτιστοποίησης των Sjölund et al. με αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας.

### **3.6 Έλεγχος και αποδοχή πλάνου θεραπείας**

Αφού καθοριστούν οι δοσιμετρικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένων των στόχων συνταγογράφησης, των δεικτών συμμόρφωσης και των δεικτών ομοιογένειας, της ελάχιστης δόσης στο σχεδιασμό του όγκου-στόχου, των περιορισμών μέγιστης δόσης στον όγκο-στόχο και τον υγιή ιστό, των περιορισμών δόσης των σε κίνδυνο οργάνων και των κριτηρίων κλίσης δόσης εκτός του όγκου-στόχου, ο ακτινοφυσικός, που είναι υπεύθυνος για την ποιότητα του πλάνου θεραπείας και ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος, που συνταγογραφεί τη δόση της θεραπείας, καταλήγουν σε ομόφωνη συμφωνία σχετικά με τη δοσιμετρική αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας. Αν τα δοσιμετρικά κριτήρια πληρούνται κατά το μέγιστο δυνατό, το πλάνο θεραπείας γίνεται αποδεκτό και εγκρίνεται (Conde-Moreno et al., 2021).

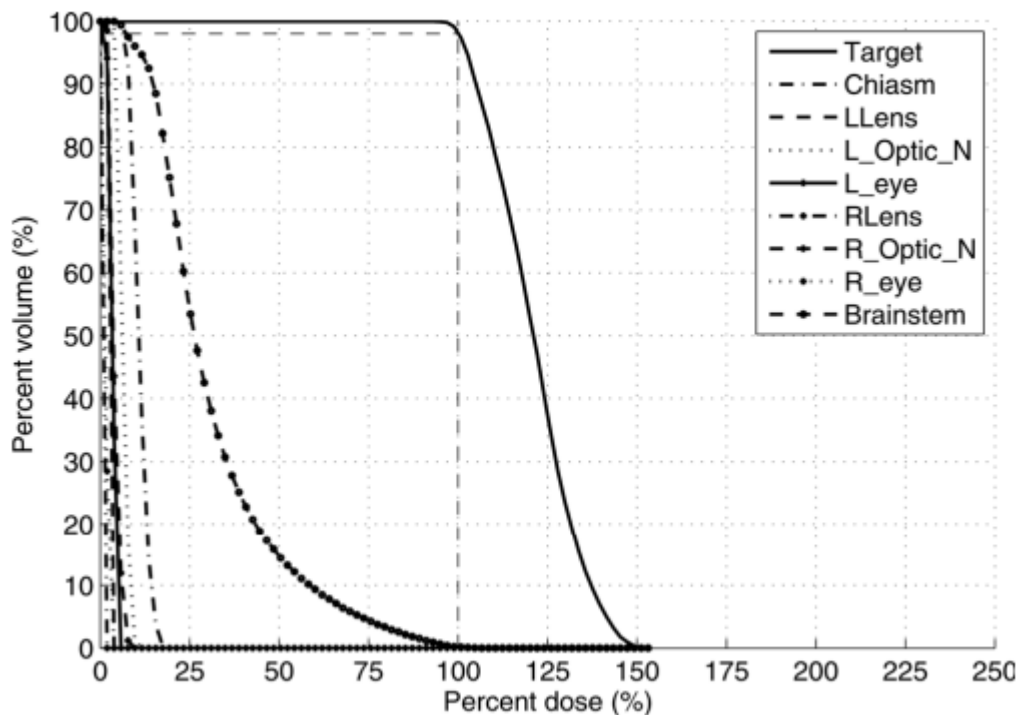
### 3.7 Χορήγηση Θεραπείας

Η τοξικότητα της υψηλότερης δόσης της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής έχει οδηγήσει σε μια μείωση της δόσης, γεγονός που οδηγεί στη συνέχεια σε μειωμένα ποσοστά επιπλοκών (Weil et al., 2006). Ειδικότερα, αρχικά, για μια δόση στερεοστατικής ακτινοχειρουργικής από 16 Gy ως και 20 Gy οριακής δόσης επιτυγχάνονταν ένα ποσοστό ελέγχου του ακουστικού νευρινώματος της τάξης 98%, που όμως ταυτόχρονα οδηγούσε σε υπερβολικά υψηλά ποσοστά πρώιμης απώλειας ακοής (της τάξης δηλαδή ενός 60%), καθώς και σε υψηλά ποσοστά νευροπάθειών του προσώπου και του τριδύμου (της τάξης δηλαδή ενός 33%) (Flickinger et al., 1993; Foote et al., 1995; Jacob et al., 2015; Kondziolka et al., 1998).

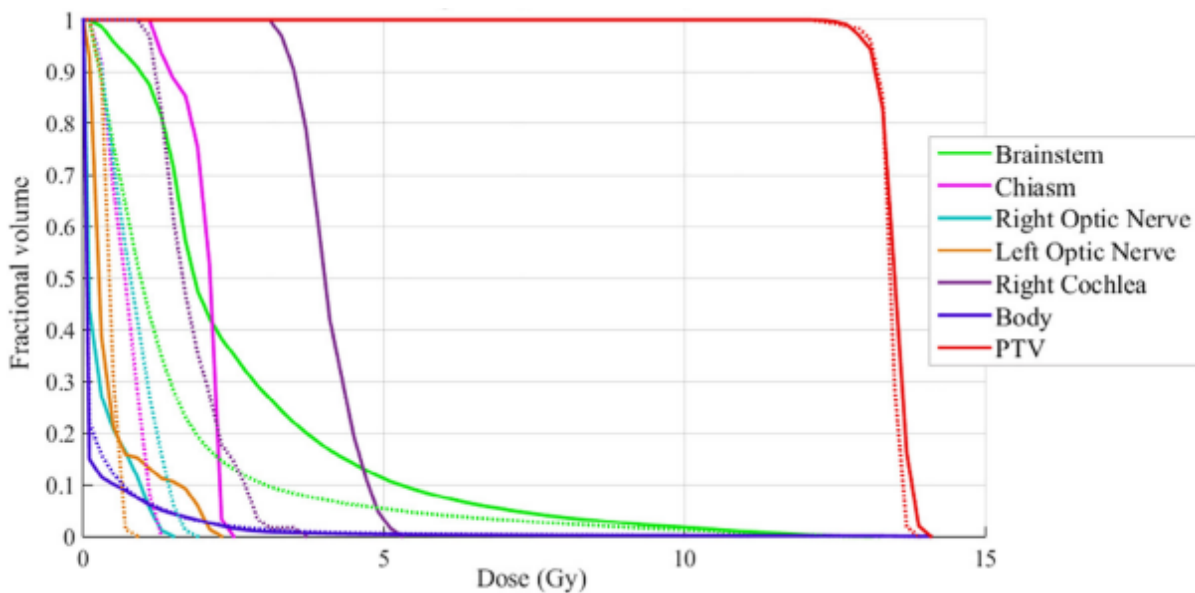
Για μειώσεις της δόσης του στερεοστατικής ακτινοχειρουργικής από 13 Gy ως και 14 Gy σε 11 Gy ως και 12 Gy, τα τελευταία χρόνια επετεύχθη ένα ποσοστό ελέγχου του ακουστικού νευρινώματος μεγαλύτερο του 90% και ταυτόχρονα ένας κίνδυνος μικρότερος του 1% για μόνιμη παράλυση του προσωπικού νεύρου (Flickinger, Kondziolka και Lunsford, 1996; Lin και Crane, 2017; Lunsford et al., 2005).

Σε γενικές γραμμές συνιστώνται ελαφρώς χαμηλότερες δόσεις μεταξύ 12 Gy και 13 Gy σε ασθενείς με λειτουργική ακοή και ελαφρώς υψηλότερες δόσεις της τάξης των 13 Gy με 14 Gy σε ασθενείς με κακή πρόγνωση ακοής (Jacob et al., 2015; Lin και Crane, 2017).

Παρακάτω παρατίθενται δύο ενδεικτικά παραδείγματα ιστογραμμάτων δόσης-όγκου θεραπείας ακουστικού νευρινώματος με στερεοτακτική ακτινοχειρουργική:



**Σχήμα 3.5:** Ιστόγραμμα δόσης-όγκου για τον στόχο (συμπαγής γραμμή) και όργανα σε κίνδυνο (διακεκομμένες γραμμές) (η εκατοστή εκατοστιαία δόση αναφέρεται σε 12 Gy)  
 Πηγή: Ghobadi et al. (2012)



**Σχήμα 3.6:** Ιστογράμματα όγκου-δόσης (συμπαγής γραμμή: κλινικό πλάνο, διακεκομμένη γραμμή: πλάνο μη ομοεπίπεδων ακτίνων κατανεμημένων στη σφαιρική επιφάνεια  $4\pi$ ) με συνταγογραφούμενη δόση 12 Gy και όργανα σε κίνδυνο  
 Πηγή: Woods et al. (2018)

## Κεφάλαιο 4. Κλινική επανεκτίμηση θεραπείας

Οι στόχοι κλινικής επανεκτίμησης περιλαμβάνουν την ταυτοποίηση/ προσδιορισμό του υπολειπόμενου/ υποτροπιάζοντος όγκου, την αξιολόγηση του μεγέθους του όγκου, την ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία και την παρουσία επιπλοκών μετά τη θεραπεία. Αμέσως μετά την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, ο όγκος μπορεί να αυξηθεί σε μέγεθος εξαιτίας ενδοτραυματικού οιδήματος, γεγονός που όμως σπάνια υποδηλώνει αποτυχία της θεραπείας. Ο λόγος είναι ότι ενώ τα ακουστικά νευρινώματα μπορεί να φαίνεται ότι μεγεθύνονται αμέσως την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, μειώθηκαν ή παρέμειναν σταθεροί σε επακόλουθη απεικόνιση, υποδηλώνοντας έναν επαρκή έλεγχο του όγκου. Η μειωμένη ενίσχυση κεντρικά εντός του όγκου θεωρείται θετική απόκριση στη θεραπεία και συνήθως εμφανίζεται εντός 6 μηνών μετά την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Lin και Crane, 2017).

Στην έρευνα των Benech et al. (2005) αναφορικά με την ανάλυση των ποσοστών ελέγχου του ακουστικού νευρινώματος σε σύγκριση με τους ρυθμούς ανάπτυξης αυτού, διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με ρυθμούς ανάπτυξης πριν την θεραπεία με στερεοτακτική ακτινοχειρουργική μικρότερους των 2,5 mm το χρόνο, τα ποσοστά ελέγχου κατόπιν θεραπείας και μετά από ένα χρονικό διάστημα 43,5 μηνών αντιστοιχούσαν κατά μέσο όρο σε 97%. Από την άλλη, σε ασθενείς με ρυθμούς ανάπτυξης πριν την θεραπεία με στερεοτακτική ακτινοχειρουργική μεγαλύτερους των 2,5 mm το χρόνο, τα ποσοστά ελέγχου κατόπιν θεραπείας και για το ίδιο διάστημα παρακολούθησης αντιστοιχούσαν κατά μέσο όρο σε 69%. Κατά συνέπεια, κρίνεται σκόπιμο η παρατήρηση και η απεικόνιση παρακολούθησης να είναι πιο προσεκτικές και ταυτόχρονα πιο τακτικές όταν πρόκειται για ασθενείς με υψηλούς ρυθμούς ανάπτυξης πριν την θεραπεία.

## Κεφάλαιο 5. Επιπλοκές και παρενέργειες από τη θεραπεία

Ενώ αρχικά με την εφαρμογή της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής είχαν αναφερθεί ποσοστά διατήρησης της ακοής, που κυμαίνονταν από 60% μέχρι και 70%, μακροπρόθεσμες έρευνες παρακολούθησης διάρκειας μέχρι και 10 έτη έχουν αποκαλύψει ότι στην πλειοψηφία των ασθενών παρατηρείται μια προοδευτική επιδείνωση της ακοής. Διατήρηση της λειτουργική ακοής παρατηρήθηκε μονάχα για ένα ποσοστό 23% με 23% ασθενών ηλικίας 10 ετών (Carlson et al., 2013; Hasegawa et al., 2013; Roos, Potter και Zacest, 2011).

Σε μεγαλύτερες ηλικίες, οι μεγαλύτεροι όγκοι και η φτωχότερη ακοή πριν από τη θεραπεία αποδείχτηκε ότι συνιστούν παράγοντες κινδύνου για μια προοδευτική απώλεια ακοής μετά τη θεραπεία (Carlson et al., 2013; Jacob et al., 2015; Mousavi et al., 2016; Roos, Potter και Zacest, 2011).

Η μείωση της δόσης στον κοχλία με στόχο να βελτιωθεί το επίπεδο διατήρησης της ακοής συνεχίζει να αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα που μάλιστα δεν είναι επιβεβαιωμένο αν τελικά οδηγεί στη μείωση της μακροχρόνιας επιδείνωσης της ακοής (Jacob et al., 2014).

Συγκεντρωτικά, τα ποσοστά διατήρησης της ακοής, ακόμη και με χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας, έχει διαπιστωθεί ότι μειώνονται σε περίπου 25% στα 10 χρόνια (Benech et al., 2005; Lin και Crane, 2017). Στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των Goddard, Schwartz και Friedman (2010), στην οποία πραγματοποιήθηκε μια σύγκριση της ακτινοχειρουργικής με το σύστημα Gamma knife με τη μικροχειρουργική εκτομή σε ακουστικό νευρίνωμα για το οποίο κατάλληλες είναι και οι δύο αυτές θεραπείες, παρουσιάστηκε μια συνολικά καλύτερη έκβαση μετά την ακτινοχειρουργική με το σύστημα Gamma knife. Όμως, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ακτινοβολία μπορεί να επιδράσει στη νευρολογική λειτουργία ακόμη και μετά την πάροδο πολλών ετών, ενώ η χειρουργική εκτομή

οδηγεί σε άμεσο νευρολογικό έλλειμμα, η διάρκεια της παρακολούθησης επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης νευρολογικής βλάβης μετά από την εφαρμογή στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας. Μακροπρόθεσμα δεδομένα, δηλαδή αυτά διάρκειας μεγαλύτερης των 10 ετών, για την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική χαμηλότερης δόσης, και ιδίως όταν πρόκειται για νεότερους ασθενείς μετά τη συγκεκριμένη θεραπεία δεν υπάρχουν. Η ανάπτυξη του όγκου μετά την ακτινοβολία σε ποσοστά έως και 23% που ξεκινά στους 6 μήνες και τυπικά υποχωρεί στους 24 μήνες μετά τη θεραπεία, υποδηλώνει ότι μια εξέλιξη του όγκου πέρα του συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος είναι πιθανό να συνιστά αποτυχία της θεραπείας με αποτέλεσμα να εξετάζεται περαιτέρω παρέμβαση. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση κατά την οποία υπάρχει κλινική ανάγκη παρέμβασης προηγουμένως εξαιτίας εκτεταμένης νόσου (Lin και Crane, 2017).

Σημειώνεται ότι στους ασθενείς που παρατηρείται ανάπτυξη όγκου 24 μήνες μετά τη θεραπεία, η αντιμετώπιση πραγματοποιείται, είτε με περαιτέρω ακτινοθεραπεία (επανακτινοβολήση) είτε και με χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση μετά την εφαρμογή στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής είναι πιο δύσκολη, καθώς καθιστά απαραίτητη μια ατελή εκτομή με σκοπό να εξασφαλιστεί ότι θα διατηρηθεί η λειτουργία του προσωπικού νεύρου, καθώς και ότι δε θα παρατηρηθούν άλλες τυχόν επιπλοκές (Lin και Crane, 2017).

Καθυστερημένος σχηματισμός κύστης έχει αναφερθεί στο 2% των ασθενών σε ένα κατά μέσο όρο διάστημα 6 ετών μετά την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία με αποτέλεσμα την ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης. Ο κακοήθης μετασχηματισμός μετά την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία είναι σπάνιος, αντιστοιχώντας σε ένα μόλις 0,3%. Τέλος, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όγκων που προκαλούνται από ακτινοβολία στα 5, 10 και 15 χρόνια μετά την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Lin και Crane, 2017).

## Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα/ συζήτηση

Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η ανάλυση της εφαρμογής της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής για τη θεραπεία των ακουστικών νευρινωμάτων. Για το σκοπό αυτό, σαν επιμέρους στόχοι παρουσιάστηκαν α) βασικά στοιχεία για τα ακουστικά νευρινώματα, όπως για παράδειγμα η κλινική θεώρησή τους, η διάγνωση και οι τρόποι αντιμετώπισής τους, β) λεπτομέρειες για την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με την έμφαση να αποδίδεται στα συστήματα που έχουν σήμερα ευρεία εφαρμογή στην αντιμετώπιση ακουστικών νευρινωμάτων, γ) αναλυτικές πληροφορίες για το πρωτόκολλο θεραπείας των ακουστικών νευρινωμάτων κατά την εφαρμογή της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής, συμπεριλαμβανομένων όλων των σταδίων εφαρμογής από το σχεδιασμό δηλαδή μέχρι και τη χορήγηση της θεραπείας, δ) στοιχεία αναφορικά με την κλινική επανεκτίμηση της θεραπείας και τέλος ε) δεδομένα για τις ενδεχόμενες επιπλοκές και παρενέργειες της θεραπείας.

Για την εύρεση, συγκέντρωση, ταξινόμηση/ κατηγοριοποίηση και σύνθεση των πληροφοριών που απαιτούνταν για την κάλυψη όλων των παραπάνω, σαν μεθοδολογία υιοθετήθηκε η βιβλιογραφική ανασκόπηση πηγών συναφών με τον εκάστοτε επιμέρους στόχο. Ειδικότερα, τα παρουσιαζόμενα δευτερογενή δεδομένα, κυρίως ποιοτικά και όπου δυνατόν ποσοτικά, προέκυψαν σχεδόν αποκλειστικά από έρευνες/ άρθρα δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά (με εξαίρεση ένα βιβλίο, μια ιστοσελίδα και τέσσερις διδακτορικές διατριβές). Όλες οι πηγές ήταν ξενόγλωσσης (αγγλικής) προέλευσης, χωρίς χρονικούς περιορισμούς λόγω της διαχρονικότητας του θέματος και είχαν σαν κύριες λέξεις – κλειδιά τα εξής: acoustic neuroma ή vestibular schwannoma και stereotactic radiotherapy ή stereotactic radiosurgery.



Σαν δευτερεύουσες λέξεις – κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν κάθε φορά σχετικές λέξεις ή φράσεις με τον επιμέρους στόχο.

Από όλες τις πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν και κατόπιν σύνθεσης παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα Κεφάλαια, διαπιστώνεται πως τα ακουστικά νευρινώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με λίγες επιπλοκές και παρενέργειες όταν πρόκειται επί της ουσίας για όγκους μικρού μέχρι μεσαίου μεγέθους, ενός μεγέθους δηλαδή που δεν υπερβαίνει τα 3 cm. Βέβαια, η αποτελεσματικότητα αυτή είναι συνάρτηση μιας εφαρμογής, που θα τηρεί ένα αυστηρό πρωτόκολλο θεραπείας, βασισμένο σε ποικίλες και πολύπλοκες διαδικασίες και βήματα και πάντα λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη προστασίας και διατήρηση των φυσιολογικών ιστών και ταυτόχρονα της θανάτωσης των όγκων.

## Βιβλιογραφία

Abele, T., Besachio, D., Quigley, E., Gurgel, K., Shelton, C., Harnsberger, H. και Wiggins, H. 2014. Diagnostic accuracy of screening MR imaging using unenhanced axial CISS and coronal T2WI for detection of small internal auditory canal lesions. *American Journal of Neuroradiology*, 35, σελ.2366-2370.

Barnett, G., Linskey, M., Adler, J., Cozzens, J., Friedman, W., Heilbrun, M., Lunsford, L., Schulder, M., Sloan, A., Surgeons, A. και Force, C. 2007. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *Journal of Neurosurgery*, 106(1), σελ.1-5.

Benech, F., Perez, R., Fontanella, M., Morra, B., Albera, R. και Ducati, A. 2005. Cystic versus solid vestibular schwannomas: a series of 80 grade III-IV patients. *Neurosurgery Review*, 28(3), σελ.209-213.

Bentzen, S. 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), σελ.702-713.

Berkowitz, O., Kondziolka, D., Bissonette, D., Niranjan, A., Kano, H. και Lunsford, L. 2013. The evolution of a clinical registry during 25 years of experience with Gamma Knife radiosurgery in Pittsburgh. *Neurosurgery Focus*, 34(1), σελ.E4.

Cancer Research UK. 2023. *Stereotactic radiotherapy for brain tumours*. Διαθέσιμο στην: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/brain-tumours/treatment/radiotherapy/stereotactic-radiotherapy> [Προσβάσιμο στις 15 Ιανουαρίου 2024].

Carlson, M., Jacob, J., Pollock, B., Neff, B., Tombers, N., Driscoll, C. και Link, M. 2013. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of

hearing loss and variables influencing audiometric decline. *Journal of Neurosurgery*, 118, σελ.579-587.

Chung, W., Pan, D., Lee, C., Wu, H., Liu, K., Yen, Y., Guo, W., Shiau, C. και Shih, Y. 2010. Large vestibular schwannomas treated by Gamma Knife surgery: long-term outcomes. *Journal of Neurosurgery*, (113 Suppl), σελ.112-121.

Conde-Moreno, A., Zucca Aparicio, D., Pérez-Calatayud, M., López-Campos, F., Celada Álvarez, F., Rubio Rodríguez, C., Fernández-Letón, P., Gómez-Caamaño, A. και Contreras Martínez, J. 2021. Recommended procedures and responsibilities for radiosurgery (SRS) and extracranial stereotactic body radiotherapy (SBRT): report of the SEOR in collaboration with the SEFM. *Clinical and Translational Oncology*, 23(7), σελ.1281-1291.

Conti, A., Romanelli, P., Pantelis, E., Soltys, S., Cho, Y. και Lim, M. 2020. *CyberKnife NeuroRadiosurgery: A practical Guide*. Springer Nature.

Delsanti, C. και Re'gis, J. 2004. Cystic vestibular schwannomas [in French]. *Neurochirurgie* 2004;50:401–06

Flickinger, J., Kondziolka, D. και Lunsford, L. 1996. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. *Radiotherapy & Oncology*, 41, σελ.215-219.

Flickinger, J., Lunsford, L., Linskey, M., Duma, C. και Kondziolka, D. 1993. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: multivariate analysis of four year results. *Radiotherapy & Oncology*, 27, σελ.91-98.

Foote, R., Coffey, R., Swanson, J., Harner, S., Beatty, C., Kline, R., Stevens, L. και Hu, C. 1995. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics*, 32, σελ.1153-1160.

Gentry, L., Jacoby, C., Turski P., Houston, L., Strother, C. και Sackett J. 1987. Cerebellopontine angle-petromastoid mass lesions: comparative study of diagnosis with MR imaging and CT. *Radiology*, 162, σελ.513-520.

Ghobadi, K., Ghaffari, H., Aleman, D., Jaffray, D. και Ruschin, M. 2012. Automated treatment planning for a dedicated multi-source intracranial radiosurgery treatment unit using projected gradient and grassfire algorithms. *Medical Physics*, 39(6), σελ.3134-3141.

Goddard, J., Schwartz, M. και Friedman, R. 2010. Fundal fluid as a predictor of hearing preservation in the middle cranial fossa approach for vestibular schwannoma. *Otology & Neurotology*, 31(7), σελ.1128-1134.

Gupta, K., Thakker, A. και Gupta, K. 2020. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head & Neck Pathology*, 14(4), σελ.1058-1066.

Halliday, J., Rutherford, S., McCabe, M. και Evans, D. 2018. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(1), σελ.29-39.

Harcourt, J., Vijaya-Sekaran, S., Loney, E. και Lennox, P. 1999. The incidence of symptoms consistent with cerebellopontine angle lesions in a general ENT out-patient clinic. *Journal of Laryngology & Otology*, 113(6), σελ.518-522.

Hasegawa, T., Kida, Y., Kato, T., Iizuka, H., Kuramitsu, S. και Yamamoto, T. 2013. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with gamma knife surgery. *Journal of Neurosurgery*, 118, σελ.557-565.

Jacob, J., Carlson, M., Schiefer, T., Pollock, B., Driscoll, C. και Link, M. 2014. Significance of cochlear dose in the radiosurgical treatment of vestibular schwannoma: controversies and unanswered questions. *Journal of Neurosurgery*, 74, σελ.466-474.

Jacob, J., Pollock, B., Carlson, M., Driscoll, C. και Link, M. 2015. Stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannoma and glomus jugulare: indications, techniques and results. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48, σελ.515-526.

Karpinos, M., Teh, B., Zeck, O., Carpenter, L., Phan, C., Mai, W., Lu, H., Chiu, J., Butler, E., Gormley, W. και Woo, S. 2002. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics (IJROBP)*, 54(5), σελ.1410-1421.

Khrais, T., Romano, G. και Sanna, M. 2008. Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. *Journal of Laryngology & Otology*, 122(2):128-131.

Kjellberg, R., Hanamura, T., Davis, K., Lyons, S. και Adams, R. 1983. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *The New England journal of medicine*, 309, σελ.269-274.

Kjellberg, R., Shintani, A., Frantz, A. και Kliman, B. 1968. Proton-beam therapy in acromegaly. *The New England journal of medicine*, 278, σελ.689-695.

Kondziolka, D., Lunsford, L. και Flickinger, J. 2004. Acoustic neuroma radiosurgery. Origins, contemporary use and future expectations. *Neurochirurgie*, 50(2-3 Pt 2), σελ.427-435.

Kondziolka, D., Lunsford, L., McLaughlin, M. και Flickinger, J. 1998. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *New England Journal of Medicine*, 339(20), σελ.1426-1433.

Kondziolka, D., Mousavi, S., Kano, H., Flickinger, J. και Lunsford, L. 2012. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurgical Focus*, 33(3), σελ.E8.

- Koo, M., Lai, J., Yang, E., Liu, T. και Hwang, J. 2018. Incidence of vestibular Schwannoma in Taiwan from 2001 to 2012: a populationbased national health insurance study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 127(10), σελ.694-697.
- Kooy, H., van Herk, M., Barnes, P., Alexander, E., Dunbar, S., Tarbell, N., Mulkern, R., Holupka, E. και Loeffler, J. 1994. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 28(5), σελ.1229-1234.
- Larsson, B., Leksell, L., Rexed, B., Sourander, P., Mair, W. και Andersson, B. 1958. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature*, 182(4644), σελ.1222-1223.
- Leksell, L. 1968. Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain. *Acta chirurgica Scandinavica*, 134(8), σελ.585-595.
- Leksell, L. 1971. Sterotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta chirurgica Scandinavica*, 137(4), σελ.311-314.
- Leksell, L. και Jernberg, B. 1980. Stereotaxis and tomography. A technical note. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 52(1-2), σελ.1-7.
- Leksell, L., Leksell, D. και Schwebel, J. 1985. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48(1), σελ.14-18.
- Lin, E. και Crane, B. 2017. The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 38(11), σελ.2034-2043.
- Lin, D., Hegarty, J., Fischbein, N. και Jackler, R. 2005. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery*, 131(3), σελ.241-244.
- Lindquist, C. και Paddick, I. 2007. The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors. *Neurosurgery*, 61(3 Suppl), σελ.130-140.

- Lipski, S., Hayashi, M., Chernov, M., Levivier, M. και Okada, Y. 2015. Modern Gamma Knife radiosurgery of vestibular schwannomas: treatment concept, volumetric tumor response, and functional results. *Neurosurgery Review*, 38, σελ.309-318.
- Lippitz, B., Lindquist, C., Paddick, I., Peterson, D., O'Neill, K. και Beaney, R. 2014. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treatment Review*, 40(1), σελ.48-59.
- Lunsford, L. 2016. Hearing subclassification may predict long-term auditory outcomes after radiosurgery for vestibular schwannoma patients with good hearing. *Journal of Neurosurgery*, 125, σελ.845-852.
- Lunsford, L., Niranjan, A., Flickinger, J., Maitz, A. και Kondziolka, D. 2005. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *Journal of Neurosurgery*, 119, σελ.195-199.
- Martin, A. 2012. Radiosurgical dosimetry and the CyberKnife system: studies in verification, optimisation and comparison (διδακτορική διατριβή). University of London
- Martin, T., Senthil, L., Chavda, S., Walsh, R. και Irving, R. 2009. A protocol for the conservative management of vestibular schwannomas. *Otology & Neurotology*, 30(3), σελ.381-385.
- Matthies, C., Samii, M. και Krebs, S. 1997. Management of vestibular schwannomas: radiological features in 202 cases. *Neurosurgery*, 40, σελ.469 -481.
- Miller, A., Morgan, L., Udasin, I. και Davis, D. 2018. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102). *Environmental Research*, 167, σελ.673–683.
- Mousavi, S., Niranjan, A., Akpınar, B., Huang, M., Kano, H., Tonetti, D., Flickinger, J. και

- Myrseth, E., Moller, P., Pedersen, P. και Lund-Johansen, M. 2009. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery*, 64, σελ.654-661.
- Nakamura, H., Jokura, H., Takahashi, K., Boku, N., Akabane, A. και Yoshimoto, T. 2000. Serial follow-up MR imaging after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)*, 21(8), σελ.1540-1546.
- Nakamura, M., Yoneyama, M., Tabuchi, T., Takemura, A., Obara, M., Tatsuno, S. και Sawano, S. 2013. Vessel-selective, non-contrast enhanced, time-resolved MR angiography with vessel-selective arterial spin labeling technique (CINEMASELECT) in intracranial arteries. *Radiological Physics and Technology*, 6(2), σελ.327-334.
- Nikolopoulos, T., Fortnum, H., O'Donoghue, G. και Baguley, D. 2010. Acoustic neuroma growth: a systematic review of the evidence. *Otology & Neurotology*, 31(3), σελ.478-485.
- Novotny, J., Bhatnagar, J., Xu, Y. και Huq, M. 2014. Long-term stability of the Leksell Gamma Knife(R) Perfexion patient positioning system (PPS). *Medical Physics*, 41(3), σελ.031711.
- Paddick, I. και Lippitz, B. 2006. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *Journal of Neurosurgery*, 105 Suppl, σελ.194-201.
- Quesnel, A. και McKenna, M. 2011. Current strategies in management of intracanalicular vestibular schwannoma. *Current opinion in otolaryngology and head and neck surgery*, 19(5), σελ.335-340.
- Radzi, J. 2020. *Treatment plan optimization based on biologically effective dose in Gamma Knife radiotherapy* (διδακτορική διατριβή). Universität Heidelberg.
- Romanelli, P., Chuang, C., Meola, A., Bodduluri, R. και Adler J. 2020. ZAP-X: A Novel Radiosurgical Device for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Cureus*, 12(5), σελ.e8324.



Roos, D., Potter, A. και Zacest, A. 2011. Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. *Radiotherapy & Oncology*, 101, σελ.420-424.

Rueß, D., Pöhlmann, L., Grau, S., Hamisch, C., Hellerbach, A., Treuer, H., Kocher, M. και Ruge, M. 2017. Long-term follow-up after stereotactic radiosurgery of intracanalicular acoustic neurinoma. *Radiation Oncology*, 12(1), σελ.68.

Sahgal, A., Ma, L., Chang, E., Shiu, A., Larson, D., Laperriere, N., Yin, F., Tsao, M., Menard, C., Basran, P., Létourneau, D., Heydariyan, M., Beachey, D., Shukla, V., Cusimano, M., Hodaie, M., Zadeh, G., Bernstein, M. και Schwartz, M. 2009. Advances in technology for intracranial stereotactic radiosurgery. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 8(4), σελ.271-280.

Sandström, H. 2019. *Contouring & planning variability in stereotactic radiosurgery How to assess and address the weakest link in stereotactic radiosurgery?* (διδακτορική διατριβή). Stockholm University.

Simon, S., Douglas, P., Baltuch, G. και Jaggi, J. 2005. Error analysis of MRI and Leksell stereotactic frame target localization in deep brain stimulation surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 83(1), σελ.1-5.

Sjölund, J., Riad, S., Hennix, M. και Nordström, H. 2019. A linear programming approach to inverse planning in Gamma Knife radiosurgery. *Medical Physics*, 46(4), σελ.1533-1544.

Spiegelmann, R., Lidar, Z., Gofman, J., Alezra, D., Hadani, M. και Pfeffer, R. 2001. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery*, 94(1), σελ.7-13.

Steiner, L., Leksell, L., Greitz, T., Forster, D. και Backlund, E. 1972. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta chirurgica Scandinavica*, 138(5), σελ.459-464.

- Subach, B., Kondziolka, D., Lunsford, L., Bissonette, D., Flickinger, J. και Maitz, A. 1999. Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2. *Journal of Neurosurgery*, 90(5), σελ.815-822.
- Tome, W., Mehta, M., Meeks, S. και Buatti, J. 2002. Fractionated stereotactic radiotherapy: a short review. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 1(3), σελ.153-172.
- Varughese, J., Breivik, C., Wentzel-Larsen, T. και Lund-Johansen, M. 2012. Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *Journal of Neurosurgery*, 116(4), σελ.706-712.
- Villabona, A. 2018. Optimisation of planning and delivery methods for Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery (διδακτορική διατριβή). University College London.
- Walton, L., Bomford, C. και Ramsden, D. 1987. The Sheffield stereotactic radiosurgery unit: physical characteristics and principles of operation. *British Journal of Radiology*, 60(717), σελ.897-906.
- Watanabe, S., Yamamoto, M., Kawabe, T., Koiso, T., Yamamoto, T., Matsumura, A. και Kasuya, H. 2016. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *Journal of Neurosurgery*, 125(Suppl 1), σελ.64-72.
- Weidlich, G., Bodduluri, M., Achkire, Y., Lee, C. και Adler, J. 2019. Characterization of a novel 3 megavolt linear accelerator for dedicated intracranial stereotactic radiosurgery. *Cureus*, 11, σελ.e4275.
- Weidlich, G., Schneider, M. και Adler, J. 2019. Self-shielding analysis of the ZAP-X system. *Cureus*, 11, σελ.c22.
- Weidlich, G., Schneider, M., Simcic, V., Oostman, Z. και Adler, J. 2021. Self-Shielding for the ZAP-X®: Revised Characterization and Evaluation. *Cureus*, 13(3), σελ.e13660.

Weil, R., Cohen, J., Portarena, I. και Brada, M. 2006. Optimal dose of stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: A systematic review. *British Journal of Neurosurgery*, 20(4), σελ.195-202.

Williams, A. 2002. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics*, 54(2), σελ.500-504.

Woods, K., Lee, P., Kaprealian, T., Yang, I. και Sheng, K. 2018. Cochlea-sparing acoustic neuroma treatment with 4π radiation therapy. *Advances in Radiation Oncology*, 3(2), σελ.100-107.

Yamamoto, M., Hagiwara, S., Ide, M., Jimbo, M., Arai, Y. και Ono, Y. 1998. Conservative management of acoustic neurinomas: prospective study of long-term changes in tumor volume and auditory function. *Minimally Invasive Neurosurgery*, 41(2), σελ.86-92.