



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

**Μελέτη της αβεβαιότητας στην  
οριοθέτηση της περιοχής  
ακτινοβόλησης του όγκου-στόχου κατά  
τη σύγχρονη ακτινοθεραπεία**

**ΑΣΗΜΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ**  
**Αριθμός Μητρώου: 48015015**

**Επιβλέπων Καθηγητής**  
**Νεκτάριος Καλύβας, Αναπληρωτής Καθηγητής**

**Αθήνα 28/02/2022**

## Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Επιβλέπων Καθηγητής

Καλύβας Νεκτάριος

Αναπληρωτής Καθηγητής

Βαλαής Ιωάννης

Καθηγητής

Σκουρολιάκου Αικατερίνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

**ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Η υπογράφουσα Ασήμογλου Δήμητρα του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 48015015 φοιτήτρια του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και 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/διπλώματός μου».

Ημερομηνία

28/02/2022

Η Δηλούσα,

Ασήμογλου Δήμητρα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία «Μελέτη της αβεβαιότητας στην οριοθέτηση της περιοχής ακτινοβολήσης του όγκου-στόχου κατά τη σύγχρονη ακτινοθεραπεία» αφορά την σύγχρονη ακτινοθεραπεία και τα περιθώρια (margins) που χρησιμοποιούνται ώστε να χορηγηθεί σωστά η δόση της ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο. Στο πρώτο κεφάλαιο, αναφέρονται οι τεχνικές της ακτινοθεραπείας και ο τρόπος τοποθέτησης και ακινητοποίησης του ασθενούς καθώς και οι συσκευές που χρησιμοποιούνται για τον σκοπό αυτό. Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναλύεται η λειτουργία της Απεικονιστικά Καθοδηγούμενης Ακτινοθεραπείας (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για την σωστή χρήση της σε κάθε περίπτωση και τα είδη των σφαλμάτων-αβεβαιοτήτων που προκύπτουν. Στο τρίτο κεφάλαιο, γίνεται ανάλυση των περιθωρίων που προκύπτουν κατά τον σχεδιασμό του όγκου. Αναφέρονται σημαντικοί ορισμοί που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία και αναλύονται οι μαθηματικοί τύποι που υπάρχουν για τα σφάλματα κατά τον σχεδιασμό του PTV. Έπειτα, περιγράφεται ο τρόπος υπολογισμού των περιθωρίων και άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα περιθώρια, εκτός των σφαλμάτων. Στο τέταρτο κεφάλαιο, μελετώνται δύο κλινικές εφαρμογές που χρησιμοποιείται η τεχνική IGRT, ειδικότερα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και για τον καρκίνο του προστάτη με αξονική τομογραφία κωνικής δέσμης. Στο πέμπτο κεφάλαιο, περιγράφονται τα συστήματα που χρησιμοποιούν την τεχνική IGRT. Πιο συγκεκριμένα, το σύστημα CyberKnife, το σύστημα MR-LINAC της εταιρείας ELEKTA και το σύστημα Halcyon της εταιρείας Varian. Τέλος, στο έκτο και τελευταίο κεφάλαιο μελετάται μαθηματικά μέσω γραφικών παραστάσεων η τιμή του περιθωρίου συναρτήσει των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων.

*Λέξεις κλειδιά:* Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία, περιθώρια, συστηματικά σφάλματα, τυχαία σφάλματα, κρίσιμες δομές, Υπολογισμός περιθωρίου PTV

## **Abstract**

This diploma thesis titled “Study of uncertainty in determination of the radiation area of the target – tumor during modern radiotherapy” refers to the modern radiotherapy and the margins used with a view to administering the appropriate dose of radiation to the target-tumor. The first chapter deals with radiotherapy techniques and the method of positioning and immobilizing the patient as well as the devices used for this purpose. The second chapter, describes in detail the operation of Image Guided Radiation Therapy (IGRT), the protocols employed for the correct use of IGRT and the types of errors – uncertainties which occur. The third chapter analyzes the margins resulting during tumor contouring and delineation. Important definitions used in radiotherapy, are sighted and an analysis is provided of the mathematical formulas available concerning potential in PTV designing. Subsequently, the process of calculating margins is described including factors other than errors that can affect margins. In the fourth chapter, two clinical applications are developed especially for cervical cancer and prostate cancer with cone beam computed tomography. The fifth chapter describes the systems that use the IGRT technique. More specifically, the Cyber Knife system, the MR-LINAC system from ELECTA company and Halcyon system from Varian company. Finally in the last chapter we investigate through mathematical graphs the correlation between the margins as a function of systematic and random errors.

**Keywords:** *IGRT, margins, systematic error, random error, OAR, PTV margin calculation*

**Ευχαριστίες :**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, του τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής κ. Καλύβα Νεκτάριο, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία και το έναυσμα να ασχοληθώ με ένα θέμα άκρως ενδιαφέρον και μου πρόσφερε την πολύτιμη βοήθεια του σε κάθε εμπόδιο που βρέθηκε μπροστά μου κατά την συγγραφή της διπλωματικής εργασίας μου. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το κοντινό μου περιβάλλον, διότι χωρίς την στήριξη τους δεν θα είχε πραγματοποιηθεί αυτή η διπλωματική εργασία.

<b>Περίληψη</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Εισαγωγή</b> .....	9
<b>1. Σύγχρονη Ακτινοθεραπεία</b> .....	10
1.1 Τεχνικές Σύγχρονης Ακτινοθεραπείας .....	10
1.1.1 Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT) .....	10
1.1.2 Διαμορφούμενης Έντασης Ακτινοθεραπεία (IMRT) .....	11
1.1.3 Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT) .....	11
1.1.4 Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (SBRT) .....	12
1.1.5 Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS) .....	13
1.2 Τοποθέτηση και ακινητοποίηση ασθενούς .....	13
1.2.1 Καθημερινές μέθοδοι για επαλήθευση ρυθμίσεων .....	14
1.2.1.1 Εξωτερικά σημάδια (External markings) .....	14
1.2.1.2 Αντιστοίχιση οστών (Bone matching) .....	15
1.2.1.3 Αντιστοίχιση μαλακών ιστών .....	15
1.2.2 Συσκευές ακινητοποίησης & τοποθέτησης .....	16
<b>2. Τεχνική IGRT</b> .....	18
2.1 Λειτουργία τεχνικής .....	19
2.1.1 Πρωτόκολλα τεχνικής .....	20
2.1.1.1 Off-line πρωτόκολλα .....	20
2.1.1.2 On-line πρωτόκολλο .....	22
2.2 Είδη σφαλμάτων & αβεβαιοτήτων .....	22
2.2.1 Γεωμετρική αβεβαιότητα .....	22
2.2.2 Τυχαία σφάλματα ή Τύπου Α .....	22
2.2.3 Συστηματικά σφάλματα ή Τύπου Β .....	23
2.2.4 Ολικό σφάλμα (Gross error) .....	24
<b>3. Χωρικά περιθώρια στο σχεδιασμό του όγκου κατά την ακτινοθεραπεία</b> .....	25
3.1 Σημαντικοί ορισμοί στην ακτινοθεραπεία για τον σχεδιασμό πλάνου θεραπείας .....	25
3.1.1 Μακροσκοπικός όγκος (GTV) .....	25
3.1.2 Κλινικός όγκος στόχος (CTV) .....	25
3.1.3 Όγκος στόχος για τον σχεδιασμό θεραπείας (PTV) .....	25
3.1.4 Θεραπευτικός όγκος (TV) .....	26
3.1.5 Ακτινοβολημένος όγκος (IV) .....	26
3.1.6 Κρίσιμες δομές (OAR) .....	26
3.1.7 Πιθανότητα ελέγχου του όγκου (TCP) & Πιθανότητα εμφάνισης μετακτινικών αντιδράσεων των φυσιολογικών ιστών (NTCP) .....	27
3.2 Περιθώρια PTV .....	27
3.2.1 Υπολογισμός περιθωρίων .....	31

3.2.1.1 Γεωμετρικά σφάλματα .....	31
3.2.1.2 Συστηματικά σφάλματα .....	31
3.2.1.3 Τυχαία σφάλματα .....	32
3.2.2 Διαδικασία υπολογισμού περιθωρίων .....	32
3.3 Ισοδοσιακές καμπύλες .....	32
3.4 Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα περιθώρια .....	34
<b>4. Κλινικές εφαρμογές με χρήση της τεχνικής IGRT .....</b>	<b>35</b>
4.1 Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας .....	35
4.2 Καρκίνος του προστάτη με αξονική τομογραφία κωνικής δέσμης .....	37
<b>5. Συστήματα με τεχνική IGRT .....</b>	<b>38</b>
5.1 Σύστημα Cyber Knife .....	39
5.1.1 Εμφυτευμένοι Δείκτες Απεικόνισης (Fiducial Markers) .....	40
5.2 Unity MR-LINAC, Elekta .....	41
5.3 Halcyon, Varian .....	42
<b>6. Μαθηματική Μελέτη περιθωρίων .....</b>	<b>44</b>
<b>7. Συζήτηση – Συμπεράσματα .....</b>	<b>49</b>
<b>8. Αναφορές – Πηγές .....</b>	<b>51</b>
<b>9. Παραρτήματα .....</b>	<b>58</b>



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία εφευρέθηκε το 1895, τότε δηλαδή που ανακαλύφθηκαν οι ακτίνες-X (Wilhelm Röntgen) και σε συνδυασμό με τις διάφορες τεχνικές που υπάρχουν, ορίζουν την σύγχρονη πλέον ακτινοθεραπεία η οποία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την καταπολέμηση του καρκίνου. Αρχικά, περιγράφονται οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την στοχευμένη χορήγηση της ακτινοβολίας οι οποίες είναι η Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT), η Διαμορφούμενης Έντασης Ακτινοθεραπεία (IMRT), η Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT), η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (SBRT) και η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS). Παρόλη την εξέλιξη της, υπάρχουν ακόμη αβεβαιότητες που χρίζουν διόρθωσης ή μείωσης, όπου δεν καθίσταται δυνατή η εξάλειψη τους. Αυτές οι αβεβαιότητες ονομάζονται και σφάλματα. Για αυτόν τον λόγο, υπάρχουν και αναφέρονται διάφορες συσκευές που χρησιμοποιούνται με σκοπό την σωστή τοποθέτηση και ακινητοποίηση του ασθενούς ώστε να μειωθούν τα σφάλματα εκούσιας κίνησης. Αναλύεται η λειτουργία της τεχνικής IGRT καθώς και τα πρωτόκολλα διόρθωσης που πρέπει να ακολουθηθούν με σκοπό την μείωση των σφαλμάτων. Τα σφάλματα αυτά χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στα συστηματικά ( $\Sigma$ ) και τυχαία ( $\sigma$ ) σφάλματα.

Στην εργασία επίσης αναφέρονται οι σχετικοί ορισμοί που σχετίζονται με την οριοθέτηση της περιοχής ακτινοβολήσης (περιθώρια) και έπειτα αναλύεται ο τρόπος υπολογισμού των χωρικών περιθωρίων. Τα σφάλματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, έχουν άμεση σχέση με τον υπολογισμό των χωρικών περιθωρίων καθώς είναι οι τιμές των σφαλμάτων που ορίζουν το τελικό περιθώριο γύρω από τον όγκο-στόχο. Η σωστή εκτίμηση του σφάλματος επιτρέπει τη μέγιστη ακτινοβολήση του όγκου-στόχου και την ελάχιστη δυνατή ακτινοβολήση των υγιών ιστών που βρίσκονται γύρω από τον όγκο-στόχο. Στην συνέχεια, περιγράφονται δύο κλινικές εφαρμογές που κάνουν χρήση της τεχνικής IGRT, τα βήματα που ακολουθήθηκαν και τα αποτελέσματα των συνεδριών ακτινοθεραπείας. Επιπλέον, αναφέρονται τα συστήματα που χρησιμοποιούν την τεχνική IGRT τα οποία είναι το CyberKnife που κάνει χρήση των εμφυτευμένων δεικτών απεικόνισης (fiducial markers), το σύστημα MR-LINAC της εταιρείας ELEKTA και το σύστημα Halcyon της εταιρείας Varian. Τέλος, απεικονίζονται και αναλύονται κάποιες γραφικές παραστάσεις που δείχνουν την εξάρτηση του τελικού περιθωρίου από τα συστηματικά και τυχαία σφάλματα σύμφωνα με τους τρεις επικρατέστερους μαθηματικούς τύπους υπολογισμού των χωρικών περιθωρίων.

## 1. Σύγχρονη Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία με τα χρόνια εξελίσσεται με καινούργιες τεχνικές να έρχονται προς βελτίωση και αντικατάσταση των παλαιότερων. Η αντιμετώπιση του καρκίνου βασίζεται σε τρία βασικά στάδια: στην ακτινοθεραπεία, στο χειρουργείο και στις συστηματικές θεραπείες [1]. Σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών με καρκίνο, εφαρμόζεται η ακτινοθεραπεία αυτόνομα ή σε συνδυασμό με κάποια άλλη θεραπεία. Σε αρκετές περιπτώσεις, για καλοήθους όγκους μικρού μεγέθους που βρίσκονται σε περιοχές που χειρουργούνται δύσκολα, η ακτινοθεραπεία είναι η μοναδική λύση για την ίαση του ασθενούς [2].

Οι εξελιγμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας με τους νέους γραμμικούς επιταχυντές έχουν ως στόχο την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών, την μείωση των συμπτωμάτων του καρκίνου στην περίπτωση που δεν καθίσταται δυνατή η πλήρης ίαση, την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς καθώς και την εξάλειψη ή μείωση του μεγέθους του όγκου [2,3]. Στην σύγχρονη ακτινοθεραπεία ο σκοπός είναι να χορηγηθεί η μέγιστη δόση ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο και η ελάχιστη δυνατή δόση ακτινοβολίας στους γειτονικούς υγιείς ιστούς [2]. Το πρώτο στάδιο, πριν την χρήση τεχνικών ακτινοθεραπείας, είναι η αξιολόγηση του ασθενή και του όγκου ώστε να σχεδιαστεί το πλάνο σχεδιασμού θεραπείας που θα ακολουθηθεί και θα καθορίσει την χωρική κατανομή της δόσης ακτινοβολίας. Στην συνέχεια, εφαρμόζεται η σχεδιασμένη ακτινοθεραπευτική τεχνική με εφάπαξ δόση ακτινοβολίας ή με σειρά συνεδριών, σύμφωνα με το σχήμα που έχει ορίσει ο ογκολόγος ιατρός.

### 1.1 Τεχνικές Σύγχρονης Ακτινοθεραπείας

#### 1.1.1 Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (Three Dimensional Conformal Radiotherapy 3D-CRT) με την χρήση γραμμικού επιταχυντή είναι μια προηγμένη τεχνική που ενσωματώνει την χρήση τεχνικών απεικόνισης ώστε να παραχθούν τρισδιάστατες εικόνες του όγκου και των παρακείμενων υγιών οργάνων και ιστών. Η τεχνική αυτή ξεχωρίζει από τις άλλες τεχνικές της συμβατικής ακτινοθεραπείας λόγω της χρήσης των τρισδιάστατων εικόνων κατά την διαδικασία σχεδιασμού της θεραπείας [4].

Χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα απεικονίσεων από την Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography - CT), από την Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging MRI) και από ειδικά λογισμικά (software) του συστήματος σχεδιασμού ακτινοθεραπείας [2].

Έχει ως στόχο να ακτινοβοληθεί ο όγκος-στόχος με την υψηλότερη δόση ενώ ταυτόχρονα οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί να λάβουν την μικρότερη δυνατή δόση. Αυτό επιτυγχάνεται με τον καθορισμό της θέσης του όγκου, μέσω της χρήσης ειδικού λογισμικού που βρίσκεται ενσωματωμένο στον εξοπλισμό του πλάνου σχεδιασμού. Επιπλέον ο σχεδιασμός λαμβάνει υπ' όψιν τη σύγκλιση και την προσαρμογή των

πολλαπλών δεσμών ακτινοβολίας καθώς είναι αναγκαίο να συγκλίνουν στον όγκο-στόχο ώστε να χορηγηθεί η υψηλή δόση ακτινοβολίας σε αυτόν, αφού οι δέσμες στοχεύουν από πολλές διαφορετικές κατευθύνσεις [2,3]. Επειδή η τεχνική 3D-CRT επιτρέπει υψηλό επίπεδο ακρίβειας στην παροχή θεραπείας με ακτινοβολίες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όγκους που βρίσκονται κοντά σε ζωτικά όργανα [4].

Η 3D-CRT συνδυάζεται με χρήση αξονικού τομογράφου για την παροχή κρίσιμων ανατομικών πληροφοριών, που χρησιμοποιούνται ώστε να υπολογιστεί με ακρίβεια η δόση που λήφθηκε από τον όγκο και τον υγιή ιστό [3].

### **1.1.2 Διαμορφούμενης Έντασης Ακτινοθεραπεία**

Η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity-Modulated Radiation Therapy IMRT) είναι εξελιγμένη τεχνική της 3D-CRT, υψηλής ακρίβειας με την ιδιαιτερότητα της μεταβολής της έντασης της δέσμης κατά την ακτινοβολήση ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη κατανομή δόσης στον όγκο στόχο [1,2,3].

Η τεχνική IMRT χρησιμοποιείται ιδιαίτερα για τους όγκους ασυνήθιστου σχήματος και για αυτούς που βρίσκονται γύρω από υγιείς ιστούς [2,3,5].

Ο σχεδιασμός της θεραπείας IMRT πραγματοποιείται από εξειδικευμένο λογισμικό [2,4].

Με την χρήση της τεχνικής IMRT επιτυγχάνεται η αύξηση της ποσότητας χορήγησης της ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο, στο μέγιστο επίπεδο, βελτιώνοντας την πιθανότητα καταστροφής όλων των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον επιτυγχάνεται η μείωση της δόσης της ακτινοβολίας που υφίστανται κοντινοί υγιείς ιστοί και όργανα, ελαχιστοποιώντας έτσι τις παρενέργειες και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής [5].

### **1.1.3 Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία**

Η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image-Guided Radiation Therapy IGRT) είναι μια τεχνική η οποία στηρίζει όλη την έννοια της σύγχρονης ακτινοθεραπείας.

Είναι μια τεχνική όπου χρησιμοποιείται δισδιάστατη ή τρισδιάστατη απεικόνιση καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας του ασθενούς. Προηγείται η λήψη εικόνων πριν την θεραπεία και επιβεβαιώνεται η περιοχή που πρέπει να ακτινοβοληθεί ώστε να υπάρχει ταύτιση με αυτή του πλάνου θεραπείας. Η συχνή λήψη εικόνων κατά την διάρκεια της θεραπείας έχει ως σκοπό την προσαρμογή της θέσης του ασθενούς ώστε να βρίσκεται στην επιθυμητή θέση με ακρίβεια χιλιοστού, ή την προσαρμογή του πλάνου θεραπείας ώστε να βελτιστοποιηθεί η χορήγηση της ακτινοβολίας. Η προσαρμογή του πλάνου θεραπείας γίνεται με τον καθορισμό της κατεύθυνσης της ακτινοβολίας στο σημείο που πρέπει να ακτινοβοληθεί χρησιμοποιώντας τις συντεταγμένες απεικόνισης. Η τεχνική IGRT επιτρέπει την προσαρμογή της ακτινοβολίας ακόμη και όταν ο όγκος συρρικνώνεται με την πάροδο του χρόνου ή όταν κινείται λόγω του φυσικού κύκλου αναπνοής, ή άλλων ακούσιων κινήσεων του

ασθενή.

Συγκριτικά με την παραδοσιακή ακτινοθεραπεία, η τεχνική IGRT προσφέρει αυξημένη ακρίβεια, βελτιωμένη παρακολούθηση και έλεγχο του όγκου, ενισχυμένη αποτελεσματικότητα, μειωμένη δόση των υγείων οργάνων και ιστών που πλαισιώνουν τον όγκο-στόχο.

Η απεικόνιση κατά τον σχεδιασμό γίνεται με απεικόνιση μέσω των συστημάτων CT και MRI. Ο εξοπλισμός απεικόνισης για την τεχνική IGRT ενσωματώνεται στον γραμμικό επιταχυντή (On Board Imaging-OBI). Συνδυάζεται με πολλές μορφές ακτινοθεραπείας όπως είναι η 3D-Conformal, η IMRT καθώς και η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική [1,2,3,6].

#### **1.1.4 Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος**

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy SBRT) τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση του καρκίνου καθώς έχει αλλάξει και σε μεγάλο βαθμό τα δεδομένα της κλασσικής ακτινοθεραπείας [1]. Θεωρείται εκριζωτική θεραπεία και αυτό οφείλεται στην χωροταξική ακρίβεια της ακτινοβόλησης με χρήση πεδίων διαμορφούμενης δόσης που δημιουργούνται από εξειδικευμένα συστήματα θεραπείας [7,8]. Όπως και άλλες θεραπείες, έτσι και αυτή έχει ως στόχο την αποφυγή ανάπτυξης του όγκου και στην συνέχεια την συρρίκνωσή του, καταστρέφοντας το DNA των καρκινικών κυττάρων λόγω της διπλής διάσπασης της έλικας του [7,14]. Η SBRT συνιστάται σαν εναλλακτική αντί της επεμβατικής χειρουργικής για έναν ασθενή που δεν μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργείο ή σε περιπτώσεις που ο όγκος είναι μη εγχειρήσιμος. Επιπροσθέτως, χρησιμοποιείται για την ανίχνευση των όγκων οι οποίοι είναι δύσκολο να εντοπιστούν, βρίσκονται πολύ κοντά σε ζωτικά όργανα ή ανιχνεύονται σε περιοχές που είναι επιρρεπείς σε φυσιολογικές κινήσεις οργάνων [7].

Χορηγούνται υψηλές δόσεις ακτινοβολίας ανά συνεδρία, της τάξης των 6 -20 Gy, με αριθμό συνεδριών από 1 έως 6 [13] και με υψηλή ακρίβεια στόχευσης της δόσης, περίπου 1-2 χιλιοστά, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση στους περίξ υγείς ιστούς [7,14]. Στην συνέχεια επέρχεται απότομη πτώση της δόσης (rapid fall-off dose) [7,8,13].

Καινοτόμες τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στην στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος είναι οι ακόλουθες:

- Τρισδιάστατες τεχνικές απεικόνισης και εντοπισμού.
- Ειδικά συστήματα για την τοποθέτηση του ασθενούς στο κρεβάτι θεραπείας.
- Μεγάλη τιμή δόσης.
- Συστήματα ακτινοβόλησης Απεικονιστικά Καθοδηγούμενης Ακτινοθεραπείας (IGRT).

Ως προς τον σχεδιασμό της θεραπείας αναγκαίες είναι οι απεικονιστικές εξετάσεις με τα συστήματα Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission

Tomography- PET), αξονικής τομογραφίας – CT, ή και MRI και στην συνέχεια η σύντηξη (fusion) των λαμβανόμενων εικόνων με αυτές που απεικονίζουν την περιοχή του όγκου [7,14].

### **1.1.5 Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική**

Η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery SRS) είναι μια μη επεμβατική και αναίμακτη τεχνική, που δραστηριοποιείται για παραπάνω από 20 χρόνια στον τομέα της ακτινοθεραπείας. Έχει ως στόχο την χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας σε 1 συνεδρία, χρησιμοποιώντας προηγμένες τεχνολογίες ώστε να επέλθει η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με εξαιρετικά υψηλή ακρίβεια (1 έως 2 χιλιοστά).

Η τεχνική SRS είναι παρόμοια με την τεχνική SBRT αλλά εφαρμόζεται και για τις περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Στην συνέχεια, με την χρήση ειδικών συστημάτων κατευθυντήρων της δέσμης και την ακτινοβολήση από πολλές διαφορετικές διευθύνσεις επιτυγχάνεται απότομη πτώση της δόσης στην περιφέρεια του όγκου όπου με αυτόν τον τρόπο[13], οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί παραμένουν πρακτικά ανεπηρέαστοι και μειώνονται οι επιπλοκές σε σύγκριση με τα κλασσικά χειρουργεία [2,15,16,17].

Κάποιες από τις απεικονιστικές μεθόδους που καθορίζουν την θέση του στόχου είναι η αξονική τομογραφία, η ψηφιακή και μαγνητική αγγειογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η λειτουργική MRI καθώς και μονάδες PET [13,17].

Χρησιμοποιούνται συστήματα ακινητοποίησης όπως είναι η ειδική στερεοτακτική στεφάνη και συστήματα ακριβής τοποθέτησης του ασθενούς. Η μορφή ακτινοβολίας που χρησιμοποιεί η SRS είναι η ακτινοβολία X με γραμμικούς επιταχυντές Novalis και Cyber Knife καθώς και ακτινοβολία γ (κοβάλτιο-60) στο σύστημα Gamma Knife [1,2,7,8].

## **1.2 Τοποθέτηση & ακινητοποίηση ασθενούς**

Ο αρχικός ορισμός της θέσης του ασθενούς και η ικανότητα να αναπαραχθεί η ακριβής αυτή θέση σε καθημερινή βάση, είναι καίριας σημασίας ώστε να μπορεί να εξασφαλιστεί η ακρίβεια της χορήγησης της δόσης σε κάθε θεραπεία. Με την τωρινή τάση προς υψηλότερη συνολική δόση, υψηλότερη δόση ανά συνεδρία και μικρότερες εντάσεις, η φροντίδα και η προσοχή όσον αφορά την προετοιμασία του ασθενή είναι ακόμη μεγαλύτερης σημασίας. Η βέλτιστη θέση του ασθενή και η μέθοδος ακινητοποίησης βασίζεται στην κλινική περιοχή που βρίσκεται ο όγκος καθώς και στην έκταση του. Αυτό μπορεί να είναι μια από τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους για την μείωση της δόσης στα ευαίσθητα όργανα που βρίσκονται κοντά στην περιοχή του όγκου (organs at risk OAR). Για την επιλογή της μεθόδου ακινητοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η φυσική κατάσταση του ασθενή, το στάδιο της νόσου του καθώς και η εν γένει ιατρική του κατάσταση. Η προτεραιότητα σε μια κατευναστική

θεραπεία είναι η άνεση του ασθενή, αλλά και η διατήρηση της ακρίβειας, μέσα σε συμφωνημένες παραμέτρους. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται λεπτομερώς για την προετοιμασία που πρέπει ο ίδιος να κάνει πριν την θεραπεία και να πληροφορείται για την ανάγκη της παραμονής του στην θέση που θα του υποδειχθεί.

Οι εφαρμογές των συσκευών ακινητοποίησης περιλαμβάνουν λεπτομερή έγγραφα από τα σημεία αναφοράς. Θα πρέπει να υπάρχει ένα θεσμικό σύστημα ώστε συσχετίζει την θέση στο τραπέζι με τις συσκευές τοποθέτησης και ακινητοποίησης. Ένα αποδεκτό επίπεδο ακρίβειας μπορεί να επιτευχθεί χωρίς υπερσύγχρονα συστήματα αλλά με προγραμματισμό και προσοχή κατά την διεξαγωγή της τοποθέτησης και της ακινητοποίησης βασισμένο στην κατανόηση των βασικών αρχών και όχι απλά στην τεχνική εφαρμογή. Όπως αποδεικνύεται από τον Malone [9] η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε συσκευής ακινητοποίησης βελτιώθηκε όταν ο τεχνολόγος ακτινοθεραπείας (Radiotherapy Technologist - RTT) εξοικειώθηκε με αυτήν, με αποτέλεσμα να μειωθεί το συνολικό ποσοστό σφάλματος και να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία [10].

### **1.2.1 Καθημερινές μέθοδοι για επαλήθευση ρυθμίσεων**

#### **1.2.1.1 Εξωτερικά σημάδια (External markings)**

Αναγκαία είναι η ακριβής σήμανση των σημείων αναφοράς και των πεδίων οριοθέτησης που βρίσκονται είτε απευθείας στο δέρμα του ασθενή είτε στην συσκευή ακινητοποίησης. Η δυσκολία που συναντάται στα σημάδια του δέρματος (skin markings) είναι ότι δεν μπορούν να είναι αξιόπιστα καθώς πολλοί παράμετροι παίζουν ρόλο στην μετακίνηση τους ή την οπτική αλλοίωση τους. Ειδικότερα, σε ασθενείς οι οποίοι είναι παχύσαρκοι, το δέρμα είναι κινητό όσον αφορά τα υποκείμενα όργανα και η θέση των σημαδιών ενδέχεται να μετακινηθεί, με αποτέλεσμα η θεραπεία να οδηγηθεί σε αποτυχία λόγω μη επαρκούς κάλυψης του προοριζόμενου εσωτερικού όγκου.

Για αυτόν τον λόγο πλέον πολλά κέντρα χρησιμοποιούν τη θέση του κρεβατιού στον γραμμικό επιταχυντή σε συνδυασμό με πλευρικά LASER, αντί των σημαδιών. Με αυτόν τον τρόπο έχει βελτιωθεί σημαντικά η ακρίβεια στην πρόσθια/οπίσθια κατεύθυνση.

Επιπλέον σημαντική παράμετρος είναι η περιεκτικότητα της υγρασίας στο δέρμα, αφού για τα σημάδια η πάροδος του χρόνου μπορεί να αποβεί μοιραία εμφανίζοντάς τα θολωμένα ή ξεθωριασμένα. Μια άλλη μέθοδος είναι αυτή των τατουάζ, η οποία είναι αμφιλεγόμενη διότι σε μερικές κουλτούρες δεν είναι αποδεκτά και μπορεί να είναι δύσκολη η διαφοροποίηση τους από κάποιο προϋπάρχον δερματικό στίγμα.

Τα σημάδια στο δέρμα και στις συσκευές ακινητοποίησης πρέπει να είναι καθαρά και όχι πολύ παχιά. Οι παχιές γραμμές προκαλούν αβεβαιότητες στην τοποθέτηση του πεδίου και κατά την διάρκεια της θεραπείας μπορεί να οδηγήσουν σε μη αμελητέα διαφοροποίηση στο πεδίο των ορίων. Όταν απαιτείται η επανάληψη της σήμανσης πρέπει να υπάρχει η απαραίτητη προσοχή ώστε να αναπαραχθεί η ακριβής

προηγούμενη θέση. Στην περίπτωση αυτή, το πάχος των αρχικών και των επόμενων σημαδιών είναι κρίσιμο γιατί αν αυτό διαφοροποιηθεί μπορεί να υπάρξει σημαντική αλλαγή της θέσης τους.

Στην περίπτωση που υπάρχει δεύτερη φάση θεραπείας ή τροποποίηση του αρχικού πλάνου, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την διαφοροποίηση των δύο διαφορετικών πλάνων όπως είναι η χρήση διαφορετικού χρώματος, κάτι που πλέον συμβαίνει σε πολλά κέντρα [10].

### *1.2.1.2 Αντιστοίχιση οστών (bone matching)*

Η ανάγκη για την χρήση των εξωτερικών δερματικών σημαδιών αλλάζει κατεύθυνση καθώς πλέον χρησιμοποιούνται για την υποδήλωση των ισόκεντρων και των σημείων αναφοράς όσον αφορά την τοποθέτηση της επόμενης απεικόνισης και την επαλήθευση των ορίων πεδίου πριν την θεραπεία. Η ανατομία των οστών χρησιμοποιείται για την αντιστοίχιση της καθημερινής θεραπείας του όγκου με την ψηφιακή ανακατασκευασμένη ακτινογραφία (Digitally Reconstructed Radiograph DDR) και βρίσκεται σε πλεονεκτική θέση σε σύγκριση με τα σημάδια του δέρματος καθώς είναι πιο σταθερή, με αποτέλεσμα να υπάρχει αισθητή βελτίωση της ακρίβειας της καθημερινής τοποθέτησης. Ο Liu [11] σε σχέση με την θεραπεία του προστάτη αναφέρεται στα σημάδια στο δέρμα που συνήθως συσχετίζονται με 10 mm προγραμματισμένο περιθώριο και 6-7 mm περιθώριο στην οπίσθια κατεύθυνση. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η ευθυγράμμιση του σημαδιού στο δέρμα οδηγεί σε χαμηλή δόση του PTV (Planning Target Volume) σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των περιπτώσεων σε ύπτια και πρηνή θέση. Για τον λόγο αυτό, βρέθηκε ότι η ευθυγράμμιση των οστών στις δύο αυτές θέσεις επιφέρει σημαντική βελτίωση και εξελίχθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε η αντιστοίχιση με τους μαλακούς ιστούς.

### *1.2.1.3 Αντιστοίχιση μαλακών ιστών*

Η αντιστοίχιση της οστικής ανατομίας είναι ακριβής για τις περιοχές του κεφαλιού και του λαιμού, ωστόσο, παρότι τα οστά είναι πιο σταθερά από το δέρμα, εξακολουθεί να μην θεωρείται ιδανική λύση για τις περιπτώσεις όπου τα όργανα που βρίσκονται στην οστική κοιλότητα υπόκεινται σε μεταβολή της θέσης τους. Πλέον χρησιμοποιείται η αντιστοίχιση των μαλακών ιστών με κάποιες προϋποθέσεις, την διαθεσιμότητα της τεχνολογίας και την ικανότητα του προσωπικού να ερμηνεύει σωστά τις εικόνες που προκύπτουν. Βρέθηκε από τον Van der Vight [12] ότι η οστική ανατομία δεν μπορεί να αναπαραστήσει την θέση του προστάτη καθώς η κίνηση του οργάνου ήταν μη αμελητέα και η αντιστοίχιση του οστού μπορεί να αποφέρει σημαντική, μη αποδεκτή απόκλιση. Για τον λόγο αυτό προτάθηκε η χρήση χρυσών εμφυτευμένων δεικτών απεικόνισης (fiducial markers) για να περιοριστούν τα συστηματικά και τυχαία λάθη με off-line και on-line πρωτόκολλα ρύθμισης αντίστοιχα. Λόγω της μη καταλληλότητας τους για όλες τις ρυθμίσεις που είναι

αναγκαίες, η έλευση της IGRT προσφέρει ένα καλό επίπεδο ακρίβειας και η καθημερινή απεικόνιση είναι δυνατή.

### 1.2.2 Συσκευές ακινητοποίησης και τοποθέτησης

Η κίνηση του ασθενούς, είτε είναι εκούσια είτε ακούσια, είναι πρωτίστης σημασίας αίτιο για τα σφάλματα στην απεικόνιση και για τα λάθη στις θεραπείες υψηλής ακρίβειας. Ως εκούσιες κινήσεις ορίζονται οι κινήσεις του σώματος του ασθενή κατά την διάρκεια της θεραπείας ενώ ως ακούσιες κινήσεις ορίζονται οι κινήσεις των εσωτερικών οργάνων. Για αυτόν τον λόγο είναι αναγκαία η χρήση συσκευών ακινητοποίησης καθώς και τοποθέτησης ώστε να αποφευχθούν σφάλματα και λάθη κατά την θεραπεία και να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή απεικόνιση και θεραπεία.

Οι συσκευές ακινητοποίησης προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα στην ακτινοθεραπεία, μερικά από αυτά είναι τα παρακάτω [18]:

- ✓ Περιορισμός κινήσεων του ασθενή (Μεταφορική & Περιστροφική κίνηση).
- ✓ Σταθεροποίηση της σχέσης μεταξύ των εξωτερικών σημαδιών δέρματος/ επιφάνειας αναφοράς (surface fiducial), τράπεζας εξέτασης και των εσωτερικών δομών.
- ✓ Μείωση του χρόνου της καθημερινής τοποθέτησης του ασθενή.
- ✓ Μεγαλύτερη αίσθηση ασφάλειας και λιγότερη νευρικότητα για τον ασθενή.
- ✓ Μείωση της συμμετοχής του ασθενή.

#### ▪ **Alpha cradle**

Οι συσκευές ακινητοποίησης alpha cradle είναι ειδικά σχεδιασμένες ώστε να προσαρμόζονται για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα. Η τοποθέτηση τους γίνεται ανάμεσα στον ασθενή και το πάνω μέρος της τράπεζας θεραπείας και χρησιμοποιούνται κυρίως για την ακινητοποίηση του θώρακα, της κοιλιάς και της λεκάνης του ασθενή [18].

#### ▪ **Stereotactic Body Frame**

Η συσκευή στερεοτακτικού πλαισίου σώματος ανακαλύφθηκε πρώτη φορά στο Karolinska Hospital, στην Σουηδία. Η τεχνολογία της συσκευής αυτής προσφέρει μεγάλη ακρίβεια κατά την τοποθέτηση και την ακινητοποίηση του ασθενή μειώνοντας τα καθημερινά λάθη εγκατάστασης (daily setup error) και την ακούσια κίνηση του όγκου σε περιπτώσεις θεραπείας όγκου στο αναπνευστικό σύστημα [20, 21]. Σκοπός της είναι η επιτυχής απεικόνιση και θεραπεία στην ακτινοθεραπεία [20].



Η συσκευή στερεοτακτικού πλαισίου σώματος απαρτίζεται από 3 επιμέρους τμήματα:

➤ *Κέλυφος Σώματος (Body Shell)*

Αποτελείται από ένα άκαμπτο πλαίσιο (rigid frame) και ένα ελαστικό τμήμα το οποίο ονομάζεται “μαξιλάρι κενού” (vacuum pillow) και είναι προσκολλημένο στο εσωτερικό μέρος του πλαισίου [20].

➤ *Δείκτες λέιζερ (Laser Markers)*

Οι δείκτες λέιζερ είναι τοποθετημένοι πάνω στο άκαμπτο πλαίσιο του σώματος (rigid body frame) εκ των οποίων ο ένας από τους δείκτες προβάλλει σημάδια λέιζερ στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, ενώ οι υπόλοιποι δείκτες προβάλλουν σημάδια χαμηλά στην πρόσθια επιφάνεια των κάτω άκρων. Έπειτα σχεδιάζονται δερματικά σημάδια αναφοράς πάνω στα σημάδια λέιζερ που προβλήθηκαν προηγουμένως και χρησιμοποιούνται για την επανατοποθέτηση του ασθενή στο πλαίσιο σώματος.

➤ *Μικρή πλάκα κοιλιακής πίεσης (Small abdominal pressing plate)*

Η μικρή πλάκα κοιλιακής πίεσης ονομάζεται και ως “διαφραγματικός έλεγχος” (diaphragm control). Χρησιμοποιείται για την άσκηση πίεσης στην άνω κοιλία του ασθενή με σκοπό την καταστολή των μεγάλων κινήσεων του διαφράγματος και την μείωση της κίνησης του όγκου κατά την κανονική αναπνοή [21].

▪ **Σύστημα Οπτικού Σαρωτή Catalyst HD (Optical Scanner System Catalyst HD)**

Το σύστημα οπτικού σαρωτή Catalyst HD της εταιρείας C-RAD προσφέρει μια ολοκληρωμένη λύση ώστε να επιτευχθεί σε πραγματικό χρόνο παρακολούθηση του ασθενή, πριν και κατά την διάρκεια της θεραπείας. Ειδικότερα, παρέχει παρακολούθηση της εγκατάστασης και τοποθέτησης του ασθενή, της κίνησης του κατά την διάρκεια της θεραπείας και της αναπνοής με ακρίβεια χιλιοστού. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται το μέγιστο δυνατό αποτέλεσμα της θεραπείας [22,23].

▪ **Επεμβατικό πλαίσιο Cosman-Robert-Wells (CRW)**

Το πλαίσιο CRW (Integra-Radionics, Burlington, MA, USA) διατέθηκε στο εμπόριο το 1988 από τους Cosman, Robert και Wells στη συνάντηση AANS στο Τορόντο. Το σύστημα αποτελείται από έναν δακτύλιο εντοπισμού που επιτρέπει να διαβαστεί η κατακόρυφη τιμή σημειώνοντας την απόσταση μεταξύ της διαγώνιας μεσαίας ράβδου και της πλησιέστερης κάθετης ράβδου, εφόσον η βάση του πλαισίου είναι σχεδόν παράλληλη με τον σκελετό γωνίας του σαρωτή [25].

- **Μετεγκαταστάσιμο πλαίσιο Gill-Thomas-Cosman (GTC)**

Το GTC πλαίσιο ανακαλύφθηκε από τους Gill, Thomas και Cosman στο Λονδίνο το 1987. Το πλαίσιο αποτελείται από μία βάση δακτυλίου, μία συσκευή για το στόμα, ένα ινιακό μαξιλάρι/στήριγμα και από μάντες Velcro. Επιπλέον, μεταγενέστερα προστέθηκε στο πλαίσιο μια συσκευή που ονομάστηκε “κράνος επιβεβαίωσης βάθους (depth confirmation helmet)”. Στο πλαίσιο το κατώτερο όριο είναι στη βάση του κρανίου [27].

- **Μη επεμβατικό πλαίσιο PinPoint**

Το σύστημα PinPoint βασίζεται στην τεχνολογία κενού όπου χρησιμοποιείται για τον μη επεμβατικό εντοπισμό του κρανίου και του κεφαλιού/λαιμού. Προσφέρει μεγάλη ακρίβεια και είναι φιλικό προς τον ασθενή όσον αφορά την ακινητοποίηση του. Η ακρίβεια τοποθέτησης για ενδροκρανιακές εφαρμογές μπορεί να επιτευχθεί ως και την κλίμακα του υποχλιοστού, με αυστηρή ακρίβεια κάθε φορά [29,30].

- **Σαρωτής επιφάνειας λέιζερ Polhemus FastSCAN (Polhemus)**

Ο σαρωτής Polhemus είναι μια εφεύρεση χειρός όπου σαρώνει την επιφάνεια που χρειάζεται. Είναι μια απλή, ακριβής και μη επεμβατική μέθοδος όπου επιτρέπει την ακριβή τρισδιάστατη αναπαράσταση μιας επιφάνειας. Χρησιμοποιείται σε πολλές ιατρικές εφαρμογές εκ των οποίων είναι η δημιουργία προσθετικών μελών και αρθρώσεων. Η τεχνολογία του σαρωτή έχει την ικανότητα να δημιουργεί συνηθισμένα καλούπια ακινητοποίησης για την ακτινοθεραπεία και αυτό γίνεται με την χρήση συνδυασμού διαθέσιμων εμπορικών χειροκίνητων σαρωτών λέιζερ, λογισμικών και έναν ελεγχόμενο αριθμητικό υπολογιστή (computer numerical controlled – CNC) κατεργασίας [31].

## 2. Τεχνική IGRT

Η τεχνική IGRT χρησιμοποιεί συχνή απεικόνιση κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας με σκοπό την βελτίωση της ακρίβειας της χορηγούμενης ακτινοβολίας. Για τον ασθενή το όφελος είναι μεγάλο καθώς υπάρχει συνεχής παρακολούθηση και αξιολόγηση για την βελτίωση της ακτινοθεραπείας και κατ’ επέκταση την συρρίκνωση του όγκου. Χρησιμοποιείται κυρίως για όγκους που βρίσκονται σε σημεία του σώματος που είναι επιρρεπείς στην κίνηση καθώς και σε όγκους που βρίσκονται κοντά σε ζωτικά όργανα και ιστούς. Παλαιότερα επικρατούσε η χρήση μεγαλύτερων πεδίων PTV με αποτέλεσμα υγιείς ιστοί να λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας. Η τεχνική IGRT είναι πρώτη στις προτιμήσεις για την ανίχνευση των όγκων [32], όταν υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός. Πριν από κάθε

συνεδρία του ασθενή πραγματοποιείται λήψη εικόνων αξονικής τομογραφίας ώστε να προσδιοριστεί η θέση αναφοράς του όγκου και η θέση θεραπείας που πρέπει να βρίσκεται ο ασθενής. Η απεικόνιση γίνεται με σύστημα αξονικού τομογράφου ο οποίος είναι ενσωματωμένος σε έναν γραμμικό επιταχυντή [33]. Η απεικόνιση πραγματοποιείται σε πραγματικό χρόνο (real time imaging) και μπορεί να είναι δισδιάστατη (2-Δ) ή τρισδιάστατη (3-Δ). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ακρίβειας της ακτινοθεραπείας καθώς προσφέρει ακριβές και βελτιωμένο αποτέλεσμα ενώ ταυτόχρονα υπάρχει μείωση της πιθανότητας σφάλματος κατά την τοποθέτηση του ασθενή [32,34].

## 2.1. Λειτουργία τεχνικής

### Τυπική διαδικασία τεχνικής IGRT

Το πρώτο βήμα για τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας είναι η αρχική τοποθέτηση του ασθενή και η λήψη εικόνων αναφοράς με απεικονιστικά συστήματα, ώστε να καθοριστεί η περιοχή του όγκου-στόχου και να οριστούν συντεταγμένες (σημάδια) πάνω στο σώμα του ασθενούς ώστε να είναι δυνατή η σύγκρισή των εικόνων αναφοράς με τις μεταγενέστερες που θα ληφθούν κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας [34,35,39]. Έπειτα δημιουργείται το πλάνο θεραπείας, το οποίο περιλαμβάνει τα εξής βήματα [3,35,36]:

1. Ευθυγράμμιση των εικόνων
2. Σύντηξη εικόνων για την λήψη της μέγιστης δυνατής διαγνωστικής πληροφορίας
3. Καθορισμός όγκου-στόχου & χωρικών περιθωρίων:
  - i. Μακροσκοπικός όγκος στόχος (Gross Tumor Volume –**GTV**)
  - ii. Κλινικός όγκος στόχος (Clinical Target Volume –**CTV**)
  - iii. Όγκος στόχος για σχεδιασμό ακτινοθεραπείας (Planning Target Volume –**PTV**)  
και των ευαίσθητων οργάνων που βρίσκονται κοντά στην περιοχή του όγκου (δοσοπεριοριστικά όργανα –**OAR**)
4. Σχεδιασμός θεραπείας με βάση τα διεθνή πρωτόκολλα
5. Δημιουργία ισοδοσιακών καμπυλών
6. Κατανομή διάφορων δόσεων πάνω στην εικόνα αναφοράς, που έχει προκύψει από τον αξονικό τομογράφο

Για να ξεκινήσει η διαδικασία της ακτινοθεραπείας, ο ασθενής τοποθετείται στην θέση που του έχει υποδειχθεί και με την βοήθεια συσκευών ακινητοποίησης παραμένει στην επιθυμητή θέση. Η θέση αυτή εφαρμόζεται σύμφωνα με τα σημάδια που έχουν τοποθετηθεί στο σώμα του ασθενή, όπου αυτά καθορίζουν την περιοχή που πρέπει να θεραπευτεί. Έπειτα, πραγματοποιείται λήψη εικόνων από τον

ενσωματωμένο αξονικό και αξιολογείται η μετατόπιση του όγκου πριν ή κατά την διάρκεια της θεραπείας. Στην συνέχεια, οι εικόνες αυτές συγκρίνονται με τις εικόνες αναφοράς που είχαν ληφθεί πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και γίνονται οι απαραίτητες διορθώσεις στην θέση του ασθενή ή στην δόση της ακτινοβολίας, με σκοπό την επίτευξη υψηλότερης ακρίβειας στην χορήγηση ακτινοβολίας στον όγκο και την αποφυγή χορήγησης ακτινοβολίας στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς [35].

Στην περίπτωση αλλαγής θέσης ή/και μεγέθους του όγκου είναι αναγκαία η δημιουργία νέου πλάνου θεραπείας ώστε να δοθούν νέες συντεταγμένες του όγκου και της θέσης του ασθενή.

Η απεικόνιση στην τεχνική IGRT μπορεί να γίνει με[39]:

- Μεγαδυναμική Απεικόνιση (MV Portal Imaging)
- Ακτινογράφιση (kV Imaging)
- Αξονική Τομογραφία Κωνικής Δέσμης (Cone Beam CT- CBCT)

### 2.1.1. Πρωτόκολλα τεχνικής

Τα IGRT πρωτόκολλα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα off-line και τα on-line πρωτόκολλα. Η επιλογή για το ποιο θα χρησιμοποιηθεί γίνεται κυρίως με βάση το ποια περιοχή του σώματος χρήζει θεραπείας.

Στην off-line επισκόπηση, εξετάζονται οι προηγούμενες αποκλίσεις των συνεδριών, και αναλύονται ώστε να καθοριστούν οι μεταγενέστερες τοποθετήσεις (set-up) των συνεδριών. Είναι πολύ αποτελεσματική στην διόρθωση των συστηματικών αποτελεσμάτων, τα οποία αν δεν γίνει διόρθωση κατά πάσα πιθανότητα θα προκληθεί μετατόπιση στην αθροιστική κατανομή δόσης. Όταν ο λόγος τυχαίας και συστηματικής απόκλισης είναι μικρός, τότε θεωρείται ως το πιο κατάλληλο πρωτόκολλο.

Το on-line IGRT πρωτόκολλο είναι το μοναδικό που μπορεί να διορθώσει τυχαίες αποκλίσεις καθώς κατά την on-line απεικόνιση, η λήψη εικόνων και οι απαραίτητες διορθώσεις γίνονται πριν την χορήγηση ακτινοβολίας.

#### 2.1.1.1 Off-line IGRT πρωτόκολλα

Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες της off-line διόρθωσης, το “Συρρικνούμενο επίπεδο δράσης” (Shrinking action level - SAL) και το “Επίπεδο μηδενικής δράσης” (No action level – NAL), καθώς και η επέκταση του τελευταίου, το “Εκτεταμένο επίπεδο μηδενικής δράσης” (extended no action level –e-NAL) [37].

- **Πρωτόκολλο SAL.**

Αν το set-up είναι σταθερό, εντός των ορίων, τότε δεν εφαρμόζονται άλλες διορθώσεις. Με το off-line πρωτόκολλο αποφεύγεται το set-up να είναι πρόγραμμα

διορθωμένο αλλά απαιτεί μεγάλο αριθμό συνεδριών που είναι αδύνατο να καθοριστούν από την αρχή[37].

1. Ορίζεται ένα προκαθορισμένο αρχικό κατώφλι ή επίπεδο δράσης για συγκεκριμένη τοποθεσία,  $a$ .
2. Απεικόνιση για μη ορισμένο αριθμό συνεδριών.
3. Υπολογισμός της μέσης συστηματικής αβεβαιότητας.  
Αν η μέση τιμή ξεπεράσει το κατώφλι, τότε εφαρμόζεται η διόρθωση.
4. Υπολογισμός νέου κατωφλιού με βάση τον τύπο:  $\frac{a}{\sqrt{N}}$ , καθώς η συστηματική επίδραση μειώνεται με τον χρόνο, επομένως το κατώφλι μειώνεται ανάλογα για το υπόλοιπο της πορείας.
5. Επανάληψη απεικόνισης.
6. Υπολογισμός τελικού κατωφλιού με βάση τον τύπο:  $\frac{a}{\sqrt{N_{max}}}$

Όπου  $a$ : αρχικό κατώφλι

$N$ : αριθμός συνεδριών

$N_{max}$ : Μέγιστος αριθμός των επόμενων συνεδριών που θεωρείται ότι είναι κατάλληλος για την δοθείσα κλινική κατάσταση. Ορίζει το τελευταίο επίπεδο δράσης που θα εφαρμοστεί

#### ▪ Πρωτόκολλο NAL.

Στο πρωτόκολλο NAL ορίζεται ότι η μέση μετατόπιση αποδίδει την καλύτερη εκτίμηση του συστηματικού αποτελέσματος μετά από έναν αριθμό συνεδριών θεραπείας [37].

1. Απεικόνιση ασθενή για ορισμένο αριθμό συνεδριών,  $n_m = 3$ .
2. Υπολογισμός μέσης μετρούμενης μετατόπισης.
3. Εφαρμογή της μετρούμενης διόρθωσης στις επόμενες συνεδρίες.
4. Καμία επιπλέον απεικόνιση.

#### ▪ Πρωτόκολλο e-NAL.

Είναι η επέκταση του NAL πρωτοκόλλου ώστε να συμπεριληφθεί η εβδομαδιαία απεικόνιση με βάση την διόρθωση που έχει γίνει. Η μόνη διαφορά με το πρωτόκολλο NAL είναι ότι στο e-NAL γίνεται απεικόνιση μια φορά την εβδομάδα μέχρι το τέλος των συνεδριών, ενώ στο NAL δεν γίνεται καμία απεικόνιση. Είναι επίσης για την παρακολούθηση τυχόν άλλων συστηματικών επιδράσεων λόγω των χρονικών τάσεων ή άλλων μεταπτώσεων [37].

1. Απεικόνιση ασθενή για ορισμένο αριθμό συνεδριών, τυπικά  $n_m = 3$ .
2. Υπολογισμός μέσης μετρούμενης μετατόπισης.
3. Εφαρμογή της μετρούμενης διόρθωσης στις επόμενες συνεδρίες.
4. Απεικόνιση μια φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες συνεδρίες.

### 2.1.1.2 *On-line IGRT πρωτόκολλο*

Στο on-line πρωτόκολλο η πιθανή μετατόπιση που μπορεί να έχει παρέλθει σε σχέση με την εικόνα αναφοράς ορίζεται απευθείας μετά την απεικόνιση. Οι μετατοπίσεις εφαρμόζονται μόνο αν είναι μεγαλύτερες από το προκαθορισμένο επίπεδο δράσης και καταγράφονται ηλεκτρονικά ώστε να ελεγχθούν. Επιπλέον, ορίζεται η συχνότητα απεικόνισης ενώ λαμβάνονται υπόψη οι ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν όταν η μετατόπιση ορίζεται πάνω από το καθορισμένο κατώφλι. Σε αυτές τις ενέργειες συμπεριλαμβάνονται και ορισμένες παράμετροι όπως είναι η είσοδος του ακτινοθεραπευτή στο δωμάτιο για τον έλεγχο του set-up, την απομάκρυνση του ασθενή από το κρεβάτι ώστε να διορθώσει σχετικούς συντελεστές [37].

## 2.2. Είδη σφαλμάτων & αβεβαιοτήτων

Κάθε στάδιο της διαδικασίας της ακτινοθεραπείας αποτελείται από σφάλματα τα οποία πρέπει να αναγνωριστούν ώστε να καθοριστεί το τελικό συνολικό σφάλμα που αφορά την δόση που θα χορηγηθεί στους ιστούς [39]. Η γεωμετρική αβεβαιότητα στην ακτινοθεραπεία διαχωρίζεται από τα σφάλματα καθώς η αβεβαιότητα δεν μπορεί να διορθωθεί εξ' ολοκλήρου αλλά να εκτιμηθεί το μέγεθος της με τις υπάρχουσες προσεγγίσεις από τον Διεθνή Οργανισμό Τυποποίησης (International Organization for Standardization) και να μειωθεί, ενώ τα σφάλματα μπορούν να διορθωθούν. Τα σφάλματα διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες με βάση την φάση της θεραπείας που εμφανίζονται: **Σφάλματα Τύπου Α** και **Τύπου Β** ή **Τυχαία** και **Συστηματικά σφάλματα**, αντίστοιχα [37,38].

### 2.2.1 *Γεωμετρική αβεβαιότητα*

Η γεωμετρική αβεβαιότητα αφορά όλα τα σφάλματα που θα προκύψουν σε όλα τα στάδια της ακτινοθεραπείας. Η τυπική απόκλιση της είναι της τάξης 1-2 χιλιοστά (mm) κατά την διαμήκη κατεύθυνση και η ακρίβεια που επιτυγχάνεται είναι στα 2 χιλιοστά [37].

### 2.2.2 *Τυχαία σφάλματα ή Τύπου Α*

Τυχαία σφάλματα είναι αυτά που πραγματοποιούνται κατά την διάρκεια της εκτέλεσης της ακτινοθεραπείας [39]. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, διαφέρουν ως προς την κατεύθυνση και το μέγεθος τους καθώς είναι το αποτέλεσμα κανονικά κατανομημένων τυχαίων μεταβολών. Υπάρχει η δυνατότητα αξιολόγησης και μείωσης τους με την βοήθεια στατιστικών μεθόδων και με την εκτέλεση περισσότερων μετρήσεων, αντίστοιχα [37,38]. Κατά την διάρκεια της θεραπείας προκύπτουν διαφορετικά σφάλματα σε κάθε στάδιο της.

Αυτά είναι τα εξής [39,40,41,42]:

- Σφάλμα κατά την τοποθέτηση/ακίνητοποίηση του ασθενούς (set-up error.)  
Θεωρείται από τα σημαντικότερα σφάλματα καθώς η ακρίβεια και η αναπαραγωγή της ακριβούς θέσης του ασθενούς έχουν άμεση εξάρτηση από την ανατομική περιοχή που ακτινοβολείται καθώς και από τις συσκευές ακίνητοποίησης. Τα σφάλματα αυτά προκύπτουν από την μεταβολή της θέσης του ασθενούς.
- Σφάλμα κίνησης των οργάνων κατά την διάρκεια της θεραπείας (organ motion error).  
Αφορά την ακούσια κίνηση των εσωτερικών οργάνων, όπως είναι ο θώρακας κατά την αναπνοή, η πλήρωση της κύστης και η διαστολή του ορθού.
- Σφάλμα διακύμανσης της παροχής του γραμμικού επιταχυντή.  
Προκύπτει από διάφορα σφάλματα που προκαλούν ανακρίβεια στην τελική δέσμη ακτινοβολίας.

Παρόλα αυτά, για την τεχνική IGRT οι επιπτώσεις είναι σημαντικές καθώς η σωστή διαχείριση των δεδομένων είναι απαραίτητη για την πετυχημένη ολοκλήρωση της τεχνικής [38].

### 2.2.3 Συστηματικά σφάλματα ή Τύπου Β

Τα συστηματικά σφάλματα προκύπτουν κατά την διάρκεια της προετοιμασίας (set-up) της θεραπείας, επομένως είναι απαραίτητη η πλήρης κατανόηση της διαδικασίας αφού η εκτίμηση τους είναι ως επί το πλείστον υποκειμενική [37,39]. Τείνουν να έχουν όμοια κατεύθυνση και μέγεθος και για τον λόγο αυτό θεωρούνται ως καλύτερη εκτίμηση για άλλες παραμέτρους, οι οποίες έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της μέτρησης.

Η αξιολόγηση τους και ο καθορισμός τους πραγματοποιείται από στατιστικές μεθόδους στις 2 διαστάσεις (2-Δ) και στις 3 διαστάσεις (3-Δ) και μέσω αυτών γίνεται η διόρθωση τους [37,38].

Αυτά είναι τα εξής [39,40,41,42]:

- Σφάλμα τοποθέτησης του ασθενούς κατά την διάρκεια του CT για τον σχεδιασμό της θεραπείας.  
Προκύπτει από την μεταβολή της θέσης του ασθενή κατά την διάρκεια του CT με αποτέλεσμα την λανθασμένη απεικόνιση της επιθυμητής περιοχής του όγκου και κατ' επέκταση τον λάθος σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας.
- Σφάλμα ακούσιας κίνησης των οργάνων.  
Ισχύει ότι και στα τυχαία σφάλματα.
- Σφάλμα καθορισμού του PTV.  
Προκύπτει από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας καθώς ορίζει το PTV εισάγοντας περιθώρια χωρίς να είναι πάντα τα κατάλληλα.

- Σφάλμα προσεγγίσεων αλγορίθμου για τον υπολογισμό της δόσης στις ετερογένειες.  
Αφορά την λανθασμένη αύξηση στην δόση ακτινοβολίας που θα λάβουν τα όργανα που βρίσκονται κοντά στην περιοχή του όγκου-στόχου.
- Σφάλμα ανακρίβειας των μηχανικών παραμέτρων του γραμμικού επιταχυντή.
- Σφάλμα ανακρίβειας των δοσιμετρικών παραμέτρων του γραμμικού επιταχυντή.
- Σφάλμα ιατρού.

Προκύπτει από τον λανθασμένο σχεδιασμό του όγκου-στόχου, άρα και του CTV, PTV.

#### **2.2.4 Ολικό σφάλμα (Gross error)**

Το ολικό σφάλμα είναι η γραμμική άθροιση όλων των σφαλμάτων που προκύπτουν κατά τον σχεδιασμό και κατά την διάρκεια της θεραπείας. Ειδικότερα, αφορά τα συστηματικά, τα τυχαία σφάλματα, όλες τις αβεβαιότητες και τα λάθη του λογισμικού. Ο υπολογισμός του πραγματοποιείται μέσω μαθηματικού τύπου ώστε να μειωθεί και να μην επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό η θεραπεία [42,43].

Επιπλέον, υπάρχουν και τα σφάλματα τα οποία αφορούν τις ανατομικές αλλαγές του ασθενή όπως είναι η αλλαγή στο βάρος του, η αύξηση ή η μείωση του μεγέθους του όγκου-στόχου καθώς και η μετατόπιση του, ακόμη και αν είναι μερικά χιλιοστά. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται η δημιουργία νέου πλάνου σχεδιασμού θεραπείας καθώς επηρεάζεται η κατανομή δόσης που χορηγείται στον όγκο-στόχο και τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς.

Με την χρήση της τεχνικής IGRT επιτυγχάνεται η άμεση διόρθωση των περισσότερων από τα παραπάνω σφάλματα καθώς υπάρχει απευθείας σύνδεση (online) απεικόνισης του όγκου-στόχου και των γειτονικών οργάνων. Παρόλα αυτά, τα σφάλματα δεν μπορούν ποτέ να εξαλειφθούν πλήρως αλλά μπορούν να μειωθούν σε ένα ικανοποιητικό ποσοστό [40].

Τέλος, τα συστηματικά και τυχαία σφάλματα έχουν άμεση σχέση με τον καθορισμό του περιθωρίου (margin) PTV από το περιθώριο CTV. Οι τιμές τους χρησιμοποιούνται στους μαθηματικούς τύπους, που θα αναφερθούν παρακάτω, για τον υπολογισμό των περιθωρίων και την επιτυχή χορήγηση της μέγιστης δόσης στον όγκο-στόχο, με την μικρότερη επίδραση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς από την χορηγούμενη δόση της ακτινοβολίας.



### **3. Χωρικά περιθώρια στο σχεδιασμό του όγκου κατά την ακτινοθεραπεία**

#### **3.1. Σημαντικοί ορισμοί στην ακτινοθεραπεία για τον σχεδιασμό πλάνου θεραπείας**

Ο ακρογωνιαίος λίθος για την πραγματοποίηση μιας ασφαλούς ακτινοθεραπείας είναι η υψηλή ακρίβεια αναπαραγωγιμότητας του πλάνου θεραπείας. Για να πραγματοποιηθεί αυτό, απαιτείται ο σωστός καθορισμός του GTV, του εσωτερικού όγκου-στόχου (Internal Tumor Volume –ITV) και των περιθωρίων καθώς μπορεί να επηρεάσουν την επιτυχία την θεραπείας [44].

##### **3.1.1. Μακροσκοπικός όγκος (GTV)**

Ο μακροσκοπικός όγκος (Gross Tumor Volume – GTV) ορίζεται ως η συνολική ευαπόδεικτη έκταση και τοποθεσία του όγκου κατά την διάγνωση πριν την χρήση οποιασδήποτε ακτινοθεραπείας.

Για τον ορισμό του ολοκληρωμένου και ακριβούς GTV είναι αναγκαίο να προσδιοριστεί η ακριβής τοποθεσία του όγκου, η έκταση του προς όλες τις κατευθύνσεις, η ένταση (volume) του, το σχήμα του καθώς και το μοτίβο ανάπτυξης του. Αυτό πραγματοποιείται έπειτα από κλινική εξέταση και πολλές απεικονιστικές μεθόδους. Η οριοθέτηση του επιφέρει δυσχέρειες λόγω της δύσκολης διάκρισης μεταξύ του κακοήθους όγκου και του φυσιολογικού ιστού [10,39].

##### **3.1.2. Κλινικός όγκος στόχος (CTV)**

Ο κλινικός όγκος στόχος (Clinical Target Volume – CTV) ορίζεται ως η περιοχή που πρέπει να θεραπευτεί. Η περιοχή αυτή περιλαμβάνει τον ορατό όγκο(GTV) και την υποψία όγκου.

Το περίγραμμα του CTV δεν λαμβάνει υπ' όψιν την κίνηση των ιστών ή/και οργάνων του ασθενή καθώς δεν μπορούν να ελεγχθούν, αλλά λαμβάνει υπ' όψιν τα υγιή όργανα ή/και ιστούς που περιβάλλουν τον GTV. Τέλος, ορίζεται με βάση την ανατομία του όγκου [44,39].

##### **3.1.3. Όγκος στόχος για τον σχεδιασμό θεραπείας (PTV)**

Ο όγκος στόχος που χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό θεραπείας (Planning Target Volume – PTV) ορίζεται ως η περιοχή που χορηγείται η μεγαλύτερη δόση ώστε να επιτρέπονται σφάλματα στην θέση του CTV [44]. Ο PTV περιλαμβάνει τον CTV, το εσωτερικό περιθώριο και το περιθώριο τοποθέτησης.

Ο PTV ορίζεται, ώστε να διασφαλιστεί η επαρκής ακτινοβολή του CTV. Εάν ο

PTV δεν είναι σωστά σχεδιασμένος τότε υπάρχει πιθανότητα ο CTV να λάβει ανεπαρκή δόση και η θεραπεία να μην γίνει σωστά.

### 3.1.4. Θεραπευτικός όγκος (TV)

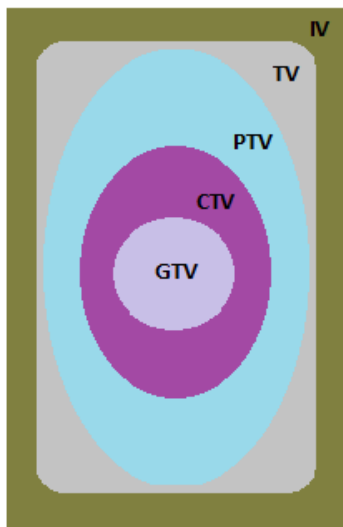
Ο θεραπευτικός όγκος (Treated Volume –TV ) είναι ο όγκος που τελικά λαμβάνει την θεραπευτική δόση καθώς είναι ο όγκος που περικλείει μια ισοδοσιακή επιφάνεια η οποία είναι κατάλληλη για την καταστροφή του όγκου. Λόγω των περιορισμών που υπάρχουν στις τεχνικές θεραπείας, η δόση δεν χορηγείται μόνο στον PTV αλλά και εκτός του περιγράμματος του και έτσι προκύπτει ο TV [39].

### 3.1.5. Ακτινοβολημένος όγκος (IV)

Ο ακτινοβολημένος όγκος (Irradiated Volume – IV) είναι ο όγκος των ιστών που δέχεται από κάποια δόση και άνω, η οποία είναι σημαντική για την προφύλαξη των οργάνων που βρίσκονται κοντά στην περιοχή GTV [39].

### 3.1.6. Κρίσιμες δομές (OAR)

Οι κρίσιμες δομές (Organs at Risk –OAR) είναι φυσιολογικοί ιστοί που βρίσκονται κοντά στην περιοχή του όγκου-στόχου. Είναι πιθανόν να επηρεαστούν από την δόση που ακτινοβολεί τον όγκο και να υποστούν αλλοιώσεις ή ακόμη και καταστροφή στην περίπτωση λάθους σχεδιασμού του όγκου-στόχου. Για αυτόν τον λόγο είναι δυνατόν να επηρεάσουν το πλάνο θεραπείας καθώς και την καθοδηγούμενη δόση[39].



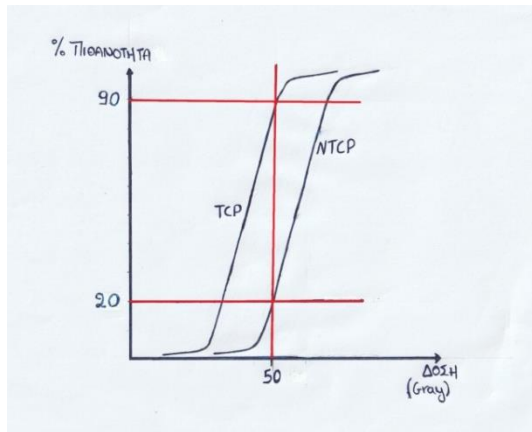
*Εικόνα 1:* Σχεδιασμός όγκου-στόχου σύμφωνα με την ICRU. (Η εικόνα είναι τροποποιημένη από την πηγή [45]).

### 3.1.7 Πιθανότητα ελέγχου του όγκου (TCP) & Πιθανότητα εμφάνισης μετακτινικών αντιδράσεων των φυσιολογικών ιστών (NTCP)

Η πιθανότητα ελέγχου του όγκου (Tumor Control Probability –TCP) και η πιθανότητα εμφάνισης μεταγενέστερων επιπλοκών των φυσιολογικών ιστών (Normal Tissue Complication Probability –NTCP) είναι δύο σημαντικές παράμετροι για την ποσοτικοποίηση των βιολογικών αποτελεσμάτων.

Παριστάνονται γραφικά σε συνάρτηση με την δόση της ακτινοβολίας και προκύπτουν σιγμοειδείς καμπύλες που ονομάζονται Καμπύλες Δόσης- Ανταπόκρισης (ΚΔΑ). Οι ΚΔΑ χαρακτηρίζονται από τα χαρακτηριστικά των όγκων και τις δοσιμετρικές παραμέτρους και για αυτόν τον λόγο διαφέρουν για τον κάθε ασθενή.

Οι καμπύλες αυτές είναι ανάλογες, καθώς όσο η απορροφώμενη δόση τείνει προς το μηδέν το ίδιο συμβαίνει και στην πιθανότητα. Ενώ όσο η απορροφώμενη δόση αυξάνεται, η πιθανότητα τείνει στο 100% [39].



**Γραφική Παράσταση 1:** Απεικονίζει την σχέση της απορροφώμενης δόσης με την πιθανότητα ελέγχου της νόσου (TCP) και την πιθανότητα επιπλοκών των υγιών ιστών (NTCP). Όσο αυξάνεται η δόση τείνουν να αυξάνουν η TCP και η NTCP. (Η εικόνα είναι τροποποιημένη από την πηγή [39])

### 3.2 Σχεδιασμός του PTV

Ο σχεδιασμός του περιθωρίου του PTV είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την επιτυχή ολοκλήρωση της θεραπείας καθώς με τον σωστό σχεδιασμό του μειώνεται η πιθανότητα ακτινοβολήσης των γύρω υγιών ιστών [44]. Για αυτόν τον λόγο, ο σχεδιασμός του PTV πραγματοποιείται από μια ομάδα ογκολόγων που λαμβάνουν υπ' όψιν διάφορους παράγοντες με σκοπό την βέλτιστη σχεδίαση του περιθωρίου.

Οι αβεβαιότητες έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στον σχεδιασμό του PTV. Κυρίως οι αβεβαιότητες που αφορούν την θέση του ασθενούς καθώς και την καθημερινή τοποθέτηση του, την κίνηση των οργάνων/ιστών και τις παραμορφώσεις που μπορεί να έχουν υποστεί κάποια όργανα αλλά και ο όγκος-στόχος. Επιπλέον συμπεριλαμβάνονται και όλα τα συστηματικά και τυχαία σφάλματα. Με βάση αυτές τις αβεβαιότητες και τα στατιστικά που προκύπτουν, οι υπεύθυνοι για τον σχεδιασμό

του πλάνου θεραπείας, μπορούν να καθορίσουν το περιθώριο και το μέγεθος του PTV που θα δημιουργηθεί γύρω από το CTV [32,44].

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι μαθηματικού υπολογισμού των περιθωρίων, μερικοί από αυτούς είναι οι παρακάτω για τον όγκο-στόχο, την αναπνοή και τα κρίσιμα όργανα [44,45,47]:

- Σύμφωνα με τον Bel et al (1996b), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο-στόχο με γραμμική προσέγγιση του Monte Carlo. Αφορά μόνο τα τυχαία σφάλματα και ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι 0.7 φορές το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων.

$$0.7 \sigma \quad (1)$$

- Σύμφωνα με τους Antolak και Rosen (1999), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο-στόχο και αφορά μόνο τα τυχαία σφάλματα. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι 1.65 φορές το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων.

$$1.65 \sigma \quad (2)$$

- Σύμφωνα με τον Stroom et al (1999), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο-στόχο και ο σχεδιασμός του περιθωρίου βασίζεται στην πιθανότητα κάλυψης. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι 2 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν 0.7 φορές το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων.

$$2 \Sigma + 0.7 \sigma \quad (3)$$

- Σύμφωνα με τον van Herk et al (2000), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο-στόχο και βασίζεται στην ελάχιστη αθροιστική δόση CTV που λειτουργεί σαν «μετρητής» για τις γεωμετρικές υπολογισμένες εκτιμήσεις. Αποτελεί την αναλυτική λύση για την τέλεια διάταξη της δόσης. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο θα είναι 2,5 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν 0,7 φορές το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων. Υπάρχει ακόμη ένας τύπος με ίσως καλύτερη διατύπωση που εκφράζει ότι το περιθώριο θα είναι 2,5 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν 1,64 φορές της διαφοράς του βάθους της ακτινικής πενούμπρα που είναι ενσωματωμένη σε Γκαουσιανή κατανομή από το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων.

$$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \quad (4)$$

$$2.5 \Sigma + 1.64 (\sigma - \sigma_{\rho}) \quad (5)$$

- Σύμφωνα με τον McKenzie et al (2000), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο-στόχο και είναι η επέκταση του τύπου του van Herk et al για το όριο της δόσης λόγω περιορισμένων αριθμού ακτινών. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο θα είναι 2,5 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν β φορές της διαφοράς του βάθους της ακτινικής πενούμπρα που είναι ενσωματωμένη σε Γκαουσιανή κατανομή από το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων.

$$2.5 \Sigma + \beta (\sigma - \sigma_{\rho}) \quad (6)$$

- Σύμφωνα με τον Parker et al (2000), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο στόχο. Η ελάχιστη δόση είναι 95% και η δόση είναι 100% για το 95% του όγκου-στόχου. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν την τετραγωνική ρίζα του αθροίσματος συνολικού SD των τυχαίων σφαλμάτων στο τετράγωνο και του συνολικού SD των συστηματικών σφαλμάτων στο τετράγωνο.

$$\Sigma + \sqrt{\sigma^2 + \Sigma^2} \quad (7)$$

- Σύμφωνα με τον van Herk et al (2002), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο-στόχο και βασίζεται σε εξομοίωση με τεχνική Monte Carlo όπου αφορά το 1% της απώλειας TCP λόγω των γεωμετρικών σφαλμάτων στους ασθενείς με προστάτη. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι 2,5 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν 0,7 φορές το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων μείον 3 χιλιοστά (mm). Υπάρχει ακόμη ένας τύπος με ίσως καλύτερη διατύπωση που εκφράζει ότι το περιθώριο θα είναι η τετραγωνική ρίζα της εξίσωσης 2,7 φορές στο τετράγωνο του συνολικού SD των συστηματικών σφαλμάτων συν 1,6 φορές στο τετράγωνο του συνολικού SD των τυχαίων σφαλμάτων μείον 2,8 χιλιοστά (mm).

$$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3 \text{ mm} \quad (8)$$

$$\sqrt{2.7^2 \Sigma^2 + 1.6^2 \sigma^2} - 2.8 \text{ mm} \quad (9)$$

- Σύμφωνα με τον van Herk et al (2003), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τον όγκο στόχο και αφορά την διόρθωση της πυκνότητας των ανομοιόμορφων κυττάρων. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει

ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι περιθώριο πριν την ρύθμιση για το περιγραφόμενο αποτέλεσμα μείον 2 χιλιοστά (mm) ή 5 χιλιοστά (mm).

$$M - 2mm \quad (10)$$

$$M - 5mm \quad (11)$$

- Σύμφωνα με τους Ten Jaken et al (1997) και Engelsman et al (2001), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται κατά την διάρκεια της αναπνοής για το ήπαρ και τους πνεύμονες. Δεν υπάρχουν περιθώρια για την διαδικασία της αναπνοής αλλά υπάρχει αντιστάθμιση από την κλιμάκωση της δόσης στο iso-NTCP, μειώνοντας τους περιορισμούς ομοιογένειας της δόσης του όγκου-στόχου. Εκφράζεται από το γινόμενο της παραμέτρου A, που ορίζεται ως η κορυφή προς κορυφή του πλάτους της αναπνοής, με το μηδέν.

$$0 A \quad (12)$$

- Σύμφωνα με τον McKenzie et al (2000), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται κατά την διάρκεια της αναπνοής. Το περιθώριο για την διαδικασία αναπνοής είναι πάνω από τα υπόλοιπα περιθώρια που ορίζονται, όταν η αναπνοή είναι το κυριότερο σφάλμα. Εκφράζεται από την παράμετρο A, που ορίζεται ως η κορυφή προς κορυφή του πλάτους της αναπνοής.

$$A \quad (13)$$

- Σύμφωνα με τον van Herk et al (2003), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται κατά την διάρκεια της αναπνοής για τους πνεύμονες. Το περιθώριο για τυχαία αναπνοή συνδέεται με 3 χιλιοστά (mm) του τυχαίου SD, όταν η διαδικασία αναπνοής κυριαρχεί ( $A > 1$  cm). Εκφράζεται από το γινόμενο της παραμέτρου A με τον παράγοντα 0,25 ή 0,45.

$$0.25 A \quad (14)$$

$$0,45 A \quad (15)$$

- Σύμφωνα με τον McKenzie et al (2002), ο υπολογισμός του περιθωρίου πραγματοποιείται για τις κρίσιμες δομές κοντά στον όγκο-στόχο. Τα περιθώρια δημιουργούνται για μικρά ή/και σειριακά όργανα που είναι κρίσιμα σε χαμηλή (+) ή υψηλή (-) περιοχή δόσης. Ο μαθηματικός τύπος εκφράζει ότι το περιθώριο που θα χρησιμοποιηθεί είναι 1,3 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν ή μείον 0,5 φορές το συνολικό SD των τυχαίων σφαλμάτων.

$$1.3 \Sigma + 0.5 \sigma \quad (16)$$

$$1.3 \Sigma - 0.5 \sigma \quad (17)$$

Οι πιο κοινές στην χρήση εξισώσεις είναι:

$$M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \text{ (Van Herk, 2004)} \quad (18)$$

$$M = 2.0 \Sigma + 0.7 \sigma \text{ (Stroom \& Heijmen, 2002)} \quad (19)$$

$$M = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2} \text{ (ICRU Report 62)} \quad (20)$$

Για τον υπολογισμό του μεγέθους του PTV χρησιμοποιείται κυρίως ο τύπος του Van Herk (2004).

### 3.2.1 Υπολογισμός περιθωρίων

#### 3.2.1.1 Γεωμετρικά σφάλματα

Τα γεωμετρικά σφάλματα αφορούν το πλάνο θεραπείας και την απόκλιση της γεωμετρίας του από την επιθυμητή. Ουσιαστικά αφορούν μικρά σφάλματα τα οποία με την επανάληψη των συνεδριών κατά την διάρκεια της θεραπείας, αυξάνουν το μέγεθος τους και δημιουργούν αποκλίσεις στην στοχευμένη δόση. Το συνολικό τους μέγεθος αθροίζεται στη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα. Για την επιτυχημένη θεραπεία είναι αναγκαίο και πολύ σημαντικό να γίνει η ταξινόμηση αυτών των σφαλμάτων σε συστηματικά και τυχαία [42].

#### 3.2.1.2 Συστηματικά σφάλματα

Τα συστηματικά σφάλματα αφορούν τα σφάλματα που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της θεραπείας, όπως είναι η θέση και η γεωμετρία του όγκου και του ασθενούς. Συμβολίζονται με  $\Sigma$  και υπολογίζονται με βάση τον παρακάτω τύπο [46]:

$$\Sigma = \sqrt{\Sigma_{setup}^2 + \Sigma_{organ\ motion}^2 + \Sigma_{delineation}^2 + \dots} \quad (21)$$

### 3.2.1.3 Τυχαία σφάλματα

Τα τυχαία σφάλματα προκύπτουν από την απόκλιση στην κατανομή της χορηγούμενης δόσης από συνεδρία σε συνεδρία. Συμβολίζονται με  $\sigma$  και υπολογίζονται με βάση τον παρακάτω τύπο[46]:

$$\sigma = \sqrt{\sigma_{setup}^2 + \sigma_{organ\ motion}^2 + \sigma_{intrafraction\ motion}^2 + \dots} \quad (22)$$

### 3.2.2 Διαδικασία υπολογισμού

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα συστηματικά και τυχαία σφάλματα έχουν σημαντικό ρόλο στον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και του περιθωρίου του PTV για μια επιτυχημένη θεραπεία. Η αναγνώριση των σφαλμάτων γίνεται μέσω μιας διαδικασίας απεικόνισης προς διάφορες κατευθύνσεις ώστε να προκύψει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Οι κατευθύνσεις που μετρούνται είναι τρεις και καθορίζονται από τους τρεις άξονες στο καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων [47].

- $\Sigma_x, \sigma_x$ : Αριστερή - Δεξιά Κατεύθυνση στον άξονα X (Left-Right –LR ).
- $\Sigma_y, \sigma_y$ : Ανώτερη- Κατώτερη Κατεύθυνση στον άξονα Y (Superior-Inferior – SD).
- $\Sigma_z, \sigma_z$ : Πρόσθια- Οπίσθια Κατεύθυνση στον άξονα Z (Anterior-Posterior – AP).

Για κάθε μια από αυτές τις κατευθύνσεις μετράται το συστηματικό και τυχαίο σφάλμα που υπάρχει για κάθε τύπου σφάλμα (setup, organ motion, delineation), όπου εκφράζει την τυπική απόκλιση(SD) των σφαλμάτων. Έπειτα υπολογίζονται τα συνολικά σφάλματα (Total Error) με βάση τους τύπους (21) και (22) για κάθε είδος σφάλματος και τέλος, υπολογίζεται το συνολικό περιθώριο με βάση τον τύπο (18).

### 3.3 Ισοδοσιακές Καμπύλες

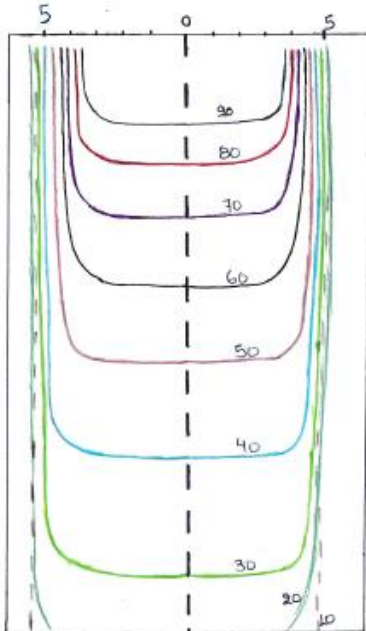
Οι ισοδοσιακές καμπύλες αφορούν την κατανομή της δόσης σε ένα ευρύ πεδίο γύρω από τον όγκο-στόχο. Επηρεάζονται σημαντικά από τον βαθμό σκέδασης των ηλεκτρονίων καθώς η δέσμη ακτινοβολίας που χορηγείται στον όγκο σκεδάζεται με αποτέλεσμα η ενέργεια να κατανέμεται με διαφορετικές τιμές στην γύρω περιοχή. Ο βαθμός της επέκτασης της κάθε ισοδοσιακής εξαρτάται από την τιμή της. Η ισοδοσιακές καμπύλες εγγυούνται το ελάχιστο ποσοστό της δόσης που θα λάβει ο ασθενής [39].



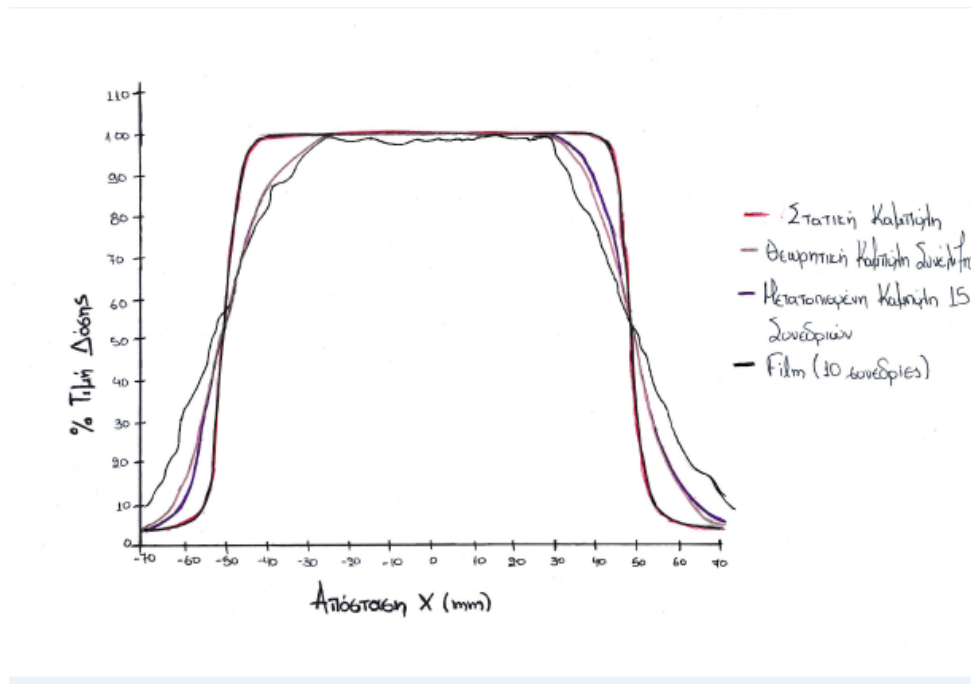
ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ  
ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ-ΣΤΟΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σύμφωνα με τον Stroom, διασφαλίζεται ότι το 95% της καθορισμένης δόσης ή παραπάνω θα ληφθεί από το 99% του όγκου-στόχου.

Ο van Herk, με βάση τα ιστογράμματα πληθυσμού δόσης εγγυάται ότι θα ληφθεί από το 90% των ασθενών η ελάχιστη αθροιστική CTV δόση από τουλάχιστον το 95% της καθορισμένης δόσης [47].



**Γραφική Παράσταση 2:** Τυπικό γράφημα ισοδοσιακών καμπύλων. Δείχνουν την κατανομή της δόσης στο ευρύτερο πεδίο γύρω από τον όγκο στόχο. (Η εικόνα είναι τροποποιημένη από την πηγή [3]).



**Γραφική Παράσταση 3:** Γραφική παράσταση ισοδοσιακών καμπύλων. Δείχνουν την % τιμή της δόσης σε σχέση με την απόσταση από τον όγκο. (Η εικόνα είναι τροποποιημένη από την πηγή [45]).

### 3.4 Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα περιθώρια

Τα περιθώρια επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες εκτός από το μέγεθος των σφαλμάτων, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Μερικούς από αυτούς τους παράγοντες θα αναφερθούν παρακάτω [47].

- **Πιθανότητα παρουσίας όγκου (CTV περιθώριο).**

Αφορά για ένα μέρος της περιοχής του όγκου-στόχου όπου υπάρχει ελάχιστη πιθανότητα παρουσίας κυττάρων του όγκου. Στην περίπτωση αυτή, θα χρειαστεί θεραπεία μόνο ένα μέρος του πληθυσμού των ασθενών για την καταπολέμηση των κυττάρων όγκου. Ο πληθυσμός που θα χρειαστεί θεραπεία είναι ακόμη άγνωστος.

Το περιθώριο για αυτό το μέρος του όγκου είναι λιγότερο κρίσιμο σε σχέση με άλλα.

- **Πυκνότητα κυττάρων όγκου.**

Αφορά την χαμηλή πυκνότητα των κυττάρων όγκου. Για την αντιμετώπιση της χαμηλής πυκνότητας απαιτείται η εξουδετέρωση όλων των κυττάρων που είναι πιο χαμηλά.

Το περιθώριο για αυτό το μέρος του όγκου είναι λιγότερο κρίσιμο σε σχέση με άλλα.

- **Βιωσιμότητα κυττάρων όγκου.**

Αφορά το μέρος του όγκου όπου τα κύτταρα έχουν καλύτερη βιωσιμότητα ή διαφορετική απόκριση στην δόση. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω του μεταβλητού περιβάλλοντος που βρίσκονται και επηρεάζονται λόγω της οξυγόνωσης και της παροχής διάφορων θρεπτικών συστατικών. Ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις τα κύτταρα του όγκου να είναι πιο βιώσιμα στις άκρες του περιθωρίου του CTV. Τα βιώσιμα μέρη του όγκου απαιτείται να θεραπεύονται με την υψηλότερη δόση.

Τα περιθώρια, στην περίπτωση αυτή, πρέπει να πληρούν κάποιες απαραίτητες προϋποθέσεις διότι είναι περισσότερο κρίσιμα από άλλα.

- **Περιθώριο δόσης.**

Αφορά το μέρος του όγκου όπου υπάρχει ιστορικό δόσης, από άλλες θεραπείες. Στην περίπτωση αυτή, η επίδραση που έχουν τα γεωμετρικά σφάλματα μειώνεται κατά την δόση γιατί το πλάνο θεραπείας είναι λιγότερο συμβατικό.

Τα περιθώρια που χρησιμοποιούνται μπορούν να είναι μικρότερα.

- **Παρουσία υγιών ιστών**

Αφορά το μέρος του όγκου που βρίσκονται υγιής ιστοί και είναι αναγκαίο να προστατευθούν από την δόση. Λόγω των υγιών ιστών, μπορεί να μειωθεί το περιθώριο όμως με πολύ προσοχή ώστε να μην επηρεαστεί η δόση στον όγκο-στόχο.

Υπερδοσολογία στο μέρος αυτό μπορεί να προκληθεί από την μη ύπαρξη περιθωρίου σε μια από τις πλευρές του όγκου, επομένως η μη ύπαρξη περιθωρίου χρησιμοποιείται μόνο για την ενίσχυση της δόσης.

#### **4. Κλινικές εφαρμογές με χρήση της τεχνικής IGRT**

##### **4.1. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας**

Η τεχνική IGRT θεωρείται ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για την καταπολέμηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έχει την ικανότητα με την απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο να ελέγχει τα σφάλματα κατά την διάρκεια της θεραπείας και κατ' επέκταση να συμβάλει στην μείωση τους ώστε να μειωθεί η υπερδοσολογία των υγιών ιστών που βρίσκονται στο πεδίο ακτινοβολήσης. Επιπλέον, συνεισφέρει στην πλήρη ακτινοβολήση του όγκου ακόμα και αν έχει αλλάξει θέση, από συνεδρία σε συνεδρία.

Αρχικά για τον σχεδιασμό της θεραπείας ορίζεται το GTV και έπειτα το CTV. Το CTV περιλαμβάνει το GTV, τον τράχηλο, την μήτρα, τον άνω κόλπο και τους περιμετρικούς ιστούς. Αμέσως μετά, σχεδιάζεται το ITV (Internal Target Volume), περιθώριο του CTV, ώστε να ενσωματωθούν τα σφάλματα λόγω κινήσεων.

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες από διάφορους ερευνητές [48] για την εκτίμηση του περιθωρίου του ITV. Οι μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τον υπολογισμό της κίνησης του όγκου ώστε να αποφευχθεί γεωμετρική αστοχία ή/και υπερδοσολογία στα υγιή όργανα που βρίσκονται κοντά στον όγκο. Ειδικότερα οι μελέτες αφορούσαν τις κινήσεις των παρακάτω δομών: Τράχηλος της μήτρας, μήτρα και λεμφαδένες.

Επιπλέον, αναλύθηκαν οι μεταβολές των υγιών οργάνων που βρίσκονται κοντά στον όγκο. Ειδικότερα, οι μελέτες αφορούσαν τις παρακάτω δομές: Ουροδόχο κύστη και ορθό.

Τέλος, μελετήθηκε η αλλαγή που προκαλείται από την μείωση του όγκου κατά την διάρκεια των συνεδριών καθώς και η μεταβολή στο σχήμα του.

Για τα σφάλματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι λύσεις για την μείωση τους είναι πολλές. Παρόλα αυτά, η χρήση της τεχνικής IGRT είναι η πιο διαδεδομένη και αποτελείται από κάποια βήματα ώστε να είναι επιτυχής η μείωση των σφαλμάτων [48].

##### Βήματα[48]:

###### **1. Προετοιμασία.**

Ο Eminowicz et al. [48] αναφέρεται στην πλήρωση της ουροδόχου κύστης και του ορθού πριν την έναρξη της θεραπείας. Για την ουροδόχο κύστη ο ιδανικός

σχεδιασμός όγκου είναι ανάμεσα στα 150-300ml. Για το ορθό χρησιμοποιείται καθαρτικό το οποίο εξαρτάται από την κλίμακα Briston stool και αν η διάμετρος του ορθού είναι  $> 4\text{cm}$  τότε χρησιμοποιούνται μικροκλύσματα. Παρόλα αυτά είναι αναγκαίες και οι εικόνες επαλήθευσης.

## 2. Τοποθέτηση του ασθενούς.

Η τοποθέτηση για την μείωση της ακτινοβολίας στο λεπτό έντερο, γίνεται με την εφαρμογή συμβατικών τεχνικών, με την θέση του ασθενή που συνήθως είναι μπρούμυτα και με εφαρμογή επίπεδης σανίδας (Belly Board –BB) στο κρεβάτι ώστε η ανατομική θέσης της κοιλιακής χώρας και των οργάνων να παραμένει σταθερή. Πραγματοποιήθηκαν έρευνες ως προς την θέση του ασθενή και κατέληξαν ότι η πρηνή θέση συμβάλλει περισσότερο στην μείωση της ακτινοβολίας του λεπτού εντέρου σε σχέση με την ύπτια θέση.

## 3. Σχεδιασμός και υπολογισμός περιθωρίων για την καλύτερη στόχευση του όγκου.

Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν τον σχεδιασμό και τον υπολογισμό των περιθωρίων με στόχο την καλύτερη χορήγηση δόσης στον όγκο. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μέθοδοι απεικόνισης και προτάθηκαν ποικίλοι σχεδιασμοί και υπολογισμοί των περιθωρίων γύρω από το CTV. Λόγω των αντιφατικών όμως αποτελεσμάτων των ερευνών, προέκυψε ότι ένα περιθώριο συγκεκριμένων χιλιοστών είναι δυνατό να είναι επαρκές για μια μελέτη αλλά ανεπαρκές για μια άλλη. Επομένως, η κατευθυντήρια γραμμή εξακολουθεί να προτείνει ένα περιθώριο των 7mm CTV προς PTV [48].

## 4. Απεικόνιση αξονικού τομογράφου κωνικής δέσμης (CBCT) εικόνων και αξονικού τομογράφου ακτινοβολίας MV (MVCT).

Η απεικόνιση CBCT και MVCT είναι οι πιο συνηθισμένες για το σύστημα της τεχνικής IGRT. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε αφορούσε ασθενείς με γυναικολογική κακοήθεια. Μια φορά την εβδομάδα χρησιμοποιούνταν η απεικόνιση CBCT για την τεχνική IMRT και καθημερινά για την τεχνική IGRT/VMAT. Υπολογίστηκαν τα περιθώρια του PTV όγκου από τις μεταβολές στην τοποθέτηση προς όλες τις κατευθύνσεις με αποτέλεσμα την επαρκή χορήγηση ακτινοβολίας στον όγκο και την προστασία των υγιών οργάνων γύρω από την περιοχή του όγκου. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η καθημερινή απεικόνιση kV-CBCT είναι η καταλληλότερη μέθοδος για την ακριβή τοποθέτηση των ασθενών.

Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν η πρόταση διάφορων μεθόδων με σκοπό την μείωση των σφαλμάτων. Κατέληξαν στα παρακάτω [48]:

- Ο σχεδιασμός των περιθωρίων είναι απαραίτητος ώστε να προστατευτούν τα υγιή όργανα που περιβάλλουν τον όγκο.

- Δεν βρέθηκαν έρευνες που να αφορούν το πώς επηρεάζεται η ουροδόχος κύστη από την έκθεση στην ακτινοβολία και τον κίνδυνο τοξικότητας.
- Για την θέση που πρέπει να τοποθετηθεί ο ασθενής προτείνεται η πρηνή θέση για μετεγχειρητικές περιπτώσεις και η ύπτια θέση για αρχικές θεραπείες.

#### 4.2. Καρκίνος του προστάτη με αξονική τομογραφία κωνικής δέσμης

Έχει αποδειχθεί σε πολλές έρευνες ότι με την τεχνική IGRT είναι ικανή η βελτιστοποίηση του βιοχημικού ελέγχου καθώς και η μείωση της τοξικότητας στο ουροποιητικό και γαστρεντερολογικό σύστημα. Για την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη υπάρχουν διαφορετικές στρατηγικές που μπορούν να ακολουθηθούν, μια από αυτές είναι η εμφύτευση δεικτών απεικόνισης.

Η παρακάτω έρευνα αφορά την σύγκριση δύο αναγνωρισμένων πρωτοκόλλων της τεχνικής IGRT. Το πρώτο πρωτόκολλο πραγματοποιείται με καθημερινή απεικόνιση CBCT και online διόρθωση πριν από κάθε συνεδρία θεραπείας. Το δεύτερο πρωτόκολλο πραγματοποιείται με απεικόνιση CBCT πριν από την 1<sup>η</sup> έως την 3<sup>η</sup> συνεδρία και μετά μια φορά την εβδομάδα. Η online διόρθωση εφαρμόζεται πριν από κάθε συνεδρία θεραπείας και για τις τρεις πρώτες υπολογίζεται το συστηματικό σφάλμα και εφαρμόζεται συστηματική διόρθωση τοποθέτησης για κάθε σφάλμα που είναι  $\geq 5$  cm.

Ο CTV που σχεδιάστηκε περιλάμβανε την περιοχή του προστάτη και την σπερματική κύστη. Το περιθώριο που σχεδιάστηκε γύρω από το CTV ώστε να δημιουργηθεί το περιθώριο PTV ήταν 7 mm. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόση 74 Gy σε 37 συνεδρίες σε διάστημα 7 1/2 εβδομάδων με την τεχνική IMRT [49].

Πρωτόκολλο απεικόνισης	Μέτρηση δόσης	Αντιστοίχιση μαλακών ιστών	CTV περιθώριο		Αξιολόγηση πρωτοκόλλου (Online μετατοπίσεις)
<b>Καθημερινό</b>	Μέθοδος δείκτη δόσης CT (CTDI <sub>w</sub> ) με ομοίωμα	<i>Επαλήθευση με σύστημα: Elekta XVI</i>  <i>Μετατοπίσεις: Εφαρμογή ξεχωριστά για κάθε εικόνα CBCT</i>	Κάλυπτε το CTV και τα OAR. Χειροκίνητα σε κάθε εικόνα CBCT. Περιθώριο: 7 mm		Εφαρμογή σε κάθε εικόνα CBCT
				<b>PTV περιθώριο</b>	<b>Συστηματική Διόρθωση</b>

<p><b>1-3 συνεδρίες και μετά 1 φορά την εβδομάδα</b></p>	<p>Με βάση παλαιότερες μετρήσεις και μεθόδους</p>	<p>-</p>	<p>Για την κάλυψη του 95% του CTV και τον υπολογισμό του περιθωρίου χρησιμοποιήθηκε κατώφλι του Stroom</p>	<p>Επανάληψη υπολογισμού με περιθώρια γύρω από το CTV: 3 mm &amp; 5 mm</p>	<p>Εφαρμογή μόνο στις μέρες που υπήρχε απεικόνιση</p>	<p>Εφαρμογή στις μέρες που δεν υπήρχε απεικόνιση. Αν ο μ.ο. μετατοπίσεων για τις 3 πρώτες μέρες ήταν <math>\geq 0,5</math> cm</p>
--------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Πίνακας 1: Μέθοδοι για τα πρωτόκολλα απεικόνισης με σκοπό την μελέτη και αξιολόγηση τους για την χρήση του καλύτερου ως προς την δόση, τα περιθώρια CTV και PTV, τα σφάλματα, κ την επαρκή κάλυψη του CTV και PTV [49].*

Όλα τα σφάλματα τοποθέτησης (συστηματικά & τυχαία) υπολογίστηκαν για κάθε κατεύθυνση [αριστερά – δεξιά (άξονας x), πάνω – κάτω (άξονας y), μπροστά – πίσω (άξονας z)] χρησιμοποιώντας τις μεταβολές τους από το πρωτόκολλο καθημερινής απεικόνισης.

#### **Πλεονεκτήματα καθημερινής απεικόνισης σε σύγκριση με την εβδομαδιαία:**

1. Βελτίωση στην κάλυψη του PTV και CTV.  
PTV: 3% βελτίωση  
CTV: 1% βελτίωση
2. Βελτίωση στην κάλυψη του όγκου (προστάτης).
3. Βέλτιστο πρωτόκολλο επαλήθευσης.
4. 80% μείωση της δόσης στο ορθό.
5. Ανίχνευση διάτασης του ορθού και της ουροδόχου κύστης.

Όσον αφορά τα περιθώρια των 3 mm και 5 mm, σε σύγκριση με αυτό των 7 mm που χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση, υπήρχε μείωση στην δοσιμετρία του ορθού και της ουροδόχου κύστης.

Διάμεση CTV κάλυψη καθημερινής απεικόνισης (7 mm): 99,98%

Διάμεση κάλυψη περιθωρίου 3 mm: 99,40%

Διάμεση κάλυψη περιθωρίου 5 mm: 99,86%

Παρόλα αυτά και με αυτό των 7 mm η δόση χορηγήθηκε επαρκώς στον όγκο σύμφωνα με το κατώφλι σχεδιασμού [49].

## **5. Συστήματα με τεχνική IGRT**

Η τεχνική IGRT αποσκοπεί στην σωστή χορήγηση της ακτινοβολίας στον όγκο και κατ' επέκταση στην επιτυχία της θεραπείας. Για την σωστή χορήγηση της ακτινοβολίας χρειάζονται συστήματα που έχουν την ικανότητα να παρακολουθούν σε πραγματικό χρόνο τον όγκο έτσι ώστε να ανιχνεύεται η αλλαγή του σχήματος του

όγκου και η κίνηση του καθώς και η κίνηση των ιστών που βρίσκονται κοντά στον όγκο. Μερικά από τα συστήματα θα αναφερθούν παρακάτω.

### 5.1. Σύστημα CyberKnife

Το πλέον προηγμένο σύστημα Ρομποτικής Ακτινοχειρουργικής είναι το CyberKnife καθώς αποτελεί εναλλακτική λύση της ακτινοχειρουργικής για την αντιμετώπιση κακοήθων και καλοήθων όγκων σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος και είναι μη-επεμβατικό [39,50]. Συνδυάζει προηγμένες τεχνολογίες ρομποτικής, απεικονιστικής καθοδήγησης και γραμμικών επιταχυντών [51]. Το σύστημα CyberKnife είναι ένας γραμμικός επιταχυντής (LINAC) αναρτημένος σε έναν κινούμενο ρομποτικό βραχίονα. Η κίνηση του βραχίονα επιτρέπει την καθοδήγηση του, ώστε να μπορεί να ανιχνεύσει και να ακολουθήσει τον όγκο-στόχο κατά την διάρκεια της θεραπείας σε πραγματικό χρόνο [38,39,50]. Η παραγωγή ακτινοβολίας (ακτίνες-Χ) στο CyberKnife είναι ίδια με αυτή ενός γραμμικού επιταχυντή, πολλά από τα χαρακτηριστικά απόδοσης του, παρόλα αυτά λόγω του πολύ μικρότερου πεδίου ακτινοβολίας και της μεγαλύτερης ημερήσιας διάρκειας ακτινοβολίας ανά ασθενή (μπορεί όλη η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας να δοθεί σε μια συνεδρία) τα πρωτόκολλα θεραπείας είναι διαφορετικά.

Το σύστημα CyberKnife δεν απαιτεί απαραίτητα συστήματα ακινητοποίησης του ασθενούς γιατί χρησιμοποιεί αλγορίθμους παρακολούθησης της κίνησης του ασθενή. Η παρακολούθηση του ασθενή γίνεται με το λογισμικό απεικονιστικής καθοδήγησης όπου με βάση αυτό προσαρμόζεται το θεραπευτικό σχήμα για κάθε αλλαγή διαστάσεων ή κίνησης του όγκου [39,50].

Το σύστημα CyberKnife μπορεί να χρησιμοποιηθεί από διάφορες τεχνικές θεραπείας. Έχει μη ισοκεντρική στόχευση και χρησιμοποιεί ομοιόμορφη κάλυψη δόσης, τα οποία αφορούν κυρίως την θεραπεία όγκων ιδιόμορφων σχημάτων. Η ακρίβεια ανίχνευσης του όγκου ορίζεται στο 1 χιλιοστό (mm) [39,50,51].

#### **Κλινικές εφαρμογές CyberKnife** [39,50]:

- Ενδοκρανιακές Παθήσεις (Καλοήθειες, κακοήθειες).
- Εξωκρανιακές Παθήσεις.
- Ήπαρ.
- Προστάτης.
- Πάγκρεας.
- Μεταστατικοί όγκοι.
- Σπονδυλική Στήλη.
- Πνεύμονες.
- Νεφρά.



*Εικόνα 1: Σύστημα CyberKnife στο Ευρωπαϊκό Κέντρο CyberKnife στην Γερμανία [52]*  
<https://en.wikipedia.org/wiki/Cyberknife>

### **5.1.1. Εμφυτευμένοι Δείκτες Απεικόνισης (Fiducial Markers)**

Οι εμφυτευμένοι δείκτες απεικόνισης (Fiducial Markers) είναι μικρά μεταλλικά αντικείμενα συνήθως χρυσά, με σχήμα σφαιρικό, σπειρώματος ή κυλινδρικό. Το μέγεθος των δεικτών είναι περίπου όσο ένας κόκκος ρυζιού και η τοποθέτησή τους γίνεται μέσα ή κοντά στην περιοχή του όγκου που θα ακτινοβοληθεί [53]. Η τοποθέτησή τους βοηθά στον ορισμό της θέσης του όγκου και κατ' επέκταση στην χορήγηση της μέγιστης δόσης ακτινοβολίας με μεγάλη ακρίβεια κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Η εμφύτευσή τους ποικίλλει και εξαρτάται από την περιοχή που πρέπει να θεραπευτεί. Οι μαλακοί ιστοί που γίνεται εμφύτευση των δεικτών είναι η περιοχή του θώρακα, της κοιλιάς και των οργάνων που την περιβάλλουν, της πνέλου, του κεφαλιού και του λαιμού. Οι δείκτες έχουν την δυνατότητα, να απεικονιστούν με την βοήθεια της τεχνικής IGRT. Η επιλογή του δείκτη εξαρτάται από κάποιες παραμέτρους, το είδος της απεικόνισης που θα χρησιμοποιηθεί για τον σχεδιασμό της θεραπείας, την τεχνική IGRT και το είδος της απεικόνισης που μπορεί να χρειαστεί μετά την θεραπεία [37,53].

Η τοποθέτησή τους πραγματοποιείται αρχικά με την εισαγωγή τους μέσα σε μια βελόνα βιοψίας. Έπειτα εισάγεται η βελόνα μέσα στην περιοχή του όγκου, με την βοήθεια αξονικού τομογράφου ή υπερήχου και προωθούνται οι δείκτες με προσοχή στις θέσεις που έχουν σχεδιαστεί, δηλαδή μέσα και γύρω από τον όγκο. Ο αριθμός των δεικτών που θα τοποθετηθούν εξαρτάται από τον τύπο και την θέση του όγκου, αλλά είναι τουλάχιστον τρεις, ένας για κάθε κατεύθυνση (x,y,z κατευθύνσεις) ώστε η



θέση του όγκου να απεικονιστεί με υψηλή ακρίβεια [53].

### **Πλεονεκτήματα των Εμφυτευμένων Δεικτών Απεικόνισης :**

- Ικανότητα ορισμού θέσης του όγκου σε περιπτώσεις που δεν είναι εύκολη η οπτικοποίηση των μαλακών ιστών.
- Περιορισμός του όγκου σε περιπτώσεις κίνησης του.
- Μείωση μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρητών στην θέση του όγκου.
- Αύξηση της απόδοσης του ασθενή μέσω γρήγορης αναγνώρισης της θέσης των εμφυτευμένων δεικτών στις εικόνες.

Παρόλα αυτά όμως, υπάρχει πιθανότητα οι δείκτες να μετακινηθούν μεταξύ του διαστήματος της εμφύτευσης και της απεικόνισης. Για αυτόν τον λόγο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ο χρόνος αυτού του διαστήματος, ώστε οι δείκτες να σταθεροποιηθούν [37,53].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η εγγραφή εικόνας, για την θεραπεία του προστάτη, με εμφυτευμένους δείκτες απεικόνισης βοηθά σημαντικά στον εντοπισμό του όγκου (Aubry et al 2004, Herman et al 2003, Litzenberg et al 2002, van der Heide et al 2007) [54]. Επιπλέον, κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για την IGRT με χρήση των εμφυτευμένων δεικτών απεικόνισης, έδειξαν ότι μπορεί να είναι ασφαλής η μείωση των PTV περιθωρίων (Beltran et al 2008, Wu et al 2001) [54].

## **5.2. Unity MR-LINAC, ELEKTA**

Ο καθοδηγούμενος γραμμικός επιταχυντής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (Unity MR-LINAC, Elekta), είναι ένας γραμμικός επιταχυντής με πεδίο εφαρμογής την ακτινοθεραπεία. Συνδυάζει την απεικόνιση με σύστημα MR υψηλού πεδίου (ευρείας διαμέτρου 1,5 Tesla), βασισμένο στον Ingenia σαρωτή MR από την εταιρεία Philips, με τον γραμμικό επιταχυντή επόμενης γενιάς από την εταιρεία Elekta. Οι δύο αυτές τεχνολογίες είναι πλήρως ελεγχόμενες και λειτουργικές μέσω ενός προηγμένου λογισμικού που διαθέτουν ώστε να προσφέρουν πολύ καλή ορατότητα και υψηλή ακρίβεια του όγκου [55,56,58].

Ο γραμμικός επιταχυντής του συστήματος είναι τοποθετημένος πάνω σε μια σταθερή γέφυρα σε σχήμα δακτυλίου επιτρέποντας έτσι υψηλή ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης κατά την διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, υπάρχει και ένας υπερσύγχρονος μηχανισμός δακτυλίου ολίσθησης όπου επιτρέπει την συνεχή περιστροφή κατά 360°, στον γραμμικό επιταχυντή, γύρω από το σύστημα απεικόνισης MR με μέγιστη ταχύτητα 6 rpm. Ταυτόχρονα, αποκτώνται πολύ γρήγορα (5 καρέ ανά δευτερόλεπτο) MR εικόνες υψηλής ποιότητας για όλα τα σημεία, πριν, κατά την διάρκεια ή μετά από την θεραπεία [58]. Ο γραμμικός επιταχυντής στοχεύει τον όγκο με ακτινοβολία και ταυτόχρονα λαμβάνονται MR εικόνες ώστε να διαπιστωθεί η κίνηση καθώς και η τυχόν αλλαγή σχήματος του όγκου και των υγιών

ιστών που βρίσκονται κοντά του. Η στόχευση του όγκου μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει καθημερινά, λόγω της αλλαγής του σχήματος του όγκου [57].

**Πλεονεκτήματα συστήματος MR-LINAC, Elekta [56]:**

- Μεγάλη ακρίβεια και εξατομίκευση στην ακτινοθεραπεία.
- Καθαρή εικόνα για ανίχνευση του όγκου.
- Προσαρμογή της δόσης ακτινοβολίας κατά την διάρκεια της θεραπείας, ή οποιαδήποτε άλλη στιγμή χρειαστεί.
- Λαμβάνει υπόψη την θέση, το σχήμα, την βιολογία του όγκου σε σχέση με τα ευαίσθητα όργανα (στομάχι, συκώτι, καρδιά κλπ).
- Υψηλή ακρίβεια δόσης.
- Διάκριση των μαλακών ιστών, αγγείων και άλλων οργάνων από τον όγκο.
- Αποφυγή δόσης ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς.
- Μείωση συνεδριών θεραπείας.



*Εικόνα2: Καθοδηγούμενος Γραμμικός Επιταχυντής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MR-LINAC, Elekta) [55] <https://www.elekta.com/>*

### 5.3. Halcyon, Varian

Το σύστημα Halcyon της εταιρείας Varian, είναι ένα σύστημα τελευταίας τεχνολογίας που ορίζει ένα νέο πρότυπο για την ακτινοθεραπεία.

Τα χαρακτηριστικά του συστήματος Halcyon είναι τα ακόλουθα [59]:

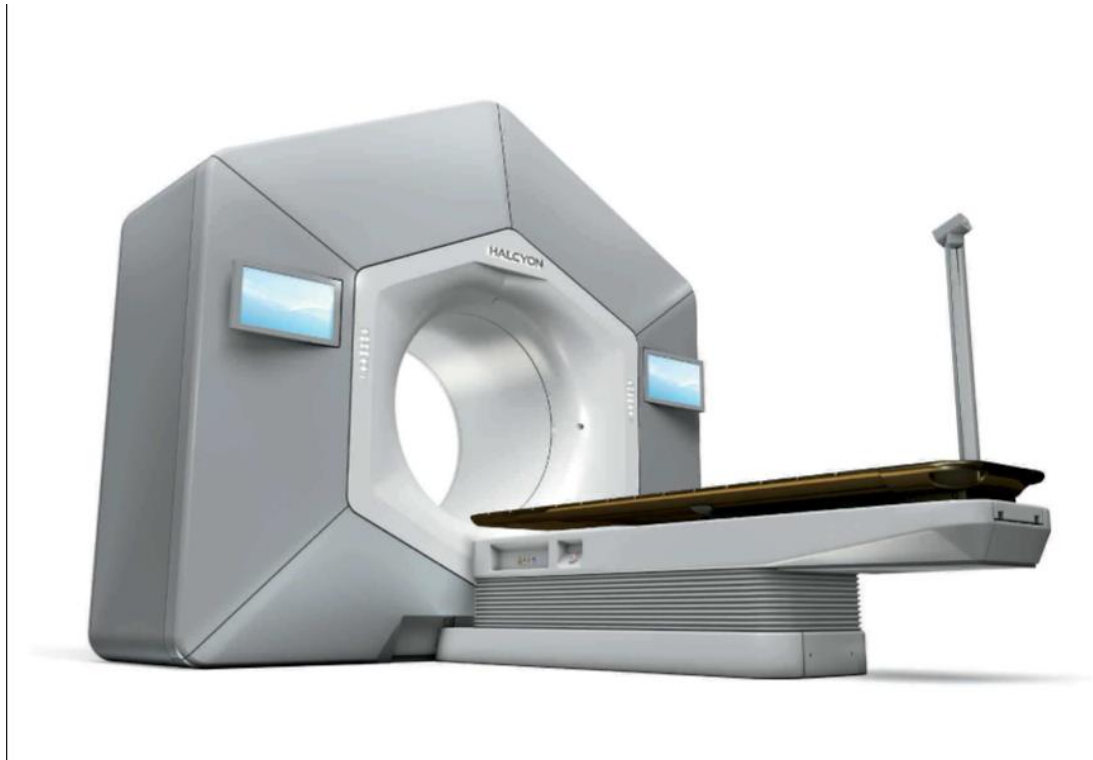
1. Βελτιστοποιημένη ακτινοθεραπεία με καθοδήγηση εικόνας.  
Είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να απλοποιεί και να βελτιώνει σχεδόν κάθε μορφή του IMRT με καθοδήγηση εικόνας.
2. Διαθέτει Κατευθυντήρα διπλής στρώσης πολύφυλλων (Dual-layer Multileaf Collimator) νέας γενιάς.  
Σχεδιασμός MLC.
3. Θεραπεία υψηλής ταχύτητας.  
Περιστροφή σκελετού, χορήγηση RapidArc, γρήγορη κίνηση MLC.
4. Βελτίωση απόδοσης της ροής εργασίας.
5. Άνεση και ασφάλεια στον ασθενή.
6. Εύκολος χειρισμός.

Το σύστημα Halcyon, διαθέτει τεχνολογίες και σύγχρονες τεχνικές όπως είναι η τεχνική Multi-arc VMAT και πολλαπλών πεδίων IMRT. Ο σκελετός του συστήματος έχει την ικανότητα να περιστρέφεται τέσσερις φορές (4 RPM) πιο γρήγορα από το συνηθισμένο και η περιστροφή αυτή του κατευθυντήρα (collimator) βελτιώνει την απόδοση της θεραπείας. Ο κατευθυντήρας Dual-layer Multileaf είναι νέας γενιάς και επιτυγχάνει μείωση των διαρροών και της μετάδοσης και προσφέρει πεδίο μορφοποίησης ευκρίνειας 5 χιλιοστών (mm).

Η θεραπεία και η απεικόνιση πραγματοποιούνται με μεγάλη ταχύτητα, ειδικότερα η απεικόνιση CBCT ολοκληρώνεται σε δεκαπέντε δευτερόλεπτα. Επιπλέον, η γρήγορη MLC κίνηση επιτρέπει να χορηγηθεί η πλησιέστερη μέγιστη δόση κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Στο σύστημα, υπάρχουν [59]:

- Δυνατότητα ακτινοβολίας χωρίς επιπρόσθετο φίλτρο ακτινοβολίας επιπεδοποίησης δέσμης (Flattening Filter Free – FFF).
- Τεχνικές για ακριβή χορήγηση θεραπείας.
- 3D CBCT απεικόνιση. Επιτρέπει την απεικόνιση της εσωτερικής ανατομίας των οργάνων.
- Εικόνες kV CBCT. Προσφέρουν μεγάλο οπτικό πεδίο και βελτιώνουν την ευκρίνεια των μαλακών ιστών.
- Επαναληπτική απεικόνιση CBCT. Εφαρμόζει μεθόδους στατιστικής ανακατασκευής ώστε να αυξηθεί η ποιότητα της εικόνας.



Εικόνα 3: Σύστημα Halcyon της εταιρείας Varian [59] <https://www.varian.com/>

## 6. Μαθηματική Μελέτη περιθωρίων

Για την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας του υπολογισμού του συνολικού περιθωρίου πραγματοποιήθηκε μια μελέτη που αφορούσε το εύρος των τιμών των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων από διάφορες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί τα προηγούμενα χρόνια και απεικονίζουν διάφορες τιμές για τα σφάλματα αυτά [43,46,47,48,60].

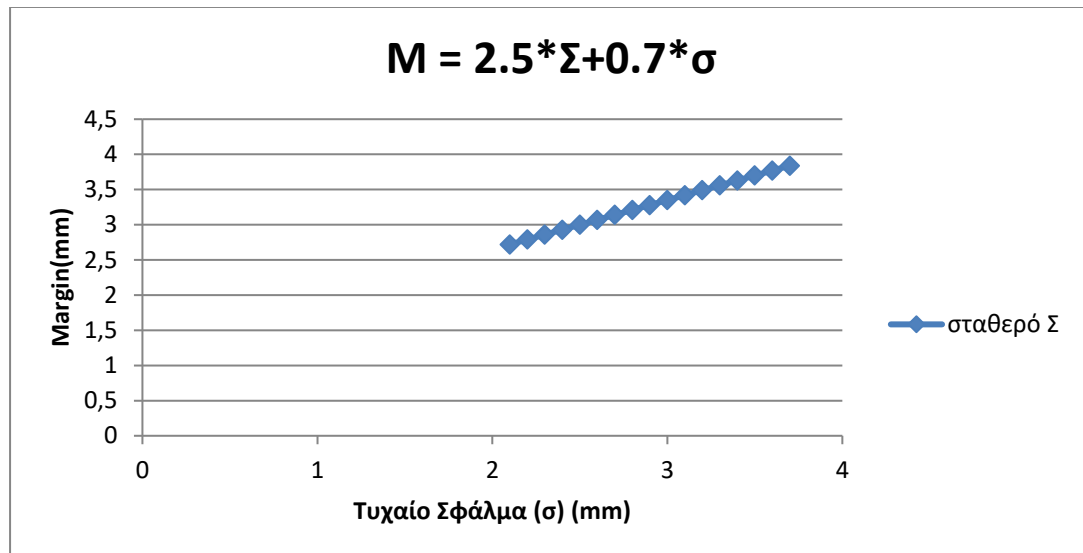
Παρακάτω, απεικονίζονται γραφικές παραστάσεις που δείχνουν το ποσοστό που επηρεάζεται το συνολικό περιθώριο από τα συστηματικά και τυχαία σφάλματα που προκύπτουν. Έγινε χρήση των τριών, πιο συχνών, μαθηματικών τύπων

$$M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \text{ (Van Herk, 2004)}$$

$$M = 2.0 \Sigma + 0.7 \sigma \text{ (Stroom \& Heijmen, 2002)}$$

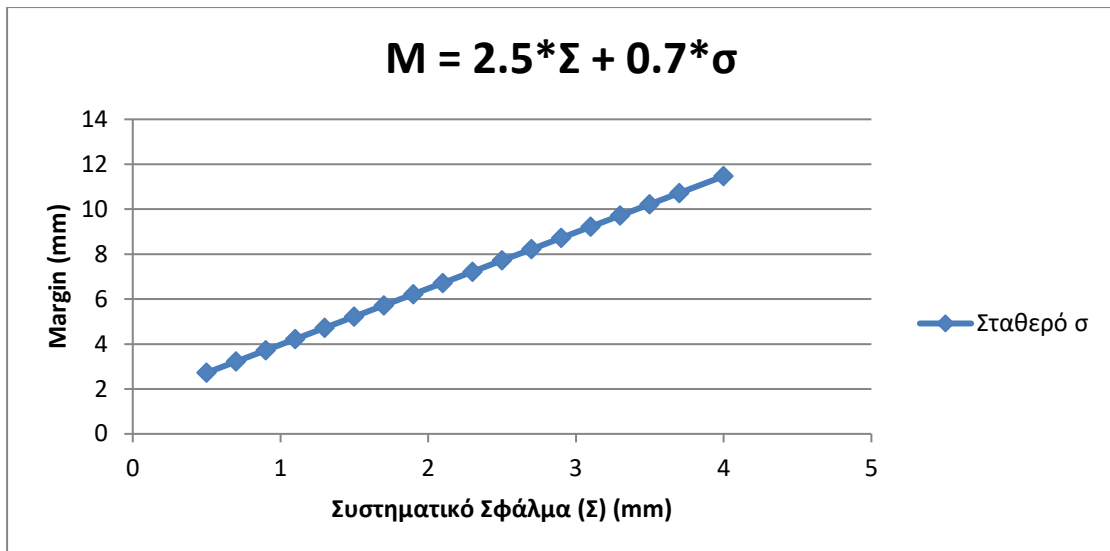
$$M = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2} \text{ (ICRU Report 62)}$$

και σε κάθε γραφική παράσταση κρατήθηκε σταθερή μια μεταβλητή. Η μεταβλητή αυτή ήταν είτε η τιμή του συστηματικού σφάλματος ( $\Sigma$ ), είτε η τιμή του τυχαίου σφάλματος ( $\sigma$ ). Ο σκοπός αυτής της ενέργειας, ήταν η απεικόνιση της μεταβολής του περιθωρίου σε σύγκριση με το κάθε σφάλμα σε κάθε περίπτωση.



*Γραφική Παράσταση 4:* Μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του τυχαίου σφάλματος( $\sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του συστηματικού σφάλματος( $\Sigma$ ).

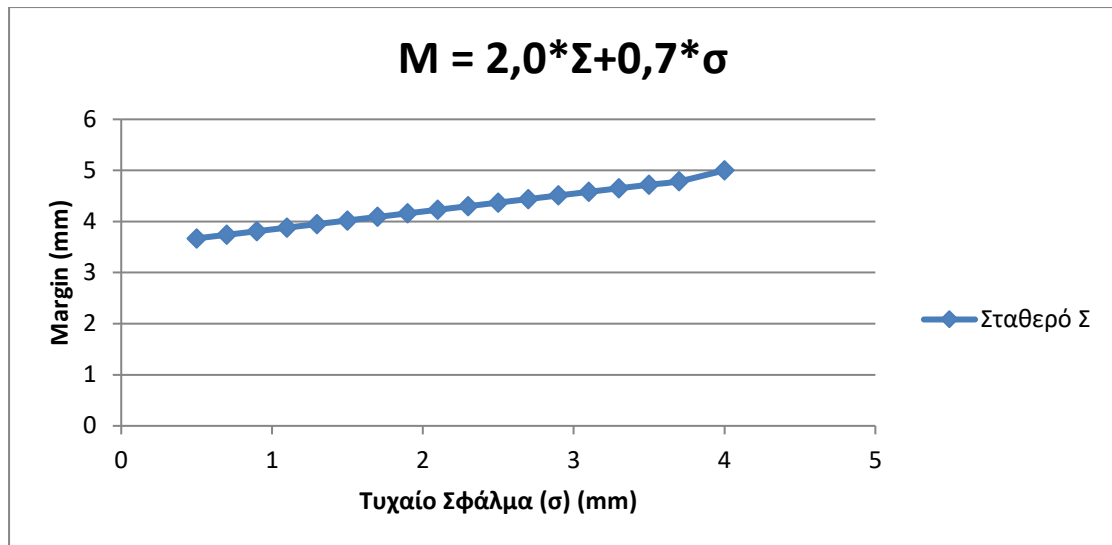
Στην **γραφική παράσταση 4** απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του τυχαίου σφάλματος ( $\sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του συστηματικού σφάλματος ( $\Sigma$ ). Η τιμή του συστηματικού σφάλματος που έχει οριστεί ως σταθερή είναι 0,5mm και οι τιμές του τυχαίου σφάλματος κυμαίνονται από 2,1 – 4,0 mm [43,46,47,48,60]. Παρατηρούμε ότι το συνολικό περιθώριο που υπολογίζεται από τον τύπο  $M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$  [43] έχει μια αύξηση κατά 0,07 mm, δηλαδή κατά 7% και οι τιμές του κυμαίνονται από 2,72 mm έως 4,05 mm.



*Γραφική Παράσταση 5:* Μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του συστηματικού σφάλματος(Σ), κρατώντας σταθερή την τιμή του τυχαίου σφάλματος(σ).

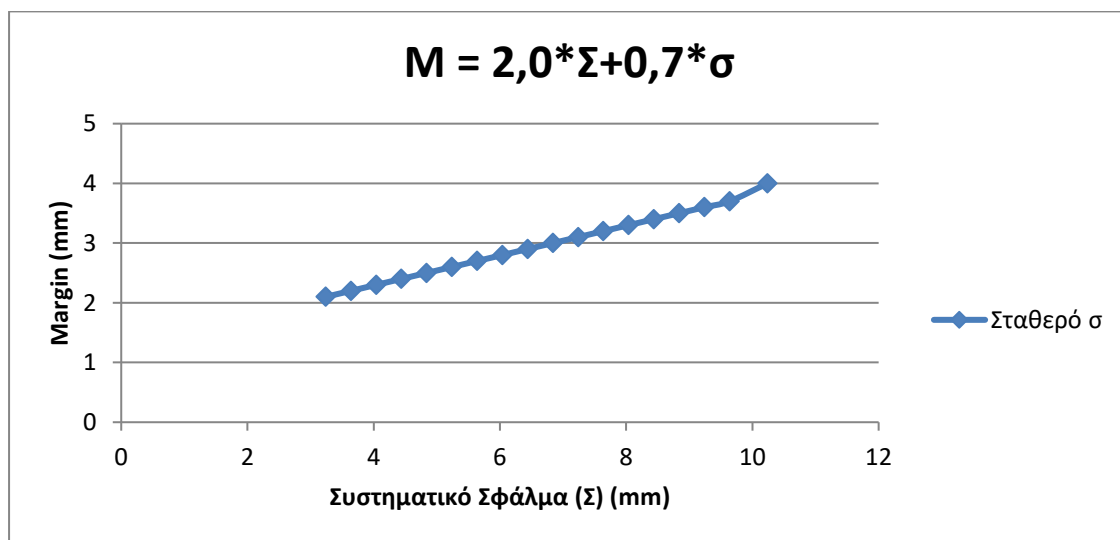
Στην **γραφική παράσταση 5** απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του συστηματικού σφάλματος (Σ), κρατώντας σταθερή την τιμή του τυχαίου σφάλματος (σ). Η τιμή του τυχαίου σφάλματος που έχει οριστεί ως σταθερή είναι 2,1 mm και οι τιμές του συστηματικού σφάλματος κυμαίνονται από 0,5– 4,0 mm [43,46,47,48,60]. Παρατηρούμε ότι το συνολικό περιθώριο που υπολογίζεται από τον τύπο  $M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$  [43] έχει μια αυξητική τάση κατά 0,5 mm, δηλαδή αύξηση κατά 50% και οι τιμές του κυμαίνονται από 2,72 mm έως 11,47 mm.

Συγκρίνοντας τις δύο παραπάνω γραφικές παραστάσεις, παρατηρούμε ότι τα μεγαλύτερα περιθώρια βρέθηκαν για μεταβολή του συστηματικού σφάλματος. Εδώ φαίνεται η ωφέλεια ενός προγράμματος διασφάλισης ποιότητας στην ακτινοθεραπεία που θα περιλαμβάνει τακτικούς ελέγχους από μηχανικούς και ακτινοφυσικούς και σωστή εκπαίδευση του προσωπικού με σκοπό και την μείωση των συστηματικών σφαλμάτων.



*Γραφική Παράσταση 6:* Απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του τυχαίου σφάλματος( $\sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του συστηματικού σφάλματος( $\Sigma$ ).

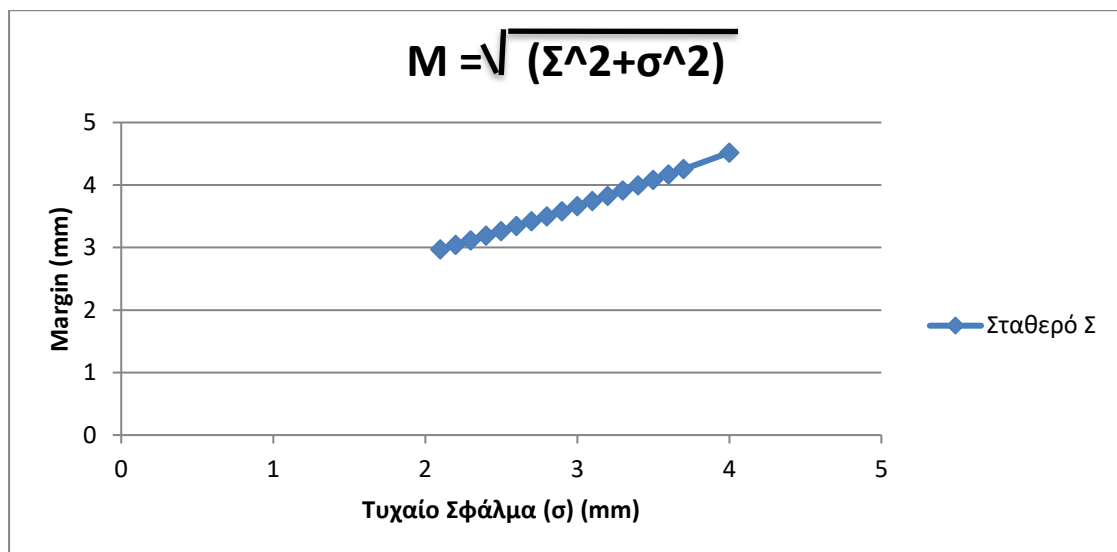
Στην **γραφική παράσταση 6** απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του τυχαίου σφάλματος ( $\sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του συστηματικού σφάλματος ( $\Sigma$ ). Η τιμή του συστηματικού σφάλματος που έχει οριστεί ως σταθερή είναι 1,1 mm και οι τιμές του τυχαίου σφάλματος κυμαίνονται από 2,1– 4,0 mm [43,46,47,48,60]. Παρατηρούμε ότι το συνολικό περιθώριο που υπολογίζεται από τον τύπο  $M = 2.0 \Sigma + 0.7 \sigma$  [44,45,47] έχει μια αυξητική τάση κατά 0,07 mm, δηλαδή αύξηση κατά 7% και οι τιμές του κυμαίνονται από 3,67 mm έως 5,0 mm.



*Γραφική Παράσταση 7:* Μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του συστηματικού σφάλματος( $\Sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του τυχαίου σφάλματος( $\sigma$ ).

Στην **γραφική παράσταση 7** απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του συστηματικού σφάλματος ( $\Sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του τυχαίου σφάλματος ( $\sigma$ ). Η τιμή του τυχαίου σφάλματος που έχει οριστεί ως σταθερή είναι 3,2 mm και οι τιμές του συστηματικού σφάλματος κυμαίνονται από 0,5– 4,0 mm [43,46,47,48,60]. Παρατηρούμε ότι το συνολικό περιθώριο που υπολογίζεται από τον τύπο  $M = 2.0 \Sigma + 0.7 \sigma$  [44,45,47] έχει μια αυξητική τάση κατά 0,4 mm, δηλαδή αύξηση κατά 40% και οι τιμές του κυμαίνονται από 3,24 mm έως 10,24 mm.

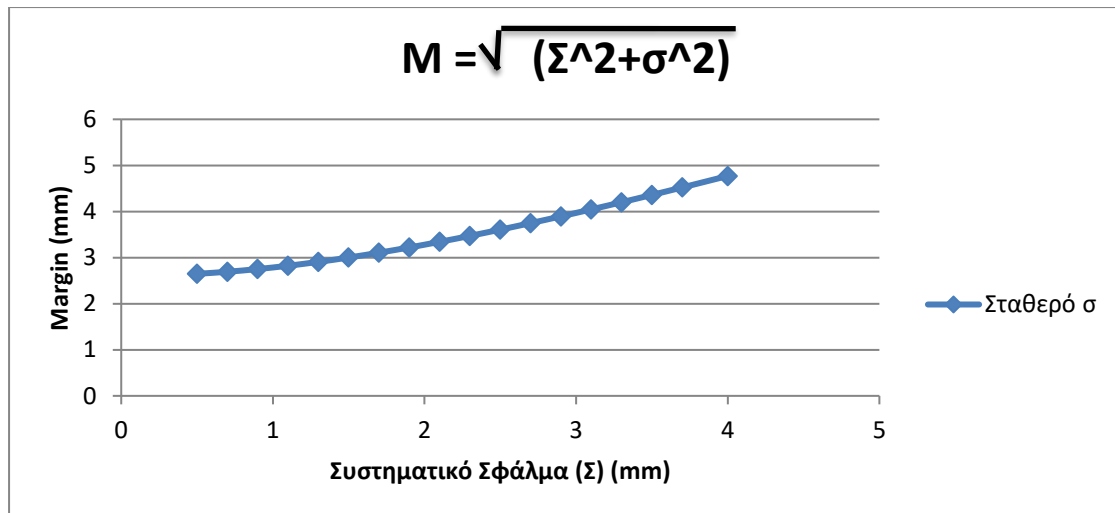
Συγκρίνοντας τις δύο παραπάνω γραφικές παραστάσεις (6 και 7), παρατηρούμε ότι για σταθερό τυχαίο σφάλμα έχουμε πιο μεγάλες τιμές περιθωρίων με αύξηση κατά 40%, ενώ για σταθερό συστηματικό σφάλμα έχουμε μικρότερες τιμές με αύξηση κατά 7%.



*Γραφική Παράσταση 8:* Μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του τυχαίου σφάλματος( $\sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του συστηματικού σφάλματος( $\Sigma$ ).

Στην **γραφική παράσταση 8** απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτήσει της μεταβολής του τυχαίου σφάλματος ( $\sigma$ ), κρατώντας σταθερή την τιμή του συστηματικού σφάλματος ( $\Sigma$ ). Η τιμή του συστηματικού σφάλματος που έχει οριστεί ως σταθερή είναι 2,1 mm και οι τιμές του τυχαίου σφάλματος κυμαίνονται από 2,1– 4,0 mm [43,46,47,48,60]. Παρατηρούμε ότι το συνολικό περιθώριο που υπολογίζεται από τον τύπο  $M = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2}$  [44,45,47] έχει μια αυξητική τάση κατά 0,071 mm, δηλαδή αύξηση κατά 7,1% και οι τιμές του κυμαίνονται από 2,97 mm έως 4,52 mm.





*Γραφική Παράσταση 9:* Μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτῆσει της μεταβολῆς του συστηματικῆς σφάλματος(Σ), κρατώντας σταθερή την τιμή του τυχαίου σφάλματος(σ).

Στην **γραφική παράσταση 9** απεικονίζεται η μεταβολή του συνολικού περιθωρίου συναρτῆσει της μεταβολῆς του συστηματικῆς σφάλματος (Σ), κρατώντας σταθερή την τιμή του τυχαίου σφάλματος (σ). Η τιμή του τυχαίου σφάλματος που έχει οριστεί ως σταθερή είναι 2,6 mm και οι τιμές του συστηματικῆς σφάλματος κυμαίνονται από 0,5– 4,0 mm [43,46,47,48,60]. Παρατηρούμε ότι το συνολικό περιθώριο που υπολογίζεται από τον τύπο  $M = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2}$  [44,45,47] έχει μια αυξητική τάση κατά 0,04 mm, δηλαδή αύξηση κατά 4% και οι τιμές του κυμαίνονται από 2,65 mm έως 4,77 mm.

Συγκρίνοντας τις δύο παραπάνω γραφικές παραστάσεις, παρατηρούμε ότι και στις δύο περιπτώσεις οι τιμές των περιθωρίων είναι συγκρίσιμες.

## 7. Συζήτηση- Συμπεράσματα

Είναι αναγκαίο να συνοψιστούν τα συμπεράσματα της παραπάνω διπλωματικῆς εργασίας και να αναφερθούν και οι περιορισμοί που υπήρξαν. Για την πλήρη κατανόηση της σύγχρονης ακτινοθεραπείας αναφέρθηκαν όλες οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου καθώς και ο τρόπος που αυτές συμβάλλουν στην τοποθέτηση και την ακινητοποίηση του ασθενή, ώστε να υπάρχει ακριβῆς χορήγηση ακτινοβολίας από συνεδρία σε συνεδρία. Αναφέρθηκε, η εξέλιξη των τρόπων ακινητοποίησης και τοποθέτησης του ασθενή με τα χρόνια καθώς και οι συσκευές που χρησιμοποιούνται κατά κόρον στην ακτινοθεραπεία για τα διάφορα σημεία του σώματος του ασθενή. Η παρούσα διπλωματικῆς εργασία επικεντρώθηκε, στην τεχνική IGRT και την off-line και on-line διόρθωση, οι οποίες χρησιμοποιούνται όπου είναι απαραίτητες με σκοπό την καλύτερη χορήγηση της δόσης στον όγκο-

στόχο. Επιπλέον, επικεντρώθηκε και στον σχεδιασμό των χωρικών περιθωρίων γύρω από τον όγκο στόχο και στον υπολογισμό του συνολικού περιθωρίου PTV. Τέλος, αναλύθηκαν τρία συστήματα που έχουν ενσωματωμένη την τεχνική IGRT και χρησιμοποιούνται στην σύγχρονη ακτινοθεραπεία.

Παρόλο που χρησιμοποιούνται συστήματα και συσκευές ακινητοποίησης του ασθενή, η πλήρης ακινητοποίηση του ασθενή είναι αδύνατη, κυρίως λόγω της διαδικασίας της αναπνοής. Αυτό συμβαίνει διότι κατά την αναπνοή πραγματοποιούνται αυξομειώσεις της θωρακικής περιοχής και άρα κατ' επέκταση υπάρχει κίνηση του σώματος του ασθενή. Εκτός από τις κινήσεις κατά την διάρκεια της θεραπείας, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να απαιτήσουν την επανεξέταση του πλάνου θεραπείας. Αυτοί είναι οι μεταβολές που μπορεί να προκληθούν και αφορούν την θέση, το μέγεθος και το σχήμα του όγκου που θα ακτινοβοληθεί. Από συνεδρία σε συνεδρία υπάρχει πιθανότητα αυτοί οι παράγοντες να αλλάξουν λόγω αυξομείωσης του βάρους του ασθενή ή λόγω της συρρίκνωσης/αύξησης του όγκου.

Επιπλέον, σημαντικός παράγοντας για την επιτυχία της θεραπείας είναι η ενσωμάτωση των off-line και on-line πρωτοκόλλων, διότι οι διορθώσεις που γίνονται μέσω αυτών έχουν ως σκοπό την καλύτερη και ακριβέστερη χορήγηση της ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο.

Επίσης έγινε μαθηματική αξιολόγηση των περιθωρίων που μπορεί να εφαρμοστούν κατά την ακτινοθεραπευτική πράξη, χρησιμοποιώντας βιβλιογραφικές τιμές σφαλμάτων. Η επίδραση του συστηματικού σφάλματος στο συνολικό περιθώριο καταδεικνύει την ανάγκη τήρησης των διαδικασιών διασφάλισης ποιότητας στην ακτινοθεραπεία.

Η συγκεκριμένη εργασία μπορεί να επεκταθεί περαιτέρω, ως μελλοντική ερευνητική προσπάθεια, με πειραματικές μετρήσεις σε κλινικές ακτινοθεραπείας όπου μπορούν να συγκριθούν οι διάφοροι τρόποι τοποθέτησης του ασθενή και διόρθωσης των σφαλμάτων.

## 8. Αναφορές - Πηγές

- [1] Κωνσταντίνος Δαρδούφας (2021): “Σύγχρονη Ακτινοθεραπεία: Εξατομικευμένη και στοχευμένη”, <https://www.hygeia.gr/sygchroni-aktinothepaia-exatomikeymeni-kai-stocheymeni/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [2] Hellenic NeuroOncology Group  
<https://neurooncology.gr/%CE%BD%CE%B5%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B5%CF%82-%CE%BA%CE%BD%CF%83/%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82/%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82/radiation-therapy/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [3] Παναγιώτης Λιαπαρίνος, σημειώσεις μαθήματος “ Φυσικές Αρχές και Συστήματα Ακτινοθεραπείας ”, ακαδημαϊκό έτος 2018-2019
- [4] <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/3d-crt-three-dimensional-conformal-radiation-therapy/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [5] <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/imrt-intensity-modulated-radiation-therapy/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [6] <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/igrt-image-guided-radiation-therapy/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [7] <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/sbrt-stereotactic-body-radiation-therapy/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [8] Γεώργιος Κριτσέλης, (Σεπτέμβριος 2020), “Μύθοι και Αλήθεια στην Ακτινοθεραπεία. Σύγχρονη Ακτινοθεραπεία”, hygeia.gr
- [9] Malone, (2000), “A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy”, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 48, pp. 657–665
- [10] International Atomic Energy Agency, (2016), “Accuracy requirements and uncertainties in radiation therapy/ International Atomic Energy Agency”, IAEA, 9 78–92–0–100815–2
- [11] Liu, B., (2008), “Dosimetric effects of the prone and supine positions on image guided localized prostate cancer radiotherapy”, Radiother. Oncol. 88, pp. 67–76

[12] L. Van Der Vight, E. Van Lin, I. Spitters-Post, A. Visser, R. Louwe, (2009), “Off-line setup corrections only marginally reduce the number of on-line corrections for prostate radiotherapy using implanted gold markers”, *Radiother. Oncol.*, 90, 3, pp. 359–366

[13] Γεώργιος Πισσάκας, Παρασκευή Γεωργοπούλου, (2007), “Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική”, *Κλινική Ογκολογία*, Τόμος Α', γενικό μέρος, , κεφάλαιο 33, pp. 560-592

[14] Γεώργιος Δ. Κριτσέλης, (Οκτώβριος 2018), “Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy-SBRT)”, *hygeia.gr*

[15] <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/stereotactic-radiosurgery/>,  
Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[16] <https://www.neurocenter.gr/stereotaktiki-aktinoxelourgiki.html>, Τελευταία  
πρόσβαση 28/02/2022

[17] Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας,  
<https://www.athensradiotherapy.gr/%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82-%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82-%CF%8C%CE%B3%CE%BA%CF%89%CE%BD/%CF%83%CF%84%CE%B5%CF%81%CE%B5%CE%BF%CF%84%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CE%AE-stereotactic-radiosurgery-srs/%CF%84%CE%B9-%CE%B5%CE%AF%CE%BD%CE%B1%CE%B9-%CE%B7-%CF%83%CF%84%CE%B5%CF%81%CE%B5%CE%BF%CF%84%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CE%AE-srs>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[18] Y. Baviskar, S. Bushra, (05 June 2019), “Immobilisation in Radiotherapy”, *Seminar*, pp. 37-38

[19] P. Y. Song, M. Washington, F. Vaida, R. Hamilton, D. Spelbring, B. Wyman, H. Harrison, G. T. Y. Chen, S. Vijatakumar M.B., (1996), “ A comparison of four patient immobilization devices in the treatment of prostate cancer patients with three

dimensional conformal radiotherapy”, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 34, 1, pp. 213-219

[20] <https://ecatalog.elekta.com/oncology/oncology/breast--thorax-positioning-and-immobilization/products/0/22325/22341/20231/breast--thorax-positioning-and-immobilization.aspx>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[21] Y. Negoro, Y. Nagata, T. Aoki, T. Mizowaki, N. Araki, K. Takayama, M. Kokubo, S. Yano, S. Koga, K. Sasai, Y. Shibamoto, N. Hiraoka, (2001), “The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: Reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy”, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 50, 4, pp. 889-898

[22] <https://c-rad.se/catalyst-hd/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[23] G. Carl. D. Reitz, S. Schonecker, M. Pazos, P. Freislederer, M. Reiner, F. Alongi, M. Niyazi, U. Ganswindt, C. Belka, S. Corradini, (2018), “Optical surface scanning for patient positioning in radiation therapy: A prospective analysis of 1902 fractions”, Technology in Cancer Research & Treatment, 17, pp. 1-9

[24] Κανάλι ling zhang, “Catalyst HD from C-RAD Positioning AB” <https://www.youtube.com/watch?v=axxq0n0C10M&t=23s>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[25] A. M. Lozano, P. L. Gildenberg, R. R. Tasker, (2009), “Textbook of stereotactic and functional neurosurgery”, Springer, 978-3-540-69959-0

[26] Integra Radionics, <http://www.cardion.cz/file/113/crwcatalogue.pdf>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[27] S. Das, R. Isiah, B. Rajesh, B. P. Ravindran, R. R. Singh, S. Backianathan, J. Subhashini, (2010), “Accuracy of relocation, evaluation of geometric uncertainties and clinical target volume (CTV) to planning target volume (PTV) margin in fractionated stereotactic radiotherapy for intracranial tumors using relocatable Gill-Thomas-Cosman (GTC) frame”, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 12, 2, pp. 29-38

[28] H. M. Kooy, S. F. Dunbar, N. J. Tarbell, E. Mannarino, N. Ferarro, S. Shusterman, M. Bellerive, L. Finn, C. V. McDonough, J. S. Loeffler, (1994), “Adaptation and verification of the relocatable Gill-Thomas-Cosman frame in stereotactic radiotherapy”, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 30, 3, pp. 685-691

[29] Aktina Medical, <https://www.aktina.com/products/pinpoint-radiosurgery/system-configurations/pinpoint-non-stereotactic/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[30] S. Babic, Y. Lee, M. Ruschin, F. Lochray, A. Lightstone, E. Atenafu, N. Phan, T. Mainprize, M. Tsao, H. Soliman, A. Sahgal, (2018), “To frame or not to frame? Cone-beam CT-based analysis of head immobilization devices specific to linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy”, J Appl. Clin. Med. Phys., 19, 2, pp. 111-120

[31] B. McKernan, SA Bydderm T. Deans, MA Nixon, DJ Joseph, (2007), “Surface laser scanning to routinely produce casts for patient immobilization during radiotherapy”, Radiation Oncology, 51, pp. 150-153

[32] C. Oehler, S. Lang, P. Dimmerling, C. Bolesch, S. Kloeck, A. Tini, C. Glanzmann, Y. Najafi, G. Studer, D. R Zwahlen, (2014), “PTV margin definition in hypofractionated IGRT of localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers”, Radiation Oncology, 9, pp. 229

[33] Γιώργος Κριτσέλης, (2017), “Σύγχρονη ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα”, Επιστημάνσεις της Κυριακής, pp. 10-11

[34] Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας,

<https://www.athensradiotherapy.gr/%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82-%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82-%CE%8C%CE%B3%CE%BA%CF%89%CE%BD/%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%BA%CE%B1%CE%B8%CE%BF%CE%B4%CE%B7%CE%B3%CE%BF%CF%8D%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CE%B7-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1-igrt/%CF%84%CE%B9-%CE%B5%CE%AF%CE%BD%CE%B1%CE%B9-%CE%B7-igrt-image-guided-radiation-therapy-%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%BA%CE%B1%CE%B8%CE%BF%CE%B4%CE%B7%CE%B3%CE%BF%CF%8D%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CE%B7-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1>, Τελευταία πρόσβαση

28/02/2022

[35] <https://www.radiologyinfo.org/en/info/igrt>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

- [36] Μαριτίνα Θεοφανοπούλου,  
<http://aktinotherapeutis.gr/%CE%B2%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1%CF%82/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022
- [37] International Atomic Energy Agency, (2019), “Introduction of Image Guided Radiotherapy into Clinical Practice”, IAEA, 978-92-0-103218-8
- [38] International Atomic Energy Agency, (2016), “Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy”, IAEA, 978-92-0-100815-2
- [39] Κώστας Κάππας, Κική Θεοδώρου, (2019), “Ακτινοβολίες και Ακτινοπροστασία”, Π. Χ. Πασχαλίδης, Broken Hill, 978-9925-563-29-6
- [40] F. Sterzing, R. Engenhart-Cabilic, M. Flentje, J. Debus, (2011), “Options of image-guided radiotherapy- a new dimension in radiation oncology, Dtsch Arztebl Int, 16, pp. 274-80
- [41] Παναγιωτίδου Νικολέτα, (2018), “Υπολογισμός σφαλμάτων ακινητοποίησης σε απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία ασθενών”, Πτυχιακή Εργασία
- [42] Οικονόμου Αθηνά, (2019), “Υπολογισμός σφαλμάτων τοποθέτησης σε ακτινογραφία πυέλου μέσω Cone Beam IGRT”, Πτυχιακή Εργασία
- [43] M. van Herk, (2011), “Margins and margin recipes”, Medical Physics Publishing, Proc. AAPM Summer School Burnaby Canada
- [44] P. Leszczynska, W. Leszczynski, J. Wydmanski, D. Kinga, A. Namysl Kaletka, A. Tukiendorf, L. Hawrylewicz, (2017), “Delineation of Margins for the Planning Target Volume (PTV) for Image-Guided Radiotherapy (IGRT) of Gastric Cancer Based on Intrafraction Motion”, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 18, 1, pp. 37
- [45] L. Court, (2017), “Physics – Treatment Margins”, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Presentation of 2017 ANNUAL REFRESHER COURSE Chicago
- [46] J. Stroom, (2017), “ITV AND PTV MARGINS IN THE IGRT ERA”, Publishing Section International Atomic Energy Agency, International Conference on Advances in Radiation Oncology, IAEA

[47] M. van Herk, (2004), “Errors and Margins in Radiotherapy”, Seminars in Radiation Oncology, 14, 1, pp. 52-64

[48] I. Rios, I. Vásquez, E. Cuervo, Ó. Garzón, J. Burbano, (2018), “Problems and solutions in IGRT for cervical cancer”, Reports of practical oncology and radiotherapy, 23, pp. 517-527

[49] H. Ariyaratne, H. Chesham, J. Pettingell, R. Alonzi, (2016), “Image-guided radiotherapy for prostate cancer with cone beam CT: dosimetric effects of imaging frequency and PTV margin”, Radiotherapy and Oncology, 121, pp. 103-108

[50] Παναγιώτης Νομικός, <https://www.nomikosp.gr/g-knife-i-cyberknife>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[51] Παναγιώτης Παντελάκος,  
<https://www.healthreport.gr/%CE%B4%CE%B5%CE%AF%CF%84%CE%B5-%CF%80%CF%89%CF%82-%CF%84%CE%BF-cyberknife-%CF%87%CF%84%CF%85%CF%80%CE%AC-%CF%84%CE%B1-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%BA%CF%8D/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[52] <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyberknife>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[53] <https://www.radiologyinfo.org/en/info/fiducial-marker>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[54] N. M. Ung, L. Wee, (2001), “Fiducial registration error as a statistical process control metric in image-guidance radiotherapy with fiducial markers”, Physics in Medicine & Biology, 56, pp. 7473-7485

[55] <https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/unity/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[56] <https://www.froedtert.com/mrlinac>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[57] Κανάλι Froedtert & The Medical College of Wisconsin, “How Elekta Unity MR-Linac Works” <https://www.youtube.com/watch?v=2xO2inYpiWE>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022

[58] KJ Brown, J Goldwein, L de Vries, “Elekta Unity for Magnetic Resonance Radiation Therapy(MR/RT)”, White Paper

[59] <https://www.varian.com/>, Τελευταία πρόσβαση 28/02/2022



[60] M. Riboldi, G. C. Sharp, G. Baroni, G.T.Y. Chen,(2009), “Four-dimensional targeting error analysis in image-guided radiotherapy”, *Physics in Medicine and Biology*, 54, pp. 5995-6008

## 9. Παράρτημα

### Διαδικασία Υπολογισμού Περιθωρίων με βάσει τους 3 συχνότερους τύπους

Παρακάτω απεικονίζονται printscreen από τα αρχεία excel που δημιουργήθηκαν με σκοπό τον υπολογισμό του περιθωρίου με βάσει τους 3 συχνότερους μαθηματικούς τύπους [43, 46, 48].

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΕΡΙΘΩΡΙΩΝ (Margin) ΜΕ ΒΑΣΗ 3 ΤΥΠΟΥΣ												
2	Σ : Συστηματικό σφάλμα												
3	σ : τυχαίο σφάλμα												
4	Setup (mm)						Μέσος όρος (N)						
5	Σx	Σy	Σz	σx	σy	σz	Συστηματικά σφάλματα			Τυχαία σφάλματα			
6							Setup	0,00	Setup	0,00			
7							Organ motion	0,00	Organ motion	0,00			
8	Organ Motion (mm)						Delineation						
9	Σx	Σy	Σz	σx	σy	σz							
10													
11	Delineation (mm)						Τυπική απόκλιση όλων των διαδικασιών						
12	Σx	Σy	Σz	σx	σy	σz	SD setup	#ΔΙΑΙΡ/0!	SD setup	#ΔΙΑΙΡ/0!			
13							SD organ motion	#ΔΙΑΙΡ/0!	SD organ motion	#ΔΙΑΙΡ/0!			
14							SD delineation	#ΔΙΑΙΡ/0!	SD intrafractional motion	#ΔΙΑΙΡ/0!			
15													
16													
17													
18							Συστηματικό σφάλμα	#ΔΙΑΙΡ/0!					
19							Τυχαίο σφάλμα	#ΔΙΑΙΡ/0!					
20													

Αρχικά, ο χρήστης εισάγει τις τιμές των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων που θέλει να ελέγξει στις πρώτες στήλες, σύμφωνα με τις κατηγορίες διαδικασιών (setup, organ motion, delineation, intrafractional motion).

Έπειτα, αυτόματα υπολογίζεται ο μέσος όρος (N) και η τυπική απόκλιση (SD) των διαδικασιών των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων.

Μέσος όρος :  $\bar{x} = \frac{x_x + x_y + x_z}{3}$  Αφορά κάθε κατηγορία διαδικασίας

Τυπική απόκλιση :  $SD = \sqrt{\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$  Αφορά κάθε κατηγορία διαδικασίας

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ  
ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ-ΣΤΟΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην συνέχεια, υπολογίζεται αυτόματα το ολικό συστηματικό και τυχαίο σφάλμα σύμφωνα με τους τύπους (21) και (22).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													

Τέλος, με βάση τους παραπάνω αυτόματους υπολογισμούς, υπολογίζεται το ολικό περιθώριο (margin) με τους μαθηματικούς τύπους:

$$M = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \text{ (Van Herk, 2004)}$$

$$M = 2.0 \Sigma + 0.7 \sigma \text{ (Stroom & Heijmen, 2002)}$$

$$M = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2} \text{ (ICRU Report 62)}$$

### Διαδικασία Υπολογισμού Περιθωρίων με βάση την μέθοδο του Stroom

Παρακάτω απεικονίζεται print screen από τα αρχεία excel που δημιουργήθηκαν με σκοπό τον υπολογισμό του περιθωρίου με βάσει την μέθοδο του Stroom [46].

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Με βάση την μέθοδο του Stroom									
2	Σ : Συστηματικό σφάλμα									
3	σ : Τυχαίο σφάλμα									
4										
5		Σx	Σy	Σz		σx	σy	σz		
6	Setup (mm)									
7	Organ Motion (mm)									
8	Delineation (mm)					0	0	0		
9	Intrafractional Motion (mm)	0	0	0						
10										
11		Συστηματικό σφάλμα =				Τυχαίο σφάλμα =				
12		0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00		
13										
14										
15	Με βάση τον τύπο των Stroom & Heijmen ( $M=2,0*\Sigma+0,7*\sigma$ ) προκύπτει ότι το συνολικό margin (M) ισούται με :									
16	M =	0								
17	M =	0								
18	M =	0								
19										

Αρχικά, ο χρήστης εισάγει τις τιμές των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων στις πρώτες στήλες.

Έπειτα, υπολογίζεται αυτόματα το ολικό συστηματικό και τυχαίο σφάλμα για κάθε κατεύθυνση (x,y, z) σύμφωνα με τον τύπο (21) και (22).

Τέλος, προκύπτουν 3 ολικά σφάλματα για κάθε κατεύθυνση (x, y, z) σύμφωνα με τον τύπο:

$$M = 2.0 \Sigma + 0.7 \sigma$$