



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Προσάτης :Μελέτη Συστηματικού και Τυχαίου λάθους τοποθέτησης σε IMRT  
θεραπείες**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ / ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ**

**ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ / 20016**

**ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**ΜΥΡΣΙΝΗ ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ**

**Επίκουρη Καθηγήτρια ΠΑ.Δ.Α.**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ**

**ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2023**

Πρακτικό της Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

<b>α/α</b>	<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
1	ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΕΡΙΚΛΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
3	ΜΠΑΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ του ΗΛΙΑ με αριθμό μητρώου (ΑΜ) 20016 φοιτητή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι : «Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Προστάτης :Μελέτη Συστηματικού και Τυχαίου λάθους τοποθέτησης σε IMRT Θεραπείες» και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας που πραγματικά ο ρόλος τους ήταν καίριος και συνάμα ενθαρυντικός.

Πρωτίστως την επιβλέπουσα και επίκουρη καθηγήτρια ΠΑ.Δ.Α. Δρ Μπαλαφούτα Μυρσίνη για την ανάθεση του θέματος, και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Εν συνεχεία, την Διευθύντρια τμήματος Ακτινοθεραπείας Γ.Α.Ν.Π «ΜΕΤΑΞΑ» και πανεπιστημιακή υπότροφο ΠΑ.Δ.Α. Δρ. Μαρκουίζου Αθηνά για τον χρόνο που διέθεσε προς επεξήγηση, συζήτηση και ανάλυση σε θέματα που προέκυψαν για την διπλωματική εργασία.

Έπειτα τον επίκουρο καθηγητή ΠΑ.Δ.Α. Δρ Παπαβασιλείου Περικλή για τις καίριες και εποικοδομητικές παρατηρήσεις στο κείμενο της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, τον υπεύθυνο τμήματος Ακτινοθεραπείας Γ.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ» και πανεπιστημιακό υπότροφο ΠΑ.Δ.Α. κ.Νικολακόπουλο Κωνσταντίνο για την προθυμία και τη βοήθεια που δεν δίστασε να μου προσφέρει.

## Προστάτης :Μελέτη Συστηματικού και Τυχαίου λάθους τοποθέτησης σε IMRT

### Θεραπείες

#### Περίληψη

Η ακτινοθεραπεία και ειδικά η μέθοδος της τηλεθεραπείας ή αλλιώς εξωτερικής ακτινοβολήσης, είναι μία από τις βασικές μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης των κακοηθειών νεοπλασιών (σε μερικές περιπτώσεις και καλοηθειών), με την χρήση ιοντιζουσών ακτινοβολιών. Η ακτινοθεραπεία ως θεραπευτική προσέγγιση αποτελείται από μία σειρά διεργασιών προετοιμασίας, οι οποίες προηγούνται των συνεδριών ακτινοβολήσης- θεραπείας. Κατά την διάρκεια και των δύο σταδίων (προετοιμασίας και χορήγηση θεραπείας), μπορεί να παρατηρηθούν συστηματικά ή/ και τυχαία γεωμετρικά σφάλματα. Ανάμεσα σε αυτά συμπεριλαμβάνονται και τα σφάλματα τοποθέτησης και ακινητοποίησης που είναι ουσιαστικά διαφορές μεταξύ της θέσης κατά τον σχεδιασμό θεραπείας και της καθημερινής θέσης του ασθενούς στην οποία χορηγείται η θεραπεία. Τα παραπάνω σφάλματα επηρεάζουν το περιθώριο μεταξύ CTV-PTV.

Στην συγκεκριμένη μελέτη καταγράφηκαν οι μετρήσεις μετατόπισης της θέσης θεραπείας των ασθενών (δηλαδή η διαφορά μεταξύ του γεωμετρικού ισοκέντρου το οποίο προκύπτει κατά την τομογραφία εξομοίωσης και του κλινικού ισοκέντρου το οποίο προκύπτει κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας), στους τρεις άξονες X, Y, Z, στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα του Γ.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ». Οι γεωμετρικές αποκλίσεις υπολογίσθηκαν με μεθόδους απεικονιστικής καθοδήγησης (Image Guided Radiation therapy - IGRT) και on-line διόρθωσης. Προσδιορίσθηκαν τα συστηματικά και τα τυχαία σφάλματα ως προς τους άξονες X (Lateral, LR), Y (Longitudinal, SI) και και Z (Vertical, AP) και εν συνεχεία

υπολογίστηκαν τα γεωμετρικά περιθώρια (margins), που πρέπει να προστεθούν στον κλινικό όγκο (CTV), χρησιμοποιώντας τη σχέση του Van Herk.

Λέξεις κλειδιά : Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία, Μετατοπίσεις, Τυχαία λάθη τοποθέτησης, Συστηματικά λάθη τοποθέτησης, Καρκινος προστάτη

# PROSTATE CANCER: RANDOM AND SYSTEMATIC SET-UP ERRORS IN IMRT RADIATION THERAPY

## Abstract

Radiotherapy and more specifically external beam radiation (teletherapy) is an important therapeutic method where radiation is used to kill cancer cells. Clinical radiotherapy is a high precision local treatment. However, there are many error sources, known as systematic and random errors, that act during treatment preparation and execution that limit the accuracy. In the abovementioned errors, set-up errors are included. These errors are the shifts resulting from the registration of the reference (simulation) CT and the image taken during the treatment, which affect the margin between CTV-PTV.

In that thesis, setup shifts for patients are processed and statistically analyzed for the computation of the PTV margins for the department protocol of the Radiation Oncology of Cancer Hospital of Peiraeus "METAXA". Images were acquired using IGRT methods and on-line correction, in order to visualize the position of the patients and calculate their displacement from the initial treatment isocenter. Random and Systematic errors were calculated in order to compute the suitable margins CTV-PTV, by using the Van Herk's equation.

Key words: IGRT, Shifts, Random set up errors, Systematic set up errors, Prostate cancer

## Πίνακας Περιεχομένων

Εξώφυλλο.....	
Πρακτικό της Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	1
Δήλωση Συγγραφέα Διπλωματικής Εργασίας.....	2
Έκφραση Ευχαριστιών.....	3
Περίληψη στην ελληνική γλώσσα .....	4
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα .....	6
Πίνακας Περιεχομένων.....	7
Εισαγωγή .....	9
1.Ιστορική Αναδρομή.....	11
2.Ορισμός -Δράση.....	13
2.1 Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία.....	13
2.2 Σωματιδιακή Ακτινοβολία.....	16
3.Μονάδες Θεραπείας.....	18
4.Γραμμικός Επιταχυντής.....	21
4.1 Μέρη γραμμικού επιταχυντή .....	21
5.Στάδια Ακτινοθεραπείας.....	26
6. Τεχνικές Ακτινοθεραπείας.....	33
7. Καρκίνος Προστάτη.....	35
7.1 Ανατομία.....	35
7.2 Διάγωση-Μέθοδοι Απεικόνισης.....	37
8.Τυχαία και Συστηματικά λάθη στην ακτινοθεραπεία.....	40



9. Πειραματικό Μέρος.....	44
9.1 Εξοπλισμός .....	44
9.2 Πειραματικά Δεδομένα.....	49
10. Συμπεράσματα -Συζήτηση.....	59
11.Βιβλιογραφία.....	63

## ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία (Radiotherapy-RT) ως κλινική ειδικότητα ασχολείται με τη θεραπεία ασθενών με κακοήθεις νεοπλασίες (σε ορισμένες περιπτώσεις και καλοήθεις) με την χρήση ιοντιζουσών ακτινοβολιών. Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η επίτευξη του τοπικού ελέγχου της νόσου, χορηγώντας την απαιτούμενη δόση ακτινοβολήσης με τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες, στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Σκοπός της επίσης είναι η παράταση της επιβίωσης του ασθενή, και παράλληλα η διασφάλιση της ποιότητας ζωής του.

Με την πάροδο του χρόνου, η εξέλιξη στην τεχνολογία των γραμμικών επιταχυντών υψηλής ενεργειας, και οι τεχνολογικές εξελίξεις στο λογισμικό αυτών, έδωσαν την δυνατότητα για ακριβέστερη στόχευση-ακτινοβολήση του όγκου-στόχου. Πλέον, υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης ακτινοθεραπείας καθοδηγούμενης από εικόνα (Image Guided Radiation Therapy IGRT) όπως επίσης και εφαρμογή νέων πρωτοκόλλων θεραπείας, όπως η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT) και η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy-VMAT) με την χρήση κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων (Multi-Leaf Collimator - MLC).

Η διαδικασία της ακτινοθεραπείας χωρίζεται σε δύο βασικά μέρη. Στο πρώτο μέρος, αυτό της προετοιμασίας, εντάσσεται ένα σύνολο ενεργειών όπως η εξομοίωση της θέσης θεραπείας του ασθενούς με την χρήση αξονικού τομογράφου (Computed Tomography – CT)

ή μαγνητικού τομογράφου (Magnetic Resonance Imaging -MRI ) ή υβριδικής απεικόνισης με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET CT) και ο σχεδιασμός της θεραπείας με την δημιουργία πλάνου θεραπείας. Κατά τον σχεδιασμό της θεραπείας ορίζονται οι περιοχές ενδιαφέροντος για τον καθορισμό των πεδίων ακτινοβολίας GTV, CTV, PTV, OARs και κατά την δημιουργία του πλάνου θεραπείας σχεδιάζονται οι δέσμες που θα χρησιμοποιηθούν λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα φυσικά και γεωμετρικά τους χαρακτηριστικά. Κατά το δεύτερο μέρος, τίθεται σε εφαρμογή το πλάνο θεραπείας ,με στόχο την πιστή εφαρμογή αυτού και παρατήρηση τυχόν αλλαγών. Σε όλες λοιπόν τις παραπάνω διεργασίες μπορεί να υπάρξουν λάθη που επηρεάζουν το περιθώριο από το CTV στο PTV. Τα λάθη/σφάλματα διακρίνονται σε τυχαία και συστηματικά λάθη. Τα μεν συστηματικά αναφέρονται σε σφάλματα στην γεωμετρία, στην θέση, στην τοποθέτηση, και γενικά σε όλη την προεργασία μέχρι την έναρξη της θεραπείας ενώ τα τυχαία λάθη αναφέρονται σε σφάλματα που συμβαίνουν σε μία συνεδρία και δεν είναι επαναλαμβανόμενα.

Αντικείμενο μελέτης της συγκεκριμένης εργασίας είναι η καταγραφή των σφαλμάτων τοποθέτησης, σε απεικονιστικά καθοδηγούμενη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι υπόκεινται σε πρωτόκολλο IMRT, ώστε να εξασφαλιστεί η όσο το δυνατόν ακριβέστερη θεραπεία και συνάμα η προστασία των περιβαλλόντων υγιών ιστών (1-5).

## 1.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ακτινοθεραπεία είναι προϊόν της ανακάλυψης των ακτίνων Χ (X-rays) το 1895 από τον φυσικό Wilhelm Conrad Rontgen. Πριν γίνουν αντιληπτές οι φυσικές ιδιότητες των ακτίνων Χ και τα βιολογικά τους αποτελέσματα, ένα χρόνο μετά την ανακάλυψη τους, οι ακτίνες Χ χρησιμοποιήθηκαν από τον Emil Herman Grubbe για τη θεραπεία μίας ασθενούς με καρκίνο του μαστού. Την ίδια χρονιά, ο Antoine Henri Becquerel άρχισε να μελετά το φαινόμενο της ραδιενέργειας (της ιδιότητας δηλαδή που έχουν ορισμένα στοιχεία να εκπέμπουν αυθόρμητα ακτίνες ή υποατομικά σωματίδια από την ύλη). Το 1898, η Maria Sklodowska-Curie και ο σύζυγός της Pierre Curie ανακάλυψαν το ράδιο ως πηγή ακτινοβολίας. Μόνο τρία χρόνια αργότερα, οι Becquerel και Curie ανέφεραν τις φυσιολογικές επιδράσεις των ακτίνων του ραδίου. Επίσης η ανάπτυξη των επιστημονικών πεδίων τόσο της ακτινοβιολογίας όσο και των μεθόδων μέτρησης της ακτινοβολίας ήταν επίσης σημαντική έτσι ώστε η ακτινοθεραπεία να εδραιωθεί ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου.

Η βραχυθεραπεία με τη χρήση σφραγισμένων πηγών ξεκίνησε με το Ράδιο(Radium-226)(1901) και στη συνέχεια ακολούθησε βραχυθεραπεία με πηγές Κεσίου(Caesium-137), Ιριδίου(Iridium-192) και Κοβατίου(Cobalt-60).

Η χρονική περίοδος, από το 1930 έως το 1950, χαρακτηρίστηκε από συνεχή επιστημονική πρόοδο για τη θεραπεία ασθενών που προσβλήθηκαν από εν τω βάθει καρκίνους. Αυτή η εποχή χαρακτηρίστηκε κυρίως από τη χρήση της διάμεσης ακτινοβολίας με βάση το ράδιο (βραχυθεραπεία) και από την ανάπτυξη υπερτάσεων σωλήνων ακτίνων Χ ικανών να

παρέχουν ενέργεια από 50 kV έως 200 kV. Η πρώτη μέθοδος επέτρεψε στους τεχνολόγους ακτινοθεραπείας να θεραπεύσουν τον όγκο, χωρίς εξωτερική πηγή δέσμης, περιορίζοντας τις παρενέργειες στον μη προσβεβλημένο ιστό. Η δεύτερη οδήγησε στην εισαγωγή της θεραπείας με δέσμη ηλεκτρονίων, μια χρήσιμη θεραπευτική επιλογή ικανή να προσφέρει υψηλότερες και μεταβλητές ενέργειες για τη θεραπεία βαθύτερων όγκων.

Την τελευταία εικοσαετία με την εισαγωγή των ηλεκτρονικών υπολογιστών επιτράπηκε η δημιουργία πλάνων θεραπείας με την τρισδιάστατη απεικόνιση (6-7).

## 2.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΔΡΑΣΗ

Με τον όρο ακτινοβολία περιγράφεται η ενέργεια που διαδίδεται στο χώρο είτε με τη μορφή σωματιδίων όπως είναι τα ηλεκτρόνια είτε με τη μορφή κυμάτων όπως τα ραδιοκύματα. Η ακτινοβολία χαρακτηρίζεται από το μήκος κύματος ή τη συχνότητά της και την ενέργεια που φέρει. Ανάλογα με την ενέργειά της και τις επιδράσεις που επάγει στην ύλη, η ακτινοβολία διακρίνεται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: την ιοντίζουσα ακτινοβολία και τη μη ιοντίζουσα ακτινοβολία. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες κατατάσσονται σε ηλεκτρομαγνητικές και σωματιδιακές (8).

### 2.1 Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία:

#### A) Ακτίνες X

Οι ακτίνες X είναι ένα είδος ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με μήκος κύματος 0.01-10 nm. Οι ακτίνες X παράγονται όταν ηλεκτρόνια (αρνητικά φορτισμένα σωματίδια) επιταχύνονται με μία διαφορά δυναμικού αποκτώντας κινητική ενέργεια.

Η πηγή ακτινών X είναι μία λυχνία, δηλαδή μία διάταξη αποτελούμενη από την κάθοδο και σε μικρή απόσταση από αυτή να βρίσκεται η άνοδος, μέσα σε κενό αέρος. Επίσης καλώδια υψηλής τάσης παροχής ρεύματος, υπάρχουν αντίστοιχα στις πλευρές της ανόδου και της καθόδου.

Εσωτερικά της λυχνίας, η κάθοδος αποτελείται από νήμα βολφραμίου η οποία θερμαίνεται εφαρμόζοντας ρεύμα και σύμφωνα με το φαινόμενο της θερμιονικής εκπομπής απελευθερώνονται ηλεκτρόνια. Ένα νέφος ηλεκτρονίων ταξιδεύει προς την άνοδο,

εφαρμόζοντας μία διαφορά δυναμικού-διαφορά τάσης. Ο αριθμός των ηλεκτρονίων, δηλαδή ένταση του ρεύματος(αριθμός ηλεκτρονίων που διέρχονται ανά δευτερόλεπτο από μια διατομή του αγωγού) μετρούνται σε Αμπέρ(A), όπου 1mA ισούται με  $6.24 \times 10^{15}$  ηλεκτρόνια/s. Η κινητική ενέργεια (μετρούμενη σε keV) είναι σχετική με την ηλεκτρική τάση V(Volt). Με την χρήση υψηλής τάσης ηλεκτρόνια μεταφέρονται από την αρνητικό πόλο(κάθοδος) στον θετικό πόλο(άνοδος). Η τάση και ο χρόνος έκθεσης καθορίζονται από τον T.A.A.

Έχοντας λοιπόν τα ηλεκτρόνια αποκτήσει κινητική ενέργεια, φτάνουν στην άνοδο, το υλικό της οποίας είναι συνήθως το Βολφράμιο, όπου και γίνεται η αλληλεπίδραση με τα άτομα του υλικού με αποτέλεσμα την παραγωγή ακτινοβολίας Χ.

Στο πρώτο είδος, αυτό της ακτινοβολίας πεδήσεως, τα ηλεκτρόνια αλληλεπιδρούν με τον πυρήνα του ατόμου, προκαλώντας στα ίδια μία απότομη επιβράδυνση και αλλαγή κατεύθυνσης, μετατρέποντας την κινητική ενέργεια σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία.

Στο δεύτερο είδος, αυτό της χαρακτηριστικής ακτινοβολίας, το ηλεκτρόνιο-βλήμα μπορεί να απομακρύνει ένα ηλεκτρόνιο του ατόμου που βρίσκεται στην εσωτερική στοιβάδα και έτσι θα χάσει την ενέργειά του. Η άνωθεν διαδικασία θα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός φωτονίου χαρακτηριστικής ακτινοβολίας Χ από την πλήρωση της θέσης του ηλεκτρονίου που αποσπάστηκε, με ηλεκτρόνιο άλλης στοιβάδας.

Από τα δύο φυσικούς μηχανισμούς, η ακτινοβολία πεδήσεως αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό της παραγόμενης ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (9,10).

## B) Ακτίνες γ

Οι ακτίνες γ ανήκουν στο φάσμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και προέρχεται από τις διασπάσεις του πυρήνα των ατόμων με την ενέργεια των παραγόμενων φωτονίων να κυμαίνεται από 0,01-17,6 MeV.

Πιο συγκεκριμένα προέρχεται εκούσια από τους ασταθείς πυρήνες των ατόμων των ραδιονουκλιδίων (άτομα με καθορισμένο αριθμό πρωτονίων και νετρονίων) σαν αποτέλεσμα της διαδικασίας κατά την οποία παρατηρείται ενεργειακή μετάπτωση, δηλαδή μετάπτωση των αρχικών πυρήνων σε πυρήνες άλλων στοιχείων. Κατά την διαδικασία αυτή υπάρχει εκπομπή φωτονίου γ. Το φάσμα της ακτινοβολίας γ είναι γραμμικό. Το μήκος κύματος αρχίζει από την περιοχή ακτίνων-Χ και φθάνει σε πολύ μικρές τιμές, με αποτέλεσμα τη μεγάλη διεισδυτικότητά τους. Πλεονέκτημα των ακτίνων γ είναι η εκπομπή τους από συγκεκριμένο ραδιενεργό ισότοπο γεγονός που καθιστά και συγκεκριμένη την ενέργεια των φωτονίων (9,10).



## 2.2 Σωματιδιακή Ακτινοβολία:

Η σωματιδιακή ακτινοβολία προσδιορίζεται από τα ποσά της μεταφερόμενης ενέργειας μέσω σωματιδίων. Τα εν λόγω σωματίδια μπορεί να είναι, πρωτόνια ( $p^+$ ), ηλεκτρόνια ( $\beta^-$ ), ποζιτρόνια ( $\beta^+$ ), νετρόνια ( $n^0$ ), σωματίδια άλφα ( $\alpha$ ).

### A) Ακτινοβολία $\alpha$

Ένα σωματίδιο  $\alpha$  αποτελείται από δύο νετρόνια και δύο πρωτόνια, ισχυρά συνδεδεμένα μεταξύ τους. Τα  $\alpha$  σωματίδια, τα οποία είναι όμοια με τον πυρήνα του  $^4\text{He}$ , εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες κατά την  $\alpha$ -διάσπαση. Σ' αυτό το είδος της διάσπασης ο ατομικός αριθμός του ατόμου ελαττώνεται κατά δύο εξαιτίας της απομάκρυνσης δύο πρωτονίων, ενώ ο μαζικός αριθμός ελαττώνεται κατά τέσσερα. Έχει μικρή διεισδυτικότητα και μπορεί να αποκοπεί από ένα φύλλο χαρτί. Είναι δύσκολα ανιχνεύσιμη και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης (11,12).

### B) Ακτινοβολία $\beta$

Σωματιδιακή ακτινοβολία που αποτελείται από αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια ( $\beta^-$ ) ή θετικά φορτισμένα ποζιτρόνια ( $\beta^+$ ). Επειδή το ηλεκτρόνιο θεωρείται ότι δεν έχει μάζα, η εκπομπή του δεν επηρεάζει το μαζικό αριθμό. Ο ατομικός αριθμός όμως αυξάνεται κατά μία μονάδα λόγω του ότι ο αριθμός των νετρονίων αυξήθηκε κατά ένα σωματίδιο  $\beta$ . Συγκριτικά με την ακτινοβολία  $\alpha$  τα σωματίδια  $\beta$  έχουν την δυνατότητα διείσδυσης σε ιστούς βάθους λίγων εκατοστών λόγω της μικρότερης μάζας τους. Η πορεία τους μπορεί να

αποκοπεί συναντόντας , φύλλα πλαστικού ή λεπτά μεταλλικά φύλλα. Ο βαθμός ανίχνευσης εξαρτάται από την ενέργεια των β σωματιδίων (11,12).

### 3. ΜΟΝΑΔΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι ακτινοθεραπείας:

**A) Η εξωτερική ακτινοθεραπεία ή τηλεθεραπεία**

**B) Η εσωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία**

**Γ) Θεραπεία με ραδιενεργά ισότοπα**

Η **εξωτερική ακτινοθεραπεία ή τηλεθεραπεία** διενεργείται με τον ασθενή ξαπλωμένο πάνω σε μία ειδική κλίνη και τη κεφαλή ακτινοβολήσης (gantry) του μηχανήματος θεραπείας να περιστρέφεται γύρω από την περιοχή ενδιαφέροντος. Υπάρχουν διαφορετικές μονάδες εξωτερικής ακτινοβολήσης όπως μονάδες εν τω βάθει ακτινοθεραπείας (Orthovoltage x-ray machines) , μονάδες παραγωγής ακτίνων γ (Κοβάλτιο 60), καθώς επίσης και μονάδες εκπομπής πρωτονίων και νετρονίων. Οι μονάδες που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα είναι μονάδες παραγωγής ακτίνων X (γραμμικοί επιταχυντές) υψηλών ενεργειών με ενέργειες φωτονίων (4-25MV ) και ενέργειες ηλεκτρονίων (6-20MeV) (9,13,14,15).

Η **εσωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία** είναι η μέθοδος κατά την οποία τοποθετούνται ραδιενεργές πηγές μέσα ή κοντά στον όγκο, προσωρινά ή μόνιμα. Οι μόνιμες πηγές απομειώνονται γρήγορα, αποθέτοντας τη δόση και παραμένουν στο σώμα. Η προσωρινή τοποθέτηση χρησιμοποιεί πηγές υψηλότερης δραστηριότητας που οδηγούνται η σε όγκους μέσα από καθετήρες. Η πηγή και οι συσκευές εφαρμογής αφαιρούνται μετά

την χορήγηση της συνταγογραφούμενης δόσης ακτινοβολίας. Αυτές οι αφαιρούμενες πηγές ακτινοβολίας μπορούν να παρέχουν είτε βραχυθεραπεία χαμηλής δόσης, στους ιστούς για αρκετές ημέρες, είτε βραχυθεραπεία υψηλής δόσης, όπου η εφάπαξ δόση ακτινοβολίας χορηγείται μέσα σε λίγα λεπτά. Η συσκευή μπορεί να εισαχθεί σε μια σωματική κοιλότητα όπως στον κόλπο ή τη μήτρα (ενδοκοιλοειδική βραχυθεραπεία) ή σε αυλό όπως ο οισοφάγος (ενδοαυλική βραχυθεραπεία) ή μπορούν να εισαχθούν σε ιστούς του σώματος όπως στον προστάτη ή στον μαστό (διάμεση βραχυθεραπεία). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η βραχυθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με εξωτερική ακτινοθεραπεία. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία χορηγεί μια κυτταροκτόνο δόση στον όγκο στόχο με επιβαρύνση όμως των γειτνιαζόντων φυσιολογικών ιστών. Με την χορήγηση βραχυθεραπείας δίνεται η δυνατότητα επαυξήσης της ακτινοθεραπευτικής κυτταροκτόνου δόσης στο όγκο στόχο χωρίς όμως επιπλέον επιβάρυνση των φυσιολογικών περιξ του όγκου ιστών (9,13,14,15).

**Η θεραπεία με ραδιοϊσότοπα** εφαρμόζεται στο τμήμα πυρηνικής ιατρικής. Η χρήση ραδιονουκλεϊδίων στη θεραπεία έχει αναγνωριστεί εδώ και πολλές δεκαετίες. Η θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια έχει το πλεονέκτημα της παροχής μιας εξαιρετικά συγκεντρωμένης απορροφούμενης δόσης στον στοχευόμενο όγκο, ενώ προστατεύει τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς. Επιπλέον, η εκλεκτική ικανότητα της θεραπείας με ραδιονουκλεΐδια, δηλαδή η ευκολία συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο υπό έλεγχο όργανο, είναι πλεονεκτική στη θεραπεία συστηματικής κακοήθειας, όπως στις οστικές μεταστάσεις, όπου η ακτινοβολία ολόκληρου του σώματος με χρήση εξωτερικής ακτινοθεραπείας είναι αδύνατη λόγω της τοξικότητας που θα προκαλούσε. Δεδομένου ότι η χορήγηση ραδιονουκλεϊδίων είναι ελάχιστα επεμβατική και η διάρκεια της θεραπείας είναι μικρότερη από τη χημειοθεραπεία,

η στοχευμένη θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια έχει γίνει ένας από τους πλέον προτιμώμενους τύπους θεραπείας καρκίνου. Η πιο κοινή εφαρμογή της θεραπείας με ραδιοϊσότοπα είναι στη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς με χρήση ραδιενεργού ιωδίου-131 ( $^{131}\text{I}$ ), ή στην ανακούφιση του πόνου από οστική μετάσταση χρησιμοποιώντας ισότοπο στροντίου-90 ( $^{90}\text{Sr}$ ). Τέλος, η ταχεία ανάπτυξη της πυρηνικής ιατρικής έχει εξελιχθεί με την εισαγωγή ορισμένων νέων ραδιοφαρμάκων όπως το λουτέσιο-177 ( $^{177}\text{Lu}$  DOTA-TATE) για τη θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων οι οποίοι εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (9,13,14,15).

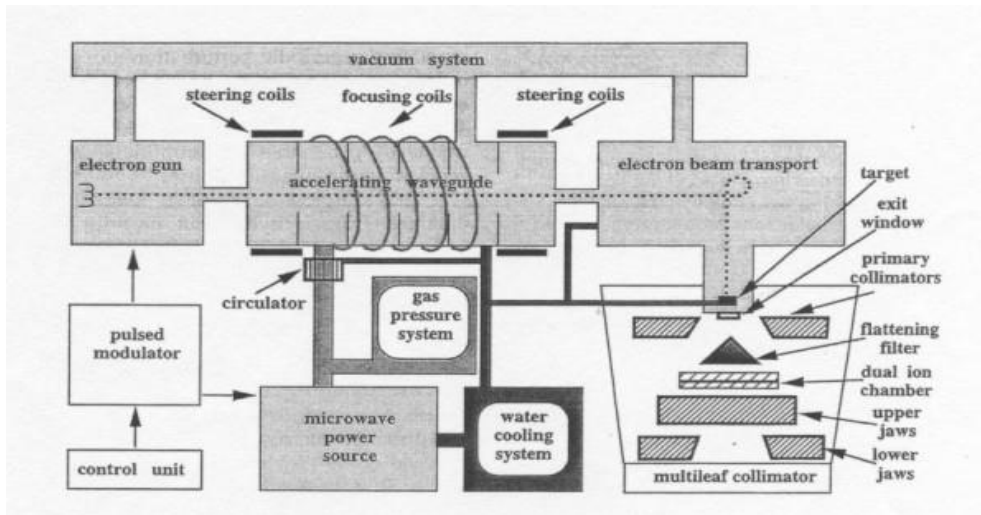
## 4.ΓΡΑΜΜΙΚΟΣ ΕΠΙΤΑΧΥΝΤΗΣ

Ο πρώτος γραμμικός επιταχυντής (8MV) χρησιμοποιήθηκε στο νοσοκομείο Hammersmith, στο Λονδίνο. Στον σύγχρονο πλέον κόσμο, οι γραμμικοί επιταχυντές αποτελούν το σύνολο των εγκατεστημένων μονάδων σε ακτινοθεραπευτικά τμήματα.

Ο γραμμικός επιταχυντής, χρησιμοποιώντας υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά κύματα, επιταχύνει ηλεκτρόνια τα οποία κατ' αυτόν τον τρόπο αποκτούν υψηλή κινητική ενέργεια, η παραγόμενη δέσμη από αυτά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιφανειακούς όγκους. Από την άλλη εάν κατά το ενδιάμεσο την πορείας των ηλεκτρονίων παρεμβληθεί στόχος μεγάλου ατομικού αριθμού εκεί έχουμε την παραγωγή ακτίνων Χ των οποίων η δέσμη χρησιμοποιείται για την θεραπεία όγκων ευρισκόμενων εν τω βάθει (16).

### 4.1 Μέρη γραμμικού επιταχυντή

Η βασική λειτουργία των γραμμικών επιταχυντών είναι σε όλες τις εταιρείες η ίδια (Εικόνα 1). Αυτό που τις διαφοροποιεί είναι τεχνικά χαρακτηριστικά τα οποία προσδίδουν και διαφορετικές δυνατότητες σε κάθε μηχάνημα.



**Εικόνα 1:** Σχηματική αναπαράσταση ενός τυπικού γραμμικού επιταχυντή

(Able, C. M., Hampton, C. J., Baydush, A. H., & Munley, M. T. (2011). Initial investigation using statistical process control for quality control of accelerator beam steering. *Radiation Oncology*, 6(1), 180. doi:10.1186/1748-717x-6-180.)

Ο γραμμικός επιταχυντής αποτελείται από το «πυροβόλο» ηλεκτρονίων από το οποίο εκπέμπονται ηλεκτρόνια με ενέργεια μερικών KeV και τα οποία μεταφέρονται στον κυματοδηγό επιτάχυνσης. Δύο είναι οι τύποι, αυτός των στατικών κυμάτων και ο τύπος των οδοντώντων κυμάτων. Επίσης το μήκος του κυματοδηγού είναι αλληλένδετο με την ενέργεια των ηλεκτρονίων καθώς και με την συχνότητα του μικροκυμάτων. Αυτός αποτελείται από κοιλότητες συντονισμού στις οποίες το παραγώμενο νέφος ηλεκτρονίων αποκτά μεγαλύτερη ενέργεια. Για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο εφαρμόζονται ηλεκτρομαγνητικά κύματα-ραδιοσυχνότητες RF (Magnetron ή Klystron). Οι διαφορές των δύο είναι αρκετές. Αναφορικά εκτός της μορφολογίας τους (κυκλική διάταξη για τον Magnetron και ευθύγραμμη για τον Klystron), οι Klystron έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής (10,000 h για

klystrons σε σύγκριση με 2,000 h για magnetrons) και χρησιμοποιούνται στους γραμμικούς υψηλών ενεργειών.

Μετά την επιτάχυνση των ηλεκτρονίων η δέσμη οδηγείται σε ένα σύστημα «αχρωματικού μαγνήτη»  $270^\circ$  ή  $90^\circ$  που σαν στόχο έχει την απομόνωση των ηλεκτρονίων με ένα φάσμα ενεργειών και την έξοδο ηλεκτρονίων με απολύτως καθορισμένη ενέργεια.

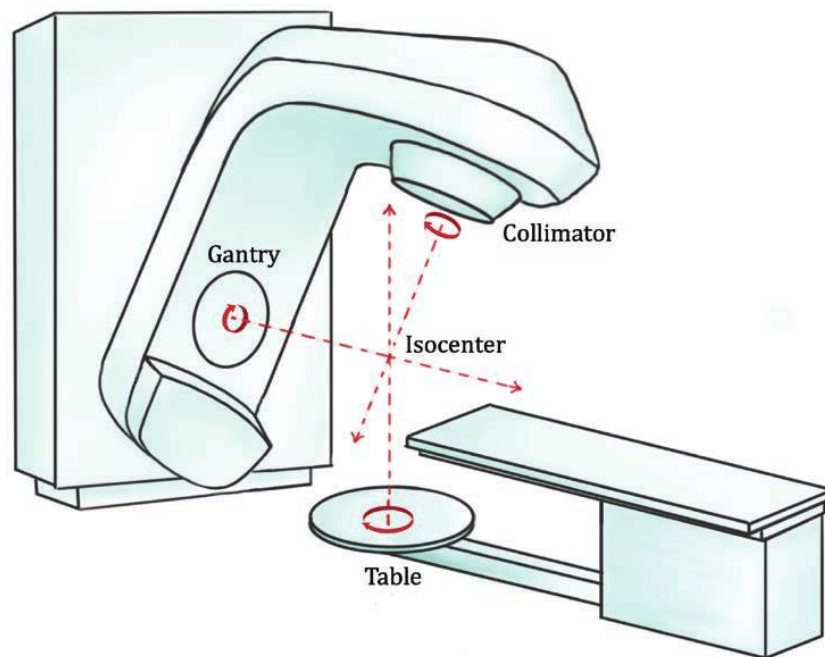
Εν συνεχεία υπάρχουν δύο επιλογές, είτε η δέσμη ηλεκτρονίων να οδηγηθεί απ' ευθείας στον ασθενή για θεραπεία είτε να παρεμβάλουμε στην πορεία της ένα στόχο από βολφράμιο για την παραγωγή φωτονίων.

Αν χρησιμοποιηθεί η δέσμη ηλεκτρονίων οι γραμμικοί διαθέτουν και χρησιμοποιούν ένα διπλό μεταλλικό έλασμα στο οποίο σκεδάζονται τα ηλεκτρόνια δημιουργώντας μια ευρύτερη δέσμη. Επίσης στην εξωτερική πλευρά της κεφαλής του gantry τοποθετούνται αποσπώμενοι κατευθυντήρες κοντά στο σώμα του ασθενούς ώστε να μειώνεται το άνοιγμα της δέσμης ηλεκτρονίων και αυτόματα να μην έχουμε το φαινόμενο της παρασκιάς.

Ο σχηματισμός της δέσμης φωτονίων γίνεται με την χρήση των Z collimators ("jaws") τα οποία καθορίζουν τα μεν primary collimators την μέγιστη γωνία της δέσμης και τα δε secondary το επίπεδο στους άξονες x, y κατά τέτοιο τρόπο ώστε να έχουμε ένα παραλληλεπίπεδο πεδίο ακτινοβολίας. Το μέγιστο του πεδίου είναι  $40 \times 40 \text{cm}$  και SAD (source to axis distance) 100cm που είναι και το ισόκεντρο. Το ισόκεντρο ακτινοβολίας είναι ένα γεωμετρικό σημείο στον χώρο όπου τέμνονται τρεις άξονες (Εικόνα 2). Οι άξονες αυτοί προκύπτουν από την ταύτιση του κέντρου περιστροφής της κεφαλής του Gantry, του συστήματος κατευθυντήρων (collimators) και της κλίνης θεραπείας. Γύρω από εκείνο το



σημείο πραγματοποιούνται όλες οι κινήσεις δημιουργώντας πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας από διαφορετικές γωνίες. Ως αποτέλεσμα οι τεχνικές αυτές ονομάζονται ισοκεντρικές.



**Εικόνα 2:** Ορισμός γεωμετρικού ισοκέντρου γραμμικού επιταχυντή

(Bourland JD. Radiation oncology physics. In: Gunderson LL, Tepper JS, editors. Clinical radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

Ένα φίλτρο επιπέδωσης της δέσμης (flattening filter) είναι τοποθετημένο και χρησιμοποιείται ώστε να σχηματιστεί μία ομοιόμορφη κατανομή της δέσμης λόγω του ότι η δέσμη φωτονίων είναι εντονότερη στο κέντρο.

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας των γραμμικών τα συμβατά, για το κάθε PTV κάθε ασθενή, μολύβδινα blocks αντικαθίστανται από το πολύφυλλο κατευθυντήρα MLC (Multi Leaf

Collimator). Το σύστημα αυτό παρέχει την εφαρμογή πολλαπλών, μολύβδινων φύλλων, διατεταγμένων σε δύο αντιδιαμετρικά αντίθετες ομάδες, τα οποία κινούνται αυτόνομα προσφέροντας ποικίλα σχήματα διαμόρφωσης της δέσμης.

Όλοι οι γραμμικοί επιταχυντές έχουν ένα εσωτερικό σύστημα δοσιμετρίας το οποίο αποτελείται από θαλάμους ιονισμού οι οποίοι σαν στόχο έχουν να καταγράψουν την συμμετρία και την επιπέδωση της δέσμης, να ελέγχουν την δόση (ή τα MU) που αποδίδεται ώστε να διακόψει όταν φτάσει στην επιθυμητή-προγραμματισμένη τιμή και τέλος λειτουργεί και σαν ασφάλεια του μηχανήματος καθώς διακόπτει αυτόματα την ακτινοβολία σε περίπτωση κάποιας δυσλειτουργίας.

Τέλος, για την διαμόρφωση μιας ομοιογενούς κατανομής δέσμης χρησιμοποιούνται τα σφηνοειδή φίλτρα (Wedge-shape filters) λόγω της ανομοιόμορφης απορρόφησης της ακτινοβολίας από τις διαφόρων πυκνοτήτων ανατομικές δομές που συναντά στο πέρασμα της η δέσμη (φωτονίων ή ηλεκτρονίων). Οι σφήνες αυτές ανάλογα την εταιρεία ή το μοντέλο του γραμμικού μπορούν να είναι εσωτερικές στην κεφαλή του gantry ή να τοποθετούνται σε έναν ειδικό δίσκο τοποθέτησης που βρίσκεται στην εξωτερική πλευρά της κεφαλής του gantry (17,18,19,20).

## 5.ΣΤΑΔΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας είναι μία διαδικασία κατά την οποία υπολογίζονται όλες οι παράμετροι με σκοπό την ακτινοβολήση του όγκου-στόχου. Η διαδικασία που ακολουθείται μέχρι και την έναρξη της θεραπείας είναι η ακόλουθη:

### **A) Διάγνωση και απεικόνιση**

Στο πρώτο στάδιο ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος είναι αυτός που θα αποφασίσει την θεραπεία που θα πραγματοποιηθεί στον ασθενή καθώς επίσης και την περιοχή που θα ακτινοβοληθεί. Αυτές οι πρώτες πληροφορίες συλλέγονται από διαγνωστικές εξετάσεις που προσκομίζει ο ασθενής όπως αξονική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI), υπέρηχο (US) ή σπινθηρογράφημα-τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Οι παραπάνω εξετάσεις βοηθούν τόσο στην διάγνωση όσο και στην σταδιοποίηση της νόσου γι αυτό και η υψηλή ευκρίνεια και σκιαγραφική αντίθεση θα πρέπει να είναι η βέλτιστη δυνατή.

### **B) Τοποθέτηση και ακινητοποίηση ασθενούς**

Η επιλογή της θέσης θεραπείας του ασθενούς αποτελεί ίσως το πιο σημαντικό στάδιο όλης της διαδικασίας. Με την χρήση ακινητοποιητικών συστημάτων επιτυγχάνουμε ακρίβεια και επαναληψιμότητα, γεγονός που διασφαλίζει την ακτινοβολήση του όγκου-στόχου με τη συνταγογραφούμενη δόση και την προστασία των γειτονικών υγιών ανατομικών δομών. Μη ακινητοποιημένος ασθενής, σε συνδυασμό με ακούσιες κινήσεις όπως βαθειά εισπνοή-εκπνοή ή βήχας μπορεί να αλλάξει αυτόματα το πεδίο ακτινοβολήσης και τα όρια του PTV. Η χρήση κατάλληλου εξοπλισμού (θερμοπλαστικές μάσκες, συστήματα ακινητοποίησης,

συσκευές κενού αέρος) όπως επίσης και η αξιοποίηση τεχνολογικού εξοπλισμού και προγραμμάτων(συστήματα laser, εικόνες επιβεβαίωσης θέσης θεραπείας, υπέρυθρες κάμερες) μπορούν να μειώσουν ή να εξαλείψουν τυχόν προβλήματα.

#### Γ) Εξομοίωση θεραπείας

Πριν την θεραπεία απαραίτητη είναι η εξομοίωση της θεραπείας. Πραγματοποιείται σε μηχάνημα το οποίο έχει την ίδια γεωμετρία και χαρακτηριστικά με τον γραμμικό επιταχυντή ή σε σύστημα υπολογιστικού τομογράφου (CT) που διαθέτει επίπεδη τράπεζα και σύστημα εξωτερικών (οροφής και επιτοίχια) laser. Επίσης εξομοίωση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μονάδες μαγνητικής τομογραφίας(MRI) καθώς επίσης και συστήματα απεικόνισης ποζιτρονικής εκπομπής (PET-CT).

#### Δ) Σχεδιασμός δομών θεραπείας

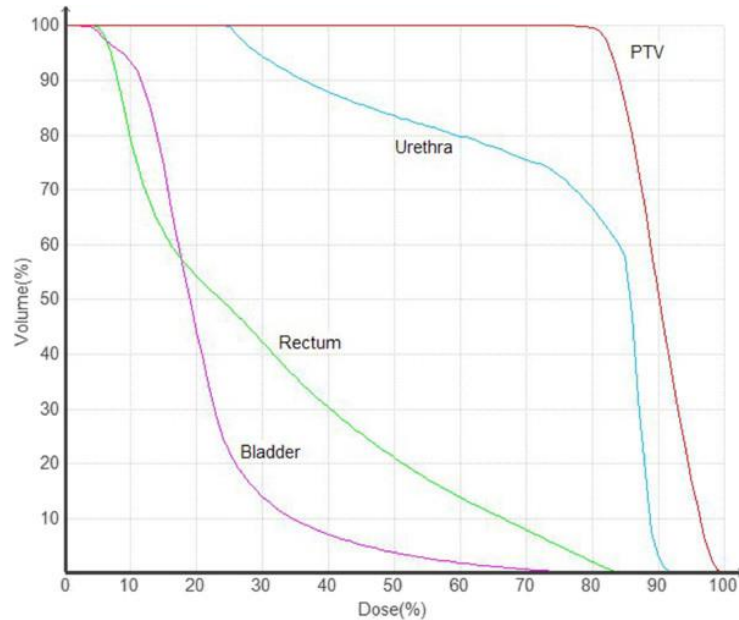
Στο επόμενο στάδιο έχουμε τον σχεδιασμό των ανατομικών δομών καθώς επίσης και των περιοχών που πρόκειται να ακτινοβοληθούν. Ο Διεθνής Οργανισμός Μονάδων και Μέτρησης Ακτινοβολίας ( International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU ) σύστησε ανατομικές δομές και περιοχές οι οποίες θα ακτινοβολούνται. Το 1993 έγινε λόγος για το GTV και το CTV, και το 1999 καθορίστηκε το PTV. Αναλυτικότερα **GTV(Gross Tumor Volume)** με βάση την ICRU είναι ο ορατός ή ψηλαφητός ή απεικονιστικά επιβεβαιούμενος κακοήθης όγκος. Το **CTV(Clinical Target Volume)** είναι ο χωρικός όγκος που περιλαμβάνει το GTV και τυχόν μικροσκοπικές επεκτάσεις της κακοήθειας οι οποίες δεν μπορούν να εντοπιστούν οπτικά με την χρήση ακτινοδιαγνωστικών εικόνων. Ως εκ

τούτου το CTV θεωρείται μια γενική ανατομική περιοχή- Συνεχίζοντας το **ITV(Internal Target Volume)** είναι η δομή που σχεδιάζεται και αποδίδεται σαν περιθώριο στο CTV για να καλύψει περιοχές με ακούσια κίνηση(αναπνοή) ή πλήρωση (κύστη-έντερο). Επιπλέον το **PTV(Planning Target Volume)** είναι η δομή που περιλαμβάνει όλες τις υπόλοιπες γεωμετρίες. Επιπλέον στο PTV συμπεριλαμβάνονται και τυχόν αβεβαιότητες που μπορούν να προκύψουν κατά την τοποθέτηση του ασθενούς ή τυχόν μετακινήσεις του ίδιου ή των ανατομικών περιοχών. Τέλος μείζονος σημασίας, πέραν της διασφάλισης ακτινοβολίας με ακρίβεια του όγκου-στόχου είναι και η μείωση της ακτινικής επιβάρυνσης ή ακόμη και εξάλειψη αυτής στους γειτονικούς υγιής ιστούς γνωστούς ως **Organ At Risk(OAR)**. Τα OAR στην πύελο όπως ουροδόχος κύστη, ορθό, κεφαλές μηριαίων, πρέπει και αυτά να σχεδιαστούν ώστε να αποφύγουμε την έκθεση τους.

#### **E)Υπολογισμός και κατανομή δόση (Planning)**

Ο υπολογισμός της κατανομής της ακτινοθεραπευτικής δόσης στον όγκο-στόχο και στους φυσιολογικούς γειτνιάζοντες ιστούς είναι πρωταρχικός στόχος. Τόσο η χορήγηση και ομοιογενή κατανομή της συνταγογραφούμενης ακτινοθεραπευτικής δόσης όσο και η εκτίμηση της επιβάρυνσης των φυσιολογικών ιστών πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψιν τους αντίστοιχους δοσιμετρικούς περιορισμούς για τα όργανα υψηλού κινδύνου (OARs). Επιπλέον υπολογίζεται η χορηγούμενη δόση για το PTV και το σχήμα θεραπείας(δόση-αριθμός θεραπειών-τεχνική). Τέλος η εκτίμηση της υπολογισμένης δόσης που προσλαμβάνει κάθε ιστός γίνεται μέσω του ιστογράμματος δόσης-όγκου (DVH-Dose Volume Histograms) (Εικόνα 3). Τα διαγράμματα αυτά είναι σημαντικά εργαλεία για την ποσοτική αξιολόγηση των πλάνων θεραπείας καθώς παρέχουν πληροφορίες κατανομής

τιμών δόσης σε ένα καθορισμένο όγκο στόχο καθώς και για τους φυσιολογικούς ιστούς-όργανα που είναι εντός του πεδίου ακτινοβολήσης.



**Εικόνα 3** : Τυπικό διάγραμμα DVH για τον όγκο- στόχο (PTV) και τους φυσιολογικούς ιστούς (ουρήθρα, κύστη, πρωκτός ).

(Bolzicco, G., Favretto, M. S., Satariano, N., Scremin, E., Tambone, C., & Tasca, A. (2013). A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC Urology*, 13(1). doi:10.1186/1471-2490-13-49).

### **ΣΤ)Επιβεβαίωση και έναρξη θεραπείας**

Τα τελευταία χρόνια, χάρη στην ανάπτυξη της τεχνολογίας και την βελτιστοποίηση των μεθόδων ακτινοθεραπείας, έχει δοθεί ακόμη περισσότερη έμφαση στην βελτιστοποίηση της δόσης, στην ακρίβεια της στόχευσης και στην μείωση της τοξικότητας των υγιών ιστών. Συνάμα η ακρίβεια της τοποθέτησης του ασθενούς και οι τυχόν αλλαγές που μπορεί να προκύψουν, με αυτόματη διόρθωση, πριν την ακτινοβολήση βελτιώνουν ακόμη

περισσότερο την θεραπευτική διαδικασία. Η ακρίβεια στην τοποθέτηση του ασθενούς (τομογραφία εξομοίωσης) και η επαναληψιμότητα (θεραπεία) εξαρτάται από την ανατομική περιοχή που πρόκειται να ακτινοβοληθεί γι' αυτό και υπάρχει ένα ευρύ φάσμα συστημάτων ακινητοποίησης (θερμοπλαστικές μάσκες, στρώματα κενού αέρος, συστήματα στήριξης). Ανεξάρτητα των συστημάτων ακινητοποίησης και ειδικών σημάνσεων στο δέρμα του ασθενούς (δερματικοί ιχνηθέτες - tattoo), υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι εσωτερικές κινήσεις των οργάνων π.χ πνεύμονας-όργανα κοιλίας μπορεί να ξεπεράσουν και τα 10mm. Γι' αυτό το λόγο η δυνατότητα της απεικονιστικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας (IGRT- Image Guided Radiation Therapy) δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης και διόρθωσης αυτών των αποκλίσεων.

Ανάλογα με την μέθοδο απεικόνισης τα συστήματα IGRT μπορούν να κατανεμηθούν σε αυτά όπου υπάρχει χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας και σε αυτά που η μέθοδος απεικόνισης δεν στηρίζεται στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

Στα συστήματα που δεν χρησιμοποιούν ιοντίζουσα ακτινοβολία, συγκαταλέγονται συστήματα υπερήχων (π.χ. BAT, SonArray, Clarity), συστήματα με υποβοήθηση καμερών τα οποία αναγνωρίζουν την θέση του ασθενούς και την συγκρίνουν με την θέση στην αξονική κεντροθέτησης (π.χ. AlignRT), συστήματα που στηρίζονται σε ανίχνευση ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων μέσω εμφύτευσης στον όγκο αναμεταδοτών-beacons (π.χ. Calypso) και τέλος ιβρυδικά σύστημα μαγνητικού τομογράφου και γραμμικού επιταχυντή MRI-Guided IGRT(π.χ. ViewRay)

Οι μέθοδοι IGRT με την χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι Electronic Portal Imaging Devices (EPID), KV imaging, Cone Beam CT (CBCT) KV ή MV , Fan Beam KV CT, Fan Beam MV CT.

Η **Electronic Portal Imaging Devices (EPID)** είναι ένα σύστημα απεικόνισης το οποίο ανιχνεύει δέσμες φωτονίων θεραπευτικής ενέργειας (MV). Η φιλοσοφία των EPID συστημάτων, για απεικόνιση με ακτίνες MV (**MV imaging**) στηρίζεται στην ύπαρξη ενός επίπεδου ψηφιακού ανιχνευτή ο οποίος βρίσκεται απέναντι από την κεφαλή του gantry.

Επίσης υπάρχει και το σύστημα απεικόνισης το οποίο ανιχνεύει δέσμες φωτονίων ενέργειας KV (**KV imaging**). Είναι ένα σύστημα κλασικής λυχνίας παραγωγής ακτίνων X τοποθετημένη αντιδιαμετρικά με τον ανιχνευτή. Υπάρχουν γραμμικοί που χρησιμοποιούν είτε KV είτε MV ακτίνες X ή έχουν την δυνατότητα και των δύο τεχνικών . Σχετικά με την ποιότητα εικόνας, στις KV εικόνες έχουμε καλύτερη αντιθετική διακριτική ικανότητα μαλακών ιστών συγκριτικά με τις MV εικόνες, ενώ σε περίπτωση ύπαρξης μεταλλικού ενθέματος ,στο υπό απεικόνιση ανατομικό θέμα, έχουμε μικρότερη παραμόρφωση στις MV εικόνες απ' ότι στις KV. Αυτό συμβαίνει λόγω επικράτησης φαινομένου Compton, όπου η απεικόνιση δεν εξαρτάται απο τον ατομικό αριθμό (Z) του υλικού και ως αποτέλεσμα έχουμε μικρότερη σκέδαση.

Στην δισδιάστατη απεικόνιση με ακτίνες X ενέργειας KV, η εικόνα που προκύπτει είναι δύο διαστάσεων (2D). Επιπλέον με την ίδια ενέργεια έχουμε την δυνατότητα ακτινοσκοπικής μελέτης της ανατομίας ενδιαφέροντος. Η ιδιαιτερότητα λόγω αναπνοής ή ακούσιας εσωτερικής κίνησης των οργάνων, δεν μας επιτρέπει την παρατήρηση και διόρθωση τυχόν



λαθών σχετικά με την κλίση που μπορεί να υπάρχει. Ο μέσος όρος της προσλαμβανόμενης δόσης σε κάθε εικόνα είναι 1-3 mGy για KV συστήματα και 30-70 mGy για MV συστήματα (23).

Με τα παραπάνω συστήματα έχουμε υψηλή αντίθεση οστών και μαλακού ιστού, και η απεικόνιση των μαλακών μορίων αποτελεί πρόβλημα. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, καινούργια προγράμματα απεικόνισης και καινούργια μηχανήματα δίνουν την δυνατότητα ογκομετρικής απεικόνισης 3D. Παλαιότερα, γινόταν χρήση αξονικού τομογράφου ο οποίος ήταν εγκατεστημένος στον ίδιο χώρο με τον γραμμικό επιταχυντή (Fan Beam KV CT / CT-on-Rails). Πλέον υπάρχει δυνατότητα ενσωμάτωσης αξονικού τομογράφου στον γραμμικό επιταχυντή (Fan Beam MV CT) ,είτε εξοπλισμού για KV (CBCT) ή MV (CBCT) (21,22,23,24,25).

## 6. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, 3D-CRT (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy) στοχεύει στην προσαρμογή της ακτινοθεραπευτικής δόσης στην περιοχή ενδιαφέροντος, μειώνοντας την ακτινική επιβάρυνση στους γειτνιάζοντες υγιείς ιστούς. Η **3D-CRT** αναφέρεται σε πλάνο θεραπείας το οποίο προκύπτει με χρήση εικόνων υψηλής ευκρίνειας αξονικού τομογράφου ή και με αντίστοιχες εικόνες μαγνητικού τομογράφου, PET, ή και fusion αυτών. Οι πιο βασικές ακτινοθεραπευτικές τεχνικές σε σειρά εξέλιξης είναι οι: **τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3DCRT)**, **διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT)** και τέλος η **ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy-VMAT)**.

Η πιο απλή μορφή 3D-CRT τεχνικής είναι αυτή κατά την οποία μπορούν να εφαρμοστούν πολλαπλές δέσμες από διαφορετικές γωνίες με συγκεκριμένο σχήμα και μέγεθος πεδίου από κάθε γωνία ακτινοβολήσης.

Στην διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (**Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT**) υπάρχει η δυνατότητα όλες οι περιοχές ενδιαφέροντος να ακτινοβοληθούν ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας διαμορφούμενης έντασης δέσμη γεγονός που βοηθά στην μείωση του μεγέθους του πεδίου και ως εκ τούτου την αποφυγή ακτινοβολήσης υγιών ιστών. Κατά την τεχνική αυτή γίνεται συνδυασμός εκ διαμέτρου αντίθετων πεδίων και είναι μία μέθοδος όπου τα τελευταία 15 χρόνια χρησιμοποιείται για πολλούς τύπους καρκίνου.

Πιο πρόσφατη τεχνική είναι η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (**Volumetric Modulated Arc Therapy-VMAT**), η οποία συνδυάζει την IMRT τεχνική με ταυτόχρονη τοξοειδή κίνηση της κεφαλής του gantry γύρω από τον όγκο στόχο.

Πιο συγκεκριμένα η κεφαλή του gantry μετακινείται γύρω από τον ασθενή καθ' όλη την διάρκεια της ακτινοβολήσης με ταυτόχρονη μετακίνηση και προσαρμογή του πολύφυλλου κατευθυντήρα (**multileaf collimator -MLC**) (26,27).

## 7. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

### 7.1 Ανατομία

Ο προστάτης αδένας βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα την πυέλου σε θέση μπροστά και κάτω από την ουροδόχο κύστη, και περιβάλλει το αρχικό τμήμα της ουρήθρας.

Έχει σημαντικό ρόλο στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα με τον βασικό του ρόλο να είναι η έκκριση αλκαλικού υγρού που λειτουργεί προστατευτικά για τα σπερματοζώαρια παρέχοντάς τους το ιδανικό περιβάλλον όταν εισέλθουν στο όξινο περιβάλλον του κόλπου. Επιπλέον με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ο χρόνος ζωής των σπερματοζωαρίων δίνοντας έτσι χρόνο για την γονιμοποίηση του ωαρίου. Επίσης ο εμπλουτισμός του σπέρματος με το προστατικό υγρό επιτρέπει την προώθηση του σπέρματος στην ουρήθρα.

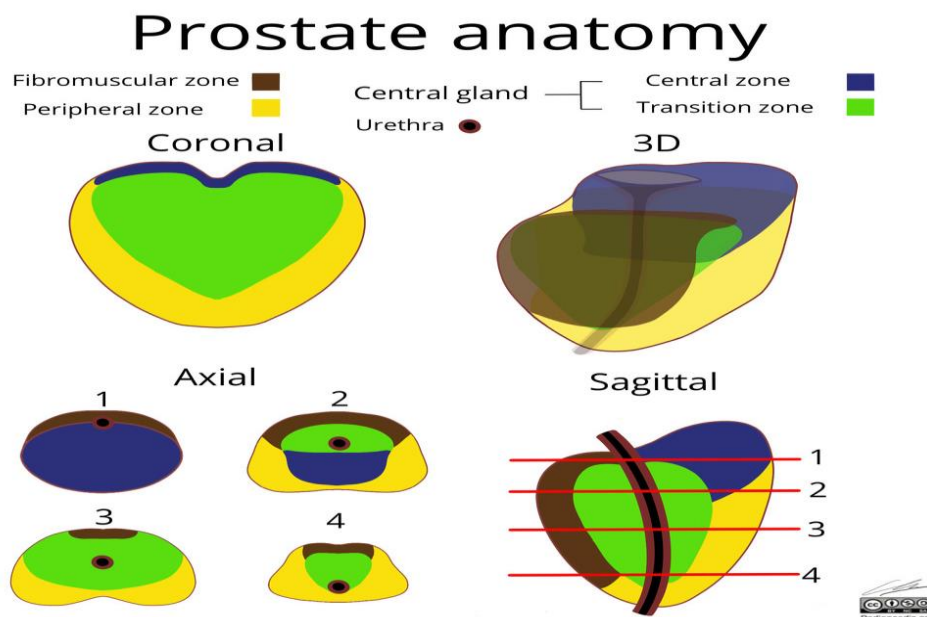
Σύμφωνα με την παραδοσιακή ανατομική ο προστάτης έχει πέντε λοβούς (πρόσθιο, οπίσθιο, μέσο και δύο πλάγιους), οι οποίοι όμως επειδή δεν διαχωρίζονται ευκρινώς ο αδένας περιγράφεται καλύτερα βάσει της εσωτερικής του αρχιτεκτονικής.

Έτσι λοιπόν, κατά τον **Mc Neal** (Εικόνα 4), ο προστάτης αποτελείται από τις εξής ζώνες:

- την **περιφερική ζώνη**, που αποτελεί την περιοχή ανάπτυξης του καρκίνου του προστάτη αλλά και των χρόνιων φλεγμονών. Φυσιολογικά είναι η μεγαλύτερη ζώνη, αποτελείται κατά 70% από αδενικό στοιχείο, περιβάλλει ένα μεγάλο μέρος της κεντρικής ζώνης και ένα τμήμα της ουρήθρας.
- τη **μεταβατική ζώνη** που περιβάλλει ένα τμήμα της ουρήθρας, αυτό που βρίσκεται ανάμεσα από την κύστη και την σπερματική ακρολοφία, και αποτελεί την περιοχή της

υπερπλασίας. Φυσιολογικά είναι το μικρότερο κομμάτι του αδένος (μόλις το 5%). Στη φάση όμως της υπερπλασίας αποτελεί το μεγαλύτερο που πιέζει και τα υπόλοιπα έτσι ώστε να ατροφίσουν.

- την **κεντρική ζώνη** που οριοθετείται στη βάση του προστάτη και έρχεται σε σχέση με τους σπερματικούς πόρους. Βρίσκεται μεταξύ περιφερικής και μεταβατικής ζώνης και αποτελείται μόνο κατά 25% από αδενικό στοιχείο.
- το **πρόσθιο ινομυωματώδες στρώμα** που καλύπτει την πρόσθια επιφάνεια του προστάτη, στερείται πλήρως αδενικού στοιχείου και περιέχει κυρίως μυϊκό και ινώδη ιστό (28,29,30).



**Εικόνα 4:** Προστάτης αδένος, διάκριση σε ζώνες κατά Mc Neal

(Gendy D, Prostate anatomy. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 07 Feb 2023)  
<https://doi.org/10.53347/rID-93412>

## 7.2 Διάγνωση-Μέθοδοι Απεικόνισης

Η διάγνωση καθώς επίσης και η σταδιοποίηση στον καρκίνο του προστάτη παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην γενική εικόνα του ασθενούς. Ανεξάρτητα των τεχνολογικών εξελίξεων, η δακτυλική εξέταση( **DRE - Digital Rectal Examination**) και ο έλεγχος του **PSA (ειδικό προστατικό αντιγόνο)** μέσω αιματολογικών εξετάσεων αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την διάγνωση και σταδιοποίηση. Απεικονιστικά ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να ανιχνεύεται με υπερηχο (US), με την πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία( mpMRI), σύγκριση μέσω fusion εικόνων πολυπαραμετρικής μαγνητικής και εικόνων υπερήχου, καθώς επίσης και με εκπομπή ποζιτρονίων(PET-CT). Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία ή με πυρηνική ιατρική(<sup>18</sup>F-Choline /<sup>18</sup>F-Χολίνη και <sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Γάλλιο) βοηθά στην καλύτερη εύρεση του λεμφαδένα φρουρού και στην ανάδειξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Όπως προαναφέρθηκε οι μέθοδοι εκλογής για ανάδειξη του καρκίνου του προστάτη είναι η δακτυλική εξέταση και η εξέταση PSA ακολουθώντας μετά η βιοψία με υπέρηχο (TRUS - Transrectal Ultrasound). Στα πλαίσια πλυθησμιακού ελέγχου πάνω από 60% των ασθενών διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη.

Η δακτυλική εξέταση από μόνη της δεν μπορεί να αναδείξει την κακοήθεια αλλά η ψηλάφηση αναμοιόμορφων στοιχείων στον προστάτη σίγουρα μπορεί να είναι η ένδειξη για βιοψία.

Στα πλαίσια της εκτίμησης ασθενείς μπορούν να έχουν ακόμη και φυσιολογική δακτυλική εξέταση με το PSA να είναι αυξημένο.

Επίσης η εξέταση PSA έχει άμεση σχέση με τον αδένα και την λειτουργία του και όχι με την ύπαρξη κακοήθειας διότι μπορεί αυξημένες τιμές PSA να είναι μία καλόηθεια ή προστατίτιδα.

Στο στάδιο της διερεύνησης ενός ασθενούς με Ca προστάτη εκτός της κλινικής εξέτασης και των μετρήσεων PSA, η βιοψία που μπορεί να γίνει με την χρήση υπερήχου αποτελεί την ιδανική εξέταση. Οι πληροφορίες που παρέχονται από την βιοψία βοηθούν στο να αποσαφηνιστεί η ύπαρξη κακοήθειας. Ο παθολογοανατόμος μελετά τα ιστοτεμάχια χρησιμοποιώντας ένα σύστημα βαθμονόμησης για τον καρκίνο του προστάτη, το **Gleason score** (Εικόνα 5). Η διαδικασία αυτή διενεργείται με την χρήση μικροσκοπίου ορίζοντας έναν πρωτεύοντα και έναν δευτερεύοντα αριθμό που αντιστοιχούν σε πρότυπα εμφάνισης του όγκου, σε διαφοροποίηση κυττάρων και κατ'επέκταση σε επιθετικότητα του όγκου. Ο βαθμός κακοήθειας βασίζεται στην αρχιτεκτονική των καρκινικών κυττάρων καθώς επίσης και στην διαφοροποίησή τους, με Gleason grade 1 να είναι χαμηλού κινδύνου και ανώτατη βαθμίδα αυτή του υψηλού κινδύνου να είναι Gleason grade 5. Το Gleason score προκύπτει από το άθροισμα δύο αριθμών. Ο πρώτος αριθμός αντιστοιχεί στο επικρατέστερο δείγμα βαθμού κακοήθειας ενώ το δεύτερο στο αμέσως πιο κοντινό υπόδειγμα. Εάν το δείγμα είναι του ίδιου βαθμού κακοήθειας τότε διπλασιάζουμε τον ίδιο αριθμό. Ο τύπος αυτός γράφεται σαν μία μαθηματική εξίσωση π.χ. (4+3=7). Στο συγκεκριμένο παράδειγμα το επικρατέστερο δείγμα αντιστοιχεί σε grade 4 και το αμέσως επόμενο σε grade 3. Εάν το επικρατέστερο ήταν grade 3 και το επόμενο grade 4 μπορεί το άθροισμα να είναι το ίδιο αλλά η εξίσωση θα γράφεται 4+3=7 το οποίο αντιπροσωπεύει ένα γενικό πιο υψηλό Gleason Score και αυτόματα πιο επιθετικό είδος κακοήθειας. Τέλος με βάση την παθολογοανατομική έκθεση, τις κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις γίνεται η σταδιοποίηση

προκειμένου να ελεγχθούν η τοπική επέκταση της νόσου ή ακόμη και η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (31,32,33).

### *ISUP Prostate Cancer Grade Groups*

Grade group	Gleason score	Gleason pattern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 or 10	4+5, 5+4, or 5+5

**Εικόνα 5:** Διεθνής Εταιρεία Ουρολόγων Παθολόγων / Βαθμίδες και κατηγοριοποίηση ασθενών με καρκίνο του προστάτη αδένος, με βάση το Gleason score και την αρχιτεκτονική των καρκινικών κυττάρων

(Jones J, Feger J, Bell D, et al. Gleason score. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 08 Feb 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-9054>)



## 8. ΤΥΧΑΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας, τόσο στην προετοιμασία όσο και στην διάρκεια των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, στόχος είναι η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα. Σε όλα τα στάδια αυτής της διαδικασίας υπεισέρχονται γεωμετρικές αποκλίσεις, τα οποία περιγράφονται ως λάθη ανάμεσα στο σχεδιαζόμενο πλάνο και την εφαρμογή αυτού (2).

Ο Διεθνής Οργανισμός Μονάδων και Μέτρησης Ακτινοβολίας ( International Commission on Radiation Units and Measurements -ICRU ) προτείνει τρεις πηγές γεωμετρικών αποκλίσεων, την ποικιλομορφία στην τοποθέτηση του ασθενούς, την μετακίνηση των οργάνων και τα μηχανικά-τεχνολογικά θέματα που μπορεί να υπάρχουν ή να προκύψουν (34).

Οι αποκλίσεις –σφάλματα κατά την διάρκεια μιας ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα συστηματικά και τα τυχαία.

Τα συστηματικά γεωμετρικά σφάλματα παρουσιάζονται κυρίως στην προετοιμασία της θεραπείας και πιο συγκεκριμένα στο στάδιο της εξομοίωσης και του σχεδιασμού πλάνου θεραπείας με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Λόγω διαφορετικών πηγών εμφάνισης συστηματικών γεωμετρικών σφαλμάτων, διακρίνονται σε:

- **Σφάλμα σχεδιασμού του όγκου-στόχο.**
- **Σφάλμα τοποθέτησης του ασθενούς.**

- Σφάλμα λόγω αλλαγής θέσης και σχήματος του όγκου-στόχου.
- Σφάλμα λόγω διαφορετικής ταύτισης των εικόνων μέσω IGRT δεδομένου του γεγονότος πως διαφορετικοί Τ.Α.Α. και ακτινοθεραπευτές-ογκολόγοι θα εμπλακούν στην αξιολόγηση και ταύτιση των εικόνων (35).

Τα τυχαία γεωμετρικά σφάλματα εντοπίζονται κατά την διάρκεια της θεραπευτικής πράξης και γι' αυτό το λόγο αναφέρονται ως καθημερινά σφάλματα έκθεσης. Η εμφάνισή τους εντοπίζεται τόσο στην διεύθυνση μετακινήσεων στους 3 γεωμετρικούς άξονες X-Lateral, Y-Longitudinal και Z-Vertical όσο και στην απόδοση της ημερήσιας δόσης κατά της διάρκεια μίας ακτινοθεραπευτικής συνεδρίας.

Με βάση την πηγή εμφάνισής τους τα τυχαία γεωμετρικά σφάλματα, διακρίνονται σε :

- Σφάλμα στην καθημερινή τοποθέτηση του ασθενούς πάνω στην ακτινοθεραπευτική κλίνη.
- Σφάλμα λόγω αλλαγής θέσης και σχήματος του όγκου-στόχου.
- Σφάλμα κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας λόγω εσωτερικής κίνησης των οργάνων (intrafraction error).
- Σφάλμα λόγω διαφοράς στη σύντηξη (image registration) των απεικονιστικών δεδομένων για τον υπολογισμό των αποκλίσεων τοποθέτησης λόγω του ότι διαφορετικοί Τ.Α.Α. και ακτινοθεραπευτές-ογκολόγοι θα εμπλακούν στην αξιολόγηση και ταύτιση των εικόνων.

- **Σφάλμα λόγω μηχανικών – τεχνολογικών περιορισμών που σαν επηρεάζουν την ακρίβεια των διαδικασιών (35).**

Η επίδραση των τυχαίων και συστηματικών λαθών στην συνταγογραφούμενη δόση είναι διαφορετική. Τα τυχαία λάθη δείχνουν να ασαφопоιούν την δόση (blurring) ενώ τα συστηματικά λάθη επιδρούν στην μετακίνηση της κατανομής της δόσης του CTV (35).

Λόγω των ανωτέρω, περιθώρια ασφάλειας (safety margins) πρέπει να ορίζονται με σκοπό την κάλυψη του όγκου στόχου και την μείωση των περιθωρίων της δόσης των υγιών ιστών.

Σύμφωνα με το ICRU Report 50 το CTV περιλαμβάνει το GTV έχοντας δώσει ένα περιθώριο καλύπτοντας την μικροσκοπικά μη ορατή νόσο. Η έννοια των μετρήσεων και περιθωρίων κατά van Herk et al και Stroom and Heijmen αποδίδουν περιθώριο ανάμεσα στο CTV και το PTV. Ο van Herk et al χρησιμοποίησαν ως μέτρο για τον ορισμό του περιθωρίου το ελάχιστο της συνταγογραφούμενης δόσης για το CTV. Σύμφωνα με τα διαγράμματα DVH προέκυψε ένα περιθώριο το οποίο διασφαλίζει πως το 90% των ασθενών θα λαμβάνει μια ελάχιστη συσσωρευτική δόση CTV τουλάχιστον 95% της συνταγογραφούμενης. Το περιθώριο αυτό είναι 2,5 φορές το συνολικό SD των συστηματικών σφαλμάτων συν 0,7 φορές το σύνολο SD των τυχαίων σφαλμάτων  $M=2,5\sigma + 0,7\sigma$  (2).

Για την διόρθωση των λαθών που θα προκύψουν υπάρχουν δύο μέθοδοι. Κατά την **online διόρθωση** έχουμε την δυνατότητα μέτρησης του λάθους πριν την θεραπεία και να το διορθώσουμε, γεγονός που βοηθά στην εξάλειψη του ημερήσιου τυχαίου λάθους. Η online διόρθωση μας παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια κινήσεων και ενεργειών χωρίς βέβαια αυτό να αποκλείει την ύπαρξη υπολειματικού λάθους (π.χ. intrafraction motion-κινήσεις ενδιάμεσα των ακτινοθεραπευτικών κλασμάτων).

Από την άλλη στην **off-line διόρθωση**, ελέγχονται οι αποκλίσεις από τις προηγούμενες συνεδρίες, αναλύονται, γεγονός που βοηθά στο να καθοριστούν οι μετέπειτα τοποθετήσεις (set-up). Είναι πολύ αποτελεσματική όταν υπάρχουν συστηματικά λάθη 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. Δύο κύριες κατηγορίες έχουμε στην off-line διόρθωση το « shrinking action level' (SAL) protocol, το οποίο έχει περιγραφεί από τον Bel *et al.* το 1993, και το 'no action level' (NAL) protocol, του de Boer and Heijmen το 2001, καθώς επίσης και την επέκταση του τελευταίου σε 'extended no action level' (e-NAL) το 2007 (36).

## 9. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 9.1 Εξοπλισμός

#### Γραμμικός Επιταχυντής

Το αντικαρκινικό νοσοκομείο Πειραιά "ΜΕΤΑΞΑ" διαθέτει δύο γραμμικούς επιταχυντές. Το πειραματικό μέρος διενεργήθηκε με δεδομένα από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στον έναν γραμμικό επιταχυντή, μοντέλο DHX της εταιρείας VARIAN, καθότι σε αυτόν πραγματοποιούνται θεραπευτικά πρωτόκολλα IMRT. Ο Varian Clinac DHX έχει τη δυνατότητα παραγωγής ακτίνων Χ ενέργειας 6 και 16 MV καθώς επίσης και σωματιδιακή ακτινοβολία ηλεκτρονίων ενεργειών 6, 9, 12, 15, 18 MeV. Διαθέτει πολύφυλλο κατευθυντήρα(multileaf collimator) 60 ζευγών μολύβδινων φύλλων, εκ των οποίων τα 32 ζεύγη έχουν πάχος 2.5 mm και βρίσκονται κεντρικά, και τα υπόλοιπα 28 ζεύγη φύλλων έχουν πάχος 5 mm και βρίσκονται περιφερικά. Οι δυνατότητες ακτινοθεραπείας με απεικονιστική καθοδήγηση (IGRT) είναι 3D με KV-CBCT, και 2D, είτε με On Board kV Imaging είτε με EPI (Electronic Portal Image) MV. Η κλίνη είναι τεσσάρων βαθμών ελευθερίας (κίνηση στον κεφαλουραίο άξονα, στον προσθιοπίσθιο άξονα , στον πλαγιοπλάγιο άξονα και μία στροφή).

## **Αξονικός Τομογράφος**

Οι τομογραφίες εξομοίωσης πραγματοποιούνται στο τμήμα του αξονικού τομογράφου του νοσοκομείου όπου είναι εγκατεστημένος αξονικός τομογράφος SOMATON Definition AS+, 128 τομών. Για την σάρωση του ασθενούς χρησιμοποιείται πρωτόκολλο RT Pelvis με τομές σάρωσης 3.0mm. Η σάρωση πραγματοποιείται από το ύψος του Ο2 σπόνδυλου έως κάτω από την ηβική σύμφυση, στο ύψος των ελάσσονων τροχαντήρων. Λόγω της χαμηλής αντίθεσης που παρατηρείται στα μαλακά μόρια, γίνεται χρήση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας για την καλύτερη ανάδειξη αγγειούμενων περιοχών με απώτερο στόχο την απεικόνιση και σχεδιασμό του όγκου στόχου και των τοπικοπεριοχικών λεμφαδένων.

## **Προετοιμασία και ακινητοποίηση ασθενούς**

Μία εβδομάδα πριν την αξονική κεντροθέτηση, ο ασθενής έχει λάβει πρόγραμμα προετοιμασίας τόσο όσο αφορά στη διατροφή, ώστε το ορθό να έχει την ελάχιστη δυνατή πλήρωση κατά τη σάρωση, καθώς και σε ότι αφορά την ενυδάτωση του. Στόχος είναι η καλύτερη δυνατή απεικόνιση και επαναληψιμότητα σε ότι αφορά το μέγεθος (πλήρωση) του ορθού όσο και της κύστης. Ο ασθενής καλείται να εφαρμόσει τις οδηγίες που του έχουν δοθεί μέχρι και το πέρας της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας.

Κατά την ημέρα της τομογραφίας εξομοίωσης ο ασθενής προσέρχεται στο τμήμα του αξονικού τομογράφου. Οι οδηγίες δίνονται από τους τεχνολόγους-ακτινολόγους του εργαστηρίου οι οποίοι και θα πραγματοποιήσουν την εξέταση. Πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής ενημερώνεται να κενώσει την κύστη του και αμέσως να ξεκινήσει την πόση νερού περίπου 500ml, με την ολοκλήρωση της όλης διαδικασίας σε 5'. Μετά την πάροδο 30'- 45'

(χρόνος πλήρωσης της ουροδόχου-comfortably full bladder), ο ασθενής προσέρχεται στον χώρο του αξονικού τομογράφου. Γίνεται χρήση ειδικής carbon fiber κλήνης και συστημάτων ακινητοποίησης knee fix - feet fix , ενώ κάτω απο το κεφάλι τοποθετούμε μαξιλάρι. Γίνεται καταγραφή των συστημάτων ακινητοποίησης και τυχόν παραμέτρων έτσι ώστε η ίδια τοποθέτηση να χρησιμοποιηθεί καθ'όλη την διάρκεια των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών. Είναι σημαντικό να διαβεβαιωθούμε ότι ο ασθενής είναι σε άνετη θέση με σωστα ευθειασμένη τη σπονδυλική στήλη προκειμένου να αποφευχθεί κλίση της λεκάνης (μετακίνηση pitch). Στη συνέχεια γίνεται σήμανση με χρήση tattoo, των τριών σημείων ορισμού του ισοκέντρου αναφοράς. Εν συνεχεία πραγματοποιείται η σάρωση και τέλος οι εικόνες αποστέλλονται στον σταθμό δημιουργίας πλάνων ακτινοθεραπείας στο τμήμα ιατρικής φυσικής.

### **Σχεδιασμός- Επιβεβαίωση πλάνου-Χορήγηση θεραπείας**

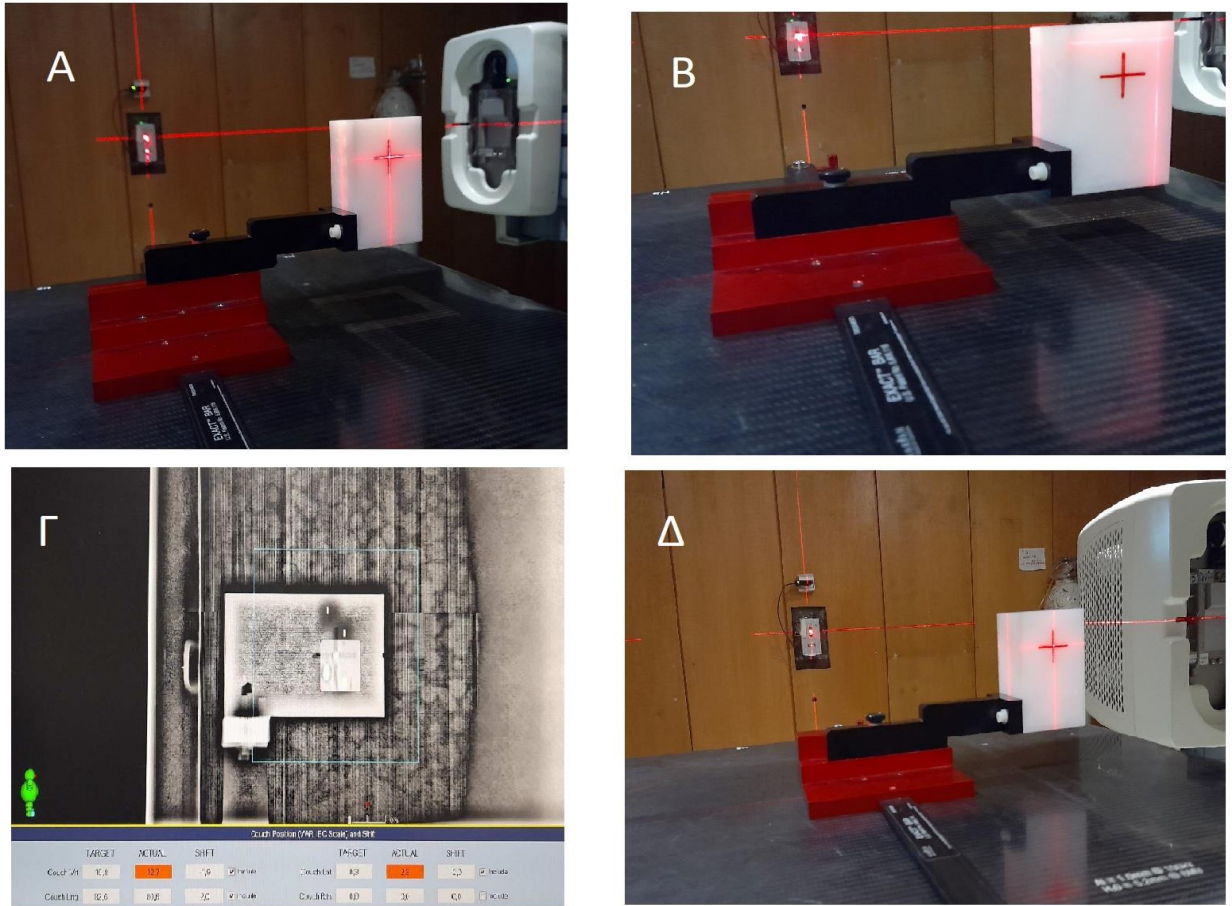
Αρχικά ο ακτινοθεραπευτής- ογκολόγος στον σταθμό εργασίας σχεδιάζει τα περιγράμματα των περιοχών GTV,CTV και PTV καθώς και των οργάνων υψηλού κινδύνου (OARs). Επιπλέον, αποφασίζει για το πρωτόκολλο θεραπείας , το οποίο περιλαμβάνει στοιχεία όπως το σύνολο των συνεδριών της θεραπείας, καθώς επίσης την ημερήσια και την συνολική δόση που θα λάβει ο όγκος-στόχος. Έπειτα σχεδιάζεται το πλάνο θεραπείας όπου αποφασίζεται η διάταξη των δεσμών ακτινοβολήσης ώστε να επικεντρώνονται στον όγκο-στόχο αποφεύγοντας κατά το δυνατόν τους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Έπειτα ιατρός και ακτινοφυσικός ορίζουν την τεχνική ακτινοθεραπείας που θα χρησιμοποιηθεί με απότερο σκοπό για τον όγκο-στόχο να λάβει τουλάχιστον το 95% της συνταγογραφούμενης δόσης.

Τέλος η εκτίμηση της υπολογισμένης δόσης που προσλαμβάνει κάθε ιστός γίνεται μέσω του ιστογράμματος δόσης-όγκου DVH(dose volume histograms).

### **Έλεγχος Ποιότητας**

Ο καθημερινός έλεγχος της γεωμετρίας απεικόνισης γίνεται με την χρήση κυβοειδούς phantom κατά το οποίο ελέγχεται η σύμπτωση τόσο των πλευρικών laser τοποθέτησης όσο και του κεντρικού άξονα laser τοποθέτησης, με το ισόκεντρο. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται μέσω εικόνων 2D KV (LAT και AP). Το κυβοειδές phantom τοποθετείται σε μία από τις 3 διαθέσιμες θέσεις (Εικόνα 6-A). Αμέσως μετά τοποθετείται σε μία από τις άλλες δύο διαθέσιμες θέσεις (Εικόνα 6-B) οι οποίες είναι εκτός κέντρου marker αλλά γνωστής θέσης, συνεπώς έχουμε αναμενόμενες μετακινήσεις. Γίνεται λήψη δύο εικόνων (LAT και AP), γίνεται σύγκριση με τις αντίστοιχες εικόνες ανακατασκευής (digitally reconstructed radiograph-DRR) και κάνουμε τις απαραίτητες μετακινήσεις (Εικόνα 6-Γ). Καταγράφεται η τελική θέση του κρεβατιού (Εικόνα 6-Δ) η οποία ελέγχεται και χειροκίνητα στο δωμάτιο θεραπείας. Συνεπώς μέσω της παραπάνω διαδικασίας μπορούμε να ελέγξουμε την κίνηση της κλίνης και την ανταπόκριση του συστήματος στις οποιοσδήποτε μετακινήσεις.





**Εικόνα 6:** Διαδικασία καθημερινού ελέγχου ποιότητας γεωμετρίας απεικόνισης, με χρήση κυβοειδούς phantom

Για τον έλεγχο ποιότητας εικόνας του CBCT χρησιμοποιείται το Catphan CTP504 ομοίωμα το οποίο παρέχει πληροφορίες γεωμετρικής ακρίβειας, διακριτικής ικανότητα χαμηλής αντίθεσης, θορύβου, χωρικής διακριτικής ικανότητας και μετρήσεων HU.

## 9.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στην παρούσα μελέτη ελήφθησαν δεδομένα μετατοπίσεων 42 ασθενών (61ετών -84ετών) οι οποίοι πραγματοποίησαν IMRT θεραπεία το χρονικό διάστημα Μάιος 2022-Νοέμβριος 2022. Το σύνολο των θεραπειών κυμαινόταν από 24-28 συνεδρίες με συνολική δόση 60-68 Gy. Από τις 1131 μετρήσεις απορρίφθηκαν 18 διότι παρουσίαζαν μετατόψεις (στην τράπεζας θεραπείας) πάνω από 2cm.

Μελετήθηκαν για κάθε ασθενή, οι γεωμετρικές αποκλίσεις μεταξύ του ισόκεντρου που προκύπτει από το πλάνο θεραπείας και του νέου ισόκεντρου. Το ισόκεντρο θεραπείας προκύπτει από τις διορθωτικές μετακινήσεις στους τρεις άξονες, χρησιμοποιώντας τεχνική απεικονιστικής επιβεβαίωσης IGRT και on line διόρθωση, λίγο πριν τη χορήγηση της θεραπείας. Πριν την παραπάνω διαδικασία έχει προηγηθεί μετατόπιση Δ (DELTA COUCH SHIFT) της ακτινοθεραπευτικής κλίνης θεραπείας με σκοπό την μετατόπιση του ισόκεντρου της τομογραφίας εξομοίωσης στο ισόκεντρο του πλάνου θεραπείας.

Για τον υπολογισμό των γεωμετρικών αποκλίσεων και τον καθορισμό της τελικής θέσης θεραπείας του ασθενούς γινόταν καθημερινό on line imaging είτε με KV-CBCT (Πίνακας 1) είτε με 2D-KV (Πίνακας 2) . Η σύντηξη των προερχομένων εικόνων από την αξονική εξομοίωσης προκειμένου να συγκριθούν με αυτές από την on line απεικόνιση, γίνονταν με βάση τις παρακάτω μεθόδους:

- KV-CBCT ελέγχονται τόσο οι οστικές ανατομικές δομές όσο και το ολόκληρο το PTV χρησιμοποιώντας χειροκίνητο και αυτόματο τρόπο ελέγχου ταύτισης εικόνων.

- 2D-KV ελέγχονται μόνο οι οστικές ανατομικές δομές, λόγω χαμηλής αντίθεσης οστών – μαλακών ιστών .

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΤΙΜΕΣ
CBCT MODE	PELVIC
FOV DIAMETER (cm)	45 cm
BOW TIE FILTER	HALF FAN
RECONSTRUCTION VOLUME	512*512
SLICE DISTANCE	3.0mm
NUMBER OF PROJECTIONS	600-650
ROTATION ANGLE	~360°
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΘΕΣΗΣ	125 kV, 80 mA, 13 ms,

**Πίνακας 1:** Παράμετροι KV-CBCT

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΤΙΜΕΣ
<b>ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ PELVIS-LAT</b>	
GANTRY ROT	0
SOURCE ROT	270
SAD	100
* ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΘΕΣΗΣ	105 kV, 200 mA, 400 ms,
<b>ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ PELVIS-AP</b>	
GANTRY ROT	90
SOURCE ROT	0
SAD	100
* ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΘΕΣΗΣ	75 kV, 200 mA, 50 ms,

**Πίνακας 2:** Παράμετροι 2D-KV

(\*Τα στοιχεία έκθεσης μπορούν να διαφοροποιηθούν κατά την κρίση του Τ.Α.Α. ανάλογα με την σωματοδομή του ασθενούς.)

Έγινε χρήση του προγράμματος Microsoft Excel 97-2003 προκειμένου να υπολογιστούν τα στατιστικά δεδομένα των γεωμετρικών αποκλίσεων.

Μέσω της καταγραφής των καθημερινών γεωμετρικών σφαλμάτων μπορούν να προκύψουν στατιστικά στοιχεία τα οποία συνδέονται άμεσα με τα τυχαία και συστηματικά σφάλματα.

Τόσο τα τυχαία όσο και τα συστηματικά γεωμετρικά σφάλματα διακρίνονται σε ατομικά και συλλογικά . Τα ατομικά γεωμετρικά σφάλματα αναφέρονται σε αβεβαιότητες της θέσης θεραπείας ενός μεμονομένου ασθενή στο σύνολο των θεραπευτικών του συνεδριών, ενώ τα συλλογικά γεωμετρικά σφάλματα αναφέρονται σε αβεβαιότητες της θέσης θεραπείας ενός συνόλου ασθενών. Το πλήθος αυτών των ασθενών λαμβάνουν θεραπεία με κοινά χαρακτηριστικά όπως κοινή νόσο, τεχνική και ακινητοποίηση (35).

Για να βρεθεί η μέση τιμή των μετακινήσεων για κάθε ασθενή ( $m_{\text{individual}}$ ), το οποίο είναι και το συστηματικό ατομικό λάθος, αρκεί να υπολογιστεί, σε κάθε διεύθυνση ξεχωριστά, το πηλίκο των μετακινήσεων προς τον αριθμό των συνεδριών. Έστω ότι  $(\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3, \dots, \Delta_n)$  η τιμή της μετατόπισης σε κάθε συνεδρία και  $(n)$  ο αριθμός των συνεδριών, τότε το συστηματικό ατομικό σφάλμα προκύπτει από την παρακάτω μαθηματική εξίσωση 1 και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 3 (35) .

$$m_{\text{individual}} = \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3 + \dots + \Delta_n}{n}$$

**Εξίσωση 1 :** Μέσος όρος μετακινήσεων για κάθε ασθενή στους άξονες X-Lateral, Y-Longitudinal και Z-Vertical

Για τον βρεθεί η μέση τιμή των μετακινήσεων όλων των ασθενών (Population), αρκεί να υπολογιστεί για κάθε διεύθυνση ξεχωριστά, το ηλικίο των μετακινήσεων προς το σύνολο των ασθενών. Έστω ότι ( $m_1, m_2, m_3, \dots, m_p$ ) ο μέσος όρος των μετακινήσεων για κάθε ασθενή και ( $P$ ) το σύνολο των ασθενών, τότε η μέση τιμή των μετακινήσεων για το σύνολο των ασθενών προκύπτει από την παρακάτω μαθηματική εξίσωση 2 και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 3 (35).

$$M_{\text{pop}} = \frac{m_1 + m_2 + m_3 + \dots + m_p}{P}$$

**Εξίσωση 2:** Μέση τιμή συστηματικού ολικού σφάλματος

A/A ΑΣΘΕΝΩΝ	Mean VERTICAL	Mean LONGITUDINAL	Mean LATERAL	ROTATION (°)
Ασθενής 1	-0,32	0,08	0,018	0.0
Ασθενής 2	0,2	-0,23	-0,08	0.0
Ασθενής 3	-0,07	-0,15	-0,45	0.0
Ασθενής 4	-0,01	0,18	-0,07	0.0
Ασθενής 5	-0,01	-0,05	0,15	0.0
Ασθενής 6	-0,15	-0,36	-0,67	0.0
Ασθενής 7	-0,23	0,11	0,34	0.0

Ασθενής 8	-0,27	0,14	-0,67	0.0
Ασθενής 9	0,62	0,7	0,12	0.0
Ασθενής 10	0,2	-0,23	-0,08	0.0
Ασθενής 11	0,4	0,13	0,11	0.0
Ασθενής 12	-0,06	-0,72	-0,03	0.0
Ασθενής 13	0,02	0,26	-0,63	0.0
Ασθενής 14	0,31	-0,08	-0,12	0.0
Ασθενής 15	0,23	0,03	0,22	0.0
Ασθενής 16	0,09	-0,6	-0,52	0.0
Ασθενής 17	0,6	-0,15	0,3	0.0
Ασθενής 18	0,32	-0,21	-0,45	0.0
Ασθενής 19	0,7	-0,12	-0,8	0.0
Ασθενής 20	0,43	0,42	-0,11	0.0
Ασθενής 21	0,6	-0,31	0,8	0.0
Ασθενής 22	0,1	-0,02	-0,47	0.0
Ασθενής 23	0,43	0,42	-0,11	0.0
Ασθενής 24	0,81	-0,29	0,04	0.0
Ασθενής 25	0,00	0,41	0,26	0.0
Ασθενής 26	0,24	-0,26	-0,32	0.0
Ασθενής 27	-0,02	-0,04	-0,83	0.0
Ασθενής 28	0,13	-0,03	-0,18	0.0
Ασθενής 29	0,42	-0,03	-0,36	0.0
Ασθενής 30	0,07	-0,02	-0,47	0.0
Ασθενής 31	0,1	0,01	-0,05	0.0
Ασθενής 32	-0,15	-0,11	-0,18	0.0
Ασθενής 33	-0,12	0	-0,55	0.0
Ασθενής 34	-0,01	-0,13	0.0	0.0
Ασθενής 35	0,68	0.0	-0,68	0.0
Ασθενής 36	0.0	0,23	-0,24	0.0
Ασθενής 37	0,06	0,04	-0,03	0.0

<b>Ασθενής 38</b>	0,15	0,28	0,16	0.0
<b>Ασθενής 39</b>	-0,44	0,08	-0,44	0.0
<b>Ασθενής 40</b>	-0,42	0,42	0,59	0.0
<b>Ασθενής 41</b>	-0,11	0,15	-0,96	0.0
<b>Ασθενής 42</b>	-0,19	0,24	0,25	0.0
<b>M<sub>population</sub></b>	0,13	0	-0,17	0,0

**Πίνακας 3 :** Μέση τιμή γεωμετρικών αποκλίσεων του συνόλου των ασθενών (M<sub>population</sub>) στους άξονες X-Lateral, Y-Longitudinal και Z-Vertical

Με την μέτρηση της τυπικής απόκλισης των ατομικών συστηματικών σφαλμάτων προκύπτει το συστηματικό ολικό σφάλμα (Σ<sub>population</sub>), μέσω της παρακάτω μαθηματική εξίσωση 3 (35). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

$$\Sigma_{\text{set-up}}^2 = \frac{(m_1 - M_{\text{pop}})^2 + (m_2 - M_{\text{pop}})^2 + (m_3 - M_{\text{pop}})^2 + \dots + (m_n - M_{\text{pop}})^2}{P - 1}$$

**Εξίσωση 3:** Συστηματικό σφάλμα πληθυσμού.

<b>A/A ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	<b>STD VERTICAL</b>	<b>STD LONGITUDINAL</b>	<b>STD LATERAL</b>
<b>Ασθενής 1</b>	0,41	0,25	0,61
<b>Ασθενής 2</b>	0,32	0,29	0,39
<b>Ασθενής 3</b>	0,43	0,41	0,59
<b>Ασθενής 4</b>	0,43	0,26	0,54
<b>Ασθενής 5</b>	0,33	0,2	0,4

Ασθενής 6	0,35	0,26	0,54
Ασθενής 7	0,33	0,33	0,89
Ασθενής 8	0,33	0,34	0,56
Ασθενής 9	0,58	0,47	0,51
Ασθενής 10	0,32	0,29	0,39
Ασθενής 11	0,77	0,39	0,71
Ασθενής 12	0,35	0,39	0,53
Ασθενής 13	0,31	0,34	0,47
Ασθενής 14	0,31	0,3	0,61
Ασθενής 15	0,26	0,39	0,61
Ασθενής 16	0,42	0,38	0,56
Ασθενής 17	0,42	0,48	0,57
Ασθενής 18	0,35	0,26	0,64
Ασθενής 19	0,36	0,43	0,63
Ασθενής 20	0,46	0,22	0,42
Ασθενής 21	0,42	0,36	0,9
Ασθενής 22	0,23	0,26	0,62
Ασθενής 23	0,46	0,22	0,42
Ασθενής 24	0,39	0,29	0,57
Ασθενής 25	0,27	0,36	0,83
Ασθενής 26	0,35	0,48	0,56
Ασθενής 27	0,31	0,35	0,6
Ασθενής 28	0,46	0,24	0,59
Ασθενής 29	0,32	0,4	0,54
Ασθενής 30	0,22	0,25	0,66
Ασθενής 31	0,26	0,32	0,53
Ασθενής 32	0,24	0,24	0,54
Ασθενής 33	0,37	0,28	0,66
Ασθενής 34	0,28	0,38	0,65
Ασθενής 35	0,38	0,34	0,6



Ασθενής 36	0,44	0,28	0,5
Ασθενής 37	0,33	0,3	0,8
Ασθενής 38	0,44	0,4	0,76
Ασθενής 39	0,48	0,35	0,59
Ασθενής 40	0,41	0,35	0,67
Ασθενής 41	0,35	0,51	0,64
Ασθενής 42	0,38	0,28	0,8
STD ολ	0,31	0,27	0,39

**Πίνακας 4 :** Τυπικές αποκλίσεις των μέσων γεωμετρικών αποκλίσεων στους άξονες X-Lateral, Y-Longitudinal και Z-Vertical.

Για να βρεθεί η τιμή του τυχαίου ατομικού σφάλματος αρκεί να υπολογιστεί η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής για κάθε ασθενή, και προκύπτει από την παρακάτω μαθηματική εξίσωση 4 (35).

$$\sigma_{\text{individual}}^2 = \frac{(\Delta_1 - m)^2 + (\Delta_2 - m)^2 + (\Delta_3 - m)^2 + \dots + (\Delta_n - m)^2}{n - 1}$$

**Εξίσωση 4 :** Τυχαίο ατομικό σφάλμα

Για τον προσδιορισμό του τυχαίου σφάλματος στον πληθυσμό, υπολογίζεται η τετραγωνική ρίζα του ηλίκου του μέσου όρου κάθε ατομικού τυχαίου γεωμετρικού σφάλματος προς το σύνολο των ασθενών και προκύπτει από την παρακάτω μαθηματική εξίσωση 5 (35).

$$\sigma_{\text{set-up}}^2 = \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2 + \dots + \sigma_p^2}{p}$$

**Εξίσωση 5:** Τυχαίο ολικό σφάλμα

Επιπλέον μέσω του ίδιου προγράμματος, στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι τιμές της μέγιστης (Maximum), ελάχιστης (Minimum) και διάμεσης (Median) τιμής των γεωμετρικών αποκλίσεων για το σύνολο των ασθενών.

ΑΞΟΝΕΣ	MAXIMUM	MINIMUM	MEDIAN
VERTICAL (cm)	0,81	-0,44	0,08
LONGITUDINAL (cm)	0,7	-0,72	-0,01
LATERAL (cm)	0,8	-0,96	-0,11

**Πίνακας 5 :** Στατιστικά μεγέθη των μέσων γεωμετρικών αποκλίσεων του συνόλου των ασθενών άξονες X-Lateral, Y-Longitudinal και Z-Vertical.

Συγκεντρωτικά λοιπόν στον πίνακα 6 καταγράφονται τα στατιστικά μεγέθη της μέσης γεωμετρικής απόκλισης για το σύνολο των ασθενών ( $M_{\text{population}}$ ), της τυπικής απόκλισης των ατομικών συστηματικών σφαλμάτων που εκφράζει το συστηματικό ολικό σφάλμα ( $\Sigma_{\text{population}}$ ) αυτής και την τετραγωνική ρίζα του πληθίκου του μέσου όρου κάθε ατομικού τυχαίου γεωμετρικού σφάλματος που εκφράζει το τυχαίο ολικό σφάλμα ( $\sigma_{\text{population}}$ ).

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	VERTICAL(cm)	LONGITUDINAL(cm)	LATERAL(cm)
$M_{\text{population}}$	0,13	0	-0,17
<b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΟΛΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ</b> $\Sigma_{\text{population}}$	0,31	0,27	0,39
<b>ΤΥΧΑΙΟ ΟΛΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ</b> $\sigma_{\text{population}}$	0,38	0,34	0,61

**Πίνακας 6:** Μέσος όρος των μέσων όρων μετατοπίσεων, ολικό συστηματικό και ολικό τυχαίο σφάλμα στους άξονες X-Lateral, Y-Longitudinal και Z-Vertical.

Με βάση την φόρμουλα δημιουργίας περιθωρίων κατά van Herk (2) και τον τύπο  $M = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$  προκύπτει πως τα συστηματικά σφάλματα( $\Sigma$ ) συνεισφέρουν περίπου 2,5 φορές παραπάνω στο margin σε σχέση με τα τυχαία σφάλματα( $\sigma$ ), επομένως έχουν περισσότερη βαρύτητα. Τέλος σύμφωνα με την προαναφερόμενη φόρμουλα τα περιθώρια (margins) καθορίζονται σε κάθε διεύθυνση όπως καταγράφονται στον Πίνακα 7.

MARGINS	VERTICAL(cm)	LONGITUDINAL(cm)	LATERAL(cm)
<b>M</b>	1,03	0,9	1,39

**Πίνακας 7:** Περιθώρια CTV-PTV κατά van Herk.

## 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ -ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική μέθοδο αντιμετώπισης του καρκίνου του προστάτη διασφαλίζοντας την ίαση σε ποσοστό 60% ασθενών με εντοπισμένη βλάβη. Πρόκειται για μία τοπική θεραπεία εξαιρετικής ακρίβειας χάρη στη χρήση σύγχρονου πλέον εξοπλισμού και ιδιαίτερος χάρη στην καθοδήγηση της χορήγησης της υπό την απεικόνιστική καθοδήγηση (τεχνική IGRT). Με βάση αυτές τις τεχνολογικές εξελίξεις έχει προταθεί πως το περιθώριο CTV-PTV μπορεί να μειωθεί από 15mm σε 7 mm εάν γίνεται χρήση τεχνικής IGRT εβδομαδιαίως ή ακόμη και περισσότερη μείωση στα 5mm σε περίπτωση καθημερινής τεχνικής IGRT (37). Βέβαια, λόγω της απουσίας ύπαρξης μιας κοινής οδηγίας μείωσης των περιθωρίων CTV-PTV υπάρχουν μελέτες με ένα εύρος περιθωρίων από 0-20 mm(38).

Για την δημιουργία έρευνας, εξαγωγή αποτελεσμάτων και ύπαρξη ακρίβειας οι Matsumoto et al υποστηρίζουν πως το λιγότερο 15 ασθενείς σε συνδυασμό με πάνω από 15 ελέγχους μπορούν να προσδώσουν αξιοπιστία στις οποιεσδήποτε μετρήσεις υπάρξουν (38).

Σχετικά με την διαμόρφωση περιθωρίων CTV-PTV χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές απεικόνισης και τρόπους επιβεβαίωσης, αποτελέσματα παραθέτονται παρακάτω.

Σε έρευνα του Jason M. Pawlowski et al γίνεται λόγος για περιθώρια PTV 8mm σε πλάνο IMRT για καρκίνο προστάτη αξιοποιώντας συμβατική τοποθέτηση του ασθενούς με σημάνσεις στο δέρμα ή τις οστικές δομές ενώ με την χρήση IGRT παρατηρείται μείωση σε 4mm (38).

Αντίστοιχα οι Maggas et al με την χρήση IGRT παρατηρούν επίσης μείωση περιθώριων κάτω των 5mm συγκρίνοντάς με τα αντίστοιχα περιθώρια των 10-11mm σε περίπτωση αξιολόγησης μόνο των δερματικών σημάνσεων (38).

Σε έρευνα οι Tsai et al προτείνουν περιθώρια 4.5mm πραγματοποιώντας και αυτοί τεχνική (IMRT) με την χρήση IGRT. Λόγω πιθανής κίνησης των σπερματοδόχων προτείνεται περιθώριο 4.5mm ενώ εάν υπάρχουν και λεμφαδένες τότε το περιθώριο προσαρμόζεται σε 9mm στον προσθιοπίσθιο άξονα και 7mm στον πλαγιοπλάγιο. Αναφορικά με την συχνότητα χρήσης μεθόδου IGRT οι Nairz et al συμπέραναν πως εάν χρησιμοποιείται μέθοδος απεικόνισης κατά τις 3 πρώτες συνεδρίες τα περιθώρια PTV διαμορφώνονται σε 8.6 mm στον πλαγιοπλάγιο άξονα, 10.4 mm στον κεφαλουραίο και 14.4 mm στον προσθιοπίσθιο (38).

Έρευνα που σημειώθηκε στην Ιαπωνία σε τμήματα ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούν IGRT, έδειξε πως το περιθώριο μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί σαν εικόνα ταύτισης είτε ο προστάτης αδένας είτε μεταλλικά εμφυτεύματα μέσα σε αυτόν, σε αντίθεση με το να χρησιμοποιηθούν μόνο οι οστικές δομές. Τέλος σημαντικό ρόλο κατέχει και η εμπειρία – εξοικείωση και των Τ.Α.Α. και των ακτινοθεραπευτών- ογκολόγων στην αξιολόγηση και ταύτιση των εικόνων. Η χρήση μέσων και μεθόδων ακινητοποίησης μπορεί να βοηθήσει στο να επιτευχθεί ακρίβεια και επαναληψιμότητα, μειώνοντας την πιθανότητα τόσο στην κίνηση του σώματος όσο και των εσωτερικών οργάνων (38).

Αποτέλεσμα έρευνας σημειώνει μείωση του PTV περιθωρίου σε 1.9 στον πλαγιοπλάγιο άξονα , 8.3 στον κεφαλουραίο και 2.3 mm στον προσθιοπίσθιο χρησιμοποιώντας σύστημα ακινητοποίησης Hipfix (38).

Ειπλέον γίνεται αναφορά στην χρήση συσκευής που προσαρμόζεται ενδοπρωκτικά (endorectal balloon) για την ακινητοποίηση του προστάτη και την καθήλωση του εντέρου με μείωση του PTV σε 3-5mm (38).

Σχετικά με τεχνικές απεικόνισης οι Zhou et al με MVCT σε σύστημα Tomotherapy προτείνουν περιθώρια 7.4, 6.6 and 5.4 mm στον πλαγιοπλάγιο, κεφαλουραίο και προσθιοπίσθιο άξονα αντίστοιχα (38).

Από την άλλη οι Hirose et al με χρήση kV CBCT προτείνουν περιθώρια 8mm (5mm οπίσθια και 3mm πρόσθια) είτε 5mm ισοτροπικά. Επίσης σημείωσαν καλύτερη αποφυγή και προστασία των OARs με την χρήση συστήματος ακινητοποίησης Hipfix (38).

Η διεθνής βιβλιογραφία υποστηρίζει την χρήση περιθωρίων CTV-PTV περί τα 10mm ή περισσότερο σε περίπτωση αξιοποίησης δερματικών σημάνσεων (tattoo) ή οστικών δομών. Στην περίπτωση όμως χρήσης πρωτοκόλλων καθημερινής απεικόνισης και ταύτισης εικόνων με βάση τα μαλακά μόρια ή των μεταλικών προτείνεται μείωση των περιθωρίων CTV-PTV σε 5-8mm. Η χρήση προηγμένων τεχνικών σε συνδυασμό με κλίνες θεραπείας πολλών βαθμών ελευθερίας δίνουν την δυνατότητα γρήγορων μετατοπίσεων σε πολλούς άξονες για εύρος περιθωρίων ακόμη και 3mm (38).

Σκοπός της εργασίας είναι η θέση της σύγχρονης ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. Αναφέρθηκαν όλες οι τεχνικές και τα μέσα που χρησιμοποιούνται με στόχο την καλύτερη τοποθέτηση και ακινητοποίηση του ασθενή. Από τις 1131 μετρήσεις απορρίφθηκαν 18 οι οποίες είχαν μετακίνηση στην τράπεζας θεραπείας πάνω από 2cm.

Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του ΓΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ ανέδειξε τα παρακάτω ευρήματα:

- Στον άξονα Y περιθώρια 1,03cm
- Στον άξονα Z περιθώρια 0.9cm
- Στον άξονα X περιθώρια 1,39cm

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας μπορούν να συμβάλλουν στην βελτίωση της ακρίβειας της θεραπείας. Μελετώντας όλα τα πιθανά σφάλματα (κίνησης οργάνων, σφάλματα στο σχεδιασμού, σφάλμα τοποθέτησης) δυνητικά θα μπορούσαμε να επιτύχουμε να έχουμε ένα περιθώριο για το PTV που θα οφείλεται αποκλειστικά στα πιθανά σφάλματα τοποθέτησης. Κατ'αυτόν τον τρόπο μειώνεται αισθητά η πιθανότητα ακτινοβόλησης-επιβάρυνσης των υγιών ιστών. Η τήρηση των οδηγιών από τους ασθενείς για σωστή προετοιμασία και ανατροφοδότηση, η σχολαστική τοποθέτηση των ασθενών στα συστήματα ακινητοποίησης και σήμανση tattoo στο δέρμα τους, ώστε να πραγματοποιείται ακριβής ταύτιση με τα laser, σίγουρα θα συμβάλλουν στη μείωση των γεωμετρικών σφαλμάτων. Τέλος αξίζει να σημειωθεί η ιδιαίτερη βαρύτητα που έχει η συνεχής εκπαίδευσης όλου του εμπλεκόμενου προσωπικού που συμμετέχει στην ροή των ακτινοθεραπευτικών διεργασιών.

## 11.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Palombarini, M., Mengoli, S., Fantazzini, P., Cadioli, C., Degli Esposti, C., & Frezza, G. P. (2012). Analysis of inter-fraction setup errors and organ motion by daily kilovoltage cone beam computed tomography in intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiation Oncology*, 7(1), 56. doi:10.1186/1748-717x-7-56
2. VANHERK, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 52–64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10
3. 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.10.01
4. Amaoui, B., Hadaoui, A., Mouhssine, D., & Semghouli, S. (2020). Evaluation of setup errors in conformal radiotherapy for pelvic tumours: Case of the Regional Center of Oncology, Agadir. *Radiation Medicine and Protection*, 1(2), 99–102. doi:10.1016/j.radmp.2020.05.003
5. Geometric Uncertainties p3 ,p6-9  
[https://humanhealth.iaea.org/HHW/RadiationOncology/Treatingpatients/Treatment\\_planning\\_and\\_techniques/Training\\_Course/14\\_Geometric\\_uncertainties.pdf](https://humanhealth.iaea.org/HHW/RadiationOncology/Treatingpatients/Treatment_planning_and_techniques/Training_Course/14_Geometric_uncertainties.pdf) (Τελευταία πρόσβαση 5/9/2022)
6. History of radiotherapy – a short introduction  
<https://humanhealth.iaea.org/HHW/MedicalPhysics/Radiotherapy/Topicsofspecialinterest/HistRT/index.html> (Τελευταία πρόσβαση 10-9-2022)
7. Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G., & Lotti, T. (2017). An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(4), 521. doi:10.3889/oamjms.2017.122



8. Μαθαίνουμε για τις ακτινοβολίες

<https://eeae.gr/%CE%BC%CE%B5-%CE%BC%CE%B9%CE%B1-%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%AC/%CE%BC%CE%B1%CE%B8%CE%B1%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%85%CE%BC%CE%B5-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%B9%CF%82-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82> (Τελευταία πρόσβαση 10-9-2022)

9. Mehta, S., Suhag, V., Semwal, M., & Sharma, N. (2010). Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. Medical Journal Armed Forces India, 66(2), 158–162. doi:10.1016/s0377-1237(10)80132

10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537046/>

11. Ιοντίζουσα ακτινοβολία

<https://eeae.gr/%CE%BC%CE%B5-%CE%BC%CE%B9%CE%B1-%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%AC/%CE%BC%CE%B1%CE%B8%CE%B1%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%85%CE%BC%CE%B5-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%B9%CF%82-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CE%B9%CE%BF%CE%BD%CF%84%CE%AF%CE%B6%CE%BF%CF%85%CF%83%CE%B1-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CE%B1> (Τελευταία πρόσβαση 10-9-2022)

12. Ιωάννης Ρ.Κούβαρης (2010) Συνοπτική Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία p9

13. Types of radiation therapy

<https://training.seer.cancer.gov/treatment/radiation/types.html>(Τελευταία πρόσβαση 20-9-2022)

14. David A Jaffray, Mary K Gospodarowicz ,Hellen Gelband, Prabhat Jha, Rengaswamy Sankaranarayanan, Susan Horton (2015) Radiation Therapy for Cancer , Chapter 14  
Bookshelf ID: NBK343621
15. Yeong, C.-H., Cheng, M., & Ng, K.-H. (2014). Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 15(10), 845–863.  
doi:10.1631/jzus.b1400131
16. Περικλής Γ.Τσέκερης(2006) Αρχές Ακτινοβιολογίας Ακτινοθεραπείας pp188-189
17. Zhu, T.C., Wang, K.KH. (2013). Linear Accelerators (LINAC). In: Brady, L.W., Yaeger, T.E. (eds) *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Springer, Berlin, Heidelberg.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-540-85516-3\\_37](https://doi.org/10.1007/978-3-540-85516-3_37)
18. J. Daniel Bourland(2016), *Clinical Radiation Oncology* (4), p93-147
19. Bourland, J. D. (2016). Radiation Oncology Physics. *Clinical Radiation Oncology*, 93–147.e3.  
doi:10.1016/b978-0-323-24098-7.
20. Anna Wysocka-Rabin W. Maciszewski , June 2000 , The Photon Beam Characteristics of Linear Accelerator Equipped with Additional Narrow Beam Collimator, 7th European Particle Accelerator Conference
21. Hussain, A., & Muhammad, W. (2017). Treatment Planning in Radiation Therapy. *Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering*, 63–129. doi:10.1007/978-3-319-61540-0\_4
22. Hernandez, V., Rønn Hansen, C., Widesott, L., Bäck, A., Canters, R., Fusella, M., ... Jornet, N. (2020). What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans. *Radiotherapy and Oncology*. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.03

23. Goyal, S., & Kataria, T. (2014). Image Guidance in Radiation Therapy: Techniques and Applications. *Radiology Research and Practice*, 2014, 1–10. doi:10.1155/2014/705604
24. Xing, L., Thorndyke, B., Schreibmann, E., Yang, Y., Li, T.-F., Kim, G.-Y., ... Koong, A. (2006). Overview of image-guided radiation therapy. *Medical Dosimetry*, 31(2), 91–112. doi:10.1016/j.meddos.2005.12.004
25. Image-Guided Radiation Therapy (IGRT): kV Imaging. *Encyclopedia of Radiation Oncology*
26. Alberto Signore (2022) *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (4) ,p.412-421
27. Emily S. Lebow, Marc R. Bussière, Helen A. Shih (2021) *Neuro-Oncology for the Clinical Neurologist* ,p 28-37
28. Προστάτης αδένας <https://bouzalas.gr/prostatis-adenas/> (Τελευταία πρόσβαση 15/11/2022)
29. Omesh Singh Srinivasa Rao Bolla (2022 ) *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate* Bookshelf ID: NBK540987
30. Stephen J. Ryan(2013/11) *Απεικονιστική Ανατομική* pp234
31. Sarkar, S., & Das, S. (2016). A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomedical Engineering and Computational Biology*, 7s1, BECB.S34255. doi:10.4137/becb.s34255
32. JL Descotes. (2019). Diagnosis of prostate cancer. *Asian Journal of Urology*. doi:10.1016/j.ajur.2018.11.007
33. Gleason Score Akul Munjal; Stephen W. Leslie. NBK553178

34. Stroom, J. C., & Heijmen, B. J. M. (2002). Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and Oncology*, 64(1), 75–83. doi:10.1016/s0167-8140(02)00140-8
35. The royal college of radiographers (2021) ON target 2 :updated guidance for image guided radiotherapy Radiotherapy Board, p43-46 , p 51-52
36. International Atomic Energy Agency, (2019), “Introduction of Image Guided Radiotherapy into Clinical Practice”, IAEA, 978–92–0–103218–8 / σελ 9.
37. 10.1016/j.ctro.2022.11.001
38. Yartsev, S., & Bauman, G. (2016). Target margins in radiotherapy of prostate cancer. *The British Journal of Radiology*, 89(1067), 20160312. doi:10.1259/bjr.20160312