



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής

Διευθυντής Καθηγητής: Ευάγγελος Γεωργίου

ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΕ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ανάργυρος – Παναγιώτης Μουτσάτσος

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2013



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

This research has been co-financed by the European Union (European Social Fund – ESF) and Greek national funds through the Operational Program "Education and Lifelong Learning" of the National Strategic Reference Framework (NSRF) - Research Funding Program: Heracleitus II. Investing in knowledge society through the European Social Fund.



European Union
European Social Fund



MINISTRY OF EDUCATION & RELIGIOUS AFFAIRS, CULTURE & SPORTS
MANAGING AUTHORITY

Co-financed by Greece and the European Union



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Στους γονείς μου

Πρόλογος

Ο Καζαντζάκης γράφει στην Ασκητική: «Ένας κύκλος είναι η λύτρωση· κλείσε τον!». Πλησιάζοντας στην ολοκλήρωση ενός σημαντικού κύκλου της ζωής μου, νιώθω την ανάγκη να εκφράσω δημόσια – ως ελάχιστη αναγνώριση – τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου προς τους ανθρώπους, οι οποίοι ήταν και είναι πάντα «εκεί» συντελώντας τα μέγιστα ώστε αυτός ο κύκλος να κλείσει. Ας μου επιτραπεί, ως εκ τούτου, αντί προλόγου να προσπαθήσω να βρω τις λέξεις που θα αποτυπώσουν στο χαρτί ευγνωμοσύνη, αγάπη και σεβασμό προς τους ανθρώπους αυτούς.

Είμαι ευγνώμων στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής σχολής Αθηνών κ. Παντελή Καραϊσκό, όχι μόνο γιατί ανέλαβε στο ακέραιο την ευθύνη της επίβλεψης και την καθοδήγηση της παρούσας διατριβής αλλά και για την αμέριστη ηθική και οικονομική συμπαράσταση που μου προσέφερε. Τόσο σε επιστημονικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο, η φροντίδα και η εμπιστοσύνη του με συγκινούν και μου δίνουν κίνητρο και δύναμη να γίνομαι καλύτερος.

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή του τμήματος Φυσικής κ. Λουκά Σακελλίου οφείλω κατ' αρχάς την «γνωριμία» μου με το αντικείμενο της Ιατρικής Φυσικής, αλλά και τα πρώτα ερευνητικά βήματα στο πεδίο αυτό. Το πρότυπο ηθικής και επιστημονικής αρτιότητας που ενσαρκώνει αποτελεί σημείο αναφοράς στον Πανεπιστημιακό χώρο και είναι τιμή μου που υπήρξα (και παραμένω) μαθητής του.

Είμαι ευγνώμων στον Καθηγητή της Ιατρικής σχολής Αθηνών κ. Ευάγγελο Γεωργίου, για την προσφορά του από τη θέση του Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, όπου εκπονήθηκε η παρούσα διατριβή. Τον ευχαριστώ θερμά τόσο για την οικονομική ενίσχυση που μου παρείχε, όσο και για την καθημερινή ηθική του συμπαράσταση.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλω στους Επίκουρους Καθηγητές της Ιατρικής σχολής Αθηνών, κ.κ. Παναγιώτη Παπαγιάννη και Ευάγγελο Παντελή, η συμβολή των οποίων στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής ήταν καθοριστική. Πέρα από την επιστημονική τους αρωγή, είμαι ευγνώμων για τα πολύτιμα μαθήματα ζωής που αποκόμισα μέσα από τις πολύωρες συζητήσεις και την αλληλεπίδρασή μας εντός και εκτός εργασιακού χώρου. Σε προσωπικό επίπεδο δρώτομαι της ευκαιρίας να τους εκφράσω δημόσια τον απεριόριστο σεβασμό και την αγάπη μου.

Εκ βαθέων ευχαριστίες οφείλω και στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής σχολής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης κ. Ιωάννη Σεϋμένη για την αμέριστη ηθική και επιστημονική συμπαράσταση και το πρότυπο μεθοδικότητας που μου προσέφερε. Οι ειδικές γνώσεις του σε θέματα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, τις οποίες απλόχερα μοιράστηκε μαζί μου, αποτέλεσαν τη ραχοκοκαλιά σημαντικού τμήματος της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή της Ιατρικής σχολής Αθηνών, κ. Κωνσταντίνο Λουκά, για την ηθική συμπαράσταση που μου παρείχε στα πλαίσια της καθημερινής μας επαφής στο εργαστήριο, αλλά και για την υπομονή που υπέδειξε στην θορυβώδη, συνήθως, παρουσία μου.

Με τους φίλους και συνεργάτες Λουκά Πετροκόκκινο, Κυβέλη Ζουράρη και Βασίλη Λαχανά μοιραστήκαμε επί χρόνια τον ίδιο εργασιακό χώρο αλλά και πολύτιμες στιγμές εκτός αυτού. Τους ευχαριστώ για την υπομονή και την πολυεπίπεδη συμπαράσταση και είμαι ευγνώμων για τη φιλία τους. Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Λουκά, πάνω στον οποίο συνήθιζε να προσκρούει η επιστημονική (και όχι μόνο) αδεξιότητά μου κατά τα πρώτα χρόνια της συνεργασίας μας.

Ευχαριστώ τους φοιτητές με τους οποίους συνεργάστηκα στο πλαίσιο της εκπόνησης της διπλωματικής τους εργασίας (σε προπτυχιακό και σε μεταπτυχιακό επίπεδο). Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στον υποψήφιο Διδάκτορα (πλέον) Λευτέρη Παππά, πνεύμα ανήσυχο με θαυμαστή οξυδέρκεια, ο οποίος – όντας ο νεότερος – μπολιάζει την ομάδα μας με «φρέσκες» ιδέες.

Ευχαριστώ τους στενούς μου φίλους Θράσο, Αδριανό και Κώστα για την αμέριστη συμπαράσταση, την υπομονή και την επιμονή τους να είναι πάντα δίπλα μου. Ευχαριστώ τέλος την οικογένειά μου (το Σάββα, τη Ματούλα και τον Λάμπη) και την σύντροφό μου Ντέπη. Όλα θα ήταν αλλιώς δίχως την αγάπη και την υποστήριξή τους.

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά κατόπιν κρίσης

1. **A. Moutsatsos**, P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, L. Sakelliou, E. Pantelis, E. Georgiou, M. Torrens and I. Seimenis, “*Assessment and characterization of the total geometric uncertainty in Gamma Knife radiosurgery using polymer gels*”, Med. Phys. **40**, 031704 (2013); <http://dx.doi.org/10.1118/1.4789922> (14 pages)
2. K. Zourari, E. Pantelis, **A. Moutsatsos**, L. Sakelliou, E. Georgiou, P. Karaiskos and P. Papagiannis, “*Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning system. Part III: comparison to Monte Carlo simulation in voxelized anatomical computational models*”, Med. Phys. **40**, 011712 (2013); <http://dx.doi.org/10.1118/1.4770275> (9 pages)
3. E. Pantelis, **A. Moutsatsos**, K. Zourari, L. Petrokokkinos, L. Sakelliou, W. Kilby, C. Antypas, P. Papagiannis, P. Karaiskos and E. Georgiou, “*On the output factor measurements of the CyberKnife Iris collimator small fields: Experimental determination of the $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ correction factors for microchamber and diode detectors*”, Med. Phys. **39**, 4875 (2012); <http://dx.doi.org/10.1118/1.4736810> (11 pages)
4. L. Petrokokkinos, K. Zourari, E. Pantelis, **A. Moutsatsos**, P. Karaiskos, L. Sakelliou, I. Seimenis, E. Georgiou and P. Papagiannis, “*Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning system Part II: Monte Carlo and experimental verification of a multiple source dwell position plan employing a shielded applicator*”, Med. Phys. **38**, 1981 (2011); <http://dx.doi.org/10.1118/1.3567507> (12 pages)
5. E. Pantelis, **A. Moutsatsos**, K. Zourari, W. Kilby, C. Antypas, P. Papagiannis, P. Karaiskos, E. Georgiou and L. Sakelliou, “*On the implementation of a recently proposed dosimetric formalism to a robotic radiosurgery system*”. Med. Phys. **37**, 2369 (2010); <http://dx.doi.org/10.1118/1.3404289> (11 pages)
6. C. Loukas, N. Nikiteas, M. Kanakis, **A. Moutsatsos**, E. leandros and E. Georgiou, “*A Virtual Reality Simulation Curriculum for Intravenous Cannulation Training*”, Acad. Emerg. Med., **17**(10), p.p. 1142-1145, (2010).
7. K. Zourari, E. Pantelis, **A. Moutsatsos**, L. Petrokokkinos, P. Karaiskos, L. Sakelliou, E. Georgiou and P. Papagiannis, “*Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning system Part I: single sources and bounded homogeneous geometries*”, Med. Phys. **37**, 649 (2010); <http://dx.doi.org/10.1118/1.3290630> (13 pages)
8. **A. Moutsatsos**, L. Petrokokkinos, P. Karaiskos, P. Papagiannis, E. Georgiou, K. Dardoufas, P. Sandilos, M. Torrens, E. Pantelis, I. Kantemiris, L. Sakelliou and I. Seimenis, “*Gamma Knife output factor measurements using VIP polymer gel*

dosimetry”, Med. Phys. **36**, 4277 (2009); <http://dx.doi.org/10.1118/1.3183500> (11 pages)

9. Tsalafoutas IA, Blastaris GA, **Moutsatsos AS**, Chios PS, Efstathopoulos EP, “*Correlation of image quality with exposure index and processing protocol in a computed radiography system*”, Radiat Prot Dosimetry, **130**(2), p.p. 162-171, (2008).

Ανακοινώσεις σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια

1. **A. Moutsatsos**, L. Petrokokkinos, E. Pappas, E. Pantelis, E. Georgiou, M. Torrens and P. Karaiskos, “*Assessment of Gamma Knife small field output factors: A multi-detector approach*”, International Conference on Medical Physics (ICMP), 2013, Brighton UK (Book of abstracts, p. 403, “Medical Physics International Journal”, **1**(2), 2013)
2. **A. Moutsatsos**, P. Karaiskos, E. Karavasilis, E. Pappas, E. Pantelis, E. Georgiou, I. Seimenis and M. Torrens, “*A methodology for assessing and improving the total geometric accuracy in gamma knife radiosurgery*”, 11th International Stereotactic Radiourgery Society Congress (ISRS), 2013, Toronto Canada (book of abstracts in press)
3. E. Pappas, **A. Moutsatsos**, I. Seimenis, E. Karavasilis, M. Torrens, E. Georgiou and P. Karaiskos, “*A new phantom for the assessment of MR-related geometric distortions affecting gamma knife radiosurgery*”, International Conference on Medical Physics (ICMP), 2013, Brighton UK (Book of abstracts, p. 461, “Medical Physics International Journal”, **1**(2), 2013)
4. L. Petrokokkinos, **A. Moutsatsos**, I. Seimenis, P. Karaiskos and P. Papagiannis, “*QA in contemporary intracranial radiotherapy techniques: A holistic method employing a multitude of 1D, 2D and 3D dosimeters*”, International Conference on Medical Physics (ICMP), 2013, Brighton UK (Book of abstracts, p. 682, “Medical Physics International Journal”, **1**(2), 2013)
5. **A. Moutsatsos**, L. Petrokokkinos, K. Zourari, C. Antypas, P. Papagiannis, P. Karaiskos, E. Georgiou, I. Seimenis and E. Pantelis, “*High Precision output factor results for the Cyberknife Iris collimator small fields*”, ESTRO 31, 2012, Spain Barcelona (Book of abstracts, p. s19-20).
6. K. Zourari, E. Pantelis, **A. Moutsatsos**, E. Roussou, E. Georgiou, L. Sakelliou, P. Karaiskos and P. Papagiannis, “*A virtual phantom/DICOM protocol-based QA procedure for contemporary HDR ¹⁹²Ir brachytherapy TPS*”, ESTRO ANNIVERSARY, 2011, London UK.
7. **A. Moutsatsos**, W. Kilby, K. Zourari, P. Karaiskos, P. Papagiannis and E. Pantelis, “*Reference dosimetry and small field output factor measurements in a CyberKnife robotic radiosurgery system: Combining multi-detector measurements with Monte Carlo simulation and theoretical assessments*”, ESTRO 29, 2010, Spain Barcelona (Book of abstracts, p. s24).
8. **A. Moutsatsos**, P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, K. Zourari, E. Pantelis, L. Sakelliou, I. Seimenis, C. Constantinou, A. Peraticou and E. Georgiou, “*On the use of polymer gels for assessing the total geometrical accuracy in clinical Gamma Knife radiosurgery applications*”, The 6th International Conference in 3D

Radiation Dosimetry (IC3DDose), 2010, Hilton Head Island, South Carolina USA, J. Phys.: Conf. Ser., **250**, 5 (2010).

9. **A. Moutsatsos**, L. Petrokokkinos, K. Zourari, P. Papagiannis, P. Karaiskos, K. Dardoufas, J. Damilakis, I. Seimenis and E. Georgiou, “*Gamma Knife relative dosimetry using VIP polymer gel and EBT radiochromic films*”, Fifth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry (DOSGEL2008), 2009, Crete Greece, J. Phys.: Conf. Ser., **164**(01), P012053, (2009).
10. L. Petrokokkinos, **A. Moutsatsos**, P. Karaiskos, V. Kouridou, E. Pantelis, P. Papagiannis and I. Seimenis, “*On the use of VIP gel dosimetry in HDR brachytherapy*”, Fifth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry (DOSGEL2008), 2009, Crete Greece, J. Phys.: Conf. Ser., **164**(01), P012051, (2009).
11. **A. Moutsatsos**, L. Petrokokkinos, I. Kantemiris, O. Benekos, E. Efstathopoulos, P. Papagiannis, V. Spevacek, J. Semnicka, P. Dvorak and I. Seimenis, “*The use of high field strength and parallel imaging techniques for MRI-based polymer gel dosimetry of radio-surgical beams*”, 4th International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences (ITBS 2007) “From Medical Images to Clinical Information – Bridging the Gap”, 2009, Milos Greece, JINST, **4**, P07004, (2009).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	v
Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά κατόπιν κρίσης ...	vii
Ανακοινώσεις σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια	ix
I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
Εισαγωγή	3
I.A. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΤΕΝΩΝ ΠΕΔΙΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ	6
I.A.1. Υπόβαθρο	6
I.A.2. Ποιο πεδίο θεωρείται «στενό»;	8
I.A.2.α. Μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας.....	9
I.A.2.β. Συνθήκες έλλειψης ισορροπίας φορτισμένων σωματιδίων (CPE disequilibrium)	12
I.A.2.γ. Το μέγεθος του ανιχνευτή	13
I.A.3. Χαρακτηριστικά των στενών πεδίων ακτινοβολίας.....	14
I.A.3.α. Ενεργειακό φάσμα	14
I.A.3.β. Προφίλ δόσης.....	17
I.A.3.γ. Παροχή της δέσμης ακτινοβολίας	18
I.A.4. Προβλήματα στη δοσιμετρία στενών πεδίων.....	18
I.A.4.α. Δοσιμετρία αναφοράς	20
I.A.4.β. Σχετική δοσιμετρία: Παράγοντας παροχής.	26
I.A.5. Ένας νέος δοσιμετρικός φορμαλισμός.....	31
I.A.5.α. Παραδείγματα εφαρμογής.....	35
I.A.5.α.1. Σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife.....	35
I.A.5.α.2. Μονάδα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife	37
I.A.6. Δοσιμετρικά συστήματα.....	41
I.A.6.α. Τρισδιάστατη πειραματική δοσιμετρία, ή αλλιώς: Χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού.....	42
I.A.6.β. Μεθοδολογία της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού.....	44
I.A.6.γ. Βασικές αρχές λειτουργίας – Στοιχεία Ραδιοχημείας.....	46
I.A.6.δ. Ο ρόλος του οξυγόνου και οι ποσμοχικές συνθέσεις gel πολυμερισμού	47
I.A.6.ε. «Ανάγνωση» των τρισδιάστατων κατανομών δόσης	48
I.A.6.ε.1. Χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού με ΑΜΣ.....	49
I.A.6.στ. Βαθμονόμηση δοσιμέτρων gel πολυμερισμού	52

I.A.6.ζ. Μεθοδολογία παρασκευής των δοσιμέτρων VIP	54
I.B. ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΕΝΩΝ ΠΕΔΙΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....	56
I.B.1. Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός: από το σπιν στο πίζελ	58
I.B.1.α. Το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).....	58
I.B.1.β. Οι χρόνοι αποκατάστασης T_1 και T_2	61
I.B.1.γ. Κωδικοποίηση του χώρου.....	64
I.B.1.δ Ακολουθίες ΑΜΣ	66
I.B.1.δ.1. Η τεχνική Spin-Echo	68
I.B.1.δ.2. Η τεχνική Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG)	71
I.B.2. Γεωμετρική παραμόρφωση στις εικόνες ΑΜΣ	72
I.B.2.α. Μη γραμμικότητα βαθμίδων	73
I.B.2.β. Ανομοιογένειες του στατικού μαγνητικού πεδίου B_0	74
I.B.2.γ. Διαφορά στη Μαγνητική Επιδεκτικότητα	75
I.B.2.δ. Χημική μετατόπιση (Chemical Shift).....	78
I.B.3 Αξιολόγηση και χαρακτηρισμός των χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ	79
I.B.3.α. Η μέθοδος αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης (reversed read gradient technique)	82
II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	85
II.A ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	87
II.A1. Αξιοποίηση της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού για τον πειραματικό προσδιορισμό των παραγόντων παροχής μονάδας στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife.....	87
II.A1.α Υλικά και Μέθοδοι	88
II.A1.α.1 Παρασκευή του δοσιμετρικού υλικού	88
II.A1.α.2. Πειραματική διάταξη και ακτινοβολήσεις.....	89
II.A1.α.3. Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	91
II.A1.α.4. Σχετικές μετρήσεις παραγόντων παροχής (OF) με τα χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού	92
II.A1.α.5. Προσομοιώσεις Monte Carlo.....	97
II.A1.β. Αποτελέσματα και συζήτηση.....	98
II.A1.β.1. Βαθμονόμηση απόκρισης – δόσης και τιμές $R_{2,18mm}(UCP)$	98
II.A1.β.2. Παράγοντας παροχής του πεδίου ονομαστικής διαμέτρου 8 mm.....	100
II.A1.β.3. Παράγοντας παροχής του πεδίου ονομαστικής διαμέτρου 4 mm.....	104

Π.Α1.β.4. Βιβλιογραφική σύγκριση και συζήτηση	106
Π.Α1.γ. Συμπεράσματα	112
Π.Α2. Σχετική δοσιμετρία μονάδας Gamma Knife χρησιμοποιώντας χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού και ραδιοχρωμικά φιλμ EBT.	114
Π.Α2.α. Υλικά και μέθοδοι.....	114
Π.Α2.α.1 Τρισδιάστατη δοσιμετρία gel πολυμερισμού.....	114
Π.Α2.α.2. Ραδιοχρωμικά φιλμ EBT: Ακτινοβόληση, «ανάγνωση» και βαθμονόμηση	118
Π.Α2.α.3. Μετρήσεις σχετικής δόσης	120
Π.Α2.β. Αποτελέσματα και Συζήτηση.....	121
Π.Α2.γ. Συμπεράσματα	125
Π.Α3. Εφαρμογή ενός νέου, προτεινόμενου φορμαλισμού για την πειραματική δοσιμετρία των στενών πεδίων ακτινοβολίας συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife.....	126
Π.Α3.Ι. Δοσιμετρία αναφοράς στο πεδίο f_{msr} του CyberKnife. Προσδιορισμός του παράγοντα διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για θάλαμο ιονισμού τύπου Farmer.	129
Π.Α3.Ι.α. Υλικά και Μέθοδοι.....	131
Π.Α3.Ι.α.1. Μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης.....	131
Π.Α3.Ι.α.2. Μετρήσεις με θαλάμους ιονισμού	134
Π.Α3.Ι.β. Αποτελέσματα	137
Π.Α3.ΙΙ. Σχετική δοσιμετρία συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife: Πειραματικός προσδιορισμός των παραγόντων παροχής και των αντίστοιχων συντελεστών διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου και ανιχνευτές διόδων.....	143
Π.Α3.ΙΙ.1 Παράγοντες παροχής των πεδίων CyberKnife που διαμορφώνονται από σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες.....	146
Π.Α3.ΙΙ.1.α. Υλικά και μέθοδοι.....	146
Π.Α3.ΙΙ.1.α.1. Μετρήσεις με θαλάμους ιονισμού και ανιχνευτές διόδων	146
Π.Α3.ΙΙ.1.α.2. Μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης και ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD).....	147
Π.Α3.ΙΙ.1.α.3. Μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ	150
Π.Α3.ΙΙ.1.β. Αποτελέσματα	152
Π.Α3.ΙΙ.1.γ. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	155
Π.Α3.ΙΙ.2. Παράγοντες παροχής των πεδίων CyberKnife που διαμορφώνονται από τον κατευθυντήρα μεταβλητού διαφράγματος, Iris. Προσδιορισμός των	

συντελεστών διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου και ανιχνευτές διόδων.....	159
II.A3.II.2.α. Υλικά και Μέθοδοι.....	161
II.A3.II.2.α.1. Μετρήσεις με το θάλαμο ιονισμού και τις διόδους.....	161
I.A3.II.2.α.2. Μετρήσεις με τα δοσίμετρα αλανίνης και τους ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD).....	162
I.A3.II.2.α.3. Μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ.....	163
I.A3.II.2.α.4. Μετρήσεις με χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού.....	163
I.A3.II.2.β. Αποτελέσματα.....	168
II.A3.II.2.γ. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	175
II.B. ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΗ ΕΠΙΒΑΒΑΙΩΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	185
II.B1. Αξιολόγηση και χαρακτηρισμός της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής Gamma Knife: Μια τρισδιάστατη μεθοδολογία, βασισμένη σε χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού, για τη λήψη πολλαπλών μετρήσεων εντός του στερεοστατικού χώρου Leksell.....	185
II.B1.α. Υλικά και Μέθοδοι.....	189
II.B1.α.1. Παρασκευή χημικών δοσιμέτρων.....	189
II.B1.α.2. Σχεδιασμός και χορήγηση πλάνου ακτινοβολήσης.....	190
II.B1.α.3. Μετρήσεις γεωμετρικής αβεβαιότητας.....	191
II.B1.α.4. Εντοπισμός της θέσης των «σημείων ελέγχου».....	204
II.B1.β. Αποτελέσματα.....	205
II.B1.γ. Συζήτηση.....	216
II.B1.δ. Συμπεράσματα.....	222
Περίληψη.....	225
Abstract.....	231
III. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	235

I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ενσωματώνοντας την πρόοδο στην τεχνολογία και στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης, οι σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας στοχεύουν στην όσο το δυνατόν καλύτερη συμμόρφωση της χορηγούμενης κατανομής δόσης με τον όγκο-στόχο, προκειμένου να συμβιβαστούν οι αντικρουόμενες απαιτήσεις για τοπικό έλεγχο της νόσου και ταυτόχρονη ακτινοπροστασία των υγιών ιστών, μεγιστοποιώντας, έτσι, το θεραπευτικό όφελος. Κοινό χαρακτηριστικό των εφαρμογών αυτών, όπως η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία/ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiotherapy/Radiosurgery, SRT/SRS) και η ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT), αποτελεί η χορήγηση – ακόμα και εφάπαξ – υψηλών θεραπευτικών δόσεων χρησιμοποιώντας πολύπλοκες, τρισδιάστατες κατανομές που χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα αυξημένη χωρική βάρθρωση της δόσης. Η επιτυχία της εκάστοτε τεχνικής εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από την ακρίβεια στα επιμέρους στάδια του καθορισμού της θέσης του στόχου και των κρίσιμων οργάνων, του υπολογισμού των θεραπευτικών κατανομών δόσης και της διαδικασίας χορήγησής τους στον ασθενή.

Ο σχεδιασμός της θεραπείας στις σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές βασίζεται σε τρισδιάστατες τεχνικές απεικόνισης (CT, MRI, PET) ή εικόνες σύνθεσής τους (PET-CT, CT-MR Image fusion), βελτιώνοντας σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο, την επαναληψιμότητα αλλά και την ακρίβεια στη διαδικασία προσδιορισμού της θέσης του στόχου και των κρίσιμων οργάνων στο χώρο, σε σύγκριση με τις εικόνες διδιάστατης (προβολικής) απεικόνισης που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν (π.χ. απλές ακτινογραφίες). Σε κάθε περίπτωση όμως, η ακρίβεια της διαδικασίας αυτής εξακολουθεί να αποτελεί άμεση συνάρτηση της ποιότητας των εικόνων που χρησιμοποιούνται (καθοριζόμενη κυρίως από τους λόγους σήματος/αντίθεσης προς θόρυβο και από τα επίπεδα γεωμετρικής παραμόρφωσης), καθώς και της κατάρτισης και της σχετικής ικανότητας των γιατρών που τη φέρουν εις πέρας. Είναι κατανοητό, ότι στην περίπτωση χρησιμοποίησης στενών πεδίων ακτινοβολίας για τη χορήγηση υψηλών θεραπευτικών δόσεων, μικρές γεωμετρικές αστοχίες στο σχεδιασμό του στόχου και των κρίσιμων δομών έχουν δραστικό αντίκτυπο στο θεραπευτικό όφελος.

Όσον αφορά στον υπολογισμό των κατανομών δόσης, τα σύγχρονα προγράμματα σχεδιασμού θεραπείας, υποστηριζόμενα από ισχυρά υπολογιστικά συστήματα, επιστρατεύουν προηγμένους αλγόριθμους υπολογισμού της δόσης, οι οποίοι βασίζονται σε ντετερμινιστικά μοντέλα ή/και προσομοίωση Monte Carlo και προσφέρουν δοσιμετρικά αποτελέσματα υψηλής ονομαστικής ακρίβειας λαμβάνοντας υπόψη την ακριβή γεωμετρία του εκάστοτε ασθενούς καθώς και τις ανομοιογένειες που εισάγονται από τις διαφορετικές ανατομικές δομές. Στην πλειονότητα των συστημάτων σχεδιασμού, όμως, οι υπολογισμοί αυτοί απαιτούν δεδομένα εισόδου, όπως οι παράγοντες παροχής των διαθέσιμων κλινικών πεδίων, προφίλ σχετικής δόσης κ.α., τα οποία παρέχονται από το χρήστη και – συνήθως – προκύπτουν από αντίστοιχες πειραματικές μετρήσεις. Ως εκ τούτου, η ακρίβεια των δοσιμετρικών υπολογισμών εξαρτάται άμεσα από την ακρίβεια των δεδομένων εισόδου η οποία ελέγχεται μόνο υπό όρους πειραματικής επιβεβαίωσης.

Το εγχείρημα της πειραματικής επιβεβαίωσης των κατανομών δόσης που χορηγούνται στις σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας δεν είναι τετριμμένο και – όπως θα αναδειχθεί στη διαδρομή της παρούσας διατριβής – εξακολουθεί να αποτελεί «ανοιχτό» πεδίο μελέτης για τη διεθνή επιστημονική κοινότητα. Το συνδυασμένο αποτέλεσμα των υψηλών χωρικών βαθμίδων δόσης (μέχρι και 20 Gy/mm), της έλλειψης ισορροπίας φορτισμένων σωματιδίων (charged particle equilibrium, CPE) και της μερικής απόκρυψης της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας (εστίας) όπως φαίνεται από το σημείο μέτρησης, εγείρει μια σειρά από προβλήματα-προκλήσεις στην πειραματική επιβεβαίωση των χορηγούμενων κατανομών δόσης τα οποία εντείνονται όσο μικραίνουν οι διαστάσεις των πεδίων ακτινοβολίας. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στα σχετικά δημοσιευμένα αποτελέσματα και ιδιαίτερα στην περίπτωση μέτρησης των παραγόντων παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας, όπου τα αποτελέσματα από διαφορετικά δοσιμετρικά συστήματα παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση, ο βαθμός της οποίας είναι αντιστρόφως ανάλογος με τις διαστάσεις των πεδίων. Προβλήματα εμφανίζονται επίσης και στη δοσιμετρική βαθμονόμηση εξειδικευμένων μονάδων ακτινοθεραπείας, όπως το Gamma Knife, το Tomotherapy Hi Art και το CyberKnife, οι οποίες, εκ κατασκευής, δεν μπορούν να διαμορφώσουν το κλασικό πεδίο «αναφοράς» διαστάσεων 10 x 10 cm², το οποίο προβλέπεται από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας. Τέλος, ενώ οι εφαρμογές αυτές αφορούν σε τρισδιάστατες κατανομές δόσης, τα διαθέσιμα δοσίμετρα που χρησιμοποιούνται

ευρέως στην κλινική πράξη αναφέρονται είτε σε σημειακές μετρήσεις (π.χ. θάλαμοι ιονισμού) είτε – στην καλύτερη περίπτωση – σε δισδιάστατες κατανομές (π.χ. φιλμ).

Άρρηκτα συνδεδεμένη με τη δοσιμετρική επιβεβαίωση, είναι και η αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας στη χωρική εναπόθεση των κατανομών δόσης, ιδιαίτερα στις σύγχρονες ενδοκρανιακές εφαρμογές ακτινοχειρουργικής, όπου αποκλίσεις ακόμα και λίγων χιλιοστών δεν είναι αποδεκτές. Σε εφαρμογές όπου για το σχεδιασμό της θεραπείας χρησιμοποιούνται εικόνες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (ΑΜΣ), όπως στην περίπτωση της ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife, η πειραματική αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας είναι επιβεβλημένη, λόγω των χωρικών παραποιήσεων που εμφανίζονται εγγενώς στις εικόνες αυτές, αλλά επίσης μη τετριμμένη διαδικασία. Απαιτείται μεθοδολογία η οποία σε συνδυασμό με κατάλληλο ομοίωμα να προσομοιάζει κάθε κρίκο της συνολικής θεραπευτικής αλυσίδας: Από την απεικόνιση του ασθενούς και το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας μέχρι την τοποθέτηση του σε θέση θεραπείας και τη χορήγηση της δόσης. Επιπρόσθετα, κάθε προσπάθεια βελτίωσης της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε κλινικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, προϋποθέτει πέρα από την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό της.

Τα προαναφερθέντα προβλήματα, γίνονται αντιληπτά στην πλήρη τους διάσταση, λαμβάνοντας υπόψη ότι η πειραματική επιβεβαίωση (τόσο η δοσιμετρική όσο και η γεωμετρική) των κλινικών πλάνων θεραπείας αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα των προγραμμάτων διασφάλισης ποιότητας στην παροχή ακτινοθεραπευτικών υπηρεσιών και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό το θεραπευτικό τους όφελος. Στο θεωρητικό μέρος που ακολουθεί, παρουσιάζεται ενδελεχώς ο προβληματισμός και η μεθοδολογική αντιμετώπιση που προτείνεται από τη σχετική διεθνή επιστημονική κοινότητα στα θέματα της δοσιμετρικής και γεωμετρικής επιβεβαίωσης των σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, και ιδιαίτερα στο πρακτικό μέρος της διατριβής, αναδεικνύεται ο κρίσιμος ρόλος της – επί του παρόντος μοναδικής – τρισδιάστατης μεθόδου χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού στην κατάρτιση πειραματικών μεθοδολογιών για τη λήψη δοσιμετρικών αποτελεσμάτων υψηλής ακριβειας, είτε ανεξάρτητα είτε σε συνδυασμό με άλλα δοσιμετρικά συστήματα, αλλά και για την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας σε εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife.

I.A. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΤΕΝΩΝ ΠΕΔΙΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

I.A.1. Υπόβαθρο

Με την απεικονιστική καθοδήγηση (image guidance) και τις εξελιγμένες τεχνικές χορήγησης της θεραπείας στον πυρήνα της σύγχρονης ακτινοθεραπείας, οι διαστάσεις των χορηγούμενων πεδίων ακτινοβολίας, οι οποίες παραδοσιακά κυμαίνονταν από 4 x 4 cm² έως 40 x 40 cm², συρρικνώνονται σε μεγέθη μικρότερα από 1 cm. Η τάση αυτή, οδηγείται από τη διαρκή προσπάθεια βελτίωσης του θεραπευτικού οφέλους, μέσω της όσο το δυνατόν καλύτερης συμμόρφωσης των χορηγούμενων κατανομών δόσης στο περίγραμμα του όγκου-στόχου, και υποστηρίζεται από την πρόοδο στους τομείς της ιατρικής απεικόνισης και της τεχνολογίας, η οποία συντέλεσε τόσο στην αναβάθμιση των κλασσικών γραμμικών επιταχυντών υπό όρους μηχανικής ακρίβειας, αξιοπιστίας και χορήγησης της δόσης, όσο και στον εξοπλισμό τους με μια σειρά από προηγμένα συστήματα διαμόρφωσης της δέσμης όπως τα συστήματα κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων (multi-leaf collimators, MLC). Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη εξειδικευμένες μονάδες στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής/ακτινοθεραπείας (SRS/SRT) και ακτινοθεραπείας με πεδία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) με ή χωρίς απεικονιστική καθοδήγηση (Image-Guided Radiation Therapy, IGRT), όπως το Gamma Knife, το CyberKnife και το Tomotherapy Hi Art, οι οποίες χρησιμοποιούν πολύ μικρά πεδία ακτινοβολίας ώστε να ακτινοβολούν το στόχο προστατεύοντας παράλληλα τους υγιείς ιστούς.

Στις μέρες μας, αποτελεί κοινή διαπίστωση ότι η δοσιμετρία στενών πεδίων ακτινοβολίας χρήζει ιδιαίτερης προσοχής εξαιτίας μιας σειράς από προβλήματα-προκλήσεις τα οποία δεν εμφανίζονται στα κλασσικά πεδία ευρείας δέσμης. Η διαπίστωση αυτή τεκμαίρεται από αντίστοιχα ερευνητικά αποτελέσματα αλλά – δυστυχώς – και από ατυχήματα στην κλινική πράξη. Το 2000, σε δημοσιευμένη εργασία των Das και συνεργατών,¹ αναφέρθηκαν αποκλίσεις μέχρι και 12% για τον παράγοντα παροχής κυκλικών στερεοτακτικών πεδίων ακτινοβολίας, διαμέτρου μικρότερης από 20 mm, όπως μετρήθηκαν σε διαφορετικά κλινικά κέντρα. Αντίστοιχα, σε δημοσιευμένη συγκριτική μελέτη δοσιμετρικών δεδομένων από διαφορετικές κλινικές, μετρούμενα σε 43 πανομοιότυπους γραμμικούς επιταχυντές (ενέργειας 6 MV), παρατηρήθηκαν αποκλίσεις μεγαλύτερες από 5% στην κατανομή

σχετικής δόσης-βάθους (percentage depth dose, PDD) για πεδίο ακτινοβολίας $6 \times 6 \text{ mm}^2$ και ακόμη μεγαλύτερες στους μετρούμενους παράγοντες παροχής.² Το 2007 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Τουλούζης (Γαλλία), η χρησιμοποίηση ενός ακατάλληλου ανιχνευτή για το δοσιμετρικό έλεγχο αποδοχής πεδίου $6 \times 6 \text{ mm}^2$ καθοριζόμενο χρησιμοποιώντας σύστημα microMLC (Novalis Tx, BrainLAB), οδήγησε στη λήψη εσφαλμένων δεδομένων, τα οποία εισήχθησαν στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, με αποτέλεσμα, σε βάθος ενός χρόνου, 145 ασθενείς να δεχθούν λανθασμένη θεραπεία. Το λάθος ανακαλύφθηκε από την κατασκευάστρια εταιρεία στα πλαίσια μιας διαδικασίας επιβεβαίωσης και σύγκρισης των δοσιμετρικών δεδομένων από την παγκόσμια κοινότητα χρηστών της. Ένα παρόμοιο περιστατικό συνέβη και στις ΗΠΑ (Missouri, USA), το Φεβρουάριο του 2010. Συγκεκριμένα ανακαλύφθηκε ότι, σε βάθος χρόνου 5 ετών, 76 ασθενείς δέχθηκαν δόσεις περίπου 50% υψηλότερες από τις αντίστοιχες συνταγογραφημένες τιμές δόσης. Παρόλο που ακόμα δεν έχει δοθεί επίσημη εξήγηση για το λάθος αυτό, οι ιθύνοντες του νοσοκομείου «ενοχοποιούν» τη χρήση ενός σχετικά μεγάλου θαλάμου ιονισμού κατά το δοσιμετρικό έλεγχο των πεδίων ακτινοβολίας. Τέλος, το 2006 στο Βέλγιο (Ghent, Belgium), χορηγήθηκε θεραπεία σε 17 ασθενείς χρησιμοποιώντας στενές στερεοτακτικές δέσμες ακτινοβολίας οι οποίες βρέθηκαν να εμφανίζουν συστηματική γεωμετρική απόκλιση 1.3 mm. Αυτά και άλλα παραδείγματα υποδεικνύουν ότι η πειραματική επιβεβαίωση των δοσιμετρικών και γεωμετρικών δεδομένων σε στενά πεδία ακτινοβολίας εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση και οποιαδήποτε μέτρηση χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και επαλήθευσης.

Οι προκλήσεις στην πειραματική δοσιμετρία των στενών πεδίων ακτινοβολίας εμφανίζονται από (α) την έλλειψη ισορροπίας φορτισμένων σωματιδίων (CPE),³⁻⁵ (β) τη μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας (εστίας) όπως φαίνεται από το σημείο τοποθέτησης του ανιχνευτή (source occlusion), γεγονός που αντανακλάται σε εκτεταμένες και αλληλεπικαλυπτόμενες περιοχές παρασκιάς (penumbra) στα άκρα των πεδίων,⁶⁻⁹ (γ) τις διαστάσεις των διαθέσιμων ανιχνευτών οι οποίες είναι συγκρίσιμες με αυτές των πεδίων ακτινοβολίας¹⁰⁻¹⁴ και (δ) τις διαφοροποιήσεις του φάσματος των δευτερογενών ηλεκτρονίων, οι οποίες αντανακλώνονται στους λόγους ανασχετικής ισχύος (stopping power ratios, SPR) και τους παράγοντες διόρθωσης για φαινόμενα διαταραχής.^{3, 4, 11, 15, 16} Η CPE σχετίζεται με την εμβέλεια των δευτερογενών σωματιδίων, επομένως εξαρτάται από την

ενέργεια, τη στοιχειακή σύσταση του υλικού μέσου και – κυρίως – την πυκνότητά του. Δεδομένης της ευρείας γκάμας εμπορικά διαθέσιμων ανιχνευτών, υπό όρους μεγέθους (από λίγα εκατοστά μέχρι μερικά μικρόμετρα), σχήματος (κυλινδρικό, σφαιρικό, παράλληλων πλακών) και τύπου (θάλαμοι ιονισμού, ανιχνευτές διόδων, φιλμ, χημικά δοσίμετρα κτλ.), η επιλογή του κατάλληλου ανιχνευτή συνιστά δύσκολο εγχείρημα το οποίο χωρίς κατάλληλη καθοδήγηση προκαλεί σύγχυση στους χρήστες. Δεν είναι δε σπάνιο στην κλινική πράξη, να συγκρίνονται οι μετρήσεις από διάφορους ανιχνευτές και να επιλέγεται αυτή που δίνει το μεγαλύτερο αποτέλεσμα για δεδομένο μέγεθος πεδίου ή να επιλέγεται η τιμή που μετρήθηκε από τους περισσότερους ανιχνευτές ή η μέση μετρούμενη τιμή χωρίς ταυτόχρονα να λαμβάνονται υπόψη τυχόν διαταραχές ή/και η ανάγκη εφαρμογής διορθώσεων στη μέτρηση κάθε ανιχνευτή. Τέτοιου είδους προσεγγίσεις στερούνται επιστημονικού υποβάθρου και οδηγούν σε επισφαλή αποτελέσματα.

Προκειμένου να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα αυτά, πολλοί ερευνητές τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο προσομοίωσης Monte Carlo (MC) για να προβλέψουν τα δοσιμετρικά και γεωμετρικά χαρακτηριστικά στενών πεδίων ακτινοβολίας και να διορθώσουν τις πειραματικές μετρήσεις μέσω σύγκρισης με αντίστοιχα αποτελέσματα MC. Επί του παρόντος, όμως, τα αποτελέσματα MC δεν μπορούν να θεωρηθούν απαλλαγμένα από συστηματικές αβεβαιότητες, που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε αλγορίθμου και τις χρησιμοποιούμενες παραμέτρους προσομοίωσης (π.χ. οι βιβλιοθήκες των ενεργών διατομών για την αλληλεπίδραση φωτονίων-ύλης και των τιμών των λόγων SPR για την αλληλεπίδραση ηλεκτρονίων-ύλης, η ενέργεια και ακριβής γεωμετρία της δέσμης, η μοντελοποίηση της πηγής ακτινοβολίας και των φαινομένων διαστάσεων της από το σημείο μέτρησης, η ενεργειακή διακριτική ικανότητα του αλγορίθμου παρακολούθησης σωματιδίων, κ.α.).¹⁷⁻²²

I.A.2. Ποιο πεδίο θεωρείται «στενό»;

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει μονοσήμαντη απάντηση στο ερώτημα «πότε ένα πεδίο ακτινοβολίας θεωρείται στενό στην ακτινοθεραπεία;». Ο ορισμός των στενών πεδίων είναι υποκειμενικός και – συνήθως – *ad hoc*. Για παράδειγμα, ένα πεδίο 3 x 3

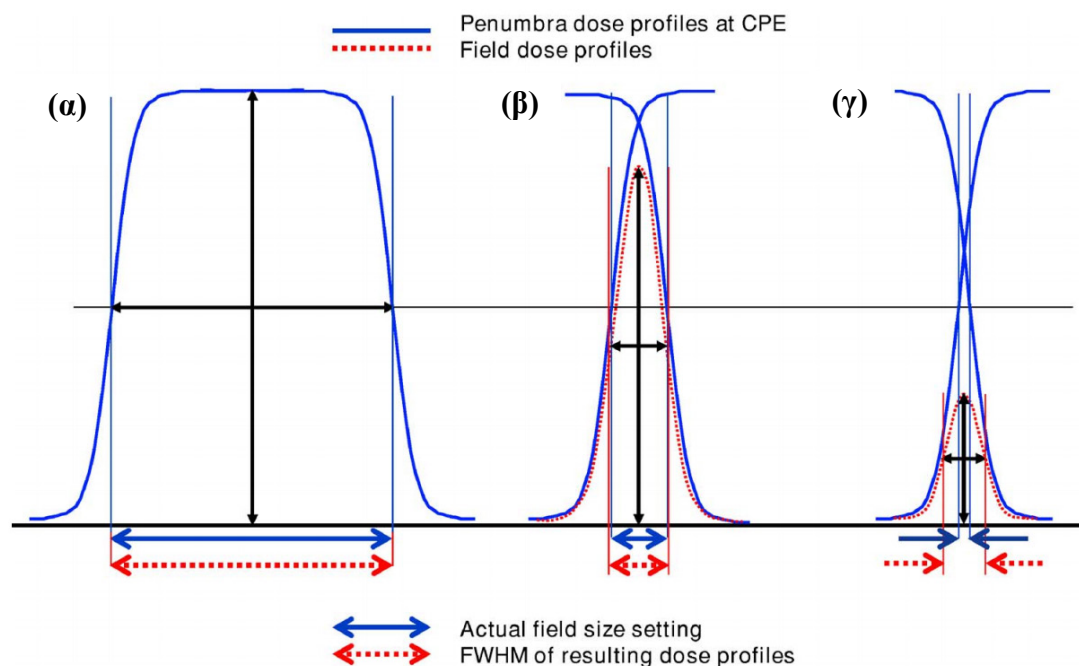
cm², θεωρείται ότι ξεφεύγει από τα συμβατικά μεγέθη πεδίων και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής τόσο ως προς την πειραματική του επιβεβαίωση όσο και ως προς τον υπολογισμό της χορηγούμενης κατανομής δόσης. Αναζητώντας επιστημονικά κριτήρια ώστε να καθοριστούν οι συνθήκες υπό τις οποίες ένα πεδίο θεωρείται «στενό», η διεθνής επιστημονική κοινότητα έχει καταλήξει σε τρεις «παράγοντες ισορροπίας»: (1) τις φαινόμενες διαστάσεις της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας (εστίας) όπως προβάλλονται, μέσα από τα συστήματα διαμόρφωσης της δέσμης, στο σημείο τοποθέτησης του ανιχνευτή, (2) την εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων στο υλικό μέσο που ακτινοβολείται, η οποία σχετίζεται με την ύπαρξη ή όχι CPE και (3) το μέγεθος του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή, το οποίο όταν είναι συγκρίσιμο με τις διαστάσεις του πεδίου εισάγει σημαντικά φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης (volume averaging effects). Η συζήτηση που ακολουθεί, αναφέρεται στους παράγοντες αυτούς και την επίδρασή τους στη διαμόρφωση συνθηκών «στενού» πεδίου.

I.A.2.a. Μερική απόκρυψη της πηγής πρωτογενούς ακτινοβολίας

Η ροή της ακτινοβολίας X που παράγεται σε έναν γραμμικό επιταχυντή μπορεί να θεωρηθεί ότι απαρτίζεται από δύο συνιστώσες: Η μία αφορά στα φωτόνια που προέρχονται απευθείας από την περιοχή παραγωγής της ακτινοβολίας στο στόχο του επιταχυντή (η περιοχή αυτή αναφέρεται ως πηγή πρωτογενούς ακτινοβολίας ή εστία), τα οποία συνιστούν την ονομαζόμενη ως άμεση ή πρωτογενής ακτινοβολία, και η άλλη στα φωτόνια που προέρχονται από σκεδάσεις σε δομές κοντά ή κάτω από το στόχο (όπως οι πρωτογενείς κατευθυντήρες, το φίλτρο επιπέδωσης της δέσμης και οι δευτερογενείς κατευθυντήρες), τα οποία συνιστούν την έμμεση ή εξωεστιακή ακτινοβολία. Σε μία τυπική, ευρεία δέσμη ενέργειας 6 MV η συνεισφορά της έμμεσης ακτινοβολίας ανέρχεται στο 8% περίπου και προέρχεται κυρίως από σκεδάσεις στο φίλτρο επιπέδωσης. Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση, είναι φανερό ότι η εστία δεν είναι σημείο, αλλά έχει πεπερασμένο μέγεθος το οποίο καθορίζεται από την κατανομή της ροής φωτονίων που εξέρχονται του στόχου και πιο συγκεκριμένα από το εύρος της στο μισό του μεγίστου (Full Width at Half Maximum, FWHM). Η κατανομή αυτή, τυπικά, αναπαρίσταται από μία κατανομή Gauss και πρακτικά συνιστά το αποτέλεσμα του “blurring” που χαρακτηρίζει τη λεπτή – αλλά πεπερασμένων διαστάσεων – δέσμη ηλεκτρονίων (electron pencil beam), η οποία

προσπίπτει στο στόχο. Το μέγεθος και το σχήμα της εστίας εξαρτάται επίσης από το σχήμα και το προφίλ της λεπτής δέσμης ηλεκτρονίων.

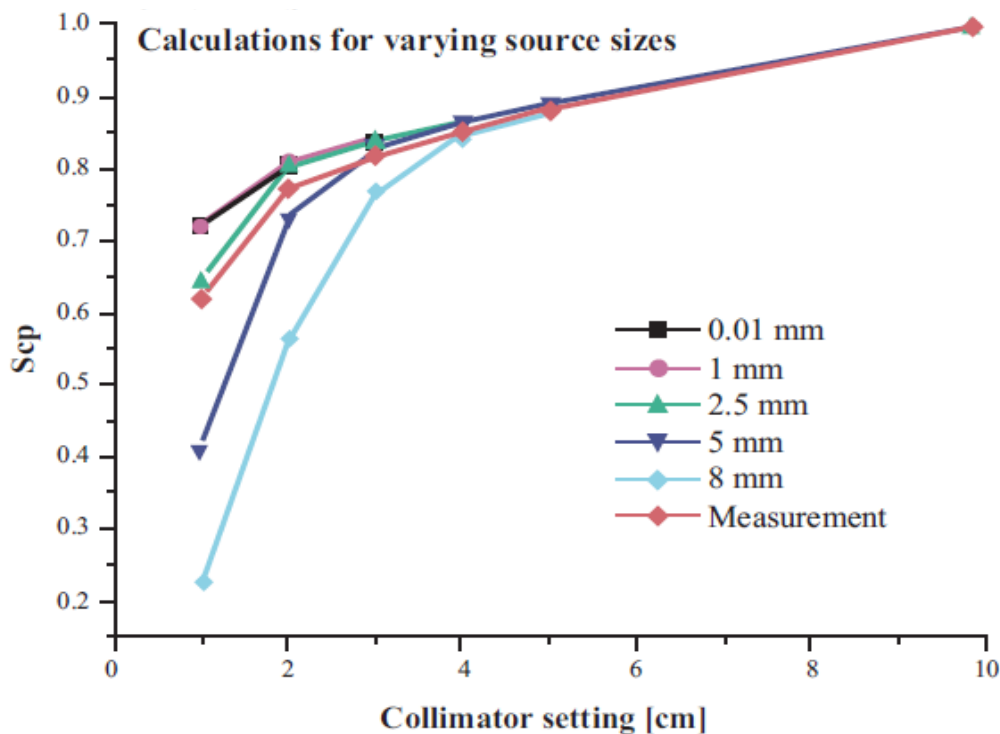
Καθώς οι διαστάσεις του πεδίου ακτινοβολίας μικραίνουν, το τμήμα του φίλτρου επιπέδωσης που ακτινοβολείται και είναι ορατό από το σημείο μέτρησης (ή υπολογισμού) της δόσης, μειώνεται επίσης και, ως εκ τούτου, η συνεισφορά της έμμεσης ακτινοβολίας καθίσταται μικρή. Ελαττώνοντας περισσότερο το άνοιγμα των κατευθυντήρων (σ.σ. διαμορφώνοντας «στενά» πεδία ακτινοβολίας), είναι φανερό ότι από ένα σημείο και κάτω, μόνο ένα τμήμα της εστίας θα είναι ορατό από το σημείο μέτρησης (βλ. σχήμα I.A-1). Όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος της εστίας, τόσο μεγαλύτερο είναι και το άνοιγμα των κατευθυντήρων για το οποίο εμφανίζεται το φαινόμενο της μερικής απόκρυψη της εστίας (direct beam source occlusion). Το φαινόμενο αυτό γίνεται σημαντικό όταν οι διαστάσεις του πεδίου είναι παραπλήσιες αυτών της εστίας (στους σύγχρονους γραμμικούς επιταχυντές το μέγεθος της εστίας



Σχήμα I.A-1: Όταν οι διαστάσεις του πεδίου είναι αρκετά μεγάλες ώστε να διασφαλίζεται η CPE και η εστία είναι πλήρως ορατή από κάθε σημείο του, τότε η μέτρηση του FWHM των προφίλ δόσης συμπίπτει με καλή ακρίβεια με την ονομαστική διάσταση του πεδίου [γράφημα (α)]. Όταν το μέγεθος του πεδίου γίνει συγκρίσιμο με την εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων [γράφημα (β)], οι περιοχές παρασκιάς από τα αντίθετα άκρα του πεδίου αρχίζουν να εμφανίζουν αλληλοεπικάλυψη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια μικρή πτώση της δόσης στον κεντρικό άξονα του πεδίου, η οποία προκαλεί μικρό σφάλμα στις μετρούμενες διαστάσεις του πεδίου μέσω του FWHM του προφίλ δόσης. Στην περίπτωση που στενών πεδίων [γράφημα (γ)], ο βαθμός αλληλοεπικάλυψης των περιοχών παρασκιάς αυξάνεται σημαντικά, οδηγώντας σε σημαντική υπερεκτίμηση των μετρούμενων διαστάσεων του πεδίου. Από την εργασία των Das και συνεργατών.⁴

δεν ξεπερνά τα 5 mm) και έχει επίδραση τόσο στα δοσιμετρικά όσο και στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του.

Όπως φαίνεται στο σχήμα I.A-1, καθώς μικραίνουν οι διαστάσεις του πεδίου, οι περιοχές παρασκιάς από τα αντίθετα άκρα του αρχίζουν να εμφανίζουν αλληλοεπικάλυψη, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της παρεχόμενης ροής ακτινοβολίας (άρα και της δόσης) στον κεντρικό άξονα του πεδίου και, ως εκ τούτου, την υπερεκτίμηση των διαστάσεων του όπως μετρούνται από το FWHM των αντίστοιχων προφίλ δόσης. Σε πολύ στενά πεδία ακτινοβολίας, όπου η εστία δεν είναι εξολοκλήρου ορατή από το γεωμετρικό τους κέντρο, οι περιοχές παρασκιάς εκτείνονται σε όλο το εύρος του πεδίου οδηγώντας σε σημαντική ελάττωση της δόσης στον κεντρικό του άξονα και υπερεκτίμηση των μετρούμενων διαστάσεών του.^{6, 7} Πέρα από τις μετρήσεις, είναι φανερό ότι οι διαστάσεις της εστίας και το πώς προβάλλονται στο σημείο μέτρησης ή υπολογισμού της δόσης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τα υπολογιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούν τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας προκειμένου να προβλέψουν την κατανομή δόσης από στενά πεδία ακτινοβολίας, διαφορετικά οι αποκλίσεις, τόσο σε δοσιμετρικό όσο και σε



Σχήμα I.A-2: Η επίδραση των διαστάσεων της εστίας στον παράγοντα παροχής (S_{cp}) 10 τετραγωνικών πεδίων IMRT διαστάσεων από $10 \times 10 \text{ cm}^2$ έως $1 \times 1 \text{ cm}^2$. Από την εργασία των Aspradakis και συνεργατών.²³

γεωμετρικό επίπεδο, μπορεί να είναι σημαντικές. Προς επίρρωση αυτού, στο σχήμα I.A-2, παρουσιάζεται η επίδραση των διαστάσεων της εστίας στον παράγοντα παροχής 10 τετραγωνικών πεδίων IMRT, διαστάσεων από 10 x 10 cm² έως 1 x 1 cm².²³

I.A.2.β. Συνθήκες έλλειψης ισορροπίας φορτισμένων σωματιδίων (CPE disequilibrium)

Για τα πεδία ακτινοβολίας φωτονίων που χρησιμοποιούνται ευρέως σε κλινικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, η κρίσιμη παράμετρος για την επίτευξη – ή όχι – συνθηκών CPE σε δεδομένο υλικό μέσο, είναι η πλάγια εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων παρά η εμβέλειά τους κατά τη διεύθυνση διάδοσης της δέσμης. Συνθήκες έλλειψης πλάγιας ηλεκτονιακής ισορροπίας (Lateral Electron Equilibrium, LEE) εμφανίζονται όταν οι διαστάσεις του πεδίου ακτινοβολίας είναι μικρότερες από τη μέγιστη πλάγια εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, η οποία αυξάνει με την ενέργεια της ακτινοβολίας και τη μείωση της πυκνότητας του υλικού μέσου. Μελετώντας τη διαφοροποίηση του λόγου της συνολικής δόσης προς το συνολικό KERMA (Kinetic Energy Released per unit Mass), οι Li και συνεργάτες,²⁴ κατέληξαν στην ακόλουθη σχέση, η οποία συνδέει την ποιότητα της δέσμης ακτινοβολίας, εκπεφρασμένη από το λόγο TPR_{20/10} (Tissue to Phantom Ratio 20/10) με την ελάχιστη ακτίνα που πρέπει να έχει η δέσμη, r_{LEE} , ώστε να επιτυγχάνονται συνθήκες LEE:

$$r_{LEE} \left[\frac{g}{cm^2} \right] = 5.973 * TPR_{20/10} - 2.688 \quad (I.A - 1)$$

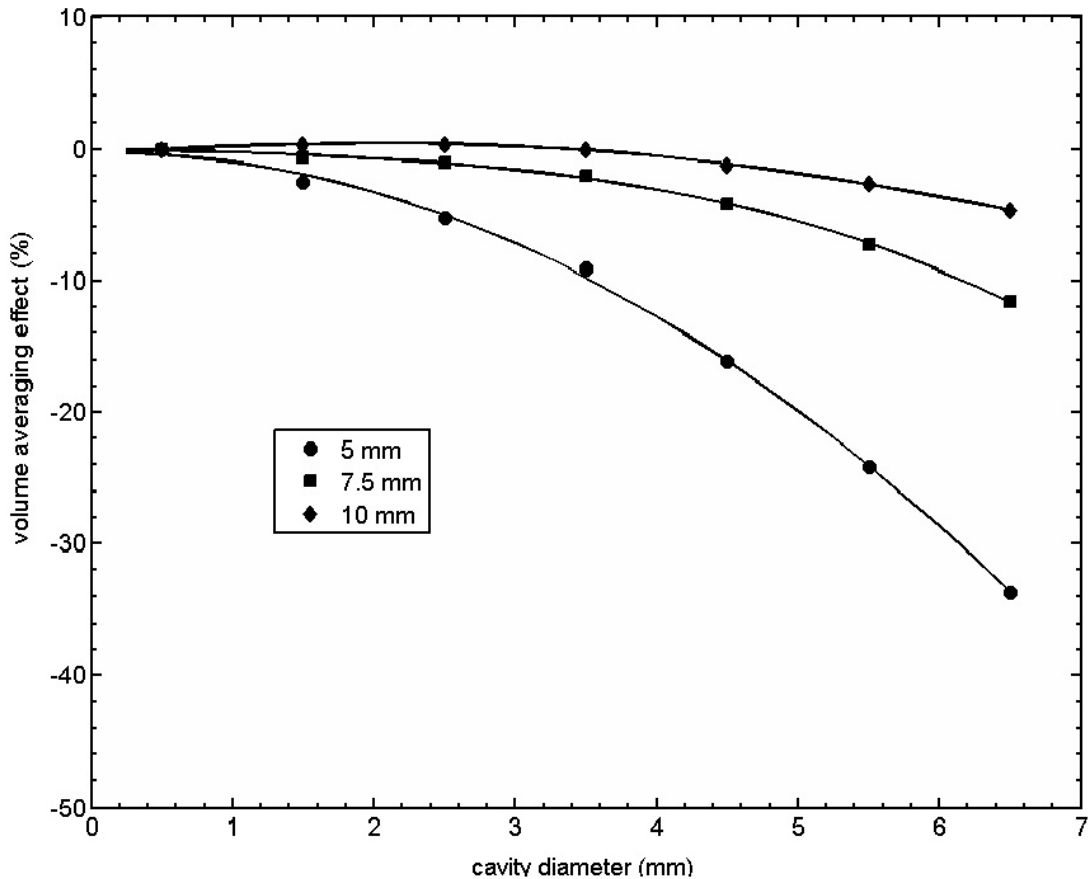
Πίνακας I.A-1. Η ελάχιστη ακτίνα επίτευξης LEE στο νερό για διαφορετικής ποιότητας δέσμες φωτονίων, υπολογισμένες βάσει της Εξ. (I.A-1).

Beam	TPR _{20/10}	$r_{LEE} \left[\frac{g}{cm^2} \right]$
⁶⁰ Co		0.6
6MV	0.670	1.3
10MV	0.732	1.7
15MV	0.765	1.9
24MV	0.805	2.1

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ακρίβεια των αποτελεσμάτων της Εξ. (I.A-1), ελέγχεται στην περίπτωση υλικών μεγάλου ατομικού αριθμού (Z) και ενέργειες δέσμης μεγαλύτερες από 15 MV. Στον πίνακα I.A-1, δίνονται, με βάση την εξίσωση αυτή, οι ελάχιστες ακτίνες επίτευξης LEE στο νερό για διαφορετικές ποιότητες δέσμης φωτονίων. Είναι φανερό ότι αυξανόμενης της ενέργειας (και του δείκτη ποιότητας $TPR_{20/10}$) της δέσμης, η ακτίνα r_{LEE} αυξάνεται επίσης.

I.A.2.γ. Το μέγεθος του ανιχνευτή

Για την αντιμετώπιση των προκλήσεων που εμφανίζει η πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων, οι κατασκευαστικές εταιρίες ανιχνευτών εμπλουτίζουν διαρκώς την εμπορικά διαθέσιμη γκάμα τους, ενώ προτείνονται διαρκώς και νέα δοσιμετρικά συστήματα ως προϊόντα της σχετικής επιστημονικής έρευνας. Οι διαθέσιμοι ανιχνευτές ποικίλουν ως προς τον τύπο (θάλαμοι ιονισμού, ανιχνευτές διόδων, φιλμ, ανιχνευτές θερμοφωταύγειας, χημικά δοσίμετρα κ.α.), το σχήμα (κυλινδρικοί, σφαιρικοί, παράλληλων πλακών κ.α.) και το μέγεθος τους (από μερικές εκατοντάδες μικρόμετρα μέχρι λίγα εκατοστά). Εξαιτίας των πεπερασμένων του διαστάσεων, το αποτέλεσμα της μέτρησης ενός ανιχνευτή είναι, πρακτικά, το ολοκλήρωμα της καταγεγραμμένης κατανομής σήματος στον ευαίσθητο όγκο του. Το γεγονός αυτό δεν αποτελεί πρόβλημα στην περίπτωση των κλασσικών πεδίων ακτινοβολίας ευρείας δέσμης, όπου εμφανίζονται εκτεταμένες περιοχές πλατό στην κεντρική περιοχή των αντίστοιχων κατανομών δόσης, παρά μόνο στις περιοχές παρασκιάς στα άκρα των πεδίων. Στην περίπτωση των στενών πεδίων ακτινοβολίας, όμως, ο χωρικός συμψηφισμός της δόσης στον ενεργό όγκο του ανιχνευτή σε συνδυασμό με την ύπαρξη φαινομένων μερικής απόκρυψης της εστίας όπως φαίνεται από το σημείο μέτρησης και έλλειψης LEE (ή CPE), οδηγεί σε σημαντικές υποεκτιμήσεις της δόσης. Στο σχήμα I.A-3 παρουσιάζεται η επίδραση των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, στα στενά πεδία ακτινοβολίας συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm. Τα αποτελέσματα αφορούν κυλινδρική γεωμετρία ευαίσθητου όγκου ανιχνευτή σταθερού ύψους 2.5 mm και μεταβαλλόμενης διαμέτρου και έχουν προκύψει αξιοποιώντας τη δυνατότητα της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού με AMΣ να προσομοιάζει μετρήσεις ολοκλήρωσης της δόσης σε μεταβαλλόμενους όγκους (βλ. ενότητα II.A3.II).²⁵



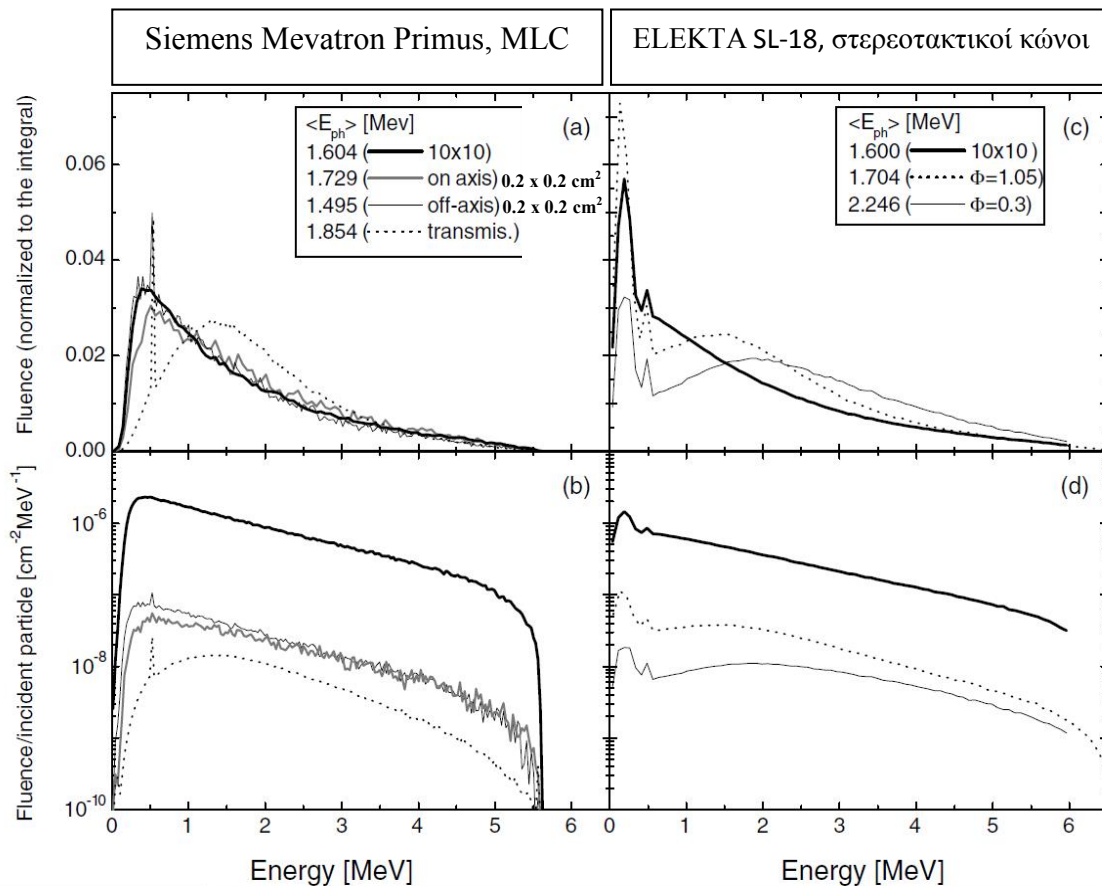
Σχήμα Ι.Α-3: Η επίδραση των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, στα στενά πεδία ακτινοβολίας συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm. Τα δεδομένα αφορούν κυλινδρική γεωμετρία ενεργού όγκου ανιχνευτή, σταθερού ύψους 2.5 mm και μεταβαλλόμενης διαμέτρου, και έχουν προκύψει αξιοποιώντας τη δυνατότητα της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού με ΑΜΣ να προσομοιάζει μετρήσεις ολοκλήρωσης της δόσης σε μεταβαλλόμενους όγκους

Ι.Α.3. Χαρακτηριστικά των στενών πεδίων ακτινοβολίας

Ι.Α.3.α. Ενεργειακό φάσμα

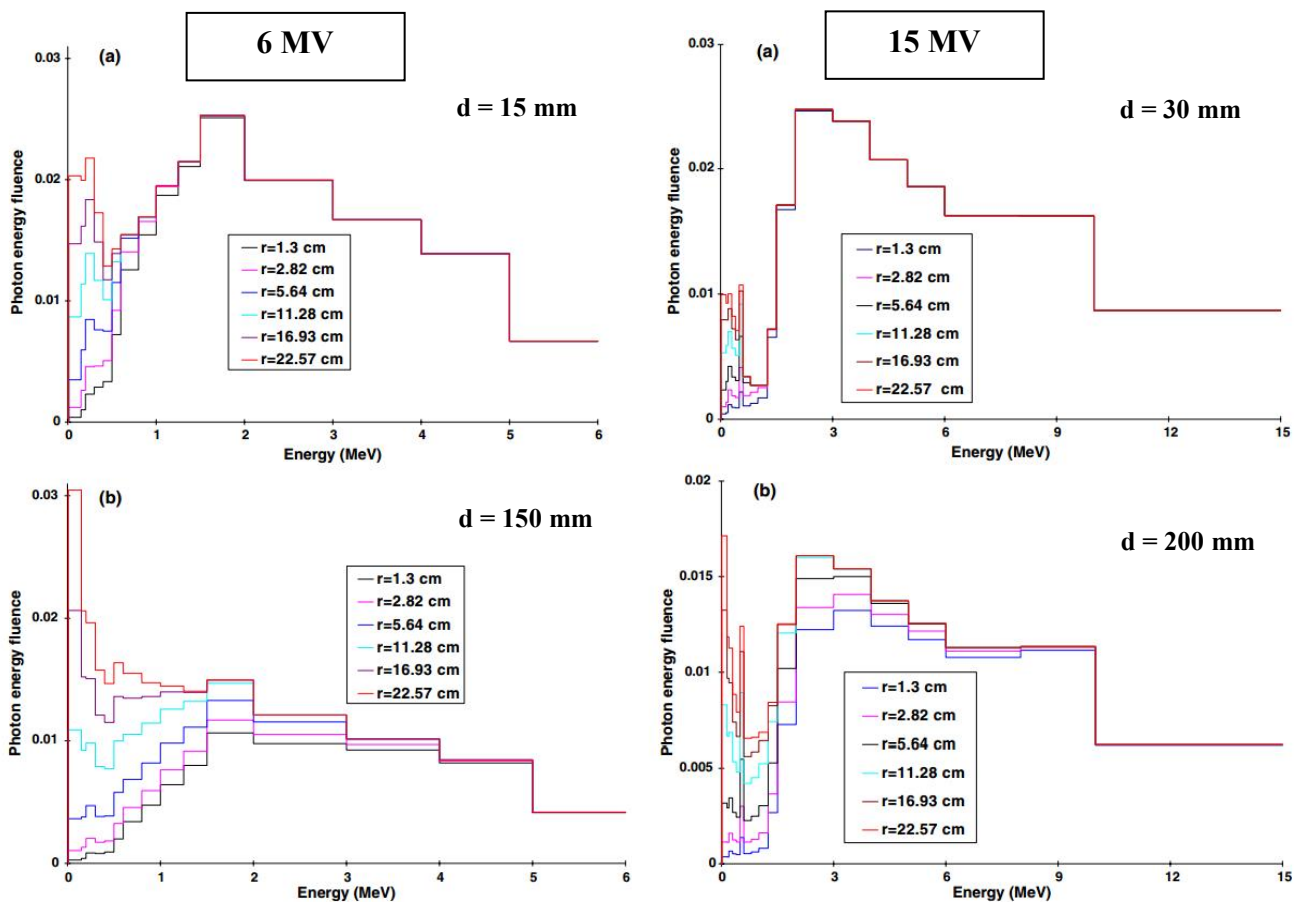
Οι συνθήκες έλλειψης CPE σε συνδυασμό με τους διάφορους τύπους κατευθυντήρων (πρωτογενών και δευτερογενών) που χρησιμοποιούνται για τη διαμόρφωση των στενών πεδίων ακτινοβολίας, έχουν σαν αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών του φάσματός τους, σε σύγκριση με το φάσμα της ακτινοβολίας σε πεδία ευρείας δέσμης. Οι παρατηρούμενες διαφορές εξαρτώνται από τον τύπο και το σχήμα των χρησιμοποιούμενων κατευθυντήρων, την ενέργεια της δέσμης ακτινοβολίας, την απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης και το βάθος του σημείου μέτρησης σε δεδομένο υλικό μέσο. Το σχήμα Ι.Α-4, παρουσιάζει το ενεργειακό φάσμα δέσμης φωτονίων ενέργειας 6 MV στον αέρα σε δεδομένη

απόσταση από την εστία, όπως υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας προσομοίωση MC για τα στενά πεδία ακτινοβολίας που διαμορφώνονται από κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLC) και στερεοτακτικούς κώνους.¹⁵ Όπως φαίνεται, υπάρχουν σημαντικές φασματικές διαφορές μεταξύ του κλασσικού πεδίου αναφοράς 10 x 10 cm² και των στενών πεδίων IMRT και SRS, ενώ η μορφή του φάσματος εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο τύπο κατευθυντήρων. Η μέση φασματική ενέργεια για τα πεδία των κώνων στερεοταξίας (δεξιά γραφήματα) αυξάνεται πιο έντονα καθώς οι διαστάσεις του πεδίου μειώνονται σε σύγκριση με τα πεδία MLC (αριστερά γραφήματα), γεγονός που αποδίδεται στη μεγαλύτερη συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στους στερεοτακτικούς κώνους.¹⁶ Ανεξάρτητα από αυτό, η μέση ενέργεια του φάσματος των φωτονίων στον αέρα, μειώνεται με την απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης.



Σχήμα 1A-4: Το ενεργειακό φάσμα δέσμης φωτονίων ενέργειας 6 MV στον αέρα σε δεδομένη απόσταση από την εστία, όπως υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας προσομοίωση MC για στενά πεδία ακτινοβολίας που διαμορφώνονται από κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLC, αριστερά γραφήματα) και στερεοτακτικούς κώνους (δεξιά γραφήματα). Τα φάσματα της επάνω σειράς είναι κανονικοποιημένα στο ολοκλήρωμα της ενεργειακής ροής, ενώ στην κάτω σειρά παρουσιάζεται η ροή ανά προσπίπτον φωτόνιο. Με $\langle E_{ph} \rangle$ συμβολίζεται η μέση φασματική ενέργεια. Στα γραφήματα αριστερά, οι μετρήσεις που αναφέρονται ως “transmis” αντιστοιχούν στο φάσμα της διαρρέουσας ακτινοβολίας από τα MLC. Από την εργασία των Sanchez-Doblado και συνεργατών.¹⁵

Στο νερό, ο αριθμός των φωτονίων χαμηλής ενέργειας, μειώνεται καθώς οι διαστάσεις του πεδίου μικραίνουν και, ως εκ τούτου, η μέση φασματική ενέργεια της δέσμης αυξάνεται. Σε δημοσιευμένη εργασία από τους Yin και συνεργάτες,²⁶ παρουσιάστηκαν δεδομένα που αναδεικνύουν τις μεταβολές στη συνολική ροή φωτονίων [σ.σ. από πρωτογενή (ασκέδαστα) φωτόνια και φωτόνια που προέρχονται από σκεδάσεις στο ομοίωμα] συναρτήσει των διαστάσεων του πεδίου, της ενέργειας της δέσμης και του βάθους μέτρησης, d , εντός του νερού. Όπως φαίνεται στο σχήμα I.A-5, οι μεταβολές είναι πιο μεγάλες για μικρότερη ενέργεια δέσμης και, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Eklund και Ahnesjo,²⁷ οφείλονται κυρίως σε αντίστοιχες μεταβολές στην ενεργειακή ροή των σκεδαζόμενων φωτονίων οι οποίες – για τη μέτρηση της δόσης σε δεδομένο σημείο – αντανακλώνται σε μεταβολές της σωματιδιακής ροής δευτερογενών ηλεκτρονίων (από σκεδαζόμενα φωτόνια). Στις περισσότερες μονάδες IMRT και SRS/SRT η ενέργεια των δεσμών που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη στενών πεδίων είναι της τάξης των 6 MV ή

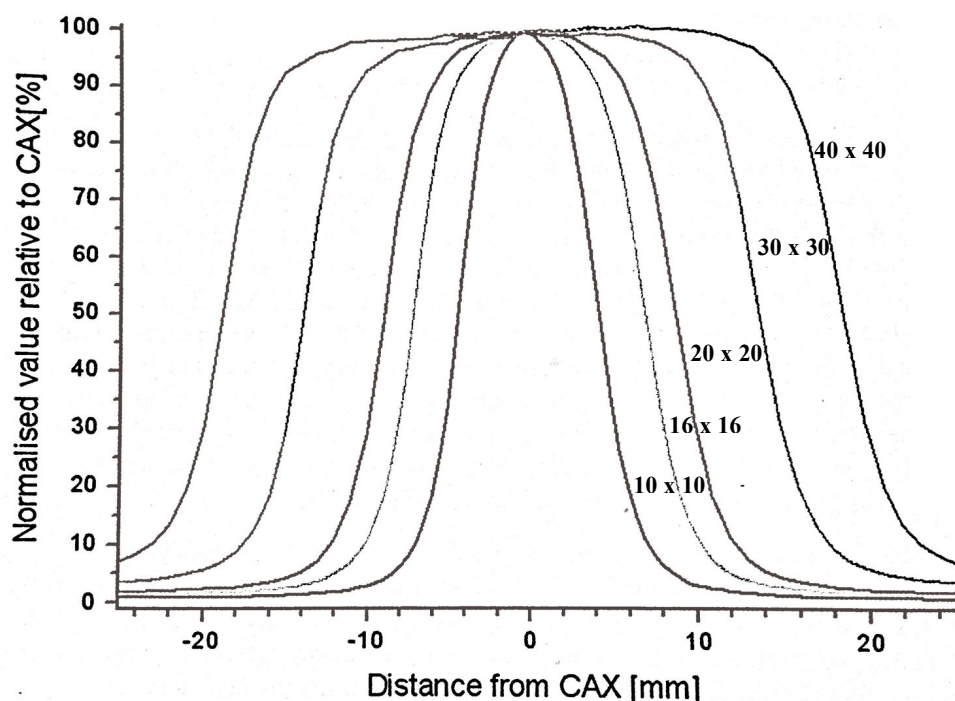


Σχήμα I.A-5: Διαφορικά ενεργειακά φάσματα φωτονίων στο νερό, υπολογισμένα χρησιμοποιώντας προσομοίωση MC για δέσμες ενέργειας 6 MV και 15 MV σε δύο διαφορετικά βάθη, d , για κάθε ενέργεια και κυκλικά πεδία ακτινοβολίας ακτίνας από 13 mm έως 22.57 mm. Από την εργασία των Yin και συνεργατών.²⁶

μικρότερη. Σε αυτές τις ενέργειες, το φάσμα της εκπεμπόμενης δέσμης από το γραμμικό επιταχυντή μεταβάλλεται εξαρτώμενο από τα χαρακτηριστικά του συστήματος κατευθυντήρων (βλ. και σχήμα I.A-4), ενώ η συνολική σωματιδιακή (δευτερογενή ηλεκτρόνια) ροή στο σημείο της μέτρησης μεταβάλλεται με το μέγεθος του πεδίου και το βάθος στο νερό. Το γεγονός αυτό επηρεάζει τους υπολογισμούς των λόγων ανασχετικής ισχύος (SPR), οι οποίοι είναι αναγκαίοι για τον καθορισμό της απορροφούμενης δόσης σύμφωνα με τις θεωρίες κοιλότητας.²⁸

I.A.3.β. Προφίλ δόσης

Μερικά από τα προβλήματα που εμφανίζονται στη δοσιμετρία στενών πεδίων, αναδεικνύονται παρατηρώντας τα αντίστοιχα προφίλ δόσης. Στο σχήμα I.A-6 παρουσιάζονται προφίλ σχετικής δόσης μετρούμενα σε βάθος 10 cm στο νερό χρησιμοποιώντας μία θωρακισμένη δίοδο (Scanditronix PFD, με 7 mm εξωτερική διάμετρο και 2 mm διάμετρο ευαίσθητου όγκου) για πεδία ακτινοβολίας διαστάσεων από 10 x 10 mm² έως 40 x 40 mm². Η κανονικοποίηση των δεδομένων για κάθε πεδίο έχει γίνει στην τιμή της δόσης σε μηδενική απόσταση από τον κεντρικό του άξονα.



Σχήμα I.A-6: Προφίλ σχετικής δόσης μετρούμενα σε βάθος 10 cm στο νερό χρησιμοποιώντας την «θωρακισμένη» δίοδο PFD της Scanditronix (7 mm εξωτερική διάμετρος, ευαίσθητος όγκος διαμέτρου 2 mm) σε προσανατολισμό τέτοιο ώστε ο άξονάς της να είναι παράλληλος με τον κεντρικό άξονα της δέσμης (CAX). Από την τεχνική αναφορά No. 103 της IPEM.³

Όπως φαίνεται στο σχήμα, όσο μικραίνουν οι διαστάσεις του πεδίου ακτινοβολίας, η κεντρική περιοχή όπου η κατανομή της δόσης εμφανίζει πλατό (ομοιόμορφη κατανομή) συρρικνώνεται φτάνοντας τα λίγα χιλιοστά για το πεδίο των 10 mm. Αν αντί της διόδου χρησιμοποιούταν ανιχνευτής μεγαλύτερων διαστάσεων, έστω 10 mm, ήδη από το πεδίο των 30 mm η απόκρισή του θα επηρεαζόταν από φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, τα οποία θα εντεινόνταν ελαττωμένων των διαστάσεων του πεδίου.

I.A.3.γ. Παροχή της δέσμης ακτινοβολίας

Στα στενά πεδία ακτινοβολίας, η παροχή της δέσμης επηρεάζεται από την έλλειψη συνθηκών CPE και τη μερική ή ολική απόκρυψη της εστίας. Για μία δέσμη φωτονίων ενέργειας 6 MV, η απορροφούμενη δόση στο κέντρο πεδίου 10 x 10 mm² σε βάθος 100 mm στο νερό, είναι μικρότερη κατά περίπου 20% σε σχέση με τη δόση στο κέντρο πεδίου 100 x 100 mm², όπου υπάρχουν συνθήκες CPE και η εστία είναι εξολοκλήρου ορατή από το σημείο μέτρησης. Επιπλέον, για δεδομένο πεδίο ακτινοβολίας, η παροχή της δέσμης ελαττώνεται με την αύξηση της ενέργειας της δέσμης ή/και την ελάττωση της πυκνότητας του υλικού μέσου που ακτινοβολείται, καθώς και στις δύο περιπτώσεις εντείνονται οι συνθήκες έλλειψης CPE.

I.A.4. Προβλήματα στη δοσιμετρία στενών πεδίων

Όπως θα αναδειχθεί ακολούθως, το σημαντικότερο πρόβλημα στην πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων ακτινοβολίας είναι η ίδια η ύπαρξη του ανιχνευτή, ο οποίος διαταράσσει τοπικά τη ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων σε βαθμό που εξαρτάται ισχυρά από τις διαστάσεις του πεδίου και την ενέργεια της ακτινοβολίας.^{4, 11, 15, 16, 20} Επιπλέον, η χρησιμοποίηση των τυπικών διορθωτικών παραγόντων που προβλέπονται από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας [π.χ. οι διορθωτικοί παράγοντες p_{det} (βλ. Εξ. (I.A-3)) που προβλέπονται από τον κώδικα εφαρμογής TRS-398²⁹ της Διεθνούς Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (International Atomic Energy Agency, IAEA)] δεν είναι εφικτή, καθώς η διαταραχή εξαρτάται από τα κατασκευαστικά χαρακτηριστικά του ανιχνευτή καθώς και από το υλικό μέσο που ακτινοβολείται υπό όρους στοιχειακής σύστασης και πυκνότητας.

Ένα άλλο πρακτικό πρόβλημα στη διεξαγωγή δοσιμετρικών μετρήσεων, το οποίο εντείνεται στην περίπτωση των στενών πεδίων ακτινοβολίας, είναι η ακριβής τοποθέτηση του ανιχνευτή.³⁰ Δεδομένης της συρρίκνωσης των περιοχών ομοιόμορφης κατανομής της δόσης και λαμβάνοντας υπόψη τις υψηλές χωρικές βαθμίδες δόσης που χαρακτηρίζουν τα πεδία αυτά, είναι κατανοητό ότι μικρές γεωμετρικές αβεβαιότητες στην τοποθέτηση του ανιχνευτή έχουν δραστικό δοσιμετρικό αντίκτυπο. Στην κατεύθυνση βελτίωσης της γεωμετρικής ακρίβειας στην τοποθέτηση των ανιχνευτών, χρησιμοποιούνται κατάλληλες διατάξεις αυτόματης μετακίνησης τους εντός του ομοιώματος, σε συνδυασμό με ειδικές υποδοχές στήριξης προσαρμοσμένες στη γεωμετρία του εκάστοτε ανιχνευτή, οι οποίες χαρακτηρίζονται από εξαιρετική μηχανική ακρίβεια (της τάξης του 0.1 mm). Το πρόβλημα, όμως, του ακριβούς εντοπισμού ενός συγκεκριμένου σημείου εντός του πεδίου ακτινοβολίας, παραμένει. Για παράδειγμα, για τη μέτρηση του παράγοντα παροχής είναι απαραίτητος ο εντοπισμός του κέντρου ακτινοβολίας τόσο στο πεδίο στο οποίο αντιστοιχεί η μέτρηση όσο και στο πεδίο δοσιμετρίας αναφοράς. Για το σκοπό αυτό, η συνηθέστερη προσέγγιση συνίσταται στη λήψη δεδομένων προφίλ σήματος του ανιχνευτή σε τουλάχιστον δύο κάθετες χωρικές διευθύνσεις σε κάθε πεδίο και στον προσδιορισμό του κέντρου ακτινοβολίας μέσω του σημείου καταγραφής μεγίστου σήματος. Η ακρίβεια της προσέγγισης αυτής, όμως, δεν είναι εξασφαλισμένη καθώς σε πολλές περιπτώσεις το σημείο καταγραφής μεγίστου σήματος δεν συμπίπτει με το κέντρο του πεδίου ακτινοβολίας [π.χ. στο πεδίο αναφοράς μονάδας Gamma Knife, ονομαστικής διαμέτρου 18 mm (ή 16 mm για το PERFEXION)].

Τέλος, πέρα από το πρόβλημα της ακριβούς τοποθέτησης του ανιχνευτή σε στενά πεδία ακτινοβολίας, αβεβαιότητες στις μετρήσεις δοσιμετρίας προκαλούνται και λόγω των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, τα οποία, όπως εξηγήθηκε, εντείνονται όσο οι διαστάσεις του ανιχνευτή πλησιάζουν αυτές του πεδίου ακτινοβολίας.^{13, 14} Η επίδραση των φαινομένων αυτών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την τοποθέτηση του ανιχνευτή σε θέση ακτινοβολίας ώστε να επιλέγεται ο καταλληλότερος προσανατολισμός του σε σχέση με τον κεντρικό άξονα της δέσμης ακτινοβολίας (βλ. σχήμα I.A-6).

I.A.4.a. Δοσιμετρία αναφοράς

Σε κάθε μονάδα ακτινοβολήσης είναι απαραίτητη η διενέργεια δοσιμετρίας αναφοράς (αναφερόμενης και ως δοσιμετρική βαθμονόμηση της μονάδας). Η διαδικασία συνίσταται στη μέτρηση της απορροφούμενης δόσης σε συνθήκες ακτινοβολήσης που καθορίζονται από ένα από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας [π.χ. ο κώδικας εφαρμογής TRS-398²⁹ της IAEA ή το πρωτόκολλο της ομάδας εργασίας TG-51³¹ της Αμερικάνικης Ένωσης Φυσικών Ιατρικής (American Association of Physics in Medicine, AAPM)], χρησιμοποιώντας έναν ανιχνευτή, ο οποίος είναι βαθμονομημένος σε κάποιο πρότυπο ή υποπρότυπο εργαστήριο. Το κρίσιμο σημείο είναι ότι οι συνθήκες μέτρησης, οι οποίες τυπικά ορίζονται από τις διαστάσεις και το προφίλ του πεδίου ακτινοβολίας, την απόσταση εστίας-ανιχνευτή (source to detector distance, SDD) ή/και εστίας-επιφάνειας ομοιώματος (source to skin distance, SSD), την ποιότητα της δέσμης, το βάθος μέτρησης και το υλικό του ανιχνευτή, είναι παραπλήσιες αυτών που χρησιμοποιούνται κατά τη βαθμονόμηση του ανιχνευτή.

Σύμφωνα με τον κώδικα εφαρμογής TRS-398 της IAEA,²⁹ ο οποίος τυγχάνει ευρείας αποδοχής στην Ευρώπη, οι μετρήσεις απόλυτης δόσης σε ακτινοθεραπευτικές δέσμες φωτονίων, πραγματοποιούνται σε βάθος 5 ή 10 cm στο νερό, στον κεντρικό άξονα πεδίου 10 x 10 cm² το οποίο αντιστοιχεί σε δεδομένη ποιότητα δέσμης, καθοριζόμενη από το λόγο TPR_{20/10}. Οι συνθήκες αυτές εξασφαλίζουν την ύπαρξη συνθηκών LEE και υψηλή ακρίβεια στη μέτρηση, δεδομένου ότι η χωρική βαθμίδα δόσης και η ενεργειακή ροή φωτονίων στο σημείο διεξαγωγής της είναι παραπλήσιες αυτών στο πεδίο βαθμονόμησης του ανιχνευτή. Σε αντίστροφη «ανάγνωση», υποδηλώνεται ότι ο ανιχνευτής δεν πρέπει να τοποθετείται στα βάθη επαύξησης (build-up) ή μείωσης (build-down) της δόσης ούτε εντός των περιοχών παρασκιάς (penumbra) του πεδίου, αλλά σε κεντρική περιοχή εντός αυτού, όπου η αναλογία πρωτογενών και σκεδαζόμενων φωτονίων είναι παρόμοια με την αντίστοιχη αναλογία κατά τη βαθμονόμηση του.

Διαχρονικά, για τη διεξαγωγή μετρήσεων δοσιμετρίας αναφοράς στην ακτινοθεραπεία, επιστρατεύονται θάλαμοι ιονισμού. Οι σημαντικότεροι λόγοι για αυτό είναι η υψηλή τους ακρίβεια και η επαναληψιμότητα στη μέτρηση της δόσης, η σταθερότητα της απόκρισής τους σε βάθος χρόνου πολύ μεγαλύτερου σε σχέση με

τους ανιχνευτές στερεάς κατάστασης (π.χ. ανιχνευτές διόδων), και η ευκολία στη χρήση τους ως απόρροια των πολλών χρόνων εμπειρίας στη χρησιμοποίησή τους. Για έναν θάλαμο ιονισμού με κοιλότητα αέρα, η δόση σε ένα σημείο στο νερό υπολογίζεται από το συλλεγόμενο φορτίο ιονισμού, M , όταν ο θάλαμος τοποθετηθεί στο σημείο αυτό, σύμφωνα με τη θεωρία κοιλότητας Bragg-Gray:

$$D_{water} = M \left[\left(\frac{\bar{W}_{air}}{e} \right) \frac{1}{m_{air}} \right] \left[\left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)_{air}^{water} p_{det} \right] = M \left[\left(\frac{\bar{W}_{air}}{e} \right) \frac{1}{m_{air}} \right] f_{water,air} \quad (I.A - 2)$$

όπου, \bar{W}_{air} είναι η μέση ενέργεια που δαπανάται ανά σχηματιζόμενο ζεύγος ιόντων, m_{air} είναι η μάζα του αέρα στην κοιλότητα του θαλάμου και $\left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)_{air}^{water}$ είναι ο λόγος της περιορισμένης, μαζικής ανασχετικής ισχύος (restricted mass collision stopping power) που αντιστοιχεί στη μέση σωματιδιακή ροή στον αέρα και στο νερό. Ο παράγοντας $f_{water,air}$ αναλαμβάνει τη μετατροπή της τιμής δόσης στον αέρα σε δόση στο νερό στο υλικό που ακτινοβολείται [στο παράδειγμα της Εξ. (I.A-2), το υλικό της μέτρησης είναι το νερό]. Ο διορθωτικός παράγοντας p_{det} (συμπεριλαμβάνεται στον $f_{water,air}$), αντιστοιχεί στη συνολική διαταραχή που προκαλεί στη μέτρηση η παρουσία του θαλάμου εντός του πεδίου ακτινοβολίας, και δίνεται από τη σχέση:

$$p_{det} = p_{wall} p_{cel} (p_{gr} p_{fl}) = p_{wall} p_{cell} p_{repl} \quad (I.A - 3)$$

όπου, p_{wall} και p_{cel} είναι οι διορθωτικοί παράγοντες για τη διαταραχή που προκαλούν τα τοιχώματα και το κεντρικό ηλεκτρόδιο του θαλάμου, αντίστοιχα, p_{gr} είναι ο παράγοντας διόρθωσης για την εκτόπιση του νερού από την αέρια κοιλότητα του θαλάμου και p_{repl} είναι ο παράγοντας διόρθωσης για τη διαταραχή της σωματιδιακής ροής λόγω της μεταβολής του φάσματος των δευτερογενών ηλεκτρονίων (στην περίπτωση δέσμης φωτονίων), η οποία προκαλείται από την παρουσία της αέριας κοιλότητας. Το γινόμενο των παραγόντων αυτών, p_{det} , αντιστοιχεί στη συνολική απόκλιση από τη θεωρία κοιλότητας Bragg-Gray. Υπό συνθήκες CPE ή/και όταν οι διαστάσεις του θαλάμου είναι μικρές σε σχέση με την εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, ο τροποποιητικός παράγοντας $f_{water,air}$ μπορεί να υπολογιστεί με ακρίβεια. Ο τρόπος υπολογισμού των επιμέρους παραγόντων που εμπεριέχονται στον $f_{water,air}$, καθώς και οι τιμές τους για διάφορες ποιότητες δέσμης και τους περισσότερους από τους εμπορικά διαθέσιμους θαλάμους

ιονισμού, παρουσιάζονται στον κώδικα εφαρμογής TRS-398 της ΙΑΕΑ.²⁹ Θα πρέπει να σημειωθεί όμως, ότι – συνήθως – η μάζα του αέρα στην κοιλότητα ενός θαλάμου, m_{air} , (και επομένως η δόση στον αέρα) δεν είναι γνωστή. Ο περιορισμός αυτός καταστρατηγείται βαθμονομώντας το συγκεκριμένο θάλαμο σε μία δέσμη αναφοράς και θεωρώντας ότι η τιμή του \bar{W}_{air} είναι ανεξάρτητη από την ποιότητα της δέσμης.

Σύμφωνα με το δοσιμετρικό φορμαλισμό του TRS-398, η απορροφούμενη δόση στο νερό (σε βάθος 5 cm ή 10 cm) στον κεντρικό άξονα πεδίου 10 x 10 cm² χρησιμοποιώντας θάλαμο ιονισμού, δίνεται από τη σχέση:

$$D_{water,Q} = M_{water,Q} N_{D_w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad (\text{I. A. -4})$$

όπου,

- $M_{water,Q}$ είναι η απόκριση του θαλάμου διορθωμένη για την επίδραση των περιβαλλοντολογικών συνθηκών (π.χ. πίεση και θερμοκρασία), για φαινόμενα πολικότητας και επανασύνδεσης ιόντων καθώς και για την αβεβαιότητα στη βαθμονόμηση του ηλεκτρομέτρου
- N_{D_w,Q_0} είναι ο παράγοντας βαθμονόμησης του θαλάμου υπό όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, για ποιότητα δέσμης Q_0 (του εργαστηρίου βαθμονόμησης) και πεδίο αναφοράς, συνήθως, 10 x 10 cm², και
- k_{Q,Q_0} είναι ο διορθωτικός παράγοντας, ο οποίος λαμβάνει υπόψη τυχόν διαφορές ανάμεσα στην ποιότητα δέσμης, Q , του πεδίου αναφοράς και την ποιότητα της δέσμης βαθμονόμησης, Q_0 .

Ο παράγοντας k_{Q,Q_0} ορίζεται ως ο λόγος των συντελεστών βαθμονόμησης για ποιότητες δέσμης Q και Q_0 :

$$k_{Q,Q_0} = \frac{\left(\frac{\bar{W}_{air}}{e}\right)_Q \left[\left(\frac{\bar{S}}{\rho}\right)_{air}^{water}\right]_Q p_{det,Q}}{\left(\frac{\bar{W}_{air}}{e}\right)_{Q_0} \left[\left(\frac{\bar{S}}{\rho}\right)_{air}^{water}\right]_{Q_0} p_{det,Q_0}} \approx \frac{\left[\left(\frac{\bar{S}}{\rho}\right)_{air}^{water}\right]_Q p_{det,Q}}{\left[\left(\frac{\bar{S}}{\rho}\right)_{air}^{water}\right]_{Q_0} p_{det,Q_0}} \quad (\text{I. A. - 5})$$

Στην παραπάνω εξίσωση, θεωρήθηκε ότι η τιμή του $\frac{\bar{W}_{air}}{e}$ παραμένει αναλλοίωτη σε μεταβολές της ποιότητας της δέσμης, αν και υπάρχουν εργασίες στις οποίες παρουσιάζεται μια μικρή εξάρτηση με την ενέργεια (ICRU, Report 31).

Τα σημαντικότερα προβλήματα στη δοσιμετρία αναφοράς στενών πεδίων ακτινοβολίας, σχετίζονται με τον προσδιορισμό του παράγοντα k_{Q,Q_0} , και συγκεκριμένα:

- 1) Καθώς μικραίνουν οι διαστάσεις του πεδίου, η μέση ενέργεια του φάσματος των δευτερογενών ηλεκτρονίων αυξάνεται (βλ. σχήμα I.A-5). Όταν η διάμετρος της δέσμης είναι μικρότερη από τη μέγιστη εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, το ενεργειακό φάσμα των τελευταίων «σκληραίνει» σημαντικά (σ.σ. αυξάνεται η μέση ενέργειά του) ακόμα και στο κέντρο του πεδίου ακτινοβολίας.²⁸ Το γεγονός αυτό επηρεάζει την τιμή του

$$\text{λόγου } \frac{\left[\left(\frac{S}{\rho} \right)_{air}^{water} \right]_Q}{\left[\left(\frac{S}{\rho} \right)_{air}^{water} \right]_{Q_0}}$$

- 2) Το συνδυασμένο αποτέλεσμα των συνθηκών έλλειψης LEE στα στενά πεδία ακτινοβολίας, της μη-ισοδυναμίας με νερό των υλικών του ανιχνευτή (από απόψεως αλληλεπίδρασης με την ακτινοβολία) και των μεγάλων – συνήθως – διαστάσεών του σε σχέση με το μέγεθος του πεδίου, επηρεάζει άμεσα το διορθωτικό παράγοντα p_{repl} (τον p_{gr} και τον p_{fl} , αντιστοίχως). Επίσης, για τον ακριβή καθορισμό του p_{wall} είναι απαραίτητη η γνώση του φάσματος φωτονίων και δευτερογενών ηλεκτρονίων ώστε στη συνέχεια να υπολογιστούν οι λόγοι ανασχετικής ισχύος για το υλικό των τοιχωμάτων του θαλάμου και το νερό, καθώς και οι αντίστοιχοι λόγοι των μέσων μαζικών συντελεστών απορρόφησης $\left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{wall\ material}^{water} \right]$. Ο παράγοντας διόρθωσης για την επίδραση του κεντρικού ηλεκτροδίου του θαλάμου, p_{cell} , θεωρείται συνήθως ίσος με τη μονάδα για ηλεκτρόδια από υλικά χαμηλού ατομικού αριθμού, Z (π.χ. πλαστικό ή γραφίτης), εκτός από αλουμίνιο και ατσάλι, αλλά η τιμή του μπορεί να επηρεαστεί και από την έλλειψη συνθηκών LEE.³²

Αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει τις μεταβολές της μέσης ενέργειας του φάσματος των ηλεκτρονίων και των δευτερογενών ηλεκτρονίων συναρτήσει των διαστάσεων του πεδίου ακτινοβολίας και την επίδρασή τους στους λόγους μέσης ανασχετικής ισχύος.^{15, 16, 27, 28, 33} Για διάσταση πεδίου $5 \times 5 \text{ mm}^2$, σε βάθος 80 mm στο νερό, οι λόγοι μέσης ανασχετικής ισχύος για μονοενεργειακές δέσμες ακτινοβολίας έχουν βρεθεί να διαφέρουν κατά 0.3% και 1% για ενέργειες 6 MV και

15 MV, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους λόγους για ένα πεδίο 100 x 100 mm².^{27, 28} Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν χρησιμοποιώντας λεπτομερείς προσομοιώσεις MC στενών πεδίων ακτινοβολίας σε γραμμικούς επιταχυντές ειδικά διαμορφωμένους για SRS και IMRT εφαρμογές.¹⁶ Οι Verhaegen και συνεργάτες,¹⁶ βρήκαν ότι, στα 6 MV, τα ενεργειακά φάσματα φωτονίων και δευτερογενών ηλεκτρονίων ήταν σχεδόν ανεξάρτητα του μεγέθους του πεδίου, ενώ οι τιμές ανασχετικής ισχύος που υπολογίστηκαν βάσει του φάσματος ηλεκτρονίων σε βάθος που κυμαινόταν από το βάθος μέγιστης δόσης μέχρι 50 mm, δεν διέφεραν περισσότερο από 0.2% για τα δοσιμετρικά υλικά ανιχνευτή που μελετήθηκαν (αέρας, γραφίτης και το υλικό των ανιχνευτών θερμοφωταύγειας). Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι, για ενέργειες μικρότερες από 10 MV, ο λόγος μαζικής ανασχετικής ισχύος νερού προς αέρα δεν μεταβάλλεται σημαντικά με το μέγεθος του πεδίου και το βάθος στο νερό. Βασιζόμενη στα ευρήματα αυτά, η διεθνής επιστημονική κοινότητα έχει αποφασίσει ότι τα δεδομένα λόγω μαζικής ανασχετικής ισχύος νερού προς αέρα, τα οποία είναι δημοσιευμένα στα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας και αφορούν πεδία ευρείας δέσμης (συνήθως 100 x 100 mm²), μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης κατά τη δοσιμετρία αναφοράς στενών πεδίων ακτινοβολίας.¹⁵ Ενδείξεις υπέρ της απόφασης αυτής, προσφέρουν και τα αποτελέσματα των Krauss και Kapsch,³³ σύμφωνα με τα οποία ο παράγοντας k_{Q,Q_0} εμφανίζει αμελητέα εξάρτηση από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας.

Είναι προφανές, λοιπόν, ότι το σημαντικότερο πρόβλημα στην πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων εγείρεται από την τοπική διαταραχή στη σωματιδιακή ροή που προκαλεί η παρουσία του ανιχνευτή εντός του πεδίου ακτινοβολίας. Επιπλέον, σε αντίθεση με τους λόγους ανασχετικής ισχύος, η εγκυρότητα των δημοσιευμένων παραγόντων διόρθωσης διαταραχής, p_{det} , αμφισβητείται, καθώς ο υπολογισμός τους αναφέρεται σε συνθήκες ευρείας δέσμης, όπου η σωματιδιακή ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων δεν διαταράσσεται από την παρουσία του ανιχνευτή.³⁴ Το γεγονός αυτό έδωσε το έναυσμα για μια σειρά μελετών, στις οποίες οι ερευνητές, χρησιμοποιώντας προσομοίωση MC, υπολόγισαν συνολικούς διορθωτικούς παράγοντες, ανάλογους του $f_{water,air}$ της Εξ.(I.A-2), εξατομικευμένους στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά και στα υλικά κατασκευής διαφόρων θαλάμων ιονισμού.³⁵⁻³⁷ Οι παράγοντες αυτοί καθορίστηκαν υπολογίζοντας στον ενεργό όγκο του εκάστοτε ανιχνευτή το λόγο της

δόσης στο νερό προς τη δόση στον αέρα σε ένα στενό πεδίο ακτινοβολίας και στο πεδίο αναφοράς. Για παράδειγμα, οι Carote και συνεργάτες,³⁶ χρησιμοποιώντας έναν θάλαμο ιονισμού πολύ μικρού ενεργού όγκου (7 mm^3), ανέφεραν διορθώσεις μέχρι 3% για μετρήσεις εντός ενός ακανόνιστου υποπεδίου IMRT, διαστάσεων $20 \times 20 \text{ mm}^2$, και μέχρι 9% για μετρήσεις έξω από αυτό. Παρομοίως, οι Bouchard και Seuntjens,³⁵ χρησιμοποίησαν θάλαμο ιονισμού κυλινδρικής γεωμετρίας (Exradin A12) σε δέσμες IMRT και βρήκαν ότι οι αντίστοιχες διορθώσεις ξεπερνούσαν το 10% εξαρτώμενες από τις διαστάσεις και το σχήμα των πεδίων αλλά και από το σημείο της μέτρησης.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν σοβαρές ενστάσεις για το αν πρέπει (ή μπορεί) να διαχωριστεί η συνεισφορά κάθε παράγοντα διαταραχής,³⁵ η αξιολόγηση της σχετικής τους συνεισφοράς παρουσιάζει ενδιαφέρον. Οι Crog και συνεργάτες,³² χρησιμοποιώντας προσομοίωση MC, υπολόγισαν τους διορθωτικούς παράγοντες που παρουσιάζονται στην Εξ. (A.I-3) συναρτήσει της εγκάρσιας απόστασης από τον κεντρικό άξονα πεδίων διαστάσεων από $8 \times 8 \text{ mm}^2$, για τρεις θαλάμους ιονισμού τύπου PinPoint και δύο εστιακά μεγέθη. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι οι παράγοντες p_{cel} και p_{wall} επηρεάζονται σημαντικά από τις συνθήκες έλλειψης LEE στις περιοχές παρασκιάς των πεδίων (οι μετρούμενες διακυμάνσεις ήταν της τάξης του 1-2%). Με διαφορά οι μεγαλύτερες διακυμάνσεις βρέθηκαν για τον παράγοντα p_{repl} , φτάνοντας το 35%. Όλοι οι παράγοντες διαταραχής βρέθηκαν να επηρεάζονται ισχυρά από το μέγεθος της εστίας, ενώ παρουσίασαν εξάρτηση και από το βάθος της μέτρησης, το οποίο μεταβάλλει το πραγματικό μέγεθος του πεδίου και τις συνθήκες σκέδασης. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι, τουλάχιστον επί του παρόντος, το εγχείρημα της ακριβούς διόρθωσης πειραματικών μετρήσεων για φαινόμενα διαταραχής, ανήκει στη σφαίρα της θεωρίας.

Τέλος, ένα επιπλέον πρόβλημα στη δοσιμετρία αναφοράς στενών πεδίων εγείρεται από την ύπαρξη εξειδικευμένων μονάδων ακτινοθεραπείας, όπως το Gamma Knife, το CyberKnife και το Tomotherapy Hi Art, οι οποίες – εκ κατασκευής – δεν μπορούν να υλοποιήσουν τις συνθήκες ακτινοβολίας αναφοράς (π.χ. πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$, SDD = 100 cm κτλ.) που προβλέπονται από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας. Ο σχετικός προβληματισμός παρουσιάζεται ακολούθως στην παράγραφο I.A.5 και αποτέλεσε τη βάση για την εργασία που παρουσιάζεται στην ενότητα II.A3.I.

Ι.Α.4.β. Σχετική δοσιμετρία: Παράγοντας παροχής.

Εξίσου σημαντικές με τις μετρήσεις δοσιμετρίας αναφοράς, είναι και αυτές που αφορούν σχετικά δοσιμετρικά μεγέθη, όπως οι κατανομές δόσης-βάθους (PDD), τα προφίλ σχετικής δόσης (Off Axis Ratios, OAR) και ο παράγοντας παροχής (Output Factor, OF). Για την πλειονότητα των σύγχρονων συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας αυτές οι μετρήσεις αποτελούν απαραίτητα δεδομένα εισόδου, προκειμένου να υπολογιστούν οι κατανομές δόσης που αντιστοιχούν στα διαθέσιμα κλινικά πεδία. Όπως έχει αναφερθεί, το σημαντικότερο βαθμό δυσκολίας εμφανίζει η μέτρηση των παραγόντων παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στα δημοσιευμένα αποτελέσματα, όπου οι σχετικές μετρήσεις χρησιμοποιώντας διαφορετικά δοσιμετρικά συστήματα χαρακτηρίζονται από σημαντικές διακυμάνσεις, το μέγεθος των οποίων αυξάνεται αντιστρόφως ανάλογα με τις διαστάσεις του πεδίου.^{3, 11, 25, 38-46} Η μέτρηση του παράγοντα παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας αποτελεί σημαντικό τμήμα των εργασιών που εκπονήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής (βλ. ενότητες ΙΙ.Α1 και ΙΙ.Α3.ΙΙ). Αυτός, είναι άλλος ένας λόγος για τον οποίο η συζήτηση γύρω από τα θέματα σχετικής δοσιμετρίας θα εστιαστεί στον παράγοντα παροχής.

Παρόλο που υφίστανται μικρές διαφοροποιήσεις ανάλογα με τη μονάδα ακτινοβολήσης, στον πιο διαδεδομένο του ορισμό, ο παράγοντας παροχής είναι η ποσότητα που συσχετίζει τη δόση στο σημείο αναφοράς, z_{ref} , σε δεδομένο πεδίο ακτινοβολίας f_{clin} (ποιότητας δέσμης Q_{clin}), $D_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})$, με την αντίστοιχη τιμή της δόσης στο πεδίο αναφοράς f_{ref} , $D_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})$:

$$D_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref}) = D_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref}) * OF_{f_{clin}} \quad (I.A - 6)$$

Στην περίπτωση χρησιμοποίησης θαλάμου ιονισμού με κοιλότητα αέρα, η μέτρηση του παράγοντα παροχής για το πεδίο f_{clin} σε δεδομένο υλικό (medium) συνίσταται στον ακόλουθο υπολογισμό:

$$OF_{f_{clin}} = \frac{D_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})}{D_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})}{M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})} \left[\left(\frac{\bar{S}_\Delta}{\rho} \right)_{air}^{med} \right]_{f_{ref}}^{f_{clin}} [p_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}} \quad (I.A - 7)$$

όπου:

- $M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})$ και $M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})$ είναι η διορθωμένη απόκριση του θαλάμου στο πεδίο f_{clin} και f_{ref} , αντίστοιχα,
- $\left[\left(\frac{\bar{S}_A}{\rho}\right)_{air}^{med}\right]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ είναι ο λόγος της μαζικής, περιορισμένης ανασχετικής ισχύος των δευτερογενών ηλεκτρονίων στο υλικό της μέτρησης (med) και τον αέρα για το πεδίο f_{clin} προς τον αντίστοιχο λόγο για το πεδίο f_{ref} , και
- $[p_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ είναι ο λόγος των παραγόντων διόρθωσης για φαινόμενα διαταραχής στα πεδία f_{clin} και f_{ref} . Οι παράγοντες αυτοί λαμβάνουν υπόψη την επίδραση του τοιχώματος και του κεντρικού ηλεκτρόδιου του θαλάμου, τη διαταραχή στη σωματιδιακή ροή που προκαλεί η ύπαρξη της κοιλότητας αέρα, τη μετατόπιση του ενεργού σημείου μέτρησης του ανιχνευτή ως αποτέλεσμα της συγκεκριμένης γεωμετρίας του, καθώς επίσης και φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης λόγω των πεπερασμένων διαστάσεων του ενεργού του όγκου.

Δεδομένου ότι η μέτρηση του παράγοντα παροχής γίνεται συνήθως σε ομοιώματα νερού ή υλικών ισοδύναμων αυτού (επομένως, στην Εξ. (I.A-7) ο δείκτης “med” μετατρέπεται σε “water”), και, λαμβάνοντας υπόψη τη συζήτηση της προηγούμενης παραγράφου, μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- 1) Η τιμή του λόγου $\left[\left(\frac{\bar{S}_A}{\rho}\right)_{air}^{water}\right]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ έχει βρεθεί να αποκλίνει της μονάδας μέχρι το πολύ 1% για ενέργεια δέσμης μέχρι 15 MV και βάθος μέτρησης μέχρι 80 mm.²⁸ Αυτό σημαίνει ότι, για την πλειονότητα των κλινικά διαθέσιμων δεσμών, ο παράγοντας παροχής χρησιμοποιώντας θάλαμο ιονισμού δίνεται – σε καλή προσέγγιση – από τη σχέση:

$$OF_{f_{clin}} \approx \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})}{M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})} [p_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}} \quad (\text{I. A} - 8)$$

Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι για βάθη μέτρησης μεγαλύτερα από 80 mm στο νερό, η αποκλίσεις του λόγου $\left[\left(\frac{\bar{S}_A}{\rho}\right)_{air}^{water}\right]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ από τη μονάδα, αναμένεται να είναι μεγαλύτερες από αυτές που παρουσιάζονται στην εργασία των Wu και συνεργατών,²⁸ ξεπερνώντας το 1% στα 15 MV.

- 2) Υπό την προϋπόθεση ότι ο ευαίσθητος όγκος του θαλάμου βρίσκεται εξολοκλήρου εντός της περιοχής ομοιόμορφης κατανομής της δόσης και στα δύο πεδία, ο λόγος $[p_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ μπορεί με καλή ακρίβεια να θεωρηθεί ίσος με τη μονάδα,^{16, 28} και τότε ο παράγοντας παροχής προσεγγίζεται από το λόγο των αποκρίσεων του θαλάμου στα πεδία f_{clin} και f_{ref} :

$$OF_{f_{clin}} \approx \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})}{M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})} \quad (\text{I.A} - 9)$$

Ο ευαίσθητος όγκος (σ.σ. ο όγκος της κοιλότητας αέρα) θαλάμου ιονισμού τύπου PinPoint (ο οποίος είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος τύπος θαλάμου για μετρήσεις του παράγοντα παροχής) είναι περίπου 15 mm^3 (διάμετρος $\approx 2 \text{ mm}$ και μήκος $\approx 5 \text{ mm}$). Έχει μετρηθεί ότι η προσέγγιση της Εξ. (I.A-9) για ένα τέτοιο θάλαμο ισχύει για διάμετρο δέσμης ακτινοβολίας μεγαλύτερης από 10 mm .^{25, 42, 47}

Λόγω της υψηλής τους ευαισθησίας και των πολύ μικρών διαστάσεών τους (σε σύγκριση με τους θαλάμους ιονισμού), οι ανιχνευτές στερεάς κατάστασης, και κυρίως οι ανιχνευτές διόδων, έχουν επικρατήσει ως τα δοσίμετρα επιλογής για τη μέτρηση του παράγοντα παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας. Σε αυτήν την περίπτωση όμως, η μετατροπή της απόκρισης του ανιχνευτή σε απορροφούμενη δόση στο νερό δεν μπορεί να στηριχθεί στη θεωρία κοιλότητας Bragg-Gray. Ο λόγος είναι ότι, για τα δεδομένα υλικά κατασκευής των ανιχνευτών αυτών (π.χ. πυρίτιο στην περίπτωση των διόδων), οι διαστάσεις τους δεν είναι πάντα μικρότερες από τη μέγιστη εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων στα υλικά αυτά. Για τη μετατροπή του σήματος ενός ανιχνευτή στερεάς κατάστασης σε απορροφούμενη δόση στο νερό, είναι απαραίτητη η εφαρμογή μιας γενικότερης θεωρίας κοιλότητας, η οποία θα προβλέπει ότι ο ανιχνευτής «συμπεριφέρεται» εν μέρει ως ανιχνευτής φωτονίων (σε μεγάλες κοιλότητες) και εν μέρει ως ανιχνευτής ηλεκτρονίων (σε μικρές κοιλότητες που περιγράφονται από τη θεωρία Bragg-Gray).^{11, 26, 48} Στην περίπτωση αυτή, ο παράγοντας παροχής δίνεται από τη σχέση:

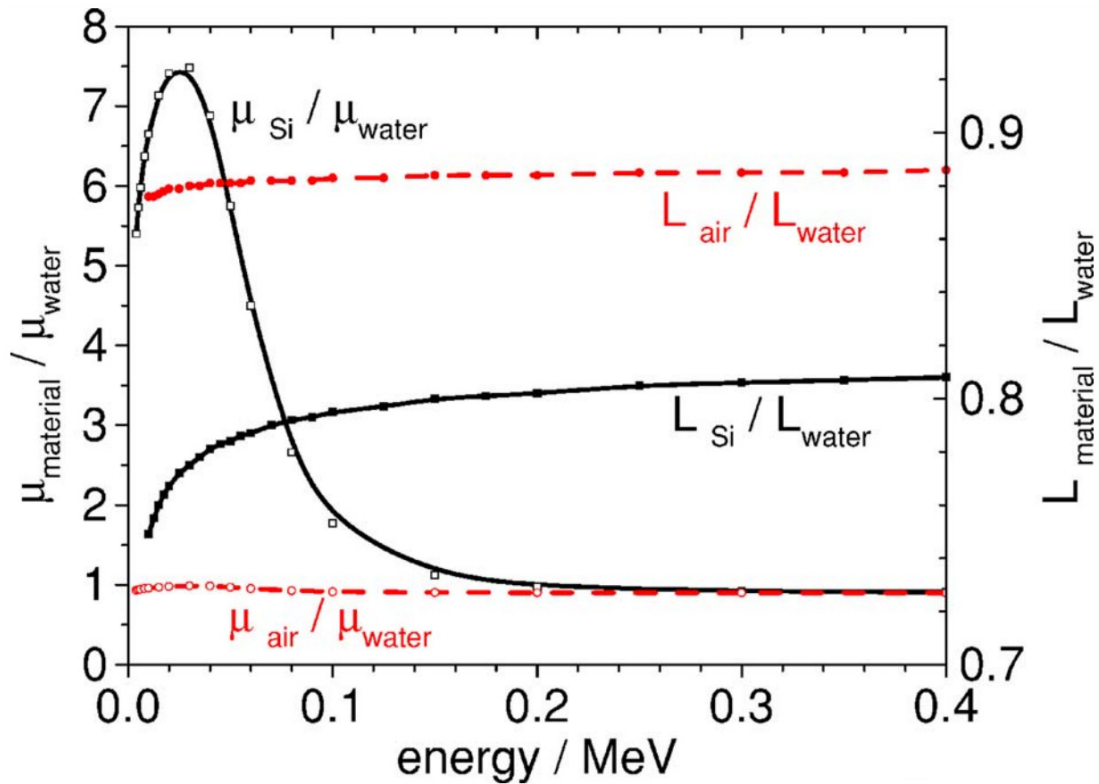
$$OF_{f_{clin}} = \frac{D_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})}{D_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(z_{ref})}{M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(z_{ref})} [k_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}} [p_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}} \quad (\text{I.A} - 10)$$

όπου, ο παράγοντας $[k_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ καθορίζει τη συνεισφορά κάθε τύπου «συμπεριφοράς» του ανιχνευτή και δίνεται από τη σχέση:

$$[k_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}} = \left[d \left(\frac{\bar{S}_\Delta}{\rho} \right)_{det}^{water} + (1 - d) \left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{det}^{water} \right]_{f_{ref}}^{f_{clin}} \quad (I.A - 11)$$

Όπως φαίνεται στην Εξ. (I.A-11), ο παράγοντας $[k_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ αποτελεί συνάρτηση των λόγων μαζικής ανασχετικής ισχύος (νερού προς το υλικό του ανιχνευτή) στα πεδία f_{clin} και f_{ref} , καθώς και των αντίστοιχων λόγων των μέσων μαζικών συντελεστών απορρόφησης (σ.σ. αντιστοιχούν στη μέση ενέργεια των φασμάτων). Η παράμετρος d , εκτιμάται από τη ροή των ηλεκτρονίων που παράγονται στην κοιλότητα του ανιχνευτή και από τη ροή των ηλεκτρονίων που εισέρχονται σε αυτή. Επομένως, η τιμή της εξαρτάται από το μέγεθος του πεδίου. Αν η συνολική ροή ηλεκτρονίων καθορίζεται εξολοκλήρου από τροχιές ηλεκτρονίων που παράγονται και σταματούν στην κοιλότητα του ανιχνευτή, τότε η παράμετρος d θα έπαιρνε μηδενική τιμή, ενώ, αντίθετα, στην περίπτωση που η συνολική ροή ηλεκτρονίων καθορίζεται από τροχιές ηλεκτρονίων που παράγονται έξω από την κοιλότητα και τη διασχίζουν δίχως να σταματούν σε αυτή, τότε η τιμή της d θα ήταν μονάδα.

Ο τροποποιητικός παράγοντας $\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{det}^{water}$ αντιστοιχεί στο λόγο των μέσων μαζικών συντελεστών απορρόφησης για φωτόνια στο νερό και στο υλικό του ανιχνευτή (det) και εξαρτάται επίσης από την ενέργεια. Και οι δύο διορθωτικοί παράγοντες, p_{det} και k_{det} , εξαρτώνται από τη φασματική κατανομή των δευτερογενών ηλεκτρονίων. Οι λόγοι της μαζικής ανασχετικής ισχύος (νερού προς το υλικό κατασκευής των ανιχνευτών αυτών, π.χ. πυρίτιο για την περίπτωση των διόδων) παρουσιάζουν ασθενή εξάρτηση με την ενέργεια και, άρα, τις διαστάσεις του πεδίου.^{20, 27, 49} Το ίδιο ισχύει και για το λόγο των μαζικών συντελεστών απορρόφησης στον αέρα και στο νερό, αλλά όχι και για τον αντίστοιχο λόγο πυριτίου προς νερό (βλ. σχήμα I.A-7)¹¹.



Σχήμα 1.A-7: Οι λόγοι ανασχετικής ισχύος (L) και οι λόγοι μαζικών συντελεστών απορρόφησης (μ) για τον αέρα (air) και το πυρίτιο (Si) ως προς το νερό (water), συναρτήσει της ενέργειας. Από την εργασία των Sauer και Wilbert.¹¹

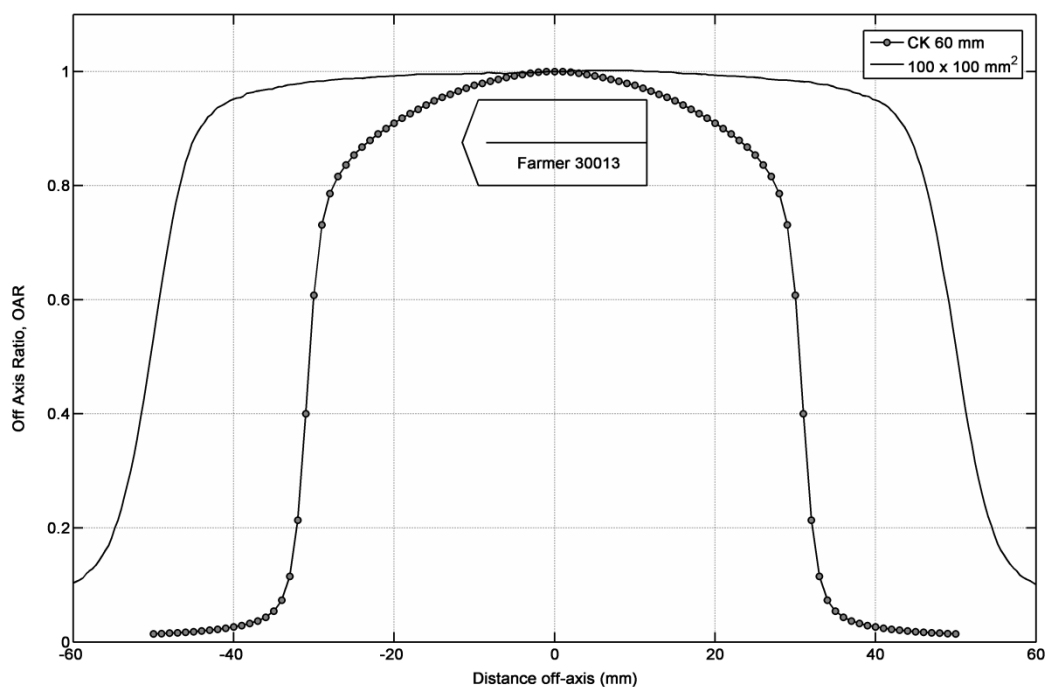
Όπως φαίνεται στο σχήμα 1.A-7, ο λόγος $\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho}\right)_{water}^{Si}$ παρουσιάζει σημαντική αύξηση στις μικρές ενέργειες. Αυτό σημαίνει ότι η τιμή του για στενά πεδία ακτινοβολίας, όπου – όπως έχει εξηγηθεί – ο αριθμός των φωτονίων χαμηλής ενέργειας μειώνεται αυξάνοντας έτσι τη μέση ενέργεια του συνολικού φάσματος φωτονίων, αναμένεται να είναι μικρότερη σε σχέση με αυτήν σε πεδία μεγαλύτερων διαστάσεων. Το μέγεθος της διαφοράς στο λόγο $\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho}\right)_{water}^{Si}$ μεταξύ ενός στενού και ενός μεγαλύτερου πεδίου ακτινοβολίας θα καθορίζεται από τη διαφορά στη μέση ενέργεια των αντίστοιχων φασμάτων φωτονίων. Είναι ξεκάθαρο λοιπόν ότι η ευαισθησία των ανιχνευτών στερεάς κατάστασης εξαρτάται από την ενέργεια και, επομένως, από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας, μέσω του παράγοντα $[k_{det}]_{f_{ref}}^{clin}$. Έτσι, παρόλο που ο λόγος $[p_{det}]_{f_{ref}}^{clin}$ μπορεί με καλή ακρίβεια να θεωρηθεί ίσος με τη μονάδα, λόγω των μικρών διαστάσεων των ανιχνευτών αυτών, οι μετρήσεις του παράγοντα παροχής επηρεάζονται ισχυρά από την ευαισθησία της απόκρισής τους στα

μεγάλα πεδία (συνήθως ο παρονομαστής στην Εξ. (I.A-10) αναφέρεται σε πεδίο διαστάσεων $100 \times 100 \text{ mm}^2$). Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι ο παράγοντας $[p_{det}]_{f_{ref}}^{f_{clin}}$ εξηγεί – σε μεγάλο βαθμό – και τη διαφορά που εμφανίζουν οι μετρήσεις του παράγοντα παροχής δεδομένου πεδίου, f_{clin} , με «θωρακισμένη» (shielded) και «αθωράκιστη» (unshielded) δίοδο, λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη στρώματος υλικού υψηλού ατομικού αριθμού (συνήθως βολφράμιο) πίσω από το τσιπ σιλικόνης στην περίπτωση της «θωρακισμένης» δίοδου.

I.A.5. Ένας νέος δοσιμετρικός φορμαλισμός

Πέρα από τα προβλήματα που συζητήθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, μία επιπλέον πρόκληση στη δοσιμετρία στενών πεδίων ακτινοβολίας έχει εμφανιστεί μαζί με την εισαγωγή στην κλινική πράξη, μονάδων ακτινοβολίας, οι οποίες εκ κατασκευής, δεν μπορούν να υλοποιήσουν τις συνθήκες μέτρησης αναφοράς που προβλέπονται από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας (π.χ. πεδίο ακτινοβολίας διαστάσεων $100 \times 100 \text{ mm}^2$, $\text{SDD} = 100 \text{ mm}$). Παραδείγματα τέτοιων μονάδων αποτελούν η μονάδα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife, το σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife και η μονάδα ακτινοθεραπείας με πεδία διαμορφούμενης έντασης Tomotherapy Hi Art. Οι σχεδιαστικές διαφορές των συστημάτων αυτών σε σχέση με τους κλασσικούς γραμμικούς επιταχυντές, μεταφράζονται, εκτός των άλλων, και σε αντίστοιχες διαφορές στην ποιότητα της δέσμης ακτινοβολίας. Υπό όρους δοσιμετρίας αναφοράς, το γεγονός αυτό επηρεάζει την τιμή των απαραίτητων παραγόντων διόρθωσης για φαινόμενα διαταραχής (p_{det}) και διαφορές στην ποιότητα της δέσμης σε σχέση με την ποιότητα βαθμονόμησης (k_{Q,Q_0}). Παρόλα αυτά, η συνηθέστερη πρακτική για τη δοσιμετρική βαθμονόμηση των μονάδων αυτών, συνίσταται στη λήψη μετρήσεων στο υλοποιήσιμο πεδίο που προσεγγίζει περισσότερο τις κλασσικές συνθήκες αναφοράς, υποθέτοντας παράλληλα ότι η βαθμονόμηση του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή (η οποία συνήθως αφορά πεδίο $100 \times 100 \text{ mm}^2$) ισχύει και για το πεδίο αυτό.

Στο σχήμα I.A-8, παρουσιάζονται τα προφίλ σχετικής δόσης (OAR) σε βάθος 50 mm στο νερό για ένα πεδίο κλασσικής γεωμετρίας αναφοράς ($100 \times 100 \text{ mm}^2$) και το πεδίο στο οποίο βαθμονομείται δοσιμετρικά ένα σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife (πεδίο διαμέτρου 60 mm, το οποίο διαμορφώνεται σε απόσταση SDD = 800 mm από σταθερό κυκλικό κατευθυντήρα). Στο ίδιο σχήμα παρουσιάζεται και η γεωμετρία της κοιλότητας αέρα θαλάμου ιονισμού τύπου Farmer (σ.σ. είναι ο θάλαμος επιλογής για τις ανάγκες της δοσιμετρίας αναφοράς σε σύστημα CyberKnife), τοποθετημένης με τέτοιο τρόπο ώστε το ενεργό σημείο μέτρησης να συμπίπτει με το κέντρο του πεδίου ακτινοβολίας. Οι διαφορές μεταξύ των δύο πεδίων



Σχήμα I.A-8: Προφίλ σχετικής δόσης (Off Axis Ratio, OAR) σε βάθος 50 mm στο νερό για ένα πεδίο κλασσικής γεωμετρίας αναφοράς ($100 \times 100 \text{ mm}^2$) και το πεδίο δοσιμετρικής βαθμονόμησης συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife, ονομαστικής διαμέτρου 60 mm. Η γεωμετρία της κοιλότητας αέρα θαλάμου ιονισμού τύπου Farmer, τοποθετημένης έτσι ώστε το ενεργό σημείο μέτρησης να συμπίπτει με το κέντρο του πεδίου, παρουσιάζεται επίσης.

ακτινοβολίας είναι ξεκάθαρες, με πιο έντονη την έλλειψη περιοχής ομοιογενούς κατανομής της δόσης στο πεδίο αναφοράς του CyberKnife (λόγω μη χρησιμοποίησης φίλτρου επιπέδωσης της δέσμης), γεγονός που αναμένεται να επηρεάζει την απόκριση του θαλάμου (βλ. παράγραφο I.A.5.α.1 και την εργασία που παρουσιάζεται στην ενότητα II.A3.I).

Στην κατεύθυνση αντιμετώπισης, συνολικά, των προβλημάτων στην πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων, το 2008, συστήθηκε επιστημονική επιτροπή αποτελούμενη – μεταξύ άλλων – από μέλη της IAEA και της AAPM, η οποία πρότεινε έναν νέο φορμαλισμό⁴⁹ για τη δοσιμετρία στενών και μη-κλασσικών πεδίων ακτινοβολίας προκειμένου να συζητηθεί και να διαμορφωθεί στην τελική του μορφή από τη σχετική επιστημονική κοινότητα. Ο νέος φορμαλισμός παρουσιάζεται ως επέκταση των πρωτοκόλλων δοσιμετρίας που βρίσκονται σε ισχύ (π.χ. ο κώδικας εφαρμογής TRS-398 της IAEA), και εισάγει δύο εναλλακτικές μεθόδους για τη λήψη δοσιμετρικών δεδομένων αναφοράς: η μία βασίζεται στη δοσιμετρία στενών, στατικών πεδίων, ενώ η άλλη σε σύνθετα κλινικά πεδία ακτινοβολίας, τα οποία προκύπτουν από συνδυασμό μεμονωμένων πεδίων.

Σύμφωνα με την προτεινόμενη μέθοδο δοσιμετρίας στενών, στατικών πεδίων ακτινοβολίας, η οποία απασχόλησε τις εργασίες της παρούσας διατριβής (βλ. ενότητες II.A3.I και II.A3.II), για κάθε σύστημα ακτινοβολίας ορίζεται συγκεκριμένο πεδίο αναφοράς (machine specific reference field, f_{msr}) και εισάγεται ένας διορθωτικός παράγοντας, $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$, ο οποίος συσχετίζει την απόκριση ενός δοσιμέτρου στο πεδίο f_{msr} , με ποιότητα δέσμης Q_{msr} , με την απόκρισή του στο πεδίο κλασσικής γεωμετρίας, f_{ref} (σ.σ. διαστάσεων $10 \times 10 \text{ cm}^2$) ποιότητας δέσμης Q_{ref} . Χρησιμοποιώντας το νέο φορμαλισμό, η απορροφούμενη δόση στο νερό, $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$, σε δεδομένο σημείο εντός του πεδίου αναφοράς f_{msr} , δίνεται από τη σχέση:

$$D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} \cdot N_{D, w, Q_0} \cdot k_{Q_{ref}, Q_0} \cdot k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}} \quad (\text{II. A3} - 12)$$

όπου:

- $M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η διορθωμένη απόκριση του δοσιμέτρου (συνήθως θάλαμος ιονισμού) στο πεδίο f_{msr} , λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση των περιβαλλοντολογικών συνθηκών (σ.σ. πίεση και θερμοκρασία), φαινομένων πολικότητας και επανασύνδεσης ιόντων καθώς και την αβεβαιότητα στη βαθμονόμηση του ηλεκτρομέτρου
- N_{D, w, Q_0} είναι ο συντελεστής βαθμονόμησης του δοσιμέτρου, σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, για την ποιότητα δέσμης, Q_0 του

εργαστηρίου βαθμονόμησης και πεδίο ακτινοβολίας κλασσικής γεωμετρίας αναφοράς (σ.σ. $10 \times 10 \text{ cm}^2$)

- k_{Q_{ref}, Q_0} είναι ο παράγοντας διόρθωσης που συσχετίζει την ποιότητα δέσμης του εργαστηρίου βαθμονόμησης Q_0 με αυτήν του κλασσικού πεδίου αναφοράς f_{ref} (σ.σ. πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$) με ποιότητα δέσμης Q_{ref} . Σημειώνεται ότι παράγοντας αυτός ταυτίζεται με τον k_{Q, Q_0} του φορμαλισμού TRS-398. Η μόνη διαφορά συνίσταται στο συμβολισμό τους, καθώς στα πλαίσια του νέου φορμαλισμού η ποιότητα δέσμης του πεδίου αναφοράς, συμβολίζεται με Q_{ref} αντί για Q .
- $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ είναι ο προτεινόμενος διορθωτικός παράγοντας, ο οποίος συσχετίζει την απόκριση του δοσιμέτρου στο πεδίο f_{msr} με ποιότητα δέσμης Q_{msr} με την απόκρισή του στο πεδίο f_{ref} . Ο $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ είναι αντίστοιχος, μεθοδολογικά, των συνολικών παραγόντων διόρθωσης που είχαν προταθεί πριν τη δημοσίευση του νέου φορμαλισμού χρησιμοποιώντας προσομοίωση MC, οι οποίοι σχολιάστηκαν στην παράγραφο I.A.4.α.³⁵⁻³⁷

Όσον αφορά στις μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας, η απορροφούμενη δόση στο νερό, $D_{w, Q_{clin}}^{f_{clin}}$, σε δεδομένο σημείο αναφοράς και ένα κλινικό πεδίο f_{clin} με ποιότητα δέσμης Q_{clin} , δίνεται από τη σχέση:

$$D_{w, Q_{clin}}^{f_{clin}} = D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}} \cdot \Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} \quad (\text{I. A} - 13)$$

όπου, $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η απορροφούμενη δόση στο νερό στο σημείο αναφοράς και το πεδίο f_{msr} και $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ είναι ο παράγοντας παροχής του πεδίου f_{clin} . Σύμφωνα με τον προτεινόμενο φορμαλισμό, ο παράγοντας παροχής $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, υπολογίζεται ως ακολούθως:

$$\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}} \cdot k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} \quad (\text{I. A} - 14)$$

όπου,

- $M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}$ και $M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η απόκριση του ανιχνευτή στα πεδία f_{clin} και f_{msr} , αντίστοιχα, και
- $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ είναι ο διορθωτικός παράγοντας, ο οποίος λαμβάνει υπόψη τυχόν διαφορές στην απόκριση του δοσιμέτρου στα πεδία f_{clin} και f_{msr} .

Ο προσδιορισμός των προτεινόμενων παραγόντων διόρθωσης, $k_{Q_{msr},Q_{ref}}^{f_{msr},f_{ref}}$ και $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, για τα στενά πεδία ακτινοβολίας των σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας και μια σειρά από δοσιμετρικά συστήματα αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Το εγχείρημα αυτό εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες καθώς οι απαιτούμενες διορθώσεις εξαρτώνται από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας, την ενέργεια της δέσμης, τα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή και το υλικό της μέτρησης.^{3, 11, 35, 45, 49, 50} Επί του παρόντος, για τον προσδιορισμό των $k_{Q_{msr},Q_{ref}}^{f_{msr},f_{ref}}$ και $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ ή ισοδύναμων παραγόντων διόρθωσης, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες πειραματικές μέθοδοι, ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με υπολογιστικά μοντέλα συνέλιξης της απόκρισης του ανιχνευτή καθώς και προσομοιώσεις MC.^{17, 25, 35-37, 42, 45, 50-52} Πειραματικά, η συνηθέστερη προσέγγιση συνίσταται στην εκτίμηση τους μέσω σύγκρισης με δοσιμετρικά συστήματα για τα οποία οι διορθωτικοί παράγοντες είναι γνωστοί (ή μη αναγκαίοι). Η προσομοίωση MC τυγχάνει όλο και μεγαλύτερης αποδοχής ως μέθοδος ικανή να προβλέψει τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά στενών και μη κλασσικών πεδίων ακτινοβολίας, λόγω, κυρίως, της υψηλής στατιστικής ακρίβειας των σχετικών αποτελεσμάτων.^{16, 17, 20, 21, 45, 50, 51} Εντούτοις, η πειραματική επιβεβαίωση εξακολουθεί να έχει σημαντικό και αναντικατάστατο ρόλο δεδομένου ότι τα αποτελέσματα MC δεν μπορούν να θεωρηθούν απαλλαγμένα από συστηματικές αβεβαιότητες, που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε αλγορίθμου προσομοίωσης (π.χ. χρησιμοποιούμενες βιβλιοθήκες ενεργών διατομών για την αλληλεπίδραση φωτονίων-ύλης και των τιμών ανασχετικής ισχύος (stopping power) για την αλληλεπίδραση ηλεκτρονίων-ύλης).^{4, 16-19, 21}

1.A.5.a. Παραδείγματα εφαρμογής

1.A.5.a.1. Σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife

Στο σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife (βλ. σχήμα I.A-9), το πεδίο αναφοράς f_{msr} , ορίζεται ως το πεδίο που διαμορφώνεται από το σταθερό, κυκλικό κατευθυντήρα ονομαστικής διαμέτρου 60 mm σε απόσταση πηγής-ανιχνευτή (SDD) 800 mm. Για τις μετρήσεις δοσιμετρικής βαθμονόμησης του συστήματος στο πεδίο f_{msr} , χρησιμοποιείται, συνήθως, θάλαμος ιονισμού τύπου Farmer. Σε μια σειρά δημοσιευμένων εργασιών πριν το 2009, φάνηκε ότι, για την περίπτωση αυτή, ο παράγοντας διόρθωσης της απόκρισης του θαλάμου είναι μονάδα.⁴⁹ Παρ' όλα αυτά, μια πρόσφατα δημοσιευμένη θεωρητική ανάλυση,⁵³ έδειξε ότι η χωρική βαθμίδα δόσης που εμφανίζεται στο εγκάρσιο επίπεδο του πεδίου f_{msr} λόγω της μη χρησιμοποίησης φίλτρου επιπέδωσης, είναι της τάξης του 1.5% για τις διαστάσεις της κοιλότητας του Farmer, ο οποίος, επομένως, θα έπρεπε να θεωρείται «πολύ μεγάλος» για τη διεξαγωγή μετρήσεων στο πεδίο f_{msr} (ή – σε μια διαφορετική ανάγνωση – ο αντίστοιχος παράγοντας διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ είναι διάφορος και μάλιστα μεγαλύτερος της μονάδας, βλ. και σχήμα I.A-8). Ο σχετικός προβληματισμός αποτέλεσε τη βάση για την εκπόνηση της εργασίας που παρουσιάζεται στην ενότητα Π.Α3.Ι.

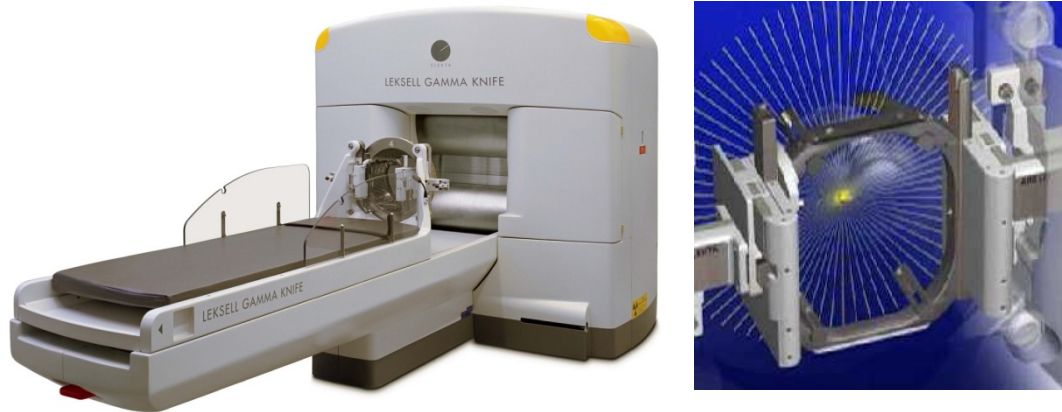


Σχήμα I.A-9: Σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife χωρίς στερεοτακτικό πλαίσιο. Παρουσιάζονται τα βασικά μέρη του συστήματος: (1) Απεικονιστικές λυχνίες ακτίνων X, (2) Συμπαγής γραμμικός επιταχυντής προσαρμοσμένος σε ρομποτικό βραχίονα, (3) Πινακίδες ψηφιακής απεικόνισης, και (4) Θεραπευτική κλίνη με 5 βαθμούς ελευθερίας.

Όσον αφορά στους παράγοντες παροχής των στενών πεδίων ακτινοβολίας του CyberKnife, η ερευνητική ομάδα που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή, σε δημοσιευμένη εργασία της το 2007,⁵⁴ ανέδειξε πειραματικά (χρησιμοποιώντας μεταξύ άλλων και τη χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού) την ανάγκη εισαγωγής διορθώσεων στις σχετικές μετρήσεις από ανιχνευτές διόδων και θαλάμους ιονισμού τύπου PinPoint. Συγκεκριμένα, οι μεν δίοδοι βρέθηκαν να υπερεκτιμούν τους παράγοντες παροχής για τα στενά πεδία διαμέτρου έως 12.5 mm, ενώ αντίθετα, οι θάλαμοι ιονισμού μικρού ενεργού όγκου οδήγησαν σε υποεκτιμήσεις των αντίστοιχων αποτελεσμάτων. Σε συνέχεια των παραπάνω ευρημάτων, οι Francescon και συνεργάτες δημοσίευσαν μία μεθοδολογία,^{45, 50, 55} η οποία βασίζεται σε αποτελέσματα προσομοίωσης MC και δίνει οδηγίες για τον προσδιορισμό κατάλληλων παραγόντων διόρθωσης, $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ – εξατομικευμένων για το εκάστοτε σύστημα CyberKnife – για μια πλειάδα δοσιμετρικών συστημάτων. Στην παρούσα διατριβή, και πιο συγκεκριμένα στις εργασίες που παρουσιάζονται στην ενότητα Π.Α3.Π, οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ για μια σειρά από εμπορικά διαθέσιμα δοσιμετρικά συστήματα και τα στενά πεδία του CyberKnife, όπως διαμορφώνονται τόσο από σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες όσο και από τον κατευθυντήρα μεταβλητού διαφράγματος (Iris), προσδιορίστηκαν πειραματικά εφαρμόζοντας κατάλληλη, τρισδιάστατη μεθοδολογία αυξημένης ακρίβειας. Παράλληλα, χρησιμοποιώντας δοσιμετρικά συστήματα για τα οποία οι παράγοντες $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ είναι μοναδιαίοι, όπως η χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού, αποκτήθηκε μια κοινώς αποδεκτή βάση δεδομένων για τις τιμές των παραγόντων παροχής των πεδίων αυτών.

1.A.5.a.2. Μονάδα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife

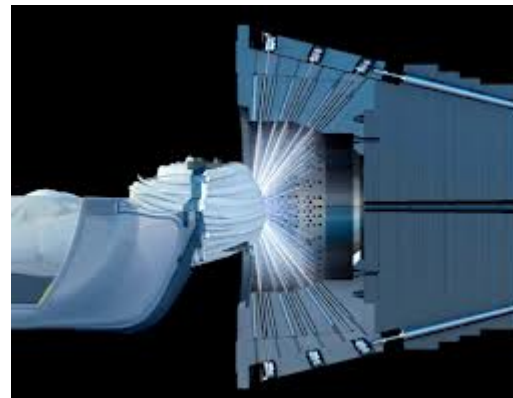
Σε ένα σύστημα Gamma Knife 4C η μονάδα ακτινοβόλησης αποτελείται από 201 πηγές ⁶⁰Co μικρού όγκου, διατεταγμένες σε ημισφαιρική επιφάνεια ώστε οι άξονες των λεπτών δεσμών να συγκλίνουν σε ένα σημείο στο χώρο, το οποίο καλείται “Unit Center Point” (UCP), με ακρίβεια καλύτερη από 0.5 mm (βλ. σχήμα I.A-10).⁵⁶⁻⁵⁹ Η απόσταση πηγής – UCP θεωρείται με καλή ακρίβεια σταθερή και ίση με 400 mm.⁵⁶ Οι δέσμες ⁶⁰Co διαμορφώνονται χρησιμοποιώντας τρία συστήματα κατευθυντήρων, εκ των οποίων τα δύο πρώτα είναι σταθερά ενώ το τελευταίο συνίσταται σε ένα από τα τέσσερα διαθέσιμα κράνη κατευθυντήρων τα οποία διαμορφώνουν πεδία ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου 4 mm, 8 mm, 14 mm και 18 mm, αντίστοιχα,



Σχήμα 1.A-10: (αριστερά) Φωτογραφία της μονάδας ακτινοβολήσης Leksell Gamma Knife 4C με το κρεβάτι θεραπείας, το κράνος κατευθυντήρων 4 mm και το στερεοτακτικό πλαίσιο προσαρτημένα στο αυτόματο σύστημα τοποθέτησης (APS). (δεξιά) Η αρχή λειτουργίας του Gamma Knife: Οι λεπτές δέσμες ^{60}Co συγκλίνουν σε ένα σημείο στο χώρο (UCP), στο οποίο τοποθετείται ο όγκος-στόχος αφού πρώτα έχει προηγηθεί ο στεροτακτικός εντοπισμός του.

στο UCP. Οι αντίστοιχες κατανομές δόσης χαρακτηρίζονται από σχεδόν σφαιρική συμμετρία στο χώρο σε σχέση με το κέντρο ακτινοβολίας (στην πραγματικότητα είναι συμμετρία ελλειψοειδούς στο χώρο, λόγω μικρών αποκλίσεων στον z-άξονα), το οποίο συμπίπτει με το UCP με ακρίβεια καλύτερη από 0.2 mm.^{57, 60, 61} Στο πιο πρόσφατα εμπορικά διαθέσιμο μοντέλο

Gamma Knife, γνωστό με την επωνυμία “Gamma Knife Perfexion” (PFX), οι πηγές ^{60}Co είναι 192 στον αριθμό και κατανέμονται σε 8 διαφορετικούς τομείς, οι οποίοι μπορούν να κινούνται ανεξάρτητα πάνω σε μία κωνική επιφάνεια (βλ. σχήμα 1.A-11). Η απόσταση πηγής – UCP στην περίπτωση του PFX δεν είναι σταθερή και μεταβάλλεται

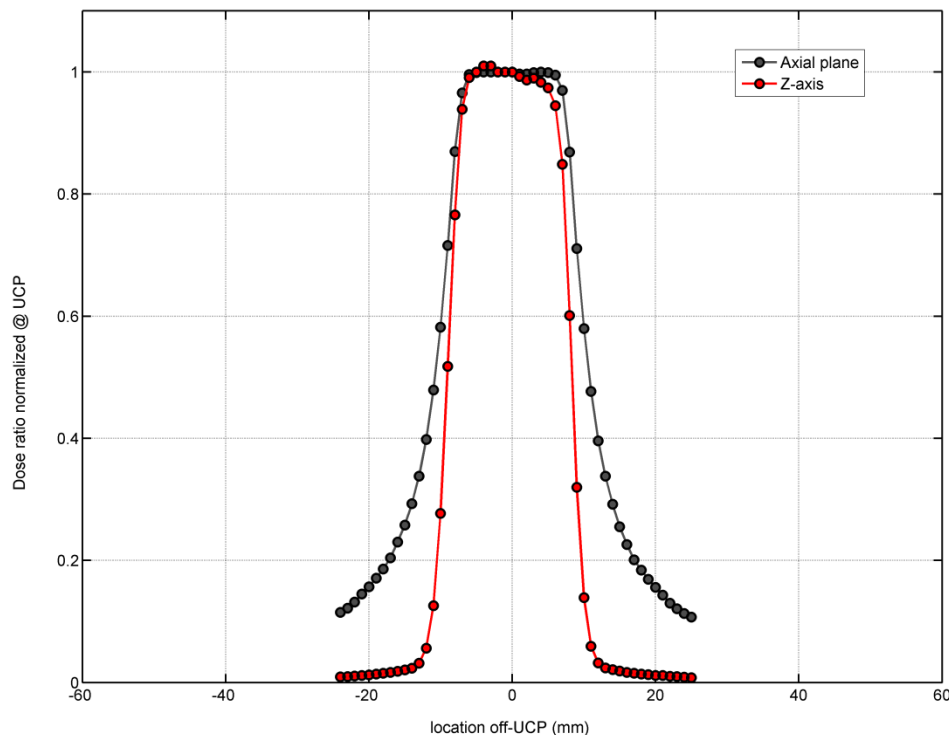


Σχήμα 1.A-11: Σε μία μονάδα Gamma Knife Perfexion, οι 192 πηγές ^{60}Co κατανέμονται σε 8 διαφορετικούς τομείς, οι οποίοι μπορούν να κινούνται ανεξάρτητα πάνω σε μία κωνική επιφάνεια.

από 370 mm έως 430 mm, ενώ οι ονομαστικές διαμέτροι των διαθέσιμων πεδίων είναι 4 mm, 8 mm και 16 mm (αντί για 18 mm στο 4C).

Η δοσιμετρία αναφοράς σε μία μονάδα Gamma Knife, πραγματοποιείται στο μεγαλύτερο διαθέσιμο πεδίο (σ.σ. αυτό των 18 mm για μία μονάδα 4C ή αυτό των 16 mm για το PFX) χρησιμοποιώντας κατάλληλο ομοίωμα από SolidWater® ή πλαστικό υλικό και – συνήθως – έναν θάλαμο ιονισμού μικρού ενεργού όγκου (π.χ. ο θάλαμος

Semiflex-31010 της PTW ή ο θάλαμος CC01 της IBA). Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται τοποθετώντας το θάλαμο στο UCP. Στην περίπτωση πεδίων, όπως αυτών του Gamma Knife, όπου η χωρική βαθμίδα δόσης είναι πολύ υψηλή και στις τρεις διαστάσεις, το πρόβλημα της ακριβούς τοποθέτησης του ανιχνευτή σε δεδομένο σημείο είναι δυσεπίλυτο (βλ. και παράγραφο I.A.4). Υπό το πρίσμα του προτεινόμενου φορμαλισμού, το πεδίο f_{msr} σε μία μονάδα Gamma Knife, συνίσταται στο πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 18 mm (ή 16 mm για το PFX). Παρόλο που, σε κάθε περίπτωση, οι συνθήκες μέτρησης στο πεδίο f_{msr} είναι σημαντικά διαφορετικές σε σχέση με αυτές στις οποίες αναφέρεται η βαθμονόμηση των ανιχνευτών (βλ. σχήμα I.A-12), επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα για τους αντίστοιχους παράγοντες διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$. Στα πλαίσια προσωπικής επικοινωνίας της ερευνητικής μας ομάδας με την κατασκευάστρια εταιρεία, μας κοινοποιήθηκαν τα αποτελέσματα εσωτερικής έρευνας, βασισμένης σε προσομοίωση MC, σύμφωνα με τα οποία ο παράγοντας $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για το θάλαμο Semiflex-31010 εκτιμήθηκε ίσος με 1.0037 (σ.σ. διόρθωση 0.37%) και 1.0146 (σ.σ. διόρθωση 1.5%)



Σχήμα I.A-12: Προφίλ σχετικής δόσης στο εγκάρσιο επίπεδο (όπου υπάρχει κυκλική συμμετρία) και στον άξονα z για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 16 mm μονάδας Gamma Knife Perfexion, κανονικοποιημένα στο UCP. Τα αποτελέσματα έχουν προκύψει από προσομοίωση MC (EGSnrc) και αφορούν μετρήσεις σε σφαιρικό ομοίωμα νερού ακτίνας 80 mm.

για ομοίωμα από SolidWater® και πλαστικό υλικό (ABS), αντίστοιχα. Στο νερό, ο παράγοντας αυτός βρέθηκε σε πολύ καλή προσέγγιση ίσος με τη μονάδα (1.0001).

Για κάθε ένα από τα μικρότερα πεδία Gamma Knife, ονομαστικής διαμέτρου s ($s = 4 \text{ mm}, 8 \text{ mm}, 14 \text{ mm}$), ο παράγοντας παροχής ορίζεται ως ο λόγος του ρυθμού δόσης στο UCP σε βάθος 80 mm στο νερό, προς τον αντίστοιχο ρυθμό δόσης για το πεδίο f_{msr} , ονομαστικής διαμέτρου 18 mm (4C) ή 16 mm (PFX). Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει τους παράγοντες παροχής των πεδίων αυτών χρησιμοποιώντας διάφορα δοσιμετρικά συστήματα, ενώ και η ίδια η κατασκευάστρια εταιρεία έχει προβεί κατά καιρούς σε αλλαγές των προτεινόμενων τιμών τους (βλ. ενότητα II.A1).^{58, 61-67} Τα πειραματικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα για το πεδίο των 4 mm, χαρακτηρίζονται από σημαντικές διακυμάνσεις, ενώ δεν υπάρχουν – τουλάχιστον μέχρι τη στιγμή της συγγραφής της παρούσας διατριβής – δημοσιευμένα δεδομένα για τη διόρθωση των μετρήσεων, αντίστοιχα των παραγόντων $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$. Σε μια σειρά δημοσιεύσεων από το 2005 (επιστέγασμα των οποίων αποτελεί η εργασία που παρουσιάζεται στην ενότητα II.A1), η ερευνητική μας ομάδα έχει παρουσιάσει αποτελέσματα σύμφωνα με τα οποία, ο προτεινόμενος παράγοντας παροχής για το πεδίο των 4 mm σε μία μονάδα Gamma Knife 4C είναι υπερεκτιμημένος κατά περίπου 3%.^{44, 68-70} Στις εργασίες αυτές, αξιοποιήθηκαν τα εγγενή πλεονεκτήματα της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού, όπως ο τρισδιάστατος χαρακτήρας της και η ισοδυναμία του δοσιμετρικού υλικού (το οποίο αποτελεί ταυτοχρόνως και το ομοίωμα) με το νερό. Όσον αφορά τα πεδία του Perfexion, βρίσκεται σε εξέλιξη μια πειραματική διαδικασία, βασισμένη σε δοσιμετρικά συστήματα, τα οποία μοιράζονται με τη χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού το πλεονεκτικό χαρακτηριστικό της μηδαμινής διαταραχής του πεδίου ακτινοβολίας (ραδιοχρωμικά φιλμ, δοσίμετρα αλανίνης και ανιχνευτές θερμοφωταύγειας), για την κατάρτιση μιας κοινώς αποδεκτής βάσης δεδομένων των παραγόντων παροχής τους και τη χρησιμοποίησή της για τον πειραματικό προσδιορισμό των παραγόντων διόρθωσης $k_{Q_{clin}Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ που αντιστοιχούν σε θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου και ανιχνευτές διόδων.

I.A.6. Δοσιμετρικά συστήματα

Για την αντιμετώπιση των προκλήσεων που εμφανίζει η πειραματική δοσιμετρία των στενών πεδίων που χρησιμοποιούνται στις σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας, έχουν επιστρατευτεί πλήθος διαφορετικών δοσιμετρικών συστημάτων,^{3, 4} ενώ διαρκώς προτείνονται νέες μέθοδοι ως απόρροια της έντονης ερευνητικής δραστηριότητας στον τομέα αυτόν. Τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα αφορούν στην καταγραφή της δόσης σε σημείο (π.χ. θάλαμοι ιονισμού, δίοδοι πυριτίου, ανιχνευτές θερμοφωταύγειας, δοσίμετρα αλανίνης, κ.α.) ή – στην καλύτερη περίπτωση – στο επίπεδο (ακτινογραφικά ή ραδιοχρωμικά φιλμ, δισδιάστατες διατάξεις θαλάμων ιονισμού ή διόδων). Για τις ανάγκες τις παρούσας διατριβής, και πιο συγκεκριμένα στις εργασίες που παρουσιάζονται στις ενότητες II.A1 – II.A3, χρησιμοποιήθηκαν τα πλέον αντιπροσωπευτικά δοσίμετρα από κάθε κατηγορία, ανάλογα με την εφαρμογή για την οποία προορίζονταν, και τα συγκριτικά πλεονεκτήματα/μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου αναλύονται εκτενώς στις υποενότητες συζήτησης των αντίστοιχων αποτελεσμάτων. Το γενικότερο συμπέρασμα, το οποίο τεκμαίρεται και από τη σχετική βιβλιογραφία, είναι ότι – επί του παρόντος – δεν υπάρχει το «ιδανικό» δοσιμετρικό σύστημα για τις ανάγκες της δοσιμετρίας στενών πεδίων. Η επιλογή ενός ανιχνευτή για συγκεκριμένη δοσιμετρική εφαρμογή, αποτελεί συνήθως το αποτέλεσμα ενός ισοζυγίου μεταξύ των συγκριτικών του πλεονεκτημάτων (έναντι άλλων υποψήφιων δοσιμετρικών συστημάτων) και της επιθυμητής ακρίβειας στις μετρήσεις.

Μία από τις πλέον ελπιδοφόρες μεθόδους πειραματικής δοσιμετρίας είναι η χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού (polymer gel dosimetry),⁷¹ οποία συγκεντρώνει μια σειρά από «δελεαστικά» χαρακτηριστικά, όπως η δυνατότητα καταγραφής της δόσης ταυτόχρονα και στις τρεις διαστάσεις με υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα και η ισοδυναμία του δοσιμετρικού υλικού – το οποίο αποτελεί ταυτοχρόνως και το ομοίωμα – με το νερό, υπό όρους αλληλεπίδρασης με την ακτινοβολία (στο εύρος ενεργειών που αφορούν την ακτινοθεραπεία). Ο εγγενής τρισδιάστατος χαρακτήρας της μεθόδου αποτελεί μοναδικό χαρακτηριστικό που τη διαφοροποιεί από οποιοδήποτε άλλο σύστημα δοσιμετρίας, ενώ δεν πρέπει να συγχέεται με τη δυνατότητα που προσφέρουν σύγχρονες διατάξεις ανιχνευτών για εξαγωγή τρισδιάστατων δοσιμετρικών δεδομένων προεκβάλλοντας στο χώρο μετρήσεις που

αφορούν σε συγκεκριμένα επίπεδα. Επιπλέον, η ισοδυναμία του ανιχνευτή-ομοίωμα με το νερό, καθιστά περιττή την εφαρμογή πολύπλοκων θεωριών κοιλότητας ή διορθώσεων λόγω διαταραχής του πεδίου, κατά τη μετατροπή των μετρούμενων κατανομών σήματος σε αντίστοιχες κατανομές απορροφούμενης δόσης στο νερό. Παρόλα αυτά, επί του παρόντος, η μέθοδος στερείται ευρείας κλινικής εφαρμογής, ενώ εξακολουθεί να θεωρείται αντικείμενο έρευνας. Οι κυριότεροι λόγοι για αυτό σχετίζονται με την ιδιαίτερα χρονοβόρα διαδικασία «ανάγνωσης» των δοσιμέτρων μέσω κάποιας απεικονιστικής μεθόδου (συνήθως ΑΜΣ), καθώς και με το χρόνο και την απαιτούμενη εξειδίκευση για την ακριβή βαθμονόμησή τους και την επεξεργασία των τρισδιάστατων δεδομένων. Δεδομένου ότι η μέθοδος χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού με ΑΜΣ, αποτέλεσε κεντρικό πυλώνα στην κατάρτιση των τρισδιάστατων πειραματικών μεθοδολογιών δοσιμετρίας που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή, ακολούθως η συζήτηση εστιάζεται στις βασικές αρχές και τον τρόπο εφαρμογής της μεθόδου.

1.A.6.a. Τρισδιάστατη πειραματική δοσιμετρία, ή αλλιώς: Χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού

Η χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού, ως τεχνική κατάλληλη για κλινική δοσιμετρία, μελετάται από τη δεκαετία του 1950, όταν οι Day και Stein χρησιμοποίησαν gel με χρωστικές, όπως το κυανό του μεθυλενίου, και συσχέτισαν την απορροφούμενη δόση με τη μεταβολή του χρώματός τους κατά την έκθεση σε ακτινοβολία.⁷² Τις τελευταίες δύο δεκαετίες ο αριθμός των ερευνητών και η γνώση που αποκτήθηκε πάνω στο συγκεκριμένο θέμα έχει αυξηθεί ραγδαία πράγμα που αποδεικνύεται από το μεγάλο αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών⁷¹ και τα διεθνή συνέδρια, αποκλειστικά αφιερωμένα στο συγκεκριμένο θέμα (DosGel 2001, 2004, 2006, 2008).

Η μέθοδος αποτελεί εξέλιξη της χημικής δοσιμετρίας, όπου η απορροφούμενη δόση συσχετίζεται με τη μεταβολή μιας χημικής παραμέτρου. Τυπικό και σημαντικότερο παράδειγμα αποτελεί το δοσίμετρο Fricke, στο οποίο η απορροφούμενη δόση σε ένα υδατικό διάλυμα FeSO_4 μπορεί να μετρηθεί από τη μεταβολή της συγκέντρωσης των δισθενών ιόντων σιδήρου (Fe^{2+}) σε τρισθενή (Fe^{3+}).^{73, 74} Στην κλασική Fricke δοσιμετρία η συγκέντρωση των ιόντων Fe^{3+} μετράται φασματοσκοπικά μιας και τα συγκεκριμένα ιόντα απορροφούν έντονα την

ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μήκους κύματος 224 nm και 304 nm. Δυστυχώς, βέβαια, λόγω της υγρής μορφής του διαλύματος Fricke δεν είναι δυνατό να καταγραφεί οποιαδήποτε χωρική πληροφορία για τη δόση.

Το 1984 προτάθηκε εναλλακτικά από τους Gore και συνεργάτες⁷⁵ μια μέθοδος ικανή να καταγράψει τη δόση και την κατανομή της στο χώρο χρησιμοποιώντας διάλυμα Fricke υπό μορφή gel και μεθόδους πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR). Για να σταθεροποιηθεί, χωρικά, η μετρούμενη κατανομή δόσης, στη σύνθεση Fricke ενσωματώθηκε υδατικό διάλυμα ζελατίνης. Οι Gore και συνεργάτες ανακάλυψαν επίσης ότι η αντίδραση Fricke συνέχιζε να εξελίσσεται παρά την παρουσία ζελατίνης στο διάλυμα και ότι το αποτέλεσμα της ακτινοβολίας στη συγκέντρωση των ιόντων γίνεται έκδηλο με μεταβολές στους χρόνους μαγνητικής αποκατάστασης των ένυδρων συστατικών λόγω του φαινομένου NMR. Χρησιμοποιώντας, έτσι, Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ), κατέστη δυνατό να μετρηθεί η τρισδιάστατη κατανομή δόσης, όπως αυτή είχε καταγραφεί στο διάλυμα και συγκρατούνταν σε σταθερή θέση στο χώρο εντός του τρισδιάστατου πλέγματος του υδατογελοῦς (hydrogel). Εντούτοις, ακόμα και με τη χρήση υποστηρικτικού πλέγματος ζελατίνης ή άλλου παράγοντα γελοποίησης, ενυπήρχε μια εξελισσόμενη στο χρόνο διάχυση των ιόντων σιδήρου διαμέσου του πλέγματος του gel, ξεκινώντας από τη στιγμή της ακτινοβολήσης. Για την επίλυση του προβλήματος χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι άλλοι παράγοντες γελοποίησης στη συνέχεια, όπως αγαρόζη, sephadex και πολυβινυλαικόλη (polyvinyl alcohol, PVA) καθώς και ουσίες για τον περιορισμό της διάχυσης στα gel Fricke, όπως xylenol orange (XO) χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία.⁷⁶

Η λύση στο πρόβλημα της διάχυσης των ιόντων Fe^{+3} στα Fricke gels, δόθηκε όταν παρατηρήθηκε ο πολυμερισμός που υφίστανται κατάλληλα οργανικά μονομερή κατά την έκθεσή τους σε ακτινοβολία. Έτσι, το 1992, οι Maryanski και συνεργάτες πρότειναν μια νέα σύνθεση gel δοσιμέτρου, στηριζόμενη στον πολυμερισμό της Ακρυλαμίδης (Acrylamide, Aam) και μονομερών *N,N'*-methylene-bis-acrylamide (Bisacrylamide, Bis) εγχυμένων σε ένα υδατογελές πλέγμα αγαρόζης.⁷⁷ Η σύνθεση αυτή ονομάστηκε BANANA από τα αρχικά των συστατικών της (μαζί με οξείδιο του αζώτου –Nitrogen- που χρησιμοποιούταν για τον κορεσμό του διαλύματος και την απομάκρυνση του οξυγόνου). Η ιδέα πίσω από το πρώτο χημικό δοσίμετρο gel πολυμερισμού ήταν η διασύνδεση των αλυσίδων των σχηματιζόμενων πολυμερών και

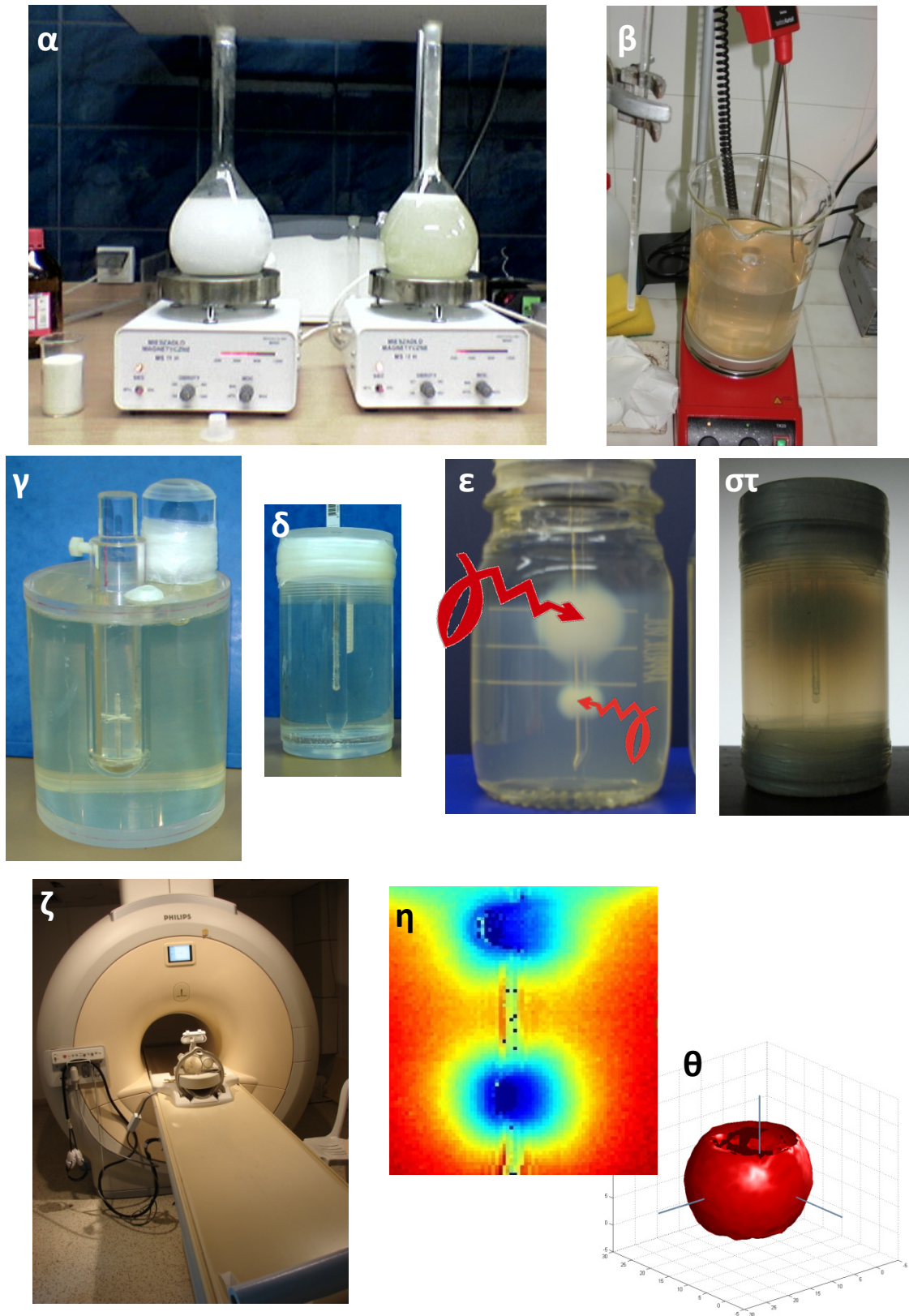
των μακρομονομερών, η οποία δημιουργεί μία αλληλουχία γεγονότων, αρχόμενων από τη ραδιόλυση του νερού, που ταχύτατα καταλήγει σε μακρομόρια πολύ μεγάλου μοριακού βάρους. Θα πρέπει να σημειωθεί, όμως, και η παράλληλη συμβολή των Kennan και συνεργατών,⁷⁸ οι οποίοι θεμελίωσαν την αναλογική εξάρτηση της εναποτιθέμενης δόσης σε υδατικό διάλυμα Bis και αγαρόζης με το ρυθμό εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης (R_2) του φαινομένου NMR. Η ΑΜΣ και συγκεκριμένα η μέτρηση των μεταβολών του χρόνου (ή του ρυθμού) εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, οι οποίες είναι ανάλογες του τοπικού βαθμού πολυμερισμού των οργανικών μονομερών και, επομένως, της τοπικά εναποτιθέμενης δόσης, αποτελεί μέχρι και σήμερα τον πιο διαδεδομένο τρόπο «ανάγνωσης» των δοσιμέτρων gel πολυμερισμού.

Το 1994 η σύνθεση BANANA βελτιώθηκε αντικαθιστώντας την αγαρόζη με ζελατίνη και η το προκύπτον διάλυμα είναι γνωστό με το ακρωνύμιο BANG (από τα αρχικά των συστατικών του: Bis, Aam, Nitrogen, Gelatin).⁷⁹ Πάνω στη σύνθεση αυτή, ο Maryanski και οι συνεργάτες του, έχουν αναπτύξει νέες, εμπορικά διαθέσιμες συνθέσεις, οι οποίες φέρουν την επωνυμία BANG®. Προκειμένου να διαχωριστούν από το εμπορικό προϊόν, οι συνθέσεις που παρασκευάζονταν από πολλές ομάδες ερευνητών ανά τον κόσμο ακολουθώντας τις ίδιες αρχές και παρόμοια σύσταση, ονομάστηκαν PAG (Poly-Acrylamide Gels).⁸⁰ Έκτοτε, ένα πλήθος συνθέσεων έχουν παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ αρκετές έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία στη δοσιμετρία σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών εφαρμογών, ανάμεσα στις οποίες βρίσκονται και οι πρωτότυπες συνθέσεις gel πολυμερισμού της ερευνητικής ομάδας που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή (γνωστές με τα ακρωνύμια VIPAR, PABIG, VIP).⁸¹⁻⁸⁵

I.A.6.β. Μεθοδολογία της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού

Η μεθοδολογία της δοσιμετρίας gel πολυμερισμού συνίσταται, κυρίως, στα εξής στάδια (οι αναφορές σε παρένθεση/αγκύλη αφορούν τις εικόνες του σχήματος I.A-13):

- Παρασκευή του υδατικού διαλύματος προσθέτοντας κατάλληλα μονομερή/μακρομονομερή και τον αντίστοιχο παράγοντα γελοποίησης [(α) και (β)].
- Τοποθέτηση του διαλύματος σε κατάλληλα δοχεία για την πειραματική ακτινοβολήση (γ) και τη βαθμονόμηση (δ) του δοσιμέτρου (βλ. και παράγραφο I.A.6.στ). Το δοχείο ακτινοβολήσης εξυπηρετεί – μαζί με το ισοδύναμο νερού gel – και ως ομοίωμα.



Σχήμα 1.A-13: Τα βασικά μεθοδολογικά στάδια της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού, όπως περιγράφονται στο κείμενο. Από τη διδακτορική διατριβή του Δρ. Λουκά Πετροκόκκινου.

- Ακτινοβόληση των δοσιμέτρων gel πολυμερισμού. Εκκίνηση της διαδικασίας πολυμερισμού (και διασύνδεσης) η οποία προκαλεί μεταβολές στις φυσικο-χημικές ιδιότητες του gel, ο βαθμός των οποίων εξαρτάται από τα τοπικά επίπεδα πολυμερισμού και, επομένως, της τοπικά εναποτιθέμενης δόσης [(ε) και (στ)].
- Συνεδρία τρισδιάστατης απεικόνισης των ακτινοβολημένων δειγμάτων gel (πειραματικών και βαθμονόμησης), χρησιμοποιώντας κατάλληλα βελτιστοποιημένη απεικονιστική τεχνική (ζ).
- Λήψη δεδομένων βαθμονόμησης της απόκρισης του δοσιμέτρου υπό όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό.
- Λήψη και ανάλυση των τρισδιάστατων πειραματικών δεδομένων δοσιμετρίας [(η) και (θ)].

1.A.6.γ. Βασικές αρχές λειτουργίας – Στοιχεία Ραδιοχημείας

Τα χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού είναι κατά βάση υδρογελή στα οποία βρίσκονται διαλυμένα κατάλληλα οργανικά μονομερή. Η παρουσία νερού σε μία τυπική σύνθεση gel πολυμερισμού είναι της τάξης του 90% . Ως εκ τούτου, το άμεσο αποτέλεσμα μετά από ακτινοβόληση του gel είναι η ραδιόλυση του νερού, μέσω της οποίας απελευθερώνονται ακαριαία (σε ένα χρονικό παράθυρο της τάξης των femtoseconds) δραστικές ελεύθερες ρίζες, κυρίως υδροξυλίου (OH*) και ένυδρων ηλεκτρονίων (e-aq). Τα οργανικά μονομερή που χρησιμοποιούνται στα δοσίμετρα gel πολυμερισμού, είναι συνήθως δύο τύπων. Τα μονομερή του πρώτου τύπου (π.χ. η ακρυλαμίδα στα δοσίμετρα PAG) αντιδρούν ισχυρά με τις παραγόμενες από τη ραδιόλυση του νερού ελεύθερες ρίζες και το αποτέλεσμα είναι η θραύση του διπλού δεσμού άνθρακα στο μόριο τους. Αυτή η χημική διαδικασία λαμβάνει χώρα με ρυθμό ανάλογο της τοπικής συγκέντρωσης των ελευθέρων ριζών στο διάλυμα και, άρα, της τοπικά εναποτιθέμενης δόσης. Το σπάσιμο του διπλού δεσμού άνθρακα, εκκινεί τη διαδικασία πολυμερισμού του μονομερούς, η οποία προχωρεί έως την ένωση δυο μακρομοριακών αλυσίδων και την εξάλειψη έτσι των ελευθέρων (χημικά δραστικών) «άκρων» της. Όπως θα αναλυθεί στην επόμενη παράγραφο, το οξυγόνο δρα ανταγωνιστικά στο μηχανισμό πολυμερισμού, καθώς αντιδρά και αυτό ισχυρά με τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται από τη ραδιόλυση του νερού. Επομένως είναι απαραίτητη η απομάκρυνση του από το διάλυμα η οποία επιτυγχάνεται είτε με εφαρμογή συνεχούς ροής αδρανούς αερίου κατά την παρασκευή του gel, είτε ενσωματώνοντας στη χημική του σύνθεση κατάλληλες ενώσεις (συνήθως μεταλλο-

οργανικά οξέα, όπως π.χ. το ασκορβικό οξύ), οι οποίες προκαλούν την άμεση δέσμευσή του. Ο ρόλος του δεύτερου τύπου μονομερών (π.χ. Bis), εστιάζεται στην κάθετη διασύνδεση των προαναφερθέντων μακρομοριακών αλυσίδων, σχηματίζοντας με αυτό το τρόπο δομές συν-πολυμερών σε τρεις διαστάσεις. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνει άμεσα το μοριακό βάρος των δομών πολυμερούς που επάγονται από την ακτινοβολία ώστε αυτές να καθίστανται αδιάλυτες γρηγορότερα.

1.A.6.δ. Ο ρόλος του οξυγόνου και οι normoxic συνθέσεις gel πολυμερισμού

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, η παρουσία οξυγόνου στο διάλυμα του δοσιμέτρου κατά την παρασκευή του, είναι ανεπιθύμητη, καθώς δρα ανταγωνιστικά στην εξέλιξη των αντιδράσεων πολυμερισμού εξουδετερώνοντας τις παραγόμενες ελεύθερες ρίζες. Σηματοδοτώντας την έναρξη μιας «νέας εποχής» για τη δοσιμετρία gel πολυμερισμού, το 2001, οι Fong και συνεργάτες ανακοίνωσαν μια πρωτότυπη σύνθεση,⁸⁶ η οποία περιελάμβανε ποσότητα κατάλληλου μεταλλο-οργανικού συμπλέγματος για τη δέσμευση του ατμοσφαιρικού οξυγόνου, το οποίο ήταν διαλυμένο στο gel από τη φάση της παρασκευής του. Η σύνθεση αυτή είναι γνωστή με το ακρωνύμιο MAGIK, θέλοντας με ένα τρόπο να τονιστεί η «μαγική» της ικανότητα να παρασκευάζεται σε ένα εργαστηριακό πάγκο υπό κανονικές ατμοσφαιρικές συνθήκες (σ.σ. παρουσία οξυγόνου), δίχως την ανάγκη ειδικού εξοπλισμού για τη διαμόρφωση συνθηκών απουσίας οξυγόνου. Έκτοτε έχουν ανακοινωθεί αρκετές τέτοιες συνθέσεις, οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως Normoxic (από το “Normal Oxygen Conditions”) συνθέσεις gel πολυμερισμού.⁸⁷

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονιστεί ότι η δυνατότητα παρασκευής των normoxic συνθέσεων υπό κανονικές ατμοσφαιρικές συνθήκες, δεν αποκλείει αλλοιώσεις στα χαρακτηριστικά του δοσιμέτρου από πιθανή διάχυση οξυγόνου στο διάλυμα μετά την παρασκευή του (σ.σ. κατά τη χρήση του).⁸⁸ Η συγκέντρωση του αντιοξειδωτικού παράγοντα που προστίθεται έχει βελτιστοποιηθεί σε κάθε περίπτωση ώστε να δεσμεύει επακριβώς την ποσότητα οξυγόνου που είναι διαλυμένο κατά τη διαδικασία παρασκευής του διαλύματος. Από εκεί και πέρα τα gel πρέπει να τοποθετούνται σε ερμητικά σφραγισμένα δοχεία (όπως άλλωστε συμβαίνει και με τις συνθέσεις που παρασκευάζονται υπό ειδικές συνθήκες απουσίας οξυγόνου, οι οποίες αναφέρονται ως «ανοξικές» συνθέσεις gel πολυμερισμού) έτσι ώστε να μην επιτραπεί η περαιτέρω διάλυση νέας ποσότητας οξυγόνου στο υδρογέλες, η οποία θα οδηγούσε

και πάλι σε αναστολή των διαδικασιών πολυμερισμού κατά την ακτινοβόλησή τους. Σε κάθε περίπτωση πάντως η κλάση των Non-toxic δοσιμέτρων είναι μια βελτίωση της gel δοσιμετρίας στην κατεύθυνση ευρείας εισαγωγής της στην κλινική πράξη.

I.A.6.ε. «Ανάγνωση» των τρισδιάστατων κατανομών δόσης

Ο εγγενής τρισδιάστατος χαρακτήρας της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού, οφείλεται στη χρησιμοποίηση της ζελατίνης, η οποία διασφαλίζει τον εγκλωβισμό των (συν-)πολυμερών στη θέση σχηματισμού τους. Μετά την ακτινοβόληση ενός δοσιμέτρου gel, η χωρική κατανομή των δομών πολυμερούς αντανακλά την αντίστοιχη κατανομή δόσης, δεδομένου ότι ο βαθμός πολυμερισμού (και διασύνδεσης) τους, εμφανίζει γνησίως μονότονη εξάρτηση με την τοπικά εναποτιθέμενη δόση. Ο επαγόμενος από ακτινοβολία πολυμερισμός προκαλεί με τη σειρά του μεταβολές σε διάφορες φυσικές, χημικές και οπτικές ιδιότητες του gel, ο βαθμός των οποίων είναι ανάλογος με τα τοπικά επίπεδα πολυμερισμού. Ως εκ τούτου, η «ανάγνωση» των τρισδιάστατων κατανομών δόσης που καταγράφονται στα χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού, συνίσταται πρακτικά στη μέτρηση της χωρικής κατανομής μίας παραμέτρου ποσοτικοποίησης των ακτινοπροκλητών μεταβολών του gel. Η πρώτη παράμετρος που χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό αυτό, ήταν ο ρυθμός εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης (R_2) που χαρακτηρίζει το σήμα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) από ένα δείγμα ακτινοβολημένου gel. Η μέτρηση της κατανομής τιμών R_2 στον όγκο του δοσιμέτρου πραγματοποιείται μέσω ΑΜΣ. Όπως θα αναλυθεί ακολούθως, οι απαιτούμενες ακολουθίες ΑΜΣ διαφέρουν σημαντικά από αυτές που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς, τόσο σε επίπεδο παραμέτρων απεικόνισης όσο και στους χρόνους σάρωσης, οι οποίοι μπορούν να φράσουν και τις αρκετές ώρες. Το γεγονός αυτό, αποτελεί ίσως και το σημαντικότερο ανασταλτικό παράγοντα στη διαδικασία εισαγωγής της δοσιμετρικής μεθόδου στην κλινική πράξη. Από την άλλη πλευρά όμως, η ακρίβεια των μετρήσεων δοσιμετρίας εξαρτώνται ισχυρά από την ποιότητα των λαμβανόμενων εικόνων.

Στην προσπάθεια μείωσης του χρόνου και του κόστους «ανάγνωσης» των δοσιμετρών, έχουν προταθεί και άλλες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η οπτική τομογραφία (Optical Computed Tomography, OCT) και η υπολογιστική τομογραφία ακτίνων-X (Computed Tomography, CT) στις οποίες οι εικόνες περιέχουν πληροφορίες για τη χωρική μεταβολή της αδιαφάνειας του διαλύματος στο ορατό

φως (μετρούμενη από το βαθμό σκέδασης του φωτός)⁸⁹⁻⁹³ και της ηλεκτρονικής πυκνότητας (μετρούμενη από το γραμμικό συντελεστή εξασθένησης),⁹⁴⁻⁹⁷ αντίστοιχα. Οι μέθοδοι αυτές, εντούτοις, υπολείπονται της μαγνητικής τομογραφίας (ΜΤ) σε ποιότητα απεικόνισης και άρα ακρίβεια δοσιμετρικών αποτελεσμάτων.

Για τις ανάγκες τις παρούσας διατριβής, η «ανάγνωση» των δοσιμέτρων VIP gel (βλ. παράγραφο Ι.Α.6.ζ) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ΑΜΣ και ένα βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο απεικόνισης, βασισμένο σε τρισδιάστατες ακολουθίες παλμών πολλαπλών αντηχήσεων (echoes). Ακολουθώς, παρουσιάζονται συνοπτικές πληροφορίες για τη μετρική του ρυθμού εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης (R_2) στις ακολουθίες ΑΜΣ που χρησιμοποιήθηκαν για το σκοπό αυτό. Μια λεπτομερέστερη περιγραφή της αρχής λειτουργίας και των ακολουθιών ΑΜΣ παρουσιάζεται στην ενότητα Ι.Β.

Ι.Α.6.ε.1. Χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού με ΑΜΣ

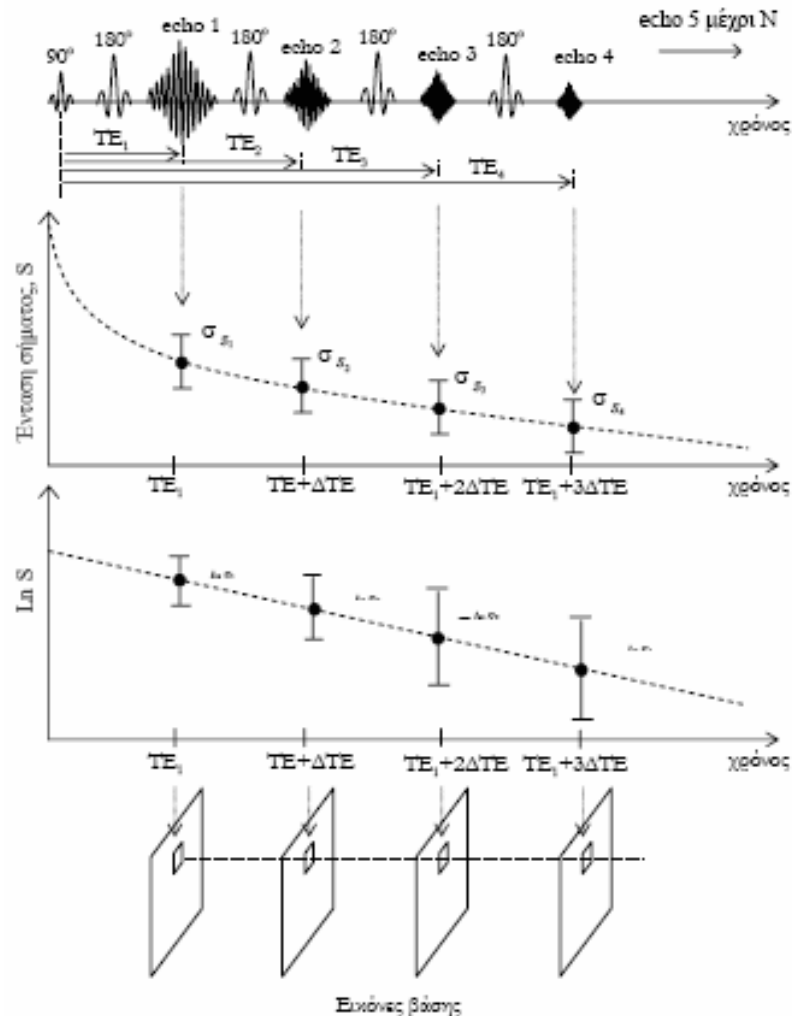
Στις κλινικές εφαρμογές ΑΜΣ, το σήμα στις εικόνες προέρχεται από πυρήνες υδρογόνου, στοιχείο που υπάρχει εν αφθονία τόσο στο νερό όσο και στο σύνολο των οργανικών χημικών ενώσεων που απαντώνται στους ανθρώπινους ιστούς. Ο πυρήνας υδρογόνου αποτελείται από ένα πρωτόνιο, η μαγνητική διπολική ροπή του οποίου, διαμέσου του φαινομένου NMR, χρησιμοποιείται για το σήμα που οδηγεί στην απεικόνιση.

Τα gel πολυμερισμού ως υδρογελή αποτελούνται κατά βάση από 90% νερό, επομένως, και σε αυτήν την περίπτωση η απεικόνιση ΑΜΣ βασίζεται στο σήμα NMR από το σύστημα πρωτονίων υδρογόνου σε νερό. Τα πρωτόνια του νερού στα συστήματα gel πολυμερών ευρίσκονται σε τέσσερα διαφορετικά περιβάλλοντα: καθαρού νερού, ένυδρων μονομερών (δηλαδή διαλυμένων σε νερό), ζελατίνης και πολυμερών. Ο ρυθμός αποκατάστασης, R_2 , της εγκάρσιας (μακροσκοπικής) Μαγνήτισης στο καθαρό νερό και στα ένυδρα μονομερή είναι σχεδόν ίδιος, εφόσον τα μονομερή είναι μικρά μόρια τα οποία μπορούν να ανταπεξέλθουν στις γρήγορες μοριακές κινήσεις. Αντιθέτως, τα πρωτόνια νερού που είναι προσδεμένα σε μεγαλύτερα μακρομόρια και σε εν γένει πιο συμπαγείς δομές, όπως η ζελατίνη και ιδιαίτερα τα πολυμερή και τα συν-πολυμερή, έχουν πολύ περιορισμένη κινητικότητα οδηγώντας σε αυξημένους ρυθμούς R_2 .⁹⁸ Σε περιοχές όπου ο βαθμός πολυμερισμού είναι μικρότερος (λόγω μικρότερων δόσεων), ο ρυθμός R_2 θα είναι επίσης

μικρότερος. Συνοψίζοντας, οι δομές των μακρομορίων που δημιουργούνται μέσα στο ακτινοβολημένο gel μεταβάλλουν την κινητικότητα των μορίων του νερού, και συνεπώς και αυτή του πρωτονίου στον πυρήνα του υδρογόνου, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης σπιν-σπιν (T_2) και ο αντίστοιχος ρυθμός R_2 ($= 1/T_2$). Η μεταβολή αυτή, τουλάχιστον σε ένα εύρος τιμών της, εμφανίζει γνησίως μονότονη εξάρτηση από την τοπικά εναποτεθειμένη δόση, επιτρέποντας, μέσω κατάλληλων δεδομένων βαθμονόμησης (βλ. επόμενη παράγραφο), τη λήψη δοσιμετρικών δεδομένων.

Οι χρόνοι εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης (και οι αντίστοιχοι ρυθμοί) που αντιστοιχούν σε κάθε στοιχειώδη όγκο του απεικονιζόμενου gel, μετρώνται με την εφαρμογή κατάλληλου παλμού ραδιοσυχνότητας (Radio Frequency, RF), ο οποίος διεγείρει τη Μαγνήτιση του συστήματος πρωτονίων με τέτοιο τρόπο ώστε να εμφανιστεί το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR). Καθώς το σύστημα επανέρχεται σε κατάσταση ισορροπίας, η εγκάρσια συνιστώσα της Μαγνήτισης, M_{xy} , (ως προς τον άξονα εφαρμογής του στατικού μαγνητικού πεδίου) μειώνεται εκθετικά με χαρακτηριστικό ρυθμό αποκατάστασης, R_2 . Αντίθετα, η διαμήκης συνιστώσα της Μαγνήτισης, M_z , αυξάνεται εκθετικά με το χρόνο με χαρακτηριστικό ρυθμό R_1 . Μετρώντας το σήμα NMR σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα (TE) ώστε η έντασή του να είναι σταθμισμένη ως προς το ρυθμό R_2 , προκύπτει ότι η κατανομή του σήματος συναρτήσει του χρόνου ακολουθεί επίσης εκθετική μείωση (βλ. σχήμα I.A-14). Η διαδικασία μέτρησης του σήματος αποδιέγερσης μετά την εφαρμογή ενός παλμού RF ονομάζεται αντήχηση (echo) και ο χρόνος, TE, που μεσολαβεί μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων ονομάζεται χρόνος αντήχησης (Echo Time). Για τη δειγματοληπτική μέτρηση της αποκαθιστάμενης εγκάρσιας Μαγνήτισης, εφαρμόζεται, συνήθως, μια ακολουθία RF παλμών (σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα, TE) η οποία αντιστοιχεί σε μία ακολουθία αντηχήσεων, η κάθε μία από τις οποίες αφορά σε διαφορετικό χρόνο TE (βλ. σχήμα I.A-14). Η μέθοδος αυτή είναι γνωστή ως μέθοδος ακολουθίας παλμών πολλαπλών αντηχήσεων σπιν (multiple spin-echo pulse sequence), στην οποία το σήμα της Μαγνήτισης επανεστιάζεται με χρήση παλμών 180° (βλ. παράγραφο I.B.1.δ). Από αυτήν τη διαδικασία, προκύπτει μια ομάδα εικόνων, επονομαζόμενων ως «εικόνες βάσης», η κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε διαφορετικό χρόνο αντήχησης (TE). Από αυτές τις ομάδες εικόνων (οι οποίες αντιστοιχούν όλες μαζί σε μία εικόνα-

επίπεδο του απεικονιζόμενου δείγματος) υπολογίζονται οι αντίστοιχες εικόνες τιμών R_2 χρησιμοποιώντας αλγορίθμους βελτιστοποίησης για την προσαρμογή μιας εκθετικής συνάρτησης στην καμπύλη ελάττωσης της εγκάρσιας Μαγνήτισης.



Σχήμα 1A-14: Αναπαράσταση της εξέλιξης της εγκάρσιας Μαγνήτισης συναρτήσει του χρόνου και του τρόπου δειγματοληψίας και μέτρησης του ρυθμού εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, R_2 , που αντιστοιχεί σε ένα στοιχειώδη όγκο απεικόνισης. Από τις εικόνες βάσης για όλους τους χρόνους αντήχησης, προκύπτει η αντίστοιχη εικόνα-τομή του απεικονιζόμενου δείγματος.

Για την ανάγνωση των κατανομών R_2 στα χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού που ακτινοβολήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας διατριβής, εφαρμόστηκε η μεθοδολογία πολλαπλών αντηχήσεων βασισμένη στην ακολουθία παλμών Carr – Purcell – Meiboom – Gill (CPMG).⁹⁹ Στη βιβλιογραφία, οι τεχνικές ακολουθιών multiple spin-echo είναι οι συχνότερα και ευρύτερα χρησιμοποιούμενες, διότι παρουσιάζουν εξαιρετική ακρίβεια στις μετρούμενες τιμές, ειδικά από άποψη

διακριτικής ικανότητας δόσης.^{100, 101} Ο χρόνος σάρωσης όμως σε αυτές τις περιπτώσεις είναι αρκετά μεγάλος, κάτι που δεν είναι πάντοτε εφικτό σε ένα σύστημα Μαγνητικής Τομογραφίας που λειτουργεί στα πλαίσια μιας κλινικής. Συνεπώς υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιείται η τεχνική δύο σημείων, δηλαδή ακολουθίες ΑΜΣ όπου οι τιμές R_2 προκύπτουν από δύο σημεία στην καμπύλη εκθετικής μείωσης του σήματος NMR. Τα σημαντικά οφέλη στο χρόνο απεικόνισης στην περίπτωση χρησιμοποίησης μιας ακολουθίας spin echo δύο αντηχήσεων, θα πρέπει, βέβαια, να αντισταθμίζονται με την επιθυμητή ακρίβεια στις μετρήσεις. Είναι προφανές, ότι στην περίπτωση ακολουθιών πολλαπλών αντηχήσεων οι πολλαπλές δειγματοληψίες του σήματος αντανακλώνται σε μετρήσεις μεγαλύτερης ακρίβειας.

1.Α.6.στ. Βαθμονόμηση δοσιμέτρων gel πολυμερισμού

Η διαδικασία βαθμονόμησης των χημικών δοσιμέτρων gel πολυμερισμού συνίσταται στη διαδικασία αντιστοίχισης δεδομένων απόκρισής τους (π.χ. τιμών R_2 στην περίπτωση χρησιμοποίησης ΑΜΣ) σε δεδομένα απορροφούμενης δόσης στο νερό, ώστε να προσδιοριστούν οι συντελεστές μιας γνησίως μονότονης, συνεχούς συνάρτησης (καμπύλη βαθμονόμησης) που να περιγράφει τη μεταξύ τους σχέση.

Η διαδικασία παρασκευής των δοσιμέτρων gel πολυμερισμού επιτυγχάνει ικανοποιητική επαναληψιμότητα, παρόλο που συνήθως λαμβάνει χώρα σε ερευνητικά ή κλινικά εργαστήρια. Είναι μάλιστα συγκρίσιμη – συνήθως – με εμπορικά διαθέσιμες συνθέσεις gel. Εντούτοις, μικρές μεταβολές στην ποιότητα των χημικών αντιδραστηρίων, ακόμη και στην καθαρότητα του νερού, μπορεί να επιφέρουν αντίστοιχες μεταβολές στην ευαισθησία της απόκρισης των δοσιμέτρων με τη δόση. Για το λόγο αυτό, η «ασφαλέστερη» προσέγγιση στην εφαρμογή της δοσιμετρίας gel πολυμερισμού συνίσταται στη βαθμονόμηση του δοσιμέτρου κάθε φορά που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Πρακτικά, η βαθμονόμηση ενός gel δοσιμέτρου αφορά την ακτινοβολήση ενός ή περισσότερων δειγμάτων, από την ίδια παρτίδα παρασκευής, σε γνωστές τιμές δόσης, οι οποίες θα πρέπει να καλύπτουν όλο το εύρος δόσεων στις οποίες αποκρίνεται το δοσίμετρο, ή τουλάχιστον σε αυτές που ενδιαφέρει για συγκεκριμένη εφαρμογή. Είναι επίσης χρήσιμο να υπάρχουν επαρκή «σημεία» εντός του όγκου του δοσιμέτρου τα οποία λαμβάνουν την ίδια δόση

αναφοράς ώστε να μπορεί εν συνεχεία από την τυπική απόκλιση του μέσου όρου να συναχθεί ένα μέτρο της αβεβαιότητας στη μέτρηση της δόσης.

Στην παρούσα διατριβή, για τις ανάγκες της βαθμονόμησης των δοσιμέτρων gel πολυμερισμού, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ακτινοβόλησης με πηγή βραχυθεραπείας ^{192}Ir υψηλού ρυθμού δόσης, η οποία διέρχεται δια μέσω καθετήρα εντός του όγκου του gel [βλ. σχήμα I.A-13(δ)-(στ)].¹⁰² Η χρήση πηγής βραχυθεραπείας παρουσιάζει το πλεονέκτημα της εναπόθεσης μεγάλου εύρους δόσεων σε σχετικά μικρή έκταση με μία μόνο ακτινοβόληση, λόγω της ιδιαίτερα υψηλής χωρικής βαθμίδας δόσης κοντά στην πηγή. Επιπλέον, αξιοποιώντας την κυλινδρική συμμετρία που εμφανίζει η κατανομή δόσης γύρω από μία πηγή βραχυθεραπείας, προσφέρεται η δυνατότητα αντιστοίχισης πολλαπλών μετρήσεων στο gel σε μία τιμή απορροφούμενης δόσης στο νερό. Οι μετρήσεις αυτές αφορούν σημεία που ισαπέχουν από την πηγή και βρίσκονται σε δεδομένο εγκάρσιο επίπεδο ως προς τον κεντρικό της άξονα. Το γεγονός αυτό επιτρέπει και την αξιολόγηση της συνιστώσας της συνολικής αβεβαιότητας στη διαδικασία βαθμονόμησης του δοσιμέτρου, η οποία σχετίζεται με τα χρησιμοποιούμενα δεδομένα απόκρισής του.

Για τη διαδικασία της βαθμονόμησης χρησιμοποιούνται τα δοσιμετρικά δεδομένα αναφοράς της εκάστοτε χρησιμοποιούμενης πηγής βραχυθεραπείας καθώς και η ισχύς της, όπως αυτή καταγράφεται στο πιστοποιητικό βαθμονόμησης της. Το κρισιμότερο σημείο στην όλη διαδικασία είναι η χωρική συνταύτιση του συστήματος συντεταγμένων στο οποίο αναφέρονται τα δοσιμετρικά δεδομένα αναφοράς της πηγής με αυτό που χρησιμοποιείται για την καταγραφή των δεδομένων απόκρισης του gel. Αυτό επιτυγχάνεται αξιοποιώντας το σύνολο της τρισδιάστατης κατανομής που καταγράφεται στο δοσίμετρο, ώστε να προσδιοριστεί επακριβώς – χρησιμοποιώντας κατάλληλους αλγόριθμους επεξεργασίας εικόνας σε δύο και τρεις διαστάσεις – το κέντρο και ο χωρικός προσανατολισμός της πηγής κατά την ακτινοβόληση εντός του gel. Με αυτό το δεδομένο είναι πλέον εύκολη η αντιστοίχιση τιμών απορροφούμενης δόσης στο νερό σε δεδομένα απόκρισης του gel συναρτήσεως της απόστασης από την πηγή στο εγκάρσιο επίπεδο που διχοτομεί τον κεντρικό της άξονα. Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα αυτής της αντιστοίχισης και εφαρμόζοντας κατάλληλες ρουτίνες προσαρμογής, αποκτάται η συνάρτηση (καμπύλη) βαθμονόμησης του δοσιμέτρου. Η τυπική καμπύλη βαθμονόμησης, για τα

δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή, παρουσιάζεται στο σχήμα Π.Α1-3 στην ενότητα Π.Α1 του πειραματικού μέρους.

Ι.Α.6.ζ. Μεθοδολογία παρασκευής των δοσιμέτρων VIP

Ακολουθώντας τις εξελίξεις στο χώρο της δοσιμετρίας gel πολυμερισμού, η ερευνητική ομάδα που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή έχει αναπτύξει μια νέα, βελτιστοποιημένη σύνθεση, η οποία παρασκευάζεται υπό κανονικές ατμοσφαιρικές συνθήκες παρουσία οξυγόνου (normoxic σύνθεση).^{81, 84} Η σύνθεση αναφέρεται στη βιβλιογραφία με το ακρωνύμιο “VIP” (προκύπτει από το ακρωνύμιο του «προγόνου» της, “VIPAR”⁸³, αφαιρώντας την κατάληξη “-AR” η οποία αναφέρεται στην ανάγκη χρησιμοποίησης Αργού (Argon) για την απομάκρυνση του οξυγόνου) και έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη δοσιμετρία σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας.⁴¹ Το πρώτο συγκριτικό πλεονέκτημα της σύνθεσης VIP έναντι των συνθέσεων που έχουν προταθεί παλαιότερα από την ερευνητική μας ομάδα (γνωστές με τα ακρωνύμια VIPAR και PABIG⁸⁵) είναι η απλούστερη διαδικασία παρασκευής της, γεγονός που μεταφράζεται σε εξοικονόμηση χρόνου, μείωση του σχετικού κόστους και αυξημένη επαναληψιμότητα των δοσιμετρικών της χαρακτηριστικών. Σχετικά με τα τελευταία, ο στόχος ήταν να διατηρηθούν τα πλεονεκτικά χαρακτηριστικά του VIPAR (μεγάλο εύρος γραμμικής και δυναμικής απόκρισης, επαρκής ευαισθησία και ανεξαρτησία από το ρυθμό δόσης και την ενέργεια), χρησιμοποιώντας τα ίδια συστατικά, αλλά προσθέτοντας παράλληλα κατάλληλα αντιοξειδωτικά ώστε να επιτευχθεί «αδρανοποίηση» του διαλυμένου οξυγόνου, οδηγώντας σε χαμηλότερη ελάχιστη ανιχνεύσιμη δόση.

Οι κατ’ όγκο αναλογίες των χρησιμοποιούμενων συστατικών στη σύνθεση VIP είναι ηακόλουθες:

- 4% w/v N,N'-methylenebisacrylamide
- 7.5% w/v Gelatin
- 8% w/v N-Vinylpyrrolidone
- 0.0008% w/v Copper Sulfate
- 0.007% w/v Ascorbic acid

Η διαδικασία παρασκευής συνίσταται στα ακόλουθα βήματα: Αρχικά χρησιμοποιείται υπερκάθαρο νερό (resistivity > 18 MΩ·cm) σε ποσότητα που να αντιστοιχεί περίπου στο ήμισυ του όγκου του τελικού διαλύματος. Ακολουθεί η προσθήκη κατάλληλης ποσότητας ζελατίνης, η οποία αφήνεται για περίπου 20 min στο νερό προκειμένου να απορροφηθεί. Στη συνέχεια, το μίγμα θερμαίνεται σε λουτρό νερού σε θερμοκρασία περί τους 50 °C ώστε να λιώσει το διάλυμα της ζελατίνης στο νερό. Το διάλυμα αναδεύεται συνεχώς. Όταν καταστεί διαυγές προστίθεται η απαιτούμενη ποσότητα bisacrylamide συνεχίζοντας την ανάδευση μέχρι να διαλυθεί εντελώς. Τέλος το διάλυμα ψύχεται σε θερμοκρασία περί τους 37 °C, αφήνοντας επαρκή χρόνο ώστε να έρθει σε θερμική ισορροπία όλος ο όγκος του. Στη συνέχεια προστίθεται το NVP, το οποία είναι σε υγρή μορφή. Τέλος προστίθενται τα δύο συστατικά που δρουν ως «δεσμευτές» του διαλυμένου οξυγόνου (θειικός χαλκός και ασκορβικό οξύ) και αμέσως ο απαιτούμενος όγκος υπερκάθαρου νερού ώστε να φτάσει το διάλυμα στον επιθυμητό τελικό όγκο. Το διάλυμα τοποθετείται άμεσα στα δοχεία που θα χρησιμοποιηθούν για την ακτινοβόλησή του, τα οποία σφραγίζονται χρησιμοποιώντας Teflon και Parafilm. Τα σφραγισμένα δοχεία καλύπτονται με αλουμινόχαρτο για να μην εκτεθούν σε υπεριώδη ακτινοβολία και φυλάσσονται σε δροσερό μέρος (θερμοκρασία περί τους 24 °C) για ορισμένες ώρες ώστε να πήξει το υδρογέλες.

Η μελέτη και η χρήση της σύνθεσης VIP έδειξε ότι, πέρα από ταχύτερη και ευκολότερη παρασκευή, οδηγεί σε επέκταση του γραμμικού εύρους απόκρισης με τη δόση (με το κόστος της ελάττωσης του δυναμικού εύρους απόκρισης), σε ελαφρά καλύτερη ευαισθησία και κυρίως σε χαμηλότερη ελάχιστη ανιχνεύσιμη δόση, συγκρινόμενη με τη σύνθεση VIPAR. Συγκεκριμένα για μια τυπική παρτίδα παρασκευής VIP η ελάχιστη ανιχνεύσιμη δόση του δοσιμέτρου είναι περί τα 2.5 Gy, όταν αντίστοιχα για το VIPAR είναι περί τα 12 Gy. Με βάση, βέβαια, τη σχετική βιβλιογραφία, εάν μπορούσε να επιτευχθεί μηδενισμός της παρουσίας διαλυμένου οξυγόνου στο διάλυμα θα έπρεπε το δοσίμετρο πολυμερισμού να αποκρίνεται (δηλαδή να εκκινούν αλυσιδωτές αντιδράσεις πολυμερισμού και διασύνδεσης) σε δόσεις κοντά στο μηδέν, της τάξης του 1 Gy. Απομένει να διερευνηθεί κατά πόσον οι ακριβείς συγκεντρώσεις των ουσιών που δρουν ως αντιοξειδωτικά είναι οι βέλτιστες.

I.B. ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΕΝΩΝ ΠΕΔΙΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Το θεραπευτικό όφελος στις σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας, καθορίζεται εξίσου από την ακρίβεια στον εντοπισμό του στόχου και στην εναπόθεση θεραπευτικών κατανομών δόσης, σύμμορφων στο γεωμετρικό περίγραμμα αυτού. Παράλληλα με τη δοσιμετρική τους επιβεβαίωση, η χορήγηση στενών πεδίων ακτινοβολίας στις εφαρμογές αυτές, έχει εντείνει και την ανάγκη ανάπτυξης μεθοδολογιών για τη γεωμετρική επιβεβαίωση των χορηγούμενων κατανομών δόσης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλές χωρικές βαθμίδες και πολύπλοκα γεωμετρικά σχήματα. Μικρές γεωμετρικές αβεβαιότητες, μπορεί να έχουν δραστικό δοσιμετρικό αντίκτυπο, ιδιαίτερα στην περίπτωση ενδοκρανιακών εφαρμογών ακτινοχειρουργικής, όπου οι σχετικές ανοχές είναι, συνήθως, μικρότερες από 1 mm.^{60, 103, 104} Η πειραματική αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας στα πεδία των σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας, παρόλα αυτά, είναι μια επίπονη και μη τετριμμένη διαδικασία. Απαιτείται μεθοδολογία η οποία σε συνδυασμό με κατάλληλο ομοίωμα να προσομοιάζει κάθε κρίκο της συνολικής θεραπευτικής αλυσίδας: Από την απεικόνιση του ασθενούς και το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας μέχρι την τοποθέτηση του σε θέση θεραπείας και τη χορήγηση της δόσης. Επιπρόσθετα, κάθε προσπάθεια βελτίωσης της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε κλινικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, προϋποθέτει πέρα από την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό της.

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναπτυχθεί έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον προς την κατεύθυνση χρησιμοποίησης εικόνων Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) στο σχεδιασμό εφαρμογών ακτινοθεραπείας, λόγω, κυρίως, της ανώτερης αντίθεσης στην απεικόνιση μαλακών ιστών που προφέρουν έναντι των εικόνων Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ), η οποία βοηθά στον ακριβέστερο και πιο αποδοτικό (από πλευράς χρόνου) σχεδιασμό των στόχων¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Στην περίπτωση της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής με μονάδα Gamma Knife, η ΑΜΣ αποτελεί, ήδη από τις αρχές

της εμφάνισης της τεχνικής, την απεικονιστική μέθοδο επιλογής για τις ανάγκες του σχεδιασμού κλινικών εφαρμογών της.

Η χρησιμοποίηση εικόνων ΑΜΣ για το σχεδιασμό ακτινοθεραπευτικών εφαρμογών, φαντάζει οξύμωρη επιλογή, καθώς είναι γνωστό ότι οι «υποφέρουν» από σημαντική γεωμετρική παραμόρφωση,¹⁰⁸ δυσχεραίνοντας ακόμα περισσότερο το εγχείρημα της γεωμετρικής επιβεβαίωσης των χορηγούμενων κατανομών δόσης. Στην προσπάθεια ελαχιστοποίησης των γεωμετρικών αβεβαιοτήτων κατά το σχεδιασμό της θεραπείας με εικόνες ΑΜΣ, έχει προταθεί η χρησιμοποίηση εικόνων σύντηξης (fusion) χρησιμοποιώντας αντίστοιχα δεδομένα ΥΤ, τα οποία εμπεριέχουν και την απαραίτητη πληροφορία της ηλεκτρονικής πυκνότητας των απεικονιζόμενων δομών ώστε να είναι εφικτοί οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί. Ακόμα και στην περίπτωση αυτή όμως, η γεωμετρική ακρίβεια των τελικών εικόνων περιορίζεται από την ακρίβεια των αντίστοιχων αλγορίθμων χωρικής ευθυγράμμισης (registration) και σύντηξης των απεικονιστικών δεδομένων ΑΜΣ και CT, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από τα επίπεδα γεωμετρικής παραμόρφωσης στις εικόνες εισόδου.¹⁰⁹ Η «ασφαλέστερη» προσέγγιση στη χρησιμοποίηση εικόνων ΑΜΣ για το σχεδιασμό της θεραπείας συνίσταται στην πρωθύστερη αξιολόγηση της γεωμετρικής τους παραμόρφωσης και στην εφαρμογή τεχνικών διόρθωσής. Στην κατεύθυνση αυτή, ένας σημαντικός όγκος δουλειάς έχει αφιερωθεί από ανεξάρτητους ερευνητές¹¹⁰⁻¹¹⁶ και τα πρώτα αποτελέσματα, τα οποία αφορούν κυρίως ενδοκρανιακές ακτινοθεραπευτικές εφαρμογές και εφαρμογές ακτινοθεραπείας όγκων στην περιοχή της πύελου (π.χ. θεραπεία όγκων προστάτη), είναι ενθαρρυντικά.^{105-107, 117-120} Επιπλέον, υπάρχουν δημοσιευμένες εργασίες στις οποίες οι εικόνες ΑΜΣ, αφού διορθωθούν για παραμορφώσεις στην απεικονιζόμενη γεωμετρία και στο σήμα, χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των χορηγούμενων κατανομών δόσης, αποδίδοντας σε κάθε στοιχειώδη όγκο απεικόνισης (voxel) μια τιμή ηλεκτρονικής πυκνότητας ανάλογα με την ανατομική δομή στην οποία αντιστοιχεί.^{117, 121}

Στην παρούσα διατριβή, αναπτύχθηκε μια πρωτότυπη πειραματική διαδικασία βασισμένη στα χημικά δοσόμετρα gel πολυμερισμού, η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση αλλά και το χαρακτηρισμό της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife, για ένα πλήθος σημείων στο στερεοτακτικό χώρο Leksell, αξιοποιώντας τον εγγενώς τρισδιάστατο χαρακτήρα των δοσιμέτρων πολυμερισμού και τις παραπλήσιες με μαλακό ιστό ιδιότητες που

εμφανίζει η σύνθεση VIP όσον αφορά την ΑΜΣ. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στην ενότητα II.B1. Για την καλύτερη κατανόηση των μεθοδολογίας που προτείνεται, στις ακόλουθες παραγράφους παρουσιάζονται, συνοπτικά, οι φυσικές αρχές της ΑΜΣ, τα αίτια των γεωμετρικών παραμορφώσεων που εμφανίζονται στις εικόνες καθώς και οι κυριότερες μέθοδοι αξιολόγησης και διόρθωσής τους.

I.B.1. Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός: από το σπιν στο πίζελ

I.B.1.a. Το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

Το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR), είχε παρατηρηθεί στα πρωτόνια ήδη από το 1946 από τους Bloch και Purcell. Η ΑΜΣ όμως καθυστέρησε να γίνει πραγματικότητα επειδή έπρεπε πρώτα να περιμένει τις εξελίξεις στην τεχνολογία και την πληροφορική. Έτσι, μόλις το 1973 οι εργασίες των Lauterbur και Mansfield οδήγησαν στον πρώτο μαγνητικό τομογράφο και για την προσφορά τους αυτή τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel Ιατρικής το 2003.^{122, 123}

NMR εμφανίζεται μόνο σε πυρήνες που παρουσιάζουν μη μηδενική ιδιοστροφορμή (σπιν), δηλαδή σε πυρήνες που έχουν ένα ασύζευκτο νουκλεόνιο (πρωτόνιο ή νετρόνιο). Ο πλέον συνηθισμένος πυρήνας με αυτό το χαρακτηριστικό είναι βεβαίως το ^1H , δηλαδή το πρωτόνιο. Το ανθρώπινο σώμα σε ποσοστό 70% αποτελείται από νερό. Ως εκ τούτου, στην πλειονότητα των ιατρικών της εφαρμογών, η ΑΜΣ στηρίζεται στο σήμα από πυρήνες υδρογόνου σε νερό. Για αυτό το λόγο, η ανάλυση που ακολουθεί είναι προσαρμοσμένη στο πρωτόνιο, παρόλο που υπάρχουν τεχνικές ΑΜΣ, οι οποίες βασίζονται στο σήμα από άλλους πυρήνες.

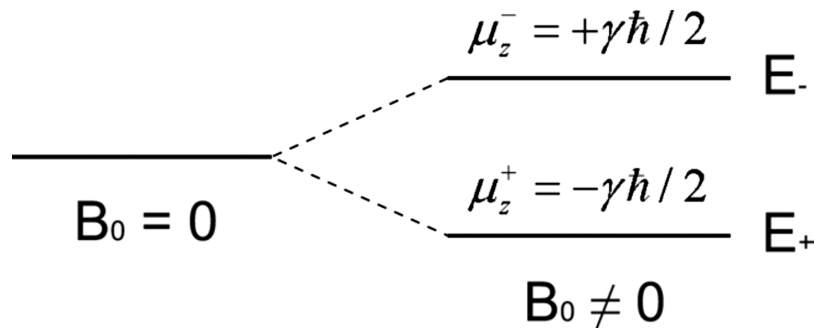
Το ^1H χαρακτηρίζεται από την ιδιοστροφορμή του (σπιν), $I = \hbar/2$. Το διάνυσμα, $\vec{\mu}$, της μαγνητικής διπολικής ροπής που αντιστοιχεί στο σπιν, \vec{I} του πρωτονίου δίνεται από τη σχέση:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} (I.B - 1)$$

όπου $\gamma = g_n \beta / \hbar$ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος (με g_n συμβολίζεται ο παράγοντας Landé και με $\beta = e\hbar/2m_p$ η πυρηνική μαγνητόνη του Bohr). Η προβολή της

διπολικής ροπής πάνω σε έναν αυθαίρετο άξονα που έχει επικρατήσει να ονομάζουμε z, θα είναι κβαντισμένη με επιτρεπτές τιμές $\mu_z = \pm\gamma\hbar/2$. Απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, οι δύο κβαντικές καταστάσεις αντιστοιχούν στην ίδια ενέργεια. Παρουσία, όμως, μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 με διάνυσμα παράλληλο στον άξονα z, οι ενεργειακές καταστάσεις διαχωρίζονται λόγω του φαινομένου Zeeman, όπως φαίνεται στο σχήμα I.B-1. Συγκεκριμένα, οι ιδιοκαταστάσεις της χαμιλτονιανής για παράλληλο και αντιπαράλληλο προσανατολισμό της μαγνητικής διπολικής ροπής, $\vec{\mu}$, με το πεδίο \vec{B}_0 , θα είναι αντίστοιχα:

$$E_+ = -\gamma\hbar B_0/2 \text{ και } E_- = +\gamma\hbar B_0/2 \quad (\text{I.B} - 2)$$



Σχήμα I.B-1: Διαχωρισμός ενεργειακών καταστάσεων παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 .

Εύκολα προκύπτει ότι η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι $\Delta E = \gamma\hbar B_0$. Η συχνότητα φωτονίου που αντιστοιχεί σε αυτήν την ενεργειακή διαφορά ονομάζεται συχνότητα *Larmor* και ισούται με:

$$\nu_0 = \gamma B_0/2\pi \text{ (ή σε όρους γωνιακής συχνότητας: } \omega_0 = \gamma B_0)$$

Η συχνότητα *Larmor* είναι ακριβώς αυτή που πρέπει να έχει ένα φωτόνιο ώστε να διεγείρει ένα πρωτόνιο από τη χαμηλότερη ενεργειακά στάθμη, E_+ , στην υψηλότερη, E_- . Στη συνέχεια, ο διεγερμένος πυρήνας θα αποδιεγερθεί εκπέμποντας φωτόνιο με την ίδια χαρακτηριστική συχνότητα. Αν ένας πληθυσμός πρωτονίων «εκτεθεί» σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, τότε η κατανομή των πυρήνων στις δύο ενεργειακές ακολουθεί τη στατιστική Boltzmann. Δηλαδή,

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{\hbar\omega_0/kT} \quad (\text{I.B} - 3)$$

όπου, N_+ και N_- είναι ο αριθμός των πυρήνων στις αντίστοιχες ενεργειακές στάθμες, T η απόλυτη θερμοκρασία και k η σταθερά Boltzmann. Η Εξ. (I.B-3) υπαγορεύει ότι ο πληθυσμός πρωτονίων με παράλληλο προσανατολισμό σε σχέση με το διάνυσμα του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου θα είναι ελάχιστα μεγαλύτερος από αυτόν για τα πρωτόνια με αντιπαράλληλο προσανατολισμό, στις συνήθεις θερμοκρασίες. Αυξάνοντας το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, η διαφορά στους πληθυσμούς αυξάνει βραδέως και, για $B_0 = 1.5$ T, φτάνει μόλις τους 96 για κάθε 10.000.000 πυρήνες!

Από τους νόμους της κλασικής φυσικής, εύκολα προκύπτει ότι η χρονική εξέλιξη του ανύσματος της μαγνητικής ροπής $\vec{\mu}$ θα δίνεται από τη σχέση:

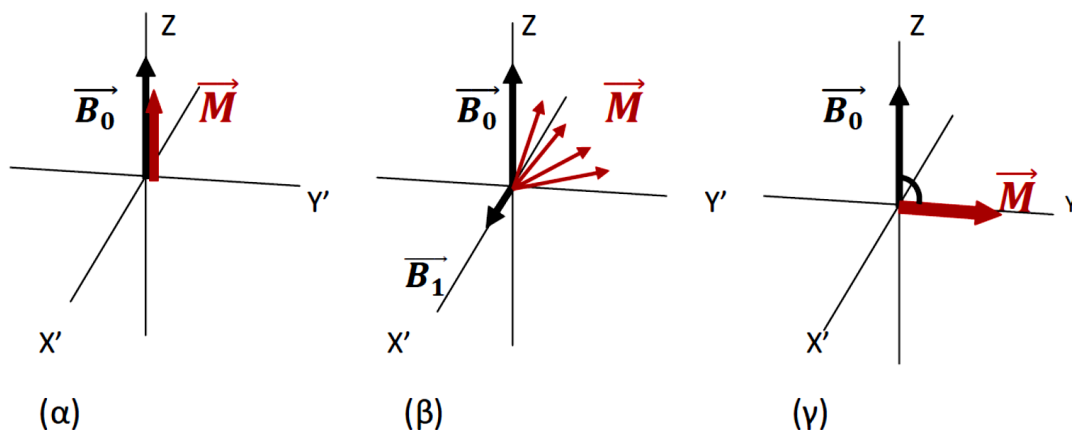
$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \quad (\text{I.B} - 4)$$

Λύνοντας την Εξ. (I.B-4), προκύπτει ότι το διάνυσμα της μαγνητικής διπολικής ροπής θα εκτελεί μετάπτωση γύρω από το \vec{B}_0 και μάλιστα με τη συχνότητα *Larmor*. Σε ένα δείγμα μεγάλου αριθμού πρωτονίων, η μακροσκοπική μαγνητική διπολική ροπή που προκύπτει ονομάζεται Μαγνήτιση, \vec{M} , και προέρχεται από τα πλεονάζοντα πρωτόνια που έχουν προσανατολιστεί παράλληλα με το \vec{B}_0 . Η Μαγνήτιση, \vec{M} , μπορεί να αναλυθεί διανυσματικά σε επιμέρους ισοχρωματικές συνιστώσες, οι οποίες νοούνται ως τα σύνολα των πυρηνικών μαγνητικών ροπών, $\vec{\mu}$, που προέρχονται από μικροσκοπικούς όγκους του υλικού, στους οποίους το πεδίο είναι απόλυτα ομογενές.

Υπό την επίδραση σταθερού (χωρικά και χρονικά) μαγνητικού πεδίου, \vec{B}_0 , το σύστημα καταλήγει σε ισορροπία, με τις ισοχρωματικές να εκτελούν μετάπτωση γύρω από το διάνυσμα \vec{B}_0 . Εκπέμποντας, όμως, έναν μαγνητικό παλμό, $\vec{B}_1(t)$, κάθετο στο \vec{B}_0 (έστω στον άξονα x) για δεδομένο χρονικό διάστημα, δt , το σύστημα διεγείρεται. Αν μάλιστα η συχνότητα του παλμού είναι ίση με τη συχνότητα *Larmor*, τότε η ενέργεια του απορροφάται εκλεκτικά από το σύστημα πρωτονίων το οποίο οδηγείται σε μία κατάσταση συντονισμού. Κατά τα γνωστά, η μαγνητική διπολική ροπή θα αρχίσει να εκτελεί νέα μετάπτωση, αυτή τη φορά γύρω από τον άξονα x, για χρονικό διάστημα δt , με κυκλική συχνότητα ίση με: $\omega_1 = \gamma B_1$ (στο περιστρεφόμενο σύστημα αναφοράς). Έτσι τελικά, η Μαγνήτιση, \vec{M} , θα εκτραπεί από τον άξονα z κατά γωνία:

$$FA = \omega_1 t = \gamma B_1 t \quad (\text{I.B} - 5)$$

Η γωνία FA ονομάζεται γωνία νεύσης ή διεθνώς “flip angle”. Μεταβάλλοντας τη χρονική διάρκεια δt ή το πλάτος του παλμού, μπορούμε να επιτύχουμε διαφορετικές γωνίες νεύσης. Στο σχήμα I.B-2, παρουσιάζεται η περίπτωση γωνίας νεύσης 90° .

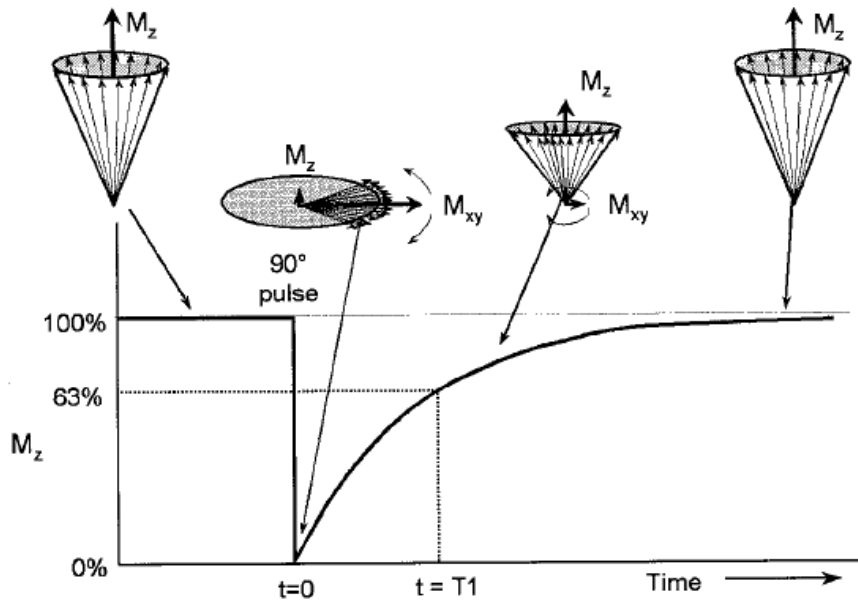


Σχήμα I.B-2: (α) Η Μαγνήτιση, \vec{M} , έχει προσανατολιστεί παράλληλα με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο \vec{B}_0 . (β) Ένας εγκάρσιος παλμός $\vec{B}_1(t)$ κατάλληλης διάρκειας και πλάτους εκτρέπει τη Μαγνήτιση \vec{M} . (γ) Ο παλμός διακόπτεται την κατάλληλη στιγμή ώστε η γωνίας νεύσης να είναι 90° .

I.B.1.β. Οι χρόνοι αποκατάστασης T_1 και T_2

Μέχρι τώρα, έχει περιγραφεί η διέγερση του συστήματος πρωτονίων με φωτόνια χαρακτηριστικής συχνότητας *Larmor*, τα οποία απορροφήθηκαν και εξέτρεψαν τη Μαγνήτιση, \vec{M} , κατά γωνία FA , κάτι που μικροσκοπικά αντιστοιχεί σε μετάβαση πρωτονίων στην υψηλότερη ενεργειακή στάθμη E_- . Ως συνήθως, η διέγερση του συστήματος πρωτονίων θα ακολουθηθεί από μια διαδικασία αποδιέγερσης, επανεκπέμποντας τα φωτόνια. Ο τρόπος και οι χαρακτηριστικοί χρόνοι της διαδικασίας αποδιέγερσης, δίνουν πληροφορίες για το υλικό που απεικονίζεται σε μια εφαρμογή ΑΜΣ.

Έστω, λοιπόν, ότι η Μαγνήτιση έχει εκτραπεί κατά γωνία 90° ως προς τον άξονα z από ένα παλμό B_1 . Αφήνουμε το σύστημα πρωτονίων ελεύθερο να αποδιεγερθεί. Η διαδικασία που ακολουθεί ονομάζεται “Free Induction Decay” (FID). Σε μια τυχαία χρονική στιγμή, το διάνυσμα της Μαγνήτισης, \vec{M} , αναλύεται σε μια διαμήκη, \vec{M}_z , και μια εγκάρσια, \vec{M}_{xy} , συνιστώσα. Ο Bloch περιέγραψε φαινομενολογικά τη χρονική εξέλιξη των δύο συνιστωσών μέχρι την αποκατάσταση της ισορροπίας. Συγκεκριμένα, η διαμήκης συνιστώσα, \vec{M}_z , αυξάνεται εκθετικά με χαρακτηριστικό

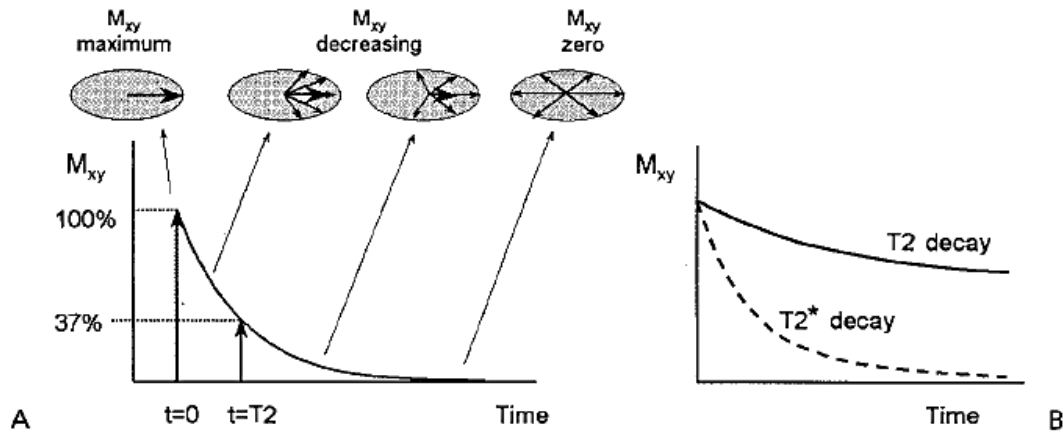


Σχήμα I.B-3: Εκθετική αύξηση της διαμήκουσ συνιστώσας της Μαγνήτισης, M_z , με χαρακτηριστικό χρόνο T_1 . Τη χρονική στιγμή T_1 , η M_z βρίσκεται στο 63% της μέγιστης τιμής της.

χρόνο T_1 από μηδενική τιμή, ενώ η εγκάρσια, \vec{M}_{xy} , μειώνεται εκθετικά με χαρακτηριστικό χρόνο T_2 μέχρι να μηδενιστεί. Μαθηματικά:

$$M_z(t) = M_z(0)(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad \text{και} \quad M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (\text{I.B-6})$$

Το σχήμα I.B-3 παρουσιάζει, γραφικά, την εκθετική αύξηση της M_z με χαρακτηριστικό χρόνο T_1 , ενώ στο σχήμα I.B-4, παρουσιάζεται η εκθετική μείωση της εγκάρσιας συνιστώσας, M_{xy} , με χαρακτηριστικό χρόνο T_2 . Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο είναι ότι οι χρόνοι T_1 και T_2 δεν είναι ίσοι, διότι αναφέρονται σε διαφορετικές διαδικασίες. Ο T_1 ονομάζεται χρόνος αποκατάστασης σπιν-πλέγματος (*spin-lattice relaxation time*), όπου «πλέγμα» θεωρείται το ηλεκτρομαγνητικό περιβάλλον του συστήματος των πυρηνικών σπιν. Ο χρόνος αυτός χαρακτηρίζει τις διαδικασίες μεταβολής του ενεργειακού ισοζυγίου μεταξύ του πυρηνικού συστήματος και του πλέγματος. Από την άλλη, ο χρόνος T_2 ονομάζεται χρόνος αποκατάστασης σπιν-σπιν (*spin-spin relaxation time*) και χαρακτηρίζει διαδικασίες που οδηγούν στη μεταβολή του εντροπιακού ισοζυγίου μέσα στο σύστημα πυρηνικών σπιν. Πιο συγκεκριμένα, σχετίζεται με το ρυθμό απώλειας της συμφωνίας φάσης των πυρηνικών στροφορμών, και άρα με την αύξηση της εντροπίας ως προς τη φάση. Οι χρόνοι μαγνητικής αποκατάστασης T_1 και T_2 εξαρτώνται από τις τοπικές μοριακές συνθήκες στις οποίες υπόκειται το προς απεικόνιση δείγμα πυρήνων. Ποικίλουν από



Σχήμα 1.B-4: (A) Εκθετική μείωση της εγκάρσιας Μαγνήτισης, M_{xy} , με χαρακτηριστικό χρόνο T_2 . (B) Στην πραγματικότητα, λόγω τοπικών ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου, η μείωση θα λάβει χώρα με χαρακτηριστικό χρόνο T_2^* .

ιστό σε ιστό και επίσης είναι διαφορετικοί μεταξύ φυσιολογικής και παθολογικής κατάστασης του ίδιου ιστού. Επιπλέον οι τιμές τους εξαρτώνται από παραμέτρους όπως η ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, B_0 , και η θερμοκρασία. Όσον αφορά στην ένταση του μαγνητικού πεδίου, B_0 , αυτή επηρεάζει κυρίως το χρόνο T_1 (καθορίζοντας την τιμή της συχνότητας *Larmor*) και πολύ λιγότερο το χρόνο T_2 .

Στο καθαρό νερό οι χρόνοι T_1 και T_2 είναι περίπου 4 sec, αλλά στους περισσότερους βιολογικούς ιστούς ισχύει ότι $T_2 \ll T_1$. Θα πρέπει δε να σημειωθεί, ότι στην πραγματικότητα, η αποδιέγερση του συστήματος πρωτονίων χαρακτηρίζεται από έναν άλλο χρόνο, ακόμα μικρότερο, που συμβολίζεται ως T_2^* , και οφείλεται στις τοπικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 (βλ. σχήμα 1.B-4). Οι ανομοιογένειες αυτές προκαλούν μεταβολές στη συχνότητα μετάπτωσης μεταξύ των μαγνητικών διπόλων που βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία του συστήματος πρωτονίων.

Οι χρόνοι μαγνητικής αποκατάστασης μαζί με την πυκνότητα πυρήνων υδρογόνου (πρωτονίων) είναι οι κύριες παράμετροι που επηρεάζουν την αντίθεση (contrast) της εικόνας στην ΑΜΣ, τη διαφορά δηλαδή στην ένταση των σημάτων που προέρχονται από δύο διαφορετικούς ιστούς ή από διαφορετικές καταστάσεις του ίδιου ιστού, ώστε αυτοί να διαφοροποιούνται μεταξύ τους. Η μετρητική των χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης στηρίζεται, όπως θα αναλυθεί ακολούθως, σε τεχνικές οι οποίες συνιστούν – ουσιαστικά – χρονικές ακολουθίες παλμών που εφαρμόζονται στο προς

απεικόνιση δείγμα. Οι ακολουθίες αυτές έχουν διάφορες παραμέτρους όσον αφορά τη συχνότητα, την ένταση, τη διάρκεια και το χρόνο επανάληψής τους, οι οποίες καθορίζουν και τα χαρακτηριστικά της εικόνας της ΑΜΣ.

I.B.1.γ. Κωδικοποίηση του χώρου

Σε κάθε απεικονιστική τεχνική είναι μονοσήμαντα ορισμένη – τουλάχιστον θεωρητικά – μια διαδικασία αντιστοίχισης του καταγραφόμενου σήματος στο στοιχειώδη όγκο απεικόνισης από τον οποίο προέρχεται. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «κωδικοποίηση του χώρου» και στην περίπτωση της ΑΜΣ επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλα πηνία, τα οποία προκαλούν γραμμική βαθμίδωση του μαγνητικού πεδίου σε δεδομένη διεύθυνση. Η εφαρμογή βαθμιδωτών πεδίων επιτρέπει την επιλεκτική διέγερση πυρήνων πρωτονίων ανάλογα με τη θέση τους, καθώς παράλληλα με το πεδίο επιτυγχάνεται και η χωρική βαθμίδωση της συχνότητας *Larmor*.

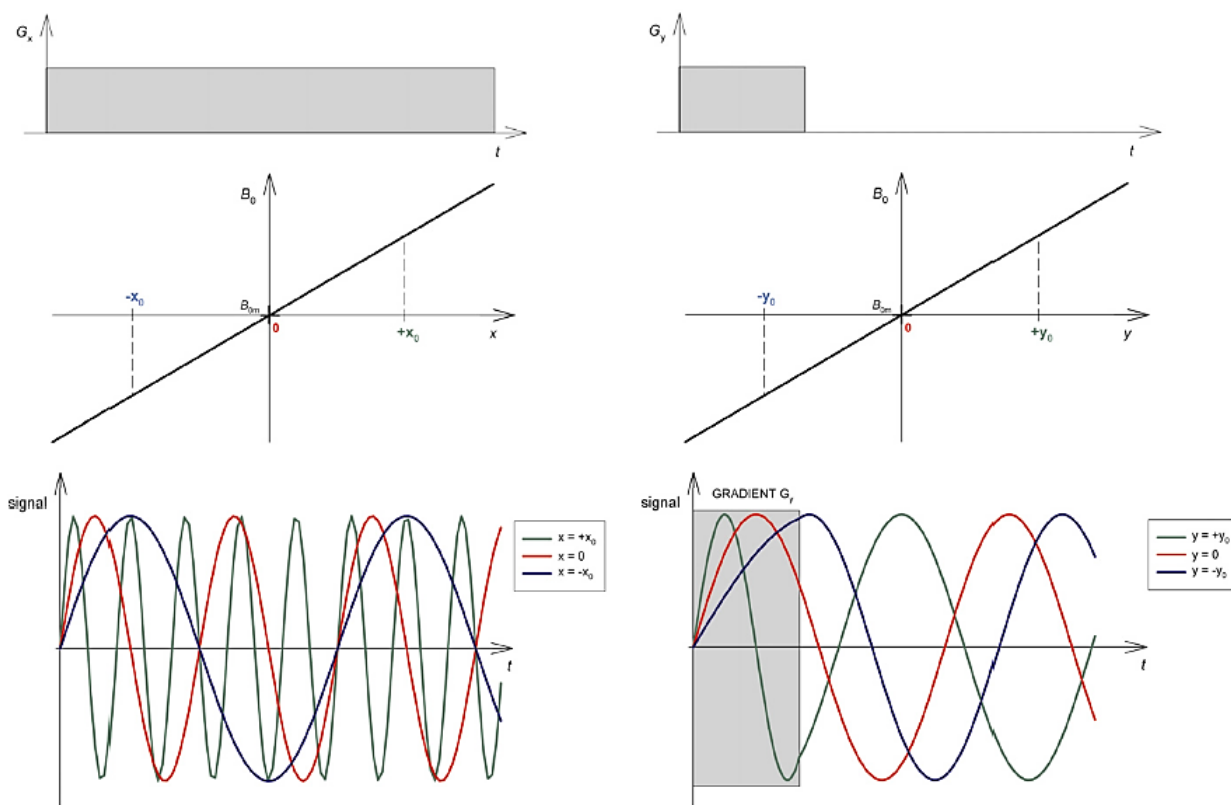
Σε μια δισδιάστατη ακολουθία ΑΜΣ, η επιλογή της τομής απεικόνισης εξυπηρετείται από την εφαρμογή ενός τέτοιου βαθμιδωτού πεδίου στον άξονα λήψης τομών, έστω z . Έτσι στη διεύθυνση αυτή, το πεδίο που «αισθάνονται» τα πρωτόνια είναι:

$$B_0(z) = B_{0,main} + G_z * z \quad (\text{I. B} - 7)$$

όπου $B_{0,main}$ είναι το σταθερό μαγνητικό πεδίο και G_z η εφαρμοζόμενη βαθμίδα πεδίου στον άξονα z . Με αυτόν τον τρόπο, η επιλογή της τομής απεικόνισης σε βάθος z πραγματοποιείται επιλέγοντας κατάλληλη συχνότητα *Larmor* για το ραδιοπαλμό διέγερσης B_1 . Το πάχος της τομής καθορίζεται από το αντίστοιχο εύρος συχνοτήτων του παλμού αυτού.

Με λίγο διαφορετικό τρόπο κωδικοποιείται και η θέση πάνω στον άξονα x . Μια επιπλέον βαθμίδα G_x εφαρμόζεται επί του άξονα x κατά τη διαδικασία της ανίχνευσης του σήματος στην ΑΜΣ (αφού πρώτα έχει διεγερθεί επιλεκτικά το σύστημα εφαρμόζοντας τη βαθμίδα G_z). Έτσι καταγράφεται μια προβολή του δείγματος κατά μήκος του άξονα αυτού (βλ. σχήμα I.B-5). Η τεχνική αυτή ονομάζεται κωδικοποίηση συχνότητας (frequency encoding) και η διεύθυνση x έχει επικρατήσει να λέγεται “frequency encoding direction” ή “read encoding direction”.

Η αναγνώριση της y συντεταγμένης γίνεται με τη διαδικασία της κωδικοποίησης φάσης. Μετά τη διέγερση του συστήματος, αλλά πριν τη λήψη του σήματος από το δείγμα, εφαρμόζεται μια ακόμα βαθμίδα G_y επί του άξονα y . Η συχνότητα *Larmor* θα είναι τώρα διαφορετική, και θα εξαρτάται από τη θέση πάνω στον άξονα y . Το



Σχήμα I.B-5: (Αριστερά) Κωδικοποίηση της συχνότητας: Η βαθμίδα G_x έχει ως αποτέλεσμα την εξάρτηση της συχνότητας μετάπτωσης από τη θέση πάνω στον άξονα x . (Δεξιά) Κωδικοποίησης της φάσης: Η βαθμίδα G_y προκαλεί μετατόπιση φάσης που σχετίζεται με τη θέση πάνω στον άξονα y . Η βαθμίδα G_y διακόπτεται, αλλά η μετατόπιση φάσης παραμένει.

σημαντικότερο όμως είναι ότι θα επιτευχθεί μια μετατόπιση φάσης που επίσης θα εξαρτάται από τη συντεταγμένη y , αφού άλλες ισοχρωματικές θα μεταπίπτουν πιο γρήγορα και άλλες πιο αργά, ανάλογα με το μαγνητικό πεδίο που «αισθάνονται». Με την απενεργοποίηση της βαθμίδας G_y οι συχνότητες *Larmor* θα ξαναγίνουν ίσες, αλλά θα έχει χαθεί η συμφωνία φάσης που είχαν. Η μετατόπιση φάσης όμως θα παραμείνει, και τελικά, κατά τη λήψη σήματος η φάση θα αντιστοιχεί στη συντεταγμένη y της θέσης του pixel που απεικονίζεται (βλ. σχήμα I.B-5).

Σε μια τρισδιάστατη απεικονιστική ακολουθία, διεγείρεται απευθείας όλος ο όγκος απεικόνισης, χωρίς να χρειάζεται να επιλεγεί η κάθε τομή ξεχωριστά. Στην περίπτωση αυτή, λαμβάνει χώρα μια διαδικασία διπλής κωδικοποίησης της φάσης: Η

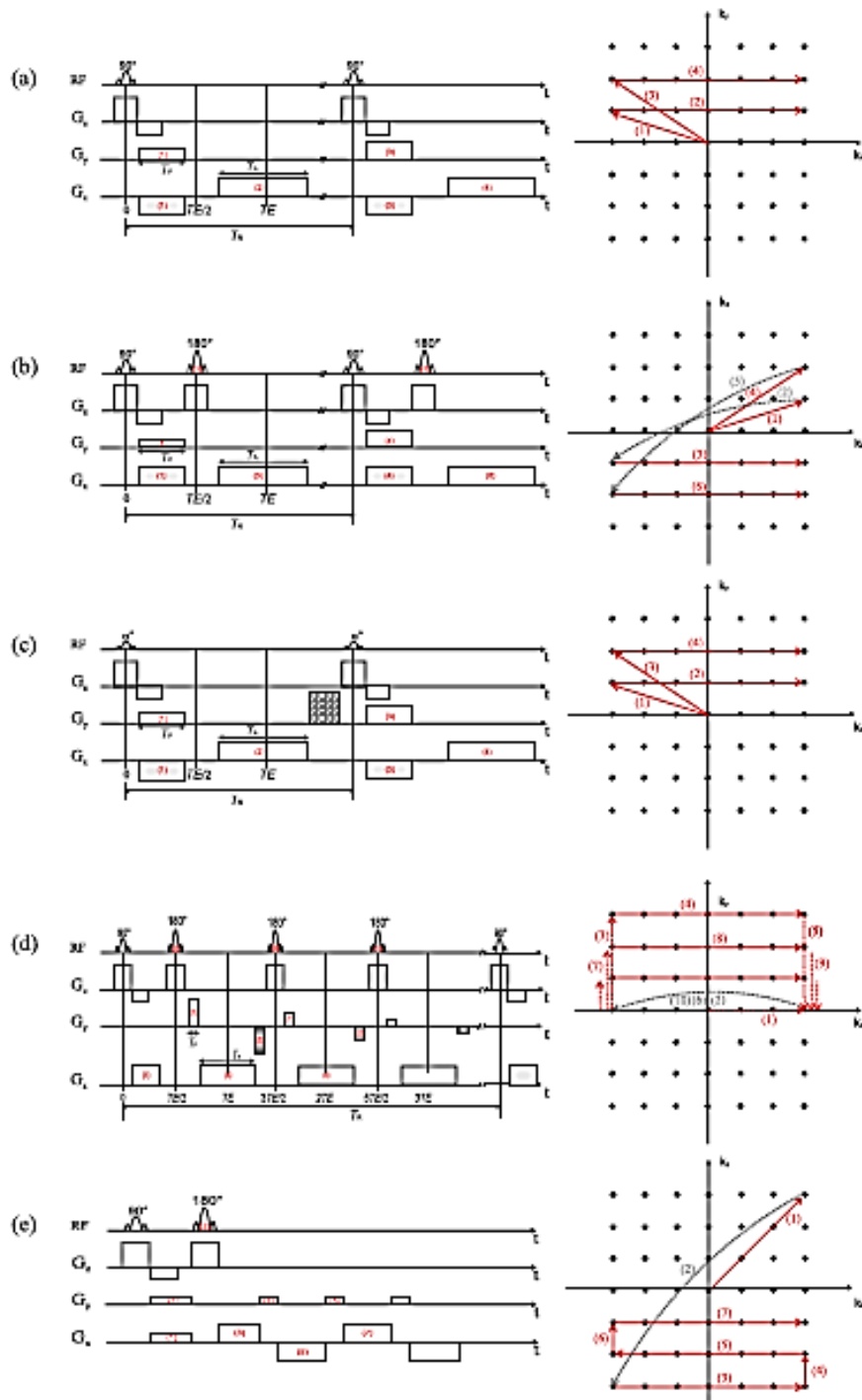
πρώτη συντελείται στον άξονα y και καταλήγει στο διαχωρισμό της εικόνας σε στοιχειώδεις γραμμές (με τον ίδιο τρόπο που αναφέρθηκε προηγουμένως), ενώ η δεύτερη συντελείται στον άξονα z και αφορά την επιλογή των τομών απεικόνισης καθώς, παράλληλα, η ένταση του βαθμιδωτού πεδίου μεταβάλλεται τόσες φορές όσες και οι προς απεικόνιση τομές. Η αποκωδικοποίηση του σήματος πραγματοποιείται με τρισδιάστατη ανάλυση Fourier (3DFT) για τις δυο φάσεις και τη συχνότητα. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι η δυνατότητα λήψης πολύ λεπτών τομών, η δυνατότητα ανακατασκευής εικόνων σε οποιοδήποτε επίπεδο (εγκάρσιο, στεφανιαίο ή/και οβελιαίο) και ο υψηλός λόγος σήματος προς θόρυβο που τις χαρακτηρίζει, εφόσον το σήμα προέρχεται από ολόκληρο τον όγκο.

I.B.1.δ Ακολουθίες ΑΜΣ

Η ΑΜΣ συνίσταται, συνήθως, στην εφαρμογή μιας επαναλαμβανόμενης σειράς από παλμούς $\vec{B}_1(t)$ και βαθμίδες. Το σύνολο των παραμέτρων και των ρυθμίσεων που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση συνιστούν μια ακολουθία (sequence) ΑΜΣ. Στις μέρες μας, υπάρχει μια πληθώρα κλινικών – και όχι μόνο – ακολουθιών ΑΜΣ, οι οποίες διαφοροποιούνται ανάλογα με την εφαρμογή και το αντικείμενο απεικόνισης, ενώ διαρκώς προτείνονται νέες τεχνικές που διευρύνουν το πεδίο εφαρμογής της ΑΜΣ. Μία από τις κρισιμότερες παραμέτρους διαφοροποίησης των ακολουθιών ΑΜΣ, είναι ο τρόπος συμπλήρωσης του k -χώρου (ο χώρος της φάσης). Η κατάλληλη ακολουθία για μια συγκεκριμένη εφαρμογή αποτελεί, τελικά, έναν συμβιβασμό του λόγου σήματος προς θορύβου (SNR), της αντίθεσης εικόνας και της συνολικής διάρκειας της απεικόνισης. Κάθε ακολουθία ΑΜΣ χαρακτηρίζεται από μια σειρά από παραμέτρους. Κυριότερες είναι ο χρόνος επανάληψης ή TR (Repetition Time), ο χρόνος αντήχησης ή TE (Echo Time), η γωνία διέγερσης (FA) και ο αριθμός των παλμών αναστροφής 180° .

Ως χρόνος επανάληψης, TR, ορίζεται ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την εκπομπή του επόμενου παλμού διέγερσης (συνήθως 90°). Σε χρόνο TR η διαμήκης μαγνήτιση, M_z , θα έχει τιμή $M_z(0)(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}})$, όπου $M_z(0)$ η αρχική τιμή της M_z . Έτσι για παράδειγμα, μεγάλος χρόνος επανάληψης TR επιτρέπει μεγαλύτερη αποκατάσταση της διαμήκους μαγνήτισης μεταξύ διαδοχικών ραδιοπαλμών. Η ιδιότητα αυτή, επιτρέπει την εκλογή κατάλληλου χρόνου TR ώστε να επιτυγχάνεται η επιθυμητή στάθμιση του σήματος στις εικόνες ΑΜΣ. Επίσης, είναι προφανές ότι ο χρόνος TR

καθορίζει ισχυρά το συνολικό χρόνο απεικόνισης.



Σχήμα 1.B-6: Παλμοί και βαθμίδες που χρησιμοποιούνται σε μερικές πολύ διαδεδομένες ακολουθίες ΑΜΣ. (a) Gradient Echo, (b) Spin Echo, (c) FLASH, (d) FSE και (e) EPI. Ο τρόπος συμπλήρωσης του χώρου των φάσεων (χώρος-k) για κάθε μία, παρουσιάζεται επίσης.

Ως χρόνος αντήχησης, TE, ορίζεται το χρονικό διάστημα μεταξύ της διέγερσης του συστήματος από ένα ραδιοπαλμό μέχρι τη στιγμή της λήψης του σήματος αποδιέγερσης. Ο χρόνος αντήχησης μαζί με το χρόνο T_2 ελέγχουν την τιμή της εγκάρσιας μαγνήτισης, M_{xy} , τη χρονική στιγμή που λαμβάνεται το σήμα από το δείγμα. Συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος TE τόσο μικρότερο θα είναι το μέτρο της M_{xy} . Εντός ενός χρόνου επανάληψης, TR, είναι δυνατόν να λάβουμε σήμα αντήχησης σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, TE, το πλήθος των οποίων καθορίζεται σε κάθε ακολουθία ΑΜΣ.

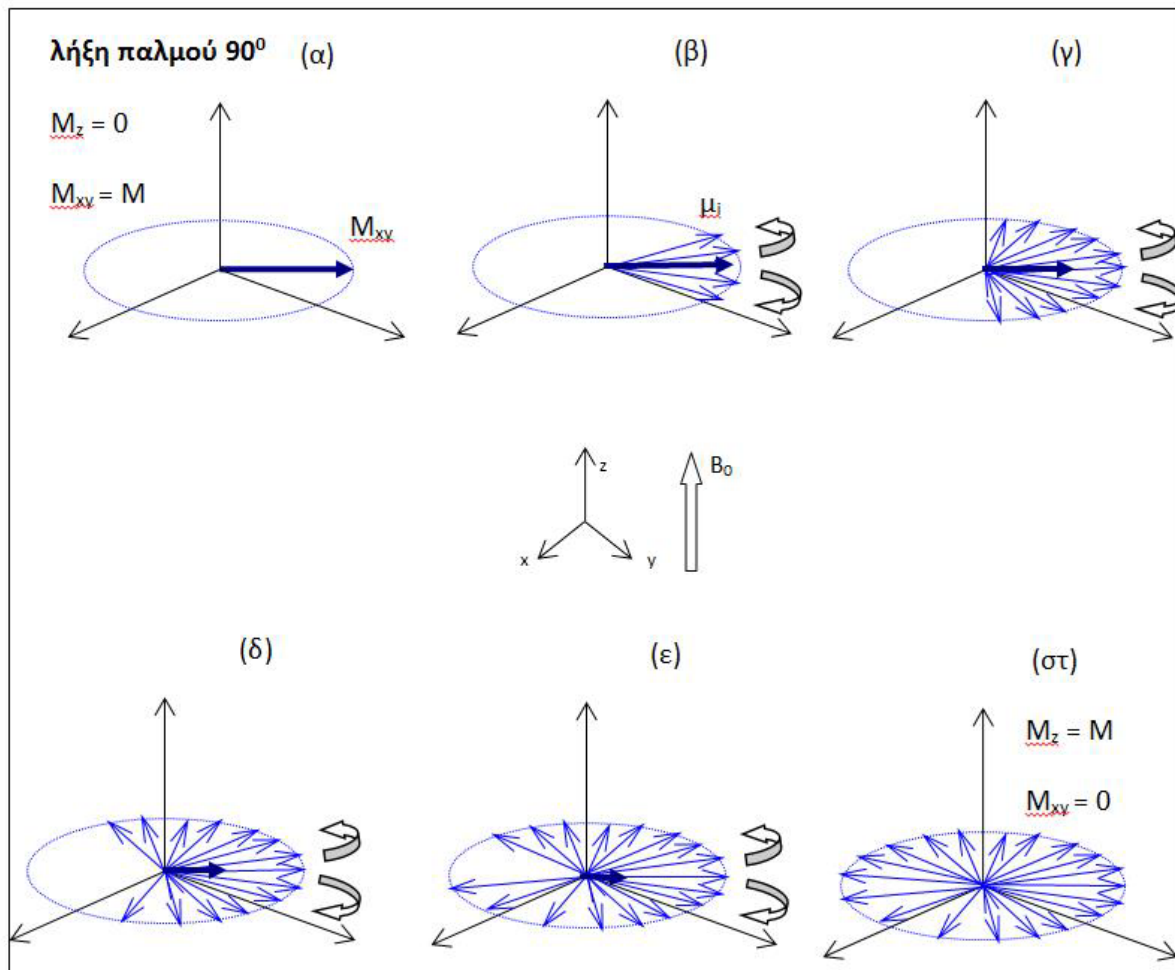
Μερικές από τις πιο διαδεδομένες, στην κλινική πράξη, ακολουθίες ΑΜΣ είναι γνωστές με τα ονόματα: Gradient Echo (GE), Spin Echo (SE/TSE), Fast/Turbo Spin Echo (FSE/TSE), Fast Low Angle Shot (FLASH), Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG) και Echo Planar Imaging (EPI). Το σχήμα I.B-6, παρουσιάζει τη χρονοσειρά των παλμών διέγερσης και τις βαθμίδες που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες από αυτές τις ακολουθίες, καθώς και τον τρόπο συμπλήρωσης του χώρου των φάσεων (χώρος-k) για κάθε μία. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, μελετήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν οι τρισδιάστατες ακολουθίες CPMG, για την ανάγνωση των χημικών δοσιμέτρων VIP gel πολυμερισμού (βλ. ενότητες II.A1-II.A3), και SE, για την αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife (βλ. ενότητα II.B1). Ακολούθως, παρουσιάζονται συνοπτικές πληροφορίες για κάθε μία από τις ακολουθίες αυτές.

1.B.1.δ.1. Η τεχνική Spin-Echo

Έστω ένα σύστημα πυρηνικών σπιν, το οποίο βρίσκεται σε κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας εντός στατικού μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 . Το διάνυσμα της Μαγνήτισης, M , σε αυτήν την περίπτωση είναι παράλληλο με αυτό του \vec{B}_0 . Έστω τώρα ότι στο σύστημα εφαρμόζεται ραδιοπαλμός 90° , ο οποίος εκτρέπει το διάνυσμα της Μαγνήτισης στο εγκάρσιο επίπεδο (xy). Αμέσως μετά την παύση του ραδιοπαλμού το σύστημα τείνει να επανέλθει στη θερμοδυναμική ισορροπία. Αρχικά τα πυρηνικά σπιν βρίσκονται σε συμφωνία φάσης και η εγκάρσια Μαγνήτιση, M_{xy} , έχει τη μέγιστη τιμή της. Τότε ξεκινά μία διαδικασία αποκατάστασης, η οποία μοιάζει με το άνοιγμα “βεντάλιας”, κατά την οποία τα πυρηνικά σπιν χάνουν σταδιακά τη συμφωνία φάσης τους με αποτέλεσμα η M_{xy} να καταλήγει με εκθετικό τρόπο σε μηδενική τιμή (βλ. σχήμα I.B-7). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η απώλεια της φάσης

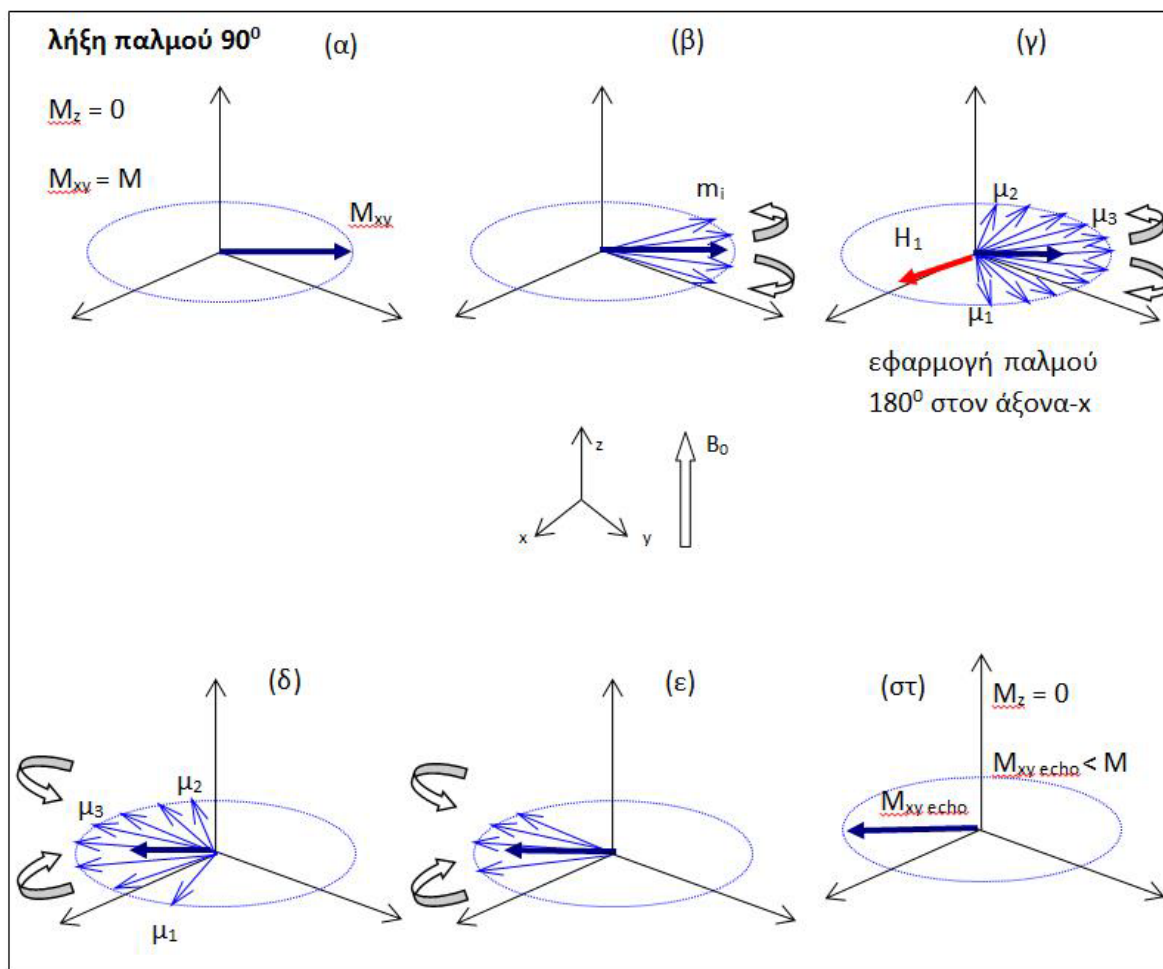
οφείλεται στις τοπικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου B_0 με αποτέλεσμα κάθε πυρήνας να βρίσκεται σε “λίγο” διαφορετικό πεδίο και να εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με συχνότητα “λίγο” διαφορετική από τη συχνότητα *Larmor* που αντιστοιχεί στο μέτρο του B_0 . Με άλλα λόγια, οι διάφορες συνιστώσες, μ_i , της εγκάρσιας Μαγνήτισης, M_{xy} , είναι πιο “γρήγορες” ή πιο “αργές” ανάλογα με το μαγνητικό πεδίο που “αισθάνονται” χάνοντας με τον τρόπο αυτό τη συμφωνία φάσης τους. Ως αποτέλεσμα, το Σήμα Ελεύθερης Επαγωγικής Απόσβεσης φθίνει εκθετικά, με χαρακτηριστικό χρόνο T_2^* , ο οποίος είναι μικρότερος από το χρόνο T_2 .

Η τεχνική SE έχει ως σκοπό την απομάκρυνση της επίδρασης του χρόνου T_2^* στο σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης με την εφαρμογή ενός παλμού 180° σε μικρό



Σχήμα I.B-7: (α) Μετά τη λήξη του παλμού 90° η M_{xy} έχει τη μέγιστη τιμή της καθώς οι συνιστώσες της, μ_i , βρίσκονται σε φάση. (β-στ) Με την πάροδο του χρόνου η φάση χάνεται (άνοιγμα βεντάλιας) με αποτέλεσμα τη συνεχή μείωση του μέτρου της M_{xy} .

χρονικό διάστημα (τ) μετά την εφαρμογή του αρχικού παλμού των 90° . Η χρονική ακολουθία των παλμών θα έχει τη μορφή: $90^\circ - \tau - 180^\circ - \tau - \text{echo}$. Μετά την εφαρμογή του παλμού 180° , οι συνιστώσες μ_i εκτελούν νεύση 180° γύρω από τον άξονα x με αποτέλεσμα οι “γρήγορες” συνιστώσες μ_i να βρεθούν πίσω από τις “αργές” [σχήμα I.B-8(δ)]. Ως εκ τούτου, οι συνιστώσες μ_i αρχίζουν να συγκλίνουν (οι “γρήγορες” συνιστώσες πλησιάζουν τις “αργές” και η “βεντάλια” αρχίζει να κλείνει). Έτσι, το μέτρο της M_{xy} αυξάνεται, έως ότου πάρει τη μέγιστη τιμή του, τη χρονική στιγμή που οι συνιστώσες μ_i συναντώνται και πάλι όλες μαζί, δημιουργώντας μια αντήχηση (ή ηχώ, spin echo). Η τιμή αυτή της νεοσύστατης συνιστώσας της εγκάρσιας Μαγνήτισης είναι μικρότερη από την αρχική τιμή αμέσως μετά την εφαρμογή του παλμού 90° , λόγω απωλειών που οφείλονται στην τυχαία



Σχήμα I.B-8: Η εφαρμογή του παλμού 180° στρέφει την εγκάρσια Μαγνήτιση, M_{xy} , και τις συνιστώσες της, μ_i , γύρω από τον άξονα x, με αποτέλεσμα οι γρήγορες συνιστώσες μ_1 και μ_2 [στιγμιότυπο (ε)] να βρεθούν πίσω από την αργή μ_3 [στιγμιότυπο (δ)]. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, οι συνιστώσες μ_i να αρχίσουν εκ νέου να συγκλίνουν και το μέτρο της M_{xy} να αυξάνει [στιγμιότυπο (ε)], ώσπου να πάρει τη μέγιστη τιμή του, η οποία, όμως, είναι μικρότερη από την αρχική (M) [στιγμιότυπο (στ)].

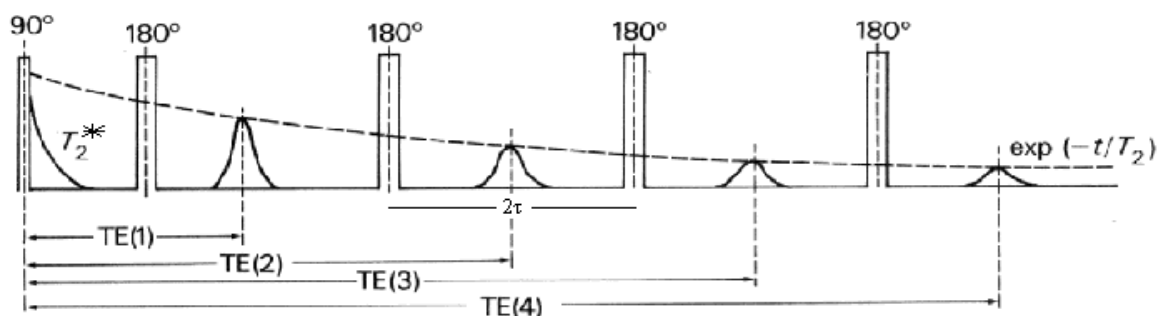
φύση των διαδικασιών που σχετίζονται με την αποκατάσταση- T_2 , επομένως το σήμα που εκπέμπεται είναι ισχυρά σταθμισμένο ως προς το χρόνο T_2 , ελαχιστοποιώντας την επίδραση του χρόνου T_2^* .

1.B.1.δ.2. Η τεχνική Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG)

Στην τεχνική αυτή, μετά το ραδιοπαλμό των 90° , εφαρμόζονται επαναλαμβανόμενοι παλμοί 180° σε ίσα χρονικά διαστήματα με περίοδο 2τ . Κάθε ραδιοπαλμός 180° έχει ως αποτέλεσμα την επανασύγκλιση των συνιστωσών μ_i , αυξάνοντας το μέτρο της εγκάρσιας Μαγνήτισης, M_{xy} , ενώ, μια αντίστοιχη λαμβάνεται όταν το μέτρο της M_{xy} παίρνει τη μέγιστη τιμή του. Έτσι, η τεχνική αυτή είναι ουσιαστικά μια τεχνική πολλαπλών echoes που διαφέρουν κατά χρονικά διαστήματα ίσα με 2τ .

Η χρονική ακολουθία των παλμών έχει τη μορφή (βλ. σχήμα 1.B-9):

$$90^\circ - \tau - 180^\circ - \tau - \text{echo} - \tau - 180^\circ - \tau - \text{echo} - \dots - \tau - 180^\circ - \tau - \text{echo}$$



Σχήμα 1.B-9: Σχηματική παράσταση της ακολουθίας CPMG. Το σήμα μειώνεται εκθετικά με σταθερά που σχετίζεται με το χρόνο μαγνητικής αποκατάστασης T_2 . Για την περίπτωση που απεικονίζεται, ισχύει: $TE(i+1) - TE(i) = 2\tau$.

Οι διαδοχικές αντηχήσεις (echoes) δίνουν σήμα το οποίο μειώνεται εκθετικά με τρόπο που χαρακτηρίζεται από τη χρονική σταθερά T_2 . Ο αριθμός των αντηχήσεων μεταβάλλεται ανάλογα με της ανάγκες της απεικόνισης από 3 μέχρι 32 (όσο πιο μεγάλος είναι ο αριθμός των echoes, τόσο μεγαλύτερη είναι η ακρίβεια στον προσδιορισμό του χρόνου T_2), οπότε και η ακολουθία επαναλαμβάνεται με ένα νέο ραδιοπαλμό 90° . Το σήμα μιας αντήχησης εξαρτάται ταυτόχρονα από τους χρόνους T_1 και T_2 καθώς και από την πυκνότητα των πρωτονίων. Η κατάλληλη επιλογή των χρόνων TE και TR δίνει έμφαση σε έναν από τους τρεις. Ο TE ελέγχει το ποσό της

αποδιέγερσης T_2 . Όσο μεγαλύτερος είναι ο TE τόσο «πιο σταθμισμένη» ως προς το χρόνο T_2 θα είναι η εικόνα. Οι ιστοί με μεγάλους χρόνους T_2 θα εμφανίζονται υπερ-έντονοι σε εικόνες T_2 . Έτσι επιλέγοντας τους χρόνους TE και TR λαμβάνονται εικόνες με στάθμιση ως προς το χρόνο T_1 (T_1 -weighted), το χρόνο T_2 (T_2 -weighted), και εικόνες πυκνότητας πρωτονίων (spin density images).

1.B.2. Γεωμετρική παραμόρφωση στις εικόνες ΑΜΣ

Ήδη από τις αρχές της ανακάλυψης της τεχνικής, ήταν γνωστό ότι οι εικόνες ΑΜΣ «υποφέρουν» από γεωμετρικές παραμορφώσεις.¹⁰⁸ Το κατά πόσο αυτές οι παραμορφώσεις αποτελούν «πρόβλημα» εξαρτάται από την εφαρμογή για την οποία προορίζονται οι εικόνες ΑΜΣ. Για παράδειγμα, σε μια συνήθη διαγνωστική απεικόνιση, η γεωμετρική παραμόρφωση των εικόνων δεν αναμένεται να επηρεάσει τη διαγνωστική πληροφορία, παρόλο που οι σχετικές χωρικές παραποιήσεις μπορεί να φτάσουν και τα μερικά εκατοστά (π.χ. στις διεπιφάνειες αέρα-οστών). Στην περίπτωση όμως, που – για τους λόγους που αναφέρθηκαν στο εισαγωγικό σημείωμα της παρούσας ενότητας – οι εικόνες ΑΜΣ προορίζονται για το σχεδιασμό του πλάνου χορήγησης ακτινοθεραπείας, γεωμετρικές αβεβαιότητες ακόμα και λίγων χιλιοστών, δεν είναι αποδεκτές. Ιδιαίτερα στην περίπτωση ενδοκρανιακών εφαρμογών ακτινοθεραπείας, οι απαιτήσεις γεωμετρικής ακρίβειας είναι πολύ υψηλές, και, στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αντίστοιχες ανοχές δεν ξεπερνούν το 1 mm.^{60, 103, 124, 125} Στις περιπτώσεις αυτές, η επιλογή των ακολουθιών ΑΜΣ πρέπει να είναι πολύ προσεκτική, ενώ η κατάρτιση διαδικασιών για την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό των γεωμετρικών αβεβαιοτήτων που εισάγονται από τη χρήση εικόνων ΑΜΣ είναι επιτακτική ανάγκη και προαπαιτούμενο για κάθε προσπάθεια διόρθωσής τους.^{110-113, 115, 125}

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, η κωδικοποίηση του χώρου στην ΑΜΣ, βασίζεται στη γραμμική βαθμίδωση του μαγνητικού πεδίου, σε όλο τον όγκο της απεικονιζόμενης δομής. Για πρακτικούς λόγους στις περισσότερες περιπτώσεις, η χωρική κατανομή της έντασης του μαγνητικού πεδίου δεν συμπίπτει με τη θεωρητική της πρόβλεψη. Οι αποκλίσεις μεταξύ του μαγνητικού πεδίου που «αισθάνεται» η απεικονιζόμενη δομή και αυτού που είναι θεωρητικώς

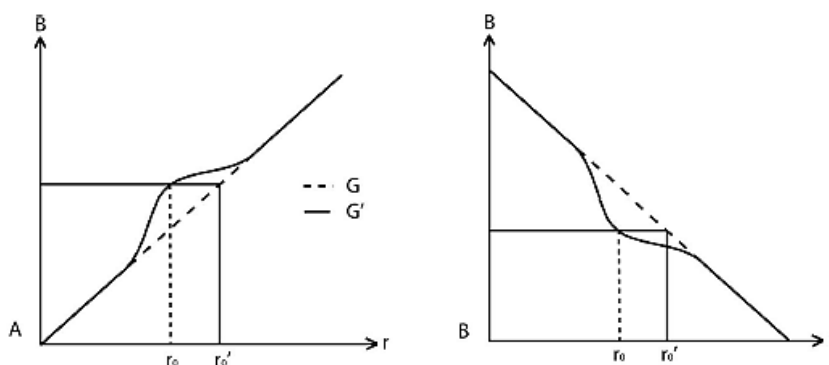
«αναμενόμενο» από τον αλγόριθμο ανακατασκευής εικόνας, οδηγούν στην εμφάνιση γεωμετρικών παραμορφώσεων στις παραγόμενες εικόνες ΑΜΣ. Μαζί με τη γεωμετρική πιστότητα, οι παραμορφώσεις ΑΜΣ επηρεάζουν και την κατανομή του σήματος που αποτυπώνεται σε κάθε εικόνα. Γενικότερα το μέγεθος των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ αυξάνεται με τις διαστάσεις του πεδίου απεικόνισης (Field of View, FOV), ενώ για δεδομένης διάστασης FOV οι παραμορφώσεις είναι μεγαλύτερες στα άκρα του.

Οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ είναι οι ανομοιογένειες του σταθερού μαγνητικού πεδίου B_0 (B_0 inhomogeneities), η μη γραμμικότητα των βαθμίδων μαγνητικού πεδίου (Gradient non-linearity), η διαφορά στη μαγνητική επιδεκτικότητα απεικονιζόμενων δομών (Susceptibility effects) και φαινόμενα χημικής μετατόπισης (Chemical shift). Στη βιβλιογραφία, αναφέρονται και άλλες αιτίες χωρικής παραμόρφωσης των εικόνων ΑΜΣ, όπως ανομοιογένειες στον παλμό διέγερσης \vec{B}_1 , ρεύματα αυτεπαγωγής (eddy currents), μεταβολές στη θερμοκρασία, η επίδραση των οποίων, όμως, είναι δευτερεύουσας σημασίας και, επομένως, δεν θα απασχολήσουν τη συνοπτική περιγραφή των σημαντικότερων αιτιών εμφάνισης των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, που ακολουθεί.

I.B.2.a. Μη γραμμικότητα βαθμίδων

Όπως εξηγήθηκε στην παράγραφο I.B.1.γ, η γραμμική βαθμίδωση του συνολικού μαγνητικού πεδίου σε κάθε χωρική διεύθυνση επιτρέπει την κωδικοποίηση της χωρικής προέλευσης του σήματος NMR και επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλα πηνία. Τα πηνία αυτά ενεργοποιούνται είτε κατά τη διέγερση του συστήματος (επιλογή τομής σε 2D απεικονίσεις), είτε κατά τη λήψη σήματος στο χρόνο TE (κωδικοποίηση συχνότητας), είτε πριν τη λήψη σήματος (κωδικοποίηση φάσης). Είναι λοιπόν προφανές, ότι η ακρίβεια στην επίτευξη γραμμικών βαθμίδων μαγνητικού πεδίου επηρεάζει άμεσα την ακρίβεια της φαινόμενης θέσης κάθε στοιχειώδους όγκου απεικόνισης (voxel) στις εικόνες ΑΜΣ. Ενδεχόμενες αποκλίσεις από τη γραμμικότητα, επιφέρουν αντίστοιχες γεωμετρικές αποκλίσεις μεταξύ της φαινόμενης και της πραγματικής θέσης του voxel. Στο σχήμα I.B.-10, παρουσιάζεται γραφικά η επίδραση της μη γραμμικότητας των βαθμίδων στη γεωμετρική παραμόρφωση των εικόνων ΑΜΣ. Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως φαίνεται και το

σχήμα, το διάνυσμα της χωρικής μετατόπισης δεν εξαρτάται από τη φορά (ή αλλιώς την πολικότητα) της εφαρμοζόμενης βαθμίδας.

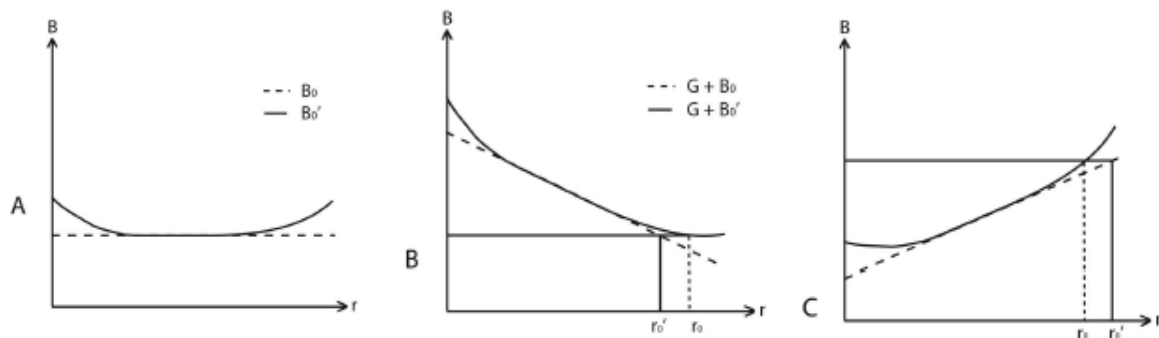


Σχήμα I.B-10: (A) Η συνεχής γραμμή αναπαριστά την πραγματική χωρική βαθμίδα, ενώ η στικτή αντιστοιχεί στη θεωρητικά αναμενόμενη γραμμική βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου. Η μη γραμμικότητα της εφαρμοζόμενης βαθμίδας έχει ως αποτέλεσμα τη γεωμετρική μετατόπιση μιας δομής με πραγματική θέση r_0 στη θέση r'_0 . (B) Αν αντιστραφεί η πολικότητα της χωρικής βαθμίδας (σε αυτήν περίπτωση η ένταση του πεδίου μειώνεται με τη θέση r , ενώ στο γράφημα A αυξάνεται), το διάνυσμα της γεωμετρικής μετατόπισης δεν θα επηρεαστεί (η φαινόμενη θέση r'_0 εξακολουθεί να είναι δεξιά και στην ίδια απόσταση από την πραγματική θέση r_0).

I.B.2.β. Ανομοιογένειες του στατικού μαγνητικού πεδίου B_0

Η ΑΜΣ βασίζεται στην εφαρμογή ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 , σταθερού σε μέτρο και κατεύθυνση, ώστε να επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός της ενεργειακής στάθμης των πρωτονίων ανάλογα με τον παράλληλο ή αντιπαράλληλο προσανατολισμό των σπιν [βλ. Εξ. (I.B-2)]. Η ένταση του πεδίου αυτού είναι μερικά Tesla (συνήθως 1.5 T ή 3 T), προκειμένου να δημιουργείται ικανή πληθυσμιακή διαφορά ανάμεσα στις δύο ενεργειακές στάθμες [βλ. Εξ. (I.B-3)], ώστε το επαγόμενο σήμα NMR να επιτρέπει τη δημιουργία εικόνων ΑΜΣ επαρκούς ποιότητας. Το σχήμα I.B-11, δείχνει τον τρόπο με τον οποίο τυχόν ανομοιογένειες στο σταθερό μαγνητικό πεδίο, οδηγούν στην εμφάνιση γεωμετρικών παραμορφώσεων στις εικόνες. Συγκεκριμένα, το στατικό μαγνητικό πεδίο \vec{B}_0 αθροιζόμενο στη βαθμίδα κωδικοποίησης της συχνότητας, καθορίζει το συσχετισμό της συχνότητας *Larmor* με τη θέση πάνω στη διεύθυνση κωδικοποίησης συχνότητας (frequency encoding direction). Όπως φαίνεται στο παράδειγμα του σχήματος I.B-11, διαφορές ανάσα στην πραγματική κατανομή της έντασης του πεδίου και σε αυτήν που «υποθέτει» ο αλγόριθμος ανακατασκευής των εικόνων, οδηγούν στην εμφάνιση γεωμετρικών παραμορφώσεων. Σε αντίθεση με την περίπτωση της μη γραμμικότητας των

βαθμίδων, το διάνυσμα της γεωμετρικής παραμόρφωσης που προκαλείται από ανομοιογένειες στο σταθερό μαγνητικό πεδίο \vec{B}_0 , εξαρτάται άμεσα από την πολικότητα της βαθμίδας στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (βλ. σχήμα I.B-11) ή ακόμα και στη διεύθυνση επιλογής τομής, αν πρόκειται για δισδιάστατη ακολουθία ΑΜΣ.¹¹¹ Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι γεωμετρικές παραμορφώσεις αυτού του τύπου εμφανίζονται μόνο στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (για τρισδιάστατες ακολουθίες ΑΜΣ) και στη διεύθυνση επιλογής τομής (για δισδιάστατες ακολουθίες ΑΜΣ), σε αντίθεση, πάλι, με αυτές που προκαλούνται από μη γραμμικότητα των βαθμίδων, οι οποίες επηρεάζουν τις εικόνες σε κάθε χωρική διεύθυνση ανεξαιρέτως.



Σχήμα I.B-11: (Α) Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει την πραγματική κατανομή της έντασης του \vec{B}_0 κατά τη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, ενώ η στικτή αναπαριστά την ομοιογενή κατανομή που υποθέτει ο αλγόριθμος ανακατασκευής εικόνων. (Β) Το μέτρο του \vec{B}_0 αθροίζεται με τη χωρική βαθμίδα G . Λόγω της ανομοιογένειας της πραγματικής κατανομής του \vec{B}_0 , μία δομή στη θέση r_0 θα απεικονιστεί στην εσφαλμένη θέση r'_0 . (C) Αντιστρέφοντας την πολικότητα (φορά) της χωρικής βαθμίδας G , αντιστρέφεται και η φορά του διανύσματος της χωρικής μετατόπισης (η θέση r'_0 είναι τώρα αριστερά της r_0), ενώ το μέτρο του παραμένει αναλλοίωτο.

I.B.2.γ. Διαφορά στη Μαγνητική Επιδεκτικότητα

Η μαγνητική επιδεκτικότητα (Magnetic Susceptibility) είναι ένα ποσοτικό μέτρο της τάσης ενός υλικού να αλληλεπιδρά και να αλλοιώνει το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Συγκεκριμένα, για ένα υλικό του οποίου η μαγνήτιση \vec{M} εξαρτάται γραμμικά από το εξωτερικά εφαρμοζόμενο πεδίο \vec{H} , η μαγνητική επιδεκτικότητα χ ορίζεται μέσω της σχέσης

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad (\text{I.B} - 8)$$

Το πεδίο \vec{H} σχετίζεται με το μαγνητικό πεδίο \vec{B} μέσω της σχέσης: $\vec{B} = \mu \vec{H}$, όπου μ είναι η μαγνητική διαπερατότητα του δεδομένου υλικού ($\mu = \mu_r \mu_0$, με μ_0 τη

μαγνητική διαπερατότητα του κενού και μ_r τη σχετική μαγνητική διαπερατότητα του υλικού). Συνδυάζοντας τους παραπάνω ορισμούς με τη γνωστή σχέση $\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M})$, προκύπτει ότι:

$$\chi = \mu_r - 1 \quad (\text{I.B} - 9)$$

Δηλαδή, η επιδεκτικότητα, χ , συνδέεται ευθέως και μονοσήμαντα με τη σχετική διαπερατότητα, μ_r . Οι τιμές της μαγνητικής επιδεκτικότητας ξεκινούν από -1 για τους υπεραγωγίμους μαγνήτες και φτάνουν μέχρι 10^5 για τα σιδηρομαγνητικά υλικά, όπως ο καθαρός σίδηρος. Στα υλικά όμως που χρησιμοποιούνται στην ΑΜΣ ισχύει ότι $|\chi| \ll 1$ και για αυτό το λόγο έχει επικρατήσει η χρήση της επιδεκτικότητας έναντι της σχετικής διαπερατότητας, προκειμένου να αποφευχθούν δεκαδικές τιμές (για παράδειγμα, για το νερό στους 37°C ισχύει ότι $\chi = -9,05 \cdot 10^{-6}$ και $\mu_r = 0,99999095$).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η επιδεκτικότητα του υλικού που απεικονίζεται θα επηρεάσει τοπικά την τιμή του μαγνητικού πεδίου. Στην περίπτωση απεικόνισης ομοιογενών (υπό όρους στοιχειακής σύστασης) δομών, αυτό μπορεί να μην αποτελεί πρόβλημα. Αντίθετα, όταν στον απεικονιζόμενο όγκο υπάρχουν ανομοιογένειες, δηλαδή υλικά διαφορετικής μαγνητικής επιδεκτικότητας, τότε στις διαχωριστικές τους επιφάνειες εμφανίζονται σημαντικές αποκλίσεις στη φάση και τη συχνότητα μετάπτωσης των πυρηνικών σπιν. Το αποτέλεσμα αποτυπώνεται στις εικόνες ΑΜΣ μέσω της εμφάνισης παραμορφώσεων στη γεωμετρία των γειτονικών δομών αλλά και στο



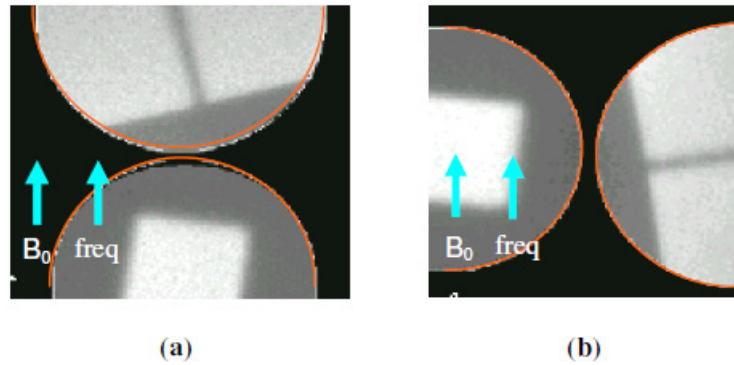
Σχήμα I.B-12: ΑΜΣ εγκεφάλου ασθενούς με μάσκα στα βλέφαρα των ματιών. Η μαγνητική επιδεκτικότητα της μάσκας διαφέρει από εκείνη των βολβών. Ως αποτέλεσμα, το μισό των βολβών εμφανίζεται σκιασμένο.

σχήμα. Στο σχήμα I.B-12 παρουσιάζεται εικόνα ΑΜΣ από εγκεφαλο ασθενούς με μάσκα στα βλέφαρα. Η διαφορά στη μαγνητική επιδεκτικότητα από τη μάσκα, σε σχέση με τους γειτονικούς μαλακούς ιστούς, προκαλεί την εμφάνιση σκιώδους περιοχής που εκτείνεται σημαντικά στην περιοχή των ματιών.

Η πλειοψηφία των μαλακών ιστών, θεωρείται ότι χαρακτηρίζονται από επιδεκτικότητα ίση με αυτή του νερού. Για μια συνήθη ανατομική απεικόνιση, διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα τέτοιες ώστε $|\chi - \chi_{\text{νερό}}| < 10^{-5}$ (όπου $\chi_{\text{νερό}} = -9,05 \cdot 10^{-6}$) είναι γενικά αποδεκτό ότι προκαλούν περιορισμένες ή αμελητέες παραμορφώσεις στην εικόνα, ακόμα και αν βρίσκονται πολύ κοντά σε δομές απεικονιστικού ενδιαφέροντος.¹²⁶ Για το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, όμως, σε σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας, όπου η χωρική ακρίβεια είναι ζωτικής σημασίας, το παραπάνω όριο ίσως είναι πολύ «γενναιόδωρο».

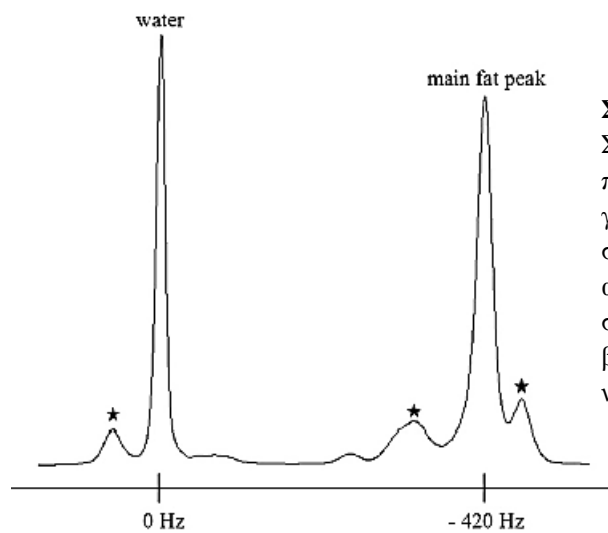
Ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο των παραμορφώσεων που προκαλούνται από διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα των υλικών που απεικονίζονται, είναι η εξάρτησή τους από την εφαρμοζόμενη ακολουθία ΑΜΣ. Κατ' αρχήν, όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου, B_0 , τόσο μεγαλύτερο είναι και το μέτρο των επαγόμενων χωρικών παραποιήσεων. Επιπλέον, το πρόβλημα εντείνεται με τη χρήση μητρών λήψης/ανακατασκευής εικόνας μικρής χωρικής διακριτικής ικανότητας (σ.σ. το οποίο μεταφράζεται σε voxel μεγάλων διαστάσεων), τη ρύθμιση υψηλών χρόνων αντήχησης, TE , και τη λήψη του σήματος NMR χρησιμοποιώντας στενό εύρος συχνοτήτων (bandwidth) στη λειτουργία του αντίστοιχου πηνίου. Θα πρέπει τέλος να σημειωθεί, ότι οι παραμορφώσεις που σχετίζονται με διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα των απεικονιζόμενων υλικών, επηρεάζουν τις εικόνες ΑΜΣ μόνο στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας και στη διεύθυνση επιλογής τομής (στην περίπτωση δισδιάστατων ακολουθιών ΑΜΣ).

Στο σχήμα I.B-13, παρουσιάζονται δύο ομοιώματα gel, τα οποία έχουν τοποθετηθεί με διαφορετικό προσανατολισμό σε σχέση με τη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας: Στη μία περίπτωση είναι τοποθετημένα παράλληλα (a) και στην άλλη κάθετα (b) σε αυτήν. Στην πρώτη περίπτωση, είναι εμφανής η παραμόρφωση του κυκλικού σχήματος των ομοιωμάτων, ενώ στη δεύτερη, το πραγματικό σχήμα τους που καθορίζεται από την κόκκινη γραμμή, ταυτίζεται με αυτό που απεικονίζεται.



Σχήμα 1.B-13: Παραμόρφωση οφειλόμενη στη διαφορά μαγνητικής επιδεκτικότητας μεταξύ των απεικονιζόμενων υλικών. (a) Δύο ομοιώματα gel τοποθετούνται σε διάταξη τέτοια ώστε να είναι παράλληλα ως προς την κατεύθυνση κωδικοποίησης συχνότητας και του στατικού μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 . Η κόκκινη γραμμή αναδεικνύει το πραγματικό κυκλικό σχήμα των ομοιωμάτων. Παρατηρείται εμφανής παραμόρφωση στην περιοχή ανάμεσα στα δύο ομοιώματα. (b) Μεταβάλλοντας τη διάταξη των ομοιωμάτων ώστε να είναι κάθετα στην κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας και του \vec{B}_0 , η γεωμετρική παραμόρφωση «εξαφανίζεται».

1.B.2.δ. Χημική μετατόπιση (Chemical Shift)



Σχήμα 1.B-14: Φάσμα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού μίγματος νερού και λίπους σε μαγνητικό πεδίο 3T. Χαρακτηρίζεται από μια κορυφή συντονισμού για το νερό, αλλά το λίπος συντονίζει με μέγιστο πλάτος σε συχνότητα 420 Hz μικρότερη από του νερού. Με αστερίσκο φαίνονται και δευτερεύουσες κορυφές συντονισμού του λίπους, οι περισσότερες από τις οποίες βρίσκονται πολύ κοντά στην περιοχή συντονισμού του νερού.

Ένα άλλο είδος γεωμετρικής παραμόρφωσης που εμφανίζεται στις εικόνες ΑΜΣ, είναι αυτό που προκαλείται από τις διαφορές στη χημική σύσταση των υλικών που απεικονίζονται. Για παράδειγμα, ο πυρήνας υδρογόνου στο μόριο του νερού χαρακτηρίζεται από διαφορετική συχνότητα *Larmor* σε σχέση με τον πυρήνα υδρογόνου σε ένα μόριο λίπους. Αυτό οφείλεται στο φαινόμενο της ηλεκτρονικής θωράκισης (electronic shielding). Συνοπτικά, τα ηλεκτρόνια των μορίων, ως φορτισμένα σωματίδια που φέρουν σπιν, περιστρεφόμενα παράγουν μαγνητικό πεδίο και μάλιστα αντίρροπο του μαγνητικού πεδίου που παράγεται από τον πυρήνα. Έτσι,

το μαγνητικό πεδίο που θα αισθάνεται ο πυρήνας πρωτονίου θα είναι διαφορετικό και θα εξαρτάται από τη θωράκιση που προκαλούν τα ηλεκτρόνια. Τελικά, η χημική σύσταση θα είναι αυτή που θα επηρεάζει τη συχνότητα μετάπτωσης *Larmor*.

Στο 1.5 T, η συχνότητα μετάπτωσης του πρωτονίου του νερού είναι περίπου 63,9 MHz, ενώ του πρωτονίου του λίπους είναι κατά περίπου 210 Hz μικρότερη. Οι τιμές αυτές αναφέρονται σε θερμοκρασία σώματος 37°C. Ένα ομοίωμα, όμως, που θα βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου, έστω 22°C, θα χαρακτηρίζεται από διαφορά νερού-λίπους 224 Hz περίπου. Έτσι λοιπόν, γίνεται αμέσως αντιληπτό ότι και η θερμοκρασία είναι ένας ακόμα παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει επιπλέον παραμορφώσεις.¹²⁷ Στα 3 T, οι παραπάνω διαφορές διπλασιάζονται. Με άλλα λόγια, η παραμόρφωση χημικής διαφοράς είναι ανάλογη του εφαρμοζόμενου στατικού μαγνητικού πεδίου. Σε μια πιο σχολαστική ανάλυση, πρέπει να αναφερθεί ότι το λίπος έχει πιο περίπλοκο φάσμα το οποίο χαρακτηρίζεται από πλήθος κορυφών συντονισμού, αλλά μία είναι εκείνη που παρουσιάζει πολύ μεγαλύτερο πλάτος από όλες τις υπόλοιπες και για το λόγο αυτό συνήθως θεωρούμε αμελητέες τις συνεισφορές των υπολοίπων. Στο σχήμα I.B-14, παρουσιάζεται το φάσμα του λίπους σε σχέση με αυτό του νερού, όπου με αστερίσκο εμφανίζονται οι δευτερεύουσες κορυφές συντονισμού. Και αυτού του τύπου οι χωρικές παραμορφώσεις, επηρεάζουν τις εικόνες ΑΜΣ στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας και της επιλογής τομής (σε δισδιάστατες ακολουθίες ΑΜΣ).

I.B.3 Αξιολόγηση και χαρακτηρισμός των χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ

Σε κάθε προσπάθεια αξιολόγησης και χαρακτηρισμού των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, είναι επωφελές να προηγείται μια διαδικασία κατηγοριοποίησης των παραμορφώσεων αυτών, ώστε να καθορίζονται τα ειδικά χαρακτηριστικά που θα πρέπει να έχει η βέλτιστη μεθοδολογία αξιολόγησης τους. Ο συνηθέστερος, στη βιβλιογραφία, διαχωρισμός των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ βασίζεται στο αν το αίτιό τους σχετίζεται με το απεικονιστικό σύστημα (σ.σ. το μαγνητικό τομογράφο και το μηχανικό εξοπλισμό του) ή την απεικονιζόμενη δομή. Υπό το φως της ανάλυσης των προηγούμενων παραγράφων, είναι σαφές ότι οι

ανομοιογένειες του στατικού μαγνητικού πεδίου \vec{B}_0 καθώς και η μη γραμμικότητα των βαθμίδων αφορούν το σύστημα απεικόνισης, ενώ οι διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα και τη χημική σύσταση αναφέρονται στην απεικονιζόμενη δομή είτε πρόκειται για ομοίωμα, είτε για ασθενή. Στην πρώτη κατηγορία, επίσης, εντάσσονται και οι γεωμετρικές παραμορφώσεις που οφείλονται σε εναπομείναντα ρεύματα αυτεπαγωγής (eddy currents), σε ανομοιογένειες του ραδιοπαλμού διέγερσης \vec{B}_1 , κ.α. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν, μεταξύ άλλων, και οι παραμορφώσεις που οφείλονται στην κίνηση του ασθενούς ή οργάνων του, στην ενδεχόμενη αύξηση της θερμοκρασίας τους, παρουσία μετάλλων κ.α.

Για τις ανάγκες της παρούσας διατριβής, και πιο συγκεκριμένα για την πειραματική διαδικασία που παρουσιάζεται στην ενότητα II.B1 και αφορά την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife, υιοθετήθηκε ένας πιο αποδοτικός τρόπος κατηγοριοποίησης των χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, ο οποίος βασίζεται στην εξάρτησή τους – ή μη – από τις παραμέτρους απεικόνισης της εφαρμοζόμενης ακολουθίας.¹¹⁰ Οι «εξαρτώμενες από την ακολουθία ΑΜΣ» (MR-sequence dependent, SD) χωρικές παραμορφώσεις, είναι αυτές που οφείλονται σε ανομοιογένειες του στατικού μαγνητικού πεδίου, \vec{B}_0 , σε διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα των απεικονιζόμενων υλικών (susceptibility effects) και σε φαινόμενα χημικής μετατόπισης (chemical shift). Όπως προδίδει η ονομασία τους, αυτού του είδους οι χωρικές παραμορφώσεις, πρέπει να αξιολογούνται (είτε πειραματικά είτε υπολογιστικά) για κάθε ακολουθία ΑΜΣ ώστε να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των εκάστοτε επιλεγμένων παραμέτρων απεικόνισης ή/και των δομών που απεικονίζονται. Στην περίπτωση τρισδιάστατων ακολουθιών ΑΜΣ (όπως αυτές που θα παρουσιαστούν ακολούθως), οι χωρικές αυτές παραμορφώσεις επηρεάζουν τις εικόνες ΑΜΣ στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (frequency encoding axis). Από την άλλη πλευρά, οι «μη εξαρτώμενες από την ακολουθία ΑΜΣ» (MR-sequence independent, SI) χωρικές παραμορφώσεις είναι αυτές που οφείλονται σε αποκλίσεις από τη θεωρητικά γραμμική βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου σε κάθε διεύθυνση, η οποία επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλα πηνία βαθμίδωσης. Αυτού του τύπου οι παραμορφώσεις εξαρτώνται μόνο από τα χαρακτηριστικά των πηνίων βαθμίδωσης που χρησιμοποιεί ένα δεδομένο σύστημα μαγνητικής τομογραφίας, και, επομένως, για την αξιολόγησή τους αρκεί η εφάπαξ μέτρησή τους

– συνήθως χρησιμοποιώντας κατάλληλο ομοίωμα. Τα αποτελέσματα μέτρησης των SI χωρικών παραμορφώσεων μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση εικόνων ΑΜΣ ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη ακολουθία και τις απεικονιζόμενες δομές.

Στην περίπτωση τρισδιάστατης (volume selective) ακολουθίας ΑΜΣ (όπως ήταν όλες οι ακολουθίες που μελετήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή), αν η βαθμίδα κωδικοποίησης της συχνότητας εφαρμόζεται στον άξονα y , τότε η φαινόμενη θέση ενός σημείου στον άξονα αυτόν, y' , θα συνδέεται με την «πραγματική» του θέση, y , μέσω του διανύσματος της συνολικής παραμόρφωσης Δy_{tot} :

$$y' = y + \Delta y_{tot} = y + \Delta y_{SI} + \Delta y_{SD} = y + \frac{\Delta B_{SI}}{G_y} + \frac{\Delta B_{SD}}{G_y} \Rightarrow$$

$$y' = y + \left(\frac{\Delta B_{G_y}(x, y, z)}{G_y} \right) + \left(\frac{\Delta B_0(x, y, z)}{G_y} + \frac{\Delta B_\chi(x, y, z)}{G_y} + \frac{\Delta B_{CS}(x, y, z)}{G_y} \right)$$

(I.B – 10)

όπου η πρώτη παρένθεση αντιστοιχεί στη μετατόπιση Δy_{SI} λόγω των SI παραμορφώσεων, ενώ η δεύτερη παρένθεση αναφέρεται στη μετατόπιση Δy_{SD} , που προκαλείται από τις SD παραμορφώσεις. Η Εξ. (I.B-10), υποδεικνύει ότι το μέτρο της γεωμετρικής μετατόπισης είναι σε κάθε περίπτωση αντιστρόφως ανάλογο της εφαρμοζόμενης βαθμίδας, G_y . Με ΔB_0 , ΔB_χ και ΔB_{CS} συμβολίζονται οι τοπικές διαταραχές του συνολικού μαγνητικού πεδίου λόγω ανομοιογενειών του στατικού πεδίου \vec{B}_0 , διαφορών στη μαγνητική επιδεκτικότητα (χ) των απεικονιζόμενων υλικών και φαινομένων χημικής μετατόπισης (chemical shift), αντίστοιχα.

Στις άλλες δύο χωρικές διευθύνσεις θα λαμβάνει χώρα η κωδικοποίηση της φάσης και, κατά συνέπεια, οι εμφανιζόμενες γεωμετρικές παραμορφώσεις θα οφείλονται στη μη γραμμικότητα των βαθμίδων G_x και G_z . Άρα, οι φαινόμενες θέσεις x' και z' πάνω στους αντίστοιχους άξονες θα σχετίζονται με τις «πραγματικές» θέσεις, x και y , ως ακολούθως :

$$x' = x + \Delta x_{tot} = x + \Delta x_{SI} = x + \left(\frac{\Delta B_{G_x}(x, y, z)}{G_x} \right) \quad (\text{I.B – 11})$$

και

$$z' = z + \Delta z_{tot} = z + \Delta z_{SI} = z + \left(\frac{\Delta B_{G_z}(x, y, z)}{G_z} \right) \quad (\text{I.B} - 12)$$

I.B.3.a. Η μέθοδος αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης (reversed read gradient technique)

Μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους αξιολόγησης και χαρακτηρισμού των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, είναι η μέθοδος αναστροφής της πολικότητας του πηνίου κωδικοποίησης της συχνότητας, το οποίο αναφέρεται και ως «πηνίο ανάγνωσης».^{110-113, 115} Η μέθοδος προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Chang και Fitzpatrick¹¹² και, για δεδομένο αντικείμενο απεικόνισης, συνίσταται στη λήψη δύο διαδοχικών ακολουθιών ΑΜΣ, οι οποίες μοιράζονται τις ίδιες παραμέτρους απεικόνισης εκτός από την πολικότητα του πηνίου ανάγνωσης, η οποία – στη μία εξ αυτών – αντιστρέφεται. Πρακτικά, αναστροφή της πολικότητας της βαθμίδας που εισάγει το πηνίο ανάγνωσης, ισοδυναμεί με αντίστροφη κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας. Το γεγονός αυτό, επιτρέπει την αξιολόγηση αλλά και το χαρακτηρισμό των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, καθώς, όπως αναλύθηκε στην ενότητα I.B.2, το διάνυσμα των SD παραμορφώσεων αλλάζει κατεύθυνση (σ.σ. η οποία υποδηλώνεται αλγεβρικά με αλλαγή του προσήμου) κατά την αναστροφή της κατεύθυνσης κωδικοποίησης της συχνότητας, ενώ αυτό των SI παραμορφώσεων παραμένει αναλλοίωτο.

Ας εξετάσουμε την περίπτωση τρισδιάστατης ακολουθίας ΑΜΣ, στην οποία η κωδικοποίηση της συχνότητας λαμβάνει χώρα στην κατεύθυνση Εμπρός – Πίσω (Anterior – Posterior, ως προς την ανατομία του ασθενούς), η οποία έστω ότι συμπίπτει με τον άξονα y . Σύμφωνα με τη μέθοδο αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης, για την αξιολόγηση των γεωμετρικών παραμορφώσεων που επηρεάζουν τις εικόνες της συγκεκριμένης ακολουθίας, είναι απαραίτητη η επανάληψή της αντιστρέφοντας την κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (σ.σ. Πίσω – Εμπρός). Λαμβάνοντας υπόψη την Εξ. (I.B-10), τότε είναι εύκολο να αποδειχθεί ότι στη διεύθυνση y , οι SD και SI χωρικές μετατοπίσεις δίνονται, ανεξάρτητα, από τις σχέσεις:

$$\Delta y_{SD} = \frac{\Delta y_f - \Delta y_r}{2} = \frac{y'_f - y'_r}{2} \quad (\text{I.B} - 13)$$

και

$$\Delta y_{SI} = \frac{\Delta y_f + \Delta y_r}{2} = \frac{y'_f + y'_r}{2} - y \quad (\text{I.B} - 14)$$

όπου:

- $\Delta y_f = \left(\frac{\Delta B_{Gy}(x,y,z)}{G_y} \right) + \left(\frac{\Delta B_0(x,y,z)}{G_y} + \frac{\Delta B_\chi(x,y,z)}{G_y} + \frac{\Delta B_{CS}(x,y,z)}{G_y} \right)$ είναι η συνολική γεωμετρική μετατόπιση ενός σημείου κατά τον άξονα y στις εικόνες ευθείας (forward) πολικότητας
- $\Delta y_r = \left(\frac{\Delta B_{Gy}(x,y,z)}{G_y} \right) - \left(\frac{\Delta B_0(x,y,z)}{G_y} + \frac{\Delta B_\chi(x,y,z)}{G_y} + \frac{\Delta B_{CS}(x,y,z)}{G_y} \right)$ είναι η συνολική γεωμετρική μετατόπιση του ίδιου σημείου κατά τον άξονα y στις εικόνες αντίστροφης (forward) πολικότητας
- y'_f και y'_r είναι οι φαινόμενες θέσεις του σημείου στον άξονα y στις εικόνες ευθείας και αντίστροφης πολικότητας, αντίστοιχα, και
- y είναι η «πραγματική» θέση του σημείου στον άξονα y.

Στους άξονες x και z, εμφανίζονται μόνο SI γεωμετρικές παραμορφώσεις, οι οποίες υπολογίζονται εφαρμόζοντας κατ' αντιστοιχία την Εξ. (I.B-14).

Ένα σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ανάγκη λήψης δύο διαδοχικών ακολουθιών ΑΜΣ, οι οποίες μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρονοβόρες. Επίσης, η εφαρμογή της προϋποθέτει την ύπαρξη γεωμετρικών «σημείων ελέγχου» (control points), των οποίων οι φαινόμενες θέσεις στις εικόνες ΑΜΣ, πρέπει να είναι εντοπίσιμες. Στην περίπτωση κλινικών εικόνων ασθενών, η αναγνώριση και η συνταύτιση αντίστοιχων ανατομικών δομών, ως «σημεία ελέγχου», στις εικόνες ευθείας και ανάστροφης πολικότητας είναι μια διαδικασία, όχι πάντα ακριβής και τετριμμένη, η οποία αυξάνει το βαθμό πολυπλοκότητας της μεθόδου. Δεδομένου ότι απώτερος στόχος της διαδικασίας αξιολόγησης των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ είναι χρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων για τη διόρθωση των εικόνων, είναι προφανές ότι η ακρίβεια των διορθώσεων αυτών θα εξαρτάται ισχυρά από το πλήθος και την πυκνότητα των εντοπιζόμενων «σημείων ελέγχου» στο χώρο. Και οι δύο παράμετροι, σπάνια έχουν ικανοποιητικές τιμές στην περίπτωση εικόνων ασθενών. Παρόλα αυτά, οι Chang και Fitzpatrick αντιμετώπισαν το συγκεκριμένο πρόβλημα με

ολοκλήρωση Runge-Kutta,¹¹² ενώ οι Reinsberg και συνεργάτες¹¹⁵ πρότειναν τη χρήση τεχνικών χωρικής ευθυγράμμισης των δύο σετ εικόνων ΑΜΣ βασιζόμενων, κυρίως, σε αλγορίθμους κοινής πληροφορίας (mutual information).

Στην πλειονότητα των δημοσιευμένων εφαρμογών τις μεθόδου, έχουν χρησιμοποιηθεί κατάλληλα ομοιώματα της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος, τα οποία προσφέρουν πληθώρα «σημείων ελέγχου» ανιχνεύσιμων στις εικόνες ΑΜΣ. Οι «πραγματικές» θέσεις (ή θέσεις «αναφοράς») των σημείων αυτών είτε είναι γνωστές λόγω προκαθορισμένης κατανομής των σημείων στο χώρο είτε προσδιορίζονται σε εικόνες CT, οι οποίες εμφανίζουν αμελητέα επίπεδα γεωμετρικής παραμόρφωσης. Το πρόβλημα με τη χρησιμοποίηση ομοιωμάτων, είναι ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οι μετρήσεις των SD χωρικών παραμορφώσεων δεν είναι αντιπροσωπευτικές αυτών που εμφανίζονται στις κλινικές εικόνες ασθενών (π.χ. δεν είναι εύκολη η προσομοίωση της ακριβούς γεωμετρίας της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος, δεν προβλέπεται η ύπαρξη ανομοιογενειών στα περισσότερα ομοιώματα κ.α.) Για την αξιολόγηση αυτού του τύπου γεωμετρικών παραμορφώσεων, έχουν προταθεί εναλλακτικές μέθοδοι, όπως η μέθοδος εξέλιξης της φάσης,¹²⁸ οι οποίες βασίζονται στην πληροφορία των κλινικών εικόνων του ασθενούς και δεν απαιτούν τη λήψη επιπλέον ακολουθίας ΑΜΣ. Από την άλλη πλευρά όμως, για την αξιολόγηση των SI χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, η χρήση ομοιωμάτων και η εφαρμογή της μεθόδου αναστροφής της πολικότητας στην κωδικοποίηση της συχνότητας, αποτελούν μονόδρομο.

II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

II.A ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

II.A1. Αξιοποίηση της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού για τον πειραματικό προσδιορισμό των παραγόντων παροχής μονάδας στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife.

Το 1998 ο κατασκευαστής της μονάδας Gamma Knife (ELEKTA ABTM, Stockholm, Sweden) συνέστησε στους χρήστες την αλλαγή του παράγοντα παροχής (output factor, OF) για το πεδίο ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου 4 mm από 0.80 σε 0.87. Ο νέος αυτός παράγοντας επιβεβαιώθηκε από αρκετούς ανεξάρτητους ερευνητές, χρησιμοποιώντας διάφορους ανιχνευτές, μεταξύ των οποίων και έναν πρωτότυπο θάλαμο ιονισμού υγρού, ανιχνευτές διόδων χωρίς θωράκιση, ανιχνευτές αδάμαντα, ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (ThermoLuminescent Dosimeters, TLD), δισκία αλανίνης και ακτινογραφικά και ραδιοχρωμικά φιλμ.^{61, 66} Παρόλα αυτά, οι μετρημένες τιμές OF_{4mm} κυμαίνονται από 0.835 με δισκία αλανίνης έως 0.887 με χρήση διόδων και 0.893 με χρήση του πρωτότυπου θαλάμου ιονισμού υγρού. Μια διακύμανση της τάξης του 7%.

Σε προηγούμενο πείραμα της ομάδας μας⁶⁸ χρησιμοποιώντας gel πολυμερισμού VIPAR⁸³, τα αποτελέσματα για τον OF_{4mm} βασιζόμενα σε μετρήσεις μεμονωμένων voxel, βρέθηκαν σε οριακή συμφωνία, εντός πειραματικών αβεβαιοτήτων, με την προτεινόμενη τιμή 0.87, ωστόσο η μέση μετρούμενη τιμή ήταν χαμηλότερη. Η τάση αυτή επιβεβαιώθηκε και σε επόμενο πείραμα⁷⁰ χρησιμοποιώντας το χημικό δοσίμετρο PABIG⁸⁵ και δύο ανεξάρτητες κατανομές δόσης από μεμονωμένα πεδία Gamma Knife στο ίδιο δοχείο με gel, ώστε να αποκλειστούν πιθανές αβεβαιότητες οφειλόμενες σε διακυμάνσεις των χαρακτηριστικών των χημικών δοσιμέτρων της ίδιας παρτίδας παρασκευής (intra-batch variability).

Είναι γεγονός, ότι η δοσιμετρία gel πολυμερισμού με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) δεν είναι η πλέον κατάλληλη δοσιμετρική μέθοδος για τις ανάγκες της καθημερινής κλινικής ρουτίνας, λόγω, κυρίως, των ιδιαίτερων απαιτήσεων για αυξημένο χρόνο απεικόνισης σε μαγνητικό τομογράφο, καθώς και του χρόνου της εξειδίκευσης που απαιτείται για την επαναλήψιμη παρασκευή και την

ακριβή βαθμονόμηση των δοσιμέτρων. Παρ' όλα αυτά, η μέθοδος έχει αποδειχτεί ικανή να αναδείξει και να ποσοτικοποιήσει μικρά συστηματικά σφάλματα στη δοσιμετρία στενών στερεοτακτικών πεδίων.⁴¹ Η ικανότητά της αυτή αποδίδεται στα συγκριτικά της πλεονεκτήματα, έναντι των συμβατικών δοσιμετρικών συστημάτων, όπως ο εγγενώς τρισδιάστατος χαρακτήρας της και η ισοδυναμία με νερό του δοσιμετρικού υλικού (gel), το οποίο συνιστά ταυτόχρονα και το ομοίωμα καθιστώντας περιττή την εφαρμογή θεωριών κοιλότητας και διορθώσεων λόγω διαταραχών του πεδίου.

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζεται μια ολοκληρωμένη πειραματική διαδικασία, βασισμένη σε χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού, η οποία εκμεταλλεύεται τα συγκριτικά πλεονεκτήματα των δοσιμέτρων αυτών και – σε συνδυασμό με μία βελτιστοποιημένη, τρισδιάστατη μεθοδολογική προσέγγιση – επιτρέπει τη λήψη αποτελεσμάτων υψηλής ακρίβειας για τον παράγοντα παροχής των στενών πεδίων ακτινοβολίας Gamma Knife. Τα αποτελέσματα και η πειραματική διαδικασία που παρουσιάζονται έτυχαν δημοσίευσης κατόπιν κρίσης στο διεθνές επιστημονικό περιοδικό “Medical Physics”.⁴⁴

II.A1.a Υλικά και Μέθοδοι

II.A1.a.1 Παρασκευή του δοσιμετρικού υλικού

Για τις ανάγκες της πειραματικής διαδικασίας χρησιμοποιήθηκε το βελτιστοποιημένο σύστημα χημικής δοσιμετρίας VIP gel πολυμερισμού με ΑΜΣ, όπως έχει διαμορφωθεί στα πλαίσια της ερευνητικής δραστηριότητας της ομάδας που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή.^{81, 84} Η σύνθεση VIP παρασκευάζεται σε κανονικές ατμοσφαιρικές συνθήκες παρουσία οξυγόνου, γεγονός που προσφέρει αυξημένη επαναληψιμότητα στα δοσιμετρικά της χαρακτηριστικά, ενώ, ταυτόχρονα, απλουστεύει τη διαδικασία και μειώνει σημαντικά το χρόνο παρασκευής της (βλ. παράγραφο I.A.6.ζ). Επιπλέον, τα δοσίμετρα VIP παρουσιάζουν χαμηλό κατώφλι ανιχνεύσιμης δόσης ενώ χαρακτηρίζονται από μεγάλο εύρος γραμμικής και δυναμικής απόκρισης (στη δόση), γεγονός που κληρονομήθηκε από τον «πρόγονό» τους, το VIPAR.

Αφού παρασκευάστηκε αρκετή ποσότητα δοσιμετρικού διαλύματος, τοποθετήθηκε σε τρία γυάλινα φιαλίδια ύψους 95 mm και εξωτερικής διαμέτρου 50 mm (με 2.5 mm πάχος τοιχώματος), για την ακτινοβόληση τους στη μονάδα Gamma Knife 4C που ήταν εγκατεστημένη στο θεραπευτήριο «ΥΓΕΙΑ» μέχρι το 2010 (αντικαταστήθηκε από το πιο πρόσφατο μοντέλο Gamma Knife, γνωστό με την εμπορική ονομασία “PERFEXION”). Ένα τέταρτο φιαλίδιο γεμίστηκε επίσης με διάλυμα VIP για τις ανάγκες της βαθμονόμησης, η οποία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πηγή βραχυθεραπείας ^{192}Ir υψηλού ρυθμού δόσης και ακολουθώντας τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην παράγραφο I.A.6.στ. Προκειμένου να καταστεί εφικτή η ακτινοβόληση του gel από την πηγή βραχυθεραπείας αποφεύγοντας ταυτόχρονη έκθεση του διαλύματος σε ατμοσφαιρικό οξυγόνο, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλος γυάλινος καθετήρας (εσωτερικής διαμέτρου 1.15 mm και πάχους τοιχωμάτων 0.9 mm) ο οποίος εισήλθε στο εσωτερικό του διαλύματος μέσα από το καπάκι του φιαλιδίου βαθμονόμησης. Όλα τα φιαλίδια κλείστηκαν ερμητικά χρησιμοποιώντας επιπλέον ταινίες Parafilm και Teflon για να αποτραπεί η διείσδυση οξυγόνου μέσα από το καπάκι τους. Τέλος, τα φιαλίδια φυλάχθηκαν σε σκοτεινό μέρος σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να στερεοποιηθεί το gel πριν από την ακτινοβόληση.

II.A1.a.2. Πειραματική διάταξη και ακτινοβολήσεις

Κάθε φιαλίδιο από αυτά που επρόκειτο να ακτινοβοληθούν στη μονάδα Gamma Knife 4C, τοποθετήθηκε σε κατάλληλο σφαιρικό ομοίωμα κεφαλής ασθενούς, το οποίο εξυπηρετεί ώστε το δοσίμετρο να διέλθει όλων των βημάτων της αλυσίδας θεραπείας: από την απεικόνιση και το σχεδιασμό της θεραπείας επί των εικόνων, μέχρι την τοποθέτηση σε θέση θεραπείας με το σύστημα αυτόματης τοποθέτησης και τέλος τη χορήγηση της δόσης. Σε κάθε ένα από τα τρία πειραματικά φιαλίδια (τα οποία στο εξής θα ονομάζονται φιαλίδια 1, 2 και 3) εναποτέθηκαν δύο ανεξάρτητες κατανομές δόσης χρησιμοποιώντας ένα από τα μεμονωμένα πεδία Gamma Knife: μία λίγο πάνω από το κέντρο του φιαλιδίου (η «επάνω» κατανομή) και μία 25 mm χαμηλότερα αυτής, προς τον πυθμένα του μπουκαλιού, κατά μήκος του άξονα z του στερεοτακτικού χώρου (η «κάτω» κατανομή).

Χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα σχεδιασμού θεραπείας (Treatment Planning System, TPS) Leksell GammaPlan (LGP) με τις προκαθορισμένες τιμές OF, οι οποίες

συστήνονται από τον κατασκευαστή, προγραμματίστηκε να χορηγηθεί δόση 35 Gy στο γεωμετρικό κέντρο κάθε κατανομής λαμβάνοντας υπόψη και τη συνεισφορά της μίας κατανομής δόσης στην άλλη. Η δόση των 35 Gy επελέγη έτσι ώστε η πειραματική αβεβαιότητα για το εύρος δόσεων που θα καταγραφεί σε κάθε ακτινοβολημένο φιαλίδιο gel να είναι στα ελάχιστα δυνατά επίπεδα ενώ βρίσκεται εντός της περιοχής γραμμικής απόκρισης της τυπικής καμπύλης βαθμονόμησης του gel VIP.¹⁰²



Σχήμα Π.Α1-1: Φωτογραφία των τριών φιαλιδίων που ακτινοβολήθηκαν στη μονάδα Gamma Knife 4C, αμέσως μετά την ακτινοβολή τους.

Στο φιαλίδιο 1 η «κάτω» κατανομή ακτινοβολήθηκε πρώτη με το πεδίο αναφοράς ονομαστικής διαμέτρου 18 mm (υπό το πρίσμα του προτεινόμενου δοσιμετρικού φορμαλισμού,⁴⁹ ο οποίος παρουσιάζεται στην παράγραφο I.A.5, το πεδίο αυτό είναι το f_{msr} για μια μονάδα Gamma Knife 4C), ενώ στη συνέχεια ακτινοβολήθηκε η «επάνω» κατανομή χρησιμοποιώντας το κράνος κατευθυντήρων των 8 mm. Η ακτινοβολήση του φιαλιδίου 2 περιελάμβανε το πεδίο των 18 mm πρώτα στην «κάτω» θέση και στη συνέχεια το μικρότερο πεδίο των 4 mm στην «επάνω» θέση. Το ακριβώς αντίθετο πλάνο ακτινοβολήσης (δηλ. πεδίο 4 mm πρώτα «κάτω» και στη συνέχεια 18 mm «επάνω») ακολουθήθηκε για το φιαλίδιο 3 για λόγους

πολλαπλότητας και επάρκειας. Μια φωτογραφία των τριών πειραματικών φιαλιδίων με το gel, αμέσως μετά την ακτινοβολήσή τους στη μονάδα Gamma Knife παρουσιάζεται στο σχήμα Π.Α1-1.

Όπως αναφέρθηκε, για τις ανάγκες βαθμονόμησης – σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό – της συγκεκριμένης παρτίδας VIP gel που χρησιμοποιήθηκε, το τέταρτο φιαλίδιο ακτινοβολήθηκε την ίδια μέρα σε μονάδα βραχυθεραπείας ^{192}Ir υψηλού ρυθμού δόσης με σύστημα αυτόματης μεταφόρτωσης της πηγής. Η πηγή προγραμματίστηκε να εναποθέσει 10 Gy σε απόσταση 1 cm από το κέντρο της πάνω στο εγκάρσιο επίπεδο που διχοτομεί τον κεντρικό της άξονα.

Π.Α1.α.3. Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Η «ανάγνωση» των ακτινοβολημένων χημικών δοσιμέτρων έλαβε χώρα 6 ημέρες μετά την ακτινοβολήση χρησιμοποιώντας απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε τομογράφο Philips Gyroscan NT, σταθερού μαγνητικού πεδίου έντασης 1.5 T. Για το σκοπό αυτό, επιλέχθηκε μια τρισδιάστατη (volume selective) CPMG ακολουθία ΑΜΣ (βλ. παράγραφο Ι.Β.1.δ.2) με 18 αντηχήσεις (αρχικός χρόνος αντήχησης (TE) 40 ms, χρόνος μεταξύ αλληπάληλων αντηχήσεων 40 ms και χρόνος επανάληψης (TR) 2300 ms). Και τα τέσσερα φιαλιδίων απεικονίστηκαν στην ίδια συνεδρία ΑΜΣ. Για τη διέγερση των πυρήνων υδρογόνου (πρωτόνια) και τη λήψη του σήματος πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) χρησιμοποιήθηκαν το ενσωματωμένο (στον τομογράφο) πηνίο σώματος εκπομπής ραδιοσυχνοτήτων (RF) και το τυπικό RF πηνίο-λήψης κεφαλής, αντίστοιχα. Τα φιαλίδια τοποθετήθηκαν στο κέντρο του πηνίου λήψης έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται φαινόμενα που οφείλονται σε ανομοιογένειες του πεδίου RF. Για ένα τετραγωνικό πεδίο απεικόνισης (FOV) πλευράς 130 mm ορίστηκαν μήτρες λήψης/ανακατασκευής εικόνας μεγέθους 240 x 240, ενώ για κάθε χρόνο αντήχησης, TE, ανακατασκευάστηκαν 56 εγκάρσιες τομές (επίπεδο xy στο στερεοτακτικό χώρο) πάχους 0.75 mm χωρίς αλληλοεπικάλυψη. Ως εκ τούτου, οι διαστάσεις του στοιχειώδους όγκου απεικόνισης (voxel) τόσο κατά τη λήψη όσο και κατά την ανακατασκευή των εικόνων ήταν $(0.54 \times 0.54 \times 0.75) \text{ mm}^3$, εφόσον δεν χρησιμοποιήθηκε γραμμική παρεμβολή. Ακριβώς πριν τη συνεδρία ΑΜΣ πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις ποιοτικού ελέγχου του μαγνητικού τομογράφου χρησιμοποιώντας το ομοίωμα ACR έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η ποιότητα

εικόνας, συμπεριλαμβανομένης και της ομοιογένειας στην ένταση του σήματος, ανταποκρίνεται στις υψηλές προδιαγραφές του συστήματος.

Για κάθε μια από τις 56 ανακατασκευασμένες τομές, χρησιμοποιήθηκαν οι 18 εικόνες βάσης (σ.σ. οι εικόνες που αντιστοιχούν σε κάθε αντήχηση) προκειμένου να υπολογιστεί ένας χάρτης τιμών του χρόνου εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, T_2 , προσαρμόζοντας μια εκθετική συνάρτηση στην κατανομή της έντασης σήματος NMR συναρτήσει του χρόνου αντήχησης για κάθε εικονοστοιχείο (pixel) της εκάστοτε τομής. Η πρώτη εικόνα βάσης για κάθε τομή δεν χρησιμοποιήθηκε λόγω ατελειών στην καμπύλη εκθετικής ελάττωσης του σήματος.¹²⁹ Οι 56 τομές – πίνακες τιμών T_2 συνδυάστηκαν για να κατασκευαστεί μία τρισδιάστατη μήτρα τιμών R_2 ($=1/T_2$) για κάθε φιαλίδιο με gel. Οι με αυτό τον τρόπο υπολογισθείσες μήτρες τιμών R_2 δίνουν τη δυνατότητα ανασύστασης του απεικονιζόμενου όγκου του gel σε οποιοδήποτε επιθυμητό ορθογώνιο ή πλάγιο επίπεδο.

II.A1.a.4. Σχετικές μετρήσεις παραγόντων παροχής (OF) με τα χημικά δοσόμετρα gel πολυμερισμού

Το ισόκεντρο (ή Unit Center Point, UCP) σε μια μονάδα Gamma Knife 4C ορίζεται ως το μηχανικό σημείο στο οποίο συγκλίνουν οι 201 δέσμες πηγών ^{60}Co (βλ. παράγραφο I.A.5.a.2). Ο σχετικός παράγοντας παροχής (OF) για κάθε μεμονωμένο πεδίο ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου s (όπου $s = 4 \text{ mm}, 8 \text{ mm}, 14 \text{ mm}$) ορίζεται ως ο λόγος του ρυθμού δόσης στο UCP, $\dot{D}_s(\text{UCP})$, για αυτό το πεδίο, προς τον αντίστοιχο ρυθμό δόσης του πεδίου αναφοράς των 18 mm, $\dot{D}_{18\text{mm}}(\text{UCP})$:

$$OF_s = \frac{\dot{D}_s(\text{UCP})}{\dot{D}_{18\text{mm}}(\text{UCP})} \quad (\text{II.A1} - 1)$$

Στην παρούσα εργασία μετρήθηκαν οι παράγοντες παροχής για τα πεδία που διαμορφώνονται από τα κράνη κατευθυντήρων ονομαστικής διαμέτρου 4 mm και 8 mm ($OF_{4\text{mm}}$ και $OF_{8\text{mm}}$, αντίστοιχα) χρησιμοποιώντας το σύστημα χημικής δοσιμετρίας VIP gel πολυμερισμού με ΑΜΣ. Σε μια προσπάθεια να αποκλειστούν πιθανές μικρές μεταβολές που μπορεί να εμφανίζει η απόκριση του χημικού δοσιμέτρου σε διαφορετικά φιαλίδια, τα πειραματικά αποτελέσματα για τους OF στηρίχθηκαν σε μετρήσεις εντός του ίδιου φιαλιδίου. Συνεπώς από το φιαλίδιο 1

προέκυψε η πειραματική εκτίμηση του OF_{8mm} , ενώ στα φιαλίδια 2 και 3 μετρήθηκε δύο φορές ανεξάρτητα ο OF_{4mm} .

Όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο II.A1.a.2, για το σχεδιασμό του πλάνου ακτινοβολήσης και τη χορήγηση 35 Gy στο κέντρο κάθε πεδίου Gamma Knife, χρησιμοποιήθηκαν οι προκαθορισμένες τιμές OF για κάθε κράνος κατευθυντήρα ονομαστικής διαμέτρου s ($= 0.870$ για $s = 4$ mm, 0.956 για $s = 8$ mm και 1 , εξ ορισμού, για $s = 18$ mm). Δεδομένου ότι η απόκριση, R_2 , του δοσιμέτρου VIP είναι γραμμική με τη δόση (D) μέχρι περίπου τα 35 Gy (δηλαδή, ισχύει $R_2 = a \cdot D + b$) και απουσία συστηματικών αβεβαιοτήτων, οποιαδήποτε διαφορά στην καθαρή απόκριση του gel ($R_2 - b$) στο UCP μεταξύ των πεδίων διαμέτρου s mm ($s = 4$ ή 8) και του πεδίου των 18 mm σε κάθε φιαλίδιο, μπορεί μόνο να αποδοθεί σε διαφορές μεταξύ της τιμής του πειραματικά προσδιορισμένου (OF_s^{gel}) από τον προκαθορισμένο (OF_s^{TPS}) παράγοντα παροχής, δηλαδή:

$$\frac{OF_s^{gel}}{OF_s^{TPS}} = \frac{R_{2,s}(UCP) - b}{R_{2,18mm}(UCP) - b} \Leftrightarrow OF_s^{gel} = \frac{R_{2,s}(UCP) - b}{R_{2,18mm}(UCP) - b} * OF_s^{TPS} \quad (II.A1 - 2)$$

Σύμφωνα με την Εξ. (II.A1-2), τα πειραματικά αποτελέσματα OF_s^{gel} δεν εξαρτώνται από την ευαισθησία, a , του δοσιμέτρου, παρά μόνο από τη τιμή της τεταγμένης επί τη αρχή, b , της ευθείας βαθμονόμησης και τις τιμές R_2 στο UCP. Το ίδιο ισχύει και για τη σχετική πειραματική αβεβαιότητα, η οποία μπορεί να προσδιοριστεί με διάδοση σφαλμάτων στην Εξ. (II.A1-2) και θα πρέπει να διατηρηθεί σε όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα ώστε να μην επισκιάζει πιθανές διαφορές μεταξύ OF_s^{gel} και OF_s^{TPS} .

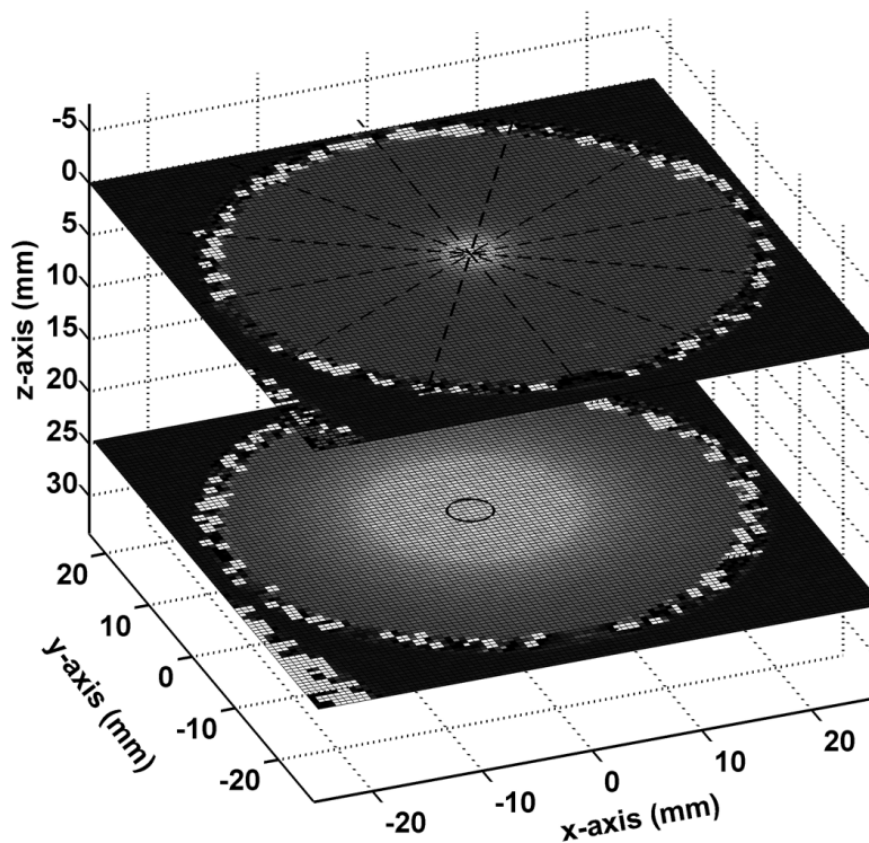
Σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η σχετικά υψηλή χωρική αβεβαιότητα που εισάγεται με τη χρησιμοποίηση μηχανικών δεικτών προσδιορισμού της θέσης,⁶⁸ για τον εντοπισμό του UCP υιοθετήθηκε μια εναλλακτική μεθοδολογία η οποία στηρίζεται στις τρισδιάστατες κατανομές δόσης που μετρήθηκαν πειραματικά. Δεδομένης της συμμετρικής χωρικής διάταξης των 201 πηγών ^{60}Co , το κέντρο μάζας (KM) κάθε κατανομής δόσης από μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife μπορεί με καλή ακρίβεια να θεωρηθεί ότι συμπίπτει με το UCP. Για τον προσδιορισμό των συντεταγμένων του KM κάθε κατανομής, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο λογισμικό εργαλείο το οποίο βασίζεται σε στοιχειώδεις ρουτίνες

επεξεργασίας εικόνας.⁷⁰ Συγκεκριμένα, οι τρισδιάστατες επιφάνειες ίσης δόσης για κάθε κατανομή (οι οποίες αντιστοιχούν σε καταγεγραμμένες επιφάνειες ίσων τιμών R_2 στο gel), θεωρήθηκαν ως στερεά σώματα στο χώρο, επιτρέποντας τον προσδιορισμό του ΚΜ τους. Οι συντεταγμένες του ΚΜ κάθε κατανομής, προέκυψαν από τις μέσες συντεταγμένες των ΚΜ διαδοχικών επιφανειών ίσης δόσης (ή ίσων τιμών R_2), με την τυπική απόκλιση τους να ορίζει την αβεβαιότητα προσδιορισμού του ΚΜ της συνολικής κατανομής σε κάθε διεύθυνση. Οι τιμές δόσης των ισο-επιφανειών επιλέχθηκαν χρησιμοποιώντας τα προφίλ σχετικής δόσης για κάθε κατανομή, φροντίζοντας να εμπίπτουν στις περιοχές γραμμικής αύξησης και ελάττωσης της δόσης. Ο έλεγχος του εργαλείου αυτού σε δοσιμετρικά δεδομένα που παρήχθησαν από προσομοιώσεις MC έδειξε ότι επιτυγχάνει (χωρική) ακρίβεια καλύτερη από 0.2 mm στον προσδιορισμό του ΚΜ κάθε κατανομής δόσης μεμονωμένων πεδίων ακτινοβολίας Gamma Knife, με τη μεγαλύτερη απόκλιση να εμφανίζεται στην περίπτωση του πεδίου των 18 mm, όπου βέβαια η αντίστοιχη κατανομή δόσης δεν είναι πλήρως συμμετρική κατά τον άξονα z του στερεοτακτικού χώρου.

Τα πειραματικά προσδιορισμένα ΚΜ των εκάστοτε δύο κατανομών δόσης ανά φιαλίδιο προσφέρουν τη δυνατότητα καθορισμού του καρτεσιανού συστήματος αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας πειραματικής διαδικασίας. Πιο συγκεκριμένα, ο άξονας z του συστήματος αυτού περνά από τα ΚΜ των δύο κατανομών δόσης ενώ οι άξονες x και y επιλέγονται τυχαία επί του επιπέδου που είναι κάθετο στον άξονα z, λόγω της συμμετρίας που παρουσιάζουν οι κατανομές δόσης Gamma Knife σε αυτό το επίπεδο. Η αρχή του συστήματος αναφοράς για κάθε φιαλίδιο επιλέχθηκε να είναι στο κέντρο μάζας της «επάνω» κατανομής. Σημειώνεται ότι, το περιγραφόμενο σύστημα συντεταγμένων είναι χωρικά ευθυγραμμισμένο με το σύστημα στερεοτακτικό συντεταγμένων Leksell (σ.σ. που ορίζει το στερεοτακτικό χώρο Leksell) με ακρίβεια που καθορίζεται από την ακρίβεια σύμπτωσης του ΚΜ κάθε κατανομής δόσης με το UCP της μονάδας Gamma Knife.

Οι τιμές R_2 που αντιστοιχούν στο «κεντρικό voxel» κάθε κατανομής, το voxel δηλαδή μέσα στο οποίο βρίσκεται το ΚΜ της, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μια αδρή εκτίμηση των πειραματικά προσδιορισμένων OF με βάση την Εξ. (II.A1-2).

Για το πεδίο των 18 mm σε κάθε φιαλίδιο, η τιμή $R_{2,18mm}(UCP)$ υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος των τιμών 27 voxel που βρίσκονται σε ένα κύκλο ακτίνας 2 mm, επί του κεντρικού εγκάρσιου επιπέδου γύρω από το ΚΜ (βλ. σχήμα Π.Α1-2). Η προσέγγιση αυτή στηρίζεται στη σχετικά μεγάλη περιοχή πλατό που παρουσιάζει η κατανομή δόσης του συγκεκριμένου πεδίου στο κεντρικό εγκάρσιο επίπεδο. Η στατιστική αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της τιμής $R_{2,18mm}(UCP)$, εκφράστηκε από την τυπική απόκλιση του μέσου όρου και βρέθηκε κάτω από 1%. Για τα μικρότερα πεδία, όμως, η παραπάνω μεθοδολογία δεν είναι ενδεδειγμένη εφόσον θα εισήγαγε σημαντικά συστηματικά σφάλματα λόγω φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης (volume averaging). Έτσι, για τον καθορισμό των αντίστοιχων τιμών $R_{2,8mm}(UCP)$ και $R_{2,4mm}(UCP)$ ακολουθήθηκαν δύο



Σχήμα Π.Α1-2: Τρισδιάστατη αναπαράσταση των χαρτών τιμών R_2 στα κεντρικά εγκάρσια επίπεδα ($z = 0$ mm και $z = 24.63$ mm) των κατανομών δόσης των 4 mm (επάνω) και των 18 mm (κάτω) από το φιαλίδιο 2. Οι διακεκομμένες γραμμές στην κατανομή για το πεδίο των 4 mm υποδεικνύουν τις διευθύνσεις των έξι προφίλ (με βήμα 30°) που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της τιμής R_2 «παρεμβολής» που αντιστοιχεί στο ΚΜ της κατανομής αυτής. Ο κύκλος που φαίνεται στην κάτω τομή σημειώνει την περιοχή μέσα στην οποία υπολογίστηκε η μέση τιμή των καταγεγραμμένων τιμών R_2 , για να βρεθεί η τιμή που αντιστοιχεί στο κέντρο της κατανομής των 18 mm.

διαφορετικές προσεγγίσεις επεξεργασίας των πειραματικών δεδομένων, σε μια προσπάθεια να αποκτηθούν αποτελέσματα υψηλής ακρίβειας.

Στην πρώτη προσέγγιση οι τιμές R_2 που αντιστοιχούν στα κέντρα των πεδίων των 4 mm και των 8 mm [σ.σ. ($R_{2,s}(UCP)$, $s = 4, 8$ mm)] υπολογίστηκαν από πολλαπλές μετρήσεις προφίλ R_2 επί του κεντρικού εγκάρσιου επιπέδου (xy) για κάθε πεδίο. Το επίπεδο αυτό προσδιορίζεται με εξαιρετική ακρίβεια ($\leq 0,2$ mm) για κάθε κατανομή δόσης εντός του καρτεσιανού συστήματος αναφοράς που περιγράφηκε. Αναλυτικά, επιλέχθηκαν έξι εγκάρσια προφίλ τιμών R_2 (με βήμα 30°), φροντίζοντας να διέρχονται από το ΚΜ κάθε κατανομής. Οι μετρήσεις από κάθε προφίλ τιμών R_2 , χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιορισθεί το μέσο, κεντρικό, εγκάρσιο προφίλ, υπολογίζοντας το μέσο όρο των τιμών R_2 που αντιστοιχούν στην ίδια απόσταση από το ΚΜ της εκάστοτε κατανομής. Στη συνέχεια, σε κάθε μέσο προφίλ τιμών R_2 προσαρμόστηκε κατάλληλη πολυωνυμική συνάρτηση και η προβλεπόμενη τιμή της σε μηδενική απόσταση από το ΚΜ (σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%) χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της αντίστοιχης τιμής $R_{2,s}(UCP)$ ($s = 4, 8$ mm). Οι συντελεστές κάθε συνάρτησης προσαρμογής προσδιορίστηκαν με σταθμισμένη παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων, όπου οι παράγοντες στάθμισης (τα βάρη) θεωρήθηκαν ίσα με το αντίστροφο τετράγωνο της τυπικής απόκλισης των τιμών R_2 που αντιστοιχούν στην ίδια απόσταση από το ΚΜ κάθε κατανομής. Ακολουθώντας αυτήν την προσέγγιση η αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της τιμής «παρεμβολής» για κάθε κατανομή δόσης βρέθηκε να είναι κάτω από 1,5%.

Στη δεύτερη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε η δυνατότητα που προσφέρει η χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού να προσομοιωθούν μετρήσεις μεταβλητού ενεργού όγκου από μία μόνο ακτινοβολία. Εν προκειμένω, αλληπάλληλοι σφαιρικοί όγκοι αυξανόμενης ακτίνας γύρω από το ΚΜ των κατανομών δόσης των 4 mm και 8 mm, ορίστηκαν εντός των πειραματικών φιαλιδίων ως ενεργοί όγκοι ολοκλήρωσης της δόσης. Πρακτικά, εντός της τρισδιάστατης μήτρας τιμών R_2 που αντιστοιχεί σε κάθε φιαλίδιο gel, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των τιμών R_2 των voxel που βρίσκονταν εντός των σφαιρικών όγκων, προσομοιάζοντας με αυτόν τον τρόπο μετρήσεις μεταβλητού ενεργού όγκου για τον προσδιορισμό της τιμής $R_{2,s}(UCP)$ ($s = 4, 8$ mm). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, αυξανόμενου του ενεργού όγκου, η ακρίβεια της μέτρησης ελαττώνεται λόγω συστηματικών σφαλμάτων που εισάγονται από τον

υπολογισμό μέσω των τιμών διαφορετικών δόσεων, ενώ η επαναληψιμότητα (εκφραζόμενη διαμέσου της στατιστικής αβεβαιότητας) αυξάνεται. Η στατιστική αβεβαιότητα που αποδίδεται σε κάθε μέτρηση υπολογίστηκε ως η αβεβαιότητα της μέσης τιμής R_2 που υπολογίζεται για κάθε όγκο δια την τετραγωνική ρίζα του πλήθους των voxel που αθροίζονται. Για κάθε φιαλίδιο gel, οι τιμές $R_{2,s}(UCP)$ που υπολογίστηκαν με αυτή την προσέγγιση μαζί με την αντίστοιχη τιμή $R_{2,18mm}(UCP)$ χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή αποτελεσμάτων OF_s^{gel} για διαφορετικούς ευαίσθητους όγκους, ακολουθώντας την Εξ. (II.A1-2). Προσαρμόζοντας μια πολυωνυμική συνάρτηση σε κάθε σύνολο δεδομένων OF_s^{gel} – ευαίσθητου όγκου και λαμβάνοντας υπόψιν τη στατιστική αβεβαιότητα κάθε ξεχωριστής μέτρησης, αποκτάται η «προεκβαλλόμενη σε μηδενικό όγκο» πειραματική τιμή OF_s^{gel} (σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%).

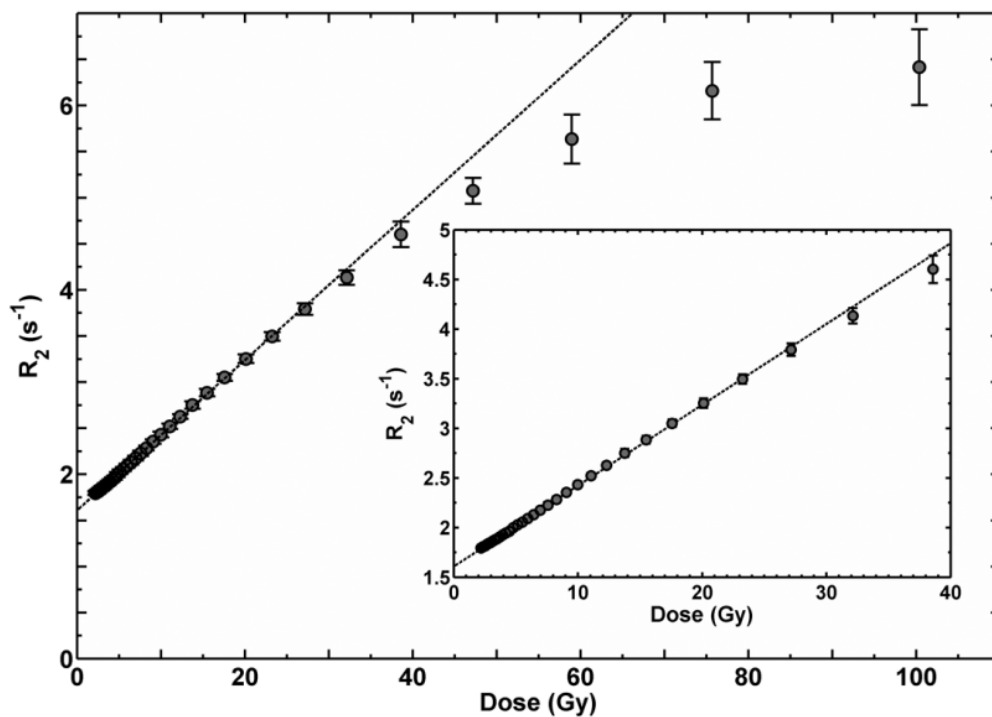
II.A1.a.5. Προσομοιώσεις Monte Carlo

Για τις ανάγκες της παρούσας πειραματικής διαδικασίας, επιστρατεύτηκαν και δοσιμετρικοί υπολογισμοί προσομοίωσης MC. Για το σκοπό αυτό έλαβαν χώρα δύο ανεξάρτητες προσομοιώσεις της πειραματικής διαδικασίας χρησιμοποιώντας τον κώδικα FLUKA 2006.3b,^{130, 131} με μόνη διαφορά τη γεωμετρία προσομοίωσης: Η μία αφορούσε την πραγματική πειραματική διάταξη (δηλαδή το ομοίωμα κεφαλής από Plexiglas, τα γυάλινα φιαλίδια και το υλικό του gel) ενώ στην άλλη οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί αφορούσαν ομοιογενή γεωμετρία νερού ίδιων διαστάσεων με το σφαιρικό ομοίωμα κεφαλής. Το απλοποιημένο μοντέλο της μονάδας ακτινοβολήσης Gamma Knife που παρουσιάζεται από τους Al-Dwery και Lallena,¹³² εισήχθη στη γεωμετρία προσομοίωσης γράφοντας κατάλληλη ρουτίνα FLUKA. Η εναπόθεση ενέργειας καταγράφηκε χρησιμοποιώντας τις προκαθορισμένες ρυθμίσεις της επιλογής CALORIME. Έγιναν επίσης χωριστές προσομοιώσεις μεταβλητού μεγέθους κελιού καταγραφής της δόσης (συμπεριλαμβανομένου και του μεγέθους του voxel κατά τη λήψη των εικόνων ΑΜΣ του ομοιώματος κεφαλής) για την προσομοίωση της μέτρησης του παράγοντα παροχής συναρτήσει του ευαίσθητου όγκου του ανιχνευτή. Σε κάθε προσομοίωση καταγράφονταν 2×10^9 αρχικά σωματίδια, καταλήγοντας σε στατιστική αβεβαιότητα κάτω του 1% για μέγεθος κελιού $(0.5 \times 0.5 \times 0.75) \text{ mm}^3$.

II.A1.β. Αποτελέσματα και συζήτηση

II.A1.β.1. Βαθμονόμηση απόκρισης – δόσης και τιμές $R_{2,18mm}(UCP)$

Όπως υπαγορεύει η Εξ. (II.A1-2), η οποία συζητήθηκε στην παράγραφο II.A1.α.4, πέρα από τις τιμές $R_{2,s}(UCP)$ για $s = 4 \text{ mm}$ ή 8 mm , απαιτούνται και οι αντίστοιχες τιμές $R_{2,18mm}(UCP)$ αλλά και η καμπύλη βαθμονόμησης της απόκρισης του χημικού δοσιμέτρου (για τη συγκεκριμένη παρτίδα παρασκευής VIP gel) προκειμένου να προσδιοριστούν πειραματικά οι παράγοντες παροχής OF_s^{gel} .



Σχήμα II.A1-3: Δεδομένα απόκρισης (R_2) – δόσης για τη σύνθεση VIP gel, τα οποία προήλθαν από το φιαλίδιο βαθμονόμησης (φιαλίδιο 4). Το ένθετο εστιάζει στην περιοχή γραμμικής απόκρισης, όπου έχει χαραχτεί και η αντίστοιχη συνάρτηση προσαρμογής που περιγράφει την απόκριση.

Στο σχήμα II.A1-3 παρουσιάζονται τα δεδομένα απόκρισης (R_2) – δόσης που χρησιμοποιήθηκαν για τη βαθμονόμηση του δοσιμέτρου VIP gel που χρησιμοποιήθηκε, όπως προέκυψαν από την ανάλυση της τρισδιάστατης μήτρας τιμών R_2 του φιαλιδίου 4, το οποίο ακτινοβολήθηκε με την πηγή ^{192}Ir (βλ. παράγραφο II.A1.α.2), ακολουθώντας τη μεθοδολογία που παρουσιάζεται στην ενότητα I.A.6.στ και, αναλυτικότερα, σε δημοσιευμένη εργασία της ομάδας μας.¹⁰² Παρατηρείται γραμμική απόκριση για το εύρος δόσεων από περίπου τα 2.5 Gy μέχρι περίπου τα 40 Gy, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί μια περιοχή υπογραμμικής απόκρισης μέχρι

τουλάχιστον τα 100 Gy. Στο ένθετο του σχήματος Π.Α1-3, παρουσιάζεται λεπτομερέστερα η περιοχή (2.5 – 38.6) Gy, όπου έγινε γραμμική προσαρμογή του τύπου: $R_2 = a \cdot D + b$, χρησιμοποιώντας σταθμισμένη παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων (με βάρη στάθμισης $w_i = \frac{1}{\sigma_{R_i}^2}$). Το αποτέλεσμα ήταν:

$$R_2 = (0.0814 \pm 0.0007) \cdot D + (1.610 \pm 0.005) \quad (\text{II. A1} - 3)$$

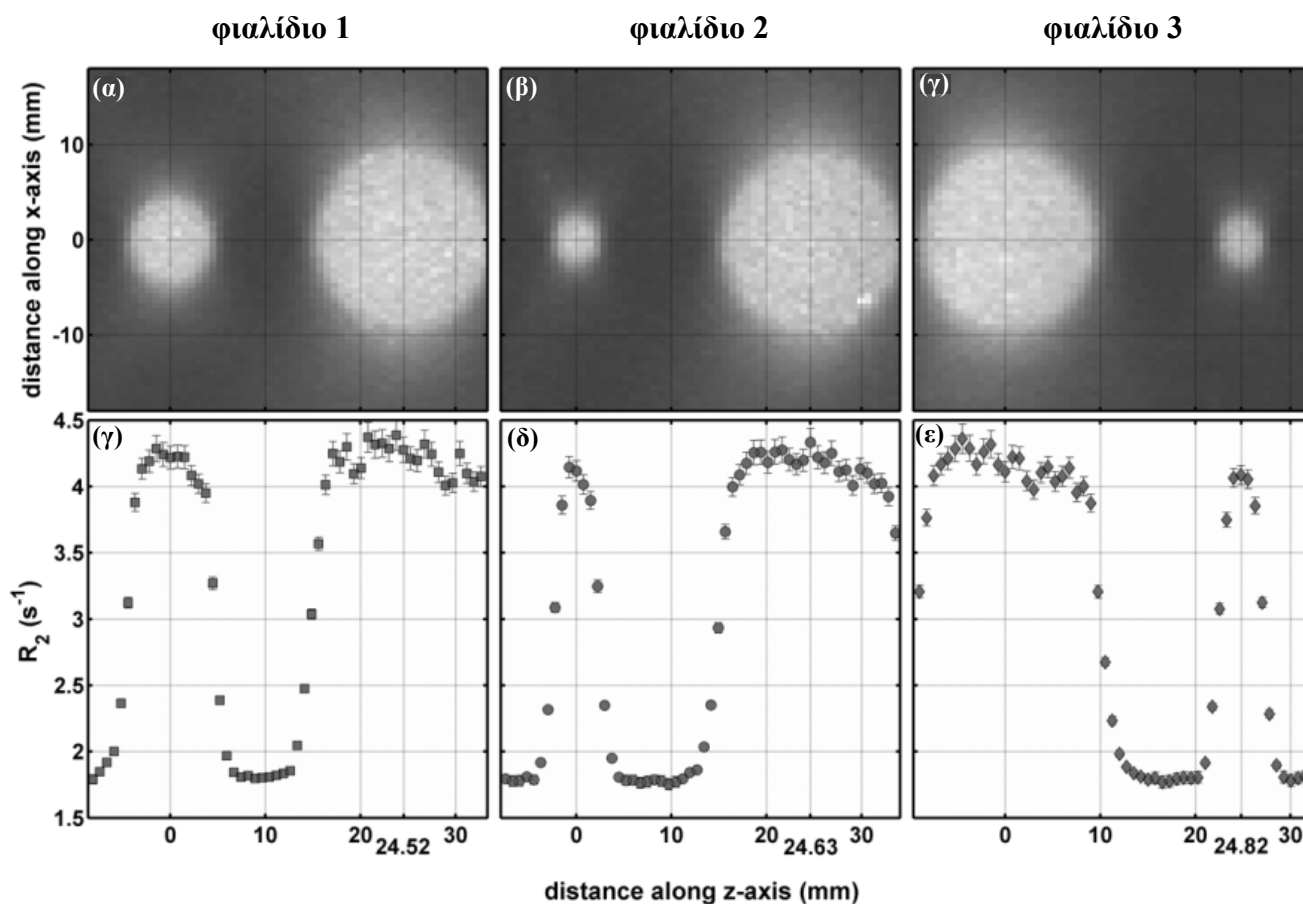
Το μέγεθος $[R_2 - b]$, το οποίο αντιστοιχεί στην «καθαρή» απόκριση λόγω ακτινοβολίας εφόσον είναι ευθέως ανάλογο της εναποτιθέμενης δόσης, θα αναφέρεται στο εξής ως R_{2NET} .

Ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην παράγραφο Π.Α1.α.4 οι τιμές $R_{2,18mm}(UCP)$ που αντιστοιχούν στο κέντρο των κατανομών 18 mm βρέθηκαν ίσες με $(4.286 \pm 0.018) s^{-1}$, $(4.244 \pm 0.017) s^{-1}$ και $(4.282 \pm 0.021) s^{-1}$ για τα φιαλίδια 1, 2 και 3 αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές είναι σε συμφωνία καλύτερη από 1% δείχνοντας ότι η μεταβολή της απόκρισης του δοσιμέτρου στα διαφορετικά φιαλίδια είναι σχεδόν αμελητέα. Οι αντίστοιχες τιμές $R_{2NET,18mm}(UCP)$ που θα χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό των πειραματικών αποτελεσμάτων OF_s^{gel} βρέθηκαν ίσες με $(2.676 \pm 0.019) s^{-1}$, $(2.634 \pm 0.018) s^{-1}$ και $(2.672 \pm 0.022) s^{-1}$ για τα φιαλίδια 1, 2 και 3 αντίστοιχα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με την καμπύλη βαθμονόμησης του χημικού δοσιμέτρου [Εξ. (II.A1-3)] οι υπολογισμένες τιμές $R_{2NET,18mm}(UCP)$ αντιστοιχούν σε επίπεδα δόσης χαμηλότερα της προγραμματισμένης δόσης των 35 Gy. Παρόλα αυτά, όπως επιβεβαίωσαν και τα αποτελέσματα από τις προσομοιώσεις MC, το γεγονός αυτό οφείλεται στη διαφορά των χαρακτηριστικών σκέδασης μεταξύ του Plexiglas (που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του ομοιώματος κεφαλής) και του νερού (υλικό που θεωρεί το GammaPlan). Οι προσομοιώσεις MC για την ακριβή πειραματική διάταξη ακτινοβολήσης του ομοιώματος κεφαλής, καθώς και για ομογενές ομοίωμα νερού ίδιων διαστάσεων επιβεβαιώνουν ότι σχετικές δοσιμετρικές ποσότητες όπως οι παράγοντες παροχής δεν επηρεάζονται, εντός των στατιστικών αβεβαιοτήτων της προσομοίωσης, από τη χρήση Plexiglas.

II.A1.β.2. Παράγοντας παροχής του πεδίου ονομαστικής διαμέτρου 8 mm

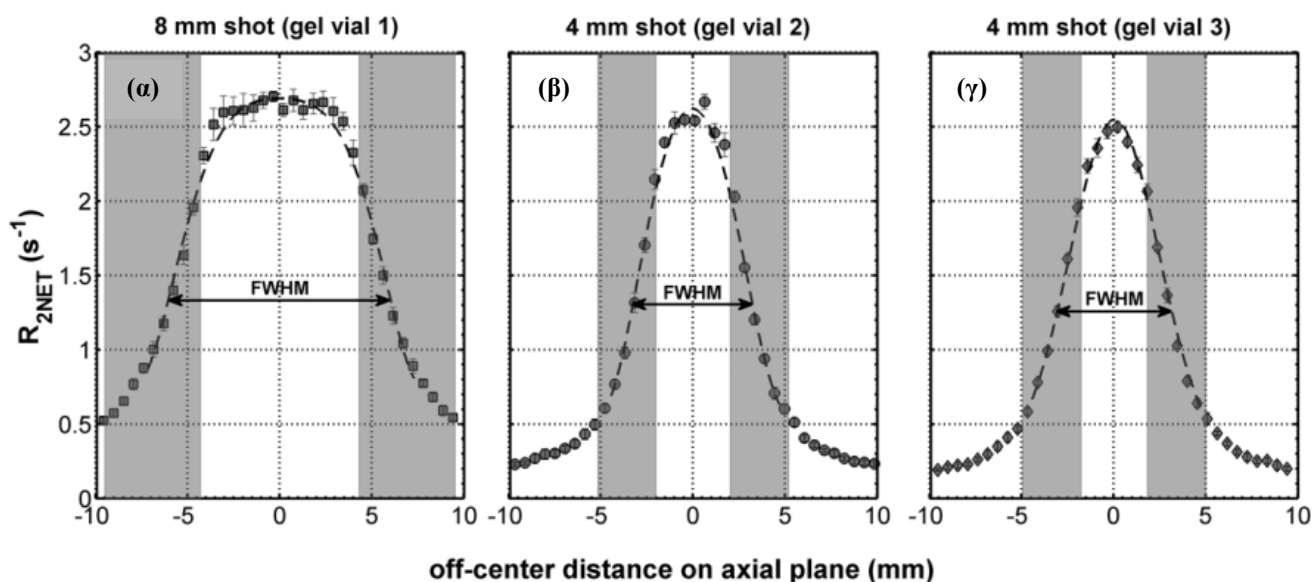
Στο σχήμα II.A1-4(α) παρουσιάζεται ο πίνακας τιμών R_2 όπως ανασυστάθηκε για το κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο ($y = 0$) του φιαλιδίου 1. Όπως φαίνεται, η σχετική απόσταση μεταξύ των πειραματικά καθορισμένων ΚΜ των κατανομών που αντιστοιχούν στα χορηγηθέντα πεδία των 8 και 18 mm, βρέθηκε ίση με (24.52 ± 0.04) mm. Η τιμή αυτή είναι σε συμφωνία με την προγραμματισμένη απόσταση των 25 mm, εντός της ονομαστικής χωρικής αβεβαιότητας στην εναπόθεση της δόσης της μονάδας Gamma Knife (0.5 mm). Στο γράφημα II.A1-4(δ) παρουσιάζεται το αντίστοιχο προφίλ τιμών R_2 κατά μήκος του άξονα z. Λαμβάνοντας υπόψη, συνολικά, την κατανομή των δεδομένων προφίλ, φαίνεται ότι οι τιμές R_2 που αντιστοιχούν στα κέντρα των πεδίων 8 mm και 18 mm, βρίσκονται σε συμφωνία, εντός στατιστικών αβεβαιοτήτων. Σε αυτή την περίπτωση, σύμφωνα και με την Εξ. (II.A1-2), η πειραματική τιμή του παράγοντα παροχής για το πεδίο των 8 mm,



Σχήμα II.A1-4: Στην επάνω σειρά (α-γ) παρουσιάζονται οι ανακατασκευασμένοι πίνακες τιμών R_2 που αντιστοιχούν στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο των χορηγηθέντων κατανομών δόσης σε κάθε φιαλίδιο. Στην κάτω σειρά (δ-ζ) παρουσιάζεται το αντίστοιχο, για κάθε κατανομή, προφίλ τιμών R_2 κατά μήκος του άξονα z.

OF_{8mm}^{gel} , θα πρέπει να συμφωνεί με την προκαθορισμένη τιμή που συστήνει ο κατασκευαστής, OF_{8mm}^{TPS} . Χρησιμοποιώντας – παρόλα αυτά – την προσέγγιση του «κεντρικού voxel» εξάγεται μια αδρή (ποιοτική) εκτίμηση του πειραματικά μετρημένου OF_{8mm}^{gel} , η οποία δεν επιβεβαιώνει την προηγούμενη παρατήρηση. Συγκεκριμένα, η τιμή R_2 που καταγράφηκε στο «κεντρικό voxel» του πεδίου των 8 mm, βρέθηκε ίση με $(4.176 \pm 0.082) s^{-1}$, αντιστοιχούμενη σε τιμή R_{2NET} ίση με $(2.566 \pm 0.082) s^{-1}$. Εφαρμόζοντας την Εξ. (II.A1-2), χρησιμοποιώντας και την τιμή $R_{2NET,18mm}(UCP)$ που υπολογίστηκε για το πεδίο των 18 mm του φιαλιδίου 1 (βλ. προηγούμενη παράγραφο II.A1.β.1), προκύπτει παράγοντας παροχής OF_{8mm}^{gel} ίσος με 0.917 ± 0.030 , τιμή κατά 4,3% χαμηλότερη της προτεινόμενης (0,956) από τον κατασκευαστή.

Ακολουθώντας την προσέγγιση της «παρεμβολής» (βλ. παράγραφο II.A1.α.4) υπολογίστηκε το μέσο προφίλ τιμών R_2 επί του κεντρικού εγκάρσιου επιπέδου στο πεδίο των 8 mm, χρησιμοποιώντας έξι ομοεπίπεδα προφίλ που τέμνονται στο κέντρο της κατανομής. Στα δεδομένα μέσου προφίλ R_2 προσαρμόστηκε μία πολυωνυμική συνάρτηση έκτου βαθμού. Στο σχήμα II.A1-5(α) παρουσιάζεται το αντίστοιχο προφίλ μέσω των τιμών R_{2NET} , καθώς και η προσαρμοσμένη πολυωνυμική συνάρτηση, από την οποία προέκυψε η τιμή $R_{2NET,8mm}(UCP) = (2.663 \pm 0.048) s^{-1}$. Σημειώνεται ότι η



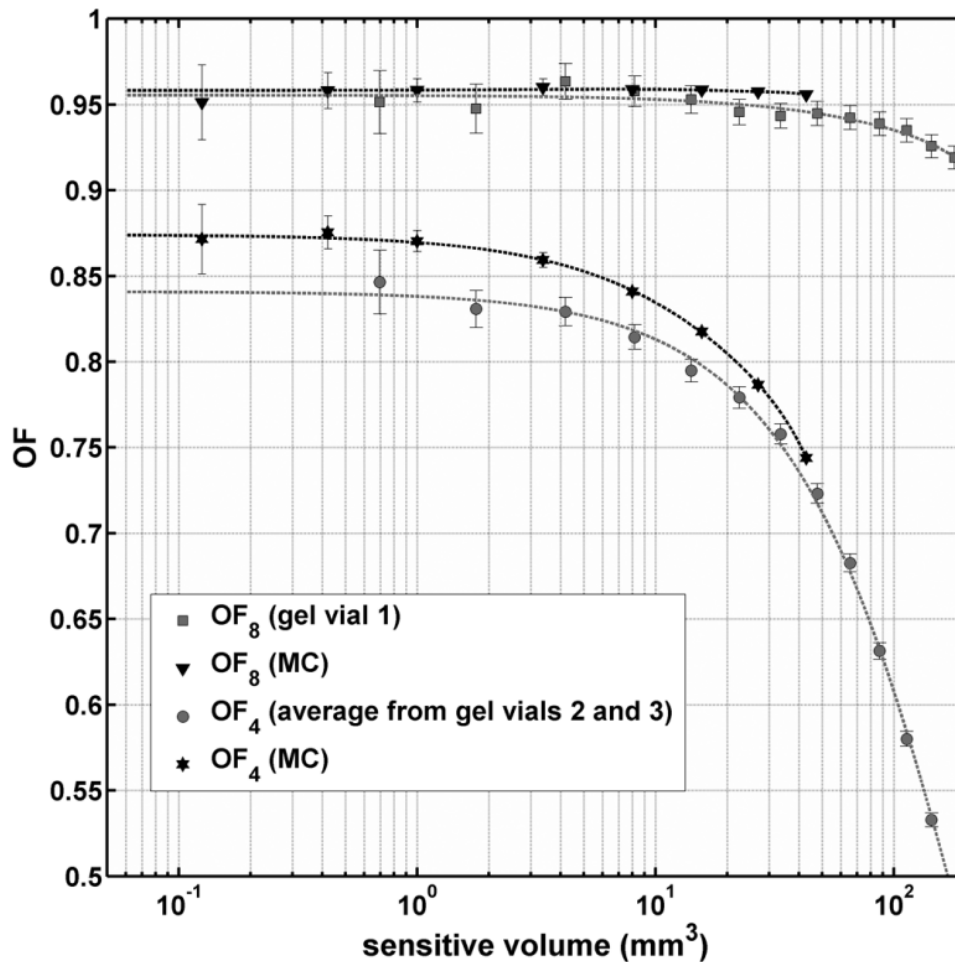
Σχήμα II.A1-5: Τα «μέσα» προφίλ τιμών R_{2NET} επί του κεντρικού εγκάρσιου επιπέδου της κατανομής των 8 mm (α) και 4 mm (β, γ), από τα φιαλίδια 1, 2 και 3, αντίστοιχα. Το αποτέλεσμα της προσαρμογής πολυωνύμου στα δεδομένα του κάθε προφίλ, χαράσσεται με διακεκομμένη γραμμή. Σημειώνονται επίσης το FWHM καθώς και η περιοχή παρασκιάς 80%-20% προς τη «θετική» και την «αρνητική» διεύθυνση.

τιμή αυτή είναι σε καλή συμφωνία την αυτήν που προκύπτει λαμβάνοντας το μέσο όρο τιμών R_{2NET} στο μικρό πλατό δόσης που εμφανίζει το πεδίο των 8 mm στο κεντρικό εγκάρσιο πεδίο (2.657 ± 0.069), αλλά η τελευταία παρουσιάζει σχετικά μεγαλύτερη αβεβαιότητα. Ενισχύοντας επιπλέον την προσέγγιση της «παρεμβολής» έναντι του μέσου όρου, αν η τιμή $R_{2NET,8mm}(UCP)$ που βρέθηκε με τη μέθοδο αυτή αντιστοιχηθεί στο 100% της κατανομής σχετικής δόσης για το πεδίο των 8 mm, τότε το εύρος του πεδίου στο κεντρικό εγκάρσιο επίπεδο, οριζόμενο από το εύρος της κατανομής στο μισό του μεγίστου (FWHM), υπολογίζεται ίσο με 11.60 mm ενώ το αντίστοιχο εύρος της περιοχής παρασκιάς (penumbra) 80% - 20% βρίσκεται ίσο με 4.95 mm. Οι μετρήσεις αυτές είναι σε συμφωνία (καλύτερη από 0.25 mm) με τις αντίστοιχες τιμές που χρησιμοποιεί το πρόγραμμα σχεδιασμού θεραπείας (11.4 mm και 5.2 mm, αντίστοιχα) επιβεβαιώνοντας την ισχύ της μεθόδου «παρεμβολής» στον υπολογισμό της τιμής $R_{2NET,8mm}(UCP)$.

Στο σχήμα Π.Α1-6 συνοψίζονται αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής του πεδίου των 8 mm, OF_8 , όπως μετρήθηκαν πειρατικά και υπολογίστηκαν με MC προσομοίωση, ακολουθώντας την προσέγγιση της «προεκβολής σε μηδενικό όγκο». Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συναρτήσει του «ευαίσθητου» όγκου μέτρησης. Λαμβάνοντας υπόψη τις στατιστικές αβεβαιότητες, μια γενικώς καλή συμφωνία παρατηρείται μεταξύ των δύο ομάδων δεδομένων (πειραματικών και υπολογισμών MC). Όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο Π.Α1.α.5, τα δεδομένα OF_s^{MC} (παράγοντες παροχής υπολογισμένοι σε προσομοίωση MC, $s = 4$ mm και 8 mm) που παρουσιάζονται αφορούν τόσο σε προσομοίωση της ακριβούς πειραματικής διάταξης όσο και σε ομοιογενή γεωμετρία νερού ίδιων διαστάσεων με το ομοίωμα κεφαλής. Η προσαρμογή καμπύλης πολυωνυμικής συνάρτησης τετάρτου βαθμού, λαμβάνοντας υπόψη την αβεβαιότητα κάθε σημείου, έδωσε «προεκβαλλόμενες σε μηδενικό όγκο» τιμές $OF_{8mm}^{MC} = 0,958 \pm 0,004$ και $OF_{8mm}^{gel} = 0,955 \pm 0,007$. Και τα δύο αυτά αποτελέσματα βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με την τιμή του κατασκευαστή.

Τα ως τώρα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η προσέγγιση του «κεντρικού voxel» για την πειραματική μέτρηση του παράγοντα παροχής δεν είναι δυνατό να προσφέρει ακριβή δοσιμετρικά αποτελέσματα, αφού χαρακτηρίζεται από χαμηλή στατιστική ακρίβεια και υψηλό κίνδυνο έκθεσης σε συστηματικές αβεβαιότητες, οι οποίες θα μπορούσαν να αποφευχθούν χρησιμοποιώντας πλήρως τον τρισδιάστατο

ολοκληρωτικό χαρακτήρα της μεθόδου χημικής δοσιμετρίας με gel πολυμερισμού και ΑΜΣ. Αυτό συμβαίνει στις προσεγγίσεις «παρεμβολής» και «προεκβολής σε μηδενικό όγκο», οι οποίες αποδεικνύονται αξιόπιστες ενώ δίνουν αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής του πεδίου των 8 mm οι οποίες είναι σε καλή συμφωνία



Σχήμα II.A1-6: Δεδομένα για τους παράγοντες παροχής (OF) των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 8 και 4 mm, μετρημένα με gel πολυμερισμού ή από προσομοίωση Monte Carlo (MC), συναρτήσει του «ευαίσθητου» όγκου (sensitive volume). Τα παρουσιαζόμενα δεδομένα για το πεδίο των 4 mm αφορούν σε μέσους όρους από τα φιαλίδια 2 και 3.

μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα OF_{8mm}^{gel} και με τις δύο μεθόδους επιβεβαιώνουν τον παράγοντα παροχής που προτείνει ο κατασκευαστής (0,956), εντός των αντίστοιχων πειραματικών αβεβαιοτήτων, οι οποίες παρουσιάζονται χαμηλότερες στην τρισδιάστατη προσέγγιση της «προεκβολής σε μηδενικό όγκο».

II.A1.β.3. Παράγοντας παροχής του πεδίου ονομαστικής διαμέτρου 4 mm

Οι πίνακες τιμών R_2 που αντιστοιχούν στα κεντρικά στεφανιαία επίπεδα των χορηγηθέντων κατανομών δόσης στα φιαλίδια 2 και 3 (όπως ανασυστάθηκαν από τις αντίστοιχες τρισδιάστατες μήτρες δεδομένων R_2 για $y = 0$) παρουσιάζονται στα σχήματα II.A1-4(β) και II.A1-4(γ), αντίστοιχα. Όπως φαίνεται, η σχετική απόσταση μεταξύ των πειραματικά εντοπισμένων ΚΜ των δύο κατανομών δόσης (σ.σ. των 4 mm και 18 mm) στο φιαλίδιο 2 βρέθηκε ίση με (24.63 ± 0.03) mm, ενώ στο φιαλίδιο 3 η αντίστοιχη απόσταση μετρήθηκε ίση με (24.82 ± 0.03) mm. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία, καλύτερη από 0.5 mm, με την προγραμματισμένη απόσταση των 25 mm (βλ. παράγραφο II.A1.α.2) για κάθε φιαλίδιο. Στα σχήματα II.A1-4(ε) και (στ) παρουσιάζονται τα αντίστοιχα προφίλ τιμών R_2 κατά μήκος του άξονα z σε κάθε φιαλίδιο. Η κατανομή και των τιμών R_2 και στα δύο προφίλ που παρουσιάζονται δείχνουν ότι οι τιμή $R_{2,4mm}(UCP)$ για την κατανομή των 4 mm είναι ελαφρά χαμηλότερη από την αντίστοιχη τιμή $R_{2,18mm}(UCP)$ για την κατανομή των 18 mm, οπότε και οι σχετικές μετρήσεις OF_{4mm}^{gel} θα πρέπει να είναι αντιστοίχως μικρότερες από την τιμή OF_{4mm}^{TPS} που συνιστά ο κατασκευαστής (0.87).

Η προσέγγιση του «κεντρικού voxel» έδωσε τις εξής τιμές OF_{4mm}^{gel} για το πεδίο των 4 mm: 0.829 ± 0.026 για το φιαλίδιο 2 και 0.811 ± 0.026 για το φιαλίδιο 3, οι οποίες είναι κατά 4.9% και 7.2% χαμηλότερες της τιμής του $OF_{4mm}^{TPS} = 0.87$ (οι τιμές R_{2NET} του «κεντρικού voxel» στις 4-mm κατανομές ήταν $2.511 \pm 0,078$ και $2.492 \pm 0,077$ για το φιαλίδιο 2 και 3, αντίστοιχα).

Στα σχήματα II.A1-5(β) και II.A1-5(γ) παρουσιάζονται τα «μέσα» προφίλ τιμών R_{2NET} όπως προέκυψαν από τα έξι προφίλ επί του κεντρικού εγκάρσιου επιπέδου των κατανομών δόσης των 4 mm στα φιαλίδια 2 και 3, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο II.A1.α.2). Σε κάθε γράφημα εμφανίζεται και η καμπύλη από την προσαρμογή πολυωνυμικής συνάρτησης πέμπτου βαθμού. Η προβλεπόμενη τιμή της συνάρτησης προσαρμογής σε μηδενική εγκάρσια απόσταση, αντιστοιχήθηκε στην τιμή παρεμβολής» $R_{2,4mm}(UCP)$ για το πεδίο των 4 mm σε κάθε φιαλίδιο. Στο φιαλίδιο 2 η τιμή αυτή βρέθηκε ίση με $(2.610 \pm 0.065) s^{-1}$, ενώ για το φιαλίδιο 3 ίση με $(2.542 \pm 0.062) s^{-1}$. Με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε και στην παράγραφο II.A1.β.2 για το πεδίο των 8 mm, το εύρος του FWHM και της περιοχής παρασκιάς 80%-20% για το πεδίο των 4 mm βρέθηκαν ίσα με 6.24 mm και 3.11 mm, αντίστοιχα, για το φιαλίδιο

2, και 6.18 mm και 3.10 mm για το φιαλίδιο 3. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται επίσης σε εξαιρετική συμφωνία (καλύτερη από 0.25 mm) με τα αντίστοιχα δεδομένα του GammaPlan για το κεντρικό εγκάρσιο επίπεδο του πεδίου των 4 mm (FWHM = 6 mm, παρασκιά 80%-20% 2,90 mm). Η εφαρμογή της Εξ. (II.A1-2) στις τιμές $R_{2,4mm}(UCP)$ «παρεμβολής», που βρέθηκαν παραπάνω, έδωσε αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής $OF_{4mm}^{gel} = 0.862 \pm 0.022$ για το φιαλίδιο 2 και $OF_{4mm}^{gel} = 0.828 \pm 0.021$ για το φιαλίδιο 3. Οι τιμές αυτές είναι μικρότερες από την προτεινόμενη από τον κατασκευαστή τιμή (0.87) κατά 0.9% και 5.1% αντίστοιχα.

Η πειραματική εκτίμηση του παράγοντα παροχής για το πεδίο των 4 mm, OF_{4mm}^{gel} , ακολουθώντας την προσέγγιση προσομοίωσης μετρήσεων μεταβλητού ενεργού όγκου, έγινε ανεξάρτητα σε κάθε ένα από τα φιαλίδια 2 και 3, με βάση τη διαδικασία που περιγράφηκε στην παράγραφο II.A1.α.4. Στο σχήμα II.A1-6 παρουσιάζονται πειραματικά αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής, OF_{4mm}^{gel} , συναρτήσει του ενεργού όγκου της μέτρησης, τα οποία προέκυψαν από το μέσο όρο αντίστοιχων μετρήσεων σε κάθε φιαλίδιο. Στο ίδιο σχήμα παρατίθενται και τα σχετικά αποτελέσματα OF_{4mm}^{MC} υπολογισμένα από τις προσομοιώσεις MC για λόγους σύγκρισης. Όπως φαίνεται, τα πειραματικά δεδομένα εμφανίζουν – συνολικά – την ίδια «συμπεριφορά» με τα αντίστοιχα δεδομένα MC: Ο παράγοντας παροχής OF_4 φαίνεται να ελαττώνεται ραγδαία με την αύξηση του «ενεργού» όγκου (σημειώνεται η χρήση λογαριθμικής κλίμακας στον οριζόντιο άξονα του σχήματος). Παρόλα αυτά, εν αντιθέσει με τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το πεδίο των 8 mm, που φαίνονται στο ίδιο σχήμα, παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των πειραματικών και των υπολογισμένων MC δεδομένων για το πεδίο των 4 mm. Η προσαρμογή μιας πολυωνυμικής συνάρτησης τρίτου βαθμού στα δεδομένα από MC, λαμβάνοντας υπόψη την αβεβαιότητα κάθε σημείου, δίνει μια «προεκβαλλόμενη σε μηδενικό όγκο» τιμή OF_{4mm}^{MC} ίση με 0.874 ± 0.004 , η οποία είναι σε συμφωνία με την προτεινόμενη τιμή. Εφαρμόζοντας την ίδια διαδικασία στα πειραματικά δεδομένα της gel δοσιμετρίας, η «προεκβαλλόμενη σε μηδενικό όγκο» τιμή OF_{4mm}^{gel} βρίσκεται ίση με 0.841 ± 0.009 , η οποία είναι κατά 3,3% χαμηλότερη από την τιμή που προτείνει ο κατασκευαστής ($OF_{4mm}^{TPS} = 0.87$). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η τιμή «προεκβολής σε μηδενικό όγκο» βρίσκεται σε εξαιρετική συμφωνία με τη μέση τιμή «παρεμβολής»

από τα δύο φιαλίδια (0.845 ± 0.022), ενώ συνοδεύεται από μικρότερη πειραματική αβεβαιότητα.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι, όπως και για το πεδίο των 8 mm, η προσέγγιση του «κεντρικού voxel» για την πειραματική μέτρηση του παράγοντα παροχής OF_{4mm}^{gel} θα πρέπει να αποφευχθεί. Οι προσεγγίσεις «παρεμβολής» και «προεκβολής σε μηδενικό όγκο», αντίθετα, παρέχουν αποτελέσματα αποδεκτής στατιστικής ακρίβειας (με τη δεύτερη μέθοδο να υπερτερεί σε αυτόν τον τομέα) και – όντας σε καλή συμφωνία μεταξύ τους – υποδεικνύουν ότι η τιμή του OF_{4mm}^{gel} είναι κατά 3% χαμηλότερη από αυτήν που προτείνει ο κατασκευαστής (0.87).

II.A1.β.4. Βιβλιογραφική σύγκριση και συζήτηση

Στον πίνακα II.A1-1 παρατίθενται τα αποτελέσματα για τους παράγοντες παροχής OF_{4mm} και OF_{8mm} όπως μετρήθηκαν πειραματικά και υπολογίστηκαν με προσομοίωση MC στην παρούσα εργασία, σε αντιπαραβολή με αντίστοιχες, δημοσιευμένες μετρήσεις χρησιμοποιώντας μια πλειάδα διαφορετικών ανιχνευτών.^{58, 61-63, 66, 67} Οι προτεινόμενες τιμές από τον κατασκευαστή παρουσιάζονται επίσης για λόγους σύγκρισης. Όπως φαίνεται, η συντριπτική πλειοψηφία των αποτελεσμάτων OF_{8mm} , περιλαμβανομένων και αυτών που αφορούν στην παρούσα εργασία, βρίσκεται σε καλή συμφωνία (καλύτερη από 1%) με την προτεινόμενη τιμή του κατασκευαστή (0.956). Οι μεγαλύτερες αποκλίσεις παρατηρούνται για μετρήσεις με ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD) LiF (-2.8%)⁶³ και με θάλαμο ιονισμού PinPoint (-2.9%)⁶¹. Στην περίπτωση των TLD, η παρατηρούμενη απόκλιση είναι εντός της αβεβαιότητας της πειραματικής διαδικασίας που ακολουθήθηκε. Όσον αφορά τη μέτρηση με τον PinPoint, τα αποτελέσματα δημοσιευμένης εργασίας των Sanchez-Doblado και συνεργατών¹⁵ για το λόγο ανασχετικής ισχύος νερού προς αέρα σε στενές δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV, έδειξαν ότι οι διαφορές με τον αντίστοιχο λόγο για ένα πεδίο κλασσικής γεωμετρίας αναφοράς, $10 \times 10 \text{ cm}^2$, ήταν μικρότερες από 0.3% (βλ. παράγραφο I.A.4.α). Δεδομένου ότι το φάσμα των δεσμών φωτονίων ^{60}Co κοντά στο UCP δεν εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο κράνος κατευθυντήρων,⁶¹ οι λόγοι ανασχετικής ισχύος νερού προς αέρα, και για τα τέσσερα στερεοτακτικά πεδία σε μια μονάδα Gamma Knife 4C αναμένεται να είναι ίδιοι. Επιπλέον, σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα II.A1-6, η

Πίνακας Π.Α1-1. Αποτελέσματα πειραματικών μετρήσεων και προσομοίωσης Monte Carlo για τους παράγοντες παροχής των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 4 mm και 8 mm, όπως έχουν δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία (στην παρένθεση αναγράφεται η αντίστοιχη αναφορά), μαζί με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας που προέκυψαν από την πειραματική διαδικασία με δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού και τις προσομοιώσεις Monte Carlo.

Μέθοδος	OF _{8mm}	Μέθοδος	OF _{4mm}
Gafchromic MD-55 ⁽⁶¹⁾	0.970 ± 0.006	Liquid ion chamber ⁽⁶¹⁾	0.8930 ± 0.0005
Alanine pellets ⁽⁶¹⁾	0.959 ± 0.012	Diode ⁽⁶¹⁾	0.8874 ± 0.0072
Monte Carlo (Παρούσα εργασία)	0.958 ± 0.004	MOSFET ⁽⁶³⁾	0.882 ± 0.009
Diamond detector ⁽⁶¹⁾	0.9569 ± 0.0004	LiF TLD microcubes ⁽⁶¹⁾	0.8826 ± 0.0071
LiF TLD microcubes ⁽⁶¹⁾	0.9561 ± 0.0027	LiF TLD rods ⁽⁶¹⁾	0.8821 ± 0.0068
ELEKTA	0.956	Diode ⁽⁵⁸⁾	0.880 ± 0.007
LiF TLD rods ⁽⁶¹⁾	0.9558 ± 0.0028	Diamond detector ⁽⁶⁶⁾	0.880 ± 0.035
VIP gel (Παρούσα εργασία)	0.955 ± 0.007	Diamond detector ⁽⁶¹⁾	0.8797 ± 0.0018
Gafchromic MD-55 ⁽⁵⁸⁾	0.955 ± 0.016	Glass Rod Detector ⁽⁶²⁾	0.877 ± 0.007
Diode ⁽⁶¹⁾	0.955 ± 0.002	Monte Carlo (Παρούσα εργασία)	0.874 ± 0.004
Liquid ionization chamber ⁽⁶¹⁾	0.9523 ± 0.0007	ELEKTA	0.870
MOSFET ⁽⁶³⁾	0.950 ± 0.006	Diode ⁽⁶²⁾	0.867 ± 0.005
Diode ⁽⁶²⁾	0.949 ± 0.005	Diode ⁽⁶⁶⁾	0.864 ± 0.022
LiF TLD microcubes ⁽⁶⁷⁾	0.948 ± 0.005	LiF TLD microcubes ⁽⁶⁶⁾	0.863 ± 0.028
Diode ⁽⁵⁸⁾	0.945 ± 0.007	Gafchromic MD-55 ⁽⁶⁶⁾	0.861 ± 0.037
Glass Rod Detector ⁽⁶²⁾	0.942 ± 0.005	Gafchromic MD-55 ⁽⁶¹⁾	0.8592 ± 0.0147
LiF TLD microcubes ⁽⁶³⁾	0.929 ± 0.027	Gafchromic MD-55 ⁽⁵⁸⁾	0.848 ± 0.020
PinPoint chamber ⁽⁶¹⁾	0.928 ± 0.002	LiF TLD microcubes ⁽⁶³⁾	0.848 ± 0.045
		VIP gel (Παρούσα εργασία)	0.841 ± 0.009
		Alanine pellets ⁽⁶¹⁾	0.835 ± 0.018
		LiF TLD microcubes ⁽⁶⁷⁾	0.833 ± 0.007
		PinPoint chamber ⁽⁶¹⁾	0.663 ± 0.006

μέτρηση του OF_{8mm} με ανιχνευτή ενεργού όγκου μέχρι περίπου τα 20 mm^3 δεν παρουσιάζει φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, ενώ και μέχρι περίπου τα 100 mm^3 οι όποιες αποκλίσεις λόγω τέτοιων φαινομένων είναι ελάχιστες. Εφόσον ο ενεργός όγκος ενός θαλάμου ιονισμού PinPoint είναι σχεδόν 15 mm^3 , η παρατηρούμενη υποεκτίμηση του OF_{8mm} αποδίδεται, κυρίως, σε φαινόμενα διαταραχής του πεδίου ακτινοβολίας.³⁴ Πέρα από αυτές τις διαφορές, τα αποτελέσματα του πίνακα Π.Α1-1 για το πεδίο των 8 mm, βρίσκονται σε καλή συμφωνία με την τιμή του κατασκευαστή και παρουσιάζουν τυπική απόκλιση 1,2%, ως προς τη μέση τους τιμή.

Εστιάζοντας στα αποτελέσματα που αφορούν το πεδίο των 4 mm στον πίνακα Π.Α1-1, είναι φανερό ότι χαρακτηρίζονται από αυξημένη διακύμανση – σε σχέση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το πεδίο των 8 mm – λόγω πιθανώς μεγαλύτερων συστηματικών αβεβαιοτήτων που οφείλονται στην τοποθέτηση του ανιχνευτή, σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης και, κυρίως, στη διαταραχή του πεδίου από την ίδια την παρουσία του ανιχνευτή. Λόγω αυτών των αβεβαιοτήτων το αποτέλεσμα του θαλάμου ιονισμού PinPoint,⁶¹ το οποίο αποκλίνει σημαντικά (-23%) από την προτεινόμενη τιμή $OF_{4mm}^{TPS} = 0.87$, θα πρέπει να αποκλειστεί από οποιαδήποτε περαιτέρω συζήτηση. Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα του σχήματος Π.Α1-6, η υποεκτίμηση του OF_{4mm} από το θάλαμο PinPoint οφείλεται κατά το μεγαλύτερο ποσοστό σε διαταραχή του πεδίου παρά σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης (τα οποία, απουσία άλλων διαταραχών, θα οδηγούσαν σε υποεκτίμηση της τάξης του 10%).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα προσομοίωσης MC που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία για το πεδίο των 4 mm ($OF_{4mm}^{MC} = 0.874 \pm 0.004$), παρατηρείται εξαιρετική συμφωνία με τα αντίστοιχα δημοσιευμένα αποτελέσματα^{133, 134} αλλά και με την τιμή που χρησιμοποιεί το GammaPlan (0.87). Παρόλα αυτά, όπως έχει καταγραφεί πλέον και στη σχετική βιβλιογραφία,^{28, 30, 36-39} τα αποτελέσματα προσομοίωσης MC δεν μπορούν να θεωρηθούν απαλλαγμένα από τυχόν συστηματικές αβεβαιότητες οι οποίες μπορούν να περάσουν απαρατήρητες χωρίς πειραματική επιβεβαίωση.

Τα πειραματικά αποτελέσματα για τον OF_{4mm} που παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α1-1, εμφανίζουν σημαντική διακύμανση, ακόμα και αν εξαιρεθεί – σωστά – η

μέτρηση του PinPoint. Φαίνεται επίσης ότι λιγότερες από τις μισές τιμές είναι σε συμφωνία με το συνιστώμενο παράγοντα παροχής, OF_{4mm}^{TPS} , εντός των πειραματικών τους αβεβαιοτήτων (βλ. για παράδειγμα τις μετρήσεις με τον ανιχνευτή αδάμαντα, τον ανιχνευτή γυάλινης ράβδου (glass rod detector), τις μη θωρακισμένες διόδους, τους μικροκύβους TLD LiF και τα ραδιοχρωμικά φιλμ Gafchromic MD-55. Είναι γνωστό ότι η απόκριση των διόδων, και σε μικρότερο βαθμό αυτή των ανιχνευτών γυάλινης ράβδου, παρουσιάζει εξάρτηση από τη διεύθυνση ακτινοβολήσης, κάτι που απαιτεί την εφαρμογή κατάλληλων παραγόντων διόρθωσης.^{43, 62, 135} Η σημαντικότερη, όμως, επίδραση στις μετρήσεις αυτών των ανιχνευτών, προέρχεται από τις διαφορετικές ιδιότητες του δοσιμετρικού τους υλικού σε σχέση με το νερό (υψηλότερη πυκνότητα και ατομικός αριθμός), οι οποίες οδηγούν σε υπερεκτίμηση του παράγοντα παροχής, ειδικά των στενών πεδίων ακτινοβολίας, στα οποία κυριαρχούν συνθήκες έλλειψης ηλεκτρονιακής ισορροπίας. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία υλικών μεγάλου – σχετικά – ατομικού αριθμού, αυξάνει τοπικά το βαθμό πλάγιας σκέδασης των δευτερογενών ηλεκτρονίων, ελαττώνοντας έτσι, τοπικά, το επίπεδο ελλείπουσας ηλεκτρονιακής ισορροπίας σε σύγκριση με το νερό (βλ. παράγραφο I.A.4.β και τη συζήτηση γύρω από το σχήμα I.A-7). Το μέγεθος της υπερεκτίμησης εξαρτάται από το πεδίο ακτινοβολίας, το είδος του ανιχνευτή και τα κατασκευαστικά του χαρακτηριστικά και, ως εκ τούτου, δεν είναι εύκολο να ποσοτικοποιηθεί.^{11, 20, 25, 39, 41-43, 45, 47, 58} Στο σημείο αυτό, γυρίζοντας πίσω στα αποτελέσματα για τον OF_{8mm} , αξίζει να παρατηρήσει κανείς ότι οι αντίστοιχες μετρήσεις με τις ίδιες διόδους στο πεδίο των 8 mm δεν εμφανίζουν την αναμενόμενη υπερεκτίμηση. Αντιθέτως, όλες οι μετρήσεις με τις διόδους που παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α1-1 για τον OF_{8mm} , βρίσκονται σε συμφωνία, καλύτερη από 1%, με το μέσο όρο των υπολοίπων δοσιμετρικών συστημάτων, αγνοώντας τη μέτρηση του θαλάμου PinPoint. Το γεγονός αυτό είναι άξιο επισήμανσης, μιας και όπως θα φανεί στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην ενότητα Π.Α2.Π για τα πεδία ακτινοβολίας σε μονάδα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife, οι ανιχνευτές διόδων υπερεκτιμούν τον παράγοντα παροχής του πεδίου ονομαστικής διαμέτρου 10 mm από 2.2% («αθωράκιστες» διόδους) μέχρι και 3.6% («θωρακισμένες» διόδους). Τα ίδια ισχύουν και για τους ανιχνευτές MOSFET. Οι Francescon και συνεργάτες¹⁰ αναφέρουν ότι μετρήσεις με MOSFET υπερεκτίμησαν τον παράγοντα παροχής ενός ακτινοχειρουργικού πεδίου 6 MV, διαμέτρου 4.4 mm, κατά περίπου 12% σε σύγκριση με αντίστοιχους υπολογισμούς MC και ραδιοχρωμικά φιλμ (Gafchromic

MD-55). Η μέτρηση των Kurjewicz και Berndt⁶³ με MOSFET στο πεδίο των 4 mm είναι όντως υψηλότερη σε σχέση με τα συστήματα στα οποία το δοσιμετρικό υλικό είναι ισοδύναμο του νερού (TLD, ραδιοχρωμικά φιλμ, δοσίμετρα αλανίνης, ανιχνευτές αδάμαντα), υποδηλώνοντας υπερεκτίμηση. Παρόλα αυτά, η μέτρηση του OF_{8mm} δεν παρουσιάζει την ίδια συμπεριφορά.

Οι ανιχνευτές αδάμαντα είναι ισοδύναμοι ιστού και δεν παρουσιάζουν εξάρτηση από τη διεύθυνση πρόσπτωσης της ακτινοβολίας. Παρουσιάζουν όμως εξάρτηση από το ρυθμό δόσης,^{136, 137} η οποία συνήθως διορθώνεται με χρήση μιας εμπειρικής συνάρτησης για την πρόβλεψη της απόκρισης του ανιχνευτή συναρτήσει του ρυθμού δόσης.^{43, 47} Παρόλα αυτά, η απόκριση των ανιχνευτών αυτών παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση η οποία εξαρτάται από το μέγεθος, το σχήμα και την καθαρότητα του εκάστοτε κρυστάλλου αδάμαντα. Οι απαιτούμενες λοιπόν διορθώσεις εξαρτώνται από το εκάστοτε δείγμα αδάμαντα.¹³⁸ Επιπλέον οι McKerracher και Thwaites αναφέρουν ανεξήγητες διαφορές μεταξύ των μετρούμενων διαστάσεων του κρυστάλλου και αυτών που αναφέρει ο κατασκευαστής¹³⁹ και ότι το κεντρικό σημείο μέτρησης μπορεί να μην είναι σε πλήρη ευθυγράμμιση με τον κεντρικό άξονα του περιβλήματος του ανιχνευτή⁴⁰. Οι σχετιζόμενες με το μέγεθος του ανιχνευτή αβεβαιότητες, καθιστούν επίσης δύσκολο εγχείρημα τη διόρθωση της απόκρισής του λόγω φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, παρόλο που – δεδομένων των διαστάσεων του – είναι απαραίτητες για την εξαγωγή ακριβών μετρήσεων του παράγοντα OF_{4mm} .⁶⁶

Οι μετρήσεις με TLD που παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α1-1 πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μικροκύβους LiF (ακμής 1 mm)^{61, 63, 66, 67} και ράβδους LiF (με ενεργό όγκο 4.7 mm³)⁶¹. Οι ανιχνευτές TLD LiF μπορούν να θεωρηθούν σχεδόν ισοδύναμοι με το νερό, οπότε εισάγουν ελάχιστες διαταραχές στο μετρούμενο πεδίο και, υπό τη μορφή μικροκύβων, οι μετρήσεις του OF_{4mm} δεν πάσχουν από φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης. Εντούτοις, είναι γνωστό ότι η ακρίβεια των σχετικών αποτελεσμάτων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ακολουθούμενη πειραματική διαδικασία, και ιδιαίτερα από τη διαδικασία βαθμονόμησης της απόκρισης των ανιχνευτών και τη μεθοδολογία επεξεργασίας των μετρήσεων. Τα προαναφερόμενα αντανακλώνονται και στα αποτελέσματα των TLD που παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α1-1. Εκτός από τις μετρήσεις που παρουσιάζουν καλή συμφωνία με τον προτεινόμενο παράγοντα παροχής, $OF_{4mm}^{TPS} = 0.87$, υπάρχουν

και άλλες όπου καταγράφονται τιμές 1,4% μεγαλύτερες⁶¹ και 4% χαμηλότερες⁶⁷ από την προτεινόμενη τιμή. Οι μετρήσεις για τον OF_{4mm} χρησιμοποιώντας ραδιοχρωμικά φιλμ που παρουσιάζονται επίσης στον πίνακα Π.Α1-1, εμφανίζουν μια πιο περιορισμένη διακύμανση (σε σχέση με τα αποτελέσματα των TLD) και είναι συστηματικά χαμηλότερες από την τιμή που προτείνει ο κατασκευαστής. Τα φιλμ Gafchromic παρουσιάζουν χαμηλή ενεργειακή εξάρτηση (για ενέργειες της τάξης μερικών MV), ενώ προσοχή πρέπει να δίνεται στην ομοιομορφία κάθε κομματιού φιλμ που χρησιμοποιείται. Παρόλα αυτά, η προσεκτική επιλογή των φιλμ σε συνδυασμό με κατάλληλη διαδικασία βαθμονόμησης και ανάγνωσης τους μπορεί να προσφέρει (στατιστικά) ακριβή δοσιμετρικά αποτελέσματα πολύ υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας σε δύο διαστάσεις.^{10, 58, 140}

Τα αποτελέσματα με τη χρήση πρωτότυπου θαλάμου ιονισμού υγρού⁶¹ είναι σημαντικά υψηλότερα από την προτεινόμενη τιμή για τον OF_{4mm}. Παρόλο που ο συγκεκριμένος θάλαμος παρουσιάζει μια πλειάδα ελκυστικών δοσιμετρικών χαρακτηριστικών, όπως υψηλή ευαισθησία, αμελητέα εξάρτηση από τη διεύθυνση ακτινοβολήσης, μικρό ευαίσθητο όγκο και σχεδόν ισοδυναμία με νερό, η απόκρισή του εμφανίζει έντονη εξάρτηση από το ρυθμό δόσης, ο βαθμός της οποίας εξαρτάται – με τη σειρά του – από το πάχος του υγρού στρώματος και την ένταση του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού πεδίου.⁴³ Η αλανίνη, από την άλλη, είναι σχεδόν ισοδύναμη ιστού για φωτόνια ενεργειών άνω των 100 keV, έχει φυσική πυκνότητα 1.1 g/cm³, ενώ οι ανιχνευτές αλανίνης διατίθεται σε διάφορα μεγέθη και σχήματα. Λόγω της κρυσταλλικής της μορφής, δεν εμφανίζονται φαινόμενα επανασύνδεσης και έτσι μπορεί να προσφέρει ακριβή δοσιμετρικά αποτελέσματα (βλ. ενότητες Π.Α3.Ι και Π.Α3.ΙΙ). Το κύριο μειονέκτημα των ανιχνευτών αλανίνης είναι η σχετικά χαμηλή τους ευαισθησία (η οποία μεταφράζεται σε μετρήσεις αυξημένης στατιστικής αβεβαιότητας), αλλά μπορεί να βελτιωθεί αυξάνοντας τον όγκο τους, εις βάρος βέβαια, της χωρικής διακριτικής τους ικανότητας. Τα αποτελέσματα δισκίων αλανίνης για τον παράγοντα OF_{4mm} που παρουσιάζονται στον πίνακα Α1-1 αποκλίνουν από την προτεινόμενη τιμή του παράγοντα παροχής (0.87) κατά περίπου -4%. Δεδομένου ότι ο ενεργός όγκος των δισκίων αλανίνης ήταν 3,1 mm³, η απόκλιση αυτή δεν μπορεί να αποδοθεί σε αποκλειστικά σε φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης.

Τέλος, τα αποτελέσματα για τον OF_{4mm} που μετρήθηκαν στην παρούσα πειραματική διαδικασία χρησιμοποιώντας χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού, βρίσκονται εντός του εύρους τιμών που οριοθετούν οι αντίστοιχες μετρήσεις με δοσιμετρικά συστήματα, τα οποία εμφανίζουν επίσης τα πλεονεκτικά χαρακτηριστικά της ισοδυναμίας με νερό και της ελάχιστης διαταραχής του πεδίου ακτινοβολίας (σ.σ. τα δισκία αλανίνης και τα ραδιοχρωμικά φιλμ). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η προτεινόμενη τιμή του OF_{4mm} είναι υπερεκτιμημένη, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αντίστοιχη υποεκτίμηση της δόσης (μέχρι 3% σύμφωνα με τα αποτελέσματα OF_{4mm}^{gel}) σε εφαρμογές όπου χρησιμοποιείται αποκλειστικά το πεδίο των 4 mm (π.χ. θεραπεία νευραλγίας τριδύμου). Βέβαια, στην πλειονότητα των κλινικών εφαρμογών Gamma Knife η θεραπεία χορηγείται χρησιμοποιώντας πολλαπλά κρήνη κατευθυντήρων (και συνήθως η συμμετοχή του κράνους των 4 mm είναι περιορισμένη), επομένως, σε αυτές τις περιπτώσεις, οι δοσιμετρικές αποκλίσεις λόγω υπερεκτίμησης του OF_{4mm} , αμβλύνονται.

II.A1.γ. Συμπεράσματα

Η ελάχιστη διαταραχή του πεδίου ακτινοβολίας, η ισοδυναμία του δοσιμετρικού υλικού – το οποίο αποτελεί και το ομοίωμα – με νερό και η υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα (και στις τρεις διαστάσεις) του συστήματος χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού με ΑΜΣ, αξιοποιήθηκαν ώστε να καταστρατηγηθούν (σε μεγάλο βαθμό) οι περιορισμοί των συμβατικών δοσιμέτρων και να μετρηθούν οι παράγοντες παροχής των πεδίων ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου 4 mm και 8 mm σε μία μονάδα ακτινοχειρουργικής Gamma Knife 4C. Για το σκοπό αυτό καταρτίστηκαν δύο ανεξάρτητες, μεθοδολογικές προσεγγίσεις οι οποίες εφαρμόστηκαν στα τρισδιάστατα δεδομένα που κατέγραψαν τα δοσίμετρα VIP gel. Οι μέθοδος της «παρεμβολής» όπως και η μέθοδος της «προεκβολής σε μηδενικό όγκο» παρείχαν αποτελέσματα με χαμηλή στατιστική αβεβαιότητα, εκμεταλλευόμενες τον τρισδιάστατο χαρακτήρα της μεθόδου. Η τιμή του παράγοντα παροχής που μετρήθηκε για το πεδίο των 8 mm (0.955 ± 0.007) έρχεται σε στήριξη της τιμής που προτείνει ο κατασκευαστής (0.956) και βρίσκεται σε χρήση στα περισσότερα κέντρα παγκοσμίως σήμερα. Βρίσκεται δε και σε πλήρη συμφωνία με τη συντριπτική πλειοψηφία των σχετικών δημοσιευμένων πειραματικών και υπολογιστικών αποτελεσμάτων. Όσον αφορά το πεδίο των 4 mm,

τα αποτελέσματα της δοσιμετρίας πολυμερισμού για τον παράγοντα παροχής του (0.841 ± 0.009) βρέθηκαν κατά 3% χαμηλότερα από τη διορθωμένη τιμή που συνιστά ο κατασκευαστής για το συγκεκριμένο πεδίο. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία, εντός πειραματικών αβεβαιοτήτων, με αντίστοιχες μετρήσεις που έγιναν με δοσιμετρικά συστήματα, τα οποία, εκτός από υψηλή χωρική διακριτική και μη ύπαρξη εξάρτησης της απόκρισης τους από το ρυθμό δόσης και τη γωνία ακτινοβολήσης, μοιράζονται με τα gel πολυμερισμού τα χαρακτηριστικά της ισοδυναμίας με νερό και της ελάχιστης διαταραχής του πεδίου.

II.A2. Σχετική δοσιμετρία μονάδας Gamma Knife χρησιμοποιώντας χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού και ραδιοχρωμικά φιλμ EBT.

Η εισαγωγή σύγχρονων, τρισδιάστατων τεχνικών ακτινοθεραπείας, όπως η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με Gamma Knife, στην κλινική πράξη, έχει εντείνει την ανάγκη πειραματικής επιβεβαίωσης των περίπλοκων κατανομών δόσης που χρησιμοποιούνται. Στις μέρες μας, η φιλμ δοσιμετρία είναι μια από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την επιβεβαίωση κατανομών σχετικής – κυρίως – δόσης στα πλαίσια των διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου μονάδων στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής, αλλά και κατά τον έλεγχο αποδοχής τους (commissioning). Στην εργασία που παρουσιάζεται στην παρούσα ενότητα, χρησιμοποιείται ένας σχετικά νέος – για το χρόνο εκτέλεσης του πειράματος – τύπος ραδιοχρωμικών φιλμ (EBT),¹⁴¹ βελτιωμένων δοσιμετρικών χαρακτηριστικών, σε αντιπαραβολή με δεδομένα από δοσιμετρία gel πολυμερισμού χρησιμοποιώντας την noxious σύνθεση VIP. Ειδικότερα, συγκρίνονται δεδομένα κατανομών σχετικής δόσης για τα μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife ονομαστικής διαμέτρου 4 mm και 18 mm, ενώ η δυνατότητα ολοκλήρωσης της δόσης και στις τρεις διαστάσεις, η οποία προσφέρεται εγγενώς μόνο από τα δοσίμετρα gel πολυμερισμού, χρησιμοποιείται για να επιβεβαιωθούν τα αντίστοιχα δεδομένα ιστογράμματος δόσης – όγκου (Dose Volume Histogram, DVH).

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται ακολούθως ανακοινώθηκαν σε σχετικό διεθνές επιστημονικό συνέδριο και δημοσιεύτηκαν κατόπιν κρίσης στο επιστημονικό περιοδικό “Journal of Physics”.¹⁴²

II.A2.a. Υλικά και μέθοδοι

II.A2.a.1 Τρισδιάστατη δοσιμετρία gel πολυμερισμού

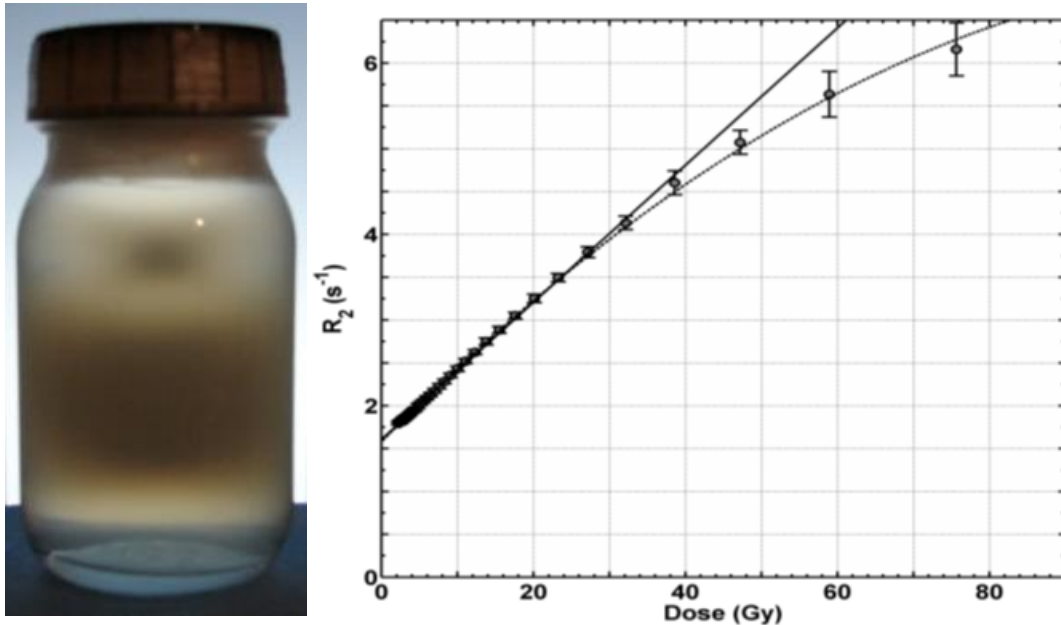
Για τις ανάγκες της πειραματικής διαδικασίας χρησιμοποιήθηκε η σύνθεση gel πολυμερισμού VIP,^{81, 84} η οποία αποτελεί πρωτότυπη σύνθεση της ερευνητικής μας ομάδας σε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης της σύνθεσης VIPAR⁸³. Τα χημικά δοσίμετρα VIP κατασκευάζονται σε ατμοσφαιρικές συνθήκες παρουσία οξυγόνου,

προσθέτοντας κατάλληλους χημικούς παράγοντες οι οποίοι το δεσμεύουν. Το γεγονός αυτό, πέραν του ότι απλουστεύει και επιταχύνει τη διαδικασία παρασκευής των δοσιμέτρων VIP, έχει ευεργετική επίδραση στην επαναληψιμότητα των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών τους (η οποία αντανακλάται στη στατιστική ακρίβεια των σχετικών αποτελεσμάτων). Λαμβάνοντας υπόψη και τα πλεονεκτικά χαρακτηριστικά που «κληρονόμησε» από τον «πρόγονό» της (VIPAR), όπως το χαμηλό κατώφλι ανιχνεύσιμης δόσης και το μεγάλο εύρος απόκρισης-δόσης,¹⁴³ αντιλαμβάνεται κανείς, ότι η σύνθεση VIP είναι η πλέον κατάλληλη για τη διεξαγωγή τρισδιάστατης δοσιμετρίας στα στενά πεδία ακτινοχειρουργικής, όπως αυτά του Gamma knife.

Αφού παρασκευάστηκε αρκετή ποσότητα δοσιμετρικού υλικού VIP, τοποθετήθηκε σε δύο φιαλίδια των 100 ml (95 mm ύψος και 50 mm διάμετρος), τα οποία σφραγίστηκαν ερμητικά με χρήση Parafilm και ταινίας Teflon και τοποθετήθηκαν σε σκιερό μέρος σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να στερεοποιηθεί το gel πριν την ακτινοβόλησή του. Το πρώτο φιαλίδιο χρησιμοποιήθηκε για τις πειραματικές μετρήσεις στη μονάδα Gamma Knife 4C του θεραπευτηρίου «ΥΓΕΙΑ», ενώ το δεύτερο ακτινοβολήθηκε με πηγή βραχυθεραπείας ¹⁹²Ir για τη λήψη δεδομένων βαθμονόμησης, ακολουθώντας τη μεθοδολογία που περιγράφεται στην παράγραφο I.A.6.στ. Για την τοποθέτηση της πηγής βραχυθεραπείας microSelectron ¹⁹²Ir σε θέση ακτινοβόλησης, χρησιμοποιήθηκε σύστημα αυτόματης μεταφόρτωσης της Nucletron και λεπτός γυάλινος καθετήρας ο οποίος κολλήθηκε στο καπάκι του φιαλιδίου, διασφαλίζοντας παράλληλα τη μη εισχώρηση οξυγόνου στο gel (γεγονός που θα αλλοίωνε την απόκρισή του).

Για τις ανάγκες της πειραματικής διαδικασίας, χρησιμοποιήθηκε το ομοίωμα κεφαλής και ακολουθήθηκε η πειραματική μεθοδολογία που περιγράφεται ενδελεχώς στην ενότητα II.A1 (παράγραφοι II.A1.α.1 – II.A1.α.3). Η προτεινόμενη μεθοδολογία τοποθετεί το διαμήκη άξονα του προς ακτινοβόληση φιαλιδίου, παράλληλα με τον άξονα z του στερεοτακτικού χώρου Leksell. Χρησιμοποιώντας το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας GammaPlan, με τους προκαθορισμένους (από τον κατασκευαστή) παράγοντες παροχής για κάθε πεδίο ακτινοβολίας, προγραμματίστηκε η χορήγηση δόσης 30 Gy σε δύο σημεία επάνω στον άξονα z, μέσα στο μπουκάλι, σε απόσταση 25 mm το ένα από το άλλο, χρησιμοποιώντας τα κράνη κατευθυντήρων των 4 mm και 18 mm αντίστοιχα [βλ. σχήματα II.A2-1(αριστερά) και II.A2-4(α)]. Η

ακτινοβόληση του φιαλιδίου βαθμονόμησης πραγματοποιήθηκε την ίδια ημέρα προγραμματίζοντας την πηγή ^{192}Ir mHDR-v2 να χορηγήσει, από μία θέση ακτινοβόλησης, 10 Gy σε απόσταση 1 cm στο εγκάρσιο επίπεδο που διχοτομεί τον κεντρικό διαμήκη άξονα της πηγής.



Σχήμα Π.Α2-1: Το ακτινοβολημένο φιαλίδιο στη μονάδα Gamma Knife και η καμπύλη βαθμονόμησης του VIP δοσιμέτρου gel πολυμερισμού

Η «ανάγνωση» των δύο ακτινοβολημένων φιαλιδίων έλαβε χώρα 3 ημέρες μετά την ακτινοβόληση τους, με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) σε τομογράφο Philips Gyroscan NT στατικού μαγνητικού πεδίου έντασης 1.5 T. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε μια τρισδιάστατη (volume selective) CPMG ακολουθία 18 αντηχήσεων (αρχικός χρόνος αντήχησης $TE = 40$ ms με χρονικά βήματα των 40 ms, και χρόνος επανάληψης $TR = 2300$ ms). Το ενσωματωμένο πηνίο σώματος καθώς και ένα τυπικό πηνίο λήψης κεφαλής χρησιμοποιήθηκαν για τη διέγερση των πρωτονίων και τη λήψη του σήματος πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), αντίστοιχα. Τα φιαλίδια τοποθετήθηκαν στο κέντρο του πηνίου λήψης έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν φαινόμενα που οφείλονται σε ανομοιογένειες του πεδίου ραδιοσυχνοτήτων (RF). Η χωρική διακριτική ικανότητα λήψης και ανασύνθεσης της εικόνας ήταν (0.54×0.54) mm², ενώ το πάχος τομής ορίστηκε στα 0.75 mm. Οι διαστάσεις του στοιχειώδους όγκου απεικόνισης (voxel) στις ανακατασκευασμένες τρισδιάστατες μήτρες που προέκυψαν ήταν $(0.54 \times 0.54 \times 0.75)$ mm³. Οι διατάσεις αυτές είναι ένας συμβιβασμός μεταξύ των αντικρουόμενων

απαιτήσεων για μετρήσεις υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας¹⁴⁴ (καλύτερη από 1 mm) και αποδεκτό στατιστικό θόρυβο, εντός ενός λογικού χρονικού πλαισίου.

Για κάθε μια από τις 56 ανακατασκευασμένες τομές, χρησιμοποιήθηκαν οι 18 εικόνες βάσης (σ.σ. οι εικόνες που αντιστοιχούν σε κάθε αντήχηση) προκειμένου να υπολογιστεί ένας χάρτης τιμών του χρόνου εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, T_2 , προσαρμόζοντας μια εκθετική συνάρτηση στην κατανομή της έντασης του σήματος NMR συναρτήσει του χρόνου αντήχησης για κάθε εικονοστοιχείο (pixel) της εκάστοτε τομής. Η πρώτη εικόνα βάσης για κάθε τομή δεν χρησιμοποιήθηκε λόγω ατελειών στην καμπύλη εκθετικής ελάττωσης του σήματος.¹²⁹ Οι 56 τομές – πίνακες τιμών T_2 συνδυάστηκαν για να κατασκευαστεί μία τρισδιάστατη μήτρα τιμών R_2 ($=1/T_2$) για κάθε φιαλίδιο με gel. Οι με αυτό τον τρόπο υπολογισθείσες μήτρες τιμών R_2 δίνουν τη δυνατότητα ανασύστασης του απεικονιζόμενου όγκου του gel σε οποιοδήποτε επιθυμητό ορθογώνιο ή πλάγιο επίπεδο.

Τα δεδομένα βαθμονόμησης (σ.σ. απόκρισης-δόσης) για τη συγκεκριμένη παρτίδα παρασκευής VIP gel, τα οποία προήλθαν από το φιαλίδιο που ακτινοβολήθηκε με την πηγή βραχυθεραπείας, παρουσιάζονται στο σχήμα II.A2-1(δεξιά). Προκειμένου να αξιοποιηθεί η αυξημένη ευαισθησία του δοσιμέτρου (η οποία αντανακλάται σε αυξημένη διακριτική ικανότητα μέτρησης της δόσης) στην περιοχή γραμμικής απόκρισης, η καμπύλη βαθμονόμησης προέκυψε από προσαρμογή συνάρτησης πολυωνύμου 1^{ου} βαθμού στο εύρος δόσεων (2.5 – 33) Gy, καταλήγοντας στην ακόλουθη σχέση:

$$R_2 = (0.0820 \pm 0.0004) s^{-1}Gy^{-1} \cdot D + (1.608 \pm 0.004) s^{-1} \quad (II.A2-1)$$

Για το φιαλίδιο που ακτινοβολήθηκε στη μονάδα Gamma Knife 4C χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο λογισμικού που περιγράφεται στην ενότητα II.A1 (παράγραφος II.A1.β.4) προκειμένου να εντοπιστεί το κέντρο ακτινοβολίας σε κάθε χορηγηθείσα κατανομή δόσης, αξιοποιώντας τη χωρική συμμετρία που εμφανίζουν οι κατανομές δόσης από μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife ως προς το κέντρο ακτινοβολίας τους. Η συμμετρία αυτή αντανακλά την αντίστοιχη διάταξη των πηγών ^{60}Co σε ημισφαιρική επιφάνεια και το γεγονός ότι οι άξονες των 210 δεσμών ^{60}Co συγκλίνουν σε ένα σημείο στο χώρο [στην ορολογία του Gamma Knife, το σημείο αυτό καλείται “Unit Center Point” (UCP)] το οποίο ταυτίζεται με το κέντρο

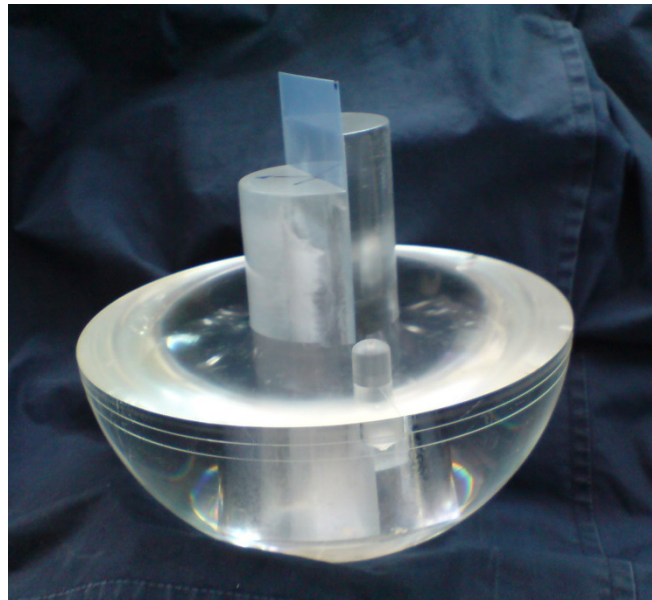
ακτινοβολίας των χορηγούμενων κατανομών δόσης με ακρίβεια καλύτερη από 0.2 mm.^{60, 61, 65}

II.A2.a.2. Ραδιοχρωμικά φιλμ EBT: Ακτινοβόληση, «ανάγνωση» και βαθμονόμηση

Τα ραδιοχρωμικά φιλμ Gafchromic EBT παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία και εξαιρετική χωρική διακριτική ικανότητα, ενώ είναι ισοδύναμα με νερό και η απόκριση τους δεν εμφανίζει υπολογίσιμη εξάρτηση από την ενέργεια της δέσμης ακτινοβολίας (τουλάχιστον για ενέργειες της κλίμακας MV).¹⁴¹ Τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν καθιερώσει τη χρήση τους για τις ανάγκες της πειραματικής επιβεβαίωσης σύγχρονων εφαρμογών ακτινοθεραπείας ακόμα και σε κλινικό επίπεδο.

Για την εξυπηρέτηση της παρούσας πειραματικής διαδικασίας, χρησιμοποιήθηκαν δύο φύλλα φιλμ από την ίδια παρτίδα παρασκευής: Το ένα για λόγους βαθμονόμησης και το άλλο για ακτινοβόληση στη μονάδα Gamma Knife 4C του θεραπευτηρίου «ΥΓΕΙΑ», χρησιμοποιώντας το ίδιο ομοίωμα και ακολουθώντας παρόμοια διαδικασία με αυτή που περιγράφηκε για την εφαρμογή της gel δοσιμετρίας. Για την ακριβή τοποθέτηση του φιλμ στο ομοίωμα κεφαλής, κατασκευάστηκαν δύο συμπαγείς προσθήκες από Plexiglas (μισοί κύλινδροι, κατά μήκος του ύψους τους) ανάμεσα στις οποίες χωρά ακριβώς ένα κομμάτι φιλμ διαστάσεων $95 \times 50 \text{ mm}^2$ (βλ. σχήμα II.A2-2). Οι δύο προσθήκες ενώνονται

και τοποθετούνται στον κυλινδρικό χώρο του ομοιώματος που υπάρχει για την τοποθέτηση των φιαλιδίων gel, με τέτοιο τρόπο ώστε το επίπεδο του φιλμ να ευθυγραμμίζεται χωρικά με το κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο (xz) της του στερεοτακτικού χώρου Leksell. Η ακτινοβόληση του φιλμ έλαβε χώρα χορηγώντας δύο ανεξάρτητες κατανομές δόσης σε δύο σημεία επί του άξονα z σε



Σχήμα II.A2-2: Το ομοίωμα με τις προσθήκες από Plexiglas για την τοποθέτηση των φιλμ.

απόσταση 35 mm, χρησιμοποιώντας τα κράνη κατευθυντήρων διαμέτρου 4 mm και 18 mm [βλ. σχήματα Π.Α2-3 και Π.Α2-4(β)]. Η εναποτιθέμενη δόση στο κέντρο κάθε κατανομής, προγραμματίστηκε ίση με 5 Gy.

Για τη βαθμονόμηση των φιλμ κόπηκαν είκοσι δύο τετράγωνα κομμάτια διαστάσεων $2.5 \times 2.5 \text{ cm}^2$ τα οποία ακτινοβολήθηκαν σε δέσμη ενέργειας 6 MV χορηγώντας δόσεις από 10 έως και 2000 cGy [βλ. σχήμα Π.Α2-3]. Κατά την ακτινοβολήση τους, τα φιλμ τοποθετήθηκαν κάθετα στον κεντρικό άξονα πεδίου φωτονίων $10 \times 10 \text{ cm}^2$, σε βάθος 10 cm (και απόσταση SSD = 100 cm) εντός ομοιώματος από SolidWater κατάλληλων διαστάσεων ώστε να εξασφαλίζονται συνθήκες πλήρους σκέδασης.

Η «ανάγνωση» των φιλμ έγινε 24 ώρες μετά την ακτινοβολήση τους χρησιμοποιώντας έναν σαρωτή επίπεδης

επιφάνειας ScanMaker 9800XL

σε λειτουργία διέλευσης (TMA

1600). Όλα τα κομμάτια φιλμ

τοποθετήθηκαν στην ίδια

προκαθορισμένη περιοχή της

επιφάνειας του σαρωτή, με

σταθερό προσανατολισμό. Για

τη λήψη εικόνων

χρησιμοποιήθηκε το πρότυπο

RGB με βάθος χρώματος 48 bit

και ανάλυση 150 dpi

(καταλήγοντας σε μέγεθος

pixel 0.169 mm). Από τα τρία

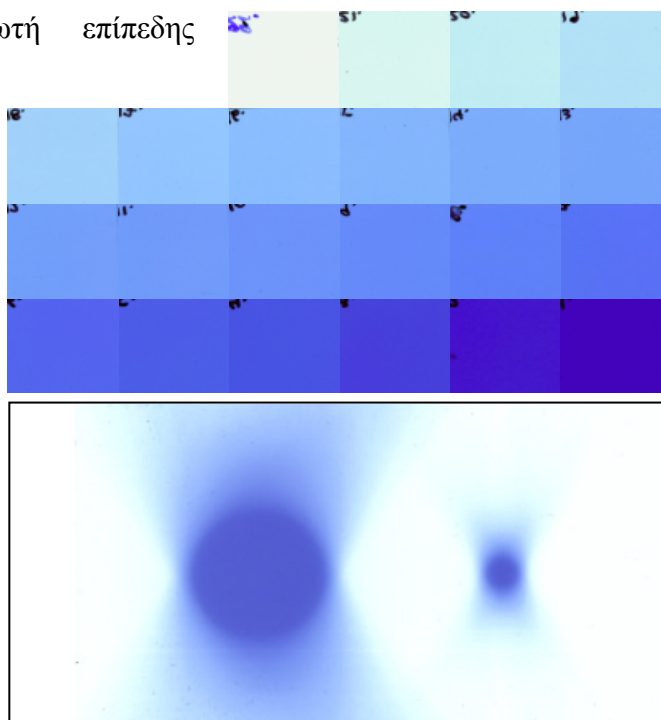
κανάλια χρώματος, μόνο το

κόκκινο χρησιμοποιήθηκε σε

κάθε εικόνα για περαιτέρω

επεξεργασία. Τα δεδομένα

βαθμονόμησης απόκρισης-δόσης, προέκυψαν αντιστοιχώντας τη μέση μετρούμενη ένταση σήματος στο κόκκινο κανάλι για κάθε κομμάτι φιλμ, στην αντίστοιχη τιμή δόσης που χορηγήθηκε. Η καμπύλη βαθμονόμησης, στη συνέχεια, αποκτήθηκε προσαρμόζοντας μια πολωνυμική συνάρτηση 5^{th} βαθμού στα αντίστοιχα δεδομένα.



Σχήμα Π.Α2-3: (επάνω) Τα 22 κομμάτια φιλμ που ακτινοβολήθηκαν για τις ανάγκες της βαθμονόμησης χορηγώντας δόσεις από 10 έως 200 cGy με πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$ και ενέργεια δέσμης 6 MV. (κάτω) Το φιλμ που ακτινοβολήθηκε στη μονάδα Gamma Knife χορηγώντας δύο ανεξάρτητες κατανομές δόσης με τα κράνη κατευθυντήρων διαμέτρου 18 mm και 4 mm.

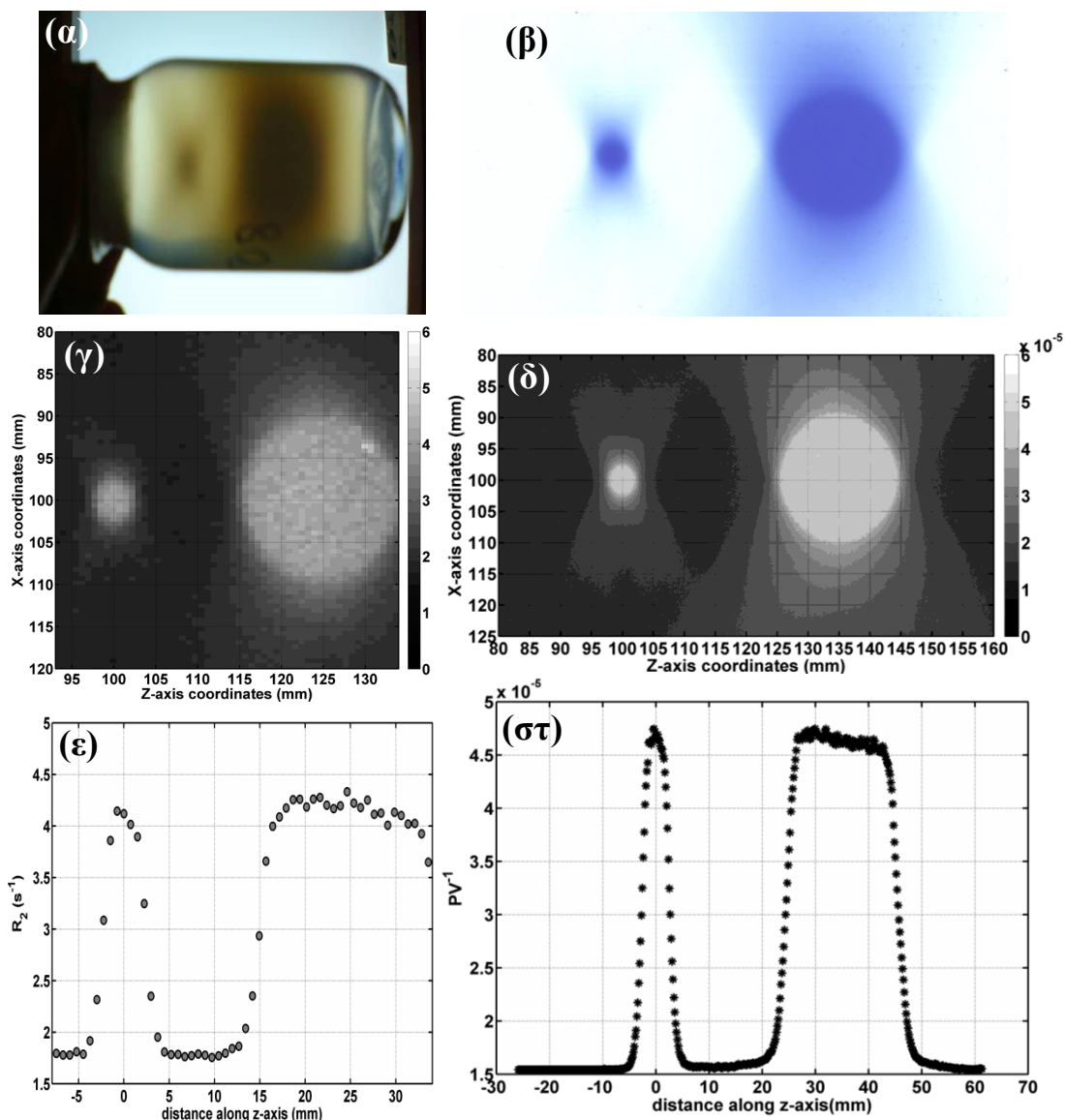
Για τον προσδιορισμό των συντεταγμένων του κέντρου ακτινοβολήσης στο επίπεδο του φιλμ που ακτινοβολήθηκε στη μονάδα Gamma Knife, χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο λογισμικού που περιγράφηκε στην ενότητα II.A1 (παράγραφος II.A1.α.4) σε δύο διαστάσεις. Εν αντιθέσει βέβαια με τα τρισδιάστατα δεδομένα της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού, οι (δισδιάστατες) μετρήσεις σχετικής δόσης με φιλμ είναι εξαιρετικά ευαίσθητες σε αβεβαιότητες από πιθανή λανθασμένη τοποθέτηση των φιλμ σε σχέση με το κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο (xz) της μονάδας Gamma Knife κατά την ακτινοβολήση (ιδιαίτερα σε στροφές περί τους άξονες x και z). Παρόλα αυτά, η ακρίβεια της πειραματικής μεθόδου που ακολουθήθηκε, με το ειδικά κατασκευασμένο ομοίωμα, εξασφαλίζει (όπως έχει φανεί και σε προηγούμενα πειράματα⁶⁸) ότι οι πιθανές στροφές και μετατοπίσεις της όλης διάταξης σε σχέση με το σύστημα αναφοράς του Gamma Knife (σ.σ. το στερεοτακτικό σύστημα συντεταγμένων Leksell) είναι πολύ μικρές ώστε να έχουν υπολογίσιμη επιρροή στα αποτελέσματα σχετικής δόσης από φιλμ [βλ. και σχήματα II.A2-4(δ) και (στ)].

II.A2.α.3. Μετρήσεις σχετικής δόσης

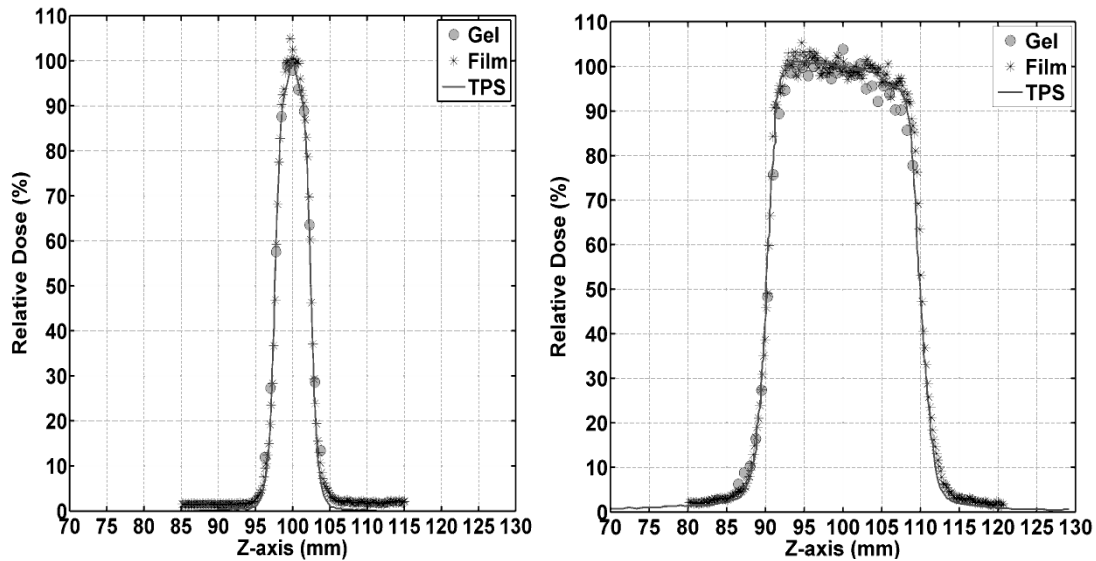
Τα πειραματικά αποτελέσματα μελετήθηκαν υπό τη μορφή κατανομών σχετικής δόσης. Προκειμένου να είναι συγκρίσιμα με τους αντίστοιχους υπολογισμούς του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας, GammPlan, οι πειραματικές μετρήσεις κανονικοποιήθηκαν στο επίπεδο δόσης που αντιστοιχεί στο UCP. Σε κάθε κατανομή δόσης Gamma Knife που χορηγήθηκε στα δοσίμετρα, το σημείο αυτό θεωρήθηκε ότι συμπίπτει με το κέντρο ακτινοβολίας (βλ. παραγράφους II.A2.α.1 και II.A2.α.2). Επιπλέον, σε μια προσπάθεια να περιοριστούν αβεβαιότητες οφειλόμενες στη σημαντική στατιστική διακύμανση μετρήσεων που αφορούν σε μεμονωμένα σημεία, η τιμή δόσης που αντιστοιχίστηκε στο UCP, προσδιορίστηκε σε κάθε περίπτωση ως ο μέσος όρος των μετρήσεων σε μία σφαιρική (για το gel) ή μία κυκλική (για το φιλμ) περιοχή με κέντρο το κέντρο ακτινοβολίας κάθε κατανομής. Το μέγεθος της εκάστοτε περιοχής καθορίστηκε λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα του προγράμματος σχεδιασμού θεραπείας για την αντίστοιχη κατανομή δόσης, έτσι ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης.

II.A2.β. Αποτελέσματα και Συζήτηση

Η απόσταση μεταξύ των χορηγηθέντων κατανομών δόσης, όπως μετρήθηκε από τα δεδομένα κάθε δοσιμέτρου βρέθηκε ίση με 24.75 ± 0.02 mm για το gel και 34.88 ± 0.13 mm για το φιλμ [βλ. σχήμα II.A2-4(γ) έως (στ)]. Οι μετρούμενες αποστάσεις επιβεβαιώνουν τις σχεδιασμένες των 25 mm και 35 mm, αντίστοιχα, εντός 0.3 mm. Δεδομένης της ακρίβειας στη χωρική εναπόθεση της δόσης, η οποία θεωρείται καλύτερη από 0.5 mm σε μία μονάδα Gamma Knife,^{56, 57, 60, 61} η εξαιρετική αυτή συμφωνία επιβεβαιώνει ότι δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στην ευθυγράμμιση



Σχήμα II.A2-4: (α), (β) Φωτογραφίες του ακτινοβολημένου gel VIP και των ραδιοχρωμικών φιλμ EBΤ, αντίστοιχα. (γ), (δ) Η κεντρική στεφανιαία τομή τιμών R_2 για τα gel και η εικόνα αντιστρόφων τιμών pixel για τα φιλμ, αντίστοιχα. (ε), (στ) Τα αντίστοιχα προφίλ τιμών R_2 και αντιστρόφων τιμών pixel κατά μήκος του άξονα z.



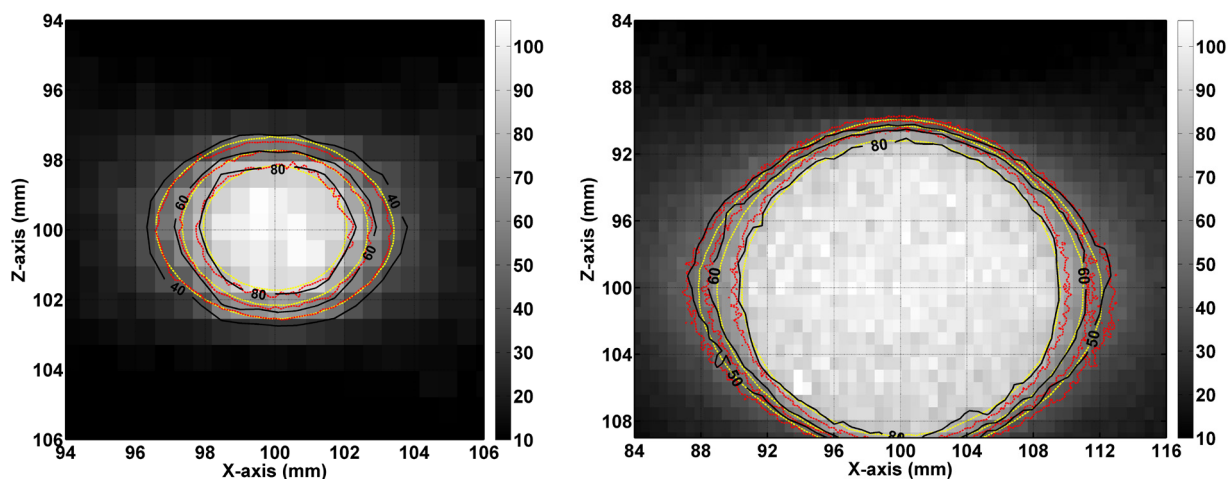
Σχήμα II.A2-5: Πειραματικά μετρούμενα προφίλ σχετικής δόσης κατά μήκος του άξονα z για τα πεδία Gamma Knife ονομαστικής διαμέτρου 4mm (αριστερά) και 18mm (δεξιά). Οι αντίστοιχοι υπολογισμοί του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας GammaPlan, παρουσιάζονται επίσης για σύγκριση.

του επιπέδου του φιλμ σε σχέση με το κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο του στερεοτακτικού χώρου Leksell.

Στο σχήμα II.A2-5 παρουσιάζονται τα πειραματικά μετρούμενα προφίλ σχετικής δόσης κατά μήκος του άξονα z μαζί με τους αντίστοιχους υπολογισμούς από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Σημειώνεται ότι οι συντεταγμένες του ορίσματος του στερεοτακτικού χώρου είναι $(x, y, z) = (100, 100, 100)$, κατά σύμβαση από την κλινική πρακτική, ώστε να αποφεύγονται αρνητικές τιμές. Στο σχήμα δεν παρουσιάζονται gel δεδομένα κάτω από τα 2.5 Gy (δηλαδή περίπου 8,5% σχετική δόση) εφόσον αυτό είναι το κατώφλι ανιχνεύσιμης δόσης της μεθόδου. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε η δυνατότητα λήψης gel δεδομένων για το πεδίο των 18 mm πέρα από $z = 109$ mm, αφού το εύρος του φιαλιδίου δεν ήταν επαρκές για να καταγραφεί πλήρως η εναποτεθειμένη κατανομή [βλ. σχήμα II.A2-4 (α), (γ) και (ε)]. Λαμβάνοντας υπόψη την αβεβαιότητα που συνοδεύει τις μετρήσεις που αφορούν σε μεμονωμένα σημεία (σ.σ. μετρήσεις από 1 pixel στο φιλμ ή 1 voxel στο gel), παρατηρείται μια εν γένει καλή συμφωνία μεταξύ των τριών ομάδων δεδομένων σχετικής δόσης. Υπενθυμίζεται επίσης, ότι τα πειραματικά δεδομένα σχετικής δόσης έχουν κανονικοποιηθεί στο επίπεδο δόσης που αντιστοιχεί στο κέντρο ακτινοβολίας κάθε χορηγηθείσας κατανομής, θεωρώντας ότι το σημείο αυτό συμπίπτει με το UCP - στο οποίο αναφέρονται οι υπολογισμοί του συστήματος σχεδιασμού θερμοσιείας – με

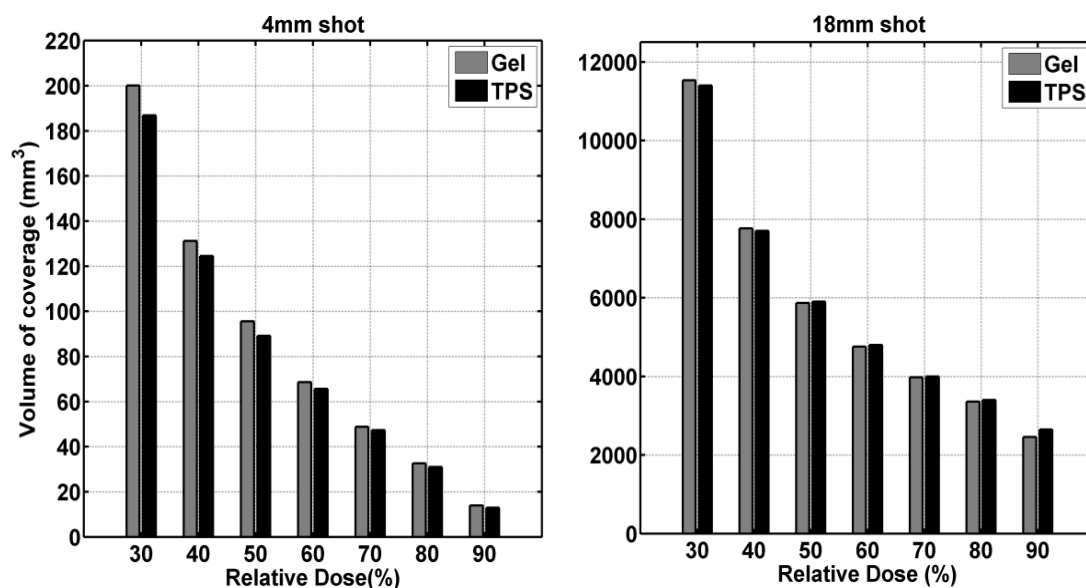
ακρίβεια καλύτερη από 0.2 Επομένως, μία χωρική αβεβαιότητα 0.2 mm μπορεί να θεωρηθεί ως το μέγιστο συστηματικό σφάλμα στη σύγκριση μεταξύ πειραματικών δεδομένων και υπολογισμών του προγράμματος σχεδιασμού θεραπείας.

Το σχήμα Π.Α2-6 παρουσιάζει τη σύγκριση μεταξύ θεωρητικών υπολογισμών και πειραματικά μετρημένων κατανομών σχετικής δόσης επί του κεντρικού στεφανιαίου επιπέδου (xz) για το πεδίο των 4 mm (αριστερά) και 18 mm (δεξιά). Σε κάθε γράφημα του σχήματος Π.Α2-6 παρουσιάζεται ο αντίστοιχος χάρτης τιμών σχετικής δόσης όπως μετρήθηκε από το χημικό δοσίμετρο VIP, ενώ υπερτιθέμενες σε κάθε χάρτη παρουσιάζονται ενδεικτικές ισοδοσικές καμπύλες όπως προέκυψαν τόσο από τις πειραματικές μετρήσεις όσο και από τους υπολογισμούς του GammaPlan. Οι μικρές διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ θεωρητικών και πειραματικών ισοδοσικών καμπύλων, οφείλονται στο συνδυασμένο αποτέλεσμα των σχετικών πειραματικών αβεβαιοτήτων (οφειλόμενων κυρίως στην αβεβαιότητα προσδιορισμού του επιπέδου κανονικοποίησης της δόσης) και στη συνολική (δοσιμετρική και γεωμετρική) αβεβαιότητα της μονάδας Gamma Knife. Συνολικά, οι ισοδοσικές καμπύλες που προκύπτουν από το gel δεν παρουσιάζουν συστηματικές διαφορές με τα δεδομένα του GammaPlan ενώ οι μέγιστες αποκλίσεις είναι χαμηλότερες από 1 pixel απεικόνισης (~0.5 mm). Το ίδιο ισχύει για τα δεδομένα από το φιλμ, με εξαίρεση την απόκλιση (< 1 mm) που παρατηρείται για τις ισοδοσικές καμπύλες 50% και 60% στο πεδίο των 18 mm.



Σχήμα Π.Α2-6: Σύγκριση των πειραματικά μετρούμενων ισοδοσικών καμπύλων (VIP gel: μαύρες συνεχείς γραμμές, φιλμ EBT: κόκκινες διακεκομμένες γραμμές) και των αντίστοιχων υπολογισμών του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας GammaPlan (κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) για τα πεδία Gamma Knife ονομαστικής διαμέτρου 4 mm (α) και 18 mm (β). Οι ισοδοσικές γραμμές υπερτίθενται στις κατανομές σχετικής δόσης που κατέγραψε το gel στο κεντρικό στεφανιαίο επίπεδο.

Το σχήμα Π.Α2-7 παρουσιάζει ιστογράμματα δόσης – όγκου (DVH) για τα δύο πεδία Gamma Knife, τα οποία υπολογίστηκαν αξιοποιώντας τον εγγενώς τρισδιάστατο χαρακτήρα της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού. Συγκεκριμένα, για κάθε κατανομή δόσης υπολογίστηκε ο αριθμός των voxel στα οποία καταγράφηκαν τιμές σχετικής δόσης άνω ενός μεταβλητού επιπέδου. Οι αντίστοιχοι υπολογισμοί του GammaPlan για κάθε πεδίο, παρουσιάζονται επίσης στο σχήμα Π.Α2-7 για σύγκριση. Για το πεδίο των 18 mm τα πειραματικά δεδομένα βρίσκονται σε καλή συμφωνία (καλύτερη από 1,5%) με τους υπολογισμούς του GammaPlan. Για το πεδίο των 4 mm, τα αποτελέσματα από το gel παρουσιάζουν μία συστηματική υπερεκτίμηση των τιμών DVH μέχρι το επίπεδο σχετικής δόσης 70%. Αυτό, εν μέρει, μπορεί να αποδοθεί στην αβεβαιότητα που σχετίζεται με τον καθορισμό του επιπέδου κανονικοποίησης της δόσης, η οποία αναμένεται να επηρεάζει εντονότερα τα δεδομένα DVH του πεδίου των 4 mm λόγω της περιορισμένης χωρικής του έκτασης. Μικρές μεταβολές στη δόση κανονικοποίησης, οι οποίες θα μπορούσαν να μην επηρεάσουν σημαντικά τη χωρική συμφωνία μεταξύ πειραματικών και θεωρητικών κατανομών δόσης, οδηγούν σε σημαντικές αποκλίσεις στα αντίστοιχα αποτελέσματα DVH (για παράδειγμα αλλάζοντας κατά 2% το επίπεδο κανονικοποίησης της δόσης οι αντίστοιχες μεταβολές στις πειραματικές τιμές DVH φτάνουν μέχρι και 5%). Επιπλέον οι παρατηρούμενες αποκλίσεις μεταξύ πειραματικών και θεωρητικών δεδομένων (η μέγιστη είναι 6,5% για την 30% σχετική



Σχήμα Π.Α2-7: Σύγκριση των δεδομένων ιστογράμματος δόσης-όγκου (DVH) που βασίζονται στους δοσιμετρικούς υπολογισμούς του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας (TPS) GammaPlan με τα αντίστοιχα δεδομένα από τις μετρήσεις της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού.

δόση) είναι πρακτικά συγκρίσιμες με τις ανοχές της μονάδας Gamma Knife, λαμβάνοντας υπόψη τη μέγιστη αβεβαιότητα στη χωρική εναπόθεση δόσης (0.5 mm).

Π.Α2.γ. Συμπεράσματα

Υπό όρους κατανομών σχετικής δόσης σε μία (1D-προφίλ) και δύο (2D) χωρικές διαστάσεις, η μέθοδος δοσιμετρίας με VIP gel πολυμερισμού και ΑΜΣ εμφάνισε παραπλήσιες δυνατότητες με τη χρήση ραδιοχρωμικών φιλμ EBT, ενώ τα σχετικά αποτελέσματα βρέθηκαν να συμφωνούν εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων. Παρόλα αυτά, μόνο η χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού προσφέρει, εγγενώς, τη δυνατότητα επιβεβαίωσης της δόσης σε τρεις διαστάσεις (3D), γεγονός που – εν μέρει τουλάχιστον – δικαιολογεί τον αυξημένο κόπο και την εξειδίκευση που απαιτεί η εφαρμογή της.

Π.Α3. Εφαρμογή ενός νέου, προτεινόμενου φορμαλισμού για την πειραματική δοσιμετρία των στενών πεδίων ακτινοβολίας συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife.

Οι στενές δέσμες φωτονίων που διαμορφώνονται χρησιμοποιώντας κυκλικούς στερεοτακτικούς κώνους ή κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLCs) χρησιμοποιούνται ευρέως στις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική/ακτινοθεραπεία (SRS/SRT) και η ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης (IMRT). Η πειραματική δοσιμετρία των πεδίων αυτών, εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση λόγω, κυρίως, της έλλειψης συνθηκών ηλεκτρονιακής ισορροπίας, των υψηλών χωρικών βαθμίδων δόσης αλλά και της τοπικής διαταραχής στη ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων, η οποία προκαλείται από την ίδια την ύπαρξη του ανιχνευτή εντός του πεδίου ακτινοβολίας.^{3, 4, 11, 14, 41, 45, 50, 51, 55, 145} Επιπρόσθετα, υπάρχουν μονάδες ακτινοβολήσης, όπως το CyberKnife, το Tomotherapy Hi Art και το Gamma Knife, οι οποίες – εκ κατασκευής – δεν μπορούν να διαμορφώσουν τις κλασσικές συνθήκες μέτρησης «αναφοράς», όπως π.χ. ένα πεδίο διαστάσεων $10 \times 10 \text{ cm}^2$, οι οποίες προβλέπονται από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας (π.χ. ο κώδικας εφαρμογής TRS-398²⁹ της IAEA ή το πρωτόκολλο της ομάδας εργασίας TG-51³¹ της AAPM).^{53, 146-148} Οι μονάδες αυτές βαθμονομούνται κάτω από διαφορετικές συνθήκες μέτρησης υποθέτοντας παράλληλα ότι η βαθμονόμηση του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή, η οποία αφορά σε ένα κλασσικό $10 \times 10 \text{ cm}^2$ πεδίο, ισχύει και για το πεδίο στο οποίο πραγματοποιούνται οι μετρήσεις.

Στην κατεύθυνση αντιμετώπισης, συνολικά, των προκλήσεων που εμφανίζει η πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων ακτινοβολίας, το 2008 συστήθηκε επιστημονική επιτροπή αποτελούμενη – μεταξύ άλλων – από μέλη της Διεθνούς Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (IAEA) και της Αμερικάνικης Ένωσης Φυσικών Ιατρικής (AAPM), η οποία πρότεινε έναν νέο δοσιμετρικό φορμαλισμό προκειμένου να συζητηθεί και να διαμορφωθεί στην τελική του μορφή από τη σχετική επιστημονική κοινότητα (βλ. ενότητα I.A.5). Ο νέος φορμαλισμός παρουσιάζεται ως επέκταση των ισχυόντων πρωτοκόλλων δοσιμετρίας και εισάγει δύο εναλλακτικές μεθόδους για τη λήψη δοσιμετρικών δεδομένων αναφοράς: Η μία βασίζεται στη δοσιμετρία στενών, στατικών πεδίων ακτινοβολίας, ενώ η άλλη σε σύνθετα κλινικά πεδία ακτινοβολίας, τα οποία προκύπτουν από συνδυασμό μεμονωμένων πεδίων.

Σύμφωνα με την πρώτη μέθοδο, η οποία απασχόλησε τις εργασίες που παρουσιάζονται στην παρούσα ενότητα, για κάθε σύστημα χορήγησης ακτινοθεραπείας ορίζεται το πεδίο ακτινοβολίας αναφοράς (machine specific reference field, f_{msr}) και εισάγεται ένας διορθωτικός παράγοντας, $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$, ο οποίος συσχετίζει την απόκριση ενός δοσιμέτρου στο πεδίο f_{msr} με ποιότητα δέσμης Q_{msr} με την απόκρισή του στο πεδίο κλασσικής γεωμετρίας αναφοράς, f_{ref} (σ.σ. πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$) με ποιότητα δέσμης Q_{ref} . Σε αντιστοιχία με τη δοσιμετρία αναφοράς, ένας πρόσθετος διορθωτικός παράγοντας, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, προβλέπεται για τη βελτίωση της ακρίβειας των μετρήσεων του παράγοντα παροχής στενών πεδίων f_{clin} (με ποιότητα δέσμης Q_{clin}), ο οποίος λαμβάνει υπόψη τυχόν διαφορές στην απόκριση του εκάστοτε δοσιμέτρου σε αυτά τα πεδία σε σχέση με το f_{msr} .

Το εγχείρημα του ακριβούς προσδιορισμού των προτεινόμενων διορθωτικών παραγόντων, k , εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες καθώς οι απαιτούμενες διορθώσεις εξαρτώνται από το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολίας, την ενέργεια της δέσμης, τα κατασκευαστικά χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου ανιχνευτή και το υλικό της μέτρησης.^{3, 11, 35, 45, 49, 50} Μέχρι σήμερα, για τον προσδιορισμό αυτών ή ισοδύναμων παραγόντων διόρθωσης, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες πειραματικές μέθοδοι, ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με υπολογιστικά μοντέλα συνέλιξης της απόκρισης του ανιχνευτή καθώς και προσομοιώσεις και προσομοιώσεις MC.^{12, 17, 25, 35-37, 42, 45, 50-52} Πειραματικά, η συνηθέστερη προσέγγιση συνίσταται στην εκτίμηση τους μέσω σύγκρισης με δοσιμετρικά συστήματα για τα οποία οι διορθωτικοί παράγοντες είναι γνωστοί (ή μη αναγκαίοι). Η προσομοίωση MC τυγχάνει όλο και μεγαλύτερης αποδοχής ως μέθοδος ικανή να προβλέψει τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά στενών και μη κλασσικών πεδίων ακτινοβολίας, λόγω, κυρίως, της υψηλής στατιστικής ακρίβειας των σχετικών αποτελεσμάτων.^{16, 17, 20, 21, 45, 50, 51} Εντούτοις, η πειραματική επιβεβαίωση εξακολουθεί να έχει σημαντικό και αναντικατάστατο ρόλο δεδομένου ότι τα αποτελέσματα MC δεν μπορούν να θεωρηθούν απαλλαγμένα από συστηματικές αβεβαιότητες, που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε αλγορίθμου προσομοίωσης της τροχιάς των σωματιδίων (π.χ. χρησιμοποιούμενες βιβλιοθήκες ενεργών διατομών για την αλληλεπίδραση φωτονίων-ύλης και τιμών του λόγου ανασχετικής ισχύος (stopping power ratio) για την αλληλεπίδραση ηλεκτρονίων-ύλης).^{4, 16-19, 21}

Στην παρούσα ενότητα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του προτεινόμενου φορμαλισμού για την πειραματική δοσιμετρία του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife, το οποίο είναι εγκατεστημένο στην ειδική κλινική του ομίλου «ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ – ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ». Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνονται μετρήσεις δοσιμετρικής βαθμονόμησης στο πεδίο f_{msr} της μονάδας και προσδιορίζεται πειραματικά ο παράγοντας διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ που αντιστοιχεί σε θάλαμο ιονισμού τύπου Farmer. Επίσης στα πλαίσια του προτεινόμενου φορμαλισμού, παρουσιάζεται πειραματική μεθοδολογία, βασισμένη σε μια πλειάδα δοσιμετρικών συστημάτων, για τη λήψη αποτελεσμάτων υψηλής ακρίβειας για τους παράγοντες παροχής των στενών πεδίων ακτινοβολίας του συστήματος (διαμέτρου μέχρι και 15 mm) και τον προσδιορισμό των αντίστοιχων παραγόντων διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου και ανιχνευτές διόδων.

Σημειώνεται ότι μέρος των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται ανακοινώθηκε στο ετήσιο συνέδριο της ESTRO το 2010 (“ESTRO 29”, Σεπτέμβριος 2010, Βαρκελώνη Ισπανίας, σελίδες 24-25 στο βιβλίο πρακτικών του συνεδρίου), ενώ το σύνολο των αποτελεσμάτων αποτέλεσαν τη βάση για τη δημοσίευση, κατόπιν κρίσης, δύο ανεξάρτητων εργασιών στο διεθνές επιστημονικό περιοδικό “Medical Physics”.²⁵

42

Π.Α3.Ι. Δοσιμετρία αναφοράς στο πεδίο f_{msr} του CyberKnife. Προσδιορισμός του παράγοντα διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για θάλαμο ιονισμού τύπου Farmer.

Σύμφωνα με τον προτεινόμενο δοσιμετρικό φορμαλισμό,⁴⁹ η απορροφούμενη δόση στο νερό, $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$, σε δεδομένο βάθος στο πεδίο αναφοράς f_{msr} (με ποιότητα δέσμης Q_{msr}) δίνεται από τη σχέση:

$$D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} \cdot N_{D, w, Q_0} \cdot k_{Q_{ref}, Q_0} \cdot k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}} \quad (\text{II. A3} - 1)$$

όπου:

- $M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ είναι η διορθωμένη απόκριση του δοσιμέτρου (συνήθως θάλαμος ιονισμού) στο πεδίο f_{msr} , λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση των περιβαλλοντολογικών συνθηκών (σ.σ. πίεση και θερμοκρασία), φαινομένων πολικότητας και επανασύνδεσης ιόντων καθώς και την αβεβαιότητα στη βαθμονόμηση του ηλεκτρομέτρου
- N_{D, w, Q_0} είναι ο συντελεστής βαθμονόμησης του δοσιμέτρου, σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, για την ποιότητα δέσμης, Q_0 του εργαστηρίου βαθμονόμησης και πεδίο ακτινοβολίας κλασσικής γεωμετρίας αναφοράς (σ.σ. $10 \times 10 \text{ cm}^2$)
- k_{Q_{ref}, Q_0} είναι ο παράγοντας διόρθωσης που συσχετίζει την ποιότητα δέσμης του εργαστηρίου βαθμονόμησης Q_0 με αυτήν του πεδίου αναφοράς f_{ref} (σ.σ. πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$) με ποιότητα δέσμης Q_{ref} . Σημειώνεται ότι παράγοντας αυτός ταυτίζεται με τον παράγοντα k_{Q, Q_0} του φορμαλισμού TRS-398. Η μόνη διαφορά συνίσταται στο συμβολισμό τους, καθώς στα πλαίσια του προτεινόμενου φορμαλισμού η ποιότητα δέσμης του κλασσικού πεδίου αναφοράς, συμβολίζεται με Q_{ref} αντί για Q .
- $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ είναι ο προτεινόμενος διορθωτικός παράγοντας, ο οποίος συσχετίζει την απόκριση του δοσιμέτρου στο πεδίο f_{msr} με ποιότητα δέσμης Q_{msr} με την απόκρισή του στο πεδίο f_{ref} .

Το σύστημα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife, χρησιμοποιεί δέσμη ακτινοβολίας X, ενέργειας 6 MV η οποία με τη βοήθεια 12 σταθερών κυκλικών κατευθυντήρων διαμορφώνεται σε πεδία ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου από 5 mm έως 60 mm σε απόσταση εστίας-ανιχνευτή (source to detector distance, SDD) ίση με 800 mm. Το πεδίο f_{msr} είναι το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 60 mm σε SDD = 800 mm, όπως διαμορφώνεται από τον αντίστοιχο κυκλικό κατευθυντήρα. Για τη λήψη δοσιμετρικών δεδομένων βαθμονόμησης του συστήματος στο πεδίο αυτό, χρησιμοποιείται συνήθως ένας θάλαμος ιονισμού τύπου Farmer. Σε μια σειρά δημοσιευμένων εργασιών πριν το 2009, φάνηκε ότι, για την περίπτωση αυτή, ο παράγοντας διόρθωσης της απόκρισης του θαλάμου είναι μονάδα.⁴⁹ Παρ' όλα αυτά, μια πρόσφατα δημοσιευμένη θεωρητική ανάλυση,⁵³ έδειξε ότι η χωρική βαθμίδα δόσης που εμφανίζεται στο εγκάρσιο επίπεδο του πεδίου f_{msr} λόγω της μη χρησιμοποίησης φίλτρου επιπέδωσης, είναι της τάξης του 1.5% για τις διαστάσεις της κοιλότητας του Farmer, ο οποίος, επομένως, θα έπρεπε να θεωρείται «μεγάλος» για τη διεξαγωγή μετρήσεων στο πεδίο f_{msr} (ή – σε μια διαφορετική ανάγνωση – ο αντίστοιχος παράγοντας διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ είναι διάφορος και μάλιστα μεγαλύτερος της μονάδας, βλ. και σχήμα Π.Α3-2). Στην παρούσα πειραματική διαδικασία, επιχειρήθηκε να προσδιοριστεί με ακρίβεια ο παράγοντας διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για έναν θάλαμο ιονισμού τύπου Farmer, μέσω σύγκρισης με αντίστοιχα αποτελέσματα από δοσίμετρα αλανίνης και μια σειρά θαλάμων ιονισμού με κοιλότητες ενεργού όγκου μικρότερου μήκους σε σχέση με το μήκος της κοιλότητας του Farmer.

Για τη μέτρηση της δόσης στο πεδίο f_{msr} χρησιμοποιώντας θαλάμους ιονισμού (θα ακολουθήσει εκτενής περιγραφή της σχετικής πειραματικής διαδικασίας) ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο εφαρμογής TRS-398²⁹, προκειμένου να αναδειχθεί πειραματικά η ανάγκη – ή μη – εισαγωγής παραγόντων διόρθωσης. Για τον προσδιορισμό των απαραίτητων παραγόντων k_{Q, Q_0} που προβλέπονται από τον κώδικα εφαρμογής TRS-398, είναι απαραίτητη η εκτίμηση του λόγου $TPR_{20/10}$ για την ποιότητα δέσμης του CyberKnife και ένα υποθετικό πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$ σε SDD = 1000 mm. Για το σκοπό αυτό ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα: (1) Υπολογίστηκαν οι λόγοι $TPR_{20/10}$ για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 60 mm σε SDD = 800 mm (σ.σ. το πεδίο f_{msr} του συστήματος) και SDD = 1000 mm. (2) Ο μετρούμενος λόγος

TPR_{20/10} για SDD = 800 mm αντιστοιχήθηκε στο ισοδύναμο τετραγωνικό πεδίο διάστασης 54 mm, και, χρησιμοποιώντας την εξίσωση που προτείνεται στην εργασία του Sauer¹⁴⁹, αποκτήθηκε ο λόγος TPR_{20/10} για ισοδύναμο πεδίο 10 x 10 cm² σε SDD = 800 mm. (3) Η μετρούμενη τιμή του λόγου TPR_{20/10} για το πεδίο 60 mm σε SDD = 1000 mm αντιστοιχήθηκε στο ισοδύναμο τετραγωνικό πεδίο διάστασης 67.5 mm, και, με γραμμική προεκβολή στα δεδομένα αναφοράς TPR_{20/10} που έχουν δημοσιευτεί στο περιοδικό British Journal of Radiology (BJR, supplement 25)¹⁵⁰ εκτιμήθηκε ο λόγος TPR_{20/10} που αντιστοιχεί σε πεδίο 10 x 10 cm² σε SDD = 1000 mm. Οι δύο τιμές που προέκυψαν (για SDD = 800 mm και SDD = 1000 mm) χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του παράγοντα k_{Q_{ref}, Q_0} για κάθε θάλαμο ιονισμού που συμμετείχε στις μετρήσεις στο πεδίο f_{msr} από τα αντίστοιχα δεδομένα στους πίνακες του TRS-398.

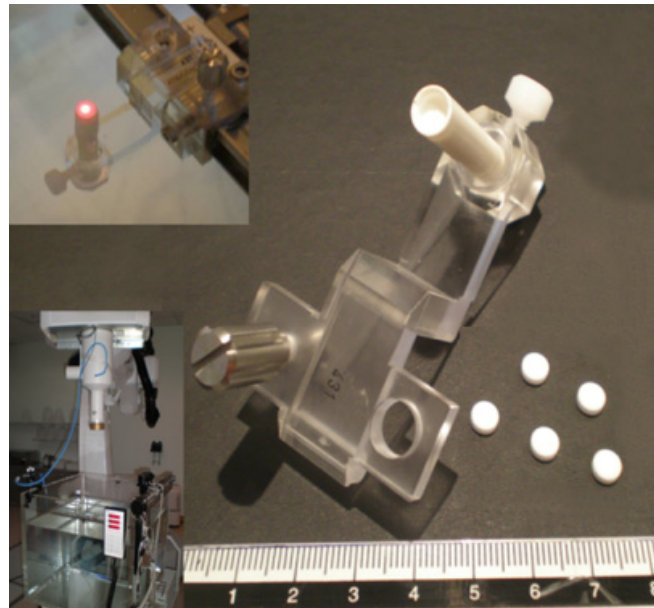
II.A3.I.a. Υλικά και Μέθοδοι

II.A3.I.a.1. Μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης

Για τις μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης, χρησιμοποιήθηκε μια παρτίδα από 40 δισκία αλανίνης, διαμέτρου 5 mm και πάχους 2.5 mm, τα οποία χορηγήθηκαν από την αντίστοιχη υπηρεσία του Εθνικού Εργαστηρίου Φυσικής (National Physical Laboratory, NPL) της Μεγάλης Βρετανίας.¹⁵¹ Επιπλέον των 40 δισκίων αλανίνης, παραδόθηκαν και άλλα 20 από την ίδια παρτίδα παρασκευής (10 από αυτά ήταν προ-ακτινοβλημένα με δόση 10 Gy και 10 ανακτινοβόλητα) για λόγους ελέγχου της απόκρισης των δοσιμέτρων και εκτίμησης της στατιστικής ακρίβειας των μετρήσεων. Οι συσκευασίες που περιείχαν τα δισκία αλανίνης διατηρήθηκαν σε σταθερή θερμοκρασία και ανοίχτηκαν λίγο πριν την ακτινοβόλησή τους.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι αβεβαιότητες που οφείλονται σε ανακρίβειες στην τοποθέτηση των δοσιμέτρων, κατασκευάστηκε ειδικός υποδοχέας από υλικό RW3 SolidWater® (με πυκνότητα μάζας 1.045 g/cm³ και σχετική ηλεκτρονιακή πυκνότητα ως προς το νερό 1.045 g/cm³) ο οποίος χρησιμοποιήθηκε προσαρτώμενος στο ομοίωμα νερού MP3 της PTW (PTW, Freiburg, Germany) με μηχανισμό αυτόματης τοποθέτησης του ανιχνευτή (βλ. σχήμα II.A3-1). Η εξωτερική διάμετρος του υποδοχέα είναι 7 mm ώστε να εφαρμόζει ακριβώς στη συσκευή τοποθέτησης TRUFIX (No. 431) της PTW, η οποία χρησιμοποιείται για την ακτινοβόληση των

ανιχνευτών διόδου 60008 της ίδιας εταιρείας. Στη μία άκρη του υποδοχέα, ανοίχτηκε κατάλληλη οπή διαμέτρου 5 mm και βάθους 2.5 mm για την τοποθέτηση των δισκίων αλανίνης. Το ύψος του υποδοχέα ήταν 45.5 mm ώστε το άνω όριό του (εκεί που τοποθετούνται τα δισκία) να συμπίπτει με το επίπεδο που βρίσκεται η επιφάνεια της διόδου PTW-60008 όταν τοποθετείται για ακτινοβολήση στο ομοίωμα νερού (MP3) χρησιμοποιώντας τη συσκευή TRUFIX.



Σχήμα Π.Α3-1: Φωτογραφίες των δισκίων αλανίνης, του ειδικού υποδοχέα που κατασκευάστηκε για την τοποθέτησή τους σε θέση ακτινοβολήσης και της πειραματικής διάταξης κατά την ακτινοβολήση. Η κλίμακα του απεικονιζόμενου χάρακα είναι σε cm.

Το γεωμετρικό κέντρο της οπής του υποδοχέα ευθυγραμμίστηκε προσεκτικά με τον κεντρικό άξονα της δέσμης ακτινοβολίας, χρησιμοποιώντας δεδομένα εγκάρσιων προφίλ της με μια δίοδο PTW-60008 προσαρτημένη στη συσκευή TRUFIX ώστε να εντοπιστεί το κέντρο ακτινοβολίας. Αφού επετεύχθη ικανοποιητική ευθυγράμμιση (θα ακολουθήσει εκτίμηση της σχετικής αβεβαιότητας), η δίοδος αποσύρθηκε από τη συσκευή TRUFIX και στη θέση της τοποθετήθηκε ο ειδικός υποδοχέας των δισκίων αλανίνης. Επειδή τα δοσιμέτρα αλανίνης δεν είναι αδιάβροχα, μετά την τοποθέτηση κάθε δισκίου στην οπή του υποδοχέα, χρησιμοποιήθηκε αδιάβροχο υλικό πάχους 0.1 mm (κομμάτι από χειρουργικά γάντια) το οποίο κάλυπτε την οπή και προσέφερε την επιθυμητή στεγανοποίηση. Το γεωμετρικό κέντρο κάθε δισκίου τοποθετήθηκε σε βάθος 50 mm στο νερό και ακτινοβολήθηκε στο πεδίο f_{msr} χορηγώντας 1106 μονάδες ακτινοβολήσης (Monitor Units, MU), που, σε αυτό το βάθος, αντιστοιχεί σε δόση ίση με 10 Gy. Για στατιστικούς λόγους ακτινοβολήθηκαν 5 δισκία αλανίνης.

Η «ανάγνωση» των δοσιμέτρων πραγματοποιήθηκε από το πρότυπο εργαστήριο δοσιμετρίας της NPL. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο που ακολουθείται, η μετρούμενη ένταση του φάσματος παραμαγνητικού συντονισμού ηλεκτρονίων της ζώνης-X,

μετατρέπεται σε απορροφούμενη δόση στο νερό χρησιμοποιώντας την καμπύλη βαθμονόμησης που αντιστοιχεί σε κάθε παρτίδα παρασκευής δοσιμέτρων. Για τη βαθμονόμηση αυτή, το εργαστήριο της NPL χρησιμοποιεί δέσμη ακτινών γ ^{60}Co . Για να ληφθεί υπόψη η διαφορετική απόκριση των δοσιμέτρων (σε σύγκριση με την ενέργεια του ^{60}Co) σε ενέργειες της τάξης των μερικών MV, χρησιμοποιείται διορθωτικός παράγοντας ίσος με 1.006.¹⁵¹⁻¹⁵³

Η πειραματική αβεβαιότητα που συνοδεύει τα αποτελέσματα των δοσιμέτρων αλανίνης, εκτιμήθηκε ακολουθώντας τις συστάσεις του GUM (Guide to the expression of Uncertainty in Measurements).¹⁵⁴ Η στατιστική αβεβαιότητα (αβεβαιότητα τύπου A) των αποτελεσμάτων εκτιμήθηκε από την τυπική απόκλιση της μέσης τιμής δόσης που μετρήθηκε από τα 5 ακτινοβολημένα δισκία και περιλαμβάνει (α) την επαναληψιμότητα της χορηγούμενης δόσης (β) την αβεβαιότητα στα προγραμματισμένα MUs και (γ) την επαναληψιμότητα του αυτόματου μηχανισμού που χρησιμοποιεί το ομοίωμα MP3 για την τοποθέτηση των δισκίων στη θέση ακτινοβολήσης. Η συστηματική αβεβαιότητα (αβεβαιότητα τύπου B) εκτιμήθηκε λαμβάνοντας υπόψη (α) την αβεβαιότητα στη διαδικασία βαθμονόμησης των δοσιμέτρων στη δέσμη ακτινών γ ^{60}Co , (β) την αβεβαιότητα του διορθωτικού παράγοντα, ο οποίος συσχετίζει την απόκριση των δοσιμέτρων στην ενέργεια του ^{60}Co με την απόκρισή τους στην ενέργεια 6 MV, (γ) την αβεβαιότητα στην υλοποίηση των συνθηκών ακτινοβολήσης αναφοράς [π.χ. βάθος 50 mm, απόσταση εστίας-δέρματος (Source to Skin Distance, SSD) = 750 mm] και (δ) την επίδραση εξωγενών παραγόντων που επηρεάζουν τη μετρούμενη δόση (όπως επιπλέον δόση που απορροφάται κατά τη μεταφορά των δοσιμέτρων, απώλεια του καταγεγραμμένου σήματος με το χρόνο, κ.α.). Η αβεβαιότητα στην υλοποίηση των συνθηκών ακτινοβολήσης αναφοράς, επηρεάζει τη μέτρηση της δόσης εξαιτίας της –έστω και μικρής– βαθμίδας δόσης που εμφανίζεται κατά τη διεύθυνση διάδοσης της δέσμης.¹⁵⁵

Η εκτίμηση αυτής της συνιστώσας προσεγγίστηκε ως ακολούθως: (α) Υποθέτοντας ότι η αβεβαιότητα στη τοποθέτηση της πηγής ακτινοβολίας είναι ίση με 0.5 mm, αξιολογήθηκε η αντίστοιχη αβεβαιότητα στον καθορισμό της απόστασης SSD, $u_{\text{SSD}} = 0.29$ mm (θεωρώντας τετραγωνική κατανομή) και (β) Θεωρώντας ότι ο προσδιορισμός του βάθους συνδέεται με μια αβεβαιότητα 0.2 mm, εκτιμήθηκε η αντίστοιχη αβεβαιότητα για την τοποθέτηση του δοσιμέτρου στο βάθος αναφοράς, $u_{\text{depth}} = 0.12$ mm (θεωρώντας πάλι τετραγωνική κατανομή).

II.A3.I.a.2. Μετρήσεις με θαλάμους ιονισμού

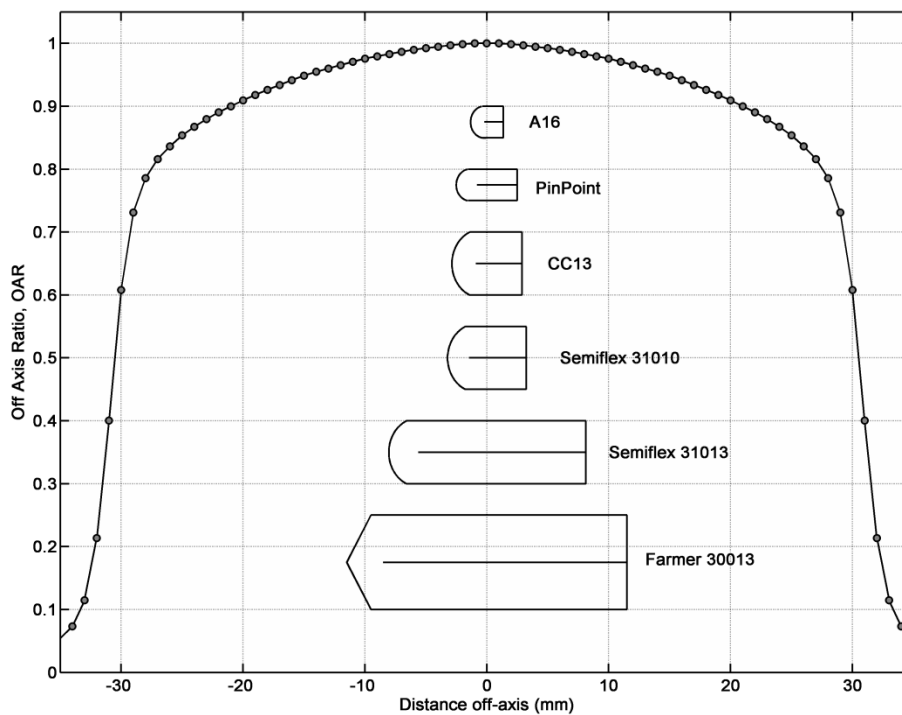
Για τον πειραματικό προσδιορισμό του διορθωτικού παράγοντα, $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$, που αντιστοιχεί σε θάλαμο ιονισμού τύπου Farmer, χρησιμοποιήθηκαν – εκτός από αυτόν – και θάλαμοι με μικρότερου μήκους κοιλότητες. Συγκεκριμένα λοιπόν, χρησιμοποιήθηκαν οι έξης θάλαμοι ιονισμού:

- (1) Ο θάλαμος Farmer 30013 της PTW, ενεργού όγκου 600 mm^3 και μήκος κοιλότητας 23 mm,
- (2) Ο θάλαμος semiflex 31013 της PTW, ενεργού όγκου 300 mm^3 και μήκος κοιλότητας 16.25 mm,
- (3) Ο θάλαμος semiflex 31010 της PTW, ενεργού όγκου 125 mm^3 και μήκος κοιλότητας 6.5 mm,
- (4) Ο θάλαμος CC13 της IBA (IBA Dosimetry GmbH, Germany), ενεργού όγκου 130 mm^3 και μήκος κοιλότητας 5.8 mm,
- (5) Ο θάλαμος PinPoint 31014 της PTW, ενεργού όγκου 15 mm^3 και μήκος κοιλότητας 5 mm, και
- (6) Ο θάλαμος Exradin A16, ενεργού όγκου 7 mm^3 και μήκος κοιλότητας 2.7 mm.

Για τις μετρήσεις με τον Farmer, ακολουθήθηκε όμοια διαδικασία με αυτή που περιγράφηκε για τα δοσίμετρα αλανίνης, προκειμένου να ευθυγραμμιστεί το ενεργό σημείο μέτρησης του θαλάμου με τον κεντρικό άξονα της δέσμης. Ο θάλαμος ακτινοβολήθηκε έχοντας το καλώδιο του κάθετο στη διεύθυνση διάδοσης της δέσμης και αφού τοποθετήθηκε το γεωμετρικό κέντρο της κοιλότητας του σε βάθος 50 mm στο νερό. Η απόσταση SDD ρυθμίστηκε στα 800 mm και χορηγήθηκαν 1106 MU (σ.σ. δόση 10 Gy), όσα δηλαδή και στην περίπτωση των δοσιμέτρων αλανίνης, για να αποκλειστούν αβεβαιότητες οφειλόμενες σε πιθανή μη-γραμμική παροχή ακτινοβολίας από τη μονάδα ακτινοβολήσης. Η μέτρηση της απόκρισης του θαλάμου (σ.σ. το συλλεγόμενο φορτίο) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το ηλεκτρόμετρο UNIDOS της PTW. Δύο σετ μετρήσεων πραγματοποιήθηκαν αμέσως πριν και μετά από αυτές με τα δοσίμετρα αλανίνης, και υπολογίστηκε ο μέσος όρος αντίστοιχων μετρήσεων με το θάλαμο Farmer. Η απόκριση του θαλάμου μετατράπηκε σε απορροφούμενη δόση στο νερό χρησιμοποιώντας το φορμαλισμό του TRS-398,

δηλαδή αγνοώντας τον παράγοντα διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$. Αυτός ο παράγοντας, επομένως, εκτιμήθηκε διαιρώντας τις μετρήσεις δόσης του Farmer από τις αντίστοιχες μετρήσεις των δοσιμέτρων αλανίνης.

Σε μια προσπάθεια να ποσοτικοποιηθούν τα φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, τα οποία, σύμφωνα με μια πρόσφατη θεωρητική μελέτη⁵³ (βλ. και παράγραφο I.A.5), «ενοχοποιούνται» για τη διαφοροποίηση του παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ από τη μονάδα, οι αντίστοιχες μετρήσεις δοσιμετρικής βαθμονόμησης στο πεδίο f_{msr} έλαβαν χώρα χρησιμοποιώντας και θαλάμους ιονισμού μικρότερου μήκους κοιλότητας σε σχέση με τον Farmer, οι οποίοι παρουσιάζονται στην παραπάνω λίστα (2-6). Η



Σχήμα II.A3-2: Το εγκάρσιο προφίλ δόσης για το πεδίο f_{msr} σε βάθος 50 mm στο νερό. Τα δεδομένα παρουσιάζονται υπό τη μορφή λόγων δόσης κανονικοποιημένων στο επίπεδο δόσης σε μηδενική εγκάρσια απόσταση (off-axis ratio). Η γεωμετρία της κοιλότητας αέρα κάθε θαλάμου που χρησιμοποιήθηκε σχεδιάζεται επίσης, φροντίζοντας ώστε το ενεργό σημείο μέτρησής τους να τοποθετείται στο κέντρο του πεδίου ακτινοβολίας ($r = 0$ mm). Η βαθμίδα δόσης κατά μήκος των διαστάσεων της κοιλότητας του Farmer είναι φανερή.

πειραματική διαδικασία ήταν ίδια με αυτή που ακολουθήθηκε για το θάλαμο Farmer. Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσαν τα χορηγούμενα MU ανά ακτινοβολήση, τα οποία προγραμματίστηκαν να είναι 150. Στο ίδιο σετ μετρήσεων, με 150 MU χρησιμοποιήθηκε εκ νέου και ο θάλαμος Farmer ώστε να είναι εφικτή η απευθείας

σύγκριση των αποτελεσμάτων από διαφορετικούς θαλάμους ιονισμού. Κάθε μέτρηση με τον εκάστοτε θάλαμο ιονισμού επαναλήφθηκε 5 φορές για λόγους στατιστικής. Στο σχήμα Π.Α3-2 παρουσιάζεται το εγκάρσιο προφίλ σχετικής δόσης (off-axis ratio) για το πεδίο f_{msr} σε βάθος 50 mm στο νερό. Τα δοσιμετρικά δεδομένα έχουν κανονικοποιηθεί στο επίπεδο δόσης που αντιστοιχεί σε μηδενική εγκάρσια απόσταση. Στο ίδιο σχήμα σχεδιάζεται και η γεωμετρία της κοιλότητας αέρα κάθε θαλάμου που χρησιμοποιήθηκε, φροντίζοντας ώστε το ενεργό σημείο μέτρησής τους να τοποθετείται στο κέντρο του πεδίου ακτινοβολίας ($r = 0$ mm).

Όλοι οι θάλαμοι ιονισμού (μαζί με το ηλεκτρόμετρο), βαθμονομήθηκαν σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, πριν την πειραματική διαδικασία, από το Εργαστήριο Βαθμονόμησης Ιονιζουσών Ακτινοβολιών (EBIA) της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ). Το EBIA είναι υποπρότυπο εργαστήριο βαθμονόμησης, του οποίου τα δοσιμετρικά μεγέθη βαθμονομούνται με τη σειρά τους στο πρότυπο εργαστήριο BIMP (Bureau International des Poids et Mesures) της Γαλλίας, σε μια διαδικασία γνωστή με τον αγγλικό όρο “traceability” («αχνηλασιμότητα») του υποπρότυπου εργαστηρίου σε σχέση με κάποιο πρότυπο εργαστήριο βαθμονόμησης).

Για κάθε θάλαμο ιονισμού, εκτός από τον Exradin A16, οι παράγοντες διόρθωσης k_{Q_{ref},Q_0} εκτιμηθήκαν μέσω γραμμικής παρεμβολής στα αντίστοιχα δεδομένα του TRS-398, χρησιμοποιώντας το λόγο $TPR_{20/10}$ που προέκυψε για την ποιότητα της δέσμης του CyberKnife και ένα (υποθετικό) πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$ σε $SDD = 1000$ mm (βλ. και παράγραφο Π.Α3.Ι.β). Για το θάλαμο A16, ο παράγοντας k_{Q_{ref},Q_0} υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από την εργασία των Kawachi και συνεργατών⁵³ και τη μετρούμενη τιμή του λόγου $TPR_{20/10}$ για το πεδίο f_{msr} ($SDD = 800$ mm). Ας σημειωθεί ότι οι παράγοντες k_{Q_{ref},Q_0} για θαλάμους ιονισμού με τοιχώματα κοιλότητας από το ίδιο υλικό (C552) με αυτό στον A16, οι οποίοι συμπεριλαμβάνονται τόσο στους πίνακες του TRS-398 όσο και στην προαναφερθείσα εργασία, βρέθηκαν σε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ τους (καλύτερη από 0.1%).

Τα δοσιμετρικά αποτελέσματα των θαλάμων ιονισμού μελετήθηκαν υπό τη μορφή σχετικών μετρήσεων ως προς τη μέτρηση του Farmer. Υπό αυτό το πρίσμα, η στατιστική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων εκτιμήθηκε από την τυπική απόκλιση της μέσης μετρούμενης δόσης για κάθε θάλαμο και τη διάδοσή της στον αντίστοιχο

λόγο σχετικής μέτρησης. Η συστηματική αβεβαιότητα εκτιμήθηκε από: (α) την αβεβαιότητα του συντελεστή βαθμονόμησης N_{D,w,Q_0} κάθε θαλάμου, (β) την αβεβαιότητα που συνοδεύει την υλοποίηση των συνθηκών ακτινοβολήσης αναφοράς (βλ. παράγραφο Π.Α3.Ι.α.1). (γ) την αβεβαιότητα των παραγόντων διόρθωσης της απόκρισης κάθε θαλάμου για φαινόμενα πολικότητας και επανασύνδεσης ιόντων, για την πίεση και τη θερμοκρασία, κ.α., και (δ) την αβεβαιότητα των παραγόντων διόρθωσης για την ποιότητα της δέσμης²⁹. Σημειώνεται ότι οι συστηματικές αβεβαιότητες που επηρεάζουν με τον ίδιο τρόπο όλους τους θαλάμους, αγνοήθηκαν εφόσον, όπως προαναφέρθηκε, τα δοσιμετρικά αποτελέσματα εξετάστηκαν υπό τη μορφή λόγων σχετικής μέτρησης κάθε θαλάμου ως προς τον Farmer (π.χ. η αβεβαιότητα στη βαθμονόμηση του EBIA από το BIMP).

Π.Α3.Ι.β. Αποτελέσματα

Οι τιμές του λόγου $TPR_{20/10}$ για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 60 mm σε $SDD = 800$ mm και $SDD = 1000$ mm, μετρήθηκαν ίσες με 0.639 και 0.648, αντίστοιχα. Αν η κάθε τιμή αντιστοιχηθεί στο ισοδύναμο τετραγωνικό πεδίο τότε χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση που προτείνει ο Sauer¹⁴⁹ (για $SDD = 800$) και δεδομένα που δημοσιεύονται στο περιοδικό BJR¹⁵⁰ (για $SDD = 1000$) προκύπτουν οι λόγοι $TPR_{20/10} = 0.664$ και 0.666 οι οποίοι αντιστοιχούν σε ένα υποθετικό πεδίο 10×10 cm² για $SDD = 800$ mm και 1000 mm, αντίστοιχα. Οι δύο εκτιμήσεις του λόγου $TPR_{20/10}$ συμφωνούν εντός του 0.3%, επιβεβαιώνοντας τη μικρή εξάρτηση που εμφανίζει με την απόσταση στην οποία μετράται και την ισοδυναμία των δύο μεθόδων που ακολουθήθηκαν. Επιπλέον η μικρή διαφορά τους δεν έχει υπολογίσιμο αντίκτυπο (~ 0.03%) στην τιμή του παράγοντα k_{Q_{ref},Q_0} , επομένως χρησιμοποιήθηκε η τιμή 0.666 που αντιστοιχεί σε $SDD = 1000$ mm, όπως προτείνεται και στο πρωτόκολλο εφαρμογής TRS-398. Με βάση αυτήν την τιμή υπολογίστηκε ο παράγοντας k_{Q_{ref},Q_0} που αντιστοιχεί σε κάθε θάλαμο που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις βαθμονόμησης στο πεδίο f_{msr} , εκτός από το θάλαμο Exradin A16, για τον οποίο η διαδικασία επιλογής του k_{Q_{ref},Q_0} περιγράφηκε στην παράγραφο Π.Α3.Ι.α.2.

Ο πίνακας Π.Α3-1 παρουσιάζει τα αποτελέσματα δοσιμετρίας βαθμονόμησης στο πεδίο f_{msr} του συστήματος CyberKnife, όπως προέκυψαν χρησιμοποιώντας τους ανιχνευτές αλανίνης και τον θάλαμο ιονισμού Farmer. Οι σχετιζόμενες πειραματικές αβεβαιότητες αναλύονται στον πίνακα Π.Α3-2. Όπως φαίνεται, η μέση μετρούμενη δόση από τα δοσίμετρα αλανίνης υπολογίστηκε ίση με (1000.8 ± 10.7) cGy ενώ αυτή από το θάλαμο Farmer ήταν (1001.4 ± 12.5) cGy. Υπό το φως του προτεινόμενου δοσιμετρικού φορμαλισμού, τα αποτελέσματα αυτά συνιστούν ότι οι μετρήσεις του Farmer χρήζουν διόρθωσης κατά έναν παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}} = (0.999 \pm 0.016)$. Σημειώνεται ότι η αβεβαιότητα που συνοδεύει την πειραματική διαδικασία προσδιορισμού του παράγοντα αυτού είναι σχετικά μεγάλη (1.61%, όπως φαίνεται στον πίνακα Π.Α3-2) και η σημαντικότερη συνιστώσα της είναι η αβεβαιότητα στον παράγοντα k_{Q_{ref}, Q_0} .

Πίνακας Π.Α3-1. Αποτελέσματα για τη δοσιμετρία αναφοράς στο πεδίο f_{msr} , από τις μετρήσεις των ανιχνευτών αλανίνης και του θάλαμο ιονισμού Farmer. Ο πειραματικά προσδιοριζόμενος παράγοντας $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ παρουσιάζεται επίσης.

Παράμετρος	Δοσίμετρο	
	Δισκία αλανίνης	Θάλαμος Farmer
Εργαστήριο Βαθμονόμησης	NPL	EBIA *
Ποιότητα δέσμης Βαθμονόμησης	^{60}Co	^{60}Co
$N_{D,w}$ (cGy/nC)	-	5.41
Παράγοντας k_{Q_{ref}, Q_0}	1.006	0.992
Χορηγούμενα MUs	1106	1106
Μέσο μετρούμενο φορτίο (nC)	-	180.71
Διορθωτικοί παράγοντες:		
Πολικότητα, k_{pol}	-	1.0015
Επανασύνδεσης Ιόντων, k_s	-	1.003
Πίεση-Θερμοκρασία, k_{TP}	-	1.030
Βαθμονόμηση ηλεκτρομέτρου, k_{elec}	-	0.998
Μέση μετρούμενη δόση (cGy)	1000.8	1001.4
$k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$		0.999

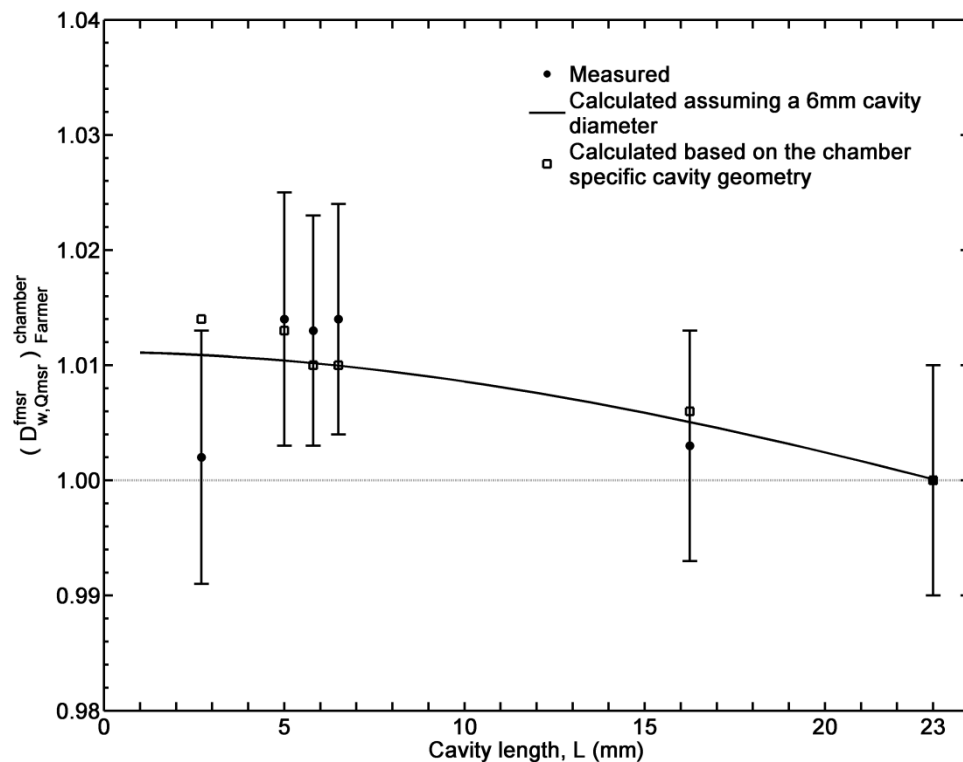
Πίνακας Π.Α3-2. Εκτιμώμενες αβεβαιότητες για τα αποτελέσματα δοσιμετρίας αναφοράς που παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α3-1, σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68%. Η συνολική αβεβαιότητα για τον παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ παρουσιάζεται επίσης.

Συνιστώσα	Δοσίμετρα αλανίνης		Θάλαμος Farmer	
	Στατ. (%)	Συστ. (%)	Στατ. (%)	Συστ. (%)
Επαναληψιμότητα της απόκρισης	0.61	-	0.26	-
Διαδικασία βαθμονόμησης	-	0.68	-	0.55
Υλοποίηση των συνθηκών ακτινοβολήσης	-	0.10	-	0.10
Εξωγενείς παράγοντες επίδρασης	-	0.28	-	0.40 [†]
Ποιότητα δέσμης, k_{Q, Q_0}	-	0.35	-	1.00 [†]
Συνδυασμένη αβεβαιότητα	1.02		1.24	
Συνολική αβεβαιότητα για τον $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$			1.61	

[†] Από το TRS-398 (Πίνακας 6.IV)³⁰

Στο σχήμα Π.Α3-3, παρουσιάζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα δοσιμετρίας βαθμονόμησης στο πεδίο f_{msr} από τους θαλάμους ιονισμού με κοιλότητες μικρότερου μήκους σε σχέση με τον Farmer υπό τη μορφή σχετικών μετρήσεων ως προς το θάλαμο Farmer. Όπως παρατηρείται, παρόλο που τα αποτελέσματα συμφωνούν εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων, οι μέσες μετρούμενες τιμές των λόγων σχετικής μέτρησης, εμφανίζουν μία τάση σύμφωνα με την οποία, η μετρούμενη δόση αυξάνεται καθώς το μήκος κοιλότητας του ανιχνευτή μικραίνει. Ας σημειωθεί ότι, υπό το πρίσμα του προτεινόμενου φορμαλισμού, αυτοί οι λόγοι σχετικής μέτρησης της δόσης ισοδυναμούν με τους αντίστοιχους λόγους των παραγόντων διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$. Στο σχήμα Π.Α3-3 επίσης, παρουσιάζονται δεδομένα αντίστοιχων λόγων $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$, τα οποία έχουν προκύψει θεωρητικά, λαμβάνοντας υπόψη μόνο την επίδραση της χωρικής βαθμίδας δόσης που εμφανίζεται στο εγκάρσιο επίπεδο του πεδίου f_{msr} σε βάθος νερού 50 mm, λόγω της απουσίας φίλτρου επιπέδωσης στο σύστημα CyberKnife. Συγκεκριμένα, οι λόγοι αυτοί υπολογίστηκαν (χρησιμοποιώντας την Εξ. 2 από την εργασία των Kawachi και συνεργατών⁵³) ως ο παράγοντας $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ που αντιστοιχεί σε θάλαμο ιονισμού με κοιλότητα σταθερής διαμέτρου 6 mm και μεταβαλλόμενου μήκους L, προς τον

παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για μήκος κοιλότητας 23 mm (σ.σ. το μήκος της κοιλότητας του Farmer). Αντίστοιχοι θεωρητικοί υπολογισμοί έγιναν και για τις πραγματική γεωμετρία των χρησιμοποιούμενων θαλάμων ιονισμού και παρουσιάζονται επίσης στο σχήμα Π.Α3-3 για λόγους σύγκρισης. Σαν πρώτο γενικό συμπέρασμα, μπορεί κανείς να ισχυριστεί ότι τα πειραματικά αποτελέσματα και οι θεωρητικοί υπολογισμοί εμφανίζουν την ίδια συμπεριφορά.



Σχήμα Π.Α3-3: Αποτελέσματα δοσιμετρίας αναφοράς στο κέντρο του πεδίου f_{msr} χρησιμοποιώντας θαλάμους ιονισμού με κοιλότητες διαφορετικού μήκους, L. Όλα τα αποτελέσματα έχουν κανονικοποιηθεί στη μέτρηση του θαλάμου Farmer (L = 23 mm). Οι παρουσιαζόμενες αβεβαιότητες αντιστοιχούν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68%. Οι θεωρητικές προβλέψεις αντίστοιχων λόγων σχετικής μέτρησης παρουσιάζονται επίσης, λαμβάνοντας υπόψη μόνο φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης και (α) κοιλότητα θαλάμου σταθερής διαμέτρου 6 mm, (β) την ακριβή γεωμετρία των χρησιμοποιούμενων θαλάμων ιονισμού.

Π.Α3.1.γ. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις των ανιχνευτών αλανίνης, ο παράγοντας $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για τον Farmer βρέθηκε ίσος με 0.999 ± 0.016 . Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τις αντίστοιχες τιμές – 0.999 και 0.996 – που δίνονται για το πεδίο f_{msr} του συστήματος CyberKnife και το συγκεκριμένο θάλαμο ιονισμού στη

δημοσιευμένη εργασία η οποία παρουσιάζει τον προτεινόμενο δοσιμετρικό φορμαλισμό.⁴⁹ Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι οι τιμές αυτές υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας προγενέστερα αποτελέσματα προσομοιώσεων MC,^{146, 156} στις οποίες μελετήθηκε μόνο η διαφορά στον παράγοντα ποιότητας της δέσμης, k_{Q_{ref}, Q_0} , μεταξύ του κλασσικού πεδίου αναφοράς f_{ref} και του f_{msr} , αγνοώντας την επίδραση της χωρικής βαθμίδας δόσης κατά μήκος των διαστάσεων του θαλάμου. Οι τιμές του παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ από αυτές τις προσομοιώσεις MC, είναι σε συμφωνία με πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα,¹⁵⁷ σύμφωνα με τα οποία ο παράγοντας k_{Q_{ref}, Q_0} για μία δέσμη ακτινοβολίας 6 MV η οποία διαμορφώνεται χωρίς τη χρήση φίλτρου επιπέδωσης, είναι υπερεκτιμημένος κατά 0.5% όταν χρησιμοποιείται ο λόγος $TPR_{20/10}$ ως εκτιμητής της ποιότητας της (σ.σ. η υπερεκτίμηση αυτή, υπό το πρίσμα του προτεινόμενου φορμαλισμού, υποδηλώνει έναν παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}} \sim 0.995$ λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη διαφορά στην ποιότητα της δέσμης μεταξύ του f_{ref} και του f_{msr}).

Από την άλλη πλευρά, η σύγκριση των αποτελεσμάτων δοσιμετρίας βαθμονόμησης χρησιμοποιώντας το θάλαμο Farmer έναντι των αντίστοιχων αποτελεσμάτων από τους θαλάμους κοντύτερης κοιλότητας, έδειξε ότι η μετρούμενη δόση αυξάνεται καθώς το μήκος της κοιλότητας του θαλάμου μειώνεται. Η μέγιστη διαφορά, 1.4% σε σχέση με τη μέτρηση του Farmer, παρατηρείται για τους θαλάμους PintPoint 31014 και Semiflex 31010, με μήκη κοιλότητας 5 mm και 6.5 mm, αντίστοιχα. Αυτές οι διαφορές είναι σε συμφωνία, καλύτερη από 0.3%, με τους αντίστοιχους θεωρητικούς υπολογισμούς της σχετικής επίδρασης της χωρικής βαθμίδας δόσης στην περιοχή της κοιλότητας κάθε θαλάμου (βλ. σχήματα Π.Α3-2 και Π.Α3-3), και υποδεικνύουν ότι η μέτρηση του Farmer χρήζει διόρθωσης κατά έναν παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}} = 1.014$.

Συνδυάζοντας την επίδραση της διαφοράς στην ποιότητα της δέσμης και των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, φαίνεται ότι η καλύτερη προσέγγιση του παράγοντα $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ για τη διόρθωση των μετρήσεων δόσης στο πεδίο f_{msr} και βάθος 50 mm στο νερό με θάλαμο Farmer, παρέχεται από την τιμή 1.01. Η τιμή αυτή είναι σε συμφωνία, με αυτήν που προέκυψε συγκρίνοντας τη μέτρηση του Farmer με

αυτές των ανιχνευτών αλανίνης (0.999 ± 0.016). Βέβαια, θα πρέπει και πάλι να σημειωθεί ότι η πειραματική αβεβαιότητα που συνοδεύει αυτήν την εκτίμηση, είναι αυξημένη και επισκιάζει την ανάδειξη λεπτότερων διαφορών στην τιμή του $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$.

Υπό το φως των παρουσιαζόμενων αποτελεσμάτων, η προτροπή να χρησιμοποιηθούν θάλαμοι ιονισμού κοντύτερης κοιλότητας για τη δοσιμετρική βαθμονόμηση του συστήματος CyberKnife, φαίνεται να έχει υπόσταση. Για την ακρίβεια, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Α3-3, δείχνουν ότι για έναν θάλαμο τύπου Farmer με μήκος κοιλότητας περί τα 9 mm, η επίδραση των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης είναι σχεδόν αμελητέα. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι χρήση θαλάμων με κοιλότητες πολύ μικρών διαστάσεων συνοδεύεται από επιπλέον πειραματικές αβεβαιότητες. Για παράδειγμα, ο θάλαμος Exradin A16 εμφάνισε περίεργα φαινόμενα κορεσμού, υπό την έννοια ότι το συλλεγόμενο φορτίο σε μία μέτρηση αυξανόταν με ελάττωση της εφαρμοζόμενης τάσης στα άκρα του. Παρόμοια προβλήματα με θαλάμους ιονισμού πολύ μικρού ενεργού όγκο έχουν καταγραφεί και στη σχετική βιβλιογραφία^{147, 158, 159} και, επομένως, θέτουν υπό αμφισβήτηση τη χρησιμοποίησή τους για τη διεξαγωγή μετρήσεων δοσιμετρίας βαθμονόμησης.

II.A3.II. Σχετική δοσιμετρία συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife: Πειραματικός προσδιορισμός των παραγόντων παροχής και των αντίστοιχων συντελεστών διόρθωσης, $K_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου και ανιχνευτές διόδων.

Η απορροφούμενη δόση στο νερό, $D_{w, Q_{clin}}^{f_{clin}}$, σε ένα σημείο αναφοράς εντός ενός κλινικού πεδίου f_{clin} , συνδέεται με την αντίστοιχη τιμή δόσης στο πεδίο f_{msr} , $D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}}$, μέσω του παράγοντα παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, σύμφωνα με τη σχέση:

$$D_{w, Q_{clin}}^{f_{clin}} = D_{w, Q_{msr}}^{f_{msr}} \cdot \Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} \quad (\text{II.A3} - 2)$$

όπου, Q_{clin} και Q_{msr} είναι η ποιότητα της δέσμης για τα πεδία f_{clin} και f_{msr} , αντίστοιχα. Εξ' ορισμού, λοιπόν, η καθιερωμένη πειραματική προσέγγιση για τη μέτρηση των παραγόντων παροχής, συνίσταται στη μέτρηση των λόγων απορροφούμενης δόσης στα πεδία f_{clin} και f_{msr} για δεδομένο σημείο αναφοράς. Όπως σχολιάστηκε στην παράγραφο I.A.4.β, για τα κλασσικά πεδία ακτινοβολίας ευρείας δέσμης, όπου ικανοποιούνται οι συνθήκες ηλεκτρονιακής ισορροπίας και η εστία είναι πλήρως ορατή από τον ανιχνευτή στο σημείο μέτρησης, ο σχετικός λόγος δόσεων προσεγγίζεται, με καλή ακρίβεια, από τον αντίστοιχο λόγο των αποκρίσεων του ανιχνευτή στα πεδία f_{clin} και f_{msr} . Στην περίπτωση, όμως, στενών πεδίων ακτινοβολίας, η ακρίβεια της προσέγγισης αυτής υποβαθμίζεται σημαντικά, ενώ ο προσδιορισμός των απαραίτητων διορθωτικών παραγόντων για τη μετατροπή της απόκρισης του ανιχνευτή σε απορροφούμενη στο νερό δόση, δεν είναι εύκολος. Σαν αποτέλεσμα, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα που αφορούν στη μέτρηση του παράγοντα παροχής στενών και μη κλασσικών πεδίων ακτινοβολίας, εμφανίζουν σημαντική διακύμανση, η οποία αυξάνεται καθώς οι διαστάσεις του πεδίου f_{clin} ελαττώνονται.^{3, 11, 38-41, 43, 45, 46}

Στην κατεύθυνση βελτίωσης της ακρίβειας των μετρήσεων του παράγοντα παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, ο νέος δοσιμετρικός φορμαλισμός⁴⁹ προτείνει τη μέτρησή του ως το λόγο της απόκρισης του εκάστοτε δοσιμέτρου στα πεδία f_{clin} και f_{msr}

πολλαπλασιασμένου με έναν κατάλληλο διορθωτικό παράγοντα, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τυχόν διαφορές στην απόκριση του δοσιμέτρου στα δύο πεδία:

$$\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}} \cdot k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} \quad (\text{II. A3} - 3)$$

Ο παράγοντας διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, εξαρτάται από το πεδίο f_{clin} και από τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε συστήματος δοσιμετρίας που χρησιμοποιείται (π.χ. ενεργειακή εξάρτηση, ισοδυναμία – ή όχι – του δοσιμετρικού υλικού και του ομοιώματος με το νερό, διαστάσεις ευαίσθητου όγκου, κτλ.). Στην περίπτωση δοσιμετρικών συστημάτων με $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = 1$, ο λόγος των αποκρίσεων του ανιχνευτή στα δύο πεδία (στο εξής θα αναφέρεται ως ο μετρούμενος ή μη-διορθωμένος παράγοντας παροχής) συμπίπτει με τον παράγοντα παροχής $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$. Τέτοια συστήματα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη συγκρότηση μιας βάσης δεδομένων $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, η οποία θα ήταν χρήσιμη για τον πειραματικό προσδιορισμό των παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που αντιστοιχούν σε δοσίμετρα, ευρέως χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη, προϋποθέτοντας, βέβαια, χαμηλά επίπεδα πειραματικής αβεβαιότητας.

Όπως έχει αναφερθεί, συντελεστές διόρθωσης με ισοδύναμη – μεθοδολογικά – επίδραση με τον προτεινόμενο παράγοντα $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία χρησιμοποιώντας αναλυτικές εξισώσεις και προσομοίωση MC, ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με πειραματικές μετρήσεις.^{20, 43, 45, 50, 51, 55, 145} Για το σύστημα CyberKnife ειδικά, οι Francescon και συνεργάτες χρησιμοποίησαν προσομοίωση MC και πειραματικές μετρήσεις για την παραμετροποίηση της εξάρτησης αυτών των παραγόντων διόρθωσης από την ενέργεια της δέσμης και το μέγεθος της εστίας.^{45, 50, 51, 55} Το αποτέλεσμα ήταν η ανάπτυξη μιας μεθοδολογίας – με δυνατότητα εξατομίκευσης στο εκάστοτε σύστημα CyberKnife – η οποία οδηγεί στην απόκτηση παραγόντων διόρθωσης ισοδύναμων με τον παράγοντα $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για μια σειρά ανιχνευτών στερεής κατάστασης και θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου.

Στις δύο υποενότητες που ακολουθούν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα εφαρμογής του προτεινόμενου φορμαλισμού μαζί με μια τρισδιάστατη πειραματική μεθοδολογία αυξημένης ακρίβειας, για τη μέτρηση των παραγόντων παροχής στα στενά πεδία ακτινοβολίας του συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife, όπως διαμορφώνονται (1) από τους σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες και (2) από το πρόσφατα διαθέσιμο σύστημα διαμόρφωσης (της δέσμης) μεταβλητού διαφράγματος (Iris collimating system).

II.A3.II.1 Παράγοντες παροχής των πεδίων CyberKnife που διαμορφώνονται από σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες.

Στην παρούσα υποενότητα παρουσιάζονται αποτελέσματα για τους παράγοντες παροχής $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, και 15 mm, όπως διαμορφώνονται σε SDD = 800 mm από τους αντίστοιχους σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο θάλαμοι ιονισμού μικρού ενεργού όγκου, τρεις ανιχνευτές διόδων, δοσίμετρα αλανίνης, ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD), ραδιοχρωμικά φιλμ καθώς και αντίστοιχα δεδομένα από δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού τα οποία έχουν δημοσιευτεί σε προηγούμενη εργασία⁴¹ της ομάδας μας.

II.A3.II.1.a. Υλικά και μέθοδοι

II.A3.II.1.a.1. Μετρήσεις με θαλάμους ιονισμού και ανιχνευτές διόδων

Χρησιμοποιήθηκαν οι θάλαμοι ιονισμού Exradin A16 και PTW PinPoint 31014 (βλ. παράγραφο II.A3.I.a.2), καθώς και δύο ανιχνευτές διόδων τύπου p, (η «θωρακισμένη» δίοδος 60008 και η «αθωράκιστη» δίοδος 60012 της PTW) και μία δίοδος τύπου n, η οποία φέρει την εμπορική ονομασία “EDGE” (EDGE detector, SunNuclear Corp. FL). Όλοι οι ανιχνευτές τοποθετήθηκαν σε θέση ακτινοβολήσης με το καλώδιό τους παράλληλο στον άξονα διεύθυνσης της δέσμης, εκτός από τη δίοδο EDGE. Λαμβάνοντας υπόψη τη σχεδίαση της, η συγκεκριμένη δίοδος τοποθετήθηκε με το καλώδιό της κάθετο στη διεύθυνση της δέσμης, δεδομένου ότι αυτός ο προσανατολισμός επιτρέπει την ευθυγράμμιση του ενεργού σημείου μέτρησής της με τον κεντρικό άξονα της δέσμης με τον ίδιο τρόπο όπως ο αντίθετος προσανατολισμός στις άλλες διόδους. Η ακριβής ευθυγράμμιση του σημείου μέτρησης κάθε ανιχνευτή με τον κεντρικό άξονα της δέσμης – μια διαδικασία η οποία θεωρείται κομβικής σημασίας στην απόκτηση πειραματικών αποτελεσμάτων χαμηλής αβεβαιότητας –³⁰ επιτεύχθηκε λαμβάνοντας κάθετα προφίλ στο εγκάρσιο επίπεδο της δέσμης με κάθε ανιχνευτή, πριν από την ακτινοβολήσή του (βλ. παραγράφους II.A3.I.a.1 και II.A3.I.a.2). Ακολούθως, το ενεργό σημείο μέτρησης κάθε ανιχνευτή τοποθετήθηκε σε βάθος 15 mm στο νερό και απόσταση SDD = 800 mm, ώστε να συμπίπτει με το σημείο μέγιστης δόσης για το πεδίο f_{msr} του CyberKnife (σ.σ. ονομαστικής

διαμέτρου 60 mm σε SDD = 800 mm). Για τους θαλάμους A16 και PinPoint το ενεργό σημείο μέτρησης βρίσκεται 2.2 mm και 3.7 mm, αντίστοιχα από την ελεύθερη (χωρίς καλώδιο) άκρη τους. Για τις διόδους το σημείο αυτό βρίσκεται στο επίπεδο του ενεργού στρώματος μέτρησης, δηλαδή σε βάθος 0.6 mm, 2.0 mm, και 0.3 mm, για την PTW-60012, την PTW-60008, και τη δίοδο EDGE, αντίστοιχα.

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χορηγώντας 100 MU και επαναλήφθηκαν 5 φορές ώστε να υπολογιστεί ο μέσος όρος μέτρησης κάθε ανιχνευτή. Το συλλεγόμενο φορτίο μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρόμετρο UNIDOS. Εξαιτίας φαινομένων πολικότητας που παρουσιάστηκαν στις μετρήσεις με τους δύο θαλάμους ιονισμού ($\pm 1.1\%$ ως προς το μέσο συλλεγόμενο φορτίο για το πεδίο των 5 mm με το θάλαμο A16 και $\pm 2.5\%$ με το θάλαμο PinPoint), το σετ των 5 μετρήσεων για τον καθένα πραγματοποιήθηκε και σε θετική και σε αρνητική πολικότητα (± 400 V) και προέκυψαν οι αντίστοιχοι μέσοι όροι. Οι μετρούμενοι παράγοντες παροχής, οριζόμενοι ως ο λόγος της απόκρισης του εκάστοτε ανιχνευτή στο πεδίο f_{clin} ($f_{clin} = 5, 7.5, 10, 15$ mm) προς την απόκρισή του στο πεδίο f_{msr} , πολλαπλασιάστηκαν με τους αντίστοιχους παράγοντες διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, οι οποίοι υπολογίστηκαν εφαρμόζοντας την τεχνική που προτείνουν οι Francescon και συνεργάτες.^{45, 50, 55}

Η αβεβαιότητα στους μετρούμενους παράγοντες παροχής, εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας διάδοση σφαλμάτων από την τυπική απόκλιση της μέσης μέτρησης κάθε ανιχνευτή. Για τους θαλάμους ιονισμού, η τυπική απόκλιση του μέσου μετρούμενου παράγοντα παροχής με θετική και αρνητική πολικότητα, συνυπολογίστηκε επίσης στην εκτίμηση της αβεβαιότητας των σχετικών αποτελεσμάτων. Η αβεβαιότητα των παραγόντων διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, θεωρήθηκε ίση με 0.3% (από τη στατιστική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων MC που χρησιμοποιούν οι Francescon και συνεργάτες^{45, 50}) και συνεκτιμήθηκε στη συνολική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων για τους παράγοντες παροχής $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$.

II.A3.II.1.a.2. Μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης και ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD)

Για τις μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης χρησιμοποιήθηκαν τα δισκία αλανίνης από την παρτίδα παρασκευής που χορηγήθηκε από την NPL και περιγράφεται στην παράγραφο II.A3.I.a.1. Αντίστοιχες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας

και ανιχνευτές θερμοφωταύγειας LiF σε κυβικό σχήμα ακμής 1 mm (LiF TLD-100). Πριν την εφαρμογή της δοσιμετρίας TLD, όλοι οι μικροκύβιοι ακτινοβολήθηκαν 5 διαδοχικές φορές σε πεδίο ακτινοβολίας $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ενέργειας 6 MV χορηγώντας δόση 1 Gy (η χωρική κατανομή των 98 συνολικά δοσιμέτρων, εκτεινόταν εντός της περιοχής όπου η κατανομή δόσης για το συγκεκριμένο πεδίο ακτινοβολίας, στο βάθος ακτινοβολήσής τους, εμφανίζει πλατό). Για κάθε ακτινοβολήση η απόκριση κάθε μικροκύβου TLD συσχετίστηκε με τη μέση απόκριση όλων των δοσιμέτρων, χρησιμοποιώντας κατάλληλο πολλαπλασιαστικό παράγοντα, ο οποίος συνίστατο ακριβώς στο λόγο της απόκρισης του εκάστοτε μικροκύβου προς τη συνολική μέση απόκριση. Ο παράγοντας αυτός χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επαναληψιμότητας της απόκρισης κάθε δοσιμέτρου και βοήθησε ώστε τα αποτελέσματα της TLD δοσιμετρίας να παραμένουν ανεπηρέαστα από τυχόν συστηματικές αβεβαιότητες (π.χ. διαφοροποίηση της ευαισθησίας των TLD).

Στη συνέχεια ακολούθησε η βαθμονόμηση των δοσιμέτρων σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό χρησιμοποιώντας πάλι ένα πεδίο $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ενέργειας 6 MV. Για το εύρος δόσεων από 25 cGy έως 225 cGy που μελετήθηκε, η απόκριση των TLD βρέθηκε γραμμική με ακρίβεια καλύτερη από 0.1%. Σημειώνεται ότι, παρόλο που για τη λήψη των δεδομένων βαθμονόμησης χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένοι μικροκύβιοι TLD, τα αποτελέσματά της διαδικασίας αφορούν και τα 98 δοσίμετρα με ακρίβεια ίση με την επαναληψιμότητα της απόκρισης κάθε δοσιμέτρου, όπως αυτή ορίστηκε προηγουμένως. Για τη μέτρηση των παραγόντων παροχής στα πεδία του CyberKnife χρησιμοποιήθηκαν δοσίμετρα των οποίων η επαναληψιμότητα της απόκρισης ήταν καλύτερη από 2%. Ο θερμικός κύκλος στον οποίο υποβάλλονταν τα δοσίμετρα πριν την ακτινοβολήσή τους συνίστατο σε 1 ώρα θέρμανση στους $400 \text{ }^\circ\text{C}$ ακολουθούμενη από 2 ώρες θέρμανσης στους $105 \text{ }^\circ\text{C}$. Η «ανάγνωση» του σήματος θερμοφωταύγειας πραγματοποιήθηκε σε κατάλληλη συσκευή της Victoreen (model 2800M), η οποία μαζί και με το θάλαμο θέρμανσης των δοσιμέτρων είναι εγκατεστημένη στο εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Πριν την «ανάγνωση» τους, τα δοσίμετρα διέρχονταν ενός μικρού θερμικού κύκλου (10 min σε $105 \text{ }^\circ\text{C}$) προκειμένου το μετρούμενο σήμα θερμοφωταύγειας από κάθε δοσίμετρο να μην επηρεάζεται από τη σχετική απόκριση σημείων παγίδευσης του φωτός, ευαίσθητων σε εξωγενής – συνήθως περιβαλλοντολογικούς – παράγοντες.

Τόσο τα δοσίμετρα αλανίνης όσο και τα TLD τοποθετήθηκαν σε θέση ακτινοβόλησης έχοντας το ενεργό σημείο μέτρησής τους ευθυγραμμισμένο με τον κεντρικό άξονα της δέσμης σε βάθος 15 mm στο νερό. Το ενεργό σημείο μέτρησης για κάθε τύπο δοσιμέτρου θεωρήθηκε το γεωμετρικό κέντρο του εκάστοτε ανιχνευτή, γεγονός που εισήγαγε μια συστηματική αβεβαιότητα στους μετρούμενους παράγοντες παροχής, εφόσον και το υλικό των TLD και η αλανίνη είναι λίγο πιο πυκνά (έχουν μεγαλύτερη πυκνότητα) σε σχέση με το νερό. Αυτή η αβεβαιότητα εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα της κατανομής δόσης-βάθους για κάθε πεδίο ακτινοβολίας, και βρέθηκε μικρότερη από 0.1% για τα δοσίμετρα αλανίνης και 0.3% για τα TLD. Η τοποθέτηση των δοσιμέτρων αλανίνης σε θέση ακτινοβόλησης επιτεύχθηκε με τη διαδικασία που περιγράφεται στην παράγραφο Π.Α3.1.α.1. Η ίδια διαδικασία εφαρμόστηκε και για την τοποθέτηση των TLD χρησιμοποιώντας έναν αντίστοιχο, ειδικά κατασκευασμένο υποδοχέα συγκράτησης των δοσιμέτρων από SolidWater® (βλ. σχήμα Π.Α3-4, η οπή στην άνω άκρη του υποδοχέα είναι διαμέτρου 1.5 mm και βάθους 1 mm). Χρησιμοποιώντας αδιάβροχο υλικό πάχους 0.1 mm, τα δοσίμετρα – τόσο τα δισκία αλανίνης όσο και οι μικροκύβιοι TLD – παρέμειναν στεγανά κατά την ακτινοβόλησή τους. Σε κάθε πεδίο, ακτινοβολήθηκαν 5 δισκία αλανίνης και 5 TLD χορηγώντας δόση ίση με 10 Gy και 1 Gy, αντίστοιχα. Ο παράγοντας παροχής μετρήθηκε ως ο λόγος της μετρούμενης δόσης ανά MU για κάθε πεδίο ακτινοβολίας f_{clin} (= 5, 7.5, 10, 15 mm) προς τη μετρούμενη δόση ανά MU για το πεδίο f_{msr} .



Παρόλο που τα 5 mm της διαμέτρου των δισκίων αλανίνης δεν εισάγει σημαντικά φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης στο πεδίο f_{msr} (σ.σ. ονομαστικής διαμέτρου 60 mm, βλ. και σχήμα

Π.Α3-2), εντούτοις, δεν ισχύει το ίδιο και για τα στενότερα πεδία ακτινοβολίας του CyberKnife, για τα οποία, ήταν απαραίτητη η εφαρμογή διορθώσεων στην απόκριση των δοσιμέτρων αλανίνης. Για τον υπολογισμό κατάλληλων παραγόντων διόρθωσης,

Σχήμα Π.Α3-4: Φωτογραφία του ειδικά κατασκευασμένου υποδοχέα συγκράτησης των δοσιμέτρων TLD μαζί με τη συσκευή τοποθέτησης TRUFIX. Η οπή στην ελεύθερη άκρη του υποδοχέα έχει διάμετρο 1.5 mm και ύψος 1 mm.

χρησιμοποιήθηκαν δοσιμετρικά δεδομένα που αφορούν στα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 10 mm, τα οποία προέκυψαν από την εφαρμογή της χημικής δοσιμετρίας με VIP gel πολυμερισμού και ΑΜΣ και παρουσιάζονται σε παλαιότερη δημοσίευση της ομάδας μας.⁴¹ Συγκεκριμένα, η ικανότητα της χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού να προσομοιάζει μετρήσεις μεταβλητού όγκου ολοκλήρωσης της δόσης, χρησιμοποιήθηκε για την κατάρτιση πειραματικής μεθοδολογίας όμοιας με αυτήν που παρουσιάστηκε στην ενότητα Π.Α1. Ειδικότερα, οι τρισδιάστατες κατανομές δόσης που καταγράφηκαν στα δοσιμέτρα VIP, χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του λόγου της μέσης δόσης από σημεία μέτρησης (voxels) που βρίσκονται εντός κυλίνδρου μεταβαλλόμενης ακτίνας d και σταθερού ύψους 2.5 mm (κεντραρισμένου στον κεντρικό άξονα της δέσμης στο βάθος της μέτρησης) προς τη μέση δόση από τα 5 voxels πάνω στον άξονα του κυλίνδρου [οι διαστάσεις του voxel κατά την ΑΜΣ ήταν $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$, επομένως σε κύλινδρο ύψους 2.5 mm (σ.σ. όσο το ύψος των δισκίων αλανίνης) εμπεριέχονται 5 voxels]. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε για διαφορετικές διαμέτρους κυλίνδρου, d , και από τα αποτελέσματα που προέκυψαν υπολογίστηκαν οι παράγοντες διόρθωσης της απόκρισης των δοσιμέτρων αλανίνης για φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης, συναρτήσεως των διαστάσεων του πεδίου ακτινοβολίας.

Η στατιστική αβεβαιότητα που συνδέεται με τις μετρήσεις του παράγοντα παροχής με δοσιμέτρα αλανίνης και TLD εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας διάδοση σφαλμάτων από (α) την τυπική απόκλιση της μέσης τιμής των 5 μετρήσεων με κάθε ανιχνευτή σε κάθε πεδίο και (β) την αβεβαιότητα της διαδικασίας βαθμονόμησης των δοσιμέτρων. Η συστηματική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων λόγω της θεώρησης του γεωμετρικού κέντρου κάθε ανιχνευτή ως το ενεργό σημείο μέτρησής του, αγνοήθηκε στην περίπτωση των δοσιμέτρων αλανίνης καθώς, όπως αναφέρθηκε, βρέθηκε κάτω από 0.1% αλλά συνυπολογίστηκε στη συνολική αβεβαιότητα των TLD-αποτελεσμάτων. Τέλος, στη συνολική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων αλανίνης συνεκτιμήθηκε και η συνεισφορά από την αβεβαιότητα στον προσδιορισμό των παραγόντων διόρθωσης για φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης.

Π.Α3.Π.1.α.3. Μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ

Για τη μέτρηση των παραγόντων παροχής των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm και 15 mm, χρησιμοποιήθηκαν και ραδιοχρωμικά φιλμ

Gafchromic EBT (ISP, Wayne, NJ). Η λήψη των μετρήσεων και η περαιτέρω επεξεργασία τους, πραγματοποιήθηκαν ακολουθώντας το πρωτόκολλο που προτείνεται από τους Devic και συνεργάτες,¹⁴⁰ το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για τη λήψη αποτελεσμάτων φιλμ δοσιμετρίας χαμηλής αβεβαιότητας. Οι ακτινοβολήσεις έγιναν τοποθετώντας κομμένα κομμάτια φιλμ, διαστάσεων $60 \times 60 \text{ mm}^2$ για το πεδίο f_{msr} και $20 \times 20 \text{ mm}^2$ για τα μικρότερα πεδία, σε βάθος 15 mm σε ομοίωμα από πλάκες RW3 SolidWater® συνολικών διαστάσεων $(30 \times 30 \times 20) \text{ cm}^3$ ώστε να διασφαλίζονται συνθήκες πλήρους σκέδασης. Μετακινώντας το ρομποτικό βραχίονα, η κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή της μονάδας CyberKnife μετακινήθηκε σε θέση ώστε να επιτευχθεί απόσταση SDD = 800 mm. Σε κάθε πεδίο ακτινοβολήθηκαν 5 φιλμ διαδοχικά χορηγώντας δόση ίση με 5 Gy. Η «ανάγνωση» όλων των φιλμ έγινε μία μέρα μετά την ακτινοβολήσή τους χρησιμοποιώντας τον επιτραπέζιο σαρωτή Expression 1680Pro της EPSON σε λειτουργία “διέλευσης” (transmission mode). Όλα τα φιλμ σαρώθηκαν σε χωρική διακριτική ικανότητα 150 dpi (μέγεθος pixel = 0.169 mm) και «βάθος» ανάλυσης 48 bits. Οι εικόνες που προέκυψαν αποθηκεύτηκαν ενεργοποιώντας την επιλογή εικόνων τριών χρωμάτων RGB, αλλά μόνο τα δεδομένα στο κόκκινο κανάλι κάθε εικόνας χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω επεξεργασία.

Οι συντεταγμένες του κέντρου ακτινοβολίας σε κάθε πεδίο, προσδιορίστηκαν εκμεταλλευόμενοι τη χωρική συμμετρία που εμφανίζουν οι αντίστοιχες κατανομές δόσης στο εγκάρσιο επίπεδο ως προς τη διεύθυνση της δέσμης. Οι ένταση του σήματος από σημεία εντός κυκλικής περιοχής διαμέτρου 5 mm για το πεδίο f_{msr} και 0.5 mm για τα μικρότερα πεδία, κεντραρισμένης στο κέντρο ακτινοβολίας κάθε πεδίου, χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της οπτικής πυκνότητας (optical density, OD), που αντιστοιχεί στη μέτρηση κάθε φιλμ. Για τα φιλμ που ακτινοβολήθηκαν στο ίδιο πεδίο, υπολογίστηκε η μέση OD και μετατράπηκε σε δόση χρησιμοποιώντας την καμπύλη βαθμονόμησης για τη συγκεκριμένη παρτίδα φιλμ. Ο παράγοντας παροχής για κάθε πεδίο μετρήθηκε ως ο λόγος της μετρούμενης δόσης ανά MU στο πεδίο αυτό προς τη μετρούμενη δόση ανά MU στο πεδίο f_{msr} .

Η αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων μέτρησης του παράγοντα παροχής με φιλμ, εκτιμήθηκε με διάδοση σφαλμάτων από την τυπική απόκλιση της μέσης δόσης σε κάθε πεδίο. Η αβεβαιότητα στη δόση που αντιστοιχήθηκε στο κέντρο κάθε πεδίου, εκτιμήθηκε με διάδοση σφαλμάτων από την τυπική απόκλιση της μέσης μετρούμενης OD και την αβεβαιότητα που συνδέεται με τη διαδικασία βαθμονόμησης της

απόκρισης των φιλμ. Η χωρική αβεβαιότητα στον εντοπισμό της θέσης του κέντρου ακτινοβολίας σε κάθε πεδίο βρέθηκε καλύτερη από 0.02 mm (υπολογιζόμενη από την τυπική απόκλιση της μέσης τιμής των συντεταγμένων του κέντρου μάζας των 2D αντικειμένων που ορίζονται σε κάθε φιλμ χρησιμοποιώντας κατάλληλες, διαδοχικές τιμές OD κατωφλίωσης και, επομένως, αγνοήθηκε.

II.A3.II.1.β. Αποτελέσματα

Οι μετρούμενοι παράγοντες παροχής για τα πεδία f_{clin} ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm, όπως προέκυψαν από το λόγο της απόκρισης του εκάστοτε ανιχνευτή στο πεδίο f_{clin} προς την απόκρισή του στο πεδίο f_{msr} , παρουσιάζονται

Πίνακας II.A3-3: Ο λόγος απόκρισης $M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ για κάθε ανιχνευτή και οι αντίστοιχοι παράγοντες διόρθωσης $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ για τα πεδία f_{clin} ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm. Σε παρένθεση αναγράφονται οι αντίστοιχες αβεβαιότητες σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68% (1σ) οι οποίες αφορούν στα τελευταία ένα ή δύο ψηφία.

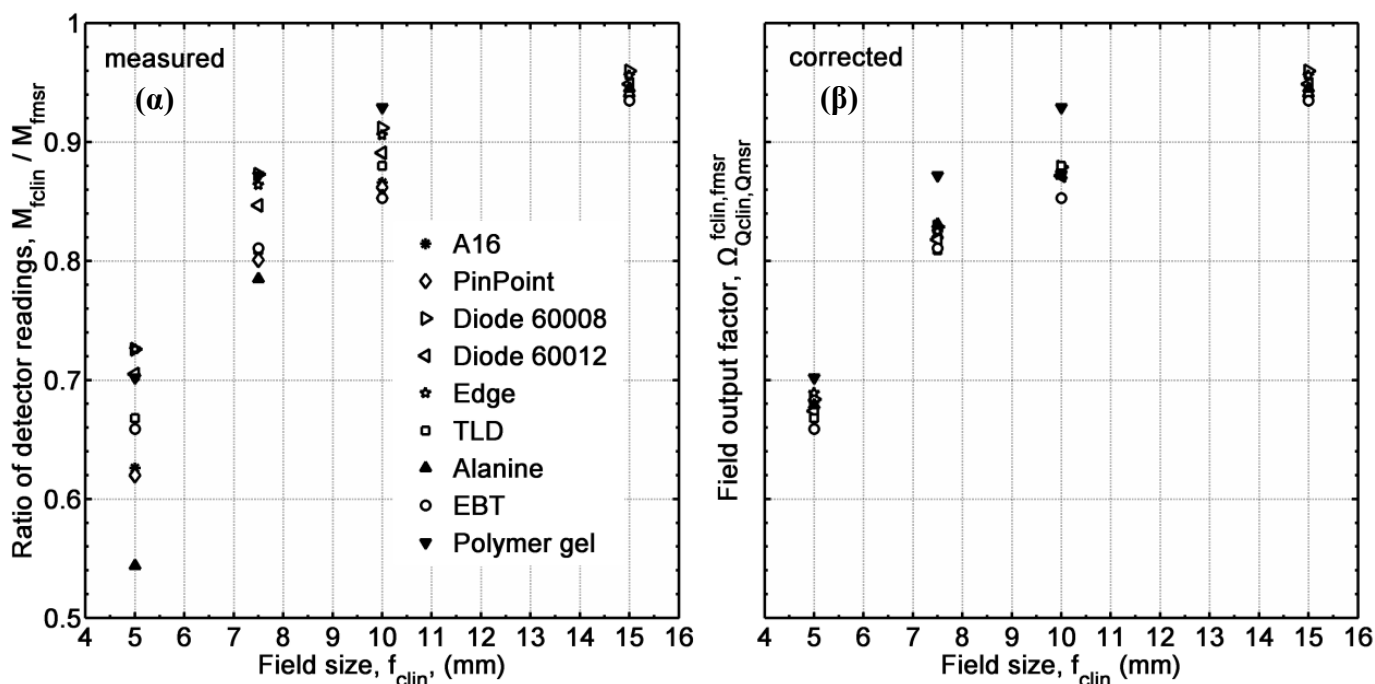
Ανιχνευτής	5 mm		7.5 mm		10 mm	
	$M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$	$k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$	$M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$	$k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$	$M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$	$k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$
A16	0.626 (15)	1.089 (3)	0.811 (10)	1.018 (3)	0.866 (6)	1.010 (3)
PinPoint	0.620 (17)	1.101 (3)	0.801 (7)	1.024 (3)	0.862 (5)	1.015 (3)
Diode 60008	0.726 (1)	0.943 (3)	0.873 (1)	0.949 (3)	0.912 (1)	0.964 (3)
Diode 60012	0.705 (1)	0.956 (3)	0.847 (2)	0.966 (3)	0.891 (1)	0.978 (3)
EDGE	0.726 (1)	0.948 (3)	0.864 (1)	0.955 (3)	0.906 (1)	0.966 (3)
Alanine	0.544 (8)	1.249 (8)	0.785 (12)	1.059 (4)	0.855 (13)	1.019 (3)
TLD	0.668 (4)	1.000	0.809 (6)	1.000	0.880 (8)	1.000
EBT films	0.659 (17)	1.000	0.811 (16)	1.000	0.853 (18)	1.000
Polymer gels ⁴¹	0.702 (21)	1.000	0.872 (27)	1.000	0.929 (29)	1.000

στον πίνακα II.A3-3 και γραφικά στο σχήμα II.A3-5(α). Αντίστοιχα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας τα χημικά δοσίμετρα VIP gel από προηγούμενο πείραμα της ομάδας μας,⁴¹ παρουσιάζονται επίσης για λόγους σύγκρισης. Σε μία πρώτη «ανάγνωση» των αποτελεσμάτων, επιβεβαιώνεται ότι, απουσία παραγόντων διόρθωσης, τα αποτελέσματα των παραγόντων παροχής στενών πεδίων εμφανίζουν

σημαντική διακύμανση, η οποία αυξάνεται καθώς οι διαστάσεις του πεδίου μικραίνουν. Η διαπίστωση αυτή, άλλωστε, αποτελεί – πλέον – κοινή συνείδηση της σχετικής επιστημονικής κοινότητας.

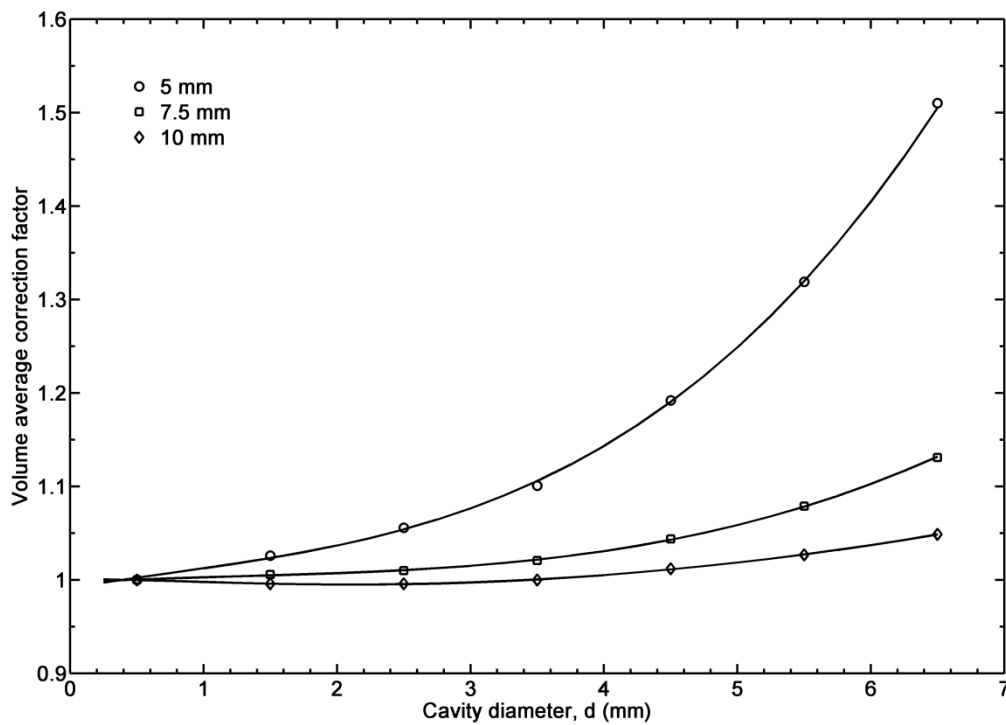
Σχήμα Π.Α3-5: Αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής των πεδίων διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm και 15 mm σε SDD = 800 mm, (α) πριν και (β) μετά την εφαρμογή των παραγόντων διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, στις μετρήσεις των θαλάμων ιονισμού, των διόφων και των δοσιμέτρων αλανίνης.

Στον πίνακα Π.Α3-3, δίνονται επίσης και οι παράγοντες διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για



τα πεδία f_{clin} ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7,5 mm και 10 mm, όπως προέκυψαν για τους θαλάμους ιονισμού και τις διόδους, εφαρμόζοντας τη μεθοδολογία των Francescon και συνεργατών.^{45, 50, 55} Οι παράγοντες διόρθωσης φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, όπως προέκυψαν χρησιμοποιώντας τα χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού (βλ. παράγραφο Π.Α3.Π.1.α.2), παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Α3-6 συναρτήσεως του ενεργού όγκου ολοκλήρωσης της δόσης στα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm. Σε κάθε σετ δεδομένων, προσαρμόστηκε κατάλληλη καμπύλη εφαρμόζοντας παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων, σταθμισμένη ως προς την αβεβαιότητα κάθε μέτρησης, και οι παράγοντες διόρθωσης που προέκυψαν για τις διαστάσεις των δισκίων αλανίνης (σ.σ. ~ 49 mm³) ήταν 1.249 ± 0.008 , 1.059 ± 0.003 , 1.019 ± 0.003 για τα πεδία των 5 mm,

7.5 mm και 10 mm, αντίστοιχα. Απουσία άλλων διαταραχών της μέτρησης (εκτός από αυτές που οφείλονται στο χωρικό συμψηφισμό της δόσης) οι παράγοντες αυτοί είναι ισοδύναμοι με τους διορθωτικούς παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που προτείνει ο νέος φορμαλισμός (γι' αυτό και παρουσιάζονται και στον πίνακα Π.Α3-3 αλλά με διαφορετικό χρώμα για να ξεχωρίσουν από του αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ της μεθόδου “Francescon”).



Σχήμα Π.Α3-6: Οι παράγοντες διόρθωσης για φαινόμενα συμψηφισμού της δόσης συναρτήσει της διαμέτρου του ενεργού όγκου ολοκλήρωσής της για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5, 7.5 και 10 mm του CyberKnife.

Οι διορθωμένοι παράγοντες παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm, παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α3-4 και, γραφικά, στο σχήμα Π.Α3-5(β). Για την περίπτωση των TLD, των ραδιοχρωμικών φιλμ αλλά και των χημικών δοσιμέτρων VIP gel πολυμερισμού, οι παράγοντες παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, συμπίπτουν με τους αντίστοιχους λόγους σχετικής απόκρισης $M_{Q_{clin}}^{f_{clin}} / M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$, εφόσον, για τα συστήματα αυτά, οι διορθωτικοί παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, είναι μοναδιαίοι. Στο σχήμα Π.Α3-5 και τον πίνακα Π.Α3-4 παρουσιάζονται, επίσης, και οι μετρούμενοι (χωρίς την εφαρμογή διορθωτικών παραγόντων) παράγοντες παροχής για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 15 mm.

Το πρώτο συμπέρασμα, το οποίο εύκολα προκύπτει παρατηρώντας τα δεδομένα στο σχήμα Π.Α3-5, είναι ότι η σημαντική διακύμανση που χαρακτηρίζει τα αποτελέσματα του γραφήματος (α), ιδιαίτερα για τα δύο μικρότερα πεδία, μειώνεται δραματικά μετά την εφαρμογή διορθώσεων στις μετρήσεις των διόδων, των θαλάμων ιονισμού και των δοσιμέτρων αλανίνης [γράφημα (β)]. Η μέσες, σταθμισμένες τιμές για τους διορθωμένους παράγοντες παροχής υπολογίστηκαν ίσες με: 0.681 ± 0.001 , 0.824 ± 0.001 , 0.875 ± 0.001 και 0.954 ± 0.001 για το πεδίο των 5 mm, 7.5 mm, 10 mm και 15 mm, αντίστοιχα, δημιουργώντας μια κοινώς αποδεκτή βάση δεδομένων για τους παράγοντες παροχής των στενών πεδίων του συστήματος CyberKnife που χρησιμοποιήθηκε.

Πίνακας Π.Α3-4. Οι παράγοντες παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm και 15 mm, όπως προέκυψαν εφαρμόζοντας κατάλληλους διορθωτικούς παράγοντες (βλ. πίνακα Π.Α3-3) στην απόκριση των ανιχνευτών σε όλα τα πεδία εκτός από αυτό των 15 mm. Σε παρένθεση αναγράφονται οι αντίστοιχες αβεβαιότητες σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68% (1σ) οι οποίες αφορούν στα τελευταία ένα ή δύο ψηφία.

Ανιχνευτής	5 mm	7.5 mm	10 mm	15 mm
A16	0.682 (17)	0.825 (10)	0.874 (7)	0.939 (3)
PinPoint	0.683 (18)	0.820 (8)	0.875 (5)	0.939 (2)
Diode 60008	0.684 (2)	0.829 (3)	0.879 (3)	0.960 (1)
Diode 60012	0.674 (2)	0.818 (3)	0.872 (3)	0.949 (1)
EDGE	0.689 (2)	0.825 (3)	0.875 (3)	0.956 (1)
Alanine	0.679 (11)	0.831 (13)	0.872 (13)	0.945 (14)
TLD	0.668 (4)	0.809 (6)	0.880 (8)	0.941 (7)
EBT films	0.659 (17)	0.811 (16)	0.853 (18)	0.935 (20)
Polymer gels ⁴¹	0.702 (21)	0.872 (27)	0.929 (29)	-
Μέση σταθμισμένη τιμή	0.681 (1)	0.824 (1)	0.875 (1)	0.954 (1)

Π.Α3.Π.1.γ. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Οι παράγοντες διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για τους θαλάμους ιονισμού A16 και PintPoint βρέθηκαν συστηματικά μεγαλύτεροι από τη μονάδα, υποδεικνύοντας ότι, παρά τις μικρές διαστάσεις των ενεργών τους όγκων, και οι δύο ανιχνευτές

υποεκτιμούν τους παράγοντες παροχής των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 10 mm. Για το πεδίο των 5 mm η υποεκτίμηση γίνεται μέγιστη και φτάνει το 9% για τον A16 και 10% για τον PinPoint. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία και – εν γένει – αποδίδονται σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης.^{11, 14, 145} Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Α3-6, οι διορθώσεις για τέτοιου είδους φαινόμενα και ενεργούς όγκους ολοκλήρωσης της δόσης διαμέτρου 2.4 mm (A16) και 2 mm (PinPoint), είναι της τάξης του 5% και 4%, αντίστοιχα, για το πεδίο των 5 mm. Οι αντίστοιχες διορθώσεις για το πεδίο 7.5 mm μειώνονται στο 1% για τον A16 και στο 0.7% για τον PinPoint, ενώ όμως οι τιμές των παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το πεδίο αυτό υποδεικνύουν υποεκτίμηση 1.8% για τον A16 και 2.4% για τον PinPoint. Τα ευρήματα αυτά, φανερώνουν ότι η παρατηρούμενη υποεκτίμηση των παραγόντων παροχής από τους θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου που εξετάστηκαν, οφείλεται εν μέρει σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης αλλά – κυρίως – και στη διαταραχή της ενεργειακής ροής που προκαλεί η ίδια τους η ύπαρξη εντός του πεδίου ακτινοβολίας, ο βαθμός της οποίας είναι μεγαλύτερος όσο οι διαστάσεις του πεδίου μικραίνουν (βλ. σχετική συζήτηση στην παράγραφο I.A.4.β στο θεωρητικό μέρος της διατριβής).

Η μέθοδος των Francescon και συνεργατών^{45, 50, 55}, η οποία υιοθετήθηκε στην παρούσα πειραματική διαδικασία για τη διόρθωση των μετρήσεων των θαλάμων ιονισμού και των διόδων, συνδυάζει προσομοιώσεις MC με μετρήσεις. Πιο συγκεκριμένα, η προτεινόμενη μεθοδολογία βασίζεται στο αξίωμα ότι η προσομοίωση της απόκρισης ενός ανιχνευτή σε δεδομένο πεδίο ακτινοβολίας θα πρέπει να ταυτίζεται με την πραγματική μέτρηση. Οι συγγραφείς επιβεβαίωσαν τη μεθοδολογία τους συγκρίνοντας μετρήσεις παραγόντων παροχής με θαλάμους ιονισμού και διόδους πριν και μετά την εφαρμογή παραγόντων διόρθωσης. Μια παρόμοια σύγκριση πραγματοποιήθηκε και στην παρούσα εργασία λαμβάνοντας επίσης υπόψη τα αντίστοιχα αποτελέσματα από δοσιμέτρα που παρουσιάζουν το πλεονεκτικό χαρακτηριστικό της ισοδυναμίας με νερό, όπως τα δισκία αλανίνης, τα TLD και τα ραδιοχρωμικά φιλμ EBT. Για τον παράγοντα παροχής του πεδίου των 5 mm, τα διορθωμένα αποτελέσματα από τους θαλάμους ιονισμού και τις διόδους, συμφωνούν με τις μετρήσεις των δοσιμέτρων αλανίνης και των TLD εντός του 1.5% και 3%, αντιστοίχως. Συγκριτικά με τις μετρήσεις των ραδιοχρωμικών φιλμ EBT και των χημικών δοσιμέτρων VIP gel πολυμερισμού, η αντίστοιχη συμφωνία

επιτυγχάνεται εντός του 5%, δεδομένων των σχετικά αυξημένων πειραματικών αβεβαιοτήτων των δύο μεθόδων. Τα διορθωμένα αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής του πεδίου ακτινοβολίας 7.5 mm από τους θαλάμους ιονισμού και τις διόδους, βρίσκονται σε συμφωνία καλύτερη από 1,6% και 2,5%, με τις μετρήσεις των δοσιμέτρων αλανίνης και των ραδιοχρωμικών φιλμ, αντίστοιχα. Στο πεδίο των 10 mm η σχετική συμφωνία επιτυγχάνεται εντός του 0.8% και 1%, αντιστοίχως. Και για τα δύο προαναφερόμενα πεδία ακτινοβολίας, μόνο οι μετρήσεις των χημικών δοσιμέτρων gel πολυμερισμού αποκλίνουν περισσότερο από 1σ (μία τυπική απόκλιση) από τα αντίστοιχα αποτελέσματα των υπολοίπων ανιχνευτών. Η εξαιρετική συμφωνία που παρατηρείται μεταξύ των διορθωμένων αποτελεσμάτων από τους θαλάμους ιονισμού και τις διόδους με τις αντίστοιχες μετρήσεις των TLD και των δοσιμέτρων αλανίνης, παρέχει μια ανεξάρτητη επικύρωση της μεθοδολογίας που προτείνουν οι Francescon και συνεργάτες για τον υπολογισμό των αντίστοιχων συντελεστών διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$. Σε συνδυασμό με τη μεγάλη διακύμανση που παρατηρήθηκε στις μετρούμενες τιμές των παραγόντων παροχής πριν από την εφαρμογή διορθώσεων (βλ. πίνακα Π.Α-3), τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν σθεναρά την εφαρμογή κατάλληλων συντελεστών διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, όταν για τη μέτρηση του παράγοντα παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται θάλαμοι ιονισμού ή/και διόδοι.

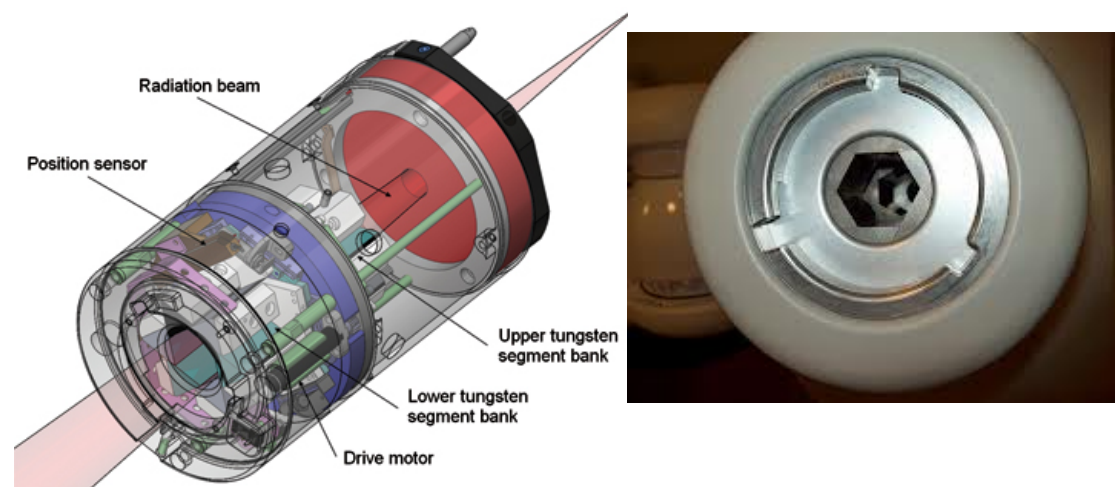
Η επεξεργασία των δεδομένων για να προσδιοριστεί ο παράγοντας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ που αντιστοιχεί σε κάθε τύπο διόδου που χρησιμοποιήθηκε, έδειξε ότι παράγοντας αυτός είναι ουσιαστικά ανεξάρτητος (εντός 0.6%) από το μέγεθος της εστίας (βλ. εισαγωγή της ενότητας Π.Α3.Π), και, ως εκ τούτου, αρκεί ο εφάπαξ προσδιορισμός του για δεδομένο ανιχνευτή διόδου και πεδίο ακτινοβολίας. Οι παράγοντες διόρθωσης για τους θαλάμους ιονισμού αντίθετα, παρουσιάζουν σημαντική εξάρτηση από το μέγεθος της εστίας ακτινοβολήσης, η οποία φτάνει μέχρι το 4% για τους θαλάμους που εξετάστηκαν.⁵⁰ Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τα έντονα φαινόμενα πολικότητας που επίσης παρατηρήθηκαν, καθιστά την πειραματική δοσιμετρία με θαλάμους ιονισμού διαδικασία πολύπλοκη και επιρρεπής σε συστηματικά σφάλματα. Ως αποτέλεσμα, οι παράγοντες παροχής που μετρήθηκαν με τους θαλάμους ιονισμού συνδέονται με υψηλότερα επίπεδα αβεβαιότητας σε σύγκριση με την αβεβαιότητα των μετρήσεων με διόδους.

Τέλος, υπό το φως της προηγηθείσας συζήτησης, αξίζει να σημειωθεί ότι για το πεδίο των 15 mm, τα μη διορθωμένα αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής από τους θαλάμους ιονισμού (0.939 και από τους δύο θαλάμους) είναι χαμηλότερα από τη μέτρηση κάθε διόδου (0.949, 0.956, 0.960). Τόσο τα δοσίμετρα αλανίνης και όσο και τα TLD μέτρησαν την ίδια τιμή για τον παράγοντα παροχής, 0.944, η οποία συμφωνεί εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων με τα αποτελέσματα των θαλάμων ιονισμού και της μη-θωρακισμένης διόδου (PTW-60012). Αν και αυτές οι διαφορές μεταξύ των μη διορθωμένων αποτελεσμάτων είναι πολύ μικρότερες από τις αντίστοιχες διαφορές που παρατηρούνται στα στενότερα πεδία, μια μικρή βελτίωση στην ακρίβεια των μετρήσεων θα μπορούσε να επιτευχθεί αν η προτεινόμενη μέθοδος των Francescon και συνεργατών για τον υπολογισμό παραγόντων διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ επεκτεινόταν και για το πεδίο των 15 mm.

II.A3.II.2. Παράγοντες παροχής των πεδίων CyberKnife που διαμορφώνονται από τον κατευθυντήρα μεταβλητού διαφράγματος, Iris. Προσδιορισμός των συντελεστών διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για θαλάμους ιονισμού μικρού ενεργού όγκου και ανιχνευτές διόδων.

Πρόσφατα, η μονάδα ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife, εξοπλίστηκε με δευτερογενή κατευθυντήρα μεταβλητού διαφράγματος (βλ. σχήμα II.A3-7), γνωστό με την ονομασία, “Iris” (ελληνιστική: «Ίρις»), ο οποίος δημιουργεί πεδία ακτινοβολίας της ίδια ονομαστικής διαμέτρου με αυτά που διαμορφώνονται χρησιμοποιώντας τους σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες (βλ. ενότητα II.A3.II.1). Ενώ τα εγκάρσια προφίλ δόσης στα πεδία της Ίριδας βρίσκονται, γενικά, σε πολύ καλή συμφωνία με τα αντίστοιχα δεδομένα των σταθερών κατευθυντήρων, δεν ισχύει το ίδιο για τους παράγοντες παροχής, οι οποίοι στην περίπτωση των πεδίων της Ίριδας είναι συστηματικά χαμηλότεροι. Η διαφορά αυτή έχει αποδοθεί στο μεγαλύτερο μήκος της Ίριδας, συγκρινόμενο με αυτό των σταθερών κατευθυντήρων, το οποίο οδηγεί σε μείωση της συνιστώσας (στον παράγοντα παροχής) που οφείλεται στην ακτινοβολία που σκεδιάζεται στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή (head scatter component).¹⁶⁰

Επίσης πρόσφατα, στην κατεύθυνση βελτίωσης της ακρίβειας των δοσιμετρικών υπολογισμών κατά το σχεδιασμό της θεραπείας, εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας MultiPlan τιμές των παραγόντων παροχής των πεδίων ακτινοβολίας, όχι μόνο σε SDD = 800 mm, αλλά και σε SDD = 650 mm και 1000 mm, δεδομένου ότι η



Σχήμα II.A3-7: (αριστερά) Τρισδιάστατη αναπαράσταση των μηχανικών μερών της Ίριδας. (δεξιά) Φωτογραφία που απεικονίζει τη μηχανική διαμόρφωση ενός πεδίου ακτινοβολίας χρησιμοποιώντας την Ίριδα.

τεχνική χορήγησης της θεραπείας σε ένα σύστημα CyberKnife δεν είναι ισοκεντρική και, επομένως, κατά τη διάρκεια της θεραπείας η ακτινοβολία πραγματοποιείται σε διάφορες αποστάσεις SDD. Το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, χρησιμοποιεί αυτά τα δεδομένα και σε συνδυασμό με το νόμο του αντίστροφου τετραγώνου μοντελοποιεί το πεδίο ακτινοβολίας συναρτήσει της απόστασης SDD. Έτσι, για δεδομένη απόσταση SDD, ο παράγοντας παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για ένα πεδίο CyberKnife, f_{clin} , ορίζεται από τη σχέση:

$$\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = \frac{\dot{D}^{f_{clin}}(r = 0mm, SDD)}{\dot{D}^{f_{msr}}(r = 0mm, SDD = 800 mm)} \left(\frac{SDD}{800}\right)^2 \quad (\text{II. A3} - 4)$$

όπου, $\dot{D}^{f_{clin}}(r = 0mm, SDD)$ και $\dot{D}^{f_{msr}}(r = 0mm, SDD = 800 mm)$ είναι η δόση ανά MU σε βάθος 15 mm στο νερό στο κέντρο ($r = 0$) του πεδίου f_{clin} και f_{msr} , αντίστοιχα. Σημειώνεται, ότι το πεδίο f_{msr} – ανεξάρτητα από τη χρήση της Ίριδας – ορίζεται από το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 60 mm, όπως διαμορφώνεται από τον αντίστοιχο σταθερό κατευθυντήρα σε SDD = 800 mm.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι, στην τεχνική ορολογία του CyberKnife, οι διαστάσεις των διαθέσιμων κλινικών πεδίων f_{clin} , προσδιορίζονται από την ονομαστική διάμετρο των πεδίων σε απόσταση SDD = 800 mm. Σύμφωνα με αυτή την ορολογία ωστόσο, το πεδίο του κατευθυντήρα ονομαστικής διαμέτρου 5 mm αντιστοιχεί σε ένα πεδίο f_{clin} διαμέτρου 4.1 mm, 5 mm και 6.3 mm σε SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα. Για να αποφευχθεί η σύγχυση μεταξύ του μεγέθους του κατευθυντήρα και της προβαλλόμενης διάστασης του πεδίου, ακολούθως, κάθε πεδίο f_{clin} θα αναφέρεται δηλώνοντας το αντίστοιχο ονομαστικό μέγεθος κατευθυντήρα, μαζί με την απόσταση SDD στην οποία αναφέρονται οι μετρήσεις.

Στην παρούσα εργασία μετρήθηκαν οι παράγοντες παροχής των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm όπως διαμορφώνονται από την Ίριδα σε SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ένας θάλαμος ιονισμού PinPoint, τέσσερις δίοδοι, ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD), δοσίμετρα αλανίνης, ραδιοχρωμικά φιλμ και χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού. Οι μετρήσεις αναλύθηκαν ακολουθώντας το νέο, προτεινόμενο δοσιμετρικό φορμαλισμό, σύμφωνα με τον οποίο ο παράγοντας

παροχής για ένα πεδίο f_{clin} δίνεται από το λόγο της απόκρισης του εκάστοτε δοσιμέτρου στο πεδίο αυτό προς την απόκρισή του στο πεδίο f_{msr} πολλαπλασιασμένου με κατάλληλο παράγοντα διόρθωσης $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$:

$$\Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}} \cdot k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$$

(βλ. σχέση II.A3-3)

Δεδομένου ότι για τα δοσιμετρικά συστήματα των TLD, των ραδιοχρωμικών φιλμ και των χημικών δοσιμέτρων gel πολυμερισμού οι παράγοντες διόρθωσης, $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, είναι μοναδιαίοι, τα αποτελέσματα από αυτά τα δοσίμετρα προέκυψαν απευθείας χρησιμοποιώντας τη σχέση (II.A3-4) και χρησιμοποιήθηκαν (μαζί με τις αντίστοιχες μετρήσεις από τα δοσίμετρα αλανίνης μετά τη διόρθωσή τους για φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης) για τον πειραματικό προσδιορισμό των αντίστοιχων παραγόντων διόρθωσης για το θάλαμο ιονισμού PinPoint και τις διόδους.

II.A3.II.2.a. Υλικά και Μέθοδοι

II.A3.II.2.a.1. Μετρήσεις με το θάλαμο ιονισμού και τις διόδους

Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ο θάλαμος ιονισμού PinPoint 31014 της PTW, η πρόσφατα διαθέσιμη, «αθωράκιστη» δίοδος τύπου p της PTW (PTW-60012) μαζί με τον «πρόγονό» της (PTW-60012), μία «θωρακισμένη» δίοδος τύπου n επίσης της PTW (PTW-6008) και η δίοδος EDGE της SunNuclear (βλ. παράγραφο II.A3.II.1α.1). Η ευθυγράμμιση των ενεργών σημείων μέτρησης κάθε ανιχνευτή με τον κεντρικό άξονα της δέσμης και οι τοποθέτησή τους σε θέση ακτινοβολήσης σε βάθος 15 mm στο νερό πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην παράγραφο II.A3.II.1α.1. Το ενεργό σημείο μέτρησης για τη δίοδο PTW-60017 βρίσκεται σε βάθος 0.8 mm, στο ίδιο επίπεδο δηλαδή με το ενεργό στρώμα μέτρησης. Οι μετρήσεις έλαβαν χώρα στα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm, όπως διαμορφώνονται από την Ίριδα σε SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm. Προγραμματίστηκε η χορήγηση 100 MU στο ενεργό σημείο μέτρησης κάθε ανιχνευτή, εκτός από τη δίοδο PTW-60017, η οποία λόγω της χαμηλής της ευαισθησίας, ακτινοβολήθηκε με 200 MU. Οι μετρήσεις με

κάθε ανιχνευτή επαναλήφθηκαν τουλάχιστον 5 φορές (10 για τα δύο στενότερα πεδία) προγραμματίζοντας την ίριδα μετά από κάθε ακτινοβολήση να ανοίγει τελείως και να αναδιαμορφώνει το επιθυμητό μέγεθος πεδίου προκειμένου να ακολουθήσει η επόμενη μέτρηση. Για το θάλαμο PinPoint, το σετ 5 μετρήσεων πραγματοποιήθηκε και για θετική και για αρνητική πολικότητα της εφαρμοζόμενης τάσης στα άκρα του, (± 400 V) δεδομένης της σημαντικής διαφοράς που εμφάνισε η απόκρισή του, το μέγεθος της οποίας εμφάνισε εξάρτηση με τη διάσταση του πεδίου ακτινοβολίας και την απόσταση SDD ($\pm 4.4\%$, $\pm 3.6\%$ και $\pm 2.4\%$ ως προς τη μέση μέτρηση για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm σε SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα). Οι μετρήσεις αντίθετης πολικότητας χρησιμοποιήθηκαν για τη λήψη των αντίστοιχων μέσων τιμών μέτρησης. Το συλλεγόμενο φορτίο μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το ηλεκτρόμετρο UNIDOS της PTW.

Η αβεβαιότητα που σχετίζεται με τις μετρήσεις αυτών των ανιχνευτών, εκτιμήθηκε ακολουθώντας τις οδηγίες του GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement).¹⁵⁴ Συγκεκριμένα, η στατιστική αβεβαιότητα, υπολογιζόμενη από τις διαδοχικές μετρήσεις για κάθε ανιχνευτή, χαρακτηρίζει την επαναληψιμότητα στη χορήγηση των MU, στη συλλογή του φορτίου και στη διαμόρφωση του εκάστοτε πεδίου ακτινοβολίας από την Ίριδα¹⁶⁰. Η συστηματική αβεβαιότητα εκτιμήθηκε ακολουθώντας τη μεθοδολογία που περιγράφεται επίσης στην παράγραφο Π.Α3.Π.1α.1, λαμβάνοντας υπόψη τις χωρικές αβεβαιότητες στον καθορισμό της απόστασης SDD (± 0.5 mm), στην τοποθέτηση του ενεργού σημείου κάθε ανιχνευτή σε βάθος 15 mm (± 0.2 mm) και στην ευθυγράμμιση του ενεργού σημείου μέτρησης με τον κεντρικό άξονα της δέσμης (± 0.2 mm). Για το θάλαμο PinPoint συνεκτιμήθηκε και η συστηματική αβεβαιότητα που συνδέεται με τα φαινόμενα πολικότητας που εμφάνισε.

1.A3.Π.2.α.2. Μετρήσεις με τα δοσίμετρα αλανίνης και τους ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD)

Για τις μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης, χρησιμοποιήθηκαν κυλινδρικά δισκία αλανίνης διαμέτρου 5 mm και ύψους 2.5 mm τα οποία χορηγήθηκαν από το αντίστοιχο τμήμα της NPL.¹⁵¹ Οι μετρήσεις με ανιχνευτές θερμοφωταύγειας πραγματοποιήθηκαν με μικροκύβους LiF (TLD-100) ακμής 1 mm. Η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για την τοποθέτηση των ανιχνευτών σε θέση

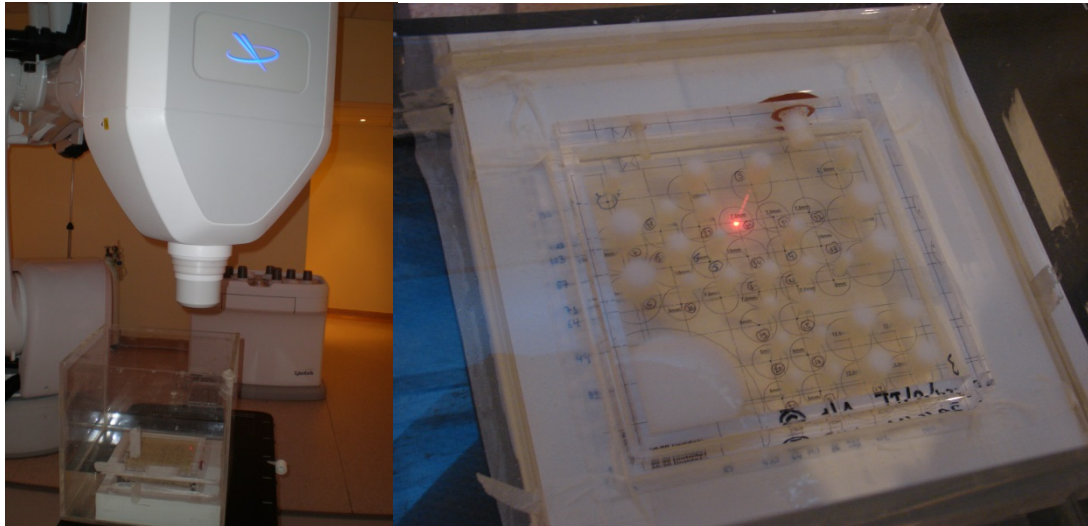
ακτινοβόλησης, τη λήψη των μετρήσεων, την επεξεργασία των δεδομένων και την εκτίμηση των αντίστοιχων αβεβαιοτήτων ήταν η ίδια με αυτήν που περιγράφεται στην παράγραφο II.A3.II.1α.2. Η μοναδική διαφορά – εκτός των πεδίων ακτινοβόλησης – συνίστατο στο γεγονός ότι οι παράγοντες διόρθωσης για φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, οι οποίοι εφαρμόστηκαν στις μετρήσεις των δοσιμέτρων αλανίνης στα στενά πεδία ονομαστικής διαμέτρου έως 15 mm, υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τις τρισδιάστατες κατανομές δόσης που καταγράφηκαν στα χημικά δοσίμετρα VIP gel στα πλαίσια της παρούσας πειραματικής διαδικασίας (βλ. παράγραφο II.A3.II.2.α.4).

II.A3.II.2.α.3. Μετρήσεις με ραδιοχρωμικά φιλμ

Για τις μετρήσεις των παραγόντων παροχής των στενών πεδίων της Ίριδας, όπως διαμορφώνονται σε SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, χρησιμοποιήθηκαν και ραδιοχρωμικά φιλμ Gafchromic EBT. Η πειραματική διαδικασία που εφαρμόστηκε για την τοποθέτηση των φιλμ, τη λήψη των μετρήσεων, την επεξεργασία των δεδομένων και την εκτίμηση των αντίστοιχων αβεβαιοτήτων περιγράφεται εκτενώς στην παράγραφο II.A3.II.1α.3, με μοναδική διαφορά τη χορηγούμενη σε κάθε μέτρηση δόση, η οποία καθορίστηκε στα 4 Gy.

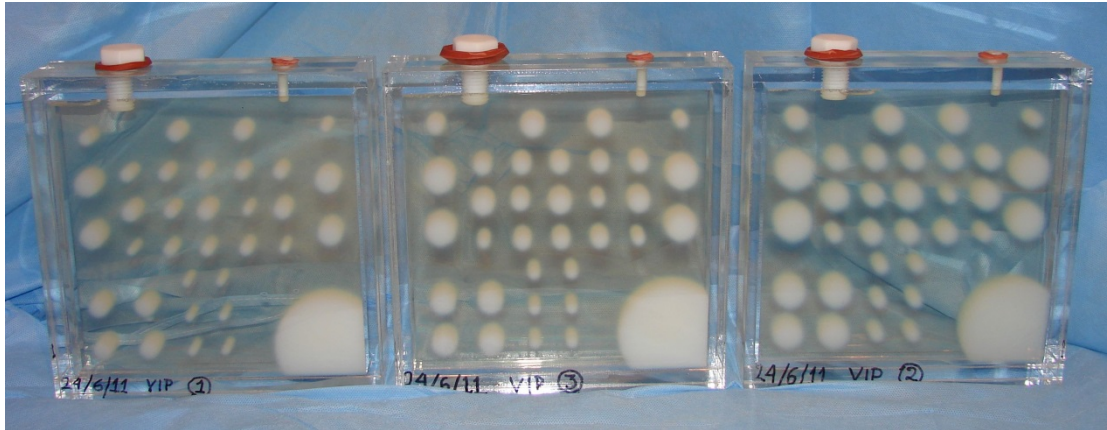
II.A3.II.2.α.4. Μετρήσεις με χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού

Στις μετρήσεις συμμετείχε και το σύστημα χημικής δοσιμετρίας VIP gel πολυμερισμού με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (ΑΜΣ), σε μια προσπάθεια να αξιοποιηθούν τα συγκριτικά πλεονεκτήματα που εμφανίζει έναντι των συμβατικών δοσιμετρικών μεθόδων, όπως είναι ο εγγενώς τρισδιάστατος χαρακτήρας του, η ισοδυναμία του δοσιμετρικού υλικού (που στοιχειοθετεί και το ομοίωμα) με νερό και η αυξημένη χωρική διακριτική ικανότητα, η οποία καθορίζεται κατά την ΑΜΣ. Αφού παρασκευάστηκε αρκετή ποσότητα διαλύματος της σύνθεσης VIP (βλ. παράγραφο I.A.6.ζ) τοποθετήθηκε σε τρία ορθογώνια δοχεία εξωτερικών διαστάσεων 200 x 200 x 45 mm³. Τα δοχεία (στο εξής θα αναφέρονται ως δοχεία 1, 2 και 3) στη συνέχεια σφραγίστηκαν ερμητικά και μεταφέρθηκαν στη μονάδα CyberKnife, όπου παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα προκειμένου το gel να στερεοποιηθεί πριν από την ακτινοβόλησή του.



Σχήμα II.A3-8: Φωτογραφίες από την πειραματική διάταξη που χρησιμοποιήθηκε για τη χημική δοσιμετρία VIP gel πολυμερισμού

Οι ακτινοβολήσεις έλαβαν χώρα τις επόμενες δύο ημέρες: την πρώτη ημέρα ακτινοβολήθηκαν τα δοχεία 1 και 3 σε $SDD = 650$ mm και 800 mm, αντίστοιχα, ενώ την επόμενη ημέρα, το δοχείο 2 ακτινοβολήθηκε σε $SDD = 1000$ mm. Όλες οι ακτινοβολήσεις πραγματοποιήθηκαν τοποθετώντας το εκάστοτε δοχείο με gel μέσα σε (πολύ μεγαλύτερο) ομοίωμα νερού, ώστε να διασφαλίζονται συνθήκες πλήρους σκέδασης (βλ. σχήμα II.A3-8). Επιπλέον, κάτω από κάθε δοχείο με gel τοποθετήθηκαν πλάκες από SolidWater®, ώστε η ελεύθερη επιφάνειά του να εφάπτεται της επιφάνειας του νερού (στο ομοίωμα). Σε κάθε δοχείο χορηγήθηκαν 29 κατανομές δόσης (βλ. σχήμα II.A3-9), προγραμματίζοντας την Ίριδα να διαμορφώσει τα πεδία ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου 5 mm (8), 7.5 mm (8), 10 mm (5), 12.5 mm (4) και 15 mm (4). Για τη χορήγηση των κατανομών δόσης στα επιθυμητά σημεία σε κάθε δοχείο, χρησιμοποιήθηκε ο ρομποτικός μηχανισμός που κινεί το κρεβάτι σε μια μονάδα CyberKnife. Οι συντεταγμένες των σημείων αυτών, επιλέχθηκαν λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα προφίλ δόσης για κάθε πεδίο, επιτρέποντας αλληλοσυνεισφορά μέχρι 0.5% μεταξύ διπλανών κατανομών δόσης. Πριν από κάθε ακτινοβολήση, η Ίριδα προγραμματιζόταν να ανοίξει πλήρως και στη συνέχεια να διαμορφώσει το εκάστοτε πεδίο ακτινοβολίας. Τέλος, σε κάθε δοχείο χορηγήθηκε και μία κατανομή δόσης χρησιμοποιώντας το σταθερό κυκλικό κατευθυντήρα ονομαστικής διαμέτρου 60 mm, για την εξυπηρέτηση των μετρήσεων των παραγόντων παροχής [σ.σ. σε $SDD = 800$ mm το πεδίο αυτό είναι το f_{msr} για το



Σχήμα Π.Α3-9: Φωτογραφία των τριών ορθογώνιων δοχείων με gel με τα την ακτινοβόλησή τους σε SDD = 650 mm (αριστερό), 800 mm (μεσαίο) και 1000 mm (δεξιό). Οι περιοχές πολυμερισμού που αντιστοιχούν στις 30 συνολικά χορηγηθείσες κατανομές δόσης σε κάθε δοχείο είναι ευδιάκριτες, ενώ τα σχεδόν διαφανή μεσοδιαστήματα προσφέρουν μια οπτική επιβεβαίωση της αμελητέας αλληλεπίδρασης που είχαν οι γειτονικές κατανομές δόσης.

σύστημα CyberKnife, βλ. και Εξ. (Π.Α3-4)] και της βαθμονόμησης της απόκρισης του χημικού δοσιμέτρου.⁴¹

Λαμβάνοντας υπόψη το πάχος του τοιχώματος κάθε δοχείου (8 mm) προγραμματίστηκε η εναπόθεση δόσης 30 Gy σε βάθος 15 mm για κάθε πεδίο ακτινοβολίας. Το επίπεδο δόσης των 30 Gy, επιλέχθηκε καθώς βρίσκεται εντός της γραμμικής περιοχής της τυπικής καμπύλης βαθμονόμησης απόκρισης-δόσης για το δοσίμετρο VIP, ενώ συντελεί ώστε η προβλεπόμενη συνεισφορά μεταξύ γειτονικών κατανομών δόσης να είναι χαμηλότερη από 0.2 Gy (οι δόσεις αυτού του επιπέδου βρίσκονται πολύ κάτω από κατώφλι ανιχνεύσιμης δόσης για το δοσίμετρο VIP και επομένως δεν καταγράφονται).

Οι «ανάγνωση» των χημικών δοσιμέτρων πραγματοποιήθηκε δύο ημέρες μετά την ακτινοβόλησή τους σε μαγνητικό τομογράφο Philips Achieva σταθερού μαγνητικού πεδίου έντασης 1.5 T. Για το σκοπό αυτό, επιλέχθηκε μια τρισδιάστατη (volume selective) CPMG ακολουθία ΑΜΣ με 32 αντηχήσεις (αρχικός χρόνος αντήχησης (TE) 40 ms, χρόνος μεταξύ αλληπαλλήλων αντηχήσεων 40 ms και χρόνος επανάληψης (TR) 1800 ms). Κάθε δοχείο απεικονίστηκε σε ανεξάρτητη συνεδρία ΑΜΣ. Για ένα τετραγωνικό πεδίο απεικόνισης (FOV) πλευράς 200 mm ορίστηκαν μήτρες λήψης/ανακατασκευής εικόνας μεγέθους 400 x 400, ενώ για κάθε χρόνο αντήχησης, TE, ανακατασκευάστηκαν 25 εγκάρσιες τομές (επίπεδο xy) πάχους 0.5 mm χωρίς αλληλοεπικάλυψη. Ως εκ τούτου, οι διαστάσεις του στοιχειώδους όγκου απεικόνισης

(voxel) τόσο κατά τη λήψη όσο και κατά την ανακατασκευή των εικόνων ήταν $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$, εφόσον δεν χρησιμοποιήθηκε γραμμική παρεμβολή. Οι διατάξεις αυτές είναι ένας συμβιβασμός μεταξύ των αντικρουόμενων απαιτήσεων για μετρήσεις υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας¹⁴⁴ και αποδεκτό και στατιστικό θόρυβο. Για κάθε μια από τις 25 ανακατασκευασμένες τομές, χρησιμοποιήθηκαν οι 32 εικόνες βάσης (σ.σ. οι εικόνες που αντιστοιχούν σε κάθε αντήχηση) προκειμένου να υπολογιστεί ένας χάρτης τιμών του χρόνου εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, T_2 , προσαρμόζοντας μια εκθετική συνάρτηση στην κατανομή της έντασης σήματος μαγνητικού συντονισμού συναρτήσει του χρόνου αντήχησης για κάθε εικονοστοιχείο (pixel) της εκάστοτε τομής. Η πρώτη εικόνα βάσης για κάθε τομή δεν χρησιμοποιήθηκε λόγω ατελειών στην καμπύλη εκθετικής ελάττωσης του σήματος.¹⁶¹ Οι 25 τομές – πίνακες τιμών T_2 συνδυάστηκαν για να κατασκευαστεί μία τρισδιάστατη μήτρα τιμών $R_2 (=1/T_2)$ για κάθε δοχείο με gel. Το επίπεδο που αντιστοιχεί σε βάθος 15 mm, λαμβάνοντας υπόψη και το πάχος του τοιχώματος (8 mm) κάθε δοχείου, καθορίστηκε στην αντίστοιχη τρισδιάστατη μήτρα τιμών R_2 , ενώ οι συντεταγμένες του κέντρου κάθε πεδίου ακτινοβολίας προσδιορίστηκαν αξιοποιώντας τη συμμετρία των κατανομών δόσης CyberKnife στο εγκάρσιο επίπεδο με μια διαδικασία ανάλογη αυτών που έχουν περιγραφεί στις ενότητες Π.Α1 και Π.Α2.

Η απόκριση του χημικού δοσιμέτρου σε κάθε δοχείο, βαθμονομήθηκε σε όρους απορροφούμενης δόσης στο νερό, χρησιμοποιώντας δεδομένα προφίλ δόσης από το αντίστοιχο πεδίο ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου 60 mm. Συνοπτικά, η μέση μετρούμενη τιμή R_2 από voxels που βρίσκονται στην περιφέρεια κύκλου μεταβαλλόμενης ακτίνας r , κεντραρισμένου στο κέντρο ακτινοβολίας του πεδίου ονομαστικής διαμέτρου 60 mm, αντιστοιχήθηκαν στην τιμή του εγκάρσιου προφίλ δόσης για το πεδίο αυτό σε απόσταση r .⁴¹ Στα ληφθέντα δεδομένα απόκρισης (R_2) – δόσης για το εύρος δόσεων από 3 Gy έως 30 Gy, προσαρμόστηκε γραμμική συνάρτηση της μορφής $R_2 = \alpha \cdot D + \beta$ (όπου D , η δόση) προκειμένου να προσδιοριστεί η καμπύλη βαθμονόμησης (δηλαδή, οι τιμές των παραμέτρων α και β) της απόκρισης του χημικού δοσιμέτρου σε κάθε δοχείο.

Ο παράγοντας παροχής για κάθε πεδίο f_{clin} , υπολογίστηκε σύμφωνα με τη σχέση:

$$(\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}})_{gel} = \frac{(R_2^{f_{clin}}(r = 0\text{mm}, \text{SDD}) - \beta) / \text{MU}^{f_{clin}}}{(R_2^{f_{msr}}(r = 0\text{mm}, \text{SDD} = 800\text{mm}) - \beta) / \text{MU}^{f_{msr}}} \left(\frac{\text{SDD}}{800}\right)^2 \quad (\text{II.A3} - 5)$$

η οποία προκύπτει λύνοντας την εξίσωση βαθμονόμησης ως προς τη δόση, D , και αντικαθιστώντας τα αποτελέσματα στην Εξ. (II.A3-4). Όπως φαίνεται στην παραπάνω σχέση, η μέτρηση του παράγοντα παροχής δεν εξαρτάται από την ευαισθησία, α , των χημικών δοσιμέτρων, αλλά από το σταθερό παράγοντα β της καμπύλης βαθμονόμησης. Για την εξαγωγή αποτελεσμάτων $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ από τις μετρήσεις σε κάθε δοχείο με gel, χρησιμοποιήθηκε ο σταθερός παράγοντας β που αντιστοιχεί στην καμπύλη βαθμονόμησης του εκάστοτε δοχείου προκειμένου να αποφευχθούν αβεβαιότητες οφειλόμενες σε τυχόν διαφορές στην απόκριση του χημικού δοσιμέτρου από διαφορετικά δοχεία.

Όπως φάνηκε στην ενότητα II.A1, τα αποτελέσματα χημικής δοσιμετρίας gel πολυμερισμού που βασίζονται σε μετρήσεις σε ένα σημείο (voxel) συνδέονται με ιδιαίτερα αυξημένη αβεβαιότητα. Στην προσπάθεια βελτίωσης της ακρίβειας των αποτελεσμάτων $(\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}})_{gel}$, οι τιμές $R_2^{f_{clin}}(r = 0\text{mm}, \text{SDD})$ για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm και 10 mm, προέκυψαν με τη μέθοδο «παρεμβολής», που περιγράφεται στην παράγραφο II.A1.α.4, προσαρμόζοντας ένα πολυώνυμο 5^{ου} βαθμού στα μέσα εγκάρσια προφίλ τιμών R_2 και χρησιμοποιώντας την πρόβλεψη της συνάρτησης προσαρμογής σε μηδενική εγκάρσια απόσταση ($r = 0$). Για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 12.5 mm, 15 mm και 60 mm, δεν βρέθηκε πολυωνυμική συνάρτηση που να μπορεί να περιγράψει τα μετρούμενα προφίλ τιμών R_2 . Αντ' αυτού, αφού εφαρμόστηκε ένα 3 x 3 χαμηλοπερατό φίλτρο Wiener στις αντίστοιχες τρισδιάστατες κατανομές R_2 για τη μείωση του στατιστικού θορύβου, οι τιμές $R_2^{f_{clin}}(r = 0\text{mm}, \text{SDD})$ υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των τιμών R_2 από voxels που βρίσκονταν εντός κύκλου διαμέτρου 2 mm, 3 mm και 5 mm για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 12.5 mm, 15 mm και 60 mm, αντίστοιχα. Από τις ληφθείσες τιμές $R_2^{f_{clin}}(r = 0\text{mm}, \text{SDD})$ που αφορούσαν το ίδιο πεδίο σε κάθε δοχείο gel, υπολογίστηκε η μέση τιμή, η οποία χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του αντίστοιχου παράγοντα παροχής σύμφωνα με την Εξ. (II.A3-5).

Χρησιμοποιώντας τις μετρούμενες κατανομές δόσης από τα χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού, προσδιορίστηκαν διορθωτικοί παράγοντες για φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης συναρτήσει του ενεργού όγκου ολοκλήρωσης της, για κάθε πεδίο f_{clin} που εξετάστηκε. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιήθηκαν για τη διόρθωση των μετρήσεων με δοσίμετρα αλανίνης και προέκυψαν από το λόγο της δόσης στο κέντρο κάθε πεδίου ακτινοβολίας και βάθος 15 mm, προς τη μέση δόση σε κύλινδρο κεντραρισμένο στο σημείο αυτό με μεταβλητή διάμετρο και σταθερό ύψος 2.5 mm, όπως περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο II.A3.II.1.a.2.

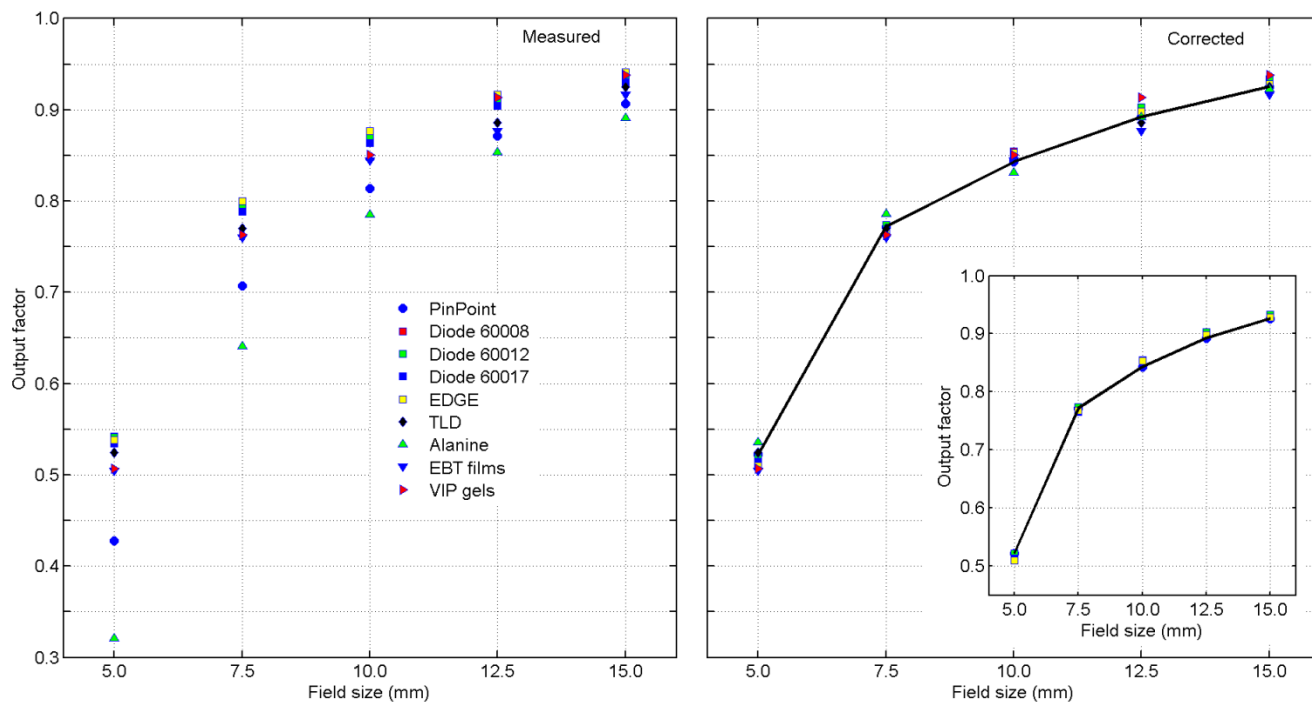
Η στατιστική αβεβαιότητα που συνδέεται με τις μετρήσεις των χημικών δοσιμέτρων gel πολυμερισμού εκτιμήθηκε υπολογίζοντας τη διάδοση της τυπικής απόκλισης της μέσης τιμής $R_2(r = 0 \text{ mm}, \text{SDD})$ για κάθε πεδίο. Για τη συνολική συστηματική αβεβαιότητα συνεκτιμήθηκαν (α) η αβεβαιότητα στον προσδιορισμό του σταθερού παράγοντα β της καμπύλης βαθμονόμησης, η αβεβαιότητα στην επίτευξη της επιθυμητής απόστασης SDD και η αβεβαιότητα στον καθορισμό του επιπέδου που αντιστοιχεί σε 15 mm βάθος στις τρισδιάστατες μήτρες τιμών R_2 (εκτιμήθηκε ίση με 0.3 cm θεωρώντας τετραγωνική κατανομή και αβεβαιότητα ± 1 τομή AMΣ στην εύρεση της κεντρικής τομής). Η συστηματική αβεβαιότητα που συνδέεται με την εύρεση του κέντρου ακτινοβολίας σε κάθε πεδίο βρέθηκε μικρότερη από 0.2 mm και αγνοήθηκε όπως και στην περίπτωση των φιλμ.

II.A3.II.2.β. Αποτελέσματα

Οι μετρούμενοι (μη-διορθωμένοι) παράγοντες παροχής από κάθε δοσιμετρικό σύστημα παρουσιάζονται στον πίνακα II.A3-5 και στα σχήματα II.A3-10 - II.A3-12, για SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα. Όπως είναι φανερό, οι μετρήσεις αυτές εμφανίζουν σημαντική διακύμανση, οι οποία ελαττώνεται καθώς αυξάνονται οι διαστάσεις του πεδίου και η απόσταση SDD (σ.σ. πρακτικά, η αύξηση της απόστασης SDD έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των πραγματικών διαστάσεων του πεδίου) σε συμφωνία με τα σχετικά ευρήματα που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία και έχουν συζητηθεί εκτενώς στην παρούσα διατριβή.^{3, 4, 10, 11, 39, 41, 43, 44, 46, 47}

Πίνακας Π.Α3-5. Οι μετρούμενοι παράγοντες παροχής των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm, για SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm.

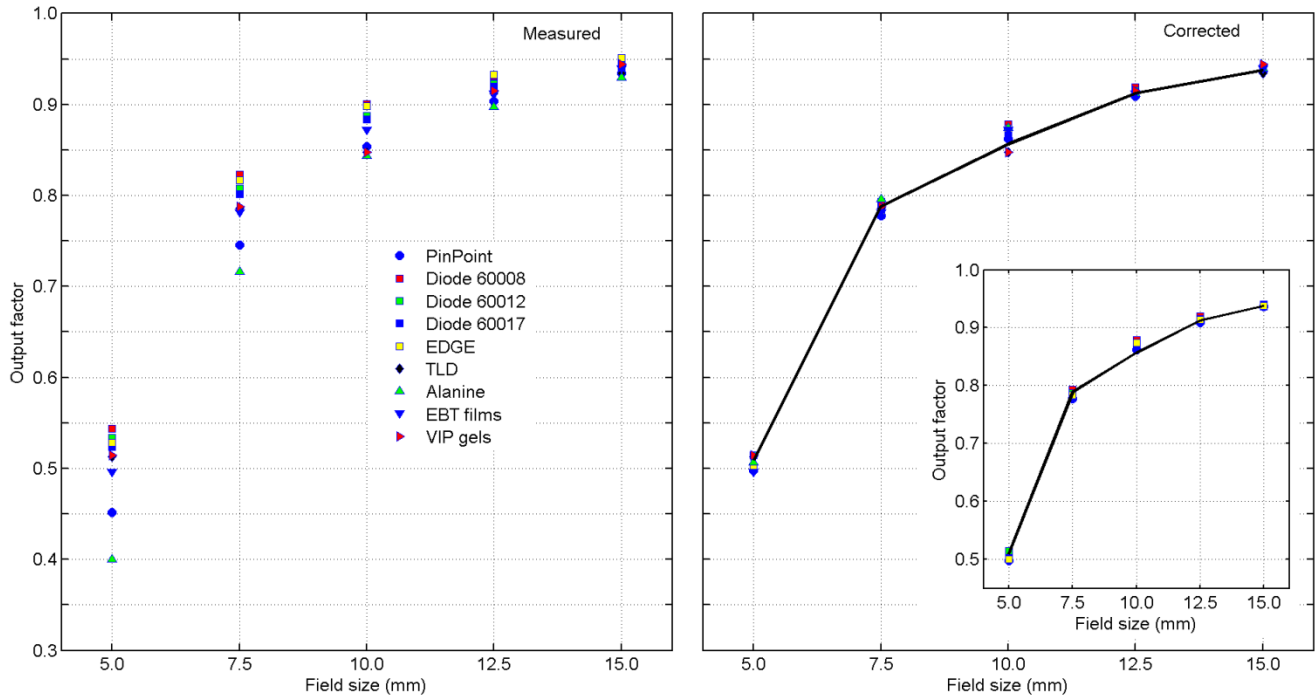
SDD (mm)	Ονομαστική διάμετρος (mm)	Ανιχνευτής								
		PinPoint 31014	Diode 60017	Diode 60012	Diode 60008	EDGE	TLD	Alanine	EBT Films	VIP gels
650	5.0	0.428 (22)	0.534 (6)	0.542 (6)	0.542 (6)	0.539 (6)	0.525 (5)	0.321 (6)	0.505 (12)	0.507 (12)
	7.5	0.707 (16)	0.789 (7)	0.794 (7)	0.798 (7)	0.800 (7)	0.770 (8)	0.641 (11)	0.760 (20)	0.764 (19)
	10.0	0.814 (10)	0.864 (7)	0.869 (7)	0.875 (7)	0.877 (7)	0.845 (15)	0.785 (13)	0.844 (19)	0.851 (15)
	12.5	0.871 (8)	0.904 (7)	0.911 (8)	0.912 (8)	0.917 (8)	0.886 (12)	0.853 (13)	0.876 (18)	0.914 (15)
	15.0	0.907 (8)	0.930 (8)	0.937 (8)	0.935 (8)	0.941 (8)	0.925 (11)	0.892 (14)	0.917 (19)	0.938 (18)
800	5.0	0.452 (19)	0.523 (5)	0.534 (5)	0.544 (6)	0.528 (5)	0.513 (5)	0.400 (8)	0.496 (10)	0.514 (14)
	7.5	0.745 (13)	0.802 (6)	0.808 (6)	0.823 (6)	0.817 (6)	0.786 (9)	0.717 (11)	0.782 (16)	0.788 (19)
	10.0	0.854 (8)	0.884 (6)	0.887 (7)	0.900 (7)	0.898 (6)	0.848 (10)	0.844 (13)	0.872 (19)	0.847 (16)
	12.5	0.904 (7)	0.920 (7)	0.923 (6)	0.931 (7)	0.933 (7)	0.912 (9)	0.897 (14)	0.910 (19)	0.916 (16)
	15.0	0.934 (7)	0.941 (7)	0.943 (6)	0.949 (7)	0.951 (7)	0.935 (10)	0.930 (15)	0.940 (21)	0.944 (17)
1000	5.0	0.467 (14)	0.511 (4)	0.523 (5)	0.527 (5)	0.516 (4)	0.503 (5)	0.421 (7)	0.490 (11)	0.513 (16)
	7.5	0.775 (13)	0.806 (6)	0.810 (6)	0.819 (5)	0.818 (5)	0.795 (10)	0.739 (12)	0.804 (18)	0.778 (17)
	10.0	0.888 (9)	0.900 (6)	0.900 (6)	0.912 (6)	0.911 (6)	0.881 (9)	0.871 (17)	0.894 (19)	0.877 (26)
	12.5	0.930 (7)	0.931 (6)	0.931 (7)	0.939 (6)	0.939 (6)	0.928 (8)	0.916 (14)	0.932 (20)	0.933 (25)
	15.0	0.952 (7)	0.948 (6)	0.947 (7)	0.952 (6)	0.953 (6)	0.940 (9)	0.936 (14)	0.953 (21)	0.948 (25)



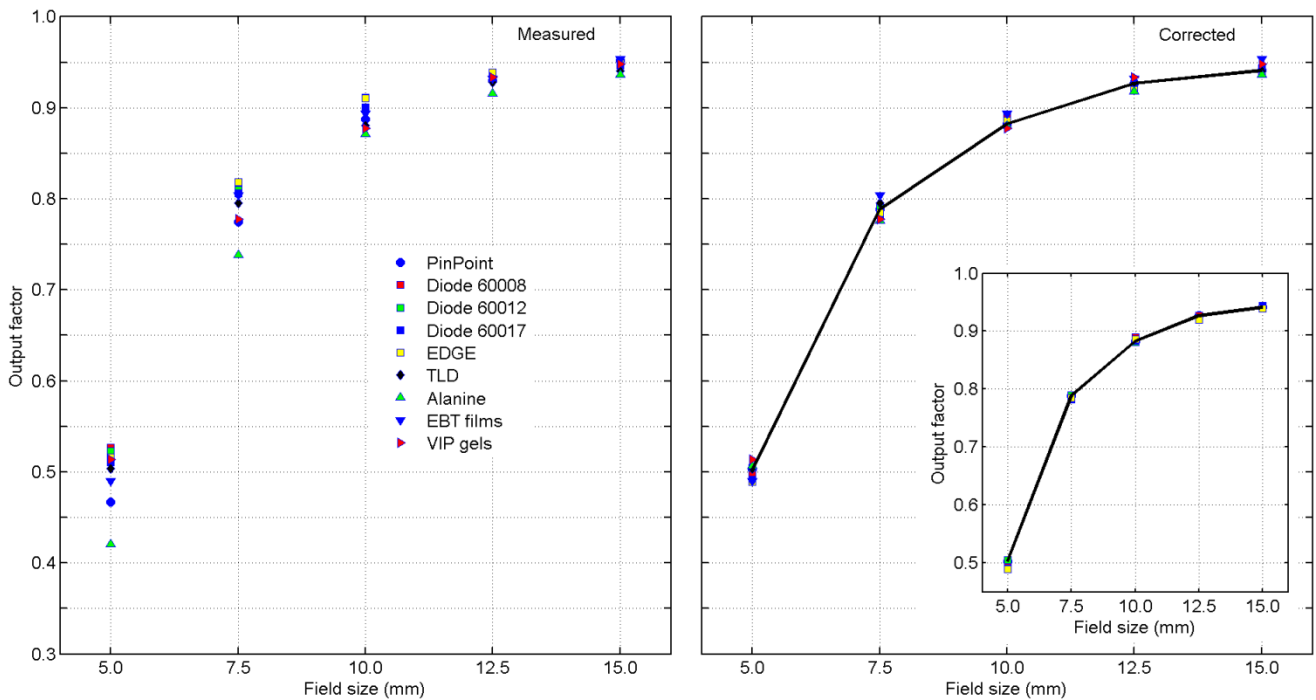
Σχήμα II.A3-10: Αποτελέσματα για τους παράγοντες παροχής των πεδίων που διαμορφώνονται σε $SDD = 650$ mm, παρουσιαζόμενα ως συνάρτηση της ονομαστικής τους διαμέτρου, όπως προέκυψαν πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εφαρμογή διορθώσεων στις μετρήσεις με το θάλαμο ιονισμού, τις διόδους και τα δοσίμετρα αλανίνης. Οι μετρήσεις των διόδων διορθώθηκαν χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, που προτείνονται από τους Francescon και συνεργάτες για $SDD = 800$ mm,⁵¹ ενώ για τις μετρήσεις του θαλάμου ιονισμού χρησιμοποιήθηκαν οι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, που προσδιορίστηκαν στην παρούσα πειραματική διαδικασία για $SDD = 650$ mm. Οι μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης διορθώθηκαν για φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού τα ης δόσης χρησιμοποιώντας τις τρισδιάστατες κατανομές που κατέγραψαν τα χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού για τα πεδία σε $SDD = 650$ mm. Η μέση, σταθμισμένη τιμή του παράγοντα παροχής κάθε πεδίου, όπως προέκυψε από τις αντίστοιχες μετρήσεις με TLD, δοσίμετρα αλανίνης (μετά τη διόρθωσή τους), ραδιοχρωμικά φιλμ EBT και τα χημικά δοσίμετρα VIP gel παρουσιάζεται δεξιά με συνεχόμενη γραμμή. Στο ένθετο του δεξιού γραφήματος, παρουσιάζεται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια η σύγκριση των διορθωμένων παραγόντων παροχής από τα δοσίμετρα που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη (σ.σ. ο θάλαμος ιονισμού και οι διόδοι) με τα αντίστοιχα μέσα σταθμισμένα αποτελέσματα από το δοσίμετρα αλανίνης, τα TLD, τα ραδιοχρωμικά φιλμ EBT και τα χημικά δοσίμετρα VIP gel.

Για $SDD = 650$ mm, οι μέγιστες διαφορές που παρατηρούνται φτάνουν στο 69%, 25%, 12%, 7% και 6% για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου (υπενθυμίζεται ότι η ονομαστική διάμετρος ενός πεδίου ορίζεται σε $SDD = 800$ mm) 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm, αντίστοιχα. Σε $SDD = 800$ mm, οι αντίστοιχες μέγιστες διαφορές μειώνονται σε 36%, 15%, 7%, 4% και 2%, ενώ σε $SDD = 1000$ mm πέφτουν στο 5%, 11%, 5%, 3% και 2%, αντίστοιχα. Οι παρατηρούμενες μέγιστες διαφορές ανά πεδίο και απόσταση SDD , οφείλονται, εν μέρει, στις μετρήσεις των δοσιμέτρων αλανίνης, οι οποίες είναι συστηματικά χαμηλότερες σε σχέση με αυτές των υπολοίπων δοσιμετρικών συστημάτων. Το γεγονός αυτό, όπως έχει εξηγηθεί,

οφείλεται στη σχετικά μεγάλη διάμετρο των δισκίων αλανίνης, η οποία εισάγει σημαντικά φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, ιδιαίτερα στα στενότερα πεδία (υπενθυμίζεται το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm αντιστοιχεί σε κλινικά



Σχήμα II.A3-11: Αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής των πεδίων σε SDD = 800 mm, αντίστοιχα με αυτά του σχήματος II.A3-10.



Σχήμα II.A3-12: Αποτελέσματα για τον παράγοντα παροχής των πεδίων σε SDD = 800 mm, αντίστοιχα με αυτά του σχήματος II.A3-10.

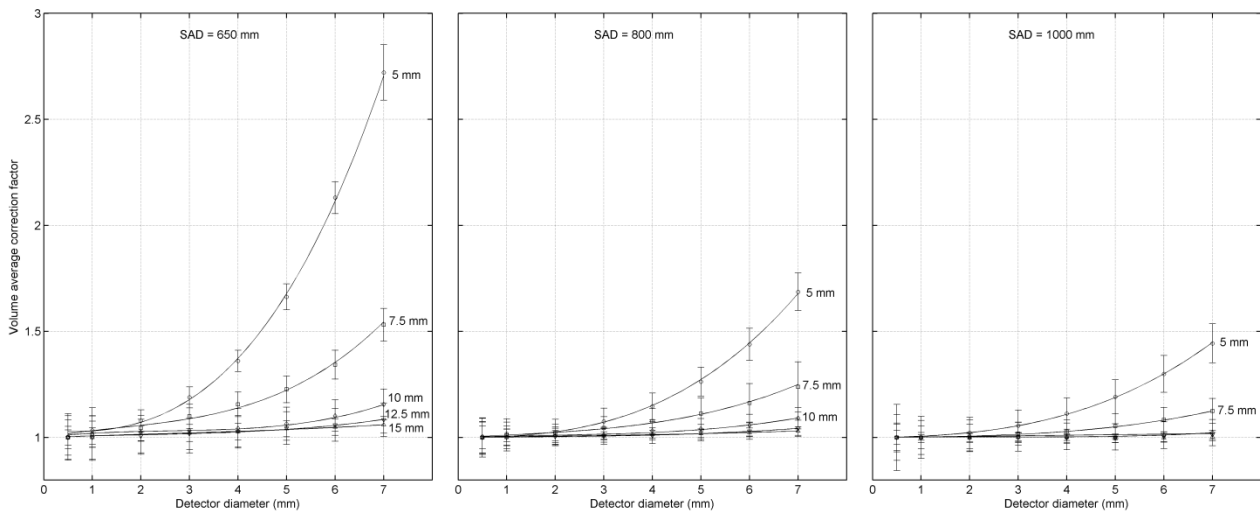
πεδία, f_{clin} , διαμέτρου 4.1 mm, 5 mm και 6.3 mm σε αποστάσεις SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα). Εξαιρώντας τις μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης, οι προαναφερθείσες μέγιστες διαφορές μειώνονται σε 27%, 20% και 13% για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm και SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα.

Παρά τη σημαντική υποεκτίμηση που παρατηρείται στις μετρήσεις με δοσίμετρα αλανίνης, οι ανιχνευτές αυτοί μπορούν να δώσουν ακριβή αποτελέσματα για τους παράγοντες παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας, χρησιμοποιώντας κατάλληλους παράγοντες διόρθωσης των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης που εισάγουν. Τέτοιοι παράγοντες διόρθωσης υπολογίστηκαν στην παρούσα εργασία χρησιμοποιώντας τις τρισδιάστατες κατανομές δόσης που καταγράφηκαν στα χημικά δοσίμετρα VIP gel και παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Α3-13 συναρτήσει της διαμέτρου του όγκου ολοκλήρωσης της δόσης για τα πεδία ακτινοβολίας ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm και SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm. Οι τιμές των παραγόντων αυτών που αντιστοιχούν στις μετρήσεις των δοσιμέτρων αλανίνης σε κάθε πεδίο ακτινοβολίας συνοψίζονται στον πίνακα Π.Α3-6.

Πίνακας Π.Α3-6. Οι παράγοντες διόρθωσης των μετρήσεων με δοσίμετρα αλανίνης λόγω φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm και αποστάσεις SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm. Οι αντίστοιχες αβεβαιότητες σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68% (1σ) δίνονται σε παρένθεση και αφορούν τα τελευταία ένα ή δύο ψηφία.

SDD (mm)	Ονομαστική διάμετρος του πεδίου ακτινοβολίας (οριζόμενη σε SDD = 800 mm)				
	5.0 mm	7.5 mm	10.0 mm	12.5 mm	15.0 mm
650	1.668 (8)	1.226 (7)	1.059 (10)	1.045 (5)	1.035 (4)
800	1.268 (11)	1.110 (4)	1.037 (5)	1.016 (5)	1.010 (1)
1000	1.204 (3)	1.050 (3)	1.011 (3)	1.003 (3)	1.000 (1)

Στην απόσταση SDD = 800 mm (η οποία στο σύστημα CyberKnife θεωρείται η απόσταση SDD αναφοράς), οι μετρήσεις των παραγόντων παροχής από τα χημικά δοσίμετρα VIP, τα ραδιοχρωμικά φιλμ EBT, τα δοσίμετρα αλανίνης (μετά τη διόρθωσή τους) και τα TLD, βρίσκονται σε συμφωνία με τις αντίστοιχες μέσες



Σχήμα II.A3-13: Οι παράγοντες διόρθωσης φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm και SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, συναρτήσει της διαμέτρου του ενεργού όγκου ολοκλήρωσης της δόσης, θεωρούμενου ως κυλίνδρου σταθερού ύψους 2.5 mm και μεταβαλλόμενης διαμέτρου.

σταθμισμένες τιμές, εντός του 2.7%, 1%, 2%, 0.3% και 0.6%, για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm, αντίστοιχα. Στις αποστάσεις SDD = 650 mm και 1000 mm, οι αντίστοιχες, μέγιστες διαφορές που παρατηρούνται είναι 3.3%, 1.8%, 1.4%, 2.4% και 1.4% (SDD = 650 mm), και 2.6%, 1.9%, 1.3%, 0.9%, 1.3% (SDD = 1000mm). Δεδομένης της καλής τους συμφωνίας, λοιπόν, η μέση σταθμισμένη τιμή που προέκυψε για τον παράγοντα παροχής κάθε πεδίου, f_{clin} , από τις μετρήσεις των προαναφερθέντων δοσιμετρικών συστημάτων, χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των παραγόντων διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, των αντίστοιχων μετρήσεων με το θάλαμο ιονισμού και τις διόδους. Η αβεβαιότητα στον προσδιορισμό των διορθωτικών παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ εκτιμήθηκε υπολογίζοντας τη διάδοση σφαλμάτων από την αβεβαιότητα των μετρήσεων με το θάλαμο ιονισμού και τις διόδους και την αβεβαιότητα των μέσων σταθμισμένων τιμών παράγοντα παροχής.

Οι πειραματικά προσδιοριζόμενοι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το θάλαμο ιονισμού PinPoint, τις διόδους PTW-60008, -60012, -60017, τη δίοδο “EDGE” και τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm παρουσιάζονται στον πίνακα II.A3-7, για SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm.

Πίνακας Π.Α3-7: Οι πειραματικά προσδιορισμένοι παράγοντες διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, των μετρήσεων του θαλάμου ιονισμού και των διόδων που εξετάστηκαν για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm και αποστάσεις SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm. Οι αντίστοιχες αβεβαιότητες σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68% (1σ) δίνονται σε παρένθεση και αφορούν τα τελευταία ένα ή δύο ψηφία.

Ανιχνευτής	Ονομαστική διάμετρος πεδίου (οριζόμενη σε SDD = 800 mm)				
	5.0 mm	7.5 mm	10.0 mm	12.5 mm	15.0 mm
SDD = 650 mm					
PinPoint 31014	1.220 (28)	1.091 (18)	1.036 (13)	1.024 (11)	1.020 (11)
Diode 60017	0.977 (7)	0.979 (9)	0.976 (11)	0.987 (10)	0.995 (11)
Diode 60012	0.964 (7)	0.972 (9)	0.970 (10)	0.980 (10)	0.987 (11)
Diode 60008	0.963 (7)	0.967 (9)	0.963 (10)	0.978 (10)	0.990 (11)
EDGE	0.969 (7)	0.965 (9)	0.961 (10)	0.973 (10)	0.983 (11)
SDD = 800 mm					
PinPoint 31014	1.127 (22)	1.058 (15)	1.003 (10)	1.009 (10)	1.004 (10)
Diode 60017	0.973 (6)	0.983 (8)	0.969 (9)	0.992 (9)	0.997 (10)
Diode 60012	0.954 (6)	0.976 (8)	0.965 (9)	0.989 (8)	0.994 (9)
Diode 60008	0.937 (7)	0.958 (8)	0.952 (9)	0.980 (9)	0.988 (10)
EDGE	0.964 (6)	0.965 (8)	0.954 (9)	0.978 (9)	0.986 (10)
SDD = 1000 mm					
PinPoint 31014	1.077 (16)	1.018 (15)	0.994 (12)	0.997 (10)	0.989 (10)
Diode 60017	0.985 (6)	0.978 (8)	0.980 (9)	0.995 (9)	0.993 (9)
Diode 60012	0.961 (6)	0.973 (9)	0.980 (9)	0.995 (9)	0.994 (10)
Diode 60008	0.954 (6)	0.963 (8)	0.968 (9)	0.987 (9)	0.988 (9)
EDGE	0.974 (6)	0.964 (8)	0.969 (9)	0.987 (9)	0.988 (9)

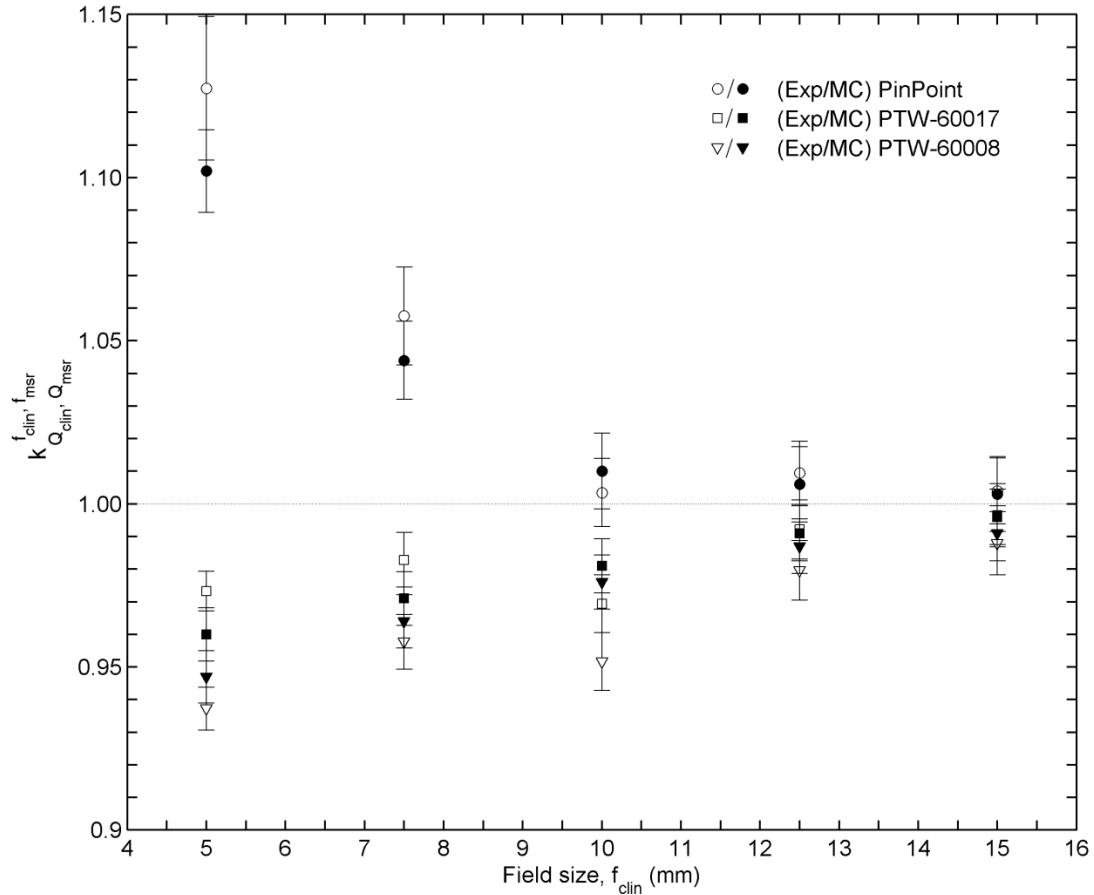
Μία γενική επιθεώρηση των δεδομένων του πίνακα Π.Α3-7, δείχνει ότι ο παράγοντας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το θάλαμο ιονισμού PinPoint, είναι συστηματικά μεγαλύτερος από τη μονάδα. Για την απόσταση SDD = 800 mm, οι τιμές του κυμαίνονται από 1.127 ± 0.022 μέχρι 1.007 ± 0.016 για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm και 15 mm, αντίστοιχα. Επιπλέον, τα δεδομένα του πίνακα Π.Α3-7, δείχνουν ότι ο παράγοντας αυτός εξαρτάται και από την απόσταση SDD. Έτσι, για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, η τιμή του μεταβάλλεται από 1.220 ± 0.028 για SDD = 650 mm σε 1.077 ± 0.016 για SDD = 1000 mm. Αντιθέτως, οι παράγοντες διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για τις διόδους είναι συστηματικά μικρότεροι από τη μονάδα και δεν εμφανίζουν (υπολογίσιμη) εξάρτηση από την απόσταση SDD. Για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm και SDD = 800 mm, ο παράγοντας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ βρέθηκε ίσος με 0.973 ± 0.006 , 0.954 ± 0.006 , 0.937 ± 0.007 και 0.964 ± 0.006 , για τη δίοδο PTW-60017, -60012, -60008 και τη δίοδο “EDGE”, αντίστοιχα. Τέλος, σημειώνεται ότι τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην ενότητα Ι.Α3.Π.1, για τους παράγοντες παροχής των στενών πεδίων CyberKnife που διαμορφώνονται χρησιμοποιώντας σταθερούς, κυκλικούς κατευθυντήρες.

Π.Α3.Π.2.γ. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Οι μετρήσεις του παράγοντα παροχής των στενών πεδίων CyberKnife, οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α3-5, χαρακτηρίζονται από σημαντική διακύμανση ανάμεσα στα δοσιμετρικά συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν. Για SDD = 800 mm οι παρατηρούμενες διαφορές κυμαίνονται από 2% για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 15 mm μέχρι 36% για το πεδίο των 5 mm. Οι διαφορές αυτές για τα αντίστοιχα πεδία που διαμορφώνονται από σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες ήταν 33% και 2.6%, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο Π.Α3.Π.1.β). Πηγαίνοντας σε απόσταση SDD = 650 mm, η παρατηρούμενες διακυμάνσεις των μετρήσεων αυξάνονται φτάνοντας το 69% για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm (όπως έχει αναφερθεί, η διάμετρος του πεδίου αυτού, προβαλλόμενη σε SDD = 650 mm, είναι 4.1 mm). Αντίθετα, σε SDD = 1000 mm, η διακύμανση των μετρήσεων για το πεδίο των 5 mm μειώνεται σε 25% ενώ για το πεδίο των 15 mm, πέφτει κάτω από 2%.

Οι παρατηρούμενες διαφορές θα πρέπει να αποδοθούν στα χαρακτηριστικά του εκάστοτε δοσιμετρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, οι δίοδοι είναι γνωστό ότι υπερεκτιμούν τους παράγοντες παροχής στενών πεδίων.^{3, 4, 11, 20, 25, 44, 45, 50, 51} Παρά το πολύ μικρό τους μέγεθος, η παρουσία πυριτίου (Si) – το οποίο αποτελεί το δοσιμετρικό υλικό του ενεργού τους όγκου – στο πεδίο ακτινοβολίας, διαταράσσει τοπικά τη σωματιδιακή ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων, με τρόπο που εξαρτάται από την ενέργεια της δέσμης και, επομένως, τις διαστάσεις του πεδίου (βλ. σχετική συζήτηση γύρω από το σχήμα I.A-7 στην παράγραφο I.A.4.β του θεωρητικού μέρους). Από την άλλη πλευρά, οι θάλαμοι ιονισμού μικρού ευαίσθητου όγκου, υποεκτιμούν τους παράγοντες παροχής στενών πεδίων ακτινοβολίας, γεγονός που – όπως αναλύθηκε στην ενότητα II.A3.II.1.γ – οφείλεται όχι μόνο σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, αλλά και στην επιδείνωση – σε σχέση με το νερό – των συνθηκών ελλείπουσας ηλεκτρονιακής ισορροπίας που προκαλεί η ύπαρξη του θαλάμου, και πιο συγκεκριμένα της κοιλότητας αέρα, εντός του πεδίου ακτινοβολίας. Όσον αφορά στα δοσίμετρα αλανίνης, ο χωρικός συμψηφισμός της δόσης που προκαλείται από τη σχετικά μεγάλη διάμετρο (5 mm) των δισκίων που χρησιμοποιήθηκαν, είναι η αιτία για τη σημαντική υποεκτίμηση των παραγόντων παροχής. Σημειώνεται ότι, απουσία άλλων διαταραχών στις μετρήσεις τους, οι παράγοντες διόρθωσης των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού, οι οποίοι προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τις τρισδιάστατες κατανομές δόσης που καταγράφηκαν στα χημικά δοσίμετρα VIP gel πολυμερισμού, ισοδυναμούν με τους αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το θάλαμο ιονισμού και τις δίοδους που παρουσιάζονται στον πίνακα II.A3-7.

Στο σχήμα II.A3-14, παρουσιάζονται οι πειραματικά προσδιορισμένοι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το θάλαμο ιονισμού PinPoint και τις δίοδους PTW-60017 (αθωράκιστη) και PTW-60008 (θωρακισμένη), μαζί με τους αντίστοιχους παράγοντες που προτείνουν οι Francescon και συνεργάτες σε πρόσφατη δημοσίευσή τους,⁵¹ οι οποίοι βασίζονται σε προσομοίωση MC. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται αφορούν τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm, σε SDD = 800 mm. Για τα πεδία των 5 mm, 7.5 mm, 12.5 mm και 15 mm, παρατηρείται συμφωνία μεταξύ των πειραματικών και των δεδομένων προσομοίωσης MC εντός του 2%, 1%, 0.7% και 0.3%, αντίστοιχα. Για το πεδίο των 10 mm, όμως, παρατηρούνται διαφορές οι οποίες



Σχήμα II.A3-14: Οι πειραματικά προσδιορισμένοι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το θάλαμο ιονισμού PinPoint και τις διόδους PTW-60017 (αθωράκιστη) και PTW-60008 (θωρακισμένη), μαζί με τους αντίστοιχους παράγοντες που προτείνουν οι Francescon και συνεργάτες,⁵¹ οι οποίοι βασίζονται σε προσομοιώσεις MC, για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm, σε SDD = 800 mm. Οι αντίστοιχες αβεβαιότητες σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68% (1σ) παρουσιάζονται επίσης.

φτάνουν το 2.5%, ενώ όπως φαίνεται οι πειραματικές εκτιμήσεις των διορθωτικών παραγόντων και για τους τρεις ανιχνευτές είναι μικρότερες από τις αντίστοιχες προβλέψεις MC. Ένα άλλο εύρημα που αφορά στο πεδίο αυτό είναι ότι οι πειραματικά προσδιορισμένοι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τις διόδους, αποκλίνουν από τη γενικότερη συμπεριφορά που υποδεικνύουν τα αντίστοιχα πειραματικά αποτελέσματα για τα υπόλοιπα πεδία, σύμφωνα με την οποία ο παράγοντας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για κάθε δίοδο αυξάνεται με τη διάσταση του πεδίου (Σημειώστε ότι οι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τις διόδους είναι όλοι μικρότεροι από τη μονάδα. Επομένως, αύξηση του παράγοντα $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ ισοδυναμεί με μικρότερη διόρθωση). Σε κάθε περίπτωση όμως, η παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ πειραματικών δεδομένων και υπολογισμών MC για το πεδίο των 10 mm, βρίσκονται εντός των σχετικών αβεβαιοτήτων.

Όσον αφορά στο θάλαμο ιονισμού PinPoint, τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α3-7, δείχνουν ότι ο παράγοντας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το συγκεκριμένο ανιχνευτή μειώνεται αυξανόμενων των διαστάσεων του πεδίου (υποδεικνύοντας μικρότερη διόρθωση στη μέτρησή του, ως αναμενόταν) και της απόστασης SDD. Το γεγονός αυτό, οφείλεται στη διαφορετική επίδραση των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης σε πεδία διαφορετικών διαστάσεων αλλά και στις αντίστοιχες διαφορές στην τοπική διαταραχή των πεδίων που προκαλεί η ύπαρξη της κοιλότητας αέρα. Σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην ενότητα Π.Α3.Π.1, αξίζει να παρατηρήσει κανείς, ότι με βάση τα δεδομένα του σχήματος Π.Α3-13, η συνεισφορά των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης στον παράγοντα $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ του θαλάμου PinPoint (διάμετρος 2 mm) ανέρχεται στο 7%, 3% και 2% για το μικρότερο πεδίο, ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, και SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα. Συγκρίνοντας τις τιμές αυτές με τους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, οι οποίοι βρέθηκαν ίσοι με 1.220 (SDD = 650 mm), 1.127 (SDD = 800 mm) και 1.077 (SDD = 1000 mm), προκύπτει το συμπέρασμα ότι η συνεισφορά λόγω διαφορετικής διαταραχής του εκάστοτε πεδίου f_{clin} (υπενθυμίζεται ότι το πεδίο ονομαστικής διαμετρου 5 mm αντιστοιχεί σε τρία πεδία f_{clin} για SDD = 650 mm, 800 mm και 100 mm, διαμέτρου 4.1 mm, 5 mm και 6.1 mm, αντίστοιχα) σε σχέση με αυτήν που προκαλείται στο πεδίο f_{msr} , ανέρχεται στο 15% (SDD = 650 mm), 10% (SDD = 800 mm) και 6% (SDD = 1000 mm). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η επίδραση των φαινομένων χωρικού συμψηφισμού της δόσης, εξαρτάται από τον προσανατολισμό του θαλάμου κατά την ακτινοβόλησή του. Αν ο θάλαμος τοποθετηθεί με το καλώδιό του κάθετο στη διεύθυνση της δέσμης, η επίδραση των φαινομένων αυτών αναμένεται να είναι ισχυρότερη και να έχει τον αντίστοιχο αντίκτυπο (αύξηση) στις τιμές των παραγόντων $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$.

Τα αποτελέσματα στον πίνακα Π.Α3-7 που αφορούν τις διόδους, δείχνουν ότι οι αντίστοιχοι παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ αυξάνονται με τη διάσταση του πεδίου. Σε κάθε περίπτωση, η μικρότερη διόρθωση (άρα ο μεγαλύτερος παράγοντας $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$) αντιστοιχεί στην αθωράκιση δίοδο PTW-60017. Για τις θωρακισμένες διόδους (PTW-6008 και "EDGE") οι μεγαλύτερες διορθώσεις που χρειάζονται, μεταφραζόμενες σε μικρότερους παράγοντες $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, οφείλονται στα υψηλού

ατομικού αριθμού υλικά [W (Βολφράμιο) και Cu (Χαλκός)] που χρησιμοποιούνται για τη στήριξη του ενεργού στρώματος μέτρησής τους, τα οποία δεν υπάρχουν στις αθωράκιστες διόδους (εξού και η ονομασία «αθωράκιστες»), και επηρεάζουν επιπλέον την τοπική ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων. Αναλύοντας τα αποτελέσματα του πίνακα Π.Α3-7 για τις διόδους υπό το πρίσμα της απόστασης SDD, είναι φανερό ότι οι παράγοντες $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ για όλες τις διόδους που εξετάστηκαν δεν εμφανίζουν υπολογίσιμη εξάρτηση από την απόσταση SDD.

Ακολουθώντας το νέο δοσιμετρικό φορμαλισμό που προτείνεται,⁴⁹ οι μετρήσεις του θαλάμου PinPoint και των διόδων, διορθώθηκαν χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους παράγοντες $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ στην προσπάθεια βελτίωσης της ακρίβειας των σχετικών αποτελεσμάτων. Δεδομένου ότι οι τιμές των παραγόντων $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ για τις διόδους δεν παρουσιάζουν εξάρτηση από την απόσταση SDD, για τη διόρθωση των μετρήσεων της εκάστοτε διόδου χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχοι παράγοντες $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ που προτείνονται από τους Francescon και συνεργάτες και αφορούν σε απόσταση SDD = 800 mm.⁵¹ Αντίθετα, για τη διόρθωση των μετρήσεων με το θάλαμο ιονισμού PinPoint, χρησιμοποιήθηκαν οι πειραματικά προσδιορισμένοι παράγοντες $k_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$ που αναγράφονται στον πίνακα Π.Α3-7 για κάθε SDD, δεδομένης και της καλής συμφωνίας των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Α3-14. Υπενθυμίζεται ότι στην περίπτωση των TLD, των ραδιοχρωμικών φιλμ EBT και των χημικών δοσιμέτρων VIP, ο παράγοντας διόρθωσης για κάθε πεδίο f_{clin} (σ.σ. ανεξαρτήτως της απόστασης SDD) είναι μοναδιαίοι. Για τα δοσίμετρα αλανίνης, οι αντίστοιχοι παράγοντες προσδιορίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη τη μοναδική διαταραχή στη μέτρησή τους, η οποία προέρχεται από φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης.

Τα αποτελέσματα από κάθε δοσιμετρικό σύστημα για τους διορθωμένους παράγοντες παροχής, $\Omega_{Q_{clin},Q_{msr}}^{f_{clin},f_{msr}}$, παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Α3-8, και γραφικά στα σχήματα Π.Α3-10 – 12. Μαζί με τα αποτελέσματα αυτά, παρουσιάζονται και οι μέσες σταθμισμένες τιμές των παραγόντων παροχής, όπως προέκυψαν από τις αντίστοιχες μετρήσεις με τα δοσίμετρα αλανίνης, τα ραδιοχρωμικά φιλμ EBT, τα TLD και τα χημικά δοσίμετρα VIP gel.

Πίνακας Π.Α3-8. Οι διορθωμένοι παράγοντες παροχής, $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι 15 mm και αποστάσεις SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, όπως προέκυψαν από κάθε τύπο ανιχνευτή που χρησιμοποιήθηκε με τη μεθοδολογία που περιγράφεται στο κείμενο. Οι αντίστοιχες αβεβαιότητες σε επίπεδο εμπιστοσύνης 68% (1σ) δίνονται σε παρένθεση και αφορούν τα τελευταία ένα ή δύο ψηφία.

SDD (mm)	Ονομαστική διάμετρος (mm)	Τύπος ανιχνευτή					EDGE	alanine, TLD, EBT, gel μέση σταθμισμένη τιμή
		PinPoint 31014	Diode 60017	Diode 60012	Diode 60008			
650	5.0	0.522 (30)	0.513 (7)	0.522 (7)	0.514 (7)	0.510 (7)	0.522 (4)	
	7.5	0.772 (21)	0.766 (9)	0.774 (9)	0.769 (9)	0.767 (9)	0.772 (8)	
	10.0	0.843 (14)	0.847 (10)	0.851 (10)	0.854 (10)	0.853 (10)	0.843 (8)	
	12.5	0.892 (13)	0.896 (11)	0.903 (11)	0.900 (11)	0.899 (11)	0.892 (7)	
	15.0	0.925 (13)	0.927 (11)	0.933 (11)	0.926 (11)	0.926 (11)	0.925 (7)	
800	5.0	0.498 (22)	0.502 (6)	0.515 (6)	0.515 (7)	0.506 (6)	0.509 (4)	
	7.5	0.778 (16)	0.779 (9)	0.787 (8)	0.793 (9)	0.783 (9)	0.788 (6)	
	10.0	0.862 (13)	0.867 (10)	0.869 (10)	0.879 (10)	0.874 (10)	0.857 (7)	
	12.5	0.909 (10)	0.911 (10)	0.916 (10)	0.919 (10)	0.914 (10)	0.913 (6)	
	15.0	0.937 (13)	0.937 (10)	0.940 (10)	0.941 (11)	0.938 (10)	0.938 (7)	
1000	5.0	0.503 (17)	0.490 (6)	0.504 (7)	0.499 (6)	0.489 (6)	0.503 (4)	
	7.5	0.789 (17)	0.783 (9)	0.790 (9)	0.789 (9)	0.785 (8)	0.789 (7)	
	10.0	0.882 (14)	0.883 (9)	0.881 (10)	0.890 (9)	0.886 (9)	0.882 (7)	
	12.5	0.927 (11)	0.923 (10)	0.924 (10)	0.927 (10)	0.920 (10)	0.927 (7)	
	15.0	0.941 (11)	0.944 (10)	0.943 (10)	0.944 (10)	0.939 (10)	0.941 (7)	

Μία γενική επιθεώρηση των αποτελεσμάτων στα σχήματα Π.Α3-10 – 12 δείχνει ότι οι μεγάλες διαφορές που χαρακτηρίζουν τις μετρήσεις από διαφορετικά δοσιμετρικά συστήματα συρρικνώνονται μετά την εφαρμογή κατάλληλων διορθώσεων. Για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ από όλους τους ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν βρέθηκαν μικρότερες από 6.1%, 3.8% και 2.6% για αποστάσεις SDD = 650 mm, 800 mm και 1000 mm, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ από το θάλαμο PinPoint και τις διόδους, για SDD = 800 mm, βρέθηκαν σε συμφωνία με τις αντίστοιχες μέσες σταθμισμένες τιμές από τα δοσίμετρα αλανίνης, τα ραδιοχρωμικά φιλμ EBT, τα TLD και τα χημικά δοσίμετρα VIP gel, εντός του 2.2%, 1.3%, 2.6%, 0.7% και 0.2% για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm, αντίστοιχως.

Η μεγαλύτερη διαφορά (2.6%) παρατηρήθηκε για τη δίοδο PTW-6008 (βλ. ένθετο του δεξιού γραφήματος στο σχήμα Π.Α3-11). Για SDD = 650 mm και 1000 mm, οι μέγιστες παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των μέσων σταθμισμένων τιμών $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ από τα δοσίμετρα που μοιράζονται το πλεονεκτικό χαρακτηριστικό της ισοδυναμίας με νερό και των αποτελεσμάτων από το θάλαμο PinPoint και τις διόδους, εντοπίστηκαν για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm και βρέθηκαν μικρότερες από 2.3% και 2.8%, αντίστοιχα.

Οι μέσες σταθμισμένες τιμές των παραγόντων παροχής των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, 7.5 mm, 10 mm, 12.5 mm και 15 mm, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ από όλα τα δοσιμετρικά συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν, βρέθηκαν ίσες με: $[0.518 \pm 0.003, 0.770 \pm 0.004, 0.849 \pm 0.004, 0.897 \pm 0.004$ και $0.927 \pm 0.004]$, αντίστοιχα, για απόσταση SDD = 650 mm, $[0.508 \pm 0.002, 0.786 \pm 0.003, 0.866 \pm 0.004, 0.914 \pm 0.004$ και $0.938 \pm 0.004]$, αντίστοιχα, για SDD = 800 mm, και $[0.498 \pm 0.002, 0.787 \pm 0.004, 0.884 \pm 0.004, 0.925 \pm 0.004$ και $0.942 \pm 0.004]$, αντίστοιχα για SDD = 1000 mm. Αυτές οι τιμές, συγκροτούν μια κοινώς αποδεκτή βάση δεδομένων $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τα στενά πεδία που διαμορφώνονται χρησιμοποιώντας τον κατευθυντήρα μεταβλητού διαφράγματος (Iris), στο συγκεκριμένο σύστημα CyberKnife που χρησιμοποιήθηκε.

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι οι παράγοντες παροχής αυξάνονται με την απόσταση SDD για όλα τα πεδία εκτός από το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, για το οποίο οι παράγοντες παροχής των προβαλλόμενων κλινικών πεδίων, f_{clin} (σε διαφορετικές αποστάσεις SDD), επιδεικνύουν την αντίστροφη συμπεριφορά. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στη συνδυασμένη επίδραση της μεταβολής του φάσματος φωτονίων που προέρχονται από σκεδάσεις στο ομοίωμα (phantom scatter component) και του βαθμού απόκρυψης του μεγέθους της εστίας όπως φαίνεται από το σημείο της μέτρησης (source occlusion, βλ. παράγραφο I.A.2.α). Συγκεκριμένα, η συνεισφορά στη μέτρηση της δόσης σε ένα σημείο αναφοράς σε δεδομένο πεδίο f_{clin} από τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία στο ομοίωμα, αυξάνεται με την απόσταση SDD, και επομένως οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση του $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$. Ταυτόχρονα, όμως, οι φαινόμενες διαστάσεις της εστίας, όπως προβάλλονται στο σημείο μέτρησης, ελαττώνονται, γεγονός που συντελεί στη μείωση του $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$. Ενώ η αύξηση της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης στο ομοίωμα ακτινοβολίας με την απόσταση SDD αφορά όλα τα πεδία (ποσοστιαία βέβαια είναι πιο σημαντική στα στενότερα πεδία), το φαινόμενο της μερικής απόκρυψης της εστίας αφορά μόνο τα στενότερα πεδία, καθώς από ένα μέγεθος πεδίου και μετά (για δεδομένη απόσταση SDD) η εστία είναι εξολοκλήρου ορατή από το σημείο μέτρησης και, επομένως, το φαινόμενο δεν υφίσταται. Οι διαστάσεις του πεδίου πέρα από τις οποίες δεν εμφανίζονται φαινόμενα μερικής απόκρυψης της πηγής εξαρτώνται από τη θέση του σημείου μέτρησης (εντός του πεδίου) και, κυρίως, από την απόσταση SDD. Επομένως, η παρατηρούμενη μείωση του παράγοντα παροχής $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για το πεδίο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, καθώς αυξάνεται η απόσταση SDD, μπορεί να εξηγηθεί θεωρώντας πως η επίδραση του φαινομένου μερικής απόκρυψης της εστίας επικρατεί επί της αύξησης της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης στο ομοίωμα ακτινοβολίας. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το σταθερό κατευθυντήριο ονομαστικής διαμέτρου 5 mm, δείχνουν ότι ο παράγοντας παροχής $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ αυξάνεται με την απόσταση SDD. Η διαφορετική αυτή συμπεριφορά σε σχέση με τον παράγοντα παροχής για το αντίστοιχο πεδίο της Ίριδας θα μπορούσε να εξηγηθεί από το αυξημένο μήκος της Ίριδας (~ 13 cm έναντι ~ 7 cm για το σταθερό κατευθυντήριο).¹⁶⁰ Δεδομένου ότι η απόσταση μέχρι την ελεύθερη επιφάνεια των δύο κατευθυντήρων είναι η ίδια (400 mm), η άνω επιφάνεια της Ίριδας είναι πιο κοντά στην πηγή ακτινοβολίας και, έτσι, η

το μηχανικό της άνοιγμα (διάφραγμα) οφείλει να είναι μικρότερο, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη απόκρυψη της εστίας για δεδομένο σημείο μέτρησης και πεδίο ακτινοβολίας.

II.B. ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΗ ΕΠΙΒΑΒΑΙΩΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

II.B1. Αξιολόγηση και χαρακτηρισμός της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής Gamma Knife: Μια τρισδιάστατη μεθοδολογία, βασισμένη σε χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού, για τη λήψη πολλαπλών μετρήσεων εντός του στερεοστατικού χώρου Leksell.

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με Gamma Knife, βρίσκει εφαρμογή σε πλήθος περιπτώσεων θεραπείας ενδοκρανιακών βλαβών. Η επιτυχία της τεχνικής έγκειται στην επαναλήψιμη χορήγηση θεραπευτικών κατανομών δόσης, οι οποίες είναι με υψηλή γεωμετρική ακρίβεια σύμμορφες στον όγκο-στόχο, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς και, επομένως, τις ανεπιθύμητες παρενέργειες. Η εφαρμογή της θεραπείας συνίσταται στα ακόλουθα επιμέρους βήματα:

- (1) Αρχικά, τοποθετείται στο κεφάλι του ασθενούς το στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell μαζί με το αντίστοιχο πλαίσιο προσδιορισμού της θέσης (localization box).
- (2) Ο ασθενής με το στερεοτακτικό πλαίσιο τοποθετείται σε μονάδα απεικόνισης και λαμβάνονται εικόνες εντοπισμένες στην ανατομική περιοχή της βλάβης. Η σαφώς ανώτερη αντίθεση στην απεικόνιση μαλακών ιστών που προφέρει η μαγνητική τομογραφία (MT) σε σχέση με την υπολογιστική τομογραφία (YT), η οποία βοηθά στον ακριβέστερο και πιο αποδοτικό (στο νόμισμα του χρόνου) σχεδιασμό των ενδοκρανιακών στόχων¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ (βλ. και βήμα 4), έχει συμβάλει στην καθιέρωση της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (ΑΜΣ) ως την πλέον χρησιμοποιούμενη απεικονιστική τεχνική για τις ανάγκες του σχεδιασμού της θεραπείας στις κλινικές εφαρμογές Gamma Knife. Η επιλογή αυτή, βέβαια, συντελείται εις βάρος της γεωμετρικής ακρίβειας αφού, είναι γνωστό, ότι οι εικόνες ΑΜΣ χαρακτηρίζονται από γεωμετρική παραμόρφωση.¹⁰⁸

- (3) Οι λαμβανόμενες εικόνες εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας (Treatment Planning System, TPS) Leksell GammaPlan (LGP) και με τη βοήθεια κατάλληλου λογισμικού αλγορίθμου πραγματοποιείται η χωρική τους ευθυγράμμιση (spatial registration) με το στερεοτακτικό χώρο. Για το σκοπό αυτό, ο αλγόριθμος του GammaPlan χρησιμοποιεί τα σημεία κατάδειξης της θέσης (fiducial points) που δημιουργούνται στο επίπεδο κάθε εικόνας από κατάλληλες κυλινδρικές δομές που εμπεριέχονται στο πλαίσιο προσδιορισμού της θέσης Leksell.
- (4) Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τις εικόνες που έχουν εισαχθεί στο TPS, σχεδιάζεται το πλάνο θεραπείας, το οποίο περιλαμβάνει το γεωμετρικό καθορισμό των ορίων του στόχου και των κρίσιμων δομών καθώς και το σχεδιασμό του πλάνου ακτινοβολήσης.
- (5) Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση θεραπείας με τη βοήθεια κατάλληλου συστήματος αυτόματης τοποθέτησης, το οποίο εξυπηρετεί στην εξοικονόμηση χρόνου και την αποφυγή ανθρώπινων λαθών.
- (6) Τέλος, το σχεδιασθέν πλάνο ακτινοβολήσης χορηγείται στο στόχο χρησιμοποιώντας ένα από τα διαθέσιμα μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife, ονομαστικής διαμέτρου από 4 mm έως 18 mm (16 mm για το “PERFEXION” (PFX), το πιο πρόσφατα εμπορικά διαθέσιμο μοντέλο), ή οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών.

Είναι εύκολα κατανοητό, ότι το θεραπευτικό όφελος στις εφαρμογές Gamma Knife καθορίζεται κυρίως από το επιτευχθέν επίπεδο γεωμετρικής ακρίβειας, το οποίο συνίσταται στην αντίστοιχη ακρίβεια των επιμέρους βημάτων της συνολικής ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας, αλλά – σε ένα γενικότερο πλαίσιο – μπορεί να αναλυθεί στις ακόλουθες τρεις συνιστώσες: (1) στην ακρίβεια (υπό όρους επαναληψιμότητας) με την οποία μία μονάδα Gamma Knife εναποθέτει χωρικά τη σχεδιασθείσα κατανομή δόσης, (2) στην επίδραση των χωρικών παραμορφώσεων που εμφανίζονται εγγενώς στις εικόνες ΑΜΣ οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως για το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και (3) στην επίδραση που έχει στη συνολική γεωμετρική ακρίβεια η διαδικασία χωρικής ευθυγράμμισης των εικόνων του ασθενούς, που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό της θεραπείας, με το στερεοτακτικό χώρο χρησιμοποιώντας το σχετικό αλγόριθμο του GammaPlan.

Υπό όρους επαναληψιμότητας στη χωρική εναπόθεση της δόσης, η οποία καθορίζεται κυρίως από τη μηχανική ακρίβεια της μονάδας ακτινοβολήσης, του στερεοτακτικού πλαισίου και του συστήματος αυτόματης τοποθέτησης, οι μονάδες Gamma Knife θεωρούνται εκ των κορυφαίων λόγω, κυρίως, του γεγονότος ότι διαθέτουν ελάχιστα κινητά μηχανικά μέρη και, επομένως, οι αντίστοιχες μηχανικές ανακρίβειες περιορίζονται σημαντικά. Οι σχετικές επιστημονικές δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία επιβεβαιώνουν του λόγου το αληθές και, ανεξάρτητα από τη μονάδα Gamma Knife, η ακρίβεια στη χωρική εναπόθεση της δόσης είναι κοινά αποδεκτό ότι είναι καλύτερη από 0.5 mm.^{59, 60, 103, 162}

Η γεωμετρική παραμόρφωση των εικόνων ΑΜΣ, από την άλλη πλευρά, έχει αναγνωριστεί σαν ένας από τους κύριους παράγοντες υποβάθμισης της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας στις εφαρμογές Gamma Knife.^{60, 103, 163-165} Το μέγεθος και το είδος της χωρικής παραποίησης στις εικόνες ΑΜΣ ποικίλει από σύστημα σε σύστημα (απεικόνισης) και εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των πηνίων βαθμίδωσης του μαγνητικού πεδίου, την ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου αλλά και τις εφαρμοζόμενες σε κάθε περίπτωση παραμέτρους απεικόνισης.¹¹¹ Τα τελευταία χρόνια, ένας σημαντικός όγκος δουλειάς έχει αφιερωθεί στην κατάρτιση μεθόδων αξιολόγησης και διόρθωσης της γεωμετρικής παραμόρφωσης στις εικόνες ΑΜΣ,¹¹⁰⁻¹¹⁶ σε μια προσπάθεια να αξιοποιηθούν τα συγκριτικά πλεονεκτήματα των τελευταίων έναντι των εικόνων ΥΤ στο σχεδιασμό ακτινοθεραπευτικών εφαρμογών.^{105-107, 118, 120, 148, 166} Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει επικεντρωθεί σε εφαρμογές που αφορούν ανατομικές περιοχές εκτός του κεφαλιού, όπου, μολονότι οι απαιτήσεις σε γεωμετρική ακρίβεια δεν είναι πολύ υψηλές (συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες απαιτήσεις σε ενδοκρανιακές εφαρμογές), οι παρατηρούμενες χωρικές παραποιήσεις στις εικόνες ΑΜΣ είναι σημαντικές λόγω, κυρίως, των μεγάλων πεδίων απεικόνισης (Field of View, FOV) που χρησιμοποιούνται. Στις ενδοκρανιακές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, η γεωμετρική παραμόρφωση στις – σχετικά μικρού FOV – εικόνες ΑΜΣ που χρησιμοποιούνται είναι πολύ μικρότερη αλλά το ίδιο είναι και οι ανοχές σε χωρικές αβεβαιότητες.^{60, 103, 104, 125} Στις εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife για παράδειγμα, γεωμετρικές αστοχίες της τάξης του 1 mm μπορεί να έχουν δραστικό δοσιμετρικό αντίκτυπο (π.χ. σημαντικό υποδοσιασμό του στόχου), ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά μεμονωμένα πεδία Gamma Knife (π.χ. θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου) λόγω της μεγάλης χωρικής βαθμίδας

της δόσης και του υψηλού δείκτη συμμόρφωσης που εμφανίζουν τα πεδία αυτά (βλ. και παράγραφο II.B1.γ).¹²⁴

Εκτός των προαναφερθέντων παραγόντων, η συνολική γεωμετρική ακρίβεια σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη και την αντίστοιχη επίδραση της διαδικασίας ευθυγράμμισης των εικόνων του ασθενούς με το στερεοτακτικό χώρο, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για την εκκίνηση του σχεδιασμού θεραπείας (βλ. βήμα 3) και πραγματοποιείται στο περιβάλλον του TPS GammaPlan. Συνοπτικά, ο αλγόριθμος που επιστρατεύεται για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιεί τα σημεία κατάδειξης της θέσης που δημιουργούνται στο επίπεδο κάθε εικόνας από κατάλληλες κυλινδρικές δομές σε σχήμα N που εμπεριέχονται στο πλαίσιο Leksell, ώστε να υπολογιστεί ένας μετασχηματισμός συντεταγμένων, αποτελούμενος από μία στροφή και μία μετατόπιση, ο οποίος να αντιστοιχεί, με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, τις φαινόμενες θέσεις τους (στις εικόνες) στις συντεταγμένες που είναι γνωστό ότι έχουν στο στερεοτακτικό σύστημα συντεταγμένων Leksell (Leksell coordinate system, LCS). Στην περίπτωση όπου, για το σύνολο της θεραπευτικής διαδικασίας χρησιμοποιούνται εικόνες ΑΜΣ, δηλαδή τόσο για το σχεδιασμό του στόχου και των κρίσιμων δομών όσο και για την προαναφερόμενη διαδικασία χωρικής ευθυγράμμισης των εικόνων με το LCS, είναι φανερό ότι ένας τέτοιος μετασχηματισμός συντεταγμένων συμπαγούς σώματος (rigid body) δε μπορεί να λάβει υπόψη την ανομοιομορφία που παρουσιάζουν οι χωρικές παραποιήσεις ΑΜΣ. Ως εκ τούτου, η γεωμετρική ακρίβεια του αλγορίθμου είναι περιορισμένη και εξαρτάται από το μέγεθος και τη διακύμανση των γεωμετρικών παραμορφώσεων στις εικόνες ΑΜΣ.

Η συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών που αφορούν στη γεωμετρική ακρίβεια της τεχνικής Gamma Knife, έχουν επικεντρωθεί στην αξιολόγηση των επιμέρους συνιστωσών της, με τη χωρική παραμόρφωση στις εικόνες ΑΜΣ να αποσπά το μεγαλύτερο ενδιαφέρον.^{60, 103, 163-165} Είναι λίγες οι δημοσιευμένες εργασίες στις οποίες αξιολογείται η συνολική γεωμετρική ακρίβεια της τεχνικής.^{60, 167, 168} Ακόμη και σε αυτές τις μελέτες, ωστόσο, οι μετρήσεις γεωμετρικής ακρίβειας περιορίζονται σε ένα μόνο σημείο στο στερεοτακτικό χώρο Leksell.

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής αναπτύχθηκε μια πρωτότυπη πειραματική διαδικασία βασισμένη στα χημικά δοσίμετρα gel πολυμερισμού, η οποία επιτρέπει

την αξιολόγηση αλλά και το χαρακτηρισμό της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife για ένα πλήθος σημείων στο στερεοτακτικό χώρο Leksell αξιοποιώντας τον εγγενώς τρισδιάστατο χαρακτήρα των δοσιμέτρων πολυμερισμού. Στην ενότητα αυτή, παρουσιάζεται ενδελεχώς τόσο το θεωρητικό πλαίσιο και οι μέθοδοι στις οποίες βασίζεται η πειραματική διαδικασία όσο και τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της στη μονάδα Gamma Knife PERFEXION που είναι εγκατεστημένη στο θεραπευτήριο «ΥΓΕΙΑ». Αξίζει να σημειωθεί ότι η εργασία έτυχε δημοσίευσης κατόπιν κρίσης στο διεθνές περιοδικό Medical Physics,¹⁶⁹ ενώ μέρος των αποτελεσμάτων της ανακοινώθηκε στο επιστημονικό συνέδριο «IC3DDose 2010 – 6th International Conference on 3D Radiation Dosimetry», τον Αύγουστο του 2010 στη Νότια Καρολίνα των ΗΠΑ. Η εργασία που παρουσιάστηκε στο συνέδριο αυτό, δημοσιεύτηκε κατόπιν κρίσης στο επιστημονικό περιοδικό “Journal of Physics”.¹⁷⁰

II.B1.α. Υλικά και Μέθοδοι

II.B1.α.1. Παρασκευή χημικών δοσιμέτρων

Για τις ανάγκες της πειραματικής διαδικασίας, χρησιμοποιήθηκε η σύνθεση gel πολυμερισμού VIP, η οποία παρασκευάζεται σε κανονικές ατμοσφαιρικές συνθήκες παρουσία οξυγόνου και έχει προταθεί από την ερευνητική ομάδα που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή.^{44, 81, 171} Η επιλογή αυτή βασίστηκε τόσο στην ικανότητα καταγραφής 3D κατανομών δόσης σε ένα πείραμα, που αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό όλων των δοσιμέτρων gel πολυμερισμού, όσο και στις παραπλήσιες με μαλακό ιστό ιδιότητες που εμφανίζει η σύνθεση VIP όσον αφορά την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού δεδομένης της στοιχειακής σύστασης και της πυκνότητάς της ($d=1.031 \text{ g/cm}^3$). Το παρασκευασμένο διάλυμα του δοσιμέτρου διοχετεύτηκε σε ειδικό σφαιρικό δοχείο (διαμέτρου 16 cm), κατασκευασμένο από Plexiglas, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως ομοίωμα κεφαλής (προσαρτημένο στο στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell) σε κάθε κρίκο που συνιστά την αλυσίδα θεραπείας σε μία μονάδα ακτινοχειρουργικής Gama Knife: από την απεικόνιση του ασθενούς και το σχεδιασμό της θεραπείας μέχρι την τοποθέτησή του σε θέση θεραπείας και τη χορήγηση του πλάνου ακτινοβολήσης. Μετά τη συμπλήρωσή του με gel, το δοχείο σφραγίστηκε ερμητικά με χρήση Parafilm και ταινίας Teflon και φυλάχθηκε σε σκιερό μέρος για

14 περίπου ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να στερεοποιηθεί το gel πριν από την ακτινοβόλησή του.

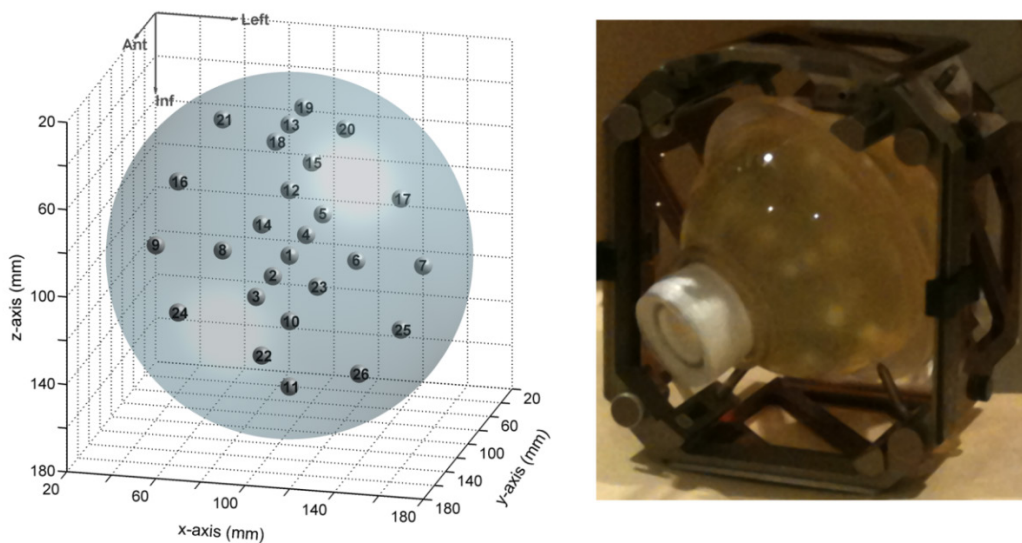
II.B1.a.2. Σχεδιασμός και χορήγηση πλάνου ακτινοβόλησης

Ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας έγινε σε εικόνες ΥΤ, στην οποία υποβλήθηκε το ομοίωμα, προσαρτημένο στο στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell, πριν την ακτινοβόλησή του στη μονάδα Gamma Knife PERFEXION που είναι εγκατεστημένη στο θεραπευτήριο «ΥΓΕΙΑ». Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το TPS GammaPlan στην έκδοση 9. Το πλάνο ακτινοβόλησης περιελάμβανε τη χορήγηση 26 ανεξάρτητων κατανομών δόσης χρησιμοποιώντας τα μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife ονομαστικής διαμέτρου 4 mm. Οι προγραμματισμένες θέσεις εναπόθεσης των πεδίων ακτινοβολίας εκτεινόταν στην περιοχή που ορίζεται από το διάστημα 40–160 mm σε κάθε διάσταση του LCS. Πιο συγκεκριμένα, το πεδίο που σχεδιάστηκε στη θέση $(x, y, z) = (100, 100, 100)$ [σ.σ. από σύμβαση, αυτές είναι οι συντεταγμένες του ορίσματος του LCS] εναποτέθηκε στο γεωμετρικό κέντρο του ομοιώματος κεφαλής, ενώ η χωρική κατανομή των υπολοίπων 25 πεδίων σχεδιάστηκε να είναι συμμετρική ως προς το κεντρικό πεδίο, όπως φαίνεται και στον πίνακα II.B1-1, ο οποίος παρουσιάζει τις προγραμματισμένες θέσεις ακτινοβόλησης.

Πίνακας II.B1-1. Οι προγραμματισμένες θέσεις ακτινοβόλησης στο σύστημα στερεοτακτικών συντεταγμένων Leksell (LCS) για κάθε πεδίο Gamma Knife.

# πεδίου	X(mm)	Y(mm)	Z(mm)	#πεδίου	X(mm)	Y(mm)	Z(mm)
1	100	100	100	14	100	150	70
2	100	130	100	15	100	60	70
3	100	160	100	16	50	100	70
4	100	70	100	17	150	100	70
5	100	40	100	18	100	125	40
6	130	100	100	19	100	75	40
7	160	100	100	20	125	100	40
8	70	100	100	21	70	100	40
9	40	100	100	22	100	150	130
10	100	100	130	23	100	50	130
11	100	100	160	24	50	100	130
12	100	100	70	25	150	100	130
13	100	100	40	26	125	75	160

Στο κέντρο κάθε πεδίου ακτινοβολίας προγραμματίστηκε η χορήγηση δόσης 25 Gy. Αυτό το επίπεδο δόσης εμπίπτει ασφαλώς στο γραμμικό τμήμα της καμπύλης απόκρισης-δόσης του δοσιμέτρου VIP ενώ είναι αρκετά υψηλότερο από το κατώφλι ανιχνεύσιμης δόσης (~ 2.5 Gy).⁴⁴ Στο σχήμα II.B1-1 παρουσιάζεται μια τρισδιάστατη απεικόνιση του πλάνου ακτινοβολήσης (αριστερά) καθώς και μια φωτογραφία του ομοιώματος μετά την ακτινοβόλησή του.



Σχήμα II.B1-1: (Αριστερά) Τρισδιάστατη απεικόνιση του πλάνου ακτινοβολήσης που χορηγήθηκε στο ομοίωμα κεφαλής. Τα γκρι διανύσματα υποδεικνύουν τις τρεις βασικές διευθύνσεις στο χώρο βασισμένες στην ανατομία του ασθενούς (-anterior, πίσω-posterior, κάτω-inferior, επάνω-superior, δεξιά-right, αριστερά-left). (Δεξιά) Φωτογραφία του ομοιώματος προσαρτημένο στο στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell μετά την ακτινοβόλησή του. Ο επαγόμενος από ακτινοβολία πολυμερισμός είναι ευδιάκριτος.

II.B1.a.3. Μετρήσεις γεωμετρικής αβεβαιότητας

II.B1.a.3.1. Αξιολόγηση της χωρικής παραμόρφωσης στις εικόνες ΑΜΣ και της ακρίβειας στη χωρική εναπόθεση της δόσης

Όπως σχολιάστηκε στην ενότητα I.B.3 (στο εισαγωγικό μέρος), ένας αρκετά χρήσιμος τρόπος κατηγοριοποίησης των γεωμετρικών παραμορφώσεων στις εικόνες ΑΜΣ βασίζεται στην εξάρτησή τους – ή μη – από τις παραμέτρους απεικόνισης που συνθέτουν μία ακολουθία ΑΜΣ.¹¹⁰ Οι «εξαρτώμενες από την ακολουθία ΑΜΣ» (MR-sequence dependent, SD) γεωμετρικές παραμορφώσεις οφείλονται σε ανομοιογένειες

του στατικού μαγνητικού πεδίου (B_0), σε διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα των απεικονιζόμενων υλικών (susceptibility effects) και σε φαινόμενα χημικής μετατόπισης (chemical shift). Όπως προδίδει η ονομασία τους, αυτού του είδους οι χωρικές παραμορφώσεις, πρέπει να αξιολογούνται (είτε πειραματικά είτε υπολογιστικά) σε κάθε ακολουθία ΑΜΣ ώστε να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των εκάστοτε επιλεγμένων παραμέτρων απεικόνισης ή/και των δομών που απεικονίζονται. Στην περίπτωση τρισδιάστατων ακολουθιών ΑΜΣ (όπως αυτές που θα παρουσιαστούν ακολούθως), οι χωρικές αυτές παραμορφώσεις επηρεάζουν τις εικόνες ΑΜΣ στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (frequency encoding axis). Από την άλλη πλευρά, οι «μη εξαρτώμενες από την ακολουθία ΑΜΣ» (MR-sequence independent, SI) γεωμετρικές παραμορφώσεις είναι αυτές που οφείλονται σε αποκλίσεις από τη θεωρητικά γραμμική βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου σε κάθε διεύθυνση, η οποία επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλα πηνία βαθμίδωσης. Αυτού του τύπου οι παραμορφώσεις εξαρτώνται μόνο από τα χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων πηνίων βαθμίδωσης που χρησιμοποιεί ένα δεδομένο σύστημα ΜΤ, και, επομένως, για την αξιολόγησή τους αρκεί η εφάπαξ μέτρησή τους – συνήθως χρησιμοποιώντας κατάλληλο ομοίωμα. Τα αποτελέσματα μέτρησης των SI χωρικών παραμορφώσεων μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση εικόνων ΑΜΣ ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη ακολουθία και τις απεικονιζόμενες δομές.

Για τις ανάγκες της προτεινόμενης πειραματικής διαδικασίας, και προκειμένου να αξιολογηθεί η χωρική παραμόρφωση στις εικόνες ΑΜΣ που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό της θεραπείας με Gamma Knife, το ακτινοβολημένο ομοίωμα, προσαρτημένο στο στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell, απεικονίστηκε σε μαγνητικό τομογράφο Philips Intera (επίσης εγκατεστημένος στο θεραπευτήριο «ΥΓΕΙΑ»), έντασης 1.5 Tesla, τρεις ημέρες μετά την ακτινοβόληση. Το πρωτόκολλο απεικόνισης που εφαρμόζεται σε κλινικές εφαρμογές Gamma Knife για την οριοθέτηση των στόχων χρησιμοποιήθηκε – ξέχωρα από μικρές διαφορές που θα αναφερθούν – και για την απεικόνιση του ομοιώματος. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκε μία τρισδιάστατη (volume selective) turbo spin echo (TSE) ακολουθία παλμών με ισχυρή στάθμιση ως προς το χρόνο εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, T_2 [χρόνος αντήχησης, $TE = 160$ ms, χρόνος επανάληψης, $TR = 2700$ ms, echo train length = 50, partial Fourier factor = 0.625 (στη διεύθυνση του y-άξονα) και εύρος συχνοτήτων ανά

εικονοστοιχείο (pixel bandwidth) = 146,20 Hz]. Για τη διέγερση των πυρήνων υδρογόνου (πρωτόνια) και τη λήψη του σήματος μαγνητικού συντονισμού χρησιμοποιήθηκαν το ενσωματωμένο στο μαγνητικό τομογράφο πηνίο σώματος εκπομπής ραδιοσυχνοτήτων (RF) και το τυπικό RF πηνίο-λήψης κεφαλής, αντίστοιχα. Για ένα τετραγωνικό πεδίο απεικόνισης (FOV) πλευράς 240 mm ορίστηκαν μήτρες λήψης-/ανακατασκευής-εικόνας μεγέθους 240 x 240, ενώ ανακατασκευάστηκαν 142 εγκάρσιες τομές πάχους 1 mm χωρίς αλληλοεπικάλυψη. Ως εκ τούτου, οι διαστάσεις του στοιχειώδους όγκου απεικόνισης (voxel) τόσο κατά τη λήψη όσο και κατά την ανακατασκευή των εικόνων ήταν $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$, εφόσον δεν χρησιμοποιήθηκε γραμμική παρεμβολή. Ο συνολικός χρόνος απεικόνισης ήταν 19.2 min. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην κλινική πράξη, ο αντίστοιχος χρόνος είναι σημαντικά μικρότερος αφού εξίσου λιγότερες είναι και οι τομές που ανακατασκευάζονται. Κατά την τοποθέτηση του ομοιώματος για τη λήψη εικόνων ΑΜΣ, λήφθηκε ειδική μέριμνα ώστε οι χωρικές διευθύνσεις που ορίζονται από το πλαίσιο Leksell να είναι ευθυγραμμισμένες με τις αντίστοιχες διευθύνσεις του συστήματος συντεταγμένων που χρησιμοποιεί ο μαγνητικός τομογράφος. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ένας ειδικά κατασκευασμένος υποδοχέας (κωδικός: A0420-26), ο οποίος διατίθεται εμπορικά από την κατασκευάστρια εταιρεία του Gamma Knife (ELEKTA, ABTM, Stockholm), και εξασφαλίζει με μονοσήμαντο τρόπο την ευθυγράμμιση του στερεοτακτικού πλαισίου (άρα και του πλαισίου προσδιορισμού της θέσης) με τον κεντρικό άξονα του συγκεκριμένου RF πηνίου-λήψης κεφαλής που χρησιμοποιήθηκε. Τέλος, με τη βοήθεια των δεσμών laser του τομογράφου έγινε προσπάθεια να συμπέσει το γεωμετρικό κέντρο του ομοιώματος με το ισόκεντρο της μονάδας.

Για το χαρακτηρισμό αλλά και την αξιολόγηση των δύο τύπων γεωμετρικής παραμόρφωσης στις εικόνες ΑΜΣ, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αναστροφής της πολικότητας του πηνίου κωδικοποίησης της συχνότητας (reversed read gradient technique),¹¹¹⁻¹¹³ η οποία περιγράφεται στην παράγραφο I.B.3.a. Συνοπτικά, για δεδομένο αντικείμενο απεικόνισης, εκτελούνται δύο ακολουθίες ΑΜΣ οι οποίες μοιράζονται τις ίδιες απεικονιστικές παραμέτρους εκτός από την πολικότητα του πηνίου κωδικοποίησης της συχνότητας (το οποίο αναφέρεται και ως «πηνίο ανάγνωσης», readout gradient), η οποία – στη μία εξ' αυτών – αντιστρέφεται (ουσιαστικά, η πολικότητα του πηνίου καθορίζει την κατεύθυνση πάνω στη

διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας). Με αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατός τόσο ο χαρακτηρισμός (διαχωρισμός) των δύο τύπων χωρικής παραμόρφωσης ΑΜΣ, όσο και η επιμέρους, ανεξάρτητη αξιολόγησή τους, λόγω της διαφορετικής «συμπεριφοράς» τους κατά την αναστροφή της πολικότητας: Οι SD χωρικές παραμορφώσεις αλλάζουν πρόσημο (σ.σ. που υποδηλώνει αντίθετη κατεύθυνση) ενώ οι SI όχι.

Με βάση τα παραπάνω, η συνεδρία ΑΜΣ στην οποία υποβλήθηκε το ομοίωμα αποτελείτο από δύο σκέλη, σε κάθε ένα από τα οποία εκτελέστηκαν δύο διαδοχικές ακολουθίες απεικόνισης του ομοιώματος. Η μοναδική διαφορά στις παραμέτρους απεικόνισης μεταξύ ακολουθιών που ανήκαν σε διαφορετικό σκέλος της συνεδρίας ΑΜΣ συνίστατο στην επιλογή της διεύθυνσης κωδικοποίησης της συχνότητας. Στο πρώτο σκέλος, η κωδικοποίηση της συχνότητας έλαβε χώρα κατά τη διεύθυνση του x-άξονα του LCS (δηλαδή στη διεύθυνση δεξιά – αριστερά) αφήνοντας τις διευθύνσεις των αξόνων y (πίσω – εμπρός) και z (πάνω – κάτω) για την κωδικοποίηση της φάσης. Στις ακολουθίες του δεύτερου σκέλους, η κωδικοποίηση της συχνότητας έγινε στη διεύθυνση του άξονα y. Οι ακολουθίες που ανήκαν στο ίδιο σκέλος της συνεδρίας ΑΜΣ μοιράζονταν τις ίδιες παραμέτρους απεικόνισης αλλά αντίθετες κατευθύνσεις στην κωδικοποίηση της συχνότητας. Για κάθε μία από τις τέσσερις ακολουθίες ΑΜΣ (οι οποίες στο εξής θα αναφέρονται ως ακολουθία **R**, **L**, **P** και **A**, χρησιμοποιώντας τους αγγλικούς όρους “Right”, “Left”, “Posterior” και “Anterior”, αντίστοιχα, για την υπόδειξη της κατεύθυνσης κωδικοποίησης της συχνότητας) που εκτελέστηκαν, το αποκτηθέν σετ εικόνων χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή των αντίστοιχων τρισδιάστατων πινάκων με τιμές έντασης σήματος μαγνητικού συντονισμού.

Η αξιολόγηση των γεωμετρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, είναι τυπικά συνδεδεμένη με τη χρησιμοποίηση «σημείων ελέγχου» (“control points”). Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή, οι φαινόμενες θέσεις των σημείων ελέγχου στις προς αξιολόγηση εικόνες ΑΜΣ συγκρίνονται με τις αντίστοιχες θέσεις «αναφοράς» τους.^{111, 113, 165, 172-}

¹⁷⁴ Στην προτεινόμενη πειραματική μεθοδολογία, ως «σημεία ελέγχου», χρησιμοποιήθηκαν τα γεωμετρικά κέντρα των 26 μεμονωμένων πεδίων ακτινοβολίας Gamma Knife. Σε κάθε μία από τις ληφθείσες σειρές εικόνων ΑΜΣ, η φαινόμενη θέση κάθε σημείου ελέγχου αναγνωρίστηκε ως το κέντρο μάζας (ΚΜ) της περιοχής πολυμερισμού (ο οποίος επάγεται από την ακτινοβολία του gel) που αντιστοιχεί σε

κάθε μεμονωμένο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife. Οι συντεταγμένες των ΚΜ των περιοχών πολυμερισμού στις εικόνες από κάθε ακολουθία ΑΜΣ, προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό αλγόριθμο που παρουσιάζεται ακολούθως στην παράγραφο II.B1.α.4). Η θέση «αναφοράς» για κάθε σημείο ελέγχου καθορίστηκε από τις προγραμματισμένες (βάσει του πλάνου ακτινοβολήσης) συντεταγμένες ακτινοβολήσης του αντίστοιχου πεδίου Gamma Knife στο LCS.

Ακολουθώντας την τεχνική αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης, οι SD χωρικές παραμορφώσεις, στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, d_{fe}^{SD} , υπολογίστηκαν με βάση τη σχέση:

$$d_{fe}^{SD}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = \frac{r_{fe}^{MR+}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) - r_{fe}^{MR-}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})}{2} \quad (II. B1 - 1)$$

όπου: $r_{fe}^{MR+}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ είναι η φαινόμενη θέση του σημείου ελέγχου με συντεταγμένες «αναφοράς» $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ πάνω στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας (fe) στις εικόνες ΑΜΣ με «ευθεία» πολικότητα (δηλαδή, η fe-συντεταγμένη του ΚΜ της περιοχής πολυμερισμού που αντιστοιχεί στο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife με προγραμματισμένη θέση ακτινοβολήσης $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$, όπως καθορίζεται στις εικόνες ΑΜΣ με «ευθεία» πολικότητα), και $r_{fe}^{MR-}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ η αντίστοιχη φαινόμενη θέση του ίδιου σημείου ελέγχου στις εικόνες ΑΜΣ με «αντίστροφη» πολικότητα. Επομένως, η μέτρηση των d_{fe}^{SD} έγινε εξολοκλήρου στο σύστημα συντεταγμένων που χρησιμοποιεί ο μαγνητικός τομογράφος.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο ορισμός της «ευθείας» και «αντίστροφης» πολικότητας, για δεδομένη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, είναι καθαρά θέμα σύμβασης. Στην παρούσα εργασία, οι εικόνες ΑΜΣ των ακολουθιών **R** (κατεύθυνση κωδικοποίησης προς τα δεξιά/Right) και **P** (κατεύθυνση κωδικοποίησης προς τα πίσω/Posterior) ορίστηκαν ως εικόνες «ευθείας» πολικότητας.

Οι SI χωρικές παραμορφώσεις, d^{SI} , υπολογίστηκαν αντιστοίχως εφαρμόζοντας την τεχνική αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης, σύμφωνα με τον τύπο:

$$\begin{aligned}
 d^{SI}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) &= \frac{\mathbf{r}^{MR+}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) + \mathbf{r}^{MR-}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})}{2} - \mathbf{r}^{REF}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \\
 &= \mathbf{r}^{MRavg}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) - \mathbf{r}^{REF}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \quad (\text{II. B1} - 2)
 \end{aligned}$$

όπου:

- $\mathbf{r}^{MR+}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ και $\mathbf{r}^{MR-}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ είναι τα διανύσματα φαινόμενης θέσης του σημείου ελέγχου με συντεταγμένες αναφοράς $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ στις εικόνες ΑΜΣ «ευθείας» και «αντίστροφης» πολικότητας, αντίστοιχα (δηλαδή, τα διανύσματα θέσης που ορίζουν οι συντεταγμένες του ΚΜ της περιοχής πολυμερισμού που αντιστοιχεί πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife με προγραμματισμένη θέση ακτινοβολήσης $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ όπως υπολογίζονται στις εικόνες ΑΜΣ «ευθείας» και «αντίστροφης» πολικότητας, αντίστοιχα)
- $\mathbf{r}^{MRavg}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ είναι το διάνυσμα «μέσης» φαινόμενης θέσης για το δεδομένο σημείο ελέγχου, όπως προκύπτει από τα αντίστοιχα διανύσματα \mathbf{r}^{MR+} και \mathbf{r}^{MR-} . Η χρησιμοποίηση της «μέσης» φαινόμενης θέσης ενός σημείου ελέγχου στις εικόνες ΑΜΣ, απαλλάσσει τη διαδικασία μέτρησης των d^{SI} από τις SD χωρικές παραμορφώσεις (θυμηθείτε ότι η κατεύθυνση της χωρικής επίδρασης των SD παραμορφώσεων σε δεδομένο σημείο του χώρου εξαρτάται από την πολικότητα του πηνίου ανάγνωσης), επιτρέποντας την ανεξάρτητη αξιολόγησή τους
- $\mathbf{r}^{REF}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ το διάνυσμα θέσης «αναφοράς» του συγκεκριμένου σημείου ελέγχου στο LCS [το οποίο συνίσταται, ακριβώς, στις συντεταγμένες $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$]

Όπως υπονοείται στην Εξ. (II.B1-2), τα διανύσματα φαινόμενης θέσης των σημείων ελέγχου στις εικόνες ΑΜΣ, $\mathbf{r}^{MR+}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ και $\mathbf{r}^{MR-}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$, πρέπει να μετασχηματιστούν καταλλήλως ώστε να ευθυγραμμιστούν (χωρικά) με το στερεοτακτικό σύστημα συντεταγμένων Leksell, LCS, και να καταστεί εφικτή η σύγκρισή τους με τις αντίστοιχες θέσεις «αναφοράς» τους, $\mathbf{r}^{REF}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$, οι οποίες ορίζονται στο LCS. Για το σκοπό αυτό, υπολογίστηκε κατάλληλος πίνακας μετασχηματισμού συντεταγμένων, αποτελούμενος

από μια μετατόπιση και μία περιστροφή, ο οποίος εφαρμόστηκε στα δεδομένα ΑΜΣ που ελήφθησαν και από τις τέσσερις ακολουθίες. Παρόλο που η χρησιμοποίηση του ειδικού υποδοχέα κατά τη διαδικασία απεικόνισης του ομοιώματος (για την ευθυγράμμιση του με τον κεντρικό άξονα του πηνίου λήψης) ελαχιστοποιεί την περιστροφική συνιστώσα του απαιτούμενου μετασχηματισμού συντεταγμένων, η ενδελεχής ανάλυση των δεδομένων ΑΜΣ και στα τρία ορθογώνια επίπεδα του χώρου αποκάλυψε την ανάγκη εφαρμογής μικρών περιστροφών ώστε να επέλθει η χωρική ευθυγράμμιση του LCS με το σύστημα συντεταγμένων που χρησιμοποιείται από το μαγνητικό τομογράφο. Συγκεκριμένα, οι στροφές αυτές αξιολογήθηκαν ίσες με 0.65° , 0.76° και 0.50° ως προς τους άξονες x , y και z , αντίστοιχα. Οι στροφές αυτές επαληθεύτηκαν εξετάζοντας προσεκτικά την τρισδιάστατη χωρική κατανομή των δεδομένων ΑΜΣ από κάθε ακολουθία σε σχέση με τις κυλινδρικές ράβδους κατάδειξης της θέσης που εμπεριέχονται στο πλαίσιο Leksell. Η σχετική αβεβαιότητα εκτιμήθηκε μικρότερη από 0.1° για κάθε άξονα περιστροφής.

Όσον αφορά στη χωρική μετατόπιση, αυτή καθορίστηκε αντιστοιχώντας τις συντεταγμένες «αναφοράς», στο LCS, του κεντρικού σημείου ελέγχου $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 100, 100)$ με τις συντεταγμένες της «μέσης» φαινόμενης θέσης του στις εικόνες ΑΜΣ με αντίθετη κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, $r_i^{MRavg}(100, 100, 100)$, όπου $i = x, y, z$. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε και για τις δύο διευθύνσεις κωδικοποίησης της συχνότητας που εξετάστηκαν. Αυτή η προσέγγιση υιοθετήθηκε σε μια προσπάθεια ενίσχυσης της ακρίβειας του μετασχηματισμού συντεταγμένων, εξαλείφοντας την επίδραση των SD χωρικών παραμορφώσεων. Από την άλλη πλευρά, όμως, η μέθοδος αγνοεί πιθανή γεωμετρική παραμόρφωση, οφειλόμενη στη μη γραμμικότητα των πηνίων βαθμίδωσης, η οποία μπορεί να επηρεάζει τη φαινόμενη θέση του κεντρικού σημείου ελέγχου στις εικόνες ΑΜΣ, δηλαδή τη θέση του ΚΜ της αντίστοιχης περιοχής πολυμερισμού. Ωστόσο, η επίδραση αυτή μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα, δεδομένου ότι το πεδίο ακτινοβολίας που αντιστοιχεί στο κεντρικό σημείο ελέγχου με συντεταγμένες αναφοράς $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 100, 100)$ χορηγήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο του ομοιώματος το οποίο – όπως προαναφέρθηκε – τοποθετήθηκε πολύ κοντά στο ισόκετρο του μαγνητικού τομογράφου. Σε αυτήν την περιοχή, τα πηνία βαθμίδωσης αναμένονται να επιδεικνύουν τη βέλτιστη λειτουργία τους.^{111, 113}

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία, πέραν των γεωμετρικών παραμορφώσεων στις εικόνες ΑΜΣ, λαμβάνει υπόψη και την αβεβαιότητα στη χωρική εναπόθεση της δόσης που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη μονάδα Gamma Knife που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα «σημεία ελέγχου» δημιουργούνται από κατανομές δόσης μεμονωμένων πεδίων ακτινοβολίας Gamma Knife που εναποτίθενται στο gel. Να σημειωθεί πάντως, ότι αυτή η "αλληλεπικάλυψη" των δύο διαφορετικών συνιστωσών γεωμετρικής αβεβαιότητας, ακυρώνεται στην Εξ. (II.B1-1), και επηρεάζει αποκλειστικά τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από την Εξ. (II.B1-2), τα οποία, ως εκ τούτου, αντιστοιχούν στη συνδυασμένη επίδραση που έχουν στη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα τόσο οι SI χωρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ όσο και η αβεβαιότητα στη χωρική εναπόθεση της δόσης με μονάδα Gamma Knife. Δεδομένου, όμως, ότι μετρήσεις του τελευταίου παράγοντα αβεβαιότητας εκτελούνται περιοδικά στο πλαίσιο ελέγχων διασφάλισης της ποιότητας (QA), τα αποτελέσματα της Εξ. (II.B1-2) διατηρούν την αξία τους ως εκτιμητές των SI χωρικών παραμορφώσεων στις εικόνες ΑΜΣ.

II.B1.α.3.II. Εκτίμηση της επίδρασης στη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα από τη διαδικασία χωρικής ευθυγράμμισης των εικόνων σχεδιασμού της θεραπείας με το στερεοτακτικό χώρο

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή της παρούσας ενότητας, η συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα σε κλινικές εφαρμογές με Gamma Knife, καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη και την αντίστοιχη επίδραση από τη διαδικασία χωρικής ευθυγράμμισης των εικόνων του ασθενούς, που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό της θεραπείας, με το στερεοτακτικό χώρο. Η διαδικασία αυτή αποτελεί προϋπόθεση για να εκκινήσει ο σχεδιασμός της θεραπείας σε δεδομένο σετ εικόνων και εκτελείται στο περιβάλλον του TPS GammaPlan χρησιμοποιώντας κατάλληλο αλγόριθμο. Πιο συγκεκριμένα, αρχικά εντοπίζονται – είτε αυτόματα είτε με τη βοήθεια του χρήστη – οι φαινόμενες θέσεις των σημείων κατάδειξης της θέσης (fiducial points) τα οποία δημιουργούνται στο επίπεδο κάθε εικόνας από τις κυλινδρικές δομές, σε σχήμα N, που εμπεριέχονται στο πλαίσιο Leksell (το οποίο είναι προσαρτημένο στο στερεοτακτικό πλαίσιο). Αφού πραγματοποιηθεί μια σειρά από γεωμετρικούς ελέγχους για τα σημεία αυτά (π.χ. ελέγχεται αν οι γραμμές που σχηματίζονται από τα σημεία κατάδειξης της θέσης στα αριστερά είναι παράλληλες με αυτές που σχηματίζονται από τα αντίστοιχα σημεία

στα δεξιά, καθώς και αν το μήκος τους είναι κοντά στο αναμενόμενο), ο αλγόριθμος υπολογίζει έναν πίνακα μετασχηματισμού συντεταγμένων μεταξύ των εικόνων και του LCS, ως ακολούθως: (1) Χρησιμοποιώντας γραμμική παρεμβολή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμόζονται στις φαινόμενες θέσεις των σημείων κατάδειξης της θέσης, τόσο αριστερά όσο και δεξιά, γραμμές σε σχήμα N. (2) Για κάθε σχήμα N, υπολογίζονται οι συντεταγμένες (στις εικόνες) των σημείων στα τέσσερα άκρα του. (3) Χρησιμοποιώντας αυτές τις συνταγμένες, υπολογίζεται ο πίνακας μετασχηματισμού αναζητώντας τη στροφή και τη χωρική μετατόπιση που αντιστοιχίζουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τις φαινόμενες θέσεις των τεσσάρων σημείων στις γνωστές συντεταγμένες που έχουν στον στερεοτακτικό χώρο (LCS). (4) Η διαδικασία της χωρικής ευθυγράμμισης επαληθεύεται και προσδιορίζεται η μέση και η μέγιστη απόκλιση, συγκρίνοντας τις εκτιμώμενες θέσεις των σημείων κατάδειξης με τις πραγματικές τους θέσεις στο επίπεδο κάθε εικόνας.

Είναι φανερό – και αναφέρεται ρητώς στο εγχειρίδιο χρήσης του GammaPlan TPS – ότι η ακρίβεια του εν λόγω αλγορίθμου δεν είναι εγγυημένη στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται εικόνες ΑΜΣ. Και αυτό γιατί η χωρική παραμόρφωση στις εικόνες ΑΜΣ δεν είναι ομοιόμορφη. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση χρησιμοποίησης εικόνων ΑΜΣ για το σχεδιασμό της θεραπείας, ο αλγόριθμος λαμβάνει υπόψη του το βαθμό χωρικής παραμόρφωσης που επηρεάζει τις εικόνες τοπικά στην περιοχή των σημείων κατάδειξης της θέσης μόνο, αγνοώντας τη διαφοροποίησή της στις υπόλοιπες περιοχές. Επομένως, η ακρίβειά του συναρτάται ισχυρά από το μέγεθος και τη διακύμανση της γεωμετρικής παραμόρφωσης στις εικόνες ΑΜΣ.

Γίνεται αντιληπτό λοιπόν, ότι για την αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε εφαρμογές Gamma Knife, όπου χρησιμοποιούνται αποκλειστικά εικόνες ΑΜΣ για το σχεδιασμό της θεραπείας, θα πρέπει να συνεκτιμηθεί η αντίστοιχη επίδραση της διαδικασίας χωρικής ευθυγράμμισης των εικόνων με το στερεοτακτικό χώρο. Έχοντας υπόψη την ανάλυση που προηγήθηκε για την αιτία εμφάνισης αυτής της συνιστώσας γεωμετρικής αβεβαιότητας (η οποία στο εξής θα συμβολίζεται ως d^{TPS}), αντιλαμβάνεται κανείς ότι η επίδραση της δεν είναι πάντα επιβαρυντική προς τη συνολική ακρίβεια. Σε σημεία του χώρου κοντά στα σημεία κατάδειξης της θέσης, το διάνυσμα d^{TPS} αναμένεται να είναι αντίθετο προς το συνολικό διάνυσμα των χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, $d^{MR} = d^{SI} + d^{SD}$,

συντελώντας στη βελτίωση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας. Σε σημεία όμως όπου η γεωμετρική παραμόρφωση είναι πολύ διαφορετική σε σχέση με την περιοχή των σημείων κατάδειξης της θέσης, η επίδραση του d^{TPS} αναμένεται να συντελεί στην υποβάθμιση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας.

Για τις ανάγκες της παρούσας μεθοδολογίας, το ομοίωμα κεφαλής με VIP gel ακτινοβολήθηκε – βάσει πλάνου σχεδιασμένου σε εικόνες YT (οι οποίες δεν εμφανίζουν υπολογίσιμη χωρική παραποίηση) – με μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας, ώστε να δημιουργηθούν κατάλληλα «σημεία ελέγχου» για την αξιολόγηση (και το χαρακτηρισμό) των χωρικών παραμορφώσεων στις εικόνες ΑΜΣ που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό της θεραπείας σε κλινικές εφαρμογές με Gamma Knife. Στο ίδιο πείραμα, όπως θα εξηγηθεί ακολούθως, είναι δυνατόν να αξιολογηθεί και η συνιστώσα γεωμετρικής ακρίβειας, d^{TPS} . Για το σκοπό αυτό ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα:

- (1) Το σετ εικόνων από κάθε ακολουθία ΑΜΣ, εισήχθη στο TPS GammaPlan και ευθυγραμμίστηκε χωρικά με το στερεοτακτικό χώρο Lelsell (LCS), χρησιμοποιώντας την αντίστοιχη επιλογή του TPS. Σημειώνεται ότι ο πολυμερισμός του gel που είχε καταγραφεί στις εικόνες αυτές κατά την ακτινοβολήση του ομοιώματος δεν επηρεάζει τη διαδικασία χωρικής ευθυγράμμισης τους με το LCS, καθώς, όπως προαναφέρθηκε, ο χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος στηρίζεται αποκλειστικά στις φαινόμενες συντεταγμένες των σημείων κατάδειξης της θέσης (fiducial points).
- (2) Το πλάνο ακτινοβολήσης που περιγράφηκε στην παράγραφο Π.Β1.α.2, υπερτέθηκε σε κάθε σετ εικόνων και τα αντίστοιχα δοσιμετρικά δεδομένα που υπολογίστηκαν εξήχθησαν χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο DICOM υπό τη μορφή DICOM-RT αρχείων. Η διαδικασία αυτή κατέληξε στην εξαγωγή τεσσάρων τρισδιάστατων πινάκων δόσης: έναν για κάθε σετ εικόνων ΑΜΣ.
- (3) Σε κάθε τρισδιάστατο πίνακα δόσης DICOM-RT, προσδιορίστηκαν οι συντεταγμένες του ΚΜ κάθε μίας από τις 26 κατανομές δόσης μεμονωμένων πεδίων Gamma Knife που χορηγήθηκαν, r_i^{RTDose} ($i = x, y, z$), χρησιμοποιώντας το λογισμικό εργαλείο που περιγράφεται

ακολουθώντας στην παράγραφο II.B1.α.4 (αφού προηγουμένως τροποποιήθηκε καταλλήλως ώστε να λαμβάνει υπόψη του δεδομένα δόσης). Οι συντεταγμένες r_i^{RTDose} που υπολογίστηκαν, αναφέρονται στο σύστημα συντεταγμένων του μαγνητικού τομογράφου, αφού για την εξαγωγή των DICOM-RT δοσιμετρικών υπολογισμών το GammaPlan χρησιμοποιεί το σύστημα συντεταγμένων των εικόνων σχεδιασμού της θεραπείας.

- (4) Τα διανύσματα θέσης r^{RTDose} ευθυγραμμίστηκαν χωρικά με το στερεοτακτικό χώρο χρησιμοποιώντας το μετασχηματισμό συντεταγμένων που επιστρατεύτηκε για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων d^{SI} [Εξ. (II.B1-2), παράγραφος II.B1.α.3.1).
- (5) Για κάθε σημείο ελέγχου (σ.σ. το κέντρο κάθε πεδίου ακτινοβολίας Gamma Knife) με συντεταγμένες αναφοράς $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$, το διάνυσμα της συνιστώσας γεωμετρικής ακρίβειας $d^{TPS}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ υπολογίστηκε ως ακολούθως:

$$d^{TPS}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = r^{REF}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) - r^{RTDose}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \quad (II. B1 - 3)$$

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ο προσανατολισμός των κυλινδρικών δομών προσδιορισμού της θέσης στο αντίστοιχο πλαίσιο Leksell είναι παράλληλος με το επίπεδο yz του LCS. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποτελεί αιτία για πιθανή εξάρτηση της συνιστώσας d^{TPS} , τόσο ως προς το μέγεθος, όσο και ως προς τη χωρική της κατανομή, από τη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας κατά τη λήψη ακολουθιών ΑΜΣ. Για αυτό το λόγο στην παρούσα εργασία, εξετάστηκαν δύο διευθύνσεις κωδικοποίησης της συχνότητας (μία σε κάθε σκέλος της συνεδρίας ΑΜΣ).

II.B1.α.3.III. Εκτίμηση της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας

Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη προσέγγιση στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε εφαρμογές Gamma Knife, συνίσταται στην αποτίμηση της γεωμετρικής απόκλισης μεταξύ της θέσης στην οποία σχεδιάστηκε η χορηγούμενη κατανομή δόσης και της θέσης στην οποία εμφανίζεται η – από ακτινοβόληση – περιοχή νέκρωσης, αφού προηγουμένως έχουν συνταυτιστεί

χωρικά οι εικόνες σχεδιασμού της θεραπείας με αυτές που λαμβάνονται μετά τη θεραπεία.¹⁶⁷ Για την πειραματική μεθοδολογία που προτείνεται στην παρούσα εργασία, η διαδικασία αυτή «μεταφράζεται» στη σύγκριση της σχεδιασθείσας θέσης ακτινοβολίας για κάθε πεδίο ακτινοβολίας (δηλαδή, κάθε «σημείου ελέγχου») όπως αυτή καθορίστηκε στις – χωρικά ευθυγραμμισμένες με το LCS – εικόνες ΑΜΣ, \mathbf{r}^{RTDose} , με τη θέση στην οποία εναποτέθηκε στο ομοίωμα gel, η οποία προσδιορίζεται από τις συντεταγμένες του ΚΜ της αντίστοιχης περιοχής πολυμερισμού, \mathbf{r}^{MR} (\mathbf{r}^{MR+} ή \mathbf{r}^{MR-} , ανάλογα με την πολικότητα στην κωδικοποίηση της συχνότητας). Δηλαδή, για ένα σημείο ελέγχου με συντεταγμένες αναφοράς $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ η συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα $\mathbf{d}^{tot}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF})$ δίνεται από τη σχέση:

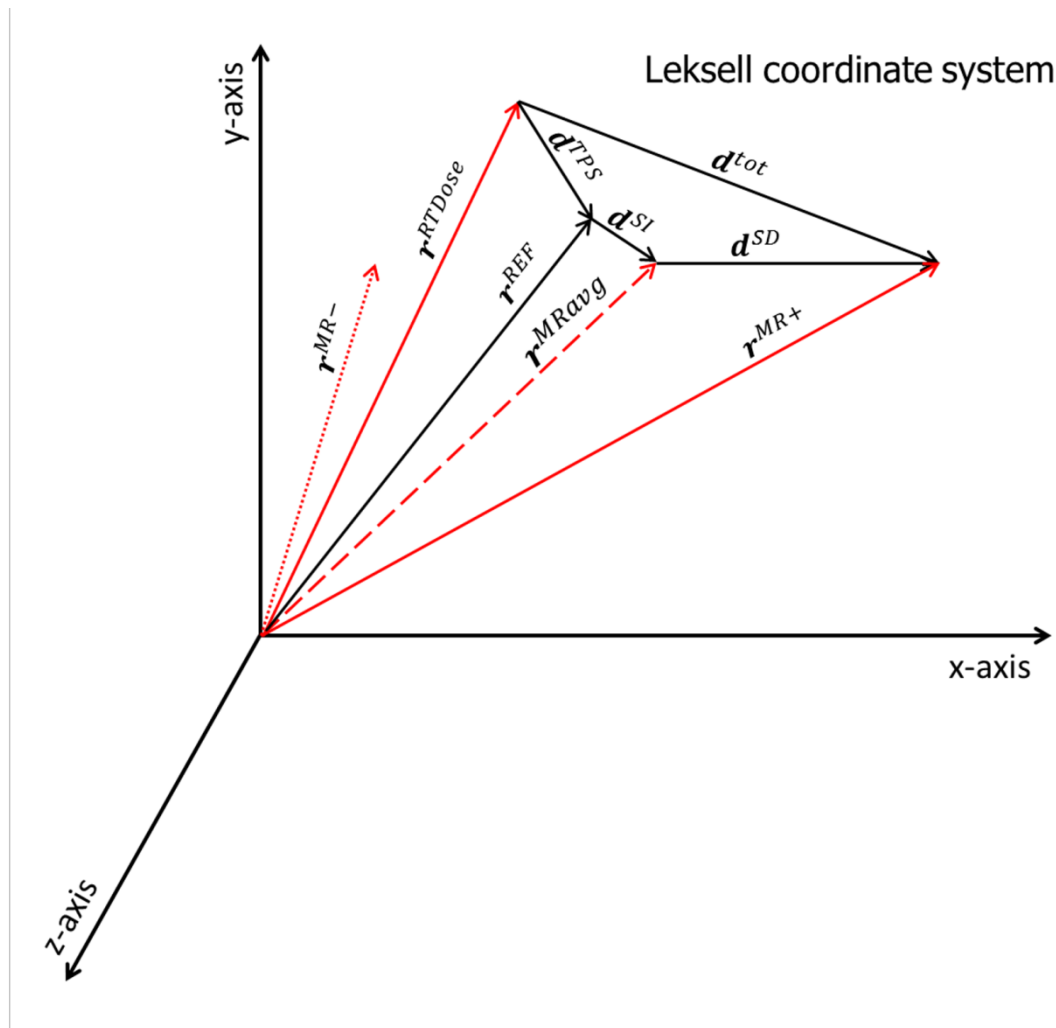
$$\begin{aligned} \mathbf{d}^{tot}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \\ = \mathbf{r}^{MR}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) - \mathbf{r}^{RTDose}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \quad (\text{II. B1} - 4) \end{aligned}$$

Εφόσον τα διανύσματα θέσης \mathbf{r}^{MR} και \mathbf{r}^{RTDose} αναφέρονται και τα δύο στο σύστημα συντεταγμένων του μαγνήτη, είναι προφανές ότι για τον υπολογισμό της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας δεν ήταν αναγκαία η εφαρμογή του μετασχηματισμού συντεταγμένων που περιγράφηκε στην παράγραφο II.B1.α.3.I, και, επομένως, για να αποφευχθούν οι σχετιζόμενες με αυτόν αβεβαιότητες, τα αποτελέσματα \mathbf{d}^{tot} που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία εξήχθησαν χρησιμοποιώντας την Εξ. (II.B1-4).

Από την άλλη πλευρά, η προτεινόμενη μεθοδολογία επιτυγχάνει το χαρακτηρισμό και την αξιολόγηση όλων των συνιστωσών της γεωμετρικής αβεβαιότητας που σχετίζεται με το σύνολο της διαδικασίας χορήγησης ακτινοθεραπείας με Gamma Knife. Ως εκ τούτου, η συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα μπορεί εναλλακτικά να αποτιμηθεί συνοψίζοντας τα αντίστοιχα αποτελέσματα \mathbf{d}^{SD} , \mathbf{d}^{SI} (η οποία, στην προσέγγισή μας, περιλαμβάνει επίσης τη χωρική αβεβαιότητα στην εναπόθεση της δόσης με συγκεκριμένη μονάδα Gamma Knife) και \mathbf{d}^{TPS} , δηλαδή:

$$\begin{aligned} \mathbf{d}^{tot}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \\ = \mathbf{d}^{SD}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) + \mathbf{d}^{SI}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) + \mathbf{d}^{TPS}(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) \end{aligned} \quad (\text{II. B1} - 5)$$

όπου, οι συντεταγμένες «αναφοράς» ($x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}$) καθορίζουν το σημείο ελέγχου για το οποίο αναφέρεται η μέτρηση d^{tot} .



Σχήμα Π.Β1-2: Δισδιάστατη αναπαράσταση των διανυσμάτων της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας και των επιμέρους συνιστωσών της για το σημείο ελέγχου με συντεταγμένες αναφοράς $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (40, 100, 100)$, όπως υπολογίστηκαν για την ακολουθία ΑΜΣ R (η επιλογή της συγκεκριμένης ακολουθίας είναι τυχαία και, άρα, χωρίς βλάβη της γενικότητας). Τα μήκη των εικονιζόμενων διανυσμάτων χωρικής παραμόρφωσης είναι σταθμισμένα στο μήκος του d^{tot} το οποίο βρέθηκε ίσο με 1.02 mm για το συγκεκριμένο σημείο ελέγχου και τη συγκεκριμένη ακολουθία ΑΜΣ. Τα μήκη των διανυσμάτων θέσης, όμως, είναι εκτός κλίμακας προκειμένου η αναπαράστασή τους να είναι ευδιάκριτη. Τα διανύσματα \mathbf{r}^{MR+} και \mathbf{r}^{MR-} υποδεικνύουν τη φαινόμενη θέση του σημείου ελέγχου στις εικόνες ΑΜΣ με «ευθεία» (R) και «αντίστροφη» (L) πολικότητα (το διάνυσμα \mathbf{r}^{MR-} παρουσιάζεται με αχνή γραμμή κόκκων καθώς αναφέρεται στην ακολουθία L), το διάνυσμα \mathbf{r}^{MRavg} (διακεκομμένη γραμμή) αντιστοιχεί στη «μέση» φαινόμενη θέση του ενώ το διάνυσμα \mathbf{r}^{RTDose} υποδεικνύει τη σχεδιασθείσα θέση του στις εικόνες ΑΜΣ της συγκεκριμένης ακολουθίας. Τα προαναφερόμενα διανύσματα θέσης παρουσιάζονται με κόκκινο χρώμα για να διαφοροποιηθούν από το διάνυσμα \mathbf{r}^{REF} , το οποίο υποδεικνύει τη θέση «αναφοράς» του σημείου ελέγχου. Το διάνυσμα \mathbf{r}^{REF} ορίζεται στο στερεοτακτικό χώρο LCS, ενώ τα υπόλοιπα αναφέρονται στο σύστημα συντεταγμένων του μαγνητικού τομογράφου και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να ευθυγραμμιστούν χωρικά με το LCS προκειμένου να καταστεί εφικτή η σύγκρισή τους με το \mathbf{r}^{REF} .

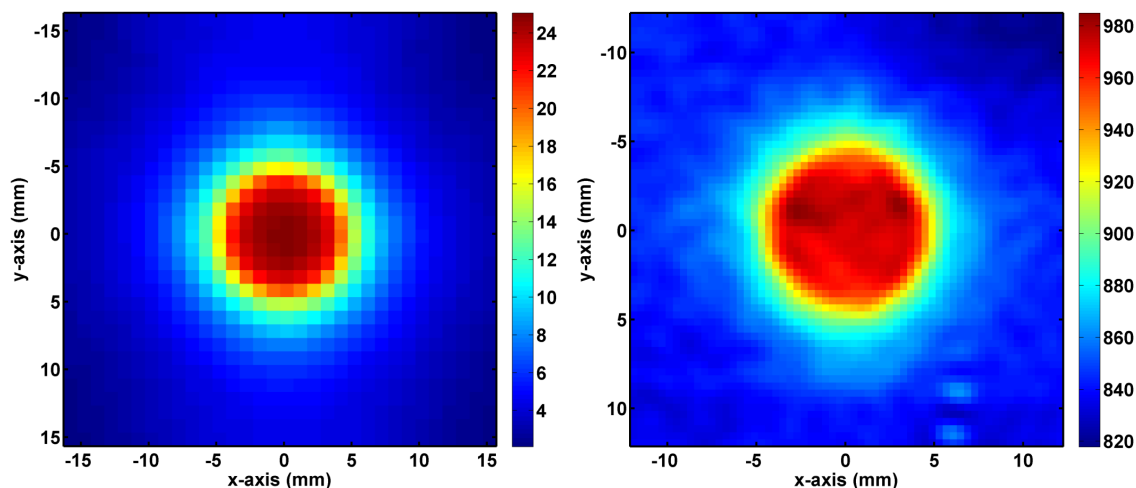
Σημειώνεται ότι η Εξ. (II.B1-4) μπορεί να εξαχθεί από την Εξ. (II.B1-5) αντικαθιστώντας τους όρους στο δεξιό σκέλος της τελευταίας από τις Εξ. (II.B1-1) - (II.B1-3). Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως έμμεση επιβεβαίωση της μεθοδολογικής προσέγγισης που προτείνεται στην παρούσα εργασία. Το Σχήμα II.B1-2 παρουσιάζει – σε δισδιάστατη προβολή – τα διάνυσμα της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας αλλά και αυτά των επιμέρους συνιστωσών της για το σημείο ελέγχου με συντεταγμένες αναφοράς $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (40, 100, 100)$, όπως υπολογίστηκαν για την ακολουθία ΑΜΣ R.

II.B1.a.4. Εντοπισμός της θέσης των «σημείων ελέγχου»

Όπως έχει προαναφερθεί, η φαινόμενη θέση ενός «σημείου ελέγχου» στις εικόνες ΑΜΣ προσδιορίστηκε ως η θέση του ΚΜ της περιοχής πολυμερισμού που καταγράφηκε στις εικόνες από το αντίστοιχο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife. Για τον καθορισμό των συντεταγμένων του ΚΜ κάθε περιοχής πολυμερισμού σε κάθε ένα από τα τέσσερα σετ εικόνων ΑΜΣ που αποκτήθηκαν, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο λογισμικό εργαλείο, το οποίο έχει αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή (βλ. ενότητα II.A1). Ο αλγόριθμος που επιστρατεύεται για το σκοπό αυτό, εκμεταλλεύεται τη συμμετρία που εμφανίζουν στο χώρο οι κατανομές δόσης από μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife ως προς το ΚΜ τους, υποθέτοντας, παράλληλα, ότι την ίδια συμμετρία εμφανίζουν και οι αντίστοιχες κατανομές του σήματος μαγνητικού συντονισμού. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα δεδομένο τρισδιάστατο πίνακα έντασης σήματος μαγνητικού συντονισμού, οι επιφάνειες ίσης έντασης, που αντιστοιχούν σε ένα πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife (επομένως και στην αντίστοιχη περιοχή πολυμερισμού), θεωρούνται ως στερεά σώματα στο χώρο και για κάθε μία από αυτές υπολογίζονται οι συντεταγμένες του ΚΜ της. Έτσι, οι τελικές συντεταγμένες του ΚΜ μιας περιοχής πολυμερισμού υπολογίζονται ως οι μέσες συντεταγμένες των ΚΜ διαδοχικών επιφανειών ίσης έντασης, ενώ η τυπική τους απόκλιση σε κάθε διάσταση καθορίζει την αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της αντίστοιχης συντεταγμένης. Οι τιμές σήματος των επιφανειών ίσης έντασης που χρησιμοποιούνται επιλέγονται με τη βοήθεια κατάλληλων προφίλ έντασης σήματος και στις τρεις διαστάσεις.

Στο σχήμα II.B1-3 παρουσιάζεται η θεωρητική κατανομή δόσης στο επίπεδο xy για το μεμονωμένο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife ονομαστικής διαμέτρου 4 mm

(α) και η αντίστοιχη κατανομή έντασης σήματος μαγνητικού συντονισμού όπως μετρήθηκε (για ένα σημείο ελέγχου) στην ακολουθία ΑΜΣ Ρ (β). Τα ορίσματα των χρησιμοποιούμενων συστημάτων συντεταγμένων συμπίπτουν και στις δύο περιπτώσεις με τα ΚΜ των κατανομών. Η ύπαρξη χωρικής συμμετρίας (όχι κατ' ανάγκη ίδιας) ως προς το ΚΜ της κατανομής είναι και στις δύο περιπτώσεις ξεκάθαρη.

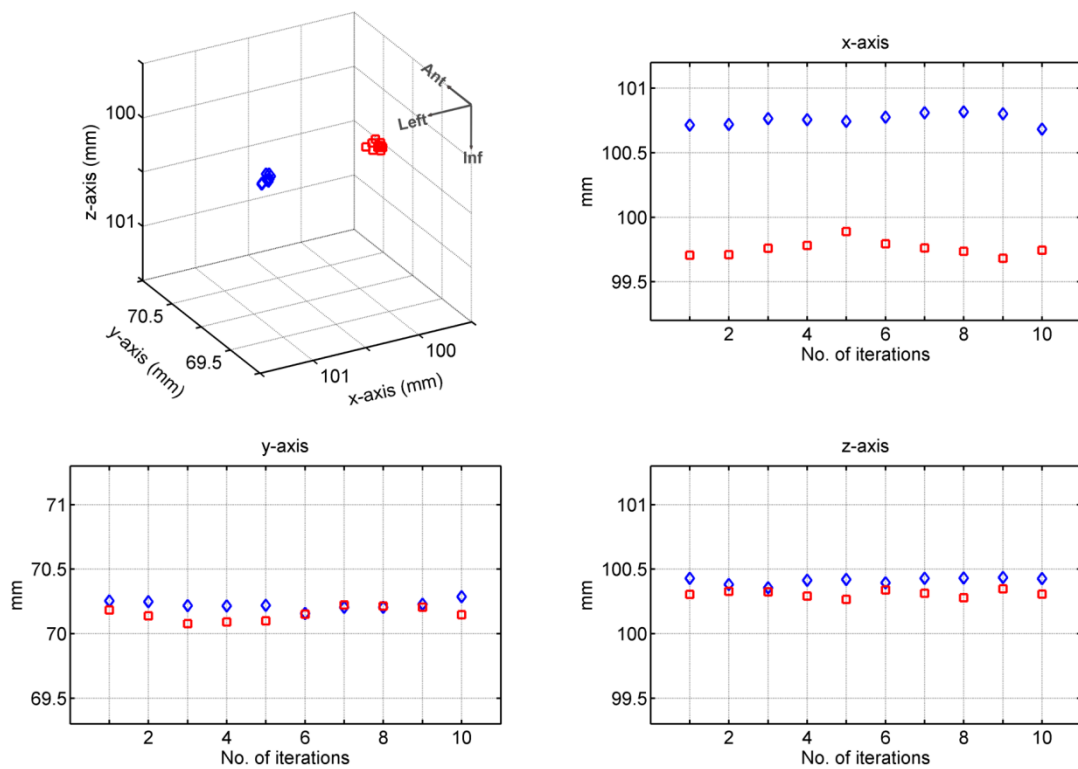


Σχήμα II.B1-3: (α) Η θεωρητική κατανομή δόσης στο επίπεδο xy για το μεμονωμένο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife 4 mm και (β) η αντίστοιχη κατανομή έντασης σήματος μαγνητικού συντονισμού όπως μετρήθηκε (για ένα σημείο ελέγχου) στην ακολουθία ΑΜΣ Ρ.

II.B1.β. Αποτελέσματα

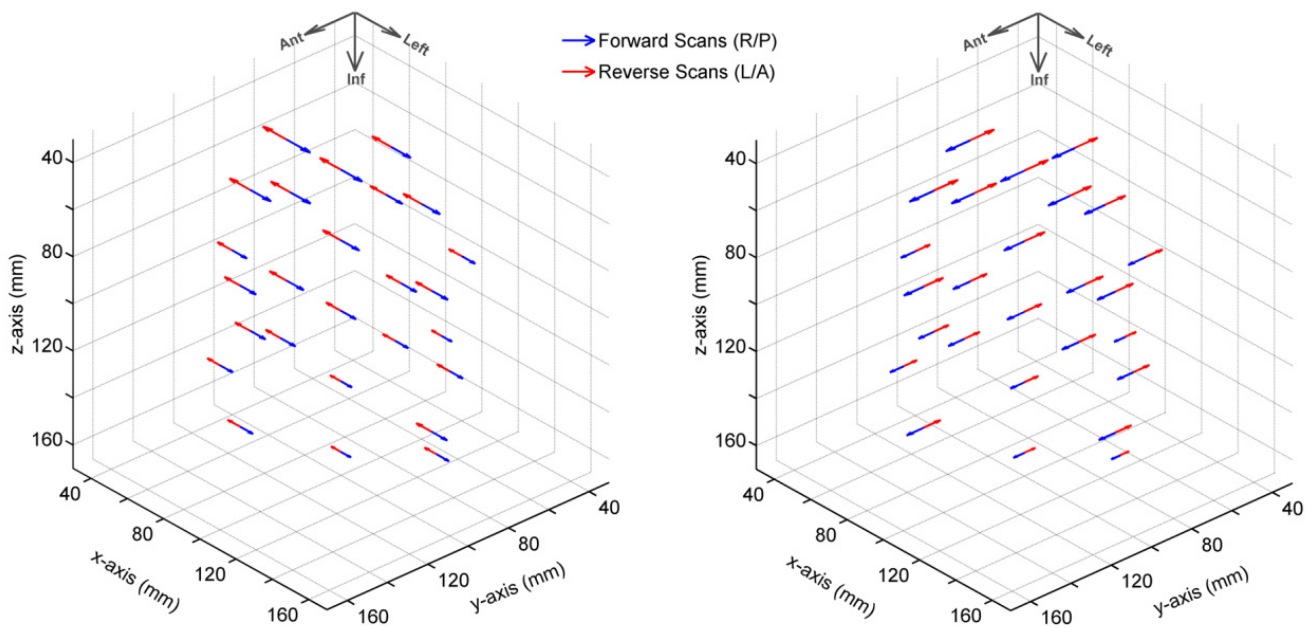
Το σχήμα II.B1-4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα από τη διαδικασία εντοπισμού του ΚΜ της κατανομής πολυμερισμού που αντιστοιχεί στο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife με συντεταγμένες «αναφοράς» $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 70, 100)$, όπως καταγράφηκε στις εικόνες ΑΜΣ με «ευθεία» (μπλε) και «αντίστροφη» (κόκκινο) πολικότητα στην κωδικοποίησης της συχνότητας κατά τη διεύθυνση του άξονα x . Όπως φαίνεται, το λογισμικό εργαλείου που χρησιμοποιήθηκε επιτυγχάνει τον εντοπισμό του ΚΜ της περιοχής πολυμερισμού με ακρίβεια καλύτερη από 1 mm και στις δύο περιπτώσεις. Οι παρατηρούμενες αποκλίσεις στην x -τεταγμένη οφείλονται στις SD χωρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ, οι οποίες, όπως αναλύθηκε στην παράγραφο II.B1.α.3.I, επηρεάζουν τα δύο σετ εικόνων σε αντίθετες κατευθύνσεις στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας. Οι διαφορές στις y - και z -τεταγμένες είναι πολύ μικρές (< 0.2 mm) και αποδίδονται στη στατιστική αβεβαιότητα του λογισμικού εργαλείου, η οποία έχει αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας τεχνικές

προσομοίωσης Monte Carlo (MC) και για την περίπτωση εύρεσης του ΚΜ κατανομών δόσης μεμονωμένων πεδίων Gamma Knife έχει βρεθεί καλύτερη από 0.2 mm. Αντίστοιχα αποτελέσματα με αυτά που παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Β1-4, παρήχθησαν και για τα 26 σημεία ελέγχου (πεδία ακτινοβολίας) τόσο στα σετ εικόνων ΑΜΣ με κωδικοποίηση της συχνότητας στον άξονα x όσο και σε αυτά όπου η κωδικοποίηση της συχνότητας έλαβε χώρα στον άξονα y (ακολουθίες **P** και **A**).



Σχήμα Π.Β1-4: Αποτελέσματα από τη διαδικασία εντοπισμού του ΚΜ της κατανομής πολυμερισμού που αντιστοιχεί στο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife με συντεταγμένες «αναφοράς» $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 70, 100)$, όπως καταγράφηκε στις εικόνες ΑΜΣ με «ευθεία» (μπλε) και «αντίστροφη» (κόκκινο) πολικότητα στην κωδικοποίησης της συχνότητας κατά τη διεύθυνση του άξονα x (ακολουθίες ΑΜΣ R και L, αντίστοιχα). Η ταμπέλα «No. of iterations» στον άξονα x αναφέρεται στον αριθμό των επιφανειών ίσης έντασης σήματος μαγνητικού συντονισμού που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό του ΚΜ κάθε περιοχής πολυμερισμού. (ακολουθίες ΑΜΣ **R** και **L**, αντίστοιχα).

Χρησιμοποιώντας την Εξ. (Π.Β1-1) εκτιμήθηκαν οι SD χωρικές παραμορφώσεις στις εικόνες ΑΜΣ που αποκτήθηκαν και με τις δύο διευθύνσεις κωδικοποίησης της συχνότητας. Οι μετρήσεις παρουσιάζονται στο σχήμα Π.Β1-5 υπό τη μορφή διανυσμάτων χωρικής παραμόρφωσης σταθμισμένου μήκους: Το όρισμα κάθε διανύσματος συμπίπτει με τις συντεταγμένες «αναφοράς», στο LCS, του αντίστοιχου



Σχήμα II.B1-5: Οι SD χωρικές παραμορφώσεις στις εικόνες ΑΜΣ, d^{SD} , όπως μετρήθηκαν εφαρμόζοντας την τεχνική αναστροφής της πολικότητας του πηνίου ανάγνωσης και για τις δύο διευθύνσεις κωδικοποίησης της συχνότητας που εξετάστηκαν. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή διανυσμάτων σταθμισμένου μέτρου που περιγράφεται στο κείμενο.

σημείου ελέγχου (σ.σ. το κέντρο του εκάστοτε πεδίου ακτινοβολίας Gamma Knife), ενώ το μήκος του υποδηλώνει το μετρούμενο μέγεθος χωρικής παραμόρφωσης και είναι σταθμισμένο σε αυτό των γκρι διανυσμάτων – στη θέση $(x, y, z) = (30, 30, 30)$ – το οποίο αντιστοιχεί σε χωρική παραμόρφωση 1.5 mm. Τα γκρι διανύσματα εξυπηρετούν στην υπόδειξη των τριών κατευθύνσεων στο χώρο με βάση την ανατομία του ασθενούς (δηλαδή, δεξιά-αριστερά, εμπρός-πίσω, επάνω-κάτω) και επιτρέπουν την ημι-ποσοτική αξιολόγηση των δεδομένων που παρουσιάζονται. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η άμεση εφαρμογή της Εξ. (II.B1-1), δίνει αποτελέσματα για τις SD χωρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ που αφορούν τις εικόνες με «ευθεία» πολικότητα. Στις εικόνες «αντίστροφης» πολικότητας, οι αντίστοιχες χωρικές παραμορφώσεις έχουν το ίδιο μέγεθος αλλά αντίθετο πρόσημο, υποδηλώνοντας αντίθετη κατεύθυνση. Όπως φαίνεται καθαρά στο σχήμα II.B1-5, τα διανύσματα των SD χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, d^{SD} , εμφανίζουν σταθερό προσανατολισμό στο χώρο, ο οποίος είναι αντίθετος με την κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας. Για παράδειγμα, τα διανύσματα χωρικής παραμόρφωσης στις εικόνες ΑΜΣ της ακολουθίας **R** (κωδικοποίηση της συχνότητας προς τα δεξιά) είναι σταθερά προσανατολισμένα προς τα αριστερά. Είναι επίσης φανερό, ότι το μέγεθος των μετρούμενων παραμορφώσεων είναι σε κάθε περίπτωση μεγαλύτερο στην περιοχή

μικρών z-τεταγμένων (προς το κεφάλι του ασθενούς, π.χ. $z = 40$ mm) συγκρινόμενο με αυτό σε σημεία με μεγάλες z-τεταγμένες (προς τα πόδια του ασθενούς, π.χ. $z = 160$ mm). Ποσοτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Β1-2. Όπως φαίνεται, οι μέσες μετρούμενες χωρικές παραμορφώσεις, d^{SD} , και για τις δύο διευθύνσεις κωδικοποίησης της συχνότητας, βρίσκονται σε συμφωνία καλύτερη από 0.1 mm. Για τις εικόνες των ακολουθιών ΑΜΣ **R** και **L**, το εύρος των μετρούμενων παραμορφώσεων d_x^{SD} κυμάνθηκε από 0.33 mm (στο επίπεδο $z = 160$ mm) έως 0.79 mm (στο επίπεδο $z = 40$ mm) με μία μέση τιμή ίση με 0.51 mm, ενώ το αντίστοιχο εύρος μετρήσεων d_y^{SD} στις ακολουθίες **P** και **A** κυμάνθηκε από 0.26 mm (στο επίπεδο $z = 160$ mm) έως 0.72 mm (στο επίπεδο $z = 40$ mm) με μέση τιμή 0.52 mm. Για το κεντρικό σημείο ελέγχου με θέση «αναφοράς» το όρισμα του LCS, οι αντίστοιχες μετρήσεις ήταν: $d_x^{SD}(100, 100, 100) = 0.5$ mm και $d_y^{SD}(100, 100, 100) = 0.51$ mm.

Πίνακας Π.Β1-2. Αποτελέσματα για τις SD γεωμετρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ, d^{SD} .

Διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας	x-axis, d_x^{SD} (mm)			y-axis, d_y^{SD} (mm)		
Εύρος	0.33	—	0.79	0.26	—	0.72
Μέση τιμή $\pm (1\sigma)^a$	0.51	\pm	0.12	0.52	\pm	0.12

^a Μία τυπική απόκλιση (1σ) ως προς τη μέση τιμή

Πίνακας Π.Β1-3. Αποτελέσματα για τις SI γεωμετρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ, d^{SI} .

	Εύρος			Μέση τιμή $\pm (1\sigma)^b$		
d_x^{SI} (mm)	-0.38	—	0.17	-0.06	\pm	0.14
d_y^{SI} (mm)	-0.30	—	0.30	0.00	\pm	0.16
d_z^{SI} (mm)	-0.07	—	0.27	0.07	\pm	0.09
d_R^{SI} (mm) ^a	0.10	—	0.47	0.23	\pm	0.10

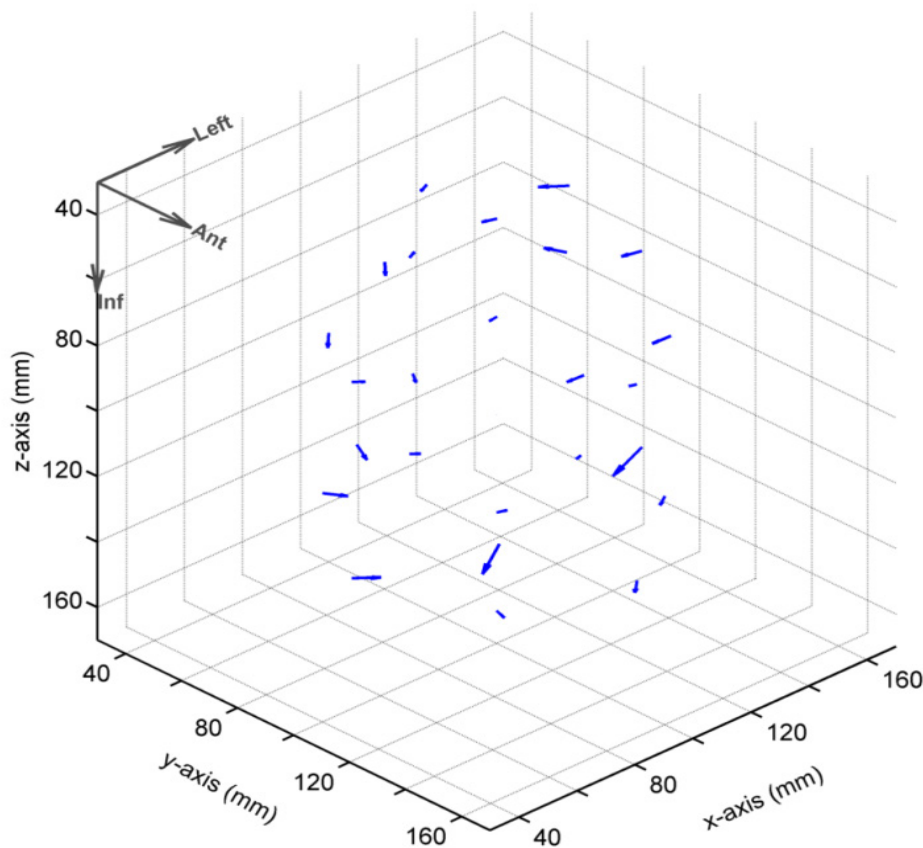
$$^a d_R^{SI} = \sqrt{(d_x^{SI})^2 + (d_y^{SI})^2 + (d_z^{SI})^2}$$

^b Μία τυπική απόκλιση (1σ) ως προς τη μέση τιμή

Όπως αναλύθηκε στην παράγραφο Π.Β1.α.3.1 η τεχνική της αντιστροφής της κατεύθυνσης κωδικοποίησης της συχνότητας επιτρέπει και την αξιολόγηση των SI

χωρικών παραμορφώσεων ΑΜΣ, d^{SI} . Στα πλαίσια της προτεινόμενης μεθοδολογίας, αυτές υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την Εξ. (II.B1-2) και για τις δύο διευθύνσεις κωδικοποίησης της συχνότητας που εφαρμόστηκαν κατά την απεικόνιση ΜΣ του ομοιώματος. Όπως αναμενόταν, οι μετρήσεις d^{SI} δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική εξάρτηση από τη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, επομένως, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αντιστοιχούν στο μέσο όρο αντίστοιχων μετρήσεων για κάθε διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας. Στον πίνακα II.B1-3, έχουν καταχωρηθεί τα ποσοτικά αποτελέσματα που αφορούν τόσο το μέτρο του διανύσματος d^{SI} , όσο και τις χωρικές του συνιστώσες d_i^{SI} ($i = x, y, z$).

Όπως φαίνεται οι μέγιστες χωρικές παραμορφώσεις που μετρήθηκαν στις διευθύνσεις των αξόνων x και y είναι μικρότερες από 0.4 mm, ενώ στη διεύθυνση του άξονα z οι μετρούμενες d_z^{SI} είναι ακόμα μικρότερες. Σε κάθε διεύθυνση, το μέτρο της «μέσης» παραμόρφωσης d_i^{SI} ($i = x, y, z$) υπολογίστηκε πολύ κοντά στο μηδέν, γεγονός που αντανακλά τη συμμετρική χωρική κατανομή των χορηγούμενων πεδίων



Σχήμα II.B1-6: Αποτελέσματα για το διάνυσμα της SI χωρικής παραμόρφωσης ΑΜΣ, d^{SI} , υπό τη μορφή κατανομής διανυσμάτων σταθμισμένου μέτρου.

ακτινοβολίας Gamma Knife στο ομοίωμα (επομένως και των «σημείων ελέγχου»), ως προς το όρισμα του LCS.

Αποτελέσματα για το διάνυσμα \mathbf{d}^{SI} σε κάθε «σημείο ελέγχου» παρουσιάζονται στο σχήμα II.B1-6 υπό τη μορφή κατανομής διανυσμάτων παραμόρφωσης σταθμισμένου μέτρου, όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη παράγραφο. Η γωνία θέασης της τρισδιάστατης απεικόνισης του σχήματος II.B1-6, έχει επιλεγεί ώστε να διευκολύνει την επιθεώρηση όλων των μετρήσεων αλλά και να αναδεικνύει την αύξηση του μέτρου της χωρικής παραμόρφωσης d^{SI} με την απόσταση από το όρισμα του LCS. Το μέτρο των μετρούμενων παραμορφώσεων κυμάνθηκε από 0.10 έως 0.47 mm σε αποστάσεις 30 και 69.6 mm, αντίστοιχα, από το όρισμα του LCS, εμφανίζοντας μία «μέση» τιμή ίση με 0.23 mm. Όπως υπονοήθηκε στην παράγραφο II.B1.α.3.I, στα πλαίσια της προτεινόμενης μεθοδολογίας το διάνυσμα \mathbf{d}^{SI} για το σημείο ελέγχου με θέση «αναφοράς» το όρισμα του LCS, $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 100, 100)$, δεν ορίζεται.

Ποσοτικά αποτελέσματα για το μέτρο του διανύσματος \mathbf{d}^{TPS} αλλά και τις χωρικές του συνιστώσες, d_i^{TPS} ($i = x, y, z$), παρουσιάζονται, για κάθε ακολουθία ΑΜΣ που εξετάστηκε, στον πίνακα II.B1-4. Παρατηρείται ότι το μέτρο των χωρικών συνιστωσών, d_i^{TPS} , κυμαίνεται από 0.03 mm (d_y^{TPS} στις ακολουθίες **R** και **L**) μέχρι 0.81 mm (d_z^{TPS} στην ακολουθία **A**). Σημειώνεται ότι το αρνητικό πρόσημο στα δεδομένα d_i^{TPS} στον πίνακα II.B1-4 υποδηλώνει «αρνητική» φορά στον άξονα i ($i = x, y, z$). Όσον αφορά στο μέτρο του διανύσματος \mathbf{d}^{TPS} , η μέγιστη τιμή του μετρήθηκε ίση με 0.49 mm, 0.50 mm, 0.75 mm και 0.88 mm για την ακολουθία ΑΜΣ **R**, **L**, **P** και **A**, αντίστοιχα.

Σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται γραφικά στο σχήμα II.B1-7. Όπως φαίνεται ιδιαίτερα στα γραφήματα για τις ακολουθίες **P** και **A**, το μέτρο του διανύσματος \mathbf{d}^{TPS} εμφανίζει μια ισχυρή εξάρτηση από την κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας. Είναι επίσης ευδιάκριτο, ότι για τα περισσότερα σημεία ελέγχου οι μετρήσεις d_z^{TPS} στις ακολουθίες **P** και **A** είναι σαφώς μεγαλύτερου μέτρου συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες μετρήσεις στις ακολουθίες **R** και **L**, γεγονός που αντανάκλαται και στο μέτρο του συνολικού διανύσματος \mathbf{d}^{TPS} . Επιπρόσθετα, οι μετρήσεις d_z^{TPS} στις ακολουθίες **P** και **A** εμφανίζουν και αυτές μία εξάρτηση από την κατεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, όπως φαίνεται και στον πίνακα II.B1-4.

Πίνακας Π.Β1-4. Αποτελέσματα για τη συνιστώσα γεωμετρικής αβεβαιότητας Gamma Knife, d^{TPS} .

	R-scan		L-scan		P-scan		A-scan					
	Εύρος											
d_x^{TPS} (mm)	0.31	—	0.47	-0.47	—	-0.13	-0.08	—	0.30	-0.08	—	0.21
d_y^{TPS} (mm)	-0.14	—	0.03	-0.11	—	-0.03	0.09	—	0.54	-0.50	—	0.24
d_z^{TPS} (mm)	-0.15	—	-0.09	-0.32	—	0.07	0.35	—	0.64	-0.81	—	-0.57
d^{TPS} (mm) ^a	0.34	—	0.49	0.19	—	0.50	0.52	—	0.75	0.71	—	0.88
	Μέση τιμή ± (1σ) ^β											
d_x^{TPS} (mm)	0.40	±	0.04	-0.29	±	0.11	0.10	±	0.10	0.05	±	0.08
d_y^{TPS} (mm)	-0.07	±	0.04	-0.07	±	0.02	0.33	±	0.12	-0.38	±	0.06
d_z^{TPS} (mm)	-0.11	±	0.01	-0.12	±	0.09	0.48	±	0.07	-0.69	±	0.07
d^{TPS} (mm) ^a	0.42	±	0.04	0.34	±	0.10	0.61	±	0.07	0.80	±	0.05

$$^a d^{TPS} = \sqrt{(d_x^{TPS})^2 + (d_y^{TPS})^2 + (d_z^{TPS})^2}$$

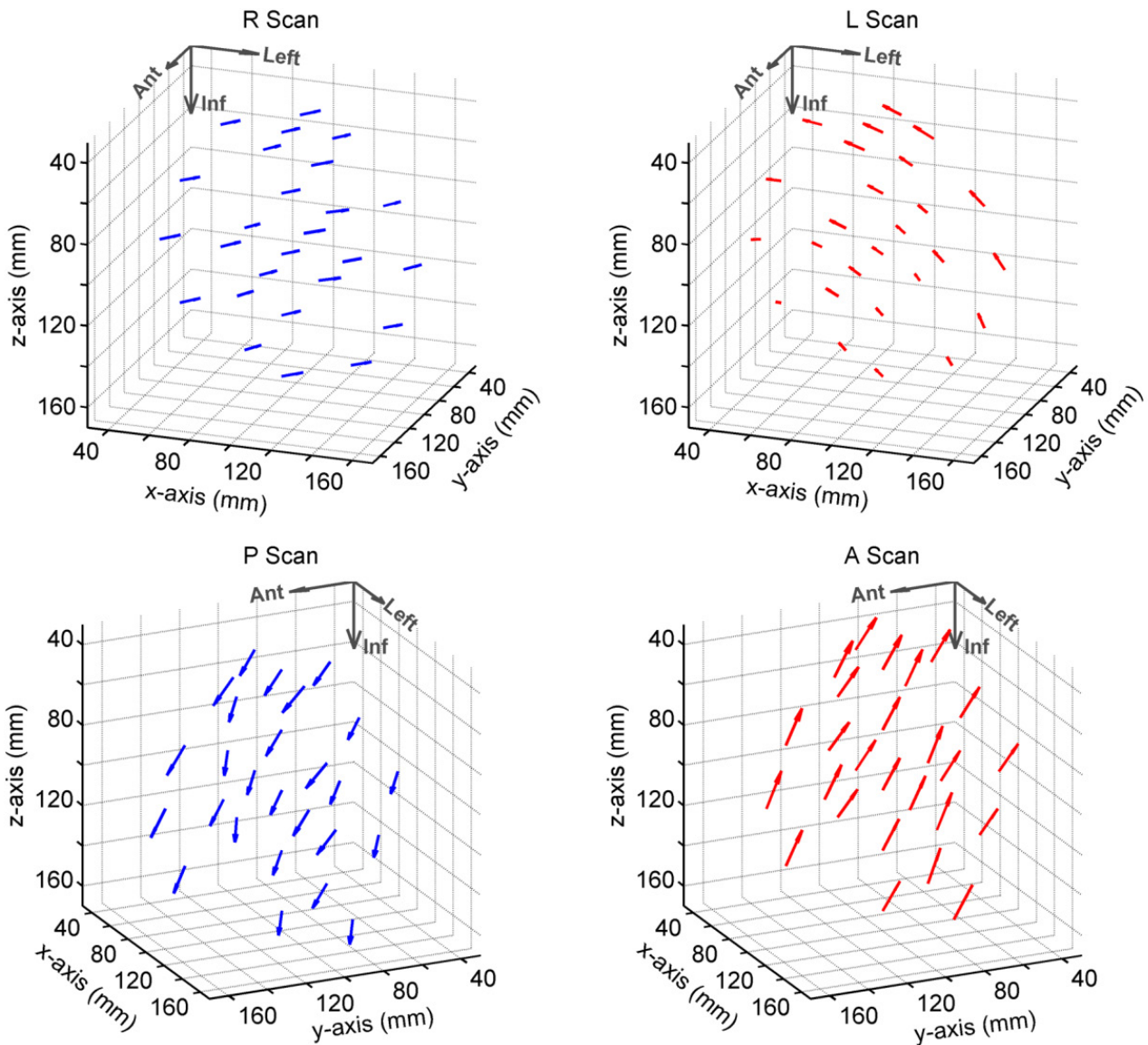
^β Μία τυπική απόκλιση ως προς τη μέση τιμή.

Πίνακας Π.Β1-5. Αποτελέσματα για τη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα Gamma Knife, d^{tot} .

	R-scan		L-scan		P-scan		A-scan					
	Εύρος											
d_x^{tot} (mm)	0.45	—	1.22	-1.28	—	-0.31	-0.24	—	0.30	-0.43	—	0.39
d_y^{tot} (mm)	-0.39	—	0.37	-0.35	—	0.23	0.51	—	1.10	-1.45	—	-0.46
d_z^{tot} (mm)	-0.20	—	0.28	-0.42	—	0.18	0.22	—	0.87	-0.77	—	-0.42
d^{tot} (mm) ^a	0.49	—	1.22	0.33	—	1.30	0.81	—	1.22	0.72	—	1.65
	Μέση τιμή ± (1σ) ^β											
d_x^{tot} (mm)	0.86	±	0.16	-0.85	±	0.26	0.03	±	0.14	0.03	±	0.19
d_y^{tot} (mm)	-0.02	±	0.21	-0.05	±	0.15	0.83	±	0.16	-0.93	±	0.25
d_z^{tot} (mm)	-0.03	±	0.12	-0.06	±	0.14	0.55	±	0.15	-0.64	±	0.09
d^{tot} (mm) ^a	0.88	±	0.16	0.88	±	0.26	1.02	±	0.09	1.15	±	0.24

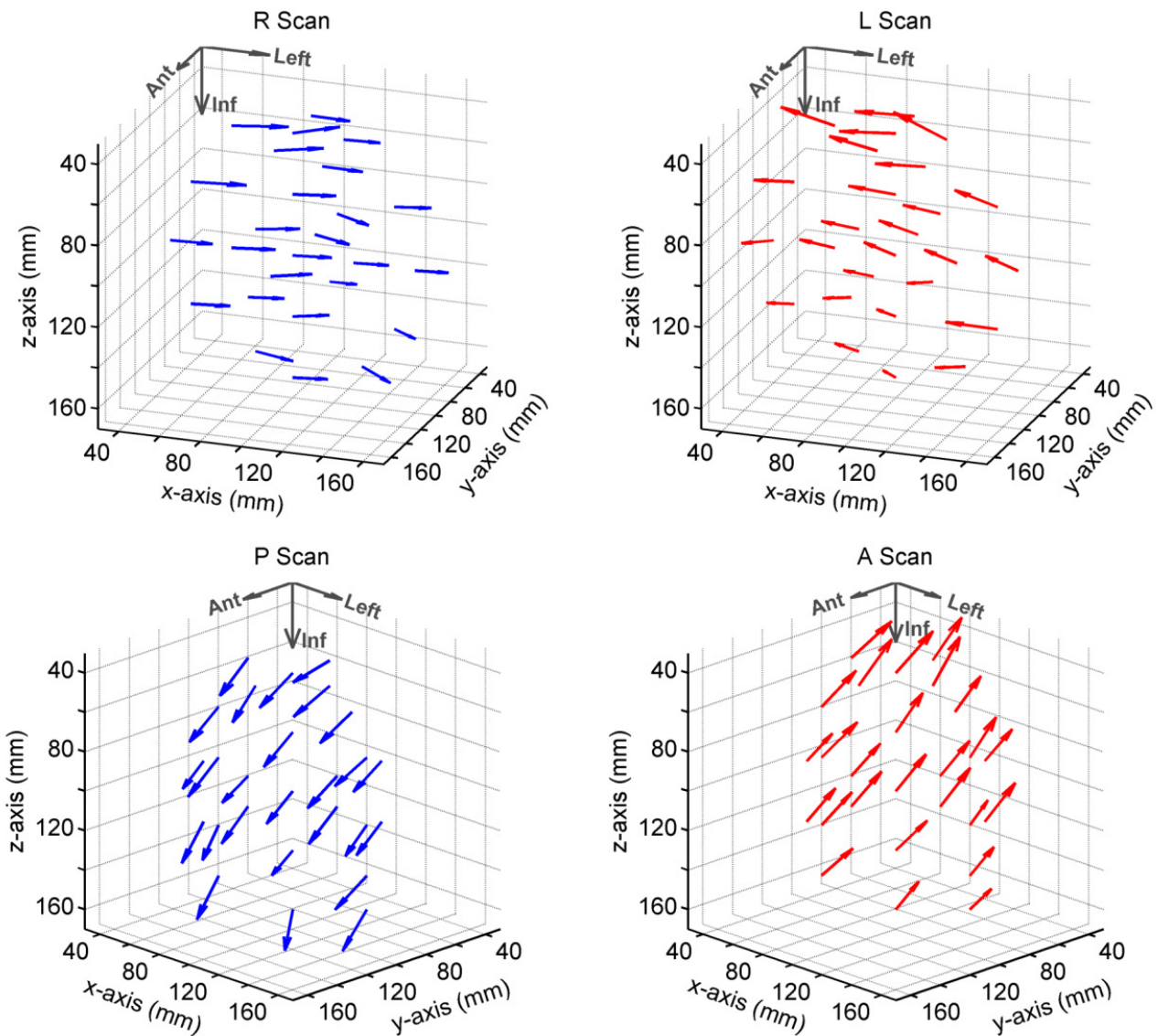
$$^a d^{tot} = \sqrt{(d_x^{tot})^2 + (d_y^{tot})^2 + (d_z^{tot})^2}$$

^β Μία τυπική απόκλιση ως προς τη μέση τιμή.



Σχήμα Π.Β1-7: Αποτελέσματα για το διάνυσμα της συνιστώσας της γεωμετρικής αβεβαιότητας Gamma Knife, \mathbf{d}^{TPS} , υπό τη μορφή κατανομής διανυσμάτων σταθμισμένου μέτρου.

Ο πίνακας Π.Β1-5 συγκεντρώνει ποσοτικά αποτελέσματα για το διάνυσμα της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας Gamma Knife, \mathbf{d}^{tot} , καθώς και για τις χωρικές του συνιστώσες, όπως προέκυψαν και για τις τέσσερις ακολουθίες ΑΜΣ σύμφωνα με την Εξ. (Β1-4). Όπως παρατηρείται, το μέτρο της χωρικής συνιστώσας d_x^{tot} μεταβάλλεται από 0.24 mm (ακολουθία **P**) έως 1.28 mm (ακολουθία **L**), ενώ για τις συνιστώσες d_y^{tot} και d_z^{tot} οι μετρήσεις κυμάνθηκαν από 0.23 mm (**L**) έως 1.45 mm (**A**) mm, και από 0.18 mm (**R**) έως 0.77 mm (**A**), αντίστοιχα. Όσον αφορά στο μέτρο του συνολικού διανύσματος \mathbf{d}^{tot} , η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή που μετρήθηκε είναι



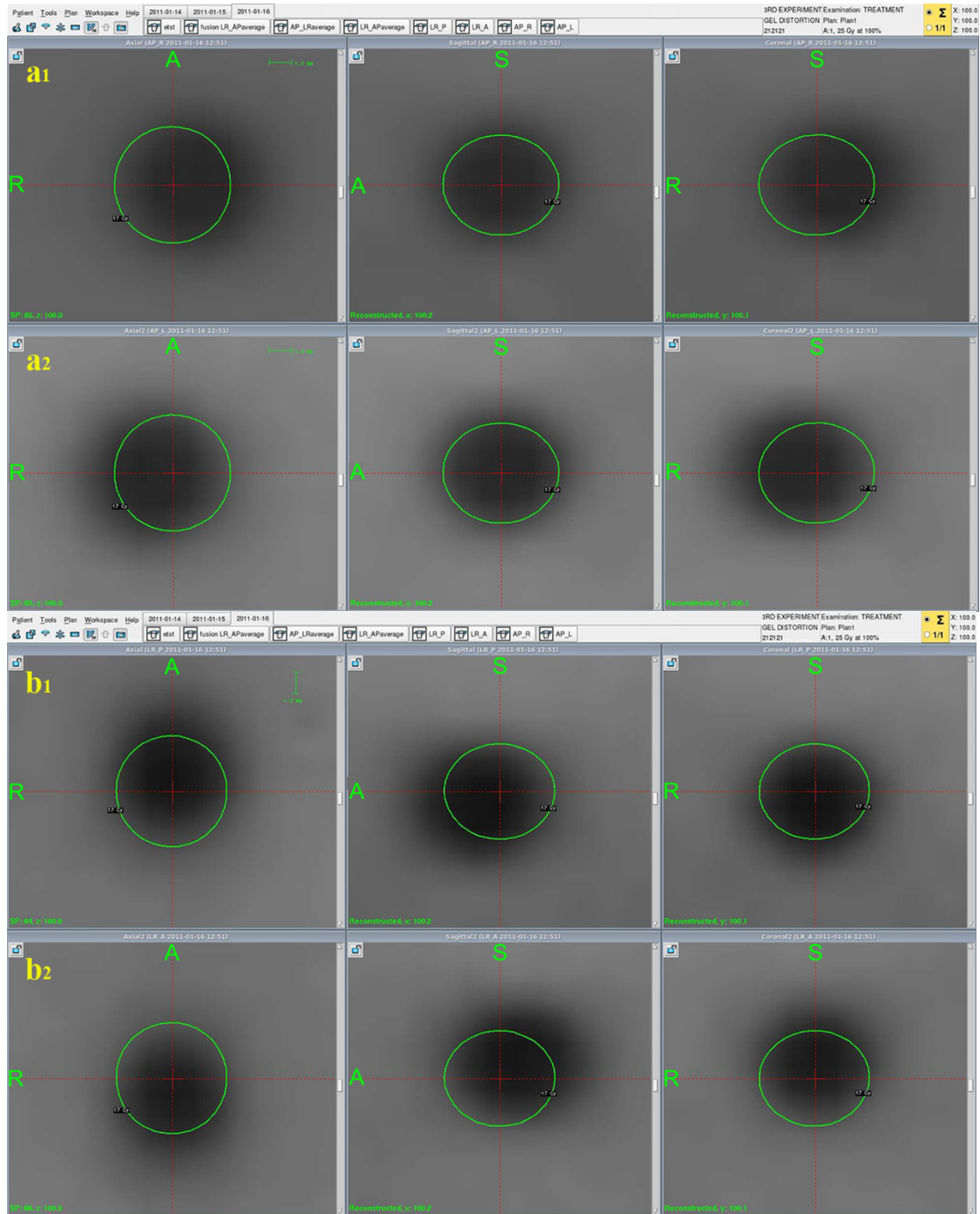
Σχήμα II.B1-8: Αποτελέσματα για το διάνυσμα της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας Gamma Knife, d^{tot} , υπό τη μορφή κατανομής διανυσμάτων σταθμισμένου μέτρου.

0.33 mm (ακολουθία **L**) και 1.65 mm (ακολουθία **A**), αντίστοιχα. Σχετικά αποτελέσματα για το διάνυσμα d^{tot} παρουσιάζονται στο σχήμα II.B1-8.

Σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το διάνυσμα d^{TPS} , οι μετρήσεις για τη χωρική συνιστώσα στον άξονα z, d_z^{tot} , στις ακολουθίες **P** και **A** είναι σαφώς μεγαλύτερου μέτρου συγκρινόμενες με αυτές για τις ακολουθίες **R** και **L**, γεγονός που αντανακλάται και στο μέτρο του συνολικού διανύσματος d^{TPS} , όπως φανερώνουν και τα δεδομένα του πίνακα II.B1-5. Για όλες τις ακολουθίες ΑΜΣ, αλλά πιο έντονα στις ακολουθίες **L** και **A**, το μέτρο του διανύσματος d^{tot} αυξάνεται προς την αρνητική κατεύθυνση του άξονα z (δηλαδή προς το κεφάλι του ασθενούς).

Όπως επίσης φαίνεται καθαρά στο σχήμα II.B1-8, τα διανύσματα συνολικής γεωμετρικής παραμόρφωσης και για τις τέσσερις ακολουθίες, είναι προσανατολισμένα σε μία κυρίαρχη κατεύθυνση στο χώρο. Στις ακολουθίες R και L, η διεύθυνση αυτή συμπίπτει με αυτήν της κωδικοποίησης της συχνότητας, όπως φανερώνουν και τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τη χωρική συνιστώσα d_x^{tot} στον πίνακα II.B1-5 (προσέξτε το σταθερό πρόσημο των μετρήσεων d_x^{tot} σε κάθε μία από αυτές τις ακολουθίες). Στις ακολουθίες P και A, η κωδικοποίηση της φάσης έγινε στη διεύθυνση του άξονα y, γεγονός που επηρεάζει τις μετρήσεις και για την d_y^{tot} και για την d_z^{tot} συνιστώσα.

Στο σχήμα II.B1-9 παρουσιάζονται εικόνες από το TPS GammaPlan, οι οποίες παρουσιάζουν το κεντρικό εγκάρσιο (xy), στεφανιαίο (xz) και οβελιαίο (yz) επίπεδο της περιοχής πολυμερισμού που αντιστοιχεί στο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife με συντεταγμένες «αναφοράς» $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 100, 100)$ [σ.σ. το κεντρικό «σημείο ελέγχου»], όπως απεικονίστηκαν σε κάθε μία από τις τέσσερις ακολουθίες ΑΜΣ (πριν τη χωρική τους ευθυγράμμιση με το LCS). Όπως παρατηρείται, η ισχυρή στάθμιση του πρωτοκόλλου απεικόνισης ως προς το χρόνο T₂, συντέλεσε στη λήψη ανακατασκευασμένων εικόνων ΑΜΣ ικανής αντίθεσης ώστε οι περιοχές πολυμερισμού να είναι ευδιάκριτες. Υπερτιθέμενη στις εικόνες αυτές, παρουσιάζεται με τη βοήθεια κόκκινου σταυρονήματος η φαινόμενη θέση του πεδίου ακτινοβολίας, όπως ορίστηκε κατά το σχεδιασμό του σε κάθε σετ εικόνων ΑΜΣ, αφού προηγουμένως είχαν ευθυγραμμιστεί χωρικά με το LCS. Η γεωμετρική απόσταση μεταξύ της φαινόμενης θέσης του πεδίου ακτινοβολίας στις εικόνες ΑΜΣ και του ΚΜ της αντίστοιχης περιοχής πολυμερισμού, ισούται με τη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα [σύμφωνα με την Εξ. (II.B1-4)] η οποία, όπως είναι φανερό, μπορεί να εκτιμηθεί προσεγγιστικά απευθείας από το περιβάλλον του TPS GammaPlan. Για την εξυπηρέτηση της εκτίμησής της, σε κάθε επίπεδο παρουσιάζεται και η θεωρητική κατανομή της ισοδοσικής καμπύλης των 17 Gy. Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα II.B1.α.3.III, η προσέγγιση αυτή είναι ανάλογη με αυτήν που ακολουθείται κλινικά για την αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας σε μία εφαρμογή με Gamma Knife.



Σχήμα Π.Β1-9: Εικόνα από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας GammaPlan, στην οποία παρουσιάζονται τα τρία κεντρικά επίπεδα της περιοχής πολυμερισμού (σκούρο γκρι) που αντιστοιχεί στο πεδίο ακτινοβολίας Gamma Knife με συντεταγμένες «αναφοράς» $(x_{REF}, y_{REF}, z_{REF}) = (100, 100, 100)$ [σ.σ. το κεντρικό «σημείο ελέγχου»]. Με τη βοήθεια κόκκινου σταυρονήματος, υποδεικνύεται σε κάθε επίπεδο η φαινόμενη θέση του πεδίου ακτινοβολίας όπως ορίστηκε κατά το σχεδιασμό του σε κάθε σετ εικόνων ΑΜΣ, αφού προηγουμένως είχαν ευθυγραμμιστεί χωρικά με το LCS. Η απόσταση μεταξύ της φαινόμενης θέσης του πεδίου ακτινοβολίας στις εικόνες ΑΜΣ και του ΚΜ της αντίστοιχης περιοχής πολυμερισμού ισούται με τη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα. Για την εξυπηρέτηση της ημι-ποσοτικής αξιολόγησης της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας, σε κάθε επίπεδο παρουσιάζεται με πράσινο χρώμα και η θεωρητική κατανομή της ισοδοσικής καμπύλης των 17 Gy.

II.B1.γ. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα για τις SD χωρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ, που παρουσιάζονται στον πίνακα II.B1-2 και το σχήμα II.B1-5, δείχνουν ότι το διάνυσμα του συγκεκριμένου τύπου παραμόρφωσης ΑΜΣ έχει σταθερό προσανατολισμό στο χώρο ενώ το μέτρο του μεταβάλλεται ελάχιστα στα 26 σημεία του στερεοστατικού χώρου για τα οποία ελήφθησαν μετρήσεις. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η συνολική επίδραση της d^{SD} στις εικόνες ΑΜΣ μπορεί να θεωρηθεί σα μια χωρική μετατόπιση προς κατεύθυνση αντίθετη από αυτή της κωδικοποίησης της συχνότητας. Σε μία δημοσιευμένη εργασία τους, οι Watanabe και συνεργάτες¹⁶⁴ είχαν εντοπίσει μια παρόμοια χωρική μετατόπιση στις εικόνες ΑΜΣ, την οποία απέδωσαν στη διαφορετική γεωμετρική επίδραση λόγω φαινομένων μαγνητικής επιδεκτικότητας που προκαλούν οι κυλινδρικές δομές προσδιορισμού της θέσης στο πλαίσιο Leksell σε σύγκριση με το σφαιρικό ομοίωμα gel πολυμερισμού. Παρόλα αυτά, μία ανεξάρτητη αξιολόγηση της d^{SD} χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία που παρουσιάζεται στην παρούσα εργασία, αλλά εικόνες ΑΜΣ του ακτινοβολημένου ομοιώματος χωρίς το στερεοτακτικό πλαίσιο Leksell, έδωσε σχεδόν ίδια αποτελέσματα με αυτά που παρουσιάζονται στον πίνακα II.B1-2. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το μέγεθος αυτού του τύπου γεωμετρικής παραμόρφωσης στις εικόνες ΑΜΣ εξαρτάται από τις συγκεκριμένες παραμέτρους απεικόνισης, καθώς και από τη γεωμετρία και τη (στοιχειακή) σύσταση των υλικών των απεικονιζόμενων αντικειμένων. Σε σύγκριση με την απεικόνιση πραγματικού ασθενή, το ομοίωμα gel που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία αντιπροσωπεύει επαρκώς τη γεωμετρία της κεφαλής και τη σύσταση του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω του σφαιρικού του σχήματος και των παραπλήσιων με μαλακό ιστό ιδιοτήτων του όσον αφορά την ΑΜΣ, αντίστοιχα. Η προτεινόμενη μεθοδολογία, ωστόσο, δεν είναι σε θέση να αξιολογήσει χωρικές παραποιήσεις λόγω φαινομένων μαγνητικής επιδεκτικότητας και χημικής μετατόπισης, τα οποία όμως ασφαλώς και υπάρχουν κατά την απεικόνιση ενός ασθενούς.^{111, 115, 175, 176} Σε δημοσιευμένη εργασία από τους Roetker και συνεργάτες,¹⁷⁵ παρατηρήθηκε μία μέση γεωμετρική παραμόρφωση ίση με $(1,92 \pm 1,29)$ mm στις εικόνες ΑΜΣ ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ακτινοχειρουργική με Gamma Knife για τη θεραπεία ακουστικών νευρινωμάτων. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα για τη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα που παρουσιάζονται στην εργασία αυτή, οι μετρήσεις των Roetker και συνεργατών είναι

μεγαλύτερου μεγέθους, γεγονός που, κατά πάσα πιθανότητα, οφείλεται στην επίδραση φαινομένων μαγνητικής επιδεκτικότητας τα οποία επάγονται στις διεπιφάνειες οστού-αέρα-μαλακού ιστού που υπάρχουν στη συγκεκριμένη ανατομική περιοχή. Όσον αφορά τις παραμέτρους απεικόνισης, οι SD γεωμετρικές παραμορφώσεις είναι γνωστό ότι μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα με το (ενεργό) μέγεθος της βαθμίδας του πεδίου, ενώ ο τρόπος που επηρεάζουν μια δεδομένη σειρά εικόνων εξαρτάται από τον τρόπο συμπλήρωσης του k-χώρου κατά την ακολουθία ΑΜΣ.¹¹⁰

Όσον αφορά στις SI γεωμετρικές παραμορφώσεις ΑΜΣ, είναι γνωστό ότι το μέγεθός τους αυξάνει με την απόσταση από το ισόκεντρο του μαγνητικού τομογράφου, ενώ εμφανίζουν αντισυμμετρική χωρική κατανομή σε σχέση με αυτό. Και οι δύο θεωρητικά αναμενόμενες τάσεις επιβεβαιώθηκαν στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα II.B1-6 και τον πίνακα II.B1-3 δεδομένης (α) της συμμετρικής χωρικής κατανομής των χορηγηθέντων πεδίων ακτινοβολίας Gamma Knife σε σχέση με εκείνο που εναποτέθηκε στο γεωμετρικό κέντρο του ομοιώματος, και (β) την (με καλή προσέγγιση) σύμπτωση του γεωμετρικού κέντρου του ομοιώματος με το ισόκεντρο του μαγνητικού τομογράφου. Για μια περιοχή που εκτείνεται από 40 mm έως 160 mm σε κάθε χωρική κατεύθυνση του LCS, το μέτρο της μέγιστης παραμόρφωσης μετρήθηκε ίσο με 0.38 mm, 0.30 mm και 0.27 mm για τις διευθύνσεις του άξονα x, y και z, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει καμία κατευθυντική εξάρτηση. Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα II.B1.α.3.1, τα αποτελέσματα για το διάλυμα της SI γεωμετρικής παραμόρφωσης ΑΜΣ, d^{SI} , όπως προκύπτουν ακολουθώντας την προτεινόμενη πειραματική μεθοδολογία, περιλαμβάνουν επίσης και την αβεβαιότητα στη χωρική εναπόθεση της δόσης που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη μονάδα Gamma Knife που χρησιμοποιήθηκε. Οι σχετικές μετρήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στα πλαίσια του ποιοτικού ελέγχου της μονάδας Gamma Knife PERXEXION στο θεραπευτήριο «ΥΓΕΙΑ» χρησιμοποιώντας ειδικό ανιχνευτή διόδου που παρέχεται από την κατασκευάστρια εταιρεία και ραδιοχρωμικά φιλμ, έδειξαν ότι η αβεβαιότητα στη χωρική εναπόθεση της δόσης είναι μικρότερη από 0.1 mm στο όρισμα του LCS [(x, y, z) = (100, 100, 100)], και μικρότερη από 0.15 mm στις απομακρυσμένες θέσεις (x, y, z) = (100, 50, 115) και (x, y, z) = (160, 100, 220).

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα II.B1-7 και στον πίνακα II.B1-4 υποδεικνύουν ότι, όταν χρησιμοποιούνται εικόνες ΑΜΣ όχι μόνο για το σχεδιασμό του στόχου και των κρίσιμων οργάνων αλλά και για τη χωρική ευθυγράμμιση του συστήματος συντεταγμένων απεικόνισης με το στερεοτακτικό χώρο, τότε η σχετική συνιστώσα γεωμετρικής αβεβαιότητας Gamma Knife, d^{TPS} , καθορίζεται κυρίως από τη γεωμετρική παραμόρφωση στις εικόνες ΑΜΣ και το βαθμό διακύμανσής της. Ως εκ τούτου, η διαδικασία αξιολόγησης της d^{TPS} πρέπει να λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα για κάθε ακολουθία ΑΜΣ. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία, φανερώνει ότι το διάνυσμα d^{TPS} εξαρτάται από την κατεύθυνση (όχι μόνο τη διεύθυνση) κωδικοποίησης της συχνότητας κατά την απεικόνιση ΜΣ. Ιδιαίτερα για τις ακολουθίες **P** και **A** που εξετάστηκαν, παρατηρήθηκε η αντίστοιχη εξάρτηση και για τη χωρική συνιστώσα d_z^{TPS} (η οποία δεν αναφέρεται στη διεύθυνση του άξονα y που έλαβε χώρα η κωδικοποίηση της συχνότητας). Αυτό εξηγείται λαμβάνοντας υπόψη ότι οι κυλινδρικές δομές, σε σχήμα **N**, προσδιορισμού της θέσης στο αντίστοιχο πλαίσιο Leksell, είναι τοποθετημένες σε επίπεδο παράλληλο σε αυτό που ορίζουν οι άξονες y και z στο στερεοστατικό χώρο (LCS). Για την ακρίβεια, αυτές ακριβώς οι δομές ορίζουν – με αμοιβαίο τρόπο – τις διευθύνσεις των αξόνων y και z στο LCS. Σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο αλγόριθμος χωρικής ευθυγράμμισης των εικόνων του ασθενούς με το LCS στηρίζεται στις φαινόμενες θέσεις των σημείων που δημιουργούνται στο επίπεδο κάθε εικόνας από αυτές τις δομές, γίνεται αντιληπτό, ότι, όταν η κωδικοποίηση της συχνότητας κατά την ΑΜΣ γίνεται στην y -διεύθυνση, τότε η γεωμετρική παραμόρφωση στις εικόνες επηρεάζει την (χωρική) ακρίβεια του αλγορίθμου και στην y - αλλά και στην z -διεύθυνση.

Υπό το φως της προηγηθείσας ανάλυσης, ίσως να φαίνεται οξύμωρο το γεγονός ότι η ΑΜΣ έχει καθιερωθεί ως η απεικονιστική μέθοδος επιλογής για τις ανάγκες του σχεδιασμού θεραπείας σε κλινικές εφαρμογές Gamma Knife, στις οποίες οι απαιτήσεις γεωμετρικής ακρίβειας είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Όπως αναφέρθηκε, όμως, και στην εισαγωγή της παρούσας ενότητας, η επιλογή αυτή στηρίζεται στην ανώτερη αντίθεση στην απεικόνιση μαλακών ιστών που προσφέρει η μαγνητική τομογραφία σε σχέση με την υπολογιστική τομογραφία, η οποία βοηθά στον ακριβέστερο και πιο αποδοτικό (στο νόμισμα του χρόνου) σχεδιασμό ενδοκρανιακών στόχων και κρίσιμων δομών. Επιπλέον, η διαδικασία επιβεβαίωσης της χωρικής

ευθυγράμμισης των εικόνων ΑΜΣ στο στερεοτακτικό χώρο, στα πλαίσια της οποίας αναφέρεται η μέγιστη και η μέση γεωμετρική απόκλιση, δίνει μια αίσθηση για το βαθμό γεωμετρικής παραμόρφωσης των χρησιμοποιούμενων εικόνων ΑΜΣ, ο οποίος, εάν ξεπερνά ένα αποδεκτό όριο, καθιστά τις εικόνες ακατάλληλες για το σχεδιασμό της θεραπείας και ο χρήστης ενημερώνεται με αντίστοιχο μήνυμα. Στην κατεύθυνση βελτίωσης της γεωμετρικής ακρίβειας, πολλές φορές χρησιμοποιούνται εικόνες ΑΜΣ για το σχεδιασμό του στόχου και των κρίσιμων δομών αλλά στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας εισάγονται οι εικόνες σύντηξης τους με αντίστοιχες εικόνες ΥΤ, αφού πρώτα έχουν ευθυγραμμιστεί χωρικά. Και σε αυτήν την περίπτωση όμως, η ακρίβεια του αλγορίθμου χωρικής συνταύτισης εικόνων ΑΜΣ και ΥΤ δεν είναι εγγυημένη και συνήθως δεν είναι μικρότερη από 1-2 mm.¹⁰⁹ Σε κάθε περίπτωση, η ασφαλέστερη προσέγγιση είναι η αξιολόγηση και ο χαρακτηρισμός της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας, τα αποτελέσματα του οποίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατάρτιση μεθοδολογιών βελτίωσής της.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα II.B1-8 και τον πίνακα II.B1-5, φανερώνουν ότι το διάνυσμα της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας, \mathbf{d}^{tot} , καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από τις χωρικές συνιστώσες που κυριαρχούν στα διανύσματα \mathbf{d}^{TPS} και \mathbf{d}^{SD} . Έτσι, για τις ακολουθίες **R** και **L** το διάνυσμα \mathbf{d}^{tot} καθορίζεται από τη χωρική συνιστώσα d_x^{tot} ενώ για τις ακολουθίες **P** και **A**, οι χωρικές συνιστώσες d_y^{tot} και d_z^{tot} διαδραματίζουν αμοιβαία τον κυρίαρχο ρόλο. Επίσης, για κάθε ακολουθία ΑΜΣ παρατηρείται ότι η χωρική συνιστώσα του διανύσματος συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας στη διεύθυνση κωδικοποίησης της συχνότητας, d_{fe}^{tot} ($fe = x, y$), είναι συστηματικά προσανατολισμένη προς αντίθετη κατεύθυνση σε σχέση με αυτή της κωδικοποίησης της συχνότητας. Σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το διάνυσμα \mathbf{d}^{TPS} , συστηματικό προσανατολισμό παρουσιάζει και η z-συνιστώσα, d_z^{tot} στις ακολουθίες **P** και **A** [προς τα «κάτω» (πόδια) και «πάνω» (κεφάλι), αντίστοιχα]. Σε κάθε περίπτωση είναι ξεκάθαρο ότι το διάνυσμα \mathbf{d}^{tot} εμφανίζει συστηματικότητα στον προσανατολισμό του που εξαρτάται από τις παραμέτρους της ακολουθίας ΑΜΣ που χρησιμοποιείται κατά την απεικόνιση του ασθενούς. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι παρόλο που το μέτρο της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας φαίνεται να μην είναι σημαντικά μεγαλύτερο ή μικρότερο σε κάποια από τις τέσσερις ακολουθίες ΑΜΣ, η z-συνιστώσα στις ακολουθίες **P** και **A** είναι κατά 0.5 mm συστηματικά μεγαλύτερη σε σχέση με τις ακολουθίες **R** και **L**.

Σε μία προσπάθεια να εκτιμηθεί η δοσιμετρική επίδραση γεωμετρικών αβεβαιοτήτων της τάξης μεγέθους αυτών που βρέθηκαν πειραματικά στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιήθηκε ένα κριτήριο το οποίο βρίσκει συχνή εφαρμογή στην κλινική πράξη για την αποτίμηση τρισδιάστατων πλάνων θεραπείας: Η επί τοις εκατό κάλυψη του στόχου, η οποία ορίζεται ως το ποσοστό του όγκου-στόχου που καλύπτεται από μία θεραπευτική ισοδοσική επιφάνεια. Για εννιά (9) από τα 26 μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας που χορηγήθηκαν στο ομοίωμα gel, ορίστηκε ένας όγκος-στόχος, εντός κάθε κατανομής και προσδιορίστηκε η επί τοις εκατό κάλυψη του από την ισοδοσική επιφάνεια των 18 Gy (δηλαδή στο 72% των 25 Gy που είχαν προγραμματιστεί για το κέντρο κάθε πεδίου ακτινοβολίας) χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα τρισδιάστατα δεδομένα σχεδιασμού πάνω στις εικόνες ΑΜΣ της ακολουθίας **R** (η επιλογή της ακολουθίας είναι τυχαία και χωρίς βλάβη της γενικότητας). Ο ίδιος υπολογισμός έγινε μετά από μετατόπιση του σημείου εναπόθεσης κάθε κατανομής δόσης σύμφωνα το αντίστοιχο διάνυσμα συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας, όπως αυτό προέκυψε για την ακολουθία **R**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα Π.Β1-6. Όπως φαίνεται καθαρά, οι

Πίνακας Π.Β1-6. Αποτελέσματα για την επί τοις εκατό κάλυψη του στόχου υπολογισμένα χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του GammaPlan για τις προγραμματισμένες θέσεις εννέα πεδίων ακτινοβολίας Gamma Knife, όπως ορίστηκαν στις εικόνες ΑΜΣ R, και τις πειραματικά προσδιοριζόμενες συντεταγμένες του ΚΜ των αντίστοιχων περιοχών πολυμερισμού.

κατανομή (shot No.)	όγκος στόχου (cm ³)	% κάλυψη του στόχου από την ισοδοσική επιφάνεια 18 Gy	
		Προγραμματισμένη θέση	ΚΜ περιοχής πολυμερισμού
1	0.3414	95	87
2	0.3189	97	91
3	0.3218	96	89
4	0.3164	97	93
5	0.3148	97	93
6	0.3115	97	90
7	0.3254	97	93
8	0.3004	98	95
9	0.3176	97	92

χωρικές αβεβαιότητες της τάξης του 1 mm που υπολογίστηκαν για την ακολουθία ΑΜΣ R οδηγούν σε σημαντική μείωση της επί τοις εκατό κάλυψης στόχου, και, επομένως, στο συμπέρασμα ότι κλινικά ο όγκος στόχος λαμβάνει χαμηλότερη δόση από την προκαθορισμένη (μια διαφορά της τάξης του 10%). Η δραματική αυτή δοσιμετρική επίδραση εμφανίζεται λόγω της ύπαρξης υψηλότατων βαθμίδων δόσης σε όλες τις διευθύνσεις καθώς και του σχετικά υψηλού δείκτη συμμόρφωσης (conformity index) των κατανομών δόσης από μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife, και αναμένεται να είναι πιο ήπια σε περιπτώσεις χρήσης πολλαπλών κατανομών δόσης για την κάλυψη του όγκου – στόχου.

Η προτεινόμενη πειραματική μεθοδολογία επιτρέπει – σε ένα πείραμα – την αξιολόγηση αλλά και το χαρακτηρισμό των επιμέρους παραγόντων που συνθέτουν τη συνολική γεωμετρική αβεβαιότητα σε εφαρμογές Gamma Knife, στις οποίες για το σχεδιασμό της θεραπείας χρησιμοποιούνται αποκλειστικά εικόνες ΑΜΣ, για ένα πλήθος σημείων εντός του στερεοτακτικού χώρου. Μάλιστα, όπως φάνηκε στο σχήμα Π.Β1-9, είναι δυνατή και η προσεγγιστική εκτίμηση της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας από το χρήστη στο περιβάλλον του GammaPlan. Ωστόσο, η επιτυχής εφαρμογή της διαδικασίας που προτείνεται παρουσιάζει συγκεκριμένες δυσκολίες και περιορισμούς. Οι σημαντικότερες δυσκολίες σχετίζονται με τη χρονοβόρα διαδικασία παρασκευής του χημικού δοσιμέτρου, την «ανάγνωση» του με ΑΜΣ η οποία προϋποθέτει τη διαθεσιμότητα του μαγνητικού τομογράφου και τις απαιτούμενες δεξιότητες για την επεξεργασία των τρισδιάστατων δεδομένων ΑΜΣ. Όσον αφορά στους περιορισμούς, ο κυριότερος συνίσταται στην ανάγκη λήψης εικόνων ΑΜΣ, αυξημένης χωρικής διακριτικής ικανότητας, οι οποίες να χαρακτηρίζονται από υψηλούς λόγους σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio, SNR) και αντίθεσης προς θόρυβο (contrast to noise ratio, CNR). Σε πειράματα πιλοτικών εφαρμογών της πειραματικής μεθοδολογίας που παρουσιάζεται, εξετάστηκε μία τρισδιάστατη (3D) ακολουθία ΑΜΣ, σταθμισμένη ως προς το χρόνο διαμήκους μαγνητικής αποκατάστασης, T_1 ($TE=4.6$ ms, $TR=25$ ms, 30° flip angle, pixel bandwidth = 141.7 Hz, 240 mm FOV, 240×240 μήτρα λήψης/ανακατασκευής εικόνας, 142 τομές πάχους 1 mm και 14.3 min χρόνο σάρωσης. Μια παρόμοια 3D, T_1 ακολουθία χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη του θεραπευτηρίου «ΥΓΕΙΑ» για το σχεδιασμό της θεραπείας, με μόνη βασική διαφορά τη λήψη και ανακατασκευή παχύτερων τομών για τη μείωση του απαιτούμενου χρόνου ΑΜΣ. Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι οι χαμηλότερες τιμές SNR και CNR που χαρακτηρίζουν τις εικόνες AMΣ με στάθμιση ως προς το χρόνο T_1 σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές για T_2 -σταθμισμένες εικόνες, δυσχεραίνουν τον ακριβή προσδιορισμό του ΚΜ των περιοχών πολυμερισμού που αντιστοιχούν στα χορηγούμενα μεμονωμένα πεδία ακτινοβολίας Gamma Knife. Πιο συγκεκριμένα, οι συντεταγμένες των ΚΜ των περιοχών πολυμερισμού όπως προσδιορίστηκαν από την εφαρμογή του λογισμικού εργαλείου που περιγράφεται στην ενότητα II.B1.α.4 στις εικόνες AMΣ με T_1 -στάθμιση, συνοδεύονταν από μεγάλη στατιστική αβεβαιότητα (της τάξης του 1 mm) με αποτέλεσμα να επισκιάζουν τις μετρήσεις χωρικής παραμόρφωσης. Βέβαια, όπως έχει προαναφερθεί, οι μετρήσεις των SD χωρικών παραμορφώσεων AMΣ για δεδομένη ακολουθία και αντικείμενο απεικόνισης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των αντίστοιχων SD παραμορφώσεων για οποιαδήποτε ακολουθία AMΣ του ίδιου αντικειμένου, υπό την προϋπόθεση ότι ο τρόπος συμπλήρωσης του κ-χώρου και το μέγεθος της βαθμίδας του πεδίου είναι γνωστά.

II.B1.δ. Συμπεράσματα

Στην παρούσα ενότητα, παρουσιάστηκε μια εναλλακτική, πρωτότυπη χρήση των χημικών δοσιμέτρων VIP gel πολυμερισμού για τη θεμελίωση μιας ολιστικής πειραματικής προσέγγισης του εγχειρήματος αξιολόγησης της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife. Η προτεινόμενη μεθοδολογία προσφέρει – σε ένα πείραμα – τη δυνατότητα λήψης μετρήσεων σε ένα πλήθος σημείων στο στερεοτακτικό χώρο, ενώ επιτρέπει και το χαρακτηρισμό των επιμέρους συνιστωσών της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας, ο οποίος είναι κρίσιμος στην κατεύθυνση κατάρτισης μεθόδων διόρθωσης. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται βασίζονται σε ένα σφαιρικό ομοίωμα VIP gel πολυμερισμού και τέσσερις τρισδιάστατες, ακολουθίες AMΣ με στάθμιση ως προς το χρόνο εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης, T_2 . Σύμφωνα με αυτά, η επιλογή τόσο της διεύθυνσης όσο και της κατεύθυνσης κωδικοποίησης της συχνότητας κατά την AMΣ επηρεάζει τόσο το μέτρο της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας όσο και τις χωρικές τις συνιστώσες. Κάτω από τις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, φάνηκε ότι η επιλογή κωδικοποίησης της συχνότητας κατή τη διεύθυνση του άξονα x του

στερεοτακτικού χώρου, οδηγεί σε μειωμένη χωρική αβεβαιότητα στη διεύθυνση του άξονα z (κατά περίπου 0.5 mm).

Περίληψη

Η πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων ακτινοβολίας, τα οποία βρίσκουν συχνή εφαρμογή στις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, εξακολουθεί να αποτελεί «ανοιχτό» πεδίο έρευνας για τη διεθνή επιστημονική κοινότητα λόγω, κυρίως, των προβλημάτων/προκλήσεων που εγείρονται από τις υψηλές χωρικές βαθμίδες δόσης, την έλλειψη συνθηκών ηλεκτρονιακής ισορροπίας και τα φαινόμενα μερικής απόκρυψης της εστίας, όπως προβάλλεται στο σημείο μέτρησης (source occlusion). Επιπρόσθετα, έχει αυξηθεί η διαθεσιμότητα και η χρήση εξειδικευμένων συστημάτων χορήγησης ακτινοθεραπείας, όπως το Gamma Knife, το TomoTherapy Hi Art και το CyberKnife, στα οποία η διαμόρφωση των συνθηκών μέτρησης «αναφοράς» που προβλέπονται από τα ισχύοντα πρωτόκολλα δοσιμετρίας (π.χ. η διαμόρφωση πεδίου διαστάσεων $10 \times 10 \text{ cm}^2$ σε απόσταση εστίας-ανιχνευτή 100 cm) δεν είναι εφικτή. Σημαντικό τμήμα των εργασιών που εκπονήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής αφιερώθηκε στην πειραματική δοσιμετρία των στενών πεδίων ακτινοβολίας που χρησιμοποιούν οι μονάδες στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής Gamma Knife και CyberKnife. Για το σκοπό αυτό επιστρατεύτηκε, είτε ανεξάρτητα είτε σε συνδυασμό με διαφορετικά δοσιμετρικά συστήματα, η μέθοδος χημικής δοσιμετρίας με gel πολυμερισμού και Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ). Τα συγκριτικά πλεονεκτήματα της μεθόδου έναντι των συμβατικών δοσιμέτρων, όπως ο εγγενώς τρισδιάστατος χαρακτήρας της, η δυνατότητα λήψης μετρήσεων υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας και η ισοδυναμία του δοσιμετρικού υλικού – το οποίο παράλληλα αποτελεί και το ομοίωμα – με νερό[†], αξιοποιήθηκαν για την κατάρτιση κατάλληλων, τρισδιάστατων μεθοδολογιών προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι σχετικές πειραματικές προκλήσεις και να αποκτηθούν δοσιμετρικά αποτελέσματα αυξημένης ακρίβειας.

Οι τρισδιάστατες κατανομές δόσης που κατέγραψαν δοσίμετρα gel πολυμερισμού VIP[‡], χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια δύο ανεξάρτητων μεθοδολογικών προσεγγίσεων για τον προσδιορισμό των παραγόντων παροχής (output factor, OF) των στενών πεδίων, ονομαστικής διαμέτρου 8 mm και 4 mm, σε μία μονάδα Gamma Knife 4C. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην ενότητα II.A1 και αξιολογούνται

[†] Υπό όρους αλληλεπίδρασης με τις ακτινοθεραπευτικές δέσμες φωτονίων.

[‡] Το ακρωνύμιο με το οποίο αναφέρεται στη βιβλιογραφία η non-toxic σύνθεση gel πολυμερισμού που έχει αναπτύξει η ερευνητική ομάδα που πλαισιώνει την παρούσα διατριβή.

σε σύγκριση με αντίστοιχους υπολογισμούς προσομοίωσης Monte Carlo (MC) καθώς και με πειραματικά αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία χρησιμοποιώντας μια πλειάδα διαφορετικών ανιχνευτών. Οι μετρούμενοι παράγοντες παροχής με τα δοσίμετρα VIP, βρέθηκαν σε συμφωνία με αντίστοιχα αποτελέσματα από δοσιμετρικά συστήματα, όπως ραδιοχρωμικά φιλμ, ανιχνευτές θερμοφωταύγειας (TLD) και δοσίμετρα αλανίνης, τα οποία, εκτός των άλλων, μοιράζονται το διακριτό πλεονέκτημα της αμελητέας διαταραχής του πεδίου ακτινοβολίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, η προτεινόμενη (από τον κατασκευαστή) τιμή για τον παράγοντα παροχής του πεδίου των 4 mm, είναι υπερεκτιμημένη κατά περίπου 3%, γεγονός που, δυνητικά, μεταφράζεται σε αντίστοιχη υποεκτίμηση της δόσης στο στόχο (σ.σ., σε εφαρμογές όπου γίνεται αποκλειστικά χρήση των πεδίων ονομαστικής διαμέτρου 4 mm, όπως στη θεραπεία νευραλγίας τριδύμου).

Στην ενότητα II.A2 παρουσιάζονται αποτελέσματα σχετικής δοσιμετρίας σε μία μονάδα Gamma Knife 4C χρησιμοποιώντας ραδιοχρωμικά φιλμ, τα οποία τυγχάνουν ευρείας αποδοχής στην κλινική πράξη, και το σύστημα χημικής δοσιμετρίας με VIP gel πολυμερισμού και ΑΜΣ. Υπό όρους κατανομών σχετικής δόσης σε μία (1D-προφίλ) ή δύο (2D) χωρικές διαστάσεις, οι δύο μέθοδοι εμφάνισαν παραπλήσιες δυνατότητες και αποτελέσματα τα οποία ήταν σε συμφωνία εντός των πειραματικών αβεβαιοτήτων. Παρόλα αυτά, μόνο η χημική δοσιμετρία gel πολυμερισμού προσφέρει, εγγενώς, τη δυνατότητα επιβεβαίωσης της δόσης σε τρεις διαστάσεις (3D), γεγονός που – εν μέρει τουλάχιστον – δικαιολογεί τον αυξημένο κόπο και την εξειδίκευση που απαιτεί η εφαρμογή της. Τα πειραματικά δεδομένα δόσης-όγκου που παρουσιάζονται, και η σύγκρισή τους με αντίστοιχους υπολογισμούς του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας GammaPlan, αναδεικνύουν, μεταξύ άλλων, και τον κρίσιμο ρόλο που διαδραματίζει στην ακρίβεια των μετρήσεων σχετικής δόσης, η αβεβαιότητα στη διαδικασία εντοπισμού του σημείου κανονικοποίησής τους και στον προσδιορισμό του αντίστοιχου επιπέδου δόσης. Αξιοποιώντας πλήρως τις τρισδιάστατες κατανομές σήματος που καταγράφονται στα δοσίμετρα gel πολυμερισμού, οι αβεβαιότητες αυτές περιορίζονται στα ελάχιστα δυνατά επίπεδα.

Στην κατεύθυνση αντιμετώπισης των προκλήσεων που εμφανίζει η πειραματική δοσιμετρία στενών πεδίων ακτινοβολίας, το 2008 συστήθηκε επιστημονική επιτροπή αποτελούμενη – μεταξύ άλλων – από μέλη της Διεθνούς Επιτροπής Ατομικής

Ενέργειας (ΙΑΕΑ) και της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικών Ιατρικής (AAPM), η οποία πρότεινε τη χρήση ενός νέου δοσιμετρικού φορμαλισμού για το σκοπό αυτό.[§]

Στην ενότητα II.A3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του προτεινόμενου φορμαλισμού στην πειραματική δοσιμετρία των πεδίων ακτινοβολίας συστήματος ρομποτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife χρησιμοποιώντας μια πλειάδα δοσιμετρικών συστημάτων. Υπό όρους δοσιμετρίας αναφοράς στο πεδίο f_{msr} του συστήματος (ονομαστικής διαμέτρου 60 mm), ο παράγοντας διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ που αντιστοιχεί σε έναν θάλαμο ιονισμού τύπου Farmer, προσδιορίστηκε μέσω σύγκρισης με αντίστοιχα αποτελέσματα από δοσίμετρα αλανίνης και θαλάμους ιονισμού κοντύτερης κοιλότητας αέρα. Λαμβάνοντας υπόψη και το γεγονός ότι η δέσμη ακτινοβολίας σε ένα σύστημα CyberKnife διαμορφώνεται απουσία φίλτρου επιπέδωσης, η τιμή του παράγοντα διόρθωσης $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ εκτιμήθηκε ίση με 1.010 υποδεικνύοντας υποεκτίμηση 1% στην απόκριση του Farmer, αν και η σχετική πειραματική αβεβαιότητα ήταν οριακά μεγαλύτερη.

Στα πλαίσια της σχετικής δοσιμετρίας του συστήματος CyberKnife, μετρήθηκαν οι παράγοντες παροχής για τα πεδία ονομαστικής διαμέτρου μέχρι και 15 mm, όπως διαμορφώνονται τόσο από τους σταθερούς κυκλικούς κατευθυντήρες όσο και από τον πρόσφατα διαθέσιμο κατευθυντήρα μεταβλητού διαφράγματος (Iris). Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν θάλαμοι ιονισμού μικρού ενεργού όγκου, ανιχνευτές διόδων, ραδιοχρωμικά φιλμ, δοσίμετρα αλανίνης σε μορφή δισκίων (διαμέτρου 5 mm και ύψους 2.5 mm), TLD κυβικού σχήματος (ακμής 1 mm), και το σύστημα χημικής δοσιμετρίας με VIP gel πολυμερισμού και ΑΜΣ. Τα αποτελέσματα από τα δοσίμετρα που μοιράζονται το χαρακτηριστικό της ισοδυναμίας με το νερό, χρησιμοποιήθηκαν για την απόκτηση μιας κοινώς αποδεκτής βάσης δεδομένων αναφοράς για τους παράγοντες παροχής των πεδίων CyberKnife, αφού προηγουμένως οι μετρήσεις των δισκίων αλανίνης διορθώθηκαν για φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης, χρησιμοποιώντας τις τρισδιάστατες κατανομές που καταγράφηκαν στα χημικά δοσίμετρα VIP. Υπό το πρίσμα του προτεινόμενου φορμαλισμού, οι παράγοντες διόρθωσης $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ για τους θαλάμους ιονισμού και τις διόδους που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε κλινικό πεδίο f_{clin} , προσδιορίστηκαν πειραματικά

[§] Alfonso et al., Med. Phys., **35** (11), 5179-5186 (2008).

χρησιμοποιώντας τα προαναφερθέντα δεδομένα αναφοράς. Η εφαρμογή των παραγόντων διόρθωσης, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$, συνέδραμε δραστικά στη συρρίκνωση των αρχικά παρατηρούμενων διακυμάνσεων μεταξύ μετρήσεων από διαφορετικά δοσιμετρικά συστήματα. Σε κάθε περίπτωση, οι θάλαμοι ιονισμού βρέθηκαν να υποεκτιμούν τον παράγοντα παροχής ενώ, αντίθετα, οι μετρήσεις με ανιχνευτές δόδων οδηγούν σε υπερεκτιμήσεις. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται, η υποεκτίμηση των θαλάμων ιονισμού οφείλεται εν μέρει σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης αλλά – κυρίως – και στη διαταραχή της ενεργειακής ροής που προκαλεί η τοποθέτηση της κοιλότητας αέρα εντός του εκάστοτε πεδίου ακτινοβολίας. Ο βαθμός και των δύο συνιστωσών υποεκτίμησης αυξάνεται καθώς το μέγεθος του πεδίου μικραίνει ή/και αυξάνονται οι διαστάσεις της κοιλότητας αέρα του θαλάμου. Από την άλλη πλευρά, παρά το πολύ μικρό μέγεθος των δόδων, η παρουσία πυριτίου (Si) – το οποίο αποτελεί το δοσιμετρικό τους υλικό – στο πεδίο ακτινοβολίας, διαταράσσει τοπικά τη σωματιδιακή ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων, με τρόπο που εξαρτάται από την ενέργεια της δέσμης και, επομένως, το μέγεθος του πεδίου, οδηγώντας σε υπερεκτιμήσεις του παράγοντα παροχής.

Η χρήση στενών πεδίων ακτινοβολίας στις σύγχρονες εφαρμογές ακτινοθεραπείας, έχει εντείνει και την ανάγκη ανάπτυξης μεθοδολογιών για τη γεωμετρική επιβεβαίωση των χορηγούμενων κατανομών δόσης. Μικρές χωρικές αβεβαιότητες, μπορεί να έχουν δραστικό αντίκτυπο στο θεραπευτικό όφελος, ιδιαίτερα στην περίπτωση ενδοκρανιακών εφαρμογών ακτινοχειρουργικής, όπου οι σχετικές ανοχές είναι συνήθως μικρότερες από 1 mm. Η πειραματική αξιολόγηση της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας στα πεδία αυτά, όμως, συνιστά επίπονη και μη τετριμμένη διαδικασία. Απαιτείται μεθοδολογία η οποία σε συνδυασμό με κατάλληλο ομοίωμα να προσομοιάζει κάθε κρίκο της συνολικής θεραπευτικής αλυσίδας: Από την απεικόνιση του ασθενούς και το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας μέχρι την τοποθέτηση του σε θέση θεραπείας και τη χορήγηση της δόσης. Επιπρόσθετα, κάθε προσπάθεια βελτίωσης της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας σε κλινικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, προϋποθέτει πέρα από την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό των επιμέρους συνιστωσών χωρικής αβεβαιότητας.

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής αναπτύχθηκε μια πρωτότυπη πειραματική διαδικασία βασισμένη στα χημικά δοσιμέτρα gel πολυμερισμού, η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση αλλά και το χαρακτηρισμό της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας σε εφαρμογές ακτινοχειρουργικής με Gamma Knife, για ένα πλήθος σημείων στο στερεοτακτικό χώρο Leksell αξιοποιώντας τον εγγενώς τρισδιάστατο χαρακτήρα των δοσιμέτρων gel πολυμερισμού. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην ενότητα Π.Β1, βασίζονται σε ένα σφαιρικό ομοίωμα VIP gel πολυμερισμού και τέσσερις τρισδιάστατες, ακολουθίες ΑΜΣ σταθμισμένες ως προς το χρόνο εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης T_2 . Σύμφωνα με αυτά, η επιλογή της κατεύθυνσης κωδικοποίησης της συχνότητας κατά την ΑΜΣ επηρεάζει τόσο το μέτρο της συνολικής γεωμετρικής αβεβαιότητας όσο και τις χωρικές της συνιστώσες. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη δυνατότητα χαρακτηρισμού των επιμέρους συνιστωσών χωρικής αβεβαιότητας, επιτρέπει την ανάπτυξη κατάλληλων μεθοδολογιών βελτίωσης της συνολικής γεωμετρικής ακρίβειας στη χορήγηση ακτινοθεραπείας με Gamma Knife. Κάτω από τις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, φάνηκε ότι η επιλογή κωδικοποίησης της συχνότητας κατά τη διεύθυνση του άξονα x του στερεοτακτικού χώρου, οδηγεί σε μειωμένη χωρική αβεβαιότητα στη διεύθυνση του άξονα z (κατά περίπου 0.5 mm).

Abstract

Experimental dosimetry of small photon beams, commonly employed in contemporary radiotherapy techniques, is still a challenging task to perform due, mainly, to the combined effect of steep dose gradients, lack of charged particle equilibrium conditions and phenomena of direct beam source occlusion. In addition, there are treatment delivery machines, such as Gamma Knife, TomoTherapy Hi Art and Cyberknife, which – by design – cannot establish the “reference” measurement conditions (e.g., 10 x 10 cm² field at source-to-detector distance, SDD = 100 cm) required by the existing dosimetry protocols (e.g. the IAEA TRS-398 code of practice). A significant amount of the work conducted within the frame of the presented PhD thesis, was dedicated to the experimental dosimetry of small photon fields used in Gamma Knife and CyberKnife radiosurgery techniques. For this purpose, the polymer gel dosimetry method coupled with Magnetic Resonance Imaging (MRI) was employed independently or in conjunction with a variety of dosimetric systems. The comparative advantages of the polymer gel method, such as its inherently three-dimensional (3D) character, the increased spatial resolution of the measurements (defined in MRI acquisitions) and the water equivalence^{**} of the gel substance, which comprises both the dosimeter and the phantom material, were exploited for the establishment of 3D experimental methodologies capable of providing dosimetry results of increased accuracy and precision.

The 3D dose distributions registered in VIP^{††} gel dosimeters were evaluated employing two, independent methodological approaches, to measure the output factors (OFs) of the small photon fields used in a Gamma Knife model 4C radiosurgery unit (i.e., those formed by the 4 mm and 8 mm helmet collimators). Results are presented in section II.A1 and discussed in comparison to corresponding Monte Carlo simulation calculations and published experimental data. Polymer gel OF results were found in agreement with those measured using dosimeters that share – *inter alia* – the favorable characteristic of minimal field perturbation, such as thermoluminescent dosimeters (TLD), radiochromic films and alanine detectors. According to these results, the OF value suggested by ELEKTA (the Gamma Knife

^{**} In terms of interaction with the photon beams used in radiation therapy techniques.

^{††} VIP is the acronym for the normoxic gel formulation proposed by the research group supporting the presented thesis.

manufacturer) for the 4 mm field diameter, is overestimated by almost 3%, which, potentially, translates to a corresponding underestimation of the dose delivered to the target (e.g., in trigeminal neuralgia treatment applications where the 4 mm collimator is solely used).

Section II.A2 presents experimental relative dosimetry results for the small fields of a Gamma Knife model 4C radiosurgery unit. Measurements were performed employing radiochromic films, which have rapidly gained acceptance in the clinical practice, and the VIP gel – MRI dosimetry method. In terms of 1-dimensional (1D profiles) or 2-dimensional (2D) relative dose distributions, EBT-film and VIP-gel dosimetry methods were found of equal potential and the corresponding results agreed within experimental uncertainties. Only polymer gel dosimetry, however, offers inherently the potential of dose verification in 3D, a feature that could justify the added effort and skill required by this method. The comparison of the experimental dose-volume histogram (DVH) data to corresponding GammaPlan TPS predictions outlines the drastic impact of the uncertainty associated with the determination of the normalization point and the corresponding dose level on the accuracy of small field relative dosimetry results. Using methodologies that fully exploit the 3D dose distributions registered in polymer gel dosimeters, these uncertainties are kept to minimum levels.

Aiming to develop standardized recommendations for dosimetry procedures and detectors, an international working group on reference dosimetry of small and nonstandard fields has been established comprising – among others – by members of the International Atomic Energy Agency (IAEA) and the American Association of Physicists in Medicine (AAPM). In 2008, they proposed a new formalism for the dosimetry of small and composite fields with the intension to extend recommendations given in the existed dosimetry protocols.^{‡‡}

Section II.A3 presents experimental dosimetry results for the small photon fields of a CyberKnife robotic radiosurgery system, acquired through the application of the proposed formalism to measurements performed using a multitude of detectors. In terms of calibration dosimetry measurements in the machine-specific-reference field

^{‡‡} Alfonso et al., *Med. Phys.*, **35** (11), 5179-5186 (2008).

(f_{msr}), the $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ correction factor for a Farmer type ion chamber, was determined through comparison to corresponding results from alanine dosimeters and shorter cavity length ion chambers. Taking also into account the flattening filter free configuration of the CyberKnife linear accelerator, a $k_{Q_{msr}, Q_{ref}}^{f_{msr}, f_{ref}}$ value of 1.010 was estimated suggesting a 1% underestimation in the Farmer response, yet though, the corresponding experimental uncertainty was slightly larger.

In terms of relative dosimetry, the output factors (OFs) for the CyberKnife fields of up to 15 mm nominal diameter, as formed by static circular collimators as well as the Iris variable aperture collimator, were determined. Measurements were performed using small cavity ion chambers, both shielded and unshielded diode detectors, radiochromic films, alanine pellets (of 5 mm diameter and 2.5 mm height), TLD microcubes (of 1 mm side length) and the VIP polymer gel – MRI dosimetry system. Alanine measurements were amended for volume averaging effects using the 3D dose distributions registered in polymer gel dosimeters. Results from the water equivalent dosimeters were then used to obtain a consensus, reference OF dataset for the CyberKnife small fields. In terms of the proposed formalism, the $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ correction factors for the microchambers and the diode detectors used in a given clinical field, f_{clin} , were determined through comparison against the corresponding reference OF data. Overall, ion chambers were found to underestimate small field OFs while, in contrary, diode measurements lead to OF overestimations. According to the presented results, ion chamber underestimations stem not only from volume averaging effects but also from local fluence perturbations induced by the presence of the air-filled chamber's cavity within a given small field. The magnitude of both underestimation contributors was found to increase with decreasing field size and increasing chamber cavity dimensions. On the other hand, despite their relatively small size, diode detectors overestimate small field OFs due, mainly, to the presence of the silicon (Si) chip comprising their active layer, which perturbs, locally, the particle fluence of secondary electrons, in a way that is strongly dependent on beam energy and, hence, field size.

The use of small photon beams in modern radiotherapy techniques, has also stressed the importance of geometric verification of the complex, 3D dose

distributions delivered. Spatial uncertainties of few millimeters may have a drastic impact on the treatment outcome, especially in intracranial radiosurgery applications where the corresponding tolerances are, typically, less than 1 mm. Experimental assessment of the total geometric accuracy in small field radiotherapy applications requires a robust end-to-end methodology capable of simulating every link of the whole treatment chain: From patient imaging and irradiation planning to patient setup and dose delivery. In addition, any effort towards the improvement of the total geometric accuracy in clinical applications involves not only the evaluation but also the characterization of the individual geometric uncertainty components.

This thesis presents a novel experimental procedure based on polymer gel dosimeters, which allows for both the evaluation and the characterization of the total geometric uncertainty ascribed to clinical Gamma Knife radiosurgery applications, in which solely MR images are employed for treatment planning purposes. Exploiting the 3D character of polymer gel dosimeters, the multipoint and multiscan approach presented in section II.B1 allows for geometric uncertainty measurements in an extended region of the Leksell stereotactic space (LCS), while being capable of identifying and assessing the individual components contributing to the total spatial uncertainty. Results obtained using a 3D T_2 -weighted pulse sequence and a polymer gel spherical phantom indicate that the selection of both the frequency encoding axis and the read gradient polarity during MRI acquisition may affect the magnitude as well as the spatial components of the total geometric uncertainty associated with the entire Gamma Knife treatment delivery procedure. Under the specific experimental conditions applied, it was found that the selection of the x -axis of the LCS for frequency encoding promotes spatial accuracy along the z -axis direction.

ΙΙΙ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ I. Das, M.B. Downes, A. Kassaei, Z. Tochner, "Choice of Radiation Detector in Dosimetry of Stereotactic Radiosurgery-Radiotherapy," *Journal of Radiosurgery* **3**, 177-186 (2000).
- ² S. Li, P. Medin, S. Pillai, T. Solberg, "SU-EE-A1-02: Analysis of Photon Beam Data From Multiple Institutions: An Argument for Reference Data," *Medical physics* **33**, 1991-1991 (2006).
- ³ M.M. Aspradakis, J.P. Byrne, H. Palmans, K. Conway, K. Rosser, A.P. Warrington, S. and Duane, "Small Field MV Photon Dosimetry," in *IPEM Report 103* (IPEM, York, UK, 2010).
- ⁴ I.J. Das, G.X. Ding, A. Ahnesjo, "Small fields: nonequilibrium radiation dosimetry," *Med Phys* **35**, 206-215 (2008).
- ⁵ A.E. Nahum, "Perturbation effects in dosimetry: Part I. Kilovoltage x-rays and electrons," *Phys Med Biol* **41**, 1531-1580 (1996).
- ⁶ M.B. Sharpe, D.A. Jaffray, J.J. Battista, P. Munro, "Extrafocal radiation: a unified approach to the prediction of beam penumbra and output factors for megavoltage x-ray beams," *Med Phys* **22**, 2065-2074 (1995).
- ⁷ T.C. Zhu, B.E. Bjarngard, "The head-scatter factor for small field sizes," *Med Phys* **21**, 65-68 (1994).
- ⁸ T.C. Zhu, B.E. Bjarngard, "The fraction of photons undergoing head scatter in x-ray beams," *Phys Med Biol* **40**, 1127-1134 (1995).
- ⁹ T.C. Zhu, B.E. Bjarngard, H. Shackford, "X-ray source and the output factor," *Med Phys* **22**, 793-798 (1995).
- ¹⁰ P. Francescon, S. Cora, C. Cavedon, P. Scalchi, S. Reccanello, F. Colombo, "Use of a new type of radiochromic film, a new parallel-plate micro-chamber, MOSFETs, and TLD 800 microcubes in the dosimetry of small beams," *Med Phys* **25**, 503-511 (1998).
- ¹¹ O.A. Sauer, J. Wilbert, "Measurement of output factors for small photon beams," *Med Phys* **34**, 1983-1988 (2007).
- ¹² E. Pappas, T.G. Maris, A. Papadakis, F. Zacharopoulou, J. Damilakis, N. Papanikolaou, N. Gourtsoyiannis, "Experimental determination of the effect of detector size on profile measurements in narrow photon beams," *Med Phys* **33**, 3700-3710 (2006).

- ¹³ H. Bouchard, J. Seuntjens, J.F. Carrier, I. Kawrakow, "Ionization chamber gradient effects in nonstandard beam configurations," *Med. Phys.* **36**, 4654-4663 (2009).
- ¹⁴ W.U. Laub, T. Wong, "The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT," *Med Phys* **30**, 341-347 (2003).
- ¹⁵ F. Sanchez-Doblado, P. Andreo, R. Capote, A. Leal, M. Perucha, R. Arrans, L. Nunez, E. Mainegra, J.I. Lagares, E. Carrasco, "Ionization chamber dosimetry of small photon fields: a Monte Carlo study on stopping-power ratios for radiosurgery and IMRT beams," *Phys Med Biol* **48**, 2081-2099 (2003).
- ¹⁶ F. Verhaegen, I.J. Das, H. Palmans, "Monte Carlo dosimetry study of a 6 MV stereotactic radiosurgery unit," *Phys Med Biol* **43**, 2755-2768 (1998).
- ¹⁷ G. Cranmer-Sargison, S. Weston, J.A. Evans, N.P. Sidhu, D.I. Thwaites, "Implementing a newly proposed Monte Carlo based small field dosimetry formalism for a comprehensive set of diode detectors," *Med. Phys.* **38**, 6592 (2011).
- ¹⁸ I. Kawrakow, "Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. II. Application to ion chamber response simulations," *Med. Phys.* **27**, 499-513 (2000).
- ¹⁹ I. Kawrakow, "Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version," *Med. Phys.* **27**, 485-498 (2000).
- ²⁰ A.J. Scott, A.E. Nahum, J.D. Fenwick, "Using a Monte Carlo model to predict dosimetric properties of small radiotherapy photon fields," *Med Phys* **35**, 4671-4684 (2008).
- ²¹ A.J. Scott, A.E. Nahum, J.D. Fenwick, "Monte Carlo modeling of small photon fields: quantifying the impact of focal spot size on source occlusion and output factors, and exploring miniphantom design for small-field measurements," *Med Phys* **36**, 3132-3144 (2009).
- ²² J. Wulff, J.T. Heverhagen, K. Zink, I. Kawrakow, "Investigation of systematic uncertainties in Monte Carlo-calculated beam quality correction factors," *Phys. Med. Biol.* **55**, 4481-4493 (2010).
- ²³ M.M. Aspradakis, G.D. Lambert, A. Steele, "Elements of commissioning step-and-shoot IMRT: delivery equipment and planning system issues posed by small segment dimensions and small monitor units," *Med Dosim* **30**, 233-242 (2005).
- ²⁴ X.A. Li, M. Soubra, J. Szanto, L.H. Gerig, "Lateral electron equilibrium and electron contamination in measurements of head-scatter factors using miniphantoms and brass caps," *Med Phys* **22**, 1167-1170 (1995).

- ²⁵ E. Pantelis, A. Moutsatsos, K. Zourari, W. Kilby, C. Antypas, P. Papagiannis, P. Karaiskos, E. Georgiou, L. Sakelliou, "On the implementation of a recently proposed dosimetric formalism to a robotic radiosurgery system," *Med Phys* **37**, 2369-2379 (2010).
- ²⁶ Z. Yin, R.P. Hugtenburg, A.H. Beddoe, "Response corrections for solid-state detectors in megavoltage photon dosimetry," *Phys Med Biol* **49**, 3691-3702 (2004).
- ²⁷ K. Eklund, A. Ahnesjo, "Fast modelling of spectra and stopping-power ratios using differentiated fluence pencil kernels," *Phys Med Biol* **53**, 4231-4247 (2008).
- ²⁸ A. Wu, R.D. Zwicker, A.M. Kalend, Z. Zheng, "Comments on dose measurements for a narrow beam in radiosurgery," *Med Phys* **20**, 777-779 (1993).
- ²⁹ P. Andreo, D.T. Burns, K. Hohlfeld, M.S. Huq, T. Kanai, F. Laitano, V.G. Smyth, S. Vycknier, "Absorbed dose determination in external beam radiotherapy," Technical Report Series No. 398, International Atomic Energy Agency, Vienna, IAEA 2000).
- ³⁰ H. Bouchard, J. Seuntjens, I. Kawrakow, "A Monte Carlo method to evaluate the impact of positioning errors on detector response and quality correction factors in nonstandard beams," *Phys. Med. Biol.* **56**, 2617-2634 (2011).
- ³¹ P.R. Almond, P.J. Biggs, B.M. Coursey, W.F. Hanson, M.S. Huq, R. Nath, D.W. Rogers, "AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams," *Med Phys* **26**, 1847-1870 (1999).
- ³² F. Crop, N. Reynaert, G. Pittomvils, L. Paelinck, C. De Wagter, L. Vakaet, H. Thierens, "The influence of small field sizes, penumbra, spot size and measurement depth on perturbation factors for microionization chambers," *Phys Med Biol* **54**, 2951-2969 (2009).
- ³³ A. Krauss, R.P. Kapsch, "Calorimetric determination of kQ factors for NE 2561 and NE 2571 ionization chambers in 5 cm x 5 cm and 10 cm x 10 cm radiotherapy beams of 8 MV and 16 MV photons," *Phys Med Biol* **52**, 6243-6259 (2007).
- ³⁴ J. Seuntjens, F. Verhaegen, "Comments on 'ionization chamber dosimetry of small photon fields: a Monte Carlo study on stopping-power ratios for radiosurgery and IMRT beams'," *Phys Med Biol* **48**, L43-45; author reply L46-48 (2003).
- ³⁵ H. Bouchard, J. Seuntjens, "Ionization chamber-based reference dosimetry of intensity modulated radiation beams," *Med Phys* **31**, 2454-2465 (2004).
- ³⁶ R. Capote, F. Sanchez-Doblado, A. Leal, J.I. Lagares, R. Arrans, G.H. Hartmann, "An EGSnrc Monte Carlo study of the microionization chamber for

reference dosimetry of narrow irregular IMRT beamlets," *Med Phys* **31**, 2416-2422 (2004).

³⁷ A.L. McNiven, M. Mulligan, T. Kron, J.J. Battista, "The response of prototype plane-parallel ionization chambers in small megavoltage x-ray fields," *Med Phys* **33**, 3997-4004 (2006).

³⁸ F. Aaki, T. Ishidoya, T. Ikegami, N. Moribe, Y. Yamashita, "Application of a radiophotoluminescent glass plate dosimeter for small field dosimetry," *Med Phys* **32**, 1548-1554 (2005).

³⁹ F. Haryanto, M. Fippel, W. Laub, O. Dohm, F. Nusslin, "Investigation of photon beam output factors for conformal radiation therapy--Monte Carlo simulations and measurements," *Phys Med Biol* **47**, N133-143 (2002).

⁴⁰ C. McKerracher, D.I. Thwaites, "Assessment of new small-field detectors against standard-field detectors for practical stereotactic beam data acquisition," *Phys Med Biol* **44**, 2143-2160 (1999).

⁴¹ E. Pantelis, C. Antypas, L. Petrokokkinos, P. Karaiskos, P. Papagiannis, M. Kozicki, E. Georgiou, L. Sakelliou, I. Seimenis, "Dosimetric characterization of CyberKnife radiosurgical photon beams using polymer gels," *Med Phys* **35**, 2312-2320 (2008).

⁴² E. Pantelis, A. Moutsatsos, K. Zourari, L. Petrokokkinos, L. Sakelliou, W. Kilby, C. Antypas, P. Papagiannis, P. Karaiskos, E. Georgiou, I. Seimenis, "On the output factor measurements of the CyberKnife iris collimator small fields: Experimental determination of the $k(Q(\text{clin}),Q(\text{msr}))$ ($f(\text{clin}),f(\text{msr})$) correction factors for microchamber and diode detectors," *Med Phys* **39**, 4875-4885 (2012).

⁴³ M. Westermark, J. Arndt, B. Nilsson, A. Brahme, "Comparative dosimetry in narrow high-energy photon beams," *Phys Med Biol* **45**, 685-702 (2000).

⁴⁴ A. Moutsatsos, L. Petrokokkinos, P. Karaiskos, P. Papagiannis, E. Georgiou, K. Dardoufas, P. Sandilos, M. Torrens, E. Pantelis, I. Kantemiris, L. Sakelliou, I. Seimenis, "Gamma knife output factor measurements using VIP polymer gel dosimetry," *Med Phys* **36**, 4277-4287 (2009).

⁴⁵ P. Francescon, S. Cora, C. Cavedon, "Total scatter factors of small beams: a multidetector and Monte Carlo study," *Med Phys* **35**, 504-513 (2008).

⁴⁶ X.R. Zhu, J.J. Allen, J. Shi, W.E. Simon, "Total scatter factors and tissue maximum ratios for small radiosurgery fields: comparison of diode detectors, a parallel-plate ion chamber, and radiographic film," *Med Phys* **27**, 472-477 (2000).

⁴⁷ M. Heydarian, P.W. Hoban, A.H. Beddoe, "A comparison of dosimetry techniques in stereotactic radiosurgery," *Phys Med Biol* **41**, 93-110 (1996).

- ⁴⁸ K. Eklund, A. Ahnesjo, "Modeling silicon diode energy response factors for use in therapeutic photon beams," *Phys Med Biol* **54**, 6135-6150 (2009).
- ⁴⁹ R. Alfonso, P. Andreo, R. Capote, M.S. Huq, W. Kilby, P. Kjall, T.R. Mackie, H. Palmans, K. Rosser, J. Seuntjens, W. Ullrich, S. Vatnitsky, "A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields," *Med Phys* **35**, 5179-5186 (2008).
- ⁵⁰ P. Francescon, S. Cora, C. Cavedon, P. Scalchi, "Application of a Monte Carlo-based method for total scatter factors of small beams to new solid state micro-detectors," *JACMP* **10**, 2939 (2009).
- ⁵¹ P. Francescon, W. Kilby, N. Satariano, S. and Cora, "Monte Carlo simulated correction factors for machine specific reference field dose calibration and output factor measurement using fixed and iris collimators on the CyberKnife System," *Phys Med Biol* **57**, 3741-3758 (2012).
- ⁵² D.M. Gonzalez-Castano, L.B. Gonzalez, M.A. Gago-Arias, J. Pardo-Montero, F. Gomez, V. Luna-Vega, M. Sanchez, R. Lobato, "A convolution model for obtaining the response of an ionization chamber in static non standard fields," *Med. Phys.* **39**, 482 (2012).
- ⁵³ T. Kawachi, H. Saitoh, M. Inoue, T. Katayose, A. Myojoyama, K. Hatano, "Reference dosimetry condition and beam quality correction factor for CyberKnife beam," *Med Phys* **35**, 4591-4598 (2008).
- ⁵⁴ E. Pantelis, C. Antypas, I. Seimenis, M. Kozicki, L. Petrokokkinos, P. Papagianniss, E. Georgiou, "Output factor measurement of a G4 CyberKnife (R) image guided robotic SRS system using polymer gels," *Radiotherapy and Oncology* **84**, S140-S141 (2007).
- ⁵⁵ P. Francescon, S. Cora, C. Cavedon, "Erratum: ``Total scatter factors of small beams: A multidetector and Monte Carlo study" [*Med. Phys.* [bold 35], 504--513 (2008)]," *Medical physics* **37**, 947-947 (2010).
- ⁵⁶ S.J. Goetsch, "Linear accelerator and gamma knife-based stereotactic cranial radiosurgery: challenges and successes of existing quality assurance guidelines and paradigms," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **71**, S118-121 (2008).
- ⁵⁷ A. Mack, G. Mack, S. Scheib, H. Czempiel, H.J. Kreiner, N.J. Lomax, S. Gianolini, M. Rieker, D. Weltz, R. Wolff, A. Muacevic, B. Wowra, H.D. Bottcher, V. Seifert, "Quality assurance in stereotactic radiosurgery/radiotherapy according to DIN 6875-1," *Stereotact Funct Neurosurg* **82**, 235-243 (2004).
- ⁵⁸ A. Somigliana, G.M. Cattaneo, C. Fiorino, S. Borelli, A. del Vecchio, G. Zonca, E. Pignoli, G. Loi, R. Calandrino, R. Marchesini, "Dosimetry of Gamma Knife

and linac-based radiosurgery using radiochromic and diode detectors," *Phys Med Biol* **44**, 887-897 (1999).

⁵⁹ C. Yu, Z. Petrovich, G. Luxton, "Quality assurance of beam accuracy for Leksell Gamma Unit," *J Appl Clin Med Phys* **1**, 28-31 (2000).

⁶⁰ B. Heck, A. Jess-Hempfen, H.J. Kreiner, H. Schopgens, A. Mack, "Accuracy and stability of positioning in radiosurgery: long-term results of the Gamma Knife system," *Med Phys* **34**, 1487-1495 (2007).

⁶¹ A. Mack, S.G. Scheib, J. Major, S. Gianolini, G. Pazmandi, H. Feist, H. Czempiel, H.J. Kreiner, "Precision dosimetry for narrow photon beams used in radiosurgery-determination of Gamma Knife output factors," *Med Phys* **29**, 2080-2089 (2002).

⁶² F. Araki, T. Ikegami, T. Ishidoya, H.D. Kubo, "Measurements of Gamma-Knife helmet output factors using a radiophotoluminescent glass rod dosimeter and a diode detector," *Med Phys* **30**, 1976-1981 (2003).

⁶³ L. Kurjewicz, A. Berndt, "Measurement of Gamma Knife helmet factors using MOSFETs," *Med Phys* **34**, 1007-1012 (2007).

⁶⁴ L. Ma, P. Kjall, J. Novotny, H. Nordstrom, J. Johansson, L. Verhey, "A simple and effective method for validation and measurement of collimator output factors for Leksell Gamma Knife Perfexion," *Phys Med Biol* **54**, 3897-3907 (2009).

⁶⁵ L. Ma, X.A. Li, C.X. Yu, "An efficient method of measuring the 4 mm helmet output factor for the Gamma knife," *Phys Med Biol* **45**, 729-733 (2000).

⁶⁶ J.S. Tsai, M.J. Rivard, M.J. Engler, J.E. Mignano, D.E. Wazer, W.A. Shucart, "Determination of the 4 mm Gamma Knife helmet relative output factor using a variety of detectors," *Med Phys* **30**, 986-992 (2003).

⁶⁷ C. Yu, G. Luxton, M.L. Apuzzo, Z. Petrovich, "TLD measurements of the relative output factors for the Leksell Gamma Knife," *Stereotact Funct Neurosurg* **72 Suppl 1**, 150-158 (1999).

⁶⁸ P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, E. Tatsis, A. Angelopoulos, P. Baras, M. Kozicki, P. Papagiannis, J.M. Rosiak, L. Sakelliou, P. Sandilos, L. Vlachos, "Dose verification of single shot gamma knife applications using VIPAR polymer gel and MRI," *Phys Med Biol* **50**, 1235-1250 (2005).

⁶⁹ P. Papagiannis, P. Karaiskos, M. Kozicki, J.M. Rosiak, L. Sakelliou, P. Sandilos, I. Seimenis, M. Torrens, "Three-dimensional dose verification of the clinical application of gamma knife stereotactic radiosurgery using polymer gel and MRI," *Phys Med Biol* **50**, 1979-1990 (2005).

- ⁷⁰ L. Petrokokkinos, P. Baras, O. Benekos, I. Kantemiris, P. Karaikos, E. Pantelis, P. Papagiannis, L. Sakelliou, M. Torrens, "Gamma knife output factors revisited using polymer gel and MRI," *Radiother Oncol* **84**, S291 (2007).
- ⁷¹ C. Baldock, Y. De Deene, S. Doran, G. Ibbott, A. Jirasek, M. Lepage, K.B. McAuley, M. Oldham, L.J. Schreiner, "Polymer gel dosimetry," *Phys Med Biol* **55**, R1-63 (2010).
- ⁷² M.J. Day, G. Stein, "Chemical effects of ionizing radiation in some gels," *Nature* **166**, 146-147 (1950).
- ⁷³ H. Fricke, S. Morse, "The chemical action of Roentgen rays on dilute ferrous sulphate solutions as a measure of radiation dose," *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **18**, 430 (1927).
- ⁷⁴ H. Fricke, E.J. Hart, "Chemical Dosimetry," in *Radiation Dosimetry, Vol. 11*, edited by F.H. Attix, W.C. Roesch (Academic Press, New York, 1966).
- ⁷⁵ J.C. Gore, Y.S. Kang, R.J. Schulz, "Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging," *Phys Med Biol* **29**, 1189-1197 (1984).
- ⁷⁶ C. Baldock, P.J. Harris, A.R. Piercy, B. Healy, "Experimental determination of the diffusion coefficient in two-dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method," *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* **24**, 19 (2001).
- ⁷⁷ M.J. Maryanski, J. Gore, R. Schultz, "3-D radiation dosimetry by MRI: solvent proton relaxation enhancement by radiation-controlled polymerisation and cross-linking in gels," *Proc. Int. Soc. for Magnetic Resonance in Medicine* 1992).
- ⁷⁸ R. Kennan, M.J. Maryanski, J. Zhong, J. Gore, "Hydrodynamic effects and cross relaxation in cross linked polymer gels," *Proc. Int. Soc. for Magnetic Resonance in Medicine* 1992).
- ⁷⁹ M.J. Maryanski, R.J. Schulz, G.S. Ibbott, J.C. Gatenby, J. Xie, D. Horton, J.C. Gore, "Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter," *Phys Med Biol* **39**, 1437-1455 (1994).
- ⁸⁰ C. Baldock, R.P. Burford, N. Billingham, G.S. Wagner, S. Patval, R.D. Badawi, S.F. Keevil, "Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry," *Phys Med Biol* **43**, 695-702 (1998).
- ⁸¹ M. Kozicki, P. Maras, K. Rybka, T. Bieganski, S. Kadlubowski, L. Petrokokkinos, "On the development of the VIPAR polymer gel dosimeter for three-dimensional dose measurements," *Macromol. Symp.* **254**, 345-352 (2007).

- ⁸² M. Lepage, P.M. Jayasakera, S.Å.J. Bäck, C. Baldock, "Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers," *Physics in Medicine and Biology* **46**, 2665 (2001).
- ⁸³ E. Pappas, T. Maris, A. Angelopoulos, M. Papparigopoulou, L. Sakelliou, P. Sandilos, S. Voyiatzi, L. Vlachos, "A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry," *Phys Med Biol* **44**, 2677-2684 (1999).
- ⁸⁴ L. Petrokokkinos, M. Kozicki, E. Pantelis, C. Antypas, J. Fijuth, P. Karaiskos, L. Sakelliou, I. Seimenis, "Characterization of a new polymer gel for radiosurgery dosimetry using Magnetic Resonance Imaging," *Journal of Instrumentation*, P06018 (2009).
- ⁸⁵ P. Sandilos, A. Angelopoulos, P. Baras, K. Dardoufas, P. Karaiskos, P. Kipouros, M. Kozicki, J.M. Rosiak, L. Sakelliou, I. Seimenis, L. Vlahos, "Dose verification in clinical IMRT prostate incidents," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59**, 1540-1547 (2004).
- ⁸⁶ P. Fong, D. Keil, M. Does, J. Gore, "Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere," *Phys. Med. Biol.* **46**, 3105 (2001).
- ⁸⁷ R.J. Senden, P. De Jean, K.B. McAuley, L.J. Schreiner, "Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different monomers," *Phys Med Biol* **51**, 3301-3314 (2006).
- ⁸⁸ M.J. Maryanski, "Scavenging is no magic," *Phys Med Biol* **47**, L11-12; author reply L12-14 (2002).
- ⁸⁹ M.J. Maryanski, Y.Z. Zastavker, J.C. Gore, "Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: II. Optical properties of the BANG polymer gel," *Phys Med Biol* **41**, 2705-2717 (1996).
- ⁹⁰ J.C. Gore, M. Ranade, M.J. Maryanski, R.J. Schulz, "Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner," *Phys Med Biol* **41**, 2695-2704 (1996).
- ⁹¹ M. Oldham, J.H. Siewerdsen, A. Shetty, D.A. Jaffray, "High resolution gel-dosimetry by optical-CT and MR scanning," *Med Phys* **28**, 1436-1445 (2001).
- ⁹² M. Oldham, J.H. Siewerdsen, S. Kumar, J. Wong, D.A. Jaffray, "Optical-CT gel-dosimetry I: basic investigations," *Med Phys* **30**, 623-634 (2003).
- ⁹³ J.G. Wolodzko, C. Marsden, A. Appleby, "CCD imaging for optical tomography of gel radiation dosimeters," *Med Phys* **26**, 2508-2513 (1999).

- ⁹⁴ M. Hilts, C. Audet, C. Duzenli, A. Jirasek, "Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study," *Phys Med Biol* **45**, 2559-2571 (2000).
- ⁹⁵ M. Hilts, A. Jirasek, C. Duzenli, "Technical considerations for implementation of x-ray CT polymer gel dosimetry," *Phys Med Biol* **50**, 1727-1745 (2005).
- ⁹⁶ S. Brindha, A.J. Venning, B. Hill, C. Baldock, "Experimental study of attenuation properties of normoxic polymer gel dosimeters," *Phys Med Biol* **49**, N353-361 (2004).
- ⁹⁷ J.V. Trapp, G. Michael, Y. de Deene, C. Baldock, "Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters," *Phys Med Biol* **47**, 4247-4258 (2002).
- ⁹⁸ Y. De Deene, "Fundamentals of MRI measurements for gel dosimetry," *J. Phys.: Conf. Ser.* **3**, 87 (2004).
- ⁹⁹ P. Baras, I. Seimenis, P. Kipouros, P. Papagiannis, A. Angelopoulos, L. Sakelliou, E. Pappas, D. Baltas, P. Karaikos, P. Sandilos, L. Vlachos, "Polymer gel dosimetry using a three-dimensional MRI acquisition technique," *Med Phys* **29**, 2506-2516 (2002).
- ¹⁰⁰ Y. De Deene, C. Baldock, "Optimization of multiple spin-echo sequences for 3D polymer gel dosimetry," *Phys. Med. Biol.* **47**, 3117 (2002).
- ¹⁰¹ Y. De Deene, R. Van de Walle, E. Achten, C. De Wagter, "Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry," *Signal Process.* **70**, 85 (1998).
- ¹⁰² L. Petrokokkinos, A. Moutsatsos, P. Karaikos, V. Kouridou, E. Pantelis, P. Papagiannis, I. Seimenis, "On the use of VIP gel dosimetry in HDR brachytherapy," *Journal of Physics: Conference Series*, 012051 (2009).
- ¹⁰³ A. Ertl, W. Saringer, K. Heimberger, P. Kindl, "Quality assurance for the Leksell gamma unit: considering magnetic resonance image-distortion and delineation failure in the targeting of the internal auditory canal," *Med Phys* **26**, 166-170 (1999).
- ¹⁰⁴ A.P. Jones, "Diagnostic imaging as a measuring device for stereotactic neurosurgery," *Physiol Meas* **14**, 91-112 (1993).
- ¹⁰⁵ M. Debois, R. Oyen, F. Maes, G. Verswijvel, G. Gatti, H. Bosmans, M. Feron, E. Bellon, G. Kutcher, H. Van Poppel, L. Vanuytsel, "The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **45**, 857-865 (1999).
- ¹⁰⁶ R.C. Krempien, K. Schubert, D. Zierhut, M.C. Steckner, M. Treiber, W. Harms, U. Mende, D. Latz, M. Wannemacher, F. Wenz, "Open low-field magnetic

resonance imaging in radiation therapy treatment planning," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53**, 1350-1360 (2002).

¹⁰⁷ B.H. Kristensen, F.J. Laursen, V. Logager, P.F. Geertsen, A. Krarup-Hansen, "Dosimetric and geometric evaluation of an open low-field magnetic resonance simulator for radiotherapy treatment planning of brain tumours," *Radiother Oncol* **87**, 100-109 (2008).

¹⁰⁸ M. O'Donnell, W.A. Edelstein, "NMR imaging in the presence of magnetic field inhomogeneities and gradient field nonlinearities," *Med Phys* **12**, 20-26 (1985).

¹⁰⁹ Y. Watanabe, E. Han, "Image registration accuracy of GammaPlan: a phantom study," *J Neurosurg* **109 Suppl**, 21-24 (2008).

¹¹⁰ L.N. Baldwin, K. Wachowicz, B.G. Fallone, "A two-step scheme for distortion rectification of magnetic resonance images," *Med Phys* **36**, 3917-3926 (2009).

¹¹¹ L.N. Baldwin, K. Wachowicz, S.D. Thomas, R. Rivest, B.G. Fallone, "Characterization, prediction, and correction of geometric distortion in 3 T MR images," *Med Phys* **34**, 388-399 (2007).

¹¹² H. Chang, J.M. Fitzpatrick, "A technique for accurate magnetic resonance imaging in the presence of field inhomogeneities," *IEEE Trans Med Imaging* **11**, 319-329 (1992).

¹¹³ S.J. Doran, L. Charles-Edwards, S.A. Reinsberg, M.O. Leach, "A complete distortion correction for MR images: I. Gradient warp correction," *Phys Med Biol* **50**, 1343-1361 (2005).

¹¹⁴ R.C. Orth, P. Sinha, E.L. Madsen, G. Frank, F.R. Korosec, T.R. Mackie, M.P. Mehta, "Development of a unique phantom to assess the geometric accuracy of magnetic resonance imaging for stereotactic localization," *Neurosurgery* **45**, 1423-1429; discussion 1429-1431 (1999).

¹¹⁵ S.A. Reinsberg, S.J. Doran, E.M. Charles-Edwards, M.O. Leach, "A complete distortion correction for MR images: II. Rectification of static-field inhomogeneities by similarity-based profile mapping," *Phys Med Biol* **50**, 2651-2661 (2005).

¹¹⁶ D. Wang, D.M. Doddrell, G. Cowin, "A novel phantom and method for comprehensive 3-dimensional measurement and correction of geometric distortion in magnetic resonance imaging," *Magn Reson Imaging* **22**, 529-542 (2004).

¹¹⁷ L. Chen, R.A. Price, Jr., L. Wang, J. Li, L. Qin, S. McNeeley, C.M. Ma, G.M. Freedman, A. Pollack, "MRI-based treatment planning for radiotherapy: dosimetric verification for prostate IMRT," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **60**, 636-647 (2004).

- ¹¹⁸ A.S. Jackson, S.A. Reinsberg, S.A. Sohaib, E.M. Charles-Edwards, S.A. Mangar, C.P. South, M.O. Leach, D.P. Dearnaley, "Distortion-corrected T2 weighted MRI: a novel approach to prostate radiotherapy planning," *Br J Radiol* **80**, 926-933 (2007).
- ¹¹⁹ A. Mack, R. Wolff, S. Scheib, M. Rieker, D. Wetz, G. Mack, H.J. Kreiner, U. Pilatus, F.E. Zanella, H.D. Bottcher, V. Seifert, "Analyzing 3-tesla magnetic resonance imaging units for implementation in radiosurgery," *J Neurosurg* **102 Suppl**, 158-164 (2005).
- ¹²⁰ T. Stanescu, H.S. Jans, N. Pervez, P. Stavrev, B.G. Fallone, "A study on the magnetic resonance imaging (MRI)-based radiation treatment planning of intracranial lesions," *Phys Med Biol* **53**, 3579-3593 (2008).
- ¹²¹ Y.K. Lee, M. Bollet, G. Charles-Edwards, M.A. Flower, M.O. Leach, H. McNair, E. Moore, C. Rowbottom, S. Webb, "Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone," *Radiother Oncol* **66**, 203-216 (2003).
- ¹²² P.C. Lauterbur, "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance," *Nature* **242**, 190-191 (1973).
- ¹²³ P. Mansfield, P.K. Grannell, "NMR "Diffraction" in solids?," *J Phys C* **6**, L 422 (1973).
- ¹²⁴ P.A. Jursinic, K. Rickert, T.A. Gennarelli, C.J. Schultz, "Effect of image uncertainty on the dosimetry of trigeminal neuralgia irradiation," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **62**, 1559-1567 (2005).
- ¹²⁵ L.R. Schad, H.H. Ehrlicke, B. Wowra, G. Layer, R. Engenhardt, H.U. Kauczor, H.J. Zabel, G. Brix, W.J. Lorenz, "Correction of spatial distortion in magnetic resonance angiography for radiosurgical treatment planning of cerebral arteriovenous malformations," *Magn Reson Imaging* **10**, 609-621 (1992).
- ¹²⁶ J.F. Schenck, "The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds," *Med Phys* **23**, 815-850 (1996).
- ¹²⁷ T.A. Bley, O. Wieben, C.J. Francois, J. Brittain, S.B. Reeder, "Fat and Water Magnetic Resonance Imaging," *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **31**, 4-18 (2010).
- ¹²⁸ P. Jezzard, R.S. Balaban, "Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations," *Magn Reson Med* **34**, 65-73 (1995).

- ¹²⁹ Y. De Deene, C. De Wagter, W. De Neve, E. Achten, "Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I. Analysis and compensation of eddy currents," *Phys Med Biol* **45**, 1807-1823 (2000).
- ¹³⁰ A. Fasso`, A. Ferrari, J. Ranft, P.R. Sala, "FLUKA: a multi-particle transport code."
- ¹³¹ A. Fasso`, A. Ferrari, S. Roesler, P.R. Sala, G. Battistoni, F. Cerutti, E. Gadioli, M.V. Garzelli, F. Ballarini, A. Ottolenghi, A. Empl, J. Ranft, "The physics models of FLUKA: status and recent developments."
- ¹³² F.M. Al-Dweri, A.M. Lallena, "A simplified model of the source channel of the Leksell Gamma Knife: testing multisource configurations with PENELOPE," *Phys Med Biol* **49**, 3441-3453 (2004).
- ¹³³ J.Y. Cheung, K.N. Yu, R.T. Ho, C.P. Yu, "Monte Carlo calculated output factors of a Leksell Gamma Knife unit," *Phys Med Biol* **44**, N247-249 (1999).
- ¹³⁴ J. Trnka, J. Novotny, Jr., J. Kluson, "MCNP-based computational model for the Leksell gamma knife," *Med Phys* **34**, 63-75 (2007).
- ¹³⁵ F. Arakia, N. Moribe, T. Shimonobou, Y. Yamashita, "Dosimetric properties of radiophotoluminescent glass rod detector in high-energy photon beams from a linear accelerator and cyber-knife," *Med Phys* **31**, 1980-1986 (2004).
- ¹³⁶ P.W. Hoban, M. Heydarian, W.A. Beckham, A.H. Beddoe, "Dose rate dependence of a PTW diamond detector in the dosimetry of a 6 MV photon beam," *Phys Med Biol* **39**, 1219-1229 (1994).
- ¹³⁷ W.U. Laub, T.W. Kaulich, F. Nusslin, "Energy and dose rate dependence of a diamond detector in the dosimetry of 4-25 MV photon beams," *Med Phys* **24**, 535-536 (1997).
- ¹³⁸ C. De Angelis, S. Onori, M. Pacilio, G.A. Cirrone, G. Cuttone, L. Raffaele, M. Bucciolini, S. Mazzocchi, "An investigation of the operating characteristics of two PTW diamond detectors in photon and electron beams," *Med Phys* **29**, 248-254 (2002).
- ¹³⁹ C. McKerracher, D.I. Thwaites, "Notes on the construction of solid-state detectors," *Radiother Oncol* **79**, 348-351 (2006).
- ¹⁴⁰ S. Devic, J. Seuntjens, E. Sham, E.B. Podgorsak, C.R. Schmidtlein, A.S. Kirov, C.G. Soares, "Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner," *Med Phys* **32**, 2245-2253 (2005).

- ¹⁴¹ M. Todorovic, M. Fischer, F. Cremers, E. Thom, R. Schmidt, "Evaluation of GafChromic EBT prototype B for external beam dose verification," *Med Phys* **33**, 1321-1328 (2006).
- ¹⁴² A. Moutsatsos, L. Petrokokkinos, K. Zourari, P. Papagiannis, P. Karaiskos, K. Dardoufas, J. Damilakis, I. Seimenis, E. Georgiou, "Gamma Knife relative dosimetry using VIP polymer gel and EBT radiochromic films," *Journal of Physics: Conference Series* **164**, 012053 (2009).
- ¹⁴³ P. Kipouros, E. Pappas, P. Baras, D. Hatzipanayoti, P. Karaiskos, L. Sakelliou, P. Sandilos, I. Seimenis, "Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry," *Phys Med Biol* **46**, 2143-2159 (2001).
- ¹⁴⁴ A. Berg, M. Pernkopf, C. Waldhausl, W. Schmidt, E. Moser, "High resolution MR based polymer dosimetry versus film densitometry: a systematic study based on the modulation transfer function approach," *Phys Med Biol* **49**, 4087-4108 (2004).
- ¹⁴⁵ J. Fan, K. Paskalev, L. Wang, L. Jin, J. Li, A. Eldeeb, C. Ma, "Determination of output factors for stereotactic radiosurgery beams," *Med Phys* **36**, 5292-5300 (2009).
- ¹⁴⁶ F. Araki, "Monte Carlo study of a Cyberknife stereotactic radiosurgery system," *Med Phys* **33**, 2955-2963 (2006).
- ¹⁴⁷ R.E. Drzymala, R.C. Wood, J. Levy, "Calibration of the Gamma Knife using a new phantom following the AAPM TG51 and TG21 protocols," *Med Phys* **35**, 514-521 (2008).
- ¹⁴⁸ R. Jeraj, T.R. Mackie, J. Balog, G. Olivera, "Dose calibration of nonconventional treatment systems applied to helical tomotherapy," *Med Phys* **32**, 570-577 (2005).
- ¹⁴⁹ O.A. Sauer, "Determination of the quality index (Q) for photon beams at arbitrary field sizes," *Med Phys* **36**, 4168-4172 (2009).
- ¹⁵⁰ BJR, "Central axis depth dose data for use in radiotherapy," *Br. J. Radiol. Suppl.* **25**, 62-107 (1996).
- ¹⁵¹ P. Sharpe, J. Sephton, presented at the In: Proceedings of the 216th PTB Seminar "Alanine Dosimetry for Clinical Applications"2006 (unpublished).
- ¹⁵² M. Anton, R.P. Kapsch, M. Krystek, F. Renner, "Response of the alanine/ESR dosimetry system to MV X-rays relative to (60)Co radiation," *Phys Med Biol* **53**, 2753-2770 (2008).

- ¹⁵³ G.G. Zeng, M.R. McEwen, D.W. Rogers, N.V. Klassen, "An experimental and Monte Carlo investigation of the energy dependence of alanine/EPR dosimetry: I. Clinical x-ray beams," *Phys Med Biol* **49**, 257-270 (2004).
- ¹⁵⁴ "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) " (International Organization for Standardization 1995).
- ¹⁵⁵ P. Castro, F. Garcia-Vicente, C. Minguez, A. Floriano, D. Seviliano, L. Perez, J.J. and Torres, "Study of the uncertainty in the determination of the absorbed dose to water during external beam radiotherapy calibration," *JACMP* **9**, 70-86 (2007).
- ¹⁵⁶ P. Francescon, S. Cora, C. Cavedon, P. Scalchi, J. Stancanello, "CyberKnife dosimetric beam characteristics: Comparison between experimental results and Monte Carlo simulation," in *Robotic Radiosurgery, Vol. 1* (CyberKnife Society, Sunnyvale, 2005), pp. 271-280.
- ¹⁵⁷ G. Xiong, D.W. Rogers, "Relationship between %dd(10)x and stopping-power ratios for flattening filter free accelerators: a Monte Carlo study," *Med Phys* **35**, 2104-2109 (2008).
- ¹⁵⁸ S. Agostinelli, S. Garelli, M. Piergentili, F. Foppiano, "Response to high-energy photons of PTW31014 PinPoint ion chamber with a central aluminum electrode," *Med Phys* **35**, 3293-3301 (2008).
- ¹⁵⁹ D.M. Gonzalez-Castano, G.H. Hartmann, F. Sanchez-Doblado, F. Gomez, R.P. Kapsch, J. Pena, R. Capote, "The determination of beam quality correction factors: Monte Carlo simulations and measurements," *Phys Med Biol* **54**, 4723-4741 (2009).
- ¹⁶⁰ G.G. Echner, W. Kilby, M. Lee, E. Earnst, S. Sayeh, A. Schlaefer, B. Rhein, J.R. Dooley, C. Lang, O. Blanck, E. Lessard, C.R. Maurer, Jr., W. Schlegel, "The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery," *Phys Med Biol* **54**, 5359-5380 (2009).
- ¹⁶¹ Y. De Deene, R. Van de Walle, E. Achten, C. and De Wagter, "Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry," *Signal Process.* **70**, 85-101 (1998).
- ¹⁶² Y. Watanabe, T. Akimitsu, Y. Hirokawa, R.B. Mooij, G.M. Perera, "Evaluation of dose delivery accuracy of Gamma Knife by polymer gel dosimetry," *J Appl Clin Med Phys* **6**, 133-142 (2005).
- ¹⁶³ G. Bednarz, M.B. Downes, B.W. Corn, W.J. Curran, H.W. Goldman, "Evaluation of the spatial accuracy of magnetic resonance imaging-based stereotactic target localization for gamma knife radiosurgery of functional disorders," *Neurosurgery* **45**, 1156-1161; discussion 1161-1153 (1999).

- ¹⁶⁴ Y. Watanabe, G.M. Perera, R.B. Mooij, "Image distortion in MRI-based polymer gel dosimetry of gamma knife stereotactic radiosurgery systems," *Med Phys* **29**, 797-802 (2002).
- ¹⁶⁵ C. Yu, M.L. Apuzzo, C.S. Zee, Z. Petrovich, "A phantom study of the geometric accuracy of computed tomographic and magnetic resonance imaging stereotactic localization with the Leksell stereotactic system," *Neurosurgery* **48**, 1092-1098; discussion 1098-1099 (2001).
- ¹⁶⁶ F. Chen, C.F. Graeff, O. Baffa, "K-band EPR dosimetry: small-field beam profile determination with miniature alanine dosimeter," *Appl Radiat Isot* **62**, 267-271 (2005).
- ¹⁶⁷ N. Massager, L. Abeloos, D. Devriendt, M. Op de Beeck, M. Levivier, "Clinical evaluation of targeting accuracy of gamma knife radiosurgery in trigeminal neuralgia," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**, 1514-1520 (2007).
- ¹⁶⁸ Y. Watanabe, R. Mooij, G.M. Perera, M.J. Maryanski, "Heterogeneity phantoms for visualization of 3D dose distributions by MRI-based polymer gel dosimetry," *Med Phys* **31**, 975-984 (2004).
- ¹⁶⁹ A. Moutsatsos, P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, L. Sakelliou, E. Pantelis, E. Georgiou, M. Torrents, I. Seimenis, "Assessment and characterization of the total geometric uncertainty in Gamma Knife radiosurgery using polymer gels," *Med Phys* **40**, 031704 (2013).
- ¹⁷⁰ A. Moutsatsos, P. Karaiskos, L. Petrokokkinos, K. Zourari, E. Pantelis, L. Sakelliou, I. Seimenis, C. Constantinou, A. Peraticou, E. Georgiou, "On the use of polymer gels for assessing the total geometrical accuracy in clinical Gamma Knife radiosurgery applications," *Journal of Physics: Conference Series* **250**, 5 (2010).
- ¹⁷¹ C. Antypas, E. Pantelis, "Performance evaluation of a CyberKnife G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system," *Phys. Med. Biol.* **53**, 4697-4718 (2008).
- ¹⁷² Z. Chen, C.M. Ma, K. Paskalev, J. Li, J. Yang, T. Richardson, L. Palacio, X. Xu, L. Chen, "Investigation of MR image distortion for radiotherapy treatment planning of prostate cancer," *Phys Med Biol* **51**, 1393-1403 (2006).
- ¹⁷³ J. Novotny, Jr., J. Vymazal, J. Novotny, D. Tlachacova, M. Schmitt, P. Chuda, D. Urgosik, R. Liscak, "Does new magnetic resonance imaging technology provide better geometrical accuracy during stereotactic imaging?," *J Neurosurg* **102 Suppl**, 8-13 (2005).
- ¹⁷⁴ Y. Watanabe, C.K. Lee, B.J. Gerbi, "Geometrical accuracy of a 3-tesla magnetic resonance imaging unit in Gamma Knife surgery," *J Neurosurg* **105 Suppl**, 190-193 (2006).

¹⁷⁵ D.M. Poetker, P.A. Jursinic, C.L. Runge-Samuelson, P.A. Wackym, "Distortion of magnetic resonance images used in gamma knife radiosurgery treatment planning: implications for acoustic neuroma outcomes," *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology **26**, 1220-1228 (2005).

¹⁷⁶ T.S. Sumanaweera, J.R. Adler, Jr., S. Napel, G.H. Glover, "Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery," *Neurosurgery* **35**, 696-703; discussion 703-694 (1994).