

**UNIVERSITATEA „BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE FIZICĂ  
SPECIALIZAREA BIOFIZICĂ ȘI FIZICĂ MEDICALĂ**

# **LUCRARE DE DISERTAȚIE**

Conducător științific

**Conf. Dr. habil. Bálint Zoltán**

Coordonator științific

**Drd. Sălăgean Ghizela-Ana-Maria**

Absolvent:

**Cristoreanu Andra-Florina**

**2023**



**Universitatea „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca**  
**Facultatea de Fizică**  
**Specializarea Biofizică și Fizică Medicală**



**Lucrare de Disertație**

**Protejarea hipocampului în cazul iradierii cerebrale**  
**(Whole brain radiotherapy with Hippocampal sparing)**

Conducător științific

**Conf. Dr. habil. Bálint Zoltán**

Coordonator științific

**Drd. Sălăgean Ghizela-Ana-Maria**

Absolvent:

**Cristoreanu Andra-Florina**

**2023**

# Cuprins:

<b>Capitolul I. Introducere.....</b>	<b>7</b>
1.1. Descrierea biologică a hipocampului și rolul acestuia .....	7
1.2. Descrierea aparaturii.....	8
1.2.1. Computer Tomograful (CT) și simulatorul Computer Tomograf ( <i>CTsim</i> ).....	8
1.2.2. Imagistică prin Rezonanța magnetică nucleară (IRM) .....	9
1.2.3. Sisteme de imobilizare .....	11
1.2.4. Acceleratorul liniar medical de particule - LINAC .....	14
1.2.5. Fantom Octavius 4D .....	16
<b>Capitolul II. Selecția pacienților. Descriere planning.....</b>	<b>18</b>
2.1. Selecția pacienților .....	18
2.2. Tehnici de iradiere .....	20
2.2.1. Radioterapia 3D Conformațională ( <i>Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT)</i> ) .....	20
2.2.2. Radioterapie cu intensitate modulată ( <i>Intensity-modulated radiation therapy - IMRT</i> ) .....	21
2.2.3. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) .....	22
<b>Capitolul III. Rezultate și interpretare .....</b>	<b>24</b>
3.1. Conturarea organelor la risc .....	25
3.2. Plan QA (Quality assurance plan)- procedura QA .....	34
3.4. Etapele de livrare a tratamentului.....	36
<b>Concluzii.....</b>	<b>37</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>38</b>

## Abstract (RO)

Scopul acestui studiu retrospectiv a fost de a dezvolta și de a evalua cel mai optim plan de tratament de radioterapie pentru pacienții diagnosticați cu cancer la nivelul cutiei craniene cu multiple metastaze locale.

Am evaluat procesul prin care trece un pacient care se încadrează în linia de tratament de radioterapie adjuvantă cu tehnica „*hippocampal sparing*” (protejarea hipocampului). Această tehnică presupune atenuarea toxicității neurocognitive induse de radiații, deoarece hipocampul reprezintă o componentă principală în învățare, memorie, procesare spațială și inhibiție comportamentală.

Am avut în vedere realizarea a câte trei planuri de tratament, cu trei tehnici diferite pentru fiecare pacient (3D-CRT, IMRT, VMAT). Calculul planului cu tehnica 3D conformațională are în vedere utilizarea a două câmpuri statice opuse, cu angulația gantry la 90, respectiv 270 de grade, cu închiderea colimatoarelor lamelare pe secțiunea în care este conturat hipocampul. Această tehnică nu este una foarte optimă, deoarece are loc nu numai scăderea dozei la nivelul hipocampului, dar și compromiterea acoperirii volumului tumoral. Calculul planului cu tehnica IMRT are în vedere utilizarea mai multor câmpuri de iradiere fixe setate sub diferite unghiuri astfel încât să se poată obține o acoperire cât mai mare a zonelor afectate și obținerea unei doze cât mai mici asupra hipocampului și asupra zonelor sănătoase. Colimatoarele lamelare se schimbă foarte rapid între perioadele de livrare a fasciculului realizând o altă conformație a fasciculului. Tehnica VMAT permite realizarea de distribuții precise ale dozei de radiație, asigurând o acoperire îmbunătățită a volumului țintă și minimizarea expunerii țesuturilor sănătoase în comparație cu metodele convenționale de radioterapie.

Ca rezultate, în cazul tuturor pacienților acoperirea volumului țintă, are o valoare de peste 95% ceea ce sugerează faptul că volumul țintă este acoperit și se încadrează în limitele impuse de ghiduri. Valoarea CI este mai mare de 0.5, ceea ce ne indică faptul că doza livrată are o omogenitate crescută, iar HI este apropiat de valoarea 1, valoarea ideală, care ne indică raportul optim al densităților.

În această lucrare am arătat că în cazul *hippocampal sparing*-ului cel mai optim plan de tratament este cel prin tehnica VMAT, aceasta prezentând îmbunătățiri nu doar la nivelul acoperirii volumului țintă cu doza dorită, ci și la evitarea iradierii organelor la risc, astfel evitându-se expunerea pacientului la diferite toxicități datorate iradierii involuntare a organelor la risc.

## Abstract (EN)

The aim of this retrospective study was to develop and evaluate the optimal radiotherapy treatment plan for patients diagnosed with multiple brain metastases. We assessed the process of patients eligible for adjuvant radiotherapy treatment using the „*hippocampal sparing*” technique, which aims to reduce neurocognitive toxicity induced by radiation. The hippocampus plays a crucial role in learning, memory, spatial processing, and behavioral inhibition; thus, it needs to be protected from radiation.

We considered three treatment plans, each employing three different techniques for every patient (3D-CRT, IMRT, VMAT). The calculation of the 3D conformal plan involved using two opposed static fields with gantry angles of 90 and 270 degrees, with the multileaf collimators closed in the section where the hippocampus was contoured. Although this technique reduces the dose to the hippocampus, it compromises tumor volume coverage and it is suboptimal. The IMRT plan calculation uses multiple fixed irradiation fields set at different angles to achieve better coverage of affected areas while minimizing the dose to the hippocampus and healthy tissues. The multileaf collimators rapidly change during beam delivery, resulting in a different beam conformation. The VMAT technique allows for precise radiation dose distribution, ensuring improved target volume coverage and minimizing exposure to healthy tissues compared to conventional radiotherapy methods.

As results, in all patients, the target volume coverage exceeded 95%, suggesting that the target volume was adequately covered within the limits set by guidelines. The conformity index (CI) was greater than 0.5, indicating a high dose homogeneity, and the homogeneity index (HI) approached the ideal value of 1, indicating an optimal density ratio.

In this study, we demonstrated that for „*hippocampal sparing*”, the most optimal treatment plan is achieved by using the VMAT technique, which not only improves the coverage of the target volume with the desired dose, but also avoids irradiation of organs at risk, thereby minimizing the patient's exposure to potential toxicities associated with unintentional radiation of organs at risk.

## Introducere

În prezenta lucrare am realizat un studiu retrospectiv pe șapte cazuri în care am evaluat procesul prin care trece un pacient care se încadrează în linia de tratament de radioterapie adjuvantă cu tehnica „*hippocampal sparing*” (protejarea hipocampului). Această tehnică presupune atenuarea toxicității neurocognitive induse de radiații. Un efect al acestor radiații este inflamarea zonei iradiate, în cazul de față iradierea totală a creierului pacienților diagnosticați cu metastaze cerebrale multiple. Am urmărit în cadrul lucrării o reducere a dozei de radiații la nivelul hipocampului pentru a limita inflamația indusă de către acestea, deoarece hipocampul reprezintă o componentă principală în memorie, procesare spațială și inhibiție comportamentală.

Lucrarea este structurată în trei capitole. Primul capitol cuprinde introducerea și reperetele teoretice despre hipocamp și aparatura medicală utilizată: computer tomograf, simulator computer tomograf, rezonanță magnetică nucleară, sisteme de imobilizare, acceleratorul liniar medical de particule (LINAC), respectiv informații despre fantomul Octavius 4D folosit în realizarea planurilor QA. Cel de-al doilea capitol cuprinde o sinteză a modului de selecție a pacienților și descrierea celor trei tehnici de iradiere care pot fi utilizate în planning: 3D-CRT, IMRT și VMAT. Tehnicile au fost analizate în cel de-al treilea capitol, care cuprinde și modul de realizare a planurilor de tratament, rezultatele obținute în cadrul acestei lucrări și interpretarea acestora.

Lucrarea se încheie cu concluziile finale care evidențiază importanța și originalitatea rezultatelor obținute.

## Capitolul I. Introducere.

### 1.1. Descrierea biologică a hipocampului și rolul acestuia

Numele de hipocamp este derivat din grecescul „*hippocampus*” (*hippos*, semnificând „cal”, iar *kampos*, „monstru marin”), denumire care se datorează asemănării formei hipocampului cu un căluț de mare.

Hipocampul reprezintă o componentă principală a creierului uman, fiind compus din două părți conexe: hipocampul propriu-zis și girusul dențat. Din punct de vedere al localizării, hipocampul se află sub cortexul cerebral, în partea medială a lobului temporal, făcând parte din sistemul limbic (Figura 1.1) [1].

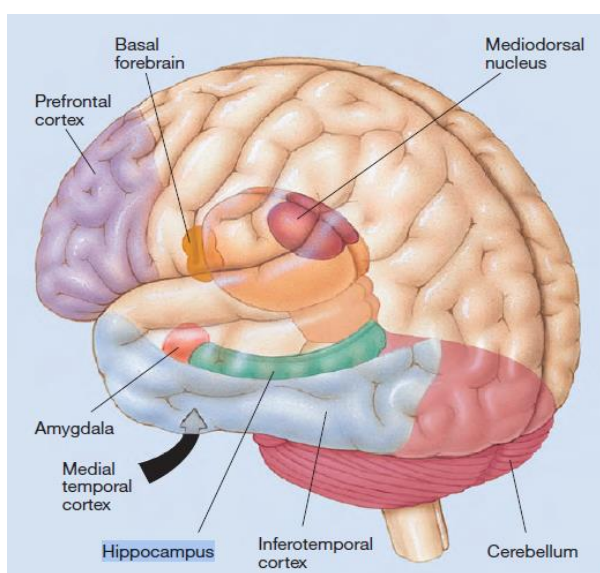


Fig 1.1. Reprezentarea și localizarea hipocampului [1]

Rolul major al hipocampului este în învățare, memorie, dar și în orientarea spațială și inhibarea comportamentului. Se susține că hipocampul este structura creierului care permite formarea de noi amintiri ale evenimentelor experiențiale, atât episodice, cât și autobiografice. În ceea ce privește memoria, în 1954, Scoville și Brenda Milner [2,3] au prezentat modul în care distrugerea chirurgicală a hipocampului la un pacient cu epilepsie i-a provocat amnezie anterogradă și amnezie retrogradă gravă, ceea ce a atras după sine faptul că memoria explicită și declarativă sunt stocate în hipocamp. Cea de-a doua funcție a hipocampului, a fost inițiată de teoriile „hărților cognitive” ale lui O'Keefe Tolman [4], unde s-a descoperit faptul că neuronii din hipocampul unui șobolan păreau să arate o activitate legată de localizare și distribuție spațială. Cercetările efectuate pe creierul șobolanului au arătat că hipocampul conține o serie de neuroni care au „câmpuri de plasare”. Acest lucru însemnând faptul că un grup de neuroni ai hipocampului transmit informații atunci când animalul trece printr-un anumit loc din mediul în care trăiește. De

asemenea, Edmund Rolls a descris modul în care anumiți neuroni ai hipocampului sunt activi când animalul își concentrează privirea asupra anumitor aspecte ale mediului său [5]. Pe partea de inhibiție comportamentală studiile sunt în curs de investigare, deoarece acest rol a fost descoperit destul de recent.

## 1.2. Descrierea aparaturii

### 1.2.1. Computer Tomograful (CT) și simulatorul Computer Tomograf (CTsim)

Computerul tomograf (CT) este un aparat medical cu ajutorul căruia se achiziționează imagini de înaltă precizie, în nuanțe de gri și funcționează pe principiul absorbției radiației X de către țesuturile corpului pentru realizarea unei imagini detaliate ale structurilor corpului. Prin scanările CT se realizează secțiuni ale imaginii în plan, care prin suprapunere formează o reprezentare în volum al organului vizat. De asemenea, scanările CT permit vizualizarea țesutului moale permițând detectarea tumorilor canceroase și ajută la stabilirea unui diagnostic [6].

Principiul de funcționare este reprezentat de trecerea unor fascicule de radiație X printr-un volum țintă sub diferite unghiuri. Astfel, ansamblul din interiorul gantry-ului, format din tubul de raze X și colimatori, împreună cu sistemul de detectori, se rotesc în jurul mesei CT-ului și a pacientului care se află pe masă, în interiorul tunelului. Tubul de radiații X emite continuu fascicule de raze X care penetrează volumul țintă, acestea ajung pe detectorii care le convertesc în semnal electric, iar semnalele sunt transmise către computer și se vor concretiza în imagini (Figura 1.2). În timpul unei rotații complete, sunt colectate multe astfel de imagini, din mai multe unghiuri și formează o imagine 3D în diferite nuanțe de gri. Diferențele de nuanță sunt datorate atenuării diferite a razelor X de către organe și țesuturi.

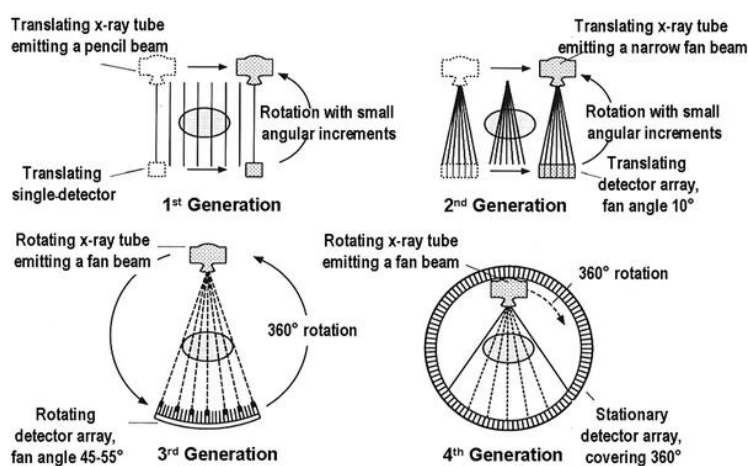


Fig 1.2. Principiul de funcționare al CT-ului [7]



Simulatorul Computer Tomograf (*CTsim*) reprezintă un dispozitiv medical, prin intermediul căruia se pot realiza achiziții de imagini folosite în cazul pacienților diagnosticați cu cancer. Procedura de simulare CT este procesul la care pacientul este supus înainte de tratamentul de radioterapie. În urma acestei proceduri are loc achiziționarea imaginilor CT pe baza cărora se va realiza calculul planurilor de tratament. Pe imaginile obținute medicul curant are atribuția de a realiza atât reprezentarea grafică a organelor la risc, cât și a țesutului tumoral. Acest proces se identifică prin etapa de conturare.

Procedura de simulare CT cuprinde trei faze: poziționarea pacientului cu ajutorul sistemelor de imobilizare, urmată de scanarea propriu-zisă și realizarea tatuajelor pentru poziționare. În timpul tratamentului cu radiații este imperativ ca pacientul să rămână nemișcat, pentru a asigura livrarea tratamentului în mod optimal [8].

Dispozitivele de imobilizare reprezintă suportii care permit poziționarea pacientului într-o poziție cât mai stabilă, confortabilă, astfel încât zona iradiată să fie ușor accesibilă. Cea de-a doua etapă, după ce pacientul este poziționat, este etapa în care se achiziționează imagini ale zonei în care se află tumora. Procedura de poziționare de la *CTsim* imită poziția pacientului de la acceleratorul liniar. Ca ultimă etapă, pe corpul pacientului sau pe suprafața sistemelor de imobilizare vor fi amplasate tatuaje. Aceste marcaje reprezintă puncte de referință sau punctul de „zero” al pacientului care au ca scop ghidarea personalului în poziționarea cât mai exactă a acestuia.

În urma marcării pacientului va fi setat planul de scanare al zonei de interes. Achiziția se face ținând seama de: lungimea de scanare necesară pentru a include volumul propus pentru tratament cu o marjă adecvată pentru planificare și verificare, iar la finalizarea scanării, secțiunile de date sunt reconstruite în cadrul aplicației de simulare virtuală într-un model de pacient 3D pe care se poate efectua planul de tratament.

Astfel, cu ajutorul imaginilor de achiziție de la *CTsim* putem încorpora neomogenitățile tisulare în algoritmul de planificare pentru a produce distribuții ale dozelor.

### **1.2.2. Imagistică prin Rezonanța magnetică nucleară (IRM)**

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară este o tehnică non-invazivă de imagistică medicală, care permite obținerea de imagini anatomice de înaltă rezoluție și seturi de date fiziologice și funcționale [6]. IRM-ul folosește principiul fizic al rezonanței magnetice care a fost descris pentru prima dată de Felix Bloch și Edward Purcell în 1946 [6]. Principiul de funcționare al IRM-ului se bazează pe fenomenul de absorbție al radiației electromagnetice din domeniul frecvențelor radio, de către nuclee atomice situate într-un câmp magnetic static omogen. În momentul acționării unui impuls magnetic puternic moleculele de hidrogen sunt deviate pentru

câteva clipe, iar apoi revin în poziție inițială. Energia emisă de procesul de reorientare al moleculelor poate fi măsurată și procesată de un computer pentru a fi elaborată imaginea [6].

Pentru formarea imaginii, o „felie” din zona țintă a pacientului va fi selectată prin aplicarea unui gradient care modifică frecvența Larmour de rotație a spinului. Sub acțiunea pulsurilor de unde de radiofrecvență, protonii sunt supuși unor procese de excitație-relaxare. Energia emisă este recepționată sub formă de semnale care se amplifică prin repetări multiple ale impulsului și gradientului (Fig. 1.3). La sfârșitul unei secvențe, imaginile sunt reconstruite folosind transformata Fourier. De obicei, secvențele pot fi proiectate pentru a colecta mai multe „felii” de imagine simultan pentru economisire de timp [9].

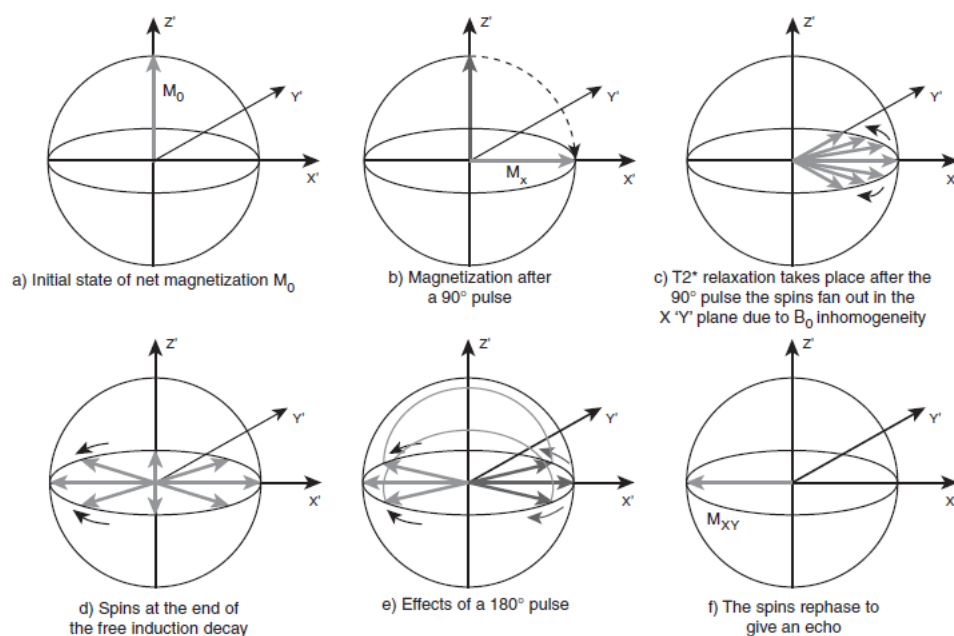
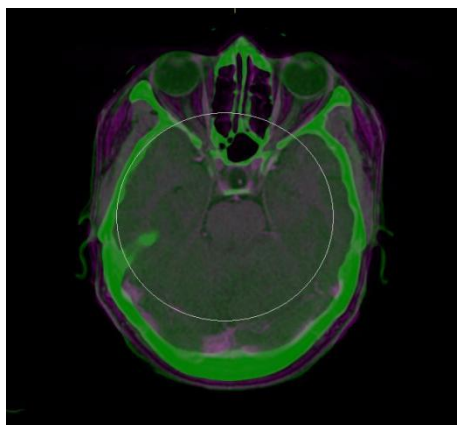


Fig. 1.3. Diagrama de formare a ecoului de spin [9]

Există câteva variabile care pot fi modificate: timpul de ecou (TE), timpul de repetiție (TR) și unghiul de întoarcere ( $\alpha$ ). Acestea determină relaxarea între spini pentru a varia semnalul și pentru a cunoaște timpii de relaxare intrinsecă T1 și T2. Timpul T1 are denumirea și de relaxarea spin-rețea și reprezintă timpul necesar pentru ca magnetizarea longitudinală  $M_z$  să ajungă la magnetizarea inițială. Relaxarea T2 descrie ce se întâmplă în planul xy și se numește spin-spin deoarece descrie interacțiunile dintre protonii din medii apropiate. T1 și T2 sunt două procese independente, care se manifestă simultan. La fel ca în cazul relaxării T1, relaxarea T2 depinde de legăturile protonilor din moleculă. În cazul relaxării T2, în plus față de rotație, magnetizarea netă începe să se defazeze. Cu cât timpul scurs este mai mare, cu atât defazajul este mai mare. T2 reprezintă constanta în timp care descrie revenirea la echilibru a magnetizării transversale [9].

Principalul avantaj al imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară constă în absența utilizării radiației pentru achiziționarea imaginilor. Din punct de vedere al rezoluției imaginilor produse, imaginile IRM conțin mai multe informații față de cele ale CT-ului, putând fi observate și urmărite detalii fine ale țesuturilor moi [6].

Ambele metode de imagistică oferă informații importante pentru diagnosticul corect, iar prin suprapunerea celor două, proces numit fuziune, se obține o imagine mai detaliată a conturului tumoral (Fig. 1.4).



*Fig.1.4.* Procesul de fuziune a imaginilor IRM (verde) și CT (mov) a cutiei craniene [imagine proprie în treatment planning system Monaco 5.11]

### **1.2.3. Sisteme de imobilizare**

Optimizarea dozei de radiații la volumul țintă în urma căreia doza care se regăsește la țesuturile normale adiacente să fie cât mai redusă, reprezintă unul dintre obiectivele radioterapiei. Cheia acestui proces este utilizarea unor echipamente de imobilizare eficiente, cu ajutorul cărora se reproduce poziționarea pacientului din timpul simulării la fiecare ședință de tratament și astfel se reduc inexactitățile de poziționare și erorile care pot să apară [10]. În practică, aceste dispozitive trebuie să permită utilizarea markerilor de suprafață pentru configurarea tratamentului, cum ar fi poziția izocentrului, punctele de intrare a fasciculului sau marginile câmpului [10]. Imobilizarea cât mai precisă în regiunea capului și gâtului este esențială datorită tratării volumelor țintă care sunt adesea mici și situate adiacent structurilor radiosensibile.

#### **1. Suporturi pentru cap:**

Alegerea unui suport pentru cap este foarte importantă înaintea realizării învelișului de imobilizare al pacientului, deoarece acesta ajută la poziționarea necesară în momentul tratamentului. În radioterapie se folosesc suporturi care urmăresc conturul capului și al gâtului pacientului, oferind o gamă de opțiuni de poziționare pentru a se potrivi unei game de variații anatomice (Figura 1.5).



Figura 1.5. Suport de cap, folosit pentru poziționarea pacientului în radioterapie [11]

## 2. Sisteme de plăci de bază:

Sistemul plăcii de bază trebuie să permită atașarea ușoară de masa de tratament și poate fi indexat astfel încât pacientul să poată fi poziționat de-a lungul planului longitudinal [10]. Majoritatea sistemelor permit, de asemenea, mișcarea laterală a tetierei, astfel încât pacientul să poată fi poziționat comod și corect. Această poziție poate fi necesară pentru tratarea volumelor tumorale care se află în părțile laterale și posterioare ale pacientului, iar astfel se reduce riscul ca în momentul unei rotații complete să existe riscul coliziunilor dintre gantry și masa de tratament.

Sistemul de fixare utilizat ar trebui să permită o varietate de poziții de tratament, de exemplu un pacient care trebuie să fie poziționat dorsal, lateral sau la un unghi stabilit. Ar trebui să se prevadă angularea plăcii de bază pentru a se asigura opțiunea de a selecta o poziție înclinată a bărbiei, după cum este necesar în cazul tumorilor care apar la nivelul hipofizei [10].

## 3. Măști faciale:

Măștile faciale sunt cel mai frecvent utilizate în cazul iradierii cerebrale. Înainte de construcția măștii, este esențial să se acorde o atenție adecvată poziției pacientului de pe masa de tratament în ceea ce privește poziția capului, gâtului și a umerilor.

Trebuie să se ia o decizie cu privire la necesitatea ca învelișul imobilizării să cuprindă doar capul (de exemplu, de la vârful craniului la bărbie) sau dacă este necesară o cochilie „completă” (inclusiv fixarea umărului), de exemplu în cazul în care sunt destinate câmpuri laterale care se extind inferior. Există două tipuri principale de material care pot fi folosite în măștile faciale dedicate tratamentului: plastic (polietilen tereftalat glicol - PETG) și termoplastice. În momentul în care se realizează construcția măștilor faciale, se va selecta o lungime necesară a materialului folosit în imobilizare, se va înmuia într-o baie de apă fierbinte și va fi drapat pe fața pacientului,

urmărind conturul proeminențelor osoase ale capului și gâtului (Figura 1.6). În momentul în care materialul se răcește, acesta devine rigid și servește drept imobilizare rigidă, cu utilizare multiplă, pentru fiecare sesiune de tratament [10].



*Figura 1.6. Mască termoplastică fixată în 5 puncte pentru imobilizarea craniană a pacientului [11]*

#### **4. Blocuri de mușcăături:**

În cazul unor tratamente, pacientul trebuie să fie cu gura deschisă sau să își deplaseze limba departe de volumul țintă în timpul tratamentului. În ciuda metodelor de fixare externe prezentate anterior, există încă posibilitatea de a trata incertitudinea poziției din cauza mișcărilor maxilarului și a mișcării limbii. Un bloc de mușcăături oferă un mijloc de menținere a gurii în poziție deschisă și de asigurare a faptului că limba rămâne în aceeași poziție (Figura 1.7).

În cadrul departamentelor de radioterapie se utilizează materiale folosite în impresiile dentare cum ar fi ceara dentară sau compusul dentar. Atunci când sunt utilizate, aceste materiale sunt înmuiate termic și sunt modelate în jurul unui tub de plastic care asigură necompromiterea în timpul utilizării ale căilor respiratorii ale pacientului [10].



*Figura 1.7. Bite lock - utilizat pentru blocarea mușcăturii [12]*

### 1.2.4. Acceleratorul liniar medical de particule - LINAC

Un accelerator liniar de particule este o instalație pentru accelerarea particulelor cu sarcină electrică [13]. Accelerarea sarcinilor se face ciclic, pe o traiectorie liniară. Acceleratoarele liniare pot fi electrostatice (Van de Graaff, etc.) sau electrodinamice (cu cavități de radiofrecvențe - RF).

Principiul de funcționare este următorul: particule cu o sarcină electrică negativă (electronii) vor fi atrase de un electrod cu potențial pozitiv, iar cele cu sarcină pozitivă (protonii) de un electrod cu potențial negativ. În acceleratoarele liniare particulele sunt accelerate folosind un șir succesiv de electrozi sub formă tubulară, cuplați la un generator de curent alternativ. Lungimea electrozilor, distanța dintre ei și frecvența RF sunt alese astfel încât, atunci când particula parcurge spațiul dintre oricare doi electrozi, câmpul electric are o direcție care duce la accelerarea acesteia. Dimensiunea unui accelerator liniar de particule poate fi de câțiva kilometri [13].

LINAC este un echipament medical care accelerează particulele încărcate (electroni) la energii mari utilizând câmpuri electromagnetice de înaltă frecvență, printr-un tub liniar [14]. Fasciculul de electroni de energie înaltă poate fi utilizat ca atare pentru a trata tumori superficiale sau prin lovirea unei ținte poate produce radiații X, folosite pentru tratarea tumorilor mai profunde. Traiectoriile liniare pe care sunt accelerați electronii se numesc ghiduri de accelerare a undelor. Electronii urmează un drum liniar prin aceeași diferență de potențial, relativ mică, de mai multe ori [15] (Figura 1.8).

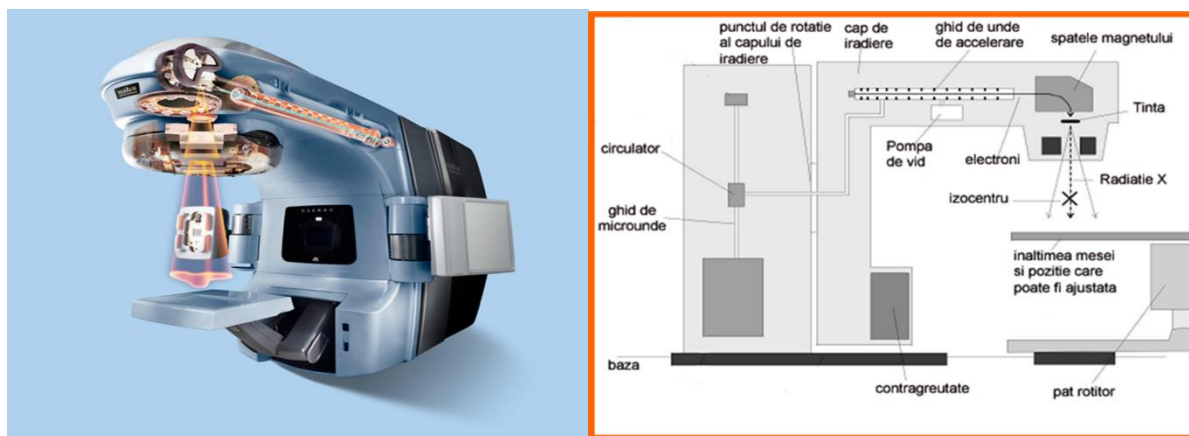


Fig.1.8. Schița unui Accelerator liniar medical de particule - LINAC [16]

**Componentele acceleratorului liniar de particule:** cap de iradiere, suportul capului de iradiere, masa de tratament, panoul de comandă, sistemul de injecție, sistemul generator de RF, ghidul de accelerare, sisteme auxiliare: pompă de vid, sistem de răcire, sistem de protecție (Figura 1.9).

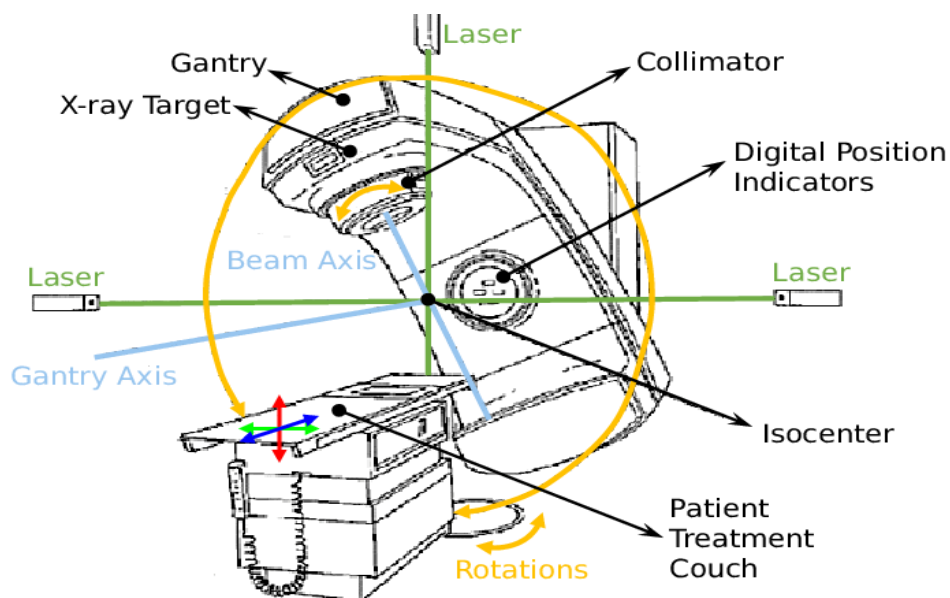


Fig.1.9. Reprezentarea grafică a componentelor unui LINAC, cât și reprezentarea izocentrelui (izocentrul axei gantry, izocentrul colimator și izocentrul laser) [17]

Sistemul de transport al fasciculului este utilizat pentru transportul electronilor de la ghidul de undă accelerat la:

#### 1. Ținta cu raze X în terapia cu raze X

Radiația X de frânare e produsă atunci când electronii lovesc o țintă dintr-un material cu densitate mare (de ex. wolframul). Ținta este răcită cu apă, iar datorită faptului că are o grosime suficientă, reușește să absoarbă majoritatea electronilor incidenti. Ca rezultat al interacțiunilor de frânare, energia electronilor este convertită într-un spectru energetic continuu în domeniul radiației X cu energia maximă egală cu energia electronilor incidenti [13]. Energia medie a fotonilor rezultați este aproximativ egală cu o treime din energia maximă [13].

#### 2. Fereastra de ieșire a fasciculului în terapia cu fascicul de electroni

În regimul de operare cu electroni ai acceleratorului, în locul țintei, fasciculul lovește o folie de împrăștiere ce are rolul de a mări deschiderea fasciculului și de a asigura un flux uniform de electroni pentru câmpul de tratament. Folia de împrăștiere constă într-o foiță subțire metalică, de obicei din plumb, de o grosime aleasă în așa fel încât majoritatea electronilor să fie împrăștiți, în loc să fie frânați [13].



### 1.2.5. Fantom Octavius 4D

Octavius 4D (Fig.1.10) este un fantom care are în interior o placă cu detectori, cu ajutorul căroră se realizează măsurătorile de *quality assurance* (QA) a planurilor de tratament indiferent de modul de livrare (IMRT, VMAT planuri cu câmpuri non-coplanare). Măsurătorile de *quality assurance* se realizează pentru fiecare plan nou realizat înainte de debutul tratamentului. Precizia de măsurare a fantomului Octavius 4D depinde de numărul de detectori pe care îi are pe suprafața plăcii. Astfel, caracteristicile tehnice ale fantomului utilizat le putem observa în tabelul atașat (Tabelul 1.1) [18].



Fig.1.10. Imaginea fantomului Octavius 4D din dotarea clinicii

Tabelul 1.1. Caracteristicile fantomului Octavius 4D:

Design:	Fantom motorizat, modular, format din unitate de rotație cu patru vârfuri schimbătoare
Dimensiuni:	Unitatea de rotație: Diametru 320 mm, lungime 343 mm Octavius top standard: Diametru 320 mm, mărime placă detectori: 272 mm x 317 mm x 137.4 mm
Greutate:	Unitate de rotație 20.7kg Octavius top standard: 8.9 kg
Materialul din care este realizat:	Poliester
Densitate:	1.05 g/cm <sup>3</sup>
Unghiul de rotație	± 360°
Viteza de rotație	max. 28°/s (Rotation unit)
Reproductibilitatea poziționării	± 1°
Tipul detectorului:	Camera de ionizare cu ventilație paralelă plană



Numărul de detectori:	729
Dimensiunea detectorului:	4.4 mm x 4.4 mm x 3 mm (0.06 cm <sup>3</sup> )
Deplasarea detectorului:	7.1 mm center-to-center
Dimensiunea maximă a câmpului	27 cm x 27 cm
Reproductibilitate:	$\leq \pm 0.5\%$
Timp mort:	zero
Rata de repetiție:	100 ms
Doza măsurată:	doza absorbită în apă (Gy), doza absorbită în fantom de apă (Gy/min)
Rezoluție	0.1 mGy or 0.1 mGy/min
Puncte de referință:	7.5 mm sub suprafața de măsurare
Dimensiune:	467mm x 300mm x 22mm
Greutate:	6 kg

## Capitolul II. Selecția pacienților. Descriere planning

### 2.1. Selecția pacienților

În cadrul lucrării am avut în vedere realizarea unui studiu retrospectiv în care am evaluat cazurile în care un pacient se pretează pentru tehnica „hipocampus sparing”. În acest studiu am inclus toți pacienții tratați la nivel cerebral în perioada martie 2021-ianuarie 2023 la un centru clinic de tratament, astfel pornind de la un număr de 213 cazuri. Acest număr de pacienți i-am distribuit în două categorii de vârstă: sub 60 și peste 60 de ani. Pentru tehnica hippocampal sparing este recomandat ca pacientul să fie cât mai tânăr, astfel fiind vizibile efectele evitării iradierii asupra hipocampului. După distribuirea pacienților în categoriile de vârstă, am avut în vedere evaluarea fiecărui caz în parte astfel încât să vedem care dintre aceste cazuri prezintă tumori locale, pe care se poate administra o doză mai ridicată, iar astfel am selectat un număr de 12 pacienți. O ultimă selecție a pacienților a fost evaluarea lor psihologică și colaborativă. În urma selecției pacienților am reușit să evidențiem 7 cazuri, în care am evaluat procesul prin care trece un pacient în cazul în care acesta este potrivit pentru un tratament adjuvant de radioterapie cu tehnica „hipocampal sparing” (Fig.2.1).

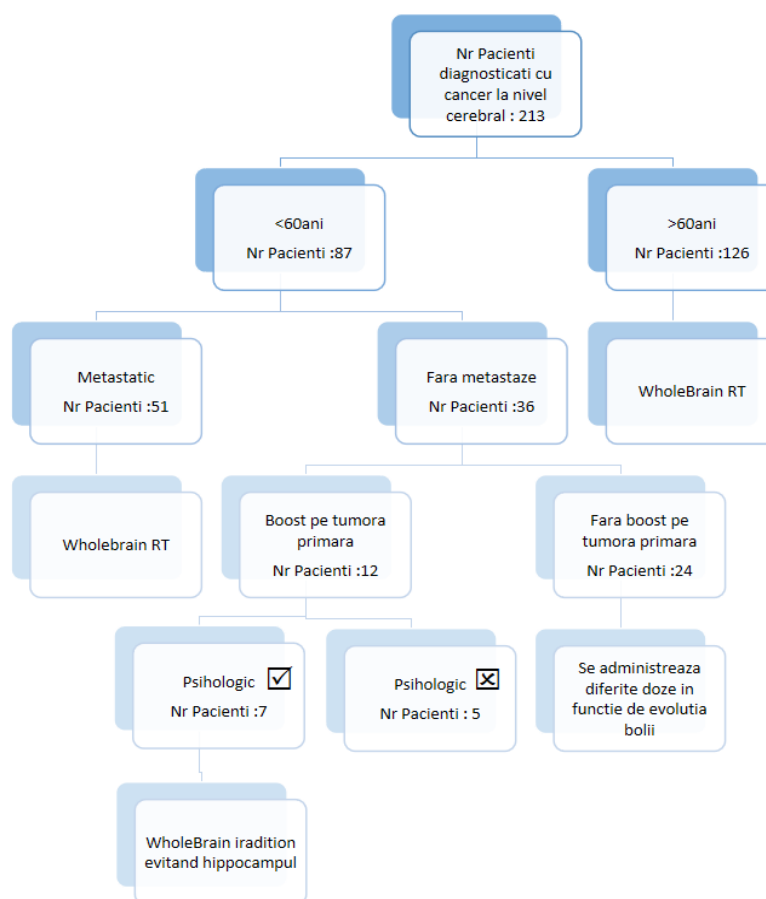
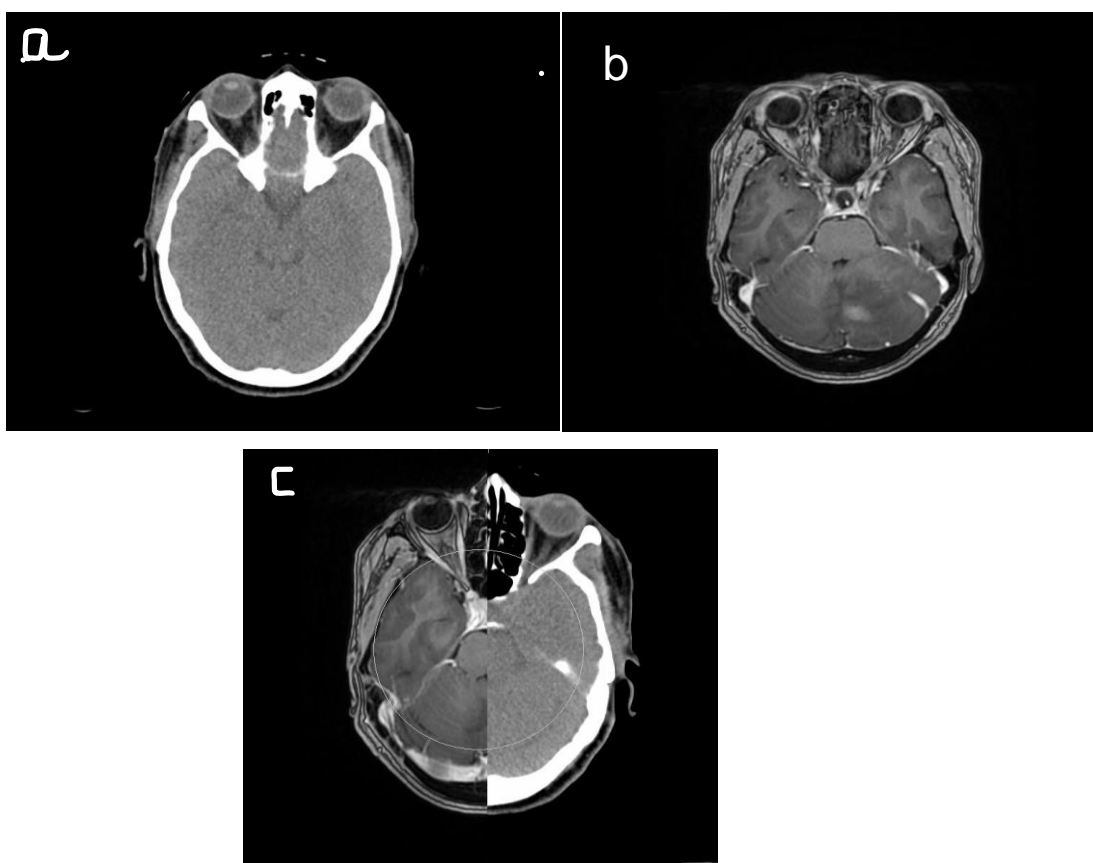


Fig.2.1. Reprezentarea diagramică a distribuției pacienților pe subcategorii

În toate cazurile pacienții au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale multiple și s-a decis efectuarea iradierii totale a creierului cu tehnica „hippocampal sparing”. Pacienții au fost incluși pe această listă datorită condiției stării lor fizice, psihice și a vârstei. Pacienții supuși acestei tehnici au avut în vedere efectuarea unui consult în prealabil urmat de realizarea unei scanări CT, cât și a unei scanări IRM. Cele două seturi de imagini sunt folosite pentru a se calcula planul de tratament de radioterapie.

În figura 2.2a se poate observa imaginea CT a pacientului în secțiunea transversală, unde ar trebui să fie vizibil hipocampul. Având în vedere că imaginile CT nu ne pot furniza astfel de informații suntem nevoiți să achiziționăm imagini IRM. În figura 2.2b, putem observa imaginea IRM a cutiei craniene, urmată de imaginea obținută în urma fuziunii 2.2c.



*Fig. 2.2.* Imaginea CT a feliei creierului (a), imagine IRM despre aceeași felie (b) și imaginea obținută în urma fuziunii celor două (c)

## 2.2. Tehnici de iradiere

### 2.2.1. Radioterapia 3D Conformațională (*Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT)*)

Radioterapia conformală tridimensională se referă la tratamentele ce se bazează pe informații anatomice în format 3D și care utilizează câmpuri de tratament pentru a se adapta cât mai precis la volumul țintă, pentru a furniza o doză adecvată tumorii și pentru a minimiza expunerea țesutului normal la radiații. Cu toate acestea, există multiple provocări în atingerea acestor obiective. De exemplu, cunoașterea exactă a gradului de extindere a tumorii reprezintă unul dintre cele mai mari obstacole. În ciuda progreselor înregistrate în imagistică, volumul țintă clinic (clinical target volume – CTV) nu poate fi întotdeauna pe deplin înțeles, deoarece acest lucru depinde de natura invazivă a bolii. În consecință, atunci când CTV-urile nu includ în totalitate răspândirea microscopică a bolii, tehnica 3D-CRT nu poate fi conformă. Acuratețea în localizarea CTV este mai critică în cazul 3D-CRT decât în procedeele care utilizează câmpuri largi și aranjamente mai simple ale fasciculului pentru a compensa incertitudinea în localizarea tumorii [19].

În proiectarea de domenii conforme pentru tratarea adecvată a PTV, trebuie să se țină seama de faza transversală a transportului profilului, penumbrei și radiațiilor laterale în funcție de adâncime, distanță în afara axei și densitatea țesuturilor. Prin urmare, este foarte important să se acorde o atenție deosebită la stabilirea unei suprafețe suficiente între conturul PTV și câmpul de tratament pentru a se asigura o doză adecvată la PTV la fiecare sesiune de tratament. Chiar dacă câmpurile de tratament au fost proiectate în mod optim, trebuie să se țină seama și de răspunsul biologic al tumorii și de țesutul normal pentru atingerea obiectivelor 3D-CRT. Altfel spus, optimizarea unui plan de tratament trebuie să țină cont nu numai de distribuția dozei de radiație, ci și de caracteristicile doză-răspuns ale bolii date și de toleranța țesuturilor normale la iradiere [19].

Planificarea tratamentului în 3D-CRT se diferențiază de cea a radioterapiei convenționale prin faptul că 3D-CRT necesită informații anatomice 3D detaliate și un sistem de planificare a tratamentului capabil să calculeze distribuții tridimensionale ale dozelor și statistici de doză-volum pentru structurile conturate. În mod obișnuit, informațiile anatomice sunt obținute sub forma unor imagini transversale distanțate îndeaproape. Acestea pot fi prelucrate pentru a reconstrui anatomia în diverse planuri, sau în trei dimensiuni. În funcție de tehnica de imagistică utilizată, tumora vizibilă, structurile critice, și alte repere relevante sunt prezentate în secțiuni succesive, fiecare fiind analizată ulterior de către planificator. Oncologul radiolog desenează conturul volumelor

țintă din fiecare secțiune, fiind atent la existența marginilor adecvate care să includă atât tumora vizibilă, cât și incertitudinile de mișcare ale pacientului. Procesul de delimitare a structurilor anatomice relevante se numește segmentare manuală [19].

### 2.2.2. Radioterapie cu intensitate modulată (*Intensity-modulated radiation therapy - IMRT*)

În radioterapia tradițională cu fascicul extern de fotoni, majoritatea tratamentelor utilizează fascicule de radiații cu o intensitate uniformă. Cu toate acestea, există situații în care este necesară modificarea profilului de intensitate folosind filtre pena sau compensatoare. Acestea sunt utilizate pentru a corecta neregularitățile de contur și pentru a obține o distribuție mai uniformă a dozelor compozite. Acest proces de ajustare a profilurilor de intensitate pentru a îndeplini obiectivele unui plan compozit este cunoscut sub numele de modulare a intensității. Deși nu sunt la fel de complexe ca sistemele moderne de modulare a intensității controlate de calculator, cum ar fi colimatoarele multilamelare dinamice, compensatoarele și filtrele pena pot fi considerate modulatoare de intensitate (Fig. 2.3) [20].



Fig. 2.3. Colimatoare multilamelare dinamice (MLC) [20]

Tehnica de radioterapie care oferă o fluență neuniformă pentru a optimiza distribuția dozei compozite este cunoscută sub numele de radioterapie cu intensitate modulată (IMRT). Planificatorul specifică criteriile de tratament pentru a optimiza planul și determină profilurile optime de fluență pentru un set specific de direcții ale fasciculului. Fișierele de fluență generate sunt transmise electronic către acceleratorul liniar, care este manipulat de către tehnicianul radioterapeut prin intermediul unui calculator. Implementarea clinică a radioterapiei cu intensitate modulată (IMRT) necesită cel puțin două componente principale: (a) un sistem informatic de planificare a tratamentului care poate calcula distribuții de fluențe neuniforme pentru mai multe

fascicule de radiație provenite din direcții diferite, astfel încât să se maximizeze doza la volumul țintă și să se minimizeze doza la structurile critice învecinate, și (b) un sistem de livrare a fluențelor neuniforme conform planificării [21]. Ambele sisteme trebuie să fie supuse unor teste și să fie adecvat puse în funcțiune înainte de a fi utilizate în practica clinică efectivă. Este esențial ca sistemul de planificare să fie capabil să calculeze cu precizie distribuțiile de doze și să optimizeze planurile de tratament, iar sistemul de livrare să fie capabil să livreze fluențele neuniforme în mod precis și conform planului. Prin testarea și punerea în funcțiune corespunzătoare a acestor componente, se asigură că IMRT este implementată într-un mod sigur și eficient în practica clinică [21].

Principiul radioterapiei cu intensitate modulată (IMRT) constă în tratarea unui pacient dintr-o serie de direcții cu fascicule de radiație cu fluențe neuniforme, care au fost optimizate pentru a oferi o doză mare la volumul țintă și o doză acceptabil de mică la structurile normale înconjurătoare. Procesul de planificare a tratamentului împarte fiecare fascicul într-un număr mare de sub-fascicule și determină distribuția optimă prin atribuirea de fluențe sau ponderi [22]. Procesul de optimizare implică o planificare inversă, în care ponderile sau intensitățile fasciculelor sunt ajustate pentru a îndeplini criteriile predefinite ale dozei pentru planul compozit. Astfel, prin IMRT se poate obține o distribuție mai precisă a dozei de radiație, adaptată individual la fiecare pacient, pentru a maximiza efectul asupra tumorii și a minimiza impactul asupra țesuturilor sănătoase [19].

### **2.2.3. Volumetric modulated arc therapy (VMAT)**

Terapia VMAT reprezintă o tehnică avansată de radioterapie care a fost introdusă în practică în 2007. Această tehnică permite realizarea de distribuții precise ale dozei de radiație, asigurând o acoperire îmbunătățită a volumului țintă și minimizarea expunerii țesuturilor sănătoase în comparație cu metodele convenționale de radioterapie. Unul dintre avantajele semnificative ale VMAT este capacitatea sa de a reduce timpul necesar administrării tratamentului, comparativ cu tehnica IMRT. Utilizarea clinică a VMAT este în creștere în întreaga lume, iar în prezent se desfășoară numeroase studii privind planificarea și fezabilitatea acestei tehnici. Deși datele clinice publicate sunt încă limitate, există rezultate promițătoare în diferite tipuri de tumori [19].

Această tehnică utilizează o tehnologie numită modulare, care permite ajustarea formei fasciculului de radiații pe măsură ce acesta se rotește  $360^\circ$  în jurul pacientului în timpul tratamentului. Astfel, doza de radiație poate fi ajustată, uniformizată și concentrată pe tumora pacientului, cu o afectare cât mai mică a țesuturilor sănătoase din apropiere. Modularea frecvenței poate fi realizată prin utilizarea unui algoritm de optimizare care calculează viteza de rotație optimă a fasciculului de radiații pentru fiecare porțiune a tumorii, ținând cont de densitatea și grosimea

țesuturilor din acea zonă. Această tehnologie de modulare a frecvenței poate fi utilizată în combinație cu tehnologia de modulare a intensității fasciculului de radiații pentru a oferi un tratament cu precizie mai mare și cu un grad mai mic de toxicitate [19]. Această tehnică nu necesită un soft diferit, iar tratamentele se realizează cu ajutorul acceleratorului liniar de particule, LINAC.

În terapia VMAT modularea fasciculului de radiații se realizează prin fluență. Fluența neuniformă se referă la o variație a intensității fasciculului de radiații în diferite zone ale tumorii și a țesuturilor sănătoase. Această neuniformitate poate apărea din mai multe motive, inclusiv erori în calibrarea echipamentului de radioterapie, geometria complexă a tumorii, a țesuturilor sănătoase din apropiere sau erori în modelele matematice complexe utilizate în planificarea tratamentului, care pot fi vizualizate în detaliu în sursele menționate [23, 24]. Pentru minimizarea fluenței neuniforme, se utilizează atât diverse metode de planificare a tratamentului, inclusiv algoritmi de optimizare a planului de tratament, cât și verificarea aparaturii de radioterapie și utilizarea de filtre de plumb și colimatori pentru îmbunătățirea uniformității fasciculului de radiații.

Diferența dintre cele două tehnici IMRT și VMAT se rezumă la faptul că, în cadrul tehnicii IMRT câmpul de radiații este unul static, iar metoda de livrare a fasciculului este realizat fie prin metoda *sliding window*, fie prin metoda *step and shoot*, iar în cadrul tehnicii VMAT avem un fascicul de radiații continuu, realizat printr-o rotație a gantry-ului în jurul pacientului, iar metoda de livrare a fasciculului fiind doar de tipul *sliding window* [25].

În metoda *sliding window*, mișcarea de rotație este împărțită în segmente mici și secvențiale. Fiecare segment reprezintă o parte din rotația totală și are o anumită formă și intensitate a radiației fasciculului de radiații specifică. Dispozitivul emite fascicule în timp ce se deplasează în jurul pacientului, iar colimatoarele se ajustează în timp real pentru a modela fasciculul în funcție de forma tumorii [25]. În metoda *step and shoot*, colimatoarele multilamelare sunt ajustate pentru a forma un fascicul înainte de emiterea radiației. Sursa de radiații este apoi pornită, doza este livrată și apoi oprită, astfel încât MLC-urile să fie re poziționate, iar acest lucru continuă până când doza de tratament este livrată pacientului [25].

### Capitolul III. Rezultate și interpretare

În cadrul acestei lucrări am avut în vedere realizarea unui studiu retrospectiv în care am analizat cea mai optimă tehnică de tratament în cadrul radioterapiei, în cazul pacienților diagnosticați cu multiple metastaze cerebrale, a căror condiție fizică și vârstă i-au încadrat pe lista pacienților care sunt potriviți pentru tratamentul de radioterapie care implică iradierea totală a cutiei craniene cu evitarea hipocampului. Am avut în vedere realizarea a câte trei planuri de tratament, cu trei tehnici diferite pentru fiecare pacient (3D-CRT, IMRT, VMAT). Acest proces are rolul de a ne ghida în alegerea celui mai optim plan de tratament astfel încât să nu fie compromisă funcția cognitivă a pacienților.

În figura 3.1 este o schiță a reprezentării grafice a procedurii la care este supus un pacient oncologic din momentul diagnosticării și până la momentul livrării tratamentului personalizat. Astfel, primul pas pe care îl face un pacient este de a merge la un consult la un medic radioterapeut, unde va avea loc partea de diagnosticare. În urma diagnosticării, pacientului i se vor achiziționa imagini CT cu ajutorul CTsim-ului, în poziția în care i se va livra ulterior tratamentul, reprezentând cel de-al doilea pas și anume simularea. În urma imaginilor obținute, medicul radioterapeut realizează partea de conturaj a organelor la risc și a volumelor țintă, iar fizicianul medical va realiza planul de tratament cu doza prescrisă de către medic, cu una dintre tehnicile de radioterapie: 3D-CRT, IMRT sau VMAT. Planul va fi verificat și aprobat de către medic și se va realiza planul de QA de către fizician. Următorul pas este cel de livrare a dozei de radiații pacientului cu acceleratorul liniar de particule. În urma finalizării tratamentului, pacientul va trebui să își facă controale periodice pentru a se asigura că răspunsul la tratament a fost unul pozitiv.

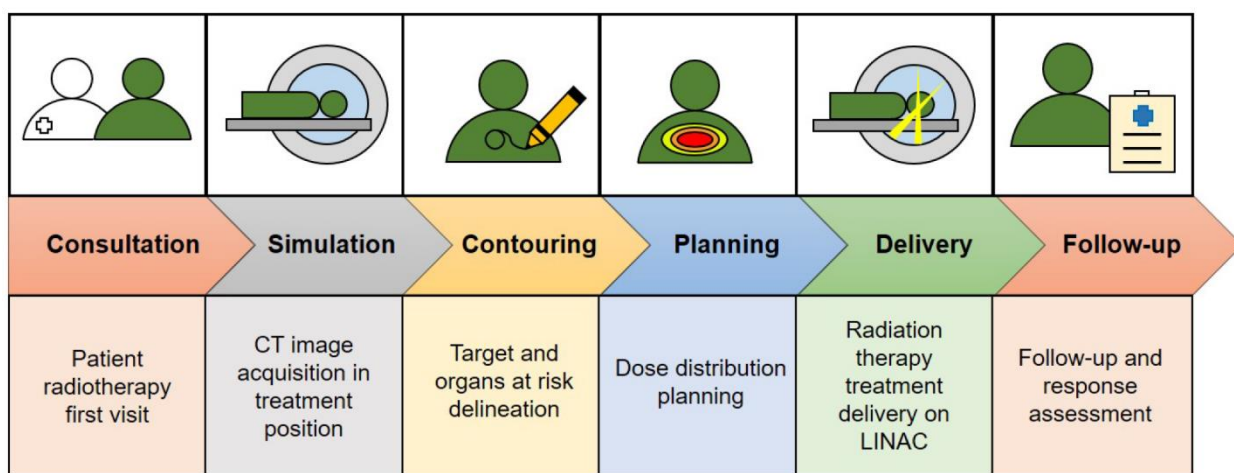


Fig. 3.1. Reprezentarea grafică a procedurii la care este supus un pacient oncologic din momentul intrării lui într-un laborator de radioterapie [26]



### 3.1. Conturarea organelor la risc

După partea de simulare CT, medicul radioterapeut se ocupă de partea de conturaj a tumorii și a organelor la risc (Figura 3.1. pas 3).

Pentru o delimitare a hipocampului se realizează o fuziune a imaginilor CT și IRM prin intermediul sistemului de planning *Monaco 5.11 (Elekta, Suedia)* utilizat pentru calculul planului de tratament (Figura 3.2). Acest software este folosit atât pentru partea de fuziune cât și pentru realizarea conturajelor volumelor țintă.

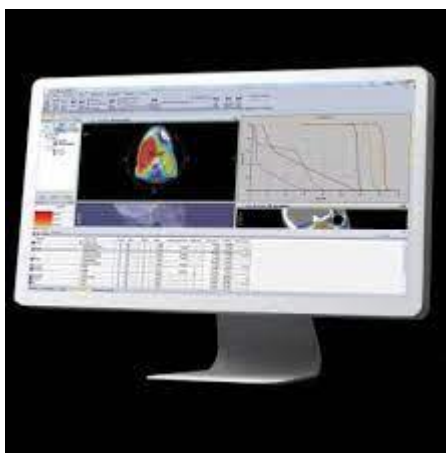


Fig. 3.2. Imagine sugestivă a softului Monaco 5.11 [27]

Procesul de fuziune constă din două etape, în prima etapă imaginile sunt suprapuse de către medic, urmate de un proces de *automatching* al imaginilor. Acest proces se realizează prin intermediul algoritmului încorporat în sistemul de planning. Ulterior, aceste suprapuneri sunt verificate de către fizician pentru a se asigura că fuziunea a fost realizată corespunzător. Este important ca imaginile suprapuse să fie de aceeași grosime a slice-urilor. Calitatea fuziunii este determinată de către fizician, prin verificarea grid-ului de scanare, astfel încât fuziunea se va realiza voxel cu voxel. Fuziunea este verificată prin potrivire de voxel, astfel încât suprapunerile să fie în proporție mai mare de 95%.

### 3.2. Calculul planului de tratament

#### Plan nr. 1: Radioterapia 3D Conformațională - 3D-CRT

Calculul planului cu tehnica 3D conformațională are în vedere utilizarea a două câmpuri statice opuse, cu angulația gantry la 90, respectiv 270 de grade, cu închiderea colimatoarelor lamelare pe secțiunea în care este conturat hipocampul. Această tehnică așa cum se poate observa

și în imaginile atașate, nu este una foarte optimă, deoarece are loc nu numai scăderea dozei la nivelul hipocampului, dar și compromiterea acoperirii volumului tumoral (Figura 3.3). Luând în considerare calitatea distribuției dozei (zona cu colorwash reprezintă izodoza de 95%, albastru=95% și roșu=107%) la nivelul volumului tumoral și protejarea organelor la risc, putem afirma că această tehnică este una suboptimală pentru un tratament curativ. Astfel, pentru lucrarea de față am decis să continuăm numai prin compararea celorlalte două tehnici moderne de tratament.

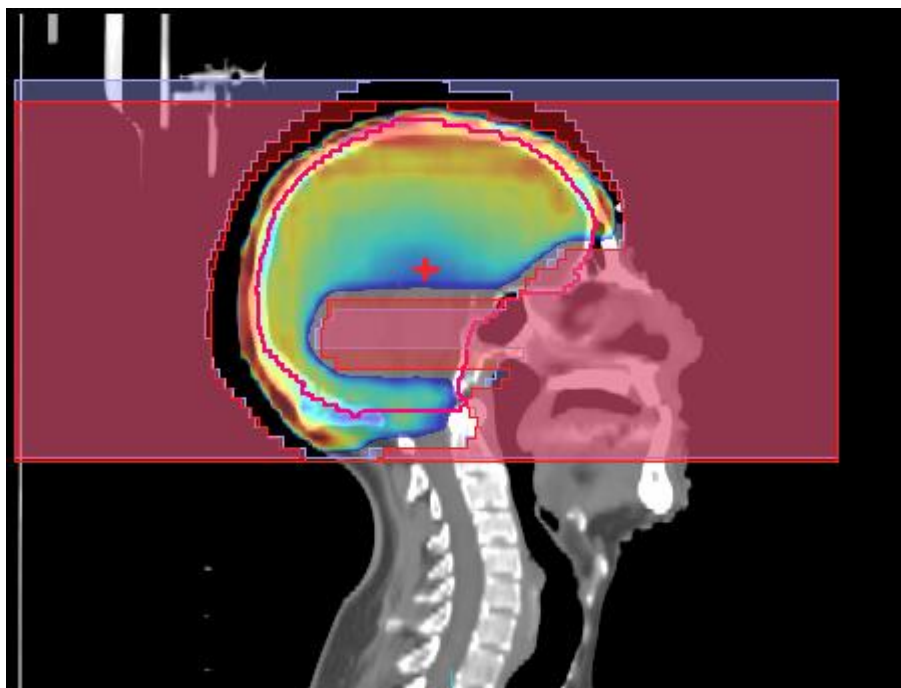


Figura 3.3. Vizualizarea distribuției dozei în cazul planului realizat cu tehnica 3D-CRT în plan sagital realizat cu softul Monaco 5.11

### **Plan nr. 2: Radioterapie cu intensitate modulată - IMRT**

Calculul planului cu tehnica IMRT *sliding window* are în vedere utilizarea mai multor câmpuri de iradiere fixe setate sub diferite unghiuri astfel încât să se poată obține o acoperire cât mai mare a zonelor afectate și obținerea unei doze cât mai mici asupra hipocampului și asupra zonelor sănătoase. Se setează o serie de constrângeri pentru protejarea zonelor mai sensibile cum ar fi ochii, hipocampul. Colimatoarele lamelare se schimbă foarte rapid între perioadele de livrare a fasciculului realizând o altă conformație a fasciculului.

În cazul tehnicii IMRT folosim următorul aranjament al fasciculelor (Tabel 3.1):

Tabelul 3.1. IMRT aranjament al câmpurilor:

IMRT aranjament al câmpurilor		
Angulație Gantry (°)	Angulație Colimator (°)	Angulație masă tratament (°)
80	25	0
280	330	0
320	330	45
170	345	45
200	38	45
40	30	315
90	30	315
160	300	315
320	10	90
270	10	90
200	5	90

Angulațiile gantry-ului, colimatorului și a mesei de tratament au fost alese astfel încât prin intermediul acestora să putem efectua acoperirea cât mai precisă a volumului țintă. În imaginea atașată (Figura 3.4) putem delimita distribuția dozei pe suprafața iradiată, astfel V95% este reprezentat cu culoarea albastră, iar cu cât ne apropiem de V107% culorile trec spre roșu.

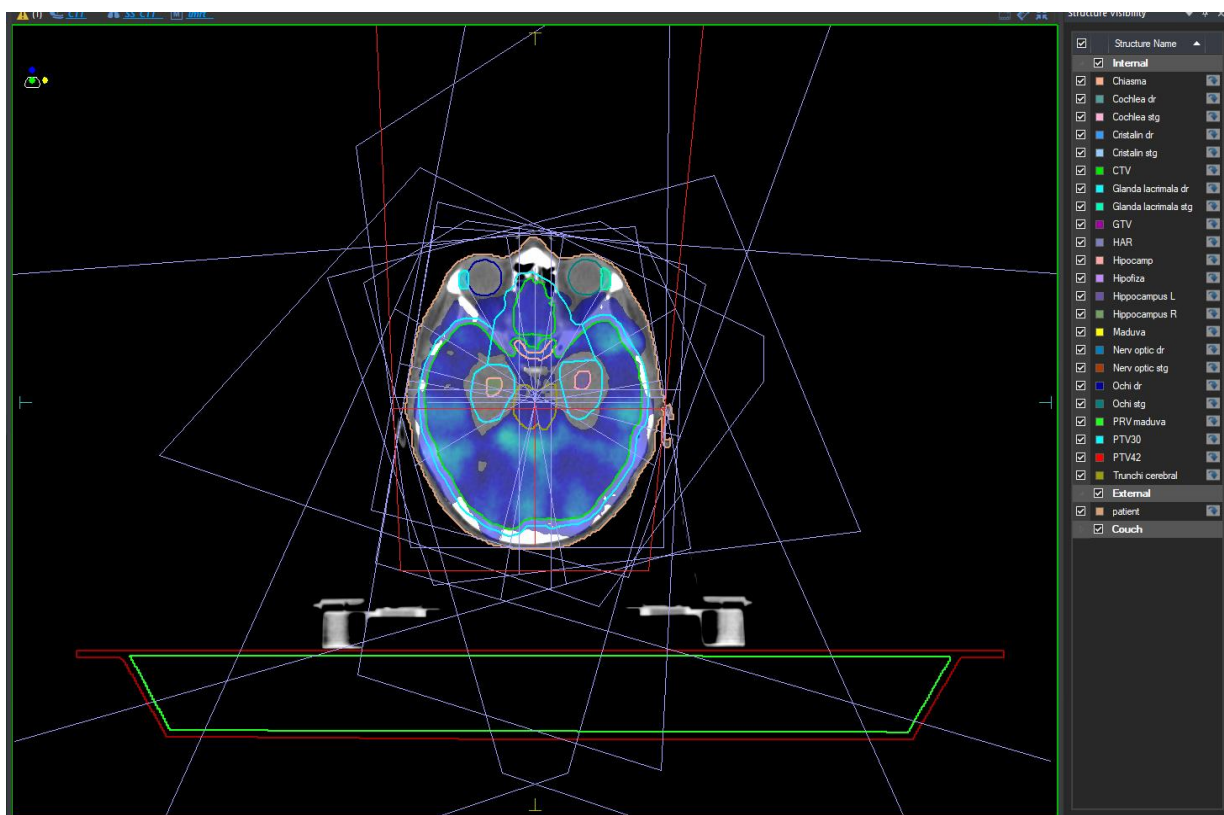


Figura 3.4. Vizualizarea distribuției dozei în cazul planului realizat cu tehnica IMRT cu softul Monaco 5.11

### **Plan nr. 3: Volumetric modulated arc therapy - VMAT**

În cadrul tehnicii VMAT avem în vedere același obiectiv, și anume acoperirea volumului țintă și evitarea toxicităților la nivelul organelor la risc (Figura 3.5). În cadrul figurii 3.5 putem delimita distribuția dozei pe suprafața iradiată, astfel V95% este reprezentat cu culoarea albastră, iar cu cât ne apropiem de V107% culorile trec spre roșu.

Am avut în vedere folosirea următorului protocol de tratament (Tabel 3.2):

Tabelul 3.2. VMAT aranjament al câmpurilor:

VMAT aranjament al câmpurilor				
	Angulație Gantry (°)	Angulație Colimator (°)	Angulație masă tratament (°)	Poziția de deschidere
ARC 1	180 (360)	90	0	PTV half sup
ARC 2	180 (360)	90	0	PTV half inf
ARC 3	0 (180)	0	0	PTV half left
ARC 4	0 (180)	0	0	PTV half right

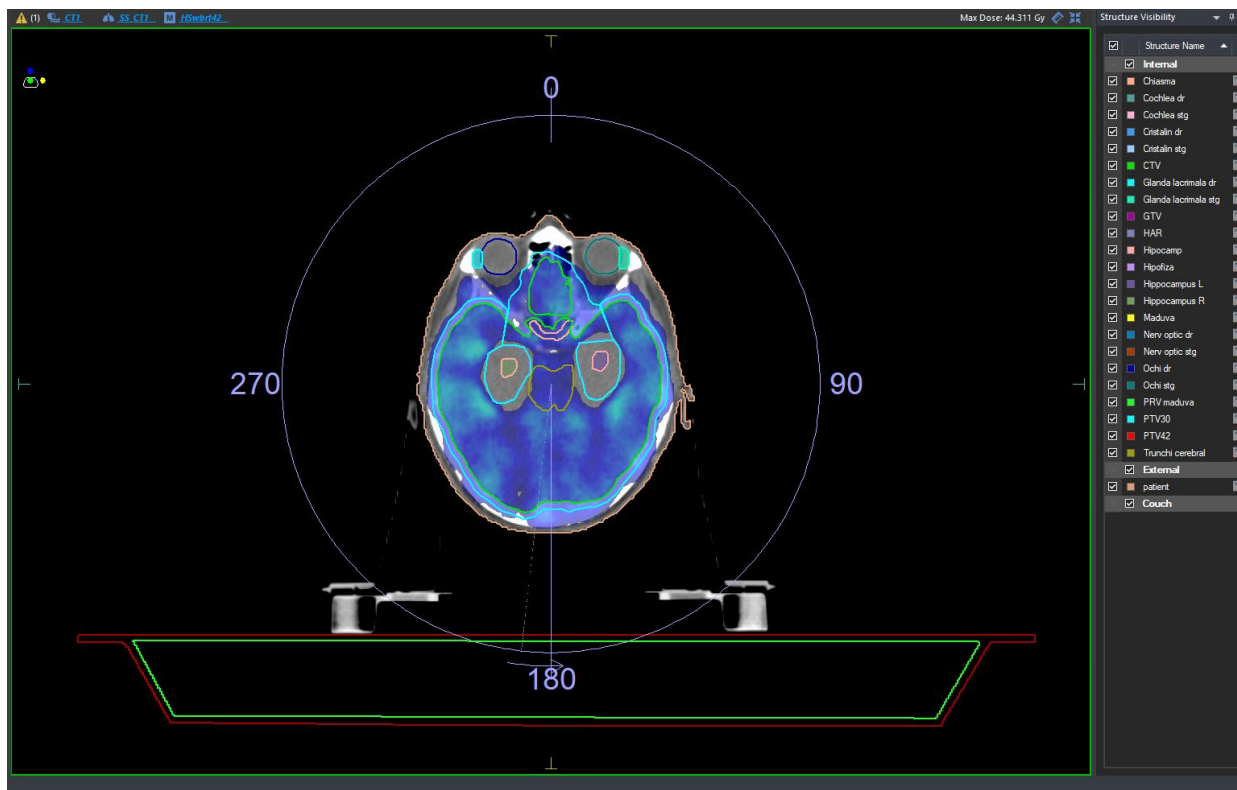


Figura 3.5. Vizualizarea distribuției dozei în cazul planului realizat cu tehnica VMAT cu softul Monaco 5.11

Pentru evaluarea planurilor de tratament am avut în vedere respectarea constrângerilor de doză raportate în ghidurile ESTRO/ASTRO [28, 29], și ne-am ghidat după principiul „as low as possible”, astfel încât toxicitățile să fie minime în cazul organelor la risc, tabel 3.4 și 3.5 [30].

Evaluarea planurilor de tratament a costat și în evaluarea coeficientului de omogenitate și a coeficientului de heterogenitate, care au rolul de a marca distribuția dozei în cadrul volumului tumoral, raportat la volumul total al organismului.

$$CI_{(\text{ref})} = \frac{\text{Volumul PTV acoperit de doza de referință}}{\text{Volumul PTV}}$$

$C.I = 1.0$  (unu) este valoarea ideală.

Coeficientul de heterogenitate (HI), definit în raportul 83 ICRU [31]

$$HI = \frac{D5\% - D95\%}{D50\%}$$

$H.I = 1.0$  (unu) este ideal

,unde: D5%, D95% și D50% reprezintă doza absorbită pe procentul respectiv din volum

Coeficientul de omogenitate (CI) poate fi utilizat pentru a evalua eficacitatea unei scheme de dozaj în radioterapie. Un coeficient de omogenitate apropiat de valoarea unu indică o distribuție uniformă a dozei în volumul țintă, indicând o eficacitate ridicată a schemei de dozaj. Coeficientul de heterogenitate (HI) se referă la raportul dintre variația densității țesuturilor din volumul țintă raportat la densitatea medie a acestora. Un coeficient de heterogenitate mai mare de unu indică faptul că țesuturile sunt mai heterogene ceea ce sugerează o distribuție neuniformă a dozei în volumul țintă indicând o eficacitate scăzută a schemei de dozaj.

Un alt factor care a influențat decizia cu privire la modul de livrare al tratamentului a fost timpul de livrare. Astfel, timpul de livrare în cazul tehnicii VMAT este de aproximativ 540 sec beam on, comparativ cu tehnica IMRT unde timpul de beam-on este 730 sec, iar timpul de tratament este prelungit până la 30-45 de minute, având în vedere că mișcările de rotație ale mesei nu sunt reglabile automat. Timpul de livrare în cazul IMRT este unul mai îndelungat, deoarece aparatul nu poate să realizeze mișcări de rotație ale mesei automat.

Distribuția dozelor în cadrul planurilor de tratament pentru tehnicile IMRT și VMAT se pot observa în Tabelul 3.3, iar constrângerile mai sus amintite referitoare la distribuția dozei la nivelul zonei tumorale se pot regăsi în Tabelul 3.4. Cum am menționat și anterior, planurile 3D-CRT le-am exclus din această comparație, pe motivul că acestea compromiteau acoperirea volumului țintă într-o proporție mai mare de 10%, având în vedere incapacitatea modelării fine a dozei.

Pentru P1 am obținut rezultate pentru tehnica VMAT la PTV-HA coverage de 95.46% care reprezintă o acoperire de 95.46% a volumului țintă, lucru care se încadrează în limitele impuse de ghiduri. CI de 0.37 este mic, indicând o omogenitate a dozei mai scăzută, valoarea lui ideală fiind de 1, iar HI cu o valoare de 1.07 indică faptul că raportul densităților este unul optim. Un argument pentru care aceste valori sunt concludente este faptul că în cazul unor pacienți localizarea tumorii poate fi una greu accesibilă. În cazul aceluiași pacient se poate observa cu tehnica IMRT că acoperirea volumului țintă este de 99.52%, valoarea CI este de 0.67, iar valoarea HI care este mai mare față de cea obținută cu ajutorul tehnicii VMAT, indică faptul că țesuturile sunt mai heterogene, ceea ce sugerează o distribuție mai neuniformă a dozei în volumul țintă indicând o eficacitate scăzută a schemei de dozaj cu ajutorul acestei tehnici. În cazul tuturor pacienților PTV-HA coverage, reprezentând acoperirea volumului țintă, are o valoare de peste 95% ceea ce sugerează faptul că volumul țintă este acoperit și se încadrează în limitele impuse de ghiduri. Valoarea CI este mai mare de 0.5, ceea ce ne indică faptul că doza livrată are o omogenitate crescută, iar HI este apropiat de valoarea 1, valoarea ideală, care ne indică raportul optim al densităților.

Tabelul 3.3. Distribuția dozei în cadrul planurilor de tratament:

	<b>Tehnica de iradiere</b>	<b>PTV-HA covarage</b>	<b>CI</b>	<b>HI</b>
P1	IMRT	99.52%	0.67	1.18
	VMAT	95.46%	0.37	1.07
P2	IMRT	98.24%	0.84	1.17
	VMAT	97.53%	0.69	1.14
P3	IMRT	97.6%	0.64	1.35
	VMAT	96%	0.76	1.28
P4	IMRT	95.53%	0.65	1.39
	VMAT	96.05%	0.72	1.47
P5	IMRT	98.23%	0.72	1.25
	VMAT	98.04%	0.82	1.43
P6	IMRT	94.96%	0.68	1.26
	VMAT	96%	0.82	1.42
P7	IMRT	96.1%	0.68	1.21
	VMAT	97.44%	0.79	1.33

PTV-HA= Planning Target Volume- Hippocamp Avoidance

Tabelul 3.4. Distribuțiile dozei la nivelul zonei tumorale [30]:

Parametrii	Protocol	Deviație Minoră	Deviație Majoră
PTV <sub>WB-A</sub> or -B	$D_{98\%} \geq 25\text{Gy}$ $D_{\text{mean}} \leq 35\text{ Gy}$	$24\text{Gy} \leq D_{98\%} < 25\text{Gy}$ $35\text{Gy} < D_{\text{mean}} \leq 37\text{ Gy}$	$D_{98\%} < 24\text{Gy}$ $D_{\text{mean}} > 37\text{ Gy}$
PTV <sub>met</sub> 51Gy (metastaze cerebrale)	$D_{98\%} \geq 48.4\text{Gy}$ $D_{2\%} \leq 63.7\text{Gy}$	$47.4\text{Gy} \leq D_{98\%} < 48.4\text{Gy}$ $63.7\text{Gy} < D_{2\%} \leq 66.3\text{Gy}$	$D_{98\%} < 47.4\text{Gy}$ $D_{2\%} > 66.3\text{Gy}$
PTV <sub>met</sub> 42Gy (metastaze la nivelul trunchiului cerebral)	$D_{98\%} \geq 39.9\text{Gy}$	$39.06\text{ Gy} \leq D_{98\%} < 39.9\text{Gy}$	$D_{98\%} < 39.06$
PTV <sub>res</sub> 42Gy	$D_{2\%} \leq 52.5\text{ Gy}$	$52.5\text{ Gy} < D_{2\%} \leq 54.6\text{ Gy}$	$D_{2\%} < 54.6\text{ Gy}$

Pentru evaluarea planului de tratament am urmărit respectarea următoarelor constrângeri, regăsite în Tabelul 3.5. Rezultatele obținute de către mine se pot regăsi în figura 3.6 și în tabelul 3.3.

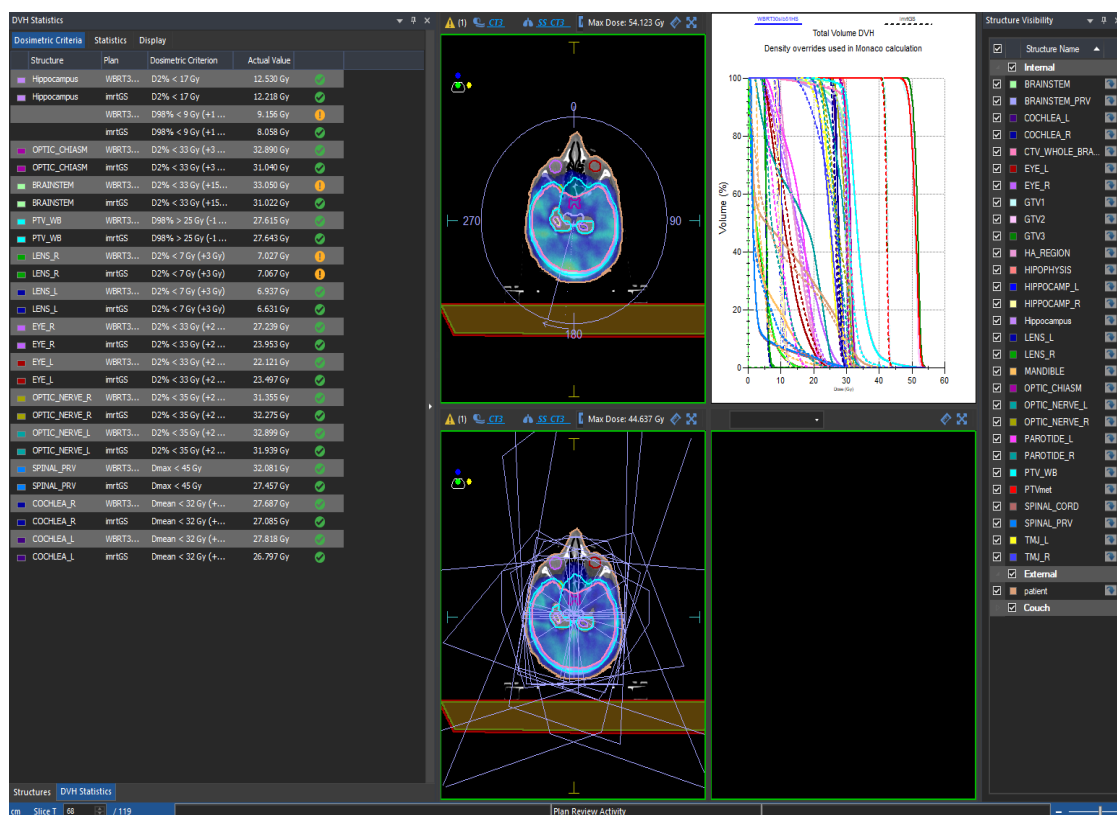


Fig. 3.6. Imagine generată din sistemul Monaco 5.11 cu reprezentarea criteriilor dozimetrice, distribuția dozei și al histogramei doză-volum



Tabelul 3.5. Constrângeri de doză la nivelul organelor la risc [30]:

Parameterii	Protocol	Deviație Minoră	Deviație Majoră
Hipocamp_A (HA-WBRT+SIB)	$D_{98\%} \leq 9\text{Gy}$ $D_{2\%} \leq 17\text{Gy}$	$9\text{Gy} < D_{98\%} \leq 10\text{Gy}$ $17\text{Gy} < D_{2\%} \leq 18\text{Gy}$	$D_{98\%} > 10\text{Gy}$ $D_{2\%} > 18\text{Gy}$
Hipocamp_B (WBRT+SIB)	$D_{98\%} \geq 25\text{Gy}$	$24\text{Gy} \leq D_{98\%} < 25\text{Gy}$	$D_{98\%} < 24\text{Gy}$
Nerv optic_stâng Chiasma optică	$D_{2\%} \leq 33\text{Gy}$	$33\text{Gy} < D_{2\%} \leq 35\text{Gy}$ (36Gy <sup>a</sup> )	$D_{2\%} > 35\text{Gy}$ (36Gy <sup>a</sup> )
Nerv optic_drept	$D_{2\%} \leq 35\text{Gy}$	$35\text{Gy} < D_{2\%} \leq 37\text{Gy}$	$D_{2\%} > 37\text{Gy}$
Retina	$D_{2\%} \leq 33\text{Gy}$	$33\text{Gy} < D_{2\%} \leq 35\text{Gy}$ (49Gy <sup>a</sup> )	$D_{2\%} > 35\text{Gy}$ (49Gy <sup>a</sup> )
Cristalin	$D_{2\%} \leq 7\text{Gy}$	$7\text{Gy} < D_{2\%} \leq 10\text{Gy}$	$D_{2\%} > 10\text{Gy}$
Urechea internă (în cazul afectării bilaterale)	$D_{2\%} \leq 33\text{Gy}$	$33\text{Gy} < D_{2\%} \leq 35\text{Gy}$ (36Gy <sup>a</sup> )	$D_{2\%} > 35\text{Gy}$ (36Gy <sup>a</sup> )
Ochi	$D_{2\%} \leq 33\text{Gy}$	$33\text{Gy} < D_{2\%} \leq 35\text{Gy}$	$D_{2\%} > 35\text{Gy}$
Trunchiul cerebral (dacă există metastaze în interiorul trunchiului cerebral)	$D_{2\%} \leq 33\text{Gy}$	$33\text{Gy} < D_{2\%} \leq 35\text{Gy}$ (51Gy <sup>a</sup> )	$D_{2\%} > 35\text{Gy}$ (51Gy <sup>a</sup> )

unde,  $D_{98\%}$  și  $D_{2\%}$  reprezintă constrângerile de doză între care trebuie să fie cuprinsă doza prescrisă, astfel încât să existe o acoperire cât mai bună a volumului țintă.

#### **Protocolul realizat pentru calculul planului QA în treatment planning system (TPS)**

Etaqa QA are un rol important în verificarea și asigurarea calității planului de tratament astfel încât pacienții să primească dozele corecte de radiație în timpul tratamentului.

Controlul calității sistemului este insuficient pentru a asigura acuratețea planurilor de tratament și prin urmare, fiecare plan trebuie să fie supus unor controale minime efectuate de către o persoană care nu a fost implicată în elaborarea planului de tratament [32].

După realizarea planului de tratament și aprobarea acestuia este introdus într-un program intermediar, Mozaik 15.6 (Elekta, Suedia) care are rolul de a transfera datele de ieșire a planurilor de tratament la acceleratorul liniar medical în timpul tratamentului.

### **3.2. Plan QA (Quality assurance plan)- procedura QA**

La toate planurile care urmează să fie livrate pacienților, se realizează și un plan de QA prin care se verifică dacă aparatul este capabil să livreze planul de tratament în condiții optime și cu o acuratețe cât mai mare. Acest pas este necesar, deoarece sunt cazuri în care chiar dacă sistemul de planning este format și personalizat cu datele corespunzătoare fiecărui accelerator în parte, fiind vorba de un aparat fizic acesta poate să își piardă în timp din „calitate”. Verificarea planurilor de tratament se realizează cu ajutorul fantomului Octavius 4D care are în interior o placă de detectori. Octavius 4D are ca producător PTW Freiburg [33].

Măsurătorile QA reprezintă livrarea tratamentului pe placa de detectori, adică iradierea acestuia. Dacă măsurătorile de QA sunt în limite, atunci planul de tratament va fi livrat pacientului, iar dacă nu, va avea loc recalcularea planului. În cadrul figurilor 3.7 și 3.8 se regăsesc poze din cadrul clinicii în momentul realizării măsurătorilor de QA.

Astfel, am realizat planul QA la pacienții tratați cu tehnica „*hippocampal sparing*” și voi descrie pașii pe care i-am urmat. Primul pas este realizarea set-up-ului fantomei pe masa de tratament din buncher, se așează fantomul pe masa de tratament, astfel încât marcajele de pe fantom, care reprezintă tatuajele fantomului, și totodată punctul de „zero” să fie suprapuse perfect cu fasciculul laserilor de poziționare. Fantomul Octavius 4D comunică cu acceleratorul medical liniar prin intermediul unui dispozitiv numit inclinometru, care are rolul de a sincroniza mișcările dintre fantom și brațul gantry. După ce se stabilește conexiunea dintre gantry și fantom, are loc realizarea unei rotații test a fantomului pentru a ne asigura că acesta poate executa o rotație de 360 grade fără niciun impediment. Următorul pas este încărcarea planurilor QA în softul de execuție al fantomului, pentru a avea termen de comparație cu planul livrat pe suprafața plăcii de detecție a fantomului. Măsurătoarea propriu-zisă a planului QA constă în suprapunerea a două planuri identice, planul de QA realizat prin intermediul TPS-ului folosind ca reper anatomic scanarea CT a fantomului și a planului clinic calculat pe imaginile CT ale pacientului. În urma măsurătorilor am obținut o hartă a distribuției dozei, care în funcție de procentul de suprapunere a celor două planuri ne arată dacă un plan este livrabil sau nu. Planurile care au un procent de acceptabilitate de 90% trebuie revizuite și recalulate, însă pot apărea cazuri când aceste procente ne pot sugera decalibrări la nivelul aparatului și nu neapărat o problema la nivelul planului (Figura 3.7).



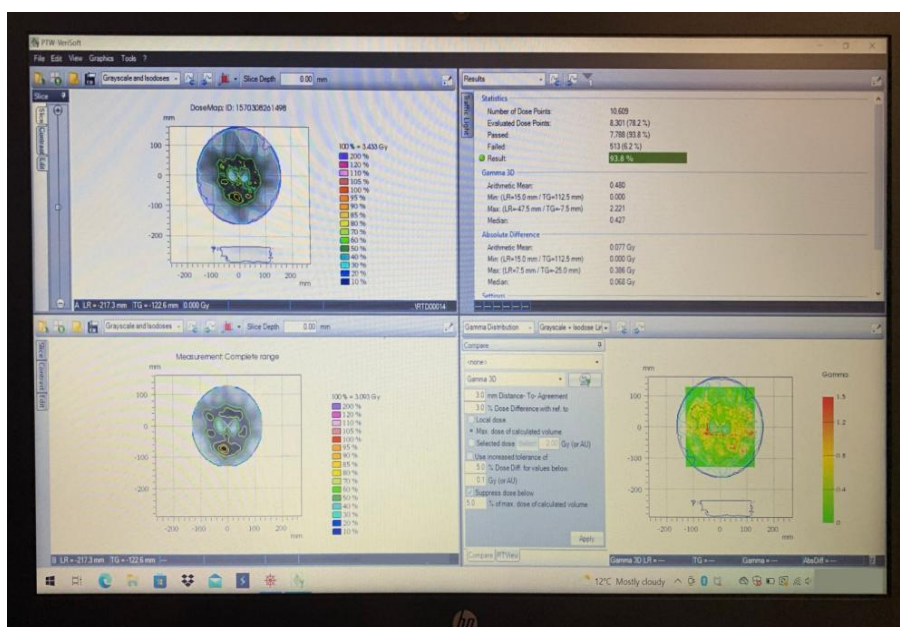


Fig. 3.8. Imaginea de ansamblu al unui plan de quality assurance. În partea stângă a imaginii putem observa superior planul calculat prin intermediul TPS-ului, iar în partea inferioară planul măsurat. În partea dreaptă a imaginii se poate observa reprezentarea statistică a suprapunerilor de doză

### 3.4. Etapele de livrare a tratamentului

Etapele livrării tratamentului sunt următoarele:

1. poziționare pacient
2. verificare imagerie
3. aprobare imagerie
4. livrare tratament

Pacientul este așezat pe masa de tratament în poziție similară celei de la simulator. Poziția acestuia se verifică prin procedura de imagerie, care reprezintă achiziția unei imagini CBCT (*cone beam CT*), despre pacient, care reprezintă o imagine CT calitativ mai slabă, care se fuzionează cu imaginile *CT sim* ale pacientului. Astfel, dacă diferențele sunt mai mici de 1 cm, masa de tratament va efectua automat modificările impuse astfel încât să nu intervină tehnicienii prin re-poziționarea pacientului. După acest procedeu medicul aprobă imaginile obținute, astfel tratamentul se poate livra în siguranță.

## Concluzii

Scopul acestui studiu retrospectiv a fost de a dezvolta și de a evalua cel mai optim plan de tratament de radioterapie pentru pacienții diagnosticați cu cancer la nivelul cutiei craniene cu multiple metastaze locale. În urma acestui studiu retrospectiv am ajuns la concluzia că pentru tratarea în condiții de siguranță a tumorilor localizate la nivel cerebral și evitarea iradierii hipocampului, este nevoie de o colaborare strânsă între personalul clinicii, urmate de bune cunoștințe la nivelul departamentului de fizică. În această lucrare am arătat că în cazul *hippocampal sparing*-ului cel mai optim plan de tratament este cel prin tehnica VMAT, aceasta prezentând îmbunătățiri nu doar la nivelul acoperirii volumului țintă cu doza dorită, ci și la evitarea iradierii organelor la risc, astfel evitându-se expunerea pacientului la diferite toxicități datorate iradierii involuntare a OARs.

Iradierea prin tehnica VMAT aduce un plus și din punct de vedere al timpului de livrare față de tehnica IMRT. Tehnica *Volumetric Arc Therapy* fiind reprezentată de o mișcare constantă a gantry-ului în jurul pacientului facilitează livrarea tratamentului scurtând timpul de expunere și de livrare al tratamentului ajungând ca acesta să fie mai mic cu 70% comparativ cu tehnica IMRT.

Tehnica VMAT este o tehnică mult mai ușor aplicabilă pacienților cu malignități la nivel cerebral deoarece aceasta prezintă un timp mai scurt de livrare, cât și modul de livrare este mult mai ușor aplicabil.

## Bibliografie:

1. Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239.
2. Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11.
3. Kandel, E. R. (2012). The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular brain*, 5(1), 1-12.
4. O'keefe, J., & Nadel, L. (1979). Précis of O'Keefe & Nadel's The hippocampus as a cognitive map. *Behavioral and Brain Sciences*, 2(4), 487-494.
5. Treves, A., & Rolls, E. T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, 4(3), 374-391.
6. Maqbool, M. (Ed.). (2017). An introduction to medical physics. Springer.
7. Flohr, T. (2013). CT systems. *Current Radiology Reports*, 1(1), 52-63.
8. <https://www.amberusa.com/blog/ct-scanner-and-ct-simulator-what-are-the-differences> (accesat la data 10/01/2023)
9. Hoskin, P., & Coyle, C. (Eds.). (2011). *Radiotherapy in practice-brachytherapy*. Oxford University Press.
10. <https://www.cancerquest.org/patients/detection-and-diagnosis/magnetic-resonance-imaging-mri#6> (accesat la data de 10/01/2023)
11. <https://www.renfumed.com/how-to-choose-the-right-headrests-for-your-patients/> (accesat la data 10/01/2023)
12. <https://www.rpdinc.com/bitelok-9357.html> (accesat la data 10/01/2023)
13. McDermott, P. N. (2016). *Tutorials in Radiotherapy Physics: Advanced Topics with Problems and Solutions*. CRC Press.
14. <https://clinicalgate.com/basics-of-radiation-therapy-2/> (accesat la data 10/01/2023)

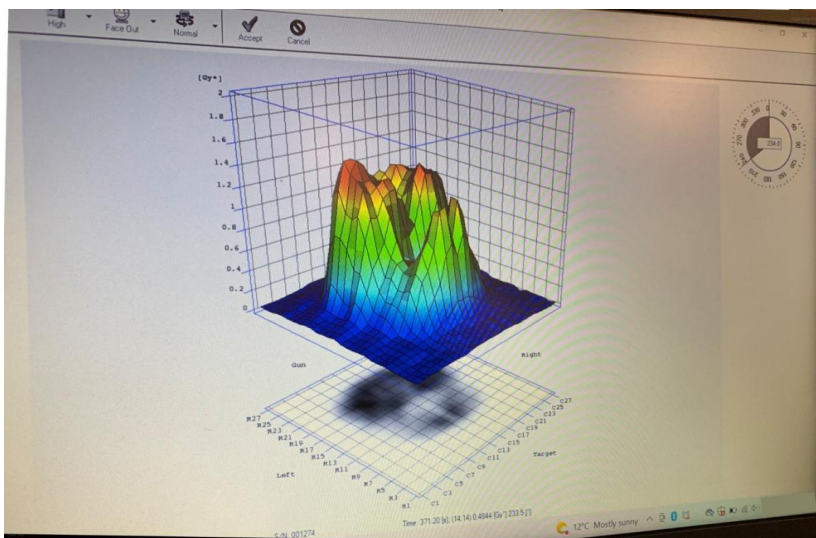
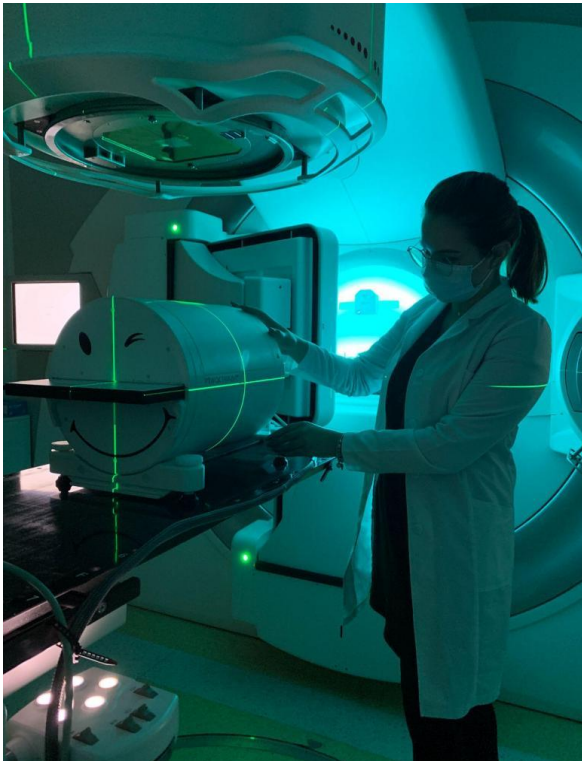
15. Podgoršak, E. B. (2006). *Radiation physics for medical physicists* (Vol. 1). Berlin: Springer.
16. Halperin, E. C., Brady, L. W., Perez, C. A., & Wazer, D. E. (2013). *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins
17. Schlachter, M., Raidou, R. G., Muren, L. P., Preim, B., Putora, P. M., & Bühler, K. (2019, June). State-of-the-Art Report: Visual Computing in Radiation Therapy Planning. In *Computer Graphics Forum* (Vol. 38, No. 3, pp. 753-779).
18. <https://www.ptwdosimetry.com/en/products/octavius-4d-qa-phantom> (accesat la data de 03/02/2023)
19. Khan, F. M., & Gibbons, J. P. (2014). *Khan's the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
20. Baatar, D., Ehr Gott, M., Hamacher, H. W., & Raschendorfer, I. M. (2018). Minimizing the number of apertures in multileaf collimator sequencing with field splitting. *Discrete Applied Mathematics*, 250, 87-103
21. <https://chopin.web.elte.hu/English.htm> (accesat la data de 10/01/2023)
22. Aoyama, H., Westerly, D. C., Mackie, T. R., Olivera, G. H., Bentzen, S. M., Patel, R. R., & Mehta, M. P. (2006). Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 64(3), 962-967.
23. <https://www.aapm.org/meetings/04AM/pdf/14-2271-66100.pdf> (accesat la data de 03/02/2023)
24. [https://people.physics.carleton.ca/~drogers/pubs/papers/MC\\_inRadiotherapy\\_PiCanada58\\_2002\\_63\\_70](https://people.physics.carleton.ca/~drogers/pubs/papers/MC_inRadiotherapy_PiCanada58_2002_63_70) (accesat la data de 03/02/2023)
25. Habib, R. R., Yeung, J., Darko, J., Osei, E., & Mahmoudzadeh, H. (2022). Optimization of sliding windows IMRT treatment planning. *IISE Transactions on Healthcare Systems Engineering*, 12(3), 180-192.
26. Marvaso, G., Pepa, M., Volpe, S., Mastroleo, F., Zaffaroni, M., Vincini, M. G., & Jereczek-Fossa, B. A. (2022). Virtual and Augmented Reality as a Novel Opportunity to Unleash the Power of Radiotherapy in the Digital Era: A Scoping Review. *Applied Sciences*, 12(22), 11308.

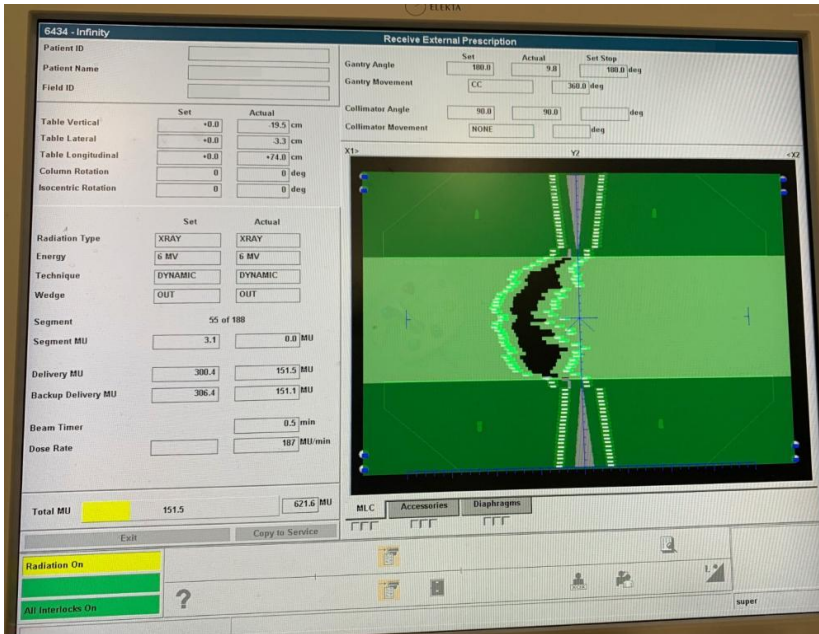
27. <https://www.elekta.com/products/oncology-informatics/elekta-one/treatmentapplications/monaco/> (accesat la data de 03/02/2023)
28. [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(23\)00201-3/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(23)00201-3/fulltext) (accesat la data de 03/02/2023)
29. <https://www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2022/ASTRO-issues-clinical-guideline-on-radiation-thera> (accesat la data de 03/02/2023)
30. Grosu, A. L., Frings, L., Bentsalo, I., Oehlke, O., Brenner, F., Bilger, A., ... & Popp, I. (2020). Whole-brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on metastases: neurocognitive testing and biological imaging (HIPPORAD)—a phase II prospective randomized multicenter trial (NOA-14, ARO 2015–3, DTKK-ROG). *BMC cancer*, 20, 1-13.
31. <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrticru-report-83/> (accesat la data de 03/02/2023)
32. Cherry, P., & Duxbury, A. M. (Eds.). (2019). Practical radiotherapy: physics and equipment. John Wiley & Sons.
33. <https://www.ptwdosimetry.com/en/products/verisoft> (accesat la data de 03/02/2023)



## Anexa 1:

Pozele atașate în această anexă sunt realizate în cadrul clinicii în momentul efectuării planurilor de QA cu ajutorul Fantomului Octavius 4D. În prima poză am poziționat fantomul pe masa de tratament și l-am pregătit pentru simulare, iar în următoarele am prezentat imagini despre planul de QA al unuia dintre pacienții tratați cu tehnica hipocampal sparing. În cadrul acestora se vede harta 3D a distribuției dozei măsurate, respectiv poziționările MLC-urilor în diverse momente de timp.





## Anexa 2- Declarație pe proprie răspundere

### DECLARAȚIE PE PROPRIE RĂSPUNDERE

Subsemnata, **Cristoreanu Andra-Florina**, declar că Lucrarea de disertație pe care o voi prezenta în cadrul examenului de finalizare a studiilor la **Facultatea de Fizică**, din cadrul Universității Babeș-Bolyai, în sesiunea **iulie 2023**, sub îndrumarea **Conf. Dr. Habil. Bălint Zoltán și Drd. Sălăgean Ghizela-Ana-Maria**, reprezintă o operă personală.

Menționez că nu am plagiat o altă lucrare publicată, prezentată public sau un fișier postat pe Internet. Pentru realizarea lucrării am folosit exclusiv bibliografia prezentată și nu am ascuns nici o altă sursă bibliografică sau fișier electronic pe care să le fi folosit la redactarea lucrării.

Prezenta declarație este parte a lucrării și se anexează la aceasta.

Data:

**17.06.2023**

Nume,

**Cristoreanu Andra-Florina**

Semnătură

