



UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
Facultatea de Fizică
Școala Doctorală de Fizică



Andreea Alexandra UDREA

STUDIUL PILOT AL UNUI SISTEM DE AUDIT CLINIC LA NIVEL
NAȚIONAL ÎN RADIOTERAPIA MODERNĂ

Rezumatul Tezei de Doctorat

Conducător științific
Prof. univ. Emerit dr. Aurel POPESCU

București, 2023

Introducere

Scopul acestei *Teze de Doctorat* a fost studiul pilot al unui sistem de audit dozimetric în radioterapia modernă, la nivel național.

Conform recomandărilor internaționale, auditul dozimetric extern, efectuat prin intermediul vizitelor în centrele de radioterapie, ar trebui să fie un element obligatoriu în programul de asigurare a calității în radioterapie și în activitățile de creare a unei culturi a siguranței în acest domeniu.

La nivel mondial, accesul actual al centrelor de radioterapie la audit este insuficient, iar în multe țări, cum este și cazul României, reglementările naționale nu obligă centrele de radioterapie să participe la un audit dozimetric. Participarea acestora devine una voluntară, din dorința de a efectua dozimetrie în conformitate cu principiile de asigurare a calității radioterapiei.

În acest sens, Agenția Internațională pentru Energie Atomică (IAEA) sprijină activitățile naționale de audit prin intermediul metodologiilor de audit dozimetric ce vizează tehnicile de tratament de radioterapie 3D-Conformațională (3D-CRT), radioterapie cu intensitate modulată (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) și arc terapie cu modulare volumetrică (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT). În cadrul acestor metodologii este testat întregul flux de tratament de radioterapie cu ajutorul unei fantome semi-antropomorfe/antropomorfe, care este trecută prin toate etapele de rutină ale unui tratament de radioterapie, asemănătoare celor prin care trece un pacient real, de la simulare, până la planificarea tratamentului și administrarea dozei de radiație.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost realizarea a două audituri naționale susținute de IAEA, care au evaluat implementarea clinică a tehnicilor de radioterapie 3D-CRT și IMRT&VMAT. Auditurile au fost implementate la nivel național cu sprijinul IAEA, iar în cadrul acestora au participat în mod voluntar, 9 centre din România, în perioada, 2019-2021. Este de menționat că 4 centre au participat la ambele audituri, astfel încât au avut loc 13 audituri dozimetrice voluntare.

Prezenta Teză este structurată în 8 capitole, după cum urmează.

În partea teoretică (capitolele 1, 2, 3, 4) sunt prezentate conceptele fundamentale ce stau la baza subiectului Tezei, legate de evoluția de-a lungul timpului a tehnicilor de tratament radioterapeutic, de modul de organizare și funcționare a unui serviciu de radioterapie, de rolul unui audit dozimetric în practica radioterapeutică, precum și de situația curentă la nivel mondial a activităților de audit și a concluziilor trase.

Rezultatele experimentale sunt prezentate în capitolele 5, 6 și 7. *Acestea reprezintă contribuția personală în cadrul auditurilor dozimetrice efectuate și a testărilor metodologiilor de audit urmate.*

Cele 13 audituri dozimetrice voluntare efectuate la nivel național au urmărit cele două metodologii de audit dozimetric efectuat prin intermediul vizitelor în centrele de radioterapie, metodologii dezvoltate de IAEA. Totodată, sunt prezentate rezultatele naționale obținute și principalele lecții învățate, venite în sprijinul îmbunătățirii calității practicilor de radioterapie.

Capitolul 7 analizează rezultatele obținute în urma aplicării protocolului oferit în cadrul unui alt proiect de cercetare al IAEA (Proiectul E24017), menit să ajute la investigarea relației dintre nivelul de asigurare a calității și nivelul de acuratețe realizabil prin intermediul unei testări a întregului flux de tratament IMRT cu ajutorul unei

fantome semi-antropomorfe. Acest protocol a reprezentat o altă modalitate de a evalua implementarea clinică a unei tehnici de tratament, pentru un caz clinic al unei tumori situate la nivelul toracelui.

Capitolul 8 prezintă concluziile generale ale Tezei.

La finalul Tezei de Doctorat sunt prezentate referințele bibliografice și o listă ce include lucrările științifice proprii.

Cercetarea bibliografică

Unul dintre cele mai mari riscuri la care este supus un pacient ce urmează tratament radioterapeutic este administrarea dozei de radiație fără acuratețea necesară, ceea ce poate avea implicații asupra probabilității de control tumoral, morbidității și toxicității tratamentului, afectând în cele din urmă calitatea vieții pacientului, pe termen scurt sau lung.

Comisia Internațională de Unități și Măsurători de Radiații (ICRU, 1976) a declarat că „deși este prea devreme pentru a se generaliza, dovezile disponibile pentru anumite tipuri de tumori indică o acuratețe acceptată de $\pm 5\%$ în doza administrată într-un volum țintă dacă se urmărește eradicarea tumorii primare. Unii clinicieni au solicitat limite chiar mai înguste, cum ar fi $\pm 2\%$, dar este practic imposibil să atingem un astfel de standard”. Încă de atunci, a fost recunoscută și stabilită necesitatea acurateții dozimetrice în radioterapie.

Pentru a asigura acuratețea dozei prescrise și îndeplinirea scopului tratamentului, este foarte important ca fiecare instituție de radioterapie să aibă dezvoltat un program de asigurare a calității pentru a menține calitatea și siguranța procedurilor de radioterapie, să cunoască nivelurile de acuratețe acceptabile din practica din mediul clinic, precum și incertitudinile asociate tehnologiilor avansate de radioterapie.

O componentă importantă a programului de management al calității care susține importanța practicilor corecte de radioterapie o reprezintă *auditul dozimetric* - o evaluare sistematică și independentă a practicilor locale de dozimetrie, pentru a determina dacă, într-o instituție de radioterapie, calitatea serviciilor este adecvată pentru îndeplinirea scopului tratamentului. În general, auditul trebuie să se desfășoare în raport cu standardele de calitate prestabilite, din radioterapie, și pe care sistemul de asigurare a calității analizat își propune să le atingă. În cazul în care aceste standarde nu sunt îndeplinite, sunt necesare acțiuni corective. Un audit dozimetric ar trebui să fie efectuat în mod periodic, iar rezultatele sale să ajute la îmbunătățirea programului de asigurare a calității.

Datele obținute de-a lungul timpului au arătat că un audit dozimetric ajută la descoperirea deviațiilor dozei și la determinarea cauzei lor, având un rol important în asigurarea consecvenței și acurateții dozimetriei și, totodată, în consolidarea unei culturi a siguranței în domeniul radioterapiei. În prezent, nevoia de acuratețe în radioterapie reprezintă un obiectiv fundamental, susținut și demonstrat de auditul dozimetric.

La nivel național și internațional, există în momentul de față, în paralel, două sisteme de audit dozimetric, unul bazat pe *vizite în centrul auditat* (auditorii se deplasează fizic la centrul de radioterapie local, cu echipamente de dozimetrie și instrumente de audit specifice pentru efectuarea auditului) și celălalt bazat pe *auditori efectuate la distanță*, numite și poștale (echipamentul de audit dozimetric este distribuit centrului radioterapeutic, iar fizicienii medicali locali efectuează măsurătorile dozimetrice).

Conform bazei de date a IAEA, în 2017, 45 de organizații din 39 de țări au confirmat că oferă servicii de audit dozimetric în radioterapie, fie prin intermediul vizitei auditorului în centrul de radioterapie, fie prin audituri efectuate la distanță. Deși există aceste organizații și servicii de audit, accesul actual al centrelor de radioterapie la audit, la nivel mondial, este încă insuficient. De aceea, *dezvoltarea unei rețele naționale de audit dozimetric poate permite centrelor să demonstreze că sunt capabile să urmeze standardele naționale*, să asigure existența unei dozimetrii adecvate și implicit, să se asigure că pacienților le este administrată cu acuratețe doza prescrisă.

În România, *nu există momentan un sistem de audit național* și, de aceea, se dorește implementarea unuia în cadrul Proiectelor de Cooperare Tehnică cu IAEA și cu Ministerul Sănătății.

În acest sens, Ministerul Sănătății a pus la dispoziție un audit dozimetric voluntar care să ajute la minimizarea probabilității de administrare greșită a tratamentelor de radioterapie din mediul clinic.

După procesul de comisionare, de care a fost răspunzător fiecare centru în parte, am participat la auditul dozimetric voluntar în diferite instituții de radioterapie din țară, atât în centre private cât și în spitale publice. Au fost urmate, în funcție de tehnica de tratament auditată (3D-CRT și IMRT/VMAT), metodologiile de audit dozimetric dezvoltate până în prezent de IAEA.

Spre deosebire de alte țări, în care există organizații naționale de audit bine dezvoltate și care oferă servicii de audit centrelor doritoare, în România, procedurile de audit urmate până acum au avut ca unul din scopuri, să contribuie la *crearea bazelor unui sistem de audit care să poată ajuta centrele de radioterapie române să asigure acuratețea dozei administrate*, îmbunătățind astfel siguranța pacientului care urmează tratament radioterapeutic.

Cercetarea experimentală

Secțiunea de cercetare experimentală începe de la **capitolul 5**, intitulat *Studiu pilot multicentru bazat pe metodologia de audit IAEA pentru verificarea sistemelor de planificare a tratamentului utilizând tehnica 3D-CRT* care prezintă modul de implementare la nivel național, la care am participat, a 8 audituri dozimetrice voluntare, alături de rezultatele obținute și concluziile desprinse din acestea. 5 centre dotate cu echipament de înaltă tehnicitate ca urmare a proiectelor amintite anterior și care au implementat tehnica 3D-CRT, au participat voluntar în cadrul acestui studiu în care a fost urmărită metodologia de audit a IAEA. Pe lângă aceste centre, încă 3 instituții de radioterapie, care aveau deja implementată tehnica 3D-CRT, au dorit să participe în mod voluntar la audit.

Astfel, în perioada 2019-2021 am participat la auditul dozimetric din cele 8 centre de radioterapie doritoare.

Obiectivul principal al acestui studiu pilot a fost *verificarea dozimetrică a procesului de planificare a tratamentului 3D-CRT și administrare din aceste centre de radioterapie, pentru fascicule de fotoni de megavoltaj (MV). Datele obținute au ajutat la evaluarea implementării tehnicii 3D-CRT în centrele participante și au furnizat informații cu privire la acuratețea dozei administrate la momentul auditului.*

Conform metodologiei de audit urmate, o fantomă semi-antropomorfă CIRS de torace (Computerized Imaging Reference Systems Inc., Norfolk, Statele Unite ale Americii) constând dintr-un corp de formă cilindru eliptic, asemănător anatomiei umane

din punct de vedere al proporției, densității și structurii 2D și conținând structuri din material echivalent țesutului moale, țesutului pulmonar și țesutului osos, a fost trecută prin toate etapele de rutină ale unui tratament de radioterapie 3D-CRT.

Auditul a durat în fiecare instituție timp de două zile. Inițial am scanat fantoma cu ajutorul Computerului Tomograf (CT) simulator din dotarea centrului de radioterapie auditat, iar imaginile CT au fost transferate în Sistemul de Planificare a Tratamentului (Treatment Planning System: TPS), pe baza cărora s-a definit un pacient virtual. Pe imaginile CT rezultate am planificat, în conformitate cu instrucțiunile de audit, 8 cazuri de teste clinice, ce acopereau o gamă largă de situații întâlnite în radioterapia 3D-CRT. Planificarea testelor de cazuri clinice în cele 8 centre de radioterapie auditate a fost efectuată cu diferite TPS-uri [Monaco (7/8), Eclipse (1/8)] și algoritmi de calcul al dozei [Collapsed Cone (7/8), Monte Carlo (6/8), Analytical Anisotropic Algorithm (1/8). 6/8 centre au planificat cazurile de teste clinice utilizând 2 algoritmi de calcul al dozei, mai exact Collapsed Cone și Monte Carlo].

Toate centrele au fost auditate pentru fascicule fotonice de 6 MV. În plus, două centre au fost auditate și pentru fascicule fotonice de 10 MV, iar alte două și pentru fasciculele fotonice de 15 MV.

După conceperea testelor de cazuri clinice, am administrat fiecare plan fantomei cu ajutorul acceleratorului liniar din dotarea centrului de radioterapie auditat și a avut loc compararea valorilor dozelor calculate cu TPS cu cele măsurate cu o cameră de ionizare Farmer cu un volum activ de $0,6 \text{ cm}^3$, model 30013 (PTW-Freiburg, Germania) în locațiile de măsurare aferente fiecărui caz de test clinic, așa cum au fost prevăzute în instrucțiunile de audit. În toate cele 8 centre participante la auditul dozimetric voluntar au fost utilizate diferite modele de acceleratoare liniare medicale, de la producători precum Elekta și Varian: Elekta-Synergy (6/8), Elekta-Infinity (1/8) Varian-UNIQUE (1/8).

O imagine globală a rezultatelor obținute este dată în Figura 1, în termeni de deviația procentuală medie pentru cele 21 de seturi de date (un set de date este combinația dintre algoritmul de calcul al dozei și calitatea fasciculului de radiație), pentru fiecare locație de măsurare aferentă fiecărui caz de test clinic. Rezultatele sunt grupate în funcție de tipul algoritmului de calcul al dozei (tip "b" sau tip "c"). În prezent, algoritmi tip "c" reprezintă standardul de aur pentru calculul dozei din radioterapie deoarece au dovedit o acuratețe îmbunătățită a dozei calculate față de cea oferită de algoritmi tip "b". Acuratețea algoritmului de calcul al dozei reprezintă unul dintre factorii principali care afectează incertitudinea dozei finale administrate pacientului. Așadar, efectuarea diferitelor teste, pentru a înțelege mai bine limitările TPS-ului, deține un rol foarte important. Deși testarea algoritmului de calcul al dozei nu a fost intenția acestui studiu, ci evaluarea întregii performanțe generale a sistemului, am putut totuși trage câteva concluzii generale. Valoarea criteriului de acceptabilitate, așa cum a fost prevăzut în instrucțiunile de audit pentru fiecare caz de test clinic și locație de măsurare, este redat cu o linie neagră.

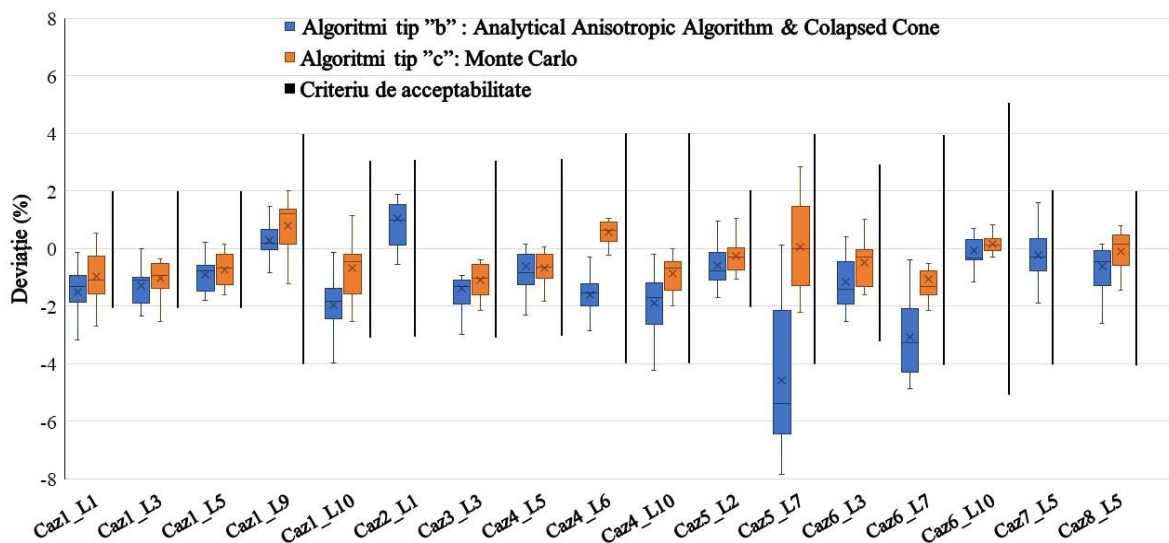


Figura 1: Deviațiile procentuale medii de doză obținute pentru fiecare locație de măsurare aferentă celor 8 cazuri de teste clinice. Rezultatele sunt grupate în funcție de tipul algoritmului de calcul al dozei: cu albastru pentru algoritmi tip "b" (medierea a fost făcută pentru 12 seturi de date) și cu portocaliu pentru algoritmi tip "c" (medierea a fost făcută pentru 9 seturi de date). Dreptunghiul desemnează intervalul intercuartilă (Q_3-Q_1), iar în interiorul acestuia, mediana este reprezentată grafic printr-o linie orizontală, iar marculator de medie cu "x". Intervalele (X_{min} , Q_1) și (Q_3 , X_{max}) sunt reprezentate de câte o linie, trasate în continuarea dreptunghiului cu ajutorul cărora este redat restul distribuției, fără a lua în calcul însă valorile aberante. Valoarea criteriului de acceptabilitate pentru fiecare caz de test clinic și locație de măsurare este redat cu o linie neagră. Pentru cazurile 4, 7, 8, rezultatele sunt date doar pentru contribuția totală a câmpurilor.

Rezultatele obținute au confirmat cunoscutele limitări ale tipurilor de algoritmi de calcul al dozei în gestionarea calculului dozei, în special, în plămâni și în os. În general, indiferent de energia fasciculului de fotoni, algoritmi de tip "c", în cazul studiului de față, Monte Carlo, a arătat o performanță mai bună pentru cazurile de teste aplicate pentru marea majoritate a situațiilor. Acest lucru indică faptul că, utilizarea lui în practică poate avea ca rezultat reducerea diferențelor dintre dozele calculate și cele administrate pacientului care urmează tratament radioterapeutic.

6/8 centre au utilizat o combinație similară de TPS, algoritm de calcul al dozei, accelerator liniar și energie fascicul de fotoni, astfel că procesul de intercomparare dozimetrică a condus la câteva concluzii cu privire la modul de implementare locală a TPS-ului. Atunci, când a fost utilizat algoritmul Monte Carlo, un singur centru a obținut deviații de doză peste limita de acceptabilitate dată, sugerând că acest centru și-ar putea îmbunătăți limitările modelului de calcul. În ceea ce privește algoritmul Collapsed Cone, cu o excepție, în toate centrele au fost obținute deviații de doză peste limitele prevăzute. Astfel, se poate considera că un motiv poate fi reprezentat de limitarea acestui algoritm de calcul al dozei sau de implementarea locală a TPS-ului ce a dus la abateri, de până la 29%, referitoare la numărul de rezultate din afara limitelor de acceptabilitate.

Date fiind rezultatele generale, am constatat o tendință globală de supradozaj, pentru marea majoritate a locațiilor de măsurare, în aproape toate centrele, adică dozele măsurate au fost mai mari decât dozele calculate cu TPS. Subestimarea dozei de către TPS în cazurile în care, de exemplu, doza prescrisă este mare, iar volumul țintă planificat

se află situat foarte aproape de anumite organe critice, poate avea un impact major asupra toxicității tratamentului.

În general, auditul dozimetric efectuat a contribuit la o mai bună evaluare a performanței TPS-ului de către personalul centrului auditat, precum și a limitărilor modelului de calcul. Rezultatele în afara limitelor de acceptabilitate au arătat că auditurile dozimetrice sunt relevante și pot ajuta la identificare diferitelor probleme relatate la fluxul de tratament de radioterapie care pot avea un impact major asupra tratamentului administrat pacientului. Dată fiind natura auditului, care nu a fost aceea de a efectua reglementări, a rămas la latitudinea centrelor dacă optează pentru folosirea în practică a algoritmilor de tip "c" care s-au dovedit că gestionează calculul dozei, în prezența și în interiorul neomogenităților de densitate scăzută, mult mai bine decât algoritmi tip "b".

În **Capitolul 6**, intitulat *Studiu pilot multicentru bazat pe metodologia de audit IAEA pentru administrarea dozei utilizând tehnica IMRT sau VMAT* este prezentat modul de implementare la nivel național, la care am participat, a 5 audituri dozimetrice voluntare, alături de rezultatele obținute și concluziile desprinse din acestea. În România, ca urmare a proiectelor amintite anterior, au participat voluntar la audit 2 centre care au implementat tehnica IMRT/VMAT. Pe lângă aceste centre, încă 3 instituții de radioterapie, care aveau deja implementată tehnica IMRT/VMAT, au dorit să o facă tot în mod voluntar.

În acest sens, am participat la auditul dozimetric voluntar, în perioada 2019-2021, în fiecare din cele 5 centre de radioterapie. Un centru a participat la audit cu 2 acceleratoare liniare medicale.

Obiectivul acestui studiu pilot a fost de a revizui aspectele fizice ale performanței clinice, ajutând astfel la evaluarea implementării tehnicilor moderne de tratament, precum IMRT/VMAT, în mediul clinic.

Metodologia de audit urmată a fost cea oferită de IAEA, care oferă posibilitate verificării întregului flux de tratament de radioterapie, de la imagistică până la administrarea dozei de radiație utilizând IMRT/VMAT. Acest tip de verificare este foarte utilă, mai ales în cazul acestor tehnici moderne care se bazează pe procese automate cum ar fi planificarea inversă a tratamentului sau modularea fluenței fasciculului de radiație cu ajutorul colimatorului multilamelar (**MultiLeafCollimator: MLC**), folosind viteze și rate de doză variabile. Spre deosebire de tehnica 3D-CRT, tehnicile IMRT&VMAT oferă mai multe avantaje dozimetrice, putând fi administrate doze de radiație mai scăzute organelor cu risc prin modelarea distribuției de doză și concentrarea ei în volumul tumoral, cu ajutorul MLC-ului.

Conform metodologiei de audit urmate, o fantomă antropomorfă **CIRS Shoulder, Head AND Neck:SHANE**, reprezentând o regiune Cap&Gât, tipică anatomiei umane, din punctul de vedere al proporției, densității și structurii tridimensionale și care prezintă structuri de țesut moale, structuri osoase, dinți și structuri de aer, a fost trecută prin toate etapele de rutină ale unui tratament de radioterapie IMRT/VMAT. În planul cranio-caudal din fantomă se găsesc 4 canale goale, cilindrice și paralele ce permit inserarea unei camere de ionizare tip Semiflex cu un volum activ de $0,125 \text{ cm}^3$, model TM31010 (PTW-Freiburg GmbH, Germania), folosind o tijă specifică. Un film poate fi plasat, de asemenea, în planul coronal pentru evaluarea distribuțiilor 2D ale dozei.

Înainte de a avea loc vizita de audit, centrului de radioterapie i-a fost trimis setul de date CT ale unui prototip de fantomă SHANE, set creat și oferit de IAEA, iar personalul centrului a trebuit să efectueze o planificare IMRT/VMAT și măsurători de

asigurare a calității specifice pacientului (Patient Specific Quality Assurance: PSQA), conform instrucțiunilor de audit. Datele CT conțin un set de structuri pe care nicio instituție participantă nu a avut voie să le modifice. Cazul clinic a simulat o tumoră de nazofaringe ce trebuia tratată utilizând metoda Suplimentare de Doză Simultan Integrată (Simultaneous Integrated Boost). Această metodă presupune tratarea celor trei volume țintă planificate definite în această metodologie [PTV_7000 (volumul țintă primar-nazofaringe), PTVn1_6000 (volumul țintă definit de ganglionii pozitivi), PTVn2_5400 (volumul țintă definit de ganglionii regionali)] cu doze/fracție diferite, respectiv 2,33 Gy, 2,00 Gy și 1,80 Gy în aceeași ședință de tratament, pentru un număr total de 30 fracții. Organele cu risc au fost reprezentate de măduva spinării, trunchiul cerebral și cele două glande parotide.

Ulterior, a avut loc vizita de audit și am efectuat următoarele proceduri: inițial am scanat fantoma cu CT-ul simulator din dotarea centrului, utilizând protocolul local al instituției pentru tratamente ale tumorilor din sfera otorinolaringologie, iar imaginile CT obținute au fost transferate în TPS, pe baza cărora am definit un pacient virtual. Ulterior, a avut loc transferul structurilor clinice din setul de date CT de referință (setul de date CT folosit în timpul activităților pre-vizitei de audit) în setul de date CT clinice locale, prin fuziunea celor două seturi de imagini CT.

Volumele structurilor au fost verificate în conformitate cu valorile de referință date în metodologia de audit, iar planul lucrat în prealabil, în timpul activităților pre-vizitei de audit, a fost reoptimizat folosind datele CT obținute local. Am verificat histograma, doză-volum, ținând cont de obiectivele de planificare și constrângerile date în metodologia de audit.

În acest studiu, au fost implicate 6 acceleratoare liniare medicale, de la producători, precum Elekta și Varian: Elekta-Synergy (3), Elekta-VersaHD (1), Varian - Clinacix (1), Varian - UNIQUE (1). Tehnicile de tratament vizate au fost VMAT (5) și IMRT (1), iar sistemele utilizate de planificare a tratamentelor au fost: Monaco (4) și Eclipse (2). Algoritmii de calcul al dozei au fost reprezentați de Monte Carlo (4) și Analytical Anisotropic Algorithm (2), iar toate centrele au fost auditate pentru fascicule fotonice de 6 MV. 4/5 centre au utilizat o rezoluție a matricei de calcul de 3 mm, iar 1/5 centre a utilizat o rezoluție de 2,5 mm. Toate centrele au luat în considerare atenuarea fasciculelor de radiație prin masă în timpul procesului de planificare a tratamentului.

Urmarea metodologiei de audit pentru testul de caz clinic Cap&Gât a permis testarea capacității centrelor participante în studiul de față, de a efectua tratamente IMRT/VMAT, chiar dacă scenariul clinic (prescrierea dozei, setul de structuri, obiectivele planificării și constrângerile de doză) nu a corespuns în totalitate protocolului local. În general, toate centrele au obținut planuri de tratament care au îndeplinit obiectivele și constrângerile de doză prevăzute în metodologia de audit urmată.

Ulterior, pentru a testa capacitatea de administrare cu LINAC a distribuțiilor complexe ale dozei, au fost efectuate teste PSQA. Fiecare centru a utilizat propriul echipament și metode de analiză. Măsurătorile PSQA fac parte din fluxul de tratament de radioterapie, iar scopul este de a determina dacă distribuțiile de doză calculate și cele măsurate sunt în concordanță și în limite care sunt relevante clinic. Problema relevanței clinice implică mai mult decât doza în sine, ci și gradientii de doză (pentru cazul clinic considerat în acest studiu, gradientii de doză au fost destul de mari, iar planul a prezentat o complexitate ridicată), precum și erorile de doză rezultate din incertitudinile geometrice.

În cazul studiului de față, au fost utilizate diferite sisteme de verificare PSQA: detectori 2D și 3D. Ca instrument de analiză, în toate centrele a fost utilizată analiza gamma pentru a cuantifica concordanța dintre distribuția dozei măsurate și cea planificată cu TPS. Limita de acceptabilitate folosită a fost o rată de trecere de peste 95%, pentru un criteriu gamma de 3%/3mm, analiză globală și prag de normalizare de 10%. Acest criteriu este folosit foarte des în practica de radioterapie la nivel global.

Rata medie de trecere gamma, obținută în urma celor 6 măsurători PSQA, a fost de $98,8\% \pm 1,4\%$ (1 deviație standard). Ratele de trecere gamma au variat de la 95,8% la 100%, toate aflându-se peste limita de acceptabilitate de 95% reprezentată cu linie roșie, în Figura 2.

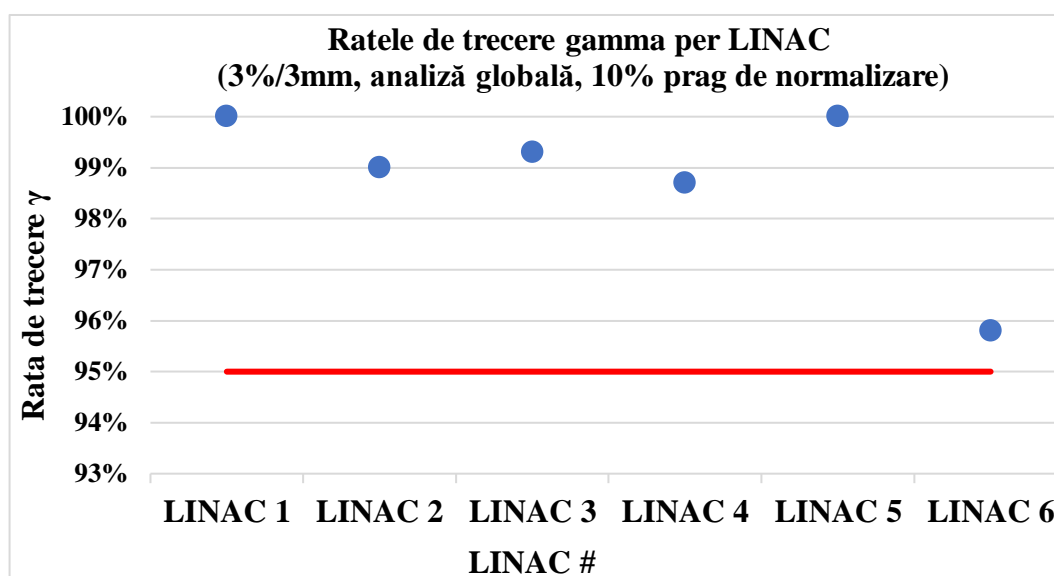


Figura 2: Ratele de trecere gamma obținute în urma verificării de asigurare a calității specifice pacientului, a celor 6 planuri create în cele 5 centre de radioterapie participante în studiu, pentru care a fost folosit criteriul gamma 3%/3mm, analiză globală și prag de normalizare de 10%. Linia orizontală roșie reprezintă limita de acceptabilitate prevăzută pentru rezultatele analizei gamma.

În cele din urmă, am efectuat verificarea dozimetrică a planului de tratament creat în fiecare centru prin intermediul măsurătorilor în fantomă cu camera de ionizare Semiflex. Iradierea fântomei CIRS SHANE a avut loc ca și cum ar fi fost un pacient real. Verificarea poziției fântomei a avut loc conform procedurii locale din fiecare centru de radioterapie. 4/5 din instituții au folosit tomografia computerizată cu fascicul conic, iar 1/5 a folosit imagistică 2D bazată pe imagerie electronică portală.

Măsurătorile au avut loc în cele trei volume țintă planificate și în măduva spinării iar dozele măsurate în aceste locații au fost comparate cu cele calculate cu TPS.

Figurile 3 și 4 sumarizează rezultatele măsurătorilor de doză efectuate în fantoma SHANE în toate cele 5 centre, în termeni de deviație procentuală de doză obținută per fiecare locație de măsurare și LINAC.

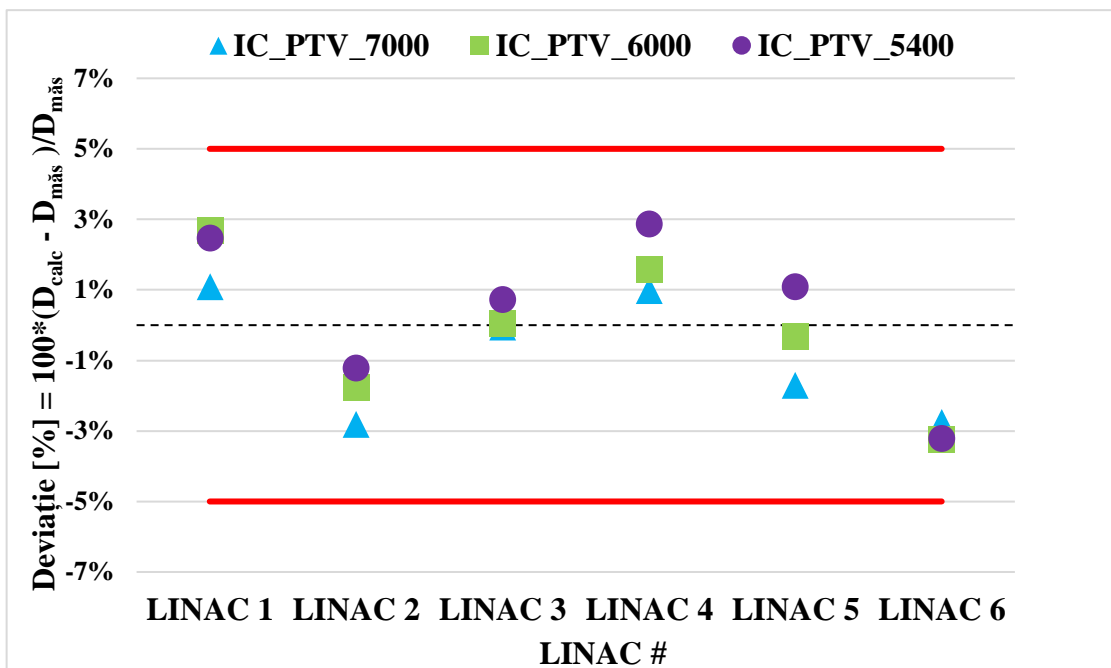


Figura 3: Deviațiile procentuale ale dozilor calculate cu TPS față de cele măsurate cu camera de ionizare în cele trei volume țintă planificate. Liniile roșii reprezintă criteriul de acceptabilitate de $\pm 5\%$ prevăzut în metodologia de audit urmată în acest studiu. Rezultatele sunt date per fiecare LINAC inclus în studiu.

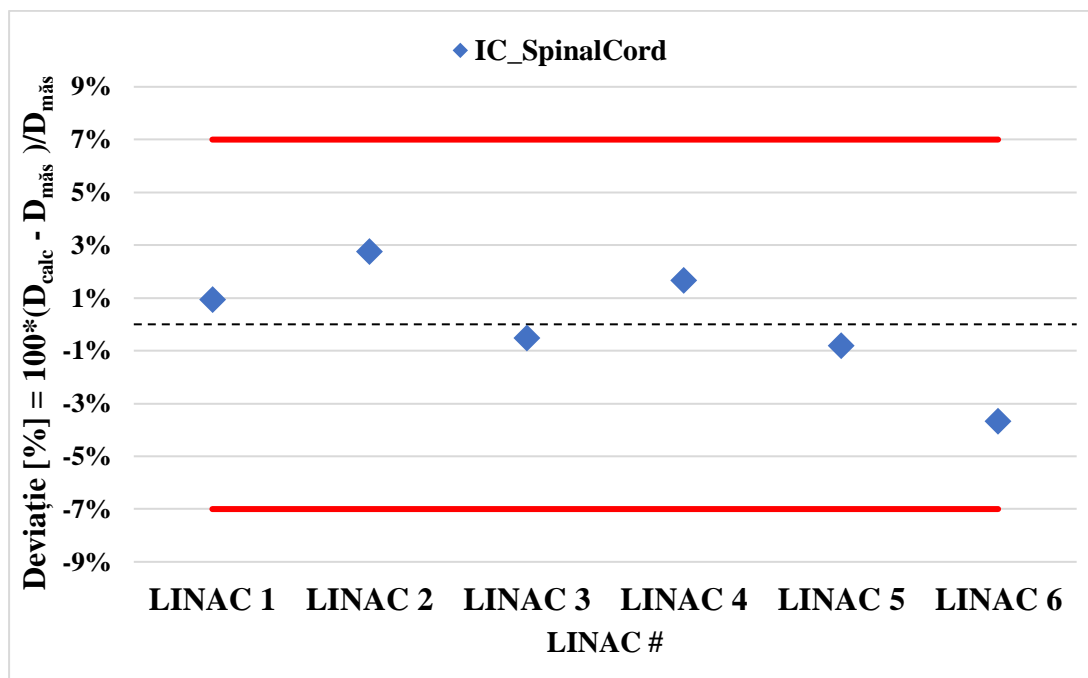


Figura 4: Deviațiile procentuale ale dozilor calculate cu TPS față de cele măsurate cu camera de ionizare în măduva spinării. Liniile roșii reprezintă criteriul de acceptabilitate de $\pm 7\%$ prevăzut în metodologia de audit urmată în acest studiu. Rezultatele sunt date per fiecare LINAC inclus în studiu.

În general, compoziția neomogenă a unei fantome, cum este și cazul fantomei SHANE poate crește incertitudinea dozei calculate cu TPS și a dozei măsurate. Intervalul deviațiilor de doză obținute în acest studiu a reflectat acuratețea dozimetrică a procesului de planificare a tratamentului, de la imagistica CT până la administrarea dozei, în momentul auditului.

S-a constatat că rezultatele individuale ale tuturor centrelor s-au încadrat în limitele de acceptabilitate de $\pm 5\%$ pentru volumele țintă planificate și $\pm 7\%$ pentru măduva spinării. Așadar, administrarea dozei a fost făcută cu acuratețe, în limitele de acceptabilitate prevăzute în metodologia de audit, iar calitatea implementării clinice a tehnicilor de tratament IMRT și VMAT pentru localizarea Cap&Gât este una ridicată.

Data fiind natura acestui tip de audit, care nu a fost aceea de a efectua reglementări, a rămas la latitudinea fiecărui centru de radioterapie de a opta să țină cont de sprijinul oferit pe întreaga procedură de audit.

Metodologia de audit dezvoltată de IAEA și pe care am urmat-o, a fost testată la nivel internațional și național în diferite studii pilot. Comparând rezultatele obținute în această Teză cu cele din Studiile Pilot internaționale și naționale, s-a observat că acestea se află într-o foarte bună concordanță.

Capitolul 7 intitulat *Studiul nivelului de acuratețe obținut în urma evaluării dozimetrice IMRT cu o fantomă semi antropomorfă de torace* prezintă rezultatele obținute în urma aplicării în cadrul instituției în care lucrez, a protocolului dezvoltat în cadrul proiectului de cercetare E24017 al IAEA, ce a oferit posibilitatea de a evalua calitatea implementării clinice a unei tehnici de tratament, pentru un caz de tumoră situată la nivelul toracelui. Astfel a avut loc evaluarea întregului flux de tratament prin intermediul măsurătorilor dozimetrice pre-tratament specifice, în cadrul cărora o fantomă semi-antropomorfă CIRS de torace a trecut prin toate etapele de rutină ale unui tratament de radioterapie utilizând tehnica IMRT

Procesul de planificare a tratamentului pe imaginile CT ale fantomei a avut loc în conformitate cu liniile directoare oferite în cadrul protocolului avut ca referință și urmărite de 8 instituții participante în cadrul proiectului mai sus menționat. Planul a fost creat astfel încât să se administreze în volumul țintă planificat, o doză de 50,4 Gy în 28 de fracții, iar doza maximă să nu depășească 110 % din doza prescrisă. Rezultatele planificării au arătat o eficiență foarte bună a versiunii TPS utilizate.

Dupa finalizarea planului IMRT, am efectuat o măsurătoare PSQA pentru a determina dacă planul, din punct de vedere al acurateții distribuției dozei, poate fi administrat și, implicit, că oferă rezultate satisfăcătoare de evaluare la nivel local. Analiza gamma a fost folosită drept metodă de analiză cantitativă a celor două distribuții de doză. Rezultatele au demonstrat o capacitate foarte bună a LINAC-ului de a administra distribuții de doză utilizând IMRT.

În cele din urmă am efectuat verificarea dozimetrică a planului de tratament creat prin intermediul măsurătorilor în fantomă cu camera de ionizare Semiflex cu un volum activ de $0,125 \text{ cm}^3$. Dozele măsurate în locuri cu densități diferite din fantomă: material echivalent țesutului moale, material echivalent țesutului pulmonar și material echivalent țesutului osos au fost comparate cu dozele calculate cu TPS. Acest lucru a ajutat, de asemenea, la verificarea modului în care eterogenitățile sunt luate în considerare în calculele cu TPS. Deviațiile procentuale dintre dozele calculate și cele măsurate în fantomă și obținute în acest studiu au satisfăcut acuratețea necesară pentru administrarea dozei, de obicei, raportată în literatură ca fiind în $\pm 5\%$ din doza prescrisă.

În general, rezultatele planificării și ale măsurătorilor au confirmat utilizarea în siguranță a tehnicii IMRT pentru tratamentele tumorilor aflate la nivelul toracelui în departamentul de radioterapie în cadrul căruia lucrez și au confirmat o calitate ridicată a implementării clinice a acestei tehnici.

Concluzii

Auditul dozimetric reprezintă una dintre principalele măsuri pentru a garanta siguranța pacienților care urmează tratament radioterapeutic. Rezultatele obținute de-a lungul timpului în urma auditurilor dozimetrice au scos în evidență necesitatea existenței unor niveluri ridicate de acuratețe în radioterapie.

Deși în multe țări reglementările naționale nu obligă centrele de radioterapie să participe la un audit dozimetric, în ultimii ani, auditurile dozimetrice au cunoscut o răspândire din ce în ce mai mare și au fost tot mai des folosite deoarece au demonstrat că ajută la menținerea și îmbunătățirea standardelor de calitate și, de asemenea, că au potențialul de a ajuta la identificarea cauzelor diferitelor problemele legate de fluxul de tratament.

Rezultatele studiului pilot multicentru orientat pe tehnica 3D-CRT și pe tratamentele tumorilor situate la nivelul toracelui au ajutat la identificarea a diferitelor probleme legate de fluxul de tratament RT, cu un impact asupra tratamentelor administrate. Subestimarea sistematică a dozei cu algoritmi de calcul de tip "b" (Collapsed Cone și Analytical Anisotropic Algorithm) a fost observată la majoritatea măsurătorilor efectuate în locațiile de măsurare situate în interiorul materialului echivalent cu țesutul pulmonar și în cel echivalent cu osul. În general, indiferent de energia fasciculului de fotoni, folosirea algoritmului de tip "c" (Monte Carlo) în planificarea cazurilor a dus la obținerea unor deviații de doză mai mici decât cele obținute cu algoritmi de tip "b", precum și un număr mai mic de măsurători locale cu rezultate în afara criteriilor de acceptabilitate date în metodologia de audit.

Rezultatele auditului privind administrarea dozei în IMRT/VMAT și tratamentele din sfera otorinolaringologiei au scos în evidență o calitate ridicată a implementării acestora în mediul clinic. Rezultatele au fost într-un bun acord cu cele obținute în studii pilot multicentru, efectuate la nivel internațional sau național și au arătat că pot fi adoptate criterii de acceptabilitate mai dure (de exemplu $\pm 4\%$) pentru măsurătorile locale de doză efectuate în fantoma CIRS SHANE.

În general, rezultatele obținute la audit s-au aflat în directă legătură cu modelul de calcul implementat, cu procedurile de asigurare a calității existente la nivel local, precum și cu experiența personalului centrului auditat. Dată fiind natura acestor tipuri de audituri, care nu a fost aceea de a efectua reglementări, a fost decizia fiecărui centru de a opta pentru sprijinul oferit la momentul auditului.

În Teză, a fost aplicat protocolul oferit de IAEA în cadrul proiectului E24017, în secția de radioterapie în cadrul căreia lucrez, ajutând la evaluarea implementării tehnicii IMRT pentru un caz clinic al unei tumori situate la nivelul toracelui. Rezultatele au scos în evidență o calitate ridicată a implementării acestei tehnici.

Auditurile dozimetrice au adus beneficii atât centrelor participante, cât și echipei de audit ca urmare a interacțiunilor ce au avut loc, diseminării cunoștințelor legate de cele mai bune practici, precum și aplicării corecte a metodologiei de audit vizate.

Noutatea la nivel național a Tezei de față este că ea stabilește o referință și deschide calea pentru viitoare audituri în cadrul cărora pot participa toate centrele

de radioterapie din țară, acțiune care va ajuta la stabilirea, menținerea și îmbunătățirea permanentă a standardelor de calitate în radioterapie în România.

Participarea regulată la audituri dozimetrice poate ajuta la îmbunătățirea performanței și consecvenței practicilor de dozimetrie și va permite centrelor din țară să demonstreze că sunt capabile să urmeze un anumit protocol de tratament în conformitate cu standardele internaționale și să asigure administrarea, cu acuratețe, a dozelor de radiație bolnavilor de cancer.

Lista contribuțiilor proprii

1 Lucrări publicate în reviste cotate/indexate ISI

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂSCEANU, Aurel I. POPESCU (2022), *Romanian Reports in Physics*, **74** (1), 602, https://rrp.nipne.ro/2022_74_1.html

AIS = 0,245 - <https://uefiscdi.gov.ro/scientometrie-baze-de-date>

2 Lucrări prezentate la conferințe

a. Conferințe internaționale

Prezentare orală

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂSCEANU (2022), 20th International Balkan Workshop on Applied Physics, Constanța, Romania, 12-15 Iulie, p. 86, http://ibwap.ro/wp-content/uploads/2022/07/book-abstracts_IBWAP2022.pdf

b. Conferințe naționale

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂSCEANU (2023), Sesiunea Științifică Anuală A Facultății de Fizică a Universității din București, București, 26 Mai

Ana-Maria IGNAT, Claudia Gabriela CHILOM, **Andreea Alexandra UDREA**, Alina DUMITRACHE, Mihai T. DUMITRACHE (2023), Sesiunea Științifică Anuală A Facultății de Fizică a Universității din București, București, 26 Mai

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂSCEANU (2022), Al 33-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală și Congresul Societății Române de Radioterapie “Inovație și Multidisciplinaritate în Tratatamentul Cancerului, 13-16 Octombrie

Andreea-Cosmina CIOBANU, Mihaela DUMITRU, **Andreea UDREA**, Mădălina ELUȚĂ, Laura REBEGEA (2022), Al 33-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală și Congresul Societății Române de Radioterapie “Inovație și Multidisciplinaritate în Tratatamentul Cancerului, 13-16 Octombrie

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂȘCEANU (2022), Sesiunea Științifică Anuală A Facultății de Fizică a Universității din București, București, 24 Iunie , p. 27

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂȘCEANU, Aurel I. POPESCU (2021), Al 32-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală ”Terapii inovatoare în oncologia de precizie” și al 7-lea Congres Național al Federației Societăților Române de Cancer “Inovație și Multidisciplinaritate în Tratatamentul Cancerului, 14-16 Octombrie, 2021

Andreea A. UDREA, Mihai T. DUMITRACHE, Alina DUMITRACHE, Maria VLĂȘCEANU, Aurel I. POPESCU (2021), Sesiunea Științifică Anuală A Facultății de Fizică a Universității din București, București, 18 Iunie, p. 24-25