3° Πανελλήνιο Συνέδριο
Ιατρικής Φυσικής

27° Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο
Ακτινολογίας

Πολυπαραγοντική Στατιστική Μοντελοποίηση του Φαινομένου FLASH στην Ακτινοθεραπεία

Ισμήνη Τσατσαρώνη[1], Κωνσταντίνος Κουμένης[2,3], Αλέξανδρος Γ. Γεωργακίλας[1]

1. Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
2. Perelman School of Medicine, Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania
3. Cyprus Cancer Research Institute

30, 31 ΟΚΤ + 1 ΝΟΕ
2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΛΑΡΙΣΑ

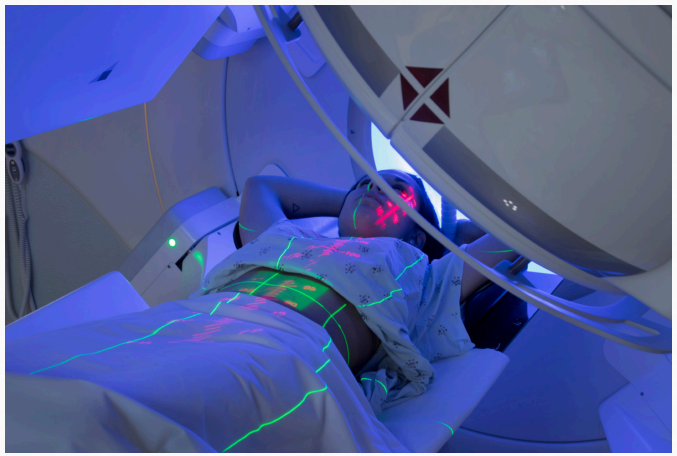
Οργάνωση

ΕΦΙΕ
Ένωση Φυσικών Ιατρικής Ελλάδος

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Εισαγωγή

Συμβατική ακτινοθεραπεία	Ακτινοθεραπεία FLASH [2]	Στόχος
Αξιοποιεί την ιονίζουσα ακτινοβολία για την πρόκληση βλαβών στο DNA των καρκινικών κυττάρων	Χρήση **πολύ υψηλών ρυθμών δόσης** συγκριτικά με αυτούς της συμβατικής ακτινοθεραπείας	Ανάπτυξη **μοντέλου** για την **πρόβλεψη** εμφάνισης του **φαινόμενου FLASH**
Κύριος Περιορισμός: Τοξικότητα στους γειτονικούς υγιείς ιστούς	**"FLASH effect"** Συγκρίσιμος έλεγχος όγκου με τη συμβατική ακτινοθεραπεία και μειωμένη τοξικότητα στους υγιείς ιστούς	
	Υπάρχουσες μελέτες: *in vitro* πειράματα, προκλινικά ζωικά μοντέλα & αρχικές κλινικές δοκιμές	



Εικόνα 1: Ακτινοθεραπεία σε ασθενή [1]



Εικόνα 2: Πρώτη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας FLASH σε άνθρωπο (Bourhis et al., 2019)[3]

Μέθοδοι & Υλικά

Σύνθεση συνόλου δεδομένων

- **83 πειραματικές καταγραφές** από δημοσιευμένες *in vivo* μελέτες (βάση δεδομένων Toschini et al., 2025 [4])**.**
- **Μεταβλητές εισόδου για το προβλεπτικό μοντέλο:** δόση, ρυθμός δόσης, συνθήκες οξυγόνου, κλασματοποίηση δόσης, είδος ακτινοβολίας.
- **Ομογενοποίηση δεδομένων:** Δυαδική κωδικοποίηση μεταβλητών, επιλογή αντιπροσωπευτικών δόσεων και αποκλεισμός μελετών με ελλιπή στοιχεία.

Ανάπτυξη μοντέλου μηχανικής μάθησης

- **Ποινικοποιημένη Λογιστική Παλινδρόμηση (LASSO):** Επιλογή μεταβλητών και αφαίρεση μη σημαντικών παραμέτρων για αποφυγή υπερπροσαρμογής (overfitting) [5].
- **Εκπαίδευση & Επικύρωση:** Εφαρμογή Repeated Stratified Cross-Validation.
- **Έξοδος Μοντέλου:** Εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης του φαινομένου FLASH.

Δοκιμή και αξιολόγηση

- **Αξιολόγηση 13 παραλλαγών μοντέλων** με διαφορετικούς συνδυασμούς μεταβλητών και υποσυνόλων δεδομένων.
- **Δείκτες αξιολόγησης:** ROC, AUC, Accuracy, Brier Score και VIF (έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας).
- **Μοντέλο αλληλεπίδρασης:** Ενσωμάτωση του όρου αλληλεπίδρασης **Dose × Dose Rate** για τη **μείωση της πολυσυγγραμμικότητας** μεταξύ των δύο βασικών παραμέτρων.

Study	Radiation	Dose (Gy)	$\log_{10}$ (Dose)	Dose Rate (Gy/s)	$\log_{10}$(Dose Rate)	Fractionation	Oxygen	FLASH
Allen et al., 2020	Electron	10	1,000	5600000	6,748	0	0	1
Allen et al., 2020	Electron	25	1,398	2500	3,398	0	0	1
Zhang et al., 2023	Proton	27	1,431	130	2,114	0	0	1
Zhang et al., 2023	Proton	27	1,431	130	2,114	0	1	0

Πίνακας 1: Δείγμα συνόλου δεδομένων & μεταβλητών εισόδου από τις μελέτες των Allen et al. [6] και Zhang et al. [7] (συμπεριλαμβανομένων των λογαριθμικών και δυαδικών μετασχηματισμών).

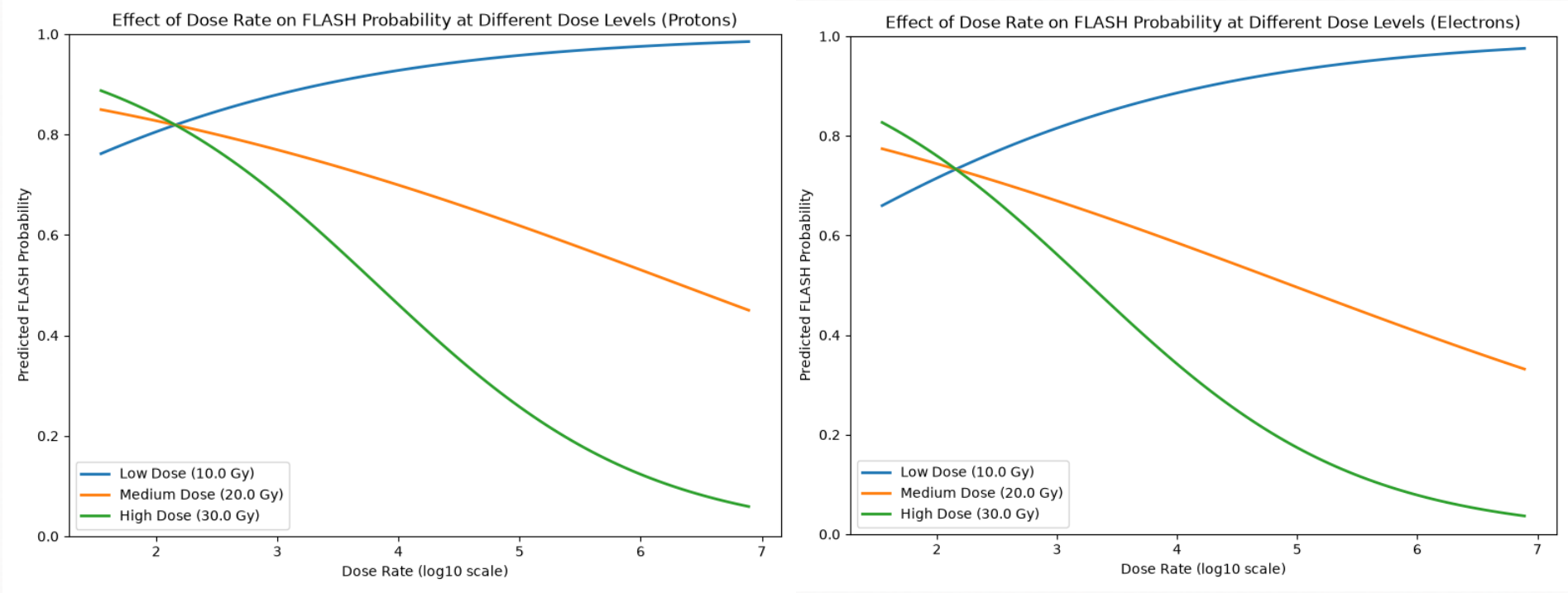
Αποτελέσματα

Βασικά Ευρήματα:

- Το **μοντέλο αλληλεπίδρασης** παρουσίασε **οριακά βελτιωμένους δείκτες απόδοσης**.
- Το αρχικό μοντέλο εμφάνισε ισχύρη συσχέτιση μεταξύ δόσης και ρυθμού δόσης (VIF>10). Στο **μοντέλο αλληλεπίδρασης** επιτεύχθηκε **μείωση της πολυσυγγραμικότητας (1<VIF<5).**
- **Αλληλεπίδραση Δόσης × Ρυθμού Δόσης:**
  - **Χαμηλή Δόση (10Gy):** Η αύξηση του ρυθμού δόσης συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης του φαινομένου FLASH.
  - **Υψηλή Δόση (30Gy):** Αντίθετη τάση και αλλαγή κλίσης καμπυλών.
- **Οι καμπύλες των δύο ειδών ακτινοβολίας δεν παρουσιάζουν ταυτόσημη συμπεριφορά.**

Μοντέλο	Μέγεθος data set	AUC	Accuracy	Brier Score
Αρχικό	65	0,745	81.5%	0,150
Αλληλεπίδρασης	80	0,777	83.5%	0,136

Πίνακας 2: Συγκριτική αξιολόγηση απόδοσης του αρχικού μοντέλου LASSO και του μοντέλου αλληλεπίδρασης. Σημείωση: Από το συνολικό σύνολο δεδομένων (N=83) αφαιρέθηκαν 3 καταγραφές με στιγμιαίο ρυθμό δόσης (N=80 για το μοντέλο αλληλεπίδρασης), ενώ το αρχικό μοντέλο αξιολογήθηκε σε μειωμένο υποσύνολο N=65 καταγραφών εξαιρουμένων των ρυθμών δόσης της τάξης του 10^6 Gy/s.



Εικόνα 3 (Α, Β): Προβλεπόμενη πιθανότητα εμφάνισης του φαινομένου FLASH ως συνάρτηση του ρυθμού δόσης ($\log_{10}$(Dose Rate)) για τρία επίπεδα δόσης (Low, Medium, High Dose), υπό συνθήκες κανονικής αναπνοής (normoxia) και εφάπαξ ακτινοβόλησης (single fraction) για **(Α) Πρωτόνια** και **(Β) Ηλεκτρόνια**

Συμπεράσματα

Συμπεράσματα

- Τα ευρήματα του μοντέλου υποδεικνύουν ότι η **επίδραση του ρυθμού δόσης** ενδέχεται να εξαρτάται από τη **χορηγούμενη δόση** [8] - [10].
- Η ανάλυση δείχνει ότι το **είδος της ακτινοβολίας** φαίνεται να **επιδρά στην πρόβλεψη**, τάση που αναφέρεται και στη βιβλιογραφία [11] - [13].
- Η στατιστική μοντελοποίηση μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για τη **διερεύνηση των σύνθετων σχέσεων** μεταξύ των **παραμέτρων ακτινοβόλησης** και την **πρόβλεψη του φαινομένου FLASH**.

Το φαινόμενο FLASH πιθανώς δεν καθορίζεται από έναν μοναδικό παράγοντα, αλλά από τη συνδυαστική δράση πολλών παραμέτρων.

Περιορισμοί του μοντέλου

1. **Ετερογενή δεδομένα** που απαιτούσαν ομογενοποίηση, περιορισμένο μέγεθος συνόλου δεδομένων και επικύρωση σε επίπεδο καταγραφών (όχι ανά ανεξάρτητη μελέτη).
2. **Δυαδικός ορισμός** του φαινομένου FLASH.
3. Ύπαρξη άλλων παραμέτρων που δεν συμπεριλήφθηκαν (π.χ. LET, είδος ιστού, δομή δέσμης).

Μελλοντικές προοπτικές

- Επέκταση συνόλου δεδομένων και ενσωμάτωση επιπλέον βιολογικών και φυσικών παραμέτρων.
- Διερεύνηση πρόσθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ μεταβλητών ακτινοβόλησης.
- Ανάπτυξη πιο σύνθετων μοντέλων μηχανικής μάθησης.

Βιβλιογραφία

[1] Megan Sargalski, "FLASH Radiotherapy, Is it too good to be true?," *Beekley Medical Blog*, April 17, 2020. [Online]. Available: https://blog.beekley.com/flash-radiotherapy-is-it-too-good-to-be-true [Accessed: Oct. 2026].

[2] J. Setianegara, I. I. Verginadis, C. Koumenis, B. K. Teo, and A. Lin, "FLASH Particle Radiotherapy," *Cancer J.*, vol. 32, no. 2, p. e0816, 2026, doi: 10.1097/PPO.0000000000000816.

[3] J. Bourhis *et al.*, "Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy," *Radiother. Oncol.*, vol. 139, pp. 18–22, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.

[4] M. Toschini, I. Colizzi, A. J. Lomax, and S. Psoroulas, "Medical physics dataset article: A database of FLASH murine in vivo studies," *Med. Phys.*, vol. 52, no. 6, pp. 5115–5123, Jun. 2025, doi: 10.1002/mp.17744.

[5] J. C. Stoltzfus, "Logistic Regression: A Brief Primer," *Acad. Emerg. Med.*, vol. 18, no. 10, pp. 1099–1104, 2011, doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x.

[6] B. D. Allen *et al.*, "Maintenance of Tight Junction Integrity in the Absence of Vascular Dilation in the Brain of Mice Exposed to Ultra-High-Dose-Rate FLASH Irradiation," *Radiat. Res.*, vol. 194, no. 6, Aug. 2020, doi: 10.1667/RADE-20-00060.1.

[7] Q. Zhang *et al.*, "Proton FLASH Effects on Mouse Skin at Different Oxygen Tensions," *Phys. Med. Biol.*, vol. 68, no. 5, p. 055010, Feb. 2023, doi: 10.1088/1361-6560/acb888.

[8] H. Gao et al., "Simultaneous dose and dose rate optimization (SDDRO) of the FLASH effect for pencil-beam-scanning proton therapy," *Med. Phys.*, vol. 49, no. 3, pp. 2014–2025, Mar. 2022, doi: 10.1002/mp.15356.

[9] P. R. Poulsen, J. G. Johansen, and B. S. Sørensen, "Interplay between dose, dose rate and endpoint in the tissue sparing effect of FLASH radiotherapy," *Radiother. Oncol.*, vol. 218, p.111452, May 2026, doi: 10.1016/j.radonc.2026.111452.

[10] B. Lin et al., "The influence of beam parameters on FLASH effect," *Front. Oncol.*, vol. 15, p.1431700, Apr. 2025, doi: 10.3389/fonc.2025.1431700.

[11] D. S. Gridley et al., "Comparison of proton and electron radiation effects on biological responses in liver, spleen and blood," *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 87, no. 12, pp. 1173–1181, Dec. 2011, doi: 10.3109/09553002.2011.624393.

[11] H. Kacem et al., "Comparing radiolytic production of H2O2 and development of Zebrafish embryos after ultra high dose rate exposure with electron and transmission proton beams," *Radiother. Oncol.*, vol. 175, pp. 197–202, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.011.

[13] A. Almeida et al., "Dosimetric and biologic intercomparison between electron and proton FLASH beams," *Radiother. Oncol.*, vol. 190, p. 109953, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.radonc.2023.109953.