



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ποσοτικοποίηση του κλινικού οφέλους της
χρήσεως νέων προγραμμάτων σχεδιασμού
βραχυθεραπείας του μαστού»

Όλγα Σ. Ζορμπά

**Επιβλέπων Καθηγητής: Π. Παπαγιάννης
Συνεπιβλέπων Καθηγητής: Ε. Στυλιάρης**

Αθήνα 2017

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ποσοτικοποίηση του κλινικού οφέλους της χρήσεως
νέων προγραμμάτων σχεδιασμού βραχυθεραπείας
του μαστού»

Όλγα Σ. Ζορμπά
Α.Μ.: 200500063

Επιβλέπων:

Παναγιώτης Παπαγιάννης
Ακτινοφυσικός, Επίκουρος
Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατρικής
Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών

Συνεπιβλέπων:

Ευστάθιος Στυλιάρης
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα
Φυσικής, Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αθήνα 2017

Πρόλογος

Το παρόν πόνημα αποτελεί πτυχιακή εργασία στο πλαίσιο της ολοκλήρωσης των σπουδών μου στο Τμήμα Φυσικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη των καθηγητών Παναγιώτη Παπαγιάννη από το εργαστήριο της Ιατρικής Φυσικής και Ευστάθιου Στυλιάρη από το τμήμα Φυσικής και εκπονήθηκε στο εργαστήριο της Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Η εργασία πραγματεύεται την ποσοτικοποίηση του κλινικού οφέλους της χρήσεως νέων προγραμμάτων σχεδιασμού βραχυθεραπείας του μαστού.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κύριο Παναγιώτη Παπαγιάννη, για την καθοδήγηση, το χρόνο και τις συμβουλές του, καθώς και στον κύριο Ευστάθιο Στυλιάρη που δέχθηκε να συνεπιβλέψει την εργασία αυτή.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Κυβέλη Ζουράρη, η βοήθεια της οποίας έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια και τους φίλους μου για την υποστήριξη και συμπαράστασή τους, καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
1. ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	8
1.1. Εισαγωγή.....	8
1.2. Ιστορική Αναδρομή.....	8
1.3. Πηγές Βραχυθεραπείας.....	9
1.4. Τύποι Αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας γ με την ύλη.....	14
2. ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΑΣΕΙ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....	16
2.1. Περιγραφή.....	16
2.2. Υπολογισμός της δόσης στον όγκο-στόχο και τα γειτονικά όργανα.....	17
2.3. Δοσιμετρικός Φορμαλισμός TG43.....	18
2.4. Αβεβαιότητα του δοσιμετρικού φορμαλισμού TG43.....	21
2.5. ACE Collapsed Cone Engine.....	27
3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	30
3.1. Εισαγωγή.....	30
3.2. Επεξεργασία και Παρουσίαση των αποτελεσμάτων.....	31
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	34
4.1. Σχολιασμός αποτελεσμάτων των πλάνων TG43 και TG186.....	34
4.2. Συμπεράσματα - Συζήτηση.....	39
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	41

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εργασία αυτή πραγματεύεται την ποσοτικοποίηση του κλινικού οφέλους της χρήσεως νέων προγραμμάτων σχεδιασμού βραχυθεραπείας του μαστού. Σκοπός είναι η σύγκριση δυο αλγορίθμων υπολογισμού της δόσης που απορροφάται από ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία.

Ο ένας αλγόριθμος που τίθεται υπό σύγκριση είναι ο αλγόριθμος TG43 - AAPM (American Association of Physicists in Medicine) - ο οποίος βασίζεται σε υπέρθεση δεδομένων από Monte Carlo προσομοίωση κατά την οποία η εκάστοτε πηγή βραχυθεραπείας θεωρείται στο κέντρο ομογενούς ομοιώματος νερού. Συνεπώς αγνοείται η γεωμετρία του ασθενούς, και επομένως οι διαφορετικές συνθήκες σκέδασης που υπάρχουν σε μια πραγματική γεωμετρία, καθώς και η εγγενώς ανομοιογενής γεωμετρία του ασθενούς.

Ο δεύτερος αλγόριθμος είναι ο TG186 - ACE (Advanced Collapsed cone Engine) - ο οποίος παράγει δεδομένα μέσω της μεθόδου υπέρθεσης/συνέλιξης Collapsed Cone, και έχει τη δυνατότητα να λαμβάνει υπόψην του όλα τα παραπάνω.

Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 21 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε βραχυθεραπεία του μαστού με πηγή ^{192}Ir .

Ο αλγόριθμος TG43 βρέθηκε να υπερεκτιμά την απορροφούμενη δόση μακριά από την πηγή σε σημεία όπου υπερτερεί η δευτερογενής ακτινοβολία, καθώς και στις διεπιφάνειες ανατομικών δομών (παραδείγματος χάριν στους πνεύμονες) λόγω συνθηκών έλλειψης της οπισθοσκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Ο δε αλγόριθμος TG186, παρουσιάζει υποεκτίμηση της απορροφούμενης δόσης κοντά στις πηγές. Επιπλέον, ο TG186 μεταβάλλει τη διακριτοποίηση του χώρου χρησιμοποιώντας μεγαλύτερα voxels σχετικά μακριά από τις θέσεις πηγών, προκειμένου να αυξήσει την ταχύτητα υπολογισμών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων ή τεχνουργημάτων στις κατανομές δόσης.

1. ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.1. Εισαγωγή

Η βραχυθεραπεία αποτελεί μέθοδο ακτινοθεραπείας κατά την οποία ραδιενεργές πηγές (εντός κατάλληλου περιβλήματος) τοποθετούνται μόνιμα ή παροδικά στον όγκο-στόχο, ή παροδικά σε σωματικές κοιλότητες με τη χρήση ειδικών καθετήρων. Όγκοι κατάλληλοι για βραχυθεραπεία είναι εκείνοι με σαφή όρια, μέγιστης διαμέτρου 40 mm οι οποίοι έχουν συγκεκριμένη γεωμετρία σε σχέση με γειτονικούς ιστούς ή όργανα.

Το πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας είναι ότι μπορεί να εξασφαλιστεί πως ο όγκος-στόχος λαμβάνει υψηλή δόση ενώ ο φυσιολογικός ιστός ο οποίος γειτνιάζει με τον όγκο λαμβάνει πολύ χαμηλότερη, η οποία μειώνεται σύμφωνα με το νόμο αντίστροφου τετραγώνου.

Στις αρχές της χρήσης της βραχυθεραπείας, απεικόνιση χρησιμοποιούνταν μόνο για τον εντοπισμό των πηγών/καθετήρων βάσει δύο ορθογώνιων ακτινογραφιών. Παράλληλα με την τεχνολογική εξέλιξη της μεθόδου της βραχυθεραπείας, σημειώθηκε εξέλιξη και στις μεθόδους απεικόνισης, με αποτέλεσμα να επικρατήσει η τριοδιάστατη απεικόνιση αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography - CT) για τη σχεδίαση του όγκου-στόχου και των κρίσιμων ανατομικών δομών και τον σχεδιασμό της θεραπείας σε τρεις διαστάσεις, όπως αναλύεται στα επόμενα. [1]

1.2. Ιστορική Αναδρομή

Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα ανακαλύφθηκαν, σχεδόν ταυτόχρονα, οι ακτίνες X από τον Wilhelm Röntgen (1895), η εκπομπή ακτινοβολίας από τον Henri Becquerel (1896), ο οποίος εξέθεσε μια φωτογραφική πλάκα σε ουράνιο και τέλος το πολώνιο και το ράδιο από το ζεύγος Curie (1898). Οι ανακαλύψεις αυτές αναγνωρίστηκαν με το βραβείο Nobel το 1901 για το Röntgen και το 1903 από κοινού για το ζεύγος Curie και τον Becquerel.

Η εφαρμογή των γνώσεων αυτών στην Ιατρική ήταν φυσικό επακόλουθο. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα δεν ήταν αρκετά ώστε η εφαρμογή της ακτινοβολίας να γίνεται με επιστημονικά τεκμηριωμένο τρόπο, εφόσον οι επιστήμονες βασιζόνταν μόνο

στην κλινική παρατήρηση και δεν είχαν διαμορφωθεί σχετικά πρωτόκολλα εφαρμογής. Η πηγή που χρησιμοποιούνταν συννηθέστερα ήταν το ράδιο ^{226}Ra και σε αρχικό στάδιο έβρισκαν τη μάζα που έπρεπε να εμφυτεύσουν ώστε να πετύχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Στην πορεία οργανώθηκε ένα σύνολο εμπειρικών κανόνων και συστημάτων βάσει των κλινικών παρατηρήσεων.

Βελτιώσεις εφαρμόζονταν συνεχώς και αφορούσαν κυρίως στη χρήση νέων ραδιενεργών πηγών ή στη βελτιστοποίηση της διαδικασίας προκειμένου να γίνει ασφαλέστερη για τους ασθενείς και το προσωπικό. Σπουδαίος σταθμός στην εξέλιξη της βραχυθεραπείας υπήρξε η απεικόνιση με ακτινογραφία.

Οι έννοιες δόση και δοσιμετρία εμφανίστηκαν αργότερα και αντικατέστησαν τη μέθοδο εύρεσης μάζας ραδιενεργού υλικού που θα έπρεπε να εμφυτευθεί σε κάθε ασθενή. Χρησιμοποιώντας την εικόνα που προέκυπτε από ακτινογραφίες καθόριζαν την θέση των πηγών σε σχέση με τον όγκο-στόχο. Φυσικά στο στάδιο αυτό δεν ασχολούνταν με τα ανατομικά χαρακτηριστικά, και την εναπόθεση δόσης στον όγκο-στόχο ή στα γειτονικά όργανα.

Την εξέλιξη στις μεθόδους απεικόνισης, οι οποίες πα παρουσίαζαν τρισδιάστατη εικόνα, ακολούθησε και η βραχυθεραπεία εφόσον η δόση υπολογίστηκε σε 3 διαστάσεις. Στη δεκαετία του '80 επιβεβαιώθηκε η ακρίβεια της μεθόδου προσομοίωσης Monte Carlo σε δοσιμετρικές εφαρμογές ενώ το 1994 η AAPM (The American Association of Physicists in Medicine) παρουσίασε το δοσιμετρικό φορμαλισμό TG43 ο οποίος με βελτιώσεις χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα και αναλύεται εκτενώς στο κεφάλαιο 2.

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στη χρήση εξελιγμένων μεθόδων απεικόνισης (αξονική τομογραφία - CT, μαγνητική τομογραφία - MRI, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων - PET) όχι μόνο για τον εντοπισμό του όγκου-στόχου και την προσαρμογή των καθετήρων και των θέσεων των πηγών, αλλά και για την οριοθέτηση των γειτονικών οργάνων. Το πλεονέκτημα αυτού είναι ότι λαμβάνονται υπόψιν οι ανομοιογένειες των ιστών/οργάνων και η ανατομία του ασθενούς. Αυτό θα οδηγήσει στην βελτιστοποίηση της μεθόδου της βραχυθεραπείας και στην ασφαλέστερη εφαρμογή της. [4]

1.3. Πηγές Βραχυθεραπείας

Οι πηγές βραχυθεραπείας πρέπει να έχουν σχετικά μικρό χρόνο ημιζωής (αυτό εξαρτάται και από το αν πρόκειται να

χρησιμοποιηθούν ως μόνιμα ή προσωρινά εμφυτεύματα) και να εκπέμπουν φωτόνια κατάλληλης ενέργειας ώστε η απορροφούμενη δόση να περιορίζεται κατά το δυνατόν στον όγκο-στόχο προστατεύοντας τους παρακείμενους υγιείς ιστούς.

Τα τεχνητά ραδιενεργά ισότοπα που χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον είναι το ^{192}Ir για εφαρμογές όλων των ρυθμών δόσης και κυρίως HDR (υψηλού ρυθμού δόσης) σε συνδυασμό με χρήση της τεχνολογίας αυτόματης μεταφόρτισης που έχει επικρατήσει καθολικά, και το ^{125}I που έχει αντικαταστήσει ουσιαστικά τον ^{198}Au για μόνιμη εμφύτευση πηγών λόγω της αυξημένης ενέργειας του τελευταίου. Το ^{137}Cs και το ^{60}Co λόγω της μικρότερης ειδικής ενεργότητάς τους σε σχέση με το ^{192}Ir , που συνεπάγεται σχετικά αυξημένο όγκο πηγών, χρησιμοποιούνται πλέον μόνο σε γυναικολογικές εφαρμογές χαμηλού ρυθμού δόσης (Low Dose Rate - LDR) και υψηλού ρυθμού δόσης (High Dose Rate - HDR) αντίστοιχα. Πηγές ^{103}Pd έχουν γίνει εμπορικά διαθέσιμες εναλλακτικά των πηγών ^{125}I λόγω του μικρότερου χρόνου ημιζωής που παρουσιάζει το ^{103}Pd , με αποτέλεσμα μεγαλύτερο αρχικό ρυθμό δόσης, ο οποίος είναι επιθυμητός για τον έλεγχο ραγδαία πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων. Πρόσφατα έχει προταθεί και το ^{169}Yb για μόνιμη εμφύτευση πηγών έναντι τόσο του ^{125}I όσο και του ^{103}Pd καθώς έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής από το ^{125}I και το ^{103}Pd , αλλά επιπλέον η ενέργεια της ακτινοβολίας του οδηγεί σε βελτιωμένη κατανομή δόσης στον εμφυτευμένο όγκο από άποψη ομοιογένειας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ενέργεια του ^{169}Yb αντιστοιχεί στην περιοχή όπου παρουσιάζονται πολλαπλές σκεδάσεις Compton με μικρή απώλεια ενέργειας των φωτονίων, ώστε να παρατηρείται μια ευρεία περιοχή σταδιακής επαύξησης της δόσης που εξισορροπεί την μείωση της ροής της ακτινοβολίας λόγω του παράγοντα γεωμετρίας. Το ^{169}Yb έχει προταθεί επίσης και για εφαρμογές LDR και HDR σε αντικατάσταση του ^{192}Ir καθώς η σχετικά μικρότερη ενέργειά του θα διευκόλυνε το σχεδιασμό των μονάδων αυτόματης μεταφόρτισης και θα μείωνε το κόστος θωράκισης των τμημάτων βραχυθεραπείας.

Τα συνηθέστερα ισότοπα, όπως παρουσιάζονται με τα χαρακτηριστικά τους στον Πίνακα 1, είναι το Παλλάδιο-103 (^{103}Pd), το Ιώδιο-125 (^{125}I), το Υτέριβιο-169 (^{169}Yb), το Ιρίδιο-192 (^{192}Ir), ο Χρυσός-198 (^{198}Au), το Καίσιο-137 (^{137}Cs) και το Κοβάλτιο-60 (^{60}Co).

Αναλυτικότερα, τα χαρακτηριστικά που πρέπει να λάβουμε υπόψιν μας είναι:

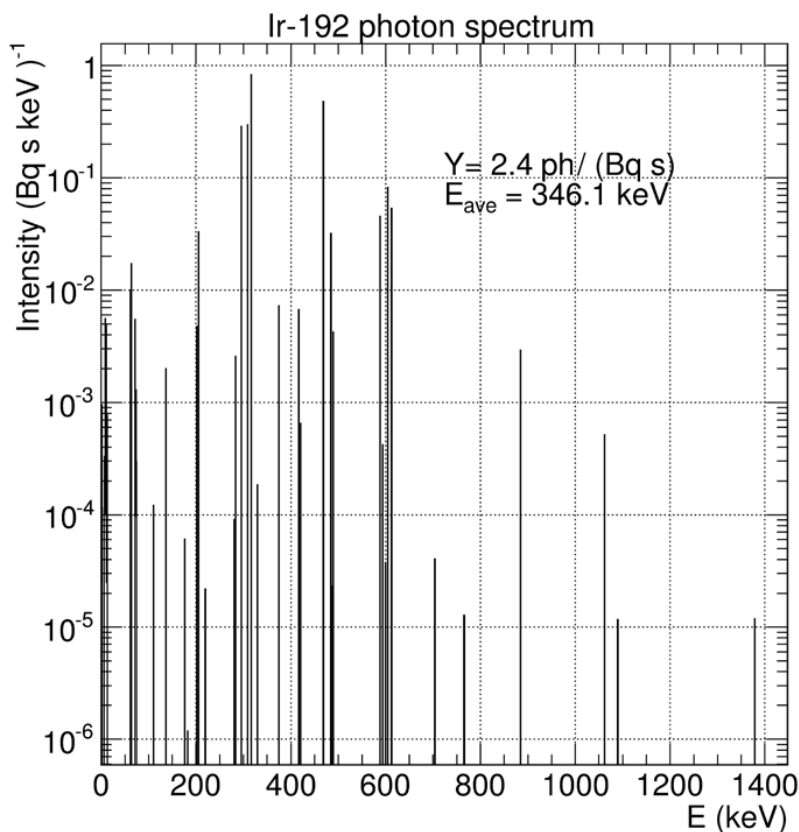
- ο *Ο τρόπος διάσπασης του νουκλιδίου*, δηλαδή αν κατά τη διάσπαση του παράγονται φωτόνια ή σωμάτια β.
- ο *Ο χρόνος ημίσειας ζωής του νουκλιδίου*. Αυτό είναι απαραίτητο για να αποφασίσουμε αν η εμφύτευση των πηγών θα είναι μόνιμη ή όχι, καθώς και κάθε πότε πρέπει να ανανεώνονται.
- ο *Η ειδική ενεργότητα του νουκλιδίου*, η οποία ορίζεται ως ενεργότητα ανά μονάδα μάζας.
- ο *Η ενέργεια της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας*. Αυτός ο παράγοντας καταδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο θα αλληλεπιδράσει η ακτινοβολία με την ύλη και τη διεισδυτικότητα της ενώ υπαγορεύει το πάχος θωράκισης του χώρου εφαρμογής.
- ο *Η πυκνότητα και ο ατομικός αριθμός του νουκλιδίου και του περιβλήματος της πηγής*, η οποία επηρεάζει την ακρίβεια εντοπισμού της πηγής μετά την εμφύτευση, καθώς και την ανισοτροπία της κατανομής δόσης γύρω από αυτή.

	¹³⁷ Cs	⁶⁰ Co	¹⁹² Ir	¹²⁵ I	¹⁶⁹ Yb	¹⁰³ Pd	¹⁹⁸ Au
Χρόνος Ημιζωής	30.07 years	5.27 years	73.83 days	59.4 days	32.0 days	17.0 days	2.695 days
Τύπος Διάσπασης	β-	β-	β- (95.1%) EC (4.9%)	EC	EC	EC	β-
Μέση Ενέργεια Ακτινοβολίας γ (keV)	661.7	1252.0	372.2	35.5	142.4	137.1	415.1
Μέση Ενέργεια Ακτινοβολίας Χ (keV)	1.8	0.51	3.6	1.5	3.4	1.0	3.7
Μέση Ενέργεια β-διάσπασης (keV)	188.4	96.5	180.7	-	-	-	312.2
Μέση Ενέργεια ε εσωτερικής μετατροπής (keV)	630.3	1233.0	266.9	7.7	38.3	35.3	353.0
Μέση Ενέργεια ηλεκτρονίων Auger (eV)	538	1150	844	520	1034	641	804
Σταθερά Ρυθμού KERMA στον αέρα, Γ _δ =10 keV (×10 ⁻¹⁸ Gy m ² (Bq s) ⁻¹)	6.1×10 ⁻⁵	85	32	9.9	13	9.0	15
Ονομαστική Ειδική Ενεργότητα Nominal specific activity, <i>Aspe</i> (×10 ⁵ TBq kg ⁻¹)	3.2×10 ⁻²	0.41	3.4	6.5	8.8	27	90

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά συνηθέστερων ισοτόπων στη βραχυθεραπεία

Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί το ^{192}Ir , το οποίο μαζί με το ^{125}I , είναι από τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στη βραχυθεραπεία. Για την παραγωγή του, ^{191}Ir υφίσταται σύλληψη νετρονίου $^{191}_{77}\text{Ir} + {}^1_0n \rightarrow ^{192}_{77}\text{Ir} + \gamma$, ενώ στη συνέχεια μέσω β -διάσπασης μεταστοιχειώνεται σε ^{192}Pt (με πιθανότητα 95,4%) ή μέσω σύλληψης ηλεκτρονίου σε ^{192}Os (με πιθανότητα 4,6%). Τέλος με εκπομπή γ ακτινοβολίας μεταπίπτουν στη θεμελιώδη ενεργειακή στάθμη.

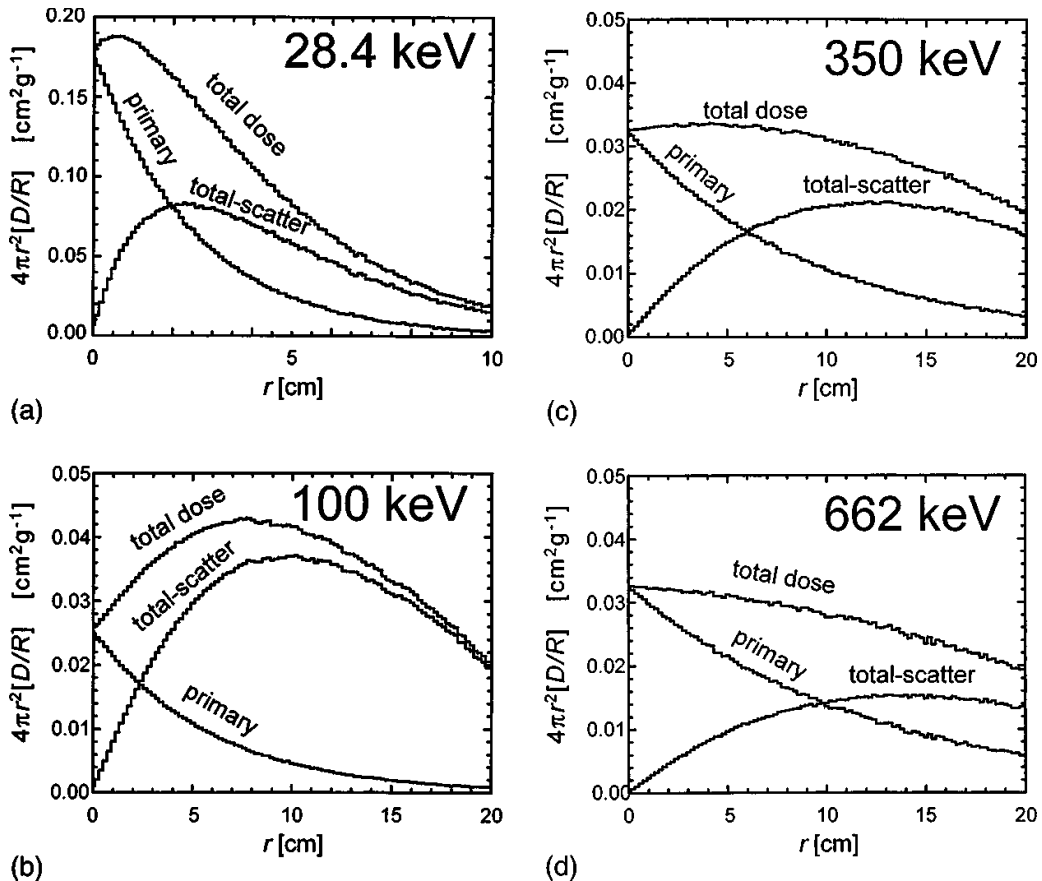
Όπως φαίνεται στην εικόνα 1 οι κυριότερες ακτίνες γ έχουν ενέργεια 295.6 keV (28.72%), 308.46 keV (29.68%), 316.51 keV (82.71%), 468.07 keV (47.81%), 588.58 keV (4.52%), 604.41 keV (8.2%) και 612.46 keV (5.34%). Η μέση ενέργεια των εκπεμπόμενων φωτονίων (X και γ) είναι 354,7 keV (στον υπολογισμό χρησιμοποιήθηκε κατώφλι ενέργειας $E > 10$ keV) ενώ η μέση ενέργεια που προκύπτει μόνο από ακτινοβολία γ είναι 372,2 keV.



Εικόνα 1: Ενεργειακό φάσμα του ^{192}Ir , στον υπολογισμό της μέσης ενέργειας δεν λήφθησαν υπόψιν ενέργειες μικρότερες των 5 keV

Η ενέργεια των εκπεμπόμενων φωτονίων αποτελεί καθοριστικό παράγοντα διαμόρφωσης της χωρικής μεταβολής της κατανομής δόσης από πηγή βραχυθεραπείας, όπως φαίνεται στην

εικόνα 2. Στην εικόνα 2(c) που παρουσιάζει τη συνολική δόση για το ιρίδιο, φαίνεται ότι μέχρι τα 6 cm που είναι και η μέση ελεύθερη διαδρομή για τη μέση ενέργεια των φωτονίων που εκπέμπονται από την πηγή, σημαντικό ρόλο παίζει η πρωτογενής δόση, δηλαδή η δόση που προκύπτει από τα φωτόνια που εκπέμφθηκαν αρχικά από την πηγή. Από τα 6 cm η απορροφούμενη δόση οφείλεται κυρίως σε δευτερογενή φωτόνια, δηλαδή αυτά που έχουν προκύψει από σκεδάσεις. [5]



Εικόνα 2: Συνεισφορά της πρωτογενούς και σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στη συνολική δόση για ενέργειες φωτονίων (a)28.4 keV, (b)100 keV, (c)350 keV, (d)662 keV. Οι υπολογισμοί αφορούν κυβικά ομοιώματα νερού [5]

Με βάση τα ραδιοϊσότοπα που προαναφέρθηκαν, έχει κατασκευαστεί μια πληθώρα πηγών βραχυθεραπείας. Για να εξασφαλιστεί η απόλυτη ενθουλάκωση του ραδιενεργού υλικού της πηγής, το προστατευτικό κάλυμμα θα πρέπει να είναι ένα μη τοξικό υλικό που δεν θα αλληλεπιδρά φυσικά ή χημικά με τα ανθρώπινα σωματικά υγρά. Ένας πρόσθετος περιορισμός στο υλικό του περιβλήματος είναι ότι δεν πρέπει να εξασθενεί σημαντικά την ακτινοβολία που εκπέμπεται από την πηγή. Το

περίβλημα, ωστόσο, πρέπει να είναι αρκετά σκληρό όσο και μικρό σε διαστάσεις, έτσι ώστε να επιτρέπει την εμφύτευση της πηγής με υποδερμικές βελόνες ή παρόμοιο κατάλληλο εξοπλισμό εμφύτευσης πηγών (καθετήρες) στο επιθυμητό σημείο του σώματος. Ένα ιδανικό περίβλημα είναι συνήθως κυλινδρικού σχήματος εξωτερικής διαμέτρου της τάξεως του 0.5-1 mm και μήκους 4-5 mm. Χαμηλού ατομικού αριθμού μέταλλα, όπως το τιτάνιο και ο ανοξείδωτος χάλυβας, αποτελούν παραδείγματα υλικών που συνδυάζουν την έλλειψη τοξικότητας, την μηχανική αντοχή αλλά και την ιδιότητα της μη-σημαντικής εξασθένησης της ακτινοβολίας που απαιτείται.

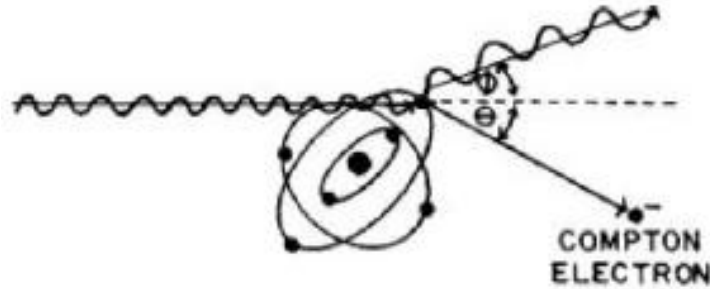
Οι πηγές λοιπόν βραχυθεραπείας που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, ανεξαρτήτως του ρυθμού δόσης τους (δηλ. LDR < 2 Gy/h, MDR 2-12 Gy/h, HDR > 12 Gy/h), αποτελούνται εν γένει από ένα κυλινδρικού σχήματος ραδιενεργό πυρήνα, ο οποίος ενθυλακώνεται σε ένα επίσης κυλινδρικού σχήματος μεταλλικό περίβλημα. Το όλο σύστημα, στην περίπτωση εφαρμογών προσωρινής εμφύτευσης, είναι προσκολλημένο στην άκρη μεταλλικού σύρματος ή καλωδίου το οποίο χρησιμοποιείται για την οδήγηση της πηγής σε προκαθορισμένες θέσεις ακτινοβολήσης, ενώ στην περίπτωση που η πηγή χρησιμοποιείται σε κλινικές εφαρμογές μόνιμης εμφύτευσης είναι υπό την μορφή κάψουλας. Οι πηγές ιριδίου που χρησιμοποιούνται στις σύγχρονες εφαρμογές υψηλού ρυθμού δόσης έχουν μεγάλη ενεργότητα, της τάξης των 1-10 Ci, και αντικαθίστανται συνήθως ανά τρεις ή τέσσερις μήνες, όταν δηλαδή η ενεργότητά τους γίνει τόσο χαμηλή ώστε να μη διασφαλίζονται τα ραδιοβιολογικά πλεονεκτήματα που προσδίδει ο υψηλός ρυθμός δόσης σε μία θεραπεία.

1.4. Τύποι Αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας γ με την ύλη

Στην περίπτωση αλληλεπίδρασης του φωτονίου με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο το φωτόνιο απορροφάται και ένα ατομικό ηλεκτρόνιο εκπέμπεται με κινητική ενέργεια ίση με την ενέργεια του φωτονίου μείον την ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου στο άτομο. Το κενό του ηλεκτρονίου συμπληρώνεται από εξωτερικά ηλεκτρόνια με ταυτόχρονη εκπομπή χαρακτηριστικής ακτινοβολίας ή ηλεκτρονίων Auger.

Στην περίπτωση αλληλεπίδρασης του φωτονίου με σύμφωνη σκέδαση δεν έχουμε απώλεια ενέργειας. Η διεύθυνση εκπομπής του φωτονίου μετά την αλληλεπίδραση περιγράφεται από την κατανομή Thomson διορθωμένη με τους παράγοντες σκέδασης.

Η σκέδαση Compton αναφέρεται στη σκέδαση φωτονίων από ηλεκτρόνια εξωτερικών στοιβάδων των ατόμων του υλικού. Κατά τη διαδικασία αυτή το αρχικό φωτόνιο σκεδάζεται κατά γωνία φ χάνοντας ένα ποσό της ενέργειάς του ενώ ταυτόχρονα το άτομο ιονίζεται, μιας και το σκεδαζόμενο ηλεκτρόνιο αποκτά κινητική ενέργεια T_e με την οποία απομακρύνεται από το άτομο. [2,3]



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου Compton

Πιο συγκεκριμένα, η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου είναι:

$$E_{sc} = E \frac{1}{1 + \left(\frac{E}{mc^2}\right)(1 - \cos\varphi)} \quad (1)$$

Το δε ηλεκτρόνιο Compton εγκαταλείπει το άτομο με κινητική ενέργεια:

$$T_e = E - E_{sc} = E \frac{\left(\frac{E}{mc^2}\right)(1 - \cos\varphi)}{1 + \left(\frac{E}{mc^2}\right)(1 - \cos\varphi)} \quad (2)$$

$$\tan\theta = \frac{1}{\left(1 + \frac{E}{mc^2}\right)\tan\left(\frac{\varphi}{2}\right)} \quad (3)$$

Ο καθορισμός του είδους αλληλεπίδρασης γίνεται με τη βοήθεια ενεργών διατομών ή, ισοδύναμα, μερικών συντελεστών εξασθένισης κανονικοποιημένων στη μονάδα, ώστε να δίνουν τις σχετικές πιθανότητες κάθε φαινομένου:

$$\mu^{ph} + \mu^{inc} + \mu^{coh} = \mu \Leftrightarrow \frac{\mu^{ph}}{\mu} + \frac{\mu^{inc}}{\mu} + \frac{\mu^{coh}}{\mu} = 1 \quad (4)$$

2. ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΑΣΕΙ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

2.1. Περιγραφή

Η χρήση της τρισδιάστατης απεικόνισης στον σχεδιασμό της βραχυθεραπείας παρουσίασε ραγδαία αύξηση την τελευταία δεκαετία, αντικαθιστώντας σταδιακά τον δισδιάστατο σχεδιασμό που βασιζόταν σε ακτινογραφίες. Η εισαγωγή των εικόνων αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography, CT) στον σχεδιασμό βραχυθεραπείας αναφέρθηκε αρχικά γύρω στο 1980. Σήμερα, τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού βραχυθεραπείας υποστηρίζουν την χρήση τρισδιάστατων τεχνικών απεικόνισης (κυρίως CT εικόνων) και υπερηχητικής τομογραφίας (Ultrasound Computer Tomography, USCT), βάσει των οποίων γίνεται εξ ολοκλήρου ο σχεδιασμός. Παρόλο που υπάρχει η δυνατότητα χρήσης εικόνων μαγνητικής τομογραφίας, σε συνδυασμό συνήθως με εικόνες CT, δεν έχουν ευρέως καθιερωθεί λόγω κόστους/χρόνου απεικόνισης και προβλημάτων σχετικών με την ακρίβεια της συνταύτισης εικόνων μαγνητικής και αξονικής τομογραφίας.

Στην βραχυθεραπεία η δόση μπορεί να χορηγηθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους: συνεχής σε LDR, κλασματοποιημένος σε HDR και υπερ-κλασματοποιημένος σε PDR (Pulsed Dose Rate) εφαρμογές. Έτσι λοιπόν τα στάδια που ακολουθούνται στο σχεδιασμό της θεραπείας με τα τελευταίας γενιάς συστήματα σχεδιασμού (Treatment Planning Systems, TPS) είναι η εξής:

- Λήψη τομογραφικών εικόνων πριν την τοποθέτηση των καθετήρων
- Τοποθέτηση των καθετήρων
- Λήψη τομογραφικών εικόνων μετά την τοποθέτηση των καθετήρων
- Χωρική ευθυγράμμιση και σύντηξη εικόνων από διαφορετικά συστήματα απεικόνισης
- Σχεδιασμός περιγράμματος όγκου-στόχου καθώς και γειτονικών υγιών ιστών ή οργάνων. Καθορισμός της συνταγογραφηθείσας δόσης και της ισοδοσιακής αναφοράς

- Ανακατασκευή θέσεων καθετήρων και καθορισμός θέσεων των πηγών μέσα σε αυτούς
- Υπολογισμός δόσης στον όγκο-στόχο και σε γειτονικούς ιστούς και όργανα
- Κατασκευή ιστογράμματος δόσης-όγκου (Dose Volume Histogram - DVH) και αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας

Με βάση τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η διαδικασία δημιουργίας ενός πλάνου θεραπείας μπορεί να είναι σχετικά χρονοβόρα διαδικασία, ιδίως αν συνδυάζει εικόνες από διαφορετικά συστήματα απεικόνισης ή αν αναφέρεται σε περιοχές του σώματος που περιλαμβάνουν πολλές ανατομικές δομές ενδιαφέροντος. Ωστόσο η αποτελεσματικότητα και η ακρίβεια που επιτυγχάνουν κάνει απαραίτητη την προσπάθεια ανάπτυξης ή βελτίωσης των σχετικών λογισμικών.

2.2. Υπολογισμός της δόσης στον όγκο-στόχο και τα γειτονικά όργανα

Μετά τον προσδιορισμό των θέσεων των πηγών μέσα στους καθετήρες, το TPS βάσει τεχνικών βελτιστοποίησης, υπολογίζει τους χρόνους για τους οποίους θα παραμείνει η πηγή σε κάθε στάση ώστε συνολικά να επιτευχθεί η επιθυμητή κατανομή δόσης τόσο στον όγκο-στόχο όσο και στα γύρω κρίσιμα όργανα. Τα τελευταίες γενιές TPS υπολογίζουν τη δόση αθροίζοντας τις κατανομές δόσης της πηγής από κάθε θέση στην οποία προγραμματίστηκε να σταματήσει και να ακτινοβολήσει. Στους υπολογισμούς λαμβάνονται υπόψη η απόσταση του κέντρου της πηγής μέχρι το σημείο ενδιαφέροντος καθώς και η γωνία που σχηματίζει ο άξονας της πηγής με την ευθεία που ενώνει το κέντρο της πηγής και το συγκεκριμένο σημείο.

Συνάγεται λοιπόν, ότι η ακρίβεια των υπολογισμών εξαρτάται από την ακριβή γνώση τόσο της απόστασης του σημείου ενδιαφέροντος από τη θέση της πηγής, όσο και της κατανομής της δόσης γύρω από την πηγή βραχυθεραπείας. Για την αύξηση της ακρίβειας των υπολογισμών έχει επικρατήσει η δόση να αναλύεται σε επιμέρους συνιστώσες-συναρτήσεις, οι τιμές των οποίων εισάγονται εφάπαξ στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας υπό τη μορφή πινάκων (look-up tables) ή συναρτήσεων. Σημειώνεται ότι, λόγω της αποδεδειγμένα αυξημένης ακρίβειας των Monte Carlo προσομοιώσεων σε δοσιμετρικούς υπολογισμούς, έχει προταθεί

από διεθνείς επιτροπές και πρωτόκολλα, οι τιμές αυτές να υπολογίζονται με τέτοιου είδους προσομοιώσεις οι οποίες να λαμβάνουν υπόψη τους τα πλήρη γεωμετρικά χαρακτηριστικά και υλικά κατασκευής του κάθε τύπου πηγής.

Αξίζει σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι αν και η ακρίβεια των MC υπολογισμών είναι καλύτερη του 1-2%, εντούτοις αφορούν ομοιογενή ομοιώματα νερού τα οποία έχουν συγκεκριμένο σχήμα και διαστάσεις (συνήθως σφαιρικό ακτίνας 15 cm ή κυλινδρικό ύψους 40 cm και ακτίνας 20 cm). Αυτός είναι και ο λεγόμενος δοσιμετρικός φορμαλισμός TG43 της αμερικάνικης ένωσης φυσικών ιατρικής, (American Association of Physicists in Medicine, AAPM), ο οποίος θεωρείται το πρότυπο έως σήμερα και χρησιμοποιείται σε όλα τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού βραχυθεραπείας. Παρά το γεγονός ότι στα δεδομένα αυτά απουσιάζουν υπολογισμοί για άλλα υλικά, εκτός του νερού, ο φορμαλισμός αυτός παρέχει μια πολύ καλή προσέγγιση της υπολογιζόμενης δόσης για σχεδόν όλες τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στην κλινική πράξη. Πρόσφατα ωστόσο κατέστησαν εμπορικά διαθέσιμα, συστήματα σχεδιασμού τα οποία βασίζονται σε δοσιμετρικούς αλγορίθμους με χρήση μοντέλου ασθενούς βάσει απεικόνισης (Model-Based Dose Calculation Algorithms, MBDCA). Οι αλγόριθμοι αυτοί εισήχθησαν στην κλινική πράξη με σκοπό να λαμβάνουν υπόψη τους τις πραγματικές διαστάσεις του ασθενούς και την ύπαρξη ανομοιογενειών στην γεωμετρία του, ώστε, ενδεχομένως, να βελτιώσουν την ποιότητα της θεραπείας αυξάνοντας την ακρίβεια των δοσιμετρικών υπολογισμών.

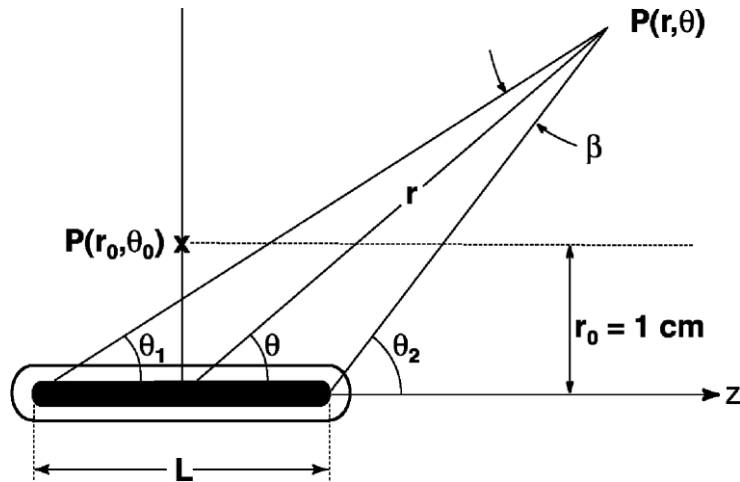
2.3. Δοσιμετρικός Φορμαλισμός TG43

Ο φορμαλισμός TG43 (Task Group 43) [6] έχει προταθεί από την AAPM (American Association of Physicists in Medicine) το 1995 και ενημερώθηκε το 2004. Περιγράφει τον τρόπο υπολογισμού της δόσης σε δύο διαστάσεις, μιας και υπάρχει κυλινδρική συμμετρία, λαμβάνοντας υπόψιν σταθερές ρυθμού δόσης και άλλες δοσιμετρικές παραμέτρους που εξαρτώνται από το σχεδιασμό της εκάστοτε πηγής.

Η γενική σχέση για τον υπολογισμό του ρυθμού δόσης σε 2 διαστάσεις είναι:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_K \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta) \quad (5)$$

Το r αντιστοιχεί στην απόσταση, σε εκατοστά, από το κέντρο της πηγής ως το σημείο υπολογισμού $P(r,\theta)$, ενώ το r_0 (reference distance) ισούται με 1cm σε αυτό το πρωτόκολλο. Με θ συμβολίζεται η πολική γωνία που αντιστοιχεί στο σημείο ενδιαφέροντος $P(r,\theta)$ ενώ η γωνία θ_0 ισούται με $\pi/2$ rad.



Εικόνα 4: Σύστημα συντεταγμένων της πηγής – Φορμαλισμός TG43 [6]

Στη συνέχεια αναλύονται συνοπτικά οι επιμέρους παράγοντες της σχέσης (5).

Ο παράγοντας S_K αντιστοιχεί στο ρυθμό KERMA στον αέρα πολλαπλασιασμένο με την απόσταση d^2 . Η απόσταση d είναι η απόσταση του κέντρου της πηγής από σημείο αναφοράς $K_\delta(d)$ ενώ το δ αντιστοιχεί στο κατώφλι ενέργειας που ορίζεται προκειμένου να μην λαμβάνονται υπόψη πολύ χαμηλές ενέργειες που δεν θα συνεισέφεραν δοσιμετρικά σε υλικό άλλο από αέρα (συνήθως ακτινοβολία X που παράγεται από την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τα υλικά της πηγής).

Συνοπτικά τα παραπάνω περιγράφονται από τη σχέση:

$$S_K = K_\delta(d) \cdot d^2 \quad (6)$$

Το Λ ονομάζεται σταθερά ρυθμού δόσης στο νερό και εξαρτάται από την πηγή, τόσο από το ραδιονουκλίδιο που χρησιμοποιείται όσο και από τον εσωτερικό σχεδιασμό αυτής. Η σταθερά ρυθμού δόσης περιλαμβάνει την επίδραση του παράγοντα γεωμετρίας της πηγής, της αυτό-απορρόφησης και σκέδασης στο ραδιενεργό υλικό και το περίβλημα της πηγής, καθώς και της σκέδασης στο υλικό που την περιβάλλει.

$$\Lambda = \frac{D(r_0, \theta_0)}{S_K} = \frac{D(1\text{cm}, \frac{\pi}{2}\text{rad})}{S_K} \quad (7)$$

Ο παράγοντας γεωμετρίας G_L βρίσκεται στη σχέση προκειμένου να περιγράψει τη ροή των φωτονίων στο κενό λόγω της κατανομής του ραδιενεργού υλικού εντός της πηγής. Στην πραγματικότητα αγνοεί τα φαινόμενα σκέδασης και εξασθένισης και παράγει μια διόρθωση στο νόμο του αντίστροφου τετραγώνου.

$$G_L(r, \theta) = \frac{\int_V \left[\frac{\rho(r') dV'}{|r'-r|^2} \right]}{\int_V \rho(r') dV'} \quad (8)$$

όπου με $\rho(r')$ παριστάνεται η πυκνότητα του ραδιενεργού υλικού σε τυχόν σημείο εντός της πηγής και ο δείκτης V δηλώνει ολοκλήρωση στο ραδιενεργό όγκο της πηγής με το dV' να αναφέρεται στο στοιχειώδη όγκο στο σημείο r' .

Για σημειακή πηγή, και τυπικά για αποστάσεις μεγαλύτερες του 1 εκατοστού, ο παράγοντας γεωμετρίας δίνεται από τη σχέση:

$$G_P(r, \theta) = r^{-2}, \quad r > 1\text{cm} \quad (9)$$

Για γραμμική κατανομή έχουμε:

$$G_L(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{Lr \sin \theta}, & \theta \neq 0^\circ \\ \left(r^2 - \frac{L^2}{4}\right)^{-1} \mu \varepsilon & \theta = 0^\circ \end{cases} \quad (10)$$

όπου β είναι η γωνία που ορίζει το μήκος του ενεργού όγκου της πηγής με κορυφή το σημείο υπολογισμού (r, θ) .

Με $g_L(r)$ συμβολίζεται η ακτινική συνάρτηση δόσης που αποτελεί σχετικό δοσιμετρικό μέγεθος που περιγράφει την κατανομή δόσης κατά την μεσοκάθετο της πηγής όπως αυτή διαμορφώνεται λόγω της εξασθένισης και σκέδασης των φωτονίων στο εσωτερικό της πηγής και στο υλικό που την περιβάλλει.

$$g(r) = \frac{D(r, \frac{\pi}{2}) G(1\text{cm}, \frac{\pi}{2})}{D(1\text{cm}, \frac{\pi}{2}) G(r, \frac{\pi}{2})} \quad (11)$$

Με $F(r, \theta)$ συμβολίζεται η συνάρτηση ανισοτροπίας της πηγής η οποία αποτελεί σχετικό δοσιμετρικό μέγεθος που περιγράφει την κατανομή δόσης συναρτήσει της γωνίας θ , για

δεδομένη απόσταση r . Περιγράφει δηλαδή την ανισοτροπία της κατανομής δόσης μιας πηγής λόγω της αυξημένης πιθανότητας απορρόφησης των πρωτογενών φωτονίων που εκπέμπονται σε αυξημένη γωνία σε σχέση με την μεσοκάθετο της πηγής (συνέπεια του σχετικά μεγαλύτερου μήκους υλικού που πρέπει να διανύσουν για να εξέλθουν αυτής) αλλά και λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας σκέδασης τους στο υλικό που περιβάλλει την πηγή.

$$F(r, \theta) = \frac{D(r, \theta)G(r, \frac{\pi}{2})}{D(r, \frac{\pi}{2})G(r, \theta)} \quad (12)$$

Τέλος μπορούμε να υπολογίσουμε έναν παράγοντα ανισοτροπίας σε περίπτωση που το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας περιλαμβάνει σημειακή πηγή όπου η δόση εξαρτάται από την απόσταση από την πηγή, ή σε περίπτωση πολλαπλών πηγών με τυχαίο προσανατολισμό, μέσω της σχέσης:

$$\phi_{an}(r) = \frac{\int_0^\pi D(r, \theta) \sin \theta d\theta}{2D(r, \frac{\pi}{2})} \quad (13)$$

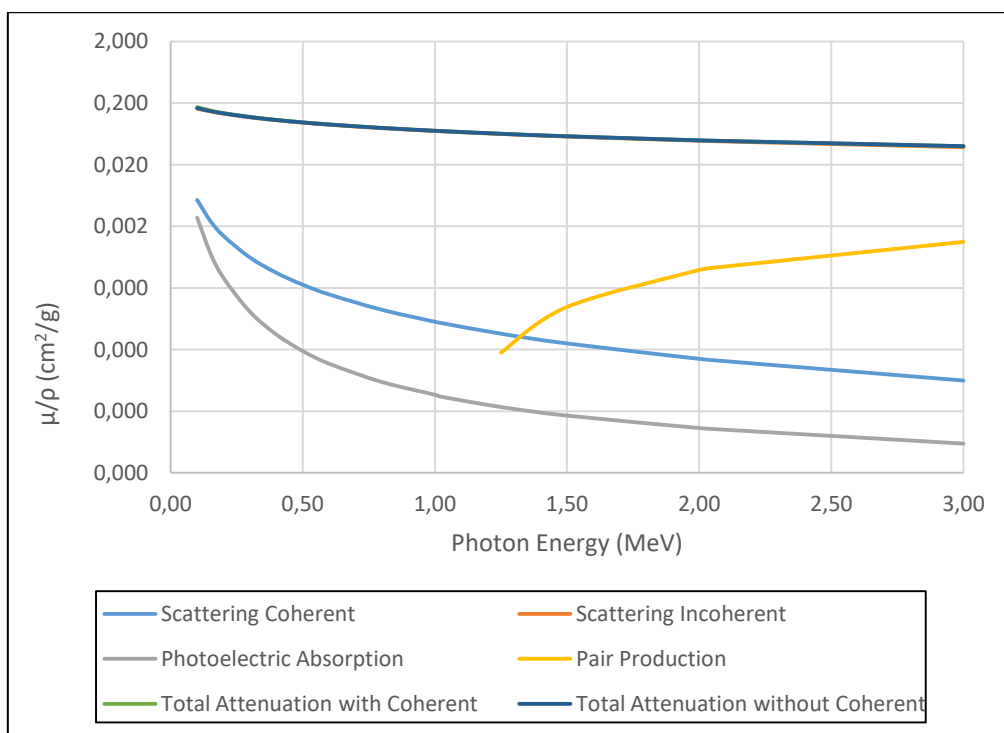
2.4. Αβεβαιότητα του δοσιμετρικού φορμαλισμού TG43

Ο δοσιμετρικός φορμαλισμός TG43 για τον υπολογισμό της δόσης ήταν μια εξέλιξη των μεθόδων που χρησιμοποιούνταν για πάνω από τέσσερις δεκαετίες. Μέσω της απλούστευσης των προηγούμενων τεχνικών και τη γενίκευσή του για μια ευρεία ποικιλία πηγών βραχυθεραπείας, ο φορμαλισμός αυτός εξασφάλισε επαρκή ακρίβεια στον υπολογισμό της δόσης στις περισσότερες κλινικές εφαρμογές, με αποτέλεσμα σήμερα να συνιστάται η χρήση των δοσιμετρικών του παραμέτρων, υπολογισμένες με Monte Carlo προσομοιώσεις, σε όλα τα κλινικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας.

Παρά τις βελτιώσεις που επέφερε ο φορμαλισμός αυτός στην δοσιμετρική ακρίβεια της βραχυθεραπείας, παρέμειναν κάποιες σημαντικές διαφορές στις κατανομές δόσης που υπολογίζονταν μέσω αυτού, σε σύγκριση με αυτές της κλινικής πράξης, κυρίως σε εφαρμογές όπου εμπλέκονται πηγές χαμηλών ενεργειών. Επιπλέον, η επίδραση της ανομοιογένειας των ιστών ήταν κάτι που δεν λαμβανόταν υπόψιν, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο δοσιμετρικός φορμαλισμός TG43 υπολογίζει τη δόση που προκύπτει από πηγή που είναι τοποθετημένη στο κέντρο ομογενούς ομοιώματος νερού. Όμως αυτή η παράμετρος είναι

σημαντική σε εφαρμογές βραχυθεραπείας του μαστού, που μελετώνται σε αυτή την εργασία, γιατί η σύστασή του, μία μίξη λιπώδους και αδενικού ιστού, είναι σημαντικά διαφορετική από αυτή του νερού. Έτσι, οι διαφορές στη δόση γύρω από μία πηγή εμφυτευμένη στο μαστό μπορούν να φτάσουν έως και 40%.

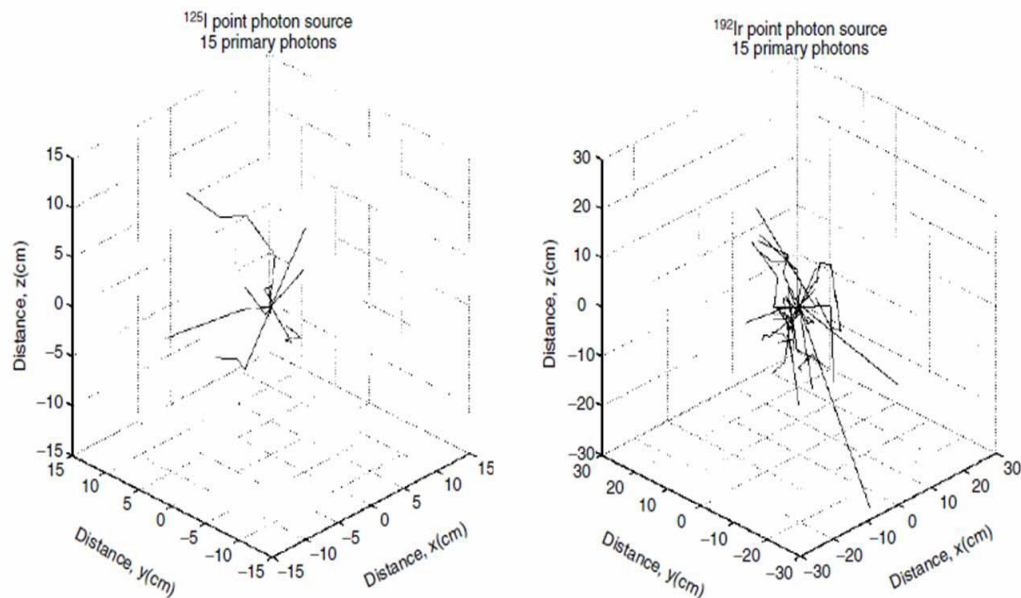
Πιο συγκεκριμένα, αν μελετήσουμε την αλληλεπίδραση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας του ^{192}Ir με την ύλη θα δούμε ότι η πυκνότητα και οι συνθήκες σκέδασης παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στις ενέργειες αυτές. Αυτό συμβαίνει γιατί σε ενέργειες της τάξης των 400 keV, η αλληλεπίδραση που είναι πιθανότερη, σύμφωνα με την εικόνα 5 είναι η σκέδαση Compton.



Εικόνα 5: Τύπος Αλληλεπίδρασης με την ύλη συναρτήσει της ενέργειας.
[Πηγή: www.nist.gov]

Η εικόνα 6 έρχεται να επιβεβαιώσει τον ισχυρισμό ότι η διαφοροποίηση στο υλικό, δηλαδή στην πυκνότητα, που συναντά η ακτινοβολία είναι σημαντικός παράγοντας που δε μπορεί να θεωρηθεί αμελητέος. Με χρήση υπολογισμών Monte Carlo παρουσιάζεται η πλήρης τροχιά στο νερό, 15 αρχικών φωτονίων που εκπέμπονται από σημειακή πηγή ^{125}I και ^{192}Ir . Όπως μπορεί να παρατηρηθεί για την περίπτωση της πηγής ^{125}I τα φωτόνια υφίστανται λιγότερες αλληλεπιδράσεις μέχρι τελικά να απορροφηθούν. Αυτό οφείλεται στην επικράτηση του φωτοηλεκτρικού φαινομένου στην περιοχή ενεργειών των

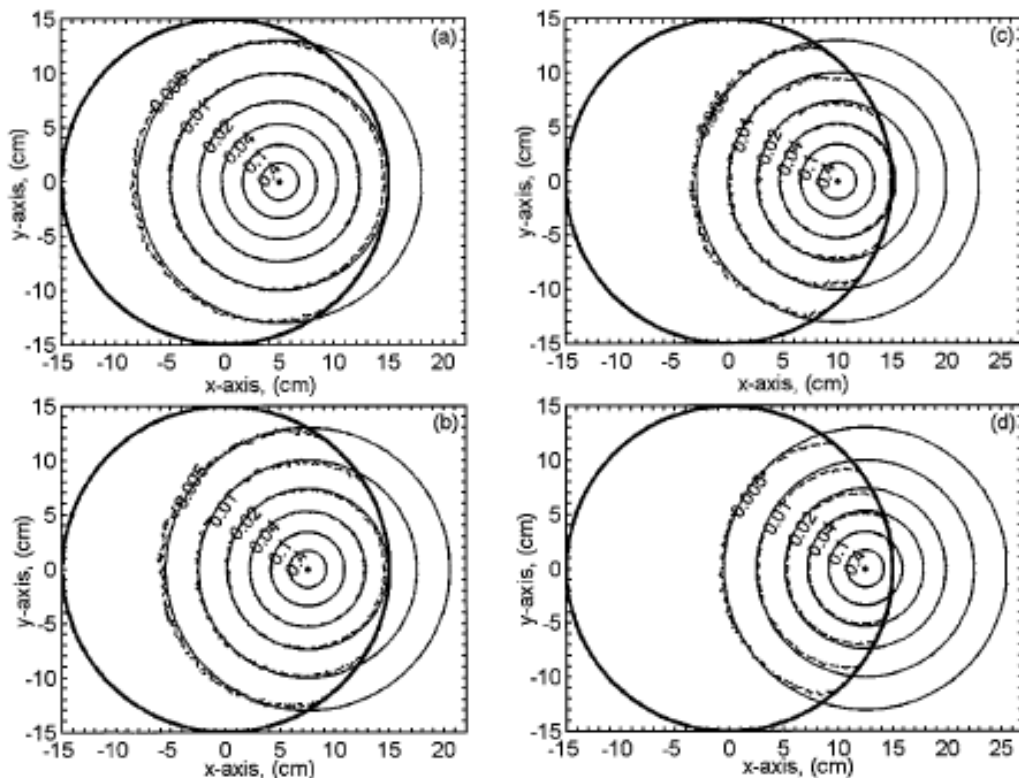
φωτονίων που εκπέμπονται από το ^{125}I . Αντίθετα, στην περίπτωση του ^{192}Ir τα φωτόνια υφίστανται περισσότερες αλληλεπιδράσεις μέχρι να απορροφηθούν, ενώ διανύουν και μεγαλύτερη απόσταση μέχρι να συμβεί αυτό. Η διαφορετική αυτή συμπεριφορά οφείλεται στην επικράτηση του φαινομένου Compton για τις ενέργειες φωτονίων του ^{192}Ir .



Εικόνα 6: Monte Carlo αποτελέσματα για την πλήρη τροχιά στο νερό, 15 αρχικών φωτονίων που εκπέμπονται από σημειακή πηγή ^{125}I (αριστερά) και ^{192}Ir (δεξιά).

Ένα άλλο στοιχείο του φορμαλισμού TG43, που ήταν αμφιλεγόμενο είναι ότι ο υπολογισμός μέσω αυτού του φορμαλισμού απαιτεί την πηγή στο κέντρο ομογενούς ομοιώματος νερού. Είναι προφανές ότι αυτό δε συμβαίνει απαραίτητα σε πραγματική γεωμετρία ασθενούς. Αυτό σημαίνει ότι οι υπολογισμοί με MBDCAs θα είναι ακριβέστεροι κυρίως στις περιοχές όπου το φαινόμενο της οπισθοσκέδασης είναι εντονότερο, δηλαδή στα σύνορα των ιστών/οργάνων.

Στις εικόνες που ακολουθούν, παρουσιάζεται μια σύγκριση των κατανομών δόσης σημειακής πηγής Ιριδίου θεωρώντας την πραγματική της θέση σε σχέση με την πηγή επικεντρωμένη στο σφαιρικό ομοίωμα. Ενδιαφέρον έχει η μελέτη της απορροφώμενης δόσης στις συννοριακές επιφάνειες της γεωμετρίας, καθώς απομακρυνόμενοι από την πηγή, η σκεδαζόμενη ακτινοβολία παίζει σημαντικότερο ρόλο και επιπλέον η διερεύνηση της συνεισφοράς της έλλειψης της οπισθοσκεδαζόμενης ακτινοβολίας.



Εικόνα 7: Ισοδοσιακές καμπύλες υπολογισμένες με Monte Carlo σε μονάδες $cGy h^{-1} U^{-1}$ για πηγή ^{192}Ir τοποθετημένη έκκεντρα σε αποστάσεις: (a) 5 cm, (b) 7.5 cm, (c) 10 cm, (d) 12.5 cm από το κέντρο σφαιρικού ομοιώματος νερού ακτίνας 15 cm. Για λόγους σύγκρισης, με συνεχόμενη γραμμή, παρουσιάζεται και η αντίστοιχη ισοδοσιακή για πηγή που βρίσκεται στο κέντρο ομοιώματος νερού. [7]

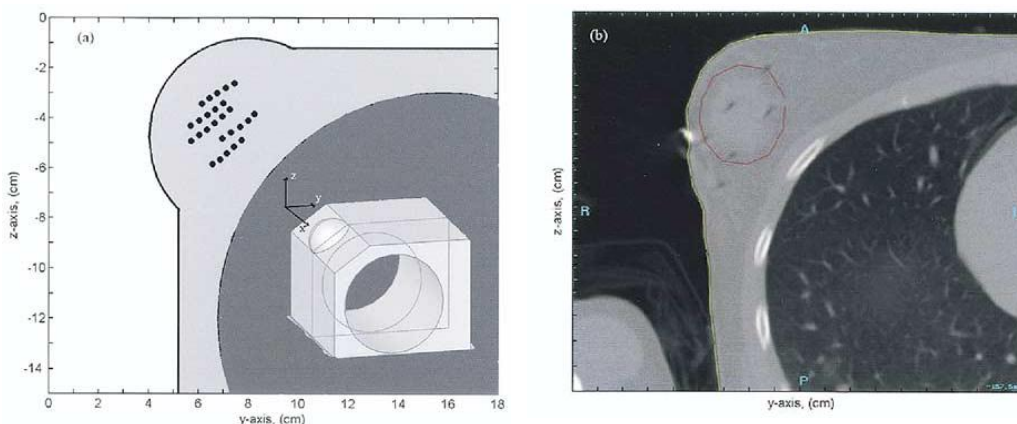
Αυτό που έχει ενδιαφέρον σε αυτές τις εικόνες είναι ότι όσο η πηγή μετατοπίζεται προς το σύνορο/όριο του ομοιώματος, οι TPS υπολογισμοί υπερεκτιμούν το ρυθμό δόσης στα σημεία που βρίσκονται μακριά από την πηγή και κοντά στα όρια του ομοιώματος, ενώ υποεκτιμούν τη δόση στα εσωτερικά σημεία.

Στην εικόνα 7(a), φαίνεται ότι κατά μήκος του $y=0$ cm, οι υπολογισμοί συμφωνούν για τα σημεία κοντά στην πηγή, όμως η θεώρηση του TG-43 (πηγή στο κέντρο της σφαίρας) υπερεκτιμά τη δόση κατά 13% κοντά στο σύνορο. Αυτή η υπερεκτίμηση εξηγείται από το γεγονός ότι κοντά στο σύνορο μειώνεται η οπισθοσκεδαζόμενη ακτινοβολία. Ταυτόχρονα η μέση ενέργεια του Ιριδίου είναι 372.2 keV οπότε η μέση ελεύθερη διαδρομή των φωτονίων είναι περίπου 6 εκατοστά, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Με βάση αυτό μπορούμε να πούμε ότι αναμένεται βαθμιαία αύξηση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας και μεγαλύτερη συνεισφορά σε

αποστάσεις μεγαλύτερες των 6 cm. Συγκρίνοντας τις εικόνες 7(a)-7(d), κατά μήκος του άξονα $y=0$ cm φαίνεται ότι η υπερεκτίμηση σταδιακά μειώνεται ώσπου στην εικόνα 7(d) δεν υπάρχει διακρισιμη διαφορά, καθώς υπερισχύει η πρωτογενής ακτινοβολία.

Συνεχίζοντας τώρα για $y \neq 0$ στις εικόνες 7(a)-7(d), παρατηρείται το σνηθες μοτίβο υπερεκτίμησης από τους υπολογισμούς που αντιστοιχούν στη θεώρηση του TG43, το οποίο αυξάνεται όσο η πηγή πλησιάζει στο όριο, με μέγιστο το 16% για την ισοδοσιακή των $0,005\text{cGy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{U}^{-1}$, στην εικόνα 7(d), με την πηγή να έχει μετακινηθεί 12,5 cm έκκεντρα και να απέχει 2,5 cm από το σύνορο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα σημεία αυτά βρίσκονται κοντά στο σύνορο αλλά ταυτόχρονα μακριά από την πηγή, οπότε σε τέτοιες αποστάσεις από την πηγή η σκεδαζόμενη ακτινοβολία έχει την κύρια συνεισφορά, καθώς μειώνεται η πρωτογενής ακτινοβολία και αυξάνεται η σκεδαζόμενη.

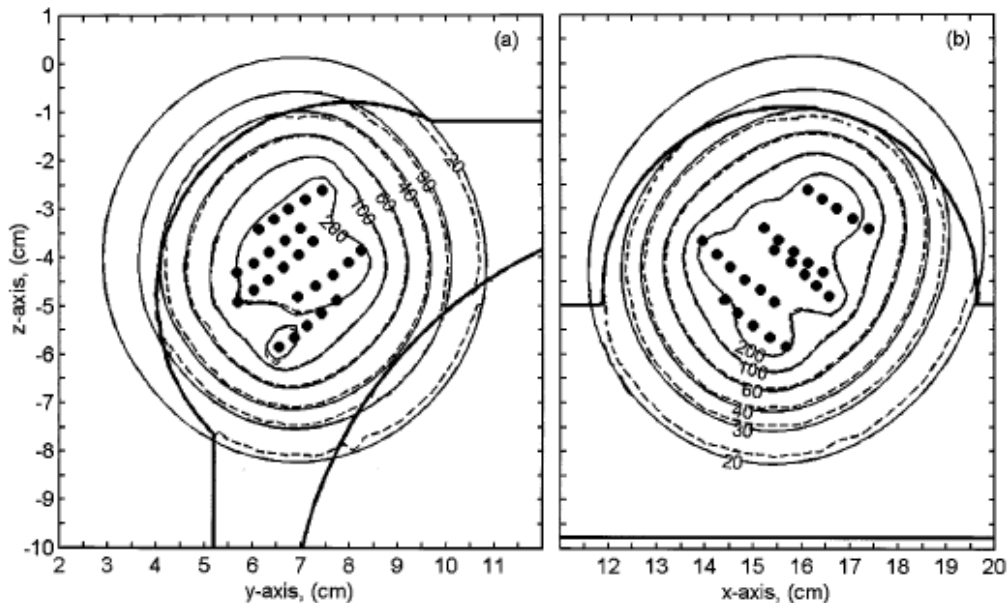
Αντίστοιχοι υπολογισμοί Monte Carlo έχουν παρουσιαστεί [7,8] σε ρεαλιστικό ομοίωμα (phantom) που προσομοιάζει τα ανατομικά χαρακτηριστικά ασθενούς, κάνοντας χρήση εικόνων από αξονικές τομογραφίες. Το phantom αναπαριστούσε το δεξιό μέρος του θώρακα με το σφαιρικό κομμάτι, που φαίνεται στην εικόνα 8, να αναπαριστά αρκετά καλά το μαστό. Ο δε πνεύμονας προσομοιώθηκε από έναν κύλινδρο διαμέτρου 18 cm και ύψους 30 cm.



Εικόνα 8: (a) Τομή του ομοιώματος που κατασκευάστηκε με σκοπό να ανταποκρίνεται στα ανατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. (b) Η αντίστοιχη αξονική τομογραφία ασθενούς. [7]

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν (εικόνα 9) επιβεβαιώνουν πως οι υπολογισμοί με τη θεώρηση TG43 διαφέρουν από τους TPS

κυρίως στις ισοδοσιακές 30% και 20%, καθώς οι ισοδοσιακές που καλύπτουν το 60% και πάνω σχεδόν ταυτίζονται. Οι TPS υπολογισμοί φαίνεται να υπερεκτιμούν τη δόση στα σημεία κοντά στο όριο του πνεύμονα, με το φαινόμενο να γίνεται εντονότερο στα σημεία που βρίσκονται ταυτόχρονα κοντά στο περίγραμμα του ασθενούς, λόγω της έλλειψης της οπισθοσκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Επιπλέον φαίνεται ότι αγνοώντας τη σύσταση του πνεύμονα προκύπτει υπερεκτίμηση της συνολικής δόσης.



Εικόνα 9: Ισοδοσιακές γραμμές υπολογισμένες με Monte Carlo (διακεκομμένες γραμμές). Για τους υπολογισμούς έχουν ληφθεί υπόψιν οι ανομοιογένειες του πνεύμονα και η γεωμετρία του ασθενούς. Για λόγους σύγκρισης, με συνεχόμενη γραμμή, παρουσιάζονται οι ισοδοσιακές που προέκυψαν με την παραδοχή ότι οι εμφυτευμένες πηγές βρίσκονταν σε ομογενές μέσο (νερό). (α)αξονικό επίπεδο (β)μεσοβελιαίο επίπεδο [7]

Οι αποκλίσεις αυτές των κατανομών δόσης του TG43 φορμαλισμού από τις πραγματικές, έχουν δώσει έναυσμα τα τελευταία χρόνια για συζητήσεις περί της ανάγκης εισαγωγής της μεθόδου Monte Carlo στην κλινική πράξη, ιδίως για πηγές χαμηλών ενεργειών, καθώς και για τα πιθανά πλεονεκτήματα προηγμένων αλγορίθμων υπολογισμού της δόσης οι οποίοι αναπτύσσονται ραγδαία και ήδη βρίσκουν εφαρμογή σε σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας.

2.5. ACE Collapsed Cone Engine

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο δοσιμετρικός φορμαλισμός TG43 δε λαμβάνει υπόψιν του τις ανομοιογένειες ιστών, καθώς και τις επιπτώσεις που προκύπτουν στην ακτινοβολία από τα υλικά από τα οποία είναι κατασκευασμένη η πηγή και το προστατευτικό της περίβλημα. Είναι άλλωστε ένα πρωτόκολλο που υπολογίζει τη δόση που προκύπτει από πηγή τοποθετημένη στο κέντρο ενός ομοιώματος νερού.

Προέκυψε λοιπόν η ανάγκη δημιουργίας άλλων πρωτοκόλλων τα οποία υπολογίζουν τη δόση προσμετρώντας και τις παραπάνω παραμέτρους. Τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας που ενσωματώνουν δοσιμετρικούς αλγορίθμους με χρήση μοντέλου ασθενούς βάσει απεικόνισης (Model Based Dose Calculation Algorithms - MBDCAs) κάλυψαν αυτό το κενό. Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με τη μέθοδο υπέρθεσης/συνέλιξης Collapsed Cone. [9]

Ο Collapsed Cone είναι μια μέθοδος υπέρθεσης πυρήνα κατασκευασμένη ειδικά για εφαρμογές σχεδιασμού θεραπείας και είναι βελτιστοποιημένη για αποδοτικότητα στους υπολογισμούς της μέσω της γωνιακής διακριτοποίησης ("collapsed cones") των πυρήνων κατά μήκος ενός πλέγματος διάδοσης της ακτινοβολίας. Οι πυρήνες χαρτογραφούν την απόκριση της χωρικής εναπόθεσης ενέργειας των σκεδαζόμενων φωτονίων και των δευτερογενών φορτισμένων σωματιδίων για ένα υλικό μέσο αναφοράς, συνήθως νερό.

Η μέθοδος Collapsed Cone σκοπό έχει να υπολογίσει την απορροφούμενη δόση τόσο από πρωτογενή ακτινοβολία, όσο και από δευτερογενή, δηλαδή μετά από σκέδαση.

Η λειτουργία της μεθόδου συνοψίζεται στα εξής: ο υπολογισμός της πρωτογενούς δόσης D_{prim} σε κάθε σημείο γύρω από μονοενεργειακή σημειακή πηγή που εκπέμπει ακτινοβολία ισότροπα, είναι εύκολο να πραγματοποιηθεί μέσω του νόμου του αντίστροφου τετραγώνου. Επιπλέον επειδή η εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, στις ενέργειες της βραχυθεραπείας είναι μικρή θεωρείται ότι υπάρχουν συνθήκες ηλεκτρονιακής ισορροπίας και επομένως η πρωτογενής δόση ισούται με το αντίστοιχο KERMA (**K**inetic **E**nergy **R**elased **P**er **U**nit **M**ass). Έτσι η πρωτογενής δόση προς την ακτινοβολούμενη ενέργεια, R , δίνεται από:

$$\frac{D_{\text{prim}}(\vec{r})}{R} \cong \frac{K_{\text{prim}}(\vec{r})}{R} = \frac{1}{4\pi r^2} \frac{\mu_{\text{en}}(\vec{r})}{\rho(\vec{r})} e^{-\int_0^r \mu(l) dl} \quad (14)$$

όπου μ ο γραμμικός συντελεστής εξασθένισης, μ_{en} ο γραμμικός συντελεστής απορρόφησης, ρ η πυκνότητα και \vec{r} ένα τυχαίο σημείο σε απόσταση r από την πηγή.

Στη συνέχεια είναι εύκολο να υπολογιστεί το SCERMA (Scattered Energy Released Per Unit Mass) δηλαδή η ενέργεια ανά μονάδα μάζας που μεταφέρθηκε από τα πρωτογενή φωτόνια στα σκεδαζόμενα.

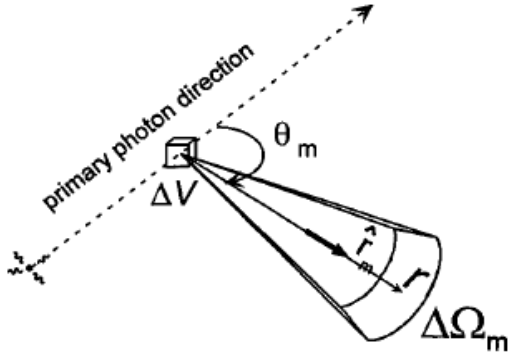
$$\frac{S(\vec{r})}{R} = \frac{1}{4\pi r^2} \frac{\mu(\vec{r}) - \mu_{en}(\vec{r})}{\rho(\vec{r})} e^{-\int_0^r \mu(l) dl} \quad (15)$$

Το επόμενο βήμα είναι να ολοκληρωθεί στο χώρο μέσω της σχέσης: $\iiint S_{i \rightarrow j} h_{i \rightarrow j} dV$ με

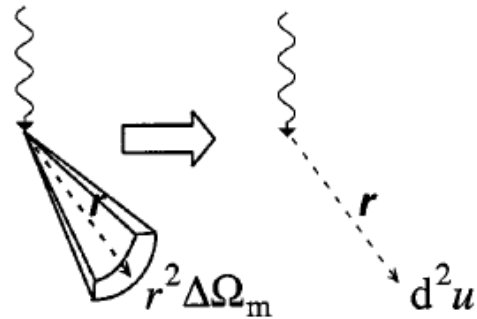
$$h(r, \theta) = \frac{d\varepsilon(r, \theta)}{E \left(1 - \frac{\mu_{en}}{\mu}\right) d^3r} \quad (16)$$

τον πυρήνα εναπόθεσης ενέργειας (kernel) όπου $d\varepsilon$ η απορροφούμενη ενέργεια σε σημείο με απόσταση από την πηγή r σε γωνία θ σε σχέση με την αρχική κατεύθυνση των φωτονίων ενέργειας E .

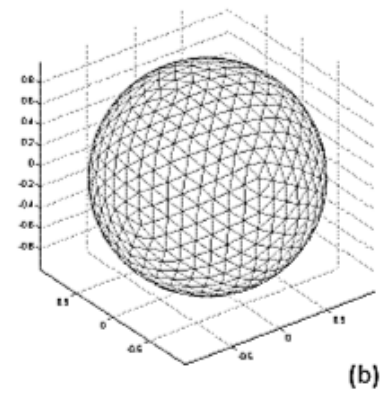
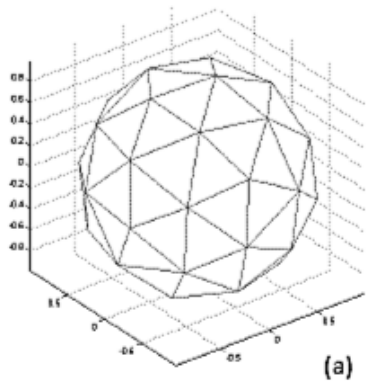
Η μέθοδος collapsed cone αναπτύχθηκε για να υποκαταστήσει την παραπάνω ολοκλήρωση στο χώρο που είναι εξαιρετικά χρονοβόρα. Εν συντομία, γίνεται διακριτοποίηση του χώρου σε κώνους με την παραδοχή ότι η κατανομή του SCERMA γίνεται πάνω στον κεντρικό άξονα του κώνου· έτσι επιτυγχάνεται η “κατάρρευση” του κώνου πάνω στον άξονά του.



Εικόνα 10: Γεωμετρία για τη διακριτοποίηση και παραμετροποίηση των kernels. [5]



Εικόνα 11: Σχηματική αναπαράσταση του collapsed cone. Ενέργεια που απελευθερώνεται σε στερεά γωνία $\Delta\Omega_m$, μεταφέρεται και εναποτίθεται στον κεντρικό άξονα του κώνου.[5]



Εικόνα 12: Παραδείγματα σφαιρικής ψηφίδωσης kernel. [9]

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1. Εισαγωγή

Στην παρούσα εργασία, όπως έχει ήδη αναφερθεί χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που προήλθαν από τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς μέσω δυο αλγορίθμων, σε ένα σύνολο 21 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία MIBT APBI (**M**ulticatheter **I**nterstitial **B**rachytherapy **A**ccelerated **P**artial **B**reast **I**rradiation) στο Εθνικό Ινστιτούτο Ογκολογίας στη Βουδαπέστη Ουγγαρίας.[10] Οι δυο αλγόριθμοι είναι ο TG43 και ο ACE (**A**dvanced **C**ollapsed cone **E**ngine), ο οποίος στο εξής θα αναφέρεται ως TG186 (AAPM Task Group 186), που λειτουργεί με τη μέθοδο Collapsed Cone. Ο τρόπος υπολογισμού των αριθμητικών αποτελεσμάτων που αφορούν στη δόση από αυτούς τους αλγόριθμους, έχει αναπτυχθεί στο θεωρητικό μέρος της εργασίας.

Ο δοσιμετρικός σχεδιασμός της βραχυθεραπείας, βασίζεται σε πίνακες δόσης ή δοσιμετρικά δεδομένα που υπολογίζονται εκ των προτέρων με Monte Carlo προσομοίωση για δεδομένη γεωμετρία πηγής, εντός ομογενούς σφαιρικού ομοιώματος νερού συγκεκριμένων διαστάσεων. Τα δεδομένα αυτά, υπερτιθέμενα για κάθε θέση πηγής, δίνουν την κατανομή δόσης σε κάθε εφαρμογή βραχυθεραπείας. Όμως η γεωμετρία στην οποία υπολογίστηκαν εκ των προτέρων, αγνοεί την πραγματική γεωμετρία του ασθενούς και κατά συνέπεια αγνοεί την ανομοιογενή σύσταση του (πνεύμονες, οστά, αέρας κ.α.) και τις πραγματικές του διαστάσεις καθώς και τυχόν καθετήρες που χρησιμοποιούνται και αποτελούνται από υλικά υψηλού ατομικού αριθμού.

Έτσι λοιπόν εκτός από το πρωτόκολλο TG43 χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από εμπορικά διαθέσιμο MBDCA (ACE), ο οποίος στηρίζεται σε υπολογιστικά μοντέλα που βασίζονται στην αξονική τομογραφία του ασθενούς και λαμβάνει υπόψιν τις ανομοιογένειες του, τους καθετήρες καθώς και τις ειδικές συνθήκες σκέδασης. Αυτό, σε συνδυασμό με την ταχύτητα με την οποία ο ACE πραγματοποιεί τους υπολογισμούς, κάνει τον αλγόριθμο αυτό να πλεονεκτεί. Το μειονέκτημα αυτού του αλγορίθμου είναι ότι η διακριτοποίηση του χώρου που πραγματοποιεί, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων ή τεχνουργημάτων (artifacts).

3.2. Επεξεργασία και Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν εξήχθησαν από το TPS Oncentra Brachy της εταιρείας Elekta (Veenendaal, The Netherlands). Διαθέσιμα ήταν οι αξονικές τομογραφίες και τα πλάνα θεραπείας των 21 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων του όγκου-στόχου, και των γειτονικών οργάνων ενδιαφέροντος.

Το περιβάλλον της εφαρμογής επέτρεπε τη μετάβαση στην αξονική του κάθε ασθενούς και τη δημιουργία των ισοδοσιακών καμπυλών ενδιαφέροντος, μεταξύ άλλων. Στη συνέχεια κάνοντας χρήση της επιλογής TG43 ο αλγόριθμος εξήγαγε έναν πίνακα με αριθμητικά δεδομένα που αφορούσαν την κατανομή της απορροφούμενης δόσης του όγκου-στόχου (PTV) και των οργάνων ενδιαφέροντος. Τα δεδομένα αυτά ήταν ιδιαίτερα εκτενή και αποθηκεύονταν σε απόλυτους και σχετικούς αριθμούς, προκειμένου να γίνει επεξεργασία, ενώ η οπτικοποίηση των δεδομένων γινόταν με τη βοήθεια διαγραμμάτων δόσης-όγκου (DVH).

Ακριβώς η ίδια διαδικασία επαναλαμβανόταν και με την επιλογή TG186 κατόπιν αλλαγής της σύστασης και της πυκνότητας οργάνων (πνεύμονας, μαστός, οστό και δέρμα) βάσει σχετικού πίνακα που περιελάμβανε το TPS. Να σημειωθεί ότι ο χρόνος υπολογισμού για τον αλγόριθμο TG186 ήταν συντριπτικά μεγαλύτερος, περίπου 30 λεπτά ανά ασθενή σε σχέση με τα περίπου 3 λεπτά για υπολογισμό TG43.

Έτσι λοιπόν, κατασκευάστηκαν πίνακες με όλα τα δεδομένα προκειμένου να ακολουθήσει η επεξεργασία τους. Σκοπός ήταν η συμπλήρωση του πίνακα 2. Τεχνικές γραμμικής παρεμβολής χρησιμοποιήθηκαν όπου δεν υπήρχαν οι ζητούμενες τιμές δόσης ή όγκου.

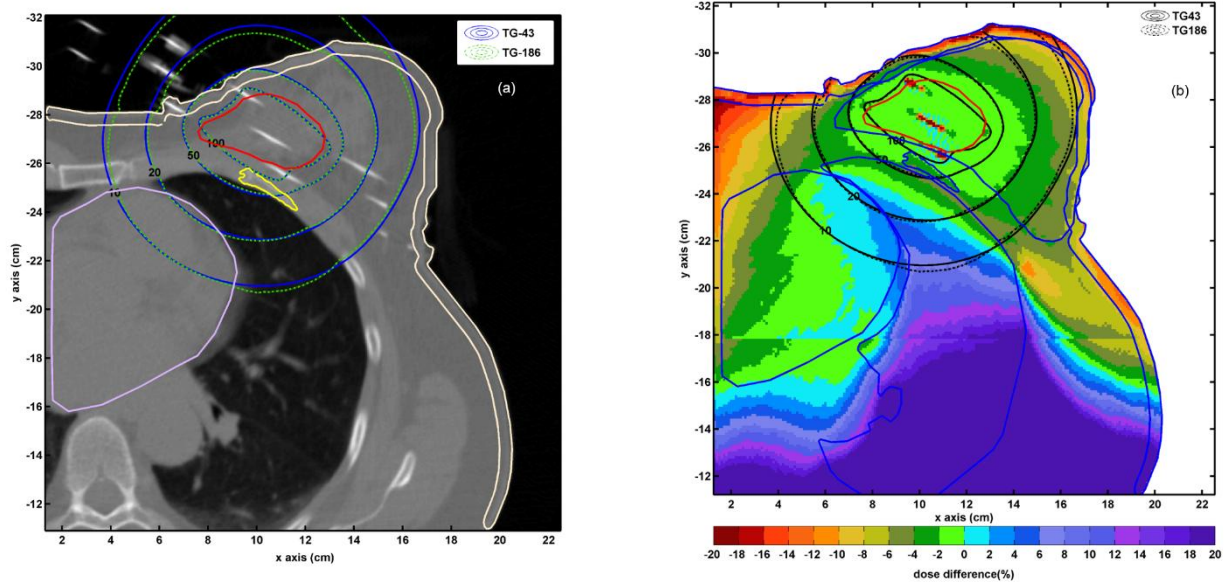
Οι δείκτες που χρησιμοποιήσαμε προκειμένου να συγκρίνουμε τα πλάνα θεραπείας αφορούν το μετρούμενο όγκο και τη δόση που λαμβάνει ο PTV, οι πνεύμονες, η καρδιά, τα πλευρά, το δέρμα και ο μαστός (Organs at Risk - OARs). Επιπλέον μετρήθηκε ο όγκος που λαμβάνει τη συνταγογραφούμενη δόση (Prescribed Dose=430 cGy) και ο όγκος που λαμβάνει 1.5 φορά την PD (V_{ref} και $V_{1.5ref}$ αντίστοιχα), ο όγκος του PTV (V_{PTV}), το ποσοστό του όγκου που λαμβάνει το 90%, 100%, 150% και 200% της PD (V_{90} , V_{100} , V_{150} , V_{200}), τη δόση που λαμβάνει το 90% και 100% του PTV (D_{90} , D_{100}), καθώς και τη μέγιστη δόση (D_{max}) στους πνεύμονες, την καρδιά, το μαστό, το δέρμα και τα πλευρά. Συγκεκριμένα, για τους πνεύμονες υπολογίστηκε ο όγκος, σε cm^3 , που λαμβάνει 3, 5, 10 και 15 Gy V_{3Gy} , V_{5Gy} , V_{10Gy} , V_{15G} αντίστοιχα.

Όμοια, για την καρδιά, και συγκεκριμένα για θεραπείες που αφορούσαν τον αριστερό μαστό, υπολογίστηκε ο όγκος, σε cm^3 , που λαμβάνει 1.5, 5 και 10 Gy $V_{1.5\text{Gy}}$, $V_{5\text{Gy}}$, $V_{10\text{Gy}}$ αντίστοιχα, ενώ υπολογίστηκε και ο σχετικός όγκος μαστού που λαμβάνει το 50% της δόσης, V_{50} . Αναφορικά στο δέρμα και στα πλευρά οι υπολογισμοί περιλαμβάνουν την ελάχιστη απόλυτη δόση για τους απόλυτους όγκους 0.1cc, 1cc και 10 cc, $D_{0.1\text{cc}}$, $D_{1\text{cc}}$, D_{10} και 0.1cc, 1cc, $D_{0.1\text{cc}}$, $D_{1\text{cc}}$ αντίστοιχα.

Οι δείκτες DNR (Dose Non Uniformity Ratio) και DHI (Dose Homogeneity Index) υπολογίστηκαν προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η ομοιογένεια των υπολογισμένων κατανομών δόσης. [11, 12, 13]

$$\text{DNR} = \frac{V_{1.5\text{ref}}}{V_{\text{ref}}} \quad (17)$$

$$\text{DHI} = 1 - \text{DNR} \quad (18)$$



Εικόνα 13: Σύγκριση της ανταπόκρισης των τρισδιάστατων υπολογισμών δόσης με τη χρήση των TG43 και TG186 ενός ασθενή. (α) Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή ισοδοσιακών γραμμών πάνω στην αξονική του ασθενούς, (β) μια χρωματισμένη απεικόνιση της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών $\% \left(\frac{D_{TG43}}{D_{TG186}} - 1 \right)$ στο ίδιο επίπεδο.

		TG43					TG186					
		mean	median	min	max	std	mean	median	min	max	std	% Diff
Homogeneity	'DHI'	0.025	0.025	0.016	0.048	0.009	0.026	0.026	0.016	0.049	0.009	-0.69%
	'DNR'	0.357	0.304	0.165	0.577	0.139	0.361	0.303	0.166	0.583	0.142	-1.04%
PTV	'V90(%)'	92.831	95.786	73.760	99.443	6.686	92.196	94.908	72.882	98.347	6.829	0.68%
	'V100(%)'	88.023	90.974	66.988	95.220	7.672	87.372	90.555	66.248	94.924	7.895	0.74%
	'V150(%)'	38.643	34.253	15.844	60.988	13.208	38.186	33.240	15.242	61.087	13.410	1.18%
	'V200(%)'	17.186	12.149	5.387	39.998	10.869	16.598	12.026	3.539	39.910	11.197	3.42%
	'D90(%)'	97.051	102.263	66.144	112.071	12.240	96.181	100.947	65.138	111.165	12.487	0.90%
	'D100(%)'	62.711	63.360	40.325	98.285	14.755	58.873	58.050	39.550	77.467	11.118	6.12%
		TG43					TG186					
		mean	median	min	max	std	mean	median	min	max	std	% Diff
Lung	'V3Gy(cc)'	174.915	174.281	50.248	402.247	89.794	187.422	179.686	45.016	446.368	97.948	-7.15%
	'V5Gy(cc)'	71.734	65.940	8.287	233.770	48.747	72.339	63.748	7.053	245.836	52.358	-0.84%
	'V10Gy(cc)'	13.160	7.529	0.381	89.708	19.307	12.496	6.945	0.149	85.461	18.882	5.05%
	'V15Gy(cc)'	4.391	0.316	0.022	39.604	11.205	4.036	0.098	0.008	34.708	10.260	8.07%
Skin	'Dmax(%)'	50.536	51.000	9.200	96.800	16.620	49.457	50.200	8.800	92.800	16.232	2.14%
	'D0.1cc(%)'	73.588	71.729	39.971	124.778	19.868	70.521	70.500	39.860	98.867	16.768	4.17%
	'D1cc(%)'	79.888	56.954	32.433	534.242	102.833	58.204	55.560	32.047	82.600	14.817	27.14%
	'D10cc(%)'	38.676	38.931	20.416	59.602	11.810	37.501	37.176	19.209	56.545	12.247	3.04%
Heart	'Dmax(%)'	88.527	78.700	46.200	199.600	35.641	84.352	78.800	45.000	131.800	26.471	4.72%
	'V1.5Gy(cc)'	143.817	121.946	38.895	269.395	90.184	148.291	129.262	48.179	258.404	85.180	-3.11%
	'V5Gy(cc)'	17.939	14.372	3.656	35.789	16.361	17.571	14.877	3.201	34.635	15.889	2.05%
	'V10Gy(cc)'	1.698	1.698	1.698	1.698		1.460	1.460	1.460	1.460		14.00%
Breast	'Dmax(%)'	22.367	18.800	10.600	43.000	12.446	22.333	18.800	11.000	43.000	12.194	0.15%
	'V50(%)'	24.546	22.086	8.972	39.940	10.844	25.652	22.122	10.927	39.217	10.588	-4.51%
Rib	'D0.1cc(%)'	84.694	59.733	9.526	556.276	110.596	60.815	59.620	9.546	125.680	24.567	28.19%
	'D1cc(%)'	46.591	42.462	7.297	111.133	21.562	46.359	45.200	7.241	106.662	20.621	0.50%
	'Dmax(%)'	71.343	66.800	10.600	149.400	29.585	74.305	67.800	10.600	199.600	38.877	-4.15%

Πίνακας 2: Σύγκριση παραμέτρων DVH και δοσιμετρικών δεικτών, υπολογισμένων με χρήση TG43 και TG186 μέσω του Oncentra Brachy TPS για το PTV και τα OARs για το σύνολο των ασθενών

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

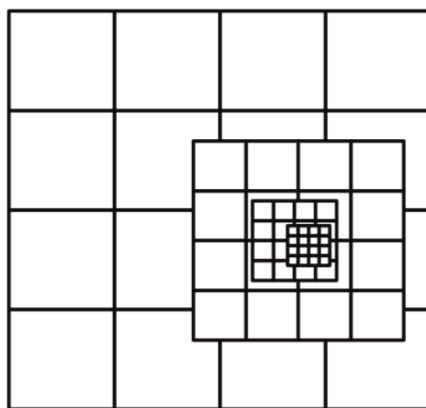
4.1. Σχολιασμός αποτελεσμάτων των πλάνων TG43 και TG186

Στην εικόνα 13 παρουσιάζεται ενδεικτική σύγκριση μεταξύ των υπολογισμών δόσης με TG43 και TG186. Συγκεκριμένα στην εικόνα 13(a) τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή εκατοστιαίων ισοδοσιακών γραμμών / καμπυλών υπερτιθέμενων στην αξονική τομογραφία του ασθενούς που αντιστοιχεί στο κεντρικό αξονικό επίπεδο του στόχου.

Από την εικόνα 13(a) προκύπτει πως υπάρχει ασυμφωνία , της τάξης του 2% για τις σχετικά υψηλές ισοδοσιακές. Όσο αυξάνεται η απόσταση από το PTV τα αποτελέσματα του TG43 αποκλίνουν από αυτά του TG186 λόγω του συνδυαζόμενου αποτελέσματος που προκύπτει από την ετερογένεια του πνεύμονα και την ανατομία του ασθενή σε σχέση με τη γεωμετρία του ομοιώματος νερού που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό TG43.

Η επί τοις εκατό διαφορά/απόκλιση της δόσης $\left(\frac{D_{TG43}}{D_{TG186}} - 1\right)$ παρουσιάζεται στην εικόνα 13(b). Εκεί φαίνεται μια υπερεκτίμηση στον υπολογισμό TG43, έως 20% για το μαστό, και 6% για τα τμήματα του πνεύμονα και της καρδιάς που βρίσκονται κοντά στο PTV. Ταυτόχρονα παρουσιάζεται μια αξιοληπτωτή υποεκτίμηση στον υπολογισμό TG186 κοντά στις πηγές, πράγμα αναμενόμενο, μιας και όπως έχει αναφερθεί στο θεωρητικό μέρος δεν υπάρχει καλή συμπεριφορά της μεθόδου κοντά στις πηγές.

Η εικόνα 13(b) παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς κινούμενοι κατά μήκος, στα 18 cm του άξονα y διαφαίνεται ένα τεχνούργημα στην εικόνα το οποίο οφείλεται στην αλλαγή στη διακριτοποίηση του χώρου που πραγματοποιείται, μακριά από τις περιοχές ενδιαφέροντος. Μεγαλύτερα voxels δημιουργούνται (εικόνα 14) καθώς η χωρική βαθμίδα δόσης μειώνεται με την αύξηση της απόστασης από την πηγή , προκειμένου να αυξηθεί η ταχύτητα των υπολογισμών. [10, 11, 12, 13]



Εικόνα 14: Αναπαράσταση της αλλαγής στη διακριτοποίηση που προκαλεί ο ACE. [9]

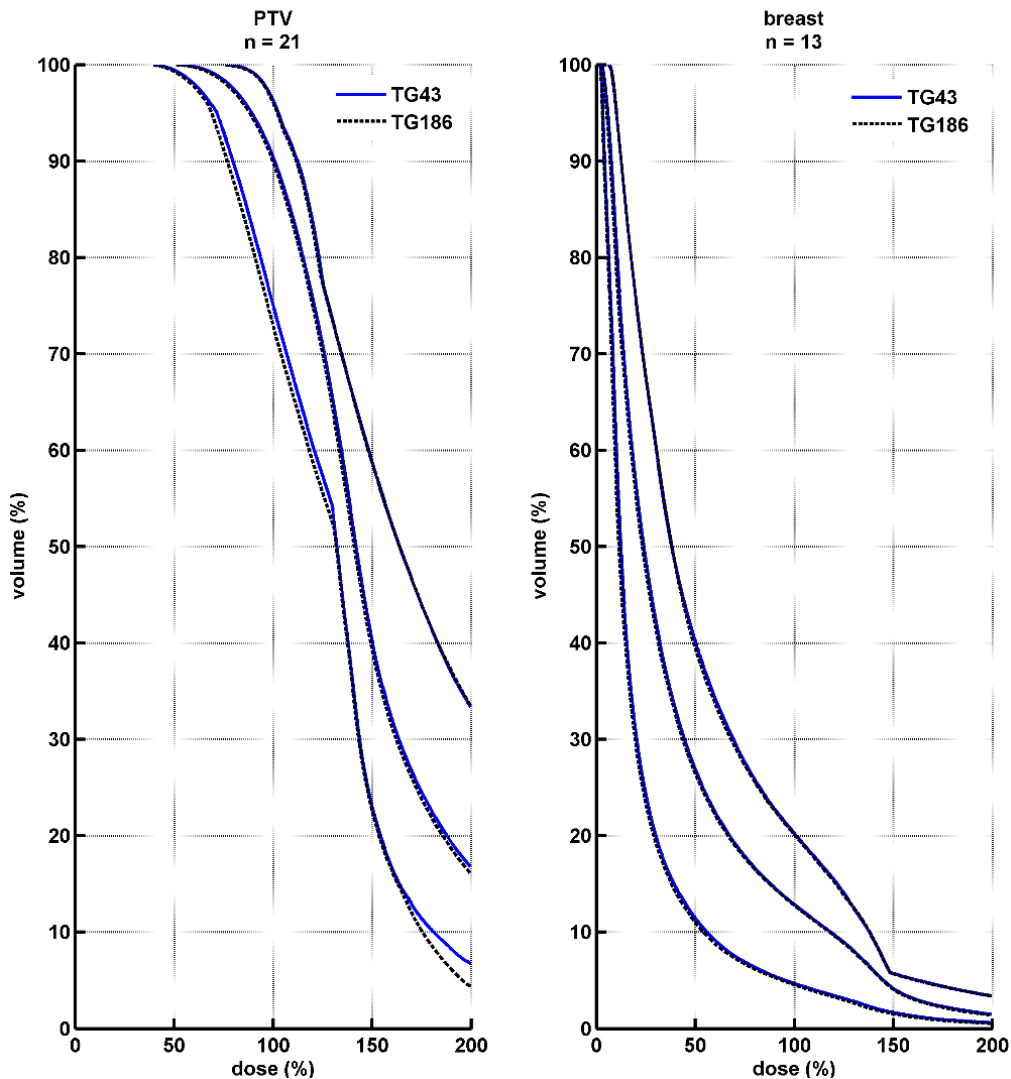
Η εικόνα 13 σκοπό έχει να απεικονίσει την τοπολογία των εκατοστιαίων διαφορών δόσης μεταξύ των πλάνων TG43, TG186 και να διευκολύνει τη συσχέτιση των εξαγόμενων δεικτών που παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι δείκτες που υπολογίστηκαν με TG43 και TG186 για το σύνολο των ασθενών. Όσον αφορά στο PTV οι διαφορές στη μέση τιμή μεταξύ TG43 και TG186 είναι σχετικά μικρές. Η ποσοστιαία διαφορά των μέσων δοσιμετρικών διαφορών είναι 1% για το DNR και -0,7% για το DHI. Οι διαφορές για το V_{150} και V_{200} μπορούν να φτάσουν στο 1.2% και 3.4% αντίστοιχα αλλά αυτό έχει να κάνει με την υποεκτίμηση της δόσης όπως προκύπτει από τον υπολογισμό με TG186, όταν βρισκόμαστε κοντά στις πηγές. Κατά μέσο όρο οι διαφορές είναι μικρότερες από 1% για το V_{90} , V_{100} και D_{90} και της τάξης του 6.1% για το D_{100} σύμφωνα με τα στοιχεία του Πίνακα 2.

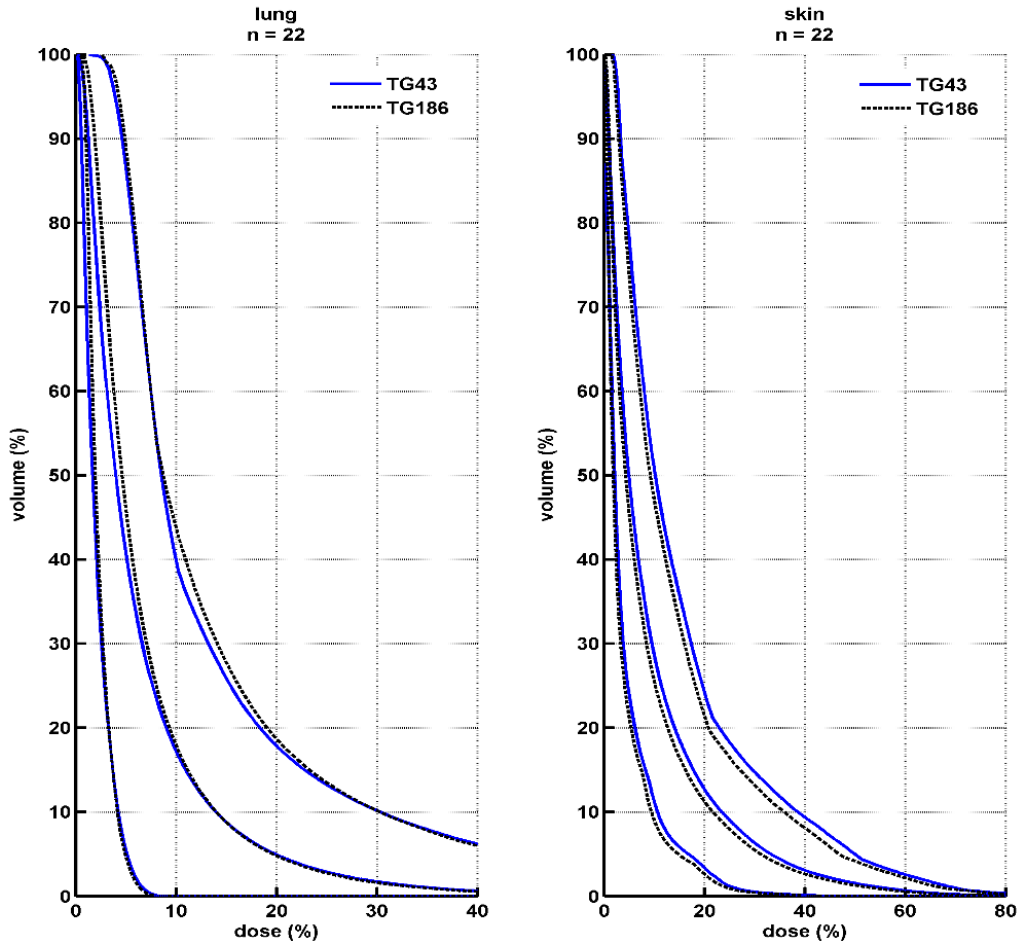
Οι μέγιστες δόσεις D_{max} για τα υπόλοιπα όργανα πνεύμονας, δέρμα, πλευρά είναι 2.1%, 4.7% και -4,2% αντίστοιχα. Οι μεγαλύτερες διαφορές που παρατηρούμε είναι $D_{1cc}(skin) = 27.1%$ $V_{10Gy}(heart) = 14%$ και $D_{0.1cc}(rib) = 28.2%$ και προκύπτουν από ύπαρξη ασθενών στο δείγμα, στους οποίους οι πηγές ήταν τοποθετημένες πολύ κοντά στις αντίστοιχες συνοριακές επιφάνειες.

Ένα ασφαλές συμπέρασμα θα ήταν πως κοντά στις πηγές ο TG186 υπολογισμός παρουσιάζει υποεκτίμηση έναντι του TG43. Ταυτόχρονα, με την αύξηση της απόστασης από τις πηγές παρατηρείται υπερεκτίμηση του TG43 υπολογισμού που οφείλεται στην έλλειψη της οπισθοσκεδαζόμενης ακτινοβολίας που γίνεται πιο έντονη όσο πλησιάζουμε στο όριο της γεωμετρίας. Όπως αναμενόταν, ο TG43 υπολογισμός υπερεκτιμά τη δόση που

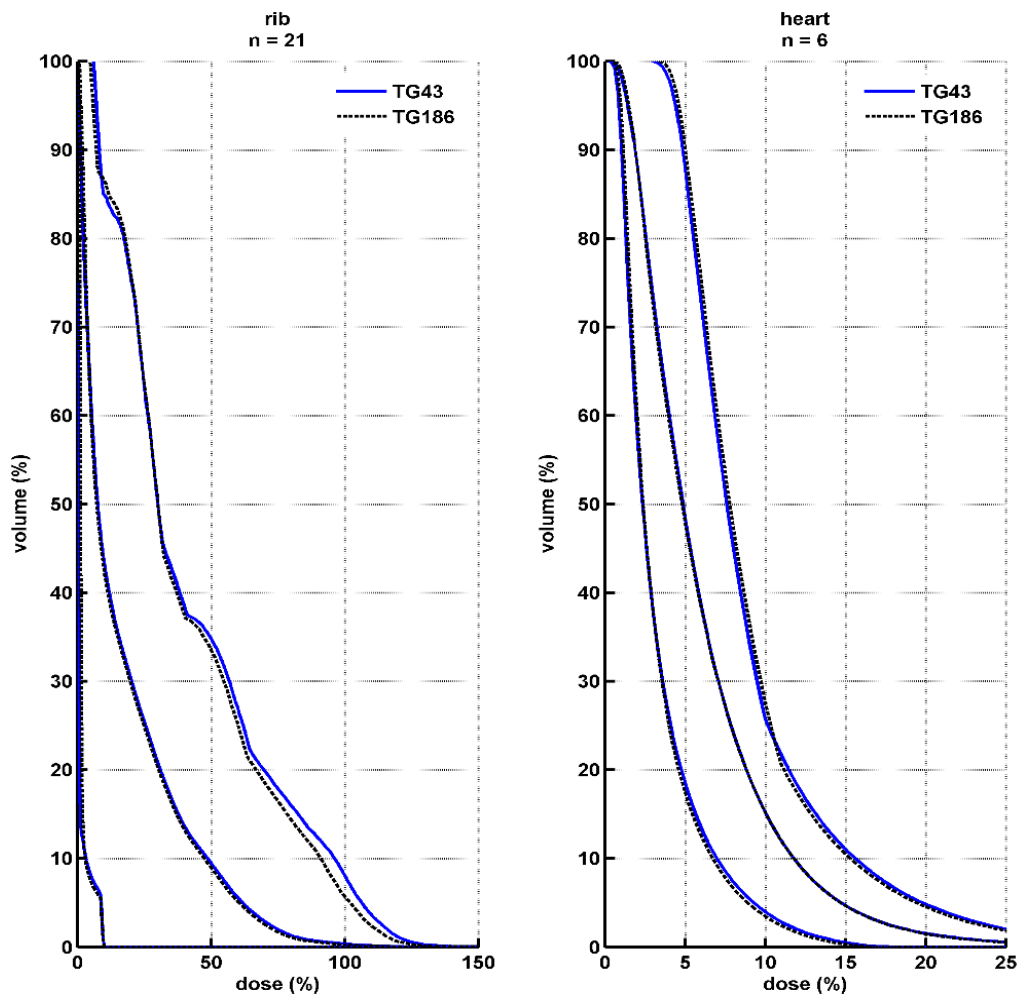
λαμβάνουν τα OARs μιας και όπως έχει αναφερθεί δε λαμβάνει υπόψιν τις διαφορές στη σύσταση και την πυκνότητα των οργάνων που βρίσκονται γύρω από τον όγκο στόχο. Ο TG43 υπολογισμός θεωρεί ότι η πηγή περιβάλλεται από ένα ομογενές ομοίωμα νερού ενώ στην πραγματικότητα η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με άλλα υλικά όπως αέρας στους πνεύμονες, οστά και λιπώδης ιστός στο μαστό.



Εικόνα 15: Μέσο, ελάχιστο και μέγιστο DVH υπολογισμένα με TG43 και TG186 με το πρόγραμμα Oncentra Brachy TPS (a) για το PTV και (b) για το μαστό, στο σύνολο των ασθενών.



Εικόνα 16: Μέσο, ελάχιστο και μέγιστο DVH υπολογισμένα με TG43 και TG186 με το πρόγραμμα Oncentra Brachy TPS (a) για τον πνεύμονα και (b) για το δέρμα, για το σύνολο των ασθενών



Εικόνα 17: Μέσο, ελάχιστο και μέγιστο DVH υπολογισμένα με TG43 και TG186 με το πρόγραμμα Oncentra Brachy TPS (a) για τα πλευρά και (b) για την καρδιά, για το σύνολο των ασθενών

Τα DVH που υπολογίστηκαν σκοπό είχαν να παρουσιάσουν έναν, οπτικά, πιο εύκολο τρόπο σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Στις εικόνες 15, 16 και 17 παρουσιάζονται το μέσο, ελάχιστο, και μέγιστο DVH, για το σύνολο των ασθενών για το PTV, τον πνεύμονα, το δέρμα, το μαστό, την καρδιά και τα πλευρά. Όπως φαίνεται στην εικόνα 15(a) η δοσιμετρία του PTV δεν επηρεάζεται από τη θέση/τοποθεσία του στόχου. Το ίδιο αποτέλεσμα προκύπτει και για τον ιστό του μαστού που περιβάλλει το στόχο, καθώς εκτός από τις διαφορές στις μέσες τιμές του V_{50} τα DVH φαίνεται να συμφωνούν, με μικρές αποκλίσεις.

Σε γενικές γραμμές τα DVH δείχνουν ότι τα αποτελέσματα με TG43 και TG186 βρίσκονται σε συμφωνία για τα υπόλοιπα όργανα.

4.2. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Από την αρχή αυτής της εργασίας είχε γίνει φανερό πως η σύγκριση των δυο πλάνων θεραπείας θα είχε διαφοροποίηση η οποία έγκειται στον τρόπο υπολογισμού της δόσης, με τον οποίο ο κάθε αλγόριθμος είναι σχεδιασμένος να λειτουργεί.

Οι υπολογισμοί με τον TG43 αλγόριθμο κάνουν εγγενώς λάθος, διότι δε λαμβάνουν υπόψιν τη γεωμετρία του ασθενούς και τις διαφορές στις συνθήκες σκέδασης που προκύπτουν λόγω του ότι το ανθρώπινο σώμα δεν είναι μια ομογενής σφαίρα νερού που περιβάλλει την πηγή. Ο αλγόριθμος TG186 από την άλλη είναι ένας σχετικά γρήγορος τρόπος να ξεπεραστούν αυτά τα εμπόδια, όμως και εκείνος παρουσιάζει ατέλειες, ιδιαίτερες κοντά στις πηγές.

Η συζήτηση που πρέπει να γίνει είναι αν οι διαφορές που προκύπτουν είναι τόσο σημαντικές ώστε να χρειάζεται η αντικατάσταση του πρωτοκόλλου TG43.

Όσον αφορά στο PTV επαληθεύονται οι προβλέψεις ότι κοντά στην πηγή ο αλγόριθμος TG186 υποεκτιμά τη δόση καθώς πλησιάζοντας προς την πηγή, η εκατοστιαία διαφορά της μέσης τιμής που προκύπτει από τον TG43 και TG186 υπολογισμό αυξάνεται και φτάνει στο 3,42% για το V_{200} . Φαίνεται επιπλέον ότι ο αλγόριθμος TG186 υπερεκτιμά το δείκτη DHI (-0,69%) που σχετίζεται με την ομοιογένεια, ενώ παρουσιάζονται αξιοσημείωτες διαφορές στα όργανα ενδιαφέροντος. Ταυτόχρονα στις οριακές επιφάνειες με τα γειτονικά όργανα ο αλγόριθμος TG43 υπερεκτιμά τη δόση, λόγω έλλειψης οπισθοσκεδαζόμενης ακτινοβολίας, επομένως οι τιμές που προκύπτουν είναι προς όφελος του ασθενούς.

Σχολιάζοντας τα αποτελέσματα μπορεί να αναφερθεί ότι πράγματι, προέκυψαν διαφορές στους υπολογισμούς μέσω του πρωτοκόλλου TG43 από αυτό του TG186 (ACE) οι οποίες δεν είναι αμελητέες, όμως δεν είναι τόσο σημαντικές ώστε να θεωρήσουμε ότι το πρωτόκολλο TG43 θέτει σε κίνδυνο το πλάνο θεραπείας. Σημασία πρέπει να δοθεί στην τοποθέτηση των πηγών καθώς έτσι μπορεί να επιτευχθεί ομοιογένεια ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιηθεί η ακτινοβολήση γειτονικών ιστών. Συνεπώς θα μπορούσαν να αποτραπούν δυσάρεστες συνέπειες της ακτινοβολήσης όπως τοξικότητα του δέρματος, νέκρωση λιπώδους ιστού ή μη επιθυμητό αισθητικό αποτέλεσμα.

Η δημιουργία μοντέλων που ασχολούνται με τη δοσιμετρία, συμβάλλει στην εξέλιξη και βελτίωση της μεθόδου της βραχυθεραπείας καθώς και στην ασφαλέστερη, για τους ασθενείς,

εφαρμογή της. Είναι ένα θετικό βήμα στην προσπάθεια για τη δημιουργία μιας ακριβέστερης μεθόδου με ταυτόχρονη μείωση των παρενεργειών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] D. Baltas, L. Sakelliou, N. Zamboglou: "The physics of modern brachytherapy for oncology"
- [2] Κ. Ψαρράκος, Ε. Μολυβδά-Αθανασοπούλου, Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου, Α. Σιούντας: "Ιατρική Φυσική - Στοιχεία Ακτινοφυσικής και Εφαρμογές στην Ιατρική, Ακτινοβιολογία, Ακτινοπροστασία"
- [3] Λ. Μαργαρίτης: "Ραδιοβιολογία - Ακτινοβολίες και ζωή"
- [4] M. J. Rivard, J. L. M. Venselaar, L. Beaulieu "The evolution of brachytherapy treatment planning" *Medical Physics*, Vol. 36, No. 6, (2009) 2136-2153
- [5] Å. K. Carlsson, A. Ahnesjö "The Collapsed Cone superposition algorithm applied to scatter dose calculations in brachytherapy" *Medical Physics*, Vol. 27, Issue 10 (2000) 2320-2332
- [6] Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43, "Dosimetry of Interstitial Brachytherapy Sources" (1995)
- [7] E. Pantelis, P. Papagiannis, P. Karaiskos, A. Angelopoulos, G. Anagnostopoulos, D. Baltas, N. Zamboglou and L. Sakelliou, "The effect of finite patient dimensions and tissue inhomogeneities on dosimetry planning of ¹⁹²Ir HDR breast brachytherapy: a Monte Carlo dose verification study," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61, (2005) 1596-1602.
- [8] P. Papagiannis, E. Pantelis, P. Karaiskos "Current state of the art brachytherapy treatment planning dosimetry algorithms" *The British Journal of Radiology* 87 (1041) pp: 20140163 (2014)
- [9] L. Beaulieu, Y. Ma, B. van Veelen, "ACE Advanced Collapsed Cone Engine" (2014)
- [10] K. Zourari, T. Major, A. Herein, V. Peppas, C. Polgár, P. Papagiannis: "A retrospective dosimetric comparison of TG43 and a commercially available MBDCA for an APBI brachytherapy patient cohort" *Physica Medica* 31 (2015) 669-676
- [11] T. Major, G. Fröhlich, K. Lövey, J. Fodor, C. Polgár, "Dosimetric experience with accelerated partial breast

- irradiation using image-guided interstitial brachytherapy",
Radiotherapy and Oncology 90 (2009) 48-55.
- [12] T. Major, C. Polgár, K. Lövey, G. Fröhlich, "Dosimetric characteristics of with accelerated partial breast irradiation with CT image-based multicatheter interstitial brachytherapy: A single institution's experience" Brachytherapy 10 (2011) 421-426.
- [13] D. Berger, D. Kauer-Dorner, W. Seitz, R. Pötter, C. Kirisits, "Concepts for critical organ dosimetry in three-dimensional image-based breast brachytherapy" Radiotherapy 7 (2008) 320-326.
- [14] www.nist.gov