

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

## ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΣΕ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

## ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΑΡΜΠΙΛΙΑ

Ακτινοφυσικός Ιατρικής

**AOHNA 2012** 



## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-MENOS, ENITEAEA DOIHSEIN KATA AYNAMIN KAI KPISIN EMHN OPKON TONAE KAI EYR PAOHN THNAE HTHYE SOAI MEN TON ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝΤΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝ-ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ BION TON EMON ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕΓΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΦΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ EINAI TA TOIAYTA. OPKON MEN OYN MOI TONAE ETITEAEA TOIEONTI KAI MH EYFXEONTI EIH EHAYPAZOAI KAI BIOY KAI TEX-ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΔΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΠΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΔΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙ-ΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΔΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΑΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΜΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΦΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΌΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΆΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙ-ΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΜΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕ ΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΩΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ. Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟ-ΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙ-ΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

63)63)63)63)63)63)63)63)63)

## Χριστίνα Αρμπιλιά

Καραϊσκάκη 18 Ανω Ιλίσια Αθήνα 15772 Τηλ: 210-7782010 / 6972273840 Email: charbilia@med.uoa.gr

## ΣΠΟΥΔΕΣ

1999-2000:	University College London, UK
	Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην Ακτινοφυσική – Ιατρική Φυσική
	Dissertation: An investigation on radiation doses to neonates in a special care baby unit.
	(Medical Physics department, Royal Free Hospital, London)
1994-1999:	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
	Πτυχίο Φυσικής με βαθμό "Λίαν Καλώς" (7.6/10)
	Διπλωματική εργασία: Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας-βιολογικής ύλης και βιοδοσιμετρία
	ιοντιζουσών ακτινοβολιών με κυτταρογενετικές μεθόδους. Εργαστήριο Υγειοφυσικής &
	Περιβαντολλογικής Υγιεινής, ΙΠΤΑ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.

1991-1994: Βαρβάκειος Πρότυπος Σχολή (Απολυτήριο Λυκείου 19.2/20)

## ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2004-σήμερα: Ακτινοφυσικός-Φυσικός Ιατρικής (ΕΤΕΠ ΠΕ κατηγ), ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας

- 2003-2004: Ακτινοφυσικός, COSMOTE-Κινητές Τηλεπικοινωνίες Α.Ε.
- 2000-2002: Κλινικός Επιστήμονας (Βαθμίδα Α), Royal Free Hampstead NHS Trust (London, UK).

## ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΑΔΕΙΕΣ - ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Φυσικού Νοσοκομείων-Ακτινοφυσικού Ιατρικής (1/4/03)
- Postgraduate Diploma on successful completion of the Basic Training Scheme for Physical Scientists in Health Care (Institute of Physics and Engineering in Medicine, 14/1/03)
- Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Φυσικού Νοσοκομείων εκτός της περιοχής των ιοντιζουσών ακτινοβολιών (22/2/02)

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Άριστα (Cambridge Proficiency, 2000) Γαλλικά: Άριστα (Sorbonne II, 1995).

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 23-27/9/12: ESTRO teaching course on Basic Clinical Radiobiology, Athens, Greece
- 24-28/6/12: ESTRO teaching course on *Advanced Treatment Planning*, Prague, Czech Republic (IAEA Award)
- 29-1/7/12: «Εισαγωγή στη Στατιστική Ανάλυση Βιο-ιατρικών δεδομένων με Πρακτική Εφαρμογή σε Η/Υ», Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα
- 27-1/10/09: ESTRO teaching course on *Physics for Clinical Radiotherapy*, Athens, Greece
- 9-13/3/03: ESTRO teaching course on *Radiotherapy Treatment Planning: Principles & Practice*, Dublin, Ireland (ESTRO fellowship)

- 6-9/5/02: ESTRO teaching course on *Basic Clinical Radiobiology*, Uppsala, Sweden (ESTRO fellowship)
- 25-27/2/02: A course in the *Physics of Medical Imaging, Nuclear Medicine module,* Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, London, UK
- 5-9/3/01: A course in *Practical and Theoretical Radiotherapy Physics* The Royal Marsden NHS Trust and the Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey and Chelsea, London, UK
- 1-6/7/01: 14<sup>th</sup> Aberdeen Summer School on the *Physical basis of Magnetic Resonance Imaging*, University of Aberdeen, UK
- 10-12/1/01: Practical Aspects of Health and Safety in Medical Physics, Queen Elizabeth Centre, Birmingham, UK
- 7-25/7/97: Θερινό Σεμινάριο Προσανατολισμού και Ενημερώσεως σε ερευνητικά θέματα Φυσικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. Δημόκριτος

## ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ – ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΣΕ ΒΙΒΛΙΟ

 Άτλαντας Ογκολογίας Θώρακα
 Κ. Συρίγος, Γ. Γκιόζος, Α. Χαρπίδου Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.2012
 Μέρος VI, Κεφ. 30: Βασικές αρχές ακτινοθεραπείας στον καρκίνο πνεύμονα
 Ζ. Καλαϊτζή, Χ. Αρμπιλιά ebook ISBN: 978-960-394-838-4

### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- 1. Zygogianni GA, Kyrgias G, Kouvaris J, Antypas C, Skarlatos J, **Armpilia C**, Nikiteas N, Kouloulias EV. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature *Minerva Chir. 2011 Aug;66 (4):361-9.*
- 2. Zygogianni AG, Kouloulias V, **Armpilia C**, Balafouta M, Antypas C, Kouvaris JR The potential role of hypofractionated accelerated radiotherapy to cosmesis for stage I-II breast carcinoma: a prospective study *J BUON*. 2011 Jan-Mar;16(1):58-63.
- 3. **C** Armpilia, C Antypas, A Zygogianni, et al. Comparison of three-dimensional conformal irradiation techniques for prostate cancer using a low-energy (6 MV) photon beam *Journal of Radiotherapy in Practice (2011)* 10, 91-101
- 4. **C Armpilia**, C Antypas, A Zygogianni, et al. A review on radiotherapy hypofractionation schedules for breast cancer treatment *Journal of Radiotherapy in Practice (2011)* 10, 201-208
- Anna G. Zygogianni, John R. Kouvaris, Vassilis Kouloulias, Christina Armpilia, Christos Antypas and Lambros Vlachos Hypofractionated Accelerated Irradiation for Stage I–II Breast Carcinoma: A Phase II Study The Breast Journal, Volume 16 Number 3, 2010 337–338
- 6. Anna G. Zygogianni, John Kokkakis, Christos Antypas, **Christina Armpilia**, Vassilis Kouloulias and John R. Kouvaris.Bilateral Primary Breast Burkitt's Lymphoma *The Breast Journal, Volume 16 Number 6, 2010 656–658*
- 7. **C Armpilia**, R G Dale, P Sandilos and L Vlachos, Radiobiological modeling of dose-gradient effects in low dose rate, high dose rate and pulsed brachytherapy. *Phys.Med.Biol.*, **51** (2006), 4399-4411
- 8. **C I Armpilia**, R G Dale and B Jones, Determination of the optimum dose per fraction in fractionated radiotherapy when there is delayed onset of tumour repopulation during treatment. *The British Journal of Radiology*, **77** (2004), 765-767
- 9. **C I Armpilia**, R G Dale, I P Coles, B Jones and V Antipas, The determination of radiobiologically optimised half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; **55(2)**: 378-85

10. **C I Armpilia**, I A J Fife and P L Croasdale, Radiation dose quantities and risk in neonates in a special care baby unit. *The British Journal of Radiology*, **75** (2002), 590-595

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

#### 1. European Breast Cancer Conference, 21-24 March 2012, Vienna

J. Gogalis, **C. Armpilia**, A. Zygogianni, J. Kouvaris Preliminary results following hypofractionated irradiation in breast conserving therapy. *European Journal of Cancer, Abstract Book, page S182, Poster No 464* 

#### 2. The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden

J. Gogalis, **C. Armpilia**, M. Balafouta, A. Zygogianni, A. Dalakidis, and J. Kouvaris Three Fractions Per Week Radiotherapy for Early Breast Cancer - Short-term Morbidity and Preliminary Outcomes. *Scientific Programme, Page 250, Abstract No 5127* 

#### 3. ESTRO 27, September 2008, Goteborg, Sweden

**C** Armpilia and RG Dale Quantifying effects of dose inhomogeneities and variations in dose rate *Radiotherapy and Oncology, Vol. 88, Supplement 2, S9, September 2008 (Teaching lecture)* 

Gkogkou P, **C** Armpilia et al. Comparison of the conventional 2-D treatment technique compared with 3-D conformal radiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer (NPC) *Radiotherapy and Oncology, Vol. 88, Supplement 2, S252, September 2008* 

## 4. 9<sup>th</sup> Biennial ESTRO meeting on physics and radiation technology for clinical radiotherapy, September 2007, Barcelona, Spain

**C** Armpilia, RG Dale, P Sandilos, J Kouvaris and L Vlachos Radiobiological modelling of dose-gradient effects in low dose-rate, high dose-rate and pulsed brachytherapy *Radiotherapy and Oncology, Vol. 84, Supplement 1, S280, September 2007* 

P.Sandilos, C.Antypas, **C.Armpilia**, V.Kouloulias, G.Gogou, J.Kouvaris, L.Vlachos Treatment techniques combinations for conformal external beam prostate radiotherapy using a low-energy (6MV) beam *Radiotherapy and Oncology, Vol. 84, Supplement 1, S275, September 2007* 

I Stathochristopoulou ,J Kouvaris , P Gogou , C Antypas, M Balafouta, **C Armpilia**, P Sandilos and L Vlachos 3-D conformal accelerated hypofractionated thoracic radiotherapy (TRT) in the treatment of inoperable locally advanced non small cell lung cancer *Radiotherapy and Oncology, Vol. 84, Supplement 1, S256, September 2007* 

Zygogianni, J Kouvaris, A Metafa, V Kouloulias, P Gogou, C Antypas, **C Armpilia**, M Balafouta, P Sandilos and L Vlachos Hypofractionated irradiation for stage I-II breast carcinoma. A Phase II study *Radiotherapy* and Oncology, Vol. 84, Supplement 1, S266, September 2007

## 5. 5<sup>th</sup> International Conference on imaging technologies in biomedical sciences, September 2009, Milos Island, Greece

M. Andreou, T. Gkatzis, C. Priskas, N. Christogiannis, M. Vergetidou, A. Trohana, C. Antypas, **C. Armpilia**, M. Balafouta, A. Zygogianni, P. Gkogkou, J Kouvaris, P. Sandilos and A. Gouliamos. Evaluation of the positioning setup accuracy in prostate radiotherapy using an a-Si flat panel portal imaging device. The Aretaieion University Hospital experience

## 6. 3<sup>rd</sup> International Congress on Gastrointestinal Oncology, Crete Island, Greece (14-16/6/07)

Gogou P, Zygogianni A, Stathochristopoulou E, Fotou N, Balafouta M, Antypas C, **Arbilia C**, Koyvaris J and Vlachos L. Chemo-Radiotherapy in the treatment of anal cancer-The Aretaieion University Hospital experience *Digestive Oncology, Volume 7 Issue 2, May – August 2007* 

## 7. ICNIRP/WHO International Non-Ionising Radiation workshop, Seville, Spain (20-22/5/2004)

8. 7<sup>th</sup> Biennial ESTRO meeting on Physics & Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, Geneva, Switzerland, (15-18/9/03) (ESTRO-Siemens meeting fellowship)

**C** Armpilia, R G Dale The linear quadratic formulation to determine the optimum dose per fraction in fractionated radiotherapy

## 9. 8<sup>th</sup> EFOMP Congress, Eindhoven, Netherlands (20-23/5/2003):

E Nioutsikou and **C Armpilia** The medical physics training schemes in Greece and the UK: towards a European Union or following the inverse square law?

## 10. IPEM Annual Scientfic meeting, Durham, UK (10-12/9/2002)

Armpilia C, Dickson J C, Pirtkin I R et al. Is it possible to use a modern gamma camera to make in-vivo Bitamin  $B_{12}$  absorption measurements?

## 11. British Nuclear Medicine Society 30<sup>th</sup> Annual Meeting, Manchester, UK (8-10/4/02)

## 12. IPEM Annual Scientfic meeting and EFOMP VII Congress, Belfast, UK (12-14/9/01)

**Armpilia C,** Buton D, Kobylec Z et al. Look who's listening! Investigating the message pathways of a NHS Teaching Trust

## 13. UK Rdiological Congress 2001, London, UK (21-23/5/01)

**C I Armpilia**, I A J Fife and P L Croasdale Radiation doses and radiation protection for neonates in a special care baby unit

## 14. International Conference on the Radiological Protection of Patients in Diagnostic and Interventional Radiology, Nuclear Medicine and Radiotherapy, Malaga, Spain (26-30/3/01)

**C I Armpilia** I A J Fife and P L Croasdale Radiation doses and radiation protection for neonates in a special care baby unit

## 15. VI Interventional Conference on Medical Physics, Patra, Greece (1-4/9/99)

**C I Arbilia**, C V Paraskevopoulou, G I Terzoudi and G E Pantelias The use of chromosomal aberrations in human lymphocytes for biological dosimetry

C V Paraskevopoulou, **C I Arbilia**, G I Terzoudi, C Donta and G E Pantelias The use of translocation analysis by means of GTG-banding and multicolour FISH/chromosome painting for retrospective biodosimetry

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### 1. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, 27-30 Μαΐου, Πύλος

Εκτίμηση συστηματικών σφαλμάτων τοποθέτησης στην ακτινοθεραπεία του προστάτη **Χ. Αρμπιλιά**, Χ. Αντύπας, Μ. Ανδρέου, Θ. Γκατζής, Π. Σάνδηλος και Ι. Κούβαρης. Βιβλίο Περιλήψεων, σελ 160 ΑΑ45

## 2. Updates in Lung and Head and Neck cancers, Μύκονος 2009

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα μέσου ωτός. Παρουσίαση περιστατικού Γκόγκου Π., **Αρμπιλιά Χ**, Θεοδωρίδου Α κ.α.Βιβλίο Περιλήψεων, σελ 230

## 3. 9° Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Αλεξανδρούπολη, Ιούνιος 2008

Δερματικό λέμφωμα από β-κύτταρα στην αριστερή κνήμη, παρουσίαση περιστατικού. Γκόγκου Π, Μπαλαφούτα Μ, Ζυγογιάννη Α, **Αρμπιλιά Χ**, Αντύπας Χ, Θεοδωρίδου Α, Ζαχαρόγιαννη Γ, Αλεξίου Δ, Γόγαλης Ι, Κούβαρης Ι και Βλάχος Λ

Επικουρική ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) μετά από συντηρητική εγχείρηση στον καρκίνο του αιδοίου προχωρημένου σταδίου Γκόγκου Π, Μπαλαφούτα Μ, Ζυγογιάννη Α, **Αρμπιλιά Χ**, Αντύπας Χ, Θεοδωρίδου Α, Ζαχαρόγιαννη Γ, Αλεξίου Δ, Γόγαλης Ι, Κούβαρης Ι και Βλάχος Λ.

## 1° Συνέδριο της ελληνικής εταιρείας υποστηρικτικής αγωγής του στόματος στον ογκολογικό ασθενή, Μάρτιος 2008, Αθήνα

Η συγκριση μεταξυ συμβατικης ΑΚΘ και τρισδιάστατης σύμμορφης τεχνικής σε ασθενεις με καρκινο του ρινοφάρυγγα. Γκόγκου Π., **Αρμπιλιά Χ**, Αντύπας Χ κ.α

## 5. Πανελλήνιο Αντικαρκινικό Συνέδριο, Αθήνα, Δεκέμβριος 2007

Ασθενής με αρχέγονο νευροεκτοδερμικό όγκο στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Παρουσίαση περιστατικού. Γκόγκου Π, Μπαλαφούτα Μ, Ζαχαρόγιαννη Γ, Θεοδωρίδου Α, Κοκάκης Ι, Αρμπιλιά Χ, Κούβαρης Ι και Βλάχος Λ

## 6. Σύγχρονη αντιμετώπιση κακοήθων όγκων και μελλοντικές προοπτικές, Κως, Μαίος 2007

Χορήγηση συμπληρωματικής δόσης ακτινοβολίας με σύμμορφη τρισδιάστατη τεχνική σε μονήρη εγκεφαλική μετάσταση. Γκόγκου Π, Κούβαρης Ι, Μπαλαφούτα Μ, Κοκάκης Ι, Σταθοχριστοπούλου Ε, Σάνδηλος Π, Αρμπιλιά Χ, Αντύπας Χ και Βλάχος Λ.

## 7. 15° Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Νοέμβριος 2005, Αθήνα

Ραδιοβιολογικά μοντέλα για τον προσδιορισμό του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης στη βραχυθεραπεία. *Αρμπιλιά X, Dale R G, Σάνδηλος Π και Βλάχος Λ - Βραβείο καλύτερης αναρτημένης* ανακοίνωσης

Συνδυασμός 3Δ προσαρμοσμένων τεχνικών με δέσμη φωτονίων 6MeV στην εξωτερική ακτινοθεραπεία του προστάτη. *Αντύπας Χ, Αρμπιλιά Χ, Καραθανάση Σταυρούλα κ.α.* 

# Πρόλογος

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Λάμπρο Βλάχο, πρώην Διευθυντή του Α'Εργαστηρίου Ακτινολογίας, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω τη διδακτορική μου διατριβή στο Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Ομότιμο Καθηγητή κ. Παναγιώτη Σάνδηλο για την πνευματική και ηθική υποστήριξη καθώς και για την πολύπλευρη μέριμνά του για την ολοκλήρωση της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Κούβαρη για την επιστημονική υποστήριξη, τη συνεργασία καθώς και τις εποικοδομητικές συζητήσεις σε θέματα ραδιοβιολογίας, στις οποίες οφείλω, σε μεγάλο βαθμό, το αμείωτο ενδιαφέρον και τη συνεχή ενασχόλησή μου με την επιστήμη της κλινικής ραδιοβιολογίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου προς τον Καθηγητή κ. Roger Dale (Imperial College Healthcare NHS Trust) για την πολύτιμη καθοδήγηση, επίβλεψη, φιλοξενία (Hammersmith Hospitals NHS Trust) και συμπαράστασή του καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής, καθώς και για την αγάπη που μου εμφύσησε για την επιστήμη της ραδιοβιολογίας.

Ευχαριστώ θερμά το συνάδελφο κ. Νίκο Καλογερόπουλο για την εξασφάλιση του λογισμικού και τη συμπαράστασή του, και το συνάδελφο ακτινοφυσικό Δρ. Χρήστο Αντύπα για την επιστημονική βοήθεια, τη συνεργασία και τις χρήσιμες συμβουλές του κατά τη συγγραφή της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τους δικούς μου ανθρώπους για τη συνεχή παρουσία τους δίπλα μου ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η προσπάθεια αυτή.

# Περίληψη - Abstract

## Περίληψη

Σκοπός της διατριβής είναι η προτυποποίηση μεθοδολογίας για τον υπολογισμό του βιολογικού αποτελέσματος ακτινοβόλησης στη βραχυθεραπεία λαμβάνοντας υπ'όψη τις ραδιοβιολογικές συνέπειες του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης.

Η μεθοδολογία βασίζεται στη χρήση του γραμμικού τετραγωνικού (LQ) προτύπου. Προσδιορίζεται η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (equivalent biologically effective dose – BED<sub>eq</sub>) που αν εφαρμοστεί ομοιόμορφα σε ένα διευκρινισμένο όγκο θα δώσει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα με αυτό που επιτυγχάνεται σε μια δεδομένη (ανομοιόμορφη) εφαρμογή βραχυθεραπείας. Η τιμή της βιολογικά δραστικής δόσης υπολογισμένης σε ένα σημείο αναφοράς μπορεί να πολλαπλασιαστεί με ένα διορθωτικό παράγοντα (Mulitplying Factor) ώστε να προκύψει η ισοδύναμη BED για τον όγκο ιστού που περιβάλλεται από την επιφάνεια η οποία περιέχει το σημείο αναφοράς. Η μέθοδος αναπτύσσεται για γεωμετρία σφαιρικής / κυλινδρικής πηγής καθώς και για βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης (LDR), βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (HDR) και για βραχυθεραπεία κατά παλμούς (PDR) λαμβάνοντας υπ'όψη μια σειρά ραδιοβιολογικών παραμέτρων. Επίσης η μέθοδος εφαρμόζεται και στην περίπτωση ανομοιόμορφης κατανομής καρκινικών κυττάρων.

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται με την ταξινόμηση των διορθωτικών - πολλαπλασιαστικών παραγόντων με τους οποίους αν πολλαπλασιαστεί η βιολογικά δραστική δόση αναφοράς, θα εκτιμηθεί η πραγματική βιολογικά δραστική δόση σε κάθε κλινική εφαρμογή. Συμπεραίνεται ότι οι παράγοντες αυτοί συσχετίζονται άμεσα με τις αριθμητικές τιμές της BED ανεξάρτητα από την εφαρμογή βραχυθεραπείας (δηλ. HDR, LDR ή PDR). Το μέγεθος του παράγοντα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χορήγηση δόσης στο σημείο αναφοράς και σε μικρότερο βαθμό από τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους.

Η παραπάνω ανάλυση οδηγεί σε μια πιο συστηματική προσέγγιση για το συσχετισμό της φυσικής και βιολογικής επίδρασης στη βραχυθεραπεία και βοηθά σε περαιτέρω εκτίμηση και αξιολόγηση των κλινικών εφαρμογών βραχυθεραπείας.

### Abstract

This thesis presents a generalisation of a methodology which quantifies the radiobiological consequences of dose gradient effects in brachytherapy applications. The methodology uses the linear-quadratic (LQ) formulation to identify an equivalent Biologically Effective Dose (BED<sub>eq</sub>) which, if applied uniformly to a specified tissue volume, would produce the same net cell survival as that achieved by a given non-uniform brachytherapy application. Multiplying Factors (MFs), which enable the equivalent BED for an enclosed volume to be estimated from the BED calculated at the dose reference surface, have been calculated and tabulated for both spherical and cylindrical geometry. The main types of brachytherapy [high dose-rate (HDR), low dose-rate (LDR) and pulsed (PB)] have been examined for a range of radiobiological parameters/dimensions. Equivalent BEDs are consistently higher than the BEDs calculated at the reference surface by an amount which depends on the treatment prescription (magnitude of the prescribed dose) at the reference point. MFs are closely related to the numerical BED values, irrespective of how the original BED was attained (e.g. via HDR, LDR or PB). Thus, an average MF can be used for a given prescribed BED as it will be largely independent of the assumed radiobiological parameters (radiosensitivity and  $\alpha/\beta$ ) and standardised look-up tables may be applicable to all types of brachytherapy treatment. This analysis opens the way to more systematic approaches for correlating physical and biological effect in several types of brachytherapy and for the improved quantitative assessment and ranking of clinical treatments which involve a brachytherapy component.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΕΙΣΛΓΟΓΠ	
•		
		Εισαγωγή
II	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΓ	ΡΟΣ
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ
	1.1	Εισαγωγή στην ακτινοθεραπεία
	1.2	Στόχος ακτινοθεραπείας
	1.3	Εισαγωγή στη βραχυθεραπεία
	1.3.1	Χαρακτηριστικά ραδιενεργών πηγών βραχυθεραπείας
	1.3.2	Υποδιαίρεση βραχυθεραπείας
	1.3.3	Μέθοδος βραχυθεραπείας ΥΡΔ με τεχνική αυτόματης μεταφόρτισης.
	1.3.4	Πλεονέκτηματα και μειονεκτήματα βραχυθεραπείας ανάλογα με το ρυθμό δόσης
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
	2.1	Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας- βιολογικής ύλης
	2.2	Βιολογικές επιδράσεις ακτινοβόλησης των κυττάρων
	2.3	Βιολογικές επιδράσεις ακτινοβόλησης των ιστών
	2.3.1	Διαχωρισμός φυσιολογικών ιστών
	2.3.2	Ανταπόκριση φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ
	3.1	Θεωρία του Στόχου
	3.1.1	Μαθηματικά πρότυπα απόκρισης κυττάρων στην ακτινοβολία
	3.2	Γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο (L-Q model)
	3.3	Παράγοντες που επηρεάζουν την καμπύλη επιβίωσης
	3.4	Τα 5Rs της ακτινοθεραπείας
	3.5	Μαθηματικός φορμαλισμός-Βασικές εξισώσεις του L-Q προτύπου
	3.5.1	L-Q τροποποίηση λόγω επαναποικισμού
	3.5.2	L-Q τροποποίηση λόγω ατελούς επιδιόρθωσης μη θανατηφόρας βλάβης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ		
4.1	Βραχυθεραπεία ΥΡΔ	49	
4.2	Βραχυθεραπεία ΧΡΔ	49	
4.2.1	Φαινόμενο επιδιόρθωσης της υπό-θανατηφόρα βλάβης-σταθερά επιδιόρθωσης μ	50	
4.3	Ραδιοβιολογική σύγκριση μεταξύ ΒΡΘ ΥΡΔ και ΒΡΘ ΧΡΔ	52	
4.4	Βραχυθεραπεία ΠΡΔ	53	
4.5	Βραχυθεραπεία μόνιμων εμφυτευμάτων	54	

## ΙΙΙ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

1.1	Εισαγωγή	57
1.2	Αναλυτική Μέθοδος- Περιγραφή	59
1.3	Μαθηματική ανάλυση στην περίπτωση σφαιρικής γεωμετρίας ραδιενεργού πηγής	60
1.3.1	Βραχυθεραπεία ΥΡΔ	62
1.3.2	Βραχυθεραπεία ΧΡΔ	63
1.3.3	Βραχυθεραπεία ΠΡΔ	64
1.4	Μαθηματική ανάλυση στην περίπτωση κυλινδρικής γεωμετρίας ραδιενεργού πηγής	64
1.4.1	Βραχυθεραπεία ΥΡΔ	66
1.4.2	Βραχυθεραπεία ΧΡΔ	67
1.4.3	Βραχυθεραπεία ΠΡΔ	67
1.5	Μαθηματική ανάλυση στην περίπτωση μεταβλητής πυκνότητας καρκινικών κυττάρων	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
2.1	Εισαγωγή	72
2.2	Αποτελέσματα διορθωτικών παραγόντων για σφαιρική γεωμετρία	76
2.3	Αποτελέσματα διορθωτικών παραγόντων για κυλινδρική γεωμετρία	83
2.4	Τελική συνοπτική ταξινόμηση διορθωτικών-πολλαπλασιαστικών παραγόντων	87
2.5	Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων σε διαφορετικές γεωμετρίες	92
2.6	Σύγκριση διορθωτικών παραγόντων για σταθερή και μεταβλητή πυκνότητα καρκινικών κυττάρων σε ΒΡΘ ΥΡΔ σφαιρικής και	95

	κυλινδρικής γεωμετρίας	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	
3.1	Εξάρτηση διορθωτικού παράγοντα από τη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς, τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους και τη γεωμετρία της πηγής	100
3.2	Συσχέτιση διορθωτικού παράγοντα με τη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς	102
3.3	Υπολογισμός ισοδύναμης βιολογικά δραστική δόση σε κλινική εφαρμογή βραχυθεραπείας	104
3.4	Εξάρτηση διορθωτικού παράγοντα από την πυκνότητα καρκινικών κυττάρων	105
3.5	Συσχέτιση βιολογικού αποτελέσματος και φυσικής δόσης στη βραχυθεραπεία	106
3.6	Τελικά συμπεράσματα και προοπτικές	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		

**V** ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

IV

111

## Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αντικείμενο της διατριβής είναι η μελέτη, η ανάπτυξη και η εφαρμογή ραδιοβιολογικών μοντέλων σε τεχνικές ακτινοθεραπείας και πιο ειδικά σε εφαρμογές βραχυθεραπείας. Η τεχνική της βραχυθεραπείας αφορά την κατανομή ραδιενεργών πηγών ενδοκοιλοτικά ή ενδοϊστικά, με σκοπό την ακτινοβόληση του όγκου-στόχου με μεγάλες δόσεις και την παράλληλη ελαχιστοποίηση της ακτινοβόλησης των παρακείμενων υγιών ιστών-οργάνων. Η κλινική ραδιοβιολογία ασχολείται με την ποσοτικοποίηση των βιολογικών επιδράσεων της ακτινοβολίας, δηλαδή την περιγραφή απόκρισης κυττάρων/ιστών στην ακτινοβολία με τη βοήθεια και χρήση μαθηματικών προτύπων/μοντέλων.

Ένα επιτυχημένο μαθηματικό μοντέλο για να περιγράψει τα αποτελέσματα της ακτινοβόλησης πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις βιοφυσικές διαδικασίες που συμβαίνουν κατά την έκθεση στην ακτινοβολία ξεκινώντας από την εναπόθεση ενέργειας, τη βιολογική βλάβη στο DNA μέχρι την πιθανότητα επιβίωσης των φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυτταρικών πληθυσμών μετά από ακτινοβόληση. Η επιτυχία του μαθηματικού μοντέλου βασίζεται όχι μόνο στη συμφωνία με τα in vitro δεδομένα αλλά και με το σύνολο των εμπειρικών και κλινικών δεδομένων που έχουν δημοσιευθεί.

Τα ραδιοβιολογικά μοντέλα αποτελούν τα κατάλληλα εργαλεία προς διερεύνηση και εκτίμηση του βιολογικού αποτελέσματος που προκύπτει εξαιτίας των αλλαγών και τεχνολογικών εξελίξεων στις σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές όσον αφορά τις φυσικό-βιολογικές παραμέτρους. Για παράδειγμα μια αλλαγή σε ένα σχήμα βραχυθεραπείας μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγή στις διαστάσεις του εφαρμογέα, αύξηση στο ρυθμό δόσης με ταυτόχρονη μείωση της συνολικής δόσης καθώς και αλλαγή στη θέση του ασθενή κατά τη χορήγηση. Η πρόβλεψη του βιολογικού και θεραπευτικού αποτελέσματος όσον αφορά την πιθανότητα τοπικού ελέγχου αλλά και την πιθανότητα μετακτινικών παρενεργειών στους υγιείς ιστούς, σε ακολουθία αυτών των αλλαγών, είναι αδύνατη αν δεν ανατρέξουμε στη βοήθεια των μαθηματικών μοντέλων. Ακόμα πιο περίπλοκη γίνεται η εκτίμηση του βιολογικού αποτελέσματος στην περίπτωση συνδυαστικής βραχυθεραπείας με εξωτερική ακτινοθεραπεία. Η μόνη εναλλακτική λύση είναι η εφαρμογή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών η οποία απαιτεί μεγάλη χρονική διάρκεια αλλά και μεγάλες δαπάνες.

Το βιολογικό αποτέλεσμα στην ακτινοθεραπεία εξαρτάται από την κατανομή της δόσης, το μέγεθος του όγκου προς ακτινοβόληση, το ρυθμό δόσης, την κλασματοποίηση και τη

συνολική διάρκεια της θεραπείας. Αυτοί οι παράγοντες διαφέρουν ως προς τη σημασία τους ανάλογα με τον τύπο της ακτινοθεραπείας, εξωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία. Στη συμβατική εξωτερική ακτινοθεραπεία συνήθως ο όγκος-στόχος προς ακτινοβόληση είναι μεγάλος και κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας μπορεί να επιτευχθεί η μέγιστη συμμορφία της απαιτούμενης δόσης γύρω από το PTV. Σύμφωνα με τις υπαγορεύσεις ICRU (International Commission of Radiation Units), 95% του όγκου του PTV (planning target volume) πρέπει να καλύπτεται από το 95% της δόσης ενώ η ανομοιογένεια της δόσης να είναι εντός ορίων 95-107%. Στη βραχυθεραπεία η δόση χορηγείται στην ισοδοσική που περιλαμβάνει ένα μικρού μεγέθους όγκο-στόχο. Εν αντιθέσει με την εξωτερική ακτινοθεραπεία η δόση που απορροφάται παρουσιάζει μεγάλες μεταβολές με την απόσταση από τη ραδιενεργό πηγή με αποτέλεσμα μεγάλες ανομοιογένειες στην κατανομής της δόσης στον όγκο-στόχο. Επομένως η μέση δόση μέσα στον όγκο είναι πάντα μεγαλύτερη από τη χορηγούμενη δόση στην περιφέρεια του όγκου. Το φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης έχει συνέπειες και στη βιολογικά δραστική δόση που υπολογίζεται είτε πρόκειται για σημειακές ραδιενεργές πηγές είτε για γραμμικές ραδιενεργές πηγές. Επίσης στη βραχυθεραπεία εξαιτίας του διαφορετικού ρυθμού δόσης (ΥΡΔ,ΧΡΔ,ΜΡΔ,ΠΡΔ και μόνιμα εμφυτεύματα) ο χρόνος θεραπείας αλλά και η κλασματοποίηση της δόσης διαφέρουν σημαντικά από τα αντίστοιχα της εξωτερικής ακτινοθεραπείας

Σκοπός της διατριβής είναι η προτυποποίηση μεθοδολογίας για τον υπολογισμό του βιολογικού αποτελέσματος ακτινοβόλησης στη βραχυθεραπεία λαμβάνοντας υπ'όψη τις ραδιοβιολογικές συνέπειες του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης. Λίγες ραδιοβιολογικές αναλύσεις μέχρι σήμερα έχουν θεωρήσει την επίδραση του παραπάνω φαινομένου με αποτέλεσμα η ραδιοβιολογική σύγκριση μεταξύ μεθόδων βραχυθεραπείας να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Η ανάπτυξη μαθηματικών προτύπων που προϋποθέτουν την επίδραση της κλιμάκωσης της δόσης στις εφαρμογές της βραχυθεραπείας θα οδηγήσει στην ανάπτυξη μιας πιο ρεαλιστικής προσέγγισης που να συσχετίζει τη φυσική δόση με το βιολογικό αποτέλεσμα.

Το ραδιοβιολογικό-μαθηματικό μοντέλο που αναπτύσσεται βασίζεται στο γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο - LQ model - το επικρατέστερο μαθηματικό πρότυπο στην κλινική ραδιοβιολογία, το οποίο χρησιμοποιώντας φυσικές και ραδιοβιολογικές παραμέτρους περιγράφει το ποσοστό κυτταρικής επιβίωσης μετά από κερματισμένη ακτινοβόληση. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό υπολογίζεται η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (BED<sub>eq</sub>): είναι η βιολογική ισοδύναμη δόση που αν εφαρμοστεί ομοιόμορφα σε ένα διευκρινισμένο όγκο θα δώσει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα με αυτό που επιτυγχάνεται σε δεδομένη ανομοιόμορφη εφαρμογή βραχυθεραπείας. Η έννοια αυτή είναι παρόμοια και ανάλογη της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (Equivalent Uniform Dose-EUD, Niemerko 1997) που εφαρμόζεται στην εξωτερική ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT).

Στο γενικό μέρος της διατριβής εισάγονται οι βασικές έννοιες της βραχυθεραπείας και αναπτύσσονται οι βασικές αρχές κλινικής ραδιοβιολογίας. Στα πλαίσια της θεωρίας της ραδιοβιολογίας περιγράφονται αναλυτικά τα μαθηματικά πρότυπα που χρησιμοποιούνται με έμφαση την εφαρμογή τους στη βραχυθεραπεία.

Στο ειδικό μέρος αναπτύσσεται η προέκταση των μαθηματικών προτύπων, που βασισμένα στο γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο, συνυπολογίζουν τις ραδιοβιολογικές συνέπειες του φαινομένου βάθμωσης της δόσης στις εφαρμογές βραχυθεραπείας. Τα πρότυπα αυτά επιτρέπουν τον υπολογισμό και εκτίμηση της βιολογικά δραστικής δόσης εφαρμόζοντας διορθωτικούς-πολλαπλασιαστικούς παράγοντες (Mulitpying Factors). Τα ραδιοβιολογικά μοντέλα αναλύονται και διερευνώνται για τις παρακάτω περιπτώσεις:

- Βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (HDR brachytherapy)
- Βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης (LDR brachytherapy)
- Βραχυθεραπεία κατά παλμούς (Pulsed Brachyherapy)
- Σφαιρική γεωμετρία ραδιενεργών πηγών
- Κυλινδρική γεωμετρία ραδιενεργών πηγών
- Ανομοιόμορφη κατανομή καρκινικών κυττάρων (μείωση κυτταρικής πυκνότητας με την απόσταση)

Η διερεύνηση σε όλες τις περιπτώσεις περιλαμβάνει τη μελέτη και τη συμπεριφορά των μαθηματικών προτύπων για διάφορες φυσικές και ραδιοβιολογικές παραμέτρους.

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται με την ταξινόμηση των διορθωτικών - πολλαπλασιαστικών παραγόντων με τους οποίους αν πολλαπλασιαστεί η βιολογικά δραστική δόση αναφοράς, θα εκτιμηθεί η πραγματική βιολογικά δραστική δόση σε κάθε κλινική εφαρμογή. Η ταξινόμηση αυτών των παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε μια πιο συστηματική προσέγγιση για το συσχετισμό της φυσικής και βιολογικής επίδρασης στη βραχυθεραπεία και βοηθά σε περαιτέρω εκτίμηση και αξιολόγηση συνδυαστικών κλινικών εφαρμογών εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας. Στο τελευταίο μέρος της διατριβής γίνεται συζήτηση των αποτελεσμάτων και εξάγονται τα συμπεράσματα ως προς τη συνεισφορά της μεθοδολογίας στις κλινικές εφαρμογές της βραχυθεραπείας αλλά και τη γενικότερη συνεισφορά της στην διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης, αναφέρονται οι προοπτικές για περαιτέρω διερεύνηση και επέκταση της μεθοδολογίας σε περισσότερες εφαρμογές της βραχυθεραπείας.

## **ΙΙ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1** ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

## 1.1 Εισαγωγή στην Ακτινοθεραπεία

Ακτινοθεραπεία είναι η επιστήμη αντικείμενο της οποίας είναι η θεραπεία διαφόρων νόσων με τη χρήση ιοντιζουσών ακτινοβολιών. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία) στη θεραπευτική αντιμετώπιση νεοπλασιών καθώς και στην θεραπεία ενδοκρανιακών βλαβών που περιλαμβάνουν καλοήθεις όγκους. Η θεραπευτική χορήγηση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας πραγματοποιείται είτε με τη χρήση εξωτερικής δέσμης ιοντίζουσας ακτινοβολίας (πρόκειται για δέσμες ακτίνων-Χ ή ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας οι οποίες παράγονται από γραμμικούς επιταχυντές) που προσπίπτει στον ασθενή στοχεύοντας τον όγκο, τεχνική που ονομάζεται εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε με τη χρήση 'ανοιχτών' πηγών που αφορά τη θεραπευτική χρήση ραδιοϊσοτόπων (π.χ ραδιενεργό φώσφορο, ρήνιο, στρόντιο κ.α.) είτε με τη χρήση 'κλειστών' ραδιενεργών πηγών που τοποθετούνται μέσα ή σε επαφή με τον όγκο, τεχνική που ονομάζεται βραχυθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα οι ραδιενεργές πηγές κατανέμονται ενδοκοιλοτικά, ενδοϊστικά ή και σε επαφή με τον όγκοστόχο, με σκοπό την κατά το δυνατόν ομοιόμορφη ακτινοβόληση του στόχου με μεγάλες δόσεις και την παράλληλη ελαχιστοποίηση της ακτινοβόλησης των παρακείμενων υγιών ιστών-οργάνων.

## 1.2 Στόχος Ακτινοθεραπείας

Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας ικανής για τον τοπικό έλεγχο του όγκου με την παράλληλη ελάχιστη δυνατή βλάβη στους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς. Η σχέση μεταξύ της δόσης της ακτινοβολίας και της πιθανότητας ελέγχου ενός συγκεκριμένου νεοπλάσματος (tumour control probability-TCP) περιγράφεται με σιγμοειδή καμπύλη. Σιγμοειδούς σχήματος είναι και η καμπύλη δόσης ακτινοβολίαςπιθανότητας μετακτινικής βλάβης στους φυσιολογικούς ιστούς (Nomal Tissue Complication Probability-NTCP). Η σχετική θέση των δύο σιγμοειδών καμπυλών (*Σχήμα 1.1*) καθορίζει το όφελος της ακτινοθεραπείας. Θα πρέπει η καμπύλη ελέγχου του όγκου να βρίσκεται αριστερά της καμπύλης επιπλοκών των φυσιολογικών ιστών και μάλιστα στη μεγαλύτερη δυνατή απόσταση. Η απόσταση αυτή εκφράζεται από τον θεραπευτικό δείκτη (Therapeutic Index).



**Σχήμα 1.1:** Σχέση μεταξύ δόσης ακτινοβολίας και πιθανότητας τοπικού ελέγχου νόσου / μετακτινικής παρενέργειας. Η δόση Α αν και έχει μηδενική πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών παρουσιάζει πολύ μικρή πιθανότητα ίασης του όγκου (10%). Η δόση Β έχει πιθανότητα ίασης του όγκου 75% ενώ έχει πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών 10%. Η δόση C έχει μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης του όγκου (90%) αλλά και πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών (75%) σε σχέση με τη δόση Β. Επομένως το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα αποδίδεται από τη δόση Β.

Η βελτιστοποίηση του θεραπευτικού δείκτη αποτελεί βασικό στόχο σε κάθε εφαρμογή ακτινοθεραπευτικής τεχνικής. Επιτυγχάνεται με

- Βελτίωση στην ακρίβεια εντοπισμού του όγκου (χρήση σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων)
- Βελτίωση στην κατανομή της δόσης της ακτινοθεραπείας (επιλογή τεχνικής, π.χ σύμμορφη τρισδιάστατη εξωτερική ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία, εναλλακτική χρήση πρωτονίων, νετρονίων κτλ)
- Αξιοπιστία στον τρόπο εφαρμογής της θεραπείας (τοποθέτηση, ακινητοποίηση ασθενούς και επαναληψιμότητα συνθηκών ακτινοθεραπείας)
- Βελτίωση ραδιοβιολογικών παραμέτρων (τροποποίηση κερματισμού της δόσης, του ρυθμού δόσης και του συνολικού χρόνου θεραπείας)

### 1.3 Εισαγωγή στη Βραχυθεραπεία

Η μέθοδος της βραχυθεραπείας χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση κακοηθειών από πολύ νωρίς και αμέσως μετά την ανακάλυψη της φυσικής ραδιενέργειας από τον Bequerel (1896) και την απομόνωση του Ραδίου (Ra-226) από το ζεύγος Curie (1898). Έτσι από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα η βραχυθεραπεία (BPΘ) καθιερώθηκε σαν μια βασική μέθοδος θεραπείας του καρκίνου. Αρχικά εφαρμόστηκε σε επιφανειακούς όγκους και σε κοιλότητες όπου η εισαγωγή των πηγών ήταν εύκολη. Η κατασκευή βελόνων από πλατίνα που περιείχαν το άλας του Ραδίου επέτρεψε ενδοϊστικές εφαρμογές. Το Ράδιο (χρόνος ημιζωής 1600έτη) παρουσίαζε σημαντικά προβλήματα ακτινοπροστασίας με αποτέλεσμα τη σχετικά υψηλή ακτινοβόληση του προσωπικού. Έτσι με την ανακάλυψη και χρήση πυρηνικών αντιδραστήρων, καινούρια τεχνητά ραδιονουκλίδια όπως I-131, Ir-192, I-125, Cs-137 εισήχθησαν στην κλινική πράξη.

Επειδή κατά τη ΒΡΘ οι πηγές ακτινοβολίας τοποθετούνται είτε πολύ κοντά στους όγκους, είτε μέσα σε αυτούς, η περιοχή του όγκου απορροφά πολύ μεγαλύτερη δόση σε σχέση με τους παρακείμενους υγιείς ιστούς-όργανα, λόγω της μείωσης της δόσης με την απόσταση από την πηγή με το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου  $(1/r^2)$ . Αυτό είναι και το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας σε σύγκριση με την εξωτερική ακτινοβόληση καθώς πετυχαίνουμε μέγιστη δόση στον όγκο και ταυτόχρονη προστασία των υγιών γειτονικών ιστών κάτι που δεν μπορούμε να πετύχουμε με την εξωτερική ακτινοθεραπεία, όπου η χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας περιορίζεται όχι από την ανοχή του όγκου αλλά από την ανοχή των πέριξ αυτού φυσιολογικών ιστών. Με την ΒΡΘ ο περιορισμός αυτός ελαχιστοποιείται. Ένα άλλο πλεονέκτημα της ΒΡΘ είναι η συνεχής ακτινοβόληση στου όγκου με σκοπό στον περιορισμό του επαναποικισμού και της ανάνηψης των καρκινικών κυττάρων που βρίσκονται σε κατάσταση υπο-θανατηφόρου βλάβης. Επίσης η ΒΡΘ χαρακτηρίζεται από την αποτελεσματική δράση της στο υποξικό κέντρο του όγκου ενώ αντίθετα η εξωτερική ακτινοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη στην περιφέρειά του. Το μειονέκτημα της βραχυθεραπείας είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε περιπτώσεις όπου ο όγκος είναι σαφώς εντοπισμένος και σχετικά μικρός.

## 1.3.1 Χαρακτηριστικά ραδιενεργών πηγών βραχυθεραπείας

Οι πηγές βραχυθεραπείας είναι συνήθως τοποθετημένες μέσα σε μία κάψουλα η οποία περιέχει τη ραδιενεργό πηγή και βοηθάει στον ευκολότερο χειρισμό της πηγής. Η κάψουλα απορροφά επίσης την ακτινοβολία α και β που παράγεται από τις διασπάσεις της πηγής, επιτρέποντας ουσιαστικά μόνο τη διέλευση της ακτινοβολίας φωτονίων. Τα είδη της ακτινοβολίας που εκπέμπει μια πηγή βραχυθεραπείας αφορούν

- Ακτινοβολία γ από τη διάσπαση του πυρήνα
- Χαρακτηριστικές ακτίνες Χ (που εκπέμπονται μέσω των διαδικασιών της πρόσληψης ηλεκτρονίων ή εσωτερικής μετατροπής κατά τη διάσπαση του πυρήνα)
- Χαρακτηριστικές ακτίνες Χ και ακτινοβολία πέδησης οι οποίες προκύπτουν στα τοιχώματα της κάψουλας.

Τα φυσικά και δοσιμετρικά χαρακτηριστικά ενός ραδιονουκλιδίου συνοψίζονται στα παρακάτω:

- Ενέργεια των εκπεμπόμενων φωτονίων και κατ'επέκταση ικανότητα διείσδυσης στον ιστό ή στα υλικά θωράκισης
- Χρόνος ημίσειας ζωής του ισοτόπου
- Ειδική ενεργότητα (Ci)
- Ισχύς της πηγής (μGy/m²/h)
- Πάχος υποδιπλασιασμού της έντασης στα υλικά θωράκισης (συνήθως μόλυβδος)
- Εξασθένιση της δόσης με το αντίστροφο τετράγωνο της απόστασης

Τα συνήθη ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στις μέρες μας ως πηγές βραχυθεραπείας συνοψίζονται στον **Πίνακα 1.1**.

## <u>Πίνακας 1.1</u>

Χαρακτηριστικά ραδιονουκλιδίων που χρησιμοποιούνται ως πηγές βραχυθεραπείας

Ισότοπο	Μέση ενέργεια	Χρόνος ημιζωής	HVL (mm Pb)
	φωτονίων (KeV)		
lr-192	380	74 μέρες	2,5
Cs-137	662	30 έτη	5,5
I-125	28	60 μέρες	0,025
Pd-103	21	17 μέρες	0,01
Au-198	412	2,7 μέρες	2,5
Yb-169	93	32 μέρες	0,2

Η ενέργεια των φωτονίων επηρεάζει την διείσδυση στον ιστό και καθορίζει τις απαιτήσεις της ακτινοπροστασίας. Το πάχος υποδιπλασιασμού που απαιτείται για τη θωράκιση φωτονίων υψηλής ενέργειας από τις ραδιενεργές πηγές είναι μερικά mm μολύβδου ενώ για φωτόνια χαμηλής ενέργειας το απαιτούμενο πάχος είναι πολύ μικρότερο (<0.5mm Pb) όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 1.1**.

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα κατά την εφαρμογή της βραχυθεραπείας είναι ο τρόπος τοποθέτησης των πηγών σε σχέση με την περιοχή που πρέπει να ακτινοβοληθεί, ώστε να υπολογιστεί ο χρόνος θεραπείας και η δόση που προσλαμβάνει η περιοχή ενδιαφέροντος. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα (π.χ. Manchester system, Paris system) που περιγράφουν τρόπους τοποθέτησης των πηγών και υπολογισμού της δόσης σε σημείο. Η χρησιμοποίηση των μοντέλων τοποθέτησης των πηγών, που έχουν εφαρμοστεί, ανάλογα με την ακτινοβολούμενη περιοχή, διευκολύνει τη σύγκριση των κλινικών αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων κέντρων θεραπείας και την ομογενοποίηση των αποτελεσμάτων.

## 1.3.2 Υποδιαίρεση βραχυθεραπείας

Η ΒΡΘ μπορεί να υποδιαιρεθεί σε κατηγορίες ανάλογα με τη θέση των πηγών ως προς τον όγκο, από τη διάρκεια της, και από τον τρόπο φόρτισης των πηγών

## Ανάλογα της θέσης των πηγών σε σχέση με τον όγκο.

## 1) <u>Ενδοϊστική ΒΡΘ</u>

Οι ραδιενεργείς πηγές τοποθετούνται μέσα στον όγκο. Διακρίνεται στην ενδοϊστική μονίμων εμφυτευμάτων και στην ενδοϊστική των προσωρινών εμφυτευμάτων

## Ενδοϊστική μονίμων εμφυτευμάτων

Οι ραδιενεργές πηγές εμφυτεύονται στον ιστό απελευθερώνοντας σταδιακά την δόση ακτινοβολίας έως ότου εξασθενήσει η ενέργειά τους. Οι συνηθέστερες ραδιενεργές πηγές που χρησιμοποιούνται είναι:

α) το Ιώδιο (Ι 125) με χρόνο ημιζωής 60 ημέρες και Εγ=28 MeV,

β) ο Χρυσός (Au 198) με χρόνο ημιζωής 2,7 ημέρες και Εγ=0,41 MeV και

γ) το Παλλάδιο (Pd 103) με χρόνο ημιζωής 17 ημέρες και Εγ=20 MeV.

Συνήθως η ενδοϊστική ΒΡΘ εφαρμόζεται σε όγκους εγκεφάλου και στον καρκίνο του προστάτη.

## Ενδοϊστική προσωρινών ή αφαιρούμενων εμφυτευμάτων

Οι πηγές παραμένουν εμφυτευμένες μέχρι να αποδοθεί η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας και κατόπιν αφαιρούνται. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ισότοπα είναι:

α) το Καίσιο (Cs-137) με χρόνο ημιζωής 32 χρόνια και Εγ=0,662 MeV και

β) το Ιρίδιο (Ir-192) με χρόνο ημιζωής 72 ημέρες και Εγ=0,34 MeV.

Εφαρμόζεται σε καρκίνο της γλώσσας, του εδάφους του στόματος και σε καρκίνο του μαστού μετά από ογκεκτομή.

## 2) <u>ΒΡΘ επαφής ή πλησιοθεραπεία</u>

Οι ραδιενεργές πηγές βρίσκονται σε επαφή με τον όγκο και παραμένουν στη θέση τους όσο χρόνο απαιτείται για να αποδοθεί η επιθυμητή δόση. Κατόπιν απομακρύνονται και ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει άφοβα στο περιβάλλον του. Εδώ ανήκουν:

- η ενδοκοιλοτική (οι πηγές τοποθετούνται σε κοιλότητες του σώματος κοντά στον όγκο) π.χ. σε τράχηλο μήτρας, ρινοφάρυγγα
- η ενδοαυλική (οι πηγές τοποθετούνται σε κάποιο κανάλι) π.χ. στον οισοφάγο,
  βρόγχο
- η ενδοαγγειακή (η πηγή τοποθετείται σε μικρές ή μεγάλες αρτηρίες) π.χ. στα χοληφόρα ή τα αιμοφόρα αγγεία και
- η βραχυθεραπεία επιφανείας (οι πηγές τοποθετούνται σε επαφή με τον προς θεραπεία επιφανειακό ιστό) π.χ. στο δέρμα

## Χαρακτηρισμός ΒΡΘ από τον ρυθμό δόσης της ακτινοβολίας στην ώρα.

Ο ρυθμός δόσης αντανακλά στη συνολική διάρκεια της ΒΡΘ. Η ΒΡΘ διακρίνεται σε

- Χαμηλού ρυθμού δόσης (ΧΡΔ): 0,4-2Gy/hr (*Low dose rate-LDR*)
- **Μέσου** ρυθμού δόσης (**MPΔ**): 2-12 Gy/hr (*Medium dose rate-MDR*)
- Υψηλού ρυθμού δόσης (ΥΡΔ): >12Gy/hr *(High Dose Rate-HDR)*
- Παλμικού ρυθμού δόσης (ΠΡΔ): κατανομή δόσης σε μεγάλο αριθμό κλασμάτωνπαλμών (Pulsed dose rate-PDR)
- Μόνιμα εμφυτεύματα Συνολική δόση της τάξης των 150Gy κατανέμεται με πολύ χαμηλό ρυθμό δόσης σε διάρκεια μηνών. (Permanent Implants)

## <u>ΒΡΘ ανάλογα με τον τρόπο φόρτισης των πηγών</u>

Οι ραδιενεργές πηγές αν και κλειστές σε προστατευτικές κάψουλες, δεν τοποθετούνται απευθείας στον όγκο αλλά προηγείται η εφαρμογή καταλλήλων για κάθε περίπτωση υποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί, διαφορετικοί για ενδοϊστική ή ενδοκοιλοτική ή ενδοαυλική εφαρμογή καλούνται και εφαρμογείς (*Εικόνα 1.1*) διότι είναι κατάλληλα διαμορφωμένοι ώστε να εφαρμόζουν απόλυτα στην κάθε ανατομική περιοχή (ρινοφάρυγγας, μήτρα, οισοφάγος κτλ). Η επιλογή του εφαρμογέα εξαρτάται από την κατάλληλη γεωμετρική κατανομή ισοδοσικών καμπυλών ώστε να καλύπτεται όλη η έκταση της νόσου. Παραδείγματα εφαρμογέων για ενδοκοιλοτική ΒΡΘ φαίνονται στην εικόνα.





**<u>Εικόνα 1.1</u>** Παραδείγματα εφαρμογέων που χρησιμοποιούνται για ΒΡΘ ΥΡΔ ή ΠΡΔ στο γυναικολογικό καρκίνο. 1. Ενδομητρικός εφαρμογέας (intrauterine tube) και ωοειδείς εφαρμογείς (ovoids) 2. Ενδοκολπικός εφαρμογέας (vaginal cylinder)

Ανάλογα με το χρόνο που τοποθετούνται οι πηγές μέσα στους εφαρμογείς η ΒΘΡ διακρίνεται στην:

- προφορτιζόμενη BPΘ: οι πηγές έχουν τοποθετηθεί εκ των προτέρων στους εφαρμογείς. Κλασσικό παράδειγμα είναι οι εφαρμογείς τύπου Μάντσεστερ, Παρισιού, Στοκχόλμης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου.
- 2) μεταφορτιζόμενη ΒΡΘ: κατά την οποία οι πηγές τοποθετούνται μετά την τοποθέτηση των εφαρμογέων–υποδοχέων των πηγών στην περιοχή θεραπείας, με χειροκίνητα ή με τηλεχειριζόμενα συστήματα. Τα ηλεκτρονικά συστήματα τηλεχειριζόμενης μεταφόρτισης μεταφέρουν ή αποσύρουν τις ραδιενεργές πηγές από τη συσκευή προς και από τον ασθενή και αντίθετα διά μέσου εύκαμπτων σωλήνων (Εικόνα 1.2). Με τα συστήματα αυτά έχουμε υψηλής ποιότητας εφαρμογές και αποτελεσματική ακτινοπροστασία. Χρησιμοποιούνται με όλους τους τύπους της ΒΡΘ (ενδοκοιλοτική, ενδοϊστική, επαφής) και με όλους τους ρυθμούς δόσης ιδιαίτερα όμως με τις ΥΡΔ και ΠΡΔ. Οι συσκευές αυτές εξασφαλίζουν πλήρη ακτινοπροστασία προσωπικού και επισκεπτών καθώς και ασφάλεια των πηγών.

Τα πιο συχνά ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στη μεταφορτιζόμενη BPO είναι το Cs-137 και το Ir-192.



Εικόνα 1.2 Η συσκευή τηλεχειριζόμενης μεταφόρτισης ΒΡΘ ΥΡΔ στην οποία παραμένει η πηγή Ir-192 και από την οποία εξέρχεται μέσω καθετήρων υπό κατεύθυνση Η/Υ. Οι οπές που διατάσσονται κυκλικά στο επάνω μέρος της συσκευής είναι οι έξοδοι (channels) στις οποίες συνδέονται οι καθετήρες από τους οποίους εξέρχεται η πηγή.

## 1.3.3 Μέθοδος ΒΡΘ ΥΡΔ με τεχνική αυτόματης μεταφόρτισης

Η μέθοδος αυτή που αποτελεί την πλέον σύγχρονη εξέλιξη στη βραχυθεραπεία είναι η βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (ΒΡΘ ΥΡΔ) με χρήση της τεχνικής αυτόματης μεταφόρτισης. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιείται μια πηγή Ir-192 πολύ μικρών διαστάσεων και πολύ υψηλής ενεργότητας (1-10Ci) (*Εικόνα 1.3*). Οι διαστάσεις της πηγής είναι διάμετρος 1mm διάμετρος και μήκος 5mm.



Εικόνα 1.3 Σχηματική αναπαράσταση πηγής Ir-192 (διαστάσεις σε mm)

Η πηγή συγκρατείται μόνιμα από μεταλλικό σύρμα, το οποίο τη μεταφέρει από τη θωρακισμένη συσκευή όπου φυλάσσεται μέσω των καθετήρων στους εφαρμογείς που έχουν προ-εισαχθεί στον ασθενή, στην ευρύτερη περιοχή ενδιαφέροντος. Η μεταφορά κατευθύνεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή και η ραδιενεργός πηγή περνώντας μέσα από τους καθετήρες στέκεται σε προκαθορισμένες θέσεις (dwell positions) για προκαθορισμένο χρόνο ακτινοβολώντας την περιοχή ενδιαφέροντος με τρόπο που έχει σχεδιαστεί σε ειδικό σύστημα σχεδιασμού θεραπείας ώστε να δοθεί συγκεκριμένη δόση στο σύνολο του καρκινικού όγκου. Συνήθως οι δυνατές θέσεις που καταλαμβάνει η πηγή μπορεί να απέχουν 2,5-5mm μέσα στον εφαρμογέα ενώ ο χρόνος παραμονής ποικίλλει μεταξύ 0,1-999,9sec σε χρονικά βήματα των 0,1sec. Προ της εισόδου της πραγματικής ραδιενεργού πηγής, μια εικονική πηγή (dummy source) πανομοιότυπη με τη ραδιενεργό πηγή, ακολουθεί την πορεία που έχει σχεδιαστεί να ακολουθήσει η ραδιενεργός πηγή με σκοπό να ελεγχθεί η βατότητα των καθετήρων και το ότι η πορεία είναι εφικτή.

## 1.3.4 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ΒΡΘ ανάλογα με το ρυθμό δόσης

Η βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης (ΒΡΘ ΧΡΔ) έχει ως πλεονέκτημα την κλινική εμπειρία (από την εποχή της χρήσης του Ra-226) και τη γνώση ως προς τη συμπεριφορά των ιστών σ' αυτό το ρυθμό. Μειονεκτήματα αποτελούν η μεγάλη διάρκεια θεραπείας, η οποία για μια πλήρη θεραπευτική δόση μπορεί να ξεπεράσει τις 72 ώρες καθώς και η απαραίτητη ακινησία του ασθενή για όλη αυτή τη διάρκεια.

Τα σημαντικά πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας υψηλού ρυθμού δόσης (ΒΡΘ ΥΡΔ) συνοψίζονται στα εξής:

- Η ακτινοπροστασία είναι άριστη λόγω του μηχανισμού της μεταφόρτισης. Ελαχιστοποιείται η έκθεση σε ακτινοβολία στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό καθώς κανένας από το εμπλεκόμενο προσωπικό δε βρίσκεται στο δωμάτιο θεραπείας όταν η πηγή είναι εκτός θωράκισης.
- Ο μικρός χρόνος της θεραπείας που απαιτείται λόγω της πηγής υψηλής ενεργότητας που χρησιμοποιείται με αποτέλεσμα να αποφεύγεται ο πολύωρος κλινοστατισμός και νοσηλεία των ασθενών καθώς και επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν σε μεγάλους χρόνους θεραπείας (π.χ. μετακίνηση εφαρμογέα).
- Επιπλέον η δυνατότητα της παραμονής της πηγής σε διάφορες θέσεις για διαφόρους χρόνους ακτινοβόλησης μέσα στον καθετήρα, προσφέρει, με τη βοήθεια εξειδικευμένου συστήματος σχεδιασμού θεραπείας, τη δυνατότητα διαμόρφωσης της κατανομής της δόσης κατά τον απολύτως επιθυμητό ομοιόμορφο τρόπο με παράλληλη ελαχιστοποίηση της δόσης στους υγιείς ιστούς.

Η ΒΡΘ ΥΡΔ έχει αντικαταστήσει τις δυο τελευταίες δεκαετίες, την ΒΡΘ ΧΡΔ κυρίως στις κακοήθειες του γυναικολογικού συστήματος. Η χρήση της όμως έχει επεκταθεί και σε άλλους όγκους περισσότερο δυσπρόσιτους, στους οποίους η εφαρμογή ΒΡΘ δεν ήταν εύκολη, εξ' αιτίας του μεγάλου μεγέθους των πηγών ΧΡΔ αλλά και του μακρού χρόνου παραμονής του ασθενούς υπό θεραπεία.

Για να έχει η ΒΡΘ ΥΡΔ το ίδιο ραδιοβιολογικό αποτέλεσμα με τη ΒΡΘ ΧΡΔ (αναλυτική περιγραφή Κεφ. 4), πρέπει ο ασθενής να προσέλθει για θεραπεία τρεις ή περισσότερες φορές και να προσαρμοσθεί η δόση ανά συνεδρία αλλά και η συνολική δόση (ανάλογα με το πρωτόκολλο θεραπείας). Όταν ο όγκος ακτινοβολείται με μεγαλύτερο ρυθμό, επιβαρύνονται περισσότερο οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί. Αν μια ΒΡΘ ΥΡΔ έχει υπολογιστεί έτσι ώστε να είναι το ίδιο αποτελεσματική στον όγκο με μια ΒΡΘ ΧΡΔ, αυτή η ΥΡΔ θεραπεία θα έχει περισσότερες απώτερες παρενέργειες. Αντιστρόφως αν μια ΒΡΘ ΥΡΔ έχει υπολογιστεί έτσι ώστε να έχει τις ίδιες απώτερες παρενέργειες με τη ΒΡΘ ΧΡΔ τότε θα είναι λιγότερο αποτελεσματική στον όγκο. Τυχαιοποιημένες και αναδρομικές μελέτες σύγκρισης της ΧΡΔ και ΥΡΔ ΒΡΘ στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και στον καρκίνο της γλώσσας έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων ενώ η τοξικότητα και οι απώτερες παρενέργειες των φυσιολογικών ιστών φαίνεται να είναι μικρότερες στη ΒΡΟ ΧΡΔ.

Η ΒΡΘ ΜΡΔ συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των δύο μεθόδων και μετριάζει τα μειονεκτήματά τους. Ακόμα πιο σύγχρονη μέθοδος βραχυθεραπείας είναι η παλμικού ρυθμού δόσης (ΠΡΔ) βραχυθεραπεία όπου η δόση κατανέμεται σε μεγάλο αριθμό μικρών κλασμάτων δόσεων (παλμών) ανά μικρά χρονικά διαστήματα με σκοπό να έχει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα με τη βραχυθεραπεία ΧΡΔ. Ο κάθε ένας θα διαρκεί όχι λιγότερο από 10 λεπτά, ενώ το διάστημα μεταξύ δύο συνεχόμενων παλμών θα είναι από 1 έως 4 ώρες. Σε κάθε παλμό πρέπει να χορηγείται δόση περίπου 0,5 Gy, δηλαδή ο ρυθμός της δόσης να μην ξεπερνά τα 3 Gy/hr. Η ΒΡΘ ΠΡΔ συνδυάζει την αποτελεσματικότητα της ΒΡΘ ΧΡΔ και τα πλεονεκτήματα ακτινοπροστασίας της ΒΡΘ ΥΡΔ.

Στο *Σχήμα 1.2* απεικονίζονται οι διάφοροι τύπου ΒΡΘ ανάλογα με το ρυθμό δόσης.



**Σχήμα 1.2:** Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων τύπων ΒΡΘ (ΧΡΔ,ΥΡΔ και ΠΡΔ) ανάλογα με το ρυθμό δόσης

Σήμερα λόγω της τελειοποίησης των συστημάτων εμφύτευσης, των συσκευών μεταφόρτισης καθώς και των νέων απεικονιστικών μεθόδων, η BPO κατέχει ολοένα και σημαντικότερη θέση στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Η προσθήκη της τρισδιάστατης σύγχρονης απεικόνισης και του τρισδιάστατο σχεδιασμού και δοσιμετρίας καθώς και οι γνώσεις της ραδιοβιολογίας βελτιστοποίησαν την χρήση της μεθόδου. Η βραχυθεραπεία μπορεί να αποτελέσει μονοθεραπεία (π.χ. στον καρκίνο του προστάτη / γλώσσας) ή να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Σε σχέση με τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, μπορεί να είναι προ-εγχειρητική (π.χ. στον τράχηλο μήτρας), μετεγχειρητική ή διεγχειρητική (π.χ. με μόνιμα εμφυτεύματα ραδιενεργών κόκκων στον καρκίνο του προστάτη). Επίσης μπορεί να συνδυαστεί με εξωτερική ΑΚΘ ή/και χημειοθεραπεία με σκοπό την ενίσχυση της δόσης στον όγκο ή στην κοίτη του (π.χ. στον καρκίνο του μαστού, ενδομητρίου, ρινοφάρυγγα, οισοφάγου κ.α.)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2** ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η επιστήμη της ραδιοβιολογίας ασχολείται με τη δράση της ακτινοβολίας στα βιολογικά συστήματα. Η απόκριση των φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυτταρικών πληθυσμών στην ακτινοβολία καθορίζει απόλυτα το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επομένως, η γνώση των μηχανισμών αυτών είναι βασική για τον σωστό σχεδιασμό και την εκτέλεση της ακτινοθεραπείας. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν οι βασικές αρχές της επιστήμης της ραδιοβιολογίας καθώς και τα μαθηματικά πρότυπα που περιγράφουν την απόκριση των κυττάρων/ιστών στην ακτινοβολία.

## 2.1 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας-βιολογικής ύλης

Οι διάφορες ακτινοβολίες μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την ύλη με πολλούς και διάφορους τρόπους που εξαρτώνται από το είδος, την ενέργεια της ακτινοβολίας και από το θεωρούμενο υλικό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες, οι ακτινοβολίες δηλαδή που μπορούν να ιονίσουν την ύλη άμεσα (φορτισμένα σωμάτια) ή έμμεσα (φωτόνια, νετρόνια). Η σειρά των διαδικασιών που συμβαίνουν κατά την επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας σ' ένα βιολογικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί ότι γίνεται στα εξής διαδοχικά στάδια:

#### Φυσικό στάδιο

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία κατά τη διέλευσή της στην ύλη, μέσω φυσικών μηχανισμών (π.χ. φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, φαινόμενο Compton, δίδυμη γένεση), αποδίδει ενέργεια μέσω ιοντισμών και διεγέρσεων . ΤΟ φυσικό στάδιο διαρκεί 10<sup>-16</sup> – 10<sup>-12</sup> s. Οι ιονισμοί που προκαλούνται συμβαίνουν κατά μήκος της τροχιάς φορτισμένων σωματιδίων κατά τρόπο εξαρτώμενο από το είδος και την ενέργεια της ακτινοβολίας. Η ενέργεια η οποία εναποτίθεται στο βιολογικό υλικό ανά μονάδα μήκους της τροχιάς της ακτινοβολίας ορίζεται σαν *ευθύγραμμη μετάδοση ενέργειας* γραμμικά μεταφερόμενη ενέργεια (L.Ε.Τ) με μονάδα μέτρησης KeV/μm. Διαφορετικές τιμές LET σημαίνει διάφορα είδη ακτινοβολιών. Εάν η τιμή L.Ε.Τ. είναι χαμηλή, η ακτινοβολία προκαλεί μικρό αριθμό ιονισμών και διεγέρσεων ανά μm, ενώ εάν η τιμή L.Ε.Τ. είναι υψηλή προκαλούνται πυκνοί ιοντισμοί και διεγέρσεις ανά μm. Στην ακτινοβολία χαμηλής L.Ε.Τ (L.Ε.T<10keV/mμ) ανήκουν τα βαρέα ιόντα, τα νετρόνια και τα σωμάτια α όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2.1**.

### Πίνακας 2.1

Τιμές L.Ε.Τ για διάφορα είδη ακτινοβολιών

LET of Different Types of Radiation		
Type of Radiation	LET	
25 MeV x-rays	0.2	
1 MeV electrons	0.3	
Diagnostic x-rays	3.0	
10 MeV protons	4.0	
Fast neutrons	50.0	
5 MeV alpha particles	100.00	
Heavy nuclei	1000.00	
-		

### Φυσικοχημικό στάδιο

Η απορρόφηση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας από τα βιολογικά υλικά δημιουργεί ιοντισμούς και διεγέρσεις με αποτέλεσμα τη δημιουργία ορισμένων σχηματισμών που ονομάζονται ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα, με ίσους αριθμούς πρωτονίων και ηλεκτρονίων, αλλά ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στιβάδας δεν σχηματίζει ζεύγος (ασύζευκτο ηλεκτρόνιο). Οι ελεύθερες ρίζες λόγω του ασύζευκτου ηλεκτρονίου είναι εξαιρετικά ασταθείς και δραστικές με αποτέλεσμα να αντιδρούν με όλου του είδους τα μόρια και μεταφέροντας το πλεόνασμα ενέργειας να καταστρέφουν τους χημικούς δεσμούς.

Προτείνονται τρεις θεωρίες για την εξήγηση της επίδρασης της ακτινοβολίας στο κύτταρο:

- Η «θεωρία των στόχων» ή «άμεσος μηχανισμός», κατά την οποία τα κβάντα ενέργειας προσκρούουν στα μακρομόρια των κυττάρων-στόχων και προκαλούν βλάβες. Εάν αλλοιωθούν σημαντικά μακρομόρια (DNA, RNA) προκαλείται σημαντική βλάβη ή επέρχεται ο θάνατος του κυττάρου.
- Η «θεωρία ενεργοποίησης του ύδατος» ή «έμμεσος μηχανισμός», κατά την οποία επειδή το μόριο που κυριαρχεί ποσοτικά σε όλα τα βιολογικά υλικά είναι το μόριο του ύδατος, αυτό δέχεται κατά κύριο λόγο την επίδραση της ακτινοβολίας, προκαλείται υδρόλυση, δημιουργία ελευθέρων ριζών και ενεργοποίηση των μορίων Η<sub>2</sub>Ο με αποτέλεσμα την δημιουργία χημικών ενώσεων ξένων προς το κύτταρο (κυτταρικός θάνατος).

Η «θεωρία της διαχύσεως», κατά την οποία τα κβάντα μεταφέρουν ενέργεια στα μόρια του κυττάρου και τα ενεργοποιούν. Τα ενεργοποιημένα μόρια μετακινούνται άτακτα διαμέσου των ημιπερατών κυτταρικών μεμβρανών μεταξύ πυρήνα – κυτταροπλάσματος
 – εξωκυτταρίου χώρου, με αποτέλεσμα την μεταβολή της ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας συγκέντρωσης ουσιών (κυτταρικός θάνατος).

Αναφορικά στις ακτινοβολίες που χρησιμοποιούνται κυρίως στην ακτινοθεραπεία, το 85% των βιολογικών επιδράσεων οφείλεται στην έμμεση δράση της ακτινοβολίας και μόνο το 15% στην άμεση.

Σύμφωνα με τον άμεσο μηχανισμό, σχηματίζονται ελεύθερες ρίζες από τα βιολογικά μακρομόρια – στόχους (έστω RH):

 $RH \rightarrow RH^{+}$ 

$$RH^{+} -> R^{\circ} + H^{+}$$

(όπου ο κυκλίσκος στο δεξί μέρος του χημικού τύπου, συμβολίζει το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο). Παρουσία οξυγόνου, είναι δυνατόν να δημιουργηθούν όμως και άλλες ρίζες, π.χ.:

$$R^{\circ} + O_2 -> RO_2^{\circ}$$

Σύμφωνα με τον έμμεσο μηχανισμό, προηγείται η ραδιόλυση του H<sub>2</sub>O:

$$H_2O -> HOH^+ + e^-$$

Περίπου 10<sup>-12</sup> δευτερόλεπτα αργότερα το ηλεκτρόνιο συνδέεται με μόρια ύδατος (ενυδατωμένο ηλεκτρόνιο, e(aq)).

$$H_2O \rightarrow HOH^+ + e_{aq}^-$$
  
 $H_2O + e_{aq}^- \rightarrow HOH^-$ 

Τα ιόντα HOH<sup>+</sup> και HOH<sup>-</sup> είναι σχετικά ασταθή και μπορούν να διασπαστούν:

$$HOH^+ \rightarrow H^+ + OH^\circ$$
  
 $HOH^- \rightarrow H^\circ + OH^-$ 

Σχηματίζονται τα ζεύγη ιόντων Η<sup>+</sup>, ΟΗ<sup>-</sup> και τα ζεύγη ελευθέρων ριζών Η<sup>ο</sup>, ΟΗ<sup>ο</sup>. Τα ιόντα επανασυνδέονται χωρίς περαιτέρω επίδραση. Οι ελεύθερες ρίζες, παρόλο που είναι βραχύβιες (10<sup>-5</sup> s σε καθαρό Η<sub>2</sub>Ο), είναι εξαιρετικά δραστικές και μπορεί να προκαλέσουν βιολογικές βλάβες, εάν επιδράσουν σε σημαντικά μόρια. Οι ρίζες μπορεί να διαχυθούν και να επηρεάσουν απομακρυσμένες περιοχές του κυττάρου. Εάν δύο ρίζες υδροξυλίου συνενωθούν, προκύπτει το υπεροξείδιο του υδρογόνου που είναι δηλητηριώδες για το κύτταρο:

$$OH^{\circ} + OH^{\circ} -> H_2O_2$$

Η ελεύθερη ρίζα του υδρογόνου Η° μπορεί να αντιδράσει με το  $O_2$  και να δημιουργήσει ρίζα υπεροξειδίου:

## $H^{\circ} + O_2 -> HO_2^{\circ}$

Η ρίζα υπεροξειδίου δημιουργεί υπεροξείδιο του υδρογόνου:

 $HO_2^{o} + HO_2^{o} -> H_2O_2 + O_2$ 

Το φυσικο-χημικό στάδιο διαρκεί από  $10^{-4}$  έως  $10^{-3}$  s.

#### Βιολογικό στάδιο

Το σημαντικότερο κυτταρικό συστατικό που μπορεί να υποστεί βιολογική βλάβη από τη δράση της ακτινοβολίας είναι το μόριο του DNA αφού μεταφέρει το γενετικό κώδικα. Το DNA περιέχεται στον πυρήνα του κυττάρου με την μορφή διπλής έλικας. Η δομή του καθορίστηκε από τους Watson & Crick (1953) με βάση την κρυσταλλογραφική ανάλυση των Wilkins et al. (1953). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, το DNA αποτελείται από δυο ξεχωριστές μακριές πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που ελικώνονται γύρω από κοινό άξονα. Η κάθε αλυσίδα αποτελείται από εναλλασσόμενα συγκροτήματα σακχάρων και φωσφορικών ομάδων που ενώνονται μεταξύ τους με φωσφοδιεστερικούς δεσμούς. Οι δυο αλυσίδες συνδέονται μέσω ζευγών οργανικών βάσεων οι οποίες συνδέονται τόσο μεταξύ τους, όσο και με το σάκχαρο της κάθε αλυσίδας. Οι οργανικές βάσεις είναι οι: αδενίνη Α, θυμίνη Τ, γουανίνη G, κυτοσίνη C. Κάθε αλλαγή στη δομή του DNA και επομένως στο γενετικό κώδικα

Οι πιθανές βλάβες του DNA προέρχονται από άμεση ή έμμεση επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας (*Σχήμα 2.1*)



**Σχήμα 2.1:** Άμεση και Έμμεση δράση ακτινοβολίας στο DNA

Οι βλάβες στο μόριο του DNA διακρίνονται σε

α) Σπάσιμο ενός κλώνου (single strand break-ssb). Η βλάβη επιδιορθώνεται
 χρησιμοποιώντας την άλλη αλυσίδα σαν πρότυπο.

β) Σπάσιμο και των δύο κλώνων (double strand break-dsb), οπότε αν η απόσταση μεταξύ των δύο θραύσεων είναι μικρή μπορεί να οδηγήσει σε σπασμένο χρωμόσωμα κατά τη μίτωση.

γ) Αλλαγή (αλλοίωση) μιας βάσης. Για την διόρθωση μιας τέτοιας βλάβης λειτουργεί ένας πολύπλοκος μηχανισμός που περιλαμβάνει "αναγνώριση" της αλλοίωσης, "απομάκρυνση" της αλλοιωμένης βάσης, "σύνθεση" νέου συμπληρωματικού τμήματος κλώνου με τη βοήθεια ειδικού ενζύμου (DNA-πολυμεράσης) χρησιμοποιώντας τον άλλο κλώνο σαν πρότυπο και σύνδεση του νέου κλώνου με τον παλαιό με τη βοήθεια ενός άλλου ειδικού ενζύμου (DNA-λιγάσης). Για όλη αυτή τη διαδικασία απαιτείται κάποιος χρόνος και γι' αυτό η ακτινοβόληση των κυττάρων με αργό ρυθμό δόσεων δίνει την ευκαιρία για επιδιορθώσεις.

δ) Απώλεια μιας βάσης λόγω θραύσης του ομοιοπολικού δεσμού με τη δεσοξυριβόζη η οποία αναπληρώνεται με DNA-πολυμεράση, χρησιμοποιώντας τον άλλο κλώνο της διπλής έλικας του DNA σαν πρότυπο.

ε) Σπάσιμο υδρογονικού δεσμού μεταξύ των δύο αλυσίδων.

στ) Εγκάρσιες συνδέσεις μεταξύ των ελικών.

ζ) Συνδέσεις με άλλα μόρια DNA.

η) Συνδέσεις με πρωτεΐνες.

Εάν η ακτινοβολία προσβάλλει και τους δύο κλώνους ταυτόχρονα και μάλιστα στην ίδια θέση τότε οι "διορθωτικοί μηχανισμοί" δεν μπορούν να λειτουργήσουν με ακρίβεια αφού δεν υπάρχει πρότυπο. Τέτοιου είδους θραύσεις ακολουθούμενες από λανθασμένη προσθήκη-αντικατάσταση βάσεων οδηγούν σε μεταλλαγές που μεταδίδονται στους απογόνους (αν γίνουν σε γεννητικά κύτταρα) ή προκαλούν καρκινογένεση στο ίδιο το άτομο (αν γίνουν σε σωματικά κύτταρα).

Η αντιστοιχία των κυριότερων ακτινικών βλαβών του DNA ανά Gy δόσης ακτινοβολίας παρατίθεται στον Πίνακα 2.2 και σχηματικά στην *Εικόνα 2.1.* 

<u>Πίνακας 2.2</u> Τύπος και αριθμός ακτινικής βλάβης του DNA ανά Gy ακτινοβολίας

Τύπος Ακτινικής Βλάβης	Αριθμός ανά Gy
Ρήξη διπλής αλυσίδας (Double Strand Brake)	50
Ρήξη μονής αλυσίδας (Single Strand Brake)	50-1000
Καταστροφή Βάσης	1000-2000
Καταστροφή σακχάρου	800-1600
Διασταυρούμενη σύνδεση DNA-DNA	30
Διασταυρούμενη σύνδεση DNA-Πρωτείνες	150



<u>Εικονα 2.1:</u> Αναπαράσταση ακτινικών βλαβών στο DNA

## 2.2 Βιολογικές επιδράσεις ακτινοβόλησης των κυττάρων

Οι βιολογικές μεταβολές, που συμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο από την ιοντίζουσα ακτινοβολία, διεγείρουν τους επιδιορθωτικούς ενζυμικούς μηχανισμούς. Εάν οι μηχανισμοί είναι ακέραιοι, αποκαθιστούν πλήρως την βλάβη και η επίδραση της ακτινοβολίας είναι διεγερτική, καθώς ενεργοποιεί τον κυτταρικό μεταβολισμό και την σύνθεση του RNA. Αντίθετα, εάν οι μηχανισμοί έχουν αδρανοποιηθεί ή δυσλειτουργούν, δεν αποκαθίσταται η βλάβη και η επίδραση της ακτινοβολίας είναι ακέραιοι, αποκαθιστούν πλήρως την μεταβολισμό και την σύνθεση του RNA.
Πολύ σημαντικός παράγοντας αναφορικά με την κυτταρική βλάβη αποτελεί η φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία ευρίσκεται η πλειοψηφία των κυττάρων κατά την ακτινοβόληση. Ο κύκλος της ζωής του κυττάρου (*Εικόνα 2.2*) από την στιγμή που προκύπτει από το μητρικό μέχρι να διαιρεθεί και το ίδιο, αποτελείται από πέντε κυρίως φάσεις, τις M, G<sub>0</sub> - G<sub>1</sub>, S και G<sub>2</sub>:

- Την μίτωση (φάση M), που είναι και η βραχύτερης διάρκειας φάση, στην οποία το κύτταρο έχοντας αναπαράγει το DNA, διαιρείται σε δύο θυγατρικά κύτταρα.
- Αυτά περνούν στη φάση G<sub>1</sub> (Gap), στην οποία ή προετοιμάζονται για νέα διαίρεση, ή διαφοροποιούνται για να επιτελέσουν κάποια λειτουργία ή μένουν καθηλωμένα και αδρανή. Στην τελευταία περίπτωση λέγεται ότι βρίσκονται στη φάση G<sub>0</sub>. Από την φάση G<sub>0</sub> μπορούν να επανενεργοποιηθούν και να ξαναμπούν στη διαδικασία της αναπαραγωγής, δηλαδή στον κυτταρικό κύκλο. Κατά την φάση G<sub>1</sub> τα κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος, συνθέτουν RNA και πρωτεΐνες και προετοιμάζονται για την αναπαραγωγή του DNA.
- Η αναπαραγωγή του DNA λαμβάνει χώρα κατά την επόμενη φάση, την φάση S (Synthesis).
- Στη συνέχεια ακολουθεί ένα διάστημα που λέγεται φάση G<sub>2</sub>, και στο οποίο το κύτταρο προετοιμάζεται για την νέα μίτωση με το διάστημα μεταξύ δύο μιτώσεων να ονομάζεται μεσόφαση.



Εικόνα 2.2: Ο κύκλος ζωής του κυττάρου

Οι κυριότερες βλαπτικές επιδράσεις της ακτινοβολίας στα κύτταρα περιλαμβάνουν:

- Α. την καθυστέρηση της κυτταρικής διαίρεσης,
- B. τις χρωμοσωμικές αλλοιώσεις και
- Γ. τον κυτταρικό θάνατο

### *Α. Καθυστέρηση της κυτταρικής διαίρεσης*

Οι μικρές δόσεις των ιοντιζουσών ακτινοβολιών μπορεί να αναστείλουν ή να καθυστερήσουν την μιτωτική φάση του κυτταρικού κύκλου, χωρίς να επηρεαστεί η μετέπειτα αναπαραγωγική ικανότητα και η επιβίωση του κυττάρου. Η χρονική διάρκεια της μιτωτικής καθυστέρησης εξαρτάται από την δόση της ακτινοβολίας. Σε μεγάλες δόσεις αναστέλλεται η φάση G<sub>1</sub> και σε ακόμα μεγαλύτερες αναστέλλεται η σύνθεση του DNA (φάση S).

### **Β.** Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις

Οι σημαντικότερες ορατές μεταβολές που εμφανίζονται κατά την επίδραση της ακτινοβολίας στα κύτταρα αφορούν στον πυρήνα και τα χρωμοσώματα. Τα χρωμοσώματα είναι κυτταρικά οργανίδια που βρίσκονται στον πυρήνα και ο ρόλος τους είναι η αντιγραφή, η διατήρηση και η μεταφορά της γενετικής πληροφορίας. Τα χρωμοσώματα μετά από ακτινοβόληση παρουσιάζουν μεταβολές στη φυσικοχημική τους κατάσταση. Οι διαταραχές αυτές αποτελούν ορατές μορφολογικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων (χρωμοσωμικές αλλοιώσεις) στην φάση της μίτωσης (*Εικόνα 2.3*), όπου διαλύεται η κυτταρική μεμβράνη και τα χρωμοσώματα καθίστανται ορατά.



Εικόνα 2.3: Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις

Άμεση συνέπεια των ανωτέρω είναι η παραγωγή μίας παθολογικής πρωτεΐνης ή και ο κυτταρικός θάνατος κατά την επόμενη ή τις λίγες επόμενες μιτώσεις και ονομάζονται 'ασταθείς' αλλοιώσεις. Αντίθετα άλλες που αφορούν πιο ήπιες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις ονομάζονται 'σταθερές' γιατί δεν προξενούν κυτταρικό θάνατο, αλλά είναι ίσως πιο επικίνδυνες αφού μεταβιβάζονται στους απογόνους.

### Γ. Κυτταρικός Θάνατος

Ο κυτταρικός θάνατος αποτελεί την κυριότερη επίπτωση της ακτινοβολίας σε υψηλές δόσεις. Διακρίνεται σε:

### α. <u>αναπαραγωγικό θάνατο</u>

Ο αναπαραγωγικός θάνατος εκδηλώνεται ως ανικανότητα του κυττάρου να αναπαραχθεί με φυσιολογικό ρυθμό ή πλήρη ανικανότητα αναπαραγωγής με διατήρηση του κυτταρικού μεταβολισμού ή άμεσο μεταβολικό θάνατο στην φάση της μίτωσης.

### β. μεσοφασικό θάνατο

Ο μεσοφασικός θάνατος συμβαίνει στην φάση της μεσόφασης είτε σε μη διαιρούμενα κύτταρα (π.χ. νευρικά, ωοκύτταρα) είτε σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, εάν ακτινοβοληθούν πριν από την μίτωση. Μεσοφασικός θάνατος επέρχεται σε όλα τα κύτταρα σε επίπεδα δόσης 100 Gy και εκδηλώνεται με πύκνωση του πυρήνα και νεκρωτική καταστροφή του κυττάρου. Ο μηχανισμός πρόκλησης συσχετίζεται με την μειωμένη παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια και δυσλειτουργίες των χρωμοσωμάτων. Οι βλάβες εκδηλώνονται εντός λίγων ημερών από την ακτινοβόληση.

### γ. <u>απόπτωση</u>

Το μεγαλύτερο ποσοστό του κυτταρικού θανάτου σε ακτινοβοληθέντα κύτταρα οφείλεται στον αναπαραγωγικό θάνατο, ενώ σε μικρότερο βαθμό πραγματοποιείται απόπτωση. Η απόπτωση είναι προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και θεωρείται απαραίτητη για την ομοιοστασία του οργανισμού.

Εκτός από ορισμένα κύτταρα (π.χ. λεμφοκύτταρα, ωοκύτταρα) που καταστρέφονται κατά την μεσόφαση μετά από ακτινοβόληση, όλα τα άλλα ήδη των κυττάρων των θηλαστικών υφίστανται τον επονομαζόμενο 'μιτωτικό θάνατο', που σημαίνει ότι τα κύτταρα δεν πεθαίνουν αμέσως, αλλά μόλις επιχειρήσουν την επόμενη ή τις λίγες επόμενες μιτώσεις Η πολύ σημαντική παράμετρος που αναφέρθηκε προηγούμενα, αναφορικά με την φάση ακτινοβόλησης του κυττάρου, έχει να κάνει με το ότι εάν το κύτταρο ακτινοβοληθεί νωρίς στον κυτταρικό κύκλο, πριν δηλαδή από την φάση σύνθεσης του DNA, οι βλάβες αφορούν σε ολόκληρα τα χρωμοσώματα, αφού αυτά δεν έχουν ακόμα διπλασιαστεί. Αντίθετα εάν το κύτταρο ακτινοβοληθεί αργότερα στον κυτταρικό κύκλο, τα χρωμοσώματα διαιρούνται σε δύο χρωματίδες, και δύναται να προκύπτουν βλάβες στη μία εξ αυτών.

Η κατάταξη των ακτινικών επιδράσεων στα κύτταρα θα μπορούσε να απεικονισθεί ανάλογα με το ποσοστό των επιδράσεων και αλλοιώσεων που υφίστανται:

Καμία βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας
Μη θανατηφόρος βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας μετά από διάστημα ανανήψεως
Δυνητικά θανατηφόρος βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας μετά από ανάνηψη σε κατάσταση ηρεμίας
Καθυστέρηση στη μίτωση	Καθυστέρηση στις φάσεις G₂ και S, ανεξάρτητα από θανατηφόρο ή μη επίδραση
Υπό-θανατηφόρος βλάβη	Διατήρηση φυσιολογικής αναπαραγωγικής ικανότητας, αργός ρυθμός ανάπτυξης
Θανατηφόρος βλάβη	Απώλεια αναπαραγωγικής ικανότητας

# <u>Πίνακας 2.3</u> Ακτινικές επιδράσεις στα κύτταρα

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 2.3, στην ραδιοβιολογία η επιβίωση του κυττάρου κατόπιν ακτινοβόλησης, είναι συνώνυμη με την διατήρηση ή μη της αναπαραγωγικής ικανότητας του. Στις δόσεις ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία συνηθέστερος είναι ο 'μιτωτικός' θάνατος. Ωστόσο με την εφάπαξ χορήγηση δόσης της τάξης των εκατοντάδων Gy's ο κυτταρικός θάνατος επέρχεται γρήγορα πριν την μίτωση και ονομάζεται 'μεσοφασικός' θάνατος.

Για την απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας των κυττάρων των θηλαστικών, η μέση θανατηφόρος δόση είναι περίπου 15 Gy, ενώ το 50% των λεμφοκυττάρων θανατώνονται κυρίως κατά την μεσόφαση, 24 περίπου ώρες μετά την χορήγηση 10 Gy.

# 2.3 Βιολογικές επιδράσεις ακτινοβόλησης των ιστών

### 2.3.1 Διαχωρισμός φυσιολογικών ιστών

Στην κλινική ραδιοβιολογία είναι χρήσιμο να διακρίνονται οι φυσιολογικοί ιστοί του ενήλικα, ανάλογα με το αν η ανανέωση και η λειτουργία τους, επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς. Οι ιστοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία γίνονται από διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, ονομάζονται ιεραρχικού τύπον (Hierarchical-H) λόγω της "ιεραρχικής" δομής τους. Τέτοιοι ιστοί είναι τα επιθήλια (έντερο, δέρμα κ.λ.π.), ο αιμοποιητικός ιστός, κ.λ.π. Αντίθετα, αυτοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς, ονομάζονται εραρχικού τύπον (Hierarchical-H) λόγω της "ιεραρχικής" δομής τους. Τέτοιοι ιστοί είναι τα επιθήλια (έντερο, δέρμα κ.λ.π.), ο αιμοποιητικός ιστός, κ.λ.π. Αντίθετα, αυτοί στους οποίους η ανανέωση και η λειτουργία επιτελούνται από τους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς, διαθέτουν δηλαδή μία "ευελιξία" στη βιολογική τους συμπεριφορά, ονομάζονται ευέλικτοι (Flexible-F). Παραδείγματα οργάνων που αποτελούνται από τέτοιους ιστούς είναι το ήπαρ, ο πνεύμονας, οι νεφροί, ο νωτιαίος μυελός κ.λ.π.

Ιεραρχικοί ιστοί (ιστοί τύπου Η)

Οι ιστοί τύπου Η αποτελούνται από τρία λειτουργικά διαμερίσματα. Το πρώτο είναι αυτό των αρχέγονων-πολυδύναμων ή στελεχιαίων κυττάρων. Τα στελεχιαία κύτταρα, είναι οι αδιαφοροποίητοι πρόγονοι κάθε διαφοροποιημένης κυτταρικής σειράς και αποτελούν λιγότερο από το 1% του κυτταρικού πληθυσμού του ιστού. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ότι, είτε προχωρούν πολύ αργά στον κυτταρικό κύκλο, είτε βρίσκονται έξω από τον κύκλο (φάση Go). Μ' αυτόν τον τρόπο ο αριθμός των μιτώσεων παραμένει χαμηλός, διαφυλάσσοντας τη γενετική πληροφορία από σφάλματα αντιγραφής.

Το έργο της τροφοδοσίας των ιστών με ώριμα και λειτουργικά κύτταρα, επιτελείται από το δεύτερο κυτταρικό διαμέρισμα, αυτό των μεταβατικών-εντεταλμένων ή πρόδρομων κυττάρων. Αυτά εμφανίζουν έντονη μιτωτική δραστηριότητα. Ο αριθμός των μιτώσεων που είναι προγραμματισμένο να επιτελέσει κάθε τέτοιο κύτταρο υπολογίζεται, στον άνθρωπο, σε 3-4 για την επιδερμίδα και το εντερικό επιθήλιο και το ελάχιστο οκτώ για τον αιμοποιητικό ιστό. Ο ρυθμός ανανεώσεως των ιστών αυτών ποικίλλει από ώρες μέχρι πολλές ημέρες. Οι απόγονοι των μεταβατικών ή πρόδρομων κυττάρων, χαρακτηρίζονται από σταδιακή ωρίμανση, από λειτουργική και μορφολογική διαφοροποίηση και από σταδιακή μείωση της μιτωτικής δραστηριότητας. Μετά από την τελευταία μίτωση, έχει συμπληρωθεί η διαφοροποίηση των κυττάρων και παύει η παραγωγή του DNA. Τα λειτουργικά κύτταρα (τρίτο διαμέρισμα) είναι υπεύθυνα για τις λειτουργίες των ιστών και είναι μη αναστρέψιμα "μεταμιτωτικά". Όταν ολοκληρώσουν τον κύκλο της ζωής τους και καταστραφούν φυσιολογικά ή από την επίδραση κάποιου κυτταροτοξικού παράγοντα, όπως η ακτινοβολία, αντικαθίστανται από κύτταρα που προέρχονται από το προηγούμενο κυτταρικό διαμέρισμα.

Ευέλικτοι ιστοί (ιστοί τύπου F)

Στους ιστούς τύπου F τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη λειτουργία, είναι ταυτόχρονα υπεύθυνα για την ανανέωσή τους. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι πολύ μικρή υπό φυσιολογικές συνθήκες και υπαγορεύεται κυρίως από το φυσιολογικό ρυθμό ανανέωσης του ιστού, που μπορεί να είναι εξαιρετικά αργός. Στους ιστούς αυτούς μετά από κάποιο ερέθισμα όπως μερική εκτομή του οργάνου ή ορμονικός ερεθισμός, τα κύτταρα είναι ικανά να συνθέτουν DNA και να πολλαπλασιάζονται.

### 2.3.2 Ανταπόκριση φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία

Το βιολογικό αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης των ιστών, οφείλεται στο θάνατο των κυττάρων του ιστού, που είναι υπεύθυνα για την ανανέωση του. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται κύτταρα-στόχοι. Η ακτινοευαισθησία των κυττάρων-στόχων και η ανταπόκριση τους στις μεταβολές των παραμέτρων της ακτινοβολίας, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και τις μετακτινικές αντιδράσεις του αντίστοιχου ιστού.

### Ανταπόκριση των ιστών τύπου Η στην ακτινοβολία

Η ακτινοβολία στους ιστούς τύπου Η βλάπτει τους κυτταρικούς πληθυσμούς με τη μεγαλύτερη μιτωτική δραστηριότητα, δηλαδή κυρίως τα μεταβατικά-διαιρούμενα κύτταρα. Αυτό σημαίνει ότι τα ώριμα-λειτουργικά κύτταρα που φυσιολογικά καταστρέφονται με το ρυθμό που χαρακτηρίζει κάθε ιστό, δεν αντικαθίστανται επαρκώς. Η μείωση, επομένως, των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων διεγείρει έμμεσα και τα αρχέγονα-πολυδύναμα σε αύξηση της μιτωτικής τους δραστηριότητας, με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται και σε αυτά, η ακτινική βλάβη που έχουν υποστεί. Η μείωση των λειτουργικών κυττάρων θα συνεχιστεί, θα εκδηλωθεί κλινικά η ακτινική βλάβη (συμπτωματολογία και αντικειμενικά ευρήματα) στον ακτινοβολημένο ιστό και ανάλογα με τη δόση, είναι πιθανή, τελικά, η κατάρρευση του ιστού.

Επομένως, ο χρόνος μετά την ακτινοβόληση, στον οποίο εκδηλώνεται η ακτινική βλάβη, είναι άμεση συνάρτηση της διάρκειας ζωής των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων. Για την επιδερμίδα υπολογίζεται σε 15-20 μέρες, ενώ για το επιθήλιο του λεπτού εντέρου, σε 3 ημέρες. Επειδή, φυσιολογικά, οι χρόνοι ζωής των κυττάρων στους ιστούς τύπου Η, είναι της τάξεως ημερών ή λίγων εβδομάδων, στην κλινική ακτινοθεραπεία οι αντιδράσεις τους παρατηρούνται όσο διαρκεί η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο ονομάζονται οξείες αντιδράσεις και οι ιστοί τύπου Η, συχνά αποκαλούνται οξέως αντιδρώντες ιστοί (ΟΞ.Α.Ι).

Μετά από χαμηλές δόσεις, οπότε θα επιβιώσουν στελεχιαία κύτταρα, το διαμέρισμα των ώριμων-λειτουργικών κυττάρων θα αποκατασταθεί πλήρως. Ο χρόνος για την πλήρη αποκατάσταση εξαρτάται από τη δόση, αφού από τη δόση εξαρτάται και το επίπεδο κυτταρικής επιβίωσης των στελεχιαίων κυττάρων.

Στις οξείες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας, συγκαταλέγονται η πτώση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων του περιφερικού αίματος καθώς και οι οξείες αντιδράσεις από τους βλεννογόνους (ακτινική βλεννογονίτιδα). Αντικειμενικά στους βλεννογόνους, παρατηρείται ερυθρότητα του βλεννογόνου, παραγωγή εξιδρώματος, οίδημα και εξέλκωση, ενώ στο δέρμα παρατηρείται ερυθρότητα, απολέπιση και απολέπιση με εξίδρωμα (υγρή απολέπιση). Η συμπτωματολογία οξείων αντιδράσεων ανάλογα με την ακτινοβολούμενη περιοχή περιλαμβάνει δυσκαταποσία (οισοφαγίτιδα), στοματίτιδα, κυστίτιδα, εντερίτιδα κτλ.

### Ανταπόκριση των ιστών τύπου F στην ακτινοβολία

Στους ιστούς τύπου F ο ρυθμός κυτταρικής ανανέωσης είναι βραδύς και γι' αυτό η ακτινική βλάβη εκδηλώνεται μετά από μακρό χρονικό διάστημα, που μπορεί να εκτείνεται έως και

χρόνια μετά την ακτινοβόληση. Γι' αυτό οι αντιδράσεις των ιστών αυτών, ονομάζονται όψιμες ακτινικές αντιδράσεις και αντίστοιχα οι ιστοί αυτοί ονομάζονται όψιμα αντιδρώντες ιστοί (ΟΨ.Α.Ι). Συμβατικά, όψιμες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που παρατηρούνται τρεις ή έξι μήνες μετά από το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Οι όψιμες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας γενικά συνίστανται στη νέκρωση ή/και αντικατάσταση του φυσιολογικού λειτουργικού ιστού από ουλώδη ιστό. Οι όψιμες παρενέργειες που παρατηρούνται στο δέρμα είναι: σκλήρυνση, τηλαγγειεκτασίες, νέκρωση, εξέλκωση και δημιουργία συριγγίων. Για το νευρικό ιστό είναι η απομυελίνωση, νέκρωση και δημιουργία ουλώδους ιστού. Δραματική κλινική έκφραση αυτών είναι η εγκάρσια μυελίτιδα από υπερδοσολόγηση του νωτιαίου μυελού. Για τον οστίτη ιστό όψιμη παρενέργεια είναι η οστεο-νέκρωση, για τον πνεύμονα η πνευμονική ίνωση κ.λ,π. Ουσιαστικό κριτήριο επιτυχίας της ακτινοθεραπευτικής αγωγής είναι η αποφυγή των όψιμων παρενεργειών, αφού αυτές είναι μη αναστρέψιμες και μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή ή την ακεραιότητα του ασθενούς.

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3** ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Οι καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων περιγράφουν τη σχέση μεταξύ της απορροφούμενης δόσης ακτινοβόλησης και του ποσοστού των κυττάρων που επιβιώνουν (δηλ. διατηρούν την αναπαραγωγική τους ικανότητα) μετά την ακτινοβόληση τους. Οι καμπύλες αυτές βασίζονται σε μαθηματικές εξισώσεις της θεωρίας του στόχου.

## 3.1 Θεωρία του Στόχου

Σύμφωνα με την θεωρία του στόχου:

- Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μεταφέρει ενέργεια ασυνεχώς σε διακριτές ποσότητες ενέργειας είτε με σωματιδιακή υπόσταση είτε με την μορφή φωτονίων (quanta). Κάθε τέτοια ποσότητα έχει την έννοια της μικροσκοπικής σφαίρας.
- Κάθε κύτταρο έχει έναν ειδικό αριθμό στόχων, που είναι δυνατό να αδρανοποιηθούν από ένα ή περισσότερα "πλήγματα" της ακτινοβολίας. Πλήγμα θεωρείται η πρόκληση ιοντισμού στο στόχο ή στην περιοχή γύρω από το στόχο, απ' όπου η ενέργεια του ιοντισμού μπορεί να μεταφερθεί στο στόχο. Η αδρανοποίηση όλων των στόχων οδηγεί σε αναπαραγωγικό θάνατο.
- Κάθε χτύπημα στόχου είναι ένα τυχαίο φαινόμενο και κάθε φορά ανεξάρτητο από προηγούμενες πλήξεις.

Στα πλαίσια της θεωρίας του στόχου δημιουργήθηκαν μαθηματικά πρότυπα που περιγράφουν την απόκριση κυττάρων και ιστών στην ακτινοβολία χρησιμοποιώντας φυσικές και βιολογικές παραμέτρους

# 3.1.1 Μαθηματικά πρότυπα απόκρισης κυττάρων στην ακτινοβολία

### α) Αδρανοποίηση ενός στόχου με ένα πλήγμα

Ένα ακτινικό πλήγμα σε μία ευαίσθητη θέση-στόχο οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Αυτή η βλάβη ονομάζεται βλάβη "απλού στόχου-απλού πλήγματος", και περιγράφεται από καμπύλη επιβίωσης όπως αυτή του **Σχήματος 3.1** και από την εκθετική εξίσωση:

$$SF = e^{-D_{D_o}} \qquad (3.1)$$

Όπου SF: surviving fraction = κλάσμα κυτταρικής επιβίωσης

Εάν έχουμε 100, π.χ., κύτταρα και σ' αυτά κατανεμηθούν με τυχαίο τρόπο 100 θανατηφόρα πλήγματα, τότε το 37% (=e<sup>-1</sup>) των κυττάρων-στόχων θα αποφύγει οποιοδήποτε πλήγμα και θα επιβιώσει. Εάν η δόση για να επιβιώσει το 37% των κυττάρων είναι Do, ο αριθμός των θανατηφόρων πληγμάτων ανά κύτταρο μετά από δόση D, θα είναι D/Do. Βακτήρια και ιοί χαρακτηρίζονται από καμπύλες τέτοιας μορφής, αλλά και ορισμένα ανθρώπινα κύτταρα (π.χ. αιμοποιητικού ιστού) ή κύτταρα πολύ ακτινοευαισθητών κακοηθών όγκων.





### β)Αδρανοποίηση πολλαπλών στόχων ενός πλήγματος

Μέσα σε κάθε κύτταρο υπάρχουν Ν στόχοι και, πρέπει όλοι να πληγούν για να καταστραφεί το κύτταρο. Η πιθανότητα ενός στόχου να παραμείνει ακέραιος, μετά από δόση D είναι exp (-D/Do). Επομένως η πιθανότητα να καταστραφεί ένας στόχος είναι 1-exp(-D/Do). Αφού το κύτταρο περιέχει Ν στόχους, η πιθανότητα να πληγούν όλοι και, επομένως το κύτταρο να θανατωθεί, θα είναι: [1-exp(-D/Do)]<sup>N</sup>. Κατά συνέπεια, η πιθανότητα επιβίωσης ενός κυττάρου ισούται με 1- [1-exp (D/Do)]<sup>N</sup>. Αυτή η υπόθεση της κυτταρικής βλάβης, που ονομάζεται βλάβη "πολλαπλών στόχων-απλού πλήγματος" παράγει διφασικές καμπύλες όπως του *Σχήματος 3.2*. Η καμπύλη αυτή σχεδιάστηκε αρχικά από τους Puck και Marcus το 1956 και περιγράφουν την καμπύλη επιβίωσης κυττάρων θηλαστικών.

Το μοντέλο αυτό εμφανίζει μια περιοχή "ώμου" σε χαμηλές δόσεις ενώ η εκθετική σχέση παρατηρείται στις υψηλότερες δόσεις. Η περιοχή του "ώμου" παριστάνει το εύρος της δόσης που "αναλώνεται" λόγω της επιδιορθώσεως της μη θανατηφόρας βλάβης.



**Σχημα 3.2:** Οι καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων των θηλαστικών, είναι διφασικές. Στις ψηλές δόσεις τα κύτταρα γίνονται πιο ευαίσθητα, με αποτέλεσμα αύξηση της καμπυλότητας. Στο δεξιό διάγραμμα η επιβίωση περιγράφεται με λογαριθμική κλίμακα.

Η υπόθεση αυτή περιγράφει ικανοποιητικά την κυτταρική επιβίωση σε δόσεις εκτός του "ώμου", αλλά όχι στην περιοχή του ώμου, όπου αντιστοιχούν οι δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κερματισμένη ακτινοθεραπεία.

Στο **Σχήμα 3.3** αναπαρίστανται οι καμπύλες επιβίωσης και ταυτόχρονα και από τα δύο παραπάνω πρότυπα. Διακρίνονται οι εξής παράμετροι:

- η δόση Do, που περιγράφει την κλίση του ευθυγράμμου τμήματος της καμπύλης
  και είναι η δόση, που μειώνει το ποσοστό (και όχι τον απόλυτο αριθμό) των
  κυττάρων που επιβιώνουν κατά 37% (=e<sup>-1</sup>).
- ο αριθμόs n, που είναι το σημείο όπου η προέκταση του ευθύγραμμου τμήματος της καμπύλης, τέμνει τον κατακόρυφο άξονα και λέγεται αριθμός προεκβολής. Ο αριθμός n αντιστοιχεί στον αριθμό των ευαίσθητων θέσεων-στόχων του κυττάρου.
   Με n=1 (θεωρία απλού στόχου) υπάρχει μόνο μία ευαίσθητη θέση-στόχος, μέσα στο κύτταρο, που η καταστροφή της είναι αρκετή για να θανατωθεί το κύτταρο.
- Το σημείο, που η ανωτέρω προέκταση τέμνει τον οριζόντιο άξονα (σε 100% επιβίωση, SF=1), ονομάζεται δόση κατωφλίου (quasi-threshold dose), και συμβολίζεται με D<sub>q</sub>. Η D<sub>q</sub> είναι η δόση που "αναλώνεται" λόγω της επιδιορθώσεως της μη θανατηφόρας βλάβης. Η Do, αντανακλά την ενδογενή κυτταρική ευαισθησία στην ακτινοβολία και τα N και D, χαρακτηρίζουν το μέγεθος του "ώμου", δηλαδή τη δυνατότητα επιδιορθώσεως της μη θανατηφόρας βλάβης.



**Σχήμα3.3:** Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης όπως περιγράφονται με τη θεωρία του στόχου

Πλέον σύγχρονη θεώρηση είναι το γ) <u>γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο (LQ model)</u>. Η διαφορά των παραπάνω προτύπων με το LQ πρότυπο είναι ότι δεν περιγράφουν την επίδραση βιολογικών παραμέτρων που μεταβάλλουν το αποτέλεσμα (κλάσμα επιβίωσης).

# 3.2 Γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο (LQ model)

Με σκοπό την καλύτερη περιγραφή των πειραματικών δεδομένων στην περιοχή των δόσεων της κερματισμένης ακτινοθεραπείας, σχηματίστηκε η υπόθεση της ύπαρξης μέσα στο κύτταρο πολλών ισοδύναμων θέσεων-στόχων, από τις οποίες μία μόνο εάν προσβληθεί, το κύτταρο καταστρέφεται. Οι στόχοι αυτοί είναι διπλοί, δηλαδή κάθε ένας απαρτίζεται από ζεύγος θέσεων (ίσως η διπλή έλικα του DNA).

Έτσι μπορούμε να διακρίνουμε δυο ειδών βλάβες (*Εικόνα 3.1*):

α) Τη βλάβη με απλό ακτινικό πλήγμα κατά την οποία καταστρέφονται δια μιας και οι δύο θέσεις του ζεύγους **ΒΛΑΒΗ ΤΥΠΟΥ Α** και

β) τη βλάβη με ξεχωριστά πλήγματα, των δύο θέσεων του ζεύγους, που πρέπει να αλληλεπιδράσουν για να προκύψει θανατηφόρα βλάβη BΛABH ΤΥΠΟΥ Β



Εικόνα 3.1: Σχηματική αναπαράσταση βλάβης τύπου Α και βλάβης τύπου Β σύμφωνα με το LQ πρότυπο

Στην περίπτωση που δε λάβει χώρα αλληλεπίδραση, ή πληγεί μόνο η μία από τις δύο θέσεις, τότε το κύτταρο έχει υποστεί μη θανατηφόρο επίδραση, την οποία μπορεί να επιδιορθώσει.

Η βλάβη του πρώτου τύπου αποδεικνύεται ότι είναι γραμμικά ανάλογη της δόσης και ισούται με **exp(-αD)**, όπου α ένας θετικός συντελεστής αναλογίας, ενώ η βλάβη του δευτέρου τύπου, ισούται με **exp(-βD<sup>2</sup>)**, όπου β ένας συντελεστής αναλογίας επίσης. Στις χαμηλές δόσεις ή στο χαμηλό ρυθμό δόσης, επικρατούν οι βλάβες απλού πλήγματος (τύπου α), ενώ με την αύξηση της δόσης, αρχίζει να αποκτά σημασία η βλάβη του δεύτερου τύπου (τύπου β).

Έτσι το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων, μετά δόση D εφάπαξ, είναι

 $SF = exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (3.2)$ 

Στην περίπτωση που οι προκύπτουσες βλάβες, με τους δύο ανωτέρω μηχανισμούς, είναι ποσοτικά ίσες μεταξύ τους, ισχύει: exp(-αD) = exp(- $\beta$ D<sup>2</sup>) ή αD =  $\beta$ D<sup>2</sup> ή D =  $\alpha/\beta$ . Ο λόγος  $\alpha/\beta$ , είναι χαρακτηριστικός για τα διάφορα είδη κυττάρων με μονάδα μέτρησης το Gy.

Το πρότυπο LQ, δίνει καμπύλη επιβιώσεως με κλίση που αυξάνεται συνεχώς. Το αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης προέρχεται από τη σύνθεση δύο συνιστωσών: Στοιχείο «**α**» που είναι κυτταρικός θάνατος λόγω βλαβών που δεν διορθώνονται και στοιχείο «**β**» που είναι κυτταρικός θάνατος λόγω βλαβών που μπορούν να διορθωθούν. Η καμπύλη επιβίωσης είναι η σύνθεση αυτών των δύο καμπυλών. Η γραμμική περιοχή καθορίζεται από το α ενώ η κυρτότητα της καμπύλης από το β (*Σχήμα 3.4*).

Όταν η τιμή του α/β είναι σχετικά μικρή, τότε η αντίστοιχη καμπύλη επιβίωσης έχει πιο μεγάλη κυρτότητα (δηλ. μεγαλύτερη ικανότητα επιδιόρθωσης). Αυτή η παρατήρηση ενέχει

μεγάλη κλινική σημασία, αφού αποτελεί και τη βιολογική βάση του τρόπου με τον οποίο αντιδρούν οι διάφοροι ιστοί στην κερματισμένη ακτινοθεραπεία.



**Σχήμα 3.4:** Γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο. Ο λόγος α/β αντιστοιχεί στη δόση που η βλάβη τύπου Α είναι ίση με τη βλάβη τύπου Β.

Η επιτυχία του προτύπου LQ και η ευρεία αποδοχή του στην κλινική ραδιοβιολογία και την ακτινοθεραπεία, οφείλεται στην ακρίβεια και την απλότητα του. Με απλές μαθηματικές σχέσεις και ελάχιστες παραμέτρους, περιγράφει την εξάρτηση της ισοδραστικής δόσης από τη δόση ανά συνεδρία, για τους οψίμως και οξέως αντιδρώντες φυσιολογικούς ιστούς (ΟΨ.Α.Ι. και ΟΞ.Α.Ι.) και τους κακοήθεις όγκους.

- Παρατηρήσεις στην τιμή του λόγου α/β
- Μικρή τιμή του λόγου α/β παριστάνεται με μεγάλη κυρτότητα στην καμπύλη επιβίωσης (ευρύς ώμος δηλαδή μεγάλη ικανότητα επιδιόρθωσης ακτινικής βλάβης) και δηλώνει μεγάλη ευαισθησία στον κερματισμό της δόσης.
- Μεγάλη τιμή του λόγου α/β παριστάνεται με μεγάλη γραμμικότητα στην καμπύλη επιβίωσης (μικρός ώμος δηλαδή μικρή ικανότητα επιδιόρθωσης ακτινικής βλάβης) και δηλώνει μικρή ευαισθησία στον κερματισμό της δόσης.

# <u>Βιολογική σημασία του λόγου α/β</u>

Ο λόγος α/β (Gy) είναι όπως ήδη αναφέρθηκε χαρακτηριστικός για κάθε είδος ιστού και περιγράφει την ευαισθησία του ιστού στον κερματισμό της δόσης. Η ευαισθησία στον κερματισμό είναι μεγαλύτερη στους οψίμως αντιδρώντες ιστούς (βραδεία ανανέωση κυττάρων) από ότι στους οξέως αντιδρώντες (ταχεία ανανέωση κυττάρων) και στους περισσότερους κακοήθεις όγκους. Η διαφορά αυτή έχει ποσοτικοποιηθεί με το λόγο α/β του γραμμικού-τετραγωνικού προτύπου. Στο *Σχήμα 3.5* φαίνεται η διαφορά στην ανταπόκριση των ΟΞ.Α.Ι από τους ΟΨ.Α.Ι. Αυξάνοντας τη δόση ανά συνεδρία η βλάβη που προξενείται στους ΟΨΑΙ αυξάνεται κατά πολύ περισσότερο σε σχέση με τους ΟΞ.Α.Ι.



<u>Σχήμα 3.5:</u> Ανταπόκριση ΟΞΑΙ και ΟΨΑΙ στον κερματισμό της δόσης

Ο λόγος α/β έχει μεγάλες τιμές (≥10) για ταχέως αναδιπλασιαζόμενους ιστούς (βλεννογόνος και κακοήθεις όγκοι), ενώ έχει μικρές τιμές (<5) για βραδέως αναδιπλασιαζόμενους ιστούς (νευρικά κύτταρα, χαμηλής κακοήθειας όγκοι). Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται οι τιμές του λόγου α/β σε ανθρώπινους ιστούς και όγκους. Σε ορισμένα νεοπλάσματα όπως το μελάνωμα, ο προστάτης και ο μαστός φαίνεται ότι ο λόγος α/β λαμβάνει χαμηλή τιμή, της τάξης 0.5 έως 4Gy.

### <u>Πίνακας 3.1</u>

Οξείες αντιδράσεις	α/β (Gy)	Αναφορά	
Δέρμα, ερύθημα	8,8 (6,9-11,6)	Turesson & Thames (1989)	
Δέρμα, απολέπιση	12,3 (7,8-18,6)	Bentzen et al. (1988)	
Όψιμες αντιδράσεις			
Δέρμα, τηλαγγειεκτασία	2,8 (1,7-3,8)	Turesson & Thames (1989)	
Δέρμα, ίνωση	1,7(0,6-2,6)	Bentzen and Overgaard (1991)	
Πνεύμονας ,πνευμονίτιδα	4,0(2,2-5,8)	Bentzen et al. (2000)	
Μυελός, Μυελίτιδα	<3,3	Dische et al. (1981)	
Όγκοι			
Τραχ. μήτρας	<13,9	Watson (1978)	
Γλώσσα	7,2	Maciejewski et al.(1989)	
Ρινοφάρυγγας	16	Lee et al. (1995)	
Δέρμα	8,5	Trott et al. (1984)	
Προστάτης	1,5-3	Brenner/Fowler	
Μαστός	4	Yarnold/Owen	
Μελάνωμα	0,6	Bentzen et al.(1989)	

Τιμές του λόγου α/β σε ανθρώπινους ιστούς και όγκους

Γενικά, για όγκους με υψηλή τιμή α/β η συνολική δόση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τον τοπικό έλεγχο ενώ εάν η τιμή α/β είναι χαμηλή, η συνολική δόση αλλά και η δόση ανά συνεδρία καθορίζουν εξίσου το αποτέλεσμα.

### 3.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης

### 1) Κλασματοποίηση δόσης

Εάν η συνολική δόση κατανέμεται σε κλάσματα δόσης ίδιου μεγέθους ανά χρονικά διαστήματα, που επιτρέπουν την επιδιόρθωση της μη θανατηφόρα βλάβης μεταξύ των συνεδριών, ο 'ώμος' στην καμπύλη επιβίωσης επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Έτσι, η 'ισοδύναμη' καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης αποκτά μικρότερη κλίση. Όπως φαίνεται από το **Σχήμα 3.6** όταν η δόση κατανέμεται σε συνεδρίες, προκειμένου να έχουμε το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει η συνολική δόση να αυξηθεί.

Μειώνοντας τη δόση ανά συνεδρία μειώνουμε τις βλάβες που προξενούνται στους φυσιολογικούς ιστούς και μάλιστα οι ΟΨ.Α.Ι έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στον κερματισμό της δόσης από τους όγκους και τους ΟΞ.Α.Ι. Στην κερματισμένη ακτινοθεραπεία

είναι κοινός τόπος ότι το μέγεθος της δόσης ανά συνεδρία παίζει μεγάλο ρόλο στην εμφάνιση όψιμων παρενεργειών.





**Σχήμα 3.6:** Επίδραση του φαινομένου της κλασματοποίησης της δόσης (fractionation) στην καμπύλη επιβίωσης για i) τον όγκο και ii) τους υγιείς ιστούς

### 2) <u>Ρυθμός δόσης (dose rate)</u>

Όσο αυξάνεται ο ρυθμός δόσης, αυξάνεται και ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται, ενώ οι καμπύλες επιβιώσεως χάνουν προοδευτικά τον "ώμο" και αποκτούν μεγαλύτερη κλίση.





**Σχήμα 3.7:** Επίδραση του φαινομένου της αλλαγής του ρυθμού δόσης στην καμπύλη επιβίωσης για i) τον όγκο και ii) τους υγιείς ιστούς

### 3) Τιμή της LET (γραμμικά εναποτιθέμενη ενέργεια)

Όσο αυξάνεται η τιμή της LET, αυξάνεται και ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται, ενώ οι καμπύλες επιβιώσεως χάνουν προοδευτικά τον "ώμο" και αποκτούν μεγαλύτερη κλίση





### 4) <u>Επίδραση οξυγόνου</u>

Η παρουσία οξυγόνου επιφέρει επαύξηση της ακτινικής βλάβης. Το οξυγόνο πρέπει να είναι 'παρόν' κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης ή μέχρι 5 ms μετά από αυτή.

- Αντιδρά με ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα την αλλαγή της χημικής σύστασης του στόχου
- Μονιμοποιεί τη βλάβη

Ως λόγος επαυξήσεως οξυγόνου (OER) ορίζεται ο λόγος της δόσης που απαιτείται για κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό υποξικές συνθήκες, προς τη δόση που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα υπό συνθήκες επαρκούς οξυγονώσεως. Για την ακτινοβόληση με ακτίνες Χ, ο OER έχει τιμή περίπου 3.



**Σχήμα3.9:** Καμπύλη επιβίωσης κυττάρων σε συνθήκες επαρκούς οξυγόνωσης / υποξικές συνθήκες

### 5) Κυτταρικός κύκλος

Η ακτινοευαισθησία είναι μέγιστη στη φάση G2-M του κυτταρικού κύκλου και ελάχιστη στη φάση S.

### 3.4 Τα 5R της ακτινοθεραπείας

Με την αύξηση των πειραματικών δεδομένων διαπιστώθηκε η ύπαρξη των παραγόντων που επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση μετά από ακτινοβόληση, όπως η οξυγόνωση, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η ανακατανομή στις φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Οι παράγοντες αυτοί και ο ρόλος τους στην κερματισμένη ακτινοβόληση συνοψίζονται ως τα 5R της ραδιοβιολογίας: 1) Επιδιόρθωση (Repair), 2) Επαναποικισμός (Repopulation), 3) Ανακατανομή (Redistribution), 4) Επανοξυγόνωση (Reoxygenation) 5) Ενδογενής ακτινοευαισθησία (Intrinsic Radiosenitivity).

#### 🚣 Επιδιόρθωση (Repair)

Τα κύτταρα υφίστανται μη θανατηφόρες ακτινικές βλάβες που είναι δυνατόν να επιδιορθωθούν με τη βοήθεια ενζυμικών μηχανισμών εάν το κύτταρο δεν επανακτινοβοληθεί για μερικές ώρες (1-3 ώρες). Εάν τα κύτταρα υποστούν περαιτέρω βλάβη στο DNA πριν προλάβουν να επιδιορθώσουν την προηγούμενη ακτινική βλάβη, τότε είναι δυνατόν οι δύο βλάβες να συνδυαστούν και έτσι η υπο-θανατηφόρα βλάβη.

Στο φαινόμενο της επιδιόρθωσης οφείλεται η ύπαρξη "ώμου" στην περιοχή των χαμηλών δόσεων καθώς και η επανάληψη του επί κερματισμένης ακτινοβολήσεως, με αποτέλεσμα την αύξηση της ισοδραστικής δόσης με την κερματισμένη ακτινοβόληση.

### <u>Επαναποικισμός (Repopulation)</u>

Τα φυσιολογικά κύτταρα που καταστρέφονται από την ακτινοβολία, αντικαθίστανται με τη βοήθεια των ομοιοστατικών μηχανισμών, από τις διαθέσιμες κυτταρικές δεξαμενές. Αυτό επιτυγχάνεται με τρεις κυρίως τρόπους:

- Με μείωση του χρόνου κυτταρικού κύκλου.
- Με αύξηση του κλάσματος υπό αναπαραγωγή (Growth fraction).
- Με μείωση του ποσοστού απώλειας κυττάρων (Cell loss factor).

Στο ανθρώπινο δέρμα η κινητοποίηση των μηχανισμών και ο επαναποικισμός αρχίζει μετά από 3-4 εβδομάδες, ενώ στο βλεννογόνο του εντέρου μετά από 10-14 ημέρες. Οι κακοήθεις όγκοι επαναποικίζονται επίσης με μηχανισμούς παρόμοιους με τους ανωτέρω. Μερικοί μάλιστα, με τόσο ταχύ ρυθμό που, κάποιες φορές ξεπερνά το ρυθμό της ακτινικής καταστροφής τους, με αποτέλεσμα την αδυναμία τοπικού ελέγχου του όγκου. Συμπερασματικά το φαινόμενο του επαναποικισμού παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των κακοήθων όγκων και στις οξείες αντιδράσεις των φυσιολογικών ιστών ενώ δεν συνυπολογίζεται στην περίπτωση των ΟΨΑΙ για το διάστημα των 6-7 εβδομάδων που διαρκεί η ακτινοθεραπεία.

#### <u>Ανακατανομή (Redistribution)</u>

Η κυτταρική ακτινευαισθησία διαφέρει κατά τις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Είναι μεγαλύτερη στη φάση M και στο όριο G/S, ενώ είναι σχετικά μικρή στη φάση S. Mε την ακτινοβόληση θανατώνονται εκλεκτικά τα κύτταρα που βρίσκονται σε πιο ακτινευαίσθητες φάσεις. Ταυτόχρονα τα ακτινοβολημένα κύτταρα, έχει παρατηρηθεί ότι συσσωρεύονται στην προμιτωτική φάση G2. Αποτέλεσμα των φαινομένων αυτών είναι ο σχετικός συγχρονισμός των υπόλοιπων κυττάρων. Επομένως εάν επόμενη δόση χορηγηθεί τη στιγμή που τα κύτταρα περνούν όλα μαζί από φάση που είναι ακτινευαίσθητα, τότε επιτυγχάνεται η μέγιστη δυνατή κυτταροκτονία. Πρακτικά είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των κατάλληλων χρονικών στιγμών για τις επόμενες ακτινοβολήσεις. Επομένως το φαινόμενο της ανακατανομής είναι αμφίβολης κλινικής σημασίας. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι στις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (1-3Gy), δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην ακτινευαισθησία σε συνάρτηση με τη φάση του κυτταρικού κύκλου.

### Επανοξυγόνωση (Re-oxygenation)

Η κλασματική χορήγηση της ακτινοβολίας επιτρέπει τη σταδιακά καλύτερη οξυγόνωση των κυττάρων του όγκου, αφού βαθμιαία μειώνονται οι διατροφικές απαιτήσεις, λόγω της

κυτταρικής καταστροφής. Η επανοξυγόνωση αυξάνει την ακτινευαισθησία των κυττάρων του όγκου, αυξάνει, όμως και την αναπαραγωγική και επανορθωτική ικανότητα των κακοηθών κυττάρων.

### Ενδογενής ακτινοευαισθησία (Intrinsic Radiosensitivity)

Είναι η βιολογική παράμετρος που αναφέρεται στο μέγεθος της ανταπόκρισης του όγκου / ιστού μετά από ακτινοβόληση. Ένα μέτρο της ενδογενούς ακτινοευαισθησίας που χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα είναι το κλάσμα κυτταρικής επιβίωσης μετά από χορήγηση 2Gy (SF<sub>2</sub>). Η δόση αυτή χρησιμοποιείται επειδή είναι η πιο συνηθισμένη δόση ανά συνεδρία στην ακτινοθεραπεία αλλά και είναι αρκετά μικρή ώστε να περιγράφει την αρχική κλίση των καμπυλών επιβίωσης. Η ακτινοευαισθησία ενός ιστού σύμφωνα με το νόμο Bergonie-Tribondeau είναι ανάλογη της μιτωτικής δραστηριότητας και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης των κυττάρων του.

### 3.5 Μαθηματικός φορμαλισμός – Βασικές εξισώσεις του L-Q προτύπου

Όπως προαναφέρθηκε σύμφωνα με το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο, μετά από ακτινοβόληση κυττάρων με δόση D, το ποσοστό κυτταρικής επιβίωσης δίνεται από τη σχέση

$$SF = \exp(-aD - \beta D^2)$$
 (3.2)

όπου α και β σταθερές.

Το αρνητικό πρόσημο στην παρένθεση υποδηλώνει τη μείωση της κυτταρικής επιβίωσης με την αύξηση της δόσης.

Το Βιολογικό αποτέλεσμα (Ε) ορίζεται (Barendsen 1982) ως συνάρτηση του ποσοστού κυτταρικής επιβίωσης SF:

$$E = -InSF = \alpha D + \beta D^2 \quad (3.3)$$

Διαιρώντας την παραπάνω εξίσωση με α προκύπτει η <u>βιολογικά δραστική δόση - Biologically</u> <u>Effective Dose (BED),</u> που περιγράφει το βιολογικό αποτέλεσμα ακτινοβόλησης με δόση d

$$BED = E / a = D \cdot \left[ 1 + \frac{D}{(\alpha / \beta)} \right] \quad (3.4)$$

Για κερματισμένη αγωγή n συνεδριών δόσης d (D=nd) η βιολογικά δραστική δόση θα ισούται με

$$BED = E / a = n \cdot d \left[ 1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)} \right]$$
(3.5)

Στον τύπο αυτό η βιολογικά δραστική δόση είναι ανάλογη της συνολικής φυσικής δόσης D=nd, με συντελεστή αναλογίας την παράσταση μέσα στην παρένθεση. Η παράσταση αυτή ονομάζεται σχετική δραστικότητα (Relative Effectiveness, R.E) ώστε:

Η RE λαμβάνει υπ'όψην τις φυσικές παραμέτρους μιας ακτινοθεραπευτικής αγωγής (π.χ. δόση ανά συνεδρία/ρυμός δόσης) αλλά και τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους (π.χ. λόγο α/β).

Εύκολα αποδεικνύεται ότι

$$RE = 1 + \frac{B\lambda\dot{\alpha}\beta\eta\,\tau\upsilon\pi\sigma\upsilon\,B\,[\exp(-\beta d^2)]}{B\lambda\dot{\alpha}\beta\eta\,\tau\upsilon\pi\sigma\upsilon\,A\,[\exp(-\alpha d)]}$$
(3.7)

Η BED ταυτίζεται με τη συνολική φυσική δόση όταν RE=1, δηλαδή όταν η δόση χορηγείται με πολλά, πολύ μικρού μεγέθους κλάσματα δόσης (δηλ.d→0). Δηλαδή, η BED αναπαριστά τη φυσική δόση που θα επιφέρει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα με το αν η δόση αυτή χορηγούνταν με άπειρες μικρές δόσεις ανά συνεδρία (ή στην περίπτωση συνεχούς ακτινοβόλησης με πολύ χαμηλό ρυθμό δόσης).

Η BED αποτελεί δείκτη αξιολόγησης ενός ακτινοθεραπευτικού σχήματος συγκεκριμένης κλασματοποίησης (έτσι όπως ορίζεται από τη συνολική δόση αλλά και τη δόση ανά συνεδρία) και αφορά συγκεκριμένο ιστό που χαρακτηρίζεται από το λόγο α/β. Από την εξίσωση προκύπτει ότι αν η συνολική φυσική δόση παραμείνει σταθερή η BED θα αυξηθεί αν αυξηθεί η δόση ανά συνεδρία και η αύξηση αυτή θα είναι μεγαλύτερη για ιστούς με χαμηλό λόγο α/β σε σχέση με τους ιστούς μεγαλύτερου λόγου α/β (**Πίνακας 3.2**).

### <u>Πίνακας 3.2</u>

Τιμές της BED (Gy) για συνολική δόση D=60Gy και διάφορες τιμές της δόσης ανά συνεδρία και του λόγου α/β.

α/β (Gy)	Δόση ανά συνεδρία (Gy)			
	2	3	4	
3	100	120	140	
5	84	96	108	
10	72	78	84	
15	68	72	76	

Εάν δύο ακτινοθεραπευτικά σχήματα με αριθμό συνεδριών n1 και n2 και δόση ανά συνεδρία d1 και d2 αντίστοιχα έχουν το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα (Ε) τότε θεωρούνται ισοδραστικά και επομένως θα έχουν την ίδια τιμή BED.

$$n_1 \cdot d_1 \left[ 1 + \frac{d_1}{(\alpha / \beta)} \right] = n_2 \cdot d_2 \left[ 1 + \frac{d_2}{(\alpha / \beta)} \right]$$

Ο λόγος α/β μπορεί να εκτιμηθεί εάν οι παράμετροι D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, d<sub>1</sub> και d<sub>2</sub> είναι διαθέσιμες από κλινικά δεδομένα.

Οι τιμές α/β υπολογίζονται και από γενετικές-πειραματικές μελέτες, κατά την ακτινοβόληση πειραματόζωων, αν και οι μετρήσεις αυτές δεν μπορούν να αναπαράγουν τις ακριβείς πραγματικές τιμές για ανθρώπινους ιστούς. Χρειάζεται αρκετή προσοχή στην επιλογή της τιμής της παραμέτρου α/β για τον υπολογισμό της BED και είναι ασφαλέστερο να χρησιμοποιείται ένα εύρος τιμών αναφορικά με κάθε ιστό.

Η τιμή της BED εκφράζεται σε μονάδες δόσης (Gy) με επίθημα την τιμή του α/β που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό. Για μία δεδομένη φυσική δόση όσο μικρότερη είναι η τιμή του α/β τόσο μεγαλύτερη θα είναι η τιμή της BED όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 3.2**.

### Παρατηρήσεις για τον υπολογισμό και χρήση της BED στην κλινική πράξη

Ο υπολογισμός της BED γίνεται σε ένα σημείο και συνήθως στο σημείο χορήγησης της δόσης (dose prescription point) όπου η φυσική δόση αποδίδεται στο 100%. Επομένως, η BED δεν αντικατοπτρίζει το βιολογικό αποτέλεσμα σε μια μεγάλη περιοχή ακτινοβόλησης (π.χ. στον όγκο στόχο-PTV) όπου μπορεί να υπάρχει ανομοιογένεια στην κατανομή της φυσικής δόσης. Για παράδειγμα στην περίπτωση περιοχής υπερδοσιασμού (hot spot) αυτό σημαίνει ότι αυξάνει η απόλυτη τιμή της δόσης ανά συνεδρία αλλά και η συνολική φυσική δόση με αποτέλεσμα η αύξηση στην τιμή της BED να είναι ποσοστιαία μεγαλύτερη απ' ότι η αύξηση στην φυσική δόση αυμβαίνει στην περίπτωση περιοχής υποσοστιαία μεγαλύτερη απ' ότι η αύξηση στην φυσική δόση.



**Εικόνα 3.2** Περιοχή ακτινοβόλησης με hot spot και cold spot. Γραφικά παριστάνεται η αύξηση και η μείωση αντίστοιχα στη συνολική φυσική δόση (Dose) και στην βιολογικά δραστική δόση (BED) σε σχέση με τη δόση χορήγησης

Σε σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, όπως στην εξωτερική ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), η ανομοιογένεια είναι αρκετά μεγάλη στις περιοχές ακτινοβόλησης. Η έννοια της BED αντικαθίσταται από την έννοια της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (Equivalent Uniform Dose) καθώς οι ραδιοβιολογικοί υπολογισμοί γίνονται πιο πολύπλοκοι ώστε να συνυπολογίζουν το φαινόμενο της αλλαγής της τιμής BED ανά voxel στην περιοχή ακτινοβόλησης και να καταλήγουν σε ολοκλήρωμα των τιμών της BED για όλη την περιοχή ακτινοβόλησης. Πρόκειται για ογκομετρικά μοντέλα όπου στον υπολογισμό της βιολογικά δραστικής δόσης είναι απαραίτητος και ο συνυπολογισμός του όγκου ακτινοβολούμενου ιστού.

Σε περίπτωση πολλαπλών φάσεων μιας τεχνικής ακτινοθεραπείας ή ακόμα και σε συνδυασμό διαφορετικών τεχνικών ακτινοθεραπείας η συνολική βιολογικά δραστική δόση μπορεί να υπολογιστεί σαν άθροισμα των επιμέρους BED αν και ο όγκος της ακτινοβολητέας περιοχής με όποιες ανομοιογένειες στην κατανομή της δόσης δεν συνυπολογίζεται ως παράμετρος στον υπολογισμό της BED.

Τα όρια ανοχής των φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία έχουν διατυπωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία με βάση τον κλασσικό κερματισμό της δόσης (2Gy/συνεδρία). Μια πρακτική εναλλακτική για εύκολη σύγκριση ισοδραστικών ακτινοθεραπευτικών σχημάτων όσον αφορά τη δόση στον όγκο αλλά και τη δόση ανοχής στους φυσιολογικούς ιστούς είναι η μετατροπή της BED είναι η ισοδραστική δόση σε 2Gy/συνεδρία (EQD<sub>2</sub>).

$$BED(d) = BED(2Gy) \Rightarrow D \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}\right) = D_{ref} \cdot \left(1 + \frac{2}{\alpha / \beta}\right) \Rightarrow D_{ref} = D \cdot \frac{d + (\alpha / \beta)}{2 + (\alpha / \beta)} \Rightarrow EQD_2 = nd \cdot \frac{d + (\alpha / \beta)}{2 + (\alpha / \beta)} \quad (3.8)$$

Το πλεονέκτημα της EQD₂ εν αντιθέσει με την BED είναι ότι αριθμητικά μπορεί να συγκριθεί με τη φυσική δόση.

Ο παραπάνω μαθηματικός φορμαλισμός προϋποθέτει ότι οι συνεδρίες απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 6-8 ώρες για να θεωρείται ότι επιδιορθώνεται η μη θανατηφόρα βλάβη. Επίσης ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός κατά το διάστημα που διαρκεί η ακτινοθεραπευτική αγωγή θεωρείται αμελητέος. Γι'αυτό το λόγο, το πρότυπο ισχύει χωρίς άλλες προσθήκες ή περιορισμούς για τους οψίμως αντιδρώντες ιστούς, ενώ για τους οξέως αντιδρώντες ιστούς και τους κακοήθεις όγκους υπεισέρχεται το φαινόμενο του πολλαπλασιασμού των κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αποτέλεσμα την επαναποίκηση των ιστών αυτών με την πάροδο του χρόνου. Το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο (LQ) προκειμένου να ενσωματώσει τα παραπάνω φαινόμενα (επαναποικισμού και επιδιόρθωσης) τροποποιείται και η τροποποίηση αυτή αναλυτικά περιγράφεται στις παραγράφους που ακολουθούν.

### 3.5.1 L-Q τροποποίηση λόγω επαναποικισμού

Τα κύτταρα των κακοήθων όγκων εμφανίζουν μιτωτική δραστηριότητα και γι'αυτό ο υπολογισμός της βιολογικά δραστικής δόσης για τους κακοήθεις όγκους θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει το φαινόμενο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (επαναποικισμού).

Σύμφωνα με την υπόθεση ότι τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται με εκθετικό ρυθμό (με σταθερά K), Νο κύτταρα μετά από χρόνο t θα γίνουν

$$N = N_o \exp(-Kt) \quad (3.9)$$

Σε χρόνο t= t<sub>pot</sub> όπου t<sub>pot</sub> ο δυνητικός χρόνος διπλασιασμού των κυττάρων, τα κύτταρα θα γίνουν 2N<sub>o</sub>, δηλ.

$$2N_o = N_o \exp(K \cdot t_{pot}) \Longrightarrow K = \frac{\ln 2}{a \cdot t_{pot}}$$
(3.10)

Ο επαναποικισμός των κακοήθων νεοπλασμάτων έχει αντίθετη δράση από την ακτινοβολία, επομένως η βασική εξίσωση στο LQ μεταβάλλεται σε

$$BED = D \times RE - KT \quad (3.11)$$

Όπου Κ είναι η σταθερά επαναποικισμού και Τ ο συνολικός χρόνος ακτινοθεραπείας σε ημέρες. Η τιμή της σταθεράς Κ είναι συνήθως 0.5-0.9Gy/ημ και εξαρτάται από την ταχύτητα επαναποικισμού του νεοπλάσματος.

Επειδή έχει αποδειχθεί ότι η ταχεία αναγέννηση του όγκου αρχίζει περίπου  $T_d$ =21-28 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, η βιολογικά δραστική δόση υπολογίζεται

$$BED = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}\right) - K(T - T_d) \quad (3.12)$$

Ο παραπάνω τύπος ισχύει για νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου, ουροδόχου κύστης, τραχήλου μήτρας και πνεύμονα ενώ δε φαίνεται να υπάρχει σημαντικός επαναποικισμός για καρκίνο μαστού, προστάτη και ορθού.

Ο **Πίνακας 3.3** δίνει κάποιους υπολογισμούς χρησιμοποιώντας το παραπάνω πρότυπο για διάφορες τιμές της σταθεράς επαναποικισμού και διάφορες τιμές α/β.

### Πίνακας 3.3

Τιμές της BED (Gy) για συνολική δόση D=64Gy (2Gy/συνεδρία) με συνολικό χρόνο θεραπείας 44 μέρες ,για διάφορες τιμές της σταθεράς Κ και διάφορες τιμές του λόγου α/β, θεωρώντας ότι ο χρόνος Τ<sub>d</sub> που ξεκινά το φαινόμενο του επαναποικισμού είναι 21 μέρες.

	α/β=5 Gy	α/β=10 Gy	α/β=15 Gy
K=0.25Gy/ημέρα	84.1	71.3	67.0
K=0.5 Gy/ημέρα	78.6	65.8	61.5
K=0.75 Gy/ημέρα	73,1	60.3	56.0

Το παραπάνω μοντέλο επαναποικισμού είναι και το επικρατέστερο για τις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις όπου ο χρόνος θεραπείας υπερβαίνει το χρόνο T<sub>d</sub>. Στις περιπτώσεις επιταχυνόμενων βραχέων σχημάτων ακτινοθεραπείας προτείνεται η χρήση ενός άλλου μοντέλου επαναποικισμού, που βασίζεται στην προοδευτική μείωση του παράγοντα απώλειας κυττάρων (cell loss factor), οπότε και η αντίστοιχη εξίσωση της βιολογικά δραστικής δόσης γίνεται περισσότερο πολύπλοκη.

### 3.5.2 L-Q τροποποίηση λόγω ατελούς επιδιόρθωσης μη θανατηφόρας βλάβης

Στα σχήματα με πολλαπλές ημερήσιες συνεδρίες (σχήματα υπερκερματισμού) η επιδιόρθωση της μη θανατηφόρα βλάβης μεταξύ των συνεδριών μπορεί να μην είναι πλήρης. Στην περίπτωση αυτή εισάγεται στο LQ ο παράγοντας ατελούς επιδιόρθωσης

$$BED = nd\left(\frac{(1+h_m) \cdot d}{\alpha \, / \, \beta}\right) \quad (3.13)$$

Όπου h<sub>m</sub> συντελεστής διόρθωσης που σχετίζεται με την ατελή επιδιόρθωση κατά τα μεσοδιαστήματα των ημερησίων συνεδριών. Οι τιμές του παράγοντα h<sub>m</sub> ταξινομούνται σε πίνακες ανάλογα με το χρόνο ημίσειας ζωής (T<sub>1/2</sub>), το μεσοδιάστημα μεταξύ των συνεδριών

(h) και το συνολικό αριθμό συνεδριών ανά ημέρα. Για να είναι επαρκής η επιδιόρθωση της μη θανατηφόρας ακτινικής βλάβης μεταξύ των συνεδρίων ώστε να αποφευχθεί η αυξημένη νοσηρότητα το ελάχιστο διάστημα μεταξύ συνεδριών πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 έως 6 ώρες. Στη διεθνή βιβλιογραφία (Dale and Jones 2007) υπάρχει περαιτέρω περιγραφή και ανάλυση των προτύπων ατελούς επιδιόρθωσης.

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4** Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη βραχυθεραπεία η υποδιαίρεση ανάλογα με το ρυθμό δόσης της ακτινοβολίας καθορίζει και το ραδιοβιολογικό υπόβαθρο. Οι βασικές διαφορές με την εξωτερική ακτινοθεραπεία είναι ουσιαστικά η κλασματοποίηση και η μεγάλη βάθμωση της δόσης με την απόσταση από την πηγή. Οι διαφορές αυτές καθιστούν πιο πολύπλοκες τις ραδιοβιολογικές εξισώσεις οι οποίες βασίζονται στη χρήση του γραμμικού τετραγωνικού προτύπου. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφεται αναλυτικά η θεμελίωση του LQ προτύπου στη βραχυθεραπεία ενώ το φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης θα περιγραφεί αναλυτικά στο ειδικό μέρος της διατριβής.

### 4.1 Βραχυθεραπεία ΥΡΔ

Η ΒΡΘ ΥΡΔ αφορά συνεδρίες που ολοκληρώνονται σε λιγότερο από 10min. Μεταξύ των συνεδριών (διάστημα>12hr) θεωρείται πλήρης η επιδιόρθωση της μη θανατηφόρα βλάβης επομένως το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο λαμβάνει υπ'όψην μόνο το φαινόμενο του επαναποικισμού (σταθερά Κ και χρόνος T<sub>d</sub>).

Η βιολογικά δραστική δόση για n συνεδρίες δόσης d με συνολικό χρόνο θεραπείας Τ, δίνεται από τη σχέση

$$BED = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}\right) - K(T - Td) \quad (4.1)$$

### 4.2 Βραχυθεραπεία ΧΡΔ

Τα ραδιοβιολογικά πλεονεκτήματα της ΒΡΘ ΧΡΔ αφορούν ι) την ακτινοβόληση των υγιών ιστών σε χαμηλότερο ρυθμό δόσης σε σχέση με τον όγκο και ιι) τον μικρό συνολικό χρόνο θεραπείας (μερικές μέρες) που περιορίζει εντελώς το φαινόμενο του επαναποικισμού. Όταν εφαρμόζεται συνεχής χαμηλού ρυθμού δόσης ΒΡΘ τότε ο κυτταρικός θάνατος αλλά και η επιδιόρθωση των μη θανατηφόρων βλαβών λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα, επομένως το βιολογικό αποτέλεσμα μετά από δόση D θα ισούται με

### $E=\alpha D+\beta D^2 f(T) \quad (4.2)$

Όπου η συνάρτηση f(T) είναι μια σύνθετη συνάρτηση χρόνου η οποία υπολογίζει την επιδιόρθωση της υπό-θανατηφόρας βλάβης ανάλογα με το ρυθμό δόσης.

### 4.2.1 Φαινόμενο επιδιόρθωσης της υπο-θανατηφόρας βλάβης – σταθερά

### επιδιόρθωσης μ

Σχετικά με το φαινόμενο της επιδιόρθωσης της υπό-θανατηφόρας βλάβης μελέτες και αναλύσεις δεδομένων υποστηρίζουν διάφορα μαθηματικά μοντέλα για την μορφή της κινητικής της επιδιόρθωσης (μοντέλα με μονοεκθετική αλλά και πολυεκθετική μορφή). Σύμφωνα με την πιο απλή θεώρηση ο μηχανισμός επιδιόρθωσης της υπο-θανατηφόρας βλάβης ακολουθεί εκθετικό ρυθμό με σταθερά επιδιόρθωσης μ. Ο χρόνος μέσα στον οποίο επιδιορθώνονται οι μισές, ποσοτικά, από τις μη θανατηφόρες βλάβες είναι ο χρόνος μισής επιδιόρθωσης Τ<sub>1/2</sub> και κυμαίνεται από 0,5 έως 3h. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις αλλά όχι αποδείξεις ότι για τον όγκο ο χρόνος μισής επιδιόρθωσης είναι μικρότερος από αυτόν των υγιών ιστών.

Εύκολα αποδεικνύεται ότι η σταθερά μ εξαρτάται από το χρόνο μισής επιδιόρθωσης σύμφωνα με τη σχέση

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$
 (h<sup>-1</sup>) (4.3)

Όταν ο ρυθμός δόσης είναι χαμηλός τότε υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα επιδιόρθωσης της υπό-θανατηφόρας βλάβης. Η βιολογική βλάβη είναι μεγαλύτερη σε ιστούς με μικρή σταθερά μ (δηλ. με χαμηλό ρυθμό επιδιόρθωσης της μη θανατηφόρα βλάβης) αν και δεν έχει αποδειχθεί το αν η σταθερά μ διαφέρει συστηματικά μεταξύ κακοήθων όγκων και όψιμων αντιδρώντων ιστών.

Πρέπει να αναφερθεί ότι όπως στην κερματισμένη ακτινοθεραπεία οι ιστοί διαφέρουν ως προς την ευαισθησία τους στον κερματισμό της δόσης ανάλογα με την τιμή α/β, ανάλογη συμπεριφορά παρουσιάζουν ως προς το ρυθμό δόσης.

Σύμφωνα με το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο η βιολογικά δραστική δόση όσον αφορά τη ΒΡΘ ΧΡΔ δίνεται από την παρακάτω σχέση,

$$BED = D\left(1 + \frac{D \cdot f(T)}{\alpha \, / \, \beta}\right) \quad (4.4)$$

όπου, f(T) η συνάρτηση συνεχούς επιδιόρθωσης και ισούται με

$$f(T) = \frac{2}{\mu T} \left( 1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right)$$
(4.5)

όπου,

Τ ο χρόνος θεραπείας σε h,

μ η σταθερά επιδιόρθωσης σε h<sup>-1</sup> και

D=RT όπου R ο ρυθμός δόσης (Gyh<sup>-1</sup>)

Η τελική μορφή της BED επομένως είναι

$$BED = D \times \left[ 1 + \frac{2D}{\mu T(\alpha / \beta)} \left\{ 1 - \frac{\left(1 - e^{-\mu T}\right)}{\mu T} \right\} \right]$$
(4.6)

Η παράσταση μέσα στην παρένθεση αποτελεί τη σχετική δραστικότητα (RE)

$$RE = \left[1 + \frac{2D}{\mu T(\alpha / \beta)} \left\{1 - \frac{\left(1 - e^{-\mu T}\right)}{\mu T}\right\}\right] \quad (4.7)$$

και η εξάρτηση της από το χρόνο θεραπείας φαίνεται στο **Σχήμα 4.1** 



**Σχήμα 4.1:** Απόκριση σχετικής δραστικότητας (RE) σε σχέση με το χρόνο θεραπείας (hr) για μία δόση 10Gy ( $\alpha/\beta$ =3 Gy, T<sub>1/2</sub>=1.5h, μ=0.5h<sup>-1</sup>)

Παρατηρείται ότι

Σε υψηλό ρυθμό δόσης (T→0), η τιμή της σχετικής δραστικότητας είναι περίπου 4.33 (μέγιστη τιμή). Σε αυτή την περίπτωση η εξίσωση της BED παίρνει τη μορφή που έχει στην περίπτωση της βραχυθεραπείας ΥΡΔ. Όσο ο ρυθμός δόσης μικραίνει (T→∞) η τιμή της σχετικής δραστικότητας παίρνει την ελάχιστη τιμή της (μονάδα). Μεταξύ των δύο αυτών ακραίων τιμών (4.33 και 1) η RE μεταβάλλεται συνεχώς με τη μεταβολή του χρόνου θεραπείας Τ. Η πιο απότομη μεταβολή παρατηρείται στους χρόνους θεραπείας 1-10hr, δηλαδή στην περιοχή χρόνων θεραπείας που εφαρμόζονται στη βραχυθεραπεία MPΔ.

- Η σχετική δραστικότητα και επομένως το βιολογικό αποτέλεσμα μειώνεται με τη μείωση της συνολικής δόσης και τη μεγαλύτερη τιμή του α/β και αντιστρόφως.
- Όσο μεγαλύτερη η τιμή της σταθεράς μ η καμπύλη της σχετικής δραστικότητας με το χρόνο θεραπείας μετατοπίζεται προς τα δεξιά της αρχής των αξόνων.

Το βιολογικό αποτέλεσμα διαφοροποιείται με τη μεταβολή του ρυθμού της δόσης σε ΒΡΘ ΧΡΔ όπως ακριβώς διαφοροποιείται και στην περίπτωση της διαφορετικής κλασματοποίησης στην εξωτερική ακτινοθεραπεία ή στην ΒΡΘ ΥΡΔ (Σχήματα καμπυλών επιβίωσης). Και στις δύο περιπτώσεις οι βασικές ραδιοβιολογικές παράμετροι στη μεταβολή της κυτταρικής επιβίωσης είναι η δόση/ συνεδρία ή ο ρυθμός δόσης και ο λόγος α/β. Στην περίπτωση της εξάρτησης από το ρυθμό δόσης παίζει ρόλο και η σταθερά επιδιόρθωσης μ. Επίσης, στις καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης η βλάβη τύπου Β εξαρτάται από το ρυθμό δόσης ενώ η βλάβη τύπου Α εξαρτάται μόνο από τη συνολική δόση. Επομένως ο συνδυασμός ρυθμού δόσης και συνολικού χρόνου θεραπείας και όχι αποκλειστικά ο ρυθμός δόσης καθορίζει το βιολογικό αποτέλεσμα.

### 4.3 Ραδιοβιολογική σύγκριση μεταξύ ΒΡΘ ΥΡΔ και ΒΡΘ ΧΡΔ

Η ραδιοβιολογική σύγκριση ανάμεσα σε ΒΡΘ ΥΡΔ και ΒΡΘ ΧΡΔ έχει αναλυθεί και συζητηθεί σε πολλές μελέτες και αναφορές για πολλές δεκαετίες. Ακόμα και σε γεωμετρικά πανομοιότυπα σχήματα βραχυθεραπείας η ισοδυναμία μπορεί να επιτευχθεί είτε για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα στον όγκο (δηλαδή ίδια πιθανότητα ελέγχου νόσου) είτε για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα στους υγιείς ιστούς (δηλαδή ίδια πιθανότητα βραχυθεραπείας η υγιείς ατούς (δηλαδή ίδια πιθανότητα ελέγχου νόσου) είτε για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα στους υγιείς ιστούς (δηλαδή ίδια πιθανότητα ελέγχου νόσου) είτε για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα στους υγιείς ιστούς (δηλαδή ίδια πιθανότητα ελέγχου νόσου) είτε για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα στους υγιείς ιστούς (δηλαδή ίδια πιθανότητα βλάβης στους υγιείς στους) αλλά όχι ταυτόχρονα και για τα δύο. Η πρώτη προσπάθεια εξίσωσης των δύο σχημάτων (ΥΡΔ και ΧΡΔ) έγινε από τον Liversage (1969) χρησιμοποιώντας τις θεωρητικές καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης και το μαθηματικό πρότυπο πολλαπλών στόχων. Απέδειξε ότι ένα για να είναι ένα σχήμα ΒΡΘ ΥΡΔ που αφορά η αριθμό συνεδριών βιολογικά ισοδύναμο με ένα σχήμα ΒΡΘ ΧΡΔ που διαρκεί χρόνο Τ, με την προϋπόθεση ότι η φυσική συνολική δόση είναι ίδια και για τα δύο σχήματα, θα πρέπει η≅(μΤ)/2. Εφόσον μ=0,5h<sup>-1</sup> για αρκετές κατηγορίες ιστών, τότε η≅T/4. Η σχέση αυτή ήταν εξαιρετικής σημασίας στις αρχές της εφαρμογής της ΒΡΘ ΥΡΔ όπου υπήρχαν πολλές αντιπαραθέσεις.

Η ίδια σχέση μπορεί όμως να αποδειχθεί και χρησιμοποιώντας το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο. Προκειμένου να εξισωθούν δύο σχήματα ΒΡΘ ΧΡΔ και ΥΡΔ με ίδια συνολική φυσική δόση, θα πρέπει να έχουν την ίδια βιολογικά δραστική δόση. Εάν υποθέσουμε ότι το φαινόμενο επαναποικισμού είναι αμελητέο (K=0) και ότι ο ρυθμός δόσης είναι πολύ χαμηλός (T→∞), τότε η ισοδυναμία των εξισώσεων που αφορούν τη βιολογικά δραστική δόση για δύο σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ και ΧΡΔ και ΧΡΔ είναι:

$$BED_{\rm YPA} = BED_{\rm XPA} \Longrightarrow D\left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}\right) = D \times \left[1 + \frac{2R}{\mu(\alpha / \beta)}\right] \Longrightarrow d = \frac{2R}{\mu} \quad (4.8)$$

Όπου η φυσική συνολική δόση D=nd=RT. Επομένως,

$$d = \frac{2R}{\mu} = \frac{D}{n} \Longrightarrow n = \frac{\mu D}{2R} \Longrightarrow n = \frac{\mu T}{2} \quad (4.9)$$

Συμπεραίνεται ότι η ισοδυναμία των δύο σχημάτων δεν εξαρτάται από το λόγο α/β, και επομένως ισχύει για όλους τους ιστούς εφόσον βέβαια χαρακτηρίζονται από την ίδια τιμή της σταθεράς επιδιόρθωσης μ. Για παράδειγμα ένα σχήμα ΒΡΘ ΧΡΔ που αφορά συνολική δόση 40Gy σε 48h ισοδυναμεί με ένα σχήμα ΒΡΘ ΥΡΔ 12 συνεδριών και ίδιας συνολικής φυσικής δόσης. Η παραπάνω ισοδυναμία προϋποθέτει ότι το φαινόμενο επαναποικισμού είναι ίδιο και στις δύο περιπτώσεις (δηλαδή ο συνολικός χρόνος θεραπείας είναι ίδιος).

Οι αποκλίσεις από τις ιδανικές συνθήκες ισοδυναμίας που περιγράφτηκαν μπορούν να εκτιμηθούν από το LQ πρότυπο και αυτό είναι το πλεονέκτημά του σε σχέση με άλλα μοντέλα. Για παράδειγμα, στον παραπάνω υπολογισμό επειδή είναι πρακτικά αδύνατο να εφαρμοστούν 12 συνεδρίες σε 48 ώρες μία εναλλακτική θα ήταν η εφαρμογή των 6 συνεδριών. Το LQ πρότυπο μπορεί να υπολογίσει την αλλαγή στο βιολογικό αποτέλεσμα λόγω της μείωσης δόσης και να εκτιμήσει την αλλαγή στο θεραπευτικό δείκτη. Μια άλλη πρακτική δυσκολία είναι και το να αποδοθούν τα δύο σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ και ΧΡΔ στον ίδιο χρόνο. Η ΒΡΘ ΥΡΔ αφορά συνήθως μεγαλύτερο χρόνο θεραπείας με το φαινόμενο του επαναποικισμού να επικρατεί και να μπορεί να υπολογιστεί μέσω LQ προτύπου.

### 4.4 Βραχυθεραπεία ΠΡΔ

Η βραχυθεραπεία κατά παλμούς συνίσταται στη χρήση πηγών με ρυθμό δόσης υψηλότερο του ΧΡΔ αλλά χαμηλότερο του ΥΡΔ. Η διάρκεια των παλμών είναι της τάξης των 10-20min με διαστήματα μεταξύ των της τάξης των λίγων ωρών. Το πλεονέκτημά της είναι ο συνδυασμός της ακτινοπροστασίας που παρέχει η ΒΡΘ ΥΡΔ αλλά και η αναλογία της υπερκλασματοποίησης (μεγάλος αριθμός παλμών) γεγονός που την καθιστά ισοδύναμη βιολογικά και κλινικά με τη ΒΡΘ ΧΡΔ. Σύμφωνα με το LQ πρότυπο αποδεικνύεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές στο βιολογικό αποτέλεσμα μεταξύ ΒΡΟ ΧΡΔ και ΒΡΟ ΠΡΔ εάν οι παλμοί κατανέμονται ανά διαστήματα μιας ώρας. Όταν ο αριθμός των παλμών ελαττώνεται και αντίστοιχα αυξάνεται η δόση ανά παλμό τότε η ισοδυναμία των δύο σχημάτων αρχίζει να αποκλίνει. Μελέτες δείχνουν ότι για ιστό με μεγαλύτερη ικανότητα επιδιόρθωσης (T<sub>1/2</sub><0.5h<sup>-1</sup>) η ΒΡΟ ΠΡΔ έχει καλύτερο βιολογικό αποτέλεσμα από τη ΒΡΟ ΧΡΔ. Ιδιαίτερα όταν ο χρόνος μισής επιδιόρθωσης είναι περίπου όσο η διάρκεια ενός παλμού τότε η συμπεριφορά της ΒΡΘ ΠΡΔ πλησιάζει περισσότερο αυτήν της ΒΡΘ ΥΡΔ.

Η πολυπλοκότητα των εξισώσεων στη ΒΡΘ ΠΡΔ αυξάνει χρησιμοποιώντας το LQ πρότυπο και αναλυτικά η περιγραφή τους μπορεί να ερευνηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (Visser *et al.* 1996, Fowler *et al.* 1997, Dale *et al.* 1998). Με την προϋπόθεση ότι ο μηχανισμός επιδιόρθωσης ακολουθεί μονο-εκθετικό ρυθμό, η βιολογικά δραστική δόση για βραχυθεραπεία κατά παλμούς δίνεται από τη σχέση

$$BED = NRT \left[ 1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left( 1 - \frac{NY - SY^2}{N\mu T} \right) \right] \quad (4.10)$$

όπου

$$S = \frac{NK - K - NK^{2}z + K^{N+1}z^{N}}{(1 - Kz)^{2}} \qquad K = e^{-\mu x}, \quad z = e^{-\mu T}, \quad Y = 1 - z$$

και:

Ν ο αριθμός των παλμών

Τ η διάρκεια κάθε παλμού

R ο ρυθμός δόσης

Χ το μεσοδιάστημα μεταξύ των παλμών.

### 4.5 Βραχυθεραπεία μόνιμων εμφυτευμάτων

Η βραχυθεραπεία μόνιμων εμφυτευμάτων μπορεί να θεωρηθεί σαν ΒΡΟ ΧΡΔ όπου ο ρυθμός δόσης μειώνεται συνεχώς. Η φυσική διάσπαση του ραδιοϊσοτόπου επηρεάζει άμεσα το βιολογικό αποτέλεσμα όσον αφορά τη θανατηφόρα και την υπό-θανατηφόρα βλάβη. Επομένως παίζει σημαντικό ρόλο στη σχετική δραστικότητα (RE) του θεραπευτικού σχήματος. Ο ρυθμός δόσης μεταβάλλεται λόγω διάσπασης του ισοτόπου με σταθερά λ οπότε η συνολική φυσική δόση θα είναι  $D = R_o / \lambda$  και η βιολογικά δραστική δόση σε περίπτωση απουσίας του φαινομένου επαναποικισμού δίνεται από τη σχέση

$$BED = D \times RE = \frac{R_o}{\lambda} \left[ 1 + \frac{R_o}{(\mu + \lambda)(\alpha / \beta)} \right] \quad (4.11)$$

Σε σχήματα θεραπειών με ραδιοϊσότοπα μεγάλου χρόνου ημιζωής όπως το I-125 (T<sub>1/2</sub>=60 μέρες) λαμβάνει χώρα το φαινόμενο του επαναποικισμού. Επίσης στη ΒΡΘ μόνιμων εμφυτευμάτων επειδή ο ρυθμός δόσης μειώνεται συνεχώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπάρχει ένα χρονικό σημείο κορεσμού της αποτελεσματικότητας της θεραπείας οπότε μια καινούρια έννοια εισάγεται και αφορά τον αποτελεσματικό χρόνο θεραπείας (T<sub>eff</sub>). Είναι ο χρόνος πέρα από τον οποίο μειώνεται σημαντικά η πιθανότητα καταστροφής των

καρκινικών κυττάρων. Ο ορισμός του T<sub>eff</sub> περιγράφεται αναλυτικά (Dale *et al.* 1989) και ισούται με:

$$T_{eff} = -\frac{1}{\lambda} \ln \left(\frac{K}{R_o}\right) \quad (4.12)$$

Όπου Κ η σταθερά επαναποικισμού (Gy/day).

Η εισαγωγή της έννοιας του Τ<sub>eff</sub> διαφοροποιεί τις εξισώσεις που αφορούν τη συνολική δόση αλλά και τη σχετική δραστικότητα RE. Η συνολική δόση D ισούται πλέον με:

$$D = \frac{R_o}{\lambda} \left[ 1 - \exp\left(-\lambda T_{eff}\right) \right] \quad (4.13)$$

Ενώ η σχετική δραστικότητα παίρνει τη μορφή

$$RE = 1 + \left[\frac{2R_o\lambda}{(\mu - \lambda)(\alpha / \beta)}\right] A(B - C) \quad (4.14)$$

$$A = \frac{1}{1 - \exp(-\lambda T_{eff})}$$
$$B = \frac{1 - \exp(-2\lambda T_{eff})}{2\lambda}$$
$$C = \frac{1 - \exp[-T_{eff}(\mu + \lambda)]}{\mu + \lambda}$$

Η βιολογικά δραστική δόση λαμβάνοντας το φαινόμενο του επαναποικισμού θα ισούται με

# $BED = D \times RE - KT_{eff} \qquad (4.15)$

Η παραπάνω μεθοδολογία περιγράφεται αναλυτικά στη διεθνή βιβλιογραφία και έχει αναπτυχθεί με σκοπό τη διερεύνηση του κατάλληλου ραδιοβιολογικά ραδιοϊσοτόπου (ανάλογα με το χρόνο ημιζωής του) που θα έχει το βέλτιστο βιολογικό αποτέλεσμα συναρτήσει των ραδιοβιολογικών παραμέτρων των κακοήθων νεοπλασμάτων (Armpilia *et al.* 2003) Στη μελέτη αυτή προκύπτει το συμπέρασμα ότι σε αρκετές περιπτώσεις τα ραδιονουκλίδια που δείχνουν να έχουν καλύτερο βιολογικό αποτέλεσμα αφορούν αυτά με μικρό χρόνο ημιζωής 4-17 μέρες. Ειδικότερα σε νεοπλάσματα με γρήγορο επαναποικισμό αλλά και νεοπλάσματα με χαμηλό λόγο α/β όπως ο προστάτης, τα βραχέα ραδιονουκλίδια (Pd, Cs, Au) φαίνεται να βελτιστοποιούν το βιολογικό αποτέλεσμα. Η μελέτη αυτή έχει συνεισφέρει σημαντικά στην ανάπτυξη και προώθηση του Cesium-131 (Isoray / http://www.cesium131.com) για την αντιμετώπιση αρκετών μορφών καρκίνου (π.χ πνεύμονα / κεφαλής-τραχήλου) και ειδικά του καρκίνου του προστάτη. Επίσης έχει γίνει αναφορά σε αρκετές επόμενες μελέτες που αφορούν τα φυσικά δοσιμετρικά και ραδιοβιολογικά χαρακτηριστικά του Cs-131 καθώς και τα πλεονεκτήματά του σε κλινικές εφαρμογές βραχυθεραπείας.

Η μεθοδολογία έχει επίσης αναπτυχθεί και με τρόπο τέτοιο ώστε να συμπεριληφθεί το φαινόμενο της συρρίκνωσης του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (tumour shrinkage). Το φαινόμενο αυτό, εκτός από τις γεωμετρικές αλλαγές που συνεπάγεται στην εφαρμογή της BPO, αντισταθμίζει και το φαινόμενο της ανάλωσης της δόσης λόγω επαναποικισμού (Dale *et al.* 1994). Επομένως και η εξίσωση που αφορά τη βιολογικά δραστική δόση τροποποιείται ανάλογα.

Συμπερασματικά, η επιλογή του κατάλληλου ραδιοϊσοτόπου για βραχυθεραπεία μόνιμων εμφυτευμάτων βασίζεται στη σχετικότητα των δύο φαινομένων, της συρρίκνωσης του όγκου και του ρυθμού επαναποικισμού και καθορίζει τόσο την πιθανότητα ελέγχου της νόσου όσο και τη πιθανότητα επιπλοκής φυσιολογικών ιστών.

# ΙΙΙ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1** ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

# 1.1 Εισαγωγή

Στις εφαρμογές της βραχυθεραπείας η ανομοιογένεια στην κατανομή της δόσης οφείλεται στην απότομη μεταβολή (μείωση) της δόσης σε συνάρτηση με την απόσταση από τη ραδιενεργό πηγή, σύμφωνα με το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου (1/r<sup>2</sup>). Η σημασία του φαινομένου αυτού αντανακλά επομένως και στη μεταβολή της δόσης και του ρυθμού δόσης μέσα στον όγκο-στόχο. Καθώς η δόση χορηγείται στην ισοδοσική που περιλαμβάνει τον όγκο-στόχο, η μέση δόση μέσα στον όγκο (δηλ. κοντά στο σημείο τοποθέτησης της ραδιενεργού πηγής) είναι πάντα μεγαλύτερη από τη χορηγούμενη δόση στην περιφέρεια του όγκου. Το φαινόμενο αυτό της βάθμωσης της δόσης συνεπάγεται και μεταβολή στη βιολογικά δραστική δόση (BED) που υπολογίζεται, είτε πρόκειται για σημειακές ραδιενεργές πηγές είτε για γραμμικές ραδιενεργές πηγές.

Οι 3-Δ υπολογισμοί μέσω λογισμικών που επιτρέπουν τη μαθηματική ανάλυση voxel by voxel σε εφαρμογές της βραχυθεραπείας αποτελούν μεγάλη τεχνολογική εξέλιξη όσον αφορά τη φυσική δοσιμετρία. Η συσχέτιση όμως των βιολογικών παραμέτρων με το τεράστιο σύνολο των δεδομένων βραχυθεραπείας παραμένει μια διαδικασία σε πειραματικό στάδιο. Οι ραδιοβιολογικές αναλύσεις βασίζονται στη χρήση του γραμμικού τετραγωνικού προτύπου και η έννοια της βιολογικά δραστικής δόσης αποτελεί βασικό μέτρο εκτίμησης βιολογικού αποτελέσματος. Αποτελεί τη βασική παράμετρο κατά τη σύγκριση διαφορετικών τύπων βραχυθεραπείας (π.χ ΥΡΔ και ΧΡΔ) αλλά και δείκτη αξιολόγησης ενός ακτινοθεραπευτικού σχήματος που μπορεί να συνδυάζει εξωτερική ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία. Ελάχιστες ραδιοβιολογικές αναλύσεις μέχρι σήμερα έχουν θεωρήσει την επίδραση του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης με αποτέλεσμα η ραδιοβιολογική σύγκριση μεταξύ μεθόδων βραχυθεραπείας να είναι ιδιαίτερα δύσκολη και ειδικά στις περιπτώσεις όπου τα σημεία αναφοράς χορήγησης της δόσης διαφέρουν. Οι δυσκολίες που εισάγονται στη χρήση της έννοιας της βιολογικά δραστικής δόσης διαφέρουν. Οι βυσκολίες αναλύσεις της βιολογική δοσις τοι α σημεία αναφοράς χορήγησης της δόσης διαφέρουν. Οι δυσκολίες που εισάγονται στη χρήση της έννοιας της βιολογικά δραστικής δόσης στη βραχυθεραπεία
Για έναν όγκο δεδομένης ακτινοευαισθησίας, η BED είναι μέτρο εκτίμησης ποσοστού καταστροφής κυττάρων. Στην περίπτωση εξωτερικής ακτινοθεραπείας η διακύμανση της φυσικής δόσης στον όγκο-στόχο είναι σχετικά μικρή (95%-107%) οπότε η BED αντιπροσωπεύει το ποσοστό καταστροφής καρκινικών κυττάρων σε όλο το σύνολο του όγκου-στόχου. Εάν μάλιστα ο αριθμός των κλονογόνων καρκινικών κυττάρων μπορεί να εκτιμηθεί τότε άλλες βιολογικές παράμετροι όπως η πιθανότητα τοπικού ελέγχου νόσου (TCP) μπορούν να υπολογιστούν με μαθηματικές εξισώσεις που συνδέουν την TCP με τη BED.

Ο υπολογισμός της BED σε ένα σημείο σε μια εφαρμογή βραχυθεραπείας σχετίζεται με την ακριβή εκτίμηση του ποσοστού των κυττάρων που καταστρέφονται μόνο για μια μικρή περιοχή ιστού γύρω από το συγκεκριμένο σημείο. Για όλη την ακτινοβολητέα περιοχή ενδιαφέροντος εξαιτίας της ανομοιόμορφης ακτινοβόλησης (μεγάλη διακύμανση της φυσικής δόσης) θα υπάρχει διακύμανση στην τιμή της BED. Σε κάθε περίπτωση η επιλογή του σημείου χορήγησης της δόσης στη βραχυθεραπεία αποτελεί παράγοντα μεγάλης κλινικής σημασίας (Potter *et a*l. 2006).

Το πρόβλημα που δημιουργείται είναι πώς θα υπολογιστεί η βιολογικά δραστική δόση που θα αντιπροσωπεύει το σύνολο του όγκου-στόχου και επομένως το σύνολο των καρκινικών κυττάρων που καταστρέφονται μέσα σ'αυτόν τον όγκο. Μια απλή μέση τιμή της BED θα οδηγούσε σε λανθασμένη υπερεκτίμηση καθώς οι πολύ υψηλές μαθηματικές τιμές της BED κοντά στο σημείο τοποθέτησης των ραδιενεργών πηγών θα επηρέαζαν λανθασμένα το μαθηματικό αποτέλεσμα. Εάν αντίθετα η τιμή της BED καθορίζονταν σε ένα σημείο σε μια δεδομένη απόσταση που αναπαριστά την περιφερειακή επιφάνεια του όγκου, όπου καθορίζεται και το σημείο χορήγησης της δόσης, τότε η τιμή της BED θα υποεκτιμούσε το πραγματικό βιολογικό αποτέλεσμα εξαιτίας των μεγαλύτερων τιμών της BED που επικρατούν στην περιοχή εσωτερικά της περιφέρειας του όγκου.

Στο ειδικό μέρος της διατριβής θα περιγραφεί η αναλυτική μέθοδος υπολογισμού της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης η οποία σχετίζεται με μαθηματική ολοκλήρωση του ποσοστού καταστροφής των καρκινικών κυττάρων σε όλη την ακτινοβολητέα περιοχή. Η μέθοδος βασίζεται στο γραμμικό-τετραγωνικό πρότυπο και υπολογίζει τη βιολογικά ισοδύναμη δόση που αν εφαρμοστεί σε μια εφαρμογή με ομοιόμορφη κατανομή φυσικής δόσης στον όγκο-στόχο θα δώσει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα (δηλ. ποσοστό κυτταρικής επιβίωσης) με αυτό που επιτυγχάνεται σε μια εφαρμογή με ανομοιόμορφη κατανομή της φυσικής δόσης. Η μέθοδος αναπτύσσεται για τις περιπτώσεις σφαιρικής και κυλινδρικής γεωμετρίας της ραδιενεργού πηγής καθώς και για όλες τις υποδιαιρέσεις της βραχυθεραπείας (ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ).

### 1.2 Αναλυτική Μέθοδος-Περιγραφή

Η επέκταση της εφαρμογής της έννοιας της βιολογικά δραστικής δόσης σε ανομοιογενείς κατανομές φυσικής δόσης ξεκινά από τη σχέση της με την κυτταρική επιβίωση:

$$BED = \frac{-\ln(SF)}{a} \quad (1.1)$$

Η αρχή της μεθόδου αφορά τον υπολογισμό της συνολικής κυτταρικής επιβίωσης σε ένα καθορισμένο όγκο που περιβάλλει μια ραδιενεργό πηγή και ακολούθως, μέσω της παραπάνω σχέσης, τον υπολογισμό της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης (BED<sub>eq</sub>). Η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση είναι η βιολογική δόση που προκύπτει αν θεωρήσουμε υποθετικά ομοιόμορφη κατανομή της δόσης στον ίδιο όγκο-στόχο η οποία αποφέρει την ίδια κυτταρική επιβίωση. Με τον τρόπο αυτό εξουδετερώνεται το πρόβλημα που προκύπτει στη διαχείριση των τιμών της BED πολύ κοντά στην πηγή (θεωρητικά τείνουν στο άπειρο).

Οι εξής δύο γεωμετρίες διερευνώνται: i) σημειακής πηγής και ii) γραμμικής πηγής. Η περιοχή ενδιαφέροντος ορίζεται ως η περιοχή που περικλείει την επιφάνεια χορήγησης της δόσης. Στην περίπτωση της σφαιρικής πηγής ο υπολογισμός αφορά σφαιρική γεωμετρία ενώ στην περίπτωση της γραμμικής πηγής αφορά κυλινδρική γεωμετρία. Η μεταβολή της δόσης στην περίπτωση σφαιρικής γεωμετρίας ακολουθεί το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου. Στην περίπτωση κυλινδρικής γεωμετρίας θεωρείται ότι η δόση δεν μειώνεται με την ίδια δραστικότητα και εταβάλλεται με το αντίστροφο της απόστασης από τον άξονα της πηγής (Wilson 1956). Η κυλινδρική γεωμετρία αποτελεί καλή προσέγγιση και στην περίπτωση εφαρμογών όπου χρησιμοποιούνται πολλαπλές σημειακές πηγές.

Έστω ότι η δόση χορηγείται και ορίζεται σε γνωστή απόσταση από την πηγή ενώ ο όγκος του ιστού προς ακτινοβόληση (και επομένως ο συνολικός αριθμός κυττάρων-Ν<sub>tot</sub>) μπορεί να υπολογιστεί. Με τη χρήση του γραμμικού τετραγωνικού προτύπου και ανάλογα με τη γεωμετρία της πηγής ο αριθμός των κυττάρων που επιβιώνουν (Ν) και επομένως το ποσοστό της κυτταρικής επιβίωσης (SF) που αφορά την περιφέρεια του όγκου η οποία περικλείεται από την ισοδοσική επιφάνεια όπου χορηγείται η δόση οδηγούν στον υπολογισμό της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης BED<sub>eq</sub>

$$BED_{eq} = \frac{-\ln\left(\frac{N}{N_{tot}}\right)}{a} \quad (1.2)$$

Γενικά ο αριθμός των κυττάρων σε έναν συγκεκριμένο όγκο (V) οργάνου/ιστού θεωρούμενης σταθερής πυκνότητας ρ δίνεται από την απλή μαθηματική σχέση *N=p\*V*.

Η BED που υπολογίζεται στο σημείο αναφοράς χορήγησης της δόσης, το οποίο βρίσκεται σε συγκεκριμένη απόσταση από την πηγή, ορίζεται σαν BED αναφοράς - BED<sub>ref</sub> (ή ονομαστική BED). Διαιρώντας τη τιμή της BED<sub>eq</sub> με τη συμβατικώς υπολογισμένη BED<sub>ref</sub>, τότε προκύπτει ο ακόλουθος διορθωτικός πολλαπλασιαστικός παράγοντας (Multiplying Factor) – MF:

$$MF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{Igodúvaμη Βιολογικά Δραστική Δόση}{Ονομαστική Βιολογικά Δραστική Δόση}$$

Ο υπολογισμός του διορθωτικού παράγοντα αφορά συγκεκριμένες συνθήκες και παραμέτρους όπως θα αποδειχθεί στη μαθηματική ανάλυση. Επομένως, εάν σε κάποια εφαρμογή βραχυθεραπείας υπολογίζεται η ονομαστική BED, τότε η πραγματική BED μπορεί να εκτιμηθεί πολλαπλασιάζοντας την ονομαστική BED με τον διορθωτικό παράγοντα MF.

## 1.3 Μαθηματική ανάλυση στην περίπτωση σφαιρικής γεωμετρίας ραδιενεργού πηγής

Η θεώρηση της σφαιρικής γεωμετρίας προϋποθέτει ότι η θεραπεία χορηγείται από μια συγκεντρωτική συλλογή πηγών (ή dwell positions) όπως παρατηρείται στις γυναικολογικές εφαρμογές βραχυθεραπείας με ενδομητρικό/ωοειδείς εφαρμογείς. Η χρήση της ορολογίας της σφαιρικής γεωμετρίας προέρχεται από το γεγονός ότι οι ισοδοσικές επιφάνειες κοντά στο σημείο τοποθέτησης της πηγής είναι σχεδόν σφαιρικές (ιδανική γεωμετρία).

Όσον αφορά τη μαθηματική ανάλυση θεωρούμε μια σημειακή ραδιενεργό πηγή S, η οποία περιβάλλεται από σφαίρα ακτίνας R (**Σχήμα 1.1**).



**Σχήμα 1.1:** Συνθήκες σφαιρικής γεωμετρίας ΒΡΘ

Η δόση ορίζεται σε σημείο αναφοράς Α σε απόσταση R. Επειδή όμως η δόση μεταβάλλεται με το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου (1/R<sup>2</sup>) με την απόσταση, στα σημεία εντός της σφαίρας η δόση θα είναι μεγαλύτερη ενώ η βιολογικά δραστική δόση (BED) αυξάνεται με ακόμη μεγαλύτερο ρυθμό (περίπου σε αναλογία 1/R<sup>4</sup> πολύ κοντά στην πηγή S). Επομένως η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (BED<sub>eq</sub>) είναι πάντοτε μεγαλύτερη από την BED υπολογισμένη σε σημείο αναφοράς Α στην περιφέρεια του όγκου-στόχου.

Στο **Σχήμα 1.2** ο όγκος ενός δακτυλίου πάχους dx σε απόσταση x από την πηγή θα είναι

$$V_x = A_x \cdot dx$$

Όπου A<sub>x</sub> είναι η περίμετρος του δακτυλίου  $A_x = 4\pi x^2$ 

Επομένως, σε έναν δακτύλιο πάχους dx, σε σφαιρική γεωμετρία ο αριθμός των κυττάρων που επιβιώνουν δίνεται από τη σχέση:

$$N_x = \rho \cdot V_x \cdot f(x) = 4\pi x^2 \cdot \rho \cdot f(x) dx \quad (1.3)$$

Όπου

ρ θεωρείται η ομοιόμορφη σταθερή πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων (10<sup>7</sup>-10<sup>9</sup> κύτταρα/cm<sup>3</sup>)

f(x) η συνάρτηση που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση σε απόσταση x βάσει του γραμμικού τετραγωνικού προτύπου. Θεωρώντας λοιπόν ότι η δόση d μεταβάλλεται με την απόσταση x (d<sub>x</sub>), τότε

$$f(x) = \exp\left[-\alpha d_x - \beta d_x^2\right] \quad (1.4)$$





Το ποσοστό κυτταρικής επιβίωσης, θεωρώντας ομοιόμορφη κυτταρική πυκνότητα ρ, σε δακτύλιο πάχους dx, ο οποίος ορίζεται μεταξύ ακτίνων x₁ και x₂ είναι

$$SF = N_x / N_{total} \quad (1.5)$$

Όπου,

 $N_{x} = 4\pi\rho \int_{x_{1}}^{x_{2}} x^{2} f(x) dx$  (1.6) : αριθμός κυττάρων που επιβιώνουν στο δακτύλιο dx και  $N_{total} = \frac{4}{3}\pi\rho \left(x_{2}^{3} - x_{1}^{3}\right)$  (1.7) : συνολικός αριθμός κυττάρων στο δακτύλιο dx μεταξύ ακτίνων x<sub>1</sub> και x<sub>2</sub>.

Διαιρώντας τις εξισώσεις (1.6) και (1.7) προκύπτει η κυτταρική επιβίωση SF και επομένως σύμφωνα με την εξίσωση (1.2) η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (BED<sub>eq</sub>) θα είναι:

$$BED_{eq} = -\frac{\ln SF}{\alpha} = -\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{3}{x_2^3 - x_1^3} \cdot \int_{x_1}^{x_2} x^2 \cdot f(x) dx\right) \quad (1.8)$$

Για όλη τη σφαίρα ακτίνας R όπου ο αρχικός συνολικός αριθμός κυττάρων ισούται με

$$N_{total} = \frac{4}{3}\pi\rho R^3 \qquad (1.9)$$

αλλάζοντας τα όρια της ολοκλήρωσης της εξίσωσης (1.6), ο αριθμός των κυττάρων που επιβιώνουν στη σφαίρα ακτίνας R θα είναι

$$N_{x} = 4\pi\rho \int_{0}^{R} x^{2} f(x) dx \quad (1.10)$$

Επομένως, υπολογίζοντας την κυτταρική επιβίωση στην σφαίρα ακτίνας R

$$SF = \frac{N_x}{N_{tot}} = \frac{3}{R^3} \int_0^R x^2 \cdot f(x) dx \quad (1.11)$$

η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση για τη σφαίρα ακτίνας R θα είναι:

$$BED_{eq} = -\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{3}{R^3} \cdot \int_0^R x^2 \cdot f(x) dx\right) \quad (1.12)$$

## 1.3.1 Βραχυθεραπεία ΥΡΔ

Η βιολογικά δραστική δόση υπολογισμένη σε σημείο αναφοράς, το οποίο βρίσκεται σε απόσταση r, για N αριθμό συνεδριών στην περίπτωση της ΒΡΘ ΥΡΔ ισούται με

$$BED_{ref} = \mathbf{N} \cdot d_r \cdot \left[1 + \frac{d_r}{a/\beta}\right] \quad (1.13)$$

όπου d<sub>r</sub>: δόση/συνεδρία που χορηγείται στο σημείο αναφοράς

Η δόση σε οποιαδήποτε απόσταση x ακολουθεί το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου οπότε θα δίνεται από τη σχέση  $d_x = d_r \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2$ . Επομένως, η συνάρτηση f(x) που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση βάσει γραμμικού-τετραγωνικού προτύπου δίνεται από την παρακάτω σχέση

$$f(x)_{HDR} = \exp\left(-N \cdot \alpha \cdot d_r \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2 - N \cdot \beta \cdot d_r^2 \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^4\right) \quad (1.14)$$

Αντικαθιστώντας την εξίσωση (1.14) στην (1.12) και μετέπειτα διαιρώντας με την (1.13) προκύπτει ο λόγος που ορίζει τον διορθωτικό παράγοντα (HDRMF) στην περίπτωση ΒΡΘ ΥΡΔ σφαιρικής γεωμετρίας. Ο HDRMF ισούται με

$$HDRMF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{3}{R^3} \cdot \int_0^R x^2 \cdot f(x)_{HDR} dx\right)}{N \cdot d_r \cdot \left[1 + \frac{d_r}{a/\beta}\right]}$$
(1.15)

Ο διορθωτικός παράγοντας μπορεί να υπολογιστεί και ταξινομηθεί για διάφορες φυσικές και ραδιοβιολογικές παραμέτρους (d<sub>r</sub>, N, α/β, α).

## 1.3.2 Βραχυθεραπεία ΧΡΔ

Σε εφαρμογές ΒΡΘ ΧΡΔ με ρυθμό χορήγησης δόσης R<sub>r</sub> σε συνολικό χρόνο θεραπείας Τ ωρών σύμφωνα με την ανάλυση που έγινε στο γενικό μέρος (παρ. 4,2), η βιολογικά δραστική δόση υπολογισμένη σε σημείο αναφοράς, σε απόσταση r- *BED<sub>ref</sub>* ισούται με

$$BED_{ref} = R_r \cdot T \cdot \left[ 1 + \frac{2R_r \cdot T}{\mu T(\alpha / \beta)} \left\{ 1 - \frac{\left(1 - e^{-\mu T}\right)}{\mu T} \right\} \right]$$
(1.16)

Η συνάρτηση f(x) που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση συναρτήσει της απόστασης x παίρνει τη μορφή:

$$f(x)_{LDR} = \exp\left(-\alpha \cdot R_r \cdot T \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2 - \frac{2 \cdot \beta \cdot R_r^2}{\mu} \cdot \left(T - \frac{1 - \exp(-\mu \cdot T)}{\mu}\right) \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^4\right) \quad (1.17)$$

Οπότε η εξίσωση (1.12) στην περίπτωση της ΒΡΘ ΧΡΔ διαμορφώνεται σύμφωνα με τη συνάρτηση f(x) που δίνεται από την εξίσωση (1.17). Ο αντίστοιχος διορθωτικός παράγοντας για τη ΒΡΘ ΧΡΔ σφαιρικής γεωμετρίας (LDRMF) θα ισούται με

$$LDRMF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{3}{R^3} \cdot \int_0^R x^2 \cdot f(x)_{LDR} dx\right)}{R_r \cdot T \cdot \left[1 + \frac{2R_r \cdot T}{\mu T(\alpha / \beta)} \left\{1 - \frac{\left(1 - e^{-\mu T}\right)}{\mu T}\right\}\right]}$$
(1.18)

### 1.3.3 Βραχυθεραπεία ΠΡΔ

Σε εφαρμογές ΒΡΘ ΠΡΔ με ρυθμό χορήγησης δόσης R<sub>r</sub>, N αριθμού παλμών διάρκειας T, σύμφωνα με την ανάλυση που έγινε στο γενικό μέρος (παρ. 4.4), η βιολογικά δραστική δόση υπολογισμένη σε σημείο αναφοράς, σε απόσταση r- *BED<sub>ref</sub>* ισούται με

$$BED_{ref} = N \cdot R_r \cdot T \cdot \left[ 1 + \frac{2R_r}{\mu(\alpha / \beta)} \left( 1 - \frac{NY - SY^2}{N\mu T} \right) \right]$$
(1.19)

Η αναλυτική συνάρτηση f(x) στην περίπτωση της ΒΡΘ ΠΡΔ που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση συναρτήσει της απόστασης θα δίνεται από τη σχέση

$$f(x)_{PDR} = \exp\left(-\alpha \cdot f_1 \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2 - \alpha \cdot f_2 \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^4\right) \quad (1.20)$$

όπου

$$f_{1} = N \cdot R_{r} \cdot T$$

$$f_{2} = \frac{2 \cdot R_{r}^{2}}{\mu \cdot (\alpha / \beta)} \cdot \left(N \cdot T - \frac{N \cdot Y - S \cdot Y^{2}}{\mu}\right)$$

Οπότε η εξίσωση (1.12) στην περίπτωση της ΒΡΘ ΠΡΔ διαμορφώνονται θεωρώντας την συνάρτηση f(x) που δίνεται από την εξίσωση (1.20). Ο αντίστοιχος διορθωτικός παράγοντας για τη ΒΡΘ ΠΡΔ σφαιρικής γεωμετρίας (PDRMF)θα ισούται με

$$PDRMF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{3}{R^3} \cdot \int_0^R x^2 \cdot f(x)_{PDR} dx\right)}{N \cdot R_r \cdot T \cdot \left[1 + \frac{2R_r}{\mu(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{NY - SY^2}{N\mu\Gamma}\right)\right]}$$
(1.21)

## 1.4 Μαθηματική ανάλυση στην περίπτωση κυλινδρικής γεωμετρίας ραδιενεργού πηγής

Η θεώρηση της κυλινδρικής γεωμετρίας προϋποθέτει ότι η θεραπεία χορηγείται με χρήση ραδιενεργού γραμμικής πηγής ή αριθμό γραμμικών πηγών ισοδύναμα κατανεμημένων

όπως στις περιπτώσεις γυναικολογικών εφαρμογών βραχυθεραπείας όπου χρησιμοποιούνται ενδοκολπικοί εφαρμογείς. Η χρήση της ορολογίας της κυλινδρικής γεωμετρίας προέρχεται από το γεγονός ότι οι ισοδοσικές επιφάνειες κοντά στο σημείο τοποθέτησης της πηγής είναι σχεδόν κυλινδρικές.

Όσον αφορά τη μαθηματική ανάλυση θεωρούμε μια γραμμική ραδιενεργό πηγή απείρου μήκους ενώ η δόση στους ομοκεντρικούς δακτυλίους που περιβάλλουν την πηγή θεωρείται ότι μεταβάλλεται γραμμικώς αντίστροφα με την απόσταση.

Eάν f(x) η συνάρτηση που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση συναρτήσει της απόσταστης x βάσει γραμμικού τετραγωνικού προτύπου, ο αριθμός των κυττάρων που επιβιώνουν σε ένα κυλινδρικό κέλυφος μήκους L πάχους dx ο οποίος ορίζεται μεταξύ ακτίνων x<sub>1</sub> και x<sub>2</sub> (*Σχήμα 1.3*) είναι

$$N_x = 2\pi \cdot \rho \cdot L \cdot \int_{x_1}^{x_2} f(x) dx \quad (1.22)$$



**Σχήμα 1.3:** Σχηματική αναπαράσταση κυτταρικής επιβίωσης σε δακτύλιο πάχους dx, σε συνθήκες κυλινδρικής γεωμετρίας

Ο συνολικός αριθμός κυττάρων στον κυλινδρικό όγκο V, ομοιόμορφης πυκνότητας ρ, μεταξύ ακτίνων  $x_1$  και  $x_2$ θα είναι

$$N_{tot} = \pi \cdot \rho \cdot L \cdot (x_2^2 - x_1^2)$$
 (1.23)

Το ποσοστό κυτταρικής επιβίωσης (SF), θεωρώντας ομοιόμορφη κυτταρική πυκνότητα ρ, σε δακτύλιο κυλίνδρου πάχους dx είναι

$$SF = \frac{N_x}{N_{tot}} = \frac{2\pi \cdot \rho \cdot L \cdot \int_{x_1}^{x_2} f(x) dx}{\pi \cdot \rho \cdot L \cdot (x_2^2 - x_1^2)} = \frac{2}{(x_2^2 - x_1^2)} \int_{x_1}^{x_2} f(x) dx \qquad (1.24)$$

Επομένως, η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (BED<sub>eq</sub>) θα είναι:

$$BED_{eq} = -\frac{\ln SF}{\alpha} = -\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{2}{x_2^2 - x_1^2} \cdot \int_{x_1}^{x_2} x \cdot f(x) dx\right) \quad (1.25)$$

Για όλο τον κύλινδρο ακτίνας R και μήκους L όπου ο αρχικός συνολικός αριθμός κυττάρων ισούται με

$$N_{total} = \pi \rho \cdot R^2 L \cdot \qquad (1.26)$$

αλλάζοντας τα όρια της ολοκλήρωσης της εξίσωσης (1.22), ο αριθμός των κυττάρων που επιβιώνουν στον κύλινδρο ακτίνας R θα είναι

$$N_x = 2\pi \cdot \rho \cdot L \cdot \int_0^R f(x) dx \quad (1.27)$$

Επομένως, υπολογίζοντας την κυτταρική επιβίωση στον κύλινδρο ακτίνας R, η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση θα είναι:

$$BED_{eq} = -\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{2}{R^2} \cdot \int_0^R x \cdot f(x) dx\right) \quad (1.28)$$

#### 1.4.1 Βραχυθεραπεία ΥΡΔ

Στην περίπτωση ΒΡΘ ΥΡΔ η ονομαστική ΒΕD θα δίνεται από την εξίσωση (1.13). Όσον αφορά τη μεταβολή της δόσης με την απόσταση x, στην περίπτωση της κυλινδρικής γεωμετρίας, όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, η δόση σε απόσταση x θα είναι ανάλογη του αντιστρόφου της απόστασης, δηλ.  $d_x = d_r \cdot \left(\frac{r}{x}\right)$ , με δόση αναφοράς d<sub>r</sub> σε απόσταση r από την πηγή. Επομένως, η συνάρτηση f(x) που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση βάσει γραμμικού-τετραγωνικού προτύπου συναρτήσει της απόστασης x δίνεται από την παρακάτω σχέση

$$f(x)_{HDR} = \exp\left(-N \cdot \alpha \cdot d_r \cdot \left(\frac{r}{x}\right) - N \cdot \beta \cdot d_r^2 \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2\right) \quad (1.29)$$

Αντικαθιστώντας την εξίσωση (1.29) στην (1.28) και μετέπειτα διαιρώντας με την εξίσωση (1.13) προκύπτει ο διορθωτικός παράγοντας (HDRMF) ο οποίος στην περίπτωση ΒΡΘ ΥΡΔ κυλινδρικής γεωμετρίας (ακτίνας R) ισούται με

$$HDRMF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{2}{R^2} \cdot \int_0^R x \cdot f(x)_{HDR} dx\right)}{N \cdot d_r \cdot \left[1 + \frac{d_r}{a/\beta}\right]}$$
(1.30)

## 1.4.2 Βραχυθεραπεία ΧΡΔ

Στην περίπτωση ΒΡΘ ΧΡΔ και όσον αφορά την κυλινδρική γεωμετρία, η συνάρτηση f(x) που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση συναρτήσει της απόστασης x παίρνει τη μορφή:

$$f(x)_{LDR} = \exp\left(-\alpha \cdot R_r \cdot T \cdot \left(\frac{r}{x}\right) - \frac{2 \cdot \beta \cdot R_r^2}{\mu} \cdot \left(T - \frac{1 - \exp(-\mu \cdot T)}{\mu}\right) \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2\right) \quad (1.31)$$

Ο αντίστοιχος διορθωτικός παράγοντας (LDRMF) για τη ΒΡΘ ΧΡΔ κυλινδρικής γεωμετρίας (ακτίνας R) θα ισούται με

$$LDRMF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{2}{R^2} \cdot \int_0^R x \cdot f(x)_{LDR} dx\right)}{R_r \cdot T \cdot \left[1 + \frac{2R_r \cdot T}{\mu T(\alpha / \beta)} \left\{1 - \frac{\left(1 - e^{-\mu T}\right)}{\mu T}\right\}\right]}$$
(1.32)

## 1.4.3 Βραχυθεραπεία ΠΡΔ

Η αναλυτική συνάρτηση f(x) στην περίπτωση της ΒΡΘ ΠΡΔ που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση συναρτήσει της απόστασης στην περίπτωση της κυλινδρικής γεωμετρίας θα δίνεται από τη σχέση

$$f(x)_{PDR} = \exp\left(-\alpha \cdot f_1 \cdot \left(\frac{r}{x}\right) - \alpha \cdot f_2 \cdot \left(\frac{r}{x}\right)^2\right)$$
 (1.33)

όπου

$$f_{1} = N \cdot R_{r} \cdot T$$

$$f_{2} = \frac{2 \cdot R_{r}^{2}}{\mu \cdot (\alpha / \beta)} \cdot \left(N \cdot T - \frac{N \cdot Y - S \cdot Y^{2}}{\mu}\right)$$

Ο αντίστοιχος διορθωτικός παράγοντας (PDRMF) για τη ΒΡΘ ΠΡΔ κυλινδρικής γεωμετρίας (ακτίνας R) θα ισούται με

$$PDRMF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \cdot \ln\left(\frac{2}{R^2} \cdot \int_0^R x \cdot f(x)_{PDR} dx\right)}{N \cdot R_r \cdot T \cdot \left[1 + \frac{2R_r}{\mu(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{NY - SY^2}{N\mu T}\right)\right]}$$
(1.34)

Συμπερασματικά η παραπάνω μέθοδος ορίζει τις παραμέτρους f(x), BED<sub>eq</sub> και MF (διορθωτικό παράγοντα) ανάλογα με την επιλογή του σχήματος της βραχυθεραπείας (ΥΡΔ, ΧΡΔ, ΠΡΔ) αλλά και ανάλογα με τη γεωμετρία της πηγής (σφαιρική ή κυλινδρική). Τα τελικά αποτελέσματα διαμορφώνονται επίσης και από την επιλογή των ραδιοβιολογικών παραμέτρων (α, α/β, μ, κτλ). Η διερεύνηση αυτών θα γίνει εκτενέστερα στο **Κεφ. 2** του ειδικού μέρους της διατριβής.

# 1.5 Μαθηματική ανάλυση στην περίπτωση μεταβλητής πυκνότητας καρκινικών κυττάρων με την απόσταση από την πηγή

Η μέχρι τώρα ανάλυση προϋποθέτει, όπως αναφέρθηκε σταθερή ομοιόμορφη πυκνότητα καρκινικών κυττάρων ρ. Σε ορισμένες κλινικές εφαρμογές βραχυθεραπείας η θεώρηση σταθερής πυκνότητας καρκινικών κυττάρων δεν φαίνεται να είναι και τόσο ρεαλιστική. Τέτοιες κλινικές εφαρμογές αποτελούν η ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία γλοιοβλαστώματος με τη χρήση Y-90 (Stefanou 2006) καθώς και εφαρμογές διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (δυνατότητα στοχευμένης ακτινοβόλησης στο εσωτερικό της κοιλότητας του όγκου που έχει αφαιρεθεί) όπως π.χ. στον καρκίνο του μαστού με την τεχνική mammosite (*Εικόνα 1.1*).

Υπάρχουν θεωρίες και αναλυτικές συναρτήσεις για την κατανομή των καρκινικών κυττάρων που περιβάλλουν την περιοχή που έχει αφαιρεθεί χειρουργικά. Επικρατέστερη είναι η θεώρηση ότι η πυκνότητα καρκινικών κυττάρων είναι μέγιστη στην επιφάνεια της χειρουργικής κοιλότητας ενώ μειώνεται με την αύξηση της απόστασης. Το απλούστερο μοντέλο θεωρεί τη γραμμική μείωση πυκνότητας από π.χ. 10<sup>8</sup> κύτταρα/cm<sup>3</sup> στην επιφάνεια της κοιλότητας σε μηδενική πυκνότητα σε απόσταση R όπου θεωρείται το σημείο χορήγησης της δόσης κατά την εφαρμογή της ΒΡΘ.



Εικόνα 1.1 Τεχνική Mammosite για ΒΡΘ στον καρκίνο του μαστού.

Έστω δηλ. ότι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου δημιουργεί μια σφαιρική κοιλότητα ακτίνας r<sub>1</sub>. Η περιοχή ενδιαφέροντος αφορά δακτύλιο πάχους X γύρω από τη σφαιρική κοιλότητα όπου κατανέμονται τα καρκινικά κύτταρα ενώ έξω από αυτόν τον δακτύλιο θεωρείται ότι η πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων είναι πλέον μηδενική (*Σχήμα 1.4*).





Αν θεωρήσουμε ότι η πυκνότητα καρκινικών κυττάρων σε απόσταση r<sub>1</sub> είναι ρ τότε σε μια ενδιάμεση απόσταση x (0 < x < X), σύμφωνα με την υπόθεση γραμμικής μείωσης της πυκνότητας καρκινικών κυττάρων, η πυκνότητα υπολογίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνάρτηση

$$\rho_x = \rho^* (1 - x/X)$$
 (1.35)

Όπου X =  $r_2 - r_1$  ενώ η πυκνότητα ρ αφορά τη μέγιστη κυτταρική πυκνότητα στην επιφάνεια της σφαιρικής κοιλότητας με τιμή  $10^7 - 10^9$  / cm<sup>3</sup>.

Θεωρώντας g(x) τη συνάρτηση που αφορά την πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων, ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων σε στοιχειώδες δακτύλιο dx σε απόσταση x δίνεται αναλυτικά από την εξίσωση

$$N_x = 4\pi\rho_x (r_1 + x)^2 dx = 4\pi\rho (r_1 + x)^2 g(x) dx \quad (1.36)$$

Η θεώρηση g(x) = 1 (ομοιόμορφα σταθερή πυκνότητα) αφορά το σύνολο των εξισώσεων που διερευνήθηκαν και αναλύθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους.

Σύμφωνα με τη θεώρηση g(x) = 1 - x/X (μεταβλητή πυκνότητα-γραμμικώς μεταβλητή με την απόσταση από την πηγή), ο αριθμός του συνόλου των κυττάρων σε όλο το δακτύλιο X είναι

$$N_{tot} = 4\pi\rho \int_{0}^{X} (r_{1} + x)^{2} \cdot g(x) dx = 4\pi\rho \int_{0}^{X} (r_{1} + x)^{2} \cdot \left(1 - \frac{x}{X}\right) dx \quad (1.37)$$

Εάν θέσουμε στο παραπάνω ολοκλήρωμα X=r<sub>2</sub>-r<sub>1</sub>, τότε το αποτέλεσμα της εξίσωσης του ολοκληρώματος θα είναι

$$N_{tot} = \frac{\pi\rho}{3} \left( r_2^3 + r_2^2 r_1 + r_2 r_1^2 - 3r_1^3 \right) \quad (1.38)$$

Εάν η δόση αναφοράς d<sub>r</sub> χορηγηθεί σε απόσταση σε απόσταση r₂ τότε η βιολογικά δραστική δόση, που αφορά ΒΡΘ ΥΡΔ, δίνεται από την εξίσωση (1.13). Σε οποιαδήποτε απόσταση x, η δόση σύμφωνα με το νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου θα είναι

$$d_x = d_r \left(\frac{r_2}{r_1 + x}\right)^2$$

οπότε και η κυτταρική επιβίωση σε οποιαδήποτε απόσταση x θα είναι

$$SF_{x} = \exp\left(-N\alpha d_{x} - N\beta d_{x}^{2}\right) = \exp\left[-N\alpha d\left(\frac{r_{2}}{r_{1}+x}\right)^{2} - N\beta d^{2}\left(\frac{r_{2}}{r+x_{1}}\right)^{4}\right] \quad (1.39)$$

και ο αριθμός των κυττάρων που τελικά επιβιώνουν στο στοιχειώδες δακτύλιο σε απόσταση x είναι N<sub>x</sub>SF<sub>x</sub>dx, σύμφωνα με τις εξισώσεις (1.36) και (1.39) είναι:

$$4\pi\rho(r_1+x)^2\left(1-\frac{x}{X}\right)\exp\left[-N\alpha d\left(\frac{r_2}{r_1+x}\right)^2-N\beta d^2\left(\frac{r_2}{r+x_1}\right)^4\right]dx$$

Με την ολοκλήρωση της παραπάνω συνάρτησης ο συνολικός αριθμός των κυττάρων,  $N_s$ , που επιβιώνουν σε όλο το δακτύλιο X είναι

$$N_{s} = 4\pi\rho \int_{0}^{X} (r_{1} + x)^{2} \left(1 - \frac{x}{X}\right) \exp\left[-N\alpha d\left(\frac{r_{2}}{r_{1} + x}\right)^{2} - N\beta d^{2} \left(\frac{r_{2}}{r + x_{1}}\right)^{4}\right] dx \quad (1.40)$$

Η συνολική επιβίωση SF<sub>net</sub> προκύπτει από τη διαίρεση N<sub>s</sub>/N<sub>total</sub> βάσει της οποίας υπολογίζεται και η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση καθώς και ο διορθωτικός πολλαπλασιαστικός παράγοντας MF:

$$BED_{eq} = -\frac{\ln SF_{net}}{\alpha} \quad (1.41)$$
$$MF = \frac{BED_{eq}}{BED_{ref}} = \frac{-\frac{1}{\alpha} \ln\left(\frac{N_s}{N_{tot}}\right)}{Nd_r \left(1 + \frac{d_r}{\alpha/\beta}\right)} \quad (1.42)$$

Η παραπάνω ανάλυση μπορεί να γίνει και στην περίπτωση κυλινδρικής γεωμετρίας με αντίστοιχο παράδειγμα κλινικής εφαρμογής την χρήση ΒΡΘ με τεχνική mammosite και χρήση ελλειψοειδούς καθετήρα με μπαλόνι. Οι εξισώσεις διαφοροποιούνται ως εξής: Ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων, με μεταβλητή πυκνότητα g(x) = 1 - x/X, σε στοιχειώδες δακτύλιο dx σε απόσταση x είναι

$$N_{x} = 2\pi\rho_{x}L(r_{1} + x)dx = 2\pi\rho L(r_{1} + x)g(x)dx \quad (1.43)$$

Ο αριθμός του συνόλου των κυττάρων σε όλο το δακτύλιο Χ είναι

$$N_{tot} = 2\pi\rho L \int_{0}^{X} (r_{1} + x) g(x) dx \quad (1.44)$$

Η κυτταρική επιβίωση σε απόσταση x (θεωρώντας ότι η δόση μεταβάλλεται γραμμικώς με την απόσταση-κυλινδρική γεωμετρία)

$$SF_{x} = \exp\left(-N\alpha d_{x} - N\beta d_{x}^{2}\right) = \exp\left[-N\alpha d\left(\frac{r_{2}}{r_{1}+x}\right) - N\beta d^{2}\left(\frac{r_{2}}{r+x_{1}}\right)^{2}\right] (1.45)$$

Επομένως. ο συνολικός αριθμός των κυττάρων που επιβιώνουν σε όλο το δακτύλιο Χ είναι

$$N_{s} = 2\pi\rho L \int_{0}^{X} (r_{1} + x)g(x) \cdot \exp\left[-N\alpha d\left(\frac{r_{2}}{r_{1} + x}\right) - N\beta d^{2}\left(\frac{r_{2}}{r + x_{1}}\right)^{2}\right] dx \quad (1.46)$$

Η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση BED<sub>eq</sub> και ο διορθωτικός παράγοντας MF για τη BPO ΥΡΔ υπολογίζονται από τις εξισώσεις (1.41) και (1.42).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2** ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## 2.1 Εισαγωγή

Οι εξισώσεις που περιγράφηκαν στο **Κεφ. 1** του **ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ** και που περικλείουν τη σχετική μορφή της συνάρτησης της κυτταρικής επιβίωσης f(x), δεν υπόκεινται εύκολα σε αναλυτική επίλυση και επομένως χρειάζεται αριθμητική επίλυση. Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι υπάρχει εγγενής γεωμετρία στις εξισώσεις σφαιρικής και κυλινδρικής γεωμετρίας που περιορίζει τον αριθμό των περιπτώσεων υπό εξέταση. Δηλαδή, με την προϋπόθεση ότι το άνω όριο της ολοκλήρωσης R στις εξισώσεις που αναλύθηκαν ισούται με την απόσταση στην οποία θεωρείται ότι χορηγείται η φυσική δόση και επομένως η αντίστοιχη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς, τότε οι διορθωτικοί πολλαπλασιαστικοί παράγοντες που ορίζονται από τις εξισώσεις (1.15), (1.18), (1.21), (1.30), (1.32) και (1.34) είναι ανεξάρτητοι από την επιλογή της αριθμητικής τιμής της ποσότητας R. Αναλυτικά η απόδειξη αυτή έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία (Dale *et al.* 1997). Όσον αφορά τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων που θα αναλυθούν στο κεφάλαιο αυτό γίνεται η θεώρηση ότι η δόση αναφοράς χορηγείται σε απόσταση R=2cm από την πηγή αλλά με οποιαδήποτε επιλογή της τιμής R, τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων θα είναι τα ίδια.

Η αριθμητική επίλυση των εξισώσεων γίνεται με τη βοήθεια μαθηματικού λογισμικού (πακέτου) *Mathematica 7.0 - Wolfram* όπου και αναπτύσσεται πρόγραμμα υπολογισμού για κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Αναλυτικά παραδείγματα περιγράφονται στο Παράρτημα (σελ. 111). Τα ραδιοβιολογικά μοντέλα διερευνώνται όπως αναλύθηκαν ήδη στο **Κεφ. 1**, για τις παρακάτω περιπτώσεις, θεωρώντας σταθερή κυτταρική πυκνότητα στον όγκο στόχο:

- Βραχυθεραπεία ΥΡΔ
- Βραχυθεραπεία ΧΡΔ
- Βραχυθεραπεία ΠΡΔ
- Σφαιρική γεωμετρία ραδιενεργών πηγών
- Κυλινδρική γεωμετρία ραδιενεργών πηγών

Επισημαίνεται ότι η περίπτωση της ΒΡΘ ΥΡΔ και για τις δύο γεωμετρίες αναλύεται και στην περίπτωση ανομοιόμορφης κατανομής καρκινικών κυττάρων (μείωση κυτταρικής πυκνότητας με την απόσταση) στον όγκο στόχο.

Η διερεύνηση σε όλες τις περιπτώσεις περιλαμβάνει τη μελέτη και τη συμπεριφορά των μαθηματικών προτύπων για διαφορετικές τιμές των παρακάτω φυσικών και ραδιοβιολογικών παραμέτρων:

- ≻ α/β (Gy)
- δόση/συνεδρία d και αριθμός συνεδριών N (ΒΡΘ ΥΡΔ)
- ρυθμός χορήγησης δόσης R (ΒΡΘ ΧΡΔ/ΠΡΔ)
- μ σταθερά επιδιόρθωσης (h<sup>-1</sup>) (ΒΡΘ ΧΡΔ/ΠΡΔ)
- T(h) χρόνος θεραπείας (ΒΡΘ ΧΡΔ)
- T(h) διάρκεια παλμού και Ν αριθμός παλμών (ΒΡΘ ΠΡΔ)

Το πρώτο βήμα στην διαδικασία υπολογισμών είναι να επιλέξουμε μια σειρά από ισοδύναμων σχημάτων ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ δηλαδή σχημάτων που έχουν το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα. Αυτό σημαίνει ότι θα αποδίδουν την ίδια τιμή της βιολογικά δραστικής δόσης στην απόσταση αναφοράς χορήγησης της φυσικής δόσης. Με επαναληπτικές αναπαραγωγικές διαδικασίες υπολογισμών (αλγορίθμων) καθορίζονται οι ακόλουθες φυσικές παράμετροι ώστε να επιτευχθεί ισοδυναμία των διαφορετικών σχημάτων ΒΡΘ ως προς το βιολογικό αποτέλεσμα αναφοράς (BED<sub>ref</sub>):

- 🜲 η δόση ανά συνεδρία d και ο αριθμός συνεδριών N (για τη BPΘ YPΔ)
- ο ρυθμός χορήγησης της δόσης R και ο χρόνος ακτινοβόλησης T(h) (για ΒΡΘ ΧΡΔ) και
- 🜲 🛛 ο ρυθμός χορήγησης της δόσης R και η διάρκεια παλμού T(h) (για ΒΡΘ ΠΡΔ)

Η ισοδυναμία των σχημάτων προκύπτει σύμφωνα με την προϋπόθεση ότι μόνο σε ένα σημείο και συγκεκριμένα στο σημείο αναφοράς χορήγησης της φυσικής δόσης, όλα τα σχήματα BPO αποφέρουν την ίδια βιολογικά δραστική δόση. Η ισοδυναμία των σχημάτων επομένως αφορά ένα και μόνο σημείο.

Ο Πίνακας 2.1 αποτελεί παράδειγμα ισοδυναμίας των σχημάτων ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ, ΠΡΔ τις παρακάτω σταθερές τιμές των ραδιοβιολογικών παραμέτρων

- $\mu = 0.5h^{-1}$

Για τη ΒΡΘ ΠΡΔ το διάστημα μεταξύ των παλμών Χ υπολογίζεται στη 1h και ο αριθμός παλμών N ισούται με 24.

Αναλυτικά στις δύο πρώτες στήλες αναγράφονται οι φυσικές παράμετροι d (δόση ανά συνεδρία) και N (αριθμός συνεδριών) για τη BPO YPΔ (HDR), στις δύο επόμενες στήλες αναγράφονται οι φυσικές παράμετροι R (ρυθμός δόσης) και T (συνολικός χρόνος ακτινοβόλησης) για τη BPO XPΔ (LDR), ενώ στις δύο επόμενες στήλες αναγράφονται οι φυσικές παράμετροι R (ρυμός δόσης) και T (διάρκεια παλμού) για BPO ΠΡΔ (PDR). Ο συνδυασμός των παραμέτρων για κάθε σχήμα BPO δίνει την ίδια ονομαστική BED<sub>ref</sub> που αναγράφεται στην τελευταία στήλη του **Πίνακα 2.1**.

Οι τιμές των παραμέτρων α/β, μ, και Ν (αρ.παλμών), όπως αναφέρθηκε, είναι ενδεικτικές για τον συγκεκριμένο πίνακα ισοδυναμίας. Αντίστοιχοι υπολογισμοί για την ισοδυναμία της ονομαστικής BED<sub>ref</sub> μεταξύ των τριών σχημάτων BPO (ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ) γίνονται για διαφορετικές τιμές ραδιοβιολογικών παραμέτρων όπως

- α/β =10Gy και α/β=3Gy
- ✤ µ=1h<sup>-1</sup>
- N=48, 72, 120 και 144.

Όσον αφορά τη ΒΡΘ ΠΡΔ γίνεται η υπόθεση σταθερού διαστήματος μεταξύ παλμών 1h σε όλες τις περιπτώσεις. Οι τιμές των αντίστοιχων ονομαστικών BED<sub>ref</sub> που προκύπτουν με αυτές τις παραμέτρους, θα παρουσιαστούν μαζί με τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων στους επόμενους πίνακες.

## <u>Πίνακας 2.1</u>

## Συνδυασμός φυσικών παραμέτρων σχημάτων ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ που αποφέρουν την ίδια τιμή της βιολογικά δραστικής δόσης BED<sub>ref</sub>

нс	DR	LD	R	PDR	(N=24)	BED (Gv)
d(Gy)	Ν	R(Gyh <sup>-1</sup> )	T(h)	R(Gyh <sup>-1</sup> )	T(h)	DED <sub>ref</sub> (Gy)
2	1	0,4	5,23	0,5	0,18	2,2
2	2	0,6	6,75	0,5	0,36	4,4
4	1	0,4	11,26	0,5	0,39	4,8
6	1	0,2	35,58	0,5	0,63	7,8
2	4	0,8	0,76	0,5	0,70	8,8
4	2	0,4	22,37	0,5	0,77	9,6
8	1	0,4	26,07	1	0,44	11,2
2	6	0,4	30,70	1	0,52	13,2
10	1	0,4	34,87	1	0,58	15,0
6	2	0,2	75 <i>,</i> 08	1,5	0,40	15,6
2	8	0,8	19,24	1	0,68	17,6
4	4	0,4	44,59	1,5	0,49	19,2
2	10	0,8	23,98	1,5	0,55	22,0
8	2	0,6	33,55	1	0,86	22,4
4	6	0,8	31,31	3	0,35	28,8
10	2	1	25,33	1,5	0,74	30,0
6	4	0,2	150,08	1	1,18	31,2
4	8	1	32,33	1,5	0,93	38,4
8	4	0,6	66,88	1	1,66	44,8
6	6	1	39,33	2	0,83	46,8
4	10	1	40,33	2	0,85	48,0
10	4	1	50,33	2	1,04	60,0
6	8	0,8	67,52	2	1,08	62,4
8	6	0,6	100,21	2	1,16	67,2
6	10	1	65,33	3	0,85	78,0
8	8	0,8	96,83	2	1,51	89,6
10	6	1	75,33	3	0,97	90,0
8	10	0,8	120,97	3	1,18	112,0
10	8	1	100,33	3	1,25	120,0
10	10	1	125,33	3	1,53	150,0

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy; α=0.35Gy<sup>-1</sup>; μ=0.5hr<sup>-1</sup>; N=24 παλμοί για BPΘ ΠΡΔ)

Με δεδομένη την παραπάνω βιολογική ισοδυναμία των σχημάτων ΒΡΘ ως προς την ονομαστική τιμή της BED<sub>ref</sub>, υπολογίζονται οι διορθωτικοί πολλαπλασιαστικοί παράγοντες (Multiplying Factors) και αναλυτικά τα αποτελέσματα περιγράφονται παρακάτω.

## 2.2 Αποτελέσματα διορθωτικών παραγόντων για σφαιρική γεωμετρία

Μετά από αριθμητική επίλυση των εξισώσεων που περιγράφτηκαν στην παρ. 1.3 μέσω της χρήσης του μαθηματικού λογισμικού Mathematica, στον Πίνακα 2.2 συνοψίζονται τα αποτελέσματα για τους διορθωτικούς-πολλαπλασιαστικούς παράγοντες για όλα τα σχήματα ΒΡΘ (ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ) όσον αφορά τη σφαιρική γεωμετρία και για τις ακόλουθες φυσικές και ραδιοβιολογικές παραμέτρους:  $\alpha/\beta=20$ Gy,  $\alpha=0.35$ Gy<sup>-1</sup>,  $\mu=0.5$ Gy<sup>-1</sup> και N=24 παλμοί. Στον Πίνακα 2.2 η πρώτη στήλη αφορά την υπολογισμένη τιμή της BED<sub>ref</sub> μετά από ισοδυναμία των τριών σχημάτων ΒΡΘ. Ο διορθωτικός παράγοντας (MF) υπολογίζεται για κάθε σχήμα ξεχωριστά, δηλ για ΒΡΘ ΥΡΔ (HDR MF), για ΒΡΘ ΧΡΔ (LDR MF) και για ΒΡΘ ΠΡΔ (PB MF). Παρατηρείται ότι ο διορθωτικός παράγοντας εξαρτάται από την τιμή της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς (BED<sub>ref</sub>) ενώ δεν εξαρτάται σημαντικά από το με ποιο σχήμα (ΥΡΔ, ΧΡΔ, ΠΡΔ) γίνεται ο υπολογισμός της BED<sub>ref</sub> και η εφαρμογή της BPΘ. Δηλαδή, για μια συγκεκριμένη τιμή της BED αναφοράς ο διορθωτικός παράγοντας είναι περίπου σταθερός (εντός τυπικού σφάλματος 1%) ανεξαρτήτως σχήματος εφαρμογής ΒΡΘ. Επομένως, για κάθε τιμή της BED<sub>ref</sub> υπολογίζεται η μέση τιμή του διορθωτικού παράγοντα (Average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα – standard error (%), και οι αντίστοιχοι υπολογισμοί αναγράφονται στις δύο τελευταίες στήλες του Πίνακα 2.2.

Οι μέσες αριθμητικές τιμές του διορθωτικού παράγοντα κυμαίνονται από 1,07 έως 1,78 οπότε η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (BED<sub>eq</sub>) είναι μεγαλύτερη της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς (BED<sub>ref</sub>) κατά 7-78%.

## Πίνακας 2.2

Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων(HDRMF, LDRMF και PDRMF) για ισοδύναμα σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ σε σφαιρική γεωμετρία. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%).

050	וחע	2		D	חפ	D				<b>A</b>	
BED <sub>ref</sub>		N NI		<b>7</b> (ha)		ת ד (היי)				Average	
(Gy)	a (Gy)	N	R (Gy/nr)	I (nr)	R (Gy/nr)	I (nr)			PDRIVIF		(%)
2,2	2	1	0,4	5,230	0,5	0,181	1,809	1,775	1,743	1,776	1,07
4,4	2	2	0,6	6,755	0,5	0,358	1,601	1,596	1,569	1,589	0,63
4,8	4	1	0,4	11,259	0,5	0,390	1,608	1,565	1,549	1,574	1,13
7,8	6	1	0,2	35,577	0,5	0,627	1,492	1,440	1,440	1,457	1,19
8,8	2	4	0,8	0,757	0,5	0,705	1,429	1,434	1,415	1,426	0,40
9,6	4	2	0,4	22,370	0,5	0,768	1,427	1,404	1,398	1,410	0,63
11,2	8	1	0,4	26,074	1	0,441	1,413	1,373	1,370	1,385	1,00
13,2	2	6	0,4	30,704	1	0,516	1,345	1,341	1,340	1,342	0,12
15,0	10	1	0,4	34,870	1	0,583	1,354	1,318	1,317	1,330	0,91
15,6	6	2	0,2	75,077	1,5	0,400	1,333	1,306	1,312	1,317	0,62
17,6	2	8	0,8	19,241	1	0,680	1,293	1,298	1,290	1,294	0,17
19,2	4	4	0,4	44,593	1,5	0,487	1,287	1,276	1,278	1,280	0,27
22,0	2	10	0,8	23,983	1,5	0,554	1,257	1,261	1,257	1,258	0,10
22,4	8	2	0,6	33,548	1	0,856	1,273	1,255	1,253	1,260	0,50
28,8	4	6	0,8	31,310	3	0,348	1,224	1,221	1,221	1,222	0,08
30,0	10	2	1	25,333	1,5	0,741	1,230	1,217	1,214	1,220	0,40
31,2	6	4	0,2	150,077	1	1,175	1,217	1,203	1,208	1,209	0,34
38,4	4	8	1	32,333	1,5	0,934	1,186	1,186	1,184	1,185	0,07
44,8	8	4	0,6	66,881	1	1,661	1,174	1,165	1,165	1,168	0,26
46,8	6	6	1	39,333	2	0,828	1,166	1,163	1,162	1,164	0,09
48,0	4	10	1	40,333	2	0,848	1,161	1,160	1,160	1,160	0,03
60,0	10	4	1	50,330	2	1,041	1,144	1,138	1,138	1,140	0,18
62,4	6	8	0,8	67,517	2	1,080	1,137	1,133	1,134	1,135	0,10
67,2	8	6	0,6	100,214	2	1,156	1,131	1,125	1,128	1,128	0,15
78,0	6	10	1	65,333	3	0,853	1,117	1,115	1,116	1,116	0,05
89,6	8	8	0,8	96,828	2	1,508	1,107	1,103	1,105	1,105	0,10
90,0	10	6	1	75,333	3	0,969	1,108	1,104	1,105	1,106	0,11
112,0	8	10	0,8	120,966	3	1,179	1,091	1,088	1,090	1,090	0,08
120,0	10	8	1	100,333	3	1,254	1,087	1,084	1,086	1,086	0,08
150.0	10	10	1	125,333	3	, 1.533	1.074	1.071	1.073	1.073	, 0.08

(α/β =20Gy; α=0.35Gy<sup>-1</sup>; μ=0.5hr<sup>-1</sup>;  $N=24 \pi \alpha \lambda \mu o i \gamma \iota \alpha BPO \Pi P \Delta$ )

Ο Πίνακας 2.3 δίνει τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα του διορθωτικού παράγοντα για τη ΒΡΟ ΠΡΔ στην περίπτωση της σφαιρικής γεωμετρίας για τα ακόλουθα σύνολα των ραδιοβιολογικών παραμέτρων

- $> \alpha/\beta=20$ Gy,  $\alpha=0.35$ Gy<sup>-1</sup>,  $\mu=0.5$ Gy<sup>-1</sup>
- $\succ$   $\alpha/\beta=10$  Gy,  $\alpha=0.2$  Gy<sup>-1</sup>,  $\mu=0.5$  Gy<sup>-1</sup>
- $\succ$   $\alpha/\beta=3Gy, \alpha=0.35Gy^{-1}, \mu=0.5Gy^{-1}$

Οι υπολογισμοί των διορθωτικών παραγόντων γίνονται για διαφορετικό αριθμό παλμών N= 24, 48, 72, 120 και 144. Όπως αποδεικνύεται και συμπεραίνεται από τον Πίνακα 2.3 ο αριθμός των παλμών δεν μεταβάλλει ιδιαίτερα τον υπολογισμό της τιμής του διορθωτικού παράγοντα (PDRMF), επομένως ο τελευταίος υπολογίζεται σαν μέση τιμή για διάφορες τιμές του αριθμού παλμών N.

Στους Πίνακα 2.4 και Πίνακα 2.5 συνοψίζονται οι μέσες τιμές των διορθωτικώνπολλαπλασιαστικών παραγόντων για όλα τα σχήματα ΒΡΘ (ΥΡΔ,ΧΡΔ και ΠΡΔ) για τα δύο επιπλέον σύνολα των ραδιοβιολογικών παραμέτρων.

- $\succ$   $\alpha/\beta=10$ Gy,  $\alpha=0.2$ Gy<sup>-1</sup>,  $\mu=0.5$ Gy<sup>-1</sup>
- α/β=3Gy, α=0.35Gy<sup>-1</sup>, μ=0.5Gy<sup>-1</sup>

Η μεγαλύτερη διακύμανση (τυπικό σφάλμα της τάξης 2-3%) παρατηρείται όταν η τιμή της BED είναι πολύ μικρή (2,5 έως 9Gy). Από την σύγκριση των Πινάκων 2.2, 2.4 και 2.5 παρατηρείται ότι η εξάρτηση του διορθωτικού-πολλαπλασιαστικού παράγοντα MF από τις παραμέτρους α και α/β οφείλεται ουσιαστικά στην ευαισθησία της τιμής της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς BED<sub>ref</sub> σε περίπτωση αλλαγής αυτών των παραμέτρων.

Όσον αφορά τη μελέτη της επίδρασης της τιμής της παραμέτρου μ στα αποτελέσματα του διορθωτικού παράγοντα, ο MF υπολογίζεται για BPO XPΔ και σφαιρική γεωμετρία με σταθερές τις παραμέτρους α=0,35Gy<sup>-1</sup> και α/β=20Gy αλλά διαφοροποιώντας την τιμή της σταθεράς μ ,δηλαδή σε δύο περιπτώσεις:  $\mu$ =0.5h<sup>-1</sup> και μ=1h<sup>-1</sup>(Πίνακας 2.6). Η ποσοστιαία απόκλιση του διορθωτικού παράγοντα μεταξύ των δύο περιπτώσεων είναι κάτω από 1% και μάλιστα για BED>10Gy, η διαφορά μειώνεται ακόμα περισσότερο (0,1-0,5%). Αν και η τιμή του MF είναι ελάχιστα μικρότερη στην περίπτωση όπου μ=1h<sup>-1</sup>, η επιλογή της τιμής της σταθεράς επιδιόρθωσης μ φαίνεται να μη παίζει καθοριστικό ρόλο στον υπολογισμό της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης (BED<sub>eq</sub>).

## <u>Πίνακας 2.3</u>

## Υπολογισμός διορθωτικού-πολλαπλασιαστικού παράγοντα για ΒΡΘ ΠΡΔ (PDRMF) σε σφαιρική γεωμετρία συναρτήσει διαφόρων τιμών του αριθμού παλμών Ν. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average PDRMF)ξεχωριστά για τρία διαφορετικά σύνολα ραδιοβιολογικών παραμέτρων α, α/β.

		α=0.3	5 <b>Gy</b> ⁻¹,	α/β=20	)Gy		α	=0.2Gy	<sup>-1</sup> , α/β=:	10Gy	α	=0.35G	y⁻¹, α/β=	=3Gy
			PDRMF	:		Average		PDI	RMF	Average		PDI	RMF	Average
BED	N=144	N=72	N=24	N=48	N=120	PDRMF	BED	N=72	N=144	PDRMF	BED	N=72	N=144	PDRMF
2,2	1,732	1,735	1,743	1,739	1,732	1,736	2,4	1,872	1,865	1,869	3,3	1,659	1,642	1,651
4,4	1,559	1,562	1,569	1,565	1,561	1,563	4,8	1,691	1,682	1,686	6,7	1,491	1,479	1,485
4,8	1,539	1,541	1,549	1,545	1,540	1,543	5,6	1,651	1,644	1,647	9,3	1,421	1,411	1,416
7,8	1,432	1,434	1,440	1,438	1,433	1,435	9,6	1,522	1,515	1,519	13,3	1,352	1,343	1,347
8,8	1,407	1,410	1,415	1,413	1,409	1,411	9,6	1,523	1,516	1,520	18,0	1,298	1,292	1,295
9,6	1,390	1,392	1,398	1,396	1,391	1,393	11,2	1,488	1,481	1,484	18,7	1,292	1,285	1,289
11,2	1,361	1,363	1,370	1,366	1,361	1,364	14,4	1,435	1,428	1,432	20,0	1,284	1,276	1,280
13,2	1,331	1,334	1,340	1,336	1,332	1,334	14,4	1,433	1,427	1,430	26,7	1,240	1,234	1,237
15,0	1,309	1,312	1,317	1,314	1,310	1,312	19,2	1,378	1,371	1,375	29,3	1,227	1,221	1,224
15,6	1,303	1,305	1,312	1,307	1,303	1,306	19,2	1,379	1,372	1,375	33,3	1,211	1,205	1,208
17,6	1,283	1,285	1,290	1,288	1,284	1,286	20,0	1,370	1,363	1,367	36,0	1,200	1,195	1,198
19,2	1,270	1,272	1,278	1,274	1,270	1,273	22,4	1,350	1,343	1,347	37,3	1,197	1,192	1,194
22,0	1,249	1,252	1,257	1,254	1,250	1,252	24,0	1,338	1,331	1,334	43,3	1,179	1,175	1,177
22,4	1,247	1,249	1,253	1,251	1,247	1,250	28,8	1,305	1,300	1,303	56,0	1,151	1,147	1,149
28,8	1,213	1,215	1,221	1,217	1,213	1,216	33,6	1,283	1,276	1,280	58,7	1,147	1,144	1,146
30,0	1,207	1,209	1,214	1,211	1,208	1,210	38,4	1,261	1,256	1,258	72,0	1,128	1,125	1,126
31,2	1,202	1,204	1,208	1,207	1,203	1,205	40,0	1,254	1,249	1,251	74,7	1,124	1,122	1,123
38,4	1,178	1,180	1,184	1,182	1,179	1,180	44,8	1,239	1,234	1,236	86,7	1,112	1,110	1,111
44,8	1,161	1,163	1,165	1,161	1,160	1,162	56,0	1,207	1,204	1,206	93,3	1,106	1,104	1,105
46,8	1,157	1,159	1,162	1,157	1,155	1,158	57,6	1,204	1,201	1,202	108,0	1,096	1,095	1,096
48,0	1,155	1,156	1,160	1,154	1,153	1,156	57,6	1,206	1,202	1,204	117,3	1,091	1,089	1,090
60,0	1,134	1,135	1,138	1,133	1,132	1,134	76,8	1,172	1,169	1,170	144,0	1,078	1,077	1,078
62,4	1,130	1,132	1,134	1,129	1,128	1,131	80,0	1,168	1,164	1,166	173,3	1,068	1,067	1,068
67,2	1,124	1,125	1,128	1,123	1,122	1,124	86,4	1,159	1,156	1,158	176,0	1,067	1,067	1,067
78,0	1,112	1,114	1,116	1,113	1,114	1,114	96,0	1,149	1,146	1,148	180,0	1,067	1,066	1,066
89,6	1,102	1,103	1,105	1,103	1,103	1,103	115,2	1,132	1,129	1,131	234,7	1,054	1,054	1,054
90,0	1,102	1,103	1,105	1,102	1,103	1,103	120,0	1,129	1,126	1,128	260,0	1,050	1,050	1,050
112,0	1,087	1,088	1,090	1,088	1,088	1,088	144,0	1,114	1,112	1,113	293,3	1,046	1,045	1,046
120,0	1,083	1,084	1,086	1,083	1,084	1,084	160,0	1,106	1,104	1,105	346,7	1,040	1,040	1,040
150,0	1,071	1,072	1,073	1,071	1,071	1,071	200,0	1,090	1,089	1,090	433,3	1,034	1,033	1,034

## (μ=0.5hr<sup>-1</sup> ; X=1h διάστημα μεταξύ παλμών)

## <u>Πίνακας 2.4</u>

Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων(HDRMF, LDRMF και PDRMF) για ισοδύναμα σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ σε σφαιρική γεωμετρία. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%).

 $(\alpha/\beta = 3$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	LDRMF	PDRMF	Average MF	Std error %
3,3	1,825	1,773	1,651	1,750	2,95
6,7	1,577	1,567	1,485	1,543	1,88
9,3	1,506	1,464	1,416	1,462	1,78
13,3	1,389	1,396	1,347	1,377	1,10
18,0	1,348	1,303	1,295	1,315	1,25
18,7	1,332	1,310	1,289	1,310	0,95
20,0	1,304	1,298	1,280	1,294	0,56
26,7	1,253	1,258	1,237	1,249	0,51
29,3	1,256	1,234	1,224	1,238	0,76
33,3	1,219	1,224	1,208	1,217	0,39
36,0	1,220	1,197	1,198	1,205	0,63
37,3	1,211	1,200	1,194	1,202	0,41
43,3	1,198	1,181	1,177	1,185	0,55
56,0	1,159	1,157	1,149	1,155	0,26
58,7	1,158	1,150	1,146	1,151	0,31
72,0	1,135	1,123	1,126	1,128	0,32
74,7	1,129	1,129	1,123	1,127	0,19
86,7	1,120	1,116	1,111	1,116	0,23
93,3	1,110	1,110	1,105	1,108	0,14
108,0	1,100	1,099	1,096	1,098	0,12
117,3	1,095	1,091	1,090	1,092	0,14
144,0	1,081	1,079	1,078	1,079	0,09
173,3	1,071	1,069	1,068	1,069	0,09
176,0	1,070	1,067	1,067	1,068	0,09
180,0	1,068	1,067	1,066	1,067	0,05
234,7	1,056	1,054	1,054	1,055	0,06
260,0	1,052	1,050	1,050	1,051	0,06
293,3	1,047	1,045	1,046	1,046	0,06
346,7	1,041	1,040	1,040	1,040	0,03
433,3	1,034	1,034	1,034	1,034	0,01

## <u>Πίνακας 2.5</u>

Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων(HDRMF, LDRMF και PDRMF) για ισοδύναμα σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ σε σφαιρική γεωμετρία. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%).

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	LDRMF	PDRMF	Average MF	Std Error %
2,4	2,049	1,975	1,869	1,964	2,67
4,8	1,787	1,775	1,686	1,749	1,82
5,6	1,793	1,708	1,647	1,716	2,46
9,6	1,570	1,535	1,520	1,542	0,97
11,2	1,561	1,515	1,484	1,520	1,47
14,4	1,463	1,454	1,432	1,450	0,64
19,2	1,397	1,378	1,375	1,383	0,50
20	1,440	1,381	1,367	1,396	1,61
22,4	1,382	1,358	1,347	1,362	0,76
24	1,350	1,360	1,334	1,348	0,55
28,8	1,347	1,317	1,303	1,322	0,99
33,6	1,300	1,295	1,280	1,292	0,48
38,4	1,284	1,255	1,258	1,266	0,72
40	1,287	1,268	1,251	1,269	0,81
44,8	1,251	1,250	1,236	1,246	0,38
56	1,217	1,217	1,206	1,213	0,31
57,6	1,219	1,213	1,202	1,211	0,40
76,8	1,181	1,174	1,170	1,175	0,27
80	1,181	1,171	1,166	1,173	0,38
86,4	1,169	1,159	1,158	1,162	0,31
96	1,155	1,151	1,148	1,151	0,18
115,2	1,138	1,132	1,131	1,134	0,20
120	1,136	1,130	1,128	1,131	0,22
144	1,118	1,113	1,113	1,115	0,15
160	1,110	1,106	1,105	1,107	0,14
200	1,093	1,090	1,090	1,091	0,10

 $(\alpha/\beta = 10$ Gy;  $\alpha = 0.2$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)

## <u>Πίνακας 2.6</u>

Υπολογισμός διορθωτικού πολλαπλασιαστικού παράγοντα ( LDRMF) για ΒΡΘ ΧΡΔ σε σφαιρική γεωμετρία για δύο διαφορετικές τιμές της σταθεράς επιδιόρθωσης μ. Υπολογίζεται η ποσοστιαία απόκλιση (% dev)

BEDrof	LDR(µ=	0.5h <sup>-1</sup> )	LDR(µ=	=1h <sup>-1</sup> )	LDR MF	LDR MF	Dev
(Gy)	R (Gy/hr)	T (hr)	R (Gy/hr)	T (hr)	(μ=0.5h <sup>-1</sup> )	(μ=1h <sup>-1</sup> )	(%)
2,2	0,4	5,23	0,4	5,33	1,775	1,759	0,9
4,4	0,6	6,76	0,6	6,98	1,596	1,581	0,9
4,8	0,4	11,26	0,4	11,58	1,565	1,553	0,8
7,8	0,2	35,58	0,2	38,26	1,440	1,435	0,3
8,8	0,8	0,76	0,8	10,26	1,434	1,423	0,8
9,6	0,4	22,37	0,4	23,12	1,404	1,397	0,5
11,2	0,4	26,07	0,4	26,96	1,373	1,366	0,5
13,2	0,4	30,70	0,4	31,77	1,341	1,335	0,4
15,0	0,4	34,87	0,4	36,10	1,318	1,312	0,5
15,6	0,2	75,08	0,2	76,49	1,306	1,303	0,2
17,6	0,8	19,24	0,8	20,44	1,298	1,290	0,6
19,2	0,4	44,59	0,4	46,19	1,276	1,272	0,3
22,0	0,8	23,98	0,8	25,54	1,261	1,254	0,6
22,4	0,6	33,55	0,6	35,28	1,255	1,250	0,4
28,8	0,8	31,31	0,8	33,41	1,221	1,216	0,4
30,0	1	25,33	1	27,36	1,217	1,212	0,4
31,2	0,2	150,08	0,2	152,96	1,203	1,201	0,2
38,4	1	32,33	1	35,00	1,186	1,181	0,4
44,8	0,6	66,88	0,6	70,50	1,165	1,162	0,3
46,8	1	39,33	1	42,64	1,163	1,159	0,3
48,0	1	40,33	1	43,73	1,160	1,157	0,3
60,0	1	50,33	1	54,64	1,138	1,135	0,3
62,4	0,8	67,52	0,8	72,30	1,133	1,131	0,2
67,2	0,6	100,21	0,6	105,72	1,125	1,123	0,2
78,0	1	65,33	1	71,00	1,115	1,112	0,3
89,6	0,8	96,83	0,8	103,78	1,103	1,102	0,1
90,0	1	75,33	1	81,91	1,104	1,102	0,2
112,0	0,8	120,97	0,8	129,70	1,088	1,087	0,1
120,0	1	100,33	1	109,18	1,084	1,083	0,1
150,0	1	125,33	1	136,46	1,071	1,070	0,1

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>)

## 2.3 Αποτελέσματα διορθωτικών παραγόντων για κυλινδρική γεωμετρία

Μετά από αριθμητική επίλυση των εξισώσεων που περιγράφηκαν στην παρ. 1.4 μέσω της χρήσης του μαθηματικού λογισμικού Mathematica, και με την ίδια λογική που αναπτύχθηκε στην παράγραφο 2.2 για σφαιρική γεωμετρία, στους Πίνακες 2.7-2.9 συνοψίζονται τα αποτελέσματα των διορθωτικών-πολλαπλασιαστικών παραγόντων όσον αφορά την κυλινδρική γεωμετρία. Όπως φαίνεται από του πίνακες, η τιμή του διορθωτικού παράγοντα ακολουθεί την ίδια συμπεριφορά όπως και στην περίπτωση της σφαιρικής γεωμετρίας. Ο MF μειώνεται με την αύξηση της χορηγούμενης δόσης αναφοράς. Σημειώνεται ότι ο παράγοντας PDRMF προέρχεται και πάλι από το μέσο όρο των υπολογισμένων τιμών του για διάφορες τιμές της παραμέτρου N (αρ.παλμών)=24, 48, 72, 120 και 144 για κάθε σύνολο ραδιοβιολογικών παραμέτρων α, α/β ξεχωριστά.

## <u>Πίνακας 2.7</u>

Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων(HDRMF, LDRMF και PDRMF) για ισοδύναμα σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ σε κυλινδρική γεωμετρία. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%).

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	LDRMF	PDRMF	Average MF	Std error %
2,2	1,624	1,596	1,565	1,595	1,07
4,4	1,485	1,481	1,452	1,473	0,69
4,8	1,496	1,458	1,439	1,464	1,14
7,8	1,414	1,366	1,362	1,381	1,21
8,8	1,360	1,365	1,344	1,356	0,47
9,6	1,361	1,341	1,331	1,344	0,66
11,2	1,354	1,317	1,309	1,327	1,05
13,2	1,296	1,292	1,286	1,291	0,23
15	1,308	1,274	1,268	1,283	0,96
15,6	1,290	1,263	1,264	1,272	0,70
17,6	1,254	1,259	1,248	1,254	0,26
19,2	1,251	1,240	1,237	1,243	0,34
22	1,225	1,229	1,221	1,225	0,19
22,4	1,241	1,224	1,218	1,228	0,56
28,8	1,199	1,196	1,191	1,195	0,20
30	1,205	1,193	1,186	1,195	0,47
31,2	1,194	1,180	1,181	1,185	0,38
38,4	1,167	1,166	1,161	1,165	0,16
44,8	1,157	1,148	1,145	1,150	0,30
46,8	1,150	1,147	1,142	1,146	0,21
48	1,145	1,144	1,140	1,143	0,13
60	1,131	1,125	1,122	1,126	0,24
62,4	1,124	1,121	1,119	1,121	0,14
67,2	1,120	1,114	1,114	1,116	0,18
78	1,107	1,105	1,103	1,105	0,10
89,6	1,098	1,095	1,094	1,096	0,11
90	1,099	1,095	1,094	1,096	0,14
112	1,084	1,081	1,081	1,082	0,09
120	1,081	1,078	1,077	1,079	0,11
150	1,069	1,066	1,066	1,067	0,09

## <u>Πίνακας 2.8</u>

Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων(HDRMF, LDRMF και PDRMF) για ισοδύναμα σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ σε κυλινδρική γεωμετρία. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%).

 $(\alpha/\beta = 3$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	LDRMF	PDRMF	Average MF	Std error %
3,3	1,666	1,619	1,514	1,600	2,80
6,7	1,484	1,476	1,401	1,454	1,81
9,3	1,435	1,395	1,350	1,393	1,75
13,3	1,337	1,344	1,298	1,326	1,08
18,0	1,308	1,265	1,257	1,277	1,25
18,7	1,294	1,272	1,252	1,273	0,96
20,0	1,268	1,262	1,245	1,258	0,55
26,7	1,225	1,231	1,210	1,222	0,52
29,3	1,230	1,209	1,199	1,213	0,75
33,3	1,196	1,201	1,186	1,194	0,38
36,0	1,199	1,176	1,177	1,184	0,64
37,3	1,190	1,179	1,174	1,181	0,40
43,3	1,180	1,163	1,159	1,167	0,55
56,0	1,145	1,143	1,135	1,141	0,26
58,7	1,145	1,136	1,132	1,138	0,33
72,0	1,124	1,112	1,116	1,117	0,32
74,7	1,119	1,119	1,112	1,117	0,20
86,7	1,111	1,107	1,102	1,107	0,23
93,3	1,101	1,101	1,097	1,100	0,13
108,0	1,093	1,091	1,088	1,091	0,13
117,3	1,088	1,084	1,083	1,085	0,13
144,0	1,075	1,073	1,072	1,073	0,08
173,3	1,066	1,064	1,063	1,064	0,08
176,0	1,065	1,062	1,062	1,063	0,09
180,0	1,063	1,062	1,062	1,062	0,04
234,7	1,052	1,051	1,050	1,051	0,04
260,0	1,049	1,047	1,047	1,048	0,07
293,3	1,044	1,043	1,043	1,043	0,03
346,7	1,039	1,038	1,038	1,038	0,04
433,3	1,032	1,032	1,032	1,032	0,01

## <u>Πίνακας 2.9</u>

Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων(HDRMF, LDRMF και PDRMF) για ισοδύναμα σχήματα ΒΡΘ ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ σε κυλινδρική γεωμετρία. Υπολογίζονται οι μέσες τιμές (average MF) καθώς και το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%).

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	LDRMF	PDRMF	Average MF	Std Error %
2,4	1,784	1,725	1,644	1,718	2,37
4,8	1,619	1,609	1,535	1,588	1,67
5,6	1,635	1,561	1,510	1,569	2,32
9,6	1,526	1,437	1,423	1,462	2,21
11,2	1,468	1,426	1,398	1,431	1,42
14,4	1,389	1,381	1,361	1,377	0,62
19,2	1,372	1,321	1,318	1,337	1,31
20	1,380	1,325	1,312	1,339	1,56
22,4	1,330	1,307	1,296	1,311	0,76
24	1,301	1,310	1,287	1,299	0,52
28,8	1,304	1,276	1,262	1,281	0,97
33,6	1,263	1,258	1,244	1,255	0,46
38,4	1,251	1,223	1,226	1,233	0,72
40	1,255	1,237	1,226	1,239	0,69
44,8	1,223	1,222	1,208	1,218	0,39
56	1,194	1,194	1,183	1,190	0,31
57,6	1,196	1,190	1,180	1,189	0,39
76,8	1,163	1,157	1,153	1,158	0,25
80	1,164	1,155	1,149	1,156	0,37
86,4	1,154	1,143	1,142	1,146	0,33
96	1,141	1,137	1,134	1,137	0,18
115,2	1,126	1,120	1,119	1,122	0,20
120	1,124	1,118	1,116	1,119	0,21
144	1,108	1,103	1,103	1,105	0,15
160	1,102	1,097	1,096	1,098	0,17
200	1,086	1,083	1,083	1,084	0,10

 $(\alpha/\beta = 10$ Gy;  $\alpha = 0.2$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)

## 2.4 Τελική συνοπτική ταξινόμηση διορθωτικών-πολλαπλασιαστικών παραγόντων

Μετά από συνδυασμό των πινάκων 2.2/2.7, 2.4/2.8 και 2.5/2.9 για σφαιρική και κυλινδρική γεωμετρία προκύπτουν οι τελικοί **Πίνακες 2.10,2.11,2.12** όπου υπολογίζεται η μέση τιμή των διορθωτικών-πολλαπλασιαστικών παραγόντων από τις δύο γεωμετρίες καθώς και το τυπικό σφάλμα (%) ξεχωριστά για τα 3 σύνολα των ραδιοβιολογικών παραμέτρων α, α/β. Οι πίνακες αυτοί θεωρούνται οι τελικοί πίνακες ταξινόμησης των διορθωτικών παραγόντων (MF) σύμφωνα με τους οποίους αν γνωρίζουμε τη βιολογική δραστική δόση αναφοράς (BED<sub>ref</sub>) για οποιοδήποτε σχήμα BPO και ανεξαρτήτως γεωμετρίας της πηγής, μπορούμε να υπολογίσουμε την τελική ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση (BED<sub>eq</sub>).

Στο **Σχήμα 2.1** αναπαρίσταται γραφικά η εξάρτηση του διορθωτικού παράγοντα από την τιμή της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς (BED<sub>ref</sub>). Παρατηρείται ότι όταν η τιμή της ονομαστικής BED είναι μεγαλύτερη από 150Gy τότε η τιμή του πολλαπλασιαστικού παράγοντα είναι μικρότερη από 1.1 και επομένως η αύξηση στην τιμή της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης είναι μικρότερη από 10%.

## <u>Πίνακας 2.10</u>

Υπολογισμός τελικών μέσων τιμών διορθωτικών παραγόντων (Final MF) καθώς και του αντίστοιχου τυπικού σφάλματος (%) για σφαιρική και κυλινδρική γεωμετρία.

	AvMF	AvMF		
BED <sub>ref</sub> (Gy)	spherical	cylindrical	FInal MF	Std error %
	geometry	geometry		
2,2	1,773	1,595	1,684	5,60
4,4	1,587	1,473	1,530	3,87
4,8	1,572	1,464	1,518	3,67
7,8	1,456	1,381	1,418	2,72
8,8	1,425	1,356	1,390	2,52
9,6	1,408	1,344	1,376	2,38
11,2	1,383	1,327	1,355	2,14
13,2	1,340	1,291	1,316	1,89
15	1,328	1,283	1,306	1,74
15,6	1,315	1,272	1,294	1,68
17,6	1,292	1,254	1,273	1,55
19,2	1,279	1,243	1,261	1,44
22	1,257	1,225	1,241	1,30
22,4	1,259	1,228	1,243	1,28
28,8	1,220	1,195	1,208	1,05
30	1,219	1,195	1,207	1,02
31,2	1,208	1,185	1,197	0,97
38,4	1,184	1,165	1,174	0,84
44,8	1,167	1,150	1,159	0,73
46,8	1,162	1,146	1,154	0,70
48	1,159	1,143	1,151	0,69
60	1,139	1,126	1,132	0,57
62,4	1,134	1,121	1,127	0,55
67,2	1,127	1,116	1,121	0,48
78	1,115	1,105	1,110	0,46
89,6	1,104	1,096	1,100	0,40
90	1,105	1,096	1,101	0,41
112	1,089	1,082	1,086	0,33
120	1,085	1,079	1,082	0,29
150	1,072	1,067	1,070	0,24

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)

## <u>Πίνακας 2.11</u>

Υπολογισμός τελικών μέσων τιμών διορθωτικών παραγόντων (Final MF) καθώς και του αντίστοιχου τυπικού σφάλματος (%) για σφαιρική και κυλινδρική γεωμετρία.

	AvMF spherical	AvMF cylindrical	Elpal ME	Std orror %
DED <sub>ref</sub> (Gy)	geometry	geometry		Stu enor 78
3,3	1,750	1,600	1,675	4,68
6,7	1,543	1,454	1,498	3,07
9,3	1,462	1,393	1,428	2,46
13,3	1,377	1,326	1,352	1,93
18,0	1,315	1,277	1,296	1,52
18,7	1,310	1,273	1,291	1,48
20,0	1,294	1,258	1,276	1,42
26,7	1,249	1,222	1,236	1,12
29,3	1,238	1,213	1,225	1,05
33,3	1,217	1,194	1,206	0,95
36,0	1,205	1,184	1,194	0,88
37,3	1,202	1,181	1,191	0,88
43,3	1,185	1,167	1,176	0,76
56,0	1,155	1,141	1,148	0,61
58,7	1,151	1,138	1,145	0,59
72,0	1,128	1,117	1,123	0,49
74,7	1,127	1,117	1,122	0,46
86,7	1,116	1,107	1,111	0,41
93,3	1,108	1,100	1,104	0,40
108,0	1,098	1,091	1,094	0,34
117,3	1,092	1,085	1,089	0,32
144,0	1,079	1,073	1,076	0,27
173,3	1,069	1,064	1,067	0,23
176,0	1,068	1,063	1,066	0,23
180,0	1,067	1,062	1,065	0,23
234,7	1,055	1,051	1,053	0,17
260,0	1,051	1,048	1,049	0,15
293,3	1,046	1,043	1,045	0,12
346,7	1,040	1,038	1,039	0,10
433,3	1,034	1,032	1,033	0,10

## <u>Πίνακας 2.12</u>

Υπολογισμός τελικών μέσων τιμών διορθωτικών παραγόντων (Final MF) καθώς και του αντίστοιχου τυπικού σφάλματος (%)για σφαιρική και κυλινδρική γεωμετρία.

BED <sub>ref</sub> (Gy)	AvMF spherical geometry	AvMF cylindrical geometry	FInal MF	Std error %
2,4	1,964	1,718	1,841	7,18
4,8	1,749	1,588	1,668	5,10
5,6	1,716	1,569	1,642	4,70
9,6	1,542	1,462	1,502	2,72
11,2	1,520	1,431	1,475	3,12
14,4	1,450	1,377	1,413	2,64
19,2	1,383	1,337	1,360	1,73
20	1,396	1,339	1,367	2,13
22,4	1,362	1,311	1,337	1,95
24	1,348	1,299	1,324	1,88
28,8	1,322	1,281	1,301	1,63
33,6	1,292	1,255	1,273	1,46
38,4	1,266	1,233	1,250	1,31
40	1,269	1,239	1,254	1,20
44,8	1,246	1,218	1,232	1,15
56	1,213	1,190	1,202	0,97
57,6	1,211	1,189	1,200	0,96
76,8	1,175	1,158	1,166	0,75
80	1,173	1,156	1,164	0,72
86,4	1,162	1,146	1,154	0,68
96	1,151	1,137	1,144	0,62
115,2	1,134	1,122	1,128	0,53
120	1,131	1,119	1,125	0,53
144	1,115	1,105	1,110	0,45
160	1,107	1,098	1,103	0,39
200	1,091	1,084	1,087	0,32

$$(\alpha/\beta = 10$$
Gy;  $\alpha = 0.2$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)



**Σχήμα 2.1** Συσχέτιση του διορθωτικού παράγοντα (MF) με τη μεταβολή της BED αναφοράς για διάφορες τιμές ραδιοβιολογικών παραμέτρων α, α/β.

## 2.5 Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων σε διαφορετικές γεωμετρίες

Οι υπολογισμοί των διορθωτικών παραγόντων μέχρι τώρα έγιναν με τη θεώρηση ότι τα όρια του ιστού/όγκου εκτείνονται μέχρι το σημείο τοποθέτησης της ραδιενεργού πηγής. Η μέθοδος όμως που περιγράφτηκε δεν είναι το ίδιο αξιόπιστη και σε άλλες γεωμετρίες, π.χ. όταν η πηγή εσωκλείεται σε έναν κυλινδρικό εφαρμογέα. Σε αυτές τις περιπτώσεις το κάτω όριο της ολοκλήρωσης δεν είναι πλέον το μηδέν αλλά ισούται με την ακτίνα του κυλινδρικού εφαρμογέα (C) οπότε η εξίσωση (1.28) ολοκληρώνεται από την τιμή του C έως την τιμή του R και όχι από μηδέν έως R. Η ενδεικτική τυπική τιμή C μπορεί να είναι 0,5, 1,0 ή 1,5cm ενώ η τιμή του R θα είναι R=C+0,5cm ή R=C+1cm.

Στον **Πίνακα 2.13** αναγράφονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων για ΒΡΘ ΥΡΔ και ΒΡΘ ΧΡΔ για διάφορες τιμές ολοκλήρωσης και τις ραδιοβιολογικές τιμές α=0,35Gy<sup>-1</sup> και α/β=20Gy ενώ στον **Πίνακα 2.14** συνοψίζονται τα αποτελέσματα των μέσων τιμών των διορθωτικών παραγόντων ΒΡΘ ΥΡΔ και ΧΡΔ για τα άλλα δύο σύνολα ραδιοβιολογικών παραμέτρων:

- α=0,2Gy<sup>-1</sup> και α/β=10Gy
- α=0,35Gy<sup>-1</sup> και α/β=3Gy

## <u>Πίνακας 2.13</u>

## Υπολογισμός διορθωτικών παραγόντων (HDRMF και LDRMF) για ισοδύναμα σχήματα BPO ΥΡΔ και ΧΡΔ, καθώς και των μέσων τιμών αυτών (AvMF) με το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (%) για κυλινδρική γεωμετρία και διάφορες τιμές ολοκλήρωσης (C, R=C+0.5cm)

	C=0.5cm, R=1cm				C=1cm, R=1.5cm				C=1.5cm, R=2cm			
BED	HDR MF	LDR MF	AvMF	St error %	HDR MF	LDR MF	AvMF	St error %	HDR MF	LDR MF	AvMF	St error %
2,2	1,345	1,328	1,337	0,64	1,214	1,204	1,209	0,41	1,154	1,147	1,151	0,30
4,4	1,315	1,311	1,313	0,15	1,205	1,202	1,204	0,12	1,150	1,148	1,149	0,09
4,8	1,334	1,301	1,318	1,25	1,219	1,197	1,208	0,91	1,161	1,145	1,153	0,69
7,8	1,309	1,264	1,287	1,75	1,217	1,182	1,200	1,46	1,163	1,136	1,150	1,17
8,8	1,268	1,273	1,271	0,20	1,188	1,192	1,190	0,17	1,142	1,145	1,144	0,13
9,6	1,276	1,256	1,266	0,79	1,198	1,181	1,190	0,71	1,150	1,137	1,144	0,57
11,2	1,281	1,244	1,263	1,47	1,209	1,176	1,193	1,38	1,161	1,135	1,148	1,13
13,2	1,233	1,23	1,232	0,12	1,173	1,170	1,172	0,13	1,134	1,132	1,133	0,09
15	1,254	1,219	1,237	1,42	1,197	1,165	1,181	1,35	1,157	1,129	1,143	1,22
15,6	1,237	1,211	1,224	1,06	1,183	1,159	1,171	1,02	1,145	1,124	1,135	0,93
17,6	1,208	1,212	1,210	0,17	1,160	1,164	1,162	0,17	1,127	1,131	1,129	0,18
19,2	1,208	1,197	1,203	0,46	1,164	1,154	1,159	0,43	1,132	1,123	1,128	0,40
22	1,187	1,191	1,189	0,17	1,149	1,153	1,151	0,17	1,121	1,124	1,123	0,13
22,4	1,204	1,187	1,196	0,71	1,166	1,149	1,158	0,73	1,137	1,121	1,129	0,71
28,8	1,170	1,167	1,169	0,13	1,140	1,138	1,139	0,09	1,117	1,115	1,116	0,09
30	1,178	1,166	1,172	0,51	1,149	1,137	1,143	0,52	1,127	1,115	1,121	0,54
31,2	1,167	1,153	1,160	0,60	1,140	1,126	1,133	0,62	1,118	1,105	1,112	0,58
38,4	1,145	1,145	1,145	0,00	1,123	1,122	1,123	0,04	1,105	1,105	1,105	0,00
44,8	1,139	1,130	1,135	0,40	1,119	1,110	1,115	0,40	1,104	1,095	1,100	0,41
46,8	1,133	1,129	1,131	0,18	1,114	1,111	1,113	0,13	1,100	1,096	1,098	0,18
48	1,128	1,127	1,128	0,04	1,110	1,109	1,110	0,05	1,095	1,095	1,095	0,00
60	1,117	1,111	1,114	0,27	1,103	1,097	1,100	0,27	1,092	1,086	1,089	0,28
62,4	1,111	1,107	1,109	0,18	1,097	1,094	1,096	0,14	1,086	1,083	1,085	0,14
67,2	1,108	1,102	1,105	0,27	1,095	1,089	1,092	0,27	1,085	1,079	1,082	0,28
78	1,096	1,094	1,095	0,09	1,085	1,083	1,084	0,09	1,076	1,074	1,075	0,09
89,6	1,089	1,085	1,087	0,18	1,080	1,076	1,078	0,19	1,072	1,068	1,070	0,19
90	1,090	1,086	1,088	0,18	1,080	1,076	1,078	0,19	1,073	1,069	1,071	0,19
112	1,077	1,074	1,076	0,14	1,069	1,066	1,068	0,14	1,063	1,060	1,062	0,14
120	1,074	1,071	1,073	0,14	1,067	1,064	1,066	0,14	1,061	1,058	1,060	0,14
<b>150</b>	1,063	1,061	1,062	0,09	1,057	1,055	1,056	0,09	1,053	1,050	1,052	0,14

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>;  $\mu = 0.5$ hr<sup>-1</sup>)
### <u>Πίνακας 2.14</u>

Υπολογισμός μέσων τιμών (AvMF)διορθωτικών παραγόντων (HDRMF και LDRMF) για ισοδύναμα σχήματα BPO YPΔ και XPΔ, για κυλινδρική γεωμετρία και διάφορες τιμές ολοκλήρωσης (C, R=C+0.5cm) και διάφορες ραδιοβιολογικές τιμές α, α/β.

α=0,35Gy <sup>-1</sup> ; α/β=3Gy ; μ=0,5h <sup>-1</sup>			α=0	α=0,2Gy <sup>-1</sup> ; α/β=10Gy ; μ=0,5h <sup>-1</sup>			
	C=0.5cm, R=1cm	C=1cm, R=1.5cm	C=1.5cm, R=2cm		C=0.5cm, R=1cm	C=1cm, R=1.5cm	C=1.5cm, R=2cm
BED	AvMF	AvMF	AvMF	BED	AvMF	AvMF	AvMF
3,3	1,413	1,262	1,190	2,4	1,376	1,228	1,163
6,7	1,358	1,249	1,187	4,8	1,363	1,227	1,164
9,3	1,327	1,241	1,185	5,6	1,371	1,235	1,170
13,3	1,280	1,216	1,171	9,6	1,337	1,227	1,167
18,0	1,241	1,193	1,158	9,6	1,329	1,220	1,162
18,7	1,239	1,194	1,158	11,2	1,322	1,219	1,163
20,0	1,224	1,181	1,149	14,4	1,313	1,223	1,169
26,7	1,197	1,165	1,140	14,4	1,286	1,201	1,151
29,3	1,191	1,162	1,139	19,2	1,272	1,200	1,154
33,3	1,174	1,148	1,128	19,2	1,268	1,197	1,151
36,0	1,165	1,141	1,122	20	1,281	1,210	1,164
37,3	1,163	1,140	1,122	22,4	1,255	1,191	1,149
43,3	1,153	1,133	1,117	24	1,246	1,186	1,146
56,0	1,129	1,114	1,102	28,8	1,240	1,189	1,152
58,7	1,127	1,112	1,101	33,6	1,218	1,174	1,141
72,0	1,107	1,095	1,085	38,4	1,200	1,161	1,132
74,7	1,108	1,096	1,087	40	1,210	1,172	1,144
86,7	1,099	1,089	1,081	44,8	1,190	1,157	1,131
93,3	1,093	1,083	1,076	56	1,169	1,142	1,121
108,0	1,085	1,077	1,070	57,6	1,168	1,142	1,121
117,3	1,079	1,072	1,066	57,6	1,168	1,142	1,122
144,0	1,068	1,063	1,058	76,8	1,141	1,122	1,106
173,3	1,061	1,056	1,052	80	1,142	1,123	1,108
176,0	1,059	1,055	1,051	86,4	1,132	1,115	1,101
180,0	1,059	1,054	1,050	96	1,124	1,109	1,096
234,7	1,048	1,044	1,042	115,2	1,111	1,098	1,087
260,0	1,045	1,042	1,039	120	1,109	1,097	1,087
293,3	1,041	1,038	1,036	144	1,096	1,086	1,077
346,7	1,036	1,034	1,032	160	1,091	1,081	1,074
433,3	1,031	1,029	1,027	200	1,078	1,07	1,064

## 2.6 Σύγκριση διορθωτικών παραγόντων για σταθερή και μεταβλητή πυκνότητα καρκινικών κυττάρων σε ΒΡΟ ΥΡΔ σφαιρικής και κυλινδρικής γεωμετρίας

Τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων για ΒΡΟ ΥΡΔ στην περίπτωση σφαιρικής γεωμετρίας για

- σταθερή κυτταρική πυκνότητα: g(x)=1
- γραμμικώς μεταβλητή κυτταρική πυκνότητα με τη μεταβολή της απόστασης από τη ραδιενεργό πηγή: g(x) = 1 - x/X

συνοψίζονται στον Πίνακα 2.15.

Παρατηρείται ότι στην περίπτωση της γραμμικώς μεταβλητής κυτταρικής πυκνότητας ο διορθωτικός παράγοντας MF είναι μεγαλύτερος κατά 6-44% συγκριτικά με την τιμή που υπολογίζεται για σταθερή κυτταρική πυκνότητα. Η διαφορά είναι μεγαλύτερη όταν η ονομαστική BED είναι μικρή.

Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για κυλινδρική γεωμετρία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.16. Η ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των τιμών του διορθωτικού παράγοντα για σταθερή και μεταβλητή κυτταρική πυκνότητα κυμαίνεται 6-34% και η διαφορά εξαρτάται σημαντικά από την τιμή της BED<sub>ref</sub>.

### <u>Πίνακας 2.15</u>

Σύγκριση διορθωτικών παραγόντων HDRMF για BPΘ YPΔ σε σφαιρική γεωμετρία για σταθερή και μεταβλητή πυκνότητα κυττάρων. Υπολογίζεται η ποσοστιαία απόκλιση (%).

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	HDRMF	Dev (%)
	g(x)=1	g(x)=1-x/X	
2,2	1,809	2,612	44
4,4	1,601	2,173	36
4,8	1,608	2,187	36
7,8	1,492	1,953	31
8,8	1,429	1,826	28
9,6	1,427	1,822	28
11,2	1,413	1,796	27
13,2	1,345	1,662	24
15	1,354	1,682	24
15,6	1,333	1,641	23
17,6	1,293	1,561	21
19,2	1,287	1,551	21
22	1,257	1,492	19
22,4	1,273	1,524	20
28,8	1,224	1,429	17
30	1,230	1,442	17
31,2	1,217	1,417	16
38,4	1,186	1,357	14
44,8	1,174	1,334	14
46,8	1,166	1,319	13
48	1,161	1,308	13
60	1,144	1,277	12
62,4	1,137	1,263	11
67,2	1,131	1,253	11
78	1,117	1,225	10
89,6	1,107	1,206	9
90	1,108	1,208	9
112	1,091	1,176	8
120	1,087	1,169	8
150	1,074	1,143	6

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>)

#### <u>Πίνακας 2.16</u>

Σύγκριση διορθωτικών παραγόντων HDRMF για BPO YPΔ σε κυλινδρική γεωμετρία για σταθερή και μεταβλητή πυκνότητα κυττάρων. Υπολογίζεται η ποσοστιαία απόκλιση (%).

BED <sub>ref</sub> (Gy)	HDRMF	HDRMF	Dev (%)
	g(x)=1	g(x)=1-x/X	
2,2	1,624	2,169	34
4,4	1,485	1,900	28
4,8	1,496	1,922	28
7,8	1,414	1,768	25
8,8	1,360	1,665	22
9,6	1,361	1,669	23
11,2	1,354	1,658	22
13,2	1,296	1,546	19
15	1,308	1,573	20
15,6	1,290	1,537	19
17,6	1,254	1,47	17
19,2	1,251	1,465	17
22	1,225	1,416	16
22,4	1,241	1,448	14
28,8	1,199	1,369	14
30	1,205	1,383	15
31,2	1,194	1,361	14
38,4	1,167	1,311	12
44,8	1,157	1,294	12
46,8	1,15	1,281	11
48	1,145	1,270	11
60	1,131	1,246	10
62,4	1,124	1,233	10
67,2	1,120	1,225	9
78	1,107	1,200	8
89,6	1,098	1,185	8
90	1,099	1,187	8
112	1,084	1,159	7
120	1,081	1,153	7
150	1,069	1,130	6

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>)

Θεωρώντας τη μέση τιμή του διορθωτικού παράγοντα HDRMF για σφαιρική και κυλινδρική γεωμετρία οι αντίστοιχες τιμές για σταθερή και μεταβλητή πυκνότητα διαμορφώνονται στον πίνακα 2.17 μαζί με την ποσοστιαία διαφορά τους. Στο *Σχήμα 2.2* αναπαριστάται η διαφορά της μεταβολής του διορθωτικού παράγοντα σε BPO YPΔ (HRDMF) για σταθερή και

μεταβλητή πυκνότητα καρκινικών κυττάρων συναρτήσει της απόστασης από τη ραδιενεργό πηγή, ανάλογα με την τιμή της ονομαστικής BED<sub>ref</sub>.

### <u>Πίνακας 2.17</u>

Σύγκριση μέσων τιμών διορθωτικών παραγόντων HDRMF για σφαιρική και κυλινδρική γεωμετρία, για σταθερή και μεταβλητή πυκνότητα κυττάρων. Υπολογίζεται η ποσοστιαία απόκλιση (%).

BED <sub>ref</sub> (Gy)	AvHDRMF	AvHDRMF	Dev (%)
	g(x)=1	g(x)=1-x/X	
2,2	1,717	2,391	39
4,4	1,543	2,037	31
4,8	1,552	2,055	32
7,8	1,453	1,861	28
8,8	1,395	1,746	25
9,6	1,394	1,746	25
11,2	1,384	1,727	25
13,2	1,321	1,604	21
15	1,331	1,628	22
15,6	1,312	1,589	21
17,6	1,274	1,516	19
19,2	1,269	1,508	19
22	1,241	1,454	17
22,4	1,257	1,486	18
28,8	1,212	1,399	15
30	1,218	1,413	16
31,2	1,206	1,389	15
38,4	1,177	1,334	13
44,8	1,166	1,314	13
46,8	1,158	1,300	12
48	1,153	1,289	12
60	1,138	1,262	11
62,4	1,131	1,248	10
67,2	1,126	1,239	10
78	1,112	1,213	9
89,6	1,103	1,196	8
90	1,104	1,198	8
112	1,088	1,168	7
120	1,084	1,161	7
150	1.072	1.137	6

 $(\alpha/\beta = 20$ Gy;  $\alpha = 0.35$ Gy<sup>-1</sup>)



**Σχήμα 2.2** Μεταβολή του διορθωτικού παράγοντα (MF) με τη μεταβολή της τιμής της BED<sub>ref</sub> για ι) σταθερή ομοιόμορφη κυτταρική πυκνότητα (uniform density) και ιι) μεταβλητή πυκνότητα κυττάρων (non-uniform density)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3** ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

## 3.1 Εξάρτηση διορθωτικού παράγοντα από τη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς, τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους και τη γεωμετρία της πηγής

Όσον αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν για την τιμή του διορθωτικού παράγοντα στην περίπτωση της σφαιρικής γεωμετρίας (Πίνακες 2.2-2.6) προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

Η τιμή του διορθωτικού παράγοντα είναι πάντα μεγαλύτερη της μονάδας, εξαρτάται σημαντικά από τη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς και συνεπώς από τη χορηγούμενη δόση στο σημείο αναφοράς, ανεξάρτητα από το κλινικό σχήμα βραχυθεραπείας (ΥΡΔ, ΧΡΔ, ΠΡΔ). Ανεξάρτητα λοιπόν από το με ποιο σχήμα ΒΡΘ υπολογίζεται η ονομαστική βιολογικά δραστική δόση, ο διορθωτικός παράγοντας είναι ο ίδιος και παρά μόνο στις πολύ χαμηλές τιμές BED<sub>ref</sub> (3-10Gy) και για τις μικρές τιμές των ραδιοβιολογικών παραμέτρων (α/β=3Gy<sup>-1</sup> ή α=0.2Gy) υπάρχει μια διακύμανση του διορθωτικού παράγοντα μεταξύ των διαφορετικών σχημάτων BPΘ, της τάξης 2-3%. Η αριθμητική τιμή του διορθωτικού παράγοντα μειώνεται με την αύξηση της BED<sub>ref</sub> και πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους πίνακες 2.2, 2.4 και 2.5 κυμαίνεται από 1,964 (που αντιστοιχεί σε BED<sub>ref</sub>=2.4Gy, με α=0.2Gy<sup>-1</sup>, α/β=10Gy) έως 1,034 (που αντιστοιχεί σε BED<sub>ref</sub>=433Gy με α=0.35Gy<sup>-1</sup>, α/β=10Gy). Στις περισσότερες κλινικές όμως εφαρμογές η βιολογικά δραστική δόση αναφοράς είναι σχεδόν πάντοτε μεγαλύτερη από 15 Gy (για α/β=10Gy), επομένως ο διορθωτικός παράγοντας δεν φαίνεται να ξεπερνά την τιμή 1.5. Αυτό σημαίνει ότι η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση είναι μεγαλύτερη της βιολογικά δραστικής κατά 10-50%.

Όπως φαίνεται από τους ίδιους πίνακες, η τιμή του διορθωτικού παράγοντα φαίνεται να είναι ανεξάρτητη των τιμών των ραδιοβιολογικών αραμέτρων (α, α/β, μ). Επισημαίνεται όμως ότι η τιμή της ονομαστικής βιολογικά δραστικής δόσης (BED<sub>ref</sub>) είναι πολύ ευαίσθητη σε οποιαδήποτε αλλαγή της τιμής των παραμέτρων αυτών και επομένως κάθε υπολογισμός συνίσταται να γίνεται θεωρώντας τον καταλληλότερο συνδυασμό ραδιοβιολογικών τιμών. Διακρίνεται μια ίσως μεγαλύτερη αύξηση του διορθωτικού παράγοντα σε σχέση με την BED<sub>ref</sub> όταν οι τιμές α και α/β είναι μικρές και ιδιαίτερα στην περίπτωση της μικρής τιμής της εσωτερικής ακτινοευαισθησίας α=0.2Gy (**Πίνακας 2.5**). Αυτή είναι και η μόνη παράμετρος

που δείχνει να διαφοροποιεί και να επηρεάζει την τιμή του διορθωτικού παράγοντα κάτι που μάλλον είναι αναμενόμενο καθώς η τιμή της α είναι πολύ μεγαλύτερη αριθμητικά από την τιμή β. Έτσι, εξηγείται και γιατί οι διορθωτικοί παράγοντες για μια δεδομένη ακτινοευαισθησία α φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι από την τιμή του λόγου α/β. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται και συγκρίνοντας τις αριθμητικές τιμές του διορθωτικού παράγοντα στους πίνακες 2.2 και 2.4 όπου διατηρείται η τιμή α=0.35Gy<sup>-1</sup> ενώ αλλάζει η τιμή του λόγου α/β από 20Gy σε 10Gy. Οι τιμές του MF για την ίδια βιολογικά δραστική δόση αναφοράς διαφέρουν ελάχιστα έως καθόλου.

Στην περίπτωση της ΒΡΘ ΧΡΔ (**Πίνακας 2.6**) οι διορθωτικοί παράγοντες δείχνουν ανεξάρτητοι από την τιμή της σταθεράς μ, η οποία ουσιαστικά επηρεάζει την παράμετρο β της βιολογικής βλάβης σύμφωνα με το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο.

Οι ίδιες παρατηρήσεις αφορούν και τα αποτελέσματα στην περίπτωση κυλινδρικής γεωμετρίας (Πίνακες 2.7-2.9) όσον αφορά τη μεταβολή του διορθωτικού παράγοντα συναρτήσει της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς αλλά και την εξάρτηση του από το σχήμα BPO και τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους. Οι τιμές του διορθωτικού παράγοντα φαίνεται να είναι λίγο μικρότερες στην περίπτωση της κυλινδρικής γεωμετρίας συγκριτικά με αυτές όπως προέκυψαν για σφαιρική γεωμετρία, γεγονός που εξηγείται από τη θεώρηση γραμμικής μεταβολής της δόσης με την απόσταση. Πιο συγκεκριμένα η τιμή του διορθωτικού παράγονται κυμαίνεται από 1,718 (που αντιστοιχεί σε BED<sub>ref</sub>=2.4Gy, με  $\alpha$ =0.2Gy<sup>-1</sup>,  $\alpha/\beta$ =10Gy) έως 1,032 (που αντιστοιχεί σε BED<sub>ref</sub>=433Gy, με  $\alpha$ =0.35Gy<sup>-1</sup>,  $\alpha/\beta$ =10Gy).

Όμως ουσιαστικά ούτε η γεωμετρία της πηγής φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην τελική ταξινόμηση των διορθωτικών παραγόντων όσον αφορά τις συνήθεις κλινικές εφαρμογές όπου η τιμή της BED<sub>ref</sub>είναι μεγαλύτερη από 15Gy. Συγκρίνοντας μάλιστα τις δύο γεωμετρικές υποθέσεις (**Πίνακες 2.10-2.12**) παρατηρείται ότι η μεγαλύτερη διακύμανση στην τιμή του διορθωτικού παράγοντα αφορά τις πολύ μικρές τιμές της BED<sub>ref</sub> (~2.5-10Gy) και ιδιαίτερα στην περίπτωση όπου α=0.2Gy<sup>-1</sup>, η διαφορά γίνεται μέγιστη δηλ. 7%.

Η τιμή του διορθωτικού παράγοντα γίνεται ακόμα πιο μικρή όταν στην κυλινδρική γεωμετρία αλλάζουν τα όρια ολοκλήρωσης (Πίνακες 2.13-2.14). Αυτό εξηγείται εύκολα καθώς η μαθηματική ολοκλήρωση δεν εφαρμόζεται μέχρι το σημείο τοποθέτησης της ραδιενεργού πηγής όπου και παρουσιάζεται η μεγαλύτερη σχετική καταστροφή καρκινικών κυττάρων. Οι διορθωτικοί παράγοντες μειώνονται όσο η ακτίνα του κυλινδρικού εφαρμογέα

γίνεται μεγαλύτερη (από 0.5 σε 1.5cm) καθώς αυτό σημαίνει ότι το φαινόμενο βάθμωσης της δόσης γίνεται ολοένα και λιγότερα δραστικό.

Τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων που παρουσιάστηκαν αφορούν απλές γεωμετρίες πηγών και μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν υπερεκτιμηθεί σε σχέση με άλλες γεωμετρίες πηγών που αφορούν πολλαπλές πηγές κατανεμημένες σε πολλαπλά επίπεδα. Έχει ήδη αναφερθεί και σε άλλες μελέτες (Ling *et al*. 1994) ότι η γεωμετρία, η τοποθέτηση αλλά και οι συντελεστές εξασθένισης των ραδιονουκλιδίων που χρησιμοποιούνται στη βραχυθεραπεία επιδρούν σημαντικά στην σημασία του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης και της ανομοιογένειας της κατανομής της δόσης. Όμως ανεξάρτητες αναλύσεις (Dale et al. 2001) που δε χρησιμοποιούν αναλυτικές μεθόδους αλλά υπολογισμούς voxel by voxel για συνήθεις γυναικολογικές εφαρμογές βραχυθεραπείας με ενδομητρικούς και ωοειδείς εφαρμογείς, αναφέρονται σε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της παρούσας διατριβής αναφορικά με την απαραίτητη διόρθωση της βιολογικά δραστικής δόσης λόγω του φαινομένου βάθμωσης της δόσης. Το γεγονός αυτό ενθαρρύνει τη χρήση των πινάκων των διορθωτικών παραγόντων που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή σε ευρεία εφαρμογή χωρίς τον περιορισμό σε απλές γεωμετρίες πηγής. Πιθανή εξαίρεση θα μπορούσε να αποτελέσει η περίπτωση μόνιμων εμφυτευμάτων π.χ. στον προστάτη όπου ο μεγάλος αριθμός πηγών (seeds) και η πολύ κοντινή τους απόσταση στην τοποθέτηση δημιουργεί με μεγάλη βεβαιότητα μια αρκετά ομοιογενή κατανομή της δόσης και δεν μπορεί να υπάρχει ισχυρισμός για μελέτη φαινομένου βάθμωσης της δόσης.

## 3.2 Συσχέτιση διορθωτικού παράγοντα με τη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς

Όπως αναφέρθηκε, ανεξάρτητα από το κλινικό σχήμα ΒΡΘ αλλά και από τη γεωμετρία της πηγής, παρατηρείται ότι οι τιμές των διορθωτικών παραγόντων MF μειώνονται με την αύξηση της χορηγούμενης δόσης και επομένως με την αύξηση της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς BED<sub>ref</sub> (*Σχήμα 2.1*). Η μεταβολή (μείωση) του διορθωτικού παράγοντα είναι αρκετά απότομη μέχρι την τιμή BED<sub>ref</sub>=100Gy ενώ μετά φαίνεται να σταθεροποιείται κοντά στην τιμή 1,1. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι όταν αυξάνεται η δόση αυξάνεται και η πιθανότητα πλήρους καταστροφής κυττάρων στην περιοχή κοντά στην πηγή οπότε το φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης γίνεται λιγότερο σημαντικό. Όσο πιο μικρή είναι η τιμή της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς τόσο πιο υψηλή τιμή λαμβάνει ο διορθωτικός παράγοντα. Το γεγονός αυτό εξηγεί την ανάγκη του συνυπολογισμού του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης στην καταστροφή των κυττάρων που διαφορετικά (δηλ χωρίς το συνυπολογισμό) θα επιβίωναν. Αντίθετα, όταν η δόση και η αντίστοιχη BED<sub>ref</sub> έχουν υψηλή τιμή, ο διορθωτικός παράγοντας λαμβάνει χαμηλή τιμή που σημαίνει ότι το φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης δεν είναι σημαντικό καθώς δεν έχει πλέον συμμετοχή στην καταστροφή των κυττάρων, τα οποία ήδη έχουν θανατωθεί λόγω της υψηλής δόσης.

Αν και η BED<sub>ref</sub> αυξάνει γραμμικά με την αύξηση της φυσικής δόσης που χορηγείται, ο διορθωτικός παράγοντας και επομένως η βιολογικά ισοδύναμη δόση BED<sub>eq</sub> δεν δείχνουν την ίδια γραμμικότητα στην αντίστοιχη αύξησή τους. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι τιμές της βιολογικά δραστικής δόσης στην περιοχή πολύ κοντά στην πηγή γίνονται εξαιρετικά υψηλές όσο αυξάνεται η φυσική δόση με αποτέλεσμα να δημιουργείται κατώφλι στη δυνατότητα καταστροφής κυττάρων στην περιοχή αυτή. Δηλαδή όσο και να αυξάνεται η δόση υπάρχει ένα σημείο όπου η θνησιμότητα των κυττάρων έχει φτάσει το 100% οπότε η τιμή της BED<sub>eq</sub> καθορίζεται πλέον από τον τρόπο καταστροφής των κυττάρων σε γειτονική περιοχή (περισσότερο περιφερειακή).

Η μέγιστη τιμή του διορθωτικού παράγοντα θεωρητικά επιτυγχάνεται όταν η δόση ανά συνεδρία (BPΘ YPΔ) ή ό ρυθμός δόσης (BPΘ XPΔ) λαμβάνουν πολύ μικρή τιμή. Είναι εύκολο να αποδειχτεί ότι αν στις εξισώσεις 1.15 και 1.18 που αφορούν σφαιρική γεωμετρία πηγής, θεωρήσουμε την τιμή της δόσης d<sub>r</sub> →0 και την τιμή του ρυθμού δοσης R<sub>r</sub>→0, τότε η τιμή του MF λαμβάνει την μέγιστη αριθμητική τιμή 3. Στην αντίστοιχη περίπτωση κυλινδρικής γεωμετρίας, η τιμή του MF λαμβάνει περίπου την αριθμητική τιμή 2. Στις περισσότερες κλινικές εφαρμογές οι τιμές του διορθωτικού παράγοντα που υπολογίζονται είναι σαφώς πολύ χαμηλότερες.

Στις απλές γεωμετρίες που περιγράφτηκαν, οι διορθωτικοί παράγοντες είναι ανεξάρτητοι από τον όγκο που εσωκλείεται στην περιφέρεια χορήγησης της δόσης και επομένως ανεξάρτητοι από το σημείο (θέση) χορήγησης της δόσης. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με την ερμηνεία και εφαρμογή της έννοιας της βιολογικά δραστικής δόσης στην εξωτερική ακτινοθεραπεία όπου και εκεί ο υπολογισμός της BED είναι ανεξάρτητος από τον ακτινοβολητέο όγκο.

Ακολουθεί ένα απλό παράδειγμα εφαρμογής των διορθωτικών παραγόντων σε κλινική εφαρμογή βραχυθεραπείας στον καρκίνο τραχήλου της μήτρας με σκοπό να παρουσιαστεί η κλινική σημασία ποσοτικοποίησης των ραδιοβιολογικών συνεπειών του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης σε εφαρμογές βραχυθεραπείας.

## 3.3 Υπολογισμός ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης σε κλινική εφαρμογήβραχυθεραπείας

#### <u>Παράδειγμα Α</u>

Έστω ότι για τη θεραπεία καρκίνου τραχήλου της μήτρας εφαρμόζεται ΒΡΘ υψηλού ρυθμού δόσης με χορήγηση δόσης 18Gy σε 3 συνεδρίες στο σημείο αναφοράς Α. Στο σημείο αναφοράς,

$$BED_{ref} = 3 \times 6 \left( 1 + \frac{6}{10} \right) = 28.8 \, \text{Gy}_{10}$$

Από πίνακα 2.12 ο διορθωτικός παράγοντας προκύπτει: MF =1.3 οπότε η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση θα είναι:

$$BED_{eq} = 1.25 \times 28.8 = 37.4 \text{ Gy}_{10}$$

δηλαδή 30% μεγαλύτερη της BED<sub>ref</sub>. Επομένως, αν δε ληφθεί υπ'όψην το φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης, το πραγματικό βιολογικό αποτέλεσμα υποεκτιμάται κατά 30%.

#### <u>Παράδειγμα Β</u>

Σε μια εφαρμογή εξωτερικής ακτινοθεραπείας για θεραπεία καρκίνου τραχήλου της μήτρας χορηγείται δόση 70Gy σε 35 συνεδρίες (Σχήμα Α). Στο υποθετικό αυτό παράδειγμα θεωρούμε ότι το σχήμα Α αντικαθίσταται από ένα ραδιοβιολογικά ισοδύναμο σχήμα Β στο οποίο συνδυάζεται εξωτερική ακτινοθεραπεία (50Gy σε 25 συνεδρίες) και ΒΡΘ ΥΡΔ. Τα δύο σχήματα πρέπει να είναι ισοδύναμα και να αποδίδουν την ίδια βιολογικά δραστική δόση αναφοράς (BED<sub>ref</sub>) στο σημείο Α.

Όσον αφορά στο σχήμα Α, η βιολογικά δραστική δόση αναφοράς για τους υγιείς ιστούς (α/β=3Gy) για το σχήμα Α θα ισούται με:

$$BED_3 = 70 \times \left(1 + \frac{2}{3}\right) = 116.7 \text{Gy}_3$$

Για να είναι τα δύο σχήματα Α και Β ισοδύναμα, η συνολική βιολογικά δραστική δόση αναφοράς για το σχήμα Β θα πρέπει επίσης να ισούται με 116.7Gy₃. Όσον αφορά την εξωτερική ΑΚΘ η βιολογικά δραστική δόσης αναφοράς ισούται με:

$$BED_{3}(AK\Theta) = 50 \times \left(1 + \frac{2}{3}\right) = 83.3 \text{Gy}_{3},$$

οπότε για την επιμέρους ΒΡΘ του σχήματος Β θα ισχύει:

Θεωρώντας ότι το σχήμα της βραχυθεραπείας αποδίδεται στο σύνολο 3 συνεδριών τότε η απαραίτητη δόση ανά συνεδρία προκύπτει από την εξίσωση

$$3d\left[1+\frac{d}{3}\right] = 33.4 \Longrightarrow d = 4.47Gy$$

έτσι ώστε τα δύο σχήματα Α και Β να είναι ραδιοβιολογικά ισοδύναμα. Συνυπολογίζοντας το φαινόμενο βάθμωσης της δόσης ο διορθωτικός παράγοντας για την τιμή BED<sub>ref</sub>=33.4Gy<sub>3</sub> ισούται περίπου με 1.2 οπότε η πραγματική ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση για τη BPO θα είναι 33.4x1.2=40.1Gy<sub>3</sub> ενώ η συνολική βιολογικά δραστική δόση για το σχήμα Β θα είναι 123.4Gy<sub>3</sub> αντί για 116.7Gy<sub>3</sub>. Αυτό υποδηλώνει ότι το σχήμα Β αποφέρει μεγαλύτερη ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση μεγαλύτερη κατά 5.5% σε σχέση με το σχήμα Α όταν ληφθεί υπ'όψην το φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης στη BPO. Η ποσοστιαία αυτή διαφορά δείχνει να είναι κλινικά σημαντική. Αντίστροφα, αν θέλουμε το σχήμα Β να αποφέρει ισοδύναμη BED ίση με 116.7Gy<sub>3</sub>, τελικά η δόση ανά συνεδρία για τη BPO θα πρέπει να μειωθεί από 4.47Gy σε 3.95Gy (δηλαδή μείωση κατά 11% εάν λάβουμε υπ'όψη το φαινόμενο βάθμωσης της δόσης).

Η ίδια άσκηση μπορεί να υπολογιστεί όσον αφορά τον όγκο με α/β=10Gy με ή χωρίς συνυπολογισμό του φαινομένου του επαναποικισμού. Σε κάθε περίπτωση ο συνυπολογισμός του διορθωτικού παράγοντα λόγω φαινομένου βάθμωσης της δόσης έχει σημαντική επίδραση στο σχεδιασμό ακτινοθεραπευτικών σχημάτων καθώς και στην αναδρομική ανάλυση κλινικών εφαρμογών που αφορούν είτε την εφαρμογή της ΒΡΘ ως μονοθεραπεία είτε την εφαρμογή της ΒΡΘ σε συνδυασμό με εξωτερική ΑΚΘ. Ο συνυπολογισμός του διορθωτικού παράγοντα δεν εξαρτάται από το σχήμα ΒΡΘ (ΥΡΔ, ΧΡΔ και ΠΡΔ) και η ταξινόμηση των παραγόντων όπως έγινε στη διατριβή αυτή φαίνεται να είναι αρκετά εύχρηστη.

### 3.4 Εξάρτηση διορθωτικού παράγοντα από την πυκνότητα καρκινικών κυττάρων

Η θεώρηση σταθερής ή μεταβλητής πυκνότητας καρκινικών κυττάρων δείχνει να επηρεάζει σημαντικά την τιμή του διορθωτικού παράγοντα στην περίπτωση ΒΡΘ ΥΡΔ. Στην περίπτωση θεώρησης γραμμικής μεταβολής της κυτταρικής πυκνότητας με την απόσταση και συγκριτικά με τη θεώρηση σταθερής ομοιόμορφης κυτταρικής πυκνότητα στον όγκο-στόχο, παρατηρείται σημαντική αύξηση της τιμής του διορθωτικού παράγοντα κατά μέσο όρο 20%. Η παρατήρηση αυτή εξηγείται από το γεγονός ότι στην περίπτωση γραμμικής μείωσης της κυτταρικής πυκνότητας θεωρείται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού αριθμού των κυττάρων βρίσκεται κοντά στο εσωτερικό του δακτυλίου όπου και η δόση είναι υψηλότερη. Επομένως, μεγαλύτερο ποσοστό των διαθέσιμων κυττάρων καταστρέφεται οπότε και η ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση αναμένεται να είναι μεγαλύτερη. Όπως προαναφέρθηκε σε κάθε περίπτωση ο διορθωτικός παράγοντας μειώνεται αρκετά όσο αυξάνει η ονομαστική βιολογικά δραστική δόση και η εξήγηση παραμένει η ίδια. Το φαινόμενο βάθμωσης της δόσης δεν έχει την ίδια δραστικότητα στις υψηλές δόσεις καθώς σε αυτή την περίπτωση δεν είναι αναγκαίο για την καταστροφή των κυττάρων, που λόγω της υψηλής δόσης έχουν ήδη καταστραφεί.

### 3.5 Συσχέτιση βιολογικού αποτελέσματος και φυσικής δόσης στη βραχυθεραπεία

Στη βραχυθεραπεία η εφαρμογή των ραδιοβιολογικών εξισώσεων βάσει του γραμμικού τετραγωνικού προτύπου μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της πραγματικής (ισοδύναμης) βιολογικής δόσης. Ο συνυπολογισμός του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης σε μία ριζική εφαρμογή βραχυθεραπείας αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε αύξηση της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης κατά μέσο όρο 10-40% και η ποσοστιαία αύξηση οφείλεται κατά πρώτο λόγο στη τιμή της χορηγούμενης δόσης ακτινοβολίας.

Η αύξηση στην ισοδύναμη βιολογικά δραστική δόση που οφείλεται στο φαινόμενο της βάθμωσης της δόσης και που μελετήθηκε στην παρούσα διατριβή μπορεί να είναι αθροιστική σε όποια αύξηση της BED λόγω της σμίκρυνσης του όγκου-στόχου κατά την εφαρμογή της βραχυθεραπείας. Το φαινόμενο αυτό έχει εκτιμηθεί (Dale *et al*. 1994) και έχει αποδειχθεί ότι όταν συνυπολογίζεται, η τιμή της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης αυξάνεται έως και 60%. Επομένως, με το συνδυασμό των δύο αυτών φαινομένων καθώς και τον συνυπολογισμό των φυσικών παραμέτρων καθορισμού της δόσης (γεωμετρία), η τελική αβεβαιότητα στη συσχέτιση του βιολογικού αποτελέσματος και δόσης φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη. Το γεγονός ότι τα παραπάνω φαινόμενα αποτελούν βασικούς 'συγχυτικούς' παράγοντες στην αξιολόγηση του βιολογικού αποτελέσματος μιας κλινικής εφαρμογής BPΘ επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι πολλές αναδρομικές μελέτες που αναφέρονται στα κλινικά αποτελέσματα βραχυθεραπείας αποβαίνουν αντιφατικές ή και ασαφείς.

Επισημαίνεται ότι η μεθοδολογία υπολογισμού της βιολογικά δραστικής δόσης περιγράφεται καλύτερα με βάση την βιολογική απόκριση του όγκου. Η προσπάθεια μαθηματικής ολοκλήρωσης της βιολογικής απόκρισης όσον αφορά τη συμπεριφορά των κρίσιμων υγιών ιστών απαιτεί πολύπλοκες μαθηματικές διατυπώσεις για τη συνολική επιβίωση των λειτουργικών υπομονάδων. Σύμφωνα με τη γνωστή ιεραρχική δομή των φυσιολογικών ιστών, στην περίπτωση κρίσιμων οργάνων όπως το συκώτι και ο πνεύμονας, η ολοκλήρωση των ραδιοβιολογικών εξισώσεων μπορεί να γίνει για όλο το όργανο ενώ στην περίπτωση κρίσιμων οργάνων όπως η σπονδυλική στήλη, η απόκριση καθορίζεται ανάλογα με την περιοχή του ιστού που λαμβάνει τη μέγιστη δόση. Επομένως, η συσχέτιση βιολογικού αποτελέσματος και πιθανότητας μετακτινικής βλάβης στους φυσιολογικούς ιστούς γίνεται περισσότερο πολύπλοκη καθώς επηρεάζεται από την οργανωτική τους δομή.

### 3.6 Τελικά συμπεράσματα και προοπτικές

Η χρήση απεικονιστικών μεθόδων CT και MRI είναι πλέον διαδεδομένη και στις κλινικές εφαρμογές της βραχυθεραπείας με αποτέλεσμα τον 3-Δ υπολογισμό των κατανομών της φυσικής δόσης στον όγκο-στόχο αλλά και την εκτίμηση της συνολικής δόσης στον όγκο-στόχο αλλά και την εκτίμηση της συνολικής δόσης στον όγκο-στόχο αλλά και την εκτίμηση του στογράμματα δόσης-όγκου. Η επέκταση των μεθόδων αυτών στην εκτίμηση του βιολογικού αποτελέσματος έχει προσεγγιστεί από μελέτες (Ling *et al* 1994) με τη χρήση της μεθόδου/τεχνκής υπολογισμού voxel by voxel για τη βραχυθεραπεία μόνιμων εμφυτευμάτων. Οι μελέτες αυτές συμφωνούν στη σημασία της επίδρασης του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης και αναφέρουν ενδιαφέρουσες προοπτικές στον τρόπο που η ανομοιογένεια στην κατανομή της φυσικής αλλά και της βιολογικά δραστικής δόσης σε μια εφαρμογή ΒΡΘ μπορεί να αποτελέσει σημαντικό πλεονέκτημα στον τοπικό έλεγχο του όγκου.

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε και διερευνήθηκε η εφαρμογή της έννοιας της βιολογικά δραστικής δόσης στη βραχυθεραπεία ενώ παράλληλα έγινε η προσπάθεια ποσοτικοποίησης των ραδιοβιολογικών συνεπειών του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης σε εφαρμογές βραχυθεραπείας. Αποδείχθηκε ότι κατά τον υπολογισμό της βιολογικά δραστικής δόσης, σε οποιαδήποτε κλινική εφαρμογή βραχυθεραπείας, είναι σημαντική η διόρθωση που προκύπτει από την επίδραση του φαινομένου της βάθμωσης της δόσης. Με αναλυτική μέθοδο και χωρίς την ανάγκη εξειδικευμένων υπολογισμών (π.χ. voxel by voxel) μπορεί να προκύψει αξιόπιστη εκτίμηση της ισοδύναμης βιολογικά δραστικής δόσης με δεδομένη μόνο τη βιολογικά δραστική δόση αναφοράς στο σημείο όπου θεωρητικά χορηγείται η φυσική δόση. Επομένως, η εκτίμηση του βιολογικού αποτελέσματος μπορεί να γίνει άμεσα μέσω των πινάκων και των απλών διαγραμμάτων της διατριβής σε κάθε κλινική περίπτωση χωρίς την περαιτέρω ανάγκη χρήσης 3-Δ υπολογισμών και ιστογραμμάτων δόσης-όγκου.

Τα αποτελέσματα των διορθωτικών παραγόντων όπως ταξινομούνται στη διατριβή, οδηγούν σε μια συστηματική προσέγγιση για το συσχετισμό της φυσικής δόσης με το βιολογικό αποτέλεσμα στις εφαρμογές της βραχυθεραπείας αλλά και στην αξιολόγηση συνδυαστικών κλινικών εφαρμογών εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας. Εξίσου σημαντικό είναι και το γεγονός ότι κλινικά αποτελέσματα και ήδη δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν την εφαρμογή των παραπάνω τεχνικών μπορούν να αναλυθούν και να αξιολογηθούν εκ νέου με βάση την ραδιοβιολογική ανάλυση της παρούσας διατριβής. Η χρήση της ραδιοβιολογικής αυτής ανάλυσης είναι εξίσου σημαντική ακόμα και σε αναδρομικές αναλύσεις κλινικών δεδομένων με την προϋπόθεση ότι η επιλογή των ραδιοβιολογικών παραμέτρων και ειδικά της τιμής α είναι η καταλληλότερη. Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική καθώς στην εξίσωση της βιολογικά δραστικής δόσης αναφοράς η ποσότητα που απαιτείται είναι ο λόγος α/β και όχι η τιμή της παραμέτρου α. Όμως, το βιολογικό αποτέλεσμα (καταστροφή των κυττάρων) και δηλ. η ισοδύναμη βιολογικα δραστική δόση, όπως προαναφέρθηκε, σχετίζεται άμεσα με την τιμή α. Ακόμα και μεταξύ κακοήθων όγκων με παρόμοια ιστολογικής εικόνα, είναι ευρέως γνωστό ότι υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην τιμή της εσωτερικής ακτινοευαισθησίας α (Steel 1992 *Basic Clinical Radiobiology*).

Η σημασία της ραδιοβιολογικής ανάλυσης που έγινε στην παρούσα διατριβή μπορεί να επιβεβαιωθεί και να αξιολογηθεί μόνο αναφορικά με κλινικές μελέτες και δεδομένα. Γενικά, η ιδιαιτερότητα και η πολυπλοκότητα της εφαρμογής της ραδιοβιολογίας στις σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές είναι απολύτως δεδομένη. Γι' αυτό το λόγο συνίσταται μεγάλη προσοχή στην επιλογή και υιοθέτηση ραδιοβιολογικών μοντέλων αλλά και ακόμα μεγαλύτερη προσοχή στη χρήση εμπορικών διαθέσιμων λογισμικών ικανών προς επίλυση ραδιοβιολογικών μοντέλων στην κλινική πράξη.



# Ι *Υ*. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: Report of Task Group 137, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48** 201-211, 2000

Armpilia C, Dale R G, Coles I P, Jones B, and Antipas V 2003 The determination of radiobiologically optimized half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy implants. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **55** 377-385

Armpilia C, Dale R G, Sandilos P and Vlachos L 2006 Radiobiological modeling of dosegradients effects in low dose rate, high dose rate and pulsed brachytherapy. *Phys.Med.Biol* **51** 4399-4411

Barendsen G W 1982 Dose fractionation, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8** 1981-97

Basic clinical radiobiology, Ed. Steel G G, 3<sup>rd</sup> ed. 2002 London: Arnold **ISBN** 0340807830

Bensaleh S, Bezak E and Borg M 2009 Review of Mammosite brachytherapy: Advantages, disadvantages and clinical outcomes. *Acta Oncologica* **48** 487-494

Bentzen S M and Baumann M 2002 In: Steel GG, editor. *Basic clinical radiobiology*, 3<sup>rd</sup> ed. London: Arnold 134-46

Brachytherapy: Applications and Techniques, Ed. Devlin PM, Lippincott Williams & Wilkins, 2007 ISBN-13: 978-0781762779

Dale R G 1985 The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br. J. Radiol.* **58** 515-28

Dale R G 1986 The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Br. J. Radiol.* **59** 919-27

Dale R G 1989 Radiobiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model. *Br. J. Radiol.* **62** 241-244

Dale R G and Jones B 1994 The effect of tumour shrinkage on biologically effective dose and possible implications for fractionated high dose-rate brachytherapy. *Radiother. Oncol* **33** 125-32

Dale R G, Jones B and Coles I P 1994 The effect of tumour shrinkage on biological effectiveness of permanent brachytherapy implants. *Br. J. Radiol.* **63** 639-645

Dale R G, Coles I P, Deehan C, O'Donoghue J A 1997 Calculation of integrated biological response in brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **38** 633-42

Dale R G and Jones B 1998 The clinical radiobiology of brachytherapy. Br. J. Radiol. 71 465-83

Dale R G and Coles I P 2001 Allowance for the radiobiological effects of dose gradients in gynaecological applications. *Radiother. Oncol.* **60** S7

Edmundson G K, Vicini F A, Chen P Y, Mitchell C, Martinez A A 2002 Dosimetric characteristics of the Mammosite RTS, a new breast brachytherapy applicator. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** 1132-9

Fowler J F and Van Limbergen E 1997 Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources if short half times of repair are present in tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **37** 877-83

ICRU Report No. 50, 1993 Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50)

ICRU Report No.62, 1999 (*Supplement to ICRU Report 50*) Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy

Ling C, Roy J, Sahoo N, Wallner K, Anderson L L 1994 Quantifying the effects of dose inhomogeneity in brachytherapy : Application to permanent prostatic implant with I-125 seeds. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **28** 971-8

Liversage W E 1969 A general formula for equating protracted and acute regimens of radiation. *Brit J Radio.* **42** 432-40

Niemerko A 1997 Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.* **24** 103-10

Potter R, Haie-Meder C, Limbergen E Van *et al.* 2006 Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy:3D dose volume parameters and aspects of 3D image based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother. Oncol.* **78** 67-77

Radiobiological Modelling in Radiation Oncology, Ed. Dale R G and Jones B, The British Insitute of Radiology 2007 ISBN-13: 978-0905749600

Stefanou S S, Sparks R B and Dale R G 2006 A theoretical investigation into post-operative, intracavitary beta therapy of high-grade glioblastomas using yttrium-90. *Phys.Med.Biol* **51** 5377-5389

Thames H D 1985 An "incomplete-repair" model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int. J. Radiat. Biol.* **47** 319-39

Thames H D, Bentzen S M, Tureson I, Overgaard M and van den Bogaert W 1990 Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother. Oncol.* **19** 219-36

The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron J-J, Meertens H and Van Limbergen E (Eds). Leuven, Belgium, ACCO 2002. **ISBN** 90-804532-6

Visser A G, Van den Aardweg G, Levendag P C 1996 Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **34** 497-505

Watson J D and Crick F H C 1953 Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature **171** (4356): 737–738

Wigg D R 2001 Applied radiobiology and bioeffect planning (Madison, WI *Medical Physics Publishing*)

Wilkins M H, Stokes A R and Wilson H R 1953 Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. Nature **171** (4356): 738–740

Wilson C W Radium therapy: Its physical aspects and extensions with radioactive isotopes. London: Balliere, Tindall and Cox: 1956

Wolfram Stephen 1994 Mathematica *The student book* Published by Addison-Wesley Publishing Company (<u>www.wolfram.com</u>)

## $\mathcal{V}$ . ПАРАРТНМА

Στο παράρτημα παρατίθενται ενδεικτικοί υπολογισμοί από την αριθμητική επίλυση των ραδιοβιολογικών εξισώσεων με το μαθηματικό πακέτο *Mathematica 7.0 (Wolfram)* όσον αφορά τον υπολογισμό των διορθωτικών-πολλαπλασιαστικών παραγόντων για τις περιπτώσεις που διερευνήθηκαν στην παρούσα διατριβή.

Αναλυτικά,

Στο παράρτημα V.1 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού εύρεσης χρόνου θεραπείας T (h) για τα σχήματα BPO XPΔ και ΠΡΔ ώστε να είναι ισοδύναμα με το σχήμα BPO YPΔ. Ο ρυθμός δόσης θεωρείται 0,4Gy/hr και 0,5Gy/hr αντίστοιχα. Το συγκεκριμένο παράδειγμα αφορά βιολογικά ισοδύναμη δόση αναφοράς BED<sub>ref</sub> = 2,2Gy. Ο συγκεκριμένος υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα της πρώτης γραμμής του Πίνακα 2.1 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος)

Στο παράρτημα V.2 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού του διορθωτικού παράγοντα HDRMF για σφαιρική γεωμετρία. Ο υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν στον Πίνακα 2.2 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος).

Στο παράρτημα V.3 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού του διορθωτικού παράγοντα LDRMF για σφαιρική γεωμετρία. Ο υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν στον Πίνακα 2.2 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος).

Στο παράρτημα V.4 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού του διορθωτικού παράγοντα PBMF για σφαιρική γεωμετρία. Ο υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν στον Πίνακα 2.2 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος).

Στο παράρτημα V.5 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού του διορθωτικού παράγοντα HDRMF για κυλινδρική γεωμετρία. Ο υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν στον Πίνακα 2.7 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος).

Στο παράρτημα V.6 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού του διορθωτικού παράγοντα LDRMF για κυλινδρική γεωμετρία. Ο υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν στον Πίνακα 2.7 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος).

Στο παράρτημα V.7 δίνεται παράδειγμα υπολογισμού διορθωτικού παράγοντα HDRMF για ΒΡΘ ΥΡΔ σε σφαιρική γεωμετρία για μεταβλητή και σταθερή πυκνότητα κυττάρων. Ο υπολογισμός αφορά τα αποτελέσματα που προκύπτουν στον Πίνακα 2.15 (Κεφ 2 – Ειδικό Μέρος).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V.2
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ HDRMF ΓΙΑ ΒΡΘ ΥΡΔ - ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ - ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2
$\alpha = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 10; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[x_{-}] := x^2 \star \left( \exp\left[ -m \star \alpha \star d \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 - m \star \beta \star d^2 2 \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 \right] \right)$
$BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) * Log\left[\frac{3}{(x^2 \wedge 3 - x1 \wedge 3)} * \int_{x1}^{x2} f[x] dx\right]; N[BED]; BED1 = m * d * \left(1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)}\right); BEDratio = \frac{N[BED]}{BED1}$
{1.25676, 1.16052, 1.1168, 1.09107, 1.07399}
$\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 1; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[\underline{x}] := \underline{x}^2 \star \left( Exp\left[ -\underline{m} \star \alpha \star d \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^2 - \underline{m} \star \beta \star d^2 2 \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^4 \right] \right)$
$BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) * Log\left[\frac{3}{(x2^{3} - x1^{3})} * \int_{x1}^{x2} f[x] dx\right]; N[BED]; BED1 = m * d * \left(1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)}\right);$
BEDratio = N[BED] BED1
{1.80932, 1.6079, 1.49201, 1.41289, 1.35441}
$\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 2; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[\underline{x}] := \underline{x}^2 \star \left( Exp\left[ -\underline{m} \star \alpha \star d \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^2 - \underline{m} \star \beta \star d^2 2 \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^4 \right] \right)$
$BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) * Log\left[\frac{3}{(x2^{3} - x1^{3})} * \int_{x1}^{x2} f[x] dx\right]; N[BED]; BED1 = m * d * \left[1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)}\right];$
BEDratio = N[BED] BED1
(1.60118, 1.42656, 1.3335, 1.27304, 1.22996)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V.3
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ LDRMF ΓΙΑ ΒΡΘ ΧΡΔ- ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ - ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2
$\alpha = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = (37.58, 75.08, 150.08); \ \mu = 0.5; \ R = 0.2; \ f2[x_{-}] := x^2 * \left( Exp[-\alpha * R * T * \left(\frac{r}{x}\right)^2 - \frac{2*\beta * R^2}{\mu} * \left(\frac{r}{x}\right)^4 * \left(T - \frac{1 - Exp[-\mu * T]}{\mu}\right) \right] \right);$
$\frac{1}{\mu} = \frac{1}{\mu} $
(1.44019, 1.30561, 1.20279)
$ \alpha = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{5.23, 11.26, 26.07, 34.87, 22.37, 44.59, 30.7\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.4; \ f2[\underline{x}] := x^2 * \left( Exp\left[ -\alpha * R * T * \left( \frac{T}{x} \right)^2 - \frac{2 * \beta * R^2}{\mu} * \left( \frac{T}{x} \right)^2 + \left( \frac{T - \frac{1 - Exp\left[ -\mu * T \right]}{\mu} \right) \right] \right); \ mma = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}; \ x = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}; \ x = \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}; $
$\frac{h}{h} = \sum_{i=1}^{n} \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{n} \frac{h}{2} \sum_{i=1}^{n} \frac{h}{2} \sum_{j=1}^{n} \frac{h}{2} \sum_{j=1}^{n} \frac{h}{2} \sum_{i=1}^{n} \frac{h}{2} \sum_{j=1}^{n} $
{1.77483, 1.56485, 1.37282, 1.31775, 1.40423, 1.27589, 1.34112}
$ \alpha = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{6.75, \ 33.5, \ 66.9, \ 100.21\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.6; \ f2[x_{-}] := x^2 * \left( Exp\left[ -\alpha * R * T * \left( \frac{r}{x} \right)^2 - \frac{2 * \beta * R^2}{\mu} * \left( \frac{r}{x} \right)^2 + \left( \frac{r}{x} - \frac{1 - Exp\left[ -\mu * T \right]}{\mu} \right) \right] \right); \ \lambda = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{6.75, \ 33.5, \ 66.9, \ 100.21\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.6; \ f2[x_{-}] := x^2 * \left( Exp\left[ -\alpha * R * T * \left( \frac{r}{x} \right)^2 - \frac{2 * \beta * R^2}{\mu} * \left( \frac{r}{x} \right)^2 + \left( \frac{r}{x} - \frac{1 - Exp\left[ -\mu * T \right]}{\mu} \right) \right] \right); \ \lambda = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{6.75, \ 33.5, \ 66.9, \ 100.21\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.6; \ f2[x_{-}] := x^2 * \left( Exp\left[ -\alpha * R * T * \left( \frac{r}{x} \right)^2 - \frac{2 * \beta * R^2}{\mu} * \left( \frac{r}{x} \right)^2 + \left( \frac{r}{x} - \frac{1 - Exp\left[ -\mu * T \right]}{\mu} \right) \right) \right);$
$BED2 = -\left[\frac{1}{\alpha}\right] \star Log\left[\frac{3}{(x^{2} \cdot 3 - x1^{-3})} \star \int_{x1}^{x2} f2[x] dx\right]; BEDexp2 = R \star T \star \left[1 + \frac{2 \star R}{\mu \star (\alpha \neq \beta)} \left[1 - \frac{1}{\mu \star T} \left(1 - Exp[-\mu \star T]\right)\right]\right];$ $N(EED2)$
EEDratio = BEDexp2
{1.59584, 1.25534, 1.16473, 1.12532}
$ \alpha = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{9.76, \ 31.31, \ 19.24, \ 67.52, \ 96.83, \ 23.98, \ 120.97\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.8; \ f2[\underline{x}] := x^2 \times \left( Exp\left[ -\alpha \star R \star T \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 - \frac{2 \star \beta \star R^2 2}{\mu} \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 + \frac{1 - Exp\left[ -\mu \star T \right]}{\mu} \right) \right] \right); \ \lambda = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{9.76, \ 31.31, \ 19.24, \ 67.52, \ 96.83, \ 23.98, \ 120.97\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.8; \ f2[\underline{x}] := x^2 \times \left( Exp\left[ -\alpha \star R \star T \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 - \frac{2 \star \beta \star R^2 2}{\mu} \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 + \frac{1 - Exp\left[ -\mu \star T \right]}{\mu} \right) \right] \right); \ \lambda = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ T = \{9.76, \ 31.31, \ 19.24, \ 67.52, \ 96.83, \ 23.98, \ 120.97\}; \ \mu = 0.5; \ R = 0.8; \ f2[\underline{x}] := x^2 \times \left( Exp\left[ -\alpha \star R \star T \star \left( \frac{r}{x} \right)^2 - \frac{2 \star \beta \star R^2 2}{\mu} \star \left( \frac{r}{x} - \frac{1 - Exp\left[ -\mu \star T \right]}{\mu} \right) \right] \right);$
$BED2 = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star \log\left[\frac{3}{(x2^{n}3 - x1^{n}3)} \star \int_{x1}^{x2} f2[x] dx\right]; BEDexp2 = R \star T \star \left[1 + \frac{2 \star R}{\mu \star (\alpha / \beta)} \left(1 - \frac{1}{\mu \star T} \left(1 - Exp[-\mu \star T]\right)\right)\right];$
BEDratio = N[BED2] BEDexp2
{1.43416, 1.22104, 1.2975, 1.13302, 1.10329, 1.26076, 1.08798}
$\alpha = 0.35; \beta = 0.0175; x1 = 0; x2 = 2; r = 2; T = 2; T = (25.33, 50.33, 39.33, 75.33, 32.33, 100.33, 40.33, 65.33, 125.33); \mu = 0.5; R = 1;$
$f2[\underline{x}] := \underline{x}^2 \star \left( Exp\left[ -\alpha \star R \star T \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^2 - \frac{2 \star p \star K^2 2}{\mu} \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^2 + \frac{2 \star p \star K^2 2}{\mu} \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^2 + \frac{1 - Exp\left[ -\mu \star T \right]}{\mu} \right) \right];$
$BED2 = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star Log\left[\frac{3}{(\alpha^2 \wedge 3 - \pi 1 \wedge 3)} \star \int_{\pi 1}^{\pi 2} \Gamma 2\left[\pi\right] d\pi\right]; BEDexp2 = R \star T \star \left[1 + \frac{2 \star R}{\mu \star (\alpha / \beta)} \left[1 - \frac{1}{\mu \star T} \left(1 - Exp[-\mu \star T]\right)\right]\right];$
$\frac{BEDratio}{BEDexp2} = \frac{\pi (DED2)}{BEDexp2}$
(1.21742, 1.13772, 1.16292, 1.1037, 1.18561, 1.08424, 1.16019, 1.11477, 1.07145)

ΠΔΡΔΡΤΗΜΑ V 4	
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΡΒΜΓ ΓΙΑ ΒΡΘ ΠΡΔ - ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ - ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2	
$\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ r = 2; \ F = 24; \ G = 1; \ Z = Exp[-\mu *T]; \ Y = 1 - Z; \ K = Exp[-\mu *G]; \ S = \frac{F * K - K - F * K^2 * Z + K^* (F + 1) * Z^* F}{(1 - K * Z)^2}; \ T = \{0.348, 0.853, 0.969, 1.179, 1, 1.179, 1, 1.179, $	.254, 1.533};
$\mu = 0.5; R = 3; f2[\underline{x}] := \underline{x}^2 \star \left( \text{Exp} \left[ -\alpha \star F \star R \star T \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^2 - \frac{2 \star \beta \star R^2 2}{\mu} \star \left( \frac{r}{\underline{x}} \right)^4 4 \star \left( F \star T - \frac{F \star Y - S \star Y^2 2}{\mu} \right) \right] \right);$	
$BED2 = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star Log\left[\frac{3}{(\mathbf{x}2^{\mathbf{A}}3 - \mathbf{x}1^{\mathbf{A}}3)} \star \int_{\mathbf{x}1}^{\mathbf{x}2} f2[\mathbf{x}] d\mathbf{x}\right]; BEDexp2 = F \star \mathbb{R} \star \mathbb{T} \star \left(1 + \frac{2 \star \mathbb{R}}{\mu \star (\alpha / \beta)} \left(1 - \frac{F \star \mathbb{Y} - S \star \mathbb{Y}^{\mathbf{A}}2}{F \star \mu \star \mathbb{T}}\right)\right);$	
BEDratio = N[BED2] BEDexp2	
{1.22105, 1.11627, 1.10532, 1.0902, 1.08586, 1.07298}	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V.5 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ HDRMF ΓΙΑ ΒΡΘ ΥΡΔ - ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ - ΠΙΝΑΚΑΣ 2.7  $= 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 10; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[\underline{x}] := x \star \left( \exp\left[-m \star \alpha \star d \star \left(\frac{r}{x}\right) - m \star \beta \star d^{2} 2 \star \left(\frac{r}{x}\right)^{2}\right] \right)$  $BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star Log\left[\frac{2}{\left(x^{2}^{2}-x^{1}^{2}\right)} \star \int_{x^{1}}^{x^{2}} f\left[x\right] dx\right]; \ N[BED]; \ BED1 = m \star d \star \left(1 + \frac{d}{\left(\alpha / \beta\right)}\right);$  $BEDratio = \frac{N[BED]}{BED1}$ {1.22484, 1.14466, 1.10674, 1.08396, 1.06863}  $\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 8; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[\underline{x}] := x * \left( Exp\left[ -m * \alpha * d * \left( \frac{r}{x} \right) - m * \beta * d^2 * \left( \frac{r}{x} \right)^2 \right] \right)$  $\begin{aligned} & = - (\frac{1}{\alpha}) * Log \Big[ \frac{2}{(\chi^2 \wedge 2 - \chi 1 \wedge 2)} * \int_{\chi^2}^{\chi^2} f[\chi] \, d\chi \Big]; \, \mathbb{N}[\text{BED}]; \, \text{BED1} = \mathbb{m} * d * \Big[ 1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)} \Big]; \\ & = \frac{\mathbb{N}[\text{BED1}]}{\text{BED1}} \end{aligned}$ {1.2542, 1.16661, 1.12418, 1.09832, 1.08075}  $\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 6; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[\underline{x}] := x * \left( Exp\left[ -m * \alpha * d * \left( \frac{r}{x} \right) - m * \beta * d^{2} * \left( \frac{r}{x} \right)^{2} \right] \right)$  $\mathsf{BED} = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star \mathsf{Log}\left[\frac{2}{(x2^{\star}2^{\star}-x1^{\star}2)} \star \int_{x1}^{x2} f\left[x\right] \, dx\right]; \, \, \mathsf{N}[\mathsf{BED}] \, ; \, \mathsf{BED1} = \mathsf{m} \star \mathsf{d} \star \left(1 + \frac{\mathsf{d}}{(\alpha \neq \beta)}\right);$  $BEDratio = \frac{N[BED]}{BED1}$ {1.29553, 1.19861, 1.15006, 1.1199, 1.09912}  $x = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 4; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[x_{-}] := x * \left( Exp\left[ -m * \alpha * d * \left( \frac{r}{x} \right) - m * \beta * d^{2} * \left( \frac{r}{x} \right)^{2} \right] \right)$ 
$$\begin{split} & \text{BED} = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) * \text{Log}\left[\frac{2}{(x2^2 - x1^2)} * \int_{x1}^{x2} f[x] \, dx\right]; \, \text{N[BED]}; \, \text{BED1} = \text{m} * d * \left(1 * \frac{d}{(\alpha / \beta)}\right); \\ & \text{BEDratio} = \frac{\text{N[BED]}}{\text{BED1}} \end{split}$$
{1.36016, 1.2511, 1.19369, 1.15692, 1.13105}  $\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 2; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[x_{-}] := x * \left( Exp\left[ -m * \alpha * d * \left( \frac{r}{x} \right) - m * \beta * d^{2} * \left( \frac{r}{x} \right)^{2} \right] \right)$  $BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) * Log\left[\frac{2}{(x^2 \wedge 2 - x1 \wedge 2)} * \int_{x1}^{x2} f[x] dx\right]; N[BED]; BED1 = m * d * \left(1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)}\right);$ BEDratio =  $\frac{N[BED]}{BED1}$  $\{1.48545,\,1.36129,\,1.28956,\,1.24087,\,1.20518\}$  $\alpha = 0.35; \ \beta = \alpha/20; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 1; \ r = 2; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ f[x_{-}] := x \star \left( Exp\left[ -m \star \alpha \star d \star \left( \frac{r}{x} \right) - m \star \beta \star d^{2} \star \left( \frac{r}{x} \right)^{2} \right] \right)$  $BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star Log\left[\frac{2}{(x2^{2}-x1^{2})} \star \int_{x1}^{x2} f[x] dx\right]; \ N[BED]; \ BED1 = m \star d \star \left(1 + \frac{d}{(\alpha \neq \beta)}\right);$  $BEDratio = \frac{N[BED]}{BED1}$ 1.62372, 1.49577, 1.41365, 1.3541, 1.30833



ПАРАРТНМА V.7			
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ HDRMF(BPO YPΔ - ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ) ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ - ΠΙΝΑΚΑΣ 2.15			
$\begin{aligned} \alpha &= 0.35; \ \beta &= 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 10; \ x3 = x2 - x1; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ N_0 = 4 \ \pi\rho \int_0^{x3} (x1 + x)^2 \left(1 - \frac{x}{x3}\right) dx; \ g[x_{-}] := 1 - \frac{x}{x3}; \\ f[x_{-}] &:= \left[ Exp\left[ -m \star \alpha \star d \star \left(\frac{x2}{x + x1}\right)^2 - m \star \beta \star d^2 2 \star \left(\frac{x2}{x + x1}\right)^4 \right] \right] \star (x1 + x)^2 2 \star g[x_{-}] \star \frac{4 \ \pi\rho}{N_0}; \end{aligned}$			
$BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) * Log\left[\int_{0}^{\alpha\beta} f(x) dx\right]; N[BED]; BED1 = m * d * \left(1 + \frac{d}{(\alpha / \beta)}\right); BEDratio = \frac{N[BED]}{BED1}$			
{1.49146, 1.30802, 1.22476, 1.17567, 1.14298}			
$\alpha = 0.35; \ \beta = 0.0175; \ x1 = 0; \ x2 = 2; \ m = 10; \ x3 = x2 - x1; \ d = \{2, 4, 6, 8, 10\}; \ N_o = 4 \ mp \int_0^{x3} (x1 + x)^2 \ dx; \ g[\underline{x}] := 1;$			
$f[\underline{x}] := \left( Exp\left[ -\underline{m} \star \alpha \star d \star \left( \frac{x2}{x + x1} \right)^2 - \underline{m} \star \beta \star d^2 x \left( \frac{x2}{x + x1} \right)^4 \right] \right) \star (x1 + x)^2 \star g[\underline{x}] \star \frac{4 \pi \rho}{N_0};$			
$BED = -\left(\frac{1}{\alpha}\right) \star Log\left[\int_{0}^{\infty} f\left(\mathbf{x}\right) d\mathbf{x}\right]; \ N[BED] : BED1 = m \star d \star \left(1 + \frac{d}{(\alpha \neq \beta)}\right); \ BEDratio = \frac{N[BED1]}{BED1}$			
{1.25676, 1.16052, 1.1168, 1.09107, 1.07399}			