



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**

**Ανάπτυξη καινοτόμων τεχνικών ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με ειδικές τεχνικές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (Μαγνητική Τομογραφία) με στόχο τη βελτιστοποίηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων για τη θεραπεία και την παρακολούθηση της εξέλιξης νεοπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος**

**Μαριάνθη-Βασιλική Παπουτσάκη**

Φυσικός Ιατρικής- Ακτινοφυσικός

**Ηράκλειο 2013**

**Ανάπτυξη καινοτόμων τεχνικών ακτινοθεραπείας σε  
συνδυασμό με ειδικές τεχνικές απεικόνισης μαγνητικού  
συντονισμού (Μαγνητική Τομογραφία) με στόχο τη  
βελτιστοποίηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων για τη  
θεραπεία και την παρακολούθηση της εξέλιξης  
νεοπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος**

**Μαριάνθη-Βασιλική Παπουτσάκη**

Φυσικός Ιατρικής- Ακτινοφυσικός

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

Θωμάς Μαρής (επιβλέπων), Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Ιωάννης Δαμηλάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Χαράλαμπος Βαρβέρης, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπείας

---

## Δημοσιεύσεις

---

1. Papadakis A E, Maris T G, Zacharakis G, Papoutsaki V, Varveris C, Ripoll J and Damilakis J, 2011 Technical Note : A fast laser – based optical – CT scanner for three- dimensional radiation dosimetry, *Med. Phys.***32**, 830-35
2. Papoutsaki M-V, Maris TG, Pappas E, Papadakis A, Damilakis J, 2013 Dosimetric characteristics of a new polymer gel and their dependence on raw data analysis, post - preparation and post – irradiation time: Effect on small x – ray beam profile measurements, *Physica Medica* (epubl ahead of print)
3. Papoutsaki M-V, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J, Maris TG 2013 Dosimetric characteristics of N-vinylpyrrolidone based polymer gels: utilization depending on dose range, *J Phys Conf Series* **440**
4. Papoutsaki M-V, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J, Maris TG 2013 Polymer gel dosimetry utilizing a 2D (SE) and a 2D (HASTE) multiple echo sequences *J Phys Conf Series* **440**
5. Papoutsaki M-V, Maris TG, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J 2013 Note: Influence of anoxic preparation conditions on the dosimetric performance of normoxic N-vinylpyrrolidone-based polymer gels, *Physica Medica* (under review)

---

## Ανακοινώσεις – Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

---

1. Papoutsaki M-V, Maris TG, Pappas E, Papadakis A, Damilakis J, Optimization of the chemical composition and measurement methodology in VIPAR polymer gel dosimetry for radiotherapy, European Congress of Radiology (ECR-2012), Vienna, Austria, (poster)
2. Papoutsaki M-V, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J, Maris TG, Dosimetric characteristics of N-vinylpyrrolidone based polymer gels: utilization depending on dose range, 7<sup>th</sup> International Conference on 3D

Radiation Dosimetry, November 4-8, 2012, Sydney, Australia (oral and poster presentation)

3. Papoutsaki M-V, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J, Maris TG, Polymer gel dosimetry utilizing a 2D (SE) and a 2D (HASTE) multiple echo sequences, 7<sup>th</sup> International Conference on 3D Radiation Dosimetry, November 4-8, 2012, Sydney, Australia (oral and poster presentation)
4. Papoutsaki M-V, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J, Maris TG, The effect of the manufacture methodology on the dosimetric characteristics of normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gels as assessed by qMRI methods, EUROMAR 2013, 30<sup>th</sup> June- 5<sup>th</sup> July, Hersonissos, Crete, Greece (poster presentation)
5. Maris TG, Papoutsaki M-V, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J Fitting Regression Algorithms in qMRI Polymer Gel Dosimetry, EUROMAR 2013, 30<sup>th</sup> June- 5<sup>th</sup> July, Hersonissos, Crete, Greece (poster presentation)

---

## **Παρουσιάσεις**

---

**στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Κρήτης και του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου**

1. Εφαρμογές της δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού : Παρόν κ μέλλον (22/02/2010)
2. Βασικές Τεχνικές Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (15/03/2010)
3. Μετα επεξεργασία εικόνων Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού: Μέθοδοι εκτίμησης των χρόνων Μαγνητικής Αποκατάστασης (21/03/2011)
4. Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού: εφαρμογές στην ακτινοπροστασία ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοδιαγνωστικές εξετάσεις (29/11/2011)
5. Βελτιστοποίηση δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού για χρήση στην ιατρική απεικόνιση (17/12/2012)

# **Development of novel radiotherapy techniques in combination with Magnetic Resonance Imaging (MRI) in order to optimize the monitoring and treatment procedures in central nervous system malignancies**

## **Abstract**

Nowadays, a continuous improvement on modern radiotherapy techniques is observed. Therefore, 3D dose verification and accurate determination of the tumor target volume are essential. The aim of the current study was twofold: (a) to assure the radiotherapy dosimetric results by the utilization of MRI polymer gel dosimetry methodologies and (b) to optimize the dosimetric radiotherapy results in conformal radiotherapy by the utilization of Magnetic Resonance Imaging in special phantoms.

Nowadays, polymer gel dosimeters have been proven a valuable tool for the beam-dose characteristics measurements and 3D radiation dose verification in radiotherapy. The overall polymer gel dosimetry procedure resides in the field of chemical dosimetry and consists of: (a) the preparation of a certain chemical composition polymer gel, (b) the irradiation of the gel, (c) the readout process and (d) the mathematical analysis method used for the estimation of the final irradiated doses. A typical gel dosimeter consists of water, a gelatin agent, monomers and a cross-linker co-monomer. Upon irradiation, the monomers are polymerized (radiation-induced polymerization). The extent of polymerization is related to the absorbed dose. The changes in the polymer gel can be visualized utilizing different imaging modalities such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), Optical Computed Tomography (CT), x-ray CT and Ultrasound. The appropriate processing of the results for each modality generates a relation between the absorbed dose and the contrast parameter basis of each method. The estimation of the uncertainty in each implementation step is going to increase the reliability of this dosimetric procedure.

The increased sophistication of modern radiotherapy planning techniques such as conformal (CFRT) necessitates improved means of defining target volumes for treatment. This step remains the most crucial and difficult part of the radiotherapy planning process, otherwise a geographical miss of the tumor or systematic error will be perpetuated throughout therapy. MRI is being increasingly used in oncology for staging, assessing tumor response and evaluating disease recurrence. Similarly, the improvement characterization of soft tissues and visualization of tumor extent using MRI can be used to benefit the radiotherapy treatment planning (RTP) process from delineation and treatment response. Unfortunately, there are some limitations in MRI methodologies for the unique utilization of MRI in radiotherapy treatment planning. For this reason last years, co-registration images of MRI and CT are used for the radiotherapy treatment planning.

The current study can be divided into three parts.

The first part was focused on the optimization of the chemical formula, the preparation methodology of the N-vinylpyrrolidone polymer gels for the utilization in 3D verification of modern radiotherapy techniques. Also, the optimum time intervals between 'gel manufacture' – 'irradiation' – 'MR scanning' were assessed, based on the optimum sensitivity of the dosimetric system. Amongst these intervals, beam profile measurements have been performed in order to assess the effect of the gel system dose characteristics in clinical beam measurements. It has been shown that the increase of the N-vinylpyrrolidone concentration enhanced the dosimetric characteristics at low level doses. Unfortunately, this increase in concentration resulted in a dose range response restriction. Regarding the influence of preparation conditions in dosimetric characteristics of these gels, it was revealed that under anoxic preparation conditions the dose sensitivity and the dose resolution at one day post-irradiation were improved as compared to the same gel manufacturing under normal atmospheric conditions. The temporal stability was also improved under anoxic preparation conditions for the time period of one month post-irradiation. These results validated the importance of anoxic and normal atmospheric manufacturing conditions in the dosimetric performance of normoxic N-vinylpyrrolidone-based polymer gels. Moreover, it was presented that the dosimetric characteristics of the evaluated polymer gel system were rapidly deteriorated if the irradiation process took place for a period more than 1 week after gel manufacturing. On the other hand, it seemed that the time between irradiation and MR scanning didn't affect the gel system dose characteristics. It has been confirmed that the %dose profiles measured with the presented polymer gel system within the mentioned 'gel manufacture – irradiation – MR scanning' time periods were rather reliable and valuable. Polymer gels seemed to have a certain role for modern radiotherapy techniques treatment plan validation and relative dose distribution measurements. The presented [VIPET / MR-PHAPS / weighted-linear-regression] polymer gel system accompanied with the derived characteristics and practical limitations of use, could be conveniently and reliably used in clinical practice.

The second part was focused on the optimization of the readout process and the mathematical analysis method used for the estimation of the final irradiation doses utilizing of the proposed polymer gel system. Nowadays, different imaging modalities applied for the readout and analysis processes are used. These include Magnetic Resonance Imaging (MRI), Optical Computed Tomography (opt-CT), x-ray CT and Ultrasound. Amongst them, MRI is an established methodology for the readout process in polymer gel dosimetry. The last ten years the multiple echo spin echo (MESE) pulse sequence is well-established in MRI polymer gel dosimetry. The main drawback of this pulse sequence is the relatively long acquisition time. In order to overcome this problem a new Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo sequence (MEHASTE) was presented. Three fitting regression algorithms were utilized for the assessment of the dosimetric characteristics with

MEHASTE sequence. It was finally presented that the most accurate algorithm was the one that minimizes the effect on the image background and noise. This algorithm was utilized for the comparison of the dosimetric characteristics of the polymer gel system using the new pulse sequence (MEHASTE) and with the standard one (MESE). These results revealed that the two methods did not exhibit large deviations and MEHASTE could be an alternative faster and qualitative method for MRI polymer gel dosimetry. Furthermore in this part, the dosimetric results between the treatment planning calculations and polymer gel dosimeter measurements were compared, using the new pulse sequence (MEHASTE) and the most accurate fitting regression algorithm. The two comparison methods were the isodose lines and the gamma index factor. The results between the qualitative (isodose lines) and the quantitative (gamma index factor) comparison method didn't deviate.

In the third part of the current study, the co-registration procedure of MRI and CT images was presented and their implementation in radiotherapy treatment planning was assessed. It seemed that the resulted co-registration images can present the anatomical characteristics of hard as well as soft tissues. Moreover, the dose maps of the polymer gel dosimeters were co-registered with the CT and MRI images of the selected series of phantoms. This procedure revealed the ability of the fused images to present the dosimetric results co-registered with the anatomical information. Finally, it was confirmed that the complementary role of MRI in radiotherapy treatment planning is crucial for the precise definition of tumor volumes in RTP.

---

## Ευχαριστίες

---

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Θωμά Γ. Μαρή για την ανάθεση του θέματος, την επίβλεψη και τη συμπαράσταση του, αλλά και για την αγάπη και την όρεξη που μου μετέφερε για τη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού και το Μαγνητικό Τομογράφο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στο διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής Αναπληρωτή Καθηγητή Ιωάννη Δαμηλάκη για την επιστημονική του καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ τον διευθυντή του τμήματος Ακτινοθεραπείας Επίκουρο Καθηγητή Χαράλαμπο Βαρβέρη για τη βοήθεια που μου προσέφερε, όπως και τους ακτινοφυσικούς Αντώνη Παπαδάκη και Γιάννη Στρατάκη για τη στήριξη και την άμεση ανταπόκριση τους κάθε φορά που χρειαζόμουν τη βοήθεια τους.

Στην όλη διαδικασία συνέβαλε καθοριστικά ο εφευρέτης των δοσιμέτρων τύπου VIPAR, Επίκουρος Καθηγητής Ευάγγελος Παππάς. Έστω και από αυτή τη θέση του εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες για την ανεκτίμητη βοήθεια, την επιστημονική καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στους γονείς μου, στις αδερφές μου, Ειρήνη και Ελπίδα, και στους καλούς μου φίλους για την ηθική υποστήριξη και συμπαράσταση που μου προσέφεραν.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## Γενικό μέρος

### 1. Ακτινοθεραπεία

1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Αρχές Ακτινοθεραπείας	2
1.3 Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας	4
1.4 Συνήθεις Τεχνικές Ακτινοθεραπείας Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	6

### 2. Δοσιμετρικοί Μέθοδοι στην Ακτινοθεραπεία

2.1 Εισαγωγή	18
2.2 Χαρακτηριστικά Ιδανικού Δοσιμετρικού Συστήματος	20
2.3 Δοσιμετρικά Συστήματα Μίας (1Δ) και Δύο Διαστάσεων (2Δ)	21
2.3.1 Συστήματα Προσδιορισμού της Δόσης σε Μία Διάσταση	21
2.3.2 Συστήματα Προσδιορισμού της Δόσης σε Δύο Διαστάσεις	23
2.3.3 Συστήματα Προσδιορισμού της Δόσης σε Τρεις Διαστάσεις	24
2.4 Δοσίμετρα Γέλης Πολυμερισμού	28
2.4.1 Συστατικά	28
2.4.2 Κατασκευή Φύλαξη	33
2.4.3 Αντίδραση Πολυμερισμού	34
2.4.4 Μέθοδοι Ανάγνωσης	36
2.4.4.1 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)	36
2.4.4.2 Οπτική Υπολογιστική Τομογραφία (Optical CT)	38
2.4.4.3 Τομογραφία (x-ray CT)	39
2.4.4.4 Υπερηχογραφία (Ultrasound)	40
2.4.4.5 Ράμαν Φασματοσκοπία (Raman Spectroscopy)	41
2.4.5 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά	42
2.4.6 Πηγές Σφαλμάτων στα Συστήματα Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	48

### 3. Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

3.1 Εισαγωγή	54
3.2 Βασικές Έννοιες στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	54
3.2.1 Βασικά Μέρη Συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού	54
3.2.2 Φαινόμενο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού	56
3.2.3 Πυρήνες σε Μαγνητικό Πεδίο – Μαγνητική Διπολική Ροπή	56
3.2.4 Παλμοί Ραδιοσυχνότητας – Μηχανισμοί Αποκατάστασης	58
3.2.5 Λήψη Σήματος στην Απεικόνιση Μαγνητικού Πυρηνικού Συντονισμού	60
3.2.6 Ακολουθίες Παλμών	62
3.2.7 Τεχνικές Ανακατασκευής Εικόνας	63

3.2.8	Κ χώρος	65
3.3	Τεχνικές Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού	67
3.3.1	Τεχνική Spin Echo	67
3.3.2	Τεχνικές Πολλαπλών Spin Echo (Carr Purcell και Carr -Purcell-Meiboom- Gill)	68
3.3.3	Τεχνικές RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement)	70
3.3.4	Επιλογή Παραμέτρων Τεχνικών Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού	71
<b>4.</b>	<b>Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής</b>	<b>74</b>
	<b>Ειδικό μέρος</b>	
<b>5.</b>	<b>Εύρεση και Χρήση Νέων Αξιόπιστων Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού</b>	
5.1	Εισαγωγή	79
5.2	Πειραματική Μέθοδος	80
5.2.1	Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	80
5.2.2	Ακτινοβολήση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	81
5.2.3	Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	82
5.2.4	Επεξεργασία Μετρήσεων για την Παραγωγή Παραμετρικών Χαρτών Δόσης	83
5.3	Αποτελέσματα	84
5.3.1	Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συγκεντρώσεις (VIPET <sup>1V</sup> και VIPET <sup>2V</sup> )	84
5.3.1.1	Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης	84
5.3.1.2	Χρονική Σταθερότητα των Δοσιμετρικών Χαρακτηριστικών	85
5.3.2	Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συνθήκες Παρασκευής (VIPAR <sup>N2V</sup> και VIPET <sup>2V</sup> )	86
5.3.2.1	Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης VIPAR <sup>N2V</sup> και VIPET <sup>2V</sup>	86
5.3.2.2	Χρονική Σταθερότητα των Δοσιμετρικών Χαρακτηριστικών VIPAR <sup>N2V</sup> και VIPET <sup>2V</sup>	87
5.4	Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	89
5.4.1	Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συγκεντρώσεις (VIPET <sup>1V</sup> και VIPET <sup>2V</sup> )	89
5.4.1.1	Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης	89
5.4.1.2	Χρονική Σταθερότητα	89
5.4.2	Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συνθήκες Παρασκευής (VIPAR <sup>N2V</sup> και VIPET <sup>2V</sup> )	90
5.4.2.1	Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης	90
5.4.2.2	Χρονική Σταθερότητα	92

5.5 Συμπεράσματα	93
<b>6. Ακτινοβόληση των Δοσιμέτρων Γέλης με Σύγχρονες Ακτινοθεραπευτικές Τεχνικές</b>	
6.1 Εισαγωγή	96
6.2 Πειραματική Μέθοδος	98
6.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	98
6.2.2 Ακτινοβόληση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	99
6.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού	100
6.2.4 Επεξεργασία Μετρήσεων για την Παραγωγή Παραμετρικών	101
6.2.5 Χαρτών Δόσης	
6.3 Αποτελέσματα	102
6.3.1 Απόκριση Δόσης- Επαναληψιμότητα	102
6.3.2 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Παρασκευής- Ακτινοβόλησης»	103
6.3.3 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Ακτινοβόλησης-Ανάγνωσης»	105
6.3.4 Χωρική και Χρονική Σταθερότητα των Κατατομών (Profile) για την Περίοδο των 50 Ημερών	106
6.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	107
6.4.1 Απόκριση Δόσης- Επαναληψιμότητα	107
6.4.2 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Παρασκευής- Ακτινοβόλησης»	108
6.4.3 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Ακτινοβόλησης-Ανάγνωσης»	109
6.4.4 Χωρική και Χρονική Σταθερότητα των Κατατομών (Profile) για την Περίοδο των 50 Ημερών	110
6.5 Συμπεράσματα	112
<b>7. Εύρεση Βέλτιστου Απεικονιστικού Πρωτοκόλλου και Κατάλληλου Αλγόριθμού Προσαρμογής Δεδομένων</b>	
7.1 Εισαγωγή	116
7.2 Πειραματική Μέθοδος	117
7.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	117
7.2.2 Ακτινοβόληση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	118
7.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	119
7.2.4 Αλγόριθμοι Προσαρμογής για τη Μετά-Επεξεργασία των Μετρήσεων	120
7.2.5 Ανάλυση των Μετρήσεων για την Παραγωγή Παραμετρικών Χαρτών Δόσης	122
7.3 Αποτελέσματα	122
7.3.1 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγορίθμους με την	122

Ακολουθία Multi Echo Spin Echo- MESE	
7.3.2 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγορίθμους με την Ακολουθία Multi Echo Single Turbo Spin Echo -MEHASTE	124
7.3.3 Σύγκριση Αποτελεσμάτων με MESE και MEHASTE	126
7.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	128
7.4.1 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγορίθμους με την Ακολουθία Multi Echo Spin Echo- MESE	128
7.4.2 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγορίθμους με την Ακολουθία Multi Echo Single Turbo Spin Echo -MEHASTE	129
7.4.3 Σύγκριση Αποτελεσμάτων με MESE και MEHASTE	130
7.5 Συμπεράσματα	132
<b>8. Σύγκριση Δοσιμετρικών Αποτελεσμάτων Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού με Συστήματα Πλάνου Θεραπείας</b>	
8.1 Εισαγωγή	135
8.2 Πειραματική Μέθοδος	137
8.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	137
8.2.2 Πλάνο Θεραπείας και Ακτινοβολήση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	138
8.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και Επεξεργασία Μετρήσεων	139
8.2.4 Μέθοδος Αξιολόγησης «γ-index»	141
8.2.5 Σύγκριση Δοσιμετρικών Αποτελεσμάτων Πλάνου Θεραπείας και Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού	143
8.3 Αποτελέσματα	145
8.3.1 Καμπύλη Βαθμονόμησης VIPAR <sup>N2V</sup>	145
8.3.2 Σύγκριση Δοσιμετρικών Κατανομών	145
8.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	147
8.5 Συμπεράσματα	149
<b>9. Ανασυνθετική Κανονικοποίηση- Συγχώνευση Εικόνων Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (AMΣ), Υπολογιστικού Τομογράφου (ΥΤ) και Παραμετρικών Χαρτών Δόσης για Χρήση τους στο Πλάνο Θεραπείας</b>	
9.1 Εισαγωγή	152
9.2 Πειραματική Μέθοδος	153
9.2.1 Λόγοι Χρήσης Εικόνων Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης- Συγχώνευσης	153
9.2.2 Τεχνική Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης- Συγχώνευσης Εικόνων AMΣ και ΥΤ	156
9.2.3 Λήψη και Ανασυνθετική Κανονικοποίηση-Συγχώνευση Εικόνων AMΣ, ΥΤ και Παραμετρικών Πινάκων Δόσης	158
9.3 Αποτελέσματα	160
9.3.1 Εικόνες Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης AMΣ και ΥΤ	160

9.3.2 Εικόνες Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης ΑΜΣ και ΥΤ με Παραμετρικούς Χάρτες Δόσης	161
9.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	163
9.5 Συμπεράσματα	166
<b>10 Συμπεράσματα - Μελλοντικοί Στόχοι</b>	169
10.1 Συμπεράσματα	16*
10.2 Μελλοντικοί Στόχοι	171
<b>Παράρτημα</b>	172

---

## Γενικό Μέρος

---

## Ακτινοθεραπεία

### 1.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Σύμφωνα με την Διεθνή Επιτροπή Έρευνας Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer), το 2008 προκλήθηκαν παγκοσμίως 7,6 εκατομμύρια θάνατοι από τα 12,7 εκατομμύρια διαγνώσεων νέων περιπτώσεων καρκίνου [1]. Ο καρκίνος είναι μια γονιδιακή και κυτταρική διαταραχή, που μπορεί να προέλθει από όλα τα είδη κυττάρων και οργάνων με πολυπαραγοντική αιτιολογία. Η διαταραχή αυτή, όταν εξελιχθεί σε ασθένεια, χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση καρκινικών (μη φυσιολογικών ) κυττάρων. Αν η εξάπλωση αυτή δεν ελεγχτεί, είναι δυνατό να προκαλέσει θάνατο. Στις μέρες μας εκτιμάται ότι ο καρκίνος μπορεί να οφείλεται είτε σε εξωτερικούς παράγοντες (κάπνισμα, μολυσματικούς οργανισμούς, χημικά, ακτινοβολία) είτε σε εσωτερικούς παράγοντες (κληρονομικές μεταλλάξεις, ορμόνες, άνοσες συνθήκες, μεταλλάξεις προερχόμενες από τον μεταβολισμό). Αυτοί οι παράγοντες είναι πιθανό να δράσουν είτε μαζί είτε διαδοχικά για την έναρξη ή για την εξάπλωση της καρκινογένεσης. Είναι δυνατό να περάσουν δέκα ή και παραπάνω χρόνια από την έκθεση σε εξωτερικούς παράγοντες μέχρι την ανίχνευση του καρκίνου [2]. Την τελευταία δεκαετία, έχει σημειωθεί μία σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των πρώιμων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων του καρκίνου, στη πρόωρη διάγνωση και στην ανάπτυξη των νέων τεχνικών θεραπειών.



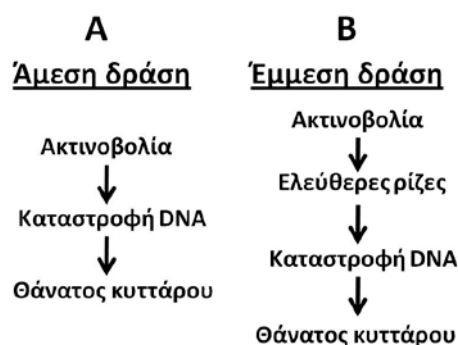
**Εικόνα 1.1:** Συνδυαστική δράση χειρουργικής θεραπείας, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας για τη αντιμετώπιση του καρκίνου.

Μετά την εφεύρεση της ακτινοβολίας ακτίνων Χ από τον Conrad Roentgen το 1895, εκτιμήθηκε άμεσα η κλινική χρησιμότητα της ακτινοβολίας για τη θεραπεία του καρκίνου. Από τότε η χρήση της ακτινοβολίας ακτίνων Χ για τη θεραπεία του

καρκίνου – Ακτινοθεραπεία, σε συνδυασμό με τη χειρουργική και τη χημειοθεραπεία, αποτελεί μία σημαντική τεχνική για την καταπολέμηση του καρκίνου (Εικόνα 1.1). Σημειώνεται ότι περίπου το 50% των καρκινοπαθών θα δεχτούν ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της ασθένειας τους και εκτιμάται ότι η εφαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία θα συνεισφέρει περίπου κατά 40% για τη θεραπεία της ασθένειας. Η αλματώδης πρόοδος σε αυτόν τον κλάδο, συνεχίζει να ενισχύεται με την ανάπτυξη των απεικονιστικών τεχνικών, των υπολογιστικών συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας, των συστημάτων παραγωγής ακτίνων Χ όπως και με την κατανόηση της ακτινοβιολογίας της ακτινοθεραπείας [3].

## 1.2 Αρχές Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοβολία είναι ένας φυσικός παράγοντας, που χρησιμοποιείται για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η ακτινοβολία που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία, είναι κατά κανόνα ιοντίζουσα ακτινοβολία. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία όταν αλληλεπιδρά με την ύλη δημιουργεί ιόντα (ηλεκτρικά φορτισμένα σωματίδια) και εναποθέτει ενέργεια στα κύτταρα των ιστών από τα οποία διέρχεται. Αυτή η εναπόθεση ενέργειας μπορεί να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα ή να προκαλέσει γενετικές αλλαγές που θα επιφέρουν το θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία υψηλής ενέργειας καταστρέφει το γενετικό υλικό (δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ- DNA) των κυττάρων, εμποδίζοντας την ικανότητα τους για περαιτέρω διαίρεση και πολλαπλασιασμό [4]. Η δράση της ακτινοβολίας στο DNA είναι (α) είτε άμεση (β) είτε έμμεση (Εικόνα 2). Κατά την άμεση δράση, η ακτινοβολία αλληλεπιδρά κατευθείαν με το γενετικό υλικό και το καταστρέφει. Κατά την έμμεση δράση, η ακτινοβολία προκαλεί ραδιολύση (radiolysis) των μορίων του νερού, δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες φορτίων, οι οποίες αλληλεπιδρούν με το DNA και το καταστρέφουν.



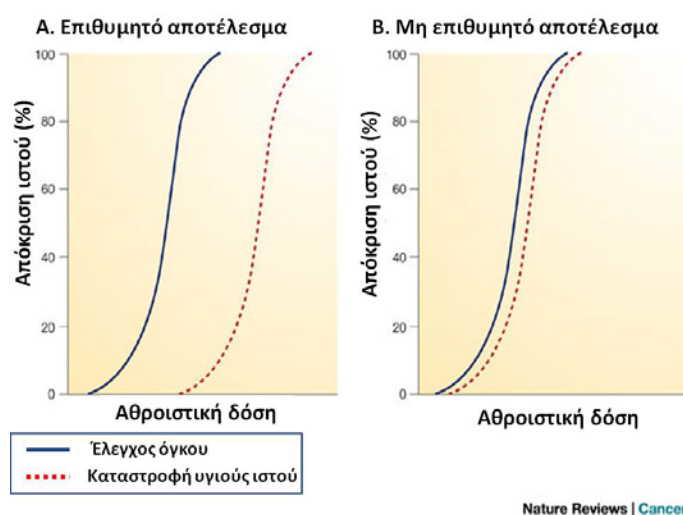
Εικόνα 1.2: Άμεση και έμμεση δράση της ακτινοβολίας σε κυτταρικό επίπεδο.

Αν και η ακτινοβολία καταστρέφει τόσο υγιή όσο και καρκινικά κύτταρα, ο στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η μεγιστοποίηση της δόσης της ακτινοβολίας στα



καρκινικά κύτταρα (όγκος- στόχος) και η ελαχιστοποίηση της επιβάρυνσης των γειτονικών φυσιολογικών κυττάρων. Συνήθως, τα φυσιολογικά κύτταρα μπορούν να επιδιορθωθούν μόνα τους γρηγορότερα από τα καρκινικά, επανακτώντας τη φυσιολογική τους λειτουργία. Αντίθετα, τα καρκινικά κύτταρα δεν είναι γενικά τόσο αποτελεσματικά στην επιδιόρθωση των βλαβών τους από την ακτινοβολία όσο τα φυσιολογικά.

Η παραπάνω διαφορά στις ακτινοβιολογικές ιδιότητες των φυσιολογικών και των καρκινικών κυττάρων, αξιοποιείται στην ακτινοθεραπεία. Συγκεκριμένα, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται κλασματικά σε συνεδρίες για μερικές εβδομάδες και όχι μια μόνο φορά (εφάπαξ). Με την εφαρμογή των συνεδριών αξιοποιείται και ενισχύεται το πλεονέκτημα επιβίωσης των φυσιολογικών ιστών σε σύγκριση με τα καρκινικά κύτταρα, το οποίο βασίζεται στην διαφορετική ταχύτητα επιδιόρθωσης των θανατηφόρων βλαβών που δημιουργούνται από την έκθεση των ιστών στην ακτινοβολία. Η ανταπόκριση αυτή των ιστών στην ακτινοβολία ονομάζεται ακτινοευαισθησία. Όσο περισσότερο ακτινοευαίσθητος είναι ένας όγκος τόσο πιο γρήγορα καταστρέφεται και τόσο μικρότερη είναι η επιβάρυνση των υγιών γειτονικών ιστών (Εικόνα 1.3α), ενώ όσο λιγότερο ακτινοευαίσθητος είναι ένας όγκος τόσο μεγαλύτερη είναι η επιβάρυνση των υγιών γειτονικών ιστών (Εικόνα 1.3β). Επιπλέον, τα φυσιολογικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται πιο αργά σε σύγκριση με τον ραγδαίο πολλαπλασιασμό των καρκινικών, με συνέπεια να έχουν περισσότερο χρόνο για την επιδιόρθωση των βλαβών τους πριν την εφαρμογή της επόμενης συνεδρίας.



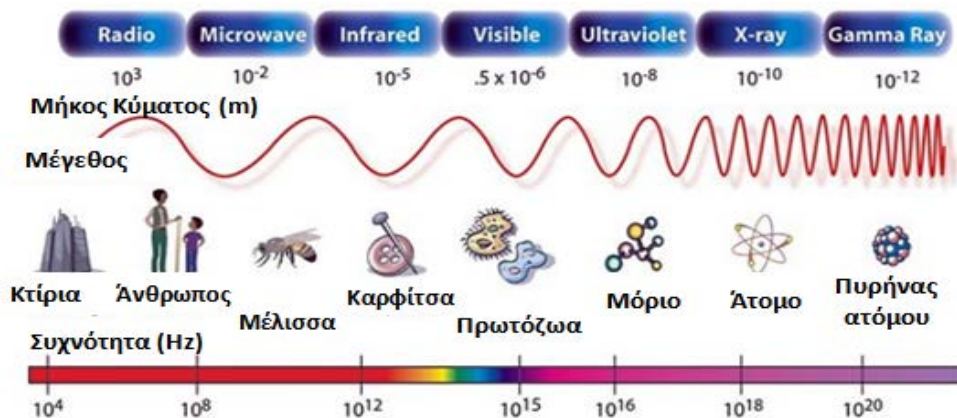
Εικόνα 1.3: α) Μεγάλη ακτινοευαισθησία όγκου και β) μικρή ακτινοευαισθησία όγκου.

Στην ακτινοθεραπεία, η χορήγηση της ακτινοβολίας μπορεί να είναι είτε για τη ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση ενός καρκινικού όγκου (θεραπευτική/ ριζική ακτινοθεραπεία), ή την ενίσχυση ή συμπλήρωση του θεραπευτικού αποτελέσματος της χειρουργικής (επικουρική, συμπληρωματική ακτινοθεραπεία), είτε για την ανακούφιση του ασθενούς από τα ενοχλητικά συμπτώματα που οφείλονται στην

κακοήθεια (παρηγορητική/ ανακουφιστική ακτινοθεραπεία). Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές τεχνικές (όπως χειρουργική, χημειοθεραπεία) ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα [5]. Αν χορηγηθεί πριν τη χειρουργική επέμβαση, η ακτινοβολία στοχεύει στην συρρίκνωση του όγκου. Ενώ αν χορηγηθεί μετά την επέμβαση, η ακτινοβολία στοχεύει στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που πιθανά απόμειναν.

### 1.3 Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας

Δύο είναι τα είδη ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, η ηλεκτρομαγνητική και η σωματιδιακή. Στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, η ενέργεια μεταφέρεται με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, αντίθετα στη σωματιδιακή η ενέργεια μεταφέρεται με τη μορφή σωματιδίων. Συγκεκριμένα, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία είναι οι ακτίνες γ και οι ακτίνες Χ. Οι ακτίνες αυτές έχουν τις ίδιες φυσικές και βιολογικές ιδιότητες, αλλά διαφορετικό μήκος κύματος εξαιτίας της διαφορετικής προέλευσης τους (Εικόνα 1.4). Οι ακτίνες γ προέρχονται από πυρήνες ραδιενεργών ισοτόπων, όπως κοβάλτιο, καίσιο, ιρίδιο. Από την άλλη, η σωματιδιακή ακτινοβολία περιλαμβάνει τα σωματίδια α, τα σωματίδια β και πρωτόνια. Τα σωματίδια α είναι πυρήνες ηλίου (He), τα σωματίδια β είναι ηλεκτρόνια (e).



Εικόνα 1.4: Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα.

Η ακτινοθεραπεία διακρίνεται σε δύο μορφές ανάλογα με την απόσταση της πηγής της ακτινοβολίας από τον καρκινικό όγκο, σε: α) εξωτερική ακτινοθεραπεία ή τηλεθεραπεία και β) εσωτερική ακτινοθεραπεία. Στην εξωτερική ακτινοθεραπεία που είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος, η πηγή ακτινοβολίας βρίσκεται έξω από το σώμα του ασθενή. Η πηγή αυτή παράγει ακτινοβολία υψηλής ενέργειας για την καταστροφή του καρκινικού όγκου. Αντίθετα, στην εσωτερική ακτινοθεραπεία η πηγή ακτινοβολίας βρίσκεται μέσα στο σώμα του ασθενούς κοντά στην περιοχή ενδιαφέροντος. Και οι δύο μορφές ακτινοθεραπείας στοχεύουν στην μεγιστοποίηση της δόσης ακτινοβολίας στον όγκο- στόχο και παράλληλα στην προστασία των

υγιών παρακείμενων ιστών. Για την επίτευξη του παραπάνω στόχου δόθηκε ώθηση για συνεχή έρευνα και βελτίωση των τεχνικών ακτινοθεραπείας, με αποτέλεσμα σήμερα να υπάρχουν διαφορετικές τεχνικές ακτινοθεραπείας ανάλογα με τις εκάστοτε θεραπευτικές ανάγκες.

### **Τεχνικές Εξωτερικής Ακτινοθεραπείας**

Οι εξωτερικές τεχνικές ακτινοθεραπείας χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) τεχνικές Τηλεθεραπείας και β) τεχνικές Στερεοταξίας [6].

#### **A) Οι τεχνικές Τηλεθεραπείας περιλαμβάνουν:**

- i. τη Δυσδιάστατη Συμβατική Ακτινοθεραπεία (2D Conventional Radiotherapy).  
Η τεχνική αυτή είναι η παλαιότερη και η απλούστερη μέθοδος ακτινοθεραπείας. Ο σχεδιασμός θεραπείας γίνεται σε δύο διαστάσεις, από δύο κάθετες εικόνες που λαμβάνονται από τον ασθενή. Βασικό της μειονέκτημα είναι ότι οι υγιείς ιστοί ακτινοβολούνται με την ίδια ένταση που ακτινοβολούνται και οι καρκινικοί.
- ii. την Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiotherapy).  
Στην τεχνική αυτή, ο σχεδιασμός θεραπείας γίνεται σε τρεις διαστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη την τρισδιάστατη μορφή του όγκου-στόχου, ακτινοβολώντας με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια τον όγκο και παράλληλα προστατεύοντας του παρακείμενους υγιείς ιστούς.
- iii. την Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης Δέσμης (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT).  
Βασική αρχή αυτής της μεθόδου είναι ότι η χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας διαμορφώνεται σε τρεις διαστάσεις ανάλογα με το σχήμα του όγκου μέσω της διαμόρφωσης της έντασης της δέσμης ακτινοβολίας.
- iv. την Καθοδηγούμενη από Απεικόνιση Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy, IGRT).  
Είναι μια βελτιωμένη τεχνική και της IMRT και της 3D CRT, όπου λαμβάνονται εικόνες κατά την διάρκεια της θεραπείας. Με την τεχνική αυτή λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές στην θέση του όγκου από την κίνηση των γειτονικών οργάνων, όπως και αλλαγές από τη συρρίκνωση του όγκου κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη προστασία των γειτονικών υγιών ιστών.
- v. την Τομοθεραπεία (Tomotherapy).  
Η τεχνική αυτή αποτελεί συνδυασμό της IMRT της IGRT, η καινοτομία της βασίζεται στο γεγονός ότι η ακτινοβολία χορηγείται ανά τομή στον ασθενή.
- vi. την Ακτινοθεραπεία Βαρέων Σωματίων (Heavy particle Radiotherapy).  
Σε αυτή τη μορφή ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούνται βαρέα σωματίδια, όπως πρωτόνια, νετρόνια για την καταστροφή του καρκινικού όγκου. Με τις τεχνικές αυτές, οι δέσμες στοχεύουν πιο άμεσα στους όγκους- στόχους, προστατεύοντας περισσότερο τους υγιείς ιστούς.
- vii. την Ολόσωμη Ακτινοθεραπεία ( Total Body Irradiation).  
Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται σε συγκεκριμένα είδη καρκίνου, όπου ακτινοβολείται όλο το σώμα του ασθενούς.

**B) Οι τεχνικές Στερεοταξίας περιλαμβάνουν:**

- i) την τεχνική Gamma Knife
- ii) την τεχνική CyberKnife.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας ή της ακτινοχειρουργικής αποτελεί η χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας σε μεγάλης ακρίβειας προσδιορισμένο στόχο. Η ονομασία της βασίζεται σε δύο λόγους: α)στην ακτινοβολία που κατευθύνεται προς ένα στερεοτακτικά προσδιορισμένο όγκο-στόχο καταστρέφοντας τον σαν να χειρουργείται αναίμακτα και β)στην ακινητοποίηση του μέρους του σώματος που θα ακτινοβοληθεί, θωρακίζοντας παράλληλα τους γειτονικούς ιστούς.

**Τεχνικές Εσωτερικής Ακτινοθεραπείας**

Οι εσωτερικές τεχνικές ακτινοθεραπείας χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες:

**A) Βραχυθεραπεία.**

Η τεχνική αυτή ακτινοθεραπείας περιλαμβάνει τη χρήση κλειστών πηγών ακτινοβολίας, οι οποίες εμφυτεύονται στο σώμα του ασθενή. Το εμφύτευμα τοποθετείται μέσα ή κοντά στον όγκο για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Ανάλογα με τη θέση των πηγών προς τον όγκο, τη διάρκεια μίας εφαρμογής ή του ρυθμού δόσης της ακτινοβολίας ανά ώρα, καθώς και τον τρόπο μεταφοράς των πηγών στον όγκο- στόχο, η βραχυθεραπεία διαφοροποιείται ανάλογα.

**B) Θεραπεία Ανοικτών Πηγών.**

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τη χρήση ραδιοϊσοτόπων, που χορηγούνται ενδοφλέβια ή μέσω κατάποσης για τη θεραπεία των καρκινικών ιστών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η θεραπεία του θυρεοειδή αδένος.

**Γ) ΡαδιοΑνοσοΘεραπεία (RadioImmunoTherapy).**

Κατά την τεχνική αυτή συνδυάζεται η ακτινοβολία μαζί με το ανοσοποιητικό σύστημα για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, μέσω ραδιοσημασμένων αντισωμάτων. Συγκεκριμένα, ορισμένοι όγκοι περιέχουν ειδικά αντιγόνα, τα οποία παράγουν ειδικά αντισώματα για αυτούς τους όγκους. Τα αντισώματα αυτά παράγονται στα εργαστήρια και επισημάνονται με ραδιενεργές ουσίες. Τα επισημασμένα αντισώματα εισέρχονται στον οργανισμό και συνδέονται με τα αντιγόνα του όγκου, καταστρέφοντας τα. Η επιτυχία της θεραπείας αυτής σχετίζεται με την επιλογή των κατάλληλων ραδιενεργών ουσιών καθώς και με τον καθορισμό της κατάλληλης δόσης ακτινοβολίας.

**1.4 Συνήθεις Τεχνικές Ακτινοθεραπείας Κεντρικού Νευρικού Συστήματος**

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Οι όγκοι του ΚΝΣ, καλοήθεις ή κακοήθεις, δεν εμφανίζονται συχνά,

αποτελούν περίπου το 3% όλων των ειδών κακοήθειας [7]. Ακόμα όμως και οι καλοήθεις όγκοι του ΚΝΣ μπορεί να γίνουν επικίνδυνοι, εξαιτίας της ύπαρξης τους στον εγκέφαλο προκαλώντας ακόμα και θάνατο. Για τον λόγο αυτό, η ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντικό μέρος της θεραπείας τους.

Συνήθως για τη θεραπεία όγκων του ΚΝΣ χρησιμοποιείται εξωτερική ακτινοθεραπεία. Η πιο παλιά τεχνική εξωτερικής ακτινοθεραπείας είναι η δυσδιάστατη συμβατική ακτινοθεραπεία. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την εφαρμογή δύο ή τριών δεσμών ακτινοβολίας σε διαφορετικές κατευθύνσεις γύρω από τον όγκο-στόχο. Η διάταξη των δεσμών σχεδιάζεται χρησιμοποιώντας δισδιάστατες εικόνες που παρέχονται από ακτινοσκοπικό εξομοιωτή. Δυστυχώς με την εφαρμογή αυτή οι υγιείς όγκοι ακτινοβολούνται με την ίδια ένταση που ακτινοβολείται και ο όγκος-στόχος. Το γεγονός αυτό προκαλεί ανεπιθύμητη ισχυρή και μακρόχρονη τοξικότητα, που επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς, ακόμα και όταν έχει θεραπευτεί από την κακοήθεια [8].

Τις τελευταίες δεκαετίες, η τεχνολογική ανάπτυξη έχει επιτρέψει την επιτυχή αντιμετώπιση πολλών περιορισμών της συμβατικής δυσδιάστατης τεχνικής ακτινοθεραπείας. Οι τεχνολογικές καινοτομίες στις απεικονιστικές τεχνικές έχουν επιτρέψει τον ακριβή προσδιορισμό του όγκου. Επίσης, με την ανάπτυξη των τρισδιάστατων πλάνων θεραπείας έχει βελτιωθεί η στόχευση των όγκων και παράλληλα η προστασία των υγιών ιστών. Οι θεμελιώδεις ανατομικές και δοσιμετρικές πληροφορίες που παρέχουν τα πλάνα θεραπείας, επιτρέπουν τον ακριβή υπολογισμό της δόσης ακτινοβολίας και τη δυνατή και συστηματική μείωση της ακτινικής επιβάρυνσης των υγιών παρακείμενων ιστών. Σήμερα, οι πιο συνηθισμένες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία νεοπλασιών του ΚΝΣ είναι : α) η Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiotherapy), β) η Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης Δέσμης (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT), γ) η Καθοδηγούμενη από Απεικόνιση Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy, IGRT), δ) η Ακτινοθεραπεία Βαρέων Σωματίων (Heavy particle Radiotherapy) και ε) η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική ή η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (Stereotactic Radiosurgery/ Stereotactic Radiation Therapy) [9].

### **Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiotherapy)**

Κύρια χαρακτηριστικά της μεθόδου αποτελεί ο τρισδιάστατος προσδιορισμός του όγκου-στόχου, το τρισδιάστατο σύστημα πλάνου θεραπείας και το τρισδιάστατο σύστημα παραγωγής ακτινοβολίας. Ο ακριβής προσδιορισμός του όγκου-στόχου επιτυγχάνεται μέσω ανατομικών και λειτουργικών τεχνικών απεικόνισης. Ο σχεδιασμός θεραπείας επιτυγχάνεται: α) είτε με τον κανονικό τρόπο σχεδιασμού (forward planning), όπου σχεδιάζονται οι ομοιόμορφης έντασης δέσμες που παράγουν πεδίο ακτινοβολίας ίδιου σχήματος με αυτό του όγκου-στόχου, β) είτε με τον αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας, όπου οι δέσμες διαμορφώνονται με τη

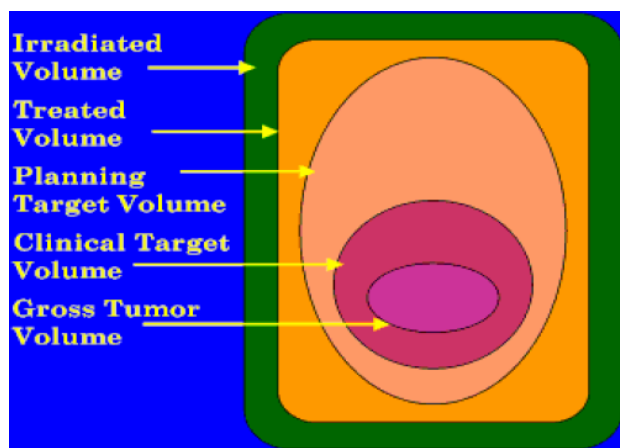
χρήση πολλών δεσμών διαμορφούμενης έντασης, ώστε να μεγιστοποιηθεί η δόση στον όγκο-στόχο και να ελαχιστοποιηθεί η επιβάρυνση των γειτονικών υγιών ιστών [10]. Το σύστημα παραγωγής ακτινοβολίας μπορεί να παράγει συνεπίπεδες δέσμες ομοιόμορφης έντασης και μη συνεπίπεδες δέσμες διαμορφούμενης έντασης με τη χρήση των κατευθυντήρων πολλών φύλλων (Multi Leaf Collimators, MLC).

Η εφαρμογή μίας Τρισδιάστατης Σύμμορφης Ακτινοθεραπείας [11], αποτελείται από τέσσερις επιμέρους διαδικασίες:

i) Απόκτηση δεδομένων ασθενή.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ακριβής προσδιορισμός της θέσης του όγκου. Για αυτό το λόγο, είναι απαραίτητη η χρήση απεικονιστικών μεθόδων μεγάλης ακρίβειας. Η πιο συνηθισμένη απεικονιστική μέθοδος είναι η Υπολογιστική Τομογραφία (Computed Tomography). Παρόλα αυτά, οι εικόνες ΥΤ μπορούν να συγχωνευθούν (image co-registration) είτε με εικόνες Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (NMR), είτε με σπινθηρογραφήματα (SPECT- PET).

Αρχικά λοιπόν, οι ασθενείς τοποθετούνται στον ΥΤ, με την ίδια θέση με την οποία θα τοποθετηθούν στον γραμμικό επιταχυντή. Πραγματοποιείται σάρωση της περιοχής ενδιαφέροντος, λαμβάνονται εγκάρσιες τομές, οι οποίες εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας. Στη συνέχεια, ο ακτινοθεραπευτής σχεδιάζει σε όλες τις τομές τον όγκο- στόχο και τους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς, όπως φαίνονται στις τομές της ΥΤ. Συγκεκριμένα σχεδιάζεται ο όγκος (Gross Tumor Volume, GTV), η βλάβη με τη μικροσκοπική της εξέλιξη (Clinical Target Volume, CTV) και ο τελικός όγκος που θα ακτινοβοληθεί (Planning Target Volume, PTV), ο οποίος λαμβάνει όλα τα πιθανά γεωμετρικά σφάλματα που μπορεί να πραγματοποιηθούν κατά τη θεραπεία (Εικόνα 1.5), λόγω κίνησης οργάνων, τοποθέτησης ασθενούς κλπ.



Εικόνα 1.5: Ορισμός όγκων- στόχων.

ii) Τρισδιάστατος σχεδιασμός θεραπείας.

Τα δεδομένα που παρέχονται από την προηγούμενη διαδικασία χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της τρισδιάστατης απεικόνισης κάθε δομής ενδιαφέροντος με τη χρήση κατάλληλη λογισμικού. Ακολουθεί ο ορισμός της γεωμετρίας των πεδίων ακτινοβολίας για τη βελτιστοποίηση της κατανομής της δόσης, χρησιμοποιώντας την προβολή beam's eye view (BEV). Η προβολή BEV αποτελεί μέρος του τρισδιάστατου σχεδιασμού θεραπείας και είναι ένα εργαλείο που επιτρέπει στον

παρατηρητή να δει την κατανομή της δόσης μέσα στο σώμα σε τρεις διαστάσεις, κατά μήκος του κεντρικού άξονα του πεδίου ακτινοβολίας. Με τη χρήση αυτής της προβολής, μπορεί να απεικονιστεί η είσοδος και η έξοδος της δέσμης από το σώμα του ασθενή και να τροποποιηθεί ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα. Επίσης με την προβολή αυτή, είναι δυνατός ο έλεγχος αλλά και ο υπολογισμός των γωνιών πρόσπτωσης της δέσμης, όπως και ο αριθμός των δεσμών, με σκοπό την μέγιστη προσαρμογή της κατανομής της δόσης στον όγκο- στόχο και παράλληλα την προστασία των γειτονικών φυσιολογικών ιστών. Με τις πληροφορίες αυτές ορίζεται το σχήμα του πεδίου ακτινοβολίας με τη χρήση των κατευθυντήρων πολλών φύλλων MLC που διαθέτει ο γραμμικός επιταχυντής. Οι κατευθυντήρες αυτοί βρίσκονται στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή, ελέγχονται από υπολογιστή και τα διάφορα φύλλα μπορούν να κινούνται για τη δημιουργία του επιθυμητού σχήματος του πεδίου ακτινοβολίας.

iii) Τρισδιάστατη χορήγηση δόσης και βελτιστοποίηση.

Κατά την διαδικασία αυτή, εκτιμάται το πλάνο θεραπείας με τη χρήση διαφόρων εργαλείων, όπως των ισοδοσιακών καμπύλων, των ιστογραμμάτων δόσης-όγκου και της εκτίμησης ακτινοβιολογικών παραμέτρων. Συγκεκριμένα, αξιολογείται η κατανομή δόσης στον όγκο-στόχο και στους υγιείς ιστούς, ώστε να μεγιστοποιείται η δόση στο PTV και συγχρόνως να ελαχιστοποιείται στους γειτονικούς υγιείς. Όταν τα παραπάνω δεν ικανοποιούνται, το πλάνο τροποποιείται. Ο ακριβής υπολογισμός της κατανομής της δόσης πραγματοποιείται με τη χρήση προγραμμάτων εξομοίωσης, με συνηθέστερη τεχνική την Monte Carlo. Όταν το πλάνο θεραπείας έχει ελεγχθεί και εγκριθεί, οι υπολογισμοί του πλάνου θεραπείας μεταφέρονται στο γραμμικό επιταχυντή, ώστε με τον κατάλληλο προγραμματισμό των MLC, καθώς και την περιστροφή της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή και του κρεβατιού να μπορεί να εφαρμοστεί το συγκεκριμένο πλάνο θεραπείας. Επιπλέον, με την ολοκλήρωση του πλάνου θεραπείας, το σύστημα σχεδιασμού παρέχει ψηφιακά ανακατασκευασμένες εικόνες (Digital Reconstructed Radiographs, DRRs), στις οποίες διακρίνονται οι διάφορες ανατομικές δομές σε σχέση με τα πεδία ακτινοβολίας.

iv) Επιβεβαίωση και εκτέλεση θεραπείας.

Πριν την πραγματοποίηση της θεραπείας, επαληθεύεται η ακρίβεια και η εγκυρότητα του πλάνου θεραπείας μέσω ακτινοσκοπικής επαλήθευσης του σε εξομοιωτή. Συγκεκριμένα, ο εξομοιωτής είναι ένα ακτινοσκοπικό μηχάνημα ίδιας γεωμετρίας με τον γραμμικό επιταχυντή σε σχέση με την κεφαλή και το κρεβάτι, με τη διαφορά όμως ότι εκπέμπονται ακτίνες X χαμηλής ενέργειας, σε σχέση με αυτές που εκπέμπονται από τον γραμμικό επιταχυντή. Ο ακτινοθεραπευτής ακτινοβολεί τον ασθενή με πεδίο ίδιων διαστάσεων με το πεδίο ακτινοβολίας, εφαρμόζοντας την ίδια απόσταση πηγής σώματος ασθενή με αυτή που ορίζεται από το πλάνο θεραπείας. Αφού ολοκληρωθεί ο έλεγχος και η σύμπτωση όλων των πεδίων ακτινοβολίας, τοποθετούνται τα σημάδια εισόδου των κέντρων των δεσμών πάνω στο σώμα του ασθενή (PINs). Στο τέλος, ο ασθενής τοποθετείται στο κρεβάτι του γραμμικού επιταχυντή, στην ίδια θέση με αυτή που ήταν τοποθετημένος και στον εξομοιωτή. Το κρεβάτι μετακινείται, έτσι ώστε το σύστημα συντεταγμένων του ασθενή (ισόκεντρο) να ταυτιστεί με το σύστημα συντεταγμένων του δωματίου του

επιταχυντή. Η ταύτιση αυτή πραγματοποιείται με τη βοήθεια ενός συστήματος λέιζερ που διαθέτει ο γραμμικός επιταχυντής, καθώς και με τα σημάδια του σώματος του ασθενή. Όταν επιτευχθεί η σωστή τοποθέτηση του ασθενή, εκτελείται η θεραπεία.

### **Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης Δέσμης (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)**

Η τεχνική αυτή είναι μία εξελιγμένη μορφή της Τρισδιάστατης Σύμμορφης Ακτινοθεραπείας (3D CRT). Συγκριτικά με την 3D CRT, ακολουθείται η ίδια διαδικασία αλλά έχει δύο επιπλέον ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, που την καθιστούν ξεχωριστή: α) τη μη ομοιόμορφη κατανομή δέσμης και β) τον αντίστροφο σχεδιασμό θεραπείας [12].

#### Α) Δέσμες Διαμορφούμενης Έντασης

Η μεταβολή της έντασης της δέσμης επιτυγχάνεται με δύο τρόπους :

- i) με δυναμικούς κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (Dynamic Multi Leaf Collimator, DMLC). Τα φύλλα κινούνται συνεχόμενα και διαμορφώνουν την ένταση της δέσμης κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης.
- ii) με την τεχνική «step-and-shoot». Τα φύλλα μετακινούνται, όταν ο ασθενής δεν ακτινοβολείται και βρίσκονται στην ίδια θέση μέχρι να απορροφηθεί η προκαθορισμένη δόση.

Με τους παραπάνω τρόπους, η κάθε δέσμη ακτινοβολίας υποδιαιρείται σε εκατοντάδες υποδέσμες, καθεμία από τις οποίες έχει ομοιόμορφη ένταση. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να δημιουργηθεί μία μη ομοιόμορφη κατανομή δόσης, η οποία να έχει το ίδιο σχήμα με τον όγκο ακτινοβολήσης (PTV), προστατεύοντας παράλληλα τους υγιείς ιστούς.

#### Β) Αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας.

Στην Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας γίνεται με κανονικό τρόπο σχεδιασμού (forward planning), βασιζόμενος στις ικανότητες του σχεδιαστή του πλάνου για τον αριθμό, το σχήμα και τη γωνία των δεσμών. Αντίθετα, ο αντίστροφος σχεδιασμός πλάνου θεραπείας καθορίζει το αποτέλεσμα του πλάνου σύμφωνα με τη δόση που πρέπει να λάβει ο όγκος-στόχος και τον περιορισμό ακτινοβολήσης των γειτονικών υγιών ιστών. Με άλλα λόγια, σε αυτή την τεχνική το υπολογιστικό σύστημα καθορίζει την ένταση των δεσμών ακτινοβολίας, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή διαμόρφωση που ταιριάζει με το επιθυμητό πλάνο. Συγκεκριμένα, αποτυπώνεται η εισαγωγή κάθε υποδέσμης διαμέσου του σώματος του ασθενή, δημιουργώντας μία αρχική κατανομή δόσης. Μια μικρή αλλαγή μπορεί να γίνει στην βαρύτητα της συγκεκριμένης υποδέσμης, η οποία είναι αποδεκτή μόνο όταν βελτιώνει την κατανομή δόσης. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για όλες τις υποδέσμες μίας περιστροφής και πρέπει να καταλήξει σε βελτιωμένο πλάνο θεραπείας. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται για όλες τις περιστροφές που είναι δυνατό να υπάρχουν στο πλάνο θεραπείας, μέχρι να παρατηρηθεί περαιτέρω βελτίωση. Με την εφαρμογή αυτής της τεχνικής



δημιουργείται η βέλτιστη επιθυμητή ένταση κάθε υποδέσμης, για την παραγωγή της κατάλληλης κατανομής δόσης. Όλοι αυτοί οι υπολογισμοί είναι αδύνατον να πραγματοποιηθούν με τον κανονικό τρόπο σχεδιασμού.

Σύμφωνα με αυτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της IMRT, επιτυγχάνεται: α) βελτιστοποίηση της κατανομής της δόσης μέσα στον ακτινοβολούμενο όγκο, προστατεύοντας τους γειτονικούς υγιείς ιστούς, β) αυξανόμενη ταχύτητα και μικρότερου βαθμού πολυπλοκότητα της εκάστοτε θεραπείας, γ) ποσοτικοί παράμετροι εκτίμησης των ακτινοβιολογικών αποτελεσμάτων και δ) ρύθμιση του βέλτιστου πλάνου θεραπείας σε σχέση με το υπάρχον σύστημα ακτινοθεραπείας, συνυπολογίζοντας τους πρακτικούς περιορισμούς του συστήματος.

Παρόλα αυτά, βασικό μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι ο χρόνος ακτινοβόλησης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ύπαρξη του μεγάλου αριθμού δεσμών που χρησιμοποιούνται και στην πολυπλοκότητα του πλάνου θεραπείας. Επίσης, όταν χρησιμοποιούνται πολλές δέσμες με υψηλό βαθμό διαμόρφωσης, αυξάνεται η ακτινοβολία λόγω σκέδασης και διαρροής. Οι ανεπιθύμητες αυτές πηγές ακτινοβολίας εισάγουν αβεβαιότητα στον υπολογισμό της δόσης από το σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, μειώνοντας την απόδοση της ακτινοβόλησης. Τέλος, τονίζεται το γεγονός ότι τόσο η Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία, όσο και η Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης Δέσμης δεν λαμβάνουν υπόψη τα σφάλματα που προέρχονται από την κίνηση του όγκου-στόχου λόγω αναπνοής, αλλά και από την μείωση του μεγέθους του όγκου μετά την θεραπεία.

### **Καθοδηγούμενη από Απεικόνιση Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy, IGRT)**

Το καινοτόμο αυτής της τεχνικής είναι η ικανότητα απεικόνισης του όγκου, αμέσως πριν την εφαρμογή της θεραπείας, για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων που σχετίζονται με τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης του όγκου-στόχου καθώς και με την τοποθέτηση του ασθενή. Κατά τη διάρκεια μίας ακτινοθεραπείας, ο όγκος – στόχος κινείται εξαιτίας της αναπνοής, και μετά την εφαρμογή ορισμένων συνεδριών ο όγκος μπορεί να αλλάξει μέγεθος, εξαιτίας της συρρίκνωσης που υφίσταται από την ακτινοβολία. Επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί ότι η μη ακριβής τοποθέτηση του ασθενή στη θέση θεραπείας και η πιθανή κίνηση του όγκου μέσα στον οργανισμό του ασθενή επηρεάζουν την απόδοση της θεραπείας, διότι είτε δεν ακτινοβολείται ολόκληρος ο όγκος-στόχος είτε επιβαρύνονται αρκετά οι γειτονικοί υγιείς ιστοί. Όλα αυτά τα σφάλματα είναι δυνατό να περιοριστούν σε πολύ μεγάλο βαθμό, αν πριν την εφαρμογή κάθε θεραπείας απεικονίζεται η περιοχή ενδιαφέροντος και οι αλλαγές που παρατηρούνται τροποποιούν το πλάνο θεραπείας που εφαρμόζεται κάθε φορά. Ένα ιδανικό σύστημα Καθοδηγούμενης από Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας επιτρέπει την απόκτηση εικόνων πριν από την εφαρμογή κάθε συνεδρίας, με βάση τις οποίες το πλάνο θεραπείας τροποποιείται και ελαχιστοποιούνται τα πιθανά σφάλματα. Στόχος της IGRT είναι ο περιορισμός

των αβεβαιοτήτων στον προσδιορισμό της θέσης του όγκου-στόχου, ακτινοβολώντας μόνο την επιθυμητή περιοχή, που δύναται να αλλάζει ανά συνεδρία προστατεύοντας περισσότερο τους γειτονικούς υγιείς ιστούς [13].

Ένα σύνηθες σύστημα IGRT αποτελείται από: α)ειδικό κρεβάτι που μπορεί να περιστρέφεται και στις τρεις διαστάσεις, β)ένα γραμμικό επιταχυντή που εκπέμπει ιοντίζουσα ακτινοβολία, γ)μία κεφαλή ή ένα βραχίονα που στηρίζει τον γραμμικό επιταχυντή και το απεικονιστικό σύστημα, δ)ένα ή περισσότερα απεικονιστικά συστήματα, για την παραγωγή εικόνων ώστε να προσδιορίζεται η θέση του όγκου-στόχου με ακρίβεια, ε)ειδικό λογισμικό για τον έλεγχο της θέσης θεραπείας, του πλάνου θεραπείας, τον προσδιορισμό του όγκου και για τη διασφάλιση ποιότητας του συστήματος και στ)κατάλληλο εξοπλισμό (πχ ειδικές οθόνες) για τη διευκόλυνση της διεξαγωγής της θεραπείας. Σήμερα υπάρχουν τέσσερα διαφορετικά είδη συστημάτων Καθοδηγούμενης από Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας, όπου επιτρέπουν την απεικόνιση πριν την θεραπεία, αμέσως μετά την τοποθέτηση του ασθενούς στο κρεβάτι θεραπείας [10]. Αυτά είναι:

i) Σύστημα Καθοδηγούμενης από Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας με Υπερήχους ή με ακτίνες Χ χαμηλής ενέργειας.

Τα συστήματα αυτά περιλαμβάνουν γραμμικό επιταχυντή σε συνδυασμό με σύστημα απεικόνισης υπερήχων ή ακτίνων Χ.

ii) Σύστημα Καθοδηγούμενης από Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας με Υπολογιστικό Τομογράφο.

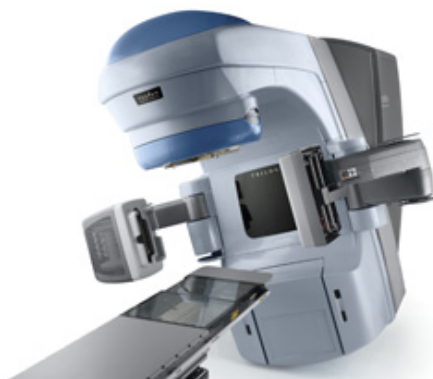
Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει Υπολογιστικό Τομογράφο ενσωματωμένο με τον γραμμικό επιταχυντή.

iii) Σύστημα Τομοθεραπείας.

Αποτελείται από ένα Υπολογιστικό Τομογράφο σε συνδυασμό με μικρό γραμμικό επιταχυντή τοποθετημένο επίσης στην κεφαλή του Τομογράφου.

iv) Σύστημα Καθοδηγούμενης από Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας CyberKnife.

Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει μία πηγή ακτίνων Χ, που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τα δεδομένα Υπολογιστικής Τομογραφίας του ασθενή μαζί με ένα μικρό γραμμικό επιταχυντή, τοποθετημένο σε ένα ρομποτικό βραχίονα.



**Εικόνα 1.6: Μονάδα συστήματος Καθοδηγούμενης από Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας με ακτίνες Χ.**

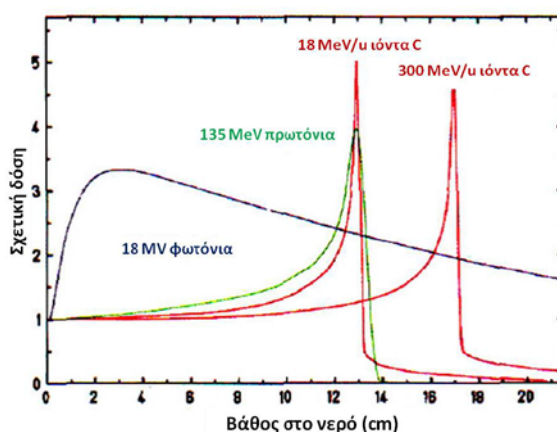
Με τη χρήση του εξοπλισμού αυτού η IGRT μπορεί : α) να ανιχνεύει και να αντισταθμίζει τις τυχαίες κινήσεις του ασθενή και την εσωτερική κίνηση του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, β) να λαμβάνει υπόψη την κίνηση των οργάνων εξαιτίας της αναπνοής, μεταβάλλοντας την ακτινοβολούμενη περιοχή ανάλογα με τη φάση της αναπνοής, ώστε να μην ακτινοβολούνται άσκοπα οι γύρω γειτονικοί ιστοί και γ) να προσδιορίζει τη συρρίκνωση του όγκου, τροποποιώντας κατάλληλα το πλάνο θεραπείας και περιορίζοντας την ακτινοβολούμενη περιοχή. Καινοτόμο στοιχείο της μεθόδου αποτελεί η χρήση εικόνων τεσσάρων διαστάσεων. Η τέταρτη διάσταση αναπαριστά τον χρόνο. Δηλαδή στις εικόνες αυτές παρατηρείται η αλλαγή του μεγέθους του όγκου σε συνάρτηση με τον χρόνο, συγχρονίζοντας τα δεδομένα με τις διάφορες φάσεις της αναπνοής. Με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού συνδυάζονται οι ανατομικές εικόνες του πλάνου θεραπείας με τις αντίστοιχες φάσεις αναπνοής, ώστε τελικά να παραχθεί μία σειρά τετραδιάστατων ανακατασκευασμένων εικόνων της περιοχής ενδιαφέροντος σε όλες τις φάσεις αναπνοής. Οι εικόνες αυτές εισάγονται στο πλάνο θεραπείας, οι οποίες δίνουν τη δυνατότητα καθορισμού της κίνησης του όγκου και σχεδιασμό του PTV ανάλογα με την κίνηση του σε κάθε φάση της αναπνοής [14].

### **Ακτινοθεραπεία Βαρέων Σωματίων (Heavy particle Radiotherapy)**

Τα φορτισμένα σωματίδια που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, ονομάζονται βαρυόνια. Η διαφορά τους από τις ακτίνες Χ και γ είναι η μεγαλύτερη μάζα τους. Στα σωματίδια αυτά ανήκουν τα πρωτόνια, νετρόνια όπως και πυρήνες ιόντων άνθρακα, νέου, ηλίου, πυριτίου. Στις μέρες μας, χρησιμοποιούνται κυρίως δέσμες πρωτονίων, νετρονίων και ιόντων άνθρακα [15]. Το βασικότερο πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι η δυνατότητα κατανομής της δόσης σε συγκεκριμένο βάθος, εκθέτοντας ελάχιστα τις γύρω περιοχές από τις οποίες διέρχεται η δέσμη. Το γεγονός αυτό οφείλεται στα φυσικά χαρακτηριστικά των δεσμών αυτών.

Συγκεκριμένα, όταν ένα φορτισμένο σωματίο εισέλθει σε ένα μέσο, η ενέργεια που εναποτίθεται είναι αντιστρόφως ανάλογη με το τετράγωνο της ταχύτητας του σωματιδίου. Όταν λοιπόν το σωματίο αρχίζει να επιβραδύνεται, η πιθανότητα ιοντισμών αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό. Η απότομη συσσώρευση των ιοντισμών εξαιτίας της μείωσης της ταχύτητας στο τέλος της διαδρομής του σωματίου, προκαλεί μία εναπόθεση δόσης σε μία συγκεκριμένη περιοχή (Εικόνα 1.7), γνωστή ως κορυφή Bragg, της οποίας η θέση μπορεί να προσδιοριστεί με την χρήση κατάλληλων μαθηματικών σχέσεων [16]. Η ενέργεια που εναποθέτουν τα σωματίδια καθώς διέρχονται στο μέσο πριν την κορυφή Bragg, είναι πολύ μικρή. Έτσι η δόση που λαμβάνει το μέσο μειώνεται δραματικά και μεγιστοποιείται μόνο στο βάθος όπου εμφανίζεται η κορυφή. Αντίθετα, οι ακτίνες Χ της τάξης των MV δεν παρουσιάζουν τέτοιου είδους επιθυμητή συμπεριφορά. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1.7, η ενέργεια που εναποθέτουν τα φωτόνια κατά τη διέλευση τους στο μέσο, μειώνεται με την αύξηση του βάθους. Για αυτό το λόγο, η τοποθέτηση του όγκου

αντιστοιχεί στο βάθος όπου δίνεται όλη η ενέργεια των φωτονίων, εξασφαλίζοντας ότι ο όγκος-στόχος (PTV) θα έχει λάβει τουλάχιστον το 95% της μέγιστης δόσης της ακτινοβολίας. Αυτό έχει σαν συνέπεια οι γειτονικοί υγιείς ιστοί να λαμβάνουν μεγάλο ποσοστό της συνολικής δόσης. Ενώ, η κορυφή Bragg που εμφανίζεται με τη χρήση των φορτισμένων σωματίων επιτρέπει την εναπόθεση της μέγιστης δόσης σε συγκεκριμένο βάθος, όπου βρίσκεται ο όγκος-στόχος και όχι στις περιοχές πριν από αυτήν. Η συμπεριφορά αυτή εξασφαλίζει τη μεγιστοποίηση της δόσης στον όγκο-στόχο και παράλληλα την ελαχιστοποίηση της δόσης στους γειτονικούς υγιείς ιστούς.



Εικόνα 1.7: Εμβέλεια φωτονίων, πρωτονίων και ιόντων άνθρακα.

Η χρήση της δέσμης πρωτονίων στην ακτινοθεραπεία αποτελεί μία νέα επαναστατική τεχνική. Οι δέσμες αυτές μπορούν να παραχθούν από κύκλοτρο και σύγχροτρο. Εξαιτίας της εστιασμένης κατανομής της δόσης, η θεραπεία με πρωτόνια εφαρμόζεται κλινικά σε περιπτώσεις όπου ο όγκος-στόχος βρίσκεται πολύ κοντά σε μεγάλης ακτινοευαισθησίας όργανα, όπως μυελός των οστών. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ελαχιστοποίηση της δόσης των ακτινοευαίσθητων οργάνων είναι ζωτικής σημασίας.

Μια άλλη τεχνική ακτινοθεραπείας με σωματίια είναι η χρήση δέσμης νετρονίων, τα οποία παράγονται από την πρόσπτωση δέσμης πρωτονίων σε μεταλλικό στόχο. Η δέσμη νετρονίων εναποθέτει μεγαλύτερα ποσά ενέργειας σε σύγκριση με την δέσμη πρωτονίων και προκαλεί μεγαλύτερη βλάβη στο DNA από αυτή που προκαλεί η δέσμη φωτονίων. Μεγάλος περιορισμός για την εφαρμογή της θεραπείας νετρονίων αποτελεί η δυσκολία παραγωγής τους και κατασκευής του κατάλληλου εξοπλισμού. Ακόμη, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι δέσμες φορτισμένων σωματίων εναποθέτουν μεγαλύτερο ποσό ενέργειας σε σύγκριση με αυτή των φωτονίων, αυξάνοντας τη βιολογική αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Έτσι οι τεχνικές αυτές εφαρμόζονται σε ακτινοάντοχους όγκους, όπως γλοιώματα. Παρόλα αυτά, ο εξοπλισμός για την παραγωγή δεσμών σωματίων είναι πολύ πιο ακριβός σε σύγκριση με αυτόν των φωτονίων, για αυτό και η χρήση τους είναι περιορισμένη. Τα τελευταία χρόνια, η μείωση του κόστους των κύκλοτρων καθιστά

στο μέλλον δυνατή την ευρύτερη χρήση των δεσμών πρωτονίων στην ακτινοθεραπεία [1].

### **Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική ή η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (Stereotactic Radiosurgery/ Stereotactic Radiation Therapy)**

Ο όρος Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις εστιασμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπου χορηγείται η προβλεπόμενη δόση ακτινοβολίας σε προεπιλεγμένες και στερεοτακτικά καθορισμένες περιοχές κυρίως του εγκεφάλου. Τα τελευταία χρόνια σημειώνεται προσπάθεια για την εφαρμογή της μεθόδου και σε άλλα μέρη του σώματος. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί είτε ακτίνες Χ, είτε γ ή δέσμες πρωτονίων. Κλινικά εφαρμόζεται σε ορισμένους όγκους του εγκεφάλου και σε αγγειοδυσπλασίες. Κύριο χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι η προβλεπόμενη δόση ακτινοβολίας χορηγείται στερεοτακτικά μέσω εξωτερικών πηγών ακτινοβολίας με ακρίβεια της τάξης των χιλιοστών. Επίσης, ανάλογα με την κλασματοποίηση της δόσης, η Στερεοτακτικές Τεχνικές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: α) τη Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική, όπου η δόση χορηγείται σε μία συνεδρία και β) τη Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία, όπου η δόση χορηγείται σε πολλές συνεδρίες όμοια με την κλασική ακτινοθεραπεία [5]. Συνήθως, σε μία συνεδρία θεραπεύονται οι καλοήθεις όγκοι, ενώ οι κακοήθεις σε περισσότερες.

Ένα σύστημα Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής /Ακτινοθεραπείας αποτελείται από:

- i) Στερεοτακτικό πλαίσιο (frame), το οποίο ορίζει ένα συγκεκριμένο σύστημα συντεταγμένων για την ακριβή τοποθέτηση και ακτινοβολία του όγκου-στόχου (PTV).
- ii) Τεχνική απεικόνισης (CT, MRI) με την οποία απεικονίζονται και προσδιορίζονται με ακρίβεια οι περιοχές ενδιαφέροντος.
- iii) Λογισμικό για τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης του όγκου-στόχου, το οποίο σε συνδυασμό με το στερεοτακτικό πλαίσιο και την απεικονιστική τεχνική ορίζουν τις συντεταγμένες του όγκου-στόχου, στο σύστημα συντεταγμένων του στερεοτακτικού πλαισίου.
- iv) Σύστημα σχεδιασμού πλάνου θεραπείας, το οποίο να προσδιορίζει την τρισδιάστατη κατανομή της δόσης πάνω στις ανατομικές δομές του ασθενή.
- v) Κατάλληλό εξοπλισμό παραγωγής ακτινοβολίας. Τα συνήθη συστήματα είναι το Gamma Knife, το Cyber Knife ή ακόμα και ένας γραμμικός επιταχυντής με την ικανότητα στερεοτακτικής εστίασης της δέσμης ακτινοβολίας.

Το Gamma Knife αποτελεί το πρώτο μηχάνημα παραγωγής ακτινοβολίας στην Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει 201 πηγές Κοβαλτίου-60, ενσωματωμένες στην κεφαλή του συστήματος. Οι πηγές είναι τοποθετημένες σε μία ημισφαιρική επιφάνεια ακτίνας 40 εκατοστών, η οποία αποτελείται από πέντε ομόκεντρους κύκλους (Εικόνα 1.8). Η κάθε πηγή αποτελείται από 20 κυλινδρικές κάψουλες, οι οποίες είναι τοποθετημένες η μία πάνω στην

άλλη, σχηματίζοντας ένα κύλινδρο (ύψος=20mm, ακτίνα=1mm) που έχει περίβλημα από ανοξείδωτο ατσάλι. Ανάλογα με το μέγεθος της δέσμης που χρειάζεται η θεραπεία χρησιμοποιείται και ο κατάλληλος κατευθυντήρας. Οι δέσμες ανάλογα με το μέγεθος της οπής του κατευθυντήρα έχουν διάμετρο 4, 8, 14 και 18 mm. Το τελικό πεδίο ακτινοβολήσης δημιουργείται από τη χρήση του κατάλληλου ομόκεντρου κύκλου, του οποίου οι πηγές Κοβαλτίου-60 θα παράγουν τις δέσμες. Τελικά, με βάση τις πληροφορίες του πλάνου θεραπείας, καθορίζεται ο χρόνος θεραπείας και ο κατευθυντήρας ή οι κατευθυντήρες που θα χρησιμοποιηθούν ώστε το πεδίο ακτινοβολήσης που θα δημιουργηθεί να παρέχει την κάλυψη του όγκου-στόχου [10].



**Εικόνα 1.8: Σύστημα Gamma Knife.**

--Το Cyber Knife αποτελεί μία νέα επαναστατική τεχνική στη Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική με χρήση γραμμικού επιταχυντή, η οποία συνδυάζει και τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης του όγκου-στόχου και την στερεοτακτική χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας. Η τεχνική αυτή παρέχει τον μη επεμβατικό ακριβή προσδιορισμό της θέσης του όγκου σε συνδυασμό με ένα μικρό γραμμικό επιταχυντή τοποθετημένο στην ρομποτική κεφαλή ενός μηχανήματος, η οποία μπορεί να περιστρέφεται γύρω από το σώμα του ασθενή και να ακτινοβολεί από οποιαδήποτε επιθυμητή κατεύθυνση. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει στο Cyber Knife να παρέχει επιπλέον τελειοποιήσεις στην τεχνική της στερεοταξίας. Συγκεκριμένα, η τεχνική αυτή επιτρέπει τη μη χρήση στερεοτακτικού πλαισίου, την καταστροφή μη προσπελάσιμων όγκων μη επεμβατικά μόνο με την χρήση της ακτινοβολίας, την διαρκή απεικόνιση και παρακολούθηση της θέσης του ασθενή κατά τη θεραπεία, προσδιορίζοντας τη θέση του όγκου-στόχου σε σχέση με το σύστημα συντεταγμένων του δωματίου θεραπείας και επιτρέπει τη χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας με μεγάλη ακρίβεια (τάξης χιλιοστών) μέσω συστήματος καθοδηγούμενης από απεικόνιση χορήγησης δόσης [10].



**Εικόνα 1.9: Σύστημα Cyber Knife.**

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Rajamanickam Baskar et al 2012 Cancer and radiation therapy: current advances and future directions *Int. J. Med. Sci* **9** 193-199
- 2) American Cancer Society 2011, Cancer facts & figures 2011, [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
- 3) Bernier J, Hall EJ, Giaccia A 2004 Radiation oncology: a century of achievements *Nature* **4** 134-142
- 4) Jackson SP, Bartek J 2009 The DNA-damage response in human biology and disease *Nature* **461** 1071-1078
- 5) Κούβαρης Ι 2007 Κλινική Ογκολογία **τομος Α** 495-525
- 6) [www.caring4cancer.com](http://www.caring4cancer.com)
- 7) Mosley Shirazi 2006 Radiotherapy techniques for intracranial tumours *Iran J Radiat Res* **4** 53-62
- 8) Mallick I and Waldron J N 2009 Radiation therapy for head and neck cancers *Seminars in Oncology Nursing* **25** 193-202
- 9) Noda S et al 2009 Technological advances in radiation oncology for central nervous system tumors *Semin Radiat Oncol* **19** 179-186
- 10) Podgorsak Ervin 2003 *Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students* International atomic energy agency, Vienna- Austria, May 2003
- 11) MSAC application 2001 Conformal Radiotherapy *Assessment report* **1038**
- 12) Taylor A and Powell M E B 2004 Intensity-modulated radiotherapy- what is it? *Cancer Imaging* **4** 68-73
- 13) Korreman S et al 2010 The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology– European Institute of Radiotherapy (ESTRO–EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide *Radiotherapy Oncology* **94** 129-144
- 14) Verellen D et al 2007 Innovations in image- guided radiotherapy *Nature Reviews Cancer* **7** 949-960
- 15) Chu W 2011 Heavy Ion Radiotherapy: Yesterday, Today and Tomorrow *Proceedings of 10<sup>th</sup> Heavy Ion Charged Particle Therapy International NIRS Japan* 1-9
- 16) Durante M 2011 Radiological Background of Heavy Ion Cancer Therapy *Proceedings of 10<sup>th</sup> Heavy Ion Charged Particle Therapy International NIRS Japan* 9-15

## **Δοσιμετρικές Μέθοδοι στην Ακτινοθεραπεία**

### **2.1 Εισαγωγή**

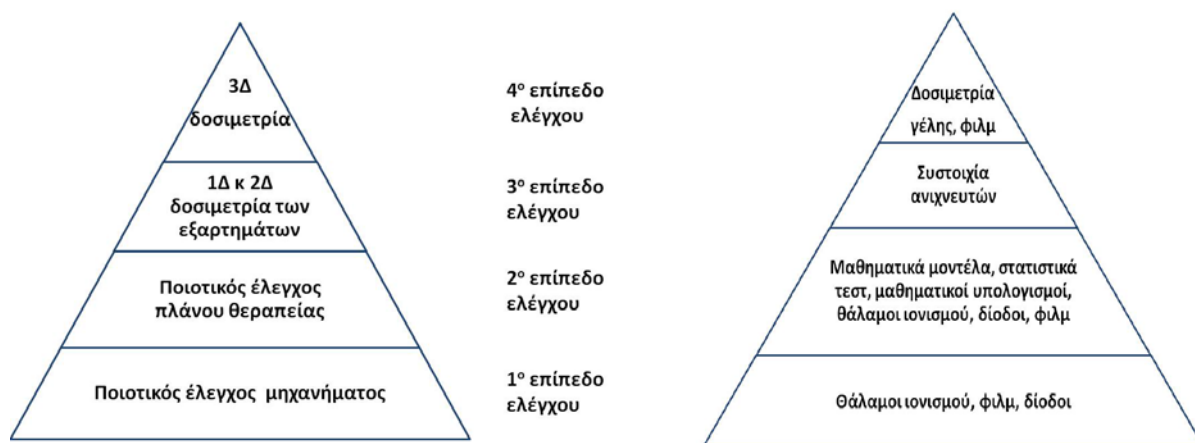
Στόχος της δοσιμετρίας στην ακτινοθεραπεία είναι να προσδιορίσει την κατανομή της δόσης που χορηγείται στον ασθενή με μεγάλη ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Ο προσδιορισμός της κατανομής της δόσης πραγματοποιείται με τη χρήση των δοσιμετρικών συστημάτων. Ένα δοσιμετρικό σύστημα αποτελείται από ένα δοσίμετρο και από ένα σύστημα ανάγνωσης. Τα δοσίμετρα είναι συνήθως διατάξεις ή υλικά, των οποίων τα χαρακτηριστικά μεταβάλλονται με την έκθεση τους σε ακτινοβολία. Η εκτίμηση της δόσης της ακτινοβολίας γίνεται μέσω της συσχέτισης των αλλαγών της φυσικής ιδιότητας του εκάστοτε δοσιμέτρου με την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας [1]. Η συσχέτιση αυτή, ονομάζεται βαθμονόμηση (calibration) και αποτελεί βασικό στοιχείο της δοσιμετρίας.

Η δοσιμετρία έχει αποτελέσει το κέντρο για την ανάπτυξη των τεχνικών ακτινοθεραπείας και ήδη υπάρχουν διάφορα δοσιμετρικά συστήματα και μέθοδοι για την εκτίμηση της χορηγούμενης δόσης στους ιστούς και σε άλλα μέσα. Σήμερα, χρησιμοποιούνται πολύπλοκοι αλγόριθμοι για τον προσδιορισμό των κατανομών δόσης που απαιτούνται σε ένα πλάνο θεραπείας. Οι αλγόριθμοι αυτοί στοχεύουν στο να διασφαλίσουν ότι οι υπολογισμένες κατανομές δόσης αντανακλούν τις δοσιμετρικές απαιτήσεις του πλάνου θεραπείας [2]. Επίσης, μέσω της ελεγχόμενης χορηγούμενης δόσης των υπολογιστικών συστημάτων, το λογισμικό πρέπει να διασφαλίζει ότι οι πολύπλοκοι χειρισμοί του ακτινοθεραπευτικού εξοπλισμού πραγματοποιούνται σωστά. Ο προσδιορισμός της απορροφούμενης δόσης σε τρεις διαστάσεις είναι θεμελιώδης σημασίας στην κλινική πράξη. Δυστυχώς, λίγες μέθοδοι υπάρχουν που να παρέχουν τρισδιάστατες μετρήσεις με ευκολία και ακρίβεια. Οι μαθηματικοί αλγόριθμοι των πλάνων θεραπείας μοντελοποιούν την τελικά απορροφούμενη δόση μέσα σε συγκεκριμένους όγκους του όγκου-στόχου καθώς και των γειτονικών υγιών ιστών του ασθενή. Παρόλη τη χρησιμότητα των αλγορίθμων στην πρόβλεψη της κατανομής της απορροφούμενης δόσης, το πρόβλημα εύρεσης μίας εύχρηστης και με ακρίβεια δοσιμετρικής μεθόδου για τον προσδιορισμό τρισδιάστατων κατανομών δόσης παραμένει.

Η χρήση της πειραματικής δοσιμετρίας στην ακτινοθεραπεία και ιδιαίτερα στις νέες τεχνικές της, είναι απαραίτητη για πολλούς λόγους. Συγκεκριμένα, οι στόχοι της πειραματικής δοσιμετρίας είναι οι ακόλουθοι: α) η χρήση της στη βασική δοσιμετρία, για το δοσιμετρικό χαρακτηρισμό των βασικών δεσμών ακτινοβολίας του γραμμικού επιταχυντή, β) η αξιοποίηση της στους περιοδικούς ελέγχους του



μηχανήματος, ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία λειτουργίας του, γ) η εφαρμογή τους σε συγκεκριμένα πλάνα θεραπείας για τη διαβεβαίωση της επίτευξης των δοσιμετρικών στόχων των πλάνων και δ) η χρήση των αποτελεσμάτων της ως σημείο αναφοράς για το σχεδιασμό των υπολογιστικών αλγορίθμων των συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας. Στην εικόνα 2.1 παρουσιάζονται σε μορφή πυραμίδας τα δοσιμετρικά επίπεδα ενός ελέγχου διασφάλισης ποιότητας των νέων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών. Συγκεκριμένα, για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας ενός πλάνου θεραπείας εφαρμόζονται τρισδιάστατοι μέθοδοι δοσιμετρίας σε ανθρωπόμορφο ομοίωμα. Αν η εφαρμογή των τρισδιάστατων αυτών μεθόδων αποκαλύψει μη επιτρεπτές αποκλίσεις από τις υπολογισμένες κατανομές δόσης, κατέρχεται το επίπεδο ελέγχου στην πυραμίδα και ελέγχονται τα εξαρτήματα το μηχανήματος. Σε περίπτωση εμφάνισης μη επιτρεπτών σφαλμάτων και στο στάδιο αυτό, τότε πάλι κατέρχεται επίπεδο στην πυραμίδα για τον έλεγχο του συστήματος πλάνου θεραπείας. Αν πάλι εμφανίζονται αποκλίσεις, οδηγούμαστε στο πρώτο επίπεδο ποιοτικού ελέγχου του μηχανήματος. Όπως φαίνεται από την εικόνα, για κάθε επίπεδο ελέγχου χρησιμοποιούνται διαφορετικά δοσιμετρικά συστήματα [3].



**Εικόνα 2.1: Πυραμίδα των επιπέδων ελέγχου των δοσιμετρικών ελέγχων διασφάλισης ποιότητας των νέων τεχνικών ακτινοθεραπείας.**

Αυτό συμβαίνει, διότι καθένα δοσιμετρικό σύστημα παρουσιάζει διαφορετικά χαρακτηριστικά και δυνατότητες, με συνέπεια να έχει και διαφορετικές εφαρμογές. Σήμερα, υπάρχουν δυο είδη δοσιμετρικών συστημάτων: τα μαθηματικά – υπολογιστικά συστήματα και τα πειραματικά. Στην κλινική πράξη η χρήση των πειραματικών δοσιμετρικών συστημάτων είναι απαραίτητη για τους βασικούς ελέγχους ποιότητας του εκάστοτε συστήματος παραγωγής ακτινοβολίας. Στη συνέχεια, θα αναφερθούν μόνο οι πειραματικοί μέθοδοι δοσιμετρίας.

## 2.2 Χαρακτηριστικά Ιδανικού Δοσιμετρικού Συστήματος

Ένα ιδανικό πειραματικό δοσιμετρικό σύστημα, θα πρέπει να εμφανίζει ορισμένα χαρακτηριστικά για την εφαρμογή του στην αξιολόγηση και στην αξιοπιστία του εκάστοτε μηχανήματος παραγωγής ακτινοβολίας. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα ακόλουθα:

1. Το δοσιμετρικό σύστημα θα πρέπει να παρέχει απόλυτο προσδιορισμό δόσης ακτινοβολίας χωρίς τη χρήση μεθόδων μετατροπής σχετικής δόσης σε απόλυτη. Για αυτό το λόγο, δημιουργείται μία καμπύλη βαθμονόμησης για το κάθε σύστημα, από την έκθεση του σε συγκεκριμένες τιμές δόσης.
2. Η δυνατότητα καταγραφής τρισδιάστατων κατανομών δόσης, ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί η κατανομή της δόσης στον όγκο-στόχο και στους υγιείς γειτονικούς ιστούς.
3. Η δοσιμετρική ακρίβεια και επαναληψιμότητα του συστήματος θα πρέπει να είναι αυστηρώς καθορισμένες για τις διάφορες τιμές δόσης. Επιθυμητό είναι η χωρική διακριτική ικανότητα και η επαναληψιμότητα του συστήματος να είναι συγκρίσιμες ή καλύτερες με αυτές των υπολογιστικών μεθόδων δοσιμετρίας, έτσι ώστε η ακρίβεια και η αξιοπιστία να γνωστοποιείται πριν τη χρήση τους στην κλινική πράξη.
4. Το ιδανικό δοσιμετρικό σύστημα θα πρέπει να είναι ανεξάρτητο από την κατεύθυνση της δέσμης ακτινοβολίας και η απόκριση του να μην μεταβάλλεται με σχέση με τη γωνία πρόσπτωσης της. Η απαίτηση αυτή αφορά ιδανικά συστήματα και πραγματοποιείται όταν το δοσίμετρο παίζει και το ρόλο ομοιώματος, το οποίο είναι ισοδύναμο ιστού.
5. Η δοσιμετρική απόκριση του συστήματος θα πρέπει να καλύπτει μεγάλο εύρος δόσεων και να είναι ανεξάρτητη από την ποιότητα της δέσμης και από το ρυθμό δόσης.
6. Το δοσίμετρο θα πρέπει να συνδυάζεται με ομοίωμα ισοδύναμο ιστού, ώστε να μπορεί να μετρηθεί η δόση σε επιφάνειες και σε διεπιφάνειες, όπου εμφανίζονται βαθμίδες δόσης.
7. Η τοξικότητα του θα πρέπει να βρίσκεται μέσα στα επιτρεπτά όρια.
8. Το δοσίμετρο θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από ευκολία ανάγνωσης και χρήσης στην καθημερινή κλινική πράξη.
9. Το κόστος επένδυσης για την εφαρμογή του δοσιμετρικού συστήματος θα πρέπει να είναι «λογικό».

Δυστυχώς, σήμερα δεν υπάρχει ένα δοσιμετρικό σύστημα, το οποίο να παρουσιάζει όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Σήμερα, υπάρχουν διάφορα είδη δοσιμετρικών συστημάτων που προσδιορίζουν τη δόση σε μία διάσταση, σε δύο και κάποια ιδιαίτερα εξελιγμένα σε τρεις και χρησιμοποιούνται ανάλογα με τις εκάστοτε συνθήκες.

## 2.3 Δοσιμετρικά Συστήματα Μιας (1Δ) και Δύο Διαστάσεων (2Δ)

Τα πιο συνήθη δοσιμετρικά συστήματα προσδιορίζουν τη δόση σε σημεία (μία διάσταση- 1Δ) ή σε επιφάνειες (δύο διαστάσεις - 2Δ). Καθένα από αυτά παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, τα οποία αξιοποιούνται κατάλληλα και χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση διαφόρων παραμέτρων. Στη συνέχεια αναφέρονται τα πιο συνήθη συστήματα που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, οι αρχές λειτουργίας τους, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα τους καθώς και οι εφαρμογές τους.

### 2.3.1 Συστήματα Προσδιορισμού Δόσης σε Μία Διάσταση

#### A) Θάλαμος Ιονισμού

Ο θάλαμος ιονισμού αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς στη δοσιμετρία της ακτινοθεραπείας. Ένα σύστημα θαλάμου ιονισμού αποτελείται από το θάλαμο και ένα ηλεκτρόμετρο. Ο θάλαμος αποτελείται από μία κοιλότητα με αέριο, μέσα στην οποία απελευθερώνεται φορτίο με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας. Το φορτίο αυτό συγκεντρώνεται από ηλεκτρόδια και συσχετίζεται με τη χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας. Οι κύριες κατηγορίες θαλάμων ιονισμού είναι οι κυλινδρικοί και οι θάλαμοι παράλληλων πλακών. Στη δοσιμετρία της ακτινοθεραπείας για τη βαθμονόμηση δεσμών ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται συνήθως οι κυλινδρικοί θάλαμοι ιονισμού. Οι διαστάσεις του θαλάμου επιλέγονται με βάση τις απαιτούμενες μετρήσεις [1].

Πλεονεκτήματα του θαλάμου ιονισμού είναι η σταθερότητα του, η υψηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα, η γραμμική απόκριση της δόσης ακτινοβολίας, η μικρή εξάρτηση από την κατεύθυνση της δέσμης, η παροχή απόλυτης δοσιμετρίας και η ανεξαρτησία από την ποιότητα της δέσμης.

Μετρήσεις με θάλαμο ιονισμού πραγματοποιούνται α)σε ομοιογενείς κατανομές, β)για την επαλήθευση δόσεων εξόδου και γ)για την επαλήθευση δόσης στα όργανα ενδιαφέροντος. Δεν χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση προφίλ δεσμών, όπως και όταν υπάρχει διαρροή ρεύματος στο σύστημα του ηλεκτρομέτρου του θαλάμου [4].

#### B) Δίοδοι Ημιαγωγών

Συνήθως, οι δίοδοι ημιαγωγών είναι κατασκευασμένοι από πυρίτιο, με γέφυρες τύπου p-n. Με την έκθεση τους στην ακτινοβολία, παράγονται ζεύγη ηλεκτρονίων – οπών, τα οποία δημιουργούν μία διαφορά δυναμικού κατά πλάτος της γέφυρας. Η τάση αυτή που εμφανίζεται δημιουργεί ρεύμα, ανάλογης έντασης με το ποσό της ενέργειας που απορροφήθηκε από την δίοδο. Επίσης, η δίοδος συνδέεται με ηλεκτρόμετρο για την καταγραφή των μετρήσεων.

Πλεονεκτήματα των διόδων ημιαγωγών είναι η μεγάλη τους ευαισθησία ακόμα και στις χαμηλές ενέργειες, η υψηλή διακριτική τους ικανότητα και η ικανότητα

μέτρησης βαθμίδων δόσεων. Επίσης, συστοιχίες διόδων χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση κατανομών δόσεων σε δύο και σε τρεις διαστάσεις.

Μειονεκτήματα των διόδων είναι η μεγάλη τους εξάρτηση από την ενέργεια και από την κατεύθυνση της δέσμης, η μη ισοδυναμία τους με ιστούς και η ευπάθεια τους στην ακτινοβολία, με συνέπεια να χρειάζονται συχνά βαθμονόμηση.

Μετρήσεις με διόδους πραγματοποιούνται α)για τη μέτρηση σχετικών κατανομών δόσης, ιδιαίτερα για τη μέτρηση της παρασκιάς των MLC και β)για παροχή συμπληρωματικών μετρήσεων δόσης εκτός από αυτές του θαλάμου ιονισμού. Δεν χρησιμοποιούνται ούτε για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας και ούτε σαν μοναδική μέθοδος για την ακριβή μέτρηση του προφίλ της δέσμης.

### **Γ) Δοσίμετρα Θερμοφωταύγειας (TLDs)**

Τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας αποτελούνται από μικρούς κρυστάλλους, διαφόρων μεγεθών από  $1\text{mm}^2$  και πάνω. Οι κρύσταλλοι αυτοί με την έκθεση τους στην ακτινοβολία, αποθηκεύουν ένα ποσοστό της απορροφούμενης ενέργειας στο κρυσταλλικό τους πλέγμα, στις αποκαλούμενες «παγίδες». Με τη θέρμανση του δοσιμέτρου, η αποθηκευμένη ενέργεια απελευθερώνεται με τη μορφή ορατού φωτός. Το φως αυτό συλλέγεται από φωτοπολλαπλασιαστή και μετατρέπεται σε ηλεκτρικό ρεύμα. Το ποσοστό του εκπεμπόμενου φωτός από τον κρύσταλλο ή η ένταση του ρεύματος συσχετίζεται με την απορροφούμενη δόση. Σήμερα τα TLDs εφαρμόζονται σε μεγάλο βαθμό στην κλινική πράξη της ακτινοθεραπείας για ανίχνευση και επαλήθευση δόσης ακτινοβολίας.

Πλεονεκτήματα των TLDs είναι η ισοδυναμία τους με τους ιστούς, οι μικρές διαστάσεις τους, η ευελιξία τους και η δυνατότητα επανειλημμένης χρήσης τους.

Μειονεκτήματα των TLDs αποτελεί η εξάρτηση της απόκρισης τους από πολλούς παράγοντες (όπως περιβάλλον φύλαξης, συνθήκες έκθεσης και ανάγνωσης), ο μεγάλος απαιτούμενος χρόνος για την διεξαγωγή μετρήσεων και η συλλογή μετρήσεων μόνο από σημεία, μονοδιάστατες- σημειακές μετρήσεις.

Μετρήσεις με TLDs πραγματοποιούνται α)όταν η γεωμετρία του ομοιώματος δεν επιτρέπει τη χρήση θαλάμου ιονισμού και β)όταν απαιτούνται ταυτόχρονα μετρήσεις από πολλά διαφορετικά σημεία. Δεν χρησιμοποιούνται για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας, όταν απαιτείται ακρίβεια μέτρησης μεγαλύτερη από 3%.

### **Δ) Θερμόμετρα**

Η θερμιδομετρία είναι μία δοσιμετρική μέθοδος, στην οποία η απορροφούμενη δόση σε μία περιοχή ενδιαφέροντος μετριέται μέσω των αλλαγών της θερμοκρασίας που παρατηρούνται στην περιοχή πρόσπτωσης της ακτινοβολίας. Η διαφορά στην θερμοκρασία μετριέται με συστήματα θερμικών αντιστάσεων, που κατασκευάζονται από ειδικούς ημιαγωγούς, που παρουσιάζουν μεγάλη αλλαγή στην αντίσταση τους ακόμα και με μικρή αλλαγή της θερμοκρασίας.

Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι δεν είναι εύχρηστη. Επίσης παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία και απαιτεί πολύ χρόνο για την πραγματοποίηση των μετρήσεων [5].

### 2.3.2 Συστήματα Προσδιορισμού Δόσης σε Δυο Διαστάσεις

Τα πιο συνήθη δοσιμετρικά συστήματα δύο διαστάσεων είναι τα φιλμ, ακτινογραφικά και ακτινοχρωμικά, οι συστοιχίες ανιχνευτών και η ψηφιακή ακτινογραφία.

#### **A) Ακτινογραφικά Φιλμ**

Ένα ακτινογραφικό φιλμ αποτελείται από μία διαφανή πολυεστερική βάση, η οποία επιστρώνεται από τη μία ή και από τις δύο πλευρές της με ένα στρώμα ακτινοευαίσθητου γαλακτώματος, το οποίο είναι μείγμα ζελατίνης με κόκκους βρωμιούχου αργύρου (AgBr). Με την έκθεση τους στην ακτινοβολία οι κόκκοι ιονίζονται και σχηματίζεται μία λανθάνουσα εικόνα στο φιλμ. Το ποσοστό αμαύρωσης στο φιλμ είναι ανάλογο με την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας. Συγκεκριμένα η απορροφούμενη δόση συσχετίζεται με τον βαθμό αμαύρωσης του φιλμ, ο οποίος ορίζεται ως οπτική πυκνότητα. Σημειώνεται ότι το ποσοστό της αμαύρωσης προσδιορίζεται μετά από ειδική επεξεργασία του φιλμ σε σκοτεινούς θαλάμους και μετριέται με τη χρήση ειδικών συσκευών των πυκνόμετρων.

Πλεονεκτήματα των ακτινογραφικών φιλμ είναι ότι έχουν την ικανότητα να απεικονίσουν κατανομές δόσης σε δύο διαστάσεις και έχουν υψηλή διακριτική ικανότητα.

Μειονεκτήματα τους αποτελούν: η μη ισοδυναμία τους με τους ιστούς, η μεγάλη εξάρτηση της τους από την ενέργεια και την κατεύθυνση της δέσμης, το περιορισμένο εύρος δόσεων, η εξάρτηση τους από τις περιβαλλοντικές συνθήκες και από τις συνθήκες επεξεργασίας τους.

#### **B) Ακτινοχρωμικά Φιλμ**

Τα ακτινοχρωμικά φιλμ είναι ένα νέο είδος φιλμ που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία. Τα φιλμ είναι ισοδύναμα ιστού και κατά την ακτινοβόληση τους εμφανίζεται ένα μπλε χρώμα. Συγκεκριμένα, περιέχουν μία ειδική χρωστική ουσία, η οποία πολυμερίζεται με την έκθεση της στην ακτινοβολία. Η απορρόφηση της ακτινοβολίας από τα ακτινοχρωμικά φιλμ προσδιορίζεται από τα πυκνόμετρα, χωρίς να χρειάζεται την επεξεργασία του φιλμ στον σκοτεινό θάλαμο.

Σε σύγκριση με τα ακτινογραφικά φιλμ, τα ακτινοχρωμικά είναι πιο εύκολα στη χρήση, αφού δεν χρειάζεται σκοτεινός θάλαμος, είναι ισοδύναμα ιστού και δεν επηρεάζονται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες.

Τα ακτινογραφικά και τα ακτινοχρωμικά φιλμ χρησιμοποιούνται για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας, για προφίλ δεσμών και για την εκτίμηση των σχετικών δόσεων εξόδου σε μικρά πεδία ακτινοβολήσης. Αντίθετα δεν χρησιμοποιούνται για μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας και για την επαλήθευση δόσεων εξόδου [4].

### **Γ) Συστοιχίες ανιχνευτών**

Η χρήση συστοιχιών ανιχνευτών για τον προσδιορισμό της κατανομής της δόσης σε δύο διαστάσεις είναι πολύ διαδεδομένη τα τελευταία χρόνια. Προσφέρουν τη δυνατότητα καταγραφής πολλών μετρήσεων δόσης με μία μόνο ακτινοβολήση, αφού πρώτα βαθμονομηθούν. Σήμερα, υπάρχουν εμπορικά δύο είδη ανιχνευτών που χρησιμοποιούνται για δημιουργία συστοιχιών, οι δίοδοι ημιαγωγών και οι θάλαμοι ιονισμού. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση τους στον ποιοτικό έλεγχο των συστημάτων ακτινοθεραπείας και στην τελική βαθμονόμηση τους.

### **Δ) Ψηφιακή ακτινογραφία**

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα διαδεδομένη είναι η χρήση της ψηφιακής ακτινογραφίας στην ακτινοθεραπεία. Η μέθοδος αυτή είναι πιο εύχρηστη σε σχέση με τα φιλμ διότι οι ανιχνευτές που διαθέτει αποθηκεύουν προσωρινά την εικόνα που δημιουργείται από την έκθεση της στην ακτινοβολία. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση της για μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας.

## **2.3.3 Συστήματα Προσδιορισμού Δόσης σε Τρεις Διαστάσεις**

Οι σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές απαιτούν τη χρήση ενός δοσιμετρικού συστήματος, το οποίο να μπορεί να προσδιορίσει τις κατανομές δόσης σε τρεις διαστάσεις. Οι συνήθεις δυσδιάστατες δοσιμετρικές τεχνικές προσδιορίζουν τμηματικά μία κατανομή δόσης και απαιτούν ανασύνθεση για την παραγωγή τρισδιάστατων κατανομών. Η ανάγκη για χρήση μίας νέας δοσιμετρικής τεχνικής, που να έχει τη δυνατότητα της απευθείας καταγραφής τρισδιάστατων κατανομών δόσης, με υψηλή ακρίβεια και υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα, οδήγησε στη δημιουργία και ανάπτυξη της χημικής δοσιμετρίας.

Η λειτουργία των χημικών δοσιμέτρων βασίζεται στο γεγονός ότι με την έκθεση τους στην ιονίζουσα ακτινοβολία αλλάζουν οι χημικές τους ιδιότητες. Συγκεκριμένα, συσχετίζεται το ποσοστό της απορροφούμενης δόσης με την έκταση των χημικών αλλαγών που έχουν προκληθεί στο δοσίμετρο. Οι αλλαγές αυτές στο δοσίμετρο προσδιορίζονται είτε από τις αλλαγές του χρόνου σπιν-πλέγματος (χρόνος T1), είτε από τις αλλαγές του χρόνου σπιν-σπιν (χρόνος T2), είτε από την

αλλαγή της συγκέντρωσης των ιόντων στο διάλυμα ή ακόμα από την αλλαγή της οπτικής πυκνότητας του διαλύματος.

Ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό των χημικών δοσιμέτρων είναι ότι απορροφούν την ιοντίζουσα ακτινοβολία, που προσπίπτει στην επιφάνεια τους και τα διαπερνά, παρέχοντας την δυνατότητα καταγραφής της απορροφούμενης δόσης σε τρεις διαστάσεις για πάντα. Τα πρώτα ακτινοευαίσθητα χημικά δοσίμετρα παρουσιάστηκαν το 1950 [6], στα οποία η ακτινοβολία προκαλούσε αλλαγές στο χρώμα των διμερών από τα οποία αποτελούνταν. Στη συνέχεια με την προσθήκη μίας ουσίας γελοποίησης (gelling agent) του διαλύματος, το διάλυμα μπορούσε να είναι χωρικά σταθερό και να παρέχει χωρικές πληροφορίες για την κατανομή δόσης. Αργότερα, με τη βελτιστοποίηση των τεχνικών απεικόνισης, οι αλλαγές αυτές μπορούσαν να απεικονιστούν και να εκτιμηθούν με μεγάλη ακρίβεια.

Τα τελευταία είκοσι χρόνια, η χημική δοσιμετρία παρουσιάζει μεγάλη ανάπτυξη και βελτίωση, με αποτέλεσμα σήμερα να μπορεί να προσδιορίσει και να μετρήσει τρισδιάστατες κατανομές δόσης με υψηλή ευαισθησία και διακριτική ικανότητα, ανεξάρτητα από την ενέργεια και την κατεύθυνση της δέσμης και από τον ρυθμό δόσης. Επιπλέον, ξεχωριστό χαρακτηριστικό των χημικών δοσιμέτρων αποτελεί η ισοδυναμία τους με τους ανθρώπινους ιστούς. Μάλιστα, τα δοσίμετρα αυτά εγχέονται μέσα σε ανθρωπόμορφα ομοιώματα και ακτινοβολούνται προσομοιώνοντας το ανθρώπινο σώμα. Σήμερα, υπάρχουν τρία είδη χημικών δοσιμέτρων: τα δοσίμετρα γέλης με ιόντα σιδήρου (Fricke gels), τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού (polymer gels) και τα ραδιοχρωμικά δοσίμετρα γέλης (radiochromic gels).

### **Fricke Gels**

Το 1984, ο Gore [7] παρουσίασε ότι με τη χρήση απεικόνισης πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) μπορούν να απεικονιστούν οι αλλαγές που προκαλεί η έκθεση ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε διαλύματα γέλης θειικού σιδήρου. Στην εργασία αυτή τονίστηκε, η ικανότητα αυτού του είδους χημικής δοσιμετρίας να καταγράφει τρισδιάστατες κατανομές δόσης. Τα δοσίμετρα αυτά ονομάστηκαν Fricke gels.

Η αρχή στην οποία βασίζεται η τρισδιάστατη καταγραφή δόσης των Fricke gels, είναι τα δισθενή ιόντα σιδήρου ( $Fe^{+2}$ ) που περιέχουν μετατρέπονται σε τρισθενή ( $Fe^{+3}$ ) όταν έρχονται σε επαφή με ελεύθερες ρίζες, οι οποίες παράγονται από την ραδιόλυση του νερού. Η ραδιόλυση του νερού, ή διαφορετικά η ακτινοδιάσπαση του νερού, οφείλεται στην αλληλεπίδραση του με την ιοντίζουσα ακτινοβολία, η οποία το διασπά. Για την καταγραφή αυτών των αλλαγών, στη δομή του διαλύματος απαραίτητη είναι η χρήση μίας ουσίας γελοποίησης. Ο θειικός σίδηρος μπορεί να διαλυθεί και σε διάλυμα αγαρόζης και σε διάλυμα ζελατίνης, διατηρώντας στο χρόνο την τρισδιάστατη κατανομή της δόσης. Συγκεκριμένα, οι αλλαγές των ιόντων του σιδήρου παρατηρούνται μόνο στις περιοχές του

δοσιμέτρου που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία και ανιχνεύονται μέσω των αλλαγών των ρυθμών σπιν-πλέγματός (R1) και σπιν-σπιν(R2). Με τη χρήση κατάλληλων ακολουθιών παλμών, οι αλλαγές αυτές μπορούν να εκτιμηθούν σε τρεις διαστάσεις. Αυτό αποτέλεσε το μεγάλο πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής για την εφαρμογή της στην κλινική πράξη της ακτινοθεραπείας.

Βασικός περιορισμός των δοσιμέτρων αυτών αποτελεί η διάχυση των τρισθενών ιόντων σιδήρου μέσα στο ομοίωμα μετά την ακτινοβολήση του. Η διάχυση αυτή προκαλεί θόλωση στις κατανομές δόσης που καταγράφτηκαν στο ομοίωμα με την πάροδο του χρόνου [8]. Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες για τον περιορισμό της διάχυσης με την χρήση άλλων ουσιών γελοποίησης [9]. Παρόλη όμως την μείωση της διάχυσης που επιτυγχάνεται, δεν εξαφανίζεται αλλά συνεχίζει να υπάρχει. Το γεγονός αυτό αποτελεί το λόγο, για τον οποίο τα δοσίμετρα αυτά δεν χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη της ακτινοθεραπείας.

### **Anoxic Polymer Gels**

Το 1993, μία νέα μορφή χημικών δοσιμέτρων παρουσιάστηκε [11], η οποία βασιζόταν στον πολυμερισμό ενός μονομερούς (ακρυλαμίδης), εμποτισμένο σε διάλυμα αγαρόζης. Το σύστημα αυτό ονομάστηκε BANANA, από τα αρχικά των συστατικών του. Η νέα αυτή μορφή δοσιμέτρου διατηρούσε σταθερή την κατανομή της δόσης για αρκετό χρόνο μετά την ακτινοβολήση και δεν παρουσίαζε τα προβλήματα διάχυσης των Fricke gels. Η αρχή καταγραφής της δόσης των δοσιμέτρων αυτών είναι ο πολυμερισμός των μονομερών μορίων του διαλύματος, μέσω της ραδιόλυσης που υφίσταται το νερό με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας. Σημαντική βελτίωση του δοσιμέτρου αυτού παρουσιάστηκε το 1994 [12], όπου η αγαρόζη αντικαταστάθηκε από ζελατίνη, παρέχοντας επιπλέον χαρακτηριστικά στα δοσίμετρα αυτά. Το δοσίμετρο αυτό ονομάστηκε BANG και έγινε εμπορικά διαθέσιμο. Γενικότερα, τα δοσίμετρα αυτά ονομάστηκαν δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού, εξαιτίας της ζελατίνης και του πολυμερισμού.

Σημαντικό χαρακτηριστικό των δοσιμέτρων αυτών, αποτελεί το γεγονός ότι οι αλλαγές στη σύσταση των δοσιμέτρων αυτών με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας, μπορούν να ανιχνευτούν και να ποσοτικοποιηθούν με την Απεικόνιση Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, μέσω των αλλαγών των μαγνητικών χαρακτηριστικών των δοσιμέτρων. Με τη χρήση αυτής της απεικονιστικής μεθόδου, παρέχεται η δυνατότητα τρισδιάστατης καταγραφής περίπλοκων κατανομών δόσης, οι οποίες μπορούν να διατηρηθούν αρκετό χρόνο μετά την ακτινοβολήση και δεν παρουσιάζουν προβλήματα θολότητας, όπως τα Fricke gels. Άλλο ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τους, είναι η αλλαγή στην οπτική πυκνότητα που παρουσιάζουν μετά την πρόσπτωση της ακτινοβολίας. Η αλλαγή αυτή, αρχικά μπορεί να ανιχνευτεί οπτικά με το μάτι αμέσως μετά την ακτινοβολήση, παρέχοντας τη δυνατότητα μίας πρώτης και γρήγορης αξιολόγησης της δοσιμετρικής συμπεριφοράς του



δοσιμέτρου. Συγκεκριμένα, στις περιοχές απορρόφησης της ακτινοβολίας, το δοσίμετρο γίνεται άσπρο, ενώ στις μη ακτινοβολημένες περιοχές παραμένει διαφανές. Μετά την ανακάλυψη του BANG, διάφοροι ερευνητές παρουσίασαν και άλλες μορφές δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με διαφορετικά συστατικά [13]. Κάθε μία από τις μορφές αυτές εμφάνιζε ιδιαίτερα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά [14], καθιστώντας καθένα μοναδικό ανάλογα με τις απαιτήσεις της εκάστοτε μέτρησης.

Κύριο μειονέκτημα, των δοσιμέτρων αυτών είναι η ευαισθησία τους στο οξυγόνο. Η παρουσία του οξυγόνου, προκαλεί τον τερματισμό των αντιδράσεων πολυμερισμού, διότι δεσμεύει τις ρίζες των μονομερών που δημιουργούνται με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας. Το γεγονός αυτό, επιβάλλει την παραγωγή τους σε περιβάλλον απουσίας οξυγόνου. Αρχικά, τα δοσίμετρα παράγονταν σε κλωβούς αζώτου και αργότερα σε κλωβούς αργού. Δυστυχώς, οι συνθήκες κατασκευής των δοσιμέτρων απουσίας οξυγόνου, δυσχεραίνουν σε μεγάλο βαθμό τη χρήση τους στην κλινική πράξη. Παρόλα αυτά, η ικανότητα τρισδιάστατης καταγραφής της δόσης, η ισοδυναμία τους με τον ανθρώπινο ιστό, η ανεξαρτησία τους με την ενέργεια και την κατεύθυνση της δέσμης, καθιστά τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού μοναδικά στην καταγραφή των κατανομών δόσης στην ακτινοθεραπεία.

### **Normoxic Polymer Gels**

Σημαντική εξέλιξη στην δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού αποτέλεσε η προσθήκη μίας επιπλέον ουσίας στην μέθοδο παρασκευής, η οποία έχει την ικανότητα να δεσμεύει το οξυγόνο που έρχεται σε επαφή με τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού και να μην του επιτρέπει να τερματίσει τον πολυμερισμό [15]. Η ουσία αυτή ήταν θειικός χαλκός με ασκορβικό οξύ, τα μόρια αυτά ενώνονταν με τα μόρια του οξυγόνου, εμποδίζοντας τον τερματισμό της αντίδρασης πολυμερισμού. Η προσθήκη του νέου συστατικού επέτρεπε την παρασκευή των δοσιμέτρων σε περιβαλλοντικές συνθήκες και όχι σε κλωβούς αζώτου ή αργού, αυξάνοντας την πρακτικότητα και την ευκολία της δοσιμετρικής μεθόδου.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν μελέτες, στις οποίες έγινε χρήση και άλλων ουσιών, που θα δέσμευαν το οξυγόνο στους διάφορους τύπους δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού. Από αυτές η πιο αποτελεσματική ουσία που εμποδίζει την μόλυνση του δοσιμέτρου από οξυγόνο είναι η χημική ουσία THPC (Tetrakis Hydroxymethyl Phosphonium Chloride THPC). Με την προσθήκη του THPC, τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού διατηρούν όλα τα μοναδικά δοσιμετρικά τους χαρακτηριστικά και επιπλέον μπορούν να παρασκευαστούν με λιγότερο κόπο και περιπλοκότητα [16]. Από το 2006, τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού παρασκευάζονται σε ατμοσφαιρικές συνθήκες (normoxic polymer gel dosimeters), αντικαθιστώντας αυτά που παρασκευάζονταν σε κλωβούς. Με την ανάπτυξη αυτή, η χρήση των δοσιμέτρων αυτών στην ακτινοθεραπεία έχει αυξηθεί και έχει

οδηγήσει στη διαρκή βελτίωση τους. Η δομή, η κατασκευή και η δοσιμετρική συμπεριφορά των δοσιμέτρων αυτών θα περιγραφεί αναλυτικά στην επόμενη παράγραφο.

### **Radiochromic Gels**

Τα δοσίμετρα αυτά αποτελούν την νέα γενιά των χημικών δοσιμέτρων και είναι γνωστά με το όνομα PRESAGE. Αυτά είναι συμπαγή δοσίμετρα, διαλύματος πολυουρεθάνης που περιέχουν με μία χρωστική ουσία (leuco- dye leucomalachite green). Αρχικά, η χρωστική ουσία είναι διαφανής, με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες, οι οποίες αντιδρούν με τη χρωστική και την μετατρέπουν σε πράσινη. Έτσι το δοσίμετρο παραμένει διαφανές σε όλη του την έκταση αλλά με διαφορετικό χρώμα στις περιοχές που ακτινοβολήθηκε. Η αλλαγή αυτή στο χρώμα του δοσιμέτρου σχετίζεται με την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας [17]. Το ιδιαίτερο αυτό χαρακτηριστικό τους εκτιμάται μόνο με την οπτική τομογραφία, όπου δεν εμφανίζονται τα προβλήματα σκέδασης φωτός των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού.

Σημαντικό πλεονέκτημα των δοσιμέτρων αυτών σε σύγκριση με τα άλλα χημικά δοσίμετρα είναι η σύσταση τους. Είναι συμπαγή, καθιστώντας τη χρήση τους πιο πρακτική, διότι δεν χρειάζονται χρόνο για να πήξουν και δεν είναι απαραίτητο να τοποθετηθούν σε ομοιώματα. Ακόμη, σαν μέθοδο ανάγνωσης των δοσιμέτρων αυτών χρησιμοποιείται μόνο η οπτική τομογραφία, η οποία χαρακτηρίζεται από μικρότερο κόστος και μεγαλύτερη πρόσβαση από τις άλλες απεικονιστικές τεχνικές των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού. Τέλος, τα διαλύματα αυτά είναι πιο φτηνά και πιο εύκολα στην κατασκευή σε σύγκριση με τα άλλα χημικά δοσίμετρα. Κύριο μειονέκτημα τους είναι ότι δεν παρουσιάζουν την ισοδυναμία ιστού, που έχουν τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού και δεν είναι ανεξάρτητα από την ενέργεια της δέσμης.

Το 2009 [18], παρουσιάστηκε μία βελτιωμένη μορφή των ραδιοχρωμικών δοσιμέτρων, τα οποία παρουσίαζαν ισοδυναμία ιστού. Αναλυτικότερα, η νέα μορφή αποτελούταν από διάλυμα ζελατίνης και όχι πολυουρεθάνης, το οποίο παρουσιάζει ισοδυναμία ιστού. Όμως η αδυναμία διάλυσης της χρωστικής ουσίας στο διάλυμα ζελατίνης, οδήγησε αρχικά στην διάλυση τους σε μικύλλιο (micelle), για αυτό και τα νέα αυτά δοσίμετρα ονομάζονται δοσίμετρα μικυλλίου (micelle leycodye hydrogel dosimeters). Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της σύστασης τους τα καθιστούν σημαντικά για την δοσιμετρία της ακτινοθεραπείας, έτσι τα τελευταία χρόνια μελετώνται και εξελίσσονται συστηματικά [19].

## 2.4 Δοσίμετρα Γέλης Πολυμερισμού

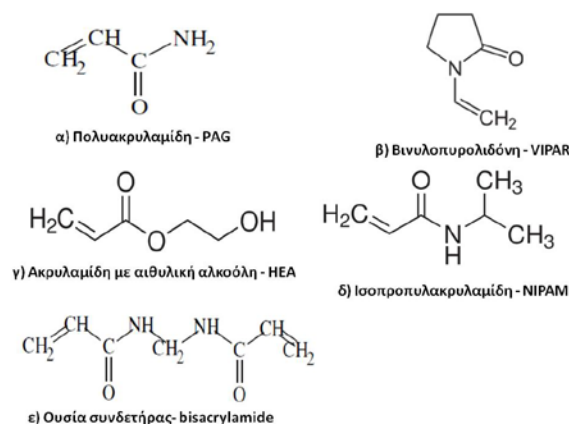
### 2.4.1 Συστατικά

Τα βασικά συστατικά ενός δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού είναι : α) το νερό (περίπου 80-90%), β) τα μονομερή μόρια και γ) μία ουσία γελοποίησης (αγαρόζη ή ζελατίνη). Το νερό βρίσκεται σε τόσο μεγάλο ποσοστό στα διαλύματα των δοσιμέτρων διότι τους προσδίδει τρία ιδιαίτερα χαρακτηριστικά: i) ισοδυναμία ιστού, ii) ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά τη ραδιόλυση του, οι οποίες ξεκινούν τον πολυμερισμό και iii) πρωτόνια του νερού δίνουν σήμα στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Τα δοσίμετρα αυτά που παρασκευάζονται σε ατμοσφαιρικές συνθήκες, περιέχουν μία επιπλέον ουσία που δεσμεύει το οξυγόνο, την «οξυγονο-δεσμευτική» ουσία (τετράκις- THPC ή ασκορβικό οξύ).

#### Μονομερή

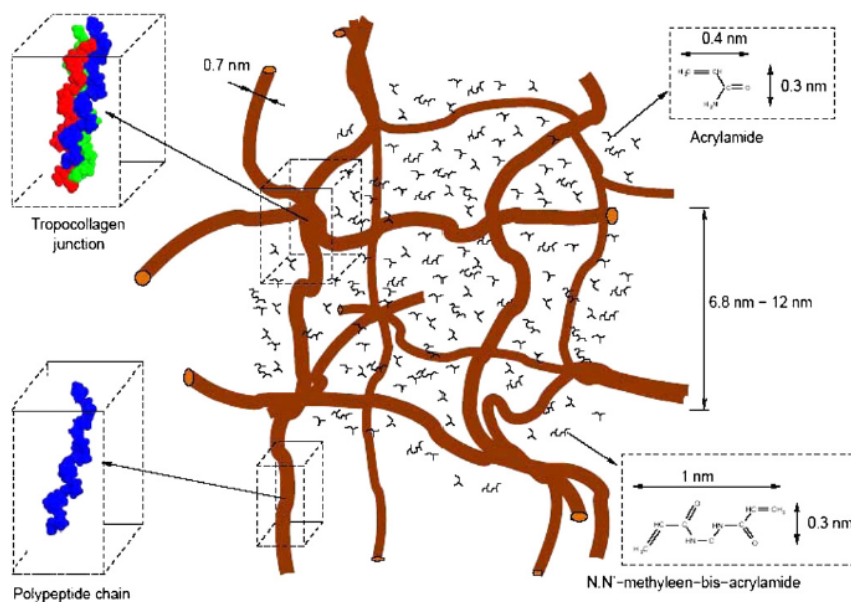
Τα μονομερή μόρια είναι οργανικές ενώσεις, ικανές να αντιδράσουν μεταξύ τους σχηματίζοντας ένα μεγαλύτερο μόριο, που λέγεται πολυμερές. Για το σχηματισμό του πολυμερούς απαιτούνται δύο είδη μορίων, μία ουσία που πολυμερίζεται (monomer) και μία άλλη που ενώνει τα πολυμερή μεταξύ τους, παίζοντας τον ρόλο του συνδετήρα (crosslinker). Η πιο συνηθισμένη ουσία σύνδεσης των πολυμερών είναι bisacrylamide (Εικόνα 2.2ε). Η ουσία αυτή σχηματίζει δεσμούς μεταξύ των πολυμερών αλυσίδων και δημιουργεί στην τρισδιάστατη κατανομή της δόσης.

Από το 1994 μέχρι σήμερα υπάρχουν διάφορα είδη μονομερών μορίων που χρησιμοποιούνται στην δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού, καθένα από αυτά δίνει και το αντίστοιχο όνομα στον τύπο του δοσιμέτρου. Τα δοσίμετρα PAG περιέχουν πολυακρυλαμίδα σαν μονομερές και παρουσιάστηκαν το 1998 [20]. Στη συνέχεια ένα χρόνο αργότερα ανακαλύφθηκαν τα VIPAR δοσίμετρα με μονομερές τη βινυλοπυρριλοδόνη [22]. Επίσης το 2004 εμφανίστηκαν τα HEA, που περιέχουν ακρυλαμίδα με αιθυλική αλκοόλη (hydroxyethyl acrylate)[22] και το 2006 τα NIPAM [23] που περιέχουν την ισοπροπυλακρυλαμίδα. Τα πιο συνήθη μόρια μονομερών παρουσιάζονται στην εικόνα 2.2. Σημειώνεται ότι τα μόρια αυτά είναι τοξικά και επηρεάζουν το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Μάλιστα η ουσία διασύνδεσης των μονομερών προκαλεί κνησμό. Για αυτό είναι απαραίτητο να λαμβάνονται μέτρα προστασίας κατά την παραγωγή των δοσιμέτρων (όπως ειδικές στολές ένδυσης, γάντια) και να παρέχονται οι κατάλληλες εγκαταστάσεις παρασκευής τους. Σήμερα, το μόνο μονομερές που δεν είναι τοξικό είναι η ισοπροπυλακρυλαμίδα. Μετά τη χρήση τους, τα δοσίμετρα λιώνουν σε υψηλές θερμοκρασίες και απομακρύνονται από τα διάφορα ομοιώματα στα οποία εγχύθηκαν. Κάθε εργαστήριο παραγωγής δοσιμέτρων πρέπει να διαθέτει ειδικούς χώρους απόρριψης των χρησιμοποιημένων διαλυμάτων.



**Εικόνα 2.2:** Συντακτικοί μοριακοί τύποι των πιο συνηθισμένων μονομερών (α-δ) και του μορίου συνδετήρα (ε) των πολυμερών.

Το συνηθισμένο μέγεθος των μονομερών μορίων είναι της τάξης των Ανγκστρουγκ ( $4\sim 30 \times 10^{-10}$  m). Η μέση απόσταση μεταξύ των μονομερών σε μη ακτινοβολημένο δοσίμετρο εξαρτάται από την % περιεκτικότητα του μονομερούς στο διάλυμα. Συγκεκριμένα για τα PAG δοσίμετρα που έχουν 3% w/w μονομερές και 3% w/w ουσία σύνδεσης πολυμερών, η μέση απόσταση των μονομερών μεταξύ τους είναι  $20 \times 10^{-10}$  m και  $25 \times 10^{-10}$  m η μέση απόσταση μεταξύ των μορίων συνδετήρα. Επίσης, η μέση απόσταση των μορίων του νερού είναι περίπου  $4 \times 10^{-10}$  m και το μέγεθος των μορίων της ζελατίνης είναι πολύ μεγάλο συγκριτικά με τα μόρια των άλλων συστατικών. Συνεπώς, τα μόρια της ζελατίνης έχουν μικρή επίδραση στη διάχυση των υπόλοιπων μικρών μορίων [24].



**Εικόνα 2.3:** Αναπαράσταση της μικροσκοπικής κατασκευής του μη ακτινοβολημένου δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού.

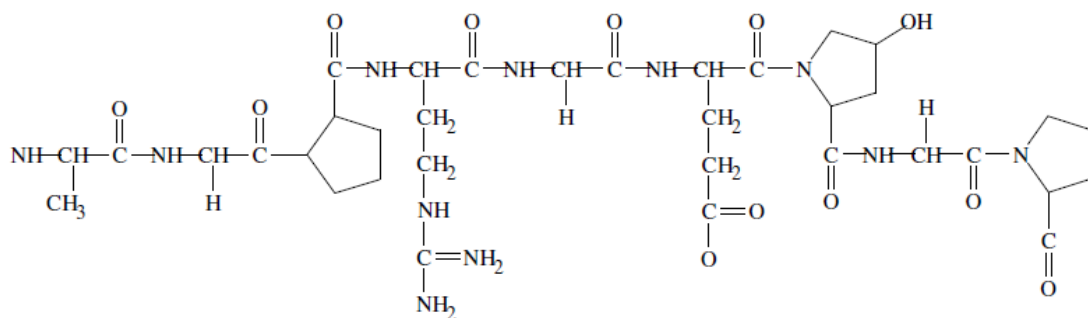
Τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιείται ένας νέος τρόπος έκφρασης της περιεκτικότητας των μονομερών μορίων στο διάλυμα του δοσιμέτρου. Συγκεκριμένα, δύο περιεκτικότητες περιγράφουν τη σύσταση του διαλύματος, η %T

και η %C. Η %T είναι η περιεκτικότητα των μονομερών μορίων και των μορίων σύνδεσης πολυμερών σε σχέση με την ολική μάζα του διαλύματος ( $\%T = \frac{\text{ολική μάζα μονομερών}}{\text{ολική μάζα διαλύματος}}$ ) και η %C είναι η περιεκτικότητα των μορίων της ουσίας διασύνδεσης σε σχέση με την ολική μάζα των μονομερών μορίων και των μορίων της ουσίας διασύνδεσης ( $\%C = \frac{\text{μάζα μορίων διασύνδεσης}}{\text{ολική μάζα μονομερών}}$ ).

### **Ουσίες Γελοποίησης**

Τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού για να διατηρήσουν σταθερά στο χώρο τα πολυμερή που σχηματίζονται με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας χρειάζονται μία ουσία γελοποίησης. Με την ουσία αυτή, τα δοσίμετρα πήζουν και οι αλυσίδες πολυμερών που σχηματίζονται και ενώνονται μεταξύ τους δεν διαχέονται, μένουν σταθερές χωρικά διατηρώντας την τρισδιάστατη κατανομή της δόσης. Η πρώτη ουσία γελοποίησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αγαρόζη, ένας πολυσακχαρίτης με κύριο συστατικό του το άγαρ. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε η ζελατίνη, μία ουσία διαφανής, άγευστη με κύριο συστατικό της το κολλαγόνο, που απομονώνεται από το δέρμα και τα κόκκαλα ζώων. Σήμερα, σχεδόν όλα τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού περιέχουν την ζελατίνη σαν ουσία γελοποίησης. Αυτή επιλέχθηκε διότι έχει καλύτερα χαρακτηριστικά σε σύγκριση με την αγαρόζη. Η ζελατίνη διαλύεται πιο εύκολα στο νερό, είναι πιο φθηνή και βελτιώνει τη διακριτική ικανότητα του δοσιμέτρου.

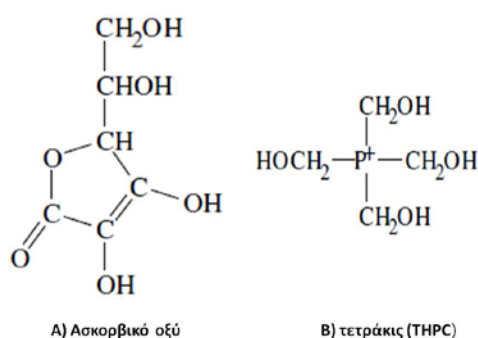
Η δομή των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού καθορίζεται από το ποσοστό της ζελατίνης και των μορίων των μονομερών στο διάλυμα. Συνήθως η περιεκτικότητα σε ζελατίνη στο διάλυμα κυμαίνεται από 4% w/w ~ 7% w/w. Ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό της είναι η γελοποίηση των υδάτινων διαλυμάτων ζελατίνης, η οποία χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία μίας τρισδιάστατης διάταξης βιοπολυμερών αλυσίδων. Η δημιουργία αυτού του δικτύου προέρχεται από την ωρίμανση του κολλαγόνου που περιέχει η ζελατίνη. Μία μονάδα κολλαγόνου είναι μία ράβδος μήκους 280nm, αποτελούμενη από τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, η μία τυλιγμένη με την άλλη δημιουργώντας μία έλικα στο χώρο. Η διαδικασία γελοποίησης αρχίζει να πραγματοποιείται γρήγορα τα πρώτα κίολας λεπτά μετά τη μείωση της θερμοκρασίας του διαλύματος στους 35°C. Μετά τις πρώτες ώρες, η ταχύτητα γελοποίησης μειώνεται αισθητά. Παρόλα αυτά, η γελοποίηση συνεχίζει να πραγματοποιείται ακόμα και μετά από μία βδομάδα.



Εικόνα 2.4: Συντακτικός τύπος μορίου ζελατίνης

### «Οξυγονο-δεσμευτικές» ουσίες (oxygen scavengers)

Η παρουσία του οξυγόνου της ατμόσφαιρας εμποδίζει την καταγραφή της απορροφούμενης δόσης στην έκταση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού. Τα μόρια του οξυγόνου ενώνονται με τις αρχικές ρίζες των πολυμερών, εμποδίζοντας αυτές να ενωθούν μεταξύ τους τερματίζοντας τη διαδικασία πολυμερισμού. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, αρχικά τα δοσίμετρα παρασκευάζονταν σε κλωβούς αζώτου και αργού. Το 2001 ο Φογκ [15] πρότεινε τη χρήση ουσιών που θα δέσμευαν το οξυγόνο της ατμόσφαιρας χωρίς να τερματίζεται ο πολυμερισμός. Η ουσία που χρησιμοποίησαν ήταν το ασκορβικό οξύ και το νέο δοσίμετρο ονομάστηκε MAGIC και μπορούσε να παραχθεί σε ατμοσφαιρικές συνθήκες. Στη συνέχεια, μελετήθηκε η χρήση και άλλων «οξυγονο- δεσμευτικών» ουσιών για την παραγωγή δοσιμέτρων υπό ατμοσφαιρικές συνθήκες. Από όλες αυτές, η πιο αποτελεσματική ουσία είναι το «τετράκις» THPC, που είναι μία ιοντική ένωση με φώσφορο και υδροξύλιο του μεθυλίου.



Εικόνα 2.5: Συντακτικοί τύποι των «οξυγονο- δεσμευτικών» μορίων α) ασκορβικό οξύ και β) τετράκις (THPC).

Σήμερα οι πιο συνηθισμένες ουσίες είναι το τετράκις και το ασκορβικό οξύ, με την χρήση τους η παραγωγή δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού μπορεί να γίνει πιο γρήγορα και πιο οικονομικά. Ανάλογα με τα μονομερή μόρια του δοσιμέτρου καθεμία από αυτές τις ουσίες έχει διαφορετική επίδραση στα δοσιμετρικά του χαρακτηριστικά [25]. Συνεπώς για την αποτελεσματική χρήση των ουσιών αυτών, είναι απαραίτητη η προσεκτική επιλογή της κατάλληλης ουσίας και της συγκέντρωσης της, για να δεσμεύεται το οξυγόνο.

## 2.4.2 Κατασκευή – Φύλαξη

Ο απαιτούμενος χρόνος για την κατασκευή ενός δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού εξαρτάται από τον τύπο του δοσιμέτρου που πρόκειται να δημιουργηθεί, από την ποσότητα που χρειάζεται και από τις συνθήκες παραγωγής, αν είναι μέσα σε κλωβό ή σε ατμοσφαιρικές συνθήκες. Οι διάφορες ερευνητικές ομάδες ακολουθούν σχεδόν την ίδια διαδικασία παραγωγής με μικρές αλλαγές. Στη συνέχεια περιγράφεται η συνήθης διαδικασία παραγωγής κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες.

Αρχικά, υπολογίζεται ο όγκος του απαιτούμενου δοσιμέτρου και τα ομοιώματα που πρόκειται να ακτινοβοληθούν γεμίζονται με διπλά αποσταγμένο νερό. Η ποσότητα αυτή του νερού χύνεται σε δοχείο από πυρίμαχο γυαλί και προστίθεται 10% επιπλέον διπλά αποσταγμένο νερό, εξαιτίας της μείωσης του όγκου του νερού από την εξάτμιση του. Το δοχείο τοποθετείται μαζί με μαγνητικό αναδευτήρα σε μαγνητικό θερμαντήρα-αναδευτή. Η ποσότητα του νερού θερμαίνεται μέχρι τους 40<sup>0</sup>C. Όταν σταθεροποιηθεί η θερμοκρασία, προστίθεται η ζελατίνη, η οποία αναδεύεται συνεχώς για να διαλυθεί. Αφού το διάλυμα γίνει διαφανές, η θερμοκρασία του διαλύματος μειώνεται μέχρι να φτάσει στους 34<sup>0</sup>C. Στη συνέχεια προστίθεται το μονομερές, αφού διαλυθεί πλήρως προστίθεται η ουσία που θα συνδέει τα πολυμερή (bis- crosslinker) σιγά σιγά. Για την πλήρη διάλυση του bis, απαιτείται αρκετός χρόνος. Όταν διαλυθεί πλήρως, το διάλυμα ψύχεται ξανά μέχρι η θερμοκρασία του να φτάσει τους 32<sup>0</sup>C και τότε προστίθεται η οξυγονο-δεσμευτική ουσία. Αφού διαλυθεί και αυτή πλήρως, το διάλυμα εγχύνεται στα ομοιώματα. Σημειώνεται ότι κατά την διάρκεια παρασκευής των διαλυμάτων η θερμοκρασία του διαλύματος δεν θα πρέπει να ξεπερνά τους 50<sup>0</sup>C. Αυτό συμβαίνει διότι αν η θερμοκρασία του διαλύματος είναι αρκετά υψηλή, υπάρχει πιθανότητα να αρχίσει ο πολυμερισμός εξαιτίας της μεγάλης θερμότητας. Σε σχετική μελέτη το 2000 [26] αναφέρεται ότι οι αλλαγές στη θερμοκρασία κατά την παρασκευή του δοσιμέτρου, επιδρούν στη δοσιμετρική απόκριση του και επηρεάζουν την επαναληψιμότητα της μεθόδου.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η φύλαξη των ομοιωμάτων των διαλυμάτων, γιατί τα δοσίμετρα αυτά είναι ευαίσθητα στο φως και στη θερμοκρασία. Συγκεκριμένα, τα διαλύματα για να πήξουν τοποθετούνται σε σκοτεινό μέρος με θερμοκρασία γύρω στους 20<sup>0</sup>C για μία μέρα. Το σκοτεινό μέρος επιλέγεται γιατί τα δοσίμετρα είναι ευαίσθητα στο φως και με την έκθεση τους σε αυτό, είναι πιθανό να αρχίσει φωτο-πολυμερισμός, πριν την ακτινοβόληση τους. Συνεπώς, η προστασία τους από το φως είναι απαραίτητη, συνήθως τα ομοιώματα καλύπτονται με λεπτά φύλλα αλουμινίου για επιπλέον προστασία. Ακόμη, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται και για τη θερμοκρασία του χώρου φύλαξης. Το 2007 [27] παρουσιάστηκε μία μελέτη, η οποία έδειξε ότι η απόκριση του δοσιμέτρου αλλάζει και εξαρτάται από τη θερμοκρασία φύλαξης του. Για αυτό το λόγο προτείνεται, τα δοσίμετρα να

φυλάσσονται σε σκοτεινούς χώρους με ελεγχόμενη θερμοκρασία και η θερμοκρασία φύλαξης τους να μην αποκλίνει από τη θερμοκρασία ακτινοβολήσης και ανάγνωσης τους. Οι αλλαγές στην θερμοκρασία ακτινοβολήσης επιδρούν στην απόκριση του δοσιμέτρου και οι αλλαγές στην θερμοκρασία κατά την ανάγνωση επιδρούν στη διακριτική ικανότητα του δοσιμέτρου, στην ακρίβεια και στην επαναληψιμότητα του [28].

### 2.4.3 Αντίδραση Πολυμερισμού

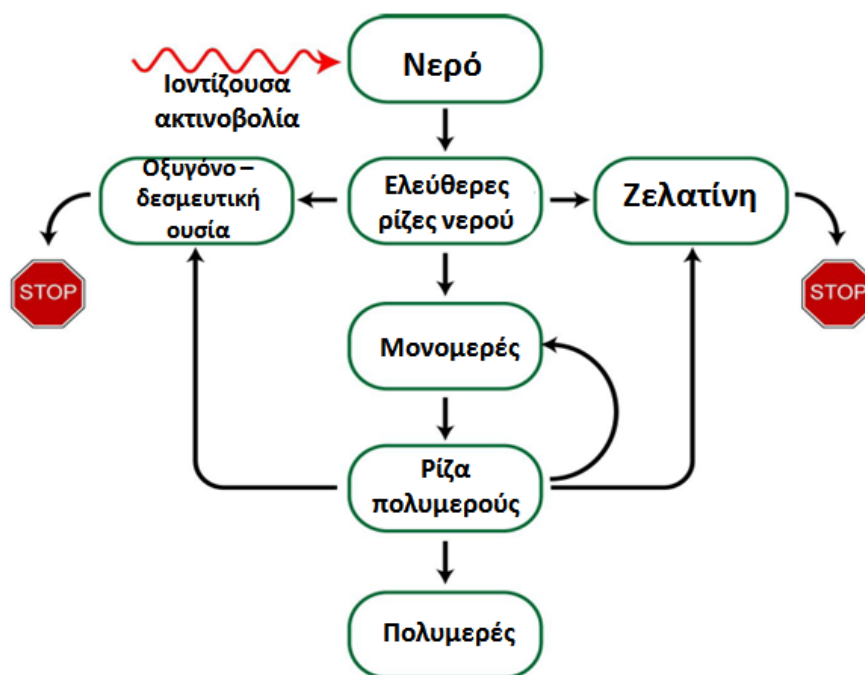
Γενικά το 90% ενός δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού αποτελείται από νερό. Κατά την ακτινοβολήση και την απορρόφηση της ενέργειας της ακτινοβολίας από το δοσίμετρο, πραγματοποιείται ραδιόλυση του νερού. Κατά τη διάρκεια της ραδιόλυσης, παράγονται από το νερό ηλεκτρόνια και θετικά φορτισμένα ιόντα, που λέγονται ελεύθερες ρίζες. Οι ρίζες αυτές είναι πολύ δραστικές και αντιδρούν με τα μονομερή μόρια του δοσιμέτρου. Το μέγεθος και το είδος των ραδιολυτικών προϊόντων που παράγονται τα πρώτα φεμτο-δευτερόλεπτα ( femtosecond= $10^{-15}$ s) μετά την πρόσπτωση της ακτινοβολίας, εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια της ακτινοβολίας. Για ακτινοβολίες φωτονίων της τάξης των MV που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, η θέση των ραδιολυτικών προϊόντων βρίσκεται μέσα με μία περιοχή της τάξης του ενός νανόμετρου (1 nm) γύρω από τη διαδρομή της ακτινοβολίας. Επειδή τα φαινόμενα αυτά πραγματοποιούνται σε πολύ μικρό χρόνο και σε απειροελάχιστο χώρο, η παρατήρηση τους περιορίζεται από τις κβαντικές αβεβαιότητες. Από τη στιγμή της δημιουργίας των ραδιολυτικών προϊόντων και μετά, η πιθανότητα των ελεύθερων ριζών να πλησιάσουν τα μονομερή μέσω των κινήσεων Brown και να αντιδράσουν με αυτά, αυξάνεται με το χρόνο [13].

Η έναρξη της αντίδρασης πολυμερισμού (polymerization initiation) πραγματοποιείται όταν οι ελεύθερες ρίζες του νερού αντιδράσουν με τα μονομερή μόρια, σπάζοντας τους διπλούς δεσμούς των ατόμων άνθρακα του μονομερούς και δημιουργώντας ελεύθερες μοριακές ρίζες των μονομερών. Ο ρυθμός των αντιδράσεων εξαρτάται από την ικανότητα αντίδρασης του μονομερούς με τις ελεύθερες ρίζες και από τη συγκέντρωση του μονομερούς και των ελεύθερων ριζών στο διάλυμα. Η συγκέντρωση των ελεύθερων ριζών στο διάλυμα εξαρτάται από τη δόση της ακτινοβολίας. Έτσι η εξέλιξη της αντίδρασης πολυμερισμού ελέγχεται από το είδος των μονομερών μορίων, τη συγκέντρωση του μονομερούς και το ρυθμό δόσης της ακτινοβολίας.

Το επόμενο στάδιο της αντίδρασης πολυμερισμού είναι η εξέλιξη/ διάδοση του πολυμερισμού (chain propagation). Κατά το στάδιο αυτό, τα άκρα των ελεύθερων ριζών των μονομερών που δημιουργήθηκαν σε συγκεκριμένα σημεία μέσα στη μάζα του δοσιμέτρου, ενώνονται μεταξύ τους σε ευθεία. Με τη διαδικασία αυτή δημιουργούνται στο χώρο ευθείες αλυσίδες πολυμερών, οι οποίες



μεγαλώνουν ανάλογα με τον αριθμό των ελεύθερων ριζών μονομερών που δημιουργήθηκαν κατά την απορρόφηση της ακτινοβολίας. Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία του σχηματισμού των πολυμερών αλυσίδων, παίζει η ουσία «συνδετήρας» (crosslinker). Η ουσία αυτή ενώνει τις ευθείες πολυμερείς αλυσίδες μεταξύ τους, δημιουργώντας κάθετες ενώσεις. Με τις αντιδράσεις αυτές δημιουργείται στη μάζα του δοσιμέτρου μία τρισδιάστατη δομή από πολυμερείς αλυσίδες, το πολυμερές.



Εικόνα 2.6 :Σχηματική αναπαράσταση των χημικών αντιδράσεων των συστατικών των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με την ακτινοβολία.

Το τελευταίο στάδιο της αντίδρασης πολυμερισμού είναι ο τερματισμός της αλυσίδας (chain termination). Η ανάπτυξη της πολυμερούς αλυσίδας μπορεί να σταματήσει όταν δύο αλυσίδες ενωθούν μεταξύ τους έχοντας μόνο ένα ενεργό άκρο για την ένωση τους. Μετά την αντίδραση αυτή, η αλυσίδα δεν μπορεί να αναπτυχθεί παραπάνω και ο πολυμερισμός έχει τερματιστεί. Για την διατήρηση του τρισδιάστατου πολυμερούς που σχηματίστηκε, σημαντικό ρόλο παίζει η ζελατίνη που περιέχει το διάλυμα. Συγκεκριμένα, το πολυμερές είναι εγκλωβισμένο μέσα σε μία ημιστερεά μήτρα, η οποία έχει δημιουργηθεί από ζελατίνη. Η μήτρα αυτή παρέχει στο πολυμερές μηχανική σταθερότητα, διατηρώντας το σταθερό στο σημείο του μέσα στη μάζα του δοσιμέτρου που σχηματίστηκε. Έτσι διατηρείται σταθερή η χωρική πληροφορία της δοσιμετρικής κατανομής. Τέλος, σημειώνεται ότι με την αύξηση της συγκέντρωσης της ζελατίνης στο διάλυμα του δοσιμέτρου, μειώνεται η έκταση του πολυμερισμού, περιορίζοντας τη χωρική πληροφορία της κατανομής σε συγκεκριμένη θέση στο δοσίμετρο.

## 2.4.4 Μέθοδοι Ανάγνωσης

Μετά την ακτινοβολήση τους, τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού πρέπει να απεικονιστούν, για να παραχθούν χάρτες κατανομής της δόσης. Σήμερα, χρησιμοποιούνται διάφορες απεικονιστικές τεχνικές για την αξιολόγηση τους, όπως η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI), η Οπτική Υπολογιστική Τομογραφία (optical CT), η Υπολογιστική Τομογραφία (x-ray CT), η Υπερηχογραφία και η Raman φασματοσκοπία. Μία απεικονιστική μέθοδος είναι αποτελεσματική στη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού, όταν είναι ικανή να ανιχνεύσει τις αλλαγές που προκαλεί η ακτινοβολία στο εσωτερικό του δοσιμέτρου. Η πρώτη απεικονιστική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε [11] ήταν η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, η οποία είναι και η πιο συνηθισμένη μέθοδος. Με την πάροδο των χρόνων, εισάγεται η χρήση της Οπτικής Τομογραφίας και της Υπολογιστικής Τομογραφίας. Επιπλέον, γίνονται προσπάθειες για την εκτίμηση της δόσης των δοσιμέτρων γέλης με τη χρήση υπερήχων και φασματοσκοπίας. Στην συνέχεια περιγράφονται συνοπτικά οι βασικές αρχές της κάθε απεικονιστικής μεθόδου. Αναλυτικότερα, οι αρχές της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού περιγράφονται σε επόμενη παράγραφο.

### 2.4.4.1 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)

Η τεχνική αυτή είναι η πιο συνηθισμένη για την εκτίμηση της δόσης των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού. Συγκεκριμένα, οι αλυσίδες των πολυμερών που δημιουργούνται με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας, επηρεάζουν την κινητικότητα των μορίων του νερού μέσα στο δοσίμετρο. Τα μόρια του νερού, που είναι ενωμένα με τις αλυσίδες των πολυμερών, μπορούν να κινηθούν πολύ αργά και πολύ περιορισμένα συγκρινόμενα με τα μόρια του νερού, που βρίσκονται κοντά στα μονομερή του μη ακτινοβολημένου δοσιμέτρου. Η ΑΜΣ ανιχνεύει τις αλλαγές αυτές μέσω της μέτρησης των μεγάλων ρυθμών ή μικρών χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης που παρουσιάζουν τα μόρια του νερού που είναι ενωμένα με τα πολυμερή. Η έκταση των πολυμερών αλυσίδων μέσα στο δοσίμετρο σχετίζεται με την απορροφούμενη δόση. Όσο η διάταξη των πολυμερών αλυσίδων διατηρείται χωρικά μέσα στο διάλυμα γέλης, η κατανομή της δόσης μπορεί να απεικονιστεί με τη χρήση της ΑΜΣ. Η συσχέτιση της ακτινοβολούμενης δόσης και των ρυθμών μαγνητικής αποκατάστασης, επιτυγχάνεται με την παραγωγή μίας καμπύλης βαθμονόμησης μεταξύ του ρυθμού μαγνητικής αποκατάστασης και της δόσης της ακτινοβολίας (R2-dose calibration curve). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για απόλυτη δοσιμετρία.

Οι αλλαγές στη σύσταση και στη δομή του δοσιμέτρου που προκαλεί η ακτινοβολία μεταβάλλουν τους ρυθμούς μαγνητικής αποκατάστασης σπιν-πλέγματος (R1) και σπιν-σπιν (R2). Οι αλλαγές αυτές συσχετίζονται με την απορροφούμενη δόση και παράγεται η καμπύλη βαθμονόμησης. Οι μεταβολές των ρυθμών μαγνητικής αποκατάστασης σπιν-σπιν (R2) λόγω της ακτινοβολίας είναι πιο

έντονες από αυτές του ρυθμού σπιν-πλέγματος (R1). Για αυτό τον λόγο, η εκτίμηση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού βασίζεται στις μεταβολές του R2.

Οι ρυθμοί μαγνητικής αποκατάστασης στην ΑΜΣ μετριοούνται με τη χρήση ενός ραδιοπαλμού, ο οποίος διεγείρει τις μαγνητίσεις των πυρήνων των ατόμων υδρογόνου του νερού. Οι διεγερμένες μαγνητίσεις επιστρέφουν στην κατάσταση ισορροπίας μέσω της εκπομπής παλμών, οι οποίοι ανιχνεύονται από ειδικά πηνία και ποσοτικοποιούνται. Μία ακολουθία παλμών είναι μία σειρά από παλμούς που διεγείρει το εξεταζόμενο δείγμα παράγοντας σήμα από τη διαδικασία επιστροφής των πυρήνων στην κατάσταση ισορροπίας, το σήμα αυτό ονομάζεται «ηχώ» (echo). Μία ακολουθία πολλαπλών «ηχώ» (Multi Echo Spin Echo) παρέχει μία σειρά από σήματα πολλών «ηχώ» του δείγματος, όπου καθένα από αυτά λαμβάνεται σε διαφορετικό χρόνο. Για να επιτευχθεί η παραγωγή πολλών «ηχώ» από το ίδιο δείγμα είναι απαραίτητη η χρήση παλμών  $180^\circ$ . Το αποτέλεσμα σε δύο διαστάσεις, είναι η παραγωγή μίας σειράς εικόνων από συγκεκριμένη τομή του απεικονιζόμενου δείγματος σε τακτά χρονικά διαστήματα. Με τη χρήση κατάλληλων αλγορίθμων προσαρμογής, οι εικόνες αυτές επεξεργάζονται και ανασυνθέτονται για την παραγωγή μίας υπολογισμένης μαθηματικής εικόνας, που ονομάζεται και δυσδιάστατος παραμετρικός χάρτης τιμών.

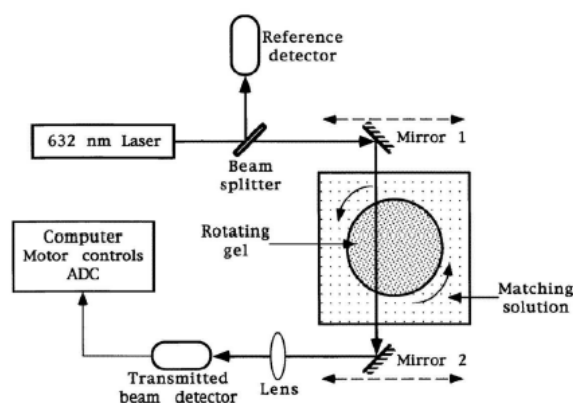
Σήμερα, έχει αποδειχτεί ότι η χρήση μίας ακολουθίας πολλαπλών «ηχώ» (Multi Echo Spin Echo) στη μέτρηση της δόσης των δοσιμέτρων γέλης, έχει σαν αποτέλεσμα τη βέλτιστη μείωση του θορύβου στην εικόνα που παράγεται [29]. Με αυτό τον τρόπο βελτιστοποιείται ο λόγος σήματος προς θόρυβο στην εικόνα και αυξάνεται η χωρική διακριτική ικανότητα του δοσιμέτρου. Έτσι για την απεικόνιση ενός δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού, είναι απαραίτητη η χρήση κατάλληλης ακολουθίας, ώστε να απεικονιστεί χωρικά η βέλτιστη δυνατή χωρική διακριτική ικανότητα του δοσιμέτρου στον ελάχιστο δυνατό χρόνο.

Παρόλο που η ΑΜΣ έχει αποδειχτεί ότι είναι μία αξιόπιστη και μεγάλης ακρίβειας μέθοδος για τη μέτρηση της δόσης των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού, η εφαρμογή της περιέχει αρκετές δυσκολίες και μειονεκτήματα. Η χρήση της είναι αρκετά περιορισμένη, εξαιτίας του μεγάλου κόστους του εξοπλισμού του συστήματος και του περιορισμού πρόσβασης στα συστήματα αυτά λόγω του μεγάλου φόρτου εργασίας στα κλινικά περιβάλλοντα. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου, είναι η επίδραση των μεταβολών της θερμοκρασίας στην ακρίβεια της εκτίμησης των κατανομών δόσης κατά τη διάρκεια της σάρωσης του δείγματος. Επίσης, η ακρίβεια της μέτρησης υποβαθμίζεται από την ύπαρξη των τεχνικών σφαλμάτων (ψευδενδείξεων) που εμπεριέχονται στην ΑΜΣ. Οι ψευδενδείξεις αυτές προκαλούνται από διάφορους παράγοντες, όπως από τις χωρικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου, των βαθμιδωτών πεδίων και των πεδίων ραδιοσυχνοτήτων, από τις επιλεγμένες διαστάσεις του πεδίου απεικόνισης, από τα δινορεύματα που αναπτύσσονται κτλ [30, 31, 32]. Έτσι, δεν είναι αποτελεσματική η χρήση των συνήθων ακολουθιών παλμών διάγνωσης στη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού.

Διάφορες μελέτες εστιάζονται στην εύρεση της βέλτιστης ακολουθίας παλμών, ανάλογα με το εκάστοτε σύστημα απεικόνισης και το συγκεκριμένο τύπο δοσιμέτρου γέλης [33]. Όλα τα παραπάνω δημιουργούν δυσκολίες για τη συνήθη χρήση της ΑΜΣ στη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού στην καθημερινή πρακτική.

#### 2.4.4.2 Οπτική Υπολογιστική Τομογραφία (optical CT)

Το 1996 ο Gore [34] παρουσίασε το πρώτο σύστημα οπτικής τομογραφίας για την απεικόνιση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού. Η δυνατότητα της τεχνικής αυτής να γίνει μία εναλλακτική μέθοδος απεικόνισης στη δοσιμετρία γέλης ώθησε πολλούς ερευνητές στην ανάπτυξη και στη βελτιστοποίηση της. Συγκεκριμένα, με την πρόσπτωση της ακτινοβολίας η οπτική πυκνότητα των δοσιμέτρων αλλάζει, δημιουργώντας μία συμπαγή αδιαφανή μάζα. Ο μηχανισμός εκτίμησης της δόσης βασίζεται στη σκέδαση που υφίσταται μία δέσμη φωτός, όταν προσπίπτει στο δοσίμετρο. Η εξασθένιση που παθαίνει μία κατευθυνόμενη δέσμη φωτός εξαιτίας της σκέδασης μέσα στη μάζα του δοσιμέτρου, είναι ανάλογη με την απορροφούμενη δόση. Συνήθως, η πηγή φωτός είναι ένα λέιζερ He-Ne, η οποία σαρώνει εγκάρσια το περιστρεφόμενο ομοίωμα και το εξασθενημένο φως ανιχνεύεται από φωτοδιόδους.



Εικόνα 2.7: Σχηματική αναπαράσταση της πρώτης γενιάς οπτικών υπολογιστικών τομογράφων.

Σήμερα, υπάρχουν διάφοροι τύποι οπτικών τομογράφων, βασιζόμενοι σε δέσμες σάρωσης λέιζερ και σε ανιχνευτές μεγάλης ακρίβειας (pixelated detectors). Το πρώτο σύστημα οπτικής τομογραφίας που παρουσιάστηκε από τον Gore αναπαριστάται στο σχήμα 2.7 και αποτελεί τον οπτικό τομογράφο πρώτης γενιάς. Οι τομογράφοι αυτοί αποτελούνται από μία δέσμη λέιζερ και από ανιχνευτές φωτός, που είναι μηχανικά συζευγμένα και κινούνται συγχρόνως πάνω σε ένα βηματικό κινητήρα σε πλευρικές θέσεις γύρω από το ομοίωμα. Κάθε πλήρης σάρωση της δέσμης λέιζερ εγκάρσια του δείγματος αντιστοιχεί σε μία μονοδιάστατη οπτική προβολή. Μετά από κάθε λήψη, το ομοίωμα περιστρέφεται με στοιχειώδη γωνιακή αύξηση. Η αποφυγή και ο περιορισμός των ψευδενδείξεων εξαιτίας των διαφορών του δείκτη διάθλασης του δοσιμέτρου με τους δείκτες

διάθλασης του περιβάλλοντα αέρα αλλά και των τοιχωμάτων του δοχείου του ομοιώματος, επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση του ομοιώματος μέσα τετράγωνο λουτρό υγρού με συγκεκριμένο δείκτη διάθλασης (index matched fluid). Οι σαρώσεις των συστημάτων αυτών σε τρεις διαστάσεις και για μεγάλο πεδίο σάρωσης υπολογίζεται ότι διαρκούσαν μερικές ώρες.

Τα πλεονεκτήματα των συστημάτων οπτικής τομογραφίας για την εκτίμηση της δόσης των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού είναι: ο χαμηλός θόρυβος στις λαμβανόμενες εικόνες, το χαμηλό κόστος εξοπλισμού και η δυνατότητα παραγωγής τρισδιάστατων χαρτών με ικανοποιητική χωρική διακριτική ικανότητα, ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Το 2001 ο Oldham [35] παρουσίασε τη χρήση της οπτικής τομογραφίας για την εκτίμηση δόσης ομοιωμάτων γέλης πολυμερισμού, με στόχο την επαλήθευση περίπλοκων πλάνων ακτινοθεραπείας.

Παρόλα τα παραπάνω πλεονεκτήματα, η χρήση της οπτικής τομογραφίας είναι περιορισμένη εξαιτίας ορισμένων χαρακτηριστικών της μεθόδου. Αρχικά, παρατηρείται απώλεια σήματος στα τοιχώματα του δοχείου εξαιτίας της ανάκλασης ή της διάθλασης της δέσμης του λέιζερ κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Επίσης με τη μεγάλη αύξηση του βάθους του ομοιώματος, η εξασθένιση του φωτός μπορεί να είναι τόσο μεγάλη ώστε να υποεκτιμούνται οι δοσιμετρικές πληροφορίες. Το γεγονός αυτό αποτελεί σημαντικό περιορισμό για τις διαστάσεις των ομοιωμάτων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Ακόμη, η μεγάλη αύξηση της δόσης αυξάνει τόσο πολύ την οπτική πυκνότητα του δοσιμέτρου, ώστε η σάρωση να είναι αναποτελεσματική. Επιπλέον, η συνολική οπτική πυκνότητα σε όλη την έκταση του δοσιμέτρου δεν μπορεί να υπερβαίνει μία συγκεκριμένη τιμή (μέγιστη τιμή), η οποία καθορίζεται από το δυναμικό εύρος τους συγκεκριμένου τύπου οπτικής τομογραφίας και αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη ποιότητα εικόνας. Μάλιστα όταν οι εκτιμώμενες δόσεις των δοσιμέτρων είναι της τάξης των 10Gy, ο λόγος αντίθεσης προς θόρυβο στην εικόνα (CNR) είναι τόσο μικρός, ώστε να υποβαθμίζεται η ακρίβεια στη δόση.

#### **2.4.4.3 Υπολογιστική Τομογραφία (x-ray CT)**

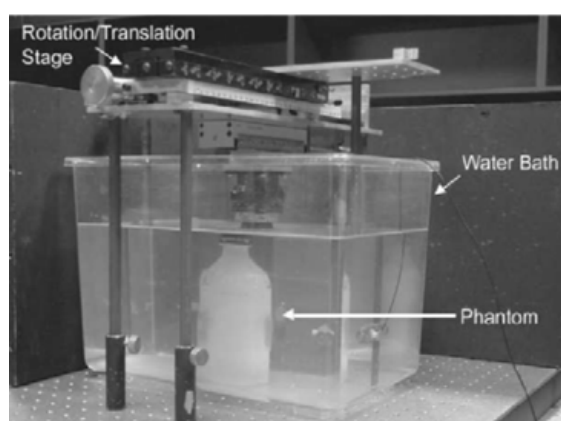
Η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ) για την εκτίμηση των δοσιμέτρων γέλης είναι μία σχετικά νέα μέθοδος απεικόνισης. Διάφορες έρευνες [36, 37] απέδειξαν ότι η μέθοδος αυτή έχει τη δυνατότητα να απεικονίσει σε τρεις διαστάσεις τα δοσίμετρα γέλης καθώς και να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά της ΑΜΣ. Οι αλλαγές στη σύσταση του δοσιμέτρου που προκαλούνται από την ακτινοβολία μπορούν να απεικονιστούν από τον Υπολογιστικό Τομογράφο, σύμφωνα με την αρχή λειτουργίας του : «με τη διέλευση της ακτινοβολίας από διαφορετικής ηλεκτρονιακής πυκνότητας υλικά η εξασθένιση των ακτίνων Χ αλλάζει». Η αλλαγή των συντελεστών εξασθένισης της δέσμης προκαλείται εξαιτίας της αύξησης της πυκνότητας του ακτινοβολημένου δοσιμέτρου. Η αύξηση της πυκνότητας θεωρείται ότι δημιουργείται από τη μείωση του ελεύθερου όγκου το δοσιμέτρου, αφού δεν

υπάρχει απώλεια μάζας [38]. Μάλιστα ο αριθμός ΥΤ αυξάνεται με την αύξηση της απορροφούμενης δόσης και η ευαισθησία του δοσιμέτρου αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης των μονομερών μορίων στο διάλυμα [39]. Κύρια πλεονεκτήματα της χρήσης των ΥΤ είναι ο μικρός χρόνος σάρωσης και η μεγάλη διαθεσιμότητα τους στα ακτινοθεραπευτικά τμήματα.

Σήμερα, η χρήση των ΥΤ ως μέθοδος εκτίμησης της δόσης είναι περιορισμένη εξαιτίας των περιορισμένων δυνατοτήτων της τεχνικής αυτής. Η τεχνική αυτή υστερεί εξαιτίας της χαμηλής της ευαισθησίας και της χαμηλής ποιότητας εικόνας, σε σύγκριση με την ευαισθησία και την ποιότητα εικόνας της ΑΜΣ. Ένας τρόπος βελτίωσης της ποιότητας εικόνας αποτελεί η εφαρμογή πολλαπλών σαρώσεων της περιοχής ενδιαφέροντος. Από την άλλη όμως οι πολλαπλές σαρώσεις προκαλούν μεγάλη αύξηση της διάρκειας της σάρωσης καθώς και αύξηση του κόστους απεικόνισης των δοσιμέτρων. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι το μικρό εύρος της γραμμικής περιοχής των αριθμών ΥΤ με την απορροφούμενη δόση, σε σχέση με το μεγάλο εύρος της ΑΜΣ.

#### 2.4.4.4 Υπερηχογραφία (Ultrasound)

Είναι γνωστό ότι οι υπέρηχοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προσδιορίσουν τα χαρακτηριστικά των υλικών, εκτιμώντας τις ελαστικές παραμέτρους τους. Οι ελαστικοί παράμετροι περιλαμβάνουν : την ελαστική εξασθένιση, την ταχύτητα διάδοσης και την υπερηχητική εμπέδηση. Σε διάφορες μελέτες [13, 40, 41] έχει παρουσιαστεί η ικανότητα των υπέρηχων να εκτιμήσουν τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού και τις αλλαγές που δημιουργούνται από την ακτινοβολία στην δομή τους. Οι αλλαγές αυτές μπορούν να ποσοτικοποιηθούν μέσω διαφόρων ελαστικών παραμέτρων, ώστε να είναι δυνατή η συσχέτιση τους με τη δόση ακτινοβολίας για τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού δοσιμέτρου.



Εικόνα 2.8: Σύστημα υπέρηχων για την εκτίμηση δόσης στα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού.

Εντατική έρευνα για τη χρήση των υπέρηχων στην δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού πραγματοποιήθηκε το 2002 από τον Mather [41]. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή αρκετά ελαστικά χαρακτηριστικά αλλάζουν με την απορροφούμενη δόση, για δόσεις μικρότερες των 15 Gy. Επίσης, οι υπέρηχοι εκτίμησαν με επιτυχία

τη δόση ακτινοβολίας διαφόρων τύπων δοσιμέτρων. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν διαφορές στην απόκριση των δοσιμέτρων εξαιτίας των διαφορετικών ελαστικών χαρακτηριστικών του κάθε τύπου. Το σύστημα που σχεδίασε ο Mather για την απεικόνιση των δοσιμέτρων παρουσιάζεται στην εικόνα 2.8.

Σήμερα, η χρήση των υπερήχων για την εκτίμηση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Απαιτείται επιπλέον έρευνα για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας της τεχνικής, καθώς και των πηγών σφαλμάτων, για τον ακριβή προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ της δόσης και των ελαστικών παραμέτρων του υλικού.

#### **2.4.4.5 Raman Φασματοσκοπία (Raman Spectroscopy)**

Η Raman Φασματοσκοπία με χρήση μετασχηματισμού Fourier μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εργαλείο για την εκτίμηση των αλλαγών της ακτινοβολίας στα δοσίμετρα γέλης [42, 43]. Τα συνήθη μονομερή μόρια των δοσιμέτρων, όπως η ακρυλαμίδα (acrylamide) και η ουσία συνδετήρας (bis-acrylamide), μπορούν να αναγνωριστούν μέσω των ραδιοσυχνότητων τους. Οι αλλαγές στις ραδιοσυχνότητες του υλικού μπορούν να συσχετιστούν με την απορροφούμενη δόση. Συγκεκριμένα, το 2003 παρουσιάστηκε μία μελέτη [44], στην οποία εκτιμήθηκαν κατανομές δόσης με την χρήση της Raman φασματοσκοπίας με χωρική διακριτική ικανότητα της τάξης των μικρομέτρων. Ακόμη, το 2004 αναπτύχθηκε και βελτιστοποιήθηκε ένας νέος τύπος δοσιμέτρου ειδικά για τη χρήση του στη φασματοσκοπία Raman [45]. Από τη φασματοσκοπική ανάλυση, μπορούσαν να μελετηθούν και να προσδιοριστούν τα χημικά χαρακτηριστικά και η χημική δομή του νέου δοσιμέτρου, καθώς και να μελετηθεί πως αυτά επιδρούν στους μηχανισμούς αποκατάστασης στην ΑΜΣ.

Σήμερα, η χρήση της τεχνικής αυτής βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Χρειάζεται ακόμα αρκετή έρευνα για να χρησιμοποιείται η φασματοσκοπία Raman σαν ένα αξιόπιστο μέσο εκτίμησης της δόσης. Τέλος, σημειώνεται ότι παρόλο που η τεχνική αυτή μπορεί να εκτιμήσει κατανομές δόσης με μεγάλη χωρική διακριτική ικανότητα, υπάρχει περιορισμός σε σχέση με το βάθος εξαιτίας της περιορισμένης διείσδυσης του φωτός στο δοσίμετρο.

## 2.4.5 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά

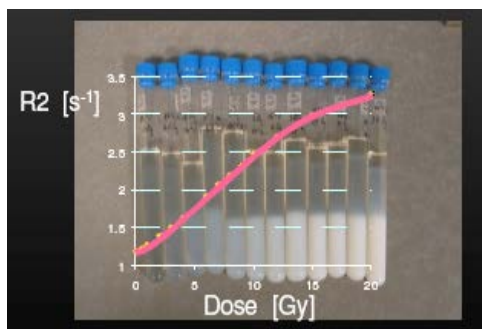
Τα δοσιμέτρα γέλης πολυμερισμού κατέχουν ιδιαίτερη θέση στη δοσιμετρία της ακτινοθεραπείας εξαιτίας της ικανότητας τους να καταγράφουν τη δόση σε τρεις διαστάσεις. Πριν την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη, θα πρέπει να εκτιμηθεί και να προσδιοριστεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία τους. Η αξιολόγηση αυτή επιτυγχάνεται με την μελέτη των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών τους, όπως η απόκριση δόσης, η ευαισθησία δόσης, η διακριτική ικανότητα στον προσδιορισμό της δόσης, η χρονική και χωρική σταθερότητα, η εξάρτηση από τον ρυθμό δόσης και την ενέργεια της δέσμης, η εξάρτηση από την θερμοκρασία κατά τη διάρκεια ακτινοβόλησης – φύλαξης- ανάγνωσης, η ισοδυναμία ιστού και η επαναληψιμότητα. Καθένα από αυτά τα χαρακτηριστικά περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

### α) Απόκριση δόσης (Dose range)

Η βασική αρχή πάνω στην οποία βασίζεται η χρήση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού, είναι ότι η ακτινοβολία που προσπίπτει στο δοσίμετρο προκαλεί τον πολυμερισμό των μονομερών μορίων, και οι πολυμερείς αλυσίδες που σχηματίζονται παραμένουν σε συγκεκριμένη θέση στην έκταση του δοσιμέτρου. Η έκταση του πολυμερισμού είναι ανάλογη με την ποσότητα της απορροφούμενης δόσης. Επειδή μάλιστα τα πολυμερή μόρια αλληλεπιδρούν με τα μόρια του νερού η έκταση του πολυμερισμού μπορεί να εκτιμηθεί από την Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο ρυθμός μαγνητικής αποκατάστασης σπιν-σπιν ( $R_2$ ) μεταβάλλεται ανάλογα με την απορροφούμενη δόση.

Η απόκριση στην δόση ενός δοσιμέτρου μπορεί να εκτιμηθεί από την απεικόνιση μίας σειράς γυάλινων φιαλιδίων γεμισμένων με διάλυμα γέλης, καθένα από τα οποία έχει ακτινοβοληθεί σε διαφορετικές δόσεις (Εικόνα 2.9). Πάντα αφήνεται ένα φιαλίδιο μη ακτινοβολημένο και οι δόσεις στις οποίες εκθέτονται τα φιαλίδια σχετίζονται με την απόκριση του εκάστοτε δοσιμέτρου. Η απόκριση  $R_2$  και δόσης ενός δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού ακολουθεί εκθετική συμπεριφορά. Σε κάθε τέτοια απόκριση υπάρχει ένα όριο κορεσμού της δόσης. Το όριο αυτό είναι μία συγκεκριμένη τιμή της δόσης πάνω από την οποία δεν παρατηρείται καμία αλλαγή στον ρυθμό  $R_2$  και όπου όλα τα μονομερή μόρια έχουν καταναλωθεί και έχουν μετατραπεί σε πολυμερή. Το όριο αυτό εξαρτάται από διάφορους παράγοντες κυρίως όμως από το είδος των μονομερών μορίων και τη συγκέντρωσή τους.





Εικόνα 2.9: Ακτινοβολημένα φιαλίδια βαθμονόμησης.

Για την ακριβή χρήση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού σε συγκεκριμένα πλάνα ακτινοθεραπείας, είναι απαραίτητη η απεικόνιση των φιαλιδίων βαθμονόμησης μαζί με το ομοίωμα επαλήθευσης του πλάνου θεραπείας, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η αβεβαιότητα στη βαθμονόμηση του δοσιμέτρου. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται απόλυτη δοσιμετρία. Επίσης, έχουν παρουσιαστεί και άλλες μέθοδοι δοσιμέτρησης λιγότερο ακριβείς [46].

### β) Ευαισθησία δόσης (Dose sensitivity)

Η ευαισθησία δόσης είναι η μεταβολή του ρυθμού μαγνητικής αποκατάστασης σπίν-σπίν  $\Delta R2$  σε σχέση με την αλλαγή στην δόση πάνω στη γραμμική περιοχή της καμπύλης απόκρισης R2-δόσης, που δίνεται από τον ακόλουθο τύπο :

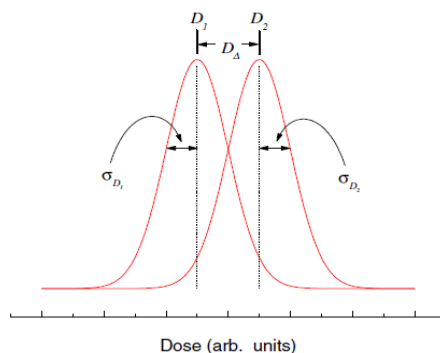
$$\text{Ευαισθησία R2-δόση} = \frac{\Delta R2}{\Delta(\text{δόση})}. \text{ Η ευαισθησία δόσης εξαρτάται από τη}$$

συγκέντρωση και το είδος του μονομερούς, τη θερμοκρασία και από το χρόνο μέτρησης (πότε πραγματοποιήθηκε η απεικόνιση). Στη βιβλιογραφία, έχουν παρουσιαστεί διαφορετικές τιμές ευαισθησίας για τα διαφορετικά είδη μονομερών καθώς και για διαφορετικά χρονικά διαστήματα ανάγνωσης [16, 24, 26].

### γ) Διακριτική ικανότητα στον προσδιορισμό της δόσης (Dose resolution)

Για τον προσδιορισμό του βέλτιστου και κατάλληλου εύρους δόσεων για κάθε συγκεκριμένο δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η ακρίβεια στην εκτίμηση της δόσης στα διάφορα επίπεδα εμπιστοσύνης  $p$ . Η ακρίβεια αυτή προσδιορίζεται από την έννοια της διακριτική ικανότητας στον προσδιορισμό της δόσης  $D^p_{\Delta}$  [45]. Το μέγεθος αυτό ορίζεται ως η ελάχιστη διαφοροποίηση δόσης μεταξύ δύο κατανομών δόσεων με διαφορετικές τιμές σε συγκεκριμένο επίπεδο εμπιστοσύνης  $p$ . Η  $D^p_{\Delta}$  είναι η ελάχιστη ανιχνεύσιμη δόση, και θεωρητικά θα πρέπει να προσεγγίζει το μηδέν. Υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση :  $D^p_{\Delta} = k_p \times \sqrt{2} \times \sigma_D$ , όπου  $k_p$  είναι ο παράγοντας που σχετίζεται με το είδος της κατανομής της δόσης και  $\sigma_D$  είναι η τυπική απόκλιση της μετρούμενης δόσης

(Εικόνα 2.10). Το σφάλμα στη μέτρηση της δόσης  $\sigma_D$  εξαρτάται από την ευαισθησία του δοσιμέτρου και από την αβεβαιότητα στην μέτρηση του κάθε σημείου.



Εικόνα 2.10: Προσδιορισμός της διακριτικής ικανότητας της δόσης.

Από τα παραπάνω, γίνεται φανερό ότι η απόδοση μίας τεχνικής απεικόνισης αλλά και του δοσιμέτρου μπορούν να εκτιμηθούν με τον προσδιορισμό της ελάχιστης διαφοροποίησης της δόσης. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή μία ποσοτική σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού καθώς και των διαφορετικών τεχνικών ανάγνωσης τους. Επίσης, η βελτιστοποίηση της δόσης απόκρισης του δοσιμέτρου αλλά και του απεικονιστικού πρωτοκόλλου μπορεί να οδηγήσει στην ελάχιστη δυνατή τιμή της διακριτικής ικανότητας δόσης. Τέλος, πιθανοί παράγοντες υποβάθμισης της  $D^P_\Delta$  είναι ο τερματισμός της αντίδρασης πολυμερισμού εξαιτίας της έκθεσης του δοσιμέτρου στο οξυγόνο στις χαμηλές δόσεις αλλά και τα φαινόμενα κορεσμού του δοσιμέτρου στις υψηλές δόσεις.

#### δ) Χρονική και χωρική σταθερότητα (Temporal and spatial stability)

Ένα δοσίμετρο για να είναι αξιόπιστο θα πρέπει να διατηρείται σταθερό. Δυο είναι τα είδη σταθερότητας που χαρακτηρίζουν ένα δοσίμετρο: η χρονική και η χωρική σταθερότητα. Η χρονική σταθερότητα εκτιμάται από το ποσοστό μεταβολής του ρυθμού R2 με την πάροδο του χρόνου, και έχει μελετηθεί για τα διάφορα είδη δοσιμέτρων γέλης [24, 48, 49, 50]. Όσο μικρότερο είναι το ποσοστό μεταβολής του R2 με την πάροδο του χρόνου, τόσο πιο χρονικά σταθερό χαρακτηρίζεται το δοσίμετρο. Σήμερα εκτιμάται ότι δύο είναι τα φαινόμενα που επηρεάζουν την χρονική σταθερότητα των δοσιμέτρων. Μία αιτία είναι η συνέχιση της αντίδρασης πολυμερισμού μέσα στο δοσίμετρο αρκετές ώρες μετά την ακτινοβόληση. Η άλλη αιτία είναι η διαδικασία ωρίμανσης ή η συνεχιζόμενη γελοποίηση της ζελατίνης ή της αγαρόζης (ή γενικότερα του εκάστοτε υλικού γελοποίησης) του διαλύματος. Σύμφωνα με μελέτες [24, 48] έχει καταγραφεί ότι η διαδικασία αυτή συνεχίζεται ακόμα και ένα μήνα μετά την ακτινοβόληση. Για την αποφυγή σφαλμάτων εξαιτίας

της μη χρονικής σταθερότητας των δοσιμέτρων, προτάθηκε [24] η ταυτόχρονη ανάγνωση του ομοιώματος επαλήθευσης μαζί με τα ομοιώματα βαθμονόμησης.

Η χωρική σταθερότητα ενός δοσιμέτρου εκφράζει την ικανότητα του δοσιμέτρου να διατηρεί σταθερή στην έκταση του την κατανομή της δόσης. Διάφορες μελέτες έχουν παρουσιάσει τη χωρική μεταβολή της κατανομή της δόσης στο δοσίμετρο με την πάροδο του χρόνου μετά την ακτινοβολή [16, 51, 52]. Σήμερα, θεωρείται ότι κύρια αιτία της έλλειψης χωρικής σταθερότητας του δοσιμέτρου είναι η διάχυση των μονομερών μορίων από περιοχές υψηλής συγκέντρωσης σε περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης. Συγκεκριμένα, τα μονομερή αντιδρούν με τις αλυσίδες των πολυμερών στις περιοχές όπου η απορροφούμενη δόση είναι πολύ μεγάλη. Το γεγονός αυτό έχει σαν συνέπεια τη δημιουργία μίας φαινομενικής υπέρβασης της αναμενόμενης απόκρισης της δόσης στα συγκεκριμένα σημεία του δοσιμέτρου. Για αυτό το λόγο, τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε εύρη δόσεων όπου δεν εμφανίζονται τέτοιου είδους υπερβάσεις της δόσης. Επομένως κατά την παραγωγή νέων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι συντελεστές διάχυσης των μονομερών καθώς και η διάρκεια ζωής των πολυμερών ριζών, ώστε να διατηρούνται και τα δύο όσο πιο χαμηλά είναι δυνατό. Τέλος, έχει προταθεί [53] ότι η διάχυση των μονομερών μπορεί να περιοριστεί σημαντικά με τη χρήση κατάλληλου είδους μονομερών μορίων και μορίων «συνδετήριας» ουσίας, μεγάλα σε μέγεθος, ώστε να διαχέονται με πολύ μικρό ρυθμό.

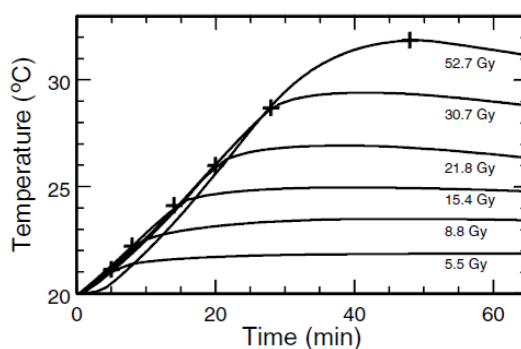
#### **ε) Εξάρτηση από το ρυθμό δόσης και την ενέργεια της δέσμης (Dose rate and energy dependence)**

Σε διάφορες μελέτες έχει αναφερθεί ότι τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού είναι ανεξάρτητα από το ρυθμό δόσης [12]. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί μία εξάρτηση από τον ρυθμό δόσης για συγκεκριμένα είδη δοσιμέτρων γέλης, όπως τα BANG-3 και τα PAG [54]. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η αύξηση του ρυθμού δόσης μειώνει την ευαισθησία στην δόση. Η εξάρτηση από τον ρυθμό δόσης επιδρά στο ρυθμό έναρξης των αντιδράσεων πολυμερισμού, επηρεάζοντας τη συγκέντρωση των προϊόντων που παράγονται κατά τις αντιδράσεις αυτές.

Σήμερα θεωρούμε ότι [12, 54] τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού είναι ανεξάρτητα από την ενέργεια της δέσμης ακτινοβολίας. Όμως, έχουν αναφερθεί δοσίμετρα, όπως αυτά που έχουν μονομερή μόρια το μεθακρυλικό οξύ (methacrylic acid), τα οποία παρουσιάζουν μία εξάρτηση από την ενέργεια της δέσμης των φωτονίων για δόσεις μεγαλύτερες των 10Gy [54]. Η εξάρτηση αυτή σχετίζεται από το είδος των μονομερών μορίων που χρησιμοποιούνται. Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού, που είναι ανεξάρτητα από το ρυθμό δόσης αλλά και από την ενέργεια της δέσμης, μπορούν να θεωρηθούν ως αξιόπιστα δοσίμετρα τριών διαστάσεων [54].

### στ) Εξάρτηση από τη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης- της φύλαξης – της ανάγνωσης (Temperature dependence during irradiation – storage-scanning)

Η απόκριση στην δόση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις μεταβολές της θερμοκρασίας κατά την ακτινοβόληση, τη φύλαξη και την ανάγνωση τους. Το 2002 [55] παρουσιάστηκαν οι μεταβολές της θερμοκρασίας του δοσιμέτρου κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης του σε διαφορετικές δόσεις (Εικόνα 2.11). Από την έρευνα αυτή προτάθηκε η θερμοκρασία ως ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την απόκριση του δοσιμέτρου στην δόση, και για αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Επίσης σε μία άλλη μελέτη, αναφέρθηκε η σπουδαιότητα των συνθηκών φύλαξης των δοσιμέτρων πριν την ακτινοβόληση και πριν την ανάγνωση τους [25]. Συγκεκριμένα, προτάθηκε τα δοσίμετρα να τοποθετούνται για 24 ώρες πριν την ακτινοβόληση και πριν την ανάγνωση σε περιβάλλοντα που να έχουν τις ίδιες συνθήκες με το δωμάτιο ακτινοβόλησης και ανάγνωσης, ώστε η θερμοκρασία του δοσιμέτρου να είναι σταθερή και ίση με αυτή των περιβαλλόντων χώρων.



Εικόνα 2.11: Μεταβολές της θερμοκρασίας στο δοσίμετρο ανάλογα με την απορροφούμενη δόση.

Ακόμη, όταν σαν μέθοδος ανάγνωσης χρησιμοποιείται η ΑΜΣ, είναι απαραίτητο να μην μεταβάλλεται η θερμοκρασία του δοσιμέτρου κατά τη διάρκεια της ανάγνωσης του [26]. Η χρήση ραδιοπαλμών υψηλών συχνοτήτων κατά την ανάγνωση μπορεί να απορροφηθούν από το δοσίμετρο και να προκαλέσουν τοπικά αύξηση της θερμοκρασίας. Οι αλλαγές αυτές της θερμοκρασίας στην έκταση του δοσιμέτρου μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές του ρυθμού R2 του συγκεκριμένου δοσιμέτρου και τελικά σε λανθασμένη εκτίμηση της δόσης που καταγράφηκε. Για αυτό το λόγο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ανάγνωση του δοσιμέτρου απαιτεί μεγάλο χρόνο για να κατασκευαστούν τρισδιάστατοι χάρτες.

### ζ) Ισοδυναμία ιστού (Tissue equivalence)

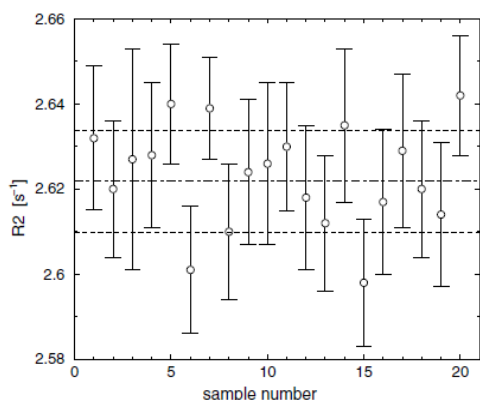
Αφού τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού αποτελούνται κατά 90% από νερό, μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι ισοδύναμα ανθρώπινου ιστού [56,57,58]. Έχει

σημειωθεί ότι τα δοσίμετρα αυτά έχουν πυκνότητα η οποία μπορεί να είναι κατά 2% ως 6% μεγαλύτερη από αυτή του νερού, γεγονός που εξαρτάται από την συγκέντρωση των μορίων των μονομερών και της ζελατίνης [59,60,61]. Η ισοδυναμία των δοσιμέτρων αυτών με τους ιστούς βασίζεται στο γεγονός ότι δεν περιέχουν άτομα με υψηλούς ατομικούς αριθμούς.

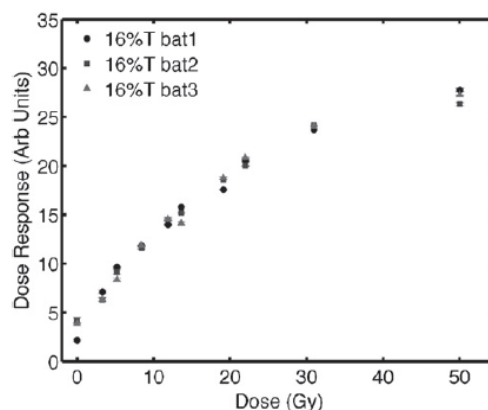
Η άντληση αξιόπιστων αποτελεσμάτων στην κλινική πράξη, απαιτεί δοσίμετρα τα οποία να έχουν φυσικοχημικές και γεωμετρικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ασθενή. Για αυτό το λόγο, τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες [62] για την προσομοίωση ετερογενειών στα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού, όπως οστά και πνεύμονας.

### η) Επαναληψιμότητα (Reproducibility)

Ένα δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού είναι αξιόπιστο, όταν οι μετρήσεις της δόσης που λαμβάνονται από αυτό είναι επαναλήψιμες. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων ελέγχεται μεταξύ διαφορετικών περιοχών του δοσιμέτρου ίδιας παρτίδας (intra- batch reproducibility) και μεταξύ περιοχών δοσιμέτρων διαφορετικής παρτίδας (inter- batch reproducibility). Στην εικόνα 2.12α παρουσιάζεται ο έλεγχος της intra- batch reproducibility, όπου μετρήθηκε ο ρυθμός R2 σε 20 διαφορετικά σημεία του ίδιου δοσιμέτρου, που έλαβαν την ίδια δόση [54].



Εικόνα 2.12α: Έλεγχος επαναληψιμότητας διαφορετικών περιοχών του ίδιου δοσιμέτρου.



Εικόνα 2.12β: Έλεγχος απόκρισης με χρήση ΥΤ δοσιμέτρου τριών διαφορετικών παρτίδων.

Όσο μικρότερη είναι απόκλιση των μετρήσεων αυτών, τόσο πιο αξιόπιστο είναι το δοσίμετρο. Επίσης, στην εικόνα 2.12β παρουσιάζεται ο έλεγχος της επαναληψιμότητας ενός δοσιμέτρου τριών διαφορετικών παρτίδων με τη χρήση Υπολογιστικού Τομογράφου [63]. Στη μελέτη αυτή προσδιορίστηκε η απόκριση της δόσης του δοσιμέτρου τρεις φορές, μία για την κάθε παρτίδα.

## 2.4.6 Πηγές Σφαλμάτων στα Συστήματα Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού είναι μία μέθοδος δοσιμέτρησης που αποτελείται από πολλά στάδια. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει την κατασκευή των δοσιμέτρων, τη φύλαξη τους, την ανάγνωση τους από κατάλληλη απεικονιστική μέθοδο, την ανάλυση των εικόνων και τη βαθμονόμηση των εικόνων. Καθένα από αυτά τα στάδια εισάγει στο τελικό αποτέλεσμα της κατανομής της δόσης συστηματικά ή τυχαία σφάλματα. Για την εφαρμογή της μεθόδου αυτής στην κλινική πράξη, είναι απαραίτητο να έχουν προσδιοριστεί όλες οι πιθανές πηγές αβεβαιότητας στη δόση και να ληφθούν υπόψη στην τελική εκτίμηση της κατανομής της δόσης [64]. Στη συνέχεια της παραγράφου αναφέρονται και αναλύονται οι κυριότερες πηγές αβεβαιότητας στον προσδιορισμό της δόσης [13].

α) Διαφορές στη δόση απόκρισης μεταξύ του ομοιώματος επαλήθευσης και των ομοιωμάτων βαθμονόμησης. Διάφορες ομάδες ερευνητών έχουν αναφέρει αποκλίσεις στη δόση μεταξύ των φιαλιδίων βαθμονόμησης και του ομοιώματος επαλήθευσης, τα οποία έχουν προέλθει από την ίδια παρτίδα διαλύματος γέλης. Κάθε φορά το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους πιθανούς παράγοντες. Επίσης, έχει σημειωθεί ότι οι διαφορές στην θερμοκρασία κατά τη φύλαξη μεγάλων όγκων ομοιωμάτων σε ψυγείο [27], προκαλεί διαφορές στην απόκριση της δόσης και οδηγεί σε συστηματικά σφάλματα.

β) Έλλειψη χημικής σταθερότητας. Δύο είναι τα είδη της μη χημικής σταθερότητας των δοσιμέτρων γέλης [26]. Το ένα είδος σχετίζεται με τη συνέχιση της αντίδρασης πολυμερισμού μετά την ακτινοβόληση και επιδρά στην κλίση της ευθείας της δόσης απόκρισης. Το άλλο είδος σχετίζεται με τη συνέχιση της γελοποίησης της ζελατίνης και προκαλεί την αύξηση των τιμών των ρυθμών R2. Οι χημικές αυτές αστάθειες εξαρτώνται και από το είδος των μονομερών του δοσιμέτρου. Η ελαχιστοποίηση τους επιτυγχάνεται με την ταυτόχρονη ανάγνωση των ομοιωμάτων βαθμονόμησης και επαλήθευσης.

γ) Έλλειψη χωρικής σταθερότητας. Η έλλειψη αυτή οφείλεται είτε στη διάχυση των μονομερών μορίων από περιοχές υψηλών απορροφούμενων δόσεων σε περιοχές χαμηλών, είτε στην ύπαρξη μορίων οξυγόνου στο διάλυμα. Οι διαφορές αυτές στην απόκριση εμφανίζονται μετά την ακτινοβόληση και επιδρούν την εκτίμηση της κατανομής της δόσης. Το 2004 [51] παρουσιάστηκε ένα μαθηματικό μοντέλο, που περιγράφει και εκτιμά τις αλλαγές αυτές, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί μόνο για τα PAG δοσίμετρα.

δ) Σφάλματα τοποθέτησης των ομοιωμάτων βαθμονόμησης. Η λανθασμένη τοποθέτηση των ομοιωμάτων κατά την ανάγνωση τους μπορεί να οδηγήσει σε σφάλμα στην εκτίμηση της δόσης. Αυτό το σφάλμα οδηγεί σε σφάλμα στην καμπύλη βαθμονόμησης του δοσιμέτρου και κατά συνέπεια σε συστηματικό σφάλμα στην εκτίμηση της κατανομής της δόσης.

ε) Εξάρτηση θερμοκρασίας κατά την ακτινοβόληση και κατά την ανάγνωση. Έχει παρατηρηθεί ότι σε ορισμένα είδη δοσιμέτρων γέλης οι μεταβολές της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης επηρεάζουν την απόκριση τους στην δόση [18]. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι με την αύξηση της θερμοκρασίας αλλάζουν οι συντελεστές διάχυσης των μονομερών μορίων, με αποτέλεσμα να αλλάζει η κινητική συμπεριφορά των μορίων αυτών μέσα στο διάλυμα της ζελατίνης. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η ανάγνωση των δοσιμέτρων με χρήση ΑΜΣ μεταβάλλει την θερμοκρασία στη έκταση του. Συγκεκριμένα με την αύξηση της θερμοκρασίας μεταβάλλεται ο ρυθμός R2 και κατά συνέπεια μεταβάλλεται η απόκριση. Η επίδραση αυτή μπορεί να περιοριστεί αν επιλεγθούν προσεκτικά οι παράμετροι της ακολουθίας ανάγνωσης, ώστε να μην προκαλείται αύξηση της θερμοκρασία του δοσιμέτρου.

στ) Επίδραση υλικού τοιχωμάτων φιαλιδίων. Για την αποφυγή της εισχώρησης οξυγόνου μέσα από τα τοιχώματα των ομοιωμάτων, τα φιαλίδια είναι συνήθως κατασκευασμένα από γυαλί ή από υλικά που είναι ισοδύναμα ιστού. Επίσης ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην περίπτωση γυάλινων φιαλιδίων, διότι αν αυτά αποτελούνται από μεγάλους ατομικούς αριθμούς, υπάρχει η πιθανότητα κατά τη διέλευση της δέσμης από αυτά, να προκληθεί σκλήρυνση της δέσμης.

ζ) Μέγεθος εικονοστοιχείου απεικόνισης. Η δόση που εκτιμάται από παραμετρικούς χάρτες σχετίζεται με το μέγεθος των εικοστοιχείων των χαρτών αυτών, καθένα από τα οποία περιέχει πληροφορία από συγκεκριμένα στοιχεία όγκου. Συγκεκριμένα το σήμα του κάθε εικονοστοιχείου αποτελεί το συνολικό σήμα από πολλές μετρήσεις στο χρόνο του ίδιου στοιχείου όγκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το σήμα του κάθε εικονοστοιχείου περιέχει πληροφορίες και από άλλα στοιχεία όγκου γύρω από το στοιχείο ενδιαφέροντος. Στην ΑΜΣ, το μέγεθος του στοιχειώδους όγκου ορίζεται από το εύρος του πηνίου λήψης και από το πάχος τομής. Στις περιπτώσεις που απαιτείται υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα, η επιλογή του μεγέθους του στοιχειώδους όγκου είναι πολύ σημαντική.

η) Ψευδενδείξεις στη δόση από την τεχνική απεικόνισης. Η ύπαρξη ψευδενδείξεων μπορεί να υποβαθμίσει την τιμή της δόσης σε κάθε στοιχειώδη περιοχή. Οι ψευδενδείξεις αυτές μπορεί να σχετίζονται είτε με το ομοίωμα είτε με τη συσκευή ανάγνωσης. Αυτές που σχετίζονται με τη συσκευή ανάγνωσης προέρχονται από ατέλειες του μηχανήματος και αυτές που σχετίζονται από το ομοίωμα προέρχονται από το διάλυμα γέλης. Επίσης, οι ψευδενδείξεις που σχετίζονται με τη συσκευή ανάγνωσης εξαρτώνται από το σχήμα του ομοιώματος και είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η ακρίβεια της μέτρησης αυτής. Συνήθως ένα μεγάλο ομοίωμα ή ένα ομοίωμα με απότομες άκρες μπορεί να απεικονιστεί διαφορετικά από ένα κυλινδρικό ή σφαιρικό ομοίωμα. Αντίθετα, οι ψευδενδείξεις που προέρχονται από το ίδιο το δοσίμετρο οφείλονται κυρίως στις διαφορές της θερμοκρασίας κατά την ανάγνωση ή στη διάχυση των μονομερών.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Podgorsak Ervin 2003 Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students *International atomic energy agency*
- 2) Pawlicki T and Charlie Ma C M 2001 Monte Carlo simulation for MLC-based intensity-modulated radiotherapy *Med Dosimetry* **26** 157-168
- 3) De Wagter 2004 The ideal dosimeter for intensity modulated radiation therapy (IMRT): What is required? *J. Phys. Con. Ser* **3** 4-8
- 4) Low D, Moran J M, Dempsey J F, Dong M, Oldham M 2011 Dosimetry tools and techniques for IMRT *Med Phys* **38** 1313-38
- 5) Venning A J 2005 Investigation of radiation sensitive normoxic polymer gels for radiotherapy dosimetry *Phd Thesis* (Queensland university of Technology)
- 6) Day M J and Stein G 1950 Chemical effects of ionizing radiation in some gels *Nature* **166** 146-147
- 7) Gore J C, Kang Y S, Schulz R J 1984 Measurement of radiation dose distribution by nuclear magnetic resonance imaging (NMR) *Med Phys Biol* **29** 1189-97
- 8) Baldock C, Harris P J, Piercy A R, Healy B 2001 Experimental determination of the diffusion coefficient in two-dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method *Australas Phys Eng Sci Med* **24** 19-31
- 10) Chu K C, Jordan K J, Battista J J, Van Dyk J, Rutt B K 2000 Polyvinylalcohol- Fricke hydrogel and crygel: two new gel dosimetry systems with low Fe<sup>3+</sup> diffusion *Phys Med Biol* **45** 955-969
- 11) Maryanski M J, Gore J C, Kennan R P, Schulz R J 1993 NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI *Magn Reson Imag* **11** 253-258
- 12) Maryanski M J, Gore J C, Schulz R J 1994 Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer- gel dosimeter *Phys Med Biol* **39** 1437-55
- 13) Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M and Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- 14) Lepage M, Jayasekera P M, Back A J, Baldock C 2001 Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers *Phys Med Biol* **46** 2665-80
- 15) Fong P, Keil D, Does M and Gore J 2001 Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere *Phys. Med. Biol.* **46** 3105-13
- 16) DeDeene Y, Vergote K, Claeys C and De Wagter C 2006 The fundamental properties of normoxic polymer gel dosimeters : a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels *Phys. Med. Biol.* **51** 653-673
- 17) Adamovics J and maryanski M J 2006 Characterization of PRESAGE™: a new 3D radiochromic solid polymer dosimeter for ionizing radiation *Radiat prot Dosimet* **120** 107-12
- 18) Jordan K and Avvakumov N 2009 Radiochromic leuco dye micelle hydrogels: I. Initial investigation *Phys. Med. Biol.* **54** 6773
- 19) Vandecasteele J, Ghysel S, Baete S H, De Deene Y 2011 Radio-physical properties of micelle leucodye 3D integrating gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **56** 627-651
- 20) Baldock C, Burford R P, Billingham N, Wagner G S, Patval S, Badawi R D and Keevil S F 1998 Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry *Phys. Med. Biol.* **43** 695-702



- 21) Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Papparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S and Vlachos L 1999 A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry *Phys. Med. Biol.* **44** 2677-84
- 22) Gustavsson H, Bäck S Å J, Lepage M, Rintoul L and Baldock C 2004 Development and optimization of a 2-hydroxyethylacrylate MRI polymer gel dosimeter *Phys Med Biol* **49** 277-41
- 23) Senden R, DeJean P, McAuley K B, Schreiner L J 2006 Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of NMR and optical dose-response using different monomers *Phys. Med. Biol.* **51** 3301-14
- 24) Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M and Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- 25) Bayreder C, Georg D and Moser E 2006 Basic investigations on the performance of a normoxic polymer gel with tetrakis-hydroxy-methyl-phosphonium chloride as an oxygen scavenger: Reproducibility, accuracy, stability, and dose rate dependence *Med. Phys.* **33** 2506-18
- 26) De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E and De Neve W 2000 An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter *Phys. Med. Biol.* **45** 859-78
- 27) De Deene Y, Pittomvils G and Visalatchi S 2007 The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **52** 2719-28
- 28) DeDeene Y 2012 How to scan polymer gel dosimeters with MRI *J Phys Conf Ser* **440**
- 29) De Deene Y and Baldock C 2002c Optimization of multiple spin – echo sequences for 3D polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **47** 3117-41
- 30) DeDeene Y, De Wagter C, De Neve W and Achten E 2000 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I Analysis and compensation of eddy currents *Phys. Med. Biol.* **45** 1807-23
- 31) DeDeene Y, De Wagter C, De Neve W and Achten E 2000 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II Analysis of B1-field inhomogeneity *Phys. Med. Biol.* **45** 1825-39
- 32) DeDeene Y and De Wagter C 2001 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: Effects of temperature drift during scanning *Phys. Med. Biol.* **46** 2697-2711
- 33) Lepage M 2006 Magnetic resonance in polymer gel dosimetry: techniques and optimization *J. Phys.: Con. Ser* **4** 176-185
- 34) Gore J C, Ranade M, Maryanski M J and Schulz R J 1996 Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I Development of an optical scanner *Phys Med Biol* **41** 2695-2704
- 35) Oldham M, Siewerdsen J H, Shetty A and Jaffray D A 2001 High resolution gel-dosimetry by optical-CT and MR scanning *Med Phys* **23** 699-705
- 36) Hilts M, Audet C and Duzenli C 1999 X-ray computer tomography for polymer gel dosimetry *Med Phys* **26** 1430
- 37) Hilts M, Audet C, Duzenli C and Jirasek A 2000 polymer gel dosimetry using x-ray computer tomography: a feasibility study *Phys Med Biol* **45** 2559-71
- 38) Trapp J V, Michael G, De Deene Y and Baldock C 2002 Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters *Phys Med Biol* **47** 4247-58

- 39) Trapp J V, Back S A J, Lepage M, Michael G and Baldock C 2001 An experimental study of the dose response of polymer gel dosimeters imaged with x-ray computed tomography *Phys Med Biol* **46** 2939-51
- 40) Kristelj V 1996 Ultrasonic testing of polymer materials *Insight* **38** 14-20
- 41) Mather M L, Whittaker A K and Baldock C 2002 Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters *Phys Med Biol* **47** 1449-58
- 42) Baldock C, Rintoul L, Keevil S F, Pope J M and George G A 1998 Fourier transform Raman spectroscopy of polyacrylamide gels (PAGs) for radiation dosimetry *Phys Med Biol* **43** 3617-27
- 43) Jirasek A and Duzenli C 2002 relative effectiveness of polyacrylamide gel dosimeters applied to proton beams: Fourier transform Raman observations and track structure calculations *Med Phys* **29** 569-77
- 44) Rintoul L, Lepage M and Baldock C 2003 Radiation dose distribution in polymer gels by Raman spectroscopy *Appl Spectrosc* **57** 51-7
- 45) Gustavsson H, Back S A J, Lepage M, Rintoul L and Baldock C 2004 Development and optimization of a 2-hydroxyethylacrylate MRI polymer gel dosimeter *Phys Med Biol* **49** 227-41
- 46) Oldham M, McJury M, Baustert I B, Webb S and Leach M O 1998 Improving calibration accuracy in gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **43** 2709-20
- 47) Baldock C, Lepage M, Back S A J, Murry P J, Jayasekera P M, Porter D and Kron 2001 Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence *Phys. Med. Biol.* **46** 449-460
- 48) McJury M, Oldham M, Leach M O and Webb S 1999 Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long – term stability *Phys. Med. Biol.* **44** 1863-73
- 49) Vierning A J, Hill B, Brindha S, Healy B J and Baldock C 2005 Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging *Phys. Med. Biol.* **50** 3875-88
- 50) Vierning A, Healy B, Nitschke K and Baldock C 2005 Investigation of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter with Pyrex glass walls for clinical radiotherapy dosimetry *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **555** 396-402
- 51) Vergote K, DeDeene Y, Vanden Bussche E, De Wagter C 2004 On the relation between spatial dose integrity and the temporal instability of polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **49** 4507-22
- 52) De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Mather M, Hearly B J and Baldock C 2002a A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **47** 3441-63
- 53) K B McAuley 2004 The chemistry and physics of polyacrylamide gel dosimeters: why they do and don't work *J. Phys.: Con. Ser.* **3** 29-33
- 54) DeDeene Y 2004 Essential characteristics of polymer gel dosimeters *J. Phys.: Con. Ser.* **3** 34-57
- 55) Salomons G J, Park Y S, McAuley K B, Schreiner L J 2002 Temperature increases associated with polymerization of irradiated PAG dosimeters *Phys. Med. Biol.* **47** 1435-48
- 56) Baldock C et al 1996 Energy response and tissue equivalence of polymer gels for radiation dosimetry by MRI *Proceedings of European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*

- 57) Keal P and Baldock C 1998 Radiological properties and water equivalence of dosimetry gels *Med Phys* **25** 194
- 58) Rousselle I et al 1999 Tissue equivalence of dosimeter gels: case of brain phantoms irradiated with photons *DOSGEL99*
- 59) Hilts M, Jirasek A and Duzenli C 2004 Effects of gel composition on the radiation induced density change in PAG polymer gel dosimeters: a model and experimental investigations *Phys Med Biol* **49** 2477-2490
- 60) Venning A, Nitschke K N and Baldock C 2004 Radiological properties of normoxic polymer gels dosimeters *Med Phys* **31** 1898
- 61) Venning A, Nitschke K N, Keall P J and Baldock C 2005 Radiological properties of normoxic polymer gels dosimeters *Med Phys* **32** 1047-1053
- 62) De Deene Y, Vandecasteele J and Vercauteren T 2012 Low-density polymer gel dosimeters for 3D radiation dosimetry in the thoracic region: A preliminary study *J Phys Conf Ser* **440**
- 63) Jirasek A, Hilts M, Berman A and McAuley K B 2009 Effects of glycerol co-solvent on the rate and form of polymer gel dose response *Phys. Med. Biol.* **54** 907-18
- 64) Baldock C, Murry P and Kron T 1999 Uncertainty analysis in polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **44** N243-6

## **Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού**

### **3.1 Εισαγωγή**

Ο όρος ιατρική απεικόνιση αναφέρεται στο σύνολο των τεχνικών και των διαδικασιών κατά τις οποίες παράγονται ανατομικές εικόνες του ανθρώπινου σώματος. Το κάθε είδος τεχνικής στην ιατρική απεικόνιση, χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικά κύματα, τα οποία αλληλεπιδρούν με το ανθρώπινο σώμα σε διαφορετικές χωρικές διαστάσεις (κλίμακες). Σήμερα, υπάρχουν τέσσερα διαφορετικά είδη τεχνικών ιατρικής απεικόνισης, σε καθεμία από αυτές το σήμα παράγεται από τις αλληλεπιδράσεις των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων διαφορετικών ενεργειών μεταξύ οντοτήτων διαφορετικών χωρικών διαστάσεων. Οι τεχνικές αυτές είναι : (α) η απεικόνιση με χρήση υπερήχων, (β) η απεικόνιση με χρήση ακτίνων Χ, γ) η απεικόνιση με χρήση ακτίνων γ και (δ) η απεικόνιση με χρήση ραδιοπαλμών.

Στην απεικόνιση των υπερήχων, χρησιμοποιούνται ηλεκτρομαγνητικά κύματα της περιοχής των υπερήχων (1-20MHz, διαστάσεις  $10^0\text{m}$ ), που αλληλεπιδρούν με τις διαχωριστικές επιφάνειες των ιστών και των οργάνων του ανθρώπινου σώματος. Έτσι η εικόνα που σχηματίζεται από την τεχνική αυτή αξιοποιεί τις διαφορές της ακουστικής εμπέδησης μεταξύ των διαχωριστικών επιφανειών των ιστών ενδιαφέροντος. Στην απεικόνιση με χρήση ακτίνων Χ (Κλασική Ακτινολογία/ Υπολογιστική Τομογραφία), το σήμα προέρχεται από τα άτομα των κυττάρων (διαστάσεις  $10^{-10}\text{m}$ ) και μάλιστα από τις διαφορές των ηλεκτρονικών πυκνοτήτων των ιστών. Αντίθετα, στην απεικόνιση με χρήση ακτίνων γ (Πυρηνική Ιατρική) και ραδιοπαλμών (Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού) το σήμα προέρχεται από τους πυρήνες των ατόμων (διαστάσεις  $10^{-15}\text{m}$ ). Συγκεκριμένα, στην πυρηνική ιατρική, οι πληροφορίες προέρχονται από τη διαφορετική απορρόφηση του ραδιοφαρμάκου από τους ιστούς ενδιαφέροντος. Από την άλλη, στην ΑΜΣ οι πληροφορίες λαμβάνονται κυρίως από τους πυρήνες των ατόμων υδρογόνου της περιοχής ενδιαφέροντος και σχετίζονται με διάφορες παραμέτρους, οι οποίες θα περιγραφούν στην επόμενη ενότητα.

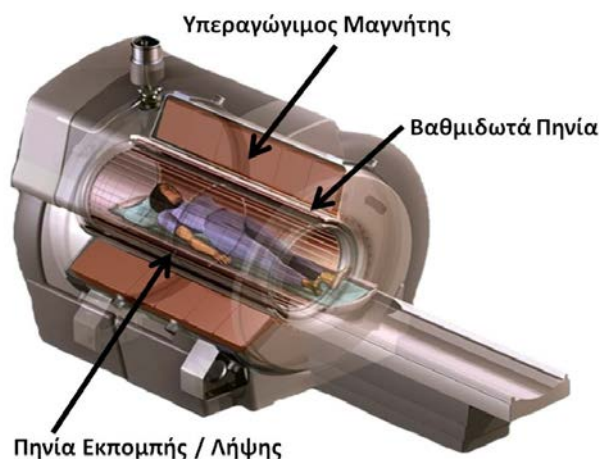
### **3.2 Βασικές Έννοιες στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού**

### 3.2.1 Βασικά Μέρη Συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

Ένα σύστημα [1] Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) αποτελείται από τρία βασικά μέρη:

#### α) Ένα Ισχυρό Μαγνήτη.

Ο μαγνήτης αυτός δημιουργεί ένα ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο ( $B_0$ ). Η ένταση των πεδίων αυτών στην κλινική πράξη κυμαίνεται από 0,7T ως 7T. Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά τους είναι η ένταση και η ομοιογένεια. Όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου, τόσο μεγαλύτερο είναι το σήμα που λαμβάνεται (μεγάλο SNR). Ακόμη όσο πιο ομοιογενές είναι το μαγνητικό πεδίο, τόσο λιγότερα είναι τα τεχνικά σφάλματα (λιγότερες ψευδοεικόνες). Τρία είναι τα διαφορετικά είδη μαγνητών που παράγουν αυτά τα πεδία: οι μόνιμοι μαγνήτες, οι ηλεκτρομαγνήτες και οι υπεραγωγάιμοι μαγνήτες.



Εικόνα 3.1: Σύστημα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

#### β) Βαθμιδωτά Πηνία

Τα πηνία αυτά δημιουργούν μαγνητικά πεδία, που ευθυγραμμίζονται μαζί με το στατικό μαγνητικό πεδίο και μεταβάλλουν την ένταση του κατά μήκος συγκεκριμένης διάστασης. Τρία είναι τα είδη βαθμιδωτών πηνίων που υπάρχουν σε ένα σύστημα ΑΜΣ, το πηνίο Z, το πηνίο X και το πηνίο Y. Καθένα από αυτά μεταβάλλει την ένταση  $B_0$  κατά μήκος του αντίστοιχου άξονα. Η ένταση των βαθμιδωτών πεδίων επηρεάζει τη χωρική διακριτική ικανότητα, το πεδίο απεικόνισης και το πάχος τομής. Οι χρησιμότητες των πεδίων αυτών είναι: (α) η επιλογή της θέσης τομής, (β) η επιλογή του πάχους τομής και (γ) η χωρική κωδικοποίηση του σήματος (κωδικοποίηση φάσης και συχνότητας).

#### γ) Πηνία Εκπομπής/ Λήψης Ραδιοσυχνοτήτων

Τα πηνία αυτά είτε παράγουν ραδιοπαλμούς που μεταβάλλουν τις μαγνητίσεις των ιστών ενδιαφέροντος, είτε λαμβάνουν τα σήματα των μαγνητίσεων των ιστών αυτών. Ανάλογα με τις δυνατότητες τους χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: (α) στα πηνία λήψης, (β) στα πηνία εκπομπής και (γ) στα πηνία λήψης και εκπομπής.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι των πηνίων αυτών και είναι: τα πηνία όγκου, τα πηνία επιφάνειας, τα τεταρτοκυκλικά πηνία, τα σωληνοειδή και τα πηνία κυκλικής πόλωσης ή τετραπολικής λήψης.

Τέλος, ένα σύστημα ΑΜΣ περιβάλλεται από ένα «κλωβό Faraday» για την εξουδετέρωση των παρεμβάσεων ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, παραγόμενων από εξωτερικές πηγές, όπως ραδιοκυμάτων και κυμάτων άλλων ηλεκτρικών συσκευών.

### **3.2.2 Φαινόμενο Μαγνητικού Πυρηνικού Συντονισμού**

Στην ΑΜΣ, η καταγραφή των ανατομικών πληροφοριών ενδιαφέροντος βασίζεται στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού [2]. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται έτσι διότι: (α) (πυρηνικός) τα σήματα προέρχονται από τους πυρήνες των ατόμων της ύλης, (β) (μαγνητικός) το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με τη μαγνητική ιδιότητα του χώρου των πυρήνων της ύλης και (γ) (συντονισμός) η μέθοδος, με την οποία καταγράφεται το σήμα, βασίζεται στο φαινόμενο του συντονισμού. Σύμφωνα με την αρχή του φαινομένου του συντονισμού, η συχνότητα διέγερσης του πομπού θα πρέπει να είναι ίση με την ιδιοσυχνότητα του δέκτη.

Το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού είναι ένα φαινόμενο διπλού χρόνου. Αρχικά, οι πυρήνες των ατόμων της περιοχής ενδιαφέροντος αποτελούν τους δέκτες και διεγείρονται κατά την αλληλεπίδραση τους με τους παλμούς ραδιοσυχνότητας που εκπέμπονται από τα πηνία εκπομπής, τα οποία με την σειρά τους αποτελούν τους πομπούς. Στη συνέχεια, οι πυρήνες γίνονται πομποί, διότι αποδιεγείρονται κατά την αλληλεπίδραση τους με το γειτονικό μοριακό περιβάλλον εκπέμποντας παλμούς ραδιοσυχνότητας, που λαμβάνονται από τα πηνία λήψης, τα οποία αποτελούν τους δέκτες.

Κατά το φαινόμενο αυτό, στον πρώτο χρόνο οι πυρήνες διεγείρονται μαγνητικά με τους παλμούς ραδιοσυχνότητας και η περιοχή ενδιαφέροντος «ζεσταίνεται μαγνητικά και οργανώνεται μαγνητικά». Στο δεύτερο χρόνο, οι πυρήνες επιστρέφουν στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας με την αποδιέγερση τους, όπου το σύστημα των πυρήνων της περιοχής ενδιαφέροντος «ψύχεται μαγνητικά και αποδιοργανώνεται μαγνητικά».

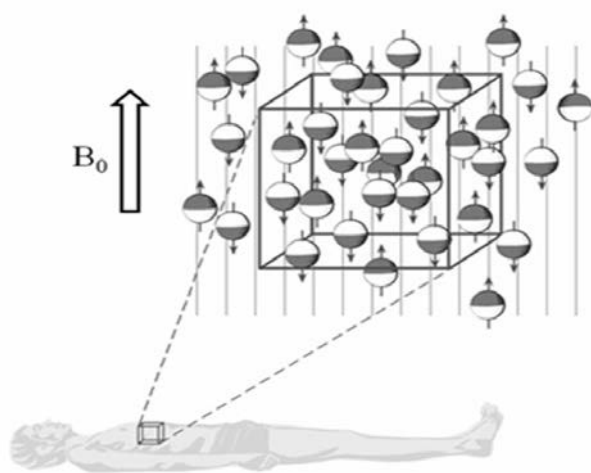
### **3.2.3 Πυρήνες σε Μαγνητικό Πεδίο – Μαγνητική Διπολική Ροπή**

Σύμφωνα με το ατομικό μοντέλο του Bohr, τα άτομα της ύλης αποτελούνται από τον πυρήνα και τα ηλεκτρόνια που περιστρέφονται γύρω από αυτόν. Δύο σημαντικές ιδιότητες του πυρήνα και των ηλεκτρονίων είναι το φορτίο τους και η ιδιοπεριστροφή τους γύρω από τον άξονα τους (σπιν). Η πραγματική κβαντομηχανική έννοια του σπιν σχετίζεται με στροφές σε χώρους ενεργειακών καταστάσεων. Για τη διευκόλυνση στην κατανόηση της έννοιας του σπιν, μπορούμε απλά να υποθέσουμε ότι οι πυρήνες όντας μαζικά αντικείμενα σε σχέση με τα ηλεκτρόνια (1836 φορές βαρύτεροι) μπορούν απλά να περιστρέφονται γύρω από

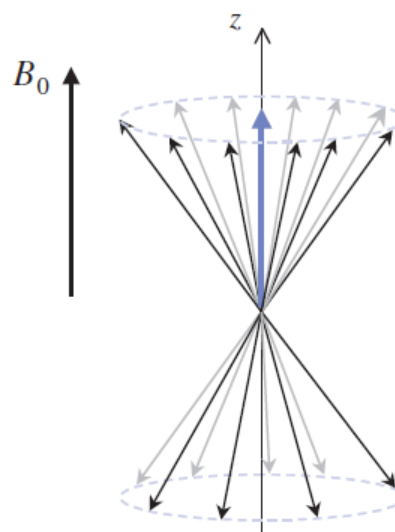
έναν νοητό άξονα. Το σπιν των πυρήνων πρακτικά συσχετίζεται με την ιδιοπεριστροφή τους.

Ο πυρήνας αποτελείται από πρωτόνια και νετρόνια, τα οποία με τη σειρά τους αποτελούνται από τα κουάρκς. Τα κουάρκς έχουν φορτίο, το οποίο είναι πολλαπλάσιο του  $\frac{1}{3}$  του φορτίου του ηλεκτρονίου ( $q_e$ ). Οι πυρήνες που έχουν άρτιο αριθμό πρωτονίων και νετρονίων θεωρούνται μαγνητικά ανενεργοί και τα διανύσματα των ιδιοπεριστροφών τους διατάσσονται άτακτα στο χώρο, με αποτέλεσμα η συνισταμένη ιδιοπεριστροφή ενός συνόλου τέτοιου είδους πυρήνων να είναι μηδέν. Αντίθετα, πυρήνες με περιττό αριθμό πρωτονίων ή νετρονίων θεωρούνται μαγνητικά ενεργοί. Σύμφωνα με την ηλεκτρομαγνητική θεωρία, τα κινούμενα φορτία δημιουργούν τοπικά μαγνητικά πεδία γύρω τους. Έτσι οι μαγνητικά ενεργοί πυρήνες κατά την ιδιοπεριστροφή τους επάγουν μαγνητικές διπολικές ροπές, με συνέπεια να συμπεριφέρονται σαν ιδιοπεριστρεφόμενοι ραβδόμορφοι μαγνήτες. Η κατεύθυνση και το μέγεθος του μαγνητικού πεδίου που επάγεται καθορίζεται από την μαγνητική ροπή του πυρήνα. Οι πυρήνες αυτοί και είναι υπεύθυνοι για το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού [3]. Τέτοιοι πυρήνες είναι το  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^9\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ . Οι μαγνητικά ενεργοί πυρήνες που αξιοποιούνται στην ΑΜΣ είναι οι πυρήνες υδρογόνου ( $^1\text{H}$ ). Οι πυρήνες αυτοί αποτελούνται μόνο από ένα πρωτόνιο, το οποίο έχει μεγάλη μαγνητική ροπή και είναι σε αφθονία μέσα στο ανθρώπινο σώμα (μόρια νερού, μόρια λίπους).

Στον ελεύθερο χώρο απουσία μαγνητικού πεδίου, τα διανύσματα των μαγνητικών ροπών μαγνητικά ενεργών πυρήνων διατάσσονται άτακτα στον χώρο. Αντίθετα, με την παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, τα διανύσματα αυτά προσανατολίζονται είτε παράλληλα είτε περίπου αντιπαράλληλα με το εξωτερικό πεδίο (Εικόνα 3.2). Το φαινόμενο του προσανατολισμού των μαγνητικών ροπών εξηγείται με την κλασική και την κβαντική θεωρία.



Εικόνα 3.2: Σχηματική απεικόνιση μαγνητικών ροπών παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου ( $B_0$ ).



Εικόνα 3.3: Σχηματική απεικόνιση ισοχρωματικών πυρήνων δείγματος σε

**μαγνητικό πεδίο.**

Σύμφωνα με την κλασική θεωρία, η μόνη δυνατή κίνηση ενός πυρήνα σε ένα στατικό μαγνητικό πεδίο είναι η περιστροφή του πάνω σε ένα κώνο γύρω από τον άξονα εφαρμογής του πεδίου. Η κίνηση αυτή λέγεται *μετάπτωση Larmor* και η γωνιακή ταχύτητα με την οποία περιστρέφεται ο πυρήνας υπολογίζεται από το γινόμενο της έντασης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και του γυρομαγνητικού λόγου ( $\omega_0 = B_0 \times \gamma$ ). Ο γυρομαγνητικός λόγος είναι χαρακτηριστικό του κάθε πυρήνα και παίρνει είτε θετικές είτε αρνητικές τιμές, ανάλογα με το είδος των πυρήνων που εκτελούν την μεταπτωτική κίνηση.

Η φυσική συχνότητα μετάπτωσης ενός πυρήνα υδρογόνου σε μαγνητικό πεδίο έντασης 1,5T είναι 63,85 MHz και ανήκει στην περιοχή των ραδιοκυμάτων του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Αν ένταση του μαγνητικού πεδίου αλλάζει μεταβάλλεται και η συχνότητα μετάπτωσης του εκάστοτε πυρήνα.

**3.2.4 Παλμοί Ραδιοσυχνότητας – Μηχανισμοί Αποκατάστασης**

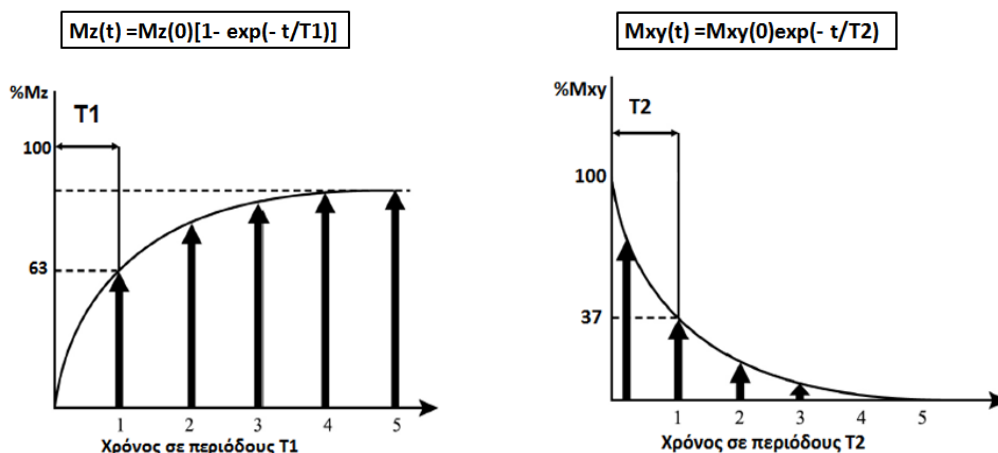
Όταν ένα δείγμα με πολλούς πυρήνες (π.χ. νερό) τοποθετηθεί μέσα σε ένα μαγνητικό πεδίο, τότε οι μικροσκοπικοί όγκοι από τους οποίους αποτελείται το δείγμα, χαρακτηρίζονται από μία μαγνητική διπολική ροπή, η οποία ονομάζεται *ισοχρωματική*. Το διανυσματικό άθροισμα όλων των ισοχρωματικών του δείγματος ονομάζεται *ολική μαγνήτιση (M)*. Ιδανικά, σε ομογενές μαγνητικό πεδίο όλες οι ισοχρωματικές μεταπίπτουν με την ίδια συχνότητα Larmor, αλλά με διαφορετική φάση. Έτσι σχηματίζονται δύο κώνοι που αντιστοιχούν είτε στον παράλληλο και είτε στον αντιπαράλληλο προσανατολισμό των ισοχρωματικών με το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο (Εικόνα 3.3).

Στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, αρχικά εκπέμπονται ραδιοπαλμοί συγκεκριμένης συχνότητας και περιορισμένης διάρκειας, που προκαλούν «νεύση» στην ολική μαγνήτιση των πυρήνων του δείγματος σε συγκεκριμένες γωνίες. Ανάλογα με τη γωνία νέυσης που προκαλεί ένας παλμός στην ολική μαγνήτιση, έχει και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως ένταση και διάρκεια. Μετά την εφαρμογή του ραδιοπαλμού, το σύστημα επανέρχεται στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας, που βρισκόταν στην αρχή. Κατά την αποδιέγερση του εκπέμπει ένα παλμό, που λαμβάνεται από τα πηνία του συστήματος ΑΜΣ.

Αμέσως μετά τη νέυση, το διάνυσμα της μαγνήτισης μπορεί να αναλυθεί σε δύο κάθετες συνιστώσες, την διαμήκη ( $M_z$ ) και την εγκάρσια ( $M_{xy}$ ) σε σχέση με τον άξονα εφαρμογής του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Το φαινόμενο κατά το οποίο οι συνιστώσες της μαγνήτισης επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση λέγεται *μαγνητική αποκατάσταση*. Η μαγνητική αποκατάσταση χαρακτηρίζεται από δύο χρονικές παραμέτρους: ( $\alpha$ ) το χρόνο μαγνητικής αποκατάστασης T1 και ( $\beta$ ) το χρόνο μαγνητικής αποκατάστασης T2. Οι χρόνοι αυτοί συσχετίζονται με ξεχωριστές



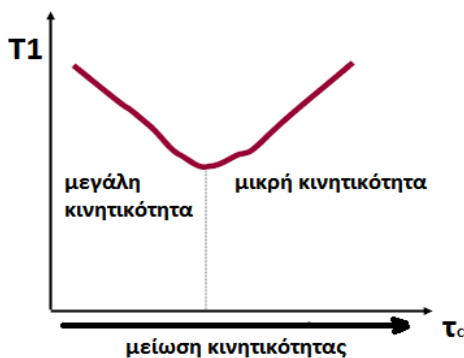
φυσικές διαδικασίες. Η διαδικασία αποκατάστασης καθεμίας συνιστώσας της μαγνήτισης περιγράφεται από την εκθετική συνάρτηση, μία αύξουσα για τη διαμήκη συνιστώσα και μία φθίνουσα για την εγκάρσια (Εικόνα 2.4).



Εικόνα 3.4: Διαμήκης και εγκάρσια μαγνητική αποκατάσταση.

### (α) Χρόνος Μαγνητικής Αποκατάστασης T1

Ο χρόνος διαμήκους μαγνητικής αποκατάστασης (σπιν-πλέγματος) T1 αναφέρεται στις ενεργειακές μεταβολές μεταξύ του συστήματος των πυρηνικών στροφορμών και του γειτονικού πλέγματος και εκφράζει τον ρυθμό μεταβολής της ενέργειας σε ένα διεγερμένο σύστημα πυρηνικών στροφορμών. Ορίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται ένα διεγερμένο σύστημα πυρηνικών στροφορμών, για να ανακτήσει το 63% της τιμής της διαμήκους μαγνήτισης στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας, αμέσως μετά την αλληλεπίδραση του με ένα ακριβή παλμό ραδιοσυχνότητας που οδήγησε το σύστημα σε νεύση  $90^\circ$ .

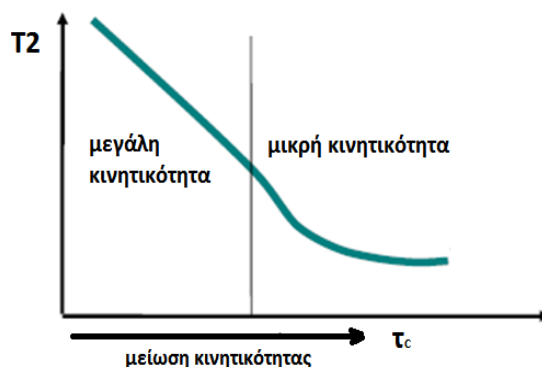


Εικόνα 3.5: Η επίδραση της μοριακής κίνησης στον χρόνο T1 σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο συσχέτισης ( $\tau_c$ ) των μορίων.

Ο χρόνος T1 μας δίνει πληροφορίες σχετικά με την κινητικότητα των μορίων και συγκεκριμένα του νερού. Η εξάρτηση αυτή παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.5. Επίσης, εξαρτάται από το μέγεθος του μορίου, τη φυσική του κατάσταση, την ένταση του μαγνητικού πεδίου και την παρουσία άλλων μακρομορίων.

### (β) Χρόνος Μαγνητικής Αποκατάστασης T2

Ο χρόνος εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης (σπιν-σπιν) T2 αναφέρεται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πυρηνικών στροφορμών που βρίσκονται φυσικά κοντά μεταξύ τους. Ορίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται ένα διεγερμένο σύστημα πυρηνικών στροφορμών για να χάσει το 63% της τιμής της εγκάρσιας μαγνήτισης στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας, αμέσως μετά την αλληλεπίδραση του με ένα παλμό ραδιοσυχνότητας που οδήγησε σε νεύση 90<sup>0</sup>.



Εικόνα 3.6: Η επίδραση της μοριακής κίνησης στον χρόνο T2 σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο συσχέτισης ( $\tau_c$ ) των μορίων.

Ο χρόνος T2 εκφράζει το ρυθμό απώλειας της πληροφορίας σε ένα μαγνητικά διεγερμένο σύστημα πυρηνικών στροφορμών μέσω χρονικά μη αντιστρεπτών διαδικασιών. Εξαρτάται από την κινητικότητα των μορίων, σε αντίθεση με τον χρόνο T1 η σχέση είναι μονότονη (Εικόνα 3.6). Επίσης εξαρτάται από την παρουσία μακρομορίων και το μέγεθος των μορίων.

### (γ) Χρόνος Μαγνητικής Αποκατάστασης T2\*

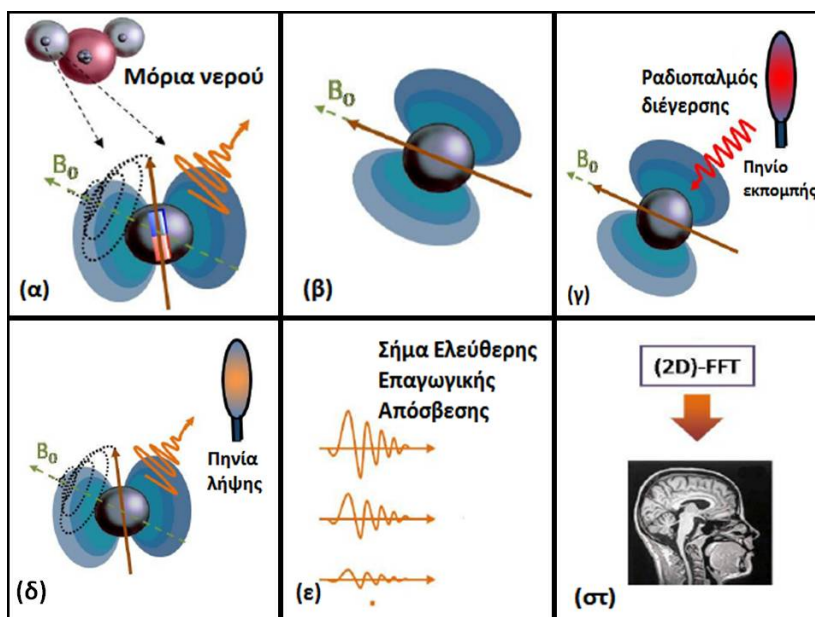
Οι παραπάνω ορισμοί ισχύουν σε ιδανικές συνθήκες. Στην πραγματικότητα το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο δεν είναι τελείως ομογενές αλλά παρουσιάζει ανομοιογένειες, οι οποίες επιδρούν στις διαδικασίες εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης. Συγκεκριμένα, εξαιτίας των ανομοιογενειών παρατηρείται μία αύξηση του ρυθμού της μετρούμενης μαγνητικής αποκατάστασης, που δεν έχει σχέση με το πραγματικό φαινόμενο. Για αυτό το λόγο η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζεται ως «ψευδο-αποκατάσταση» και προσδιορίζεται από τον χρόνο T2<sup>inh</sup>. Στην πραγματικότητα όμως, η μαγνητική αποκατάσταση οφείλεται τόσο σε πραγματικές-φυσικές διαδικασίες όσο και σε ψευδο-διαδικασίες. Τελικά, οι πραγματικές διαδικασίες χαρακτηρίζονται από ένα ολικό ρυθμό (T2\*) που προκύπτει από το άθροισμα όλων των επιμέρους ρυθμών και υπολογίζεται :

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{2T1} + \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2^{inh}}$$

Ο χρόνος T2\* εκφράζει το συνολικό ρυθμό απώλειας της πληροφορίας σε ένα μαγνητικά διεγερμένο σύστημα πυρηνικών στροφορμών και η τιμή του είναι η μικρότερη από τις υπόλοιπες επιμέρους παραμέτρους αποκατάστασης.

### 3.2.5 Λήψη Σήματος στην Απεικόνιση Μαγνητικού Πυρηνικού Συντονισμού

Η λήψη σήματος στην ΑΜΣ περιλαμβάνει διάφορα στάδια [1], οι βασικές αρχές των σταδίων αυτών περιγράφονται στη συνέχεια (Εικόνα 3.7). Αρχικά, τοποθετείται το υπό εξέταση δείγμα στο σύστημα απεικόνισης. Από τα μόρια του, εστιάζομαστε στα μόρια του νερού και συγκεκριμένα στους πυρήνες υδρογόνου του νερού. Όταν οι πυρήνες υδρογόνου τοποθετηθούν στο μαγνητικό πεδίο, οι μαγνητίσεις τους εκτελούν μεταπτώσεις Larmor (Εικόνα 3.7(α)). Εξαιτίας των μικρής έντασης αλληλεπιδράσεων των μαγνητίσεων, μετά από λίγο χρόνο οι μαγνητίσεις ευθυγραμμίζονται με την κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου (Εικόνα 3.7(β)). Στο σημείο αυτό το σύστημα βρίσκεται σε κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας και δεν λαμβάνεται σήμα. Στη συνέχεια, το πηνίο εκπομπής στέλνει ένα ραδιοπαλμό για να διεγείρει τα μόρια του δείγματος (Εικόνα 3.7(γ)). Αν η συχνότητα του παλμού έχει τη συχνότητα Larmor του δείγματος, τότε οι πυρήνες της περιοχής ενδιαφέροντος θα διεγερθούν. Οι μαγνητίσεις των πυρήνων αυτών δεν θα βρίσκονται σε κατάσταση ισορροπίας, αλλά θα εκτελούν μετάπτωση γύρω από τον άξονα του μαγνητικού πεδίου. Καθώς οι διεγερμένοι πυρήνες και οι μαγνητίσεις τους επιστρέφουν στην κατάσταση ισορροπίας παρατηρείται μεταβολή στη μαγνητική ροή που περνάει από το πηνίο λήψης. Η μεταβολή αυτή σύμφωνα με τον νόμο του Faraday έχει σαν συνέπεια να εμφανίζεται τάση στα άκρα του (Εικόνα 3.7(δ)). Η τάση αυτή είναι χρονοεξαρτώμενη και εξαρτάται από τους χρόνους μαγνητικής αποκατάστασης των ιστών που επέστρεψαν στην κατάσταση ισορροπίας. Το σήμα αυτό λέγεται σήμα *Ελεύθερης Επαγωγικής Απόσβεσης* και αποτελεί την πηγή πληροφορίας στην ΑΜΣ (Εικόνα 3.7(ε)). Μετά, τα διαμορφωμένα περιοδικά σήματα ΕΕΑ ψηφιοποιούνται και αποθηκεύονται σε ένα προσωρινό μαθηματικό χώρο συχνοτήτων και φάσεων (Κ-χώρος), στον οποίο θα αποθηκευτούν στη συνέχεια όλα τα σήματα που προκύπτουν από διεγέρσεις της ίδιας περιοχής από άλλους παλμούς, ώστε να κωδικοποιηθεί η πληροφορία χωρικά.



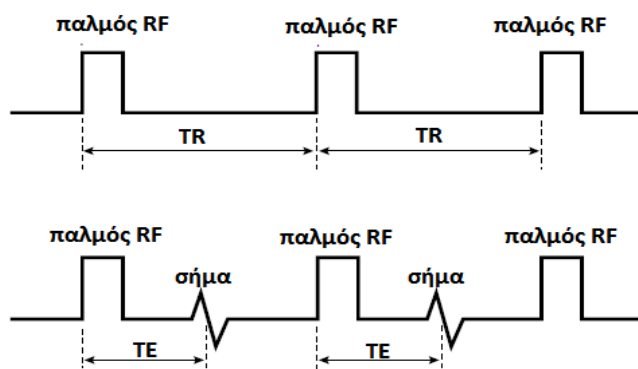
Εικόνα 3.7: Στάδια λήψης σήματος στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.

Τέλος τα αποθηκευμένα σήματα ανακατασκευάζονται με τη χρήση της μαθηματικής διεργασίας του δυσδιάστατου μετασχηματισμού Fourier, ώστε να παραχθεί η τελική εικόνα ΑΜΣ (Εικόνα 3.7(στ)).

### 3.2.6 Ακολουθίες Παλμών

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, για την λήψη σήματος από τις μαγνητικές διπολικές ροπές των πυρήνων υδρογόνου της περιοχής ενδιαφέροντος, είναι απαραίτητο να διεγερθούν οι μαγνητίσεις αυτές με κατάλληλους τρόπους. Η διέγερση αυτή επιτυγχάνεται με τη χρήση χρονικών ακολουθιών ραδιοπαλμών. Συγκεκριμένα, οι *ακολουθίες παλμών* είναι το σύνολο των ραδιοπαλμών και των βαθμιδωτών πεδίων συγκεκριμένης έντασης και διάρκειας, που χρησιμοποιούνται για να διεγείρουν το υπό εξέταση σύστημα πυρήνων υδρογόνου. Κατά τη διάρκεια της σάρωσης, οι παλμοί των βαθμιδωτών πεδίων δημιουργούν τον χαρακτηριστικό θόρυβο με τα τοιχώματα του μηχανήματος.

Για τη λήψη εικόνων ΑΜΣ, ένα σύστημα περιέχει διάφορα είδη ακολουθιών παλμών στο λογισμικό του. Κοινά χαρακτηριστικά όλων των ακολουθιών παλμών είναι οι χρόνοι TE (Echo Time) και TR (Repetition Time). Συγκεκριμένα, ο χρόνος TR είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο συνεχόμενων παλμών άμεσης διέγερσης. Απαντάει στο ερώτημα μετά από πόσο χρόνο εφαρμόζεται άλλος ένας ίδιος παλμός διέγερσης. Το χρονικό διάστημα TE είναι ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της εφαρμογής του παλμού διέγερσης και της εμφάνισης της κορυφής του σήματος. Ο χρόνος αυτός απαντά στο ερώτημα μετά από πόσο χρόνο από την εφαρμογή του παλμού διέγερσης εμφανίζεται το σήμα (echo).



Εικόνα 3.8: Σχηματική απεικόνιση χρονικών διαστημάτων TR και TE.

Η κατάλληλη επιλογή των χρόνων TE και TR επιτρέπει την παραγωγή εικόνων, στις οποίες η ένταση του σήματος μπορεί να εξαρτάται από διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες. Οι βασικές μαγνητικές ιδιότητες των ιστών ή των συστημάτων πυρήνων υδρογόνου είναι: (α) η πυκνότητα των πρωτονίων, (β) ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης T1, (γ) ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης T2 και (δ) ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης T2\*. Η πυκνότητα των πρωτονίων συνδέεται με την συγκέντρωση των πρωτονίων σε ένα συγκεκριμένο όγκο. Τα πρωτόνια προέρχονται από τους πυρήνες υδρογόνου που υπάρχουν σε αυτό τον συγκεκριμένο όγκο και γενικά σε όλες τις εικόνες ΑΜΣ υπάρχει η επίδραση της πυκνότητας πρωτονίων.

Στις εικόνες έντασης T2, ένας ιστός έχει υψηλό σήμα (άσπρο) στη σχηματιζόμενη εικόνα, αν η εγκάρσια συνιστώσα της μαγνήτισης του έχει μεγάλη τιμή. Όταν η συνιστώσα αυτή είναι μεγάλη, τότε είναι μεγάλη και η μεταβολή της μαγνητικής ροής που διέρχεται από τα πηνία λήψης, με συνέπεια να είναι μεγάλη η τάση που εμφανίζεται στα άκρα του πηνίου, δηλαδή να είναι υψηλό το σήμα της Ελεύθερης Επαγωγικής Απόσβεσης. Από την άλλη μεριά, ένας ιστός δίνει χαμηλό σήμα (μαύρο), όταν η συνιστώσα της εγκάρσιας μαγνήτισης του έχει χαμηλή τιμή. Όμοια, η μικρή συνιστώσα της εγκάρσιας μαγνήτισης κατά την αποκατάσταση της δημιουργεί μικρή μεταβολή της μαγνητικής ροής που διέρχεται από το πηνίο λήψης, επάγοντας μικρή τάση στα άκρα του πηνίου (χαμηλό σήμα ΕΕΑ). Τέλος ένας ιστός δίνει μέσου επιπέδου σήμα (γκρι), όταν η συνιστώσα της εγκάρσιας μαγνήτισης του έχει μία ενδιάμεση τιμή. Αντίθετα, στις εικόνες έμφασης T1, οι ιστοί εμφανίζονται διαφορετικοί σε σχέση με τον χαρακτηριστικό τους χρόνο T1. Συγκεκριμένα, ιστοί με μεγάλο χρόνο T1 δημιουργούν χαμηλό σήμα (μαύρο) στην εικόνα, ενώ ιστοί με μικρό T1 δίνουν υψηλό σήμα (άσπρο).

Γενικά, στις εικόνες έμφασης T1 επιλέγονται μικροί χρόνοι TE και TR, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι επιδράσεις των άλλων μαγνητικών ιδιοτήτων και να δίνεται έμφαση στο χρόνο μαγνητικής αποκατάστασης T1. Στις εικόνες έμφασης T2 επιλέγονται μεγάλοι χρόνοι TE και TR, με σκοπό την ελαχιστοποίηση των επιδράσεων των χρόνων T1 και την έμφαση των επιδράσεων των χρόνων T2. Ακόμη, στις εικόνες έμφασης πυκνότητας πρωτονίων, επιλέγονται μικρά TE για την

ελαχιστοποίηση των επιδράσεων των χρόνων T2, και μεγάλα TR για την ελαχιστοποίηση των χρόνων T1.

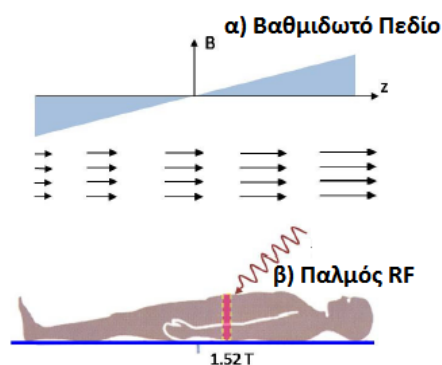
### 3.2.7 Τεχνικές Ανακατασκευής Εικόνας

Η πρώτη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την ανακατασκευή εικόνας ήταν η τεχνική της Οπισθοπροβολής, η οποία όμως απαιτούσε πολύ χρόνο. Έτσι το 1975 προτάθηκε η τεχνική του δυσδιάστατου μετασχηματισμού Fourier, η οποία είναι πολύ πιο γρήγορη και από τότε μέχρι σήμερα αποτελεί τη βασική τεχνική ανακατασκευής στην ΑΜΣ (Spin Warp τεχνική).

Στην τεχνική ανακατασκευής Spin Warp, τρία είδη χωρικών κωδικοποιήσεων πραγματοποιούνται με τη χρήση των βαθμιδωτών πεδίων, ώστε να παραχθεί η τελική εικόνα. Οι κωδικοποιήσεις αυτές είναι:

#### α) Επιλογή Επιπέδου Απεικόνισης

Αρχικά επιλέγεται το ανατομικό επίπεδο που θα απεικονιστεί (εγκάρσιο, στεφανιαίο, οβελιαίο), με την ταυτόχρονη εκπομπή ενός βαθμιδωτού πεδίου και ενός παλμού RF. Συγκεκριμένα, το βαθμιδωτό πεδίο εφαρμόζεται κατά μήκος του επιπέδου που θα απεικονιστεί, μαζί με παλμό RF, συγκεκριμένης συχνότητας από τα πηνία εκπομπής. Η εφαρμογή τους οδηγεί στη διέγερση των μαγνητικών ροπών των πυρήνων που η συχνότητα Larmor τους βρίσκεται μέσα στο εύρος των συχνοτήτων που ορίζει η συχνότητα του ραδιοπαλμού μαζί με το βαθμιδωτό πεδίο. Το εύρος των συχνοτήτων αυτών ορίζει το πάχος της τομής κατά μήκος του βαθμιδωτού πεδίου.



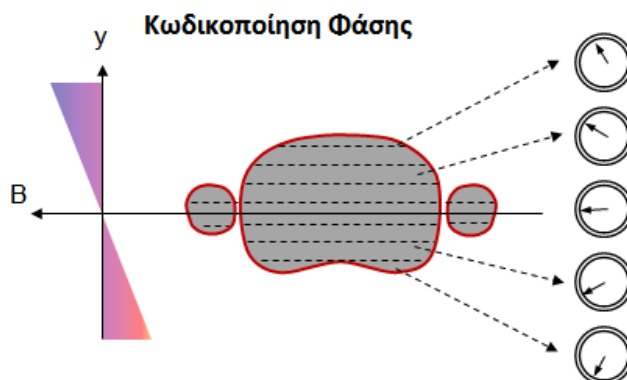
Εικόνα 3.9: Σχηματική απεικόνιση της επιλογής επιπέδου απεικόνισης.

#### β) Κωδικοποίηση/ Αποκωδικοποίηση Φάσης

Κατά τη διαδικασία αυτή, πραγματοποιείται καταγραφή και ανίχνευση των πληροφοριών που σχετίζονται με τις διαφορές της φάσης των ισοχρωματικών του συστήματος των πυρηνικών στροφορμών που διεγέρθηκαν.

Ένα ακόμη βαθμιδωτό πεδίο εκπέμπεται κατά μήκος ενός άλλου άξονα (διαφορετικού από του επιπέδου απεικόνισης), που επιλέγεται ως άξονας κωδικοποίησης της φάσης. Το πεδίο αυτό εφαρμόζεται, αφού έχει διεγερθεί η αντίστοιχη τομή από τον παλμό RF. Μετά την εφαρμογή του, οι ισοχρωματικές των πυρήνων υδρογόνου του επιπέδου απεικόνισης παρουσιάζουν διαφορά φάσης, η

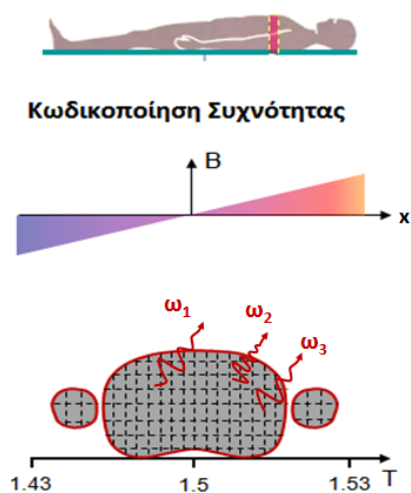
οποία προκαλείται από το βαθμιδωτό πεδίο. Ανάλογα με τη θέση της στην περιοχή ενδιαφέροντος, η κάθε ισοχρωματική παρουσιάζει και διαφορετική φάση. Η πληροφορία αυτή της διαφοράς φάσης από κάθε σημείο της επιλεγμένης τομής, δημιουργεί μία σπειροειδή κλίμακα και κωδικοποιείται μέσω του μετασχηματισμού Fourier.



Εικόνα 3.10: Σχηματική απεικόνιση κωδικοποίηση φάσης.

γ) Κωδικοποίηση/ Αποκωδικοποίηση Συχνότητας

Η διαδικασία αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την κωδικοποίηση της θέσης των ισοχρωματικών σύμφωνα με τη διαφορά στη συχνότητα τους. Όμοια με την προηγούμενη διαδικασία κωδικοποίησης, εφαρμόζεται ένα άλλο βαθμιδωτό πεδίο κατά μήκος του τρίτου άξονα που δεν εφαρμόστηκε στις άλλες διεγέρσεις. Το πεδίο αυτό εφαρμόζεται, και πάλι αφού έχει διεγερθεί η αντίστοιχη τομή από τον παλμό RF. Μετά την εφαρμογή του, οι ισοχρωματικές των πυρήνων υδρογόνου κάθε σημείου του επιπέδου διαφέρουν ως προς την συχνότητα. Δηλαδή, κάθε ισοχρωματική ανάλογα με την θέση της στην περιοχή ενδιαφέροντος παρουσιάζει και διαφορετική συχνότητα. Οι συχνότητες αυτές δημιουργούν μία σπειροειδή κλίμακα, κάθε στοιχείο της οποίας αντιστοιχεί στη διαφορετική συχνότητα της ισοχρωματικής του συγκεκριμένου σημείου, η οποία κωδικοποιείται μέσω του μετασχηματισμού Fourier.



Εικόνα 3.11: Σχηματική απεικόνιση κωδικοποίηση συχνότητας.

Τελικά, το συνολικό σήμα που λαμβάνεται από τα πηνία λήψης αποτελείται από όλα τα σήματα που λαμβάνονται από τις διεγερμένες μαγνητικές διπολικές ροπές της επιλεγμένης τομής. Το κάθε σήμα από αυτά προέρχεται από ένα στοιχειώδη όγκο (voxel) του οποίου οι διπολικές ροπές έχουν συγκεκριμένες τιμές φάσης και συχνότητας. Με την εφαρμογή του αντίστροφου δυσδιάστατου μετασχηματισμού Fourier, παράγεται η τελική εικόνα.

### 3.2.8 Κ χώρος

Ο Κ χώρος είναι ένας προσωρινός μαθηματικός χώρος φύλαξης των σημάτων που συλλέγονται από τα πηνία λήψης κατά τη διάρκεια της σάρωσης της περιοχής ενδιαφέροντος. Είναι ένας χώρος ορισμένος με βάση τις συχνότητες των σημάτων που λαμβάνονται και κάθε σημείο του δεν αντιστοιχεί με το ανάλογο χωρικό σημείο της τελικής εικόνας.



Εικόνα 3.12: Σχηματική απεικόνιση Κ χώρου.

Ο Κ χώρος είναι ορθογώνιος και έχει δύο κάθετους άξονες, τον άξονα της συχνότητας και τον άξονα της φάσης. Ο άξονας της συχνότητας έχει κεντρική θέση στην μέση του Κ χώρου και είναι κάθετος προς τον άξονα της φάσης. Ενώ ο άξονας της φάσης αρχίζει από την μέση του Κ χώρου και αποτελείται από οριζόντιες παράλληλες γραμμές. Ο χώρος αυτός είναι συμμετρικός και ορίζεται ως θετικός και ως αρνητικός ανάλογα αν είναι πάνω ή κάτω από την κεντρική γραμμή.

Κάθε φορά με την κωδικοποίηση της φάσης ή της συχνότητας μίας συγκεκριμένης περιοχής ενδιαφέροντος, τα δεδομένα μαζεύονται και αποθηκεύονται σε μία γραμμή του Κ χώρου. Οι γραμμές του Κ χώρου αριθμούνται σε σχέση με την κεντρική γραμμή. Η αρίθμηση ξεκινά από το κέντρο και αυξάνεται καθώς απομακρύνονται προς τα έξω. Οι εξωτερικές γραμμές του Κ χώρου περιέχουν δεδομένα με υψηλή διακριτική ικανότητα αλλά με χαμηλή ένταση σήματος.



Αντίθετα οι κεντρικές γραμμές του Κ χώρου περιλαμβάνουν τα δεδομένα με υψηλή ένταση σήματος αλλά με χαμηλή διακριτική ικανότητα.

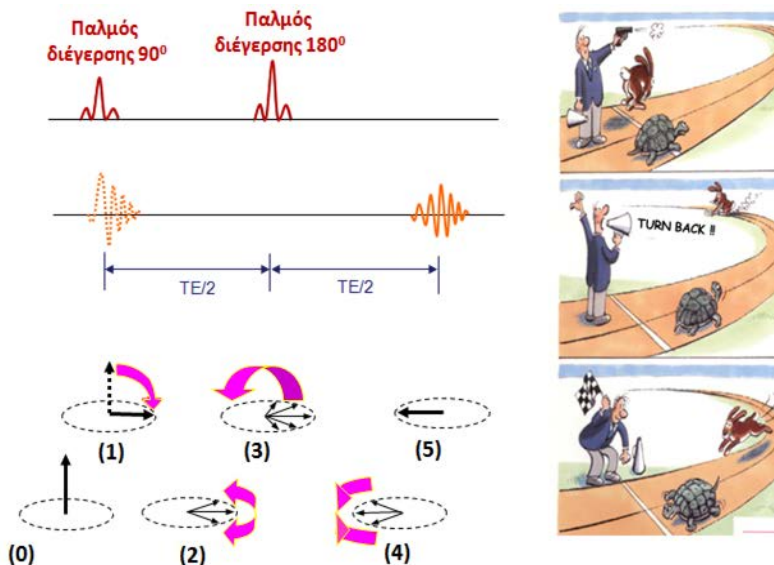
Ανάλογα με τον τύπο της ακολουθίας που χρησιμοποιείται για τη λήψη των δεδομένων, ο Κ χώρος γεμίζει και με διαφορετικό τρόπο. Για παράδειγμα, υπάρχουν τεχνικές κατά τις οποίες γεμίζει μία μία η κάθε γραμμή του Κ χώρου. Επίσης, μπορεί να γεμίζουν οι μισές και οι υπόλοιπες να γεμίζουν αλγοριθμικά. Ακόμη, υπάρχει η δυνατότητα ο χώρος αυτός να γεμίζει σπειροειδώς, από το κέντρο προς τα άκρα. Τέλος εφαρμόζοντας τον κατάλληλο αντίστροφο μετασχηματισμό, τα δεδομένα του Κ χώρου επεξεργάζονται και σχηματίζεται η χωρική εικόνα της περιοχής ενδιαφέροντος.

### 3.3 Τεχνικές Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού

Τα τελευταία χρόνια, για την ακριβή απεικόνιση των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού η τεχνική που χρησιμοποιείται είναι η ακολουθία με πολλαπλές «ηχώ» (Multiple Echo Spin Echo). Η τεχνική αυτή αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο για την ανάγνωση των δοσιμέτρων. Κύριο μειονέκτημα της είναι ο μεγάλος χρόνος που απαιτείται για τη σάρωση των ομοιωμάτων σε σχέση με τον όγκο τους. Για αυτό το λόγο, γίνονται προσπάθειες για την εφαρμογή γρήγορων αλλά αξιόπιστων ακολουθιών στη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού. Στις επόμενες παραγράφους, περιγράφονται η Spin Echo τεχνική, εξέλιξη της οποίας είναι η Multiple Echo Spin Echo, η Multiple Echo Spin Echo καθώς και κάποιες γρήγορες ακολουθίες.

#### 3.3.1 Τεχνική Spin Echo

Η τεχνική Spin Echo παρουσιάστηκε το 1950 από τον Hahn και αποτελεί τη βασική ακολουθία στην ΑΜΣ πάνω στην οποία βασίζονται άλλες ακολουθίες [1,2,5]. Η σχηματική απεικόνιση της ακολουθίας αυτής παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.13. Αρχικά θεωρούμε ένα σύστημα πυρηνικών στροφορμών, στην επιλεγμένη τομή που βρίσκεται σε κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας και αλληλεπιδρά με ένα παλμό RF  $90^\circ$  [Εικόνα 3.13 (1)]. Η εφαρμογή του παλμού προκαλεί το άπλωμα των ισοχρωματικών, σαν το άνοιγμα της βεντάλιας, οι οποίες με την σειρά τους επάγουν ένα ασθενές σήμα Ελεύθερης Επαγωγικής Απόσβεσης στο πηνίο λήψης. Το άπλωμα των ισοχρωματικών και το ασθενές σήμα ΕΕΑ παράγονται εξαιτίας των ψευδο-αποκαταστάσεων  $T2^*$ , που οφείλονται στις ανομοιογένειες του στατικού μαγνητικού πεδίου. Σκοπός του Hahn ήταν να ελαχιστοποιήσει την επίδραση των ψευδο-αποκαταστάσεων  $T2^*$  στο παραγόμενο σήμα και να ενισχύσει τις αποκαταστάσεις  $T2$ , ώστε το τελικό σήμα λήψης να εξαρτάται κυρίως από την αποκατάσταση της εγκάρσιας μαγνήτισης των πυρήνων υδρογόνου της περιοχής ενδιαφέροντος.



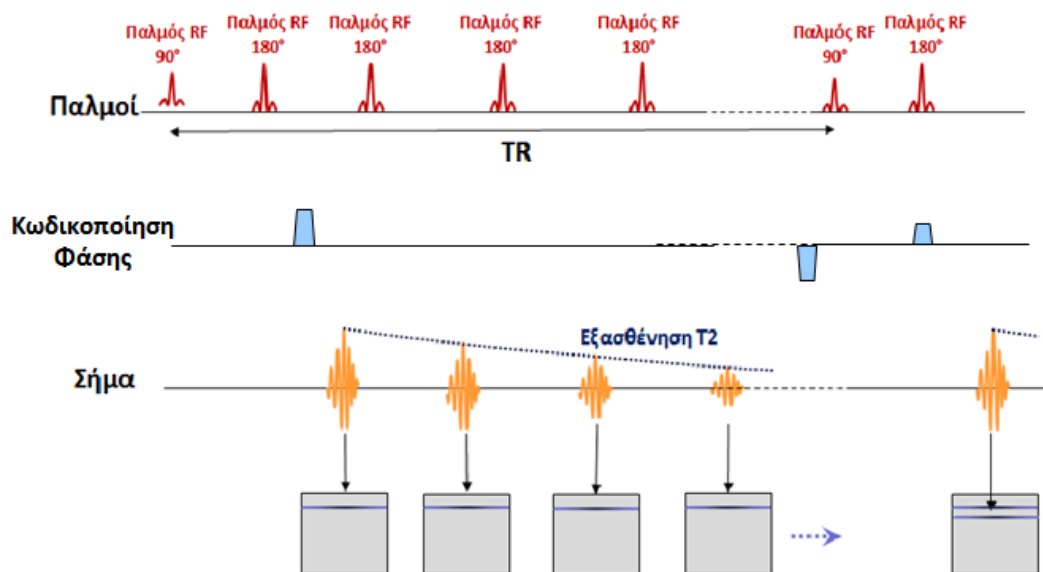
Εικόνα 3.13: Η τεχνική Spin Echo σε ένα σύστημα πυρηνικών στροφορμών.

Η ελαχιστοποίηση των ανομοιογενειών του πεδίου στο παραγόμενο σήμα επιτεύχθηκε με τη χρήση ενός άλλου παλμού RF  $180^\circ$ , ο οποίος εφαρμόζεται λίγο χρονικό διάστημα ( $TE/2$ ) μετά τον παλμό RF  $90^\circ$  [Εικόνα 3.13 (3)]. Η χρήση αυτού του παλμού προκαλεί χρονική αντιστροφή της εξέλιξης του φαινομένου διατηρώντας όμως την φορά της κίνησης των ισοχρωματικών. Δηλαδή μετά τον παλμό RF  $180^\circ$  οι γρήγορες ισοχρωματικές θα βρεθούν χρονικά πίσω από τις αργές. Στη συνέχεια, οι γρήγορες ισοχρωματικές θα αρχίσουν να πλησιάζουν τις αργές [Εικόνα 3.13 (4)] και η βεντάλια θα αρχίσει να κλείνει. Μετά από χρόνο  $TE$ , η βεντάλια θα έχει κλείσει, το σύστημα θα έχει επανέλθει στην κατάσταση ισορροπίας [Εικόνα 3.13 (5)] και το σήμα ΕΕΑ που θα έχει παραχθεί, θα εξαρτάται κυρίως από την  $T_2$  μαγνητική αποκατάσταση. Το σήμα αυτό ονομάζεται «ηχώ». Η τεχνική αυτή κατά την οποία έχουμε την παράγωγή μόνο ενός σήματος ΕΕΑ (μία «ηχώ») σε χρόνο  $TR$  με χρήση ενός παλμού  $90^\circ$  και ενός παλμού  $180^\circ$  ονομάζεται τεχνική Spin Echo.

### 3.3.2 Τεχνικές Πολλαπλών Spin Echo (Carr Purcell και Carr -Purcell- Meiboom- Gill)

#### A) Τεχνική Carr Purcell (CP)

Λίγα χρόνια μετά την παρουσίαση της τεχνικής Spin Echo (1954), ο Carr και ο Purcell πρότειναν μία νέα τεχνική βασιζόμενη στην τεχνική του Hahn, αλλά με λιγότερα σφάλματα. Η νέα αυτή τεχνική ονομάστηκε Multiple Spin Echo, διότι στο χρονικό διάστημα  $TR$  εφαρμόζονται πολλοί παλμοί RF  $180^\circ$  και όχι μόνο ένας όπως στην Spin Echo. Ο κάθε παλμός RF  $180^\circ$  εκπέμπεται σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και μετά την εφαρμογή του δημιουργείται και ένα σήμα ΕΕΑ («ηχώ» -echo). Έτσι η σειρά των εφαρμοζόμενων παλμών RF  $180^\circ$  δημιουργεί μία σειρά από σήματα της ίδιας περιοχής καθώς εξασθενούν με την πάροδο του χρόνου (Εικόνα 3.14). Τα σήματα αυτά που λαμβάνονται σε ένα  $TR$ , έχουν την ίδια κωδικοποίηση φάσης. Έτσι αποθηκεύονται όλα στην ίδια γραμμή του  $K$  χώρου.



Εικόνα 3.14: Η τεχνική Multiple Spin Echo.

Κύρια πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής είναι η γρηγορότερη σάρωση της περιοχής ενδιαφέροντος και η ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων της μοριακής διάχυσης, εξαιτίας της μείωσης του χρονικού διαστήματος μεταξύ των δύο παλμών.

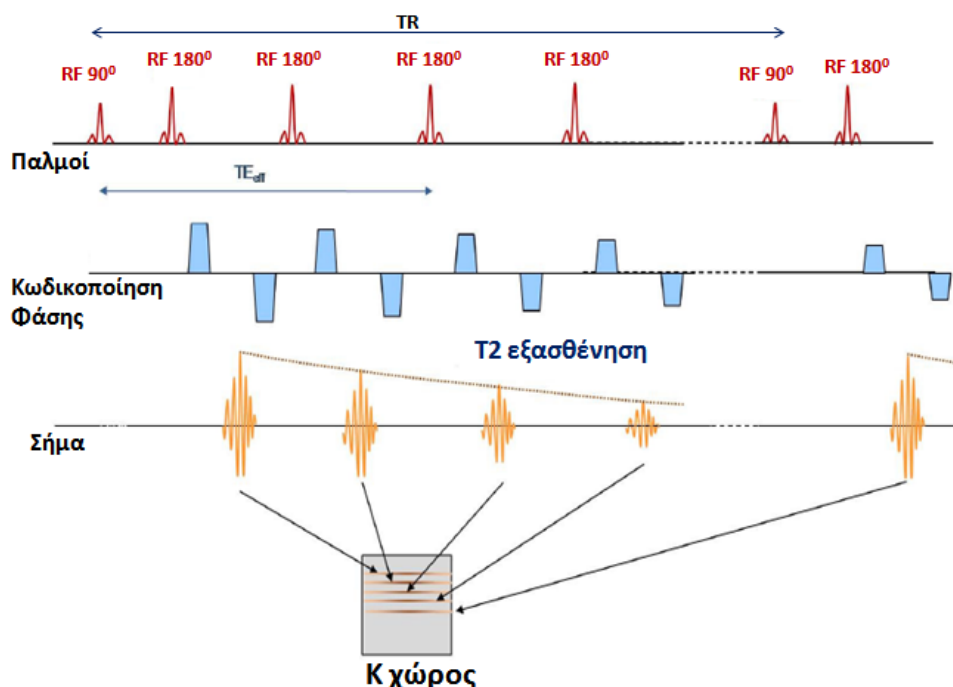
#### B) Τεχνική Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG)

Το 1958 οι Meiboom και Gill παρουσίασαν μία νέα ακολουθία, βασιζόμενη στην τεχνική CP αλλά βελτιωμένη σε σχέση με τα αθροιστικά σφάλματα. Η διαφορά της νέας τεχνικής CPMG σε σύγκριση με την CP είναι ο άξονας εφαρμογής των παλμών RF  $180^{\circ}$ . Συγκεκριμένα στην CP τεχνική, ο παλμός RF  $90^{\circ}$  και οι παλμοί RF  $180^{\circ}$  εφαρμόζονται στον ίδιο άξονα, τον x. Το γεγονός αυτό όμως δημιουργεί σφάλματα που προκαλούνται από την ανομοιογένεια των παλμών RF  $180^{\circ}$ . Αντίθετα στην τεχνική CPMG ο παλμός RF  $90^{\circ}$  εφαρμόζεται κατά τον άξονα x, ενώ οι παλμοί RF  $180^{\circ}$  κατά τον άξονα y. Με αυτόν τον τρόπο κάθε φορά που εφαρμόζεται ένας παλμός RF  $180^{\circ}$  στον άξονα y επαναφέρει σε φάση πιθανά σφάλματα, που μπορεί να δημιουργήθηκαν από την εφαρμογή ενός μη ακριβούς προηγούμενου παλμού RF  $180^{\circ}$  στον ίδιο άξονα. Η διαδικασία αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των αθροιστικών σφαλμάτων που σχετίζονται με την ανομοιογένεια των παλμών RF  $180^{\circ}$ .

Τέλος, μία άλλη τεχνική που βασίζεται στις δύο προηγούμενες είναι η Phase Alternating- Phase Shift (PHAPS) Multi – Slice Multi Echo (32 echoes) Spin Echo. Κατά την τεχνική αυτή κάθε γραμμή του K χώρου αποθηκεύεται δύο φορές [6]. Πρώτα αποτελούμενη από σήματα που καταγράφηκαν με την τεχνική CP, όπου ο παλμός RF  $90^{\circ}$  και οι παλμοί RF  $180^{\circ}$  εφαρμόζονται στον ίδιο άξονα, τον x. Στη συνέχεια, η ίδια γραμμή καταγράφεται με τη χρήση της τεχνικής CPMG, όπου ο παλμός RF  $90^{\circ}$  εφαρμόζεται κατά τον άξονα x, ενώ οι παλμοί RF  $180^{\circ}$  κατά τον άξονα y.

### 3.3.3 Τεχνικές RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement)

Οι τεχνικές RARE είναι γρήγορες εκδοχές της τεχνικής Multiple Spin Echo. Συνήθως αναφέρονται σαν τεχνικές Fast Spin Echo (General Electric) ή Turbo Spin Echo (Siemens, Philips) ανάλογα με την κατασκευάστρια εταιρεία. Στις τεχνικές αυτές σε αντίθεση με τις συμβατικές Spin Echo, σε ένα χρόνο TR εφαρμόζονται περισσότερες από μία κωδικοποιήσεις φάσης, εφαρμογή διαφορετικών βαθμιδωτών πεδίων φάσης, ώστε να συμπληρώνονται πολλές γραμμές του Κ χώρου σε χρόνο ενός TR. Κάθε «ηχώ» (echo) που δημιουργείται μετά από κάθε παλμό  $180^\circ$ , κωδικοποιείται αυξητικά ως προς την φάση, για να συμπληρώσει διαφορετική γραμμή του Κ χώρου. Ο αριθμός των σημάτων που λαμβάνονται από την σειρά των παλμών  $180^\circ$  σε ένα TR, ονομάζεται Echo Train Length (ETL). Όπως φαίνεται από την εικόνα 3.15, σε κάθε TR καταγράφονται πάνω από μία γραμμές του Κ χώρου ανάλογα με τον ETL.



Εικόνα 3.15: Η τεχνική fast spin echo, η συμπλήρωση πολλών γραμμών του Κ χώρου σε ένα TR.

Έτσι ο Κ χώρος γεμίζει πιο γρήγορα και ο χρόνος σάρωσης μειώνεται ανάλογα με τον αριθμό των «ηχώ» που λαμβάνονται σε κάθε TR.

Οι δύο πιο γρήγορες εκδοχές των τεχνικών αυτών είναι οι τεχνικές SSTSE και HASTE. Στις Single Shot Turbo Spin Echo (SSTSE) τεχνικές, όλες οι γραμμές του Κ χώρου μίας τομής καταγράφονται μέσα σε ένα TR. Στις τεχνικές Half Fourier Acquisition Single Shot TSE (HASTE) σε ένα TR, συμπληρώνονται λίγο περισσότερο από τις μισές γραμμές του Κ χώρου. Οι υπόλοιπες συμπληρώνονται με χρήση μετασχηματισμού Fourier για καλύτερη ανάλυση εικόνας, ελαττώνοντας παράλληλα και την σειρά των παλμών.

Κύριο μειονέκτημα των γρήγορων τεχνικών είναι ότι η κάθε γραμμή του Κ χώρου έχει διαφορετική επίδραση των T2 αποκαταστάσεων, επειδή με την πάροδο

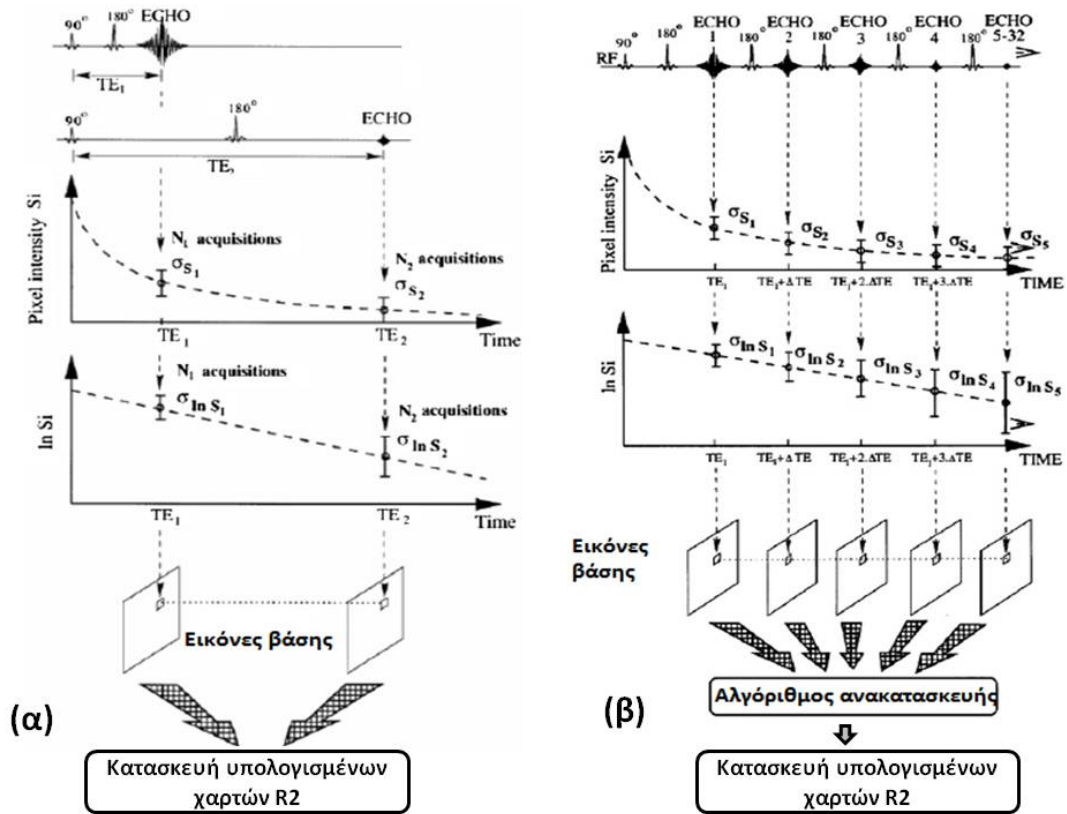
του χρόνου το σήμα T2 εξασθενεί. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την υποβάθμιση της χωρικής διακριτικής ικανότητας της τελικής εικόνας. Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες για βελτίωση της απόδοσης των τεχνικών αυτών, ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν αξιόπιστες μεθόδους ανάγνωσης της δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού.

### 3.4 Επιλογή Παραμέτρων Τεχνικών Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Δοσιμετρία Γέλης Πολυμερισμού

Οι παράμετροι απεικόνισης, όπως οι χρόνοι TE, TR, η γωνία νεύσης των μαγνητίσεων (γωνία νεύσης παλμού) έχουν μεγάλη επίδραση στην αντίθεση των εικόνων ΑΜΣ [7]. Η πιο συνηθισμένη παράμετρος αντίθεσης που χρησιμοποιείται στη δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού είναι ο ρυθμός αποκατάστασης σπίν σπίν (R2). Κατά τη διάρκεια της σάρωσης παράγονται εικόνες έμφασης T2, οι εικόνες αυτές συλλέγονται για την κατασκευή των υπολογισμένων χαρτών R2. Θεωρητικά μπορούν να κατασκευαστούν χάρτες έμφασης T1 και T2, όμως παρουσιάστηκε [8] ότι οι ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου και των ραδιοπαλμών έχουν αρνητική επίδραση στην ακρίβεια ανάγνωσης της δόσης από αυτούς τους χάρτες. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με την κατασκευή των υπολογισμένων χαρτών R2, αφού οι μεταβολές του ρυθμού αυτού είναι ευθέως ανάλογες με την δόση της ακτινοβολίας.

Για την παραγωγή ποσοτικών χαρτών R2, πολλές τεχνικές απεικόνισης μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η πιο απλή τεχνική είναι η συμβατική απλή Spin Echo. Σε αυτή, με την αλλαγή των χρόνων TE, η έμφαση της αποκατάστασης T2 στις εικόνες βάσης που λαμβάνονται από το σύστημα ΑΜΣ μεταβάλλεται. Τελικά η τιμή R2 σε κάθε στοιχειώδες τμήμα του υπολογισμένου χάρτη R2, υπολογίζεται από δύο εικόνες βάσεις T2 [Εικόνα 3.16(α)].

Για τη βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο των χαρτών R2, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται η τεχνική απεικόνισης πολλαπλών spin echo [9]. Σε αυτή την ακολουθία λαμβάνονται αρκετές και διαφορετικές εικόνες έμφασης T2 κατά τη διάρκεια ενός TR. Η κάθε τιμή R2 του κάθε στοιχειώδους τμήματος του υπολογισμένου χάρτη R2 υπολογίζεται μέσω της προσαρμογής των τιμών T2 σε μία εκθετική καμπύλη, η οποία αντιστοιχεί στα σήματα των εικονοστοιχείων των εικόνων βάσης [Εικόνα 3.16(β)]. Επίσης, ένα ποσοστό του θορύβου από τις αρχικές εικόνες βάσης μπορεί να μειωθεί με την σωστή επιλογή του αριθμού των χρόνων TE και όσο περισσότερα είναι τα TE, τόσο περισσότερες είναι οι εικόνες βάσης που λαμβάνονται. Ο μόνος περιορισμός στην επιλογή του αριθμού των TE είναι το ελάχιστο απαιτούμενο διάστημα μεταξύ δυο διαδοχικών TE ( $\Delta TE_{\min}$ ). Διότι για τη λήψη δύο διαδοχικών αποδεκτών σημάτων, θα πρέπει μεταξύ τους να μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα για την διέγερση, κωδικοποίηση και αποκατάσταση του συστήματος.



Εικόνα 3.16: Κατασκευή R2 υπολογισμένων χαρτών, με χρήση (α) της απλής Spin Echo και (β) των πολλαπλών Spin Echo.

### **Βιβλιογραφία**

- 1) De Deene Y 2008 Review of quantitative MRI principles for gel dosimetry *J Phys Conf Series* **164** 181-222
- 2) Θωμάς Γ Μαρής *Εισαγωγή στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού*, σημειώσεις μαθήματος
- 3) Catherine Westbrook 2003 *MRI at a glance* Blackwell Science
- 4) McRobbie D, Moore E, Graves M and Prince M 2006 *MRI From picture to proton* Cambridge University Press
- 5) Toffs P 2003 *Quantitative MRI of the Brain* John Wiley & Sons, England
- 6) De Deene, Van de Walle R, Achten E and De Wagter C 1998 Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry *Signal Processing* **70** 85-101
- 7) Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M and Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- 8) DeDeene Y, De Wagter C, De Newe W and Achten E 2000 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II Analysis of B1-field inhomogeneity *Phys. Med. Biol.* **45** 1825-39
- 9) De Deene Y and Baldock C 2002c Optimization of multiple spin – echo sequences for 3D polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **47** 3117-41



### **Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής**

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι διπλός : (α) η διασφάλιση της ποιότητας των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας με τη χρήση νέων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού και (β) η βελτιστοποίηση της ποιότητας των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της σύμμορφης ακτινοθεραπείας με την υποστήριξη των τεχνικών ΑΜΣ σε ομοιώματα.

Η σπουδαιότητα του ερευνητικού αντικειμένου βασίζεται στη βελτιστοποίηση της ποιότητας των θεραπευτικών αποτελεσμάτων κατά τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία με τη χρήση της ΑΜΣ σε ομοιώματα γέλης πολυμερισμού. Ειδικότερα, στις τεχνικές σύμμορφης ακτινοθεραπείας ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο παίζει ο έλεγχος των κατανομών δόσεων σε τρεις διαστάσεις και για πολύ μικρούς όγκους και ο ακριβής προσδιορισμός του όγκου-στόχου. Με άλλα λόγια, είναι απαραίτητη η εύρεση μίας αξιόπιστης δοσιμετρικής μεθόδου, η οποία να ελέγχει την κατανομή δόσης σε τρεις διαστάσεις με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων. Επίσης είναι ιδιαίτερα σημαντική και η εύρεση ενός λογισμικού εργαλείου που να επιτρέπει τη ανασυνθετική κανονικοποίηση-συγχώνευση εικόνων διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών για τον ακριβέστερο προσδιορισμό του όγκου-στόχου.

Και στα δύο σκέλη του παραπάνω προβλήματος αναμένονται απαντήσεις από την υλοποίηση της παρούσας διατριβής. Πρόκειται : (α) να σχεδιασθούν και να υλοποιηθούν τεχνικές σύγχρονης ακτινοθεραπείας που θα ελέγχονται δοσιμετρικά σε τρεις διαστάσεις με τη χρήση νέων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού και (β) να σχεδιασθούν και να υλοποιηθούν απεικονιστικά πρωτόκολλα με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια και επαναληψιμότητα με στόχο τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων με τη χρήση συστημάτων ΑΜΣ.

Αναλυτικότερα ο διπλός σκοπός της παρούσα διατριβής εστιάστηκε στα παρακάτω ερευνητικά ζητήματα:

1. Εύρεση και χρήση νέων αξιόπιστων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού, μέσω της παρασκευής νέων διαλυμάτων και της συστηματικής μελέτης και παρακολούθησης των δοσιμετρικών τους χαρακτηριστικών.
2. Ακτινοβολήση των νέων δοσιμέτρων γέλης με σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές και ανάγνωση τους με το βέλτιστο πρωτόκολλο ΑΜΣ για την παραγωγή κατανομών δόσης υψηλής ακρίβειας.
3. Χρήση βέλτιστων απεικονιστικών πρωτοκόλλων για την εύρεση του κατάλληλου αλγόριθμου προσαρμογής δεδομένων για την κατασκευή αξιόπιστων παραμετρικών πινάκων τιμών T2.

4. Σύγκριση των αποτελεσμάτων των νέων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των υπολογιστικών συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας.
5. Δημιουργία μεθόδου ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης εικόνων διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών, καθώς και υπολογισμένων παραμετρικών πινάκων για τη χρήση του στο σχεδιασμό θεραπείας.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Maryanski M J, Gore J C, Kennan R P, Schulz R J 1993 NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI *Magn Reson Imag* **11** 253-258
- 2) Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M and Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- 3) De Deene Y 2012 How to scan polymer gel dosimeters with MRI *J Phys Conf Series* **440**
- 4) Gore J C, Ranade M, Maryanski M J and Schulz R J 1996 Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I Development of an optical scanner *Phys Med Biol* **41** 2695-2704
- 5) Hilts M, Audet C and Duzenli C 1999 X-ray computer tomography for polymer gel dosimetry *Med Phys* **26** 1430
- 6) Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Papparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S and Vlachos L 1999 A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry *Phys. Med. Biol.* **44** 2677-84
- 7) Lepage M 2006 Magnetic resonance in polymer gel dosimetry: techniques and optimization *J. Phys.: Con. Ser* **4** 176-185
- 8) Low D, Moran J M, Dempsey J F, Dong M, Oldham M 2011 Dosimetry tools and techniques for IMRT *Med Phys* **38** 1313-38
- 9) DeDeene Y, Vergote K, Claeys C and De Wagter C 2006 The fundamental properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels *Phys. Med. Biol.* **51** 653-673
- 10) De Deene Y and Baldock C 2002c Optimization of multiple spin – echo sequences for 3D polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **47** 3117-41
- 11) De Deene Y, Pittomvils G and Visalatchi S 2007 The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **52** 2719-28
- 12) Sedaghat M, Bujold R, Lepage M 2011 Investigating potential physicochemical errors in polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **56** 6083-6107
- 13) Mirowitz S A, Lee J K T, Brown J, Eilenberg S, Heiken J P, Perman W H 1990 Rapid acquisition spin-echo (RASE) MR imaging: a new technique for reduction of artefacts and acquisition time *Radiology* **175** 131-135
- 14) Devic S 2012 MRI simulation for radiotherapy treatment planning *Med Phys* **39** 6701-6710

---

## Ειδικό Μέρος

---

**Εύρεση και Χρήση Νέων Αξιόπιστων Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού****5.1 Εισαγωγή**

Τα πρώτα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού [1,2] κατασκευάζονταν σε συνθήκες απουσίας οξυγόνου, μέσα σε κλωβό αργού ή αζώτου. Παρόλο που η ύπαρξη του κλωβού δυσχέραινε τη διαδικασία παραγωγής τους, η χρήση του ήταν απαραίτητη, διότι η παρουσία του οξυγόνου τερμάτιζε τις αντιδράσεις πολυμερισμού. Σημαντική εξέλιξη [3] στη διαδικασία παρασκευής των διαλυμάτων αυτών αποτέλεσε η προσθήκη μίας «οξυγονο-δεσμευτικής» ουσίας στο διάλυμα, η οποία επέτρεπε την κατασκευή των δοσιμέτρων κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες. Η σύγκριση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών των νέων δοσιμέτρων κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες με αυτών που παρασκευάζονταν μέσα σε κλωβό αργού ή αζώτου, έδειξε ότι δεν υπάρχει μεγάλη απόκλιση μεταξύ τους.

Η ερευνητική ομάδα του πανεπιστημίου Κρήτης παρουσίασε το 2007 [4] το πρώτο αντιοξειδωτικό δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη (normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel), το VIPET. Η οξυγονο-δεσμευτική ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν το THPC (Tetrakis Hydroxymethyl Phosphonium Chloride) και το νέο δοσίμετρο παρασκευάστηκε κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες. Στην έρευνα αυτή [4] παρουσιάστηκε μια εισαγωγική μελέτη των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του διαλύματος αυτού.

Σήμερα, η συνεχής ανάπτυξη των ακτινοθεραπευτικών τεχνικών απαιτεί την ύπαρξη αξιόπιστων δοσιμέτρων που να παρέχουν τρισδιάστατη επιβεβαίωση των κατανομών δόσης. Την τελευταία εικοσαετία, έχουν παρουσιαστεί δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού διαφορετικών συστάσεων. Καθένα από τα αυτά χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά. Πρόσφατα, παρουσιάστηκαν προσπάθειες βελτιστοποίησης των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών τους, (ευαισθησία, διακριτική ικανότητα δόσης) : (α) είτε με την προσθήκη συνδιαλυτών στο διάλυμα [5, 6], (β) είτε με την αύξηση της συγκέντρωσης των μονομερών μορίων του διαλύματος [7].

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται μελέτες για τον ακριβή προσδιορισμό των πηγών αβεβαιότητας σε όλη την διαδικασία της δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού [8-11]. Σύμφωνα με τις έρευνες αυτές πηγές σφαλμάτων κατά τη διάρκεια (α) της παρασκευής, (β) της φύλαξης, (γ) της ακτινοβόλησης και (δ) της ανάγνωσης υποβαθμίζουν τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά και την αξιοπιστία των δοσιμέτρων αυτών. Το 2006 [8] τονίστηκε η σπουδαιότητα των συνθηκών φύλαξης πριν την ακτινοβόληση και πριν την ανάγνωση, ώστε το δοσίμετρο να παρουσιάζει μία ομοιόμορφη κατανομή θερμοκρασίας σε όλη του την έκταση. Ακόμη σύμφωνα

με μία μελέτη του 2011 [10], η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών των δοσιμέτρων αυτών επηρεάζονται από τις δυνατές πηγές μόλυνσης από οξυγόνο, όταν κατασκευάζονται κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες. Μία πιθανή μόλυνση από οξυγόνο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, του γεμίσματος, της φύλαξης ή της ακτινοβολήσης μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερεκτίμηση είτε σε υποεκτίμηση της απόκρισης της δόσης.

Ο σκοπός της ενότητας αυτής είναι διπλός. Αρχικά γίνεται εκτίμηση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών δύο ειδών αντιοξειδωτικών δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη, VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>. Η μόνη διαφορά τους στη σύσταση ήταν ότι το VIPET<sup>2V</sup> είχε διπλάσια συγκέντρωση βυνιλοπυρολιδόνης σε σύγκριση με το VIPET<sup>1V</sup>, ώστε να εξετασθεί η επίδραση της αύξησης της συγκέντρωσης του μονομερούς στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των διαλυμάτων αυτών. Στη συνέχεια, μελετήθηκε η επίδραση των συνθηκών παρασκευής παρουσία (VIPET<sup>2V</sup>) και απουσία οξυγόνου (VIPAR<sup>N2V</sup>) για το δοσίμετρο VIPET<sup>2V</sup>, ώστε να αποκαλυφθεί η σπουδαιότητα των συνθηκών παρασκευής στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των αντιοξειδωτικών δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη.

## 5.2 Πειραματική Μέθοδος

### 5.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Αρχικά παρασκευάστηκαν δύο είδη αντιοξειδωτικών δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη, το VIPET<sup>1V</sup> και το VIPET<sup>2V</sup>. Το VIPET<sup>1V</sup> (8%T, 50%C) παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη σύσταση του VIPET που παρουσιάστηκε το 2007 [4], περιέχοντας 5% w/w ζελατίνη, 4% v/v βυνιλοπυρολιδόνη, 4% w/w bisacrylamide (ουσία «συνδετήρας») και 5mM THPC («οξυγονο-δεσμευτική» ουσία). Ενώ το VIPET<sup>2V</sup> (12%T, 33%C) βασιζόμενο στην αρχική σύσταση των δοσιμέτρων βυνιλοπυρολιδόνης [2,4], παρασκευάστηκε με διπλάσια συγκέντρωση βυνιλοπυρολιδόνης (8% v/v).

Οι δύο διαδικασίες παρασκευής πραγματοποιήθηκαν κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες, μέσα σε απαγωγό εστία (laminar flow hood) και τα βήματα που ακολουθήθηκαν σε αυτές ήταν τα ίδια. Συγκεκριμένα, στην αρχή η ζελατίνη προστέθηκε σε διπλά αποσταγμένο νερό μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Παράλληλα το διάλυμα θερμαινόταν μέχρι να φτάσει στους 50<sup>0</sup>C, χρησιμοποιώντας ένα μαγνητικό αναδευτή και θερμαντήρα. Στη συνέχεια, προστέθηκε η ουσία «συνδετήρας» (bisacrylamide), μέχρι να διαλυθεί πλήρως με συνεχή ανάδευση. Μετά τη διάλυση του το διάλυμα ψύχθηκε, μέχρι να αποκτήσει θερμοκρασία 32<sup>0</sup>C. Τότε προστέθηκε η βυνιλοπυρολιδόνη. Όταν το διάλυμα έγινε διαφανές, προστέθηκε το THPC. Σε όλη την διάρκεια της παρασκευής το διάλυμα αναδευόταν συνεχώς.

Το τελικό διάλυμα γέμισε δύο επιμήκη κυλινδρικά φιαλίδια των 100 mL. Τελικά παράχθηκαν 4 φιαλίδια των 100 mL, δύο από κάθε διάλυμα. Τα ομοιώματα φυλάχθηκαν σε ψυχρό και σκοτεινό μέρος θερμοκρασίας 20°C και για 24 ώρες, ώστε να στερεοποιηθούν πριν την ακτινοβόληση.

Στην συνέχεια, παρασκευάστηκαν 200mL VIPAR<sup>N2V</sup> μέσα στον κλωβό αργού για τον έλεγχο της επίδρασης των συνθηκών παρασκευής στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά. Το νέο αυτό διάλυμα είχε την ίδια σύσταση με το VIPET<sup>2V</sup>, με μόνη διαφορά ότι κατασκευάστηκε κάτω από συνθήκες απουσίας οξυγόνου. Επίσης, ακολουθήθηκε μία νέα διαδικασία παρασκευής [7], ώστε να μειωθεί ο χρόνος παρασκευής των δοσιμέτρων. Σύμφωνα με τη νέα αυτή διαδικασία, αρχικά το διπλά αποσταγμένο νερό θερμάνθηκε μέχρι τους 40°C μέσω ενός μαγνητικού αναδευτή και θερμαντήρα, μέσα στον κλωβό αργού. Τότε προστέθηκε η ζελατίνη σιγά σιγά, με συνεχή ανάδευση μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Στη συνέχεια το διάλυμα ψύχθηκε μέχρι τους 34°C και όταν σταθεροποιήθηκε η θερμοκρασία, προστέθηκε η βυνιλοπυρολιδόνη. Αμέσως μετά την πλήρη διάλυση του μονομερούς, προστέθηκε το bisacrylamide, διατηρώντας σταθερή την θερμοκρασία του διαλύματος. Τέλος, προστέθηκε το THPC και όταν το διάλυμα έγινε διαφανές τοποθετήθηκε σε δύο επιμήκη κυλινδρικά φιαλίδια των 100 mL. Σημειώνεται ότι και σε αυτή την διαδικασία παρασκευής, το διάλυμα αναδευόταν συνεχώς και ότι ο χρόνος παρασκευής μειώθηκε στο μισό. Αυτό παρατηρήθηκε διότι το μονομερές προστέθηκε στο διάλυμα πριν το bisacrylamide και διευκόλυνε τη διάλυση του bisacrylamide.

Τα δύο φιαλίδια με το VIPAR<sup>N2V</sup> τοποθετήθηκαν για έξι ώρες σε συνθήκες ψύξης σε θερμοκρασίας 5°C για να στερεοποιηθούν. Μετά αποθηκεύτηκαν για 18 ώρες σε ψυχρό και σκοτεινό μέρος θερμοκρασίας 20°C, πριν ακτινοβοληθούν.

### 5.2.2 Ακτινοβόληση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Τα έξι ομοιώματα που παράχθηκαν από τα τρία διαλύματα γέλης πολυμερισμού, ακτινοβολήθηκαν στο σύστημα του Γραμμικού Επιταχυντή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η) ενέργειας 6MV. Κάθε φιαλίδιο ακτινοβολήθηκε ξεχωριστά, αφού τοποθετήθηκε σε μία ειδικά κατασκευασμένη διάταξη από στερεό ομοίωμα νερού, για αποφυγή της ακτινοβολίας σκέδασης και οπισθοσκέδασης στα φιαλίδια (Εικόνα 5.1). Επίσης, καθένα καλύφθηκε από υλικό ισοδύναμου νερού, πάχους 1 cm (bolus), ώστε να επιτευχθεί η ηλεκτρονική ισορροπία.



Εικόνα 5.1: Διάταξη ακτινοβολήσης χωρίς το κάλυμμα ισοδύναμου ιστού.

Κάθε φιαλίδιο ακτινοβολήθηκε σε έξι διαφορετικές περιοχές κάθετα στο μήκος του. Το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης κάθε περιοχής ήταν  $2 \times 4 \text{ cm}^2$ , ισοδύναμο με τετράγωνο πεδίο  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  σε απόσταση 100cm από την πηγή, η δόση που χορηγήθηκε σε κάθε περιοχή ήταν διαφορετική (Εικόνα 5.2). Συγκεκριμένα, το πρώτο φιαλίδιο από το κάθε διάλυμα ακτινοβολήθηκε κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης και έλαβε δόσεις από 0,5 μέχρι 8 Gy. Στη συνέχεια, ακτινοβολήθηκε το δεύτερο φιαλίδιο κάθε διαλύματος, λαμβάνοντας δόσεις από 10 μέχρι 60 Gy. Ίδιες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση θαλάμου ιονισμού (PTW – Freiburg – Germany,  $0,13 \text{ cm}^3$  – 1mm διάμετρος– 5mm μήκος) μέσα σε ομοίωμα νερού για τον προσδιορισμό των καμπύλων δόσης βάθους (Percentage Dose Depth - PDD). Αυτές οι μετρήσεις θεωρήθηκαν ως δοσιμετρική αναφορά και συγκρίθηκαν με τις μετρήσεις των διαλυμάτων γέλης πολυμερισμού.



Εικόνα 5.2: Οι έξι διαφορετικές περιοχές ακτινοβολήσης του κάθε φιαλιδίου.

### 5.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Τα ακτινοβλημένα ομοιώματα μετρήθηκαν με την χρήση του συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού του Πα.Γ.Ν.Η. (Vision/ Sonata, Siemens, Germany), έντασης 1,5 T, χρησιμοποιώντας το πηνίο του σώματος για εκπομπή και το πηνίο κυκλικής πόλωσης τετραπολικής λήψης του κεφαλιού για τη λήψη του σήματος. Ένα λίτρο διαλύματος NaCl τοποθετήθηκε μέσα στο πηνίο του κεφαλιού για να επιτευχθεί η ωμική φόρτωση του. Όλα τα ομοιώματα τοποθετήθηκαν στο κέντρο του πηνιού του κεφαλιού και μετρήθηκαν μία μέρα (1d), μία εβδομάδα (7d), δύο εβδομάδες (15d) και ένα μήνα (30d) μετά την ακτινοβολήση.

Η παραγωγή των παραμετρικών χαρτών T2 πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μίας δυσδιάστατης ακολουθίας Phase Alternating- Phase Shift (PHAPS) Multi – Slice Multi Echo (32 echoes) Spin Echo. Οι παράμετροι της ακολουθίας ήταν: TR=9000 ms,



TE=40-1280 ms σε συμμετρικά TE διαστήματα των 40 ms (echo train), FA=180°, πάχος τομής=4 mm, FOV= 250x156 mm<sup>2</sup>, διαστάσεις μήτρας=256x256, NEX=1. Λήφθηκαν στεφανιαίες τομές των ομοιωμάτων, στις οποίες ο μικρότερος ανατομικός άξονας θεωρήθηκε ως άξονας κωδικοποίησης της φάσης. Η διάρκεια σάρωσης της ακολουθίας αυτής ήταν 40 λεπτά. Η παραπάνω μεθοδολογία εφαρμόστηκε για τη βελτιστοποίηση της ακολουθίας σε σχέση με τον λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR), βασιζόμενο στις προτάσεις των De Deene και Baldock [12].

#### 5.2.4 Επεξεργασία Μετρήσεων για την Παραγωγή Παραμετρικών Χαρτών Δόσης

Οι εικόνες που παράχθηκαν από το σύστημα AMΣ μεταφέρθηκαν σε ένα σταθμό εργασίας PACS (EvoRad, Athens, Greece) για μετά-επεξεργασία. Ένας σταθμισμένος αλγόριθμος γραμμικής προσαρμογής αξιοποιήθηκε για την τελική ανακατασκευή παραμετρικών πινάκων τιμών T2. Οι παραμετρικοί πίνακες T2 παράχθηκαν με την προσαρμογή μίας εκθετικής καμπύλης εξασθένισης πάνω σε κάθε στοιχειώδες τμήμα όγκου (voxel) των εικόνων βάσης (voxel by voxel basis). Οι καμπύλες αποκατάστασης T2 επεξεργάστηκαν θεωρώντας μία μονοεκθετική συμπεριφορά εξασθένισης σήματος με την ταυτόχρονη ύπαρξη θορύβου. Ο θόρυβος αντιπροσωπεύει τον πραγματικό θόρυβο υποστρώματος για όλη τη συστοιχία των εικόνων και εκτιμάται από μία περιοχή ενδιαφέροντος που τοποθετείται στο περιθώριο της εικόνας της τελευταίας «ηχούς» στη συστοιχία των 32 εικόνων. Σε αυτή τη μέθοδο, κάθε σημείο της καμπύλης σταθμίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το τετράγωνο της μετρούμενης διασποράς του [13]. Η πρώτη «ηχώ» εξαιρέθηκε από την τελική ανακατασκευή για την απομάκρυνση του σήματος με έλλειψη ισορροπίας.

Στη συνέχεια, περιοχές ενδιαφέροντος συγκεκριμένων διαστάσεων (20pixels-20mm<sup>2</sup>) επιλέχθηκαν στους ανακατασκευασμένους πίνακες T2, για την εκτίμηση των μέσων τιμών T2 και των αντίστοιχων τυπικών σφαλμάτων τους για την κάθε περιοχή. Οι περιοχές ενδιαφέροντος τοποθετήθηκαν στην καθεμία διαφορετικά ακτινοβολημένη περιοχή και των έξι ομοιωμάτων. Οι τιμές R2 (R2=1/T2) χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των καμπύλων βαθμονόμησης της δόσης (R2-Dose curves) και για την εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας της δόσης (Dose Resolution  $D_{\Delta}^P$ ) χρησιμοποιώντας την “test-tubes” based προσέγγιση [14]. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, οι διαστάσεις κάθε περιοχής ενδιαφέροντος πρέπει να ταιριάζουν με τις διαστάσεις του θαλάμου ιονισμού, ο οποίος χρησιμοποιείται ως δοσιμετρική μέθοδος αναφοράς. Η καμπύλη βαθμονόμησης της δόσης προσαρμόστηκε γραμμικά σύμφωνα με τη γραμμική εξίσωση:  $R2(D)=\alpha D+R2_0$ . Η ευαισθησία ( $\alpha$ ) και η αρχική τιμή R2 ( $R2_0$ ) προσδιορίστηκαν από την κλίση και από το σημείο τομής με τον γ άξονα της καμπύλης βαθμονόμησης αντίστοιχα. Η διακριτική ικανότητα της δόσης (Dose Resolution  $D_{\Delta}^P$ ) εκτιμήθηκε για επίπεδο

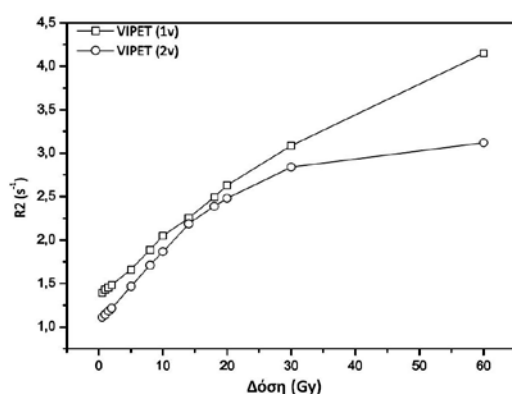
εμπιστοσύνης 95% [15] και θεωρήθηκε η ελάχιστη ανιχνεύσιμη διαφορά δόσης μεταξύ δύο τιμών δόσης μετρημένων με τη διαδικασία ανάγνωσης της ΑΜΣ.

## 5.3 Αποτελέσματα

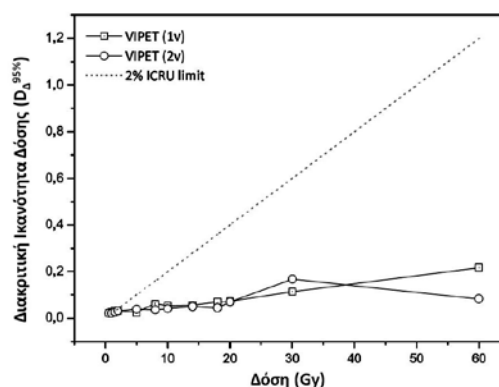
### 5.3.1 Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συγκεντρώσεις (VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>)

#### 5.3.1.1 Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης

Στην εικόνα 5.3 παρουσιάζονται οι καμπύλες απόκρισης της δόσης των δοσιμέτρων VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μία μέρα μετά την ακτινοβολήση, για εύρος δόσεων από 0,5 Gy μέχρι 60 Gy. Το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού VIPET<sup>1V</sup> παρουσιάζει γραμμική απόκριση για το εύρος δόσεων από 2 Gy μέχρι και 60 Gy. Επίσης, το VIPET<sup>1V</sup> δεν είναι ευαίσθητο για δόσεις μικρότερες των 2 Gy. Αντίθετα το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού VIPET<sup>2V</sup> παρουσιάζει γραμμική απόκριση για το εύρος δόσεων από 0,5 Gy μέχρι και 30 Gy. Για δόσεις μεγαλύτερες των 30 Gy, το VIPET<sup>2V</sup> παρουσιάζει κορεσμό. Ακόμη, οι τιμές R2 του VIPET<sup>2V</sup> είναι ελαφρώς μεγαλύτερες σε σύγκριση με αυτές του VIPET<sup>1V</sup> για την κοινή γραμμική περιοχή απόκρισης (2-30Gy).



Εικόνα 5.3: Απόκριση δόσης των VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μία μέρα μετά την ακτινοβολήση.



Εικόνα 5.4: Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης των VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μαζί με το όριο της ICRU, μία μέρα μετά την ακτινοβολήση.

Στην κοινή γραμμική περιοχή απόκρισης και των δύο δοσιμέτρων (0-30 Gy), οι τιμές R2-δόσης προσαρμόστηκαν σύμφωνα με την εξίσωση  $R2(D)=\alpha D+R2_0$ . Η διαδικασία βαθμονόμησης για το VIPET<sup>1V</sup> αποκάλυψε ότι η ευαισθησία της δόσης είναι :  $\alpha= (0,059\pm 0,001) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  και η αρχική τιμή  $R2_0$  είναι :  $R2_0= (1,385\pm 0,018) \text{ s}^{-1}$ , ενώ για το VIPET<sup>2V</sup> η ευαισθησία δόσης είναι :  $\alpha= (0,063\pm 0,003) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  και η αρχική τιμή  $R2_0$  είναι :  $R2_0= (1,148\pm 0,049) \text{ s}^{-1}$ .

Οι καμπύλες της εικόνας 5.4 παρουσιάζουν την διακριτική ικανότητα δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% μία μέρα μετά την ακτινοβολήση και για τα δύο δοσίμετρα, μαζί με το 2% όριο της ICRU (διακεκομμένη γραμμή). Σύμφωνα με τα

αποτελέσματα αυτά το VIPET<sup>1V</sup> ικανοποιεί το 2% όριο για δόσεις μεγαλύτερες των 2 Gy. Αντίθετα, το VIPET<sup>2V</sup> πληρεί το όριο αυτό για δόσεις μικρότερες των 2 Gy. Τέλος, οι τιμές της διακριτικής ικανότητας της δόσης του VIPET<sup>2V</sup> είναι μικρότερες σε σύγκριση με αυτές του VIPET<sup>1V</sup>.

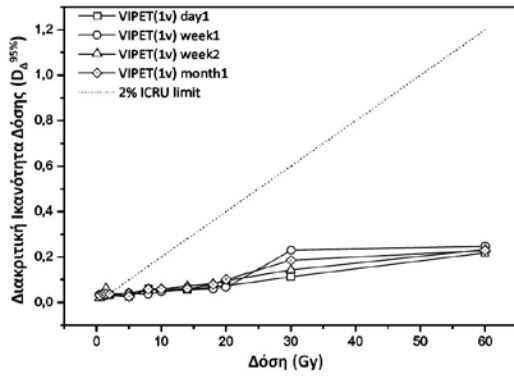
### 5.3.1.2 Χρονική Σταθερότητα των Δοσιμετρικών Χαρακτηριστικών

Ο πίνακας 1 εκθέτει τις τιμές της  $\alpha$  και του  $R_{20}$  σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και για τα δύο δοσίμετρα για τη χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση. Όπως φαίνεται, οι τιμές της ευαισθησίας για το VIPET<sup>2V</sup> παραμένουν μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές του VIPET<sup>1V</sup> για όλο τον μήνα μετά την ακτινοβόληση. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι και για τα δύο δοσίμετρα, η ευαισθησία δόσης παρουσιάζει την μέγιστη τιμή της μία εβδομάδα μετά την ακτινοβόληση και μετά κυμαίνεται σε μικρότερες τιμές. Αντίθετα και για τα δύο δοσίμετρα οι τιμές  $R_{20}$  αυξάνονται συνεχώς σε σχέση με το χρονικό διάστημα μετά την ακτινοβόληση.

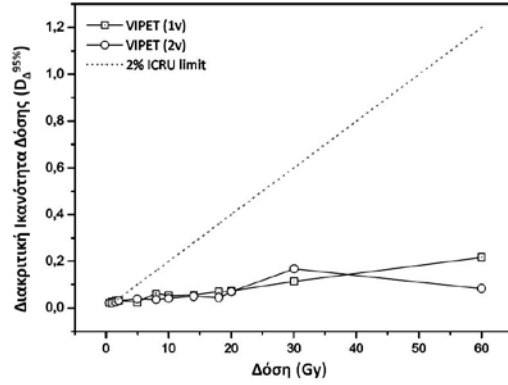
**Πίνακας 1: Ευαισθησία δόσης και Τιμή  $R_{20}$  των VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> δοσιμέτρων στην κοινή γραμμική περιοχή (0-30 Gy) για το χρονικό διάστημα ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση.**

Χρόνος μετά την ακτινοβόληση	Ευαισθησία δόσης στην κοινή γραμμική περιοχή : 0-30Gy		Τιμή $R_{20}$ στην κοινή γραμμική περιοχή : 0-30Gy	
	VIPET <sup>1V</sup> ( $s^{-1}Gy^{-1}$ )	VIPET <sup>2V</sup> ( $s^{-1}Gy^{-1}$ )	VIPET <sup>1V</sup> ( $s^{-1}$ )	VIPET <sup>2V</sup> ( $s^{-1}$ )
1 μέρα	0,059 ± 0,001	0,063 ± 0,003	1,395 ± 0,024	1,148 ± 0,049
1 εβδομάδα	0,060 ± 0,001	0,064 ± 0,003	1,477 ± 0,009	1,565 ± 0,047
2 εβδομάδες	0,059 ± 0,001	0,058 ± 0,003	1,566 ± 0,014	1,695 ± 0,046
1 μήνας	0,060 ± 0,001	0,062 ± 0,003	1,636 ± 0,008	2,103 ± 0,045

Στις εικόνες 5.5 και 5.6 παρουσιάζονται οι μεταβολές της διακριτικής ικανότητας δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μέσα σε ένα μήνα μετά την ακτινοβόληση και για τα δύο δοσίμετρα. Από την εικόνα 5.5 είναι φανερό ότι η διακριτική ικανότητα δόσης για το VIPET<sup>1V</sup> δεν αλλάζει για δόσεις μεγαλύτερες των 20Gy, ενώ για δόσεις μικρότερες των 20Gy κυμαίνεται από 0,007 μέχρι 0,4 Gy. Αντίθετα, για το VIPET<sup>2V</sup> η διακριτική ικανότητα δόσης παραμένει σταθερή για την χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση.



Εικόνα 5.5: Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης του VIPET<sup>1V</sup> μαζί με το όριο της ICRU, για την χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση.



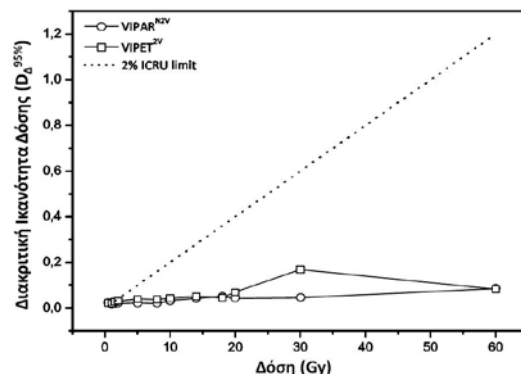
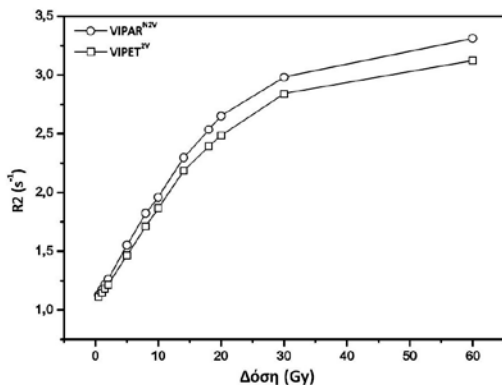
Εικόνα 5.6: Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης του VIPET<sup>2V</sup> μαζί με το όριο της ICRU, για την χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση.

### 5.3.2 Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συνθήκες Παρασκευής (VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>)

#### 5.3.2.1 Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>

Οι καμπύλες απόκρισης δόσης των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> παρουσιάζονται στην εικόνα 5.7. Είναι φανερό ότι και τα δύο δοσίμετρα εμφανίζουν γραμμική απόκριση στην δόση για το εύρος δόσεων από 1 Gy μέχρι 30 Gy. Για δόσεις μεγαλύτερες των 30 Gy παρατηρείται μία μείωση στην κλίση της καμπύλης και στις δύο περιπτώσεις. Επίσης από τη σύγκριση των καμπύλων αυτών φαίνεται ότι οι τιμές R2 του VIPAR<sup>N2V</sup> είναι ελαφρώς μεγαλύτερες σε σύγκριση με αυτές του VIPET<sup>2V</sup> και ότι η ευαισθησία δόσης (κλίση της καμπύλης) του VIPAR<sup>N2V</sup> είναι βελτιωμένη σε σύγκριση με το VIPET<sup>2V</sup>.

Η γραμμική προσαρμογή των τιμών δόσης και R2 σύμφωνα με την εξίσωση  $R2(D)=\alpha D+R2_0$  εφαρμόστηκε στην κοινή γραμμική περιοχή απόκρισης των δύο δοσιμέτρων. Η διαδικασία βαθμονόμησης για το VIPAR<sup>N2V</sup> αποκάλυψε ότι η ευαισθησία της δόσης είναι :  $\alpha= (0,068\pm 0,004) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  και η αρχική τιμή R2<sub>0</sub> είναι :  $R2_0= (1,188\pm 0,058) \text{ s}^{-1}$ , ενώ για το VIPET<sup>2V</sup> η ευαισθησία δόσης είναι :  $\alpha= (0,063\pm 0,003) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  και η αρχική τιμή R2<sub>0</sub> είναι :  $R2_0= (1,148\pm 0,049) \text{ s}^{-1}$ .



**Εικόνα 5.7:** Απόκριση δόσης των VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μία μέρα μετά την ακτινοβόληση.

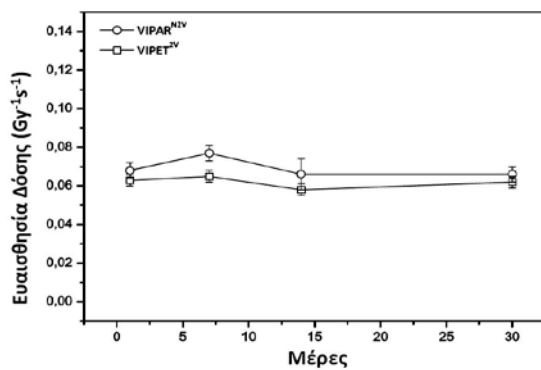
**Εικόνα 5.8:** Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης των VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μαζί με το όριο της ICRU, μία μέρα μετά την ακτινοβόληση.

Στην εικόνα 5.8 παρουσιάζονται οι καμπύλες της διακριτικής ικανότητας της δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% μία μέρα μετά την ακτινοβόληση και για τα δύο δοσίμετρα, μαζί με το 2% όριο της ICRU (διακεκομμένη γραμμή). Όπως φαίνεται και τα δύο δοσίμετρα ικανοποιούν το 2% όριο της ICRU για το εύρος δόσεων από 1,5 Gy μέχρι 60 Gy. Για δόση ακτινοβολίας 0,5 Gy και τα δύο δοσίμετρα δεν είναι ευαίσθητα. Συγκεκριμένα, οι τιμές της διακριτικής ικανότητας της δόσης για το VIPAR<sup>N2V</sup> κυμαίνονται από 0,02 Gy μέχρι 0,09 Gy, ενώ για το VIPET<sup>2V</sup> κυμαίνονται από 0,03 Gy μέχρι 0,16 Gy. Επιπλέον, το VIPAR<sup>N2V</sup> ικανοποιεί το όριο για δόσεις μεγαλύτερες του 1 Gy, ενώ το VIPET<sup>2V</sup> για δόσεις μεγαλύτερες του 1,5 Gy.

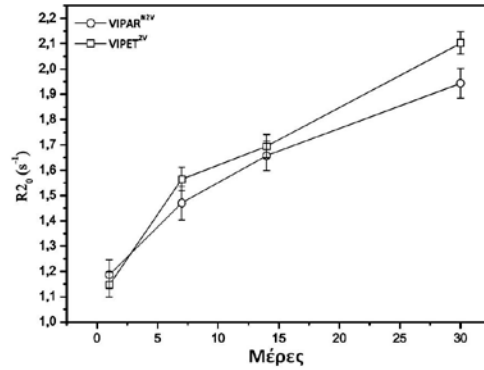
**5.3.2.2 Χρονική Σταθερότητα των Δοσιμετρικών Χαρακτηριστικών VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>**

Οι τιμές της ευαισθησίας και οι τιμές R<sub>20</sub> και για τα δύο δοσίμετρα απεικονίζονται στις εικόνες 5.9 και 5.10 αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρείται μία αύξηση της ευαισθησίας της δόσης μία εβδομάδα μετά την ακτινοβόληση και στη συνέχεια μία μείωση της, δύο εβδομάδες μετά την ακτινοβόληση. Παρόλα αυτά, οι τιμές της ευαισθησίας του VIPAR<sup>N2V</sup> εμφανίζονται βελτιωμένες για το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, σε σύγκριση με αυτές του VIPET<sup>2V</sup>.

Αντίθετα, οι τιμές R<sub>20</sub> αυξάνονται συνεχώς με σχέση με το χρόνο μετά την ακτινοβόληση και για τα δύο δοσίμετρα. Μία μέρα μετά την ακτινοβόληση οι τιμές R<sub>20</sub> του VIPAR<sup>N2V</sup> είναι μεγαλύτερες σε σύγκριση με αυτές του VIPET<sup>2V</sup>, ενώ καθώς το χρονικό διάστημα αυξάνεται οι τιμές R<sub>20</sub> του VIPET<sup>2V</sup> αυξάνονται πιο απότομα σε σύγκριση με αυτές του άλλου δοσιμέτρου. Η συμπεριφορά αυτή φανερώνει μία κατώτερη χρονική σταθερότητα των τιμών R<sub>20</sub> του VIPET<sup>2V</sup> σε σύγκριση με αυτές του VIPAR<sup>N2V</sup>.



**Εικόνα 5.9:** Μεταβολή των τιμών ευαισθησίας δόσης από την γραμμική προσαρμογή των δεδομένων στην περιοχή 1-30 Gy των VIPAR<sup>N2V</sup>

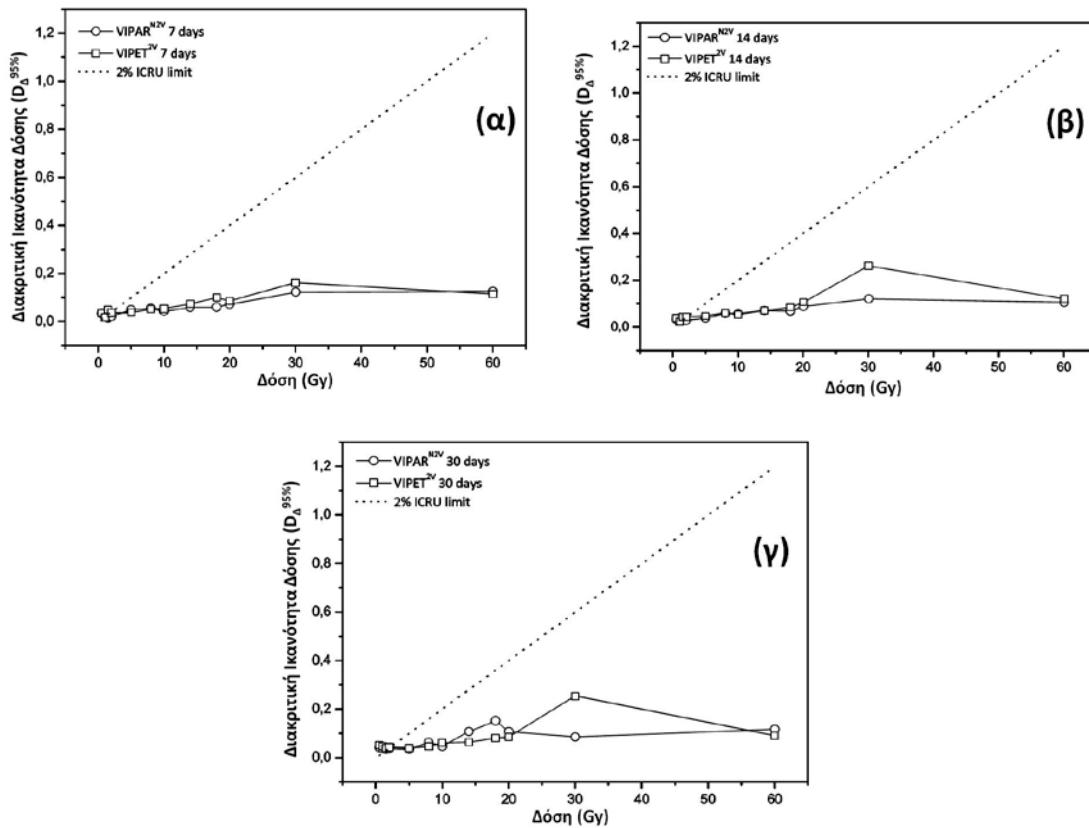


**Εικόνα 5.10:** Μεταβολή των τιμών R<sub>20</sub> από την γραμμική προσαρμογή των δεδομένων στην περιοχή 1-30 Gy των VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> ένα

και VIPET<sup>2V</sup> ένα μήνα μετά την ακτινοβόληση.

μήνα μετά την ακτινοβόληση.

Οι τιμές της διακριτικής ικανότητας της δόσης για το VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> παρουσιάζονται στην εικόνα 5.11 (α, β, γ) για διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά την ακτινοβόληση. Και τα δύο δοσίμετρα εμφανίζουν μία μικρή αύξηση των τιμών της διακριτικής ικανότητας δόσης σε σχέση με τον χρόνο. Συγκρίνοντας τις τιμές  $D_{\Delta}^{95\%}$  των γραφικών των εικόνων 5.11(α) και 5.11(β), αποκαλύπτεται ότι οι τιμές  $D_{\Delta}^{95\%}$  του VIPET<sup>2V</sup> είναι συστηματικά μεγαλύτερες κατά 3% με 6%. Ένα μήνα όμως μετά την ακτινοβόληση (Εικόνα 5.11(γ)), παρατηρείται ότι οι τιμές  $D_{\Delta}^{95\%}$  του VIPAR<sup>N2V</sup> εμφανίζουν ασυνέχειες και μικρές αυξήσεις στην περιοχή δόσεων από 10 μέχρι 20 Gy. Σε αυτή την χρονική περίοδο, οι τιμές της διακριτικής ικανότητας της δόσης και για τα δύο δοσίμετρα χειροτερεύουν και ικανοποιούν το όριο της ICRU για δόσεις μεγαλύτερες των 5 Gy.



Εικόνα 5.11: Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης των VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> (α) μία εβδομάδα, (β) δύο εβδομάδες και (γ) ένα μήνα μετά την ακτινοβόληση μαζί με το όριο της ICRU.

## 5.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

### 5.4.1 Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συγκεντρώσεις (VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>)

#### 5.4.1.1 Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης

Οι διαφορές στην απόκριση της δόσης, στην ευαισθησία, στη διακριτική ικανότητα δόσης, στην αρχική τιμή  $R_{20}$  και γενικότερα σε όλες τις τιμές  $R_2$ , φανερώνουν την επίδραση του διπλασιασμού της συγκέντρωσης του μονομερούς στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των δύο διαλυμάτων. Ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης αύξησε την ευαισθησία δόσης στην κοινή γραμμική περιοχή και βελτίωσε τη διακριτική ικανότητα δόσης στο 95% επίπεδο εμπιστοσύνης στις χαμηλές δόσεις ( $D < 10$  Gy). Δυστυχώς, όμως η αύξηση αυτή είχε σαν συνέπεια τη μείωση της περιοχής απόκρισης της δόσης του δοσιμέτρου (VIPET<sup>2V</sup>). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά της ομάδας του Kozicki [16] σχετικά με την απόκριση της δόσης και την ευαισθησία στην κοινή γραμμική περιοχή.

Σχετικά με τη βελτίωση της διακριτικής ικανότητας της δόσης στις χαμηλές δόσεις με τον διπλασιασμό της συγκέντρωσης του μονομερούς, τα αποτελέσματα αυτά ακολουθούν το μαθηματικό μοντέλο που παρουσιάστηκε το 2004 [17]. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, η αύξηση της συγκέντρωσης των μονομερών μορίων οδηγεί σε βελτίωση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών των διαλυμάτων γέλης πολυμερισμού. Ακόμη, παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν το 2010 [18], όπου η συνεχής αύξηση της συγκέντρωσης των μονομερών βελτίωνε συνεχώς τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των διαλυμάτων.

#### 5.4.1.2 Χρονική Σταθερότητα

Η χρονική σταθερότητα των VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μελετήθηκε μέσω της εκτίμησης (α) της ευαισθησίας της δόσης, (β) των αρχικών τιμών  $R_{20}$  και (γ) της διακριτικής ικανότητας της δόσης σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά την ακτινοβόληση, μέσα στη χρονική περίοδο του ενός μήνα. Σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα, η απόκριση και των δύο δοσιμέτρων παρέμεινε γραμμική για την περιοχή (2-30Gy), ώστε να μπορούν να εκτιμηθούν τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά με την βοήθεια της γραμμικής προσαρμογής ( $R_2(D) = \alpha D + R_{20}$ ). Παρατηρώντας τον πίνακα 1, η ευαισθησία του VIPET<sup>2V</sup> παραμένει μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή του VIPET<sup>1V</sup> για όλη την περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την επίδραση της συγκέντρωσης του μονομερούς στη δοσιμετρική συμπεριφορά του διαλύματος. Επίσης, φαίνεται ότι η ευαισθησία και των δύο δοσιμέτρων αυξάνεται μία εβδομάδα μετά την ακτινοβόληση, στις δύο εβδομάδες μειώνεται και μετά από ένα μήνα σταθεροποιείται. Σύμφωνα με τον De Deene [19], αυτό το είδος της μη σταθερότητας προέρχεται από τη συνέχιση του πολυμερισμού μετά την ακτινοβόληση. Το γεγονός αυτό έχει μελετηθεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες [19-24]. Σύμφωνα με αυτές, οι χρονικές αλλαγές στην ευαισθησία της δόσης

συνδέονται άμεσα με την αρχική σύσταση του δοσιμέτρου. Συγκεκριμένα: (α) για τα BANG polymer gels [19], η ευαισθησία παρουσιάζει κορεσμό 12 ώρες μετά την ακτινοβόληση, (β) για τα THPC-MAG και τα PAGAT polymer gel [22,23] η ευαισθησία σταθεροποιείται μία μέρα μετά την ακτινοβόληση, (γ) για τα PAG και τα nPAG polymer gels [24] η ευαισθησία αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ (δ) για τα MAG polymer gels [24] μειώνεται με το χρόνο.

Μια άλλη έλλειψη σταθερότητας των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών αφορούσε τη συνεχή αύξηση των τιμών  $R_2$ , η οποία εκφράστηκε με τις αλλαγές των τιμών  $R_{20}$  του πίνακα 1. Οι τιμές  $R_{20}$  του VIPET<sup>2V</sup> μετά την πρώτη εβδομάδα και μετά, παρέμεναν μεγαλύτερες από αυτές του VIPET<sup>1V</sup>. Γενικά θεωρείται ότι αυτό το είδος της μη σταθερότητας οφείλεται στη συνέχιση της στερεοποίησης του διαλύματος γέλης (gelation process) και στη γήρανση του (ageing of the gelatin matrix) [19, 25, 23]. Το 2006 [24], ο DeDeene ανέφερε ότι η χρονική σταθερότητα των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού εξαρτάται από το είδος και τη συγκέντρωση των μονομερών μορίων και από τη συγκέντρωση της ζελατίνης.

Η μη σταθερότητα των τιμών  $R_{20}$  επηρεάζει επίσης τις τιμές της διακριτικής ικανότητας της δόσης στο επίπεδο εμπιστοσύνης 95% για την περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση, οι οποίες αυξάνονται ελαφρώς με την πάροδο του χρόνου. Ακόμη, ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης οδήγησε σε σταθερότερες τιμές της διακριτικής ικανότητας. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν το 2010 [18], όπου η αύξηση της συγκέντρωσης του NIPAM (μονομερές) βελτίωσε την χρονική σταθερότητα της διακριτικής ικανότητας του δοσιμέτρου 8 μέρες μετά την ακτινοβόληση.

#### **5.4.2 Σύγκριση Δοσιμέτρων με Διαφορετικές Συνθήκες Παρασκευής (VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>)**

##### *5.4.2.1 Απόκριση Δόσης και Διακριτική Ικανότητα Δόσης*

Οι διαφορές στην ευαισθησία και στη διακριτική ικανότητα δόσης μεταξύ των VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> δοσιμέτρων για εύρος δόσεων από 0,5 Gy μέχρι 60Gy μία μέρα μετά την ακτινοβόληση, αναδεικνύουν την επίδραση των συνθηκών παρασκευής στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του κάθε διαλύματος γέλης πολυμερισμού. Είναι φανερό ότι ο περιορισμός των συνθηκών απουσίας οξυγόνου βελτιώνει την ευαισθησία και τη διακριτική ικανότητα δόσης σε σύγκριση με τις ατμοσφαιρικές συνθήκες. Διαφορά μεταξύ των δύο αυτών συνθηκών παραγωγής αποτελεί ο περιορισμός της συγκέντρωσης του οξυγόνου, καθώς και οι περισσότερο ελεγχόμενες συνθήκες παρασκευής (θερμοκρασία, πίεση, υγρασία) μέσα στον κλωβό αργού, σε σύγκριση με τις συνθήκες παρασκευής μέσα στον απαγωγό εστία.

Στην βιβλιογραφία, διάφοροι ερευνητές έχουν αναφέρει τις μεταβολές στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού που συνδέονται με τη μόλυνση του οξυγόνου κατά την διάρκεια παρασκευής. Η παρουσία και η



συγκέντρωση του οξυγόνου συνδέονται με τον τερματισμό της αντίδρασης πολυμερισμού. Το 2001 ο Fong [3] ανέφερε ότι η μόλυνση οξυγόνου μπορεί να περιοριστεί με την προσθήκη μίας οξυγονο-δεσμευτικής ουσίας. Η ουσία αυτή αντιδρά με τα μόρια του οξυγόνου στο διάλυμα γέλης, εμποδίζοντας τον τερματισμό της αντίδρασης πολυμερισμού. Παρόλα αυτά όμως, συνεχίζουν να υπάρχουν διάφορες πηγές μόλυνσης οξυγόνου κατά τη διάρκεια της παρασκευής, του γεμίσματος των ομοιωμάτων και της φύλαξης. Σύμφωνα με τον Herworth [26], η ευαισθησία των δοσιμέτρων, που κατασκευάστηκαν σε συνθήκες απουσίας οξυγόνου σιγά σιγά επηρεάζεται ακόμα και από τη μόλυνση μικρής ποσότητας οξυγόνου, ενώ στα δοσιμέτρα γέλης με οξυγονο-δεσμευτική ουσία, παρατηρήθηκε ότι η ουσία αυτή απομακρύνει τις ποσότητες οξυγόνου χωρίς η μόλυνση να επηρεάζει την ευαισθησία. Το 2011 [27] αναφέρθηκε ότι η ύπαρξη οξυγονο-δεσμευτικής ουσίας και οξυγόνου σε διάφορα μέρη του διαλύματος μπορεί να υποβαθμίσει την ευαισθησία, ενώ σε περιοχές που έχουν ενωθεί μεταξύ τους η ευαισθησία αυξάνεται. Συνεπώς η προσθήκη οξυγονο-δεσμευτικής ουσίας είναι απαραίτητη και η συγκέντρωση της θα πρέπει να επιλέγεται με προσοχή [21, 27,28].

Αντίθετα κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες [27] οι πηγές μόλυνσης οξυγόνου είναι αναρίθμητες και έχουν σημαντική επίδραση στην ακρίβεια και στην επαναληψιμότητα των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του κάθε δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού. Παρόλα αυτά, σημειώθηκε ότι [27] η παρουσία οξυγόνου στο διάλυμα μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερεκτίμηση είτε σε υποεκτίμηση της απόκρισης της δόσης, ανάλογα με την ποσότητα του οξυγόνου που μόλυνε το διάλυμα πριν την ακτινοβόληση του. Στην μελέτη μας, αποδείχτηκε ότι η ελαχιστοποίηση των πηγών μόλυνσης οξυγόνου κατά τη διάρκεια παρασκευής και γεμίσματος βελτιώνει την ευαισθησία και τη διακριτική ικανότητα δόσης ( $D_{\Delta}^{95\%}$ ) της δόσης, δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού ίδιας σύστασης. Ακόμα και μέσα στον κλωβό αργού υπάρχουν πιθανές πηγές μόλυνσης οξυγόνου, όπως το οξυγόνο που είναι διαλυμένο στο νερό και έχει μείνει στα φιαλίδια μετά το πλύσιμο. Για αυτό το λόγο η προσθήκη της οξυγονο-δεσμευτικής ουσίας ακόμα και μέσα στον κλωβό είναι απαραίτητη, διότι εμποδίζει τις πιθανές μολύνσεις οξυγόνου, βελτιώνοντας την ευαισθησία και τη διακριτική ικανότητα δόσης.

Το 2007 [9] παρουσιάστηκε μία μελέτη σύμφωνα με την οποία η καμπύλη απόκρισης R2-δόσης επηρεάζεται από το ιστορικό της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της φύλαξης των δοσιμέτρων. Στην παρούσα μελέτη, τα ομοιώματα με τα διαλύματα VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> έπληξαν κάτω από τις ίδιες περιβαλλοντικές συνθήκες. Η μόνη τους διαφορά ήταν οι συνθήκες παρασκευής τους.

Ακόμη, στη μελέτη μας, η διαδικασία παρασκευής τροποποιήθηκε σε σχέση με την αρχική που προτάθηκε το 2007 [4], σύμφωνα με αυτή του Chain [7]. Με βάση αυτή τη μεθοδολογία, το μονομερές προστέθηκε στο διάλυμα πριν το bisacrylamide (ουσία «συνδετήρας»), επιταχύνοντας τη διάλυση του τελευταίου. Η νέα αυτή διαδικασία παρασκευής είχε σαν αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση στον

χρόνο παρασκευής (50% μείωση). Μια επιπλέον μείωση στο χρόνο παρασκευής παρατηρήθηκε μέσα στον κλωβό αργού. Διότι κάτω από συνθήκες έλλειψης οξυγόνου τα συστατικά του διαλύματος διαλύθηκαν γρηγορότερα, εξαιτίας της υψηλής πίεσης μέσα στον κλωβό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν είδη δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού [29], όπως NIPAM, που δεν μπορούν να παρασκευαστούν μέσα στον κλωβό αργού.

#### 5.4.2.2 Χρονική Σταθερότητα

Η χρονική σταθερότητα των VIPAR<sup>N2V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> μελετήθηκε μέσω της εκτίμησης (α) της ευαισθησίας της δόσης, (β) των αρχικών τιμών  $R_{20}$  και (γ) της διακριτικής ικανότητας της δόσης σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά την ακτινοβόληση, μέσα στη χρονική περίοδο του ενός μήνα. Σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα, η απόκριση και των δύο δοσιμέτρων παρέμεινε γραμμική για την περιοχή (2-30Gy), ώστε να μπορούν να εκτιμηθούν τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά με την βοήθεια της γραμμικής προσαρμογής ( $R_2(D)=\alpha D+R_{20}$ ). Από την εικόνα 5.9 φαίνεται ότι η ευαισθησία του VIPAR<sup>N2V</sup> παραμένει μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή του VIPET<sup>2V</sup> για όλη την περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση. Το γεγονός αυτό είναι πιθανό να παρουσιάζεται εξαιτίας των συνθηκών παρασκευής απουσίας οξυγόνου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι επίσης φανερό στις τιμές της διακριτικής ικανότητας της δόσης (Εικόνα 5.10) για το ίδιο χρονικό διάστημα μετά την ακτινοβόληση. Από την παραπάνω ανάλυση, φαίνεται ότι τα VIPAR<sup>N2V</sup> δοσίμετρα παρουσιάζουν ένα εμφανές πλεονέκτημα σε σχέση με τα VIPET<sup>2V</sup>. Επιπλέον όπως και στην προηγούμενη ενότητα, και εδώ παρατηρείται και για τα δύο δοσίμετρα η ίδια μεταβολή της ευαισθησίας με την πάροδο του χρόνου. Δηλαδή ανεξαρτήτως των συνθηκών παρασκευής, η ευαισθησία αυξάνεται μία εβδομάδα μετά την ακτινοβόληση, στις δύο εβδομάδες μειώνεται και μετά από ένα μήνα σταθεροποιείται. Οι λόγοι της συμπεριφοράς αυτής συζητήθηκαν σε προηγούμενη ενότητα (5.4.1.2 Χρονική Σταθερότητα).

Η επίδραση των συνθηκών παρασκευής στη χρονική σταθερότητα παρουσιάζονται και στην Εικόνα 5.10, με τις μεταβολές των τιμών  $R_{20}$  με την πάροδο του χρόνου. Οι τιμές  $R_{20}$  του VIPET<sup>2V</sup> αυξάνονται πολύ πιο απότομα σε σύγκριση με αυτές του VIPAR<sup>N2V</sup> στη χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση. Το γεγονός αυτό παρουσιάζεται και μέσω των μεταβολών των τιμών της διακριτικής ικανότητας της δόσης (Εικόνα 5.11 α, β, γ). Στις γραφικές αυτές (Εικόνα 5.11 α, β, γ) φαίνεται ότι οι τιμές της διακριτικής ικανότητας του VIPET<sup>2V</sup> είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες του VIPAR<sup>N2V</sup> για τη χρονική περίοδο των δύο εβδομάδων μετά την ακτινοβόληση. Αντίθετα, ένα μήνα μετά την ακτινοβόληση, οι τιμές της διακριτικής ικανότητας και των δύο δοσιμέτρων παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση. Η συμπεριφορά αυτή οφείλεται κυρίως στη γήρανση του διαλύματος μετά τη χρονική περίοδο των 30 ημερών μετά την ακτινοβόληση.

## 5.5 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης που αφορούσαν τη μελέτη των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών δύο ειδών αντιοξειδωτικών δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη, VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup>, καθώς και την επίδραση των συνθηκών παρασκευής παρουσία και απουσία οξυγόνου στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του VIPET<sup>2V</sup>, καταλήξαμε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Ο διπλασιασμός στη συγκέντρωση της βυνιλοπυρολιδόνης βελτίωσε την ευαισθησία και τη διακριτική ικανότητα δόσης.
- Ο διπλασιασμός της βυνιλοπυρολιδόνης περιόρισε την περιοχή απόκρισης της δόσης.
- Και τα δύο είδη αντιοξειδωτικών δοσιμέτρων VIPET<sup>1V</sup> και VIPET<sup>2V</sup> διατήρησαν σταθερά τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά τους στη χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση.
- Το δοσίμετρο VIPET<sup>2V</sup> παρουσιάστηκε ελαφρώς πιο σταθερό σε σχέση με το χρόνο μετά την ακτινοβόληση.
- Οι συνθήκες παρασκευής των δοσιμέτρων, απουσία ή παρουσία οξυγόνου επηρεάζουν τα δοσιμετρικά του χαρακτηριστικά.
- Το δοσίμετρο VIPAR<sup>N2V</sup> που κατασκευάστηκε κάτω από συνθήκες απουσίας οξυγόνου παρουσίασε βελτίωση στην ευαισθησία και στη διακριτική ικανότητα δόσης μία ημέρα μετά την ακτινοβόληση.
- Η χρονική σταθερότητα των δοσιμέτρων βελτιώθηκε, όταν παρασκευάστηκαν στον κλωβό αργού με ελεγχόμενες συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Maryanski M J, Gore J C, Kennan R P, Schulz R J 1993 NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI *Magn Reson Imag* **11** 253-258
- 2) Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Papparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S and Vlachos L 1999 A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry *Phys. Med. Biol.* **44** 2677-84
- 3) Fong P, Keil D, Does M and Gore J 2001 Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere *Phys. Med. Biol.* **46** 3105-13
- 4) Papadakis A E, Maris T G, Zacharopoulou F, Pappas E, Zacharakis G and Damilakis J 2007 An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone- based polymer gels *Phys. Med. Biol.* **52** 5069-83
- 5) Koeva V I, Csaszar E S, Senden R J, McAuley K B and Schreiner L J 2008 Polymer gel dosimeters with increased solubility: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different crosslinkers and co-solvents *Macromol. Symp.* **261** 157-166
- 6) Jirasek A, Hilts M, Berman A and McAuley K B 2009 Effects of glycerol co-solvent on the rate and form of polymer gel dose response *Phys. Med. Biol.* **54** 907-18
- 7) Chain J N M, Jirasek A, Schreiner L J and McAuley K B 2011 Cosolvent-free polymer gel dosimeters with improved dose sensitivity and resolution for x-ray CT dose response *Phys. Med. Biol.* **56** 2091-2102
- 8) DeDeene Y, Vergote K, Claeys C and De Wagter C 2006 The fundamental properties of normoxic polymer gel dosimeters : a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels *Phys. Med. Biol.* **51** 653-673
- 9) De Deene Y, Pittomvils G and Visalatchi S 2007 The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **52** 2719-28
- 10) Sedaghat M, Bujold R, Lepage M 2011a Severe dose inaccuracies by an oxygen-antioxidant imbalance in normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **56** 601-625
- 11) Sedaghat M, Bujold R, Lepage M 2011b Investigating potential physicochemical errors in polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **56** 6083-6107
- 12) De Deene Y and Baldock C 2002c Optimization of multiple spin – echo sequences for 3D polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **47** 3117-41
- 13) Maris T G, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, Papadakis A, Pagonidis K, Papanikolaou N, Karantanas A and Gourtsoyiannis N 2007 Myocardial and liver iron status using a fast T2\* quantitative MRI (T2\*qMRI) technique *Magn. Reson. Med.* **57** 742-53
- 14) Oldham M, McJury M, Baustert I B, Webb S and Leach M O 1998 Improving calibration accuracy in gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **43** 2709-20
- 15) Baldock C, Lepage M, Back S A J, Murry P J, Jayasekera P M, Porter D and Kron 2001 Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence *Phys. Med. Biol.* **46** 449-460
- 16) Kozicki M, Maras P, Rybka K, Bieganski T, Kadlubowski S and Petrokokkinos L 2007 On the development of the VIPAR polymer gel dosimeter for three-dimensional dose measurements *Macromol. Symp.* **254** 345-52
- 17) Hilts M, Jirasek A and Duzenli C 2004 Effects of gel composition on the radiation induced density change in PAG polymer gel dosimeters: a model and experimental investigations *Med. Biol.* **49** 2477-2490

- 18) Jirasek A, Hilts M and McAuley K B 2010 Polymer gel dosimeters with enhanced sensitivity for the use in x-ray CT polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** 5269-81
- 19) De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E and De Neve W 2000 An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter *Phys. Med. Biol.* **45** 859-78
- 20) McJury M, Oldham M, Leach M O and Webb S 1999 Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long – term stability *Phys. Med. Biol.* **44** 1863-73
- 21) De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Mather M, Hearly B J and Baldock C 2002a A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **47** 3441-63
- 22) Venning A J, Hill B, Brindha S, Healy B J and Baldock C 2005b Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging *Phys. Med. Biol.* **50** 3875-88
- 23) Bayreder C, Georg D and Moser E 2006 Basic investigations on the performance of a normoxic polymer gel with tetrakis-hydroxy-methyl-phosphonium chloride as an oxygen scavenger: Reproducibility, accuracy, stability, and dose rate dependence *Med. Phys.* **33** 2506-18
- 24) DeDeene Y, Vergote K, Claeys C and De Wagter C 2006 The fundamental properties of normoxic polymer gel dosimeters : a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels *Phys. Med. Biol.* **51** 653-673
- 25) Senden R, DeJean P, McAuley K B, Schreiner L J 2006 Polymer gel dosimeters with reduced toxicity:a preliminary investigation of NMR and optical dose-response using different monomers *Phys. Med. Biol.* **51** 3301-14
- 26) Hepworth S, Leach M and Doran S 1999 Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters : (II) modelling oxygen diffusion *Phys. Med. Biol.* **44** 1875-84
- 27) Sedaghat M, Bujold R, Lepage M 2011a Severe dose inaccuracies by an oxygen-antioxidant imbalance in normoxic polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **56** 601-625
- 28) Khoei S, Moorees J B, Langton C M and Trapp J V 2010 An investigation of the pre-irradiation temporal stability of PAGAT gel dosimeter *J. Phys.: Con. Ser.* **250** 93-96
- 29) Sedaghat M, Bujold R, Lepage M 2011b Investigating potential physicochemical errors in polymer gel dosimeters *Phys. Med. Biol.* **56** 6083-6107

## **Ακτινοβόληση των Δοσιμέτρων Γέλης με Σύγχρονες Ακτινοθεραπευτικές Τεχνικές**

### **6.1 Εισαγωγή**

Τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού έχουν αποδειχτεί ότι είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για τη μέτρηση των χαρακτηριστικών δεσμών ακτινοβολίας [1-5] καθώς και για την τρισδιάστατη επιβεβαίωση κατανομών δόσης στην ακτινοθεραπεία [6-9]. Ένα σύνθετος δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού αποτελείται από νερό, από ζελατίνη, από μονομερή μόρια και μία ουσία (bisacrylamide) που ενώνει μεταξύ τους τα πολυμερή μόρια, ουσία «συνδετήρας». Με την απορρόφηση της ακτινοβολίας από το δοσίμετρο, τα μονομερή μόρια πολυμερίζονται. Οι αλλαγές στη δομή του ακτινοβολημένου δοσιμέτρου μπορούν να εκτιμηθούν με τη χρήση διαφόρων απεικονιστικών τεχνικών, όπως η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ), η Οπτική Τομογραφία (opt CT), η Υπολογιστική Τομογραφία (x-ray CT) και οι Υπέρηχοι [10]. Η κατάλληλη επεξεργασία των αποτελεσμάτων κάθε απεικονιστικής τεχνικής δημιουργεί μία σχέση μεταξύ της απορροφούμενης δόσης και της παραμέτρου αντίθεσης της τεχνικής που χρησιμοποιήθηκε.

Ένα «σύστημα γέλης πολυμερισμού» μπορεί να οριστεί ως ένα σύστημα που περιλαμβάνει ένα διάλυμα γέλης πολυμερισμού συγκεκριμένης σύστασης και διαδικασίας παρασκευής καθώς και από μία καθορισμένη τεχνική απεικόνισης (πχ ΑΜΣ με συγκεκριμένο πρωτόκολλο απεικόνισης και συγκεκριμένη μέθοδο μετα-επεξεργασία μετρήσεων). Σήμερα, έχουν παρουσιαστεί αρκετά διαφορετικά είδη συστημάτων γέλης πολυμερισμού, καθένα από τα οποία παρουσιάζει διαφορετικά δοσιμετρικά χαρακτηριστικά. Η μεγάλη πλειονότητα αυτών των συστημάτων δοσιμετρίας, τα χαρακτηριστικά τους και η χρησιμότητα τους στη μέτρηση δεσμών ακτινοβολίας καθώς και στην τρισδιάστατη επιβεβαίωση της δόσης στην ακτινοθεραπεία έχουν παρουσιαστεί [10-16] από πλευρά μελέτης, αξιολόγησης και τεκμηρίωσης. Παρόλο όμως το μεγάλο αριθμό διαθέσιμων συστημάτων γέλης πολυμερισμού, με διαφορετικά χαρακτηριστικά το καθένα, η χρήση τους στην κλινική πράξη δεν έχει υιοθετηθεί ακόμα. Καθένα νέο τέτοιο σύστημα που παρουσιάζεται, θα πρέπει να προσδιορίζεται από το σύνολο των δοσιμετρικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην κλινική ακτινοθεραπεία. Το ελάχιστο σύνολο αυτών των χαρακτηριστικών, θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- i) Χαρακτηριστικά απόκρισης δόσης και επαναληψιμότητας- χρήσιμο εύρος δόσεων,

- ii) Ευαισθησία των χαρακτηριστικών απόκρισης δόσης σε σχέση με το χρονικό διάστημα «παρασκευής των ομοιωμάτων και ακτινοβολήσης»,
- iii) Ευαισθησία των χαρακτηριστικών απόκρισης δόσης σε σχέση με το χρονικό διάστημα «ακτινοβολήσης και ανάγνωσης».

Σκοπός είναι ο τελικός χρήστης ενός τέτοιου δοσιμετρικού συστήματος να γνωρίζει το εύρος δόσεων στο οποίο είναι ευαίσθητο και αξιόπιστο το σύστημα αυτό, καθώς και την επαναληψιμότητα των χαρακτηριστικών του. Επίσης, ο τελικός χρήστης θα πρέπει να γνωρίζει το εύρος δόσεων στο οποίο η απόκριση δόσης είναι γραμμική, ώστε να μπορεί να πραγματοποιήσει για εκείνο το εύρος σχετικές μετρήσεις κατανομών χωρίς τη χρήση καμπύλων βαθμονόμησης. Ακόμη, είναι ιδιαίτερα σημαντικό, να γνωρίζει το χρονικό διάστημα μέσω στο οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σύστημα γέλης πολυμερισμού. Είναι δυνατό για έναν χρήστη να παρασκευάσει (ή να αγοράσει) και να φυλάξει ένα ομοίωμα γέλης πολυμερισμού, ώστε να το ακτινοβολήσει όταν είναι απαραίτητο (μερικές μέρες ή εβδομάδες αργότερα); Αν το σύστημα απεικόνισης (πχ σύστημα ΑΜΣ) είναι απασχολημένο ή εκτός λειτουργίας, μπορεί το ακτινοβολημένο δοσίμετρο να φυλαχθεί και να σαρωθεί μέρες ή εβδομάδες αργότερα μετά την ακτινοβολήση; Τέτοιου είδους ερωτήσεις θα πρέπει να έχουν συγκεκριμένες απαντήσεις, ώστε να αποφευχθούν λανθασμένα αποτελέσματα, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν σε κάποιο βαθμό το αποτέλεσμα του πλάνου θεραπείας ή τη διαδικασία επιβεβαίωσης του πλάνου.

Τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη παρουσιάστηκαν το 1999 [13]. Τα χαρακτηριστικά και η χρησιμότητα τους στην παροχή δεδομένων για δέσμες ακτινοβολίας και για τρισδιάστατη επιβεβαίωση κατανομών δόσης, έχουν παρουσιαστεί σε διάφορες μελέτες [1-8]. Προσπάθειες για την βελτιστοποίηση των συστημάτων γέλης πολυμερισμού με βυνιλοπυρολιδόνη, έχουν πραγματοποιηθεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες. Το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Κρήτης έχει καταλήξει σε ένα συγκεκριμένο είδος ενός τέτοιου συστήματος (VIPET/ MRI), το οποίο περιλαμβάνει: (α) συγκεκριμένη σύσταση, (β) καθορισμένη διαδικασία παρασκευής, (γ) συγκεκριμένο απεικονιστικό πρωτόκολλο και (δ) ορισμένη διαδικασία μετα-επεξεργασίας δεδομένων για παραγωγή τρισδιάστατων κατανομών δόσης, που χαρακτηρίζονται με υψηλή διακριτική ικανότητα δόσης. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να χαρακτηρίσει ένα τελικά αναπτυσσόμενο δοσιμετρικό σύστημα γέλης πολυμερισμού (VIPET/ MRI/ weighted linear regression) σε σχέση με την απόκριση της δόσης, το χρήσιμο εύρος δόσεων, την επαναληψιμότητα και τη βέλτιστη ευαισθησία σε συνάρτηση με τα χρονικά διαστήματα μεταξύ «παρασκευής-ακτινοβολήσης-ανάγνωσης ΑΜΣ». Στο τέλος, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις προφίλ δεσμών με σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο σύστημα δοσιμετρίας και ένα θάλαμο ιονισμού, ώστε να προσδιοριστεί η χρησιμότητα του συστήματος γέλης πολυμερισμού στις μετρήσεις δεσμών σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών.

## 6.2 Πειραματική Μέθοδος

Τρία διαφορετικά είδη πειραμάτων πραγματοποιήθηκαν:

α) τρία λεπτά κυλινδρικά ομοιώματα παρασκευάστηκαν για την εκτίμηση της απόκρισης της δόσης για το εύρος δόσεων από 0,5 μέχρι 60Gy. Η ακτινοβόληση πραγματοποιήθηκε μία μέρα (24 ώρες) μετά την παρασκευή των διαλυμάτων και η ανάγνωση τους μία μέρα μετά την ακτινοβόληση. Όλη η διαδικασία παρασκευής – ακτινοβόλησης- ανάγνωσης επαναλήφθηκε τρεις φορές, ώστε να αξιολογηθεί η επαναληψιμότητα των μετρήσεων.

β) ένα κυβικό ομοίωμα γέλης πολυμερισμού παρασκευάστηκε και ακτινοβολήθηκε σε διαφορετικές περιοχές, σε διαφορετικά αντίστοιχα χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής και ακτινοβόλησης, μέσα στο χρονικό διάστημα των 50 ημερών από την κατασκευή του. Η ανάγνωση του με το σύστημα AMΣ πραγματοποιήθηκε μία μέρα (24 ώρες) μετά την ακτινοβόληση.

γ) ένα κυλινδρικό ομοίωμα γέλης πολυμερισμού παρασκευάστηκε και ακτινοβολήθηκε μία μέρα μετά την κατασκευή του. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση με σύστημα AMΣ σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά τη μέρα ακτινοβόλησης (μέσα στην χρονική περίοδο των 50 ημερών).

### 6.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού VIPET (8%T, 50% C) που κατασκευάστηκε, αποτελούταν από 5% w/w ζελατίνη, 4% v/v βυνιλοπυρολιδόνη, 4% w/w bisacrylamide (ουσία «συνδετήρας») και 5mM THPC («οξυγονο-δεσμευτική» ουσία). Η συγκεκριμένη σύσταση προτάθηκε το 2007 [17], όπου μελετήθηκε μόνο η ευαισθησία δόσης του VIPET. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συμπληρώσει την αρχική μελέτη εκτίμησης των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPET, καθώς και να αξιολογήσει τη χρησιμότητα του σε σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές.

Η διαδικασία παρασκευής πραγματοποιήθηκε κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες, μέσα σε απαγωγό εστία (laminar flow hood). Αρχικά, η ζελατίνη προστέθηκε σε διπλά αποσταγμένο νερό μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Παράλληλα το διάλυμα θερμαινόταν μέχρι να φτάσει στους 50<sup>0</sup>C, χρησιμοποιώντας ένα μαγνητικό αναδευτή και θερμαντήρα. Στη συνέχεια, προστέθηκε η ουσία «συνδετήρας» (bisacrylamide), μέχρι να διαλυθεί πλήρως με συνεχή ανάδευση. Μετά την διάλυση του, το διάλυμα ψύχθηκε μέχρι να αποκτήσει θερμοκρασία 32<sup>0</sup>C. Τότε προστέθηκε η βυνιλοπυρολιδόνη. Όταν το διάλυμα έγινε διαφανές, προστέθηκε το THPC. Σε όλη τη διάρκεια της παρασκευής το διάλυμα αναδευόταν συνεχώς.

Τα δοχεία των ομοιωμάτων γέμισαν με το παραγόμενο διάλυμα. Για το 1<sup>ο</sup> πείραμα, χρησιμοποιήθηκαν 3 κυλινδρικά φιαλίδια των 100mL, για την παραγωγή



της καμπύλης βαθμονόμησης του δοσιμέτρου. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε τρεις φορές, ώστε να μελετηθεί η επαναληψιμότητα της απόκρισης της δόσης. Για το 2<sup>ο</sup> και το 3<sup>ο</sup> πείραμα χρησιμοποιήθηκαν ένα κυβικό δοχείο του 1L και ένα κυλινδρικό των 250mL. Όλα τα δοχεία γέμισαν με το παραγόμενο διάλυμα κάτω από ατμοσφαιρικές συνθήκες μέσα στον απαγωγό εστία. Στη συνέχεια σφραγίστηκαν καλά με τα κατάλληλα πώματα και με παραφίλμ. Τέλος, τα ομοιώματα φυλάχθηκαν σε ψυχρό και σκοτεινό μέρος θερμοκρασίας 20<sup>ο</sup>C και για 24 ώρες, ώστε να στερεοποιηθούν πριν την ακτινοβολήση. Οι συνθήκες θερμοκρασίας κατά την ακτινοβολήση και ανάγνωση των δοσιμέτρων ήταν ίδιες με αυτές που επιλέχθηκαν για να πηξουν.

### 6.2.2 Ακτινοβολήση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

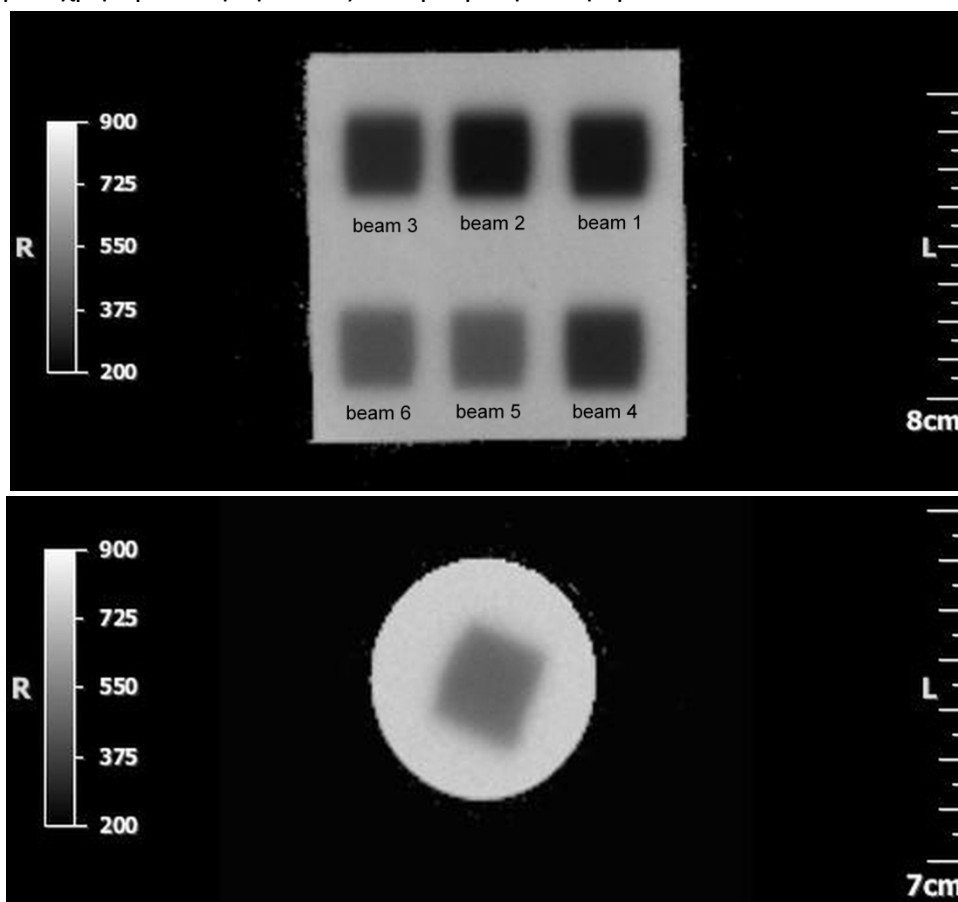
Οι ακτινοβολήσεις πραγματοποιήθηκαν στο σύστημα του Γραμμικού Επιταχυντή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η), με δέσμη ενέργειας 6MV. Για το 1<sup>ο</sup> πείραμα, κάθε φιαλίδιο ακτινοβολήθηκε σε έξι διαφορετικές περιοχές κάθετα στο μήκος του. Το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης κάθε περιοχής ήταν 2x4 cm<sup>2</sup>, ισοδύναμο με τετράγωνο πεδίο 3x3 cm<sup>2</sup>, σε απόσταση 100cm από την πηγή, η δόση που χορηγήθηκε σε κάθε περιοχή ήταν διαφορετική. Συνολικά οι 18 διαφορετικές περιοχές ακτινοβολήσης κάλυψαν εύρος δόσεων από 0,5Gy μέχρι 60 Gy. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε 3 φορές για να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα στην απόκριση της δόσης.

Στο 2<sup>ο</sup> πείραμα, το κυβικό ομοίωμα ακτινοβολήθηκε έξι φορές μέσα στο χρονικό διάστημα 50 ημερών μετά την παρασκευή του VIPET. Σε κάθε ακτινοβολήση τοποθετήθηκε με τον άξονα του κάθετα στον κεντρικό άξονα της δέσμης σε απόσταση 100 cm. Το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης κάθε περιοχής ήταν 2x2 cm<sup>2</sup> (Εικόνα 6.1α). Σε κάθε ακτινοβολημένη περιοχή, χορηγήθηκαν 20Gy στο μέγιστο βάθος. Το ομοίωμα ακτινοβολήθηκε μία μέρα(1 d), έξι μέρες(6d), είκοσι μέρες(20d), τριάντα μέρες(30d), σαράντα μέρες(40d) και πενήντα μέρες(50d) μετά την ακτινοβολήση.

Για το 3<sup>ο</sup> πείραμα το φιαλίδιο των 250mL, ακτινοβολήθηκε μία μέρα μετά την παρασκευή του. Τοποθετήθηκε με το μεγάλο του άξονα κάθετα στον κεντρικό άξονα της δέσμης σε απόσταση 100 cm. Το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης κάθε περιοχής ήταν 2x2 cm<sup>2</sup> (Εικόνα 6.1β). Η ακτινοβολήση πραγματοποιήθηκε ώστε το ομοίωμα να λάβει δόση 20Gy στο μέγιστο βάθος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> πείραμα σχεδιάστηκαν για να λάβουν δόσεις που να καλύπτουν το εύρος 12-20 Gy. Η περιοχή αυτή επιλέχθηκε, ώστε να βεβαιώνει τη γραμμική απόκριση του διαλύματος σύμφωνα με την καμπύλη βαθμονόμησης.

Οι μετρήσεις επί τοις εκατό δόση βάθους (Percentage Dose Depth) και τα προφίλ των δεσμών για τη δέσμη των 6 MV ακτίνων-X, που πραγματοποιήθηκαν με το VIPET, επαναλήφθηκαν και με το θάλαμο ιονισμού PinPoint (PTW-Freiburg-

Germany, ενεργού όγκου  $0,015\text{cm}^3$ , ακτίνας 1mm, 5mm μήκος). Οι μετρήσεις του θαλάμου χρησιμοποιήθηκαν ως δοσιμετρική αναφορά.



Εικόνα 6.1: (α) Οι έξι ακτινοβολημένες περιοχές (20 Gy η κάθε μία) του VIPET δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού (2<sup>ο</sup> πείραμα). (β) Η ακτινοβολημένη περιοχή του κυλινδρικού ομοιώματος (3<sup>ο</sup> πείραμα).

### 6.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Αμέσως μετά την ακτινοβόληση τους, τα ομοιώματα παρέμειναν για 24 ώρες στον χώρο του συστήματος ΑΜΣ, ώστε η θερμοκρασία τους να έρθει σε ισορροπία με αυτή του περιβάλλοντος σάρωσης. Η σάρωση τους πραγματοποιήθηκε στο σύστημα Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού του Πα.Γ.Ν.Η. (Vision/ Sonata, Siemens, Germany), με πεδίο έντασης 1,5 T. Μάλιστα, χρησιμοποιήθηκαν το πηνίο του σώματος για εκπομπή και το πηνίο κυκλικής πόλωσης τετραπολικής λήψης του κεφαλιού για τη λήψη του σήματος. Ένα λίτρο διαλύματος NaCl τοποθετήθηκε μέσα στο πηνίο του κεφαλιού για να επιτευχθεί η ωμική φόρτωση του. Όλα τα ομοιώματα τοποθετήθηκαν στο κέντρο του πηνίου του κεφαλιού.

Τα φιαλίδια βαθμονόμησης (1<sup>ο</sup> πείραμα) αναγνώστηκαν μία μέρα μετά την ακτινοβόληση. Το κυβικό ομοίωμα (2<sup>ο</sup> πείραμα) μετρήσαν μία μέρα μετά την κάθε ακτινοβόληση. Το κυλινδρικό ομοίωμα (3<sup>ο</sup> πείραμα) μετρήθηκε 1, 6, 20, 30, 40 και 50 μέρες μετά την ακτινοβόληση.

Η ανάγνωση των δοσιμέτρων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μίας δυσδιάστατης ακολουθίας Phase Alternating- Phase Shift (PHAPS) Multi – Slice Multi Echo (32 echoes) Spin Echo [19], για να παραχθούν αρχικά οι παραμετρικοί χάρτες T2, οι οποίοι θα μετατραπούν σε πίνακες R2 ( $=1/T2$ ). Οι παράμετροι της ακολουθίας ήταν: TR=8500 ms, TE=25-800 ms σε συμμετρικά TE διαστήματα των 40 ms (echo train), FA=180°, πάχος τομής=5 mm, FOV= 250x156 mm<sup>2</sup>, διαστάσεις μήτρας=256x256, NEX=1. Λήφθηκαν στεφανιαίες τομές των ομοιωμάτων για τον προσδιορισμό των προφίλ της κάθε δέσμης και αξονικές τομές για την προσδιορισμό των καμπύλων επί τοις εκατό δόση βάθους (Percentage Dose Depth). Στην κάθε περίπτωση, ο μικρότερος ανατομικός άξονας θεωρήθηκε ο άξονας κωδικοποίησης της φάσης. Η πρώτη «ηχώ» εξαιρέθηκε από την σειρά των 32 «ηχών» για την απομάκρυνση του σήματος με έλλειψη ισορροπίας [20]. Η διάρκεια σάρωσης της ακολουθίας ήταν 20 λεπτά. Η παραπάνω μεθοδολογία εφαρμόστηκε για την βελτιστοποίηση της ακολουθίας σε σχέση με το λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR), βασιζόμενο στις προτάσεις των De Deene και Baldock [21].

#### 6.2.4 Επεξεργασία Μετρήσεων για την Παραγωγή Παραμετρικών Χαρτών Δόσης

Οι εικόνες που παράχθηκαν από το σύστημα AMΣ μεταφέρθηκαν σε ένα σταθμό εργασίας PACS (EvoRad, Athens, Greece) για μετά-επεξεργασία. Ένας σταθμισμένος αλγόριθμος γραμμικής προσαρμογής αξιοποιήθηκε για την τελική ανακατασκευή παραμετρικών πινάκων τιμών T2. Οι παραμετρικοί πίνακες T2 παράχθηκαν με την προσαρμογή μίας εκθετικής καμπύλης εξασθένησης πάνω σε κάθε στοιχειώδες τμήμα όγκου (voxel) των εικόνων βάσης (voxel by voxel basis). Οι καμπύλες αποκατάστασης T2 επεξεργάστηκαν θεωρώντας μία μονοεκθετική συμπεριφορά εξασθένησης σήματος με την ταυτόχρονη ύπαρξη θορύβου. Ο θόρυβος αντιπροσωπεύει τον πραγματικό θόρυβο υποστρώματος για όλη την συστοιχία των εικόνων και εκτιμάται από μία περιοχή ενδιαφέροντος που τοποθετείται στο περιθώριο της εικόνας της τελευταίας «ηχούς» στη συστοιχία των 32 εικόνων. Σε αυτή τη μέθοδο, κάθε σημείο της καμπύλης σταθμίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το τετράγωνο της μετρούμενης διασποράς του [22].

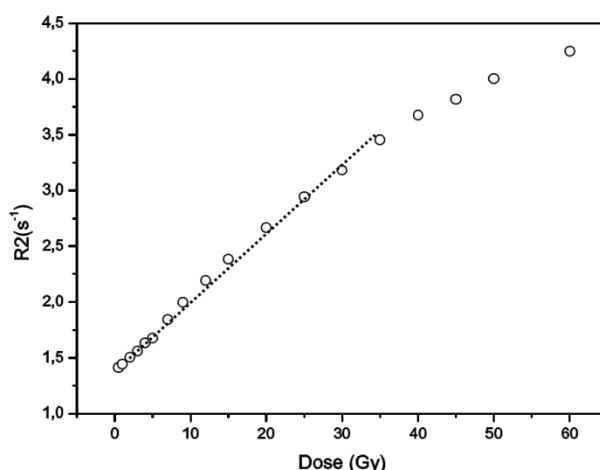
Για το 1<sup>ο</sup> πείραμα, οι καμπύλες βαθμονόμησης παράχθηκαν χρησιμοποιώντας την “test-tubes” based προσέγγιση [23, 21]. Σύμφωνα με αυτήν, οι μέσες τιμές R2 ( $R2=1/T2$ ) και οι αντίστοιχες τυπικές τους αποκλίσεις (SD) προσδιορίστηκαν με τη χρήση μίας περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) στις 18 διαφορετικές ακτινοβολημένες περιοχές των τριών φιαλιδίων βαθμονόμησης. Η καμπύλη βαθμονόμησης της δόσης προσαρμόστηκε γραμμικά σύμφωνα με τη γραμμική εξίσωση :  $R2(D)=\alpha D+R2_0$ . Η ευαισθησία ( $\alpha$ ) και η αρχική τιμή R2 ( $R2_0$ ) προσδιορίστηκαν από την κλίση και το σημείο τομής με τον γ άξονα της καμπύλης βαθμονόμησης αντίστοιχα.

Για το 2<sup>ο</sup> και το 3<sup>ο</sup> πείραμα, οι καμπύλες βαθμονόμησης παράχθηκαν χρησιμοποιώντας την “dose-distribution-comparison” based προσέγγιση [23]. Οι καμπύλες βαθμονόμησης προσδιορίστηκαν με την ακτινοβολία του κυβικού και του κυλινδρικού ομοιώματος με συγκεκριμένη κατανομή δόσης (με πεδίο 2x2 cm<sup>2</sup> και δόση 20 Gy στο μέγιστο βάθος), η οποία εκτιμήθηκε και με τη χρήση ενός θαλάμου ιονισμού. Οι παραμετρικοί πίνακες R2 επεξεργάστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό MEDx (Medical Numerics, USA). Συγκεκριμένα αξιοποιήθηκε η δυνατότητα του λογισμικού αυτού να μετράει την πυκνότητα της εικόνας κατά μήκος μίας γραμμής, η οποία έχει πλάτος μεγαλύτερο από ένα στοιχείο όγκου (voxel). Η δυνατότητα αυτή χρησιμοποιήθηκε για να προσομοιωθεί η μέτρηση με το θάλαμο ιονισμού PinPoint (PTW-Freiburg-Germany, ενεργού όγκου 0,015cm<sup>3</sup>, ακτίνας 1mm, 5mm μήκος), ο οποίος είναι η δοσιμετρική αναφορά της παρούσας μελέτης.

## 6.3 Αποτελέσματα

### 6.3.1 Απόκριση Δόσης- Επαναληψιμότητα

Στην εικόνα 6.2 παρουσιάζονται οι μετρήσεις βαθμονόμησης από το 1<sup>ο</sup> πείραμα. Είναι φανερό ότι το VIPET δεν είναι ευαίσθητο στο 0,5 Gy και παρουσιάζει γραμμική απόκριση για εύρος δόσεων, από 2 μέχρι 35 Gy. Παρόλα αυτά όμως, το δοσίμετρο αυτό είναι ευαίσθητο ακόμα και στα 60 Gy, συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μετρήσεις από 1 μέχρι 60 Gy.



Εικόνα 6.2: Καμπύλη βαθμονόμησης του VIPET (1<sup>ο</sup> πείραμα) για το εύρος δόσεων 0-60 Gy.

Γενικά για όλο το εύρος δόσεων, το δοσίμετρο δεν ακολουθεί γραμμική συμπεριφορά. Μία συνάρτηση, η οποία περιγράφει πιστά την συμπεριφορά των μετρήσεων αυτών είναι η σιγμοειδής. Οι σιγμοειδείς συναρτήσεις χρησιμοποιούνται για την περιγραφή φαινομένων μετάβασης (transition phase phenomena). Ο πολυμερισμός που προκαλείται από την ακτινοβολία, μπορεί να

θεωρηθεί τέτοιου είδους φαινόμενο. Έτσι, οι μετρήσεις βαθμονόμησης R2 για το εύρος δόσεων από 0,5 μέχρι 60 Gy μπορούν να περιγραφούν από την ακόλουθη σιγμοειδή συνάρτηση:

$$R2 = \frac{a}{1 + \exp\left(-\frac{D-b}{c}\right)}$$

Όπου a=4,508, b=13,755 και c=17,566.

Τα δεδομένα προσαρμόστηκαν στην παραπάνω συνάρτηση με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson ( $r^2=0.99$ ). Η κλίση της καμπύλης (ευαισθησία δόσης) μεταβαλλόταν από 0,045 για 0,5-2 Gy, 0,055 για 2-35 Gy (μέγιστη κλίση, γραμμική απόκριση) και σταδιακά μειωνόταν από 0,055 μέχρι 0,020 για δόσεις μεγαλύτερες 35Gy.

Στη γραμμική περιοχή απόκρισης των τιμών R2 και της δόσης, τα δεδομένα προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τη σχέση  $R2(D)=\alpha D+R2_0$ , αποδίδοντας:

$$\begin{aligned} \text{ευαισθησία δόσης : } \alpha &= (0,055 \pm 0,003) \text{ Gy}^{-1} \text{ sec}^{-1}, \\ \text{και αρχική τιμή } R2_0: R_0 &= (1,411 \pm 0,049) \text{ sec}^{-1}. \end{aligned}$$

Όλη η διαδικασία βαθμονόμησης (παρασκευή διαλυμάτων- ακτινοβόληση μία μέρα μετά – ανάγνωση με ΑΜΣ μία μέρα μετά) επαναλήφθηκε άλλες δύο φορές. Τα αποτελέσματα ήταν επαναλήψιμα. Συγκεκριμένα στη γραμμική περιοχή, από τη δεύτερη καμπύλη βαθμονόμησης προέκυψαν:

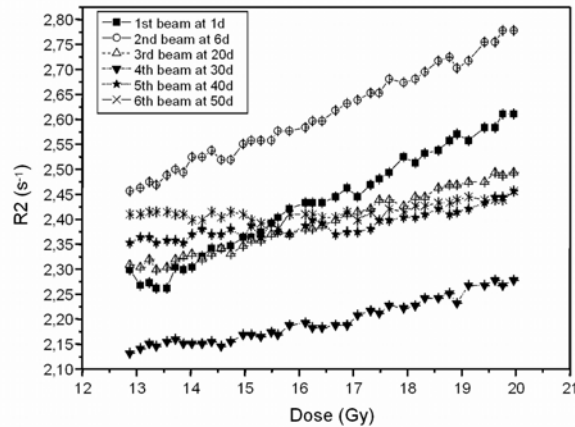
$$\begin{aligned} \text{ευαισθησία δόσης: } \alpha &= (0,056 \pm 0,003) \text{ Gy}^{-1} \text{ sec}^{-1} \\ \text{και αρχική τιμή } R2_0: R_0 &= (1,451 \pm 0,055) \text{ sec}^{-1}, \end{aligned}$$

ενώ από την τρίτη καμπύλη βαθμονόμησης :

$$\begin{aligned} \text{ευαισθησία δόσης: } \alpha &= (0,053 \pm 0,003) \text{ Gy}^{-1} \text{ sec}^{-1} \\ \text{και αρχική τιμή } R2_0: R_0 &= (1,467 \pm 0,057) \text{ sec}^{-1}. \end{aligned}$$

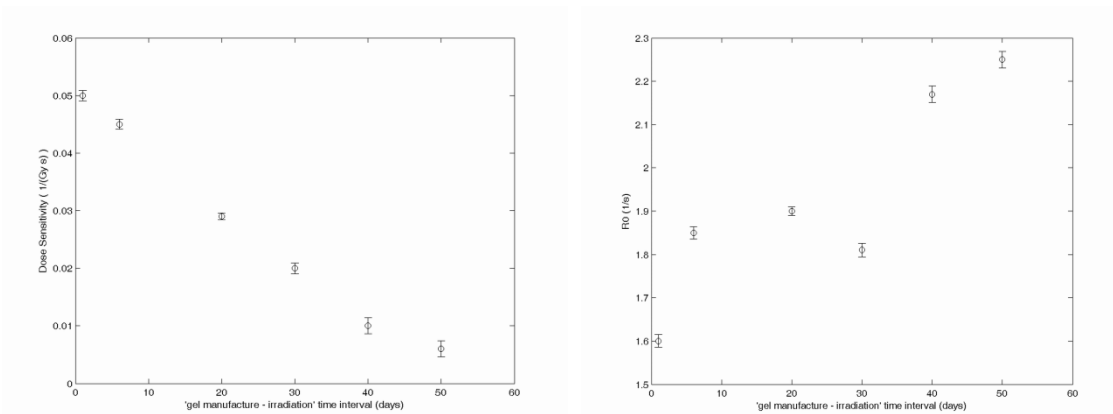
### 6.3.2 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Παρασκευής- Ακτινοβόλησης»

Οι καμπύλες απόκρισης για το εύρος δόσεων 12-20 Gy, που προέκυψαν από τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής και ακτινοβόλησης, παρουσιάζονται στην εικόνα 6.3. Είναι φανερό ότι καθώς αυξάνεται το χρονικό διάστημα μεταξύ παρασκευής και ακτινοβόλησης, η γραμμική απόκριση χειροτερεύει.



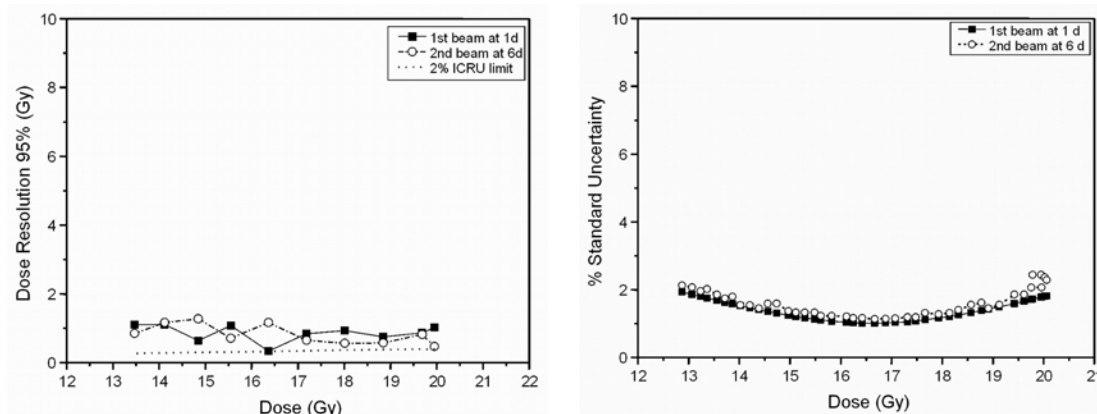
**Εικόνα 6.3:** Καμπύλες απόκρισης των έξι διαφορετικά ακτινοβολημένων περιοχών του VIPET (2<sup>ο</sup> πείραμα) χρησιμοποιώντας πεδίο 2x2 cm<sup>2</sup> με δέσμη 6 MV x-ray για το εύρος δόσεων 12-20 Gy για τη χρονική περίοδο των 50 ημερών μεταξύ «παρασκευής-ακτινοβολήσης».

Στην εικόνα 6.4 (α, β) παρουσιάζεται η εξάρτηση της ευαισθησίας της δόσης (α) και της αρχικής τιμής R<sub>20</sub> με το χρόνο μετά την ακτινοβολήση. Όπως φαίνεται και από την εικ-όνα 6.2, η ευαισθησία δόσης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και οι τιμές R2 αυξάνονται, αύξηση της τιμής R<sub>20</sub>.



**Εικόνα 6.4:** (α) Ευαισθησία δόσης (α) σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα «παρασκευής-ακτινοβολήσης». (β) Μεταβολή τιμών R<sub>20</sub> σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα «παρασκευής-ακτινοβολήσης».

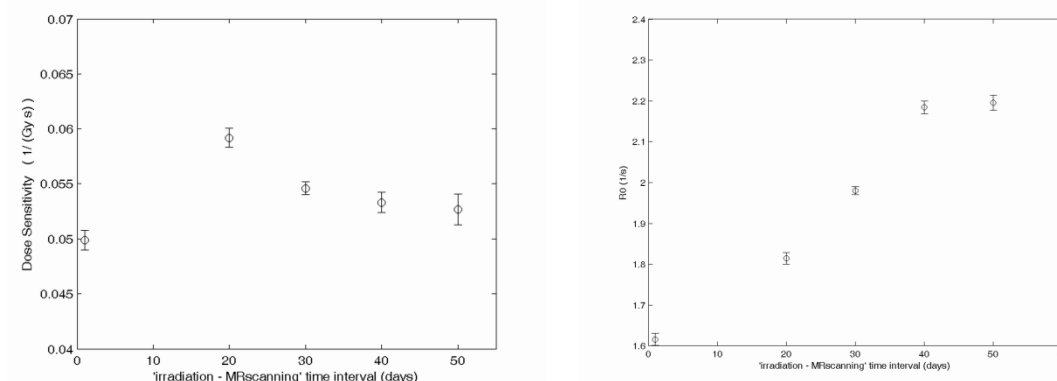
Επίσης, στην εικόνα 6.5(α, β) παρουσιάζονται οι μεταβολές στη διακριτική ικανότητα της δόσης καθώς και η αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της δόσης μία μέρα και έξι μέρες μετά την ακτινοβολήση. Η διακριτική ικανότητα δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% είναι της τάξης του 1Gy για τα χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής και ακτινοβολήσης μίας και έξι ημερών, αλλά για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα αυξάνεται. Η % αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της δόσης για τα χρονικά διαστήματα μίας και έξι ημερών μεταξύ παρασκευής και ακτινοβολήσης κυμαινόταν από 1% μέχρι 2%. Αντίθετα για τα χρονικά διαστήματα των 20, 30, 40 και 50 ημερών οι αβεβαιότητες στη δόσης αυξάνονταν μέχρι και 35%, ακολουθώντας την υποβάθμιση της ευαισθησίας της δόσης.



Εικόνα 6.5: (α) Διακριτική ικανότητα δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και (β) % αβεβαιότητα δόσης των ακτινοβολημένων περιοχών μία μέρα και έξι μέρες μετά την παρασκευή.

### 6.3.3 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Ακτινοβόλησης-Ανάγνωσης»

Στην εικόνα 6.6 (α, β) παρουσιάζεται η μεταβολή της ευαισθησίας και της αρχικής τιμής  $R_{20}$  σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβόλησης και ανάγνωσης. Όπως φαίνεται η ευαισθησία δόσης βελτιώνεται καθώς αυξάνεται το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβόλησης και ανάγνωσης. Η ευαισθησία παρουσιάζει μία μέγιστη τιμή τρεις εβδομάδες μετά την ακτινοβόληση και μετά σταθεροποιείται σε λίγο μικρότερες τιμές. Παρόλη όμως τη μείωση των τιμών αυτών, η τιμή της ευαισθησίας δόσης για το χρονικό διάστημα των 50 ημερών μετά την ακτινοβόληση κυμαίνεται από 0,05 μέχρι 0,06  $Gy^{-1} sec^{-1}$ .

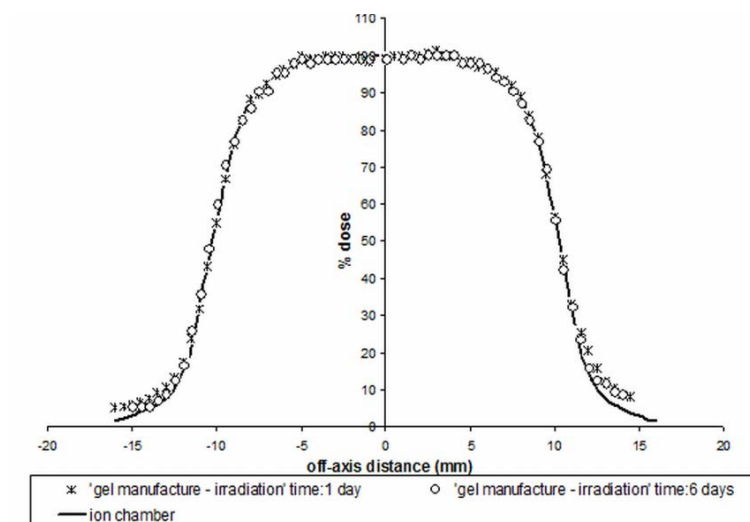


Εικόνα 6.6: (α) Ευαισθησία δόσης (α) σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα «ακτινοβόλησης-ανάγνωσης». (β) Μεταβολή τιμών  $R_{20}$  σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα «ακτινοβόλησης-ανάγνωσης».

Αντίθετα, η αρχική τιμή  $R_{20}$  συνεχώς αυξάνεται καθώς το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβόλησης και ανάγνωσης αυξάνεται. Συγκεκριμένα, η τιμή  $R_{20}$  μεγιστοποιείται 40 μέρες μετά την ακτινοβόληση, παρουσιάζοντας μία αύξηση της τάξης των 35% σε σύγκριση με την τιμή της μία μέρα μετά την ακτινοβόληση.

### 6.3.4 Χωρική και Χρονική Σταθερότητα των Κατατομών (Profile) για την Περίοδο των 50 Ημερών

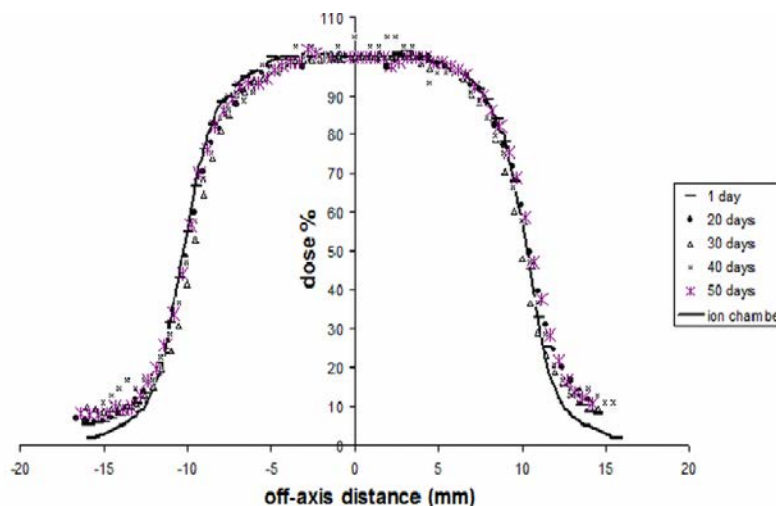
Οι επί τοις εκατό κατατομές δόσης προσδιορίστηκαν για την εκτίμηση της χωρικής σταθερότητας της σχετικής κατανομής της δόσης σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μεταξύ παρασκευής και ακτινοβόλησης. Στην εικόνα 6.7 παρουσιάζονται δύο κατατομές δόσης διαφορετικών περιοχών ακτινοβόλησης του κυβικού ομοιώματος (2<sup>ο</sup> πείραμα) για πεδίο 2x2 cm<sup>2</sup> και δόση 20 Gy στο μέγιστο βάθος (d<sub>max</sub>). Αυτά οι κατατομές αντιστοιχούν στα χρονικά διαστήματα της μίας μέρας και των έξι ημερών μεταξύ παρασκευής και ακτινοβόλησης. Όπως παρουσιάστηκε και σε προηγούμενη ενότητα (6.3.2), μέσα στο χρονικό διάστημα των έξι ημερών (μίας εβδομάδας περίπου) το δοσίμετρο διατηρεί σταθερά τα δοσιμετρικά του χαρακτηριστικά. Έτσι για αυτό το χρονικό διάστημα, εξετάστηκε η χωρική σταθερότητα του δοσιμετρικού συστήματος μέσω των επί της εκατό κατατομών δόσης.



**Εικόνα 6.7:** Επί τοις εκατό κατατομές δόσης (2<sup>ο</sup> πείραμα) για πεδίο 2x2 cm<sup>2</sup> και ενέργειας δέσμης 6MV ακτίνων Χ για το χρονικό διάστημα «ακτινοβόλησης-ανάγνωσης» της μίας ημέρας και των έξι ημερών με το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού και οι αντίστοιχες μετρήσεις με το θάλαμο ιονισμού.

Στην εικόνα 6.8 παρουσιάζονται όλες οι κατατομές του πεδίου ακτινοβόλησης 2x2 cm<sup>2</sup> και δόσης 20 Gy στο μέγιστο βάθος (d<sub>max</sub>) για τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα μεταξύ ακτινοβόλησης και ανάγνωσης (3<sup>ο</sup> πείραμα). Προσδιορίστηκαν οι επί τοις εκατό κατατομές δόσης μία μέρα, 20 μέρες, 30 μέρες, 40 και 50 μέρες μετά την ακτινοβόληση. Επιπλέον στην εικόνα 6.8 παρουσιάζεται και η κατατομή του συγκεκριμένου πεδίου με τη χρήση του θαλάμου ιονισμού για λόγους σύγκρισης.





Εικόνα 6.8: Επί τοις εκατό κατατομές δόσης ( $3^{\circ}$  πείραμα) για πεδίο  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  και ενέργειας δέσμης 6MV ακτίνων X για διαφορετικά χρονικά διαστήματα μεταξύ «ακτινοβόλησης-ανάγνωσης» για το χρονικό διάστημα των 50 ημερών και οι αντίστοιχες μετρήσεις από το θάλαμο ιονισμού.

## 6.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

### 6.4.1 Απόκριση Δόσης- Επαναληψιμότητα

Το παρουσιαζόμενο δοσιμετρικό σύστημα γέλης πολυμερισμού VIPET είναι χρήσιμο για το εύρος δόσεων από 0,5 μέχρι 60Gy. Εμφανίζει γραμμική απόκριση μέχρι τα 35Gy και σε υψηλότερες δόσεις η γραμμικότητα χάνεται σταδιακά. Έτσι το σύστημα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για απόλυτη δοσιμετρία ακτινοβολήσεων μέχρι και 60Gy, με τη χρήση της καμπύλης βαθμονόμησης. Παρόλα αυτά στη γραμμική περιοχή απόκρισης, η διακριτική ικανότητα δόσης είναι σταθερή και οι διαφορές μεταξύ των τιμών  $R2-R2_0$  είναι ανάλογες με τις αντίστοιχες διαφορές των δόσεων [1]. Συνεπώς, στη γραμμική περιοχή απόκρισης μπορούν να παραχθούν σχετικές κατανομές δόσεις χωρίς τη χρήση καμπύλης βαθμονόμησης. Ακόμη, προτείνεται η χρήση του παρόντος δοσιμετρικού συστήματος για τη μέτρηση τρισδιάστατων σχετικών κατανομών δόσεις με υψηλή διακριτική ικανότητα (περίπλοκα πλάνα θεραπείας) χωρίς τη χρήση καμπύλης βαθμονόμησης μέχρι η μέγιστη δόση να είναι μικρότερη από 35 Gy.

Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων βαθμονόμησης διαβεβαιώνουν ότι σχετικές μετρήσεις δόσεων μπορούν να πραγματοποιηθούν με ακρίβεια χωρίς τη χρήση καμπύλης βαθμονόμησης. Παρόλα αυτά θα πρέπει να τονιστεί ότι πάντα υπάρχει η ανάγκη για βαθμονόμηση, ώστε να διασφαλιστεί η εγκυρότητα και η γραμμική συμπεριφορά των παραγόμενων δοσιμέτρων. Γενικά τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού χρησιμοποιούνται για την παραγωγή δοσιμετρικών μετρήσεων σε τρεις διαστάσεις στις σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, όπου εμφανίζονται υψηλές βαθμίδες δόσης. Τα πλάνα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής [24], βραχυθεραπείας και ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης δέσμης [25]

μπορούν να εκτιμηθούν και να ελεγχθούν με υψηλή δοσιμετρική και χωρική ακρίβεια.

#### **6.4.2 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Παρασκευής- Ακτινοβόλησης»**

Με την αύξηση του χρονικού διαστήματος μεταξύ της παρασκευής και της ακτινοβόλησης, παρατηρήθηκε μία σταδιακή μείωση της ευαισθησίας δόσης και μία συνεχής μείωση της αρχικής τιμής  $R_{20}$ . Επίσης, παρατηρήθηκε μία αντίστοιχη μείωση της αβεβαιότητας στον προσδιορισμό της δόσης καθώς και στη διακριτική ικανότητα δόσης.

Αναφορικά με την ευαισθησία δόσης και την αρχική τιμή  $R_{20}$ , φαίνεται ότι ο βέλτιστος χρόνος για την ακτινοβόληση του συστήματος είναι μία μέρα μετά την παρασκευή. Σε αυτό το χρόνο το VIPET παρουσιάζει γραμμική απόκριση με τη μέγιστη ευαισθησία δόσης και την ελάχιστη τιμή της τιμής  $R_{20}$ . Σύμφωνα με μία μελέτη [6] που αφορούσε τα VIPAR δοσίμετρα, παρατηρήθηκε ότι η τιμή  $R_{20}$  αυξάνεται πέντε μέρες μετά την κατασκευή τους. Επίσης, για τα PAGAT δοσίμετρα [26], προτάθηκε ότι πρέπει να ακτινοβολούνται 12 ώρες μετά την κατασκευή τους, όπου παρουσιάζουν τη μέγιστη απόκριση. Ακόμη, έχει διαπιστωθεί [27] ότι το διάλυμα της ζελατίνης «παλιώνει» με την πάροδο του χρόνου, μεταβάλλοντας τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του διαλύματος, εξαιτίας της διαδικασίας γελιοποίησης (gelation process). Η διαδικασία αυτή είναι γρήγορη τις πρώτες ώρες μετά την παρασκευή και μετά εξελίσσεται όλο και πιο αργά.

Η επί τοις αβεβαιότητα στη δόση, για τα χρονικά διαστήματα της μίας μέρας και των έξι ημερών μεταξύ της κατασκευής και της ακτινοβόλησης, ήταν καλύτερη από 2% για το εύρος δόσεων 12-20Gy. Αυτή η τιμή είναι σύμφωνη με μία άλλη που παρουσιάστηκε το 2007 [17]. Η αβεβαιότητα στην εκτιμώμενη δόση προσδιορίζεται από την καμπύλη βαθμονόμησης (γραμμική περιοχή) και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της δοσιμετρικής ακρίβειας, όταν χρησιμοποιείται η τεχνική multiple echo spin-echo για την απεικόνιση των δοσιμέτρων [28]. Σε μία μελέτη του 1998 [29] αναφέρθηκε ότι σημαντική μείωση στην συνολική αβεβαιότητα της δόσης μπορεί να επιτευχθεί με τη μείωση του θορύβου στις τιμές  $R_2$ . Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε μία σταθμισμένη μέθοδος προσαρμογής των μετρήσεων που λήφθηκαν μέσω της ΑΜΣ, η οποία βελτίωσε το λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR) και στη συνέχεια και την αβεβαιότητα στον προσδιορισμό της δόσης. Η μέγιστη αβεβαιότητα στη δόση ήταν της τάξης των 2% ακόμα και μία εβδομάδα μετά την παρασκευή του δοσιμέτρου και κατόπιν για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής και ακτινοβόλησης υποβαθμιζόταν.

Η διακριτική ικανότητα δόσης για τα χρονικά διαστήματα της μίας μέρας και των έξι ημερών μεταξύ της κατασκευής και της ακτινοβόλησης ήταν της τάξης του 1 Gy (το 5% της απορροφούμενης δόσης για δόσεις 12-20Gy για 95% επίπεδο

εμπιστοσύνης). Για αυτό το επίπεδο εμπιστοσύνης, το 2% όριο της ICRU [30] δεν μπορούσε να επιτευχθεί για το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού VIPET. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με αυτά άλλων μελετών [31, 17]. Ακόμη άλλοι ερευνητές είχαν ορίσει και εκτιμήσει τη διακριτική ικανότητα της δόσης για τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού για άλλα επίπεδα εμπιστοσύνης, 68% και 52% [32, 33], όπου το όριο της ICRU ικανοποιείται. Η διακριτική ικανότητα δόσης χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της εσωτερικής δοσιμετρικής ακρίβειας του διαλύματος σε σχέση με την ευαισθησία δόσης και το λόγο σήματος προς θόρυβο κατά την ανάγνωση του. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διακριτική ικανότητα δόσης μπορεί να θεωρηθεί το ελάχιστο εσωτερικό όριο της δοσιμετρικής ακρίβειας [10]. Για χρονικά διαστήματα μεταξύ της κατασκευής και της ακτινοβόλησης μεγαλύτερα της μίας εβδομάδας, η υπολογιζόμενη διακριτική ικανότητα δόσης χειροτερεύει σημαντικά ακολουθώντας τη μείωση της ευαισθησίας και της αβεβαιότητας της δόσης. Υπενθυμίζοντας ότι η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό υψηλών δόσεων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, το χαρακτηριστικό αυτό δεν είναι το κύριο που χαρακτηρίζει ένα δοσιμετρικό σύστημα γέλης πολυμερισμού. Η δοσιμετρία σε ακτινοβολημένες περιοχές χαμηλών δόσεων, όπου οι τιμές της διακριτικής ικανότητας δόσης είναι υψηλές, συνήθως δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα.

Από την παραπάνω ανάλυση συμπεραίνουμε ότι το τρέχον δοσιμετρικό σύστημα γέλης πολυμερισμού είναι αξιόπιστο για χρήση μέσα στο χρονικό διάστημα της μίας εβδομάδας μετά την παρασκευή του. Αν η ακτινοβόληση πραγματοποιηθεί αργότερα, τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του συστήματος χειροτερεύουν, καθιστώντας το αναξιόπιστο για ακριβείς και έγκυρες μετρήσεις. Έτσι, το δοσιμετρικό αυτό σύστημα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί όσο πιο σύντομα γίνεται μετά την παρασκευή του και σε καμία περίπτωση αργότερα από μία εβδομάδα. Αυτό σημαίνει ότι για τη χρήση του απαιτείται προγραμματισμός και οργάνωση των διαδικασιών παρασκευής και ακτινοβόλησης.

#### **6.4.3 Ευαισθησία Χαρακτηριστικών Απόκρισης σε Συνάρτηση με το Χρονικό Διάστημα «Ακτινοβόλησης-Ανάγνωσης»**

Η απόκριση των τιμών  $R_2$  και της δόσης παρέμεινε γραμμική για το χρονικό διάστημα των 50 ημερών μεταξύ της ακτινοβόλησης και της ανάγνωσης για το δοσιμετρικό σύστημα VIPET. Παρόλα αυτά οι τιμές  $R_2$  αυξάνονταν σταδιακά και μετά από χρονικό διάστημα 40 ημερών σταθεροποιούνταν. Η έλλειψη σταθερότητας των τιμών αυτών, παρουσιάζεται και από τη μεταβολή της τιμής  $R_{20}$ , η οποία αποκτά τη μέγιστη τιμή της 40 μέρες μετά την ακτινοβόληση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρουσιαστεί και από άλλους ερευνητές [14, 17, 26] για άλλα δοσιμετρικά συστήματα γέλης πολυμερισμού. Για τα PAGAT δοσίμετρα [26] αναφέρθηκε ότι η τιμή  $R_{20}$  αυξάνεται σταδιακά για ένα μήνα μετά την

ακτινοβόληση και κατόπιν σταθεροποιείται. Η αλλαγή αυτή με την πάροδο του χρόνου οφείλεται στη «γήρανση» του διαλύματος γέλης του δοσιμέτρου και στη συνέχιση της αντίδρασης γελοποίησης.

Αναφορικά με την ευαισθησία δόσης, παρουσιάζεται ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών εβδομάδων μετά την ακτινοβόληση, η ευαισθησία αυξάνεται περίπου κατά 18% και στη συνέχεια σταδιακά μειώνεται. Ωστόσο όμως κατά το μελετημένο χρονικό διάστημα των 50 ημερών, οι τιμές της ευαισθησίας δόσης κυμαίνονται από 0,05 μέχρι 0,06 Gy<sup>-1</sup> sec<sup>-1</sup>. Η ευαισθησία των δοσιμετρικών συστημάτων γέλης πολυμερισμού διαφόρων συστάσεων έχει βρεθεί να αλλάζει σημαντικά με την πάροδο του χρόνου μετά την ακτινοβόληση [6, 17, 26, 27], εξαιτίας της διαφορετικής δομής των πολυμερών μορίων. Η προέλευση αυτής της αστάθειας, θεωρείται ότι προέρχεται κυρίως από τη συνέχιση της αντίδρασης πολυμερισμού και μετά την ακτινοβόληση, διότι συνεχίζεται η διάρκεια της για αρκετές εβδομάδες μετά [27]. Από τη μελέτη της χρονικής σταθερότητας των συστημάτων PAG [34], προτάθηκε ότι η ανάγνωση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί 4 μέρες μετά την ακτινοβόληση, ώστε να επιτευχθεί μία αποδεκτή αύξηση της ευαισθησίας δόσης και μία μικρή αύξηση της τιμής R2<sub>0</sub>.

#### **6.4.4 Χωρική και Χρονική Σταθερότητα των Κατατομών (Profile) για την Περίοδο των 50 Ημερών**

Στην εικόνα 6.7 παρουσιάζεται ότι οι επί τοις εκατό κατατομές δόσης του δοσιμετρικού συστήματος VIPET δεν χειροτερεύουν αλλά παραμένουν αξιόπιστες ακόμα και μία εβδομάδα μετά την παρασκευή του διαλύματος. Από την εικόνα 6.8 φαίνεται ότι οι κατατομές παραμένουν αξιόπιστες ακόμα και αν η διαδικασία ανάγνωσης των ακτινοβολούμενων δοσιμέτρων πραγματοποιηθεί 50 ημέρες μετά την ακτινοβόληση.

Είναι γνωστό [3, 35, 36, 37] ότι οι θάλαμοι ιονισμού διευρύνουν τη μετρούμενη παρασκιά, κυρίως εξαιτίας του προσδιορισμού του όγκου κατά μέσο όρο (volume averaging), των φαινομένων παρασκιάς της δέσμης και της έλλειψης πλευρικής ηλεκτρονικής ισορροπίας. Το γεγονός αυτό είναι πολύ πιο έντονο για κατατομές λεπτών δεσμών (διαμέτρου <1cm, για κυκλικές δέσμες) αλλά δεν αποτελεί θέμα έρευνας της παρούσας μελέτης, όπου η διάμετρος των δεσμών ήταν 2cm. Έχει αναφερθεί [17, 38] ότι οι κατατομές δέσμης που εκτιμώνται με τη χρήση του θαλάμου ιονισμού παρουσιάζουν μία διεύρυνση στην παρασκιά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μετρήσεις με τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού. Τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού ξεπερνούν όχι μόνο προβλήματα της ισοδυναμίας ιστού και της μέσης τιμής του όγκου αλλά και τις αβεβαιότητες στην τοποθέτηση, που αποτελούν το κύριο πρόβλημα στη δοσιμετρία της ακτινοχειρουργικής μικρών πεδίων [2]. Η χρήση δεδομένων από τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού υψηλής ανάλυσης μπορεί να αποτελέσει το μέσο για τη δημιουργία συναρτήσεων

συσχέτισης, ώστε οι μετρήσεις από τους θαλάμους ιονισμού να μπορούν να διορθωθούν παραλείποντας τα φαινόμενα διεύρυνσης που προκαλούν κατά την εκτίμηση των κατατομών της δέσμης [3]. Σκοπός όμως της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών και της σωστής διαδικασίας χρήσης του παρόντος δοσιμετρικού συστήματος στην κλινική πράξη, καθώς και η εκτίμηση της αξιοπιστίας του, σε σχέση με τη χρονική και χωρική σταθερότητα του στην εκτίμηση της δόσης. Για αυτό το λόγο τα αποτελέσματα των μετρήσεων με τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού θα πρέπει να είναι συγκρίσιμα όσο γίνεται περισσότερο με τις μετρήσεις του θαλάμου ιονισμού, ώστε να μπορεί να εξεταστεί η χωρική και η χρονική σταθερότητα των διαλυμάτων γέλης πολυμερισμού. Έτσι, στις μετρήσεις του VIPET προστέθηκαν και τα σφάλματα εκτίμησης του θαλάμου ιονισμού, για να μπορεί να γίνει σύγκριση. Με άλλα λόγια, οι μετρήσεις από το δοσιμετρικό σύστημα αναλύθηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε να προσομοιάζουν τις μετρήσεις του θαλάμου, σε σχέση με τα σφάλματα προσδιορισμού της μεθόδου του θαλάμου. Οι ανακατασκευασμένοι πίνακες τιμών R2 του ακτινοβολημένου VIPET αναλύθηκαν κατάλληλα, ώστε να προσομοιάζουν τον όγκο του θαλάμου ιονισμού (ενεργού όγκου  $0,015\text{cm}^3$ , ακτίνας 1mm, 5mm μήκος). Αρχικά σε κάθε ακτινοβολημένη περιοχή των πινάκων R2, χρησιμοποιήθηκε μία περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) μήκους 5mm, η οποία τοποθετήθηκε κάθετα στον κεντρικό άξονα της δέσμης, προσομοιώνοντας το μήκος 5mm του θαλάμου. Η κάθε μέτρηση διέφερε από την άλλη κατά 1mm, αναπαράγοντας το βήμα μέτρησης του θαλάμου, που ήταν 1 mm.

Οι κατατομές δόσης των εικόνων 6.7 και 6.8 συμφωνούν ικανοποιητικά με τις αντίστοιχες που μετρήθηκαν με τη χρήση του θαλάμου ιονισμού (εκτός των περιοχών πολύ χαμηλών δόσεων, της τάξης των cGy εξαιτίας της έλλειψης γραμμικότητας της απόκρισης σε εκείνη την περιοχή της καμπύλης βαθμονόμησης). Επιπλέον στην εικόνα 6.8 είναι εμφανής η απόκλιση των κατατομών σε σχέση με τον κεντρικό άξονα της δέσμης ακόμα και 30 μέρες μετά την ακτινοβολήση. Η απόκλιση αυτή θεωρείται ότι προέρχεται από την ορθογώνια απόκλιση των κατευθυντήρων (MLCs) του γραμμικού επιταχυντή για τη συγκεκριμένη ακτινοβολήση. Με άλλα λόγια το πεδίο ακτινοβολήσης δεν είναι απόλυτα τετράγωνο, αλλά αποκλίνει. Όμοια αποτελέσματα έχουν παρουσιαστεί και για τα δοσίμετρα VIPAR [17]. Σε μία άλλη έρευνα [39], όπου προσδιοριζόταν η χωρική σταθερότητα των κατανομών της δόσης για δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού διαφορετικών συστάσεων, διαπιστώθηκε ότι τα δοσίμετρα PAG και τα δοσίμετρα με «οξυγονο-δεσμευτικές» ουσίες (noxiogenic) παραμένουν χωρικά σταθερά ακόμα και 22 μέρες μετά την ακτινοβολήση. Από τα παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι μία σύντομη ακτινοβολήση μετά την παραγωγή των δοσιμέτρων και μία ανάγνωση με τη χρήση ΑΜΣ, όποτε είναι δυνατόν (ακόμα και δύο μήνες μετά την ακτινοβολήση), μπορεί να προσδιορίσει με μεγάλη αξιοπιστία τις κατανομές δόσης ακτινοβολίας.

## 6.5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα ενότητα μελετήθηκαν τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά ενός συγκεκριμένου δοσιμετρικού συστήματος γέλης πολυμερισμού και η εξάρτηση του σε σχέση με τα χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής – ακτινοβόλησης και ακτινοβόλησης – ανάγνωσης. Τα συμπεράσματα στα οποία καταλήξαμε είναι τα ακόλουθα:

- Το προτεινόμενο δοσιμετρικό σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση δόσεων από 0,5Gy μέχρι και 60Gy. Σε αυτό το εύρος δόσεων, απαιτείται βαθμονόμηση του συστήματος, ώστε να παραχθούν μετρήσεις απόλυτης δοσιμετρίας.
- Το σύστημα αυτό παρουσιάζει γραμμική απόκριση στο εύρος δόσεων 2-35Gy και σε αυτό το εύρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή μετρήσεων σχετικής δοσιμετρίας χωρίς τη διαδικασία βαθμονόμησης.
- Η ευαισθησία, η αβεβαιότητα και η διακριτική ικανότητα δόσης υποβαθμίζονται σημαντικά, όταν η ακτινοβόληση του διαλύματος πραγματοποιηθεί σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από μία εβδομάδα μετά την κατασκευή του. Για αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται η ακτινοβόληση σε μεγάλα χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής – ακτινοβόλησης.
- Το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβόλησης – ανάγνωσης, αποδείχτηκε ότι δεν επηρεάζει τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά. Το σύστημα μπορεί να αναγνωστεί αξιόπιστα με τη χρήση ΑΜΣ ακόμα και 3 εβδομάδες μετά την ακτινοβόληση.
- Ο προσδιορισμός των κατατομών δόσης με το VIPET στα προτεινόμενα χρονικά διαστήματα μεταξύ παρασκευής – ακτινοβόλησης και ακτινοβόλησης – ανάγνωσης, παρουσίασε αξιόπιστα και μεγάλης σημασίας αποτελέσματα. Έτσι, το προτεινόμενο δοσιμετρικό σύστημα μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση και επιβεβαίωση κατανομών δόσης πλάνων θεραπείας σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Pappas E, Seimenis I, Angelopoulos A, Georgopoulou P, Kamariotaki – Paparigopoulou M, Maris T, Sakelliou L, Sandilos P, Vlachos L 2001 Narrow stereotactic beam profile measurements using N- vinylpyrrolidone bases polymer gels and magnetic resonance imaging *Phys Med Biol* **46** 783-97
- 2) Pappas E, Petrokokkinos L, Angelopoulos A, Maris T G, Kozicki M, Dalezios I and Kouloulis V 2005 Relative output factor measurements of a 5 mm diameter radiosurgical photon beam using polymer gel dosimetry *Med Phys* **32** 1513-20
- 3) Pappas E, Maris T G, Papadakis A, Zacharopoulou F, Damilakis J, Papanikolaou N and Gourtsoyiannis N 2006 Experimental determination of the effect of the detector size on profile measurements in narrow photon beams *Med Phys* **33** 3700-10
- 4) Pappas E, Maris T G, Zacharopoulou F, Papadakis A, Manolopoulos S, Green S, Wojnecki C 2008 Small SRS photon field profile dosimetry performed using a PinPoint air ion chamber, a diamond detector, a novel silicon – diode array (DOSI), and polymer gel dosimetry. Analysis and intercomparison *Med Phys* **35** 4640-48
- 5) Pantelis E, Antypas C, Petrokokkinos L, Karaiskos P, Papagiannis P, Kozicki M, Georgiou E, Sakelliou L, Seimenis I 2008 Dosimetric characterization of CyberKnife radiosurgical photon beams using polymer gels *Med Phys* **35** 2312-2320
- 6) Kipouros P, Pappas E, Baras P, Hatzipanayoti D, Karaiskos P, Sakelliou L, Sandilos P, Seimenis I 2001 Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry *Phys Med Biol* **46** 2143-59
- 7) Karaiskos P, Petrokokkinos L, Tatsis E, Angelopoulos A, Baras P, Kozicki M, Papagiannis P, Rosiak J M, Sakelliou L, Sandilos P, Vlachos L 2005 Dose verification of a single gamma knife applications using VIPAR polymer gel and MRI *Phys Med Biol* **50** 1235-1250
- 8) Papagiannis P, Pappas E, Kipouros P, Angelopoulos A, Sakelliou L, Baras P, Karaiskos P, Seimenis I, Sandilos P, Baltas D 2001 Dosimetry close to an <sup>192</sup>Ir HDR source using N- vinylpyrrolidone based polymer gels and magnetic resonance imaging *Med Phys* **28** 1416-26
- 9) De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W, Achten E 1998 Three dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer *Radiotherapy and Oncology* **48** 238-291
- 10) Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M, Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys Med Biol* **55** R1-63
- 11) Maryanski M J, Schulz R J, Ibbott G S, Gatenby J C, Xie J, Horton D, Gore J C 1994 Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer – gel dosimeter *Phys Med Biol* **39** 1437-1455
- 12) Baldock C, Burford R P, Billingham N, Wagner G S, Patval S, Badawi R, Keevil S F 1998 Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry *Phys Med Biol* **43** 695-702
- 13) Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Paparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S, Vlachos L 1999 A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry *Phys Med Biol* **44** 2677-84

- 14) De Deene Y, Venning A, Hurley C, Healy B J and Baldock C 2002 Dose- response stability and integrity of the dose distribution of various polymer gel dosimeters *Phys Med Biol* **47** 2459-70
- 15) Venning A, Healy B, Nitschke K and Baldock C 2005 Investigation of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter with Pyrex glass walls for clinical radiotherapy dosimetry *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **555** 396-402
- 16) Senden R J, De Jean P, McAuley K B, Schreiner L J 2006 Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using monomers *Phys Med Biol* **51** 3301-3314
- 17) Papadakis A E, Maris T G, Zacharopoulou F, Pappas E, Zacharakis G, Damilakis J 2007 An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone- based polymer gels *Phys. Med. Biol* **52** 5069-83
- 18) De Deene Y, Pittomvils, Visalatchi S. The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol* 2007; 52 :2719-28.
- 19) Graumann R, Oppelt A, Stetter E 1986 Multiple – spin – echo imaging with 2D Fourier method *Magn Reson Med* **5** 707-721
- 20) De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, Mersseman B, De Gerssem W, Voet T, Achten E, De Neve W 2000 Validation of MR-Based Polymer gel dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy *Magn Reson Med* **43** 116-125
- 21) De Deene Y, Baldock C. Optimization of multiple spin – echo sequences for 3D polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2002; 47:3117-41.
- 22) Maris T G, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, Papadakis A, Pagonidis K, Papanikolaou N, Karantanas A and Gourtsoyiannis N 2007 Myocardial and liver iron status using a fast T2\* quantitative MRI (T2\* qMRI) technique *Magn Reson Med* **57** 742-53
- 23) Oldham M, McJury M, Baustert I B, Webb S, Leach M O 1998 Improving calibration accuracy in gel dosimetry *Phys Med Biol* **43** 2709-20
- 24) Pappas E, Maris T G, Manolopoulos S, Zacharopoulou F, Papadakis A, Green S, Wojnecki C 2009 Stereotactic radiosurgery photon field profile dosimetry using conventional dosimeters and polymer gel dosimetry. Analysis and inter- comparison *J Phys* **164** 334-337
- 25) Oldham M, Sakhalkar H, Guo P, Adamovics J 2008 An investigation of the accuracy of an IMRT dose distribution using two- and three-dimensional dosimetry techniques *Med Phys* **35** 2072-80
- 26) Venning A J, Hill B, Brindha S, Healy B J and Baldock C 2005 Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging *Phys Med Biol* **50** 3875-88
- 27) De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E and De Neve W 2000 An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter *Phys Med Biol* **45** 859-78
- 28) De Deene Y, Van de Walle R, Achten E and De Wagter C 1998 Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry *Signal Processing* **70** 85-101
- 29) Baldock C, Murry P and Kron T 1999 Uncertainty analysis in polymer gel dosimetry *Phys Med Biol* **44** N243-46
- 30) ICRU 1987 Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high-energy photons and electrons *Report No 42* (Bethesda, MD: ICRU)



- 31) Baldock C, Lepage M, Back S A, Murry P J, Jayasekera P M, Porker D, Kron T 2001 Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence *Phys Med Biol* **46** 449-60
- 32) Hilts M, Audet C, Duzenli C and Jirasek A 2000 Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study *Phys Med Biol* **45** 2559-71
- 33) Prasad P V, Nalcioglu O and Rabbani B 1991 Measurement of three – dimensional radiation dose distributions using MRI *Radiation Research* **128** 1-13
- 34) McJury M, Oldham M, Leach M O and Webb S 1999 Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long – term stability *Phys Med Biol* **44** 1863-73
- 35) Westermarck M, Arndt J, Nilsson B, Brahme A 2000 Comparative dosimetry in narrow high- energy photon beams *Phys Med Biol* **45** 685-702
- 36) Guzman Calcina C, Oliveira L, Almeida C, Almeida A 2007 Dosimetric parameters for small field sizes using Fricke xylenol gel, thermoluminescent and film dosimeters, and an ionisation chamber *Phys Med Biol* **52** 1431-39
- 37) Babic S, McNiven A, Battista J, Jordan 2009 Three- dimensional dosimetry of small megavoltage radiation fields using radiochromic gels and optical CT scanning *Phys Med Biol* **54** 2463-81
- 38) Pappas E, Angelopoulos A, Kipouros P, Vlachos L, Xenofos S, Seimenis I 2003 Evaluation of the performance of VIPAR polymer gels using a variety of x-ray and electron beams *Phys Med Biol* **48** N65-N73
- 39) De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Mather M, Hearly B J and Baldock C 2002 A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters *Phys Med Biol* **47** 3441-63

## **Εύρεση Βέλτιστου Απεικονιστικού Πρωτοκόλλου και Κατάλληλου Αλγόριθμού Προσαρμογής Δεδομένων**

### **7.1 Εισαγωγή**

Η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες για την εφαρμογή της δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού στην κλινική πράξη. Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες ενότητες, η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού αποτελείται από διάφορα στάδια: (α) την παρασκευή του διαλύματος γέλης πολυμερισμού, (β) την ακτινοβολήση του, (γ) την ανάγνωση των ομοιωμάτων και (δ) τη μαθηματική επεξεργασία των μετρήσεων για την παραγωγή κατανομών δόσης.

Σήμερα, χρησιμοποιούνται διάφορες απεικονιστικές τεχνικές για την ανάγνωση και ανάλυση των ακτινοβολημένων δοσιμέτρων. Η τεχνική που προτάθηκε το 1993 [1], ήταν η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και σήμερα θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος. Το 1996 σαν εναλλακτική μέθοδο ανάγνωσης προτάθηκε η Οπτική Τομογραφία, η οποία με την πάροδο των χρόνων βελτιώθηκε σε μεγάλο βαθμό ώστε να προσεγγίσει την ακρίβεια της ΑΜΣ. Οι δύο αυτές τεχνικές είναι οι πιο διαδεδομένες για την ανάγνωση των δοσιμέτρων. Αργότερα [3], προτάθηκε η Υπολογιστική Τομογραφία για τη μέτρηση των δοσιμέτρων. Η μέθοδος αυτή χαρακτηριζόταν από χαμηλή διακριτική ικανότητα και αξιοπιστία. Τα τελευταία όμως χρόνια [4, 5, 6] γίνονται προσπάθειες για την εύρεση βέλτιστων συστάσεων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού, που να μπορούν να εκτιμηθούν με υψηλότερη ακρίβεια από την Υπολογιστική Τομογραφία. Τέλος, άλλες δύο τεχνικές που έχουν προταθεί, αλλά η χρήση τους βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο είναι η Φασματογραφία Ράμαν και η Υπερηχογραφία [7,8].

Από όλες αυτές τις απεικονιστικές τεχνικές η ΑΜΣ θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος ανάγνωσης [9]. Για την εκτίμηση των δοσιμετρικών μετρήσεων, έχουν προταθεί διάφορες ακολουθίες παλμών. Το 2000 [10] προτάθηκε η χρήση της ακολουθίας πολλαπλών «ηχώ» Spin Echo (Multi Echo Spin Echo - MESE) για τη μέτρηση των χρόνων T<sub>2</sub> των δοσιμέτρων. Η χρήση της ακολουθίας αυτής, η συνεχής μελέτη των παραμέτρων της και η βελτιστοποίηση της [11, 12, 13, 14], οδήγησε στη μέγιστη δυνατή ελαχιστοποίηση της αβεβαιότητας στον προσδιορισμό της δόσης από τα δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού. Έτσι, την τελευταία δεκαετία η τεχνική ανάγνωσης MESE είναι επίσημα αναγνωρισμένη ως η πιο αξιόπιστη τεχνική ανάγνωσης της ΑΜΣ των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού.

Κύριο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι ο μεγάλος χρόνος σάρωσης δοσιμέτρων μεγάλων διαστάσεων. Επίσης, αν προστεθεί και η έλλειψη προσβασιμότητας των συστημάτων ΑΜΣ για τις μετρήσεις δοσιμετρίας, είναι φανερό ότι γίνονται προσπάθειες για τη χρήση άλλων απεικονιστικών τεχνικών είτε περισσότερο διαθέσιμων, όπως η Οπτική Τομογραφία, είτε πιο γρήγορων, όπως Υπολογιστική Τομογραφία. Ένα άλλο πρόβλημα που προκύπτει με τη χρήση της ακολουθίας MESE, είναι η επιλογή και η χρήση του βέλτιστου αλγορίθμου προσαρμογής των δεδομένων, ώστε να ελαχιστοποιείται η αβεβαιότητα των μετρήσεων T2. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος γραμμικής προσαρμογής των τιμών T2 είναι μέσω μίας εκθετικής σχέσης [15], που περιγράφει την εκθετική μείωση τους σήματος σε συνάρτηση με τον χρόνο TE. Με τη μέθοδο αυτή, καθώς ο χρόνος TE αυξάνεται και οι τιμές T2 ελαττώνονται, αυξάνονται και τα αντίστοιχα σφάλματα τους και υποβαθμίζουν την ποιότητα και την αξιοπιστία των τελικών κατανομών δόσης.

Σκοπός της παρούσας ενότητας είναι :α) η μελέτη των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών των διαλυμάτων γέλης πολυμερισμού με τη χρήση δύο τεχνικών, μίας νέας ακολουθίας παλμών, της Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo (MEHASTE) και της καθιερωμένης ακολουθίας MESE, β) η χρήση διαφορετικών αλγορίθμων μετα-επεξεργασίας των μετρήσεων T2 και για τις δύο τεχνικές και επιλογή της βέλτιστης μεθόδου και γ) σύγκριση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών με τον βέλτιστο αλγόριθμο και με τις δύο ακολουθίες. Η νέα ακολουθία που θα παρουσιαστεί είναι γρηγορότερη σε σύγκριση με τη συνηθισμένη που χρησιμοποιείται στη δοσιμετρία γέλης και θα εξεταστεί αν μπορεί να παρέχει αξιόπιστα δοσιμετρικά αποτελέσματα, ώστε ο χρόνος σάρωσης των δοσιμέτρων να μην αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τη χρήση της ΑΜΣ.

## 7.2 Πειραματική Μέθοδος

### 7.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Για τη μελέτη των διαφορετικών μεθόδων ανάγνωσης και μετα-επεξεργασίας των μετρήσεων T2, παρασκευάστηκαν 300 mL VIPAR<sup>N2V</sup> (12%T, 33%C). Το διάλυμα αυτό αποτελούταν από 5% w/w ζελατίνη, 8% v/v βυνιλοπυρολιδόνη, 4% w/w bisacrylamide (ουσία «συνδετήρας») και 5mM THPC («οξυγονο-δεσμευτική» ουσία).

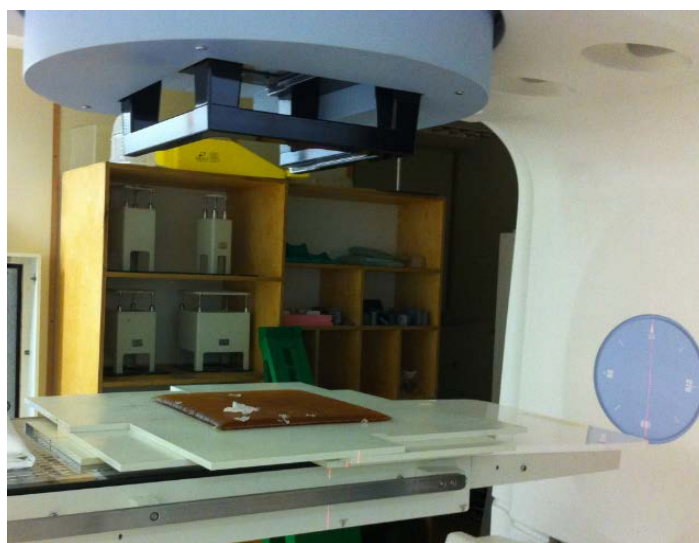
Ακολουθήθηκε μία νέα διαδικασία παρασκευής [6], ώστε να μειωθεί ο χρόνος παρασκευής των δοσιμέτρων και το διάλυμα κατασκευάστηκε κάτω από συνθήκες απουσίας οξυγόνου, μέσα στον κλωβό αργού. Αρχικά, το διπλά αποσταγμένο νερό θερμάνθηκε μέχρι τους 40°C μέσω ενός μαγνητικού αναδευτή και θερμαντήρα, μέσα στον κλωβό αργού. Τότε προστέθηκε η ζελατίνη σιγά σιγά, με συνεχή ανάδευση μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Στη συνέχεια το διάλυμα ψύχθηκε

μέχρι τους 34<sup>0</sup>C και όταν σταθεροποιήθηκε η θερμοκρασία, προστέθηκε η βυνιλοπυρολιδόνη. Αμέσως μετά την πλήρη διάλυση του μονομερούς, προστέθηκε το bisacrylamide, διατηρώντας σταθερή τη θερμοκρασία του διαλύματος. Τέλος, προστέθηκε το THPC και όταν το διάλυμα έγινε διαφανές τοποθετήθηκε σε δύο επιμήκη κυλινδρικά φιαλίδια των 100 mL. Σημειώνεται ότι και σε αυτή την διαδικασία παρασκευής, το διάλυμα αναδεύεται συνεχώς και ότι ο χρόνος παρασκευής μειώθηκε στο μισό. Αυτό παρατηρήθηκε διότι το μονομερές προστέθηκε στο διάλυμα πριν το bisacrylamide, το οποίο είναι δυσδιάλυτο και διευκόλυνε την διάλυση του.

Τα δοχεία, στα οποία εισήχθη το διάλυμα ήταν 2 κυλινδρικά φιαλίδια των 100mL και το γέμισμα πραγματοποιήθηκε μέσα στον κλωβό αργού. Σφραγίστηκαν καλά με τα κατάλληλα πώματα τους και με παραφίλμ και τοποθετήθηκαν για έξι ώρες σε συνθήκες ψύξης, θερμοκρασίας 5<sup>0</sup>C για να στερεοποιηθούν. Μετά αποθηκεύτηκαν για 18 ώρες σε ψυχρό και σκοτεινό μέρος θερμοκρασίας 20<sup>0</sup>C, πριν ακτινοβοληθούν. Οι συνθήκες θερμοκρασίας κατά την ακτινοβολήση και ανάγνωση των δοσιμέτρων ήταν ίδιες με αυτές κάτω από τις αποθηκευτήκαν. Τα ομοιώματα χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή της καμπύλης βαθμονόμησης και στη συνέχεια για την εκτίμηση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPAR<sup>N2V</sup>.

### 7.2.2 Ακτινοβολήση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Οι ακτινοβολήσεις των δοσιμέτρων πραγματοποιήθηκαν στο σύστημα του Γραμμικού Επιταχυντή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η), με δέσμη ενέργειας 6MV ακτίνων Χ. Κάθε φιαλίδιο ακτινοβολήθηκε ξεχωριστά, αφού τοποθετήθηκε σε μία ειδικά κατασκευασμένη διάταξη από στερεό ομοίωμα νερού, για αποφυγή της ακτινοβολίας σκέδασης και οπισθοσκέδασης στα φιαλίδια (Εικόνα 7.1). Επίσης, καθένα καλύφθηκε από υλικό ισοδύναμου νερού, πάχους 1 cm (bolus), ώστε να επιτευχθεί η ηλεκτρονική ισορροπία.



**Εικόνα 7.1: Τεχνική ακτινοβολήσης ομοιωμάτων.**

Κάθε φιαλίδιο ακτινοβλήθηκε σε έξι διαφορετικές περιοχές κάθετα στο μήκος του. Το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης κάθε περιοχής ήταν  $2 \times 4 \text{ cm}^2$ , ισοδύναμο με τετράγωνο πεδίο  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ , σε απόσταση 100cm από την πηγή και η δόση που χορηγήθηκε σε κάθε περιοχή ήταν διαφορετική. Συνολικά οι 18 διαφορετικές περιοχές ακτινοβολήσης κάλυψαν εύρος δόσεων από 0,5Gy μέχρι 60 Gy, για την παραγωγή της καμπύλης βαθμονόμησης. Οι ίδιες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με την χρήση θαλάμου ιονισμού (PTW – Freiburg – Germany,  $0,13 \text{ cm}^3$  – 1mm διάμετρος– 5mm μήκος) μέσα σε ομοίωμα νερού για τον προσδιορισμό των καμπύλων δόσης βάθους (Percentage Dose Depth - PDD). Αυτές οι μετρήσεις θεωρήθηκαν ως δοσιμετρική αναφορά και συγκρίθηκαν με τις μετρήσεις των διαλυμάτων γέλης πολυμερισμού.

**7.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού**

Τα ακτινοβλημένα ομοιώματα μετρήθηκαν με την χρήση του συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού του Πα.Γ.Ν.Η. (Vision/ Sonata, Siemens, Germany), έντασης 1,5 T, χρησιμοποιώντας το πηνίο του σώματος για εκπομπή και το πηνίο κυκλικής πόλωσης τετραπολικής λήψης του κεφαλιού για την λήψη του σήματος. Ένα λίτρο διαλύματος NaCl τοποθετήθηκε μέσα στο πηνίο του κεφαλιού για να επιτευχθεί η ωμική φόρτωση του. Όλα τα ομοιώματα τοποθετήθηκαν στο κέντρο του πηνίου του κεφαλιού και μετρήθηκαν μία μέρα (1d), μία εβδομάδα (7d), δύο εβδομάδες (15d) και ένα μήνα (30d) μετά την ακτινοβολήση.

Η παραγωγή των παραμετρικών χαρτών T2 πραγματοποιήθηκε με τη χρήση δύο δυσδιάστατων ακολουθιών, της Multi Echo Spin Echo (MESE) και της Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo (MEHASTE). Οι παράμετροι της MESE ήταν: TR=9000 ms, TE=40-1280 ms σε συμμετρικά TE διαστήματα των 40 ms (echo train), πάχος τομής=4 mm, FOV=  $250 \times 156 \text{ mm}^2$ , διαστάσεις μήτρας=256x256, NEX=1. Η διάρκεια σάρωσης της ακολουθίας αυτής ήταν 40 λεπτά. Στην συνέχεια, οι παράμετροι της MEHASTE ήταν: TR=2500 ms, TE=36-1230 ms σε ασύμμετρα TE διαστήματα (36, 436, 835, 1230 ms), πάχος τομής=2 mm, FOV=  $169 \times 270 \text{ mm}^2$ , διαστάσεις μήτρας=256x160, NEX=16. Η διάρκεια της σάρωσης ήταν 15 λεπτά. Η σημαντική μείωση στον χρόνο σάρωσης της ακολουθίας αυτής, πραγματοποιήθηκε εξαιτίας των χαρακτηριστικών RARE, καθώς και της χρήσης ενός προπαλμού, που μείωσε σημαντικά το χρόνο TR. Αναλυτικότερα οι παράμετροι και των δύο ακολουθιών παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Και για τις δύο ακολουθίες λήφθηκαν στεφανιαίες τομές των ομοιωμάτων, στις οποίες ο μικρότερος ανατομικός άξονας θεωρήθηκε ως άξονας κωδικοποίησης της φάσης.

**Πίνακας 2: Παράμετροι ακολουθιών παλμών Multi Echo Spin Echo (MESE) και Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo (MEHASTE).**

Παράμετροι Ακολουθιών	Ακολουθίες Παλμών	
	MESE	MEHASTE
Τεχνική	2Δ μη χωροκληρωτική	2Δ χωροκληρωτική
TR (ms)	9000	2500
TE (ms)	40-1280	36-1230
Είδος διαστημάτων TE	Συμμετρικό ανά 40ms	Ασύμμετρο
Πάχος Τομής (mm)	4	2
Αριθμός Τομών	5	25
Διάστημα μεταξύ των τομών (mm)	8	0
FOV (mm <sup>2</sup> )	250x156	169x270
Μέγεθος Μήτρας	256x256	256x160
NEX	1	16
ETL	1	160
Χρόνος Σάρωσης (min)	45	15

#### 7.2.4 Αλγόριθμοι Προσαρμογής για τη Μετά-Επεξεργασία των Μετρήσεων

Οι εικόνες που παράχθηκαν από το σύστημα ΑΜΣ μεταφέρθηκαν σε ένα σταθμό εργασίας PACS (EvoRad, Athens, Greece) για τη μετά-επεξεργασία τους. Οι ανακατασκευασμένοι πίνακες T2 παράχθηκαν μέσω της χρήσης ενός αλγορίθμου σταθμισμένης γραμμικής προσαρμογής. Με βάση αυτόν τον αλγόριθμο, οι αρχικές τιμές T2 προσαρμόστηκαν πάνω σε μία εκθετική καμπύλη και κάθε μία από αυτές τις τιμές σταθμίστηκε ξεχωριστά [17], ώστε να ελαχιστοποιηθεί η συνεισφορά των σφαλμάτων στην τελική ανακατασκευασμένη εικόνα.

Η κάθε τιμή T2 από το ίδιο εικονοστοιχείο της σειράς των παραγόμενων εικόνων προσαρμόστηκε πάνω σε μία εκθετική καμπύλη εξασθένισης. Η καμπύλη αυτή συνδέει την ένταση του σήματος από ένα συγκεκριμένο εικονοστοιχείο ( $S(TE_i)_{xyz}$ ) με το χρονικό διάστημα TE και μπορεί να περιγραφεί [15] μαθηματικά από την εξίσωση (1).

$$S(TE_i)_{xyz} = Bg_{off} + M_0(T1, \rho)_{xyz} \cdot e^{-(TE_i/T2)_{xyz}} \quad (1)$$

όπου ο δείκτης (i) αντιστοιχεί στην i-οστή ( $i^{th}$ ) εικόνα της συστοιχία των εικόνων. Ο όρος  $M_0(T1, \rho)_{xyz}$  αντιπροσωπεύει ένα συντελεστή κορεσμού του σήματος από το εικονοστοιχείο (xyz). Ο όρος  $Bg_{off}$  αναπαριστά την πραγματική τιμή του συντελεστή υποστρώματος (actual image background offset) για όλη την συστοιχία των παραγόμενων εικόνων. Η εκτίμηση έγινε από μία περιοχή ενδιαφέροντος ( $ROI_{Bg}$ ) που τοποθετήθηκε έξω από την εικόνα, παράλληλη με τον άξονα κωδικοποίησης της φάσης (μικρότερος ανατομικός άξονας) για την αποφυγή πιθανών

ψευδογεγονότων που θα οδηγούσαν σε λανθασμένη εκτίμηση του υποστρώματος. Υπολογίζεται από την σχέση (2):

$$Bg_{off} = Bg + 1 \times (SDBg) \quad (2)$$

όπου Bg είναι πραγματική τιμή του υποστρώματος της εικόνας και SDBg ο γκαουσιανός λευκός θόρυβος της εικόνας. Οι τιμές Bg και SDBg είναι οι τιμές που μετρήθηκαν από την περιοχή ενδιαφέροντος που τοποθετήθηκε στην τελευταία «ηχώ» της συστοιχίας των 32 εικόνων.

Εκτός όμως από την προσαρμογή των μετρήσεων πάνω στην καμπύλη εξασθένισης, η κάθε τιμή σήματος  $(Y_i)_{xyz} = \ln[S(TE_i)_{xyz} - Bg_{off}]$  σταθμίστηκε  $(WY_i)_{xyz}$  αντίστροφα με το τετράγωνο της τυπικής του απόκλισης SD  $[SD(Y_i)_{xyz}]^2$ . Η τυπική απόκλιση υπολογίζεται από την σχέση (5).

$$SD(Y_i)_{xyz} = \frac{\sqrt{2} \times SDBg}{S(TE_i)_{xyz} - Bg_{off}} \quad (5)$$

Η κάθε σταθμισμένη τιμή εκφράζεται από την σχέση:  $(WY)_{xyz} = w(Y_i)_{xyz}$ , όπου w είναι

ο συντελεστής στάθμισης της κάθε μέτρησης και ισούται με:  $w = \left[ \frac{1}{SD(Y_i)_{xyz}} \right]^2$ . Οι

τιμές σταθμίστηκαν ανάλογα με τα δικά τους σφάλματα, διότι καθώς ο χρόνος TE αυξάνεται και οι τιμές T2 μειώνονται, τα σφάλματα των τιμών αυτών μεγαλώνουν, με αποτέλεσμα να υποβαθμίζουν την ακρίβεια της τελικά ανακατασκευασμένης εικόνας. Για την αποφυγή της υποβάθμισης αυτής, η κάθε τιμή σταθμίζεται ανάλογα με το σφάλμα της.

Κατά τη διαδικασία μετά-επεξεργασίας των αρχικών εικόνων, χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικοί σταθμισμένοι αλγόριθμοι γραμμικής προσαρμογής για την παραγωγή των ανακατασκευασμένων πινάκων T2. Κοινό χαρακτηριστικό τους ήταν ότι και στους τρεις η κάθε τιμή T2 σταθμίστηκε ανάλογα με το σφάλμα της και προσαρμόστηκε πάνω σε μία εκθετική καμπύλη. Η διαφορά των αλγορίθμων αυτών ήταν η τιμή που αφαιρέθηκε από την κάθε μέτρηση T2 για τη βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο (SNR). Συγκεκριμένα στον 1<sup>ο</sup> αλγόριθμο (1B), από την κάθε τιμή T2 αφαιρέθηκε η πραγματική τιμή του υποστρώματος (1xBg), που υπολογίστηκε από την περιοχή ενδιαφέροντος έξω από την τελευταία εικόνα της συστοιχίας. Στον 2<sup>ο</sup> αλγόριθμο (2B), αφαιρέθηκε η διπλάσια τιμή του υποστρώματος (2xBg) και στον 3<sup>ο</sup> αλγόριθμο (3B) η τριπλάσια τιμή (3xBg). Μετά την κατασκευή των πινάκων T2 με τους τρεις αυτούς τρόπους, τα δοσιμετρικά αποτελέσματα που παράχθηκαν, συγκρίθηκαν μεταξύ τους αναφορικά με την ακρίβεια και την αξιοπιστία τους. Σημειώνεται ότι για την παραγωγή των ανακατασκευασμένων πινάκων T2 της MESE ακολουθίας, η πρώτη «ηχώ» εξαιρέθηκε. Αντίθετα για την MEHASTE ακολουθία, η πρώτη «ηχώ» συμπεριλήφθηκε στην ανακατασκευή.

### 7.2.5 Ανάλυση των Μετρήσεων για την Παραγωγή Παραμετρικών Χαρτών Δόσης

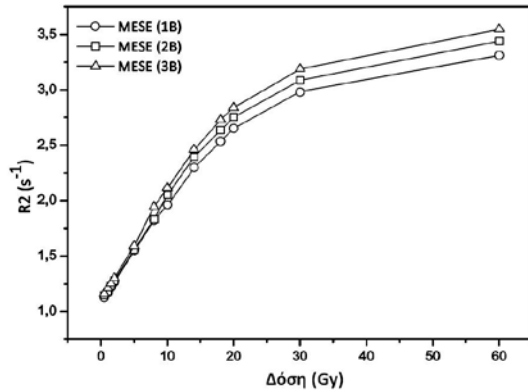
Από τους ανακατασκευασμένους χάρτες T2 που παράχθηκαν από τους τρεις αλγόριθμους προσαρμογής, επιλέχθηκαν περιοχές ενδιαφέροντος συγκεκριμένων διαστάσεων (20pixels-20mm<sup>2</sup>) για την εκτίμηση των μέσων τιμών T2 και των αντίστοιχων τυπικών σφαλμάτων τους της κάθε περιοχής. Οι περιοχές ενδιαφέροντος τοποθετήθηκαν στην κάθε διαφορετικά ακτινοβολημένη περιοχή και των έξι ομοιωμάτων. Οι τιμές R2 ( $R2=1/T2$ ) χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των καμπύλων βαθμονόμησης της δόσης (R2-dose curves) και για την εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας της δόσης (Dose Resolution  $D_{\Delta}^P$ ) χρησιμοποιώντας την “test-tubes” based προσέγγιση [18]. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, οι διαστάσεις της κάθε περιοχής ενδιαφέροντος πρέπει να ταιριάζουν με τις διαστάσεις του θαλάμου ιονισμού, ο οποίος χρησιμοποιείται ως δοσιμετρική μέθοδος αναφοράς. Η καμπύλη βαθμονόμησης της δόσης προσαρμόστηκε γραμμικά σύμφωνα με τη γραμμική εξίσωση :  $R2(D)=\alpha D+R2_0$ . Η ευαισθησία ( $\alpha$ ) και η αρχική τιμή R2 ( $R2_0$ ) προσδιορίστηκαν από την κλίση και το σημείο τομής με τον γ άξονα της καμπύλης βαθμονόμησης αντίστοιχα. Η διακριτική ικανότητα της δόσης (Dose Resolution  $D_{\Delta}^P$ ) εκτιμήθηκε για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% [19] και θεωρήθηκε ότι είναι η ελάχιστη ανιχνεύσιμη διαφορά δόσης μεταξύ δύο τιμών δόσης μετρημένων με τη διαδικασία ανάγνωσης της ΑΜΣ.

## 7.3 Αποτελέσματα

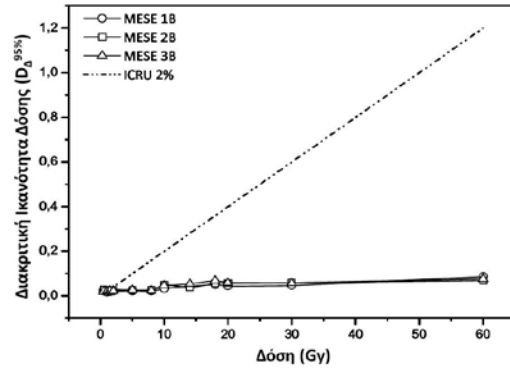
### 7.3.1 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγόριθμους με την Ακολουθία Multi Echo Spin Echo- MESE

Στις εικόνες 7.2 και 7.3 παρουσιάζεται ο προσδιορισμός των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPAR<sup>N2V</sup> με τη χρήση της συνηθισμένης ακολουθίας MESE και με τους τρεις αλγόριθμους προσαρμογής. Όπως φαίνεται η απόκριση της δόσης και με τους τρεις αλγόριθμους καλύπτει το ίδιο εύρος. Οι τιμές R2 διαφέρουν λίγο στις χαμηλές δόσεις, ενώ στις υψηλές η διαφορά μεγαλώνει.





Εικόνα 7.2: Απόκριση δόσης VIPAR<sup>N2V</sup> με τους τρεις αλγόριθμους μία μέρα μετά την ακτινοβόληση για την ακολουθία MESE.



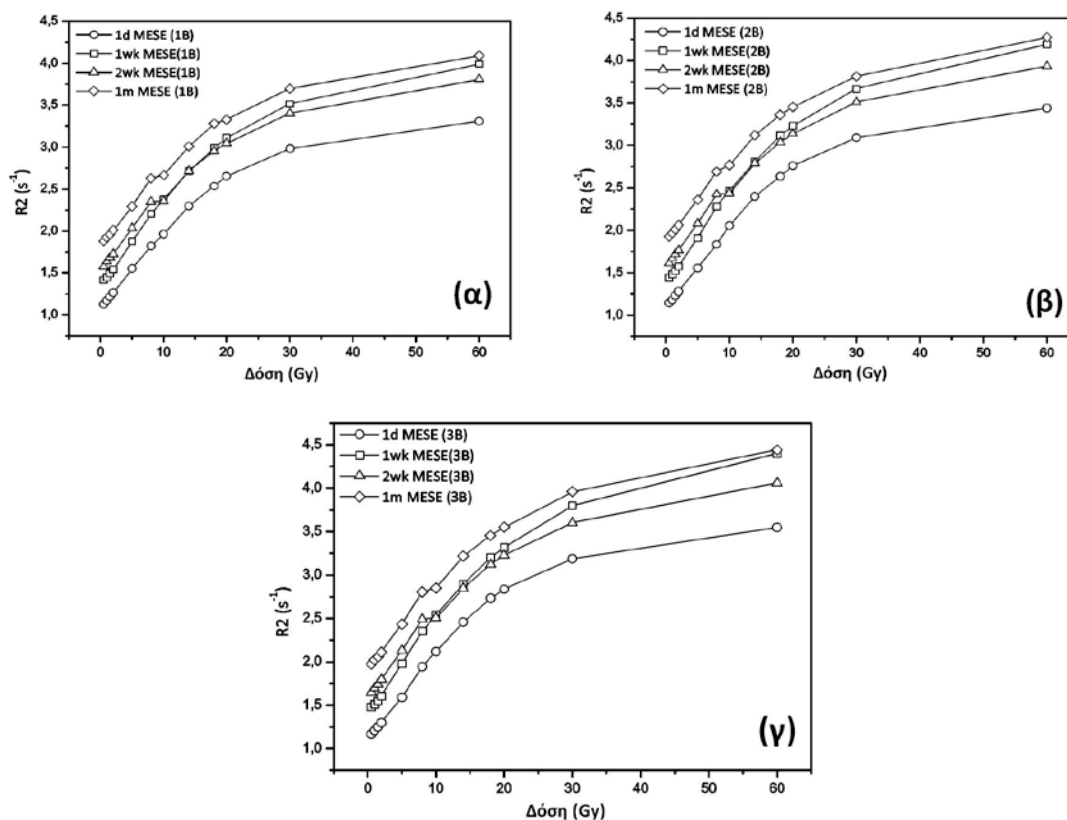
Εικόνα 7.3: Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης VIPAR<sup>N2V</sup> με τους τρεις αλγόριθμους μαζί με το όριο της ICRU, μία μέρα μετά την ακτινοβόληση για την ακολουθία MESE.

Η κάθε καμπύλη προσαρμόστηκε γραμμικά για τον προσδιορισμό των τιμών  $R_{20}$  και της ευαισθησίας (Πίνακας 3). Από την σύγκριση των τιμών του Πίνακα 3, γίνεται φανερό ότι η ευαισθησία της μεθόδου (1B) είναι μικρότερη σε σύγκριση με την ευαισθησία της (2B) και αντίστοιχα η ευαισθησία της μεθόδου (3B) είναι μεγαλύτερη από όλες. Όμοια αποτελέσματα διεξάγονται και από τη σύγκριση των αρχικών τιμών  $R_{20}$ . Όμως παράλληλα με την αύξηση των κλίσεων των καμπύλων βαθμονόμησης και των τιμών  $R_{20}$ , εμφανίζεται και αύξηση των σφαλμάτων τους.

Πίνακας 3: Ευαισθησία δόσης και Τιμή  $R_{20}$  του δοσιμέτρου VIPAR<sup>N2V</sup> στη γραμμική περιοχή (0-30 Gy) μία μέρα (24 ώρες) μετά την ακτινοβόληση για τους διαφορετικούς αλγόριθμους προσαρμογής.

Αλγόριθμος προσαρμογής	Ευαισθησία δόσης στη γραμμική περιοχή : 0-30Gy		Τιμή $R_{20}$ στην κοινή γραμμική περιοχή : 0-30Gy	
	MESE	MEHASTE	MESE	MEHASTE
1B	$0,068 \pm 0,004$	$0,052 \pm 0,004$	$1,188 \pm 0,058$	$1,133 \pm 0,053$
2B	$0,072 \pm 0,005$	$0,055 \pm 0,004$	$1,201 \pm 0,065$	$1,137 \pm 0,051$
3B	$0,075 \pm 0,005$	$0,056 \pm 0,004$	$1,230 \pm 0,069$	$1,162 \pm 0,054$

Η σύγκριση των τιμών διακριτικής ικανότητας της δόσης (Εικόνα 7.3), έδειξε ότι στο 0,5 Gy καμία μέθοδος δεν ικανοποιεί το όριο της ICRU για το επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Ενώ στο 1 Gy, μόνο ο αλγόριθμος (1B) παρέχει αξιόπιστες μετρήσεις. Καθώς οι δόσεις μεγαλώνουν, οι τιμές  $D_{\Delta}^{95\%}$  δεν διαφέρουν μεταξύ τους. Ακόμη παρατηρήθηκε ότι για δόσεις μεγαλύτερες των 2 Gy και οι τρεις αλγόριθμοι είναι αξιόπιστοι.



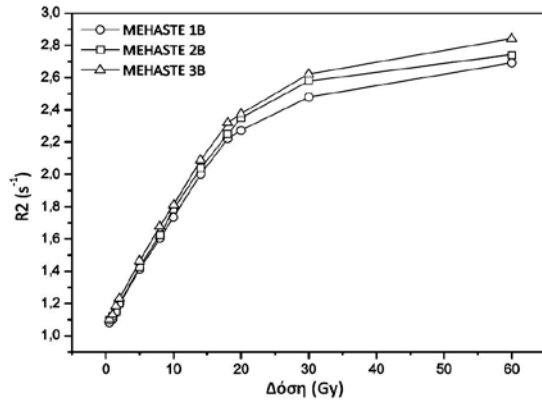
Εικόνα 7.4: Χρονική σταθερότητα της απόκρισης της δόσης για το VIPAR<sup>N2V</sup> με τους αλγόριθμους 1B(α), 2B(β), 3B(γ) για το χρονικό διάστημα του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση για την ακολουθία MESE.

Επιπλέον, μελετήθηκε η χρονική σταθερότητα του δοσιμέτρου και με τους τρεις αλγόριθμους για τη χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση. Και με τους τρεις τρόπους, η ευαισθησία και η αρχική τιμή  $R2_0$  μεταβάλλονται με τον ίδιο τρόπο. Οι τιμές  $R2_0$  αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, ενώ η ευαισθησία αυξάνεται μία εβδομάδα μετά την ακτινοβόληση, κατόπιν μειώνεται και ένα μήνα μετά σταθεροποιείται. Η σύγκριση των τριών αλγορίθμων σχετικά με τις τιμές της ευαισθησίας και των σφαλμάτων της κατέληξε στα ίδια αποτελέσματα με αυτά της μίας μέρας μετά την ακτινοβόληση.

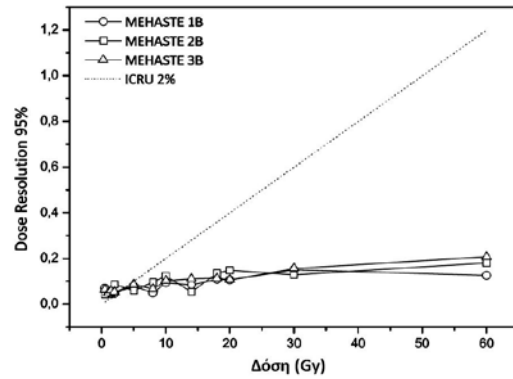
### 7.3.2 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγορίθμους με την Ακολουθία Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo -MEHASTE

Ο προσδιορισμός των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPAR<sup>N2V</sup> με την χρήση της γρήγορης ακολουθίας MEHASTE και με τους τρεις αλγόριθμους προσαρμογής μία μέρα μετά την ακτινοβόληση παρουσιάζεται στις εικόνες 7.5 και 7.6. Οι τιμές της ευαισθησίας και οι τιμές  $R2_0$  των καμπύλων απόκρισης στην κοινή γραμμική περιοχή (0,5-30 Gy) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Είναι φανερό ότι οι ευαισθησίες δεν αποκλίνουν πολύ μεταξύ τους, η μικρότερη τιμή προσδιορίζεται από τον αλγόριθμο (1B), ενώ με τη χρήση των άλλων δύο, (2B) και (3B) οι τιμές της ευαισθησίας είναι μεγαλύτερες, προσεγγίζοντας η μία την άλλη. Αντίστοιχα οι τιμές

$R2_0$  αυξάνονται ανάλογα με το ποσοστό του θορύβου που αφαιρείται, από τον ένα αλγόριθμο στον άλλο. Ακόμη, τα σφάλματα της ευαισθησίας και των τιμών  $R2_0$  ήταν τα ίδια και με τις τρεις μεθόδους.

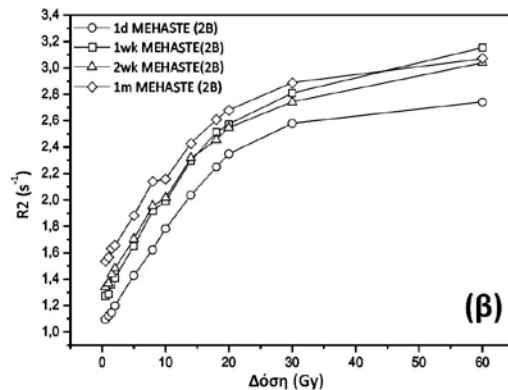
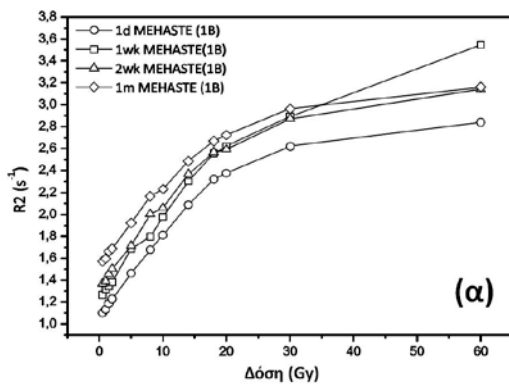


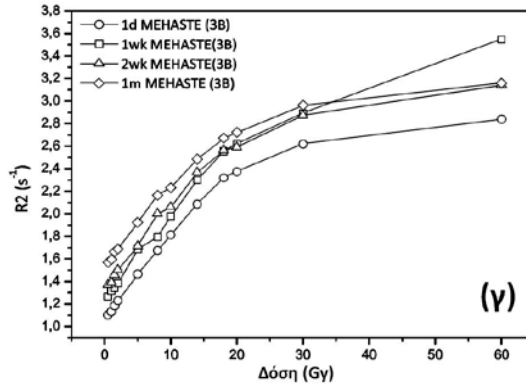
Εικόνα 7.5: Απόκριση δόσης VIPAR<sup>N2V</sup> με τους τρεις αλγόριθμους μία μέρα μετά την ακτινοβόληση για την ακολουθία MEHASTE.



Εικόνα 7.6: Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης VIPAR<sup>N2V</sup> με τους τρεις αλγόριθμους μαζί με το όριο της ICRU, μία μέρα μετά την ακτινοβόληση για την ακολουθία MEHASTE.

Από την Εικόνα 7.6, παρατηρούμε ότι και με τους τρεις αλγόριθμους, το όριο της ICRU ικανοποιείται για δόσεις μεγαλύτερες των 5 Gy. Οι τιμές της διακριτικής ικανότητας εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις καθώς η απορροφούμενη δόση αυξάνεται. Οι μικρότερες διακυμάνσεις παρουσιάζονται με τον αλγόριθμο (1B). Επιπλέον, για το εύρος δόσεων από 2 Gy μέχρι 60 Gy, οι τιμές  $D_{\Delta}^{95\%}$  με τον αλγόριθμο (2B) είναι συστηματικά μεγαλύτερες από τις υπόλοιπες.



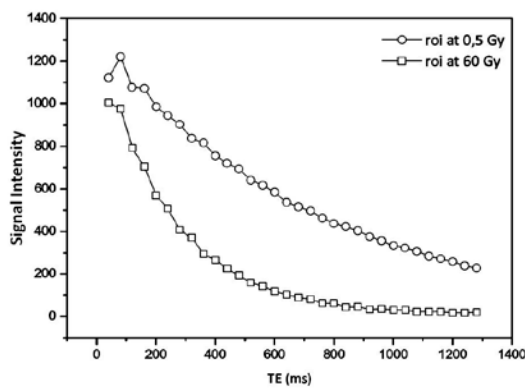


Εικόνα 7.7: Χρονική σταθερότητα της απόκρισης της δόσης για το VIPAR<sup>N2V</sup> με τους αλγόριθμους 1B(α), 2B(β), 3B(γ) για το χρονικό διάστημα του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση για την ακολουθία MEHASTE.

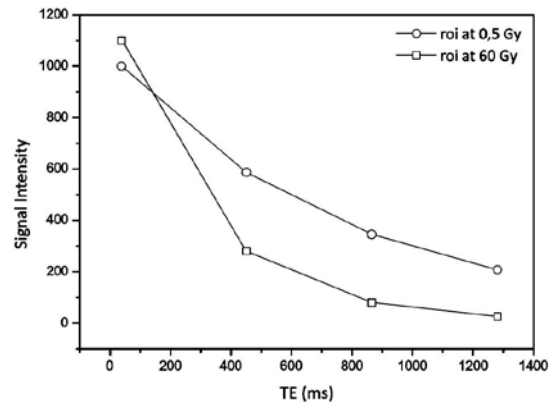
Στη συνέχεια, εκτιμήθηκε η χρονική σταθερότητα του δοσιμέτρου για τη χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση με τους τρεις διαφορετικούς τρόπους προσαρμογής. Όπως ήταν αναμενόμενο, η χρονική απόκριση ήταν σταθερή και οι τιμές R2 αυξάνονταν με την πάροδο του χρόνου. Η απόκριση μία εβδομάδα και δύο εβδομάδες μετά την ακτινοβόληση δεν παρουσίαζε μεγάλες διαφορές, μάλιστα σε κάποια σημεία μεταξύ των δύο καμπυλών υπήρχε σύμπτωση.

### 7.3.3 Σύγκριση Αποτελεσμάτων με MESE και MEHASTE

Από την παραπάνω ανάλυση, συμπεραίνουμε ότι ο αλγόριθμος που παρέχει τα περισσότερα αξιόπιστα αποτελέσματα είναι ο (1B). Έτσι στην παρούσα ενότητα, γίνεται σύγκριση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPAR<sup>N2V</sup> με την χρήση της συνήθους ακολουθίας MESE και της νέας γρήγορης MEHASTE. Στις εικόνες 7.8 και 7.9 παρουσιάζεται η ένταση του σήματος δύο περιοχών ενδιαφέροντος που έλαβαν διαφορετική δόση ακτινοβολίας, 0,5 και 60 Gy. Όπως φαίνεται η δειγματοληψία είναι διαφορετική, διότι στην MESE λαμβάνεται 32 φορές το σήμα από το ίδιο σημείο, ενώ με την MEHASTE λαμβάνεται 4 φορές. Η διαφορά αυτή οφείλεται στον αριθμό των TE και κατά συνέπεια αλλάζει ο χρόνος σάρωσης των δύο ακολουθιών.



Εικόνα 7.8: Εξασθένιση σήματος με την



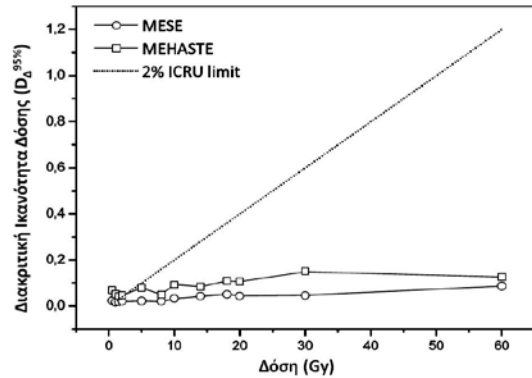
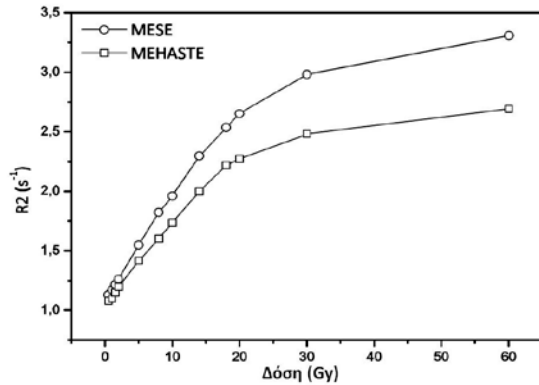
Εικόνα 7.9: Εξασθένιση σήματος με την

**ακολουθία MESE.**

**ακολουθία MEHASTE.**

Η απόκριση του δοσιμέτρου με τις δύο ακολουθίες μία μέρα μετά την ακτινοβόληση παρουσιάζεται στην εικόνα 7.10. Με την MESE, η γραμμική απόκριση του VIPAR<sup>N2V</sup> παρατηρείται για το εύρος δόσεων από 0,5 μέχρι 30 Gy, ενώ για την MEHASTE η γραμμική περιοχή είναι πιο περιορισμένη (0,5 μέχρι 20 Gy). Με τη γρήγορη ακολουθία, για δόσεις μεγαλύτερες των 20 Gy, φαίνεται το δοσίμετρο να κορένεται και να χάνεται η γραμμικότητα, μεταξύ των τιμών R2 και της δόσης. Επιπλέον, σε όλο το εύρος δόσεων οι τιμές R2 με τη γρήγορη ακολουθία παραμένουν μικρότερες σε σχέση με τη συνήθη.

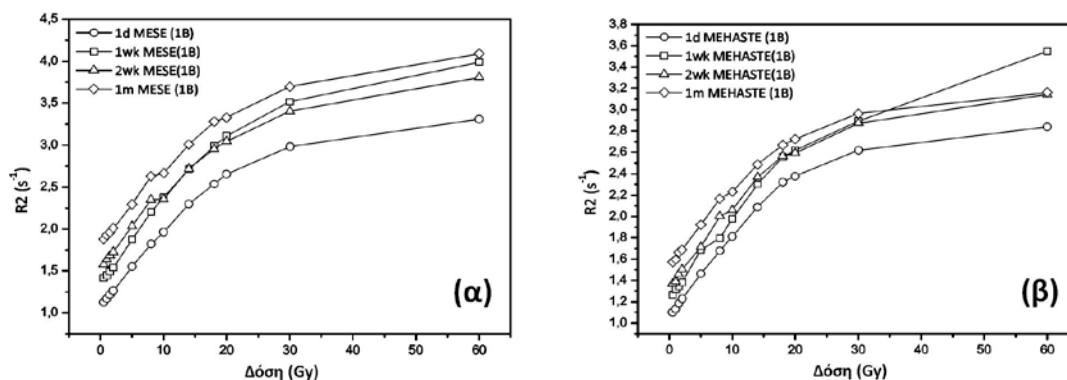
Στην κοινή γραμμική περιοχή (0-20 Gy), από την διαδικασία βαθμονόμησης για το VIPAR<sup>N2V</sup> προσδιορίστηκαν οι ευαισθησίες δόσης  $\alpha_{MESE} = (0,068 \pm 0,004) \text{ Gy}^{-1} \text{ s}^{-1}$  και  $\alpha_{HASTE} = (0,052 \pm 0,004) \text{ Gy}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , καθώς και οι αρχικές τιμές R2<sub>0</sub> είναι :  $R2_{0(MESE)} = (1,188 \pm 0,058) \text{ s}^{-1}$  και  $R2_{0(HASTE)} = (1,133 \pm 0,053) \text{ s}^{-1}$  για την MESE και για την MEHASTE αντίστοιχα.



**Εικόνα 7.10:** Απόκριση δόσης VIPAR<sup>N2V</sup> με τον αλγόριθμο (1B) μία μέρα μετά την ακτινοβόληση για τις ακολουθίες MESE και MEHASTE.

**Εικόνα 7.11:** Διακριτική Ικανότητα δόσης για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης VIPAR<sup>N2V</sup> με τον αλγόριθμο (1B) για τις ακολουθίες MESE και MEHASTE μαζί με το όριο της ICRU, μετά την ακτινοβόληση.

Στην εικόνα 7.11 παρουσιάζεται η διακριτική ικανότητα δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% μία μέρα μετά την ακτινοβόληση και για τις δύο ακολουθίες, μαζί με το 2% όριο της ICRU (διακεκομμένη γραμμή). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά για την MESE ακολουθία, το 2% όριο της ICRU ικανοποιείται για δόσεις μεγαλύτερες του 1 Gy. Ενώ με την γρήγορη ακολουθία, το όριο αυτό ικανοποιείται για δόσεις μεγαλύτερες των 5 Gy. Ακόμη για όλο το εύρος δόσεων, οι τιμές της διακριτικής ικανότητας με την MESE είναι μικρότερες σε σύγκριση με αυτές της MEHASTE.



Εικόνα 7.12: Χρονική σταθερότητα της απόκρισης της δόσης για το VIPAR<sup>NZV</sup> με τον αλγόριθμο (1B) για τις ακολουθίες MESE (α) και MEHASTE (β).

Στη συνέχεια μελετήθηκε η χρονική σταθερότητα απόκρισης της δόσης και με τις δύο ακολουθίες. Η απόκριση παρέμεινε σταθερή για τη χρονική περίοδο του ενός μήνα μετά την ακτινοβόληση και στις δύο περιπτώσεις. Σε συμφωνία με τις προηγούμενες ενότητες, η ευαισθησία αυξήθηκε μία εβδομάδα μετά την ακτινοβόληση, στις δυο εβδομάδες μειώθηκε και στον ένα μήνα σταθεροποιήθηκε. Ακόμη, οι αρχικές τιμές  $R_{20}$  αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, όπως ήταν αναμενόμενο.

## 7.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

### 7.4.1 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγόριθμους με την Ακολουθία Multi Echo Spin Echo- MESE

Η εκτίμηση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών με τους τρεις αλγόριθμους, παρουσίασε ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους σε σχέση με την ευαισθησία, την αρχική τιμή  $R_{20}$ , τα αντίστοιχα σφάλματα τους καθώς και με τη διακριτική ικανότητα δόσης. Διαπιστώθηκε ότι καθώς αυξάνεται το σήμα που αφαιρείται από τον υπολογισμένο πίνακα, αλγόριθμοι 2B και 3B, η ευαισθησία βελτιώνεται αλλά αυξάνεται το αντίστοιχο σφάλμα. Όπως επίσης, αυξάνονται οι τιμές  $R_2$  και τα σφάλματα τους. Το γεγονός αυτό οφείλεται, στην εκθετική συμπεριφορά του σήματος σε σχέση με τον χρόνο και στο ποσοστό αφαίρεσης σήματος που πραγματοποιήθηκε από τον κάθε αλγόριθμο προσαρμογής. Καθώς ο χρόνος TE αυξάνεται το σήμα μειώνεται, ώστε να προσεγγίζει το υπόστρωμα της εικόνας. Με τον κάθε αλγόριθμο προσαρμογής που χρησιμοποιήθηκε, αφαιρέθηκε και διαφορετικό ποσοστό σήματος χαμηλής έντασης. Το ποσοστό αυτό ήταν μεγαλύτερο για την τεχνική 3B, σε σύγκριση με την 2B και μεγαλύτερο για την 2B σε σύγκριση με την 1B. Με την αφαίρεση όλο και περισσότερων χαμηλών σημάτων από την εικόνα, η κλίση της λογαριθμικής καμπύλης άλλαξε και συγκεκριμένα αυξήθηκε αφού οι χαμηλές τιμές παραλήφθηκαν. Η παρέμβαση αυτή

παρουσιάζεται με την αύξηση των τιμών R2 και της ευαισθησίας. Παράλληλά όμως παρουσιάστηκε αύξηση τους σφάλματος των μετρήσεων.

Η σύγκριση της αξιοπιστίας των μετρήσεων μέσω της εκτίμησης της διακριτικής ικανότητας δόσης για το επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και με τους τρεις αλγόριθμους έδειξε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αφαίρεση των χαμηλών σημάτων τόσο υποβαθμίζεται η διακριτική ικανότητα. Οι πιο αξιόπιστες μετρήσεις λαμβάνονται με το μικρότερο ποσοστό αφαίρεσης σήματος, αλγόριθμος 1B. Σχετικά με την μελέτη της χρονικής σταθερότητας του δοσιμέτρου, παρατηρήθηκε ότι τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του μεταβάλλονται με τον ίδιο τρόπο με την πάροδο του χρόνου μετά την ακτινοβολήση και με τους τρεις τρόπους.

Συνοψίζοντας, από την παραπάνω ανάλυση διαπιστώθηκε ότι με την αφαίρεση όλο και περισσότερου σήματος χαμηλής έντασης οι τιμές των πινάκων που παράγονται είναι μεγαλύτερες και οι ευαισθησίες βελτιωμένες, αλλά η αξιοπιστία των μετρήσεων αυτών υποβαθμίζεται. Για την επιλογή λοιπόν της βέλτιστης μεθόδου επεξεργασίας των μετρήσεων, θα πρέπει να εξετάζονται συνολικά τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση δοσιμέτρου και να αξιολογείται η αξιοπιστία της κάθε μεθόδου.

#### **7.4.2 Δοσιμετρικά Χαρακτηριστικά με τους Τρεις Αλγορίθμους με την Ακολουθία Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo -MEHASTE**

Ο προσδιορισμός των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPAR<sup>N2V</sup> με τους τρεις αλγόριθμους με τη γρήγορη ακολουθία, MEHASTE, δεν παρουσίασε μεγάλες διαφορές μεταξύ τους σε σχέση με την ευαισθησία, την αρχική τιμή R2<sub>0</sub>, τα αντίστοιχα σφάλματα τους καθώς και με τη διακριτική ικανότητα δόσης. Διαπιστώθηκε ότι με την αύξηση του ποσοστού του σήματος που αφαιρείται από τον υπολογισμένο πίνακα, αλγόριθμοι 2B και 3B, η ευαισθησία βελτιώνεται. Επίσης, οι τιμές της ευαισθησίας με τους παρεμβατικότερους τρόπους δεν διαφέρουν πολύ. Ακόμη, αύξηση παρατηρείται και στις τιμές R2. Όμοια με την προηγούμενη ενότητα, το γεγονός αυτό οφείλεται, στην εκθετική συμπεριφορά του σήματος σε σχέση με το χρόνο και στο ποσοστό αφαίρεσης σήματος που πραγματοποιήθηκε από τον κάθε αλγόριθμο προσαρμογής. Σε αντίθεση όμως με την ακολουθία MESE, οι τιμές των σφαλμάτων της ευαισθησίας και των αρχικών τιμών R2<sub>0</sub> με την γρήγορη ακολουθία δεν άλλαζαν, αλλά παρέμειναν σχεδόν ίδιες και με τις τρεις τεχνικές προσαρμογής.

Η σύγκριση της αξιοπιστίας των μετρήσεων μέσω της εκτίμησης της διακριτικής ικανότητας δόσης για το επίπεδο εμπιστοσύνης 95% , έδειξε ότι η διακριτική ικανότητα υποβαθμίζεται με την αύξηση της αφαίρεσης των χαμηλών σημάτων. Και σε αυτή την περίπτωση, οι πιο αξιόπιστες μετρήσεις παράχθηκαν με τον αλγόριθμο (1B). Σχετικά με τη μελέτη της χρονικής σταθερότητας του

δοσιμέτρου, παρατηρήθηκε ότι και με τους τρεις τρόπους τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά μεταβάλλονται ομοίως.

Συνοψίζοντας, από την παραπάνω ανάλυση διαπιστώθηκε ότι με την αφαίρεση όλο και περισσότερου σήματος χαμηλής έντασης οι τιμές των πινάκων που παράγονται είναι μεγαλύτερες και οι ευαισθησίες βελτιωμένες, αλλά η διακριτική ικανότητα των μετρήσεων υποβαθμίζεται. Έτσι για την επιλογή της βέλτιστης μεθόδου επεξεργασίας των μετρήσεων, θα πρέπει να εξετάζονται συνολικά τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση δοσιμέτρου και να αξιολογείται η αξιοπιστία της κάθε μεθόδου.

#### 7.4.3 Σύγκριση Αποτελεσμάτων με MESE και MEHASTE

Δύο ακολουθίες παλμών, η MESE και η MEHASTE, χρησιμοποιήθηκαν ως μέθοδοι ανάγνωσης για την εκτίμηση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του VIPAR<sup>N2V</sup>. Η τεχνική MESE είναι η δεδομένη τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανάγνωση των δοσιμέτρων [13], ενώ η MEHASTE είναι μία νέα ακολουθία που μειώνει το χρόνο σάρωσης από τα 45min στα 15min. Από τις καμπύλες απόκρισης παρατηρήθηκε ότι και με τις δύο τεχνικές διατηρείται η γραμμική απόκριση του δοσιμέτρου. Με τη γρήγορη ακολουθία, η γραμμική περιοχή απόκρισης μειώνεται κατά 10 Gy και η ευαισθησία στην κοινή γραμμική περιοχή των δύο ακολουθιών υποβαθμίζεται κατά 25%. Η διακριτική ικανότητα δόσης για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% με την MEHASTE υποβαθμίζεται στις χαμηλές δόσεις και για όλο το εύρος των δόσεων παραμένει μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη που προσδιορίστηκε από την MESE. Και με τις δύο ακολουθίες τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά παρέμειναν σταθερά με την πάροδο του χρόνου.

Όπως αναφέρθηκε, οι τιμές R2 παραμένουν μικρότερες με τη γρήγορη ακολουθία σε σύγκριση με την MESE. Αυτή η υποεκτίμηση των τιμών R2 ή η υπερεκτίμηση των τιμών T2, οφείλεται στην ύπαρξη των παλμών 180° που υπάρχουν στη γρήγορη ακολουθία. Το φαινόμενο αυτό είναι πιο έντονο στις υψηλές δόσεις, όπου οι τιμές R2 είναι μεγάλες. Ακόμη, με τη γρήγορη ακολουθία παρατηρήθηκε μία υποβάθμιση στη διακριτική ικανότητα για όλο το εύρος δόσεων. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί με τη βοήθεια των εικόνων 7.8 και 7.9, όπου παρουσιάζεται η δειγματοληψία των σημάτων T2. Μεγάλη διαφορά των δύο τεχνικών είναι το πλήθος των χρονικών διαστημάτων TE που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και οι τιμές των εκάστοτε διαστημάτων TE. Στη συνήθη ακολουθία χρησιμοποιήθηκαν 32 TE και στον ανακατασκευασμένο πίνακα αφαιρέθηκε η πρώτη μέτρηση, λόγω της έλλειψης ισορροπίας. Αντίθετα στη γρήγορη τεχνική χρησιμοποιήθηκαν 4 TE<sub>eff</sub> και δεν αφαιρέθηκε η πρώτη μέτρηση. Έτσι η λήψη λιγότερων σημάτων οδηγεί σε μία υποεκτίμηση των μετρήσεων, για αυτό το λόγο η διακριτική ικανότητα μειώνεται.



Γενικότερα οι ακολουθίες MEHASTE είναι γρηγορότερες σε σχέση με τις συνήθεις ακολουθίες MESE, εξαιτίας του υψηλού δείκτη ETL που είναι σχεδιασμένες να έχουν. Στις ακολουθίες αυτές, το κέρδος στον χρόνο σάρωσης ενισχύεται με την ύπαρξη ενός προ-παλμού που χρησιμοποιείται πριν τους παλμούς  $180^\circ$ , ο οποίος μειώνει ακόμα παραπάνω τον χρόνο TR. Επομένως, η συνολική μείωση του χρόνου σάρωσης που επιτυγχάνεται με τις γρήγορες αυτές ακολουθίες, προσδίδει ένα μεγάλο πλεονέκτημα των τεχνικών αυτών για την ανάγνωση των δοσιμέτρων γέλης στην κλινική πράξη. Ακόμη η δυνατότητα λήψης 25 λεπτών τομών (πάχους 2mm) χωρίς κενό διάστημα μεταξύ τους ( $gap=0$ ) μέσα σε 15 min, δίνει στο χρήστη τη δυνατότητα παραγωγής τρισδιάστατων εικόνων μεγάλων όγκων σάρωσης σε ανεκτό χρονικό διάστημα.

## 7.5 Συμπεράσματα

Σε αυτή την ενότητα παρουσιάσαμε δύο ακολουθίες ανάγνωσης των δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού και τρεις αλγόριθμους γραμμικής προσαρμογής των δεδομένων για τη μετα-επεξεργασία των αρχικών μετρήσεων και για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Από την παραπάνω μελέτη καταλήξαμε στα παρακάτω συμπεράσματα:

- Ο αλγόριθμος, με οποίο αφαιρούνταν το περισσότερο ποσοστό χαμηλών σημάτων (3B), βελτιστοποιούσε μόνο την ευαισθησία της δόσης αλλά παράλληλα υποβάθμιζε τη διακριτική ικανότητα της δόσης και αύξανε το σφάλμα των μετρήσεων. Επομένως ο αλγόριθμος που επιλέγεται (1B) θα πρέπει να παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα με το μικρότερο δυνατό σφάλμα και όχι μόνο να βελτιστοποιεί ορισμένα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά.
- Η χρήση μίας νέας και γρήγορης ακολουθίας, MEHASTE για την ανάγνωση των δοσιμέτρων γέλης δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας τρισδιάστατων χαρτών σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με τη συνήθη ακολουθία, MESE. Παράλληλα όμως παρατηρείται μία υποβάθμιση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του δοσιμέτρου με την τεχνική αυτή, εξαιτίας της μικρότερης δειγματοληψίας σήματος για την παραγωγή παραμετρικών χαρτών.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Maryanski M J, Gore J C, Kennan R P, Schulz R J 1993 NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI *Magn Reson Imag* **11** 253-258
- 2) Gore J C, Ranade M, Maryanski M J and Schulz R J 1996 Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I Development of an optical scanner *Phys Med Biol* **41** 2695-2704
- 3) Hilts M, Audet C and Duzenli C 1999 X-ray computer tomography for polymer gel dosimetry *Med Phys* **26** 1430
- 4) Jirasek A, Hilts M, Berman A and McAuley K B 2009 Effects of glycerol co-solvent on the rate and form of polymer gel dose response *Phys. Med. Biol.* **54** 907-18
- 5) Koeva V I, Cszaszar E S, Senden R J, McAuley K B and Schreiner L J 2008 Polymer gel dosimeters with increased solubility: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different crosslinkers and co-solvents *Macromol. Symp.* **261** 157-166
- 6) Chain J N M, Jirasek A, Schreiner L J and McAuley K B 2011 Cosolvent-free polymer gel dosimeters with improved dose sensitivity and resolution for x-ray CT dose response *Phys. Med. Biol.* **56** 2091-2102
- 7) Mather M L, Whittaker A K and Baldock C 2002 Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters *Phys Med Biol* **47** 1449-58
- 8) Baldock C, Rintoul L, Keevil S F, Pope J M and George G A 1998 Fourier transform Raman spectroscopy of polyacrylamide gels (PAGs) for radiation dosimetry *Phys Med Biol* **43** 3617-27
- 9) Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M and Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- 10) DeDeene Y, De Wagter C, De Newe W and Achten E 2000 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I Analysis and compensation of eddy currents *Phys. Med. Biol.* **45** 1807-23
- 11) DeDeene Y, De Wagter C, De Newe W and Achten E 2000 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II Analysis of B1-field inhomogeneity *Phys. Med. Biol.* **45** 1825-39
- 12) DeDeene Y and De Wagter C 2001 Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: Effects of temperature drift during scanning *Phys. Med. Biol.* **46** 2697-2711
- 13) De Deene Y and Baldock C 2002c Optimization of multiple spin – echo sequences for 3D polymer gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **47** 3117-41
- 14) DeDeene Y 2012 How to scan polymer gel dosimeters with MRI *J Phys Conf Ser* **440**
- 15) De Deene Y, Van de Walle R, Achten E and De Wagter C 1998 Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry *Signal Processing* **70** 85-101
- 16) Papadakis A E, Maris T G, Zacharopoulou F, Pappas E, Zacharakis G, Damilakis J 2007 An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone- based polymer gels *Phys. Med. Biol* **52** 5069-83
- 17) Maris T G, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, Papadakis A, Pagonidis K, Papanikolaou N, Karantanas A and Gourtsoyiannis N 2007 Myocardial and liver iron status using a fast T2\* quantitative MRI (T2\* qMRI) technique *Magn. Reson. Med.* **57** 742-53

- 18) Oldham M, McJury M, Baustert I B, Webb S and Leach M O 1998 Improving calibration accuracy in gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **43** 2709-20
- 19) Baldock C, Lepage M, Back S A J, Murry P J, Jayasekera P M, Porter D and Kron 2001 Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence *Phys. Med. Biol.* **46** 449-460

## **Σύγκριση Δοσιμετρικών Αποτελεσμάτων Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού με Συστήματα Πλάνου Θεραπείας**

### **8.1 Εισαγωγή**

Τα δοσιμετρικά συστήματα μας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά των κατανομών δόσης. Συγκεκριμένα, μας δίνουν την δυνατότητα να προσδιορίσουμε την μεταβολή μίας φυσικής ποσότητας, καθώς ακτινοβολείται μία συγκεκριμένη περιοχή του όγκου, ενώ οι γειτονικοί υγιείς ιστοί θα πρέπει να διατηρήσουν την λειτουργία τους. Από την άλλη όμως, είναι απαραίτητο τα συστήματα αυτά να προσδιορίζουν την δόση με ικανοποιητική ακρίβεια, ώστε να παρέχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η απαίτηση αυτή αποτελεί μία πρόκληση για την ακτινοβολία των περίπλοκων δομών του ανθρώπινου σώματος. Για αυτό τον λόγο, η ακτινοθεραπεία σήμερα βασίζεται στην χρήση περίπλοκων υπολογισμών των δόσεων ακτινοβολίας μέσω των πλάνων θεραπείας, για να προσδιοριστεί η δόση στο σώμα του ασθενή και να εξεταστεί το όφελος των διαφορών ενεργειών των δεσμών, των κατευθύνσεων τους και της έντασης τους.

Η πολυπλοκότητα της χορηγούμενης δόσης, οι παραγόμενες κατανομές και η αυστηρή απαίτηση για ακρίβεια των κατανομών, απαιτεί την χρήση μεθόδων άμεσης εξακρίβωσης των υπολογισμένων κατανομών δόσης. Σήμερα, το μόνο μέσο εξακρίβωσης των κατανομών δόσης είναι τα υπολογιστικά συστήματα, τα οποία παρέχουν τρισδιάστατους υπολογισμούς δόσης με ικανοποιητική ακρίβεια. Είναι λοιπόν απαραίτητη η χρήση και μίας άλλης μεθόδου εξακρίβωσης των κατανομών δόσης σε τρεις διαστάσεις ποσοτικά, ώστε τα δοσιμετρικά της αποτελέσματα να μπορούν να συγκριθούν με αυτά του πλάνου θεραπείας.

Το 1993 [1] δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά, η εφαρμογή μίας ποσοτικής μεθόδου σύγκρισης δοσιμετρικών κατανομών. Σύμφωνα με αυτή την τεχνική, η βέλτιστη δυνατή σύγκριση μεταξύ δύο κατανομών μπορεί να πραγματοποιηθεί όταν συνυπολογιστεί και η τοπική βάθμωση της δόσης στην εκάστοτε περιοχή ενδιαφέροντος. Ο πιο άμεσος τρόπος για την σύγκριση δύο κατανομών, για τον προσδιορισμό του ποσοστού απόκλισης μεταξύ της, είναι η αριθμητική διαφορά των τιμών δόσης. Μειονέκτημα των κατανομών διαφοράς δόσης είναι ότι είναι ευαίσθητες στις περιοχές υψηλών βαθμίδων δόσης. Αντίθετα στις περιοχές όπου οι βαθμίδες δόσης είναι μικρές, όπως στην περιοχή της παρασκιάς της δέσμης, η διαφορά στην δόση μπορεί να είναι μεγάλη αλλά κλινικά δεν θεωρείται τόσο σημαντική. Για την αξιόπιστη αξιολόγηση των αλγορίθμων υπολογισμού δόσης σε περιοχές υψηλών βαθμίδων δόσης, επινοήθηκε ο όρος «Απόσταση Συμφωνίας»

(Distance to Agreement DTA) [2, 3, 4, 5]. Το DTA είναι η απόσταση μεταξύ μίας μετρούμενης δόσης συγκεκριμένου σημείου με το πιο κοντινό αντίστοιχο σημείο μίας υπολογισμένης κατανομής δόσης ίδιας δόσης. Μία κατανομή DTA εκτιμά και προσδιορίζει την ικανότητα υπολογισμού της δόσης σε περιοχές υψηλών και χαμηλών βαθμίδων δόσης.

Η ερευνητική ομάδα του Van Dyk [1], όρισε κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση των πλάνων θεραπείας. Σύμφωνα με αυτές το εκατοστιαίο ποσοστό διαφοράς της δόσης (percent dose difference) και το DTA θα πρέπει να είναι μικρότερα από 3% και 4mm αντίστοιχα για τις δέσμες φωτονίων σε υψηλές και χαμηλές βαθμίδες δόσης. Για τις δέσμες ηλεκτρονίων, τα κριτήρια ήταν 4% και 4mm αντίστοιχα. Στην κάθε περίπτωση, θα πρέπει να εφαρμοστούν τα κριτήρια αυτά στις κατανομές της ποσοστιαίας διαφοράς δόσης και του DTA, ώστε να εντοπιστούν οι περιοχές όπου τα κριτήρια αυτά αποτυγχάνουν. Επίσης, είναι αναμενόμενο ότι στις περιοχές όπου υπάρχουν χαμηλές βαθμίδες δόσης, τα κριτήρια θα αποτυγχάνουν γιατί οι διαφορές DTA είναι πολύ μεγάλες. Έτσι η μέθοδος αξιολόγησης του πλάνου θεραπείας που προτάθηκε [1], περιελάμβανε δύο κατανομές: (α) την DTA κατανομή, όπου προσδιόριζε το μέγεθος της απόκλισης δύο σημείων ίδιας δόσης και (β) την κατανομή ποσοστιαίας διαφοράς δόσης, όπου σύγκρινε ποια από τις δύο κατανομές δόσης είναι μεγαλύτερη.

Ο έλεγχος αποτυχίας ή επιτυχίας των δύο παραπάνω κριτηρίων είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε περιοχές υψηλών και χαμηλών βαθμίδων δόσης, όταν όμως συνδυαστούν μεταξύ τους. Έτσι το 1998 [6], παρουσιάστηκε ένα λογισμικό αξιολόγησης των δύο κατανομών δόσης μεταξύ τους, το οποίο συνδύαζε την συμπληρωματική φύση των κατανομών της διαφοράς δόσης και του DTA. Το εργαλείο αυτό ονομάστηκε «σύνθετη αξιολόγηση» (composite evaluation) και με την βοήθεια του ελληνικού αλφαβήτου λέγεται  $\gamma$ -index [7]. Κατά την αξιολόγηση αυτή, οι κατανομές διαφοράς δόσης και DTA αξιολογούνται ανεξάρτητα αν ικανοποιούν το ένα ή το άλλο κριτήριο. Συγκεκριμένα, στα σημεία όπου και τα δύο κριτήρια δεν ικανοποιούνται, η σύγκριση είναι ανεπιτυχής, ενώ όταν ικανοποιούνται και τα δύο κριτήρια, η σύγκριση είναι επιτυχής. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ελεγχθεί σε ποιο από τα δύο κριτήρια είναι ευαίσθητες οι κατανομές και σε ποιο επιτυγχάνει ή \*-αποτυγχάνει.

Στην παρούσα ενότητα, θα παρουσιαστεί η σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων ενός πλάνου θεραπείας και των μετρήσεων του δοσιμετρικού συστήματος VIPAR<sup>N2V</sup> με δύο τρόπους, ποιοτικά με την χρήση των ισοδοσιακών καμπύλων και ποσοτικά μέσω του  $\gamma$ -index. Αναλυτικότερα, θα παραχθεί ένα ομοίωμα διαλύματος VIPAR<sup>N2V</sup>, που θα προσομοιάζει το εγκέφαλο, στο οποίο θα σχεδιαστούν όγκοι, που θα προσομοιάζουν γλοιώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στην συνέχεια θα επιλεχθεί το πλάνο θεραπείας με την μέγιστη κάλυψη του όγκου στόχου και θα εφαρμοστεί στο δοσίμετρο. Το δοσίμετρο θα αναγνωστεί με την χρήση ενός νέου πρωτοκόλλου απεικόνισης μαγνητικού

συντονισμού και οι υπολογισμένοι χάρτες R2 θα μετατραπούν σε χάρτες δόσης, ώστε να συγκριθούν με τις κατανομές του πλάνου θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο θα εκτιμηθεί το ποσοστό απόκλισης των δοσιμετρικών κατανομών του νέου δοσιμετρικού συστήματος και του πλάνου θεραπείας, ώστε να προσδιοριστούν τα σημεία της κατανομής στα οποία επιτυγχάνουν και αποτυγχάνουν τα δύο κριτήρια σύγκρισης.

## 8.2 Πειραματική Μέθοδος

### 8.2.1 Κατασκευή Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Η εφαρμογή του πλάνου θεραπείας για την παραγωγή τρισδιάστατων κατανομών δόσης, πραγματοποιήθηκε σε δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού. Συγκεκριμένα, παρασκευάστηκε 1.2L διαλύματος VIPAR<sup>N2V</sup> (12%T, 33%C), που περιείχε 5% w/w ζελατίνη, 8% v/v βυνιλοπυρολιδόνη, 4% w/w bisacrylamide (ουσία «συνδετήρας») και 5mM THPC («οξυγονοδεσμευτική» ουσία).

Ακολουθήθηκε η νέα διαδικασία παρασκευής [8], όπου το διάλυμα κατασκευάστηκε κάτω από συνθήκες απουσίας οξυγόνου, μέσα στον κλωβό Αργού. Αρχικά, το διπλά αποσταγμένο νερό θερμάνθηκε μέχρι τους 40°C μέσω ενός μαγνητικού αναδευτή και θερμαντήρα, μέσα στον κλωβό αργού. Τότε προστέθηκε η ζελατίνη σιγά σιγά, με συνεχή ανάδευση μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Στην συνέχεια το διάλυμα ψύχθηκε μέχρι τους 34°C και όταν σταθεροποιήθηκε η θερμοκρασία, προστέθηκε η βυνιλοπυρολιδόνη. Αμέσως μετά την πλήρη διάλυση του μονομερούς, προστέθηκε το bisacrylamide, διατηρώντας σταθερή την θερμοκρασία του διαλύματος. Τέλος, προστέθηκε το THPC και όταν το διάλυμα έγινε διαφανές τοποθετήθηκε σε δύο επιμήκη κυλινδρικά φιαλίδια των 100 mL και στο κυλινδρικό ομοίωμα που προσομοιάζε τον εγκέφαλο, όγκου 1L.

Το γέμισμα πραγματοποιήθηκε μέσα στον κλωβό αργού και τα ομοιώματα σφραγίστηκαν καλά με τα κατάλληλα καπάκια τους και με παραφιλμ. Τοποθετήθηκαν για έξι ώρες σε συνθήκες ψύξης, θερμοκρασίας 5°C για να στερεοποιηθούν. Μετά αποθηκεύτηκαν για 18 ώρες σε ψυχρό και σκοτεινό μέρος θερμοκρασίας 20°C, πριν την ακτινοβολήση τους. Οι συνθήκες θερμοκρασίας κατά την ακτινοβολήση και ανάγνωση των δοσιμέτρων ήταν ίδιες με αυτές κάτω από τις αποθηκευτήκαν, ώστε το διάλυμα να βρίσκεται σε κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας. Τα επιμήκη κυλινδρικά ομοιώματα χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή της καμπύλης βαθμονόμησης και το ομοίωμα του εγκεφάλου για την εφαρμογή του πλάνου θεραπείας.

### 8.2.2 Πλάνο Θεραπείας και Ακτινοβόληση Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

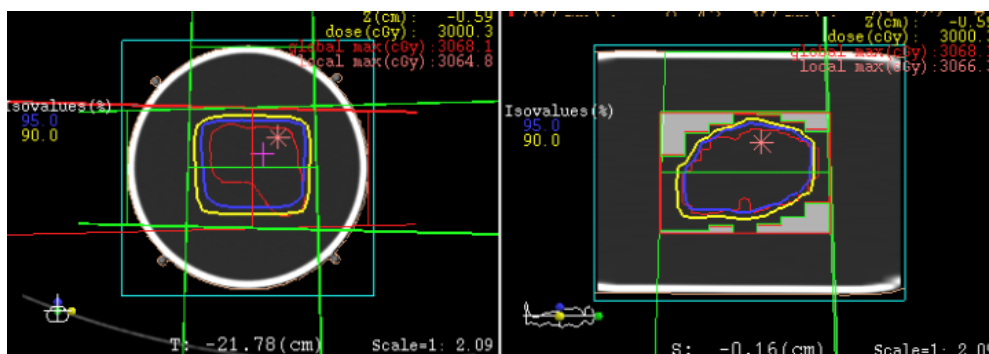
Το πλάνο θεραπείας πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας την σειρά των εικόνων που παράχθηκαν, από την σάρωση του ομοιώματος (Εικόνα 8.1) στον Υπολογιστικό Τομογράφο (SENSATION 16, SIEMENS) του Πα.Γ.Ν.Η. . Πριν την σάρωση του ομοιώματος, η οποία πραγματοποιήθηκε μία μέρα μετά την κατασκευή του, τοποθετήθηκαν στο ομοίωμα τέσσερα σημάδια, για να επιτευχθεί η ίδια ακριβώς τοποθέτηση κατά την ακτινοβόληση. Συγκεκριμένα, τοποθετήθηκαν τέσσερις κυλινδρικοί δοσομετρητές, όγκου 1mL, που περιείχαν διάλυμα νερού με σκιαγραφικό Υπολογιστικού Τομογράφου (ιώδιο) με περιεκτικότητα 0.2% v/v. Οι δοσομετρητές τοποθετήθηκαν γύρω από τον κύλινδρο σχηματίζοντας ένα τετράγωνο πλευράς 7.5cm, ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί το ισόκεντρο κατά την διάρκεια της τοποθέτησης του στον εξομοιωτή. Οι εικόνες που παράχθηκαν και μεταφερθήκαν στο σύστημα του πλάνου θεραπείας, ήταν 50, με πάχος τομής 2mm και διαστάσεις μήτρας 512 x 512.



Εικόνα 8.1: Ομοίωμα προσομοίωσης εγκεφάλου.

Το σύστημα του πλάνου θεραπείας που χρησιμοποιήθηκε, ήταν το XIO Release 4.33.02. Στις εικόνες του πλάνου σχεδιάστηκε ο όγκος-στόχος (Planning Target Volume- PTV), στο κέντρο του κυλίνδρου, έχοντας ελλειψοειδές σχήμα. Το πλάνο θεραπείας, σχεδιάστηκε ώστε να χορηγηθεί δόση 30Gy τουλάχιστον στο 95% του όγκου-στόχου PTV. Η δόση χορηγήθηκε σε δύο συνεδρίες των 15 Gy, με την χρήση τριών πεδίων ακτινοβολίας, ενός εμπρόσθιου και δύο πλάγιων. Η κάλυψη του όγκου στόχου από την ισοδοσιακή καμπύλη των 95% παρουσιάζεται στην Εικόνα 8.2.





**Εικόνα 8.2:** Η ισοδοσιακή καμπύλη των 95% (μπλε χρώμα) στον όγκο-στόχο (κόκκινο χρώμα) του πλάνου θεραπείας, στο εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο απεικόνισης.

Η ακτινοβόληση του πλάνου θεραπείας πραγματοποιήθηκε μια μέρα με την παρασκευή του δοσιμέτρου στον Γραμμικό Επιταχυντή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η) ενέργειας 6MV. Με την βοήθεια των σημαδιών, ο κύλινδρος τοποθετήθηκε όμοια με την σάρωση του στον Υπολογιστικό Τομογράφο σε απόσταση 100cm από την πηγή ακτινοβολίας. Επίσης, την ίδια μέρα πραγματοποιήθηκε και η ακτινοβόληση των δυο φιαλιδίων των 100mL για την παραγωγή της καμπύλης βαθμονόμησης, χρησιμοποιώντας την ίδια διάταξη ακτινοβόλησης όπως και στις προηγούμενες ενότητες 5.2.2. Το εύρος των δόσεων που χορηγήθηκαν ήταν από 0.5Gy μέχρι 60Gy και οι ίδιες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με την χρήση θαλάμου ιονισμού (PTW – Freiburg – Germany, 0.13 cm<sup>3</sup> – 1mm διάμετρος– 5mm μήκος) μέσα σε ομοίωμα νερού για τον προσδιορισμό των καμπύλων δόσης βάθους (Percentage Dose Depth - PDD). Οι τελευταίες θεωρήθηκαν ως δοσιμετρική αναφορά για την βαθμονόμηση των διαλυμάτων γέλης πολυμερισμού.

### **8.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και Επεξεργασία Μετρήσεων**

Τα ακτινοβολημένα ομοιώματα μετρήθηκαν με τη χρήση του συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού του Πα.Γ.Ν.Η. (Vision/ Sonata, Siemens, Germany), έντασης 1,5 T, χρησιμοποιώντας το πηνίο του σώματος για εκπομπή και το πηνίο κυκλικής πόλωσης τετραπολικής λήψης του κεφαλιού για την λήψη του σήματος. Ένα λίτρο διαλύματος NaCl τοποθετήθηκε μέσα στο πηνίο του κεφαλιού για να επιτευχθεί η ωμική φόρτωση του. Όλα τα ομοιώματα τοποθετήθηκαν στο κέντρο του πηνίου του κεφαλιού και μετρήθηκαν μία μέρα μετά την ακτινοβόληση (Εικόνα 8.3).



Εικόνα 8.3: Ανάγνωση ακτινοβολημένων δοσιμέτρων γέλης VIPAR<sup>N2V</sup>.

Η παραγωγή των παραμετρικών χαρτών T2 πραγματοποιήθηκε με την χρήση μίας νέας τρισδιάστατης ακολουθίας Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo (MEHASTE). Οι παράμετροι της ήταν: TR=2500 ms, TE=36-1230 ms σε ασύμμετρα TE διαστήματα (36, 436, 835, 1230 ms), πάχος τομής=2 mm, FOV=30x30 cm<sup>2</sup>, διαστάσεις μήτρας=512x512, NEX=16. Αρχικά, λήφθηκαν στεφανιαίες τομές των ομοιωμάτων για την παραγωγή της καμπύλης βαθμονόμησης, στις οποίες ο μικρότερος ανατομικός άξονας θεωρήθηκε ως άξονας της κωδικοποίησης της φάσης. Επίσης, για την σύγκριση των κατανομών με το πλάνο θεραπείας λήφθηκαν εγκάρσιες τομές. Η διάρκεια σάρωσης διπλασιάστηκε σε σύγκριση με την εφαρμογή της ακολουθίας αυτής στην προηγούμενη ενότητα (7.2.3 Ανάγνωση Δοσιμέτρων με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού), όπου το FOV ήταν 16.9x27 cm<sup>2</sup> και οι διαστάσεις μήτρας ήταν 256x160. Αυτό οφείλεται στην αύξηση των διαστάσεων της μήτρας και του μεγέθους του απεικονιζόμενου πεδίου, τα οποία επιλέχθηκαν όμοια με αυτά του Υπολογιστικού Τομογράφου, ώστε η ανάλυση των δύο εικόνων να είναι ίδια και να μπορεί να πραγματοποιηθεί η σύγκριση τους. Τέλος, επισημαίνεται ότι κατά την διάρκεια της σάρωσης η θερμοκρασία παρέμεινε σταθερή στους 20<sup>0</sup>C, όμοια με αυτή της ακτινοβολήσης και φύλαξης, για να διατηρηθεί η κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας.

Οι εικόνες που παράχθηκαν από το σύστημα AMΣ μεταφέρθηκαν σε ένα σταθμό εργασίας PACS (EvoRad, Athens, Greece) για μετά- επεξεργασία. Ένας σταθμισμένος αλγόριθμος γραμμικής προσαρμογής αξιοποιήθηκε για την τελική ανακατασκευή παραμετρικών πινάκων τιμών T2. Οι παραμετρικοί πίνακες T2 παράχθηκαν με την προσαρμογή μίας εκθετικής καμπύλης εξασθένισης πάνω σε κάθε στοιχειώδες τμήμα όγκου (voxel) των εικόνων βάσης (voxel by voxel basis). Οι καμπύλες αποκατάστασης T2 επεξεργάστηκαν θεωρώντας μία μονοεκθετική συμπεριφορά εξασθένισης σήματος με την ταυτόχρονη ύπαρξη θορύβου. Ο θόρυβος αντιπροσωπεύει τον πραγματικό θόρυβο υποστρώματος για όλη την συστοιχία των εικόνων και εκτιμάται από μία περιοχή ενδιαφέροντος που τοποθετείται στο περιθώριο της εικόνας της τελευταίας ηχούς στην συστοιχία των 32 εικόνων. Σε αυτή την μέθοδο, κάθε σημείο της καμπύλης σταθμίζεται

αντιστρόφως ανάλογα με το τετράγωνο της μετρούμενης διασποράς του [9]. Η πρώτη ηχώ εξαιρέθηκε από την τελική ανακατασκευή των παραμετρικών πινάκων T2 για την απομάκρυνση του σήματος με έλλειψη ισορροπίας.

#### 8.2.4 Μέθοδος Αξιολόγησης «γ-index»

Ο Low [6, 7] επισημοποίησε την μέθοδο αξιολόγησης και των χωρικών και των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών δυο κατανομών, μέσω της σύγκρισης τους με την μέθοδο επεξεργασίας «γ» (γ index). Η σύγκριση γ πραγματοποιείται μεταξύ δύο χαρτών δόσης: (α)μίας κατανομής που θεωρείται ως «αναφορά» (reference plan), που συνήθως είναι η κατανομή δόσης του πλάνου θεραπείας και (β) μίας άλλης κατανομής που πρόκειται να «αξιολογηθεί» (evaluated plan), η οποία προκύπτει από την χρήση δυσδιάστατων ή τρισδιάστατων δοσιμετρικών συστημάτων. Η κατανομή αναφοράς θεωρείται ότι είναι η πραγματική κατανομή δόσης, ενώ η κατανομή αξιολόγησης συγκρίνεται με αυτή της αναφοράς. Κάθε σημείο της κατανομής αξιολόγησης έχει μία χαρακτηριστική τιμή γ, η οποία προσδιορίζει την συμφωνία του σημείου αυτού με το αντίστοιχο της κατανομής αναφοράς. Για κάθε ζεύγος σημείων των δύο κατανομών ορίζεται η ευκλείδεια απόσταση Γ, στους κανονικοποιημένους άξονες της απόστασης και της δόσης, όπου η απόσταση και η δόση στους άξονες έχει διαιρεθεί με τα κριτήρια DTA και διαφοράς δόσης αντίστοιχα και υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{|\vec{r}_e - \vec{r}_r|^2}{\Delta d^2} + \frac{[D_e(\vec{r}_e) - D_r(\vec{r}_r)]^2}{\Delta D^2}} \quad (1),$$

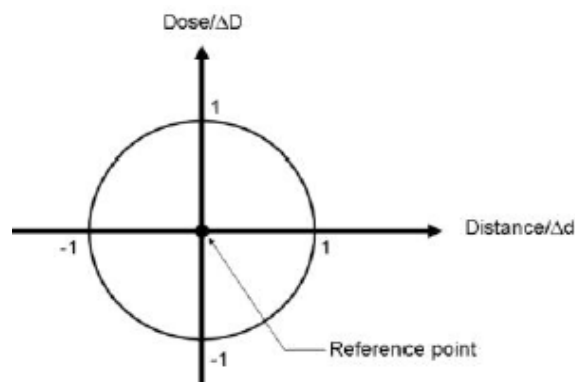
όπου  $\vec{r}_e$  και  $\vec{r}_r$  είναι τα διανύσματα θέσης της κατανομής αξιολόγησης (e=evaluated) και της κατανομής αναφοράς (r=reference) αντίστοιχα,  $D_e(\vec{r}_e)$  και  $D_r(\vec{r}_r)$  είναι οι τιμές της δόσης αξιολόγησης και αναφοράς αντίστοιχα και  $\Delta d$  και  $\Delta D$  είναι οι τιμές των κριτηρίων DTA και διαφοράς δόσης, αντίστοιχα. Τα κριτήρια DTA και διαφοράς δόσης συνήθως έχουν τιμές 3mm και 3% αντίστοιχα. Η γενικευμένη συνάρτηση Γ, μπορεί να υπολογιστεί για κάθε ζεύγος  $\vec{r}_e$  και  $\vec{r}_r$  για κάθε σημείο αναφοράς, δηλαδή υπάρχουν άπειρες τιμές αυτής της συνάρτησης. Από αυτές τις τιμές επιλέγεται η ελάχιστη τιμή της Γ και ορίζεται ως «γ».

$$\gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \min\{\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)\} \forall \{\vec{r}_e\} \quad (2).$$

Η σχέση αυτή δηλώνει ότι το γ είναι η ελάχιστη τιμή της συνάρτησης Γ των δύο συγκρινόμενων κατανομών [10].

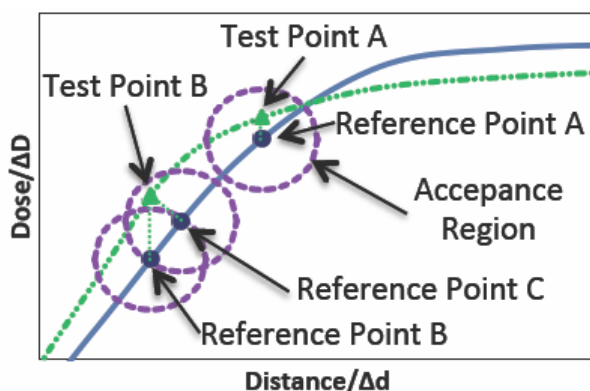
Αναλυτικότερα, η συνάρτηση γ ορίζεται ως η ελάχιστη απόσταση μεταξύ δύο κατανομών στον δυσδιάστατο χώρο της θέσης και της δόσης. Οι άξονες αυτοί είναι κανονικοποιημένοι από τα κριτήρια DTA και διαφοράς δόσης, τα οποία επιλέγονται ανάλογα με τις εκάστοτε κλινικές ανάγκες. Έτσι η απόσταση που αντιστοιχεί στο  $\Delta d$  είναι ίση με την μονάδα, ενώ στον άξονα της δόσης, η τιμή που αντιστοιχεί στο  $\Delta D$

είναι ίση με την μονάδα. Θεωρώντας ότι τα κριτήρια DTA και διαφοράς δόσης είναι ίσα με την μονάδα, ανάλογα με τις διαστάσεις του χώρου ορίζεται ένας κύκλος (Εικόνα 8.4) ή μία έλλειψη, η οποία αποτελεί το όριο για την σύγκριση των δύο κατανομών. Όταν το όριο ικανοποιείται το σημείο που προκύπτει από την εξίσωση (1), βρίσκεται μέσα στον κύκλο, ενώ όταν τα κριτήρια δεν ικανοποιούνται βρίσκεται εκτός.



Εικόνα 8.4: Σχηματική περιγραφή του ορισμού των κριτηρίων του  $\gamma$  index

Στην εικόνα 8.5, παρουσιάζεται ένα παράδειγμα σύγκρισης δύο κατανομών με το  $\gamma$  index [11]. Όταν το  $\gamma \leq 1$ , τότε οι δύο κατανομές συμφωνούν μέσα στα προκαθορισμένα κριτήρια. Αντίθετα, όταν το  $\gamma \geq 1$  τότε το σημείο της κατανομής αξιολόγησης δεν ανήκει μέσα στον κύκλο και σε αυτή την περιοχή οι δύο κατανομές δεν συμφωνούν. Για παράδειγμα, όταν το  $\gamma=1.5$  σημαίνει ότι το κριτήριο αποτυγχάνει κατά 50%, δηλαδή αντιστοιχεί σε απόκλιση 1.5% ή 1.5mm για κριτήρια 3%/3mm δόσης/DTA ή σε απόκλιση 1% ή 1mm για κριτήρια 2%/2mm δόσης/DTA.



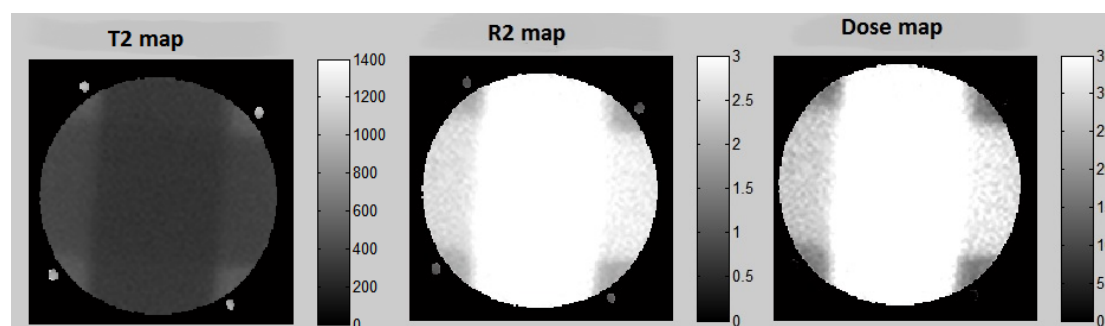
Εικόνα 8.5: Μονοδιάστατη απεικόνιση του ελέγχου  $\gamma$  (μπλε γραμμή = σημεία αναφοράς, πράσινη γραμμή= σημεία αξιολόγησης, μωβ γραμμή= κριτήρια αξιολόγησης).

### 8.2.5 Σύγκριση Δοσιμετρικών Αποτελεσμάτων Πλάνου Θεραπείας και Δοσιμέτρων Γέλης Πολυμερισμού

Η σύγκριση των δύο κατανομών πραγματοποιήθηκε με δύο τρόπους: (α) ποιοτικά με την χρήση των ισοδοσιακών καμπύλων και (β) ποσοτικά με την χρήση του «γ»index. Η ποιοτική σύγκριση έγινε με την χρήση κατάλληλου κώδικα στο Matlab<sup>®</sup> (Mathworks, Inc), όπου αρχικά οι κατανομές μετατράπηκαν σε δυσδιάστατους πίνακες και μετά σχεδιάστηκαν οι ισοδοσιακές των 80%, των 70%, των 40% και των 20%. Η ποσοτική σύγκριση «γ», επίσης πραγματοποιήθηκε στο Matlab<sup>®</sup> (Mathworks, Inc) ακολουθώντας μία σειρά διαδικασιών για την κατάλληλη επεξεργασία των κατανομών [14, 15] και συντάσσοντας κατάλληλο κώδικα σύγκρισης σύμφωνα με τον ορισμό της συνάρτησης γ [1,6,7,12]. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια [6]:

- (α) την μετατροπή των εικόνων του πλάνου θεραπείας σε ASCII files,
- (β) την δημιουργία παραμετρικών πινάκων δόσης του VIPAR<sup>N2V</sup> από τις παραμετρικές εικόνες T2,
- (γ) την επαναδειγματοληψία των υπολογισμένων και των μετρούμενων κατανομών δόσης για την δημιουργία πινάκων δεδομένων ίδιων διαστάσεων,
- (δ) τον υπολογισμό της διαφοράς της θέσης DTA και κανονικοποίηση των τιμών αυτών και
- (ε) την παραγωγή σύνθετης κατανομής σύγκρισης «γ» σύμφωνα με τα δύο κριτήρια.

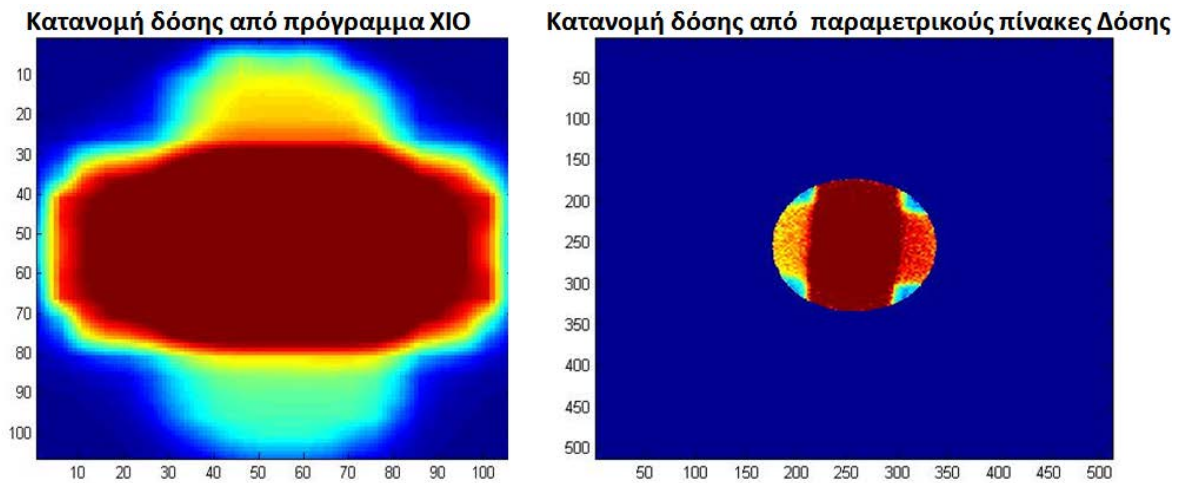
Αρχικά, πάρθηκαν οι υπολογισμένες κατανομές του πλάνου θεραπείας σε αρχεία ASCII για να μπορούν να συγκριθούν με τα αντίστοιχης μορφής αρχεία των υπολογισμένων κατανομών δόσης από τους παραμετρικούς χάρτες T2 στο Matlab<sup>®</sup>. Η σύγκριση των δεδομένων από τις δύο κατανομές πραγματοποιήθηκε με την χρήση των τεσσάρων σημαδιών των εικόνων του Υπολογιστικού Τομογράφου του πλάνου θεραπείας και του Συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού.



Εικόνα 8.6: Παραμετρικοί χάρτες α)T2, β)R2 και γ)Δόσης του πλάνου θεραπείας.

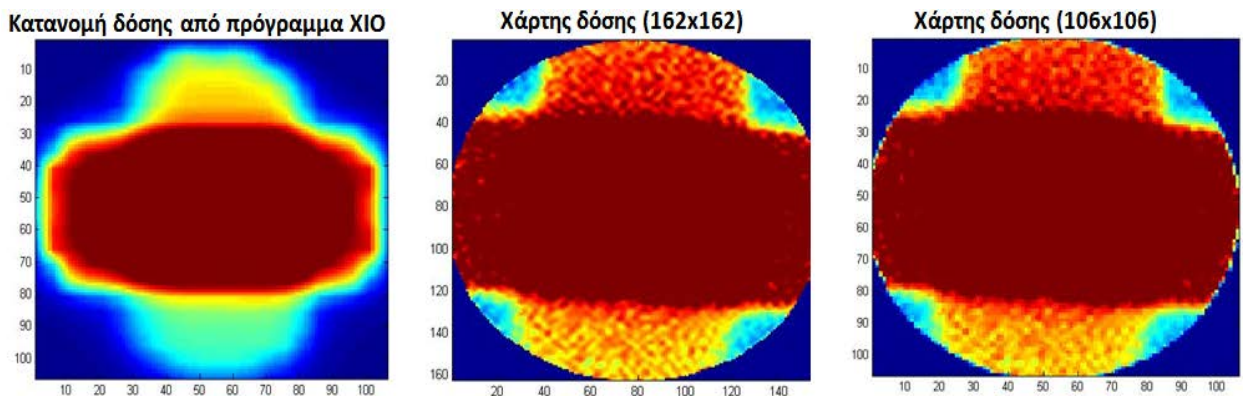
Οι πίνακες αξιολόγησης δόσης του VIPAR<sup>N2V</sup> (dose distribution of the evaluated method) δημιουργήθηκαν από την ανακατασκευή των παραμετρικών πινάκων R2 ( $R2=1/T2$ ) που παράχθηκαν από την χρήση του σταθμισμένου αλγόριθμου προσαρμογής στις εικόνες βάσης T2. Οι πίνακες R2 που παράχθηκαν μετασχηματίστηκαν σε πίνακες δόσης με την χρήση της εξίσωσης βαθμονόμησης

( $R_2 = \alpha D + R_{2_0}$ ), που προέκυψε από την ακτινοβολή των φιαλιδίων βαθμονόμησης (Εικόνα 8.6). Συγκεκριμένα από την καμπύλη βαθμονόμησης προσδιορίστηκαν οι τιμές της ευαισθησίας ( $\alpha$ ) και της αρχικής τιμής ( $R_{2_0}$ ).



Εικόνα 8.7: Κατανομή δόσης από το πλάνο θεραπείας ΧΙΟ και από τους παραμετρικούς πίνακες δόσης.

Βασική προϋπόθεση για την σύγκριση των κατανομών δόσης του πλάνου θεραπείας (reference distribution) και του δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού (evaluated distribution) είναι οι πίνακες των δεδομένων τους να έχουν τις ίδιες διαστάσεις. Όπως φαίνεται στην εικόνα 8.7, οι διαστάσεις του πίνακα από το πλάνο θεραπείας είναι 106x106, ενώ του δοσιμέτρου 512x512. Έτσι λοιπόν είναι απαραίτητο οι παραμετρικοί χάρτες δόσης να ανακατασκευαστούν ώστε να έχουν το ίδιο πλήθος εικονοστοιχείων (pixels) και την ίδια ανάλυση (pixel/mm). Η ανακατασκευή αυτή πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια: (α) επιλέχθηκε η περιοχή του πίνακα που περιελάμβανε την ίδια περιοχή ενδιαφέροντος με τον υπολογισμένο χάρτη και (β) ανακατασκευάστηκε το μέρος του επιλεγμένου πίνακα ώστε να έχει τις ίδιες διαστάσεις με τον υπολογισμένο πίνακα (Εικόνα 8.8). Τέλος συντάχθηκε κώδικας για την σύγκριση «γ» και παράχθηκε η κατανομή «γ».

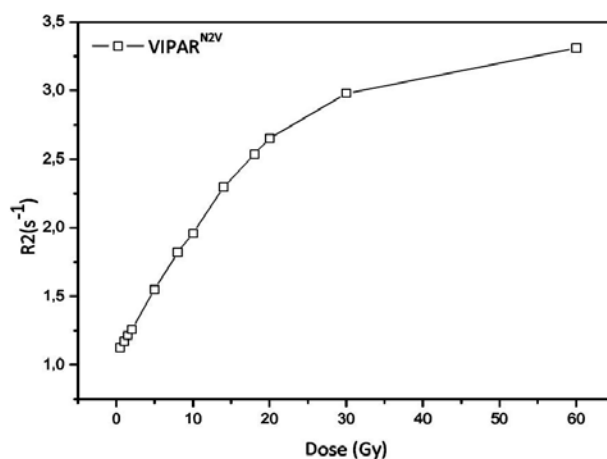


Εικόνα 8.8: Κατανομές δόσης από i) το πλάνο θεραπείας, ii) από το δοσίμετρο χωρίς επεξεργασία και iii) από το δοσίμετρο με ανακατασκευή των δεδομένων.

## 8.3 Αποτελέσματα

### 8.3.1 Καμπύλη Βαθμονόμησης VIPAR<sup>N2V</sup>

Η καμπύλη απόκρισης δόσης του δοσιμέτρου γέλης πολυμερισμού VIPAR<sup>N2V</sup> παρουσιάζεται στην εικόνα 8.9. Είναι φανερό ότι το δοσίμετρο εμφανίζει γραμμική απόκριση στην δόση για το εύρος δόσεων από 1 Gy μέχρι 30 Gy.



Εικόνα 8.9: Απόκριση δόσης του VIPAR<sup>N2V</sup> μία μέρα μετά την ακτινοβολήση.

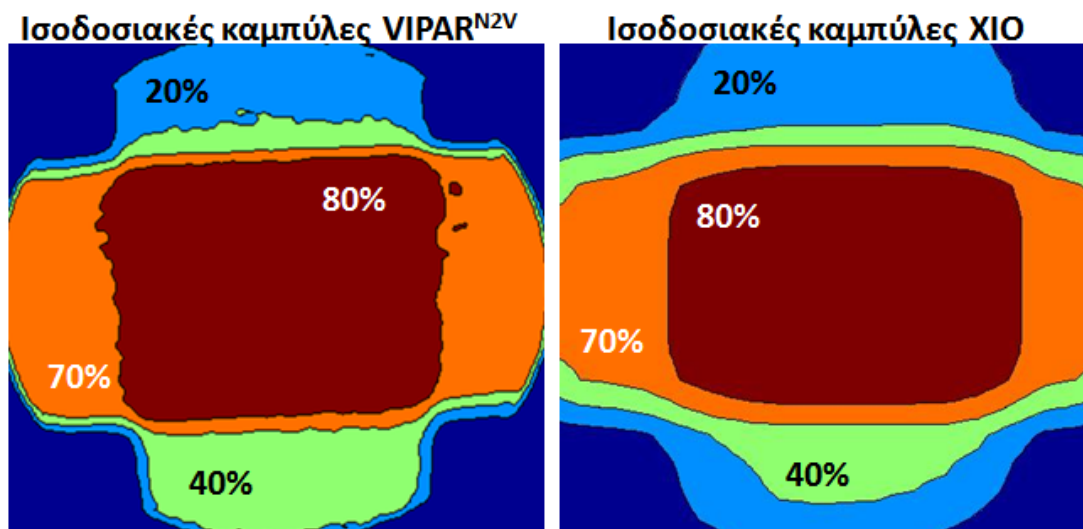
Η γραμμική προσαρμογή των τιμών δόσης και R2 εφαρμόστηκε στην γραμμική περιοχή απόκρισης του δοσιμέτρου (0.5-30 Gy), σύμφωνα με την εξίσωση  $R2(D)=\alpha D+R2_0$ . Η διαδικασία βαθμονόμησης για το VIPAR<sup>N2V</sup> αποκάλυψε ότι η ευαισθησία της δόσης είναι :  $\alpha= (0.068\pm 0.004) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  και η αρχική τιμή  $R2_0$  είναι :  $R2_0= (1.188\pm 0.058) \text{ s}^{-1}$ . Οι τιμές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την παράγωγη των παραμετρικών πινάκων δόσης, του πλάνου θεραπείας.

### 8.3.2 Σύγκριση Δοσιμετρικών Κατανομών

Στις εικόνες 8.6, 8.7 παρουσιάζονται οι μετρούμενες κατανομές δόσης από το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού για την εγκάρσια κεντρική τομή του όγκου-στόχου. Στις εικόνες αυτές, σχεδιάστηκαν οι ισοδοσιακές καμπύλες των 80% (κόκκινη), 70% (πορτοκαλή), 40% (πράσινη) και 20% (μπλε), οι οποίες συγκρίθηκαν ποιοτικά με τις αντίστοιχες ισοδοσιακές του πλάνου θεραπείας (Εικόνα 8.10). Σημειώνεται ότι, το κεντρικό εικονοστοιχείο και των δύο πινάκων θεωρήθηκε το ισόκεντρο του όγκου-στόχου.

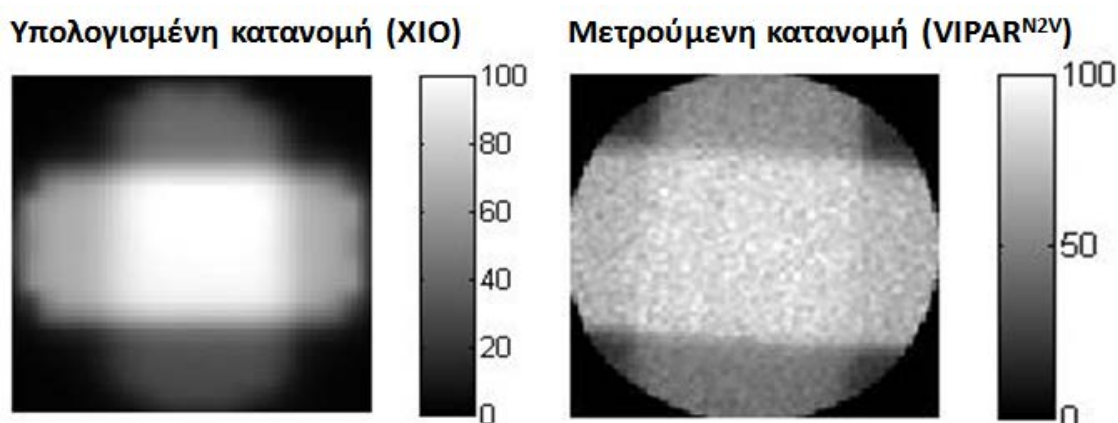
Από την σύγκριση των ισοδοσιακών καμπύλων (Εικόνα 8.10), φαίνεται ότι και οι δύο ισοδοσιακές 80% καλύπτουν τον όγκο-στόχο και παρουσιάζουν μεγάλη συμφωνία στο κέντρο του όγκου-στόχου. Επίσης, στις ισοδοσιακές του δοσιμέτρου γέλης παρατηρείται ένα άπλωμα σε σύγκριση με το πλάνο θεραπείας. Μάλιστα, στα

πλευρικά σημεία εισόδου των δεσμών η ισοδοσιακή των 70% έχει απλωθεί, όπως και η ισοδοσιακή των 40% έχει κατέβει προς τα κάτω.



Εικόνα 8.10: Ισοδοσιακές καμπύλες πλάνου θεραπείας και δοσιμέτρου VIPAR<sup>N2V</sup> στην κεντρική τομή του όγκου-στόχου.

Στην συνέχεια, οι δύο κατανομές δόσεις συγκρίθηκαν και ποσοτικά με την χρήση του «γ» index χρησιμοποιώντας τα κριτήρια 3% / 3mm. Στην εικόνα 8.11 παρουσιάζονται οι δύο συγκρινόμενες κατανομές μετά από κατάλληλη επεξεργασία και στην εικόνα 8.12 η παραγόμενη κατανομή «γ». Οι υπολογισμοί «γ» έδειξαν ότι στην περιοχή του όγκου- στόχου το 95% των εικονοστοιχείων είχε τιμή  $\gamma < 1$ , ικανοποιώντας τα κριτήρια σύγκρισης 3% / 3mm. Στα όρια των πεδίων ακτινοβολήσης, η τιμή  $\gamma$  κυμαινόταν από 0.8 μέχρι 2.00, εξαιτίας των βαθμίδων δόσης στις περιοχές αυτές, με συνέπεια η κατανομή «γ» να παρουσιάζει κυματισμούς.

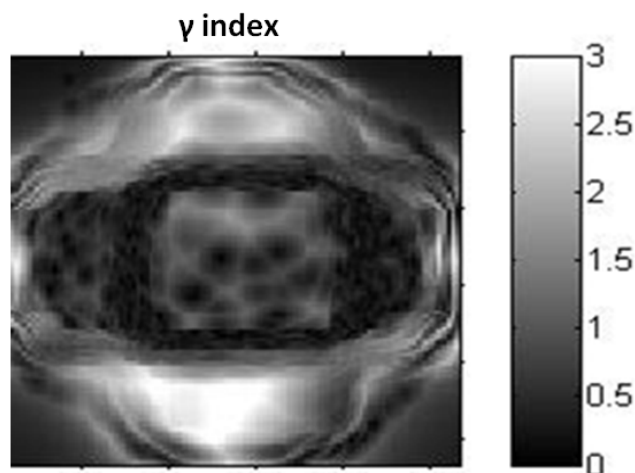


Εικόνα 8.11: Σύγκριση δοσιμετρικών κατανομών από το πλάνο θεραπείας και το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού για την ίδια εγκάρσια τομή του ομοιώματος.

Η μεγαλύτερη απόκλιση των δύο κατανομών ( $\gamma=3.00$ ) παρουσιάστηκε στο κάτω μέρος των κατανομών, στην περιοχή αυτή συγκλίνουν και τα τρία πεδία



ακτινοβόλησης. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και από την σύγκριση των ισοδοσιακών καμπύλων, όπου η 40% έχει κατέβει αρκετά.



Εικόνα 8.12: Κατανομή «γ» στην εγκάρσια κεντρική τομή του όγκου στόχου με κριτήρια αποδοχής 3% διαφορά δόσης και 3mm DTA.

#### 8.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα της ποιοτικής (ισοδοσιακές καμπύλες) και της ποσοτικής («γ» index) σύγκρισης των δύο κατανομών συμφωνούν μεταξύ τους. Σύμφωνα με αυτά, η μετρούμενη δοσιμετρική κατανομή συμφωνεί με την υπολογισμένη για την περιοχή του όγκου- στόχου ικανοποιώντας τα κριτήρια σύγκρισης (3% / 3mm). Αποκλίσεις στις δύο κατανομές εμφανίζονται στα όρια των πεδίων ακτινοβόλησης και στην περιοχή σύγκλισης τους. Παρόμοια αποτελέσματα, έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες [15, 16, 17, 18, 19], όπου παρατηρούνται αποκλίσεις στις δύο κατανομές στις περιοχές βάθμωσης της δόσης, εμφανίζοντας κυματισμούς στα όρια των πεδίων. Μία πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού [15], είναι η διάχυση των μονομερών μορίων από περιοχές υψηλών δόσεων σε περιοχές χαμηλών, όπου τελικά σχηματίζονται μεγάλα πολυμερή μόρια. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί μία πιθανή αιτία για το άπλωμα των ισοδοσιακών. Μάλιστα, σε μελέτες όπου η βάθμωση της δόσης είναι μεγάλη (IMAT treatment [15]), προτείνεται τα κριτήρια σύγκρισης των δύο κατανομών να είναι μεγαλύτερα από 3% / 3mm (4% / 5mm). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το άπλωμα των ισοδοσιακών μπορεί να προέρχεται και από την συνέχιση της αντίδρασης πολυμερισμού και μετά την ακτινοβόληση, η οποία μπορεί να διαρκέσει ακόμα και εβδομάδες [20, 21].

Εκτός όμως από τις αιτίες χημικής φύσεως, οι αποκλίσεις των δύο κατανομών μπορεί να οφείλονται και στην επεξεργασία που δέχτηκαν για να συγκριθούν ποσοτικά με το «γ» index. Σημειώνεται ότι αρχικά οι δύο κατανομές είχαν διαφορετική ανάλυση, η κατανομή του πλάνου θεραπείας είχε την μικρότερη ανάλυση. Η διαδικασία επεξεργασίας που εφαρμόστηκε για να αποκτήσουν την ίδια

ανάλυση και οι δύο κατανομές μπορεί να εισάγει αβεβαιότητα στην τελική κατανομή.

Αρκετοί ερευνητές [12, 13] θεωρούν ότι μία άλλη πηγή προέλευσης των αποκλίσεων στις περιοχές βάρθρωσης της δόσης είναι η ύπαρξη θορύβου στις μετρούμενες κατανομές. Συγκεκριμένα, η ύπαρξη θορύβου μειώνει τις τιμές «γ» με αποτέλεσμα η σύγκριση να μην είναι αποδοτική. Για αυτό το λόγο, είναι απαραίτητη η αφαίρεση του θορύβου από τους παραμετρικούς πίνακες δόσης. Σύμφωνα με μία μελέτη του 2012 [11], οι ψευδενδείξεις των κατανομών μπορεί να περιοριστούν με την αύξηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας των εικόνων. Μάλιστα, παρουσιάστηκαν μελέτες [12, 13] όπου αποδείχτηκε ότι η αύξηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας των εικόνων περιορίζει τις ψευδενδείξεις και κατά συνέπεια οδηγεί σε μία πιο αξιόπιστη σύγκριση των δύο κατανομών. Επιπλέον, προτείνεται η χρήση κατάλληλης προσαρμογής των δεδομένων για την αύξηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας τους. Στην παρούσα μελέτη, η παραγωγή των παραμετρικών πινάκων T2 βασίστηκε στην χρήση ενός σταθμισμένου αλγόριθμου προσαρμογής των τιμών T2, όπου από την κάθε μέτρηση T2 αφαιρέθηκε ο θόρυβος της εικόνας και η καθεμία σταθμίστηκε με χρήση του ίδιου του σφάλματος της για μεγαλύτερη ακρίβεια. Ιδιαίτερη προσοχή [11] θα πρέπει να δίνεται στην επιλογή των κριτηρίων αξιολόγησης, ώστε να είναι συγκρίσιμα με την εκάστοτε ανάλυση, διότι είναι άτοπο να χρησιμοποιούνται κριτήρια μικρότερα από την ανάλυση των εικόνων. Στην μελέτη αυτή, το κριτήριο απόκλισης θέσης ήταν 3mm και το κάθε εικονοστοιχείο είχε διαστάσεις 1,17mm.

Η αρχική περιγραφή της σύγκρισης «γ» [6, 12] όρισε τα κριτήρια σύγκρισης των δύο κατανομών να είναι 3% (διαφορά δόσης) και 3mm (Distance To Agreement) για το κάθε σημείο τους. Παρόλα αυτά στην κλινική πράξη είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εξετάζεται σε ποια σημεία είναι σημαντική η υπέρβαση των ορίων. Για παράδειγμα [11] η διαφορά δόσης μεγαλύτερη από 3% σε περιοχές χαμηλών δόσεων δεν έχει μεγάλη κλινική συνέπεια, ενώ η διαφορά απόστασης- DTA είναι ιδιαίτερα σημαντικό να μην υπερβαίνει τα κριτήρια σε κρίσιμες περιοχές, όπως στον όγκο- στόχο. Επομένως, τα κριτήρια σύγκρισης θα πρέπει να επιλέγονται και να ελέγχονται ανάλογα με τον όγκο- στόχο και τα κρίσιμα όργανα. Ολοκληρώνοντας, τονίζουμε ότι κατά την σύγκριση των δύο κατανομών, η υπολογισμένη κατανομή (πλάνο θεραπείας) θεωρείται η αναφορά και η σωστή για την σύγκριση.

## 8.5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάστηκε η ποιοτική και ποσοτική σύγκριση της υπολογισμένης κατανομής δόσης από το πλάνο θεραπείας (reference plan) με την μετρούμενη κατανομή δόσης από το δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού VIPAR<sup>N2V</sup> (evaluated plan). Από την παραπάνω ανάλυση καταλήξαμε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η κατανομή «γ» αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την ποσοτική σύγκριση δύο δοσιμετρικών κατανομών, ενώ οι ισοδοσιακές καμπύλες αποτελούν εργαλείο για την ποιοτική σύγκριση τους. Τα αποτελέσματα και των δύο συγκρίσεων συμφωνούν μεταξύ τους.
- Και οι δύο κατανομές συμφωνούν στην κάλυψη του όγκου- στόχου. Οι περιοχές στις οποίες δεν συγκλίνουν είναι στα όρια των πεδίων, όπου παρατηρείται ένα άπλωμα της ισοδοσιακής καμπύλης των 70% και ένα κατέβασμα της ισοδοσιακής των 40%.
- Οι λόγοι απόκλισης των δύο κατανομών μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: (α) στους λόγους χημικής φύσεως και (β) στους λόγους επεξεργασίας των κατανομών. Οι χημικοί λόγοι περιλαμβάνουν τα φαινόμενα διάχυσης των μονομερών μορίων από περιοχές χαμηλών δόσεων σε περιοχές υψηλών και την συνέχιση της αντίδρασης πολυμερισμού του δοσιμέτρου μετά την ακτινοβόληση. Οι αποκλίσεις λόγω επεξεργασίας σχετίζονται με την αλλαγή της ανάλυσης των κατανομών και με την ύπαρξη του θορύβου στις μετρούμενες εικόνες.
- Η σύγκριση των δύο κατανομών είναι αξιόπιστη, όταν η ανάλυση των εικόνων είναι η μέγιστη δυνατή και αφαιρεθεί όσο γίνεται περισσότερο ο θόρυβος στις μετρούμενες κατανομές δόσης.
- Τα κριτήρια σύγκρισης των κατανομών θα πρέπει να επιλέγονται σε σχέση με την ανάλυση των αρχικών εικόνων καθώς και με τις εκάστοτε κλινικές απαιτήσεις.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Van Dyk J, Barnett RB, Cygler JE, Shragge PC 1993 Commissioning and quality assurance of treatment planning computers *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **26** 261-273
- 2) Hogstrom KR, Mills MD, Meyer JA, Palta JR, Mellenberg DE, Moez RT, Fields RS 1984 Dosimetric evaluation of a pencil-beam algorithm for electrons employing a two-dimensional heterogeneity correction *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **10** 561-569
- 3) ICRU 1987 Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high-energy photons and electrons *Report No 42* (Bethesda, MD: ICRU)
- 4) Dahlin H, Lamm IL, Landberg T, Levernes S, Uslo N 1983 User requirements on CT based computerized dose planning systems in radiotherapy *Acta Radiol Oncol* **22** 398-411
- 5) Shiu AS, Tung S, Hogstrom KR, Wong JW, Gerber RL, Harms WB, Purdy JA, TenHaken RK, McShan DL, Fraass BA 1992 Verification data for electron beam dose algorithms *Med Phys* **19** 623-636
- 6) Harms WB, Low DA, Wong JW, Purdy JA 1998 A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms *Med Phys* **25** 1830-1836
- 7) Low DA 2010 Gamma dose distribution evaluation tool *J Physics Conf Series* **250** 349-359
- 8) Chain J N M, Jirasek A, Schreiner L J and McAuley K B 2011 Cosolvent-free polymer gel dosimeters with improved dose sensitivity and resolution for x-ray CT dose response *Phys. Med. Biol.* **56** 2091-2102
- 9) Maris T G, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, Papadakis A, Pagonidis K, Papanikolaou N, Karantanas A and Gourtsoyiannis N 2007 Myocardial and liver iron status using a fast T2\* quantitative MRI (T2\*<sub>qMRI</sub>) technique *Magn. Reson. Med.* **57** 742-53
- 10) Low DA, Dempsey JF, Venkatesan R, Mutic S, Markman J, Haacke EM, Purdy JA 1999 Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for the intensity-modulated radiation therapy *Med Phys* **26** 1542-1551
- 11) Schneider LJ, Holmes O, Salomons G 2012 Analysis and evaluation of planned and delivered dose distributions: practical concerns with  $\gamma$ - and x-evaluations *J Phys Conf Ser* **440**
- 12) Jiang S B, Sharp T, Neicu T, Berbeco R I, Flampouri S, Bortfeld T 2006 On dose distribution comparison *Phys Med Biol* **51** 224-230
- 13) Low D A, Dempsey J F 2003 Evaluation of the gamma dose distribution comparison method *Med Phys* **30** 2455-2464
- 14) Depuydt T, Van Esch A, Huyskens D P 2002 A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation *Radio Onco* **62** 309-319
- 15) Vergote K, De Deene Y, Duthoy W, De Gersem W, De Neve W, Achten E, De Wagter C 2005 Validation and application of polymer gel dosimetry for the dose verification of an intensity-modulated arc therapy (IMAT) treatment *Phys Med Biol* **49** 287-305
- 16) De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W, Achten E 1998 Three-dimensional dosimetry using polymer gels and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head and neck cancer *Radiotherap Oncol* **48** 283-91
- 17) Jiang S B, Sharp G C, Neicu T, Berbeco R I, Flampouri S, Bortfeld T 2006 On dose distribution comparison *Phys Med Biol* **51** 759-776

- 18) Sandilos P, Angelopoulos A, Baras P, Dardoufas K, Karaiskos P, Kipouros P, Kozicki M, Rosiak J, Sakelliou L, Seimenis I, Vlachos L 2004 Dose verification in clinical imrt prostate incidents *J Radiat Oncol Biol Phys* **59** 1540-1547
- 19) Pavoti JF, Pike TL, Snow J, DeWerd L, Baffa O 2012 Tomotherapy dose distribution verification using MAGIC-f polymer gel dosimetry *Med Phys* **39** 2877-2884
- 20) De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E and De Neve W 2000 An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter *Phys Med Biol* **45** 859-78
- 21) McJury M, Oldham M, Leach M O and Webb S 1999 Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long – term stabilit. *Phys Med Biol* **44** 1863-73

**Ανασυνθετική Κανονικοποίηση- Συγχώνευση Εικόνων Απεικόνισης  
Μαγνητικού Συντονισμού, Υπολογιστικού Τομογράφου και  
Παραμετρικών Χαρτών Δόσης για Χρήση τους στο Πλάνο Θεραπείας**

### **9.1 Εισαγωγή**

Οι απεικονιστικές τεχνικές όπως, η Υπολογιστική Τομογραφία (ΥΤ) η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ), παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες για τη θέση και το χαρακτηρισμό των καρκινικών και των υγιών ιστών. Οι τεχνολογικές εξελίξεις των τεχνικών αυτών μαζί με τις δυνατότητες του γραμμικού επιταχυντή, τους σταθμούς εργασίας και τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας έχουν συνεισφέρει στην εύρεση βελτιωμένων και πολύπλοκων μεθόδων για την ακτινοθεραπεία ασθενών. Την τελευταία δεκαετία, η ανάπτυξη της σύμμορφης ακτινοθεραπείας με τη χρήση του πλάνου θεραπείας απαιτεί την χρήση τεχνικών υψηλής ακρίβειας για τον προσδιορισμό των όγκων στόχων και την προστασία των γειτονικών υγιών ιστών. Έχει παρατηρηθεί ότι την τελευταία εικοσαετία [1], η χρήση της ΥΤ στον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας έχει παίξει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Συγκεκριμένα, με την πάροδο του χρόνου σημειώνεται μία μείωση στην επιβάρυνση των υγιών γειτονικών ιστών και ταυτόχρονα μία αύξηση στη δόση στον όγκο-στόχο, ώστε να μειώνεται η τοξικότητα της ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς και να ελέγχεται πιο αποτελεσματικά ο όγκος-στόχος.

Από το 1993, το πλάνο θεραπείας βασίζεται στη χρήση συγκεκριμένων ανατομικών δομών, όπως το GTV, CTV, PTV [2, 3]. Ακόμα όμως και στην τεχνική της Ακτινοθεραπείας Διαμορφούμενης Έντασης Δέσμης (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT), υπάρχουν πάλι υγιή όργανα που εκτίθενται στην ακτινοβολία κατά την θεραπεία. Βασικό συστατικό της τρισδιάστατης ακτινοθεραπείας με τη χρήση του πλάνου θεραπείας, είναι η ΥΤ, η οποία έχει την ικανότητα να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πυκνότητα των ηλεκτρονίων των ιστών. Δυστυχώς όμως από την αρχή της χρήσης της ΥΤ στον σχεδιασμό θεραπείας, παρουσιάστηκε η αδυναμία της στην παροχή πληροφοριών μεταξύ μαλακών ιστών. Έτσι φάνηκε η αναγκαιότητα ενσωμάτωσης και των πληροφοριών των μαλακών μορίων που παρέχει η ΑΜΣ, για τον ακριβή προσδιορισμό του όγκου- στόχου [4, 5].

Κύριο πλεονέκτημα της ΑΜΣ, συγκρινόμενη με την ΥΤ είναι η ιδιαίτερη ικανότητα της να χαρακτηρίσει και να παρουσιάσει τα μαλακά μόρια. Η αντίθεση μεταξύ των μαλακών μορίων μπορεί να βελτιωθεί με την επιλογή των κατάλληλων

παραμέτρων των ακολουθιών παλμών, ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί η έκταση και τα όρια της κακοήθειας ακόμα και στις περιοχές διήθησης της στους γειτονικούς ιστούς. Έχουν παρουσιαστεί μελέτες, στις οποίες με τη χρήση της ΑΜΣ είναι δυνατή ακόμα και η ανίχνευση μεταστάσεων στα οστά [6]. Επίσης η χρήση παραμαγνητικών υλικών σε δυναμικές μελέτες βελτιώνει την ανίχνευση νεοπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος [7]. Έτσι, η ποιότητα εικόνας και η ευελιξία της ΑΜΣ την καθιστούν ένα ιδανικό και απαραίτητο εργαλείο για τη συγχώνευση των πληροφοριών στο πλάνο θεραπείας. Η τεχνική αυτή μπορεί είτε να παίζει συμπληρωματικό ρόλο μαζί με την ΥΤ, είτε να αντικαταστήσει τις άλλες απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό θεραπείας.

Παρόλα αυτά ακόμα και σήμερα, δεν έχει πραγματοποιηθεί η πλήρης αντικατάσταση της ΥΤ από την ΑΜΣ εξαιτίας συγκεκριμένων λόγων: (α) της έλλειψης πληροφοριών ηλεκτρονικής πυκνότητας, (β) της απουσίας σημάτων ΑΜΣ από το φλοιώδες οστό, (γ) της παρουσίας χωρικών παραμορφώσεων από τις εικόνες ΑΜΣ και (δ) της σπανιότητας χρήσης κατάλληλου λογισμικού που να επεξεργάζεται και να συγχωνεύει αυτόματα τις εικόνες ΑΜΣ στα συστήματα των πλάνων θεραπείας. Λόγω των παραπάνω χρησιμοποιούνται κυρίως τεχνικές συγχώνευσης των εικόνων ΑΜΣ με τις εικόνες ΥΤ για το σχεδιασμό θεραπείας. Στην παρούσα ενότητα, θα παρουσιαστεί η διαδικασία ανασυνθετικής κανονικοποίησης - συγχώνευσης εικόνων ΑΜΣ και ΥΤ από ομοιώματα γέλης πολυμερισμού για τη χρήση τους στο πλάνο θεραπείας, όπως και η συγχώνευση παραμετρικών χαρτών δόσης με εικόνες ΥΤ και ΑΜΣ για την αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας.

## 9.2 Πειραματική μέθοδος

### 9.2.1 Λόγοι Χρήσης Εικόνων Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης-Συγχώνευσης

Η γνώση των ηλεκτρονιακών πυκνοτήτων είναι απαραίτητη για τον ακριβή υπολογισμό της δόσης του όγκου-στόχου καθώς και για την εκτίμηση των ετερογενειών του ιστού αυτού. Στην ΥΤ, οι πυκνότητες αυτές βαθμονομούνται αυτόματα από τις μονάδες Hounsfield, ενώ στην ΑΜΣ δεν υπάρχει αυτόματη βαθμονόμηση. Επίσης, οι ανομοιομορφίες των παλμών ραδιοσυχνοτήτων μπορούν να μεταβάλλουν τις πυκνότητες των σημάτων των εικονοστοιχείων, συγκεκριμένου τύπου ιστών σε διάφορες περιοχές της εικόνας ΑΜΣ, υποβαθμίζοντας την αποτελεσματικότητα της άμεσης βαθμονόμησης των εικόνων αυτών για το πλάνο θεραπείας. Μια μέθοδος επίλυσης αυτού του προβλήματος είναι η συσχέτιση ή η ανασύνθεση εικόνων ΑΜΣ με εικόνες ΥΤ. Με αυτόν τον τρόπο ο ακριβής ορισμός του όγκου στόχου, που παρέχεται από την ΑΜΣ, μπορεί να αξιοποιηθεί από το

πλάνο θεραπείας μαζί με τα δεδομένα τις ΥΤ για την παραγωγή των υπολογισμένων κατανομών δόσης.

Παρακάτω, επισημαίνονται οι περιορισμοί ενός συστήματος ΑΜΣ που υποβαθμίζουν την άμεση χρήση των εικόνων του για το σχεδιασμό θεραπείας.

i) Χαμηλή πυκνότητα σήματος του φλοιώδους οστού.

Η παρουσία, το είδος, το σχήμα και η έκταση του οστού είναι πολύ σημαντικά για την εκτίμηση των ετερογενειών ιστού με οστό καθώς και για τον υπολογισμό των κατανομών δόσης. Οι μεγάλες ετερογένειες επηρεάζουν την απορρόφηση δόσης και προκαλούν μετατοπίσεις στις ισοδοσιακές. Οι διεπιφάνειες μεταξύ ιστού-οστού και οστού-αέρα, προκαλούν σκεδάσεις στην ακτινοβολία, οι οποίες είναι πιο έντονες στις ετερογένειες μικρής έκτασης από ότι στις ετερογένειες μεγάλης έκτασης. Έτσι τα όρια των οστών δεν μπορούν να παρουσιαστούν με μεγάλη ευκρίνεια στις εικόνες ΑΜΣ, δυσκολεύοντας τον υπολογισμό της δόσης.

ii) Ανομοιογένεια μαγνητικού πεδίου και βαθμιδωτών πεδίων.

Ένα ιδεατό σύστημα ΑΜΣ θα πρέπει να έχει ένα ομογενές μαγνητικό πεδίο μαζί με ένα σωστά βαθμονομημένο σύστημα βαθμιδωτών πεδίων. Στην πραγματικότητα όμως δεν υπάρχουν απόλυτα ομογενή μαγνητικά πεδία και τα βαθμιδωτά πεδία δεν είναι απολύτως γραμμικά. Επιπλέον, η παρουσία και μόνο των απεικονιζόμενων αντικείμενων μέσα στο πεδίο μπορεί να προκαλέσει παραμορφώσεις στη γεωμετρία και στις εντάσεις του σήματος. Οι παραμορφώσεις αυτές (σύστημα και αντικείμενα) αποτελούν το κύριο πρόβλημα για την αξιοποίηση των εικόνων ΑΜΣ στο σύστημα του πλάνου θεραπείας, διότι χειροτερεύουν την ακρίβεια της χωρικής πληροφορίας και εμποδίζουν την ακριβή συσχέτιση των εικόνων ΑΜΣ με εικόνες από άλλες απεικονιστικές τεχνικές. Αντίθετα οι εικόνες ΥΤ είναι χωρικά σταθερές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατευθείαν στο σύστημα του πλάνου θεραπείας, χωρίς καμία επεξεργασία. Κύριες πηγές γεωμετρικών παραμορφώσεων στις εικόνες ΑΜΣ θεωρούνται αυτές που προέρχονται από το σύστημα και από το αντικείμενο που απεικονίζεται.

iii) Παραμορφώσεις από το σύστημα.

Οι παραμορφώσεις που προέρχονται συνολικά από το σύστημα, δημιουργούνται από τις ανομοιογένειες του πεδίου, από τη μη γραμμικότητα των βαθμιδωτών πεδίων και από την ύπαρξη των δινορευμάτων. Όλα τα μαγνητικά πεδία εμφανίζουν ανομοιογένειες οι οποίες προκαλούν παραμορφώσεις στην τελική εικόνα. Μάλιστα για συγκεκριμένη ανομοιογένεια μαγνητικού πεδίου, το μέγεθος της παραγόμενης παραμόρφωσης είναι αντιστρόφως ανάλογο με την δύναμη του βαθμιδωτού πεδίου [8]. Γενικά, οι παραμορφώσεις από το σύστημα, είναι σημαντικές για μεγάλα πεδία απεικόνισης, διότι η παραμόρφωση αυξάνεται με την αύξηση της απόστασης από το κέντρο του μαγνήτη. Επίσης, παραμορφώσεις δημιουργούνται από την ύπαρξη δινορευμάτων, τα οποία παράγονται όταν τα βαθμιδωτά πεδία ανοίγουν και κλείνουν δημιουργώντας προσωρινά μαγνητικά πεδία, τα οποία συνεισφέρουν στην παραμόρφωση της τελικής εικόνας [9]. Τα



νεότερα συστήματα ΑΜΣ αποτελούνται από επιπλέον θωράκιση, ώστε να μειώνεται η ύπαρξη δινορευμάτων. Στην πράξη, οι παραμορφώσεις αυτές μπορούν να περιοριστούν, να ποσοτικοποιηθούν και να διορθωθούν σε μεγάλο βαθμό με την κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων της ακολουθίας. Σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση και στον περιορισμό των παραμορφώσεων παίζει ο ποιοτικός έλεγχος του συστήματος, κατά τον οποίο προσδιορίζεται η ακρίβεια και η αξιοπιστία της απεικονιζόμενης περιοχής καθώς οι τεχνικές διόρθωσης των παραμορφώσεων. Οι παραμορφώσεις εκτιμώνται και διορθώνονται πρώτα σε ομοιώματα όπου οι γεωμετρικές είναι γνωστές.

#### iv) Παραμορφώσεις από το απεικονιζόμενο αντικείμενο στην περιοχή ενδιαφέροντος.

Οι παραμορφώσεις που απορρέουν από το αντικείμενο απεικόνισης, οφείλονται κυρίως στα φαινόμενα μαγνητικής επιδεκτικότητας των υλικών και χημικής μετατόπισης. Τα φαινόμενα μαγνητικής επιδεκτικότητας δημιουργούνται από οποιοδήποτε αντικείμενο, που τοποθετείται σε ένα μαγνητικό πεδίο, διότι η εισαγωγή του στο μαγνητικό πεδίο αλλάζει την ένταση του τοπικού μαγνητικού πεδίου. Έτσι στις διεπιφάνειες δύο υλικών που έχουν διαφορετικές τιμές μαγνητικής επιδεκτικότητας, δημιουργούνται παραμορφώσεις. Τα φαινόμενα αυτά είναι πιο έντονα στις διεπιφάνειες αέρα-ιστού [10]. Ακόμη, μία άλλη πηγή παραμόρφωσης προέρχεται από τη διαφορά του χημικού περιβάλλοντος των πρωτονίων του λίπους και του νερού. Η διαφορά αυτή προκαλεί μία μετατόπιση των συχνοτήτων συντονισμού, ώστε να εμφανίζεται μία φαινομενική μετατόπιση του λιπώδους ιστού σε σχέση με τους υδάτινους ιστούς κατά τη διεύθυνση του βαθμιδωτού πεδίου ανάγνωσης. Το φαινόμενο αυτό δημιουργεί ψευδενδείξεις στην παραγόμενη εικόνα και υποβαθμίζει τη χωρική ακρίβεια της.

#### v) Παρουσία σιδηρομαγνητικών υλικών.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο έλεγχος των εξεταζόμενων που πρόκειται να υποβληθούν σε ΑΜΣ, ώστε να μην περιέχουν σιδηρομαγνητικά υλικά. Τα υλικά αυτά κατά την εισαγωγή τους σε μαγνητικά πεδία μπορεί να μετακινηθούν, πληγώνοντας τους. Επιπλέον, θα πρέπει να ελέγχονται αυστηρά και τα εξωτερικά αντικείμενα που τυχόν φέρει ο εξεταζόμενος, διότι τα σιδηρομαγνητικά έλκονται από το μαγνητικό πεδίο, προκαλώντας είτε παραμορφώσεις στην εικόνα είτε πληγώνουν τον εξεταζόμενο. Το 1993 [11] παρουσιάστηκε μία λίστα με τα σιδηρομαγνητικά υλικά που επηρεάζονται από το μαγνητικό πεδίο, για να αποφεύγεται η εισαγωγή τους.

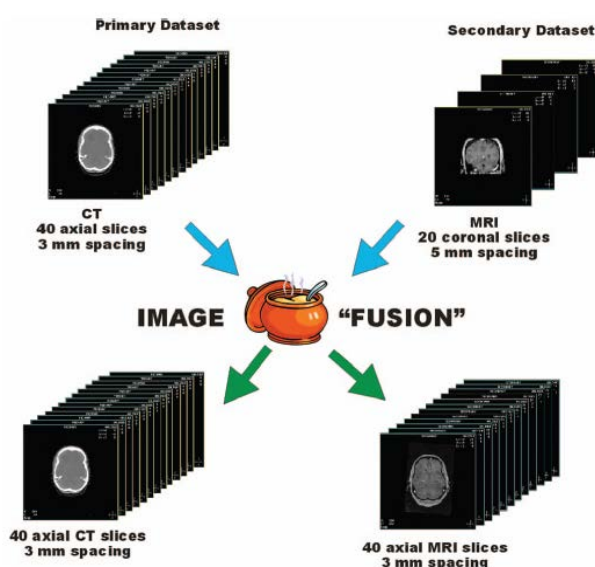
#### vi) Κίνηση των απεικονιζόμενων αντικειμένων.

Ο συνήθης χρόνος σάρωσης των εξετάσεων ΑΜΣ είναι μεγάλος, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες κίνησης των εξεταζόμενων. Πιθανή κίνηση προκαλεί θόλωμα, λάθος λήψη και ψευδενδείξεις στις παραγόμενες εικόνες. Επιπλέον, η ύπαρξη οποιασδήποτε άλλης εξωτερικής κίνησης κοντά στο μαγνητικό πεδίο, μπορεί να παραμορφώσει τη γεωμετρική πιστότητα και τον ακριβή προσδιορισμό

των οργάνων ενδιαφέροντος. Ακόμα και όταν ο εξεταζόμενος δεν κινείται, παραμορφώσεις εισάγονται από την κίνηση των οργάνων του, όπως η αναπνοή. Το γεγονός αυτό προκαλεί τη σχετική αλλαγή των θέσεων των οργάνων απεικόνισης, δημιουργώντας προβλήματα στην ανακατασκευή εικόνας, ιδιαίτερα στις περιοχές με έμφυτη κίνηση οργάνων. Οι ψευδενδείξεις που εισάγονται κατά την κίνηση των οργάνων είναι δυνατό στην τελική εικόνα να αποκρύψουν πιθανή παθολογία. Το πρόβλημα αυτό είναι έντονο στις περιοχές που υπάρχει κίνηση του αίματος καθώς και στο υποδόριο κοιλιακό λίπος. Οι ιστοί αυτοί δίνουν ισχυρό σήμα δημιουργώντας ψευδενδείξεις στις περιβάλλουσες περιοχές τους. Μέθοδοι για την ελαχιστοποίηση των εσωτερικών κινήσεων των οργάνων αποτελούν είτε οι τεχνικές αναπνοής (ECG gating), είτε οι γρήγορες τεχνικές απεικόνισης μέσω της βελτιστοποίησης των παραμέτρων των ακολουθιών παλμών (turbo sequences) [12, 13].

### 9.2.2 Τεχνική Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης- Συγχώνευσης Εικόνων ΑΜΣ και ΥΤ

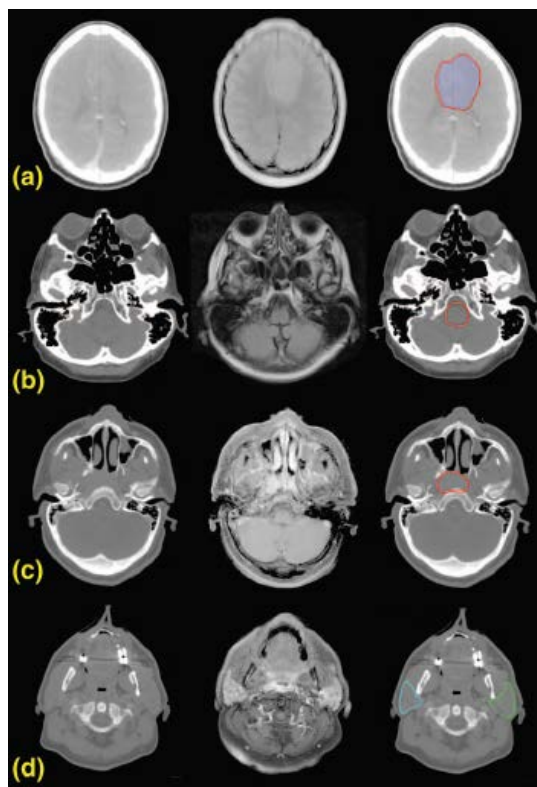
Γενικά, η ανασυνθετική κανονικοποίηση- συγχώνευση εικόνων είναι η διαδικασία μετατροπής διαφόρων ειδών εικόνων στο ίδιο ενιαίο σύστημα συντεταγμένων και η τελική οπτική αναπαράσταση του αποτελέσματος. Για την περίπτωση ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης εικόνων ΑΜΣ στο σύστημα του πλάνου θεραπείας, θα πρέπει αρχικά οι εικόνες ΑΜΣ να μετασχηματιστούν στο σύστημα συντεταγμένων των εικόνων ΥΤ [14]. Κατά τη διάρκεια της μετατροπής, οι αρχικές εικόνες ΥΤ παραμένουν αμετάβλητες, σαν την αρχική πηγή δεδομένων και οι εικόνες ΑΜΣ, σαν τη δεύτερη πηγή δεδομένων, μεταβάλλονται ώστε να ταιριάζουν με την ανατομία της αρχική πηγής (Εικόνα 9.1).



Εικόνα 9.1: Διαδικασία ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης εικόνων ΑΜΣ σε ΥΤ.

Αφού προσδιοριστούν οι πηγές δεδομένων της περιοχής ενδιαφέροντος, επόμενο στάδιο είναι η εφαρμογή ενός συγκεκριμένου μοντέλου ανασυνθετικής κανονικοποίησης -συγχώνευσης στις δευτερεύουσες εικόνες. Ανάλογα με την πολυπλοκότητα των θέσεων που πρόκειται να ανασυνδεθούν και την προσαρμοστικότητα του λογισμικού του σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας, το μοντέλο ανασύνθεσης μπορεί να είναι άκαμπτο, πλήρως ή μερικώς ομοπαράλληλο ή ελαστικό. Τα άκαμπτα μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν δεν υπάρχουν παραμορφώσεις μεταξύ των πηγών δεδομένων και η ανασύνθεση γίνεται και στις τρεις διαστάσεις. Οι πλήρως ομοπαράλληλοι μετασχηματισμοί πραγματοποιούνται όταν υπάρχουν παραμορφώσεις, και η ανασύνθεση γίνεται και στις τρεις διαστάσεις. Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται πιο συχνά.

Σήμερα τα περισσότερα από τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας επιτρέπουν τη χρήση διαφόρων μοντέλων για την ανασύνθεση δύο απεικονιστικών τεχνικών. Τα πιο συνηθισμένα συστήματα περιλαμβάνουν: (α) ένα χρήστη που μπορεί να προσδιορίσει τα πανομοιότυπα σημεία μεταξύ τω δύο εικόνων, (β) ένα χρήστη που μπορεί να χρησιμοποιήσει το εξωτερικό περίγραμμα των οργάνων και των δύο βάσεων δεδομένων, ή (γ) ένα χρήστη που μπορεί να αξιολογήσει εικονοστοιχεία με συγκεκριμένες τιμές. Τέτοιου είδους μετασχηματισμοί βασίζονται κυρίως στη χρήση ομοπαράλληλων μοντέλων. Συνήθως τα περισσότερα λογισμικά, επιτρέπουν στον χρήστη να ορίσει τις περιοχές πάνω στις οποίες θα πραγματοποιηθεί η ανασυνθετική κανονικοποίηση-συγχώνευση.



**Εικόνα 9.2: Συμπληρωματική χρήση εικόνων ΑΜΣ στο σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας: οι εικόνες από τα αριστερά είναι ΥΤ, οι μεσαίες είναι ΑΜΣ και οι δεξιά οι εικόνες συγχώνευσης.**

Σύμφωνα με μία μελέτη του 2003 [15], όπου χρησιμοποιήθηκαν εικόνες συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ σε ασθενείς βραχυθεραπείας, παρατηρήθηκε ότι το πλάνο θεραπείας που βασιζόταν σε εικόνες συγχώνευσης επέτρεπε καλύτερο προσδιορισμό του όγκου στόχου και των υγιών γειτονικών οργάνων συγκρινόμενο με το πλάνο θεραπείας μόνο εικόνων ΥΤ. Έτσι τα τελευταία χρόνια η τεχνική ανασυνθετικής κανονικοποίησης εικόνων ΑΜΣ και ΥΤ χρησιμοποιείται για το σχεδιασμό θεραπείας, στις ανατομικές περιοχές, όπου οι παραμορφώσεις των οργάνων δεν αναμένεται να πραγματοποιηθούν μεταξύ της σάρωσης στο σύστημα της ΑΜΣ, της σάρωσης από τον εξομοιωτή ΥΤ καθώς και κατά την διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας. Παρόλα αυτά οι περιοχές αυτές περιορίζονται ακόμα παραπάνω εξαιτίας της ανατομίας του εγκεφάλου, του κεφαλιού και του λαιμού. Στην Εικόνα 9.2 παρουσιάζονται οι πιο συνηθισμένες περιπτώσεις ανασυνθετικής κανονικοποίησης εικόνων για τη χρήση τους στο σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, στη μέση βρίσκονται οι εικόνες ΑΜΣ, στα αριστερά οι εικόνες ΥΤ και στα δεξιά οι τελικές εικόνες συγχώνευσης [14]. Στην εικόνα αυτή παρουσιάζονται οι πιο συνηθισμένες ανατομικές περιοχές όπου αξιοποιούνται οι εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης, οι περιοχές αυτές είναι : τα γλοιωβλαστώματα (a), το στέλεχος του εγκεφάλου (b), ο ρινοφάρυγγας (c), οι περιοχές κοντά στις παρωτίδες (d). Επιπλέον η υψηλή ποιότητα αντίθεση μεταξύ των μαλακών ιστών που παρέχεται από τις εικόνες ΑΜΣ, επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό των περιγραμμάτων των περιοχών ενδιαφέροντος, ακόμα και στις περιπτώσεις όπου διάφορες προσθήκες στα δόντια ή άλλα εμφυτεύματα καταστρέφουν την ποιότητα εικόνων της ΥΤ.

Ενώ η υψηλή αντίθεση των μαλακών μορίων στις εικόνες ΑΜΣ συνεισφέρει στην αύξηση της ακρίβειας του προσδιορισμού των περιοχών ενδιαφέροντος, η διαδικασία ανασυνθετικής κανονικοποίησης εισάγει ένα σφάλμα το οποίο θα πρέπει να υπολογιστεί στο περιθώριο του PTV. Σύμφωνα με διάφορες έρευνες [14] ανάλογα με τη μεθοδολογία ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης που χρησιμοποιείται σε κάθε περίπτωση, το σφάλμα που συνυπολογίζεται είναι διαφορετικό και είναι της τάξης 1-2 mm. Καταληκτικά, θα πρέπει να τονιστεί ότι το σφάλμα της συγχώνευσης δεν εξαρτάται μόνο από την τεχνική που χρησιμοποιείται αλλά και από την ανατομία ενδιαφέροντος.

### **9.2.3 Λήψη και Ανασυνθετική Κανονικοποίηση-Συγχώνευση Εικόνων ΑΜΣ, ΥΤ και Παραμετρικών Πινάκων Δόσης**

Στην παρούσα μελέτη, τρία διαφορετικά είδη ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης πραγματοποιήθηκαν, χρησιμοποιώντας εικόνες δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού (Εικόνα 9.1). Αρχικά, συγχωνεύθηκαν εικόνες ΑΜΣ

με εικόνες ΥΤ για την ανάδειξη των ανατομιών και οι παραμετρικοί χάρτες δόσης με τις εικόνες ΥΤ και ΑΜΣ.



Εικόνα 9.3: Δοσίμετρο γέλης πολυμερισμού VIPAR<sup>N2V</sup>.

Αρχικά το δοσίμετρο όγκου 1L (η διαδικασία παρασκευής του περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο 8.2.1) ακτινοβολήθηκε σύμφωνα με το πλάνο θεραπείας που περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο (παράγραφος 8.2.2). Μία μέρα μετά την ακτινοβολήση του σαρώθηκε στον Υπολογιστικό Τομογράφο (SENSATION 16, SIEMENS) και στο σύστημα Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού του Πα.Γ.Ν.Η. (Vision/ Sonata, Siemens, Germany). Για την ακριβή τοποθέτηση του φιαλιδίου στον Υπολογιστικό Τομογράφο, στο Μαγνητικό Τομογράφο και στο Γραμμικό Επιταχυντή, καθώς και για την επιτυχή ανασύνθεση των εικόνων, τοποθετήθηκαν σε αυτό τέσσερις κυλινδρικοί δοσομετρητές, όγκου 1mL, με υδατικό διάλυμα σκιαγραφικού Υπολογιστικού Τομογράφου (ιώδιο) περιεκτικότητας 0.2% v/v. Οι δοσομετρητές τοποθετήθηκαν γύρω από τον κύλινδρο σχηματίζοντας ένα τετράγωνο πλευράς 7,5cm. Οι εικόνες που παράχθηκαν από τον ΥΤ ήταν 50, με πάχος τομής 2mm και διαστάσεις μήτρας 512 x 512.

Για τη μέτρηση του ομοιώματος στο σύστημα ΑΜΣ χρησιμοποιήθηκε το πηνίο του σώματος για εκπομπή και το πηνίο κυκλικής πόλωσης τετραπολικής λήψης του κεφαλιού για την λήψη του σήματος. Ένα λίτρο διαλύματος NaCl τοποθετήθηκε μέσα στο πηνίο του κεφαλιού για να επιτευχθεί η ωμική φόρτωση του. Η παραγωγή των παραμετρικών χαρτών T2 πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μίας νέας ακολουθίας Multi- Echo Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo (MEHASTE). Οι παράμετροι της ήταν: TR=2500 ms, TE=36-1230 ms σε ασύμμετρα TE διαστήματα (36, 436, 835, 1230 ms), πάχος τομής=2 mm, FOV= 30x30 cm<sup>2</sup>, διαστάσεις μήτρας=512x512, NEX=16. Σημειώνεται ότι οι διαστάσεις της μήτρας και του απεικονιζόμενου πεδίου επιλέχθηκαν να είναι όμοιες με αυτές της λήψης του ΥΤ, ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί η ανασύνθεση των εικόνων με επιτυχία.

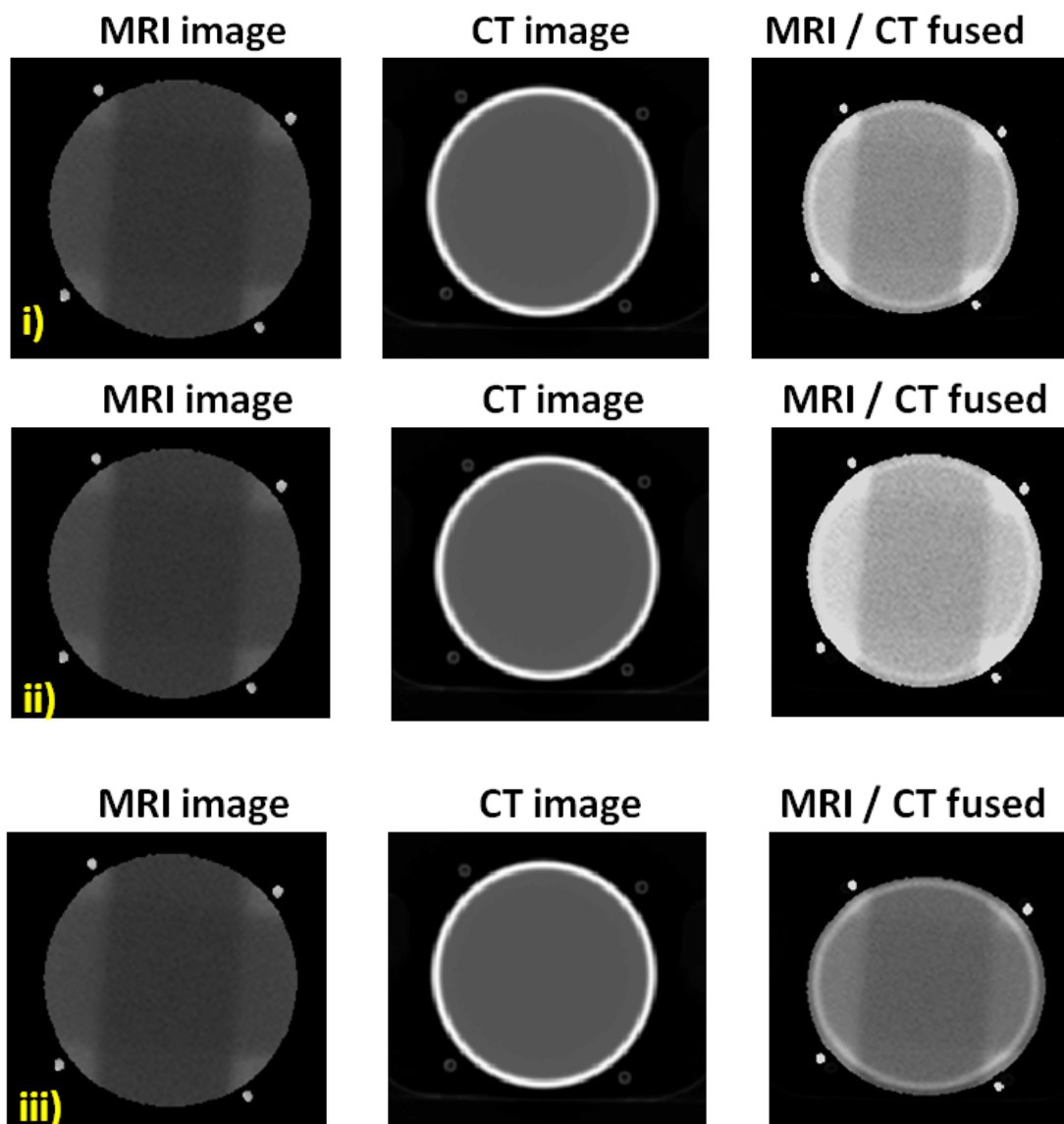
Στη συνέχεια, οι εικόνες που παράχθηκαν από το σύστημα AMΣ μεταφέρθηκαν σε ένα σταθμό εργασίας PACS (EvoRad, Athens, Greece) για την παραγωγή των παραμετρικών χαρτών δόσης. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ένας σταθμισμένος αλγόριθμός γραμμικής προσαρμογής για την παραγωγή παραμετρικών πινάκων τιμών T2. Με τη χρήση κατάλληλου κώδικα στο Matlab<sup>®</sup> (Mathworks, Inc) παράχθηκαν οι παραμετρικοί πίνακες R2 ( $R2=1/T2$ ), οι οποίοι μετασχηματίστηκαν σε πίνακες δόσης με την χρήση της εξίσωσης βαθμονόμησης ( $R2=\alpha D+R2_0$ ), που προέκυψε από την ακτινοβολήση φιαλιδίων βαθμονόμησης του αρχικού διαλύματος γέλης πολυμερισμού (παράγραφος 8.3.1).

Η διαδικασία ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης των εικόνων πραγματοποιήθηκε με την σύνταξη κατάλληλου κώδικα στο Matlab<sup>®</sup> (Mathworks, Inc). Πρώτα, οι εικόνες μετατράπηκαν σε αρχεία ASCII και σε πίνακες ίδιων διαστάσεων. Κατά την συγχώνευση των εικόνων ΥΤ με τις AMΣ, οι πίνακες τροποποιήθηκαν κατάλληλα ώστε τα σημάδια του φιαλιδίου να συμπέσουν. Ο κώδικας που συντάχθηκε τροποποιήθηκε κατάλληλα ώστε η βαρύτητα των εικόνων AMΣ και ΥΤ να είναι ίδια και παράλληλα διαφορετική στις τελικές εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης.

## 9.3 Αποτελέσματα

### 9.3.1 Εικόνες Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης-Συγχώνευσης AMΣ και ΥΤ

Στην εικόνα 9.4 παρουσιάζονται οι εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης AMΣ και ΥΤ με διαφορετικές συνεισφορές στην εικόνα συγχώνευσης. Αρχικά παρουσιάζεται η ίση συνεισφορά και των δύο εικόνων (Εικόνα 9.4 (i)), μετά η μεγαλύτερη συνεισφορά της AMΣ (Εικόνα 9.4 (ii)) και τέλος η μεγαλύτερη συνεισφορά της ΥΤ (Εικόνα 9.4 (iii)). Έτσι ανάλογα με τις ανάγκες του χρήστη επιλέγεται και το ποσοστό συνεισφοράς των εικόνων στην τελική. Η επιτυχής συγχώνευση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των τεσσάρων σημαδιών γύρω από το ομοίωμα, τα οποία είναι ορατά και με τις δύο μεθόδους. Με αυτόν τον τρόπο παράγονται εικόνες που περιέχουν πληροφορίες από δύο τεχνικές απεικόνισης με όση βαρύτητα χρειάζεται στην κάθε περίπτωση. Σε όλες τις εικόνες συγχώνευσης που παράχθηκαν παρουσιάζεται το γυαλί του φιαλιδίου της ΥΤ καθώς και οι δέσμες ακτινοβολήσης της AMΣ.

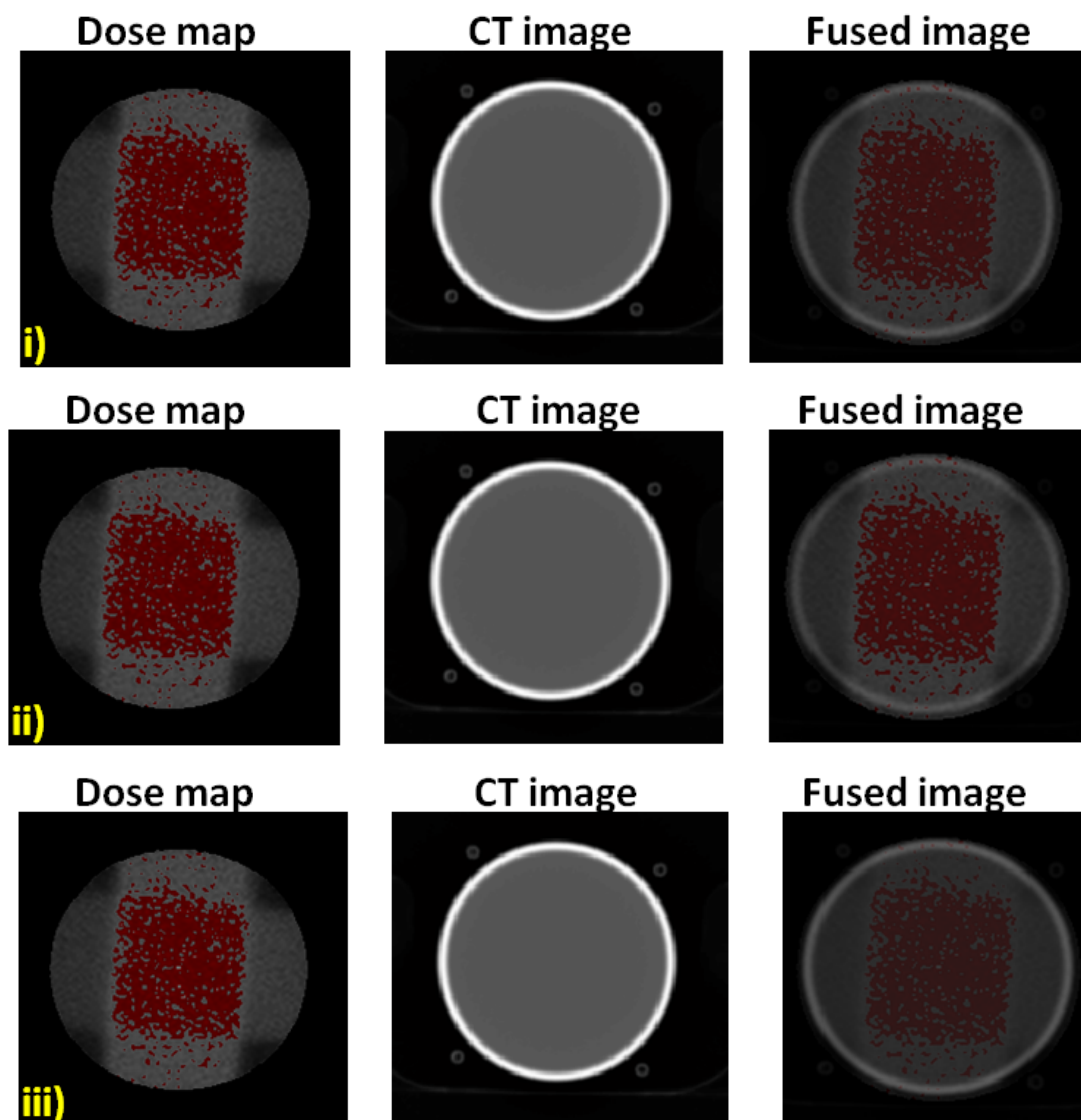


Εικόνα 9.4: Εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ με ίσες βαρύτητες (i) και με διαφορετικές [(ii)60%MR-40% CT, (iii) 30%MR-70% CT].

### 9.3.2 Εικόνες Ανασυνθετικής Κανονικοποίησης-Συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ με Παραμετρικούς Χάρτες Δόσης

Οι εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης των παραμετρικών χαρτών δόσης και των εικόνων ΥΤ φαίνονται στην Εικόνα 9.5. Όμοια με την προηγούμενη παράγραφο, οι τελικές εικόνες που παράγονται έχουν διαφορετική συνεισφορά από τις δύο τεχνικές, αναδεικνύοντας την ευλυγισία της τεχνικής για την παραγωγή των εκάστοτε επιθυμητών εικόνων. Στον παραμετρικό πίνακα δόσης επιλέχθηκε να χρωματιστούν με κόκκινο τα σημεία του δοσιμέτρου που ανήκουν στην ισοδοσιακή καμπύλη 80%. Έτσι δίνεται η ευκαιρία σύγκρισης των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων με τις ανατομικές πληροφορίες που παρέχει η ηλεκτρονική πυκνότητα. Όπως φαίνεται στην τελική εικόνα παρουσιάζεται και το

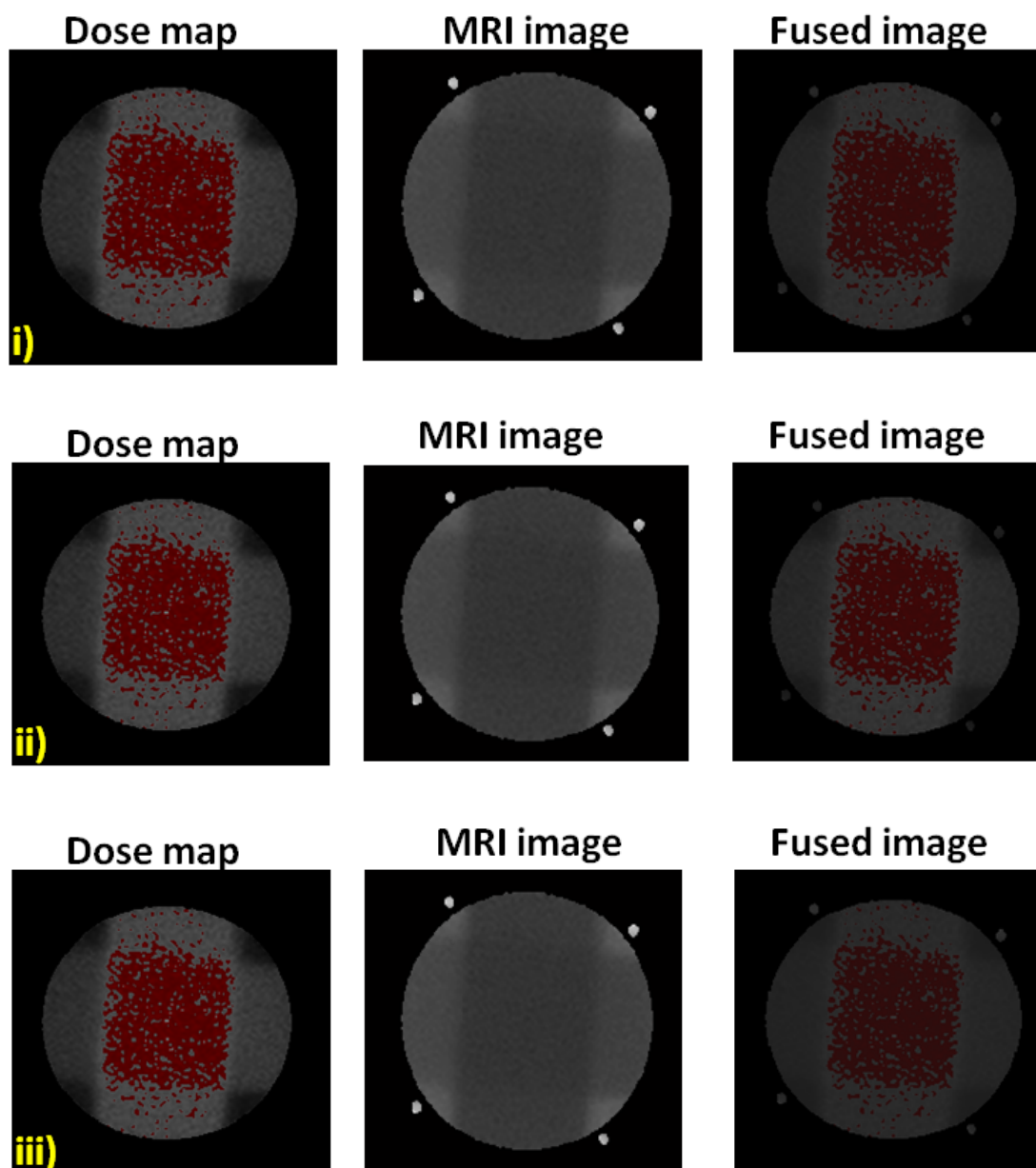
γυαλί αλλά και τα σημεία του δοσιμέτρου που έλαβαν δόση μεγαλύτερη από το 80% της μέγιστης.



Εικόνα 9.5: Εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης παραμετρικών χαρτών δόσης και εικόνων ΥΤ με ίσες βαρύτητες (i) και με διαφορετικές [(ii)60%map-40% CT, (iii) 30%map-70% CT].

Στη συνέχεια, παράχθηκαν εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης των παραμετρικών χαρτών δόσης και των εικόνων ΑΜΣ (Εικόνα 9.6). Με την τεχνική αυτή παρουσιάζονται τα δοσιμετρικά αποτελέσματα του διαλύματος γέλης πολυμερισμού σε συνδυασμό με τις ανατομικές πληροφορίες της ακολουθίας T2 (ΜΕΗΑΣΤΕ). Ομοίως με την εικόνα 9.5, στους παραμετρικούς χάρτες παρουσιάζονται τα σημεία που βρίσκονται μέσα στην ισοδοσιακή των 80% και οι τελικές εικόνες συγχώνευσης έχουν διαφορετικό ποσοστό συνεισφοράς, ώστε να επιλέγεται η επιθυμητή σε κάθε περίπτωση.





Εικόνα 9.6: Εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης παραμετρικών χαρτών δόσης και εικόνων ΑΜΣ με ίσες βαρύτητες (i) και με διαφορετικές [(ii)60%map-40% MR, (iii) 30%map-70% MR].

#### 9.4 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Οι εικόνες ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα αναδεικνύουν τη μεγάλη σημασία των τεχνικών συγχώνευσης στο σχεδιασμό θεραπειάς. Όπως είναι γνωστό, στο σχεδιασμό θεραπειάς είναι απαραίτητος ο ακριβής προσδιορισμός των ανατομιών των περιοχών ενδιαφέροντος, των μαλακών και των σκληρών μορίων. Η ΥΤ παρέχει πληροφορίες για την ανατομική των σκληρών μορίων, ενώ η ΑΜΣ για την ανατομική των μαλακών μορίων προσδιορίζοντας με μεγαλύτερη ακρίβεια την περιοχή του

όγκου-στόχου. Η έλλειψη όμως πληροφορίας της ηλεκτρονιακής πυκνότητας των μορίων σε συνδυασμό με τις παραμορφώσεις που εισέρχονται από τις εικόνες ΑΜΣ απαιτεί την επεξεργασία των εικόνων αυτών για τη χρήση της τεχνικής αυτής στο σχεδιασμό θεραπείας.

Ένας τρόπος για την αποφυγή των προβλημάτων που σχετίζονται με την ΑΜΣ είναι η συγχώνευση του ανώτερου προσδιορισμού του όγκου- στόχου της ΑΜΣ μαζί με την πληροφορία της ηλεκτρονιακής πυκνότητας και της γεωμετρικής ακρίβειας της ΥΤ [1]. Σήμερα υπάρχουν διάφορα λογισμικά προγράμματα που επιτρέπουν την ανασυνθετική κανονικοποίηση εικόνων διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών. Οι συνήθεις τεχνικές ανασύνθεσης [14] που χρησιμοποιούνται μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) σε αυτές που γίνεται συγχώνευση με βάση συγκεκριμένα σημάδια και (β) σε αυτές που βασίζονται στην ικανότητα του χρήστη να ταυτοποιήσει ίδιες δομές ανάμεσα στις δύο τεχνικές. Από αυτές τις κατηγορίες, μεγαλύτερης ακρίβειας μέθοδος θεωρείται η πρώτη. Για αυτό το λόγο σήμερα χρησιμοποιούνται συσκευές ακινητοποιήσεις των ασθενών και σημάδια για την απόκτηση δεδομένων σε ένα προκαθορισμένο και ελεγχόμενο περιβάλλον με στόχο την επιτυχή συγχώνευση των εικόνων. Τα συνήθη σημάδια είναι σκιαγραφικά που χρησιμοποιούνται στις απεικονιστικές τεχνικές. Έτσι οι τεχνικές αυτές χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με αυτές που βασίζονται στην ικανότητα του χρήστη να αναγνωρίσει συγκεκριμένες ανατομικές δομές. Στην παρούσα ενότητα, η ανασυνθετική κανονικοποίηση των εικόνων βασίστηκε στην χρήση των εξωτερικών σημαδιών που τοποθετήθηκαν στο ομοίωμα και περιείχαν υδάτινο διάλυμα σκιαγραφικού.

Από το 1992 [16] αναφέρεται η μεγάλη σημασία της χρήσης εικόνων ΑΜΣ στο σχεδιασμό θεραπείας. Σε αυτή τη μελέτη παρουσιάστηκε η μεγάλη μείωση του όγκου- στόχου σε κρανιακούς όγκους με τη συμπληρωματική χρήση εικόνων ΑΜΣ. Κύριος λόγος της μείωσης αυτής αποτελεί η υπερεκτίμηση του όγκου-στόχου με τη χρήση μόνο της ΥΤ, που προέρχεται από την αβεβαιότητα του ακριβή προσδιορισμού της θέσης. Η αβεβαιότητα αυτή μπορεί να αποφευχθεί με τη συνδυαστική χρήση διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών. Αρκετοί ερευνητές [ 16, 17, 18, 19, 20, 21] έχουν συμπεράνει ότι η χρήση της ΑΜΣ δεν είναι μόνο πρακτική για τον ακριβή προσδιορισμό του όγκου-στόχου αλλά και απαραίτητη για τον τρισδιάστατο σχεδιασμό θεραπείας νεοπλασμάτων εγκεφάλου καθώς και για την ακτινοχειρουργική. Έχει αναφερθεί [22] ότι η χρήση εικόνων συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ οδήγησε σε καλύτερο προσδιορισμό του όγκου-στόχου σε ποσοστό 60% και σε ελάττωση του ακτινοβολημένου πεδίου κατά 30%. Ακόμη εικόνες συγχώνευσης έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες βραχυθεραπείας [15, 17,], όπου παρατηρήθηκε βελτιστοποίηση του σχεδιασμού θεραπείας. Το 2003 [15] σημειώθηκε ότι η χρήση εικόνων συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ σε ασθενείς βραχυθεραπείας όχι μόνο επιτρέπει τον ακριβέστερο προσδιορισμό του όγκου-στόχου, αλλά παρέχει και μεγαλύτερη προστασία των γειτονικών υγιών ιστών.

Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζονται μελέτες [23, 24, 25, 26] που βασίζονται αποκλειστικά στη χρήση εικόνων ΑΜΣ για τον σχεδιασμό θεραπείας. Συγκεκριμένα το 2008 παρουσιάστηκε μία διαδικασία σχεδιασμού θεραπείας ενδοκρανιακών όγκων με τη χρήση μόνο εικόνων ΑΜΣ. Το προτεινόμενο σύστημα αποτελούταν από: (α) την τεχνική διόρθωσης των παραμορφώσεων των παραγόμενων εικόνων, (β) τη μετατροπή των εικόνων ΑΜΣ σε ΥΤ για τον προσδιορισμό των ηλεκτρονιακών πυκνοτήτων και ορισμό των περιγραμμάτων των οργάνων, (γ) την αυτόματη τμηματοποίηση των ανατομικών δομών για τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς με την χρήση κατάλληλου λογισμικού και (δ) τον υπολογισμό δόσεων. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, τα αποτελέσματα των πλάνων με την χρήση μόνο εικόνων ΑΜΣ και αυτών με την χρήση εικόνων ανασύνθεσης ΑΜΣ και ΥΤ, βρίσκονταν σε συμφωνία μεταξύ τους. Παρόλα αυτά σήμερα, η αποκλειστική χρήση εικόνων ΑΜΣ στο σχεδιασμό θεραπείας καθώς και η χρήση εξομοιωτή ΑΜΣ είναι περιορισμένη σε σχέση με τα συστήματα ΥΤ που κυρίως χρησιμοποιούνται. Κύριοι λόγοι είναι οι ακόλουθοι: (α) ο χρόνος σάρωσης με το σύστημα ΥΤ είναι πολύ μικρότερος, (β) οι ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα δεν μπορούν να εισέλθουν σε σύστημα ΑΜΣ, (γ) οι υψηλής διακριτικής ικανότητας εικόνες δεν είναι απαραίτητες για το σχεδιασμό όλων των ασθενών (υπολογίζεται ότι περίπου οι μισές περιπτώσεις χρειάζονται τέτοιες εικόνες) και (δ) οι εικόνες συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ παρέχουν περισσότερες πληροφορίες.

Ολοκληρώνοντας, τονίζεται ότι η συλλογή και η επεξεργασία δεδομένων ΑΜΣ για τη χρήση τους στον σχεδιασμό θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει ορισμένες διαδικασίες. Αυτές είναι : (α) η χρήση βελτιστοποιημένων ακολουθιών για τη συλλογή υψηλής ανάλυσης εικόνων, (β) η μέγιστη δυνατή διόρθωση των παραμορφώσεων μέσω των ποιοτικών ελέγχων του εκάστοτε μηχανήματος και (γ) κατάλληλοι αλγόριθμοι προσαρμογής των λαμβανόμενων δεδομένων. Όπως αναφέρθηκε η συμπληρωτική χρήση των εικόνων ΑΜΣ στον σχεδιασμό θεραπείας απαιτεί την λήψη εικόνων υψηλής διακριτικής ικανότητας. Όμως η λήψη τέτοιου είδους εικόνων επιβάλλει μεγάλο χρόνο σάρωσης για τα συνήθη μαγνητικά πεδία έντασης 1,5T, αντίθετα τα σύγχρονα συστήματα που δημιουργούν μαγνητικά πεδία μεγαλύτερης έντασης (B=3T) χρειάζονται μικρότερο χρόνο σάρωσης για την παραγωγή εικόνων υψηλής ανάλυσης. Τέλος αναφέρεται ότι η υψηλής διακριτικής ικανότητας ανατομική περιγραφή των εικόνων ΑΜΣ μπορεί να συνδυαστεί με συστήματα PET και SPECT, τα οποία παρέχουν λειτουργικές πληροφορίες ώστε τελικά να παράγονται ανατομικοί-λειτουργικοί χάρτες [27].

## 9.5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάστηκε η διαδικασία και τα αποτελέσματα ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης εικόνων ΑΜΣ και ΥΤ, καθώς και παραμετρικών χαρτών δόσης με εικόνες ΑΜΣ και ΥΤ από δοσίμετρα γέλης πολυμερισμού. Από την παραπάνω ανάλυση καταλήξαμε στα ακόλουθα:

- Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού αποτελεί ένα ευέλικτο εργαλείο με μεγάλη προοπτική για τον σχεδιασμό θεραπειάς. Συγκεκριμένα, η συμπληρωματική χρήση των εικόνων ΑΜΣ στον σχεδιασμό θεραπειάς έχει αποδειχτεί πολύτιμη.
- Η χρήση εικόνων ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης ΑΜΣ και ΥΤ επιτρέπει την ακριβή ανατομική περιγραφή τόσο των μαλακών όσο και των σκληρών μορίων. Επίσης, η συγχώνευση παραμετρικών χαρτών δόσης με εικόνες ΑΜΣ και ΥΤ επιτρέπει την σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων με τις ανατομικές πληροφορίες.
- Η συμπληρωματική χρήση εικόνων ΑΜΣ στον σχεδιασμό θεραπειάς προϋποθέτει τον σχεδιασμό κατάλληλων ακολουθιών, τη μείωση των παραμορφώσεων μέσω των ποιοτικών ελέγχου του συστήματος και τη χρήση αλγορίθμων προσαρμογής για την βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων.
- Η επιτυχής ανασυνθετική κανονικοποίηση-συγχώνευση εικόνων απαιτεί τη χρήση εικόνων ίδιας ανάλυσης όπως και την χρήση σημαδιών για την ακριβή τοποθέτηση των εικόνων.
- Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχτεί ότι η χρήση εικόνων ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης ΑΜΣ- ΥΤ στο σχεδιασμό θεραπειάς προσφέρει μεγάλη ακρίβεια στον προσδιορισμό του όγκου-στόχου και μεγαλύτερη προστασία στους υγιείς γειτονικούς ιστούς.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) V S Khoo, D P Dearnaley, D J Finnigan, A Padhani, S F Tanner, M O Leach 1997 Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning *Radiotherapy & Oncology* **42** 1-15
- 2) International Commission in Radiation Units and Measurements 1993 Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy *ICRU Reports No 50* (ICRU Publications, Washington, DC, 1993)
- 3) M A A M Heesters, H K Wijrdeman, H Struikms, T D Wthmp, M A Moerland 1993 Brain tumor delineation based on CT and MRI imaging: implications for radiotherapy treatment planning *Strahlenther Onkol* **12** 129-133
- 4) M Just, H P Rbsler, J Kutzner, M Thelen 1991 MRI-assisted radiation therapy planning of brain tumors: Clinical experiences in 17 patients *Magn Reson Imaging* **9** 173-177
- 5) A B Wolbarst, P Capasso, A Wyant 2012 Medical Imaging- Essentials for Physicians *Wiley-Blackwell*
- 6) S V Kattapuram, J C Khurana, J A Scott, G Y El Khoury 1993 Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastasis *Skeletal Radiol* **19** 113-116
- 7) S Saini, M T Modic, B Hamm, P F Hahn 1991 Advances in contrast-enhanced MR imaging *Am J Radiol* **156** 235-236
- 8) M O Leach 1994 Magnetic resonance spectroscopy applied to clinical oncology, *Technology and Health Care* **2** 235-246
- 9) F Schmitt 1985 Correction of geometrical distortions in MR-imaging *In Computer Assisted Radiology* 15-24
- 10) T S Sumanaweera, G H Glover, T O Binford, J R Adler 1993 MR susceptibility misregistration correction *IEEE Trans Med Imaging* **12** 251-259
- 11) F G Shellock, S Morisoli, E Kanal 1993 MR procedures and biochemical implants, materials and devices *Radiology* **189** 587-599
- 12) M Frentje, D Zierhut, P Schraube, M Wannemacher 1993 Integration of coronal magnetic resonance imaging (MRI) into radiation treatment planning of mediastinal tumors *Strahlenther Onkol* **169** 355-357
- 13) S A Mirowitz, J K T Lee, J J Brown, S S Eilenberg, J P Heiken, W H Perman 1990 Rapid acquisition spin-echo (RASE) MR imaging: a new technique for reduction of artefacts and acquisition time *Radiology* **175** 131-135
- 14) S Devic 2012 MRI simulation for radiotherapy treatment planning *Med Phys* **39** 6701-6710
- 15) R C Krempien, S Daeuber, F W Hensley, M Wannermacher W Harms 2003 Image fusion of CT and MRI data enables improved target volume definition in 3D-brachytherapy treatment planning *Brachytherapy* **2** 164-171
- 16) R Potter, B Heil, L Schneider, H Lenzen, C Al-Dandashi, E Schnepfer 1992 Sagittal and coronal planes from MRI for treatment planning in tumors of brain, head and neck: MRI assisted simulation *Radiother Oncol* **23** 127-130
- 17) T L Hardy, L R Brynildson, J G Gray, D Spurlock 1992 Three-dimensional imaging for brachytherapy planning *Stereotact Funct Neurosurg* **59** 172-181
- 18) T Nishidai, Y Nagata, M Takahashi, M Abe, N Yamaoka, H Ishihara, Y Kubo, H Ohta, C Kazusa 1990 CT simulator: a new 3D-planning and simulating system for radiotherapy: Part 2 Clinical application *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **18** 499-504

- 19) A F Thornton, H M Sandler, R K Ten Haken, D L McShan, B A Fraass, M L LaVigne, B R Yanke 1992 The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **24** 767-775
- 20) L R Schad, S Bluml, H Hawighorst, F Wenz, W J Lorenz 1994 Radiosurgical treatment planning of brain metastases based on a fast, three-dimensional MR planning technique *Magn Reson Imaging* **12** 811-819
- 21) M Benassi, F P Gentile, L Begnozzi, L Chiatti, F Malaspina, S Carpino 1995 A treatment planning system for stereotactic radiotherapy *Anticancer Res* **15** 2239-2245
- 22) M Just, H P Rosler, H P Higer, J Kutzner, M Thelen 1991 MRI- assisted radiation therapy planning of brain tumors – clinical experiences in 17 patients *Magn Reson Imaging* **9** 173-177
- 23) T Stanescu, H S Jans, N pervez, P Stavrev, B G Fallone 2008 A study on the magnetic resonance imaging (MRI)- based radiation treatment planning of intracranial lesions *Phys Med Biol* **53** 3579-3593
- 24) C Wang, M Chao, L Lee, L Xing 2008 MRI- based treatment planning with electron density information mapped from CT images: A preliminary study *Technol Cancer Res Treat* **7** 341-347
- 25) S Beriwal, H Kim, D Coon, R Mogus, d E Heron, X Li, M S Huq 2009 Single magnetic resonance imaging vs magnetic resonance imaging/ computed tomography planning in cervical cancer brachytherapy *Clin Oncol* **21** 483-487
- 26) A karotli, K Mah, G Meijer, M Meltsner 2011 Comparison of bulk electron density and voxel-based electron density treatment planning *J Appl Clin med Phys* **12** 97-104
- 27) R L Wahl, L E Quint, R D Cieslak, A M Aisen, R A Koeppe, C R Meyer 1993 Anatometabolic tumor imaging: Fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increase activity *J Nucl Med* **34** 1190-1197

## **Συμπεράσματα - Μελλοντικοί Στόχοι**

### **10.1 Συμπεράσματα**

Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας (σύμμορφης/στερεοτακτικής) προϋποθέτουν την ύπαρξη εξειδικευμένων δοσιμετρικών μεθόδων για τον έλεγχο των κατανομών των δόσεων σε τρεις διαστάσεις αλλά και την ύπαρξη απεικονιστικών τεχνικών υψηλής αντίθεσης για τον ακριβή προσδιορισμό του όγκου-στόχου. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκαν δύο ερευνητικά ζητήματα: (α) η διασφάλιση της ποιότητας των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας με τη χρήση νέων δοσιμέτρων γέλης πολυμερισμού και (β) η βελτιστοποίηση της ποιότητας των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της σύμμορφης ακτινοθεραπείας με την υποστήριξη των τεχνικών Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού σε ομοιώματα.

Σήμερα, αξιόπιστες τρισδιάστατες δοσιμετρικές τεχνικές, που μπορούν να καλύψουν πλήρως τις απαιτήσεις της σύγχρονης ακτινοθεραπείας παρέχοντας τρισδιάστατες κατανομές δόσης, θεωρούνται οι τεχνικές της δοσιμετρίας γέλης πολυμερισμού. Η δοσιμετρία γέλης πολυμερισμού ανήκει στην χημική δοσιμετρία και αποτελείται από διάφορα στάδια. Τα στάδια αυτά περιλαμβάνουν: α) τη κατασκευή, β) τη φύλαξη, γ) την ακτινοβολήση, δ) την ανάγνωση και ε) τη μεταεπεξεργασία των αποτελεσμάτων για την παραγωγή κατανομών δόσης. Ο προσδιορισμός των σφαλμάτων από το κάθε στάδιο της διαδικασίας σε συνδυασμό με τη δυνατότητα περιορισμού τους είναι δυνατό να αυξήσει την αξιοπιστία της δοσιμετρικής αυτής μεθόδου.

Επίσης, στις σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές απαιτείται υψηλή ακρίβεια στον προσδιορισμό των ορίων του όγκου-στόχου και των γειτονικών υγιή ιστών. Το πλάνο θεραπείας βασίζεται κυρίως στη χρήση εικόνων Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ), οι οποίες όμως δίνουν πληροφορίες που σχετίζονται μόνο με την πυκνότητα των ηλεκτρονίων των ιστών. Αντίθετα, η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) παρέχει πληροφορίες που σχετίζονται με τέσσερις φυσικές παραμέτρους και έχει παρατηρηθεί ότι οι καρκινικοί ιστοί παρουσιάζουν μεταβολές στις τιμές T1 και T2 σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Έτσι τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες για τη χρήση της ΑΜΣ στο πλάνο θεραπείας, είτε συμπληρωματικά μαζί με την ΥΤ, είτε αποκλειστικά ως απεικονιστική τεχνική στο πλάνο θεραπείας. Οι διάφοροι περιορισμοί όμως ενός συστήματος ΑΜΣ καθιστούν δύσκολη την πλήρη αντικατάσταση της ΥΤ από την ΑΜΣ. Για αυτό το λόγο κυρίως

χρησιμοποιούνται τεχνικές ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης των εικόνων ΑΜΣ με τις εικόνες ΥΤ στο σχεδιασμό θεραπείας.

Στην πρώτη ενότητα της διδακτορικής διατριβής, μελετήθηκε η επίδραση της συγκέντρωσης του μονομερούς, των συνθηκών παρασκευής και των χρονικών διαστημάτων μεταξύ «παρασκευής-ακτινοβολήσης-ανάγνωσης ΑΜΣ» στα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του δοσιμέτρου, καθώς και η ικανότητα του δοσιμέτρου να εκτιμήσει και να επιβεβαιώσει κατανομές δόσης πλάνων θεραπείας σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών. Διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της συγκέντρωσης βελτιώνει τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά αλλά παράλληλα περιορίζει την γραμμική περιοχή απόκρισης του δοσιμέτρου. Από τη σύγκριση των συνθηκών παρασκευής αποδείχτηκε ότι η παρουσία του οξυγόνου και οι ελεγχόμενες συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας επηρεάζουν τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των ομοιωμάτων αυτών. Το δοσίμετρο που κατασκευάστηκε κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες μέσα στον κλωβό αργού, απουσία οξυγόνου παρουσιάστηκε βελτιωμένο σε όλα του τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά. Επίσης, η ακτινοβολήση του δοσιμέτρου θα πρέπει να πραγματοποιείται σε χρονικό διάστημα μικρότερο από μία εβδομάδα μετά την κατασκευή του και ότι το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβολήσης – ανάγνωσης δεν επηρεάζει τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον αποδείχτηκε ότι το προτεινόμενο δοσιμετρικό σύστημα μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση και επιβεβαίωση κατανομών δόσης πλάνων θεραπείας σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών.

Στη δεύτερη ενότητα της παρούσας διδακτορικής διατριβής προτάθηκε και μελετήθηκε μία νέα και γρήγορη ακολουθία, η Multi- Echo Single Turbo Spin Echo (MEHASTE) για την ανάγνωση των νέων δοσιμέτρων γέλης, καθώς και εξετάστηκε η επίδραση τριών αλγορίθμων μετα-επεξεργασίας των μετρήσεων T2 στις παραγόμενες κατανομές δόσης. Από την μελέτη αυτή, παρουσιάστηκε ότι η νέα και γρήγορη ακολουθία, MEHASTE που χρησιμοποιήθηκε για την ανάγνωση των δοσιμέτρων γέλης δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας τρισδιάστατων χαρτών σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με τη συνήθη ακολουθία, MESE. Παράλληλα όμως παρατηρείται μία υποβάθμιση των δοσιμετρικών χαρακτηριστικών του δοσιμέτρου με την τεχνική αυτή, εξαιτίας της μικρότερης δειγματοληψίας σήματος για την παραγωγή παραμετρικών χαρτών. Ακόμη, από τη σύγκριση των αλγορίθμων αποδείχτηκε ότι ο πιο αξιόπιστος ο αλγόριθμος, ήταν αυτός που παρουσίαζε βελτιστοποιημένα τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά αλλά με το μικρότερο δυνατό σφάλμα. Στη συνέχεια της δεύτερης ενότητας, συγκρίθηκαν τα δοσιμετρικά αποτελέσματα ενός πλάνου θεραπείας με τα αποτελέσματα των μετρήσεων του δοσιμετρικού συστήματος VIPAR<sup>N2V</sup>, χρησιμοποιώντας τη γρήγορη τεχνική ανάγνωσης που παρουσιάστηκε και τον πιο αξιόπιστο αλγόριθμο γραμμικής προσαρμογής των μετρήσεων T2, με δύο τρόπους, ποιοτικά με την χρήση των ισοδοσιακών καμπύλων και ποσοτικά μέσω του γ-index. Τα αποτελέσματα των



συγκρίσεων έδειξαν ότι και δύο κατανομές συμφωνούν στην κάλυψη του όγκου-στόχου, ενώ οι περιοχές που δεν συγκλίνουν είναι στα όρια των πεδίων.

Στην τρίτη ενότητα της διατριβής παρουσιάστηκε η διαδικασία ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης εικόνων ΑΜΣ και ΥΤ από ομοιώματα γέλης πολυμερισμού για τη χρήση τους στο πλάνο θεραπείας, όπως και η ανασυνθετική κανονικοποίηση-συγχώνευση παραμετρικών χαρτών δόσης με εικόνες ΥΤ και ΑΜΣ για την αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας. Από τις εικόνες συγχώνευσης που παράχθηκαν καταλήξαμε ότι η χρήση εικόνων ανασύνθεσης ΑΜΣ και ΥΤ επιτρέπει την ακριβή ανατομική περιγραφή τόσο των μαλακών όσο και των σκληρών μορίων. Επίσης η συγχώνευση παραμετρικών χαρτών δόσης με εικόνες ΑΜΣ και ΥΤ επιτρέπει τη σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων με τις ανατομικές πληροφορίες. Καταληκτικά τονίστηκε ότι η συμπληρωματική χρήση εικόνων ΑΜΣ στο σχεδιασμό θεραπείας προϋποθέτει το σχεδιασμό κατάλληλων ακολουθιών, τη μείωση των παραμορφώσεων μέσω των ποιοτικών ελέγχου του συστήματος και τη χρήση αλγορίθμων προσαρμογής για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων.

## 10.2 Μελλοντικοί Στόχοι

Σύμφωνα με τις απαιτήσεις των σύγχρονων συστημάτων ακτινοθεραπείας, οι μελλοντικοί στόχοι είναι:

- Η εξατομικευμένη επιβεβαίωση σύνθετων πλάνων ακτινοθεραπείας με τη χρήση νεοπλασμάτων της ανατομίας ενδιαφέροντος του ασθενή περιέχοντας διαλύματα γέλης πολυμερισμού.
- Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη λογισμικού με στόχο την δημιουργία εικόνων ανασυνθετικής κανονικοποίησης-συγχώνευσης Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού και Υπολογιστικής Τομογραφίας για τη χρήση τους στα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας.

---

## Παράρτημα

---

# Technical Note: A fast laser-based optical-CT scanner for three-dimensional radiation dosimetry

A. E. Papadakis<sup>a)</sup>

*Department of Medical Physics, University Hospital of Heraklion, Staurakia, 71110 Crete, Greece*

T. G. Maris

*Department of Medical Physics, University of Crete, Medical School, Staurakia, 71110 Crete, Greece*

G. Zacharakis

*Institute of Electronic Structure and Laser, Foundation for Research and Technology Hellas (FORTH), Voutes, 71110 Crete, Greece*

V. Papoutsaki

*Department of Medical Physics, University of Crete, Medical School, Staurakia, 71110 Crete, Greece*

C. Varveris

*Department of Radiation Therapy, University of Crete, Medical School, Staurakia, 71110 Crete, Greece*

J. Ripoll

*Institute of Electronic Structure and Laser, Foundation for Research and Technology Hellas (FORTH), Voutes, 71110 Crete, Greece*

J. Damilakis

*Department of Medical Physics, University of Crete, Medical School, Staurakia, 71110 Crete, Greece*

(Received 2 November 2010; revised 15 December 2010; accepted for publication 20 December 2010; published 20 January 2011)

**Purpose:** To introduce a novel laser-based optical-CT scanner for the readout of three-dimensional (3D) radiation dosimeters.

**Methods:** The scanner employs a diode laser, a cylindrical lens, a motorized linear rail, a rotation stage, and a charge-coupled device camera. The scanner operates in a translate-rotate fashion and may be set up in two configurations depending on the orientation of the cylindrical lens. The attenuation coefficient versus dose response was determined for a normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel dosimeter. Cylindrical dosimeters, 2 cm diameter, were homogeneously irradiated to known doses up to 60 Gy using a 6 MV linear accelerator. For a test irradiation, a 5 cm diameter dosimeter was irradiated along its cylindrical axis using a rectangular 1 cm × 1 cm irradiation beam. The dose readout of this scanner was compared to the corresponding readout of a common wide illumination and area detector optical-CT scanner.

**Results:** The attenuation coefficient versus dose response of the laser-based system was found to be linear up to 60 Gy ( $r^2=0.997$ ) compared to the wide field illumination based optical-CT scanner, which exhibits linearity up to 32 Gy ( $r^2=0.996$ ). The noise in the reconstructed attenuation coefficient maps was  $\pm 7.2 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$  versus  $\pm 9.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$  for the laser-based system and the wide field illumination system, respectively.

**Conclusions:** We have developed a novel laser-based optical-CT scanner, which is capable of generating fast 3D dosimetric data using a scattering polymer gel dosimeter. Our data demonstrate that the dose readout of this scanner preserves the advantage of existing laser-based optical-CT scanners in providing measurements, which are minimally affected by scattered light. For accurate reconstruction of the attenuation coefficients, noise reduction techniques need to be applied. © 2011 American Association of Physicists in Medicine. [DOI: 10.1118/1.3538924]

Key words: optical-CT, laser light, radiation therapy, dosimetry, quality assurance

## I. INTRODUCTION

Optical-CT instruments combined with three-dimensional (3D) radiation detectors have been widely employed to measure dose distributions with submillimeter spatial resolution for therapeutic photon and electron beams.<sup>1-17</sup> The optical-CT systems that have been developed so far for the readout of 3D radiation detectors are based on two distinct optical configurations. The first employs a laser scanning de-

vice, which is coupled to a photodiode detector.<sup>1-6</sup> Laser scanning is performed point by point to create the 3D dose maps of the irradiated detector. It is widely accepted that this configuration constitutes the most accurate method for the readout of 3D radiation detectors. However, systems based on this configuration have not been routinely used in clinical applications mainly due to the inherent slow scanning speed. Recently, the acquisition speed of these systems was significantly improved with the embodiment of galvanometer scan-

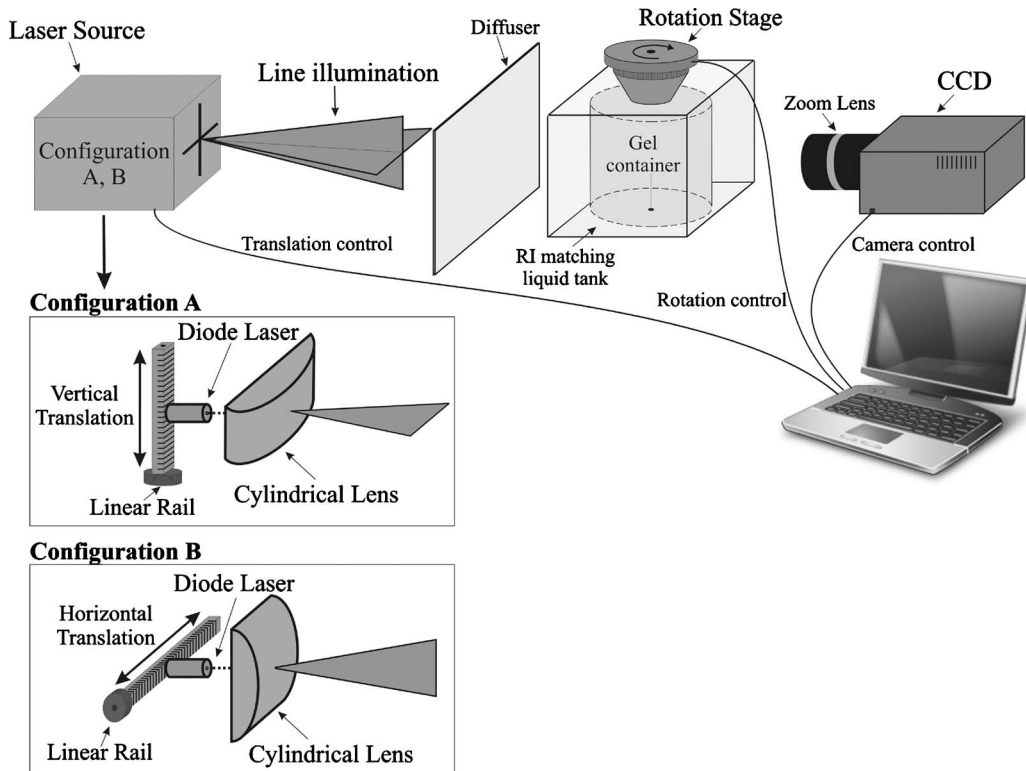


FIG. 1. A schematic diagram of the laser line and area detector optical-CT scanner. Illumination is accomplished through configuration A, with the cylindrical lens oriented horizontally, or configuration B, with the cylindrical lens oriented vertically. Diagram not in scale.

ning mirrors.<sup>7</sup> The second optical-CT configuration is based on the use of a wide field illumination source coupled with a wide area detector, typically a charged coupled device (CCD) chip.<sup>8–14</sup> The principal advantage of this configuration is the very high speed of volumetric data acquisition. However, owing to the increased collection of forward scattering caused by the wide area of detection, the dose measurements provided by these scanners suffer from severe scatter artifacts. The optical design of this scanner has been recently refined in an attempt to reduce these artifacts. Krstajc and Doran<sup>15,16</sup> have employed a collimated illumination optical configuration and a CCD, and Thomas and Oldham<sup>17</sup> have employed a collimated illumination beam and a CCD coupled to a telecentric imaging lens.

In this paper we introduce a new optical-CT scanner configuration, which aims to combine the advantage of a laser beam in generating scatter free measurements with the advantage of the wide illuminated and area of data acquisition, in providing fast 3D dosimetric data.

## II. MATERIALS AND METHODS

### II.A. System design and setup

A schematic diagram of the optical-CT scanner is shown in Fig. 1. A diode laser is used as a light source (0.9 mW, 650 nm). The diode laser is assembled with a rectangular cylindrical planoconvex lens of 5 mm focal distance, to generate illumination along a linear line. The diode laser with the cylindrical lens assembly is mounted on a motorized linear

rail (8MT195, Standa, Lithuania). The optical-CT scanner is set up in two configurations, A or B, depending on the orientation of the cylindrical lens. In configuration (A) the cylindrical lens is placed along the horizontal direction, thereby generating a horizontal line that illuminates the dosimeter through a single axial plane. In configuration (B) the cylindrical lens is placed along the vertical direction, thereby generating a vertical line that illuminates the dosimeter through a single sagittal plane. A translucent acrylic thin plate (3 mm thickness) is placed between the cylindrical lens and the dosimeter sample. This is required to minimize spurious reflections of the laser beam within the different optical elements of the setup. The width of the laser line on the dosimeter sample is 4 mm. The distance from the cylindrical lens to the dosimeter axis of rotation was 30 cm. The dosimeter sample is mounted on a motorized rotation stage (8MR190–2, Standa, Lithuania). A rectangular tank containing a solution of glycerin diluted in water at  $\sim 25\%$  weight fraction is used for refractive index matching. Projection images are captured through a 12 bit monochrome,  $640 \times 480$ , 1/2 inch, CCD camera (ICX-414AL, Sony), and a macrozoom lens 12.5–75 mm with a lens aperture size of 50 mm (7000E, Navitar, NY, USA). In the experiments described herein, the field of view of the lens was set at  $11 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$ . The average image of two projections for each rotational step was used for noise reduction. The distance from the axis of rotation of the dosimeter to the CCD was 30 cm. The inverse Radon transform algorithm for parallel projections was used for reconstruction of the attenuation coefficient image maps. The fan angle of

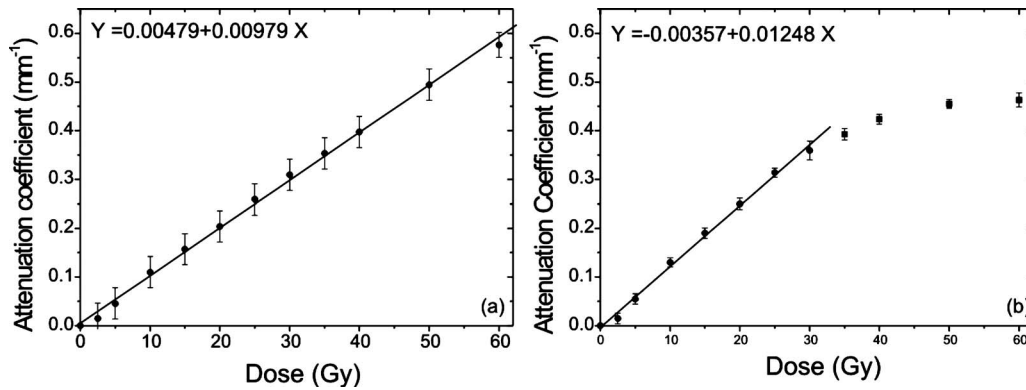


FIG. 2. The attenuation coefficient versus dose response in the 0–60 Gy dose range derived from the current system (a) and a common wide field illumination and CCD based optical-CT scanner.

the current laser-based optical-CT scanner is small enough ( $\sim 9$  deg) so that the projected rays can be roughly approximated as parallel.<sup>18</sup> In-house software written in LABVIEW code is employed for the control of the CCD, the linear rail, the rotation stage, as well as the 3D reconstruction of the acquired projection data. A median filter of 4 pixel radius was applied to reduce ring artifacts. Moreover, reconstructed axial images were binned to a 0.5 mm voxel size for further noise reduction. It should be noted that the primary source of noise in the presented images is attributed to the speckle effect. Speckle is an effect, which originates from the coherent nature of the laser light and its suppression is mandatory in applications where lasers are used as light sources.

When the optical-CT system is set up as in configuration (A), 360 projection images of the dosimeter are acquired, each captured at  $1^\circ$  angular step. These projection images constitute the raw data for the reconstruction of the attenuation coefficient image maps, which are contained within a dosimeter slab of 4 mm thickness. The time required for the acquisition of the 360 projection images is 6 min. To generate the attenuation coefficient maps of the whole dosimeter volume, the above procedure is repeated each time the laser line is translated vertically through the linear rail by 4 mm. When the optical-CT system is set up as in configuration (B), the laser line sweeps horizontally the whole volume of the dosimeter sample at each angular step. The system performs synchronized movement of the laser line and capturing of the projection images. A separate projection image is captured every 4 mm of laser line translation. The range of the horizontal sweep equals the diameter of the cylindrical dosimeter sample. The speed of the horizontal sweep is 40 mm/sec. 360 identical horizontal sweeps are performed for each  $1^\circ$  angular step of the dosimeter sample revolution during the scan. Upon the completion of the angular scan, full 3D data sets are available for the reconstruction of the attenuation coefficient maps of the whole dosimeter volume. In this configuration, full volume 3D data sets are acquired in less than 14 min.

The attenuation coefficient maps derived from the dosimeter samples examined in this study, using the current optical-CT scanner, were compared to the corresponding

maps derived from a common wide illumination field and CCD based optical-CT apparatus, which is available in our laboratory.<sup>9</sup> The two optical-CT scanners are differentiated only on the configuration of the illumination set up. An array of 75 light emitting diodes (LEDs) (633 nm, 30 nm bandwidth) provides an uncollimated 8 cm  $\times$  8 cm field illumination beam. A translucent acrylic thin plate (3 mm thickness) is placed between the LED array and the dosimeter sample to accomplish homogenous illumination. The dosimeter sample is rotated stepwise through a  $360^\circ$  revolution at a step of  $1^\circ$ . An image projection of the whole dosimeter volume is captured at each angular step. The total imaging time required for image projection acquisition is 6 min.

To investigate the effect of scatter contribution on the attenuation measurements, additional scans were performed with the embodiment of a slit to narrow the wide open illumination field. A slit of 1 mm and 5 mm wide opening was employed. Each slit was placed in front of the LED broad beam, along the horizontal direction, to create a diffuse illumination line of 1 mm and 5 mm, respectively.

## II.B. Polymer gel dosimeter irradiations

A normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel dosimeter with tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride (VIPET) was employed in the current study.<sup>19,20</sup> Cylindrical glass vials, 2 cm diameter, containing the VIPET gel material were homogeneously irradiated to 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, and 60 Gy using a 6 MV linear accelerator (Primus, Siemens, Germany). One unirradiated glass vial served as the reference for background subtraction. A 5 cm diameter glass vial containing the same polymer gel material was also irradiated along its cylindrical axis using a rectangular 1 cm  $\times$  1 cm irradiation beam.

## III. RESULTS

Figures 2(a) and 2(b) illustrate the attenuation coefficient versus dose response derived from the 2 cm diameter calibration samples, which were scanned with the use of the laser-based system setup in configuration A [Fig. 2(a)] and the wide field illumination based optical-CT scanner [Fig.

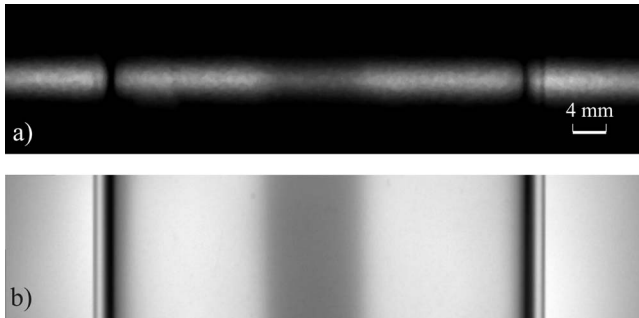


Fig. 3. A projection image of the 5 cm diameter test dosimeter captured through the current system (a) and a common wide field illumination and CCD based optical-CT scanner (b). The pixel resolution of the projection images is  $170 \mu\text{m} \times 170 \mu\text{m}$ .

2(b)], respectively. No significant difference was found in attenuation coefficient values between configurations A and B ( $P < 0.001$ ). The error bars represent the standard deviation (SD) of the mean attenuation coefficient values measured within circular regions of interest (3000 pixels) drawn on the central region of the reconstructed slices. The SD values were  $\pm 7.2 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$  for the laser-based system [Fig. 2(a)] and  $\pm 9.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$  for the wide field illumination system. Figure 2 shows that attenuation coefficient is linearly related to dose. For the laser-based system, the linearity is preserved for doses up to 60 Gy,  $r^2 = 0.997$  [Fig. 2(a)], while for the wide field illumination setup, the linearity is limited to the 0–32 Gy dose range,  $r^2 = 0.996$  [Fig. 2(b)]. The saturating effect above 32 Gy is attributed to the increased collection of forward scattering owing to the use of diffuse light source and wide area of detection. In contrast, the collimated nature of the laser light, which is employed by the current system, shows that linearity between attenuation coefficient and dose is maintained in a wider dose range. This finding suggests that attenuation coefficient measurements performed by the current laser-based optical-CT scanner are minimally affected by scattered light. The dose sensitivity of the current system is slightly lower than the corresponding sensitivity of the wide field illumination system, i.e.,  $0.0097 \text{ mm}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$  versus  $0.0124 \text{ mm}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ . This is partly attributed to the different optical configuration geometries employed by the two systems and to the different wavelengths of light illumination sources, i.e., diode laser at 650 nm versus LED at 633 nm with 30 nm bandwidth.

Figure 3 illustrates a typical raw projection image of the 5 cm diameter test irradiated dosimeter captured with the current laser-based optical-CT scanner setup in configuration A [Fig. 3(a)] and the corresponding projection image captured with the wide field illumination optical-CT scanner [Fig. 3(b)]. The increased noise pattern shown in Fig. 3(a) compared to Fig. 3(b) is attributed to the presence of speckle, which is raised when coherent light is transmitted through a medium. Figure 4 shows a comparison of the reconstructed attenuation coefficient image maps derived from the current system setup in configuration A and the wide field illumination optical-CT scanner. Ring artifacts are observed in the reconstruction image derived from the current system. These

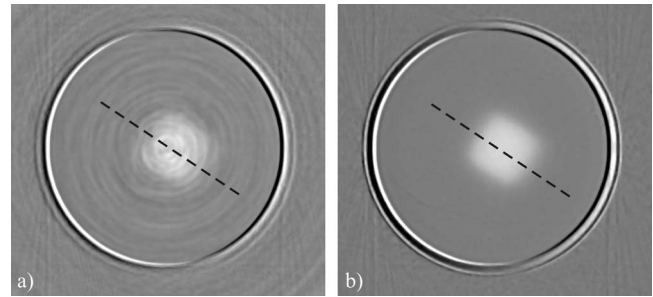


Fig. 4. Reconstructed attenuation coefficient image maps derived from the current system (a) and the wide illumination and CCD based optical-CT scanner (b).

artifacts are attributed to the noise pattern, which is caused by the speckle effect. A quantitative demonstration of the increased noise pattern of the current system is shown by the attenuation coefficient profile curves of Fig. 5. Similar results were obtained from the current system setup in configuration B (data not shown).

Figure 6 illustrates the attenuation versus dose response derived from the wide field illumination optical-CT scanner with the embodiment of the 1 and 5 mm slits. In the same figure, the attenuation versus dose data derived from the wide open field illumination optical-CT and the current laser-based system [shown also in Figs. 2(a) and 2(b)] are illustrated for comparison. Figure 6 reveals that the width of the diffused illumination line affects the attenuation measurements. Even in narrow beam collimation, such as 1 mm, scatter contribution is enough to imply a nonlinear response over the full range of the examined doses. Similar results have been recently presented by Olding *et al.*,<sup>8</sup> who have measured the attenuation values of scattering samples using the Vista optical-CT scanner and a standard UV/vis spectrophotometer.

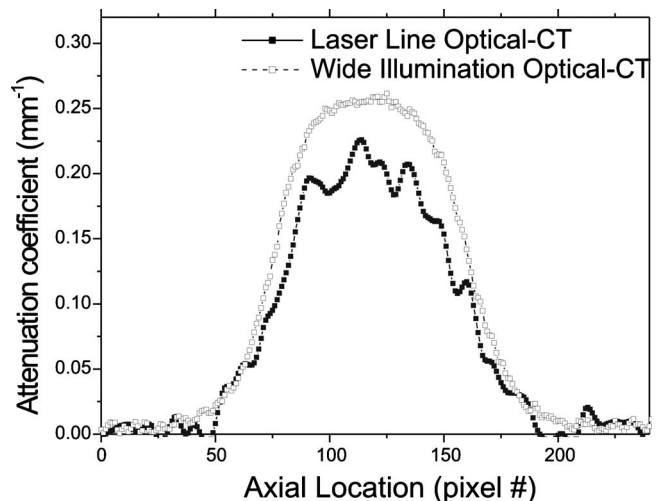


Fig. 5. Attenuation coefficient profile curves along the dashed lines shown in Figs. 4(a) and 4(b).

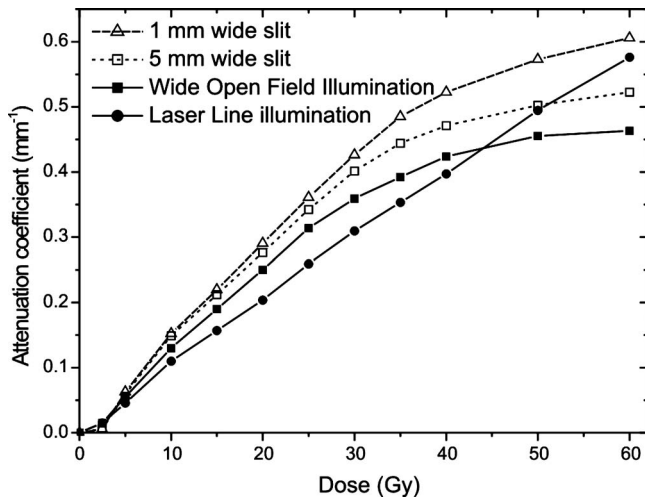


FIG. 6. Attenuation coefficient versus dose values derived from the wide field illumination optical-CT scanner with the embodiment of either a 1 or 5 mm horizontal slit to narrow the field of diffuse illumination. The same data derived from the wide open field illumination and the current laser-based optical-CT system are shown for comparison.

#### IV. DISCUSSION AND CONCLUSION

In this note we introduce a novel optical-CT scanning apparatus for the readout of 3D radiation dosimeters. This apparatus is a prototype laboratory instrument, which the user may set up in two configurations based on the orientation of the cylindrical lens. In configuration A, a two-dimensional attenuation coefficient map of the dosimeter slab being illuminated is derived in less than 6 min. In configuration B, full 3D attenuation coefficient maps are derived in less than 14 min. Our results demonstrate that the drawback of scattering artifacts, which is inherent to common wide field illumination and CCD based optical-CT scanners, is surpassed by the optical-CT scanner of the current study. This is in agreement to the results obtained by existing laser-based optical-CT scanners.<sup>6</sup> However, an important issue needs to be addressed before the new scanner can be used routinely. The noise in the attenuation coefficient measurements caused by the presence of speckle needs to be reduced. To reduce this effect and improve the quality of the reconstructed images, we have (i) used the average of two projection images per rotational step for image reconstruction, (ii) applied a median filter on the reconstructed images, and (iii) binned the reconstructed images from the original CCD pixel resolution, i.e., from 170  $\mu\text{m}$  to a 0.5 mm voxel size. Even so, the noise in the reconstructed images obtained through the current system was found almost eight times higher than the corresponding values obtained from the wide field illumination system, i.e.,  $7.2 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$  versus  $9.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ . A more efficient means to reduce the speckle effect might be possible by adding a time-varying diffuser in front of the laser beam.<sup>21,22</sup> The projection image can then be superimposed with a spatial phase modulation pattern. Each CCD pixel may be effectively partitioned into smaller cells with a different phase being assigned to each cell. Time-

varying the phase pattern can effectively destroy the spatial coherence among the phase-cells in the resolution spot and consequently reduce the speckle effect.

In summary, we have developed a novel laser-based optical-CT apparatus, which is fast in generating 3D dosimetric maps. The data presented in the current study show that attenuation coefficient measurements performed in the scattering VIPET dosimeter are not considerably affected by scattered light. However, this note illustrates that speckle artifacts need to be minimized before this optical-CT scanner can be used routinely.

#### ACKNOWLEDGMENTS

G.Z. and J.R. acknowledge support by the FP7 EU Collaborative Project "FMT-XCT."

<sup>a)</sup> Author to whom correspondence should be addressed. Telephone: +30 2810 392092; Fax: +30 2810 542095; electronic mail: apapadakis@edu.med.uoc.gr

<sup>1</sup> J. C. Gore, M. Ranade, M. J. Maryanski, and R. J. Schulz, "Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner," *Phys. Med. Biol.* **41**, 2695–704 (1996).

<sup>2</sup> P. Guo, J. Adamovics, and M. Oldham, "A practical three-dimensional dosimetry system for radiation therapy," *Med. Phys.* **33**, 3962–3972 (2006).

<sup>3</sup> O. Lopatiuk-Tirpak, K. M. Langen, S. L. Meeks, P. A. Kupelian, O. A. Zeidan, and M. J. Maryanski, "Performance evaluation of an improved optical computed tomography polymer gel dosimeter system for 3D dose verification of static and dynamic phantom deliveries," *Med. Phys.* **35**, 3847–59 (2008).

<sup>4</sup> H. S. Sakhalkar, J. Adamovics, G. Ibbott, and M. Oldham, "A comprehensive evaluation of the PRESAGE/optical-CT 3D dosimetry system," *Med. Phys.* **36**, 71–82 (2009).

<sup>5</sup> M. Oldham, H. Sakhalkar, P. Guo, and J. Adamovics, "An investigation of the accuracy of an IMRT dose distribution using two- and three-dimensional dosimetry techniques," *Med. Phys.* **35**, 2072–80 (2008).

<sup>6</sup> M. Oldham and L. Kim, "Optical-CT gel dosimetry II: Optical artefacts and geometrical distortion," *Med. Phys.* **31**, 1093–1104 (2004).

<sup>7</sup> N. Krstajic and S. Doran, "Fast laser scanning optical-CT apparatus for 3D radiation dosimetry," *Phys. Med. Biol.* **52**, N257–263 (2007).

<sup>8</sup> T. Olding, O. Holmes, and J. Schreiner, "Cone beam optical computed tomography for gel dosimetry I: Scanner characterization," *Phys. Med. Biol.* **55**, 2819–2840 (2010).

<sup>9</sup> A. E. Papadakis, G. Zacharakis, T. G. Maris, J. Ripoll, and J. Damilakis, "A new optical CT apparatus for three-dimensional radiotherapy dosimetry: Is free space scanning feasible?" *IEEE Trans. Med. Imaging* **29**, 1204–1212 (2010).

<sup>10</sup> J. G. Wolodzko, C. Mardsen, and A. Appleby, "CCD imaging for optical tomography of gel radiation dosimeters," *Med. Phys.* **26**, 2508–2513 (1999).

<sup>11</sup> H. S. Sakhalkar and M. Oldham, "Fast, high-resolution 3D dosimetry utilizing a novel optical-CT scanner incorporating tertiary telecentric collimation," *Med. Phys.* **35**, 101–110 (2008).

<sup>12</sup> S. J. Doran, K. K. Koerkamp, M. A. Bero, P. Jenneson, E. J. Morton, and W. B. Gilboy, "A CCD-based optical CT scanner for high-resolution 3D imaging of radiation dose distributions: Equipment specifications, optical simulations and preliminary results," *Phys. Med. Biol.* **46**, 3191–213 (2001).

<sup>13</sup> S. Babic, A. McNiven, J. Battista, and K. Jordan, "Three-dimensional dosimetry of small megavoltage radiation fields using radiochromic gels and optical CT scanning," *Phys. Med. Biol.* **54**, 2463–2481 (2009).

<sup>14</sup> C. Wu, P. Shciff, M. Maryanski, T. Liu, S. Borzillary, and J. Weinberger, "Dosimetry study of Re-188 liquid balloon for intravascular brachytherapy using polymer gel dosimeters and laser-beam optical CT scanner," *Med. Phys.* **30**, 132–137 (2003).

<sup>15</sup> N. Krstajic and S. J. Doran, "Focusing optics of a parallel beam CCD optical tomography apparatus for 3D radiation gel dosimetry," *Phys.*

- [Med. Biol.](#) **51**, 2055–75 (2006).
- <sup>16</sup>N. Krstajić and S. Doran, “Characterization of a parallel-beam CCD optical-CT apparatus for 3D radiation dosimetry,” [Phys. Med. Biol.](#) **52**, 3693–3713 (2007).
- <sup>17</sup>A. Thomas and M. Oldham, “Fast, large field of view, telecentric optical-CT scanning system for 3D radiochromic dosimetry,” IC3DDose 6th International Conference on 3D Radiation Dosimetry, 2010.
- <sup>18</sup>A. Kak and M. Slaney, *Principles of Computerized Tomographic Imaging* (IEEE, New York, 1987).
- <sup>19</sup>A. E. Papadakis, T. G. Maris, F. Zacharopoulou, E. Pappas, G. Zacharakis, and J. Damilakis, “An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone based polymer gels,” [Phys. Med. Biol.](#) **52**, 5069–5083 (2007).
- <sup>20</sup>E. Pappas, T. G. Maris, F. Zacharopoulou, A. Papadakis, S. Manolopoulos, S. Green, and C. Wojnecki, “Small SRS photon beam profile dosimetry performed using a pin point air ion chamber, a diamond detector, a novel silicon diode array (DOSI), and polymer gel dosimetry. Analysis and intercomparison,” [Med. Phys.](#) **35**, 4640–4648 (2008).
- <sup>21</sup>L. Wang, T. Tschudi, T. Halldorsson, and P. R. Petursson, “Speckle reduction in laser projection systems by diffractive optical element,” [Appl. Opt.](#) **37**, 1770–1775 (1998).
- <sup>22</sup>J. W. Goodman and J. I. Trisnadi, “Speckle reduction by a moving diffuser in laser projection displays,” Annual Meeting of the Optical Society of America, Rhode Island, 2000.





Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Physica Medica

journal homepage: <http://www.physicamedica.com>

Original paper

## Dosimetric characteristics of a new polymer gel and their dependence on post-preparation and post-irradiation time: Effect on X-ray beam profile measurements

Marianthi-Vasiliki Papoutsaki<sup>a,\*</sup>, Thomas G. Maris<sup>a</sup>, Evangelos Pappas<sup>b</sup>, Antonios E. Papadakis<sup>c</sup>, John Damilakis<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Medical Physics, MRI Unit, University of Crete, Stavrakia 71201, Crete, Greece

<sup>b</sup> Department of Medical Radiological Technologists, Technological Educational Institute of Athens, Egaleo 12210, Athens, Greece

<sup>c</sup> Department of Medical Physics, University Hospital of Heraklion, Stavrakia 71201, Crete, Greece

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 January 2012

Received in revised form

22 December 2012

Accepted 3 January 2013

Available online xxx

#### Keywords:

Normoxic polymer gel dosimetry

Radiotherapy

MRI

Beam profile

### ABSTRACT

The aim of this study is to dosimetrically characterize a new MRI based polymer gel system and to evaluate its usefulness in clinical practice just in terms of beam profile measurements.

Normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel (VIPET) phantoms were produced and used in order to perform three main sets of experiments: a) dose–response evaluation and reproducibility experiments, b) experiments for the evaluation of sensitivity of dose characteristics on ‘gel manufacture – irradiation’ time interval and c) experiments for the evaluation of sensitivity of dose characteristics on ‘irradiation – MRscanning’ time interval. It has been shown that this gel system can be used in a wide dose-range of 0–60 Gy. It exhibits a linear dose–response in the dose-range of 2–35 Gy. Following the proposed manufacturing method the dose–response characteristics are reproducible. Moreover, it seems that the optimum ‘gel manufacturing – irradiation’ time interval is 1 day. However, a ‘gel manufacturing – irradiation’ time interval up to ~1 week can be safely used. The optimum ‘irradiation – MRscanning’ time interval in terms of dose–response sensitivity and dose resolution can be reliably ranged from 1 day to 3 weeks. Finally, X-ray beam profile gel-measurements were performed and found to be in satisfying agreement with corresponding small sensitive volume ion chamber measurements. VIPET gel dosimeters preserved the spatial integrity of the dose distribution during a time period of 50 days post-irradiation. The studied gel system can be safely used in clinical practice within the practical limitations found and described in this work.

© 2013 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

Polymer gel dosimeters have been proven a valuable tool for beam dose-characteristics measurements [1–5] and 3D radiation dose verification in radiotherapy [6–9]. A typical gel dosimeter consists of water, a gelatin agent, monomers and a cross-linker comonomer. Upon irradiation, the monomers are polymerized (radiation-induced polymerization). The extent of polymerization is related to the absorbed dose. The changes in the polymer gel can be visualized utilizing different imaging modalities such as magnetic resonance imaging (MRI), optical computed tomography (CT), X-ray

CT and Ultrasound [10]. The appropriate processing of the results for each modality generates a relation between the absorbed dose and the contrast parameter basis of each method.

A ‘polymer gel dosimetry system’ can be defined as a system that includes a polymer gel of a certain composition and preparation procedure and a certain readout process (e.g. MRI with a certain acquisition protocol and data processing method). To date, there have been presented many different types of polymer gel dosimetry systems each one exhibiting different dose–response and functional characteristics. The great majority of these types of polymer gel dosimetry systems, their characteristics and their usefulness for beam data measurements and for 3D dose verification in radiotherapy, have been investigated, evaluated and well documented [10–16]. However, the large number of available polymer gel dosimetry systems, all with different characteristics, has confounded the adoption of gel dosimeters in the clinic. Every

\* Corresponding author. Department of Medical Physics, MRI Unit, University of Crete, Stavrakia, PO Box 1352, GR71201 Heraklion, Crete, Greece.

E-mail address: [vasp3479@yahoo.gr](mailto:vasp3479@yahoo.gr) (M.-V. Papoutsaki).

new polymer gel dosimetry system that is introduced should be accompanied by a set of dosimetric and functional characteristics in order to be used safely in radiation therapy clinical practice. A minimum set of such characteristics should include:

- dose–response characteristics and their reproducibility – useful dose–range,
- sensitivity of dose–response characteristics on the ‘gel manufacture – irradiation’ time interval and
- sensitivity of dose–response characteristics on the ‘irradiation – MRscanning’ time interval.

The end user of a polymer gel dosimetry system in clinical practice should be aware of the dose–range that the system is useful, the dose–response and dose resolution capabilities and the reproducibility of the characteristics of the whole gel dosimetry system. Moreover, the end user should know the dose–range where a linear dose–response exists, in order to perform relative dose distribution measurements without the need of dose calibration data [1]. Additionally, the end clinical user should know the time period that the gel dosimetry system can be used. Is it possible for a user to prepare (or buy) and store a polymer gel phantom and then irradiate it whenever there is a need (after several days or weeks)? If the readout system (e.g. MRI-scanner) is fully occupied or malfunctions, can the user store an irradiated gel phantom and scan it after several days or weeks? This kind of questions should have certain answers in order to avoid erroneous results that could affect to some extent the outcome of a radiotherapy treatment or a plan verification procedure.

N-Vinylpyrrolidone based polymer gels have been introduced in 1999 [13]. Their characteristics and their usefulness for beam data acquisition and 3D dose verification purposes have been presented in numerous investigations [1–8]. An effort has been made by several research groups for optimizing N-vinylpyrrolidone based polymer gel dosimetry systems. The University of Crete group has concluded to a certain type of such a system (VIPET/MR), that includes: (a) a certain composition, (b) a preparation method [17], (c) a certain MRI scan protocol and (d) data processing for high-resolution 3D dose measurements. The aim of this study is to characterize this final evolved gel dosimetry system (VIPET/MR/weighted-linear-regression) in terms of dose–response, useful dose–range, reproducibility and provision of the optimum sensitivity relative to the time intervals between ‘gel manufacture’ – ‘irradiation’ – ‘MRscanning’, as chosen by the user.

Finally, beam profile measurements have been performed using the studied polymer gel dosimetry system and a small sensitive volume ion chamber in order to assess the effect of the gels system dose characteristics in clinical beam measurements.

## Materials and methods

Three separate sets of experiments were performed: a) a batch of gel vials was manufactured and used for a dose–response evaluation in the dose–range of 0–60 Gy. The irradiation was performed one day post-manufacturing and MRscanning was performed one day post-irradiation. The whole manufacturing–irradiation and MRscanning process was repeated three times in order to evaluate the reproducibility of the results, b) a cubic gel phantom was manufactured and irradiated to separate phantom areas at different corresponding ‘gel manufacture – irradiation’ time intervals (up to 50 days). MRscanning was always performed 1 day post-irradiation, and c) a cylindrical gel phantom was manufactured and irradiated once one day post-manufacturing. It was subsequently MR-scanned at different ‘irradiation – MRscanning’ time intervals (up to 50 days).

## Polymer gel preparation

A VIPET gel containing 4% w/w monomer of N-vinylpyrrolidone (VIPE), 4% w/w cross-linker N,N'-methylenebisacrylamide (bis) (8% T, 50°C), 7% w/w gelatin, 5 mM tetrakis phosphonium chloride (THPC) and 87% w/w double-distilled deionized water was manufactured. This specific recipe was introduced by Papadakis [17] and was focused initially on the estimation of the dose–sensitivity characteristics. The aim of our study was to accomplish the initial research by estimating the dosimetric characteristics of this new normoxic N-vinylpyrrolidone-based polymer gel. The gel composition ensures its tissue-equivalency in terms of interaction with ionizing radiation. Using XCOM data, it was calculated that the VIPET gel mass attenuation and absorption coefficients differ from corresponding water coefficients no more than 3.5% in the photon dose–range of 0.1 up to 6 MeV.

The whole manufacture procedure was performed under normal atmospheric conditions inside a laminar flow hood. Briefly, gelatin was added to the double distilled deionized water and left to dissolve, followed by heating to 50 °C using an electrical heating plate controlled by a thermostat knob. When the temperature was stabilized the ‘bis’ was added. Thirty minutes later, once the mixture became transparent, the solution was cooled down to approximately 32 °C and VIPE was added. The antioxidant THPC was added when the constituents were completely dissolved. During the entire mixing procedure, the solution was stirred continuously. A similar procedure was followed by Papadakis et al. [17].

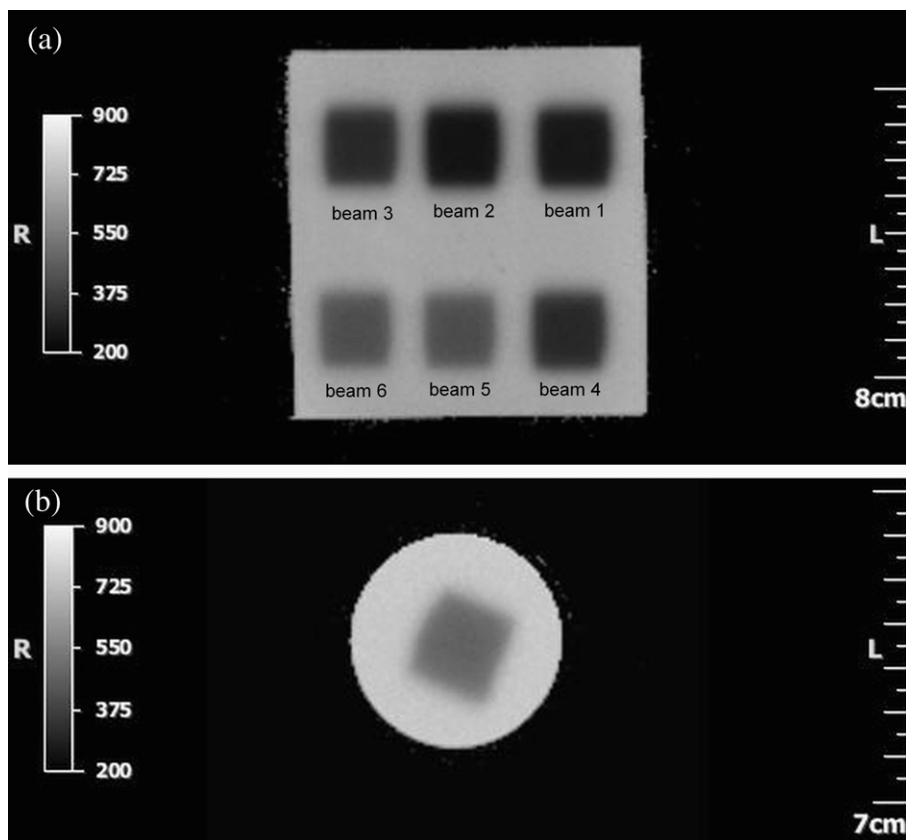
Different containers were filled with the produced gel, for the three sets of experiments described previously. For the first set of experiments, three 100 mL Pyrex containers were filled with the produced gel and used for calibration purposes. The whole process was repeated three times in order to investigate the reproducibility of dose response. For the second and third set of experiments a 1000 mL polymethyl methacrylate (PMMA) cubic container and a 250 mL cylindrical vial have been used. Gel filling was always carried out under normal atmospheric conditions into a laminar flow hood. All containers were completely filled up with the prepared gel solution and were positioned inside a water bath of 60 °C. They underwent a heat-treatment to remove the oxygen gas bubbles. Subsequently the containers were tightly sealed using their appropriate caps and Parafilm. They were then stored at 20 °C ambient temperature for 24 h in a cool and dark place to solidify before irradiation. The ambient temperature conditions were similar to both clinical linear accelerator and MR scanner room [18].

## Irradiation procedure

The irradiations were performed using 6 MV X-rays of a clinical linear accelerator (Primus LINAC, Siemens, Germany), that was calibrated to deliver in water 0.01 Gy per monitor unit (depth = 1.5 cm, SSD = 100 cm, field size 10 × 10 cm<sup>2</sup>, dose rate = 3 Gy/min).

For the first set of experiments each one of the 3 calibration gel vial was irradiated at 6 different areas (parts of the gel phantom) with each area given a different dose. The 18 separate irradiated areas covered a dose–range between 0.5 Gy and 60 Gy. Each experiment, including gel preparation, irradiation and MRscanning of the calibration gel vials was repeated three times.

For the second set of experiments the 1000 mL cubic container was irradiated six times in the course of fifty days at six different parts of the gel. Each time, this container was positioned with its long axis perpendicular to the central axis of the beam at SSD = 100 cm. The field size used to irradiate the phantom was 2 × 2 cm<sup>2</sup> (Fig. 1(a)). Each part of the irradiated gel received 20 Gy at



**Figure 1.** (a) The six irradiated areas (20 Gy delivered at each one) of the VIPET gel phantom (second set of experiments). (b) The irradiated area of the cylindrical phantom (third set of experiments).

the depth of maximum dose ( $d_{\max}$ ). The gel was irradiated at 24 h (1 d), six days (6 d), twenty days (20 d), one month (30 d), forty days (40 d) and fifty days (50 d) after manufacture.

For the third set of experiments the 250 mL cylindrical vial was irradiated 1 day after manufacture. It was positioned with its long axis perpendicular to the central axis of the beam with  $SSD = 100$  cm. The field size used to irradiate the vial was  $2 \times 2$  cm<sup>2</sup> (Fig. 1(b)). The irradiation was performed to deliver 20 Gy at the depth of maximum dose ( $d_{\max}$ ). It should be mentioned that both experiments (second and third set) were designed to receive 20 Gy at the depth of maximum dose ( $d_{\max}$ ) covering a dose-range of 12–20 Gy. This dose-range was selected, because it ensures the optimum linear response of the gels according to the calibration data.

Percentage dose depth and profile measurements of the 6 MV X-ray beam used for the irradiations, were also performed in a separate experiment utilizing a water phantom and a PinPoint ion chamber (PTW–Freiburg–Germany, sensitive volume 0.015 cm<sup>3</sup> – 1 mm radius – 5 mm length). These measurements were considered as the dosimetric reference.

#### Magnetic resonance imaging and data processing

Initially, the VIPET gels were left in the MRI-scanner room for 24 h to equalize their temperature with that of the scanning environment. A 1.5 T whole body MR scanner (Vision/Sonata, Siemens, Germany) was utilized for scanning the gels. In particular, a standard quadrature RF body coil was used for signal excitation and a circular polarized head array coil for the signal detection. The phantoms were positioned at the centre of the head coil. Also, a 750 mL NaCl solution was located under the head coil to ensure resistive matching of the coil.

The calibration gels (used for the first set of experiments) vials were MR-scanned 1 day post-irradiation. The 1000 mL cubic container (used for the second set of experiments) was scanned 1 day after each time that was irradiated. The cylindrical vial (used for the third set of experiments) was MR-scanned at days 1, 20, 30, 40 and 50 post-irradiation.

The gels were scanned using a 2D multi-slice-multi-echo (32 echoes) spin-echo phase alternating phase shift train sequence (PHAPS) [19] for the acquisition of the spin–spin relaxation time maps ( $T_2$ ) that were subsequently converted to  $R_2$  ( $=1/T_2$ ) maps. The sequence parameters were:  $TR = 8500$  ms,  $TE = 25$ – $800$  ms,  $FA = 180^\circ$ , slice thickness = 5 mm,  $FOV = 250 \times 156$  mm<sup>2</sup>, matrix size =  $256 \times 256$ ,  $NEX = 1$ . Coronal slices were obtained for the profile specification of each beam and axial slices for the production of percentage depth dose (pdd) data. On each occasion the smaller anatomical axis was chosen as the phase encoding axis. The first echo was excluded from the 32-echo train in order to remove non-equilibrium signal for the  $T_2$  calculations [20]. The scanning duration was 20 min. The above methodology was applied to optimize the pulse sequence in terms of signal to noise ratio, according to De Deene and Baldock 2002 suggestions [21].

All MR images were transferred to a PACS workstation (EvoRad, Athens, Greece) for further post-processing analysis. A weighted-linear-regression analysis method was utilized for the production of  $R_2$  parametric maps. These maps were obtained by fitting on a voxel by voxel basis an exponential decay curve obtained from the voxel signal intensities versus echo time dependency. All  $T_2$  relaxation curves were processed assuming monoexponential signal decay behaviour with the concurrent presence of signal offset. This offset was estimated by a region of interest allocated outside the last echo image of the 32 image set and was considered

as the actual image background offset of this image set. Each voxel's signal intensity was weighted inversely by its own squared SD [22].

For the first set of experiments, the dose calibration curves were obtained by using the 'test tubes' based approach [21,23]. According to this method, mean  $R2$  values and their relative SDs were estimated by a region of interest (ROI) at the 18 different irradiated areas of the 3 calibration gel vials. The calibration curves were fitted according to the linear equation:

$$R2(D) = \alpha D + R_0. \quad (1)$$

The slope and the  $y$  axis intercept of the calibration curve ( $R2$ –dose curve) are defined as the dose sensitivity ( $\alpha$ ) and offset ( $R_0$ ) respectively.

For the second and the third set of experiments, the dose calibration curves were obtained by using the 'dose-distribution-comparison'-based approach [23]. Here, the calibration curves were produced by irradiating the cubic and cylindrical phantoms with a specific dose distribution ( $2 \times 2 \text{ cm}^2$  field, 20 Gy at  $d_{\text{max}}$ ), this distribution was measured by the use of ion chamber measurements of the same irradiation. Each  $R2$  calculated map was processed using the MEDx software (Medical Numerics, USA). MEDx can plot the image intensity (in this case  $R2$  values) along a line between two points, a line profile, and average voxel values along a line profile when the line width is greater than one voxel. This ability was utilized in order to simulate the cylindrical ion chamber (PTW–Freiburg–Germany,  $0.015 \text{ cm}^3$  – 1 mm radius – 5 mm length) in terms of volume averaging, which was used as a dosimetric reference unit.

## Results

### Calibration – reproducibility

Figure 2 presents the calibration data derived by the first set of calibration experiments. The system is not sensitive for the first delivered 0.5 Gy. A linear dose response is observed in the dose-range of 2–35 Gy. Moreover, the gels are sensitive up to 60 Gy meaning that the dose-range of their usefulness is at least 0.5–60 Gy.

In a more general scope and for the total range of the irradiated doses, calibration data follow a non-linear pattern. A well-suited function for fitting these data is a standard sigmoid function. Sigmoid functions are widely used for fitting transition phase phenomena. Radiation-induced polymerization could be considered

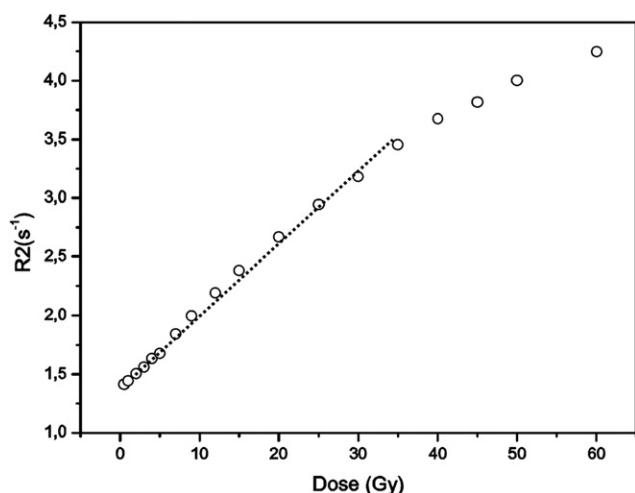


Figure 2. Calibration data of the VIPET gel vials (first set of experiments) in a dose-range of 0–60 Gy.

such a phenomenon. Under this rationale, the generalized specific calibration curve  $R2 = f(D)$  for the range of doses 0.5–60 Gy could be more precisely described by the simple sigmoid function:

$$R2 = \frac{a}{1 + \exp\left(-\frac{D-b}{c}\right)}$$

where

$$a = 4.508, b = 13.755 \text{ and } c = 17.566.$$

Data were fitted to the above equation with a generalized squared Pearson correlation coefficient ( $r^2$ ) ( $r^2 = 0.999$ ). Sensitivities (curve slopes) were varying from 0.045 for the 0.5–2 Gy range, 0.055 for the range of 2–35 Gy (maximum sensitivity, linear part) and gradually falling from 0.055 down to 0.020 for doses above 35 Gy.

In the linear dose–response region, the  $R2$ –Dose data were fitted according to the equation (1) yielding:

$$\text{a dose sensitivity : } \alpha = (0.055 \pm 0.003) \text{Gy}^{-1} \text{s}^{-1}$$

$$\text{and an offset : } R_0 = (1.411 \pm 0.049) \text{s}^{-1}$$

(uncertainties: 2 std dev).

The whole experimental calibration procedure (gel preparation – irradiation 1 day post-preparation – MRscanning 1 day post-irradiation) has been repeated two more times, as already mentioned. The calibration results were highly reproducible. In the linear dose region the second calibration procedure yielded:

$$\text{a dose sensitivity : } \alpha = (0.056 \pm 0.003) \text{Gy}^{-1} \text{s}^{-1}$$

$$\text{and an offset : } R_0 = (1.451 \pm 0.055) \text{s}^{-1},$$

while the third calibration procedure yielded:

$$\text{a dose sensitivity : } \alpha = (0.053 \pm 0.003) \text{Gy}^{-1} \text{s}^{-1}$$

$$\text{and an offset : } R_0 = (1.467 \pm 0.057) \text{s}^{-1}.$$

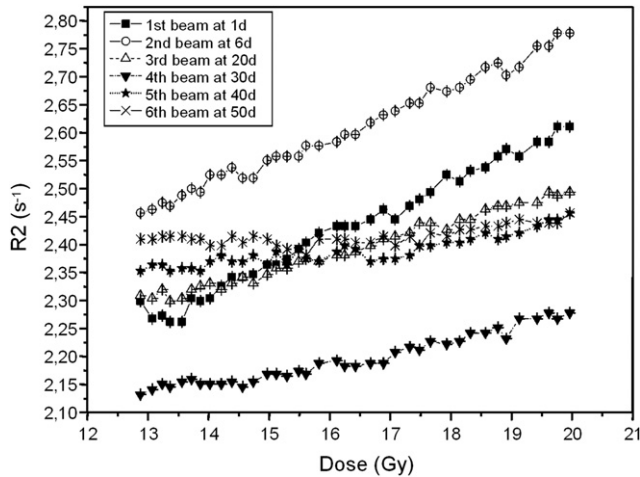
### Sensitivity of dose–response characteristics on the 'gel manufacture – irradiation' time interval

The dose response curves (in the restricted dose-range of ~12 to ~20 Gy) derived for different 'gel manufacture – irradiation' time intervals are presented in Fig. 3. Figures 4 and 5 depict the dose sensitivity and offset dependence on 'gel manufacture – irradiation' time intervals respectively.

The percentage dose uncertainty for 'gel manufacture – irradiation' time intervals of 1 and 6 days was found to range from ~1% to ~2%, while for 'gel manufacture – irradiation' time intervals of 20, 30, 40 and 50 days the percentage dose uncertainties were found to increase up to 35%, following the respective deterioration of dose sensitivity. Likewise, dose resolution was found to be in the range of ~1 Gy for 'gel manufacture – irradiation' time intervals of 1 and 6 days but deteriorated thereafter rapidly.

### Sensitivity of dose–response characteristics on the 'irradiation – MRscanning' time interval

Figures 6 and 7 present the dose sensitivity ( $\alpha$ ) and offset ( $R_0$ ) dependence on 'irradiation – MRscanning' time interval

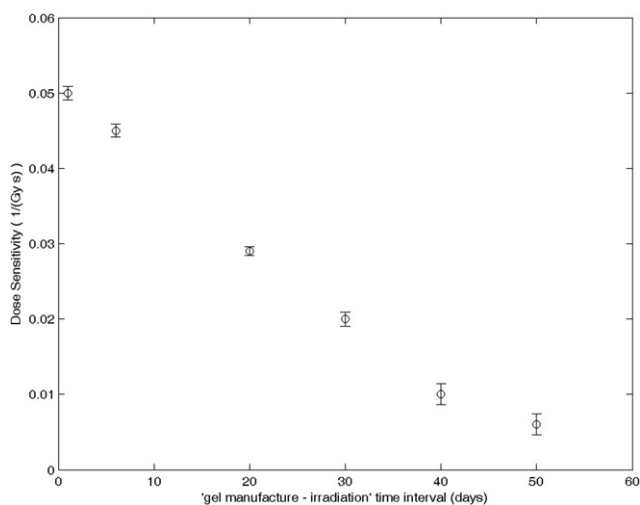


**Figure 3.** Calibration data of the six separate areas (second set of experiments) using a  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  6 MV X-ray beam in the dose-range of 12–20 Gy for a 50 day 'gel manufacture – irradiation' time period.

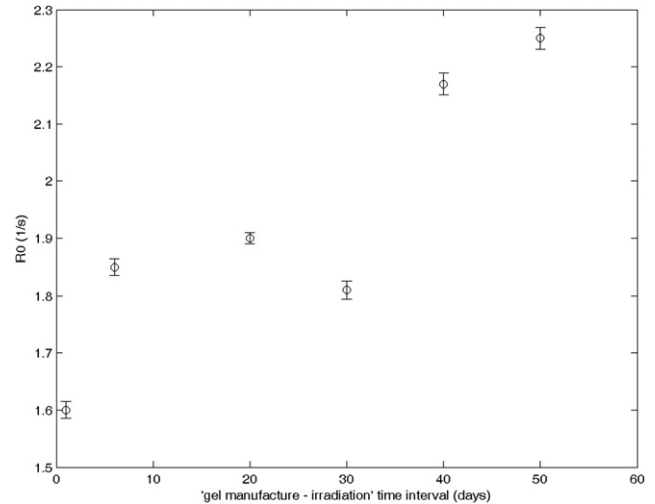
respectively. It is obvious that dose sensitivity is improved with 'irradiation – MRscanning' time interval. It reaches a maximum after  $\sim 3$  weeks and stabilizes to a bit lower values thereafter. However, the dose sensitivity values for all the examination period of 50 days remain in the useful window of  $\sim 0.05$  to  $\sim 0.06 \text{ Gy}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . On the other hand, the offset  $R_0$  is constantly increased with 'irradiation – MRscanning' time interval reaching a stabilized peak  $\sim 40$  days post-irradiation with an increase of  $\sim 35\%$ .

#### Spatial and temporal stability of the profiles in a time period of 50 days

Percentage beam profiles can be used to estimate the integrity of the relative dose distribution in space for a definite time period. Figure 8 illustrates two beam profiles for the separate areas of the cubic VIPET gel phantom at  $d_{\text{max}}$  for a  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  field. These profiles correspond to 'gel manufacture – irradiation' time intervals of 1 and 6 days. As previously presented (and later on discussed in Section Gel manufacturing – irradiation time interval) within this



**Figure 4.** Dose sensitivity ( $\alpha$ ) as a function of 'gel manufacture – irradiation' time interval.



**Figure 5.** Offset values ( $R_0$ ) as a function of 'gel manufacture – irradiation' time interval.

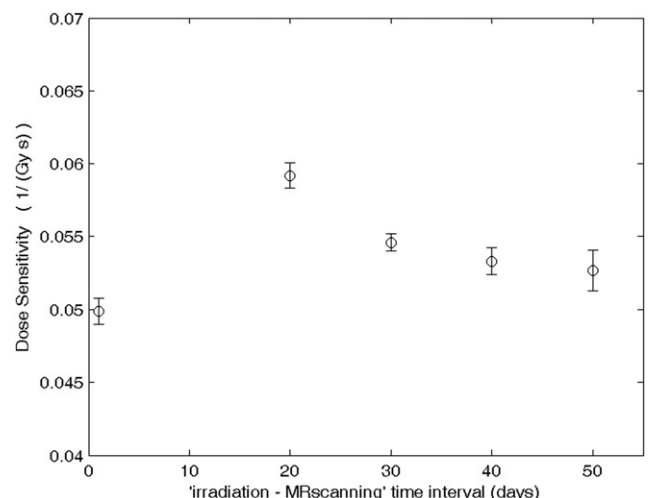
'gel manufacture – irradiation' time interval (up to  $\sim 1$  week) the polymer gel system seems to exhibit stable dose characteristics. Therefore, it was decided to explore the validity of the method within this 'gel manufacture – irradiation' time period for %dose profile measurements.

In Fig. 9 are superimposed all the gel measured beam profiles (cylindrical gel phantom) at  $d_{\text{max}}$  for a  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  field. These profiles correspond to all different 'irradiation – MRscanning' time periods used in this study. Corresponding percentage profile measurements using a small sensitive volume ion chamber (PTW) are also presented for reasons of comparison.

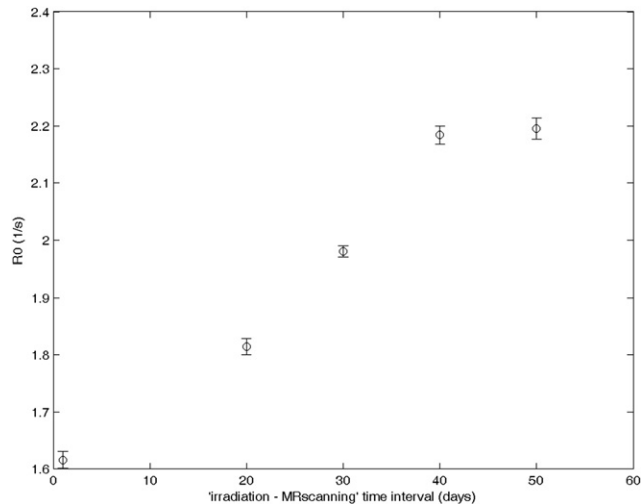
## Discussion

### Calibration

The 'presented polymer gel system' is useful in a dose-range of 0.5 Gy up to at least 60 Gy. A linear dose–response behaviour is observed up to  $\sim 35$  Gy. For higher doses the linearity of response is gradually lost.

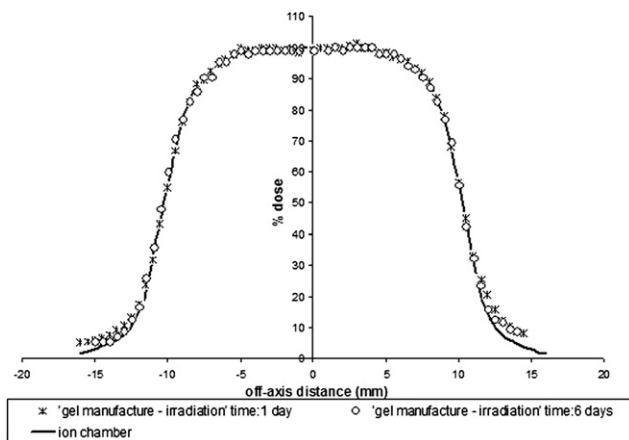


**Figure 6.** Dose sensitivity ( $\alpha$ ) as a function of 'irradiation – MRscanning' time.

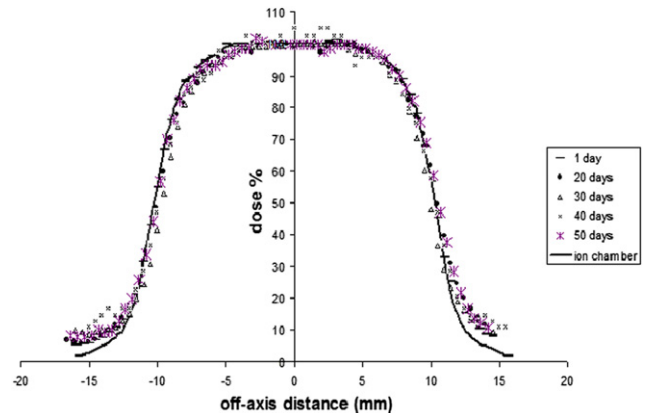


**Figure 7.** Offsets values ( $R_0$ ) as a function of 'irradiation – MRscanning' time interval.

The end user is prompted to use the system for absolute dose measurements performing irradiations with a maximum dose of 60 Gy, along with the performance of a calibration procedure. However, the linear dose response region is of particular importance since in this region the dose resolution of the dosimetry system is practically constant and, more importantly, relative changes of  $[R_2 - R_0]$  equal to relative changes of dose ( $D$ ) [1]. Therefore, relative dose distribution measurements are feasible without the need of the calibration equation. It is also proposed to use the presented dosimetric system for high spatial resolution 3D relative dose distribution measurement (e.g. complex plan evaluation and validation) without the use of a calibration equation as long as the maximum dose lies below 35 Gy. Since the system is not sensitive to doses below 0.5 Gy, it is implied that for a maximum dose of 35 Gy the gel derived relative dose measurements are valid in the range of  $\sim 2\%$  up to 100%. The presented highly reproducible calibration results reassure that relative dose measurements in the linear dose region can be safely and accurately performed without the use of the calibration equation. However, it must be stressed that there is always a need for the calibration procedure in order to ensure the validity and linear behaviour of the produced gels, to measure the offset and to see the dose-range where the linearity exists.



**Figure 8.** Percentage dose profiles of a  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  6 MV X-ray beam (second set of experiments) at 'gel manufacture – irradiation' time interval of 1 and 6 days and the corresponding %profile measurements using an ion chamber in a water phantom.



**Figure 9.** Percentage dose profiles of a  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  6 MV X-ray beam (third set of experiments) in a 50 day 'irradiation – MRscanning' time period and the corresponding % profile measurements using an ion chamber in a water phantom.

Polymer gels are mainly useful for high-resolution 3D dosimetry in modern radiotherapy techniques where high dose gradients exist. Stereotactic radiosurgery [24], brachytherapy and IMRT plans [25] (where dose gradients up to 50%/mm are present) could be evaluated and validated with high dosimetric and spatial accuracy.

#### Gel manufacturing – irradiation time interval

A gradual reduction of the dose sensitivity and an overall increase of the offset value ( $R_0$ ) with 'gel manufacture – irradiation' time interval is observed. A corresponding deterioration with time of dose uncertainty and dose resolution was also found.

Concerning dose sensitivity and offset value, it seems that the optimal irradiation time is one day after gel manufacture. At that time, VIPET gel exhibits a linear dose response with the maximum value of dose sensitivity and minimum value of offset. Kipourous et al. [6] reported an increase in the offset value of the unirradiated VIPAR gel five days after manufacture. Venning et al. [26] suggested that 12 h post-manufacture irradiation corresponds to the maximum response of the PAGAT polymer gel. Moreover, it has been concluded [27] that the gelatin matrix can "age" over time, altering the dosimetric characteristics of the polymer gel due the gelation process. Specifically, the gelation process is rapid the first hours after preparation and then is evolved slower even after a week.

The percent dose uncertainty for 'gel manufacture – irradiation' time interval of 1 day was better than 2% (for the restricted dose-range of  $\sim 12\text{--}20$  Gy used for this set of experiments). This value is consistent with the one reported by Papadakis et al. [17]. The uncertainty on an estimated dose is extracted from the calibration curve (linear dose –  $R_2$  plot) and is used to estimate the dosimetric precision, when a multiple echo spin-echo sequence is acquired [28]. Baldock et al. [29] mentioned that the most significant reduction in overall uncertainty would be achieved by reducing the noise in  $R_2$ . In this methodology; the utilization of the weighted regression method for MR data analysis improved the SNR and consequently the percent dose uncertainty. Maximum dose uncertainty lies in the range of  $\sim 2\%$  even for 'gel manufacture – irradiation' time interval of  $\sim 1$  week but deteriorates thereafter.

Moreover, dose resolution for a 'gel manufacture – irradiation' time period of 1 and 6 days was found to be  $\sim 1$  Gy ( $\sim 5\%$  in the absorbed dose-range from 12 to 20 Gy for the 95% level of confidence). In this level, the ICRU 2% [30] condition cannot be accomplished by VIPET dosimeter. These results agree with other studies [17,31]. Also, some authors have defined the dose resolution in gel

dosimeters for 68% or 52% confidence level [32,33], wherein the ICRU 2% condition can be fulfilled. Dose resolution was introduced to evaluate the intrinsic dosimetric precision in terms of dose sensitivity and scanning SNR. It should be mentioned that dose resolution can be considered as the intrinsic lower limit of the dosimetric precision [10]. For a 'gel manufacture – irradiation' time interval higher than a week, the calculated dose resolution deteriorates significantly following the deterioration of dose sensitivity and uncertainty. However, bearing in mind that polymer gel dosimetry is mainly useful for dosimetry in high dose gradient radiotherapy applications, it could be argued that this is not the most important dosimetric characteristic of a polymer gel system. Dosimetry in irradiated areas where low dose gradients exist (and consequently where dose resolution is of increased importance) is rarely a problem.

Conclusively it can be argued that the presented polymer gel system characteristics are reliable for a 'gel manufacture – irradiation' time interval up to  $\sim 1$  week. If the irradiation is performed thereafter, they are all highly deteriorated making the system unreliable for accurate and valid dose measurements. Therefore, the end user is prompted to use the presented dosimetric system as quickly as possible after the gel production and in any case no longer than 1 week post gel manufacturing. This means that the use of this polymer gel system requires a careful scheduling and organization of gel production and irradiation procedure.

#### *Irradiation – MRscanning time interval*

The  $R2$ -dose response was maintained linear for the studied 'irradiation – MRscanning' time period (up 50 days). However, the  $R2$  values were increasing gradually in 40 d period of time and then stabilized. This instability is presented by the alteration of offset value which reached the maximum value at 40 d post-irradiation. Similar results were presented by other investigators [14,17,26]. Venning et al. [26] reported that the offset value of PAGAT polymer gel is increasing gradually for a month and then stabilizes. This alteration over time was yielded to the ageing of the gelatin matrix or to the continuation of the gelation process.

Regarding dose sensitivity, it seems that during the first  $\sim 3$  weeks post-irradiation the dose sensitivity was increased by  $\sim 18\%$  and then is gradually reduced. However, during all the studied period of 50 days dose sensitivity was always within a useful window of  $\sim 0.05$  to  $\sim 0.06 \text{ Gy}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . The sensitivity of polymer gels in relation to post-irradiation time has been found to change differentially amongst the various chemical compositions [6,17,26,27], due to the different polymer structure. The origin of this unsteadiness is mainly attributed on the post-irradiation polymerization reactions in the VIPET gel, lasting for several weeks post-irradiation [27]. McJury et al. [34] investigating the temporal stability of PAG polymer gel, proposed that imaging should be performed at least 4 days post-irradiation to achieve an acceptable increase of sensitivity and a small increase of offset values.

#### *Profile measurements*

Figure 8 reveals that the gel measured percentage beam profiles are not deteriorated and are reliable if the irradiation is performed within up to  $\sim 1$  week after gel manufacture.

Figure 9 reveals that the gel measured percentage beam profiles are not deteriorated and are reliable if the MRscanning procedure is performed whenever is possible between a post-irradiation time between 1 and at least 50 days.

It is well-known [3,35–37] than ion chambers broaden the measured penumbra mainly because of volume averaging, beam perturbation effects and lack of lateral electronic equilibrium. This

effect is really intense for very small field profiles ( $< 1$  cm of diameter for circular beams) and is not a major issue for the field studied in this work (dimensions of 2 cm) combined with the very small sensitive volume of the ion chamber used. It has been reported [17,38] that ion chamber dose profile measurements result in penumbra broadening compared to corresponding measurements performed with polymer gels. Moreover, polymer gel dosimetry overcomes not only tissue equivalence and beam perturbation implications but also volume averaging and positioning uncertainties which comprises the main problem in small radiosurgical beam dosimetry [2]. The utilization of high-resolution polymer gel data can provide an accurate convolution function so that ion chamber measurements can be corrected for volume averaging and beam perturbation effects for the measurement of beam profiles [3]. However, in the present study our aim is mainly to provide details for the dose characteristics and correct clinical use of the presented polymer gel system and to provide information for the systems reliability regarding to the spatial and temporal stability of relative dose measurements. We need gel results to be as comparable as possible to ion chamber measurements and then explore their spatial and temporal stability. It was, therefore, decided to import into the gel measured results the volume averaging effects that the ion chamber inherently introduces to the measurements. If the aim was to measure the profiles as accurately as possible, the gel derived data analysis would have been performed using the highest possible spatial resolution. Instead, for the reason just mentioned, the gel measured data were analysed so that they simulate the ion chamber measurements in terms of volume averaging. So, the  $R2$  maps of the irradiated gel were analysed in order to simulate approximately a cylindrical volume size ( $0.015 \text{ cm}^3 - 1 \text{ mm}$  radius –  $5 \text{ mm}$  length) i.e. the ion chamber volume size. Firstly, each  $R2$  measurement was generated from a 5 mm ROI positioned perpendicular to the beam central axis, mimicking the 5 mm length of the chamber. Secondly, the subsequent measurements were performed per 1 mm, reproducing the 1 mm measurement step of the chamber.

All gel measured profiles presented in Figs. 8 and 9 are in satisfying agreement with the corresponding small volume ion chamber measurements (except for doses below  $\sim 10\%$  probably due to background – zero dose – measurement uncertainty and possible non-linearity of response for the first few cGy of delivered dose). An obvious deviation from this rule can be seen for the 30 days data presented in Fig. 9. It is believed that this profile was derived by mistake using the orthogonal direction relative to that used for all other measurements. The field deviates from being absolute rectangular. In general, these satisfying results are consistent with spatial integrity of this polymer gel. Similar results were presented by Papadakis et al. [17] for VIPAR gels. De Deene et al. [39], in another study investigating the integrity of dose distribution of various polymer gel dosimeters, concluded that PAG and normoxic gels were spatially stable up to 22 days post-irradiation. A quick post-manufacturing gel irradiation and then an MR scan whenever possible (up to  $\sim 2$  months) can reassure that the relative dose distributions measured with the gel system will be reliable.

#### **Conclusions**

The dosimetric characteristics of a certain 'polymer gel system' and their dependence on 'gel preparation – irradiation' and 'irradiation – MRscanning' time intervals have been investigated. The presented dosimetric system can be used within a dose-range of 0.5 up to at least 60 Gy. Within this dose-range a calibration process is required in order to derive absolute dose measurements. However, the system exhibits a linear dose response within the 2–35 Gy

dose-range and can be therefore used for relative dose measurements without the need of a calibration process. The relative dose measurements derived in this way can be reliable in the %dose-range of 2%–100%. The system dose sensitivity, dose uncertainty and dose resolution are rapidly deteriorated if the irradiation process takes place more than 1 week after gel manufacturing. Therefore, such a practice should be avoided. On the other hand, it seems that the time between irradiation and MRscanning doesn't affect the gel system dose characteristics. It has been confirmed that the %dose profiles measured with the presented polymer gel system within the mentioned 'gel manufacture – irradiation – MRscanning' time periods are rather reliable and valuable. Polymer gels seem to have a certain role for modern radiotherapy techniques treatment plan validation and relative dose distribution measurements. The presented [VIPET/MR-PHAPS/weighted-linear-regression] polymer gel system accompanied with the derived characteristics and practical limitations of use, could be conveniently and reliably used in clinical practice.

## References

- Pappas E, Seimenis I, Angelopoulos A, Georgopoulou P, Kamariotaki-Papargopoulou M, Maris T, et al. Narrow stereotactic beam profile measurements using N-vinylpyrrolidone based polymer gels and magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 2001;46:783–97.
- Pappas E, Petrokokkinos L, Angelopoulos A, Maris TG, Kozicki M, Dalezios I, et al. Relative output factor measurements of a 5 mm diameter radiosurgical photon beam using polymer gel dosimetry. *Med Phys* 2005;32:1513–20.
- Pappas E, Maris TG, Papadakis A, Zacharopoulou F, Damilakis J, Papanikolaou N, et al. Experimental determination of the effect of the detector size on profile measurements in narrow photon beams. *Med Phys* 2006;33:3700–10.
- Pappas E, Maris TG, Zacharopoulou F, Papadakis A, Manolopoulos S, Green S, et al. Small SRS photon field profile dosimetry performed using a PinPoint air ion chamber, a diamond detector, a novel silicon – diode array (DOSI), and polymer gel dosimetry. Analysis and intercomparison. *Med Phys* 2008;35:4640–8.
- Pantelis E, Antypas C, Petrokokkinos L, Karaiskos P, Papagiannis P, Kozicki M, et al. Dosimetric characterization of CyberKnife radiosurgical photon beams using polymer gels. *Med Phys* 2008;35:2312–20.
- Kipourous P, Pappas E, Baras P, Hatzipanayoti D, Karaiskos P, Sakelliou L, et al. Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2001;46:2143–59.
- Karaiskos P, Petrokokkinos L, Tatsis E, Angelopoulos A, Baras P, Kozicki M, et al. Dose verification of a single gamma knife applications using VIPAR polymer gel and MRI. *Phys Med Biol* 2005;50:1235–50.
- Papagiannis P, Pappas E, Kipourous P, Angelopoulos A, Sakelliou L, Baras P, et al. Dosimetry close to an 192Ir HDR source using N-vinylpyrrolidone based polymer gels and magnetic resonance imaging. *Med Phys* 2001;28:1416–26.
- De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W, Achten E. Three dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:238–91.
- Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, et al. Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2010;55:R1–63.
- Maryanski MJ, Schulz RJ, Ibbott GS, Gatenby JC, Xie J, Horton D, et al. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer – gel dosimeter. *Phys Med Biol* 1994;39:1437–55.
- Baldock C, Burford RP, Billingham N, Wagner GS, Patval S, Badawi R, et al. Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Phys Med Biol* 1998;43:695–702.
- Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Papargopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, et al. A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Phys Med Biol* 1999;44:2677–84.
- De Deene Y, Venning A, Hurley C, Healy BJ, Baldock C. Dose-response stability and integrity of the dose distribution of various polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol* 2002;47:2459–70.
- Venning A, Healy B, Nitschke K, Baldock C. Investigation of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter with Pyrex glass walls for clinical radiotherapy dosimetry. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2005;555:396–402.
- Senden RJ, De Jean P, McAuley KB, Schreiner LJ. Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using monomers. *Phys Med Biol* 2006;51:3301–14.
- Papadakis AE, Maris TG, Zacharopoulou F, Pappas E, Zacharakis G, Damilakis J. An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone-based polymer gels. *Phys Med Biol* 2007;52:5069–83.
- De Deene Y, Pittomvils G, Visalatchi S. The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol* 2007;52:2719–28.
- Graumann R, Oppelt A, Stetter E. Multiple-spin-echo imaging with 2D Fourier method. *Magn Reson Med* 1986;5:707–21.
- De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, Mersseman B, De Gersem W, et al. Validation of MR-based polymer gel dosimetry as a pre-clinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy. *Magn Reson Med* 2000;43:116–25.
- De Deene Y, Baldock C. Optimization of multiple spin-echo sequences for 3D polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2002;47:3117–41.
- Maris TG, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, Papadakis A, Pagonidis K, Papanikolaou N, et al. Myocardial and liver iron status using a fast T2\* quantitative MRI (T2\*qMRI) technique. *Magn Reson Med* 2007;57:742–53.
- Oldham M, McJury M, Baustert IB, Webb S, Leach MO. Improving calibration accuracy in gel dosimetry. *Phys Med Biol* 1998;43:2709–20.
- Pappas E, Maris TG, Manolopoulos S, Zacharopoulou F, Papadakis A, Green S, et al. Stereotactic radiosurgery photon field profile dosimetry using conventional dosimeters and polymer gel dosimetry. Analysis and inter-comparison. *J Phys* 2009;164:334–7.
- Oldham M, Sakhalkar H, Guo P, Adamovics J. An investigation of the accuracy of an IMRT dose distribution using two- and three-dimensional dosimetry techniques. *Med Phys* 2008;35:2072–80.
- Venning AJ, Hill B, Brindha S, Healy BJ, Baldock C. Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 2005;50:3875–88.
- De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E, De Neve W. An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter. *Phys Med Biol* 2000;45:859–78.
- De Deene Y, Van de Walle R, Achten E, De Wagter C. Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry. *Signal Process* 1998;70:85–101.
- Baldock C, Murry P, Kron T. Uncertainty analysis in polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 1999;44:N243–6.
- ICRU. Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high-energy photons and electrons 1987. Report No 42.
- Baldock C, Lepage M, Back SA, Murry PJ, Jayasekera PM, Porker D, et al. Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence. *Phys Med Biol* 2001;46:449–60.
- Hilts M, Audet C, Duzenli C, Jirasek A. Polymer gel dosimetry using X-ray computed tomography: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2000;45:2559–71.
- Prasad PV, Nalcioğlu O, Rabbani B. Measurement of three-dimensional radiation dose distributions using MRI. *Radiat Res* 1991;128:1–13.
- McJury M, Oldham M, Leach MO, Webb S. Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long-term stability. *Phys Med Biol* 1999;44:1863–73.
- Westermarck M, Arndt J, Nilsson B, Brahme A. Comparative dosimetry in narrow high-energy photon beams. *Phys Med Biol* 2000;45:685–702.
- Guzman Calcina C, Oliveira L, Almeida C, Almeida A. Dosimetric parameters for small field sizes using Fricke xyleneol gel, thermoluminescent and film dosimeters, and an ionisation chamber. *Phys Med Biol* 2007;52:1431–9.
- Babic S, McNiven A, Battista J, Jordan K. Three-dimensional dosimetry of small megavoltage radiation fields using radiochromic gels and optical CT scanning. *Phys Med Biol* 2009;54:2463–81.
- Pappas E, Angelopoulos A, Kipourous P, Vlachos L, Xenofos S, Seimenis I. Evaluation of the performance of VIPAR polymer gels using a variety of X-ray and electron beams. *Phys Med Biol* 2003;48:N65–73.
- De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Mather M, Hearly BJ, et al. A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol* 2002;47:3441–63.



## Dosimetric characteristics of N-vinylpyrrolidone based polymer gels: utilization depending on dose range

This article has been downloaded from IOPscience. Please scroll down to see the full text article.

2013 J. Phys.: Conf. Ser. 444 012068

(<http://iopscience.iop.org/1742-6596/444/1/012068>)

View [the table of contents for this issue](#), or go to the [journal homepage](#) for more

Download details:

IP Address: 176.92.29.155

The article was downloaded on 01/07/2013 at 10:05

Please note that [terms and conditions apply](#).

## Dosimetric characteristics of N-vinylpyrrolidone based polymer gels: utilization depending on dose range

M-V Papoutsaki<sup>1</sup>, E Pappas<sup>2</sup>, AE Papadakis<sup>3</sup>, C Varveris<sup>4</sup>, J Damilakis<sup>1</sup> and TG Maris<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Physics, University of Crete, Medical School, Staurakia 71110, Crete, Greece

<sup>2</sup>Department of Medical Radiological Technologists, Technological Educational Institute of Athens, Egaleo, 12210, Athens, Greece

<sup>3</sup>Department of Medical Physics, University Hospital of Heraklion, Staurakia, 71110, Crete, Greece

<sup>4</sup>Department of Radiation Therapy, University of Crete, Medical School, Staurakia, 71110, Crete, Greece

E-mail: vasp3479@yahoo.gr

**Abstract.** In this study, two types of normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel, VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup>, were presented. VIPET<sup>2v</sup> had the double amount of monomer compared to the VIPET<sup>1v</sup>. The influence of this difference in the dosimetric characteristics of the polymer gel dosimeters was investigated. The doubling in N-vinylpyrrolidone concentration increased the dose sensitivity in the linear dose range region and improved the dose resolution at 95% confidence level for lower doses ( $D < 10$  Gy). Unfortunately, this increase in concentration reduced the dose range response. VIPET<sup>1v</sup> was sensitive in the dose range of 2 to 60 Gy, while VIPET<sup>2v</sup> was sensitive in the dose range of 1 to 30 Gy. Moreover, both gels showed a linear R2-dose response for one month post-irradiation time period. During this time, variations in dose sensitivity and offset values of both dosimeters were observed. Finally, the dose resolution temporal stability was studied and was eventually improved by doubling the N-vinylpyrrolidone concentration.

### 1. Introduction

Nowadays, several investigators have introduced polymer gel dosimeters with different chemical compositions [1, 2]. Each dosimeter should accomplish specific dosimetric characteristics in order to be used safely in clinical practice of radiotherapy [3, 4]. Recently, there were efforts on the improvement of the dose sensitivity and dose resolution [5, 6] of the polymer gels dosimeters by: (a) the addition of cosolvents or (b) the increase of the total monomer amount of the chemical composition of the dosimeter [7-9].

Pappas et al [10] introduced the anoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel dosimeter (VIPAR) and its dosimetric characteristics. A few years later, a normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel (VIPET) was presented by Papadakis et al [11]. The aim of this study is to explore the dosimetric characteristics and the usefulness in clinical practice of the two types of normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gels, VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup>. VIPET<sup>2v</sup> has the double amount of monomer compared to



the VIPET<sup>1v</sup>. In the current study, the influence of the monomer concentration in the normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gels is presented.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Gel preparation

Two types of normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gels were produced. The first one VIPET<sup>1v</sup> was introduced by Papadakis et al and the second one, VIPET<sup>2v</sup> was based on the similar formula of VIPAR [10] and VIPET [11] polymer gels. In both gels, the gelatin concentration was 5% w/w, the N,N'-methylenebisacrylamide concentration was 4% w/w according to the initial formula of VIPAR and THPC was 5mM according to the VIPET's formula. The only difference between the two types was the monomer concentration. The N-vinylpyrrolidone was 4% w/w for VIPET<sup>1v</sup> (8%T, 50%C) and 8% w/w for VIPET<sup>2v</sup> (12%T, 33%C).

Both manufacture procedures were performed under normal atmospheric conditions inside a laminar flow hood. Firstly, the gelatin was added to the double distilled water and left to dissolve, following by heating to 50°C using a hot magnetic stirrer. Then, the bis was added. After the bis dissolved, the mixture was cooled down to approximately 32°C and the monomer was added. When the solution became transparent, THPC was added. Each solution was filled in two 100mL cylindrical vials. The four vials were stored at 20°C ambient temperature for 24h in a cool and dark place to solidify before irradiation.

### 2.2. Gel irradiation

The gel phantoms were irradiated in a Primus Clinical Accelerator (Primus, LINAC, Siemens, Germany) using a 6MV photon beam, inside an in-house build solid water structure. Each phantom was irradiated separately in six different areas perpendicular to their length. The field size used to irradiate each area was 2x4 cm<sup>2</sup>, the source sample distance was 100cm and the dose rate was 3Gy/min. The first vial of each type was irradiated along the central axis of the beam delivering doses at a range of 0.5 to 8 Gy and the second vial of each type was received doses from 10 to 60 Gy. Similar dose measurements were performed separately using a water phantom and an ion chamber and were considered as a dosimetric reference.

### 2.3. MRI measurements

All polymer gels were repeatedly scanned utilizing a 1.5T whole body MR Imager (Vision/ Sonata, Siemens, Germany) one day, one week, two weeks and one month post-irradiation. A 2D multi-slice-multi echo (32 echoes) spin echo Phase Alternating Phase Shift train sequence (PHAPS) was utilized for the acquisition of the parametric T2 maps. The sequence parameters were: TR=9000 ms, TE=40-1280ms in symmetric TE intervals of 40 ms (echo train), FA=180°, slice thickness=4mm, FOV=250x156 mm<sup>2</sup>, matrix size= 256x256, NEX=1. MR images were transferred and analyzed to a PACS workstation (EvoRad, Athens, Greece) for the specification of dose response, dose resolution of both types of polymer gels.

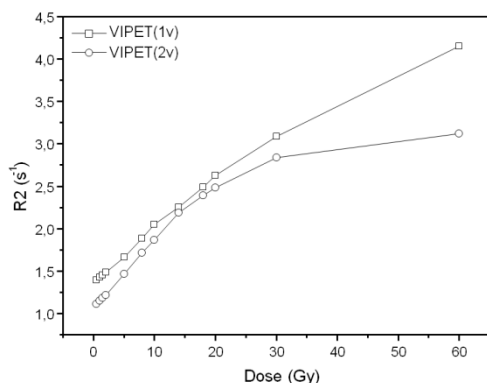
## 3. Results

### 3.1. Dose response and dose resolution

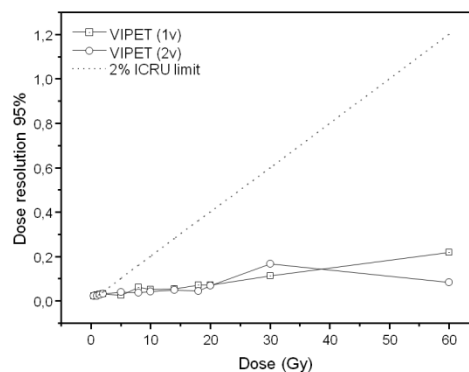
Figure 1 represents the dose response of VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup> at one day post-irradiation in a dose range of 0.5 to 60 Gy. VIPET<sup>1v</sup> polymer gel exhibits a linear dose response in the dose range of 2-60 Gy. It is observed that VIPET<sup>1v</sup> is not sensitive for doses lower than 2 Gy. On the other hand, VIPET<sup>2v</sup> polymer gel exhibits a linear dose response in the dose range of 1-30 Gy. The VIPET<sup>2v</sup> gel saturates for doses greater than 30 Gy.

In the common linear dose-response region, the dose-R2 data were fitted according to the linear equation:  $R2(D) = \alpha D + R_0$ . The calibration procedure for VIPET<sup>1v</sup> yielded a dose sensitivity:  $\alpha =$

( $0.059 \pm 0.001$ )  $\text{Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  and an offset:  $R_0 = (1.385 \pm 0.018) \text{ s}^{-1}$ , while the calibration procedure for VIPET<sup>2v</sup> yielded a dose sensitivity:  $\alpha = (0.063 \pm 0.003) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  and an offset:  $R_0 = (1.148 \pm 0.049) \text{ s}^{-1}$ .



**Figure 1:** Dose response of VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup> at one day post-irradiation.



**Figure 2:** Dose resolution at 95% confidence level of VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup> and the 2% ICRU limit at one day post-irradiation.

Figure 2 shows the dose resolution at 95% confidence level at one day post-irradiation for both polymer gels including the 2% ICRU limit (dashed line). VIPET<sup>1v</sup> can fulfill the 2% limit for doses above 2 Gy. While, VIPET<sup>2v</sup> can accomplish the 2% limit for doses below 2 Gy.

### 3.2. Temporal stability in a time period of one month

Table 1 presents the dose sensitivity and offset values at different time intervals post-irradiation for the time period of one month for both polymer gels. It is obvious that the sensitivity values of VIPET<sup>2v</sup> remain larger than the values of VIPET<sup>1v</sup> in a month. For both types of polymer gels, the sensitivity reaches a maximum after one week and then ranges in lower values. On the other hand, for both gels the offset value is constantly increased with the post-irradiation time interval.

**Table 1:** Dose sensitivity and offset values of VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup> gels in dose range (0-30 Gy) for a time period of a month.

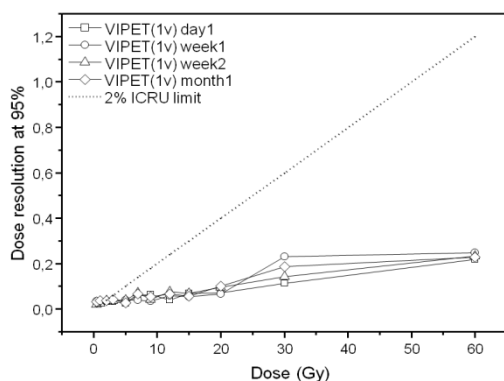
Time interval	Dose sensitivity for dose range (0-30Gy)		Offset ( $R_0$ ) for dose range (0-30Gy)	
	VIPET <sup>1v</sup> ( $\text{s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ )	VIPET <sup>2v</sup> ( $\text{s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ )	VIPET <sup>1v</sup> ( $\text{s}^{-1}$ )	VIPET <sup>2v</sup> ( $\text{s}^{-1}$ )
1 day	$0.059 \pm 0.001$	$0.063 \pm 0.003$	$1.395 \pm 0.024$	$1.148 \pm 0.049$
1 week	$0.060 \pm 0.001$	$0.064 \pm 0.003$	$1.477 \pm 0.009$	$1.565 \pm 0.047$
2 weeks	$0.059 \pm 0.001$	$0.058 \pm 0.003$	$1.566 \pm 0.014$	$1.695 \pm 0.046$
1 month	$0.060 \pm 0.001$	$0.062 \pm 0.003$	$1.636 \pm 0.008$	$2.103 \pm 0.0045$

Figures 3 and 4 show the dose resolution at 95% confidence level for VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup> polymer gels for a time period of one month. The dose resolution of VIPET<sup>1v</sup> for doses below 20 Gy does not change. For the same gel for doses above 20 Gy the dose resolution ranges from 0.07 to 0.4 Gy. Whereas, the dose resolution of VIPET<sup>2v</sup> remains constantly stable for a period of one month.

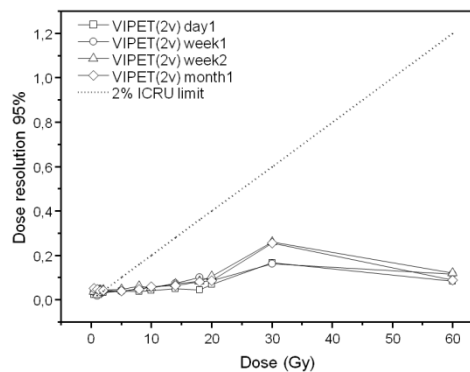
## 4. Discussion

It has been shown that the doubling of the N-vinylpyrrolidone concentration increased the dose sensitivity in the linear dose range region and improved the dose resolution at 95% confidence level for lower doses ( $D < 10$  Gy). Unfortunately, this increase in concentration resulted in a dose range response restriction. It was also observed that the R2-dose response for VIPET<sup>1v</sup> and VIPET<sup>2v</sup> polymer gels was maintained linear for a time period of one month post-irradiation. It was suggested that the

changes in dose sensitivity were mainly attributed on the post-irradiation polymerization reactions in the N-vinylpyrrolidone based polymer gels [11-13]. The increase in monomer concentration precipitated the variations in offset values. Finally, the dose resolution temporal stability was improved by the doubling of N-vinylpyrrolidone concentration.



**Figure 3:** Dose resolution at 95% confidence level of VIPET<sup>1v</sup> and the 2% ICRU limit for a time period of one month post-irradiation.



**Figure 4:** Dose resolution at 95% confidence level of VIPET<sup>2v</sup> and the 2% ICRU limit for a time period of one month post-irradiation.

## 5. Conclusion

N-vinylpyrrolidone based polymer gels constitute reliable dosimeters in 3D dose verification in radiotherapy. The increase in monomer concentration alters the dosimetric characteristics in terms of dose range, dose sensitivity and dose resolution. As a final statement, it was concluded that the selection of the monomer concentration should be associated with the desired dosimetric characteristics of the polymer gel.

## 6. References

- [1] Baldock C *et al* 2010 *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- [2] Gustavsson H *et al* 2004 *Phys. Med. Biol.* **49** 227-241
- [3] Hill B *et al* 2005 *Br. J. Radiol.* **78** 623-30
- [4] Rintoul L *et al* 2003 *Appl. Spectrosc.* **57** 51-7
- [5] Baldock C *et al* 2001 *Phys. Med. Biol.* **46** 449-60
- [6] Lepage M *et al* 2001 *Phys. Med. Biol.* **46** 2665-80
- [7] Koeva V I *et al* 2008 *Macromol. Sym.* **261** 157-66
- [8] Jirasek A *et al* 2010 *Phys. Med. Biol.* **55** 5269-81
- [9] Chain J N M *et al* 2011 *Phys. Med. Biol.* **56** 2091-102
- [10] Pappas E *et al* 1999 *Phys. Med. Biol.* **44** 2677-84
- [11] Papadakis A E *et al* 2007 *Phys. Med. Biol.* **52** 5069-83
- [12] DeDeene Y *et al* 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 2459-70
- [13] Lepage M *et al* 2001 *Phys. Med. Biol.* **46** 2827-39

## Polymer gel dosimetry utilizing a 2D (SE) and a 2D (HASTE) multiple echo sequences

This article has been downloaded from IOPscience. Please scroll down to see the full text article.

2013 J. Phys.: Conf. Ser. 444 012088

(<http://iopscience.iop.org/1742-6596/444/1/012088>)

View [the table of contents for this issue](#), or go to the [journal homepage](#) for more

Download details:

IP Address: 176.92.140.185

The article was downloaded on 10/07/2013 at 17:13

Please note that [terms and conditions apply](#).

## Polymer gel dosimetry utilizing a 2D (SE) and a 2D (HASTE) multiple echo sequences

M-V Papoutsaki<sup>1</sup>, E Pappas<sup>2</sup>, AE Papadakis<sup>3</sup>, C Varveris<sup>4</sup>, J Damilakis<sup>1</sup> and TG Maris<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Physics, University of Crete, Medical School, Staurakia 71110, Crete, Greece

<sup>2</sup>Department of Medical Radiological Technologists, Technological Educational Institute of Athens, Egaleo, 12210, Athens, Greece

<sup>3</sup>Department of Medical Physics, University Hospital of Heraklion, Staurakia, 71110, Crete, Greece

<sup>4</sup>Department of Radiation Therapy, University of Crete, Medical School, Staurakia, 71110, Crete, Greece

E-mail: vasp3479@yahoo.gr

**Abstract.** Two pulse sequences were used for the estimation of dosimetric characteristics of VIPET polymer gels. The first one, multi-echo spin echo (MESE) is the well-established method for T2 measurements. The other method is a new multi-echo single shot turbo spin echo pulse sequence, MEHASTE that reduces the acquisition time significantly. Both techniques showed a linear R2-dose response. With MESE sequence, the dose sensitivity was slightly enhanced as compared to MEHASTE. The linear portion of the R2-dose curve was restricted using the MEHASTE sequence. For doses above 7 Gy both methods fulfill the 2% ICRU criterion limit for dose resolution estimations (95% confidence level). Finally, for a time period of one month the temporal stability of R2-dose response was maintained stable utilizing both MESE and MEHASTE pulse sequences. MEHASTE serves as an excellent means for fast 3D polymer gel dosimetry.

### 1. Introduction

Precision and accuracy are crucial factors for polymer gel dosimetry applications in clinical practice. The overall polymer gel dosimetry procedure consists of: a) the preparation of a certain chemical composition polymer gel, b) the irradiation, c) the readout process and d) the mathematical analysis method used for the estimation of the final irradiation doses [1]. Nowadays, different imaging modalities applied for the readout and analysis processes are used. These include Magnetic Resonance Imaging (MRI) [2], Optical Computed Tomography (opt-CT) [3], x-ray CT [4] and Ultrasound [5]. Amongst them, MRI is an established methodology as a readout process in polymer gel dosimetry [6]. Several research groups used different pulse sequences for the acquisition of T2 measurements [1]. De Deene et al [7] was the first who introduced the multiple echo (32 echoes) spin echo (MESE) sequence. Utilizing this methodology, the uncertainty of the dose determination related to the pulse sequence was minimized. As a consequence, the last ten years MESE pulse sequence is well-established in MRI polymer gel dosimetry [8, 9]. The main drawback of this pulse sequence is the relatively long acquisition time. The aim of this work is to present a new multi-echo single shot turbo



spin echo sequence (MEHASTE) for MRI polymer gel dosimetry and to compare the results with the standard (MESE) sequence utilizing normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gels [10].

## 2. Materials and methods

### 2.1. Polymer gel manufacture

300 mL normoxic N-vinylpyrrolidone based polymer gel, VIPET [10] was manufactured, containing 7% w/w gelatin, 4% w/w N-vinylpyrrolidone, 4% w/w N,N'-methylenebisacrylamide (8%T, 50% C) and 5 mM THPC. The polymer gel solution was prepared under normal atmospheric conditions inside a laminar flow hood.

Initially, the gelatin was added to the double distilled water and left to dissolve. Then the solution was heated to 50°C using a hot magnetic stirrer. The temperature was stabilized and the bis was added. When the bis had fully dissolved, the solution was cooled down to approximately 32 °C and the N-vinylpyrrolidone was added. Finally, when all the constituents were completely dissolved, the THPC was added. The solution was filled in three 100 mL cylindrical vials and closed using the appropriate caps and Parafilm. The gel phantoms were stored at 20°C ambient temperature for 24h in a cool, dark and dry place to solidify before irradiation.

### 2.2. Polymer gel irradiation

The VIPET dosimeters were irradiated in a Primus Clinical Accelerator (Primus, LINAC, Siemens, Germany) using a 6MV photon beam, inside an in-house build solid water structure. Each vial was irradiated at 6 different areas (perpendicular to their length) using different irradiation doses. The delivered doses covered a range from 0.5 Gy up to 60 Gy. The field size of each irradiation was 2x4 cm<sup>2</sup>, the source sample distance was 100 cm and the dose rate was 3 Gy/min. A water phantom and an ion chamber were utilized for the accomplishment of the similar experiments and these results were considered as a dosimetric reference.

### 2.3. MRI measurements

All polymer gels were scanned using a 1.5T whole body MR Imager (Vision/ Sonata, Siemens, Germany). T2 measurements were produced employing two different MR pulse sequences at one day, one week, two weeks and one month post-irradiation. Firstly, a 2D non space filling multi-slice- multi echo (32 echoes) spin echo (MESE) sequence was utilized for the calculation of the parametric T2 maps. MESE sequence parameters were: TR=9000 ms, TE=40-1280ms in symmetric TE intervals of 40 ms (echo train), slice thickness=4mm, number of slices= 5, interslice interval (gap) = 4 mm, FOV= 250x156 mm<sup>2</sup>, matrix size= 256x256, NEX=1, ETL=1, scan time=45 min. Secondly, T2 parametric maps were also calculated utilizing a 2D space filling multi-slice- multi echo (4 echoes) Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin Echo (MEHASTE) sequence. MEHASTE sequence parameters were: TR=2500 ms, TE=36-1230ms in asymmetric TE intervals (36, 436, 835, 1230 ms), slice thickness=2mm, number of slices= 25, interslice interval (gap) = 0 mm, FOV= 169x270 mm<sup>2</sup>, matrix size= 256x160, NEX=16, ETL= 160, scan time=15 min. A restore RF pre-pulse was incorporated in the MEHASTE sequence, thus enabling the significant reduction of the TR interval. T2 parametric maps were calculated for both sequences utilizing a weighted linear fitting regression algorithm.

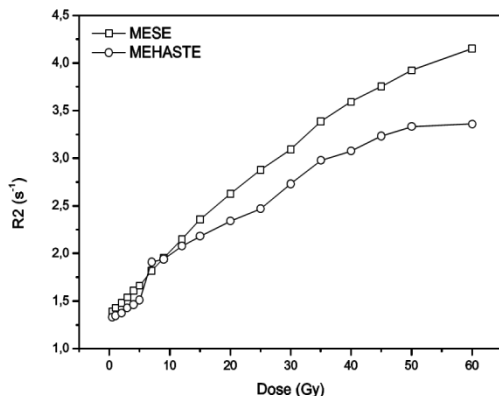
## 3. Results

Dose responses of VIPET gels using both sequences at one day post-irradiation are presented in figure 1. For MESE, VIPET exhibits a linear dose response for doses from 0.5 up to 50 Gy. However, for MEHASTE, VIPET exhibits a linear dose response in a slightly reduced dose region from 10 to 50 Gy.

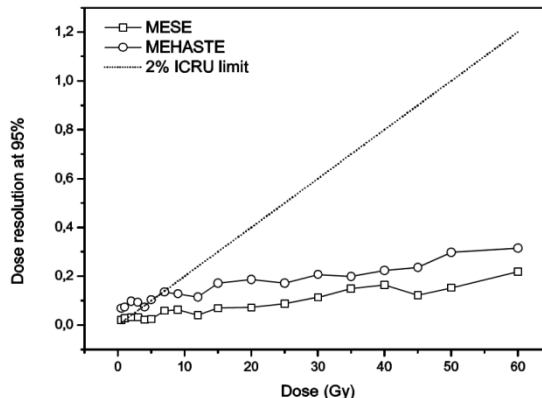
A linear fit of the form  $R_2(D) = \alpha D + R_0$  was applied to R2-dose data at the common linear dose-response region. Dose sensitivity and offset were found to be: i)  $\alpha = (0.048 \pm 0.001) \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$  and  $R_0 =$



( $1.614 \pm 0.050$ )  $s^{-1}$  for MESE and ii)  $\alpha = (0.035 \pm 0.050) Gy^{-1}s^{-1}$  and  $R_0 = (1.650 \pm 0.037) s^{-1}$  for MEHASTE respectively.



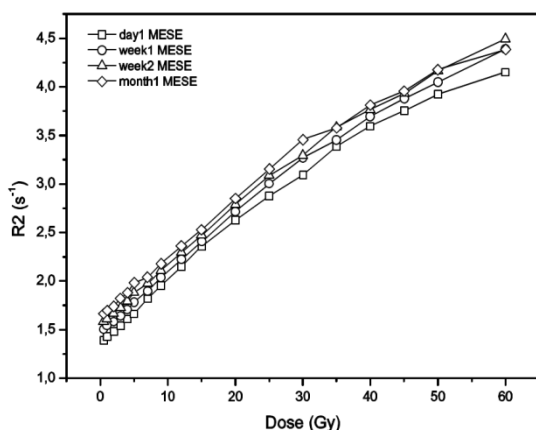
**Figure1:** Dose response of VIPET at one day post-irradiation using MESE and MEHASTE sequences.



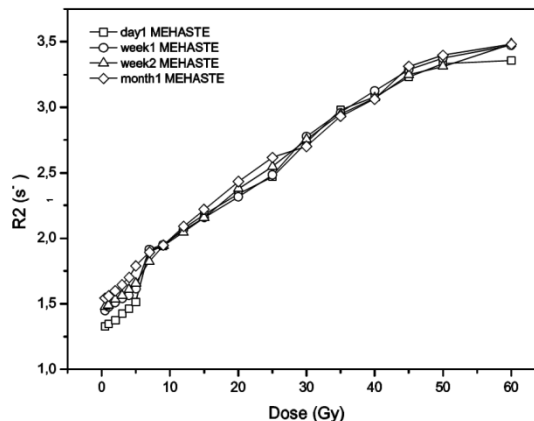
**Figure2:** Dose resolution at 95% confidence level of VIPET at one day post-irradiation using MESE and MEHASTE sequences, including the 2% ICRU limit.

Dose resolution at 95% confidence level at one day post-irradiation utilizing both sequences is presented in figure 2. For MEHASTE, the 2% ICRU limit can be satisfied for doses above 7 Gy, while for MESE above 2 Gy. Dose resolution for MEHASTE sequence ranged from 0.07 to 0.3 Gy and for MESE ranged from 0.02 to 0.2 Gy.

In addition, figures 3 and 4 represent the temporal stability of the R2-dose response at a time period of one month for both sequences. The linear R2-dose response of VIPET gels maintained stable for a time period of one month in both cases. Particularly, the sensitivity was slightly enhanced one week post-irradiation. Moreover, offset values were gradually increased at each time interval.



**Figure 3:** Temporal stability dose response of VIPET in one month post-irradiation using the MESE sequence.



**Figure 4:** Temporal stability dose response of VIPET in one month post-irradiation using the MEHASTE sequence.

#### 4. Discussion

Two MRI pulse sequences, MESE and MEHASTE were evaluated as readout processes for the estimation of the dosimetric characteristics of VIPET polymer gels. MESE is the standard sequence for MRI polymer gel dosimetry and MEHASTE is a new multi-echo single shot turbo spin echo sequence. In both sequences, a linear R2-dose response was exhibited. The sensitivity values between MESE and MEHASTE varied less than 30% in the common linear R2-dose region. MEHASTE linear R2-dose region was limited in relation to MESE linear region. For doses above 7Gy, both methods can

fulfill the 2% ICRU limit for dose resolution values at 95% confidence level. The observed slight underestimation of the R2 (overestimation of the T2) values in the MEHASTE as compared to the MESE sequence is mainly due to the extent of the 180 refocusing pulses present in all turbo spin echo sequences. This effect is more prominent in longer R2 (shorter T2) values. The MEHASTE dose resolution values were 50% larger than the MESE related values. In one month period, the linear R2-dose response of the VIPET dosimeter was preserved with both MESE and MEHASTE sequences. Eventually, similar percentage differences between sensitivity and offset values per each time interval were observed using both sequences.

MEHASTE sequences are faster than MESE sequences due to their inherent sequence design (higher ETL factor). The gain in scan time is even higher due to the short TR, which in turn is a direct consequence of the incorporation of the RF restore pre-pulse in the MEHASTE sequence duty cycle. The overall scan time gain is a greater advantage for the final MEHASTE sequence design, enabling the acquisition of 25 thin (2mm) space filling (gap=0) slices in 15 min utilizing 16 excitations. Under these conditions large volume real 3D gel dosimetry is feasible in a reasonable time.

## 5. Conclusion

A new multi-slice multi-echo single shot turbo spin echo sequence (MEHASTE) was presented for the estimation of dosimetric characteristics of polymer gels and was compared with the standard multi-slice multi-echo spin echo (MESE) sequence. It has been shown that the dosimetric results between the two methods did not exhibit large deviations. To conclude, the overall scan time gain in combination with the superb space filling capabilities render MEHASTE sequences as an excellent means for fast 3D polymer gel dosimetry.

## 6. References

- [1] Baldock C *et al* 2010 *Phys. Med. Biol.* **55** R1-63
- [2] Murry P and Baldock C 2000 *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* **23** 44-51
- [3] Bosi S *et al* *Phys. Med. Biol.* **52** 2893-903
- [4] Brindhya S *et al* 2004 *Phys. Med. Biol.* **49** N353-61
- [5] Mather M L *et al* 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 4397-409
- [6] De Deene Y *et al* 1998 *Radioth. Oncol.* **48** 238-291
- [7] De Deene Y and Baldock C 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 3117-41
- [8] De Deene Y *et al* 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 3441-63
- [9] De Deene Y *et al* 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 2459-70
- [10] Papadakis A E *et al* 2007 *Phys. Med. Biol.* **52** 5069-83