



**Διαμόρφωση συστήματος πλοήγησης με δεδομένα από  
εγκάρσιες απεικονιστικές μεθόδους για την ακριβή  
τοποθέτηση ραδιενεργού πλάκας σε ασθενείς που  
υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Α. ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ**

ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
UNIVERSITY OF CRETE

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
FACULTY OF MEDICINE



**Navigation protocol configuration based on data from  
transverse imaging methods for the precise placement of  
radioactive source in patients undergoing brachytherapy**

DOCTORAL THESIS

**DIMITRIOS A. LIAKOPOULOS MD, MSc**

**OPHTHALMOLOGIST**

HERAKLION, 2023

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

- **Ευστάθιος Δετοράκης**  
Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Ευφροσύνη Παπαδάκη**  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Κωνσταντίνος Περισυνάκης**  
Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

### **Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

- **Ευστάθιος Δετοράκης**  
Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Ευφροσύνη Παπαδάκη**  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Κωνσταντίνος Περισυνάκης**  
Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Γεώργιος Κυμιωνής**  
Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- **Ιωάννης Παλλήκαρης**  
Ομ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Γρηγόριος Χλουβεράκης**  
Καθηγητής Βιοστατιστικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Κουβιδάκης Αλάξανδρος**  
Καθηγητής Άλγεβρας και Γεωμετρίας, Τμήματος Μαθηματικών και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών, Σχολής Θετικών και Τεχνολογικών Επιστημών Πανεπιστημίου Κρήτης

## Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί μια πρωτότυπη έρευνα για την ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου πλοήγησης, που βασίζεται σε δεδομένα από μεθόδους εγκάρσιας απεικόνισης, όπως η υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία, για τον σχεδιασμό ενός πλάνου ακριβείας στην τοποθέτηση της ραδιενεργού πλάκας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία.

Η βραχυθεραπεία με ραδιενεργό πηγή αποτελεί μια διεθνώς αποδεκτή μέθοδο θεραπείας για τους ενδοφθάλμιους όγκους. Η μέθοδος στηρίζεται στην επισκληρική τοποθέτηση ραδιενεργού πηγής από διάφορα ισότοπα (όπως  $^{106}\text{Ru}$  ή  $^{125}\text{I}$ ) σε γεωμετρική αντιστοιχία με τη θέση της ενδοφθάλμιας αλλοίωσης και την παραμονή της πηγής σε επαφή με τον οφθαλμικό βολβό για τόσο χρονικό διάστημα όσο έχει υπολογιστεί εκ των προτέρων από την ανάλογη δοσιμετρική μελέτη.

Στην επιτυχή θεραπεία των ενδοφθάλμιων όγκων και την αποφυγή υποτροπής μετά από βραχυθεραπεία με ραδιενεργό πηγή συμβάλλουν ένας αριθμός παραγόντων, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η αντοχή του όγκου, ο ακριβής υπολογισμός της θεραπευτικής δόσης και η στοχευμένη απόδοση της δόσης ακτινοβολίας. Τα χαρακτηριστικά της αντοχής του όγκου είναι σε συνάρτηση με τον ιστολογικό τύπο του όγκου και την μέθοδο βραχυθεραπείας που εφαρμόζεται. Ο ακριβής υπολογισμός της δόσης μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες ανατομίας του οφθαλμικού βολβού και η γεωμετρική προσέγγιση των σφαλμάτων που μπορεί να προκύψουν από αυτούς, μπορεί να οδηγήσει σε συμπεράσματα σχετικά με την αλλαγή στην θεραπευτική δόση ανάλογα με τα χαρακτηριστικά κάθε οφθαλμού. Η εξατομίκευση αυτή της δόσης που αποδίδεται στους οφθαλμούς με τελικό αποτέλεσμα την βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των όγκων, τόσο για τη χορήγηση της μέγιστης δόσης όσο και για τη μικρότερη επιβάρυνση των περιφερικών υγιών ιστών, αποτελεί και το αντικείμενο που αναπτύσσεται την παρούσα μελέτη. Στο πλαίσιο της μελέτης συμπεριλαμβάνονται αναλύσεις που οδηγούν σε αστοχίες χορήγησης της δόσης. Αυτές εμπεριέχουν τη βέλτιστη τοποθέτηση της ραδιενεργού πλάκας με κατάλληλη επικέντρωση ως προς τον υποκείμενο ακτινοβολούμενο ενδοφθάλμιο όγκο, χωρίς μετατόπιση πέραν του ελάχιστου εύρους των 2 mm γύρω από τα όρια του όγκου, την αποφυγή κεκλιμένης θέσης της πλάκας που μπορεί να δημιουργηθεί μετεγχειρητικά, καθώς και την παραμονή της πηγής σε πλήρη επαφή με τον οφθαλμικό βολβό επισκληρικά για το

χρονικό διάστημα που έχει υπολογιστεί εκ των προτέρων από την ανάλογη δοσιμετρική μελέτη. Τέτοιου είδους αστοχίες τοποθέτησης οι οποίες είναι παράμετροι που οδηγούν στην χορήγηση υποθεραπευτικής δόσης μπορούν να αξιολογηθούν με την μεθοδολογία που διαμορφώθηκε στην παρούσα μελέτη.

Προς αυτή την κατεύθυνση, ο συνδυασμός των επιμέρους ερευνητικών θεμάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω και αποτελούν τμήμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχουν δημοσιευτεί σε υψηλού κύρους διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές. Πιο συγκεκριμένα, δυο δημοσιεύσεις έχουν γίνει στο περιοδικό “Brachytherapy”, από τα πλέον έγκριτα στον επιστημονικό τομέα της βραχυθεραπείας και μια δημοσίευση στο περιοδικό “Physica Medica”, επίσης υψηλού επιστημονικού κύρους.

Το υλικό της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ως προς το κλινικό σκέλος πραγματοποιήθηκε στην Οφθαλμολογική κλινική, το τμήμα Ιατρικής Φυσικής και το τμήμα Ιατρικής Απεικόνισης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Επιπρόσθετα, για το πειραματικό και θεωρητικό σκέλος υπήρξε συνεργασία με το Τμήμα Μαθηματικών και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Η οφθαλμική βραχυθεραπεία είναι ένα εξελισσόμενο πεδίο της οφθαλμικής Ογκολογίας, που βασίζεται σε νεότερα δεδομένα από τον τομέα της Ιατρικής απεικόνισης. Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής συμβάλλουν στην δημιουργία ενός πλάνου πλοήγησης για την επισκληρική τοποθέτηση πηγής  $^{106}\text{Ru}$  στην οφθαλμική βραχυθεραπεία.

Δημήτριος Λιακόπουλος

Ηράκλειο 2023

## Ευχαριστίες

Το Πανεπιστήμιο Κρήτης αποτέλεσε για εμένα το σταθερό σημείο αναφοράς στο μεγάλο ταξίδι της εκπαίδευσής μου στην Ιατρική και την Οφθαλμολογία, ξεκινώντας από τις προπτυχιακές μου σπουδές, συνεχίζοντας με τις σπουδές μου στο μεταπτυχιακό «Οπτική και Όραση», την εκπαίδευση στην ειδικότητα της Οφθαλμολογίας στην Πανεπιστημιακή Κλινική και καταλήγοντας στην παρούσα διδακτορική διατριβή. Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Ευστάθιο Δετοράκη για τον οποίο τρέφω εκτίμηση, θαυμασμό και σεβασμό καθώς ήταν ο μέντοράς μου ήδη από την ειδικότητα της Οφθαλμολογίας, συνεισφέροντας τα μέγιστα στην εκπαίδευσή μου, αλλά και γιατί μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω τη διδακτορική μου διατριβή. Τον ευγνωμονώ ιδιαίτερα για την εμπιστοσύνη και την υποστήριξή του σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και για την ενθάρρυνσή του σε κάθε δυσκολία, καθώς χωρίς την βοήθειά του δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Επιθυμώ επίσης να εκφράσω τις βαθύτατες και θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κ. Κωνσταντίνο Περισυνάκη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την καθοδήγησή του. Η εκπαίδευση που μου προσέφερε σε θέματα Ιατρικής Φυσικής και η εξαιρετική συνεργασία μας, οδήγησε στην εξέλιξη της παρούσα διδακτορικής διατριβής. Επιπρόσθετα, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας κα. Ευφροσύνη Παπαδάκη, για το ειλικρινές ενδιαφέρον της και την συνεχή υποστήριξή της.

Απεριόριστο σεβασμό και θερμές ευχαριστίες αποτίνω στον Ομότιμο Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Ιωάννη Παλλήκαρη, μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για τις γνώσεις που μου μετέδωσε και τις πολύτιμες συμβουλές του. Η δυνατότητα της συμμετοχής που μου έδωσε στην ερευνητική ομάδα του Β.Ε.Μ.Μ.Ο. και της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Κρήτης και το επίπεδο εκπαίδευσης που ο ίδιος θέσπισε σε χώρους που αποτελούν κέντρα αναφοράς για την επιστήμη της Οφθαλμολογίας αποτέλεσε κομβικό σημείο για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής, αλλά και την προσωπική μου πορεία.

Μεγάλη εκτίμηση και ευγνωμοσύνη τρέφω επιπρόσθετα προς τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Γεώργιο Κυμιωνή, μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής,

που μου έδωσε την ευκαιρία να δουλέψω δίπλα του στην αρχή της επιστημονικής μου διαδρομής, τον τρόπο επιστημονικής σκέψης που μου δίδαξε και την καθοδήγηση στα πρώτα βήματα στην Οφθαλμολογία και την κλινική έρευνα.

Επιθυμώ ακόμη να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Άλγεβρας και Γεωμετρίας κ. Αλέξανδρο Κουβιδάκη, μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, για την καταλυτική συμβολή του στην διαμόρφωση του ειδικού μέρους της μελέτης και την έμπρακτη υποστήριξή του. Ακόμα, ευχαριστίες αποτίνω προς τον Καθηγητή Βιοστατιστικής κ. Γρηγόρη Χλουβεράκη, μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, για την πρόθυμη συμμετοχή του στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής και για την ειδική εκπαίδευση που μου προσέφερε κατά τις μεταπτυχιακές μου σπουδές αλλά και την κα. Γεωργία Σολωμού, για τον χρόνο, την εμπιστοσύνη, την επιστημονική δουλειά και την διάθεση να μοιραστεί την κατάρτισή της σε θέματα Ιατρικής Φυσικής, συμβάλλοντας σημαντικά στο ειδικό μέρος της μελέτης. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον φίλο και συνάδελφο Γεώργιο Μπόντζο για την συνεργασία και τον χρόνο του.

Τέλος, θα ήθελα να αναφερθώ στην οικογένειά μου αποδίδοντας στους δικούς μου ανθρώπους την ευγνωμοσύνη που αισθάνομαι για την διαρκή υποστήριξή τους καθ' όλη τη μακροχρόνια διάρκεια των σπουδών μου και την ενθάρρυνση που μου έδιναν για την ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Δημήτριος Λιακόπουλος

Ηράκλειο 2023

## Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος.....	4
Ευχαριστίες.....	6
Πίνακας Περιεχομένων.....	8
Πίνακας εικόνων.....	11
Πίνακας πινάκων.....	15
Περίληψη.....	16
Abstract.....	18
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>20</b>
1. Εισαγωγή.....	21
2. Στοιχεία Ανατομίας του οφθαλμικού βολβού .....	23
2.1. Ο ραγοειδής χιτώνας .....	24
2.1.1. Ίριδα .....	24
2.1.2. Ακτινωτό Σώμα .....	25
2.1.3. Χοριοειδής χιτώνας.....	25
2.2. Αμφιβληστροειδής χιτώνας.....	26
3. Ενδοβόλβιοι όγκοι.....	28
3.1. Όγκοι του ραγοειδούς και αμφιβληστροειδή χιτώνα .....	29
3.1.1. Όγκοι του ραγοειδούς χιτώνα.....	29
3.1.2. Όγκοι του αμφιβληστροειδή χιτώνα .....	31
3.2. Μελάνωμα ραγοειδούς.....	31
3.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	32
3.2.2. Προδιαθεσικοί παράγοντες .....	32
3.2.3. Μοριακή παθολογία .....	33
3.2.4. Κλινικά χαρακτηριστικά .....	34
3.2.5. Διάγραμμα βυθού.....	36
3.2.6. Διάγνωση και σταδιοποίηση .....	38
3.2.7. Διαγνωστικές και Απεικονιστικές Μέθοδοι.....	38
3.2.8. Διαφορική διάγνωση .....	43
3.2.9. Πρόγνωση .....	43
3.2.10 Θεραπευτικές επιλογές.....	44
3.3. Αγγειοϋπερπλαστικοί Όγκοι .....	48
4. Απεικονιστικές τεχνικές .....	51
4.1. Υπολογιστική Τομογραφία .....	51



4.2. Μαγνητική τομογραφία.....	52
5. Οφθαλμική βραχυθεραπεία .....	58
5.1 Βραχυθεραπεία: πλάκα Ρουθηνίου-106 ( <sup>106</sup> Ru) .....	59
5.2. Δοσιμετρία και θεραπευτικό πλάνο .....	64
5.3. Τοποθέτηση πλάκας Ρουθηνίου-106 ( <sup>106</sup> Ru).....	65
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>68</b>
6. Εισαγωγή.....	69
7. Εξατομικευμένη δοσιμετρία στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με πλάκα <sup>106</sup> Ru, βασισόμενη σε ανατομικές παραμέτρους του οφθαλμού, που προέρχονται από απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία .....	70
7.1. Σκοπός.....	70
7.2. Υλικό και Μέθοδος .....	70
7.3. Γεωμετρική προσέγγιση των οφθαλμών .....	71
7.5. Πρωτόκολλο δοσιμετρίας.....	74
7.6. Στατιστική ανάλυση .....	76
7.7. Αποτελέσματα .....	76
7.8. Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	78
8. Σύζευξη ανατομικής απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας και αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με <sup>106</sup> Ru.....	84
8.1. Σκοπός.....	84
8.2. Υλικό και Μέθοδος .....	84
8.3. Αποτελέσματα.....	89
8.4. Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	91
9. Απεικόνιση κόγχων με διπλής ενέργειας αξονική τομογραφία κατά τη διάρκεια επισκληρικής βραχυθεραπείας με πλάκες <sup>106</sup> Ru: Μια μελέτη σε πρόπλασμα σχετικά με τις δυνατότητες για επαλήθευση της θέσης της πλάκας.....	95
9.1. Σκοπός.....	95
9.2. Υλικό και Μέθοδος .....	95
9.3. Αποτελέσματα.....	100
9.4. Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	1044
10. Συμπεράσματα.....	108
11. Βιβλιογραφία.....	110
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>121</b>
12. Εισαγωγικά.....	121
12.1. Η απόσταση μεταξύ δύο σημείων στο επίπεδο. ....	121
12.2. Η απόσταση ενός σημείου από ένα δεδομένο κύκλο. ....	121
12.3. Παραμετροποίηση ενός κύκλου.....	122

12.4. Χορδές του κύκλου .....	122
12.5. Σημεία τομής δύο κύκλων.....	123
13. Εφαρμογή Α .....	124
13.1 Ερώτημα Α1.....	125
13.2 Ερώτηση Α2.....	126
13.3. Ερώτημα Α3. ....	127
14. Εφαρμογή Β.....	129
14.1. Ερώτημα Β1.....	130
14.2 Ερώτηση Β2.....	130
14.3 Ερώτημα Β3.....	130
14.4. Ερώτημα Β4.....	131

## Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1. Εγκάρσια τομή του βολβού που απεικονίζονται οι χιτώνες του και βασικά ανατομικά στοιχεία (Τροποποίηση από Bixler JE και συν. (6)).	23
Εικόνα 2. Ο ραγοειδής χιτώνας που αποτελείται από το πρόσθιο τμήμα την ίριδα, μεσαίο τμήμα το ακτινωτό σώμα και οπίσθιο τμήμα τον χοριοειδή (Τροποποίηση από Adler's Physiology of the eye (8))	24
Εικόνα 3. Πιθανές θέσεις εμφάνισης μελανώματος στα επιμέρους τμήματα του ραγοειδή χιτώνα. Τροποποιήθηκε από Jager MJ και συν. (29).	32
Εικόνα 4. Μελάνωμα χοριοειδούς Α) θολωτό σχήμα που δεν έχει διαρρήξει την μεμβράνη του Bruch και Β) σχήμα μανιταριού που έχει περάσει την μεμβράνη του Bruch (41).	36
Εικόνα 5. Στο ανώτερο τμήμα της εικόνας φαίνεται μια εγκάρσια τομή δεξιού οφθαλμού με τα βασικά ανατομικά σημεία και αναπαράσταση δύο όγκων Α, Β. Στο κατώτερο τμήμα της εικόνας υπάρχει το διάγραμμα βυθού με αντιστοίχιση της θέσης και του μεγέθους των όγκων, με τον όγκο Α κοντά στην ωχρά, ενώ τον όγκο Β επί τα εκτός του ισημερινού του οφθαλμού (43).	37
Εικόνα 6. Υπερηχογραφική απεικόνιση χοριοειδικού μελανώματος με σχήμα θόλου. Α) Η Β-σάρωση δείχνει τον όγκο με χαμηλή εσωτερική ακουστική ανακλαστικότητα, που αναπαρίσταται και στη Α-σάρωση η οποία παρουσιάζεται στο κάτω άκρο της εικόνας. Β) Μέτρηση των διαστάσεων του μελανώματος. [Εικόνα από το Ιατρικό Αρχείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, αναπαράγεται με σχετική άδεια και συγκατάθεση του ασθενούς].	40
Εικόνα 7. Απεικόνιση μελανώματος χοριοειδούς αριστερού οφθαλμού, με αυξημένα υπέρπυκνη εμφάνιση που προβάλλει προς το εσωτερικό του βολβού (67).	42
Εικόνα 8. Απεικόνιση του ίδιου ασθενούς με μαγνητική τομογραφία. Α) T1 ακολουθία με αυξημένη ένταση σήματος, φωτεινότερο σήμα σε σχέση με το υαλοειδές και Β) T2 ακολουθία με μειωμένη ένταση σήματος, σκοτεινότερο σήμα από το υαλοειδές. [Εικόνα από το Ιατρικό Αρχείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, αναπαράγεται με σχετική άδεια και συγκατάθεση του ασθενούς].	42
Εικόνα 9. Φωτογραφία βυθού όπου απεικονίζεται αγγειοπολλαπλασιαστικός όγκος ως σφαιρική κιτρινωπή - ροζ αγγειακή μάζα στον περιφερικό αμφιβληστροειδή (84).	50
Εικόνα 10. Α) Εγκάρσια απεικόνιση CT κόγχων στο επίπεδο του οπτικού καναλιού. Β) Στεφανιαία απεικόνιση CT κόγχων στο επίπεδο του ισημερινού των οφθαλμών (87).	51

Εικόνα 11. Εγκάρσια απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας στο επίπεδο των κόγχων και του μεσεγκεφάλου. Α) Απεικόνιση T1 ακολουθίας που φαίνεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το υαλοειδές με χαμηλή ένταση σήματος (σκοτεινό), το κογχικό λίπος με αυξημένη ένταση (φωτεινό) και η φαιά ουσία σχετικά χαμηλότερης έντασης σε σύγκριση στη λευκή ουσία. Β) Απεικόνιση T2 ακολουθίας που δείχνει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το υαλοειδές και το κογχικό λίπος να έχουν αυξημένη ένταση σήματος και την φαιά ουσία με αυξημένη ένταση σήματος σε σύγκριση με τη λευκή ουσία (90)..... 56

Εικόνα 12. Πλάκα ρουθηνίου, όπου φαίνεται αναλυτικά ο σχεδιασμός, αποτελούμενη από μια ασημένια επίστρωση (silver backing) πάχους 0,7mm, εναπόθεση του ραδιονουκλιδίου  $^{106}\text{Ru}$  σε ένα λεπτό φύλλο αργύρου ( $^{106}\text{Ru}$  coated target foil) πάχους 0,2mm και φύλλο αργύρου (silver window) 0,1mm, που βλέπει προς την κατεύθυνση του βολβού (Eckert & Ziegler BEBIG, Berlin, Germany). (Πηγή: <http://www.brumola.com/wordpress/wp-content/uploads/2018/03/Fact-sheet-Ru-106-Eye-Applicators-Rev.05-English.pdf>) ..... 61

Εικόνα 13. Διαφορετικές πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  σε δεκατρείς διαθέσιμους τύπους για βραχυθεραπεία ενδοφθάλμιων όγκων (όπως ρετινοβλαστώματος, μελανώματος χοριοειδούς, ακτινωτού σώματος και ίριδας), σε διαφορετικά μεγέθη και θέσεις, διαθέσιμες από την εταιρία Eckert & Ziegler BEBIG, Berlin, Germany. (Πηγή: [https://www.bebig.com/fileadmin/bebig\\_neu/user\\_uploads/Products/Ophthalmic\\_Brachytherapy/Fact\\_sheet\\_Ru-106\\_Eye\\_Applicators\\_Rev.07\\_English\\_.pdf](https://www.bebig.com/fileadmin/bebig_neu/user_uploads/Products/Ophthalmic_Brachytherapy/Fact_sheet_Ru-106_Eye_Applicators_Rev.07_English_.pdf))..... 62

Εικόνα 14. Οι παράμετροι μεγέθους μια πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  διάμετρος D, ύψος H, και ακτίνα καμπυλότητας R (97)..... 62

Εικόνα 15. Α) Τοποθέτηση δοκιμαστικής πλάκας (transparent dummy plaque) που δεν ακτινοβολεί, η οποία κεντράρεται και σημειώνεται η θέση που θα γίνει η τοποθέτηση των ραμμάτων για την καθήλωση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ . Το βέλος δείχνει την κατάφυση του μυός που χρειάστηκε διατομή για να εφαρμοστεί η δοκιμαστική πλάκα. Β) Τοποθέτηση πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  και συρραφή στον σκληρό μέχρι να ολοκληρωθεί η προβλεπόμενη δόση ακτινοβολίας. [Εικόνα από το Ιατρικό Αρχείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, αναπαράγεται με σχετική άδεια και συγκατάθεση του ασθενούς]. ..... 67

Εικόνα 16. Μαγνητική τομογραφία οφθαλμού με όγκο χοριοειδούς που αντιστοιχεί σε ασθενή της Ομάδας 1 (Α) και της Ομάδας 2 (Β), ανακατασκευασμένη με εργαλείο 3D Multiplanar Reconstruction (MPR) για να παρουσιαστεί σε αξονικό, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο..... 72

Εικόνα 17. Η τομή με την μέγιστη διάσταση του οφθαλμού και του όγκου επιλέχθηκε και στη συνέχεια ένας κύκλος εφαρμόστηκε εφαπτομενικά στο εξωτερικό τμήμα του όγκου για τη μέτρηση της καμπυλότητας του σκληρού (ακτίνα καμπυλότητας - R) στην περιοχή του όγκου όπως φαίνεται για ασθενή της Ομάδας 1 (Α) και της Ομάδας 2 (Β)..... 72

Εικόνα 18. Προσομοίωση δοσιμετρίας για έναν τυπικό (μη – εξατομικευμένες παράμετροι) οφθαλμό σε λογισμικό Plaque Simulator™, στο οποίο εισάγονται οι παράμετροι κάθε όγκου, όπως στην εικόνα για ασθενή της Ομάδας 1 (Α) και της Ομάδας 2 (Β), που δείχνει την εφαρμογή πλάκας CCB στην επιφάνεια του σκληρού χιτώνα..... 73

Εικόνα 19. Προσομοίωση δοσιμετρίας για τους ίδιους ασθενείς όπως στην εικόνα 18, συμπεριλαμβανομένης της ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα που είναι (Α) μικρότερη από την εσωτερική ακτίνα της πλάκας (Ομάδα 1) με το πρόσθιο τμήμα της πλάκας καθλωμένο με ράμμα, ενώ το οπίσθιο τμήμα υπερτίθεται σε απόσταση  $dP2 = 0,6 \text{ mm}$  (αφαιρώντας το πάχος του σκληρού χιτώνα 1 mm) και (Β) μεγαλύτερη από την εσωτερική ακτίνα της πλάκας (Ομάδα 2) με τα περιθώρια της πλάκας να εφάπτονται στον σκληρό χιτώνα, ενώ το κεντρικό τμήμα υπερτίθεται κατά μέγιστη απόσταση  $dM = 0,6 \text{ mm}$ . Στις εικόνες σημειώνονται τα τέσσερα σημεία ενδιαφέροντος (POI – Points of Interest) I) η κορυφή του όγκου, II) το κεντρικό σημείο του σκληρού χιτώνα κάτω από την πλάκα και III) το πρόσθιο και IV) οπίσθιο όριο του όγκου, όπου υπολογίστηκε η χορήγηση δόσης ακτινοβολίας..... 74

Εικόνα 20. Εγκάρσια απεικόνιση κόγχων μαγνητικής τομογραφίας σε T2 ακολουθία, που αντιστοιχούν στο επίπεδο με τη μέγιστη ανύψωση του όγκου, για τους έξι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη. Το μπλε βέλος δείχνει τους όγκους σε κάθε μια περίπτωση. Στις περιπτώσεις 1 και 2, παρατηρείται εξιδρωματική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς σε συσχέτιση με τον όγκο. .... 85

Εικόνα 21. Εγκάρσιες τομές DECT με αντίθεση οστικού παραθύρου των κόγχων μετά την τοποθέτηση πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  για τους έξι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη, στα αντίστοιχα επίπεδα τομής όγκου που φαίνονται στην εικόνα 20. Η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  CCB σημειώνεται με «\*». .... 86

Εικόνα 22. Τρισδιάστατη αναπαράσταση σύζευξης DECT-MRI απεικόνισης ασθενούς με τοποθετημένη πλάκα CCB (Α - Γ). Απεικόνιση DECT οστικού παραθύρου των κόγχων (σε αναπαράσταση απεικόνισης όγκου – volume rendering) που δείχνει την πλάκα και τις οστικές δομές του κόγχου, αλλά χωρίς τους μαλακούς ιστούς, όπως ο βολβός (Α). Αυτόματα καταγεγραμμένη σάρωση μαγνητικής τομογραφίας T2-ακολουθίας κόγχων του ίδιου ασθενούς (σε αναπαράσταση απεικόνισης όγκου) που δείχνει τους μαλακούς ιστούς (οφθαλμικούς βολβούς), αλλά χωρίς την πλάκα και τις οστικές δομές (Β). Σύζευξη των εικόνων Α και Β, που δείχνει την πλάκα στην επιφάνεια του βολβού (Γ). Εγκάρσια τομή συμβατικής αξονικής τομογραφίας κόγχων που δείχνει την πλάκα με τα σχετικά μεταλλικά artifacts (Δ). Αντίστοιχη εγκάρσια τομή DECT με κατεσταλμένα τα μεταλλικά artifacts (Ε). .... 87

Εικόνα 23. Εγκάρσια τομή μαγνητικής τομογραφίας (T1 ακολουθία) (Α), αντίστοιχη τομή DECT με την πλάκα CCB τοποθετημένη (Β) και τομή σύζευξης σε ανάμειξη χρωμάτων (Γ) για τον 4ο ασθενή. Σήμανση των ορίων του όγκου και της πλάκας (λευκές διακεκομμένες

γραμμές) με αξιολόγηση της πρόσθιας (+, κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) και της οπίσθιας (\*, κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) ελεύθερης περιοχής (διάκενο) μεταξύ των ορίων της πλάκας και του όγκου (Δ)..... 88

Εικόνα 24. Οβελιαία τομή μαγνητικής τομογραφίας (T1 ακολουθία) (Α), αντίστοιχη τομή DECT με την πλάκα τοποθετημένη (Β) και τομή σύζευξης με ανάμειξη χρωμάτων (Γ) για τον 2ο ασθενή. Σήμανση των ορίων του όγκου και της πλάκας (λευκές διακεκομμένες γραμμές) με αξιολόγηση της απόστασης (+, κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) μεταξύ του οπίσθιου άκρου της πλάκας και του σκληρού χιτώνα (Δ)..... 89

Εικόνα 25. Πρόπλασμα κεφαλής (Α) που προσομοιώνει ασθενή με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  στην οπίσθια ρινική περιοχή του σκληρού χιτώνα του δεξιού οφθαλμού. Προσθιοπίσθια (Β) και πλάγια (Γ) αυχενική προβολή ακτινογραφίας της κεφαλής προπλάσματος. Τα όρια του όγκου εικόνας (image volume) απεικονίζονται στο (Γ)..... 96

Εικόνα 26. Η επίδραση του αλγορίθμου MAR στις δημιουργούμενες μονόχρωμες εικόνες 140 keV. Οι εικόνες (Α) και (Β) αντιστοιχούν στο τυπικό παράθυρο «οστού» και οι εικόνες (Γ) και (Δ) στο τυπικό παράθυρο «μαλακού ιστού». Οι εικόνες (Α) και (Γ) παράγονται χωρίς τη χρήση αλγορίθμου MAR ενώ οι εικόνες (Β) και (Δ) παρήχθησαν με εφαρμογή του αλγορίθμου MAR. Η θέση των σημείων ROI που χρησιμοποιούνται για την αντικειμενική ανάλυση της ποιότητας εικόνας απεικονίζεται στην εικόνα (Β)..... 101

Εικόνα 27. Εγκάρσιες εικόνες της ίδιας τομής που δημιουργούνται από δεδομένα που αποκτήθηκαν με τις εννέα διαφορετικές σαρώσεις DECT που μπορούν να επιλεγούν για απεικόνιση κεφαλής ενήλικου..... 101

Εικόνα 28. Η μέση τιμή HU και θόρυβος (Α) και λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR) (Β) έναντι του CTDI<sub>w</sub> των πρωτοκόλλων λήψης DECT. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε εικόνες που δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας αλγόριθμο ASiR 50% και τον αλγόριθμο MAR. Τα δεδομένα αναφέρονται σε μια περιοχή μαλακών ιστών κοντά στο (ROIc) και μακριά από την πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  (ROI<sub>f</sub>)..... 102

Εικόνα 29. Εγκάρσιες εικόνες της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  που δημιουργήθηκαν από την απεικόνιση DECT χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο GSI-39 χωρίς (Α) και με ραδιοπροστατευτική ασπίδα βισμούθιου τοποθετημένη πάνω από την περιοχή των κόγχων (Β). Η θέση του ROIc και του ROI<sub>f</sub> που χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση εικόνων σχετικά με το SNR απεικονίζεται στην εικόνα αυτή. .... 103

## Πίνακας πινάκων

Πίνακας 1.....	54
Πίνακας 2.....	55
Πίνακας 3.....	63
Πίνακας 4.....	71
Πίνακας 5.....	90
Πίνακας 6.....	90
Πίνακας 7.....	97

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η εκτίμηση της ακρίβειας του δοσιμετρικού πλάνου στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με πλάκα ρουθίνιο-106 ( $^{106}\text{Ru}$ ), όταν βασίζεται στις εξατομικευμένες παραμέτρους της οφθαλμικής γεωμετρίας. Επιπλέον, η δυνατότητα δημιουργίας εικόνων σύζευξης από απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (προεγχειρητικά) και με ειδικό πρωτόκολλο σάρωσης αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας (dual energy CT, DECT) (μετεγχειρητικά, με την πλάκα τοποθετημένη επισκληρικά) ως εργαλείο για τον έλεγχο της ανατομικής ακρίβειας της τοποθέτησης της πλάκας. Η δυνατότητα εύρεσης πρωτοκόλλου σάρωσης αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας που να καταστέλλει τα μεταλλικά τεχνικά σφάλματα (artifacts) και να απεικονίζει με ακρίβεια την τοποθετημένη επισκληρικά πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ .

**Υλικό και μέθοδος:** Τριάντα ασθενείς με ενδοφθάλμιες αλλοιώσεις υποβλήθηκαν σε βραχυθεραπεία με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  ακτίνας καμπυλότητας 12 mm. Απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της εξωτερικής ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου και των ορίων του όγκου. Αναπτύχθηκε ένα μαθηματικό μοντέλο για τον προσδιορισμό της απόστασης μεταξύ του εξωτερικού σκληρού χιτώνα και της εσωτερικής επιφάνειας της πλάκας που σχετίζεται με την εφαπτομενική εφαρμογή της πλάκας στον υπό θεραπεία οφθαλμό. Προσδιορίστηκαν οι διαφορές στη χορηγούμενη δόση στην κορυφή του όγκου, στον σκληρό χιτώνα και στα όρια του όγκου, όπως προέκυψαν λαμβάνοντας υπόψη τις προεπιλεγμένες παραμέτρους για έναν οφθαλμό τυπικού μεγέθους (με ακτίνα καμπυλότητας σκληρού χιτώνα = 12 mm) στο λογισμικό Plaque Simulator™ (Eye Physics LLC, Los Alamitos, CA) σε σχέση με τις εξατομικευμένες παραμέτρους για τον οφθαλμό κάθε ασθενή. Επιπλέον, στο δεύτερο μέρος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν έξι ασθενείς με ενδοφθάλμια αλλοίωση. Οι εικόνες σύζευξης προεγχειρητικής μαγνητικής τομογραφίας και σαρώσεων DECT με την πλάκα τοποθετημένη δημιουργήθηκαν στο λογισμικό ImFusion (ImFusion GmbH, Munchen, Germany). Τα ελεύθερα όρια (διάκενα) μεταξύ του όγκου και της περιφέρειας της πλάκας σε οβελιαίο, εγκάρσιο και στεφανιαίο επίπεδο, καθώς και η οπίσθια ανύψωση του άκρου της πλάκας από τον σκληρό χιτώνα καταγράφηκαν και συσχετίστηκαν με τη θέση του όγκου. Τέλος, ένα ανθρωπόμορφο πρόπλασμα που προσομοιώνει κεφαλή ενηλίκου χρησιμοποιήθηκε για εφαρμογή εννέα πρωτοκόλλων λήψης DECT για



απεικόνιση των κόγχων, μετά από τοποθέτηση πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ . Μονόχρωμες εικόνες 140 keV δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας ανακατασκευή και έναν διαθέσιμο αλγόριθμο μείωσης μεταλλικών artifacts. Το πρωτόκολλο απεικόνισης DECT που επέτρεψε την ακριβή οριοθέτηση της πλάκας με την ελάχιστη έκθεση ακτινοβολίας ταυτοποιήθηκε.

**Αποτελέσματα:** Όταν η εξατομικευμένη γεωμετρία του οφθαλμού και του όγκου για κάθε ασθενή λαμβάνεται υπόψη, η χορηγούμενη δόση που υπολογίζεται βρέθηκε να υπερεκτιμάται, στα σημεία που μελετήθηκαν δηλαδή στην κορυφή του όγκου, στο πρόσθιο και οπίσθιο όριο του όγκου, και στην κεντρική περιοχή του σκληρού, σε σχέση με την χορηγούμενη δόση σε προεπιλεγμένες παραμέτρους για τον οφθαλμό. Τα διάκενα πλάκας-όγκου για το εγκάρσιο, το οβελιαίο και το στεφανιαίο επίπεδο βρέθηκαν υψηλότερα για αλλοιώσεις που εντοπίζονται στο πρόσθιο τμήμα (προσθίως του ισημερινού του βολβού) σε σχέση με οπίσθια εντοπιζόμενες αλλοιώσεις. Η οπίσθια ανύψωση του άκρου της πλάκας από τον σκληρό χιτώνα ήταν μεγαλύτερη για τις πρόσθιες βλάβες σε σχέση με τις οπίσθιες. Όλα τα πρωτόκολλα σάρωσης DECT κρίθηκαν ότι επιτρέπουν σαφή οριοθέτηση της πλάκας παρά την παρουσία ορισμένων μέτρων artifacts. Το προτεινόμενο πρωτόκολλο DECT βρέθηκε να έχει δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό των οφθαλμών στα κατώτερα όρια του εύρους ακτινοβολίας που παρατηρείται στην απεικόνιση κεφαλής με αξονική τομογραφία μονής ενέργειας.

**Συμπεράσματα:** Η προτεινόμενη προσέγγιση εξατομικευμένου προγραμματισμού βραχυθεραπείας με  $^{106}\text{Ru}$  βασιζόμενη στα γεωμετρικά δεδομένα του οφθαλμού και του όγκου από απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να βελτιώσει τη δοσιμετρική ακρίβεια. Η εξατομικευμένη δοσιμετρία σχεδιασμού της θεραπείας μπορεί να αποτρέψει την υποθεραπεία ενδοφθάλμιων όγκων, ειδικά για μάτια με αξονικό μήκος που απέχουν από τον μέσο όρο. Επιπλέον, οι εικόνες σύζευξης μεταξύ σάρωσεων DECT και μαγνητικής τομογραφίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο για την επιβεβαίωση της ακρίβειας τοποθέτησης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  σε σχέση με τους ενδοφθάλμιους όγκους. Το κατάλληλο πρωτόκολλο για απεικόνιση DECT των κόγχων μετά την τοποθέτηση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  για οφθαλμική βραχυθεραπεία προσδιορίστηκε και επιτρέπει την οριοθέτηση της πλάκας χωρίς artifacts, με χαμηλή έκθεση ακτινοβολίας του ασθενούς, παρέχοντας τη δυνατότητα επαλήθευσης της θέσης της πλάκας μετά την τοποθέτηση.

## Abstract

**Purpose:** To estimate dosimetric plan accuracy of Ophthalmic brachytherapy with ruthenium-106 ( $^{106}\text{Ru}$ ) plaque based on individualized parameter of ocular geometry. Moreover, to investigate the possibility of creating fusion images from magnetic tomography (in the preoperative period) and special protocol of dual energy computed tomography (DECT) (in the postoperative period with plaque placed on the scleral surface) as a tool for confirming the anatomic accuracy of plaque placement. Additionally, to determine a protocol of dual energy computed tomography that will suppress metal artifacts and accurately depict the placed plaque.

**Materials and Methods:** Thirty patients with intraocular lesions undergone brachytherapy using plaque  $^{106}\text{Ru}$  of inner radius of 12mm. Imaging with magnetic tomography used to determine the external sclera radius at the tumor site and the tumor margins. Mathematical algorithm was used to calculate the distance between the external sclera and the internal surface of the plaque. The differences between the typical ocular parameters (sclera radius of 12 mm) and individualized parameters in the applied radiation dose to the tumor apex, the sclera and the tumor margins were calculated with Plaque Simulator<sup>TM</sup> software (Eye Physics LLC, Los Alamitos, CA). On the second part of the study, six patients with intraocular lesions were included. Fusion images of preoperative magnetic resonance imaging and postoperative DECT imaging were constructed in the ImFusion software (ImFusion GmbH, Munchen, Germany). Clearance margins between the tumor and plaque edge in sagittal, coronal and transverse planes and also elevation of the posterior edge of the plaque from the sclera were recorded and correlated with tumor location. Finally, an anthropomorphic phantom simulating an adult head was used for implementation of nine protocols of DECT imaging of the orbits after plaque placement. Monochromatic 140keV were obtained using iterative reconstruction and metal artifact reduction algorithm. The DECT imaging protocol providing accurate orientation of plaque using minimum radiation exposure was identified.

**Results:** Taking into account the individualized ocular and tumor geometry the calculated applied dose was found to be overestimated at the points of interest namely the tumor apex, tumor margins and sclera compared to the calculated applied dose using the typical ocular parameters. The clearance margins were found greater in all planes

(sagittal, coronal and transverse) for lesions which are located anteriorly (anterior to the ocular equator) compared to the posteriorly located lesions. The posterior elevation of the plaque edge from the sclera was higher for the anteriorly located lesions compared to the posterior ones. All DECT protocols were found to facilitate accurate plaque demarcation in spite of some moderate artifacts. The suggested DECT protocol was found to have a radiation dose exposure to the ocular lens at the lowest limit of the range that is observed with single energy computed tomography.

**Conclusions:** The suggested approach of individualized brachytherapy  $^{106}\text{Ru}$  includes a preliminary study encompassing geometrical parameters of the eye and the tumor from magnetic resonance imaging in order to improve precision of dosimetric calculation. The individualized dosimetry brachytherapy plan can prevent insufficient treatment of intraocular tumors especially for eyes with axial length that refrains from mean values. Additionally, fusion images from DECT and magnetic resonance imaging can be used as a tool to confirm the accuracy of plaque  $^{106}\text{Ru}$  placement in accordance with the intraocular tumor. The appropriate protocol for orbital DECT imaging after plaque  $^{106}\text{Ru}$  placement was determined and allowed for the plaque demarcation with minimal artifacts and low radiation exposure for the patient also providing the possibility for verification of accurate plaque placement.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

Η βραχυθεραπεία είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος η οποία ξεκίνησε να αναπτύσσεται το 1930 από τον Χειρουργό Οφθαλμίατρο Foster-Moore, ο οποίος πρώτος χρησιμοποίησε την ακτινοβολία του ραδονίου ( $\text{Radon } ^{86}\text{Rn}$ ) στο μελάνωμα του ραγοειδούς, ενώ αργότερα ο συνεργάτης του Stallard μελέτησε και το κοβάλτιο ( $\text{Cobalt } ^{27}\text{Co}$ ), καθώς και την εφαρμογή τους στη θεραπεία του ρετινοβλαστώματος. Αρχικά, η μέθοδος θεωρήθηκε περιορισμένης αξίας λόγω της καταστροφικότητας που είχε στους πέριξ ιστούς. Οι ερευνητικές προσπάθειες της εποχής σε Αγγλία και σε Αμερική, ωστόσο, οδήγησαν στην ανάπτυξη της θεραπευτικής «πλάκας», καθώς τα ραδιενεργά στοιχεία τοποθετούνταν σε μία ειδική πλάκα που περιόριζε τη δράση τους στον επιθυμητό στόχο. Η «πλάκας» θεραπείας βελτιστοποιήθηκε στην τελική σημερινή μορφή της έπειτα από μισό αιώνα προσπαθειών (1). Όσον αφορά τον όρο βραχυθεραπεία, έλαβε το όνομά της από τις Ελληνικές ρίζες «βραχύ» και «θεραπεία» που χρησιμοποιήθηκε για να δηλώσει τη βραχεία απόσταση μεταξύ της θεραπευτικής ραδιενεργού πηγής και του θεραπευτικού στόχου (2). Πλέον, οι εφαρμογές της βραχυθεραπείας περιλαμβάνουν τους ενδοφθάλμιους όγκους, τόσο κακοήθεις, όπως το μελάνωμα χοριοειδούς, το ρετινοβλάστωμα, οι μεταστατικοί όγκοι, όσο και καλοήθεις, όπως ενδοφθάλμιοι αγγειακοί όγκοι (3).

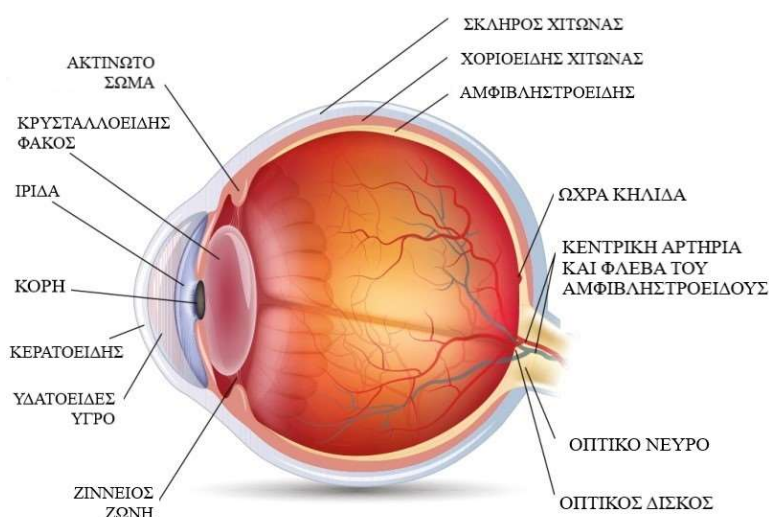
Η μέθοδος της βραχυθεραπείας στηρίζεται στην ορθή τοποθέτηση ραδιενεργού πηγής στον σκληρό χιτώνα του οφθαλμικού βολβού, σε γεωμετρική αντιστοιχία με τη θέση της βλάβης, αλλά και στην παραμονή της πηγής στην επιφάνεια του οφθαλμικού βολβού για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Το διάστημα αυτό υπολογίζεται εκ των προτέρων από σχετική μελέτη της δόσης που αναμένεται να αποδοθεί στον ιστό-στόχο, διαδικασία που ονομάζεται δοσιμετρική μελέτη. Σε όλα τα επιμέρους στάδια της θεραπείας υπάρχουν αποκλίσεις που μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητά της. Η χρήση των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης, όπως η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία, μπορούν να βοηθήσουν στην αποφυγή τέτοιων σφαλμάτων της θεραπευτικής διαδικασίας, προσφέροντας τη δυνατότητα να αναλυθούν με λεπτομέρεια τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά κάθε οφθαλμού στον οποίο θα εφαρμοστεί η βραχυθεραπεία.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αναπτύσσει ένα νέο μοντέλο σχεδιασμού για την ακριβή τοποθέτηση της ραδιενεργού πλάκας. Η παρουσίαση της μελέτης διακρίνεται σε δυο μέρη, το γενικό μέρος και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος, αναλύονται τα μέρη του οφθαλμού ανατομικά και ορίζονται οι ανατομικές περιοχές που αφορούν τη βραχυθεραπεία. Παρουσιάζονται επίσης οι όγκοι του ραγοειδούς και του αμφιβληστροειδή με ιδιαίτερη έμφαση στο μελάνωμα και τους αγγειοϋπερπλαστικούς όγκους που αφορούν τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης. Παράλληλα, αναπτύσσονται οι κύριες μέθοδοι απεικόνισης που αποτελούν αρωγούς του βέλτιστου σχεδιασμού του ειδικού μοντέλου σχεδιασμού εφαρμογής της βραχυθεραπείας, δηλαδή η αξονική και η μαγνητική τομογραφία. Στο ειδικό μέρος, παρουσιάζεται το κεντρικό θέμα αυτής της μελέτης που στόχο έχει τη διαμόρφωση ενός συστήματος πλοήγησης για την ακριβή τοποθέτηση της ραδιενεργού πλάκας. Συγκεκριμένα, αναπτύσσεται ένας εξατομικευμένος τρόπος δοσιμετρίας με τη χρήση των νεότερων απεικονιστικών μεθόδων και κυρίως της μαγνητικής τομογραφίας. Παράλληλα παρουσιάζεται η συμβολή της αξονικής τομογραφίας στο μετεγχειρητικό προσδιορισμό της θέσης της πλάκας και η ανάπτυξη αλγορίθμου εξάλειψης και καταστολής των σφαλμάτων ή «παρασίτων» που μπορεί να συμβούν κατά τη χρήση των απεικονιστικών μεθόδων, ώστε να φτάσουμε στα βέλτιστα αποτελέσματα απεικόνισης για τον παραπάνω σκοπό.

## 2. Στοιχεία Ανατομίας του οφθαλμικού βολβού

Ο οφθαλμικός βολβός βρίσκεται εντός της κοιλότητας του κόγχου, η οποία είναι μια οστέινη δομή που παρέχει προστασία στον οφθαλμό και τα εξαρτήματά του. Ο βολβός (Εικόνα 1), παρατηρώντας τον εξωτερικά, αποτελείται από τα τμήματα δύο σφαιρικών δομών, με διαφορετικό μέγεθος, τοποθετημένες η μία μπροστά από την άλλη. Το πρόσθιο τμήμα, που αποκαλείται κερατοειδής χιτώνας, είναι διαφανές, έχει ακτίνα καμπυλότητας κατά μέσο όρο 8 mm και αντιστοιχεί στο 1/6 του οφθαλμού. Το οπίσθιο τμήμα, που αποκαλείται σκληρός χιτώνας, είναι αδιαφανής, έχει ακτίνα καμπυλότητας κατά μέσο όρο 12 mm και αντιστοιχεί στα 5/6 του οφθαλμού (4).

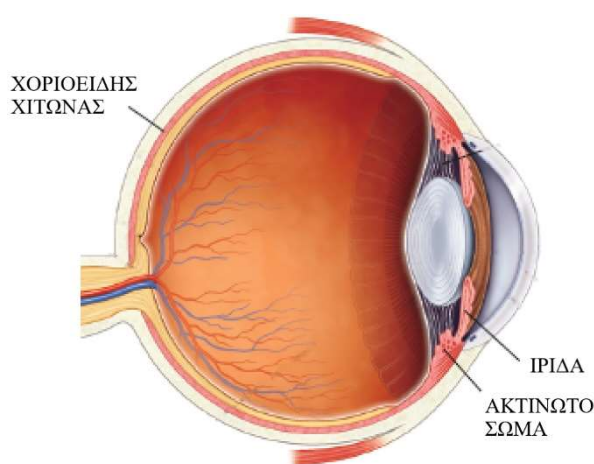
Ο οφθαλμός (Εικόνα 1) αποτελείται από τρεις κύριους χιτώνες: i) τον πιο εξωτερικό υποστηρικτικό ινώδη χιτώνα, που αντιστοιχεί στον κερατοειδή και τον σκληρό χιτώνα, ii) τον μεσαίο αγγειώδη μελαγχρωματικό χιτώνα, που ονομάζεται ραγοειδής και αποτελείται από την ίριδα, το ακτινωτό σώμα και τον χοριοειδή χιτώνα και iii) τον εσωτερικό αισθητηριακό χιτώνα, που ονομάζεται αμφιβληστροειδής (4,5). Επιπρόσθετα, στην ανατομία του βολβού αναγνωρίζονται για να διευκολύνουν τον τοπογραφικό προσδιορισμό και έκταση της παθολογίας του οφθαλμού δύο τμήματα ή ημιμόρια, το πρόσθιο και το οπίσθιο. Το πρώτο, αφορίζεται από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς έως την οπίσθια κάψα του κρυσταλλοειδούς φακού και το δεύτερο από την πρόσθια υαλοειδική μεμβράνη έως την οπτική θηλή.



Εικόνα 1. Εγκάρσια τομή του βολβού που απεικονίζονται οι χιτώνες του και βασικά ανατομικά στοιχεία (Τροποποίηση από Bixler JE και συν. (6)).

## 2.1. Ο ραγοειδής χιτώνας

Ο ραγοειδής είναι ο αγγειώδης χιτώνας του οφθαλμού, βρίσκεται μεταξύ του σκληρού χιτώνα και του αμφιβληστροειδούς και αποτελείται από την ίριδα, το ακτινωτό σώμα και τον χοριοειδή (Εικόνα 2). Η ίριδα αντιπροσωπεύει το πρόσθιο τμήμα, ο χοριοειδής το οπίσθιο και το ακτινωτό σώμα το μεσαίο τμήμα δημιουργώντας μια συνεχή δομή (4,7). Ο ραγοειδής περιέχει νευρικά κύτταρα, στηρικτικό συνδετικό ιστό, και μελανοκύτταρα που προσδίδουν το χαρακτηριστικό χρώμα του. Η αιμάτωση γίνεται στο πρόσθιο τμήμα με τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, ενώ στο οπίσθιο τμήμα από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες που εισέρχονται στον χοριοειδή περίξ του οπτικού νεύρου (7).



Εικόνα 2. Ο ραγοειδής χιτώνας που αποτελείται από το πρόσθιο τμήμα την ίριδα, μεσαίο τμήμα το ακτινωτό σώμα και οπίσθιο τμήμα τον χοριοειδή (Τροποποίηση από Adler's Physiology of the eye (8))

### 2.1.1. Ίριδα

Η ίριδα αποτελεί ένα λεπτό, συσταλλτό, χρωστικοφόρο διάφραγμα μπροστά από τον κρυσταλλοειδή φακό με κεντρική οπή που ονομάζεται κόρη (4). Η ίριδα ελέγχει την ποσότητα φωτός που εισέρχεται στον οφθαλμό, με την συστολή και την διαστολή. Οι μεταβολές αυτές της ίριδας προκαλούν αλλαγές στο άνοιγμα της κόρης που χαρακτηρίζονται ως μύση και μυδρίαση αντίστοιχα (7). Η περιφέρειά της προσφύεται στην πρόσθια επιφάνεια του ακτινωτού σώματος. Η ίριδα βρίσκεται μεταξύ του φακού και του κερατοειδούς και χωρίζει σε πρόσθιο και οπίσθιο θάλαμο το πρόσθιο ημιμόριο. Επίσης, διαμέσου της κόρης κυκλοφορεί το υδατοειδές υγρό, που παράγεται στις ακτινοειδείς προβολές του ακτινωτού σώματος στον οπίσθιο θάλαμο και αποχετεύεται κυρίως στον σωλήνα του Schlemm στην ιριδοκερατοειδική γωνία (4).



### 2.1.2. Ακτινωτό Σώμα

Το ακτινωτό σώμα εκτείνεται από τη βάση της ίριδας, που αντιστοιχεί ανατομικά στο σκληραίο περνιστήρα και συνεχίζεται με τον χοριοειδή, στην ανατομική περιοχή της πριονωτής περιφέρειας (*ora serrata*) του αμφιβληστροειδή. Θα μπορούσε να περιγραφεί σαν ένα πλήρες δαχτυλίδι που εκτείνεται κυκλικά στο πρόσθιο τμήμα του σκληρού (4). Επισκοπικά εξωτερικά του βολβού εκτείνεται από περίπου 1.5 mm από το σκληροκερατοειδές όριο έως 7.5 – 8.0 mm πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο κροταφικά και 6.5 – 7.0 ρινικά (4). Το πρόσθιο τμήμα του ονομάζεται πτυχωτή μοίρα (*pars plicata*), καταλαμβάνει τα πρόσθια 2 mm του ακτινωτού σώματος και δίνει έκφυση στις ακτινοειδείς προβολές, ενώ το οπίσθιο τμήμα του ονομάζεται επίπεδη μοίρα (*pars plana*) ή ακτινωτός κύκλος (*orbicularis ciliary*), καταλαμβάνει τα οπίσθια 4 – 4.5 mm του ακτινωτού σώματος και καταλήγει στην *ora serrata*. Μεταξύ των ακτινοειδών προβολών πορεύονται οι ίνες της ζηνείου ζώνης και προσφύονται στην *pars plicata* (4,7). Το ακτινωτό σώμα αποτελείται από το ακτινωτό επιθήλιο, το στρώμα και τον ακτινωτό μυ. Το ακτινωτό επιθήλιο αποτελείται από δύο στιβάδες κυττάρων, την εσωτερική μη μελαγχρωματική και την εξωτερική μελαγχρωματική. Μια βασική λειτουργία που συμβαίνει στο ακτινωτό σώμα είναι η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού στο μη μελαγχρωματικό ακτινωτό επιθήλιο στις ακτινοειδείς προβολές της *pars plicata* (4). Το στρώμα του ακτινωτού σώματος αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό, αγγειακά δίκτυα, μελανοκύτταρα και δεσμίδες λείων μυών. Ο ακτινωτός μυς επιτελεί μια από τις βασικές λειτουργίες του οφθαλμού την προσαρμογή, που είναι αποτέλεσμα παρασυμπαθητικού ερεθίσματος και ακολουθείται από σύσπαση του ακτινωτού μυός, μειώνοντας την τάση των ινών της ζηνείου ζώνης στον κρυσταλλικό φακό και τελικά αυξάνει τη διαθλαστική δύναμη του οφθαλμού (7).

### 2.1.3. Χοριοειδής χιτώνας

Ο χοριοειδής είναι ένας αγγειακός και μελαγχρωστικός ιστός που αποτελεί το μεσαίο τοίχωμα του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού, από την *ora serrata* έως την οπτική θηλή. Το πάχος του είναι μεγαλύτερο στο οπίσθιο τμήμα, περίπου 0.22 mm και λεπταίνει προς το πρόσθιο τμήμα περίπου 0.1 mm (4,7). Ο χοριοειδής μπορεί να διαιρεθεί σε τέσσερα στρώματα: i) το υπερχοριοειδικό πέταλο (*lamina fusca*), ii) την αγγειώδη στιβάδα, iii) την χοριοτριχοειδική στιβάδα και iv) την μεμβράνη του Bruch. Το υπερχοριοειδικό πέταλο (*lamina fusca*) είναι η ζώνη μετάβασης μεταξύ του

σκληρού και του χοριοειδούς χιτώνα και αποτελείται από ένα λεπτό πλέγμα ελαστικών ινών, ινοκυττάρων, μελανοκυττάρων, εν μέσω των οποίων διέρχονται τα μακριά οπίσθια ακτινωτά νεύρα και αγγεία (7). Η αγγειώδης στιβάδα αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, μελανοκύτταρα και πολυάριθμα μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αιμοφόρα αγγεία. Η χοριοτριχοειδική στιβάδα αποτελείται από ένα δίκτυο μεγάλου εύρους τριχοειδών με σακοειδείς διευρύνσεις. Τα τριχοειδή αυτά πορεύονται εντός συνδετικού ιστού και δια μέσου μελανοκυττάρων, ενώ το δίκτυο και το εύρος τους είναι πυκνότερο στην περιοχή της ωχράς (4). Τέλος, η μεμβράνη του Bruch έχει πάχος 2 – 4  $\mu\text{m}$  και διαιρείται σε πέντε στιβάδες: i) τη βασική μεμβράνη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, ii) ένα εσωτερικό στρώμα κολλαγόνου, iii) ένα δικτυωτό στρώμα ελαστικών ινών, iv) την εξωτερική ζώνη κολλαγόνων ινών και v) τη βασική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών της χοριοτριχοειδικής στιβάδας (7). Η χοριοειδική αγγείωση ευθύνεται για περίπου το 80% της αιματικής παροχής του οφθαλμού.

Οι παθολογικές αλλαγές που αφορούν τον ραγοειδή χιτώνα περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις και νεοπλασματικές παθήσεις, καθώς και εκφυλιστικές αλλοιώσεις σχετιζόμενες με την ηλικία. Τόσο οι πρωτοπαθείς όσο και οι μεταστατικοί όγκοι μπορούν να εμφανιστούν στην ίριδα, το ακτινωτό σώμα και τον χοριοειδή χιτώνα (7). Οι τελευταίοι αναλύονται εκτενέστερα παρακάτω.

## **2.2. Αμφιβληστροειδής χιτώνας**

Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσωτερικός χιτώνας του βολβού του οφθαλμού που βρίσκεται μεταξύ του χοριοειδούς χιτώνα και του υαλοειδούς. Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από μια εξωτερική στιβάδα το μελάγχρου επιθήλιο και ένα εσωτερικό νευροαισθητήριο πέταλο, τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Ο ιδίως αμφιβληστροειδής αποτελείται από εννέα στιβάδες από τα έξω προς τα έσω, οι οποίες είναι: η στιβάδα των φωτοϋποδοχέων (ραβδία και κωνία), η έξω αφοριστική μεμβράνη, η έξω κοκκιώδης στιβάδα, η έξω δικτυωτή στιβάδα, η έσω κοκκιώδης στιβάδα, η έσω δικτυωτή στιβάδα, η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, η στιβάδα των οπτικών νευρικών ινών και η έσω αφοριστική μεμβράνη (4). Στην περιοχή της ora serrata το μελαγχρωματικό επιθήλιο του ακτινωτού σώματος συνεχίζει ως μελάγχρου επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς, ενώ η βασική μεμβράνη του μελάγχρου επιθηλίου σχηματίζει τμήμα της μεμβράνης του Bruch του χοριοειδούς. Ο ιδίως

αμφιβληστροειδής μεταπίπτει στην περιοχή της ora serrata στο επιθήλιο του ακτινωτού σώματος (9). Η αιμάτωση του αμφιβληστροειδή γίνεται από τα χοριοειδικά τριχοειδή στις εξωτερικές στιβάδες και από την κεντρική αρτηρία και φλέβα του αμφιβληστροειδούς για τις εσωτερικές στιβάδες. Στον αμφιβληστροειδή ένα φωτεινό ερέθισμα μετατρέπεται μετά από μία φωτοχημική διεργασία σε νευρικό σήμα, το οποίο κατευθύνεται μέσω της οπτικής οδού (οπτικά νεύρα, οπτικό χίασμα, οπτική ακτινοβολία) προς το φλοιό του ινιακού λοβού του εγκεφάλου ώστε να πραγματοποιηθεί η επεξεργασία του με τελικό σκοπό τη δημιουργία και ερμηνεία του σήματος από το άτομο και τη σύσταση της αίσθησης που ονομάζεται όραση. Στο κέντρο της οπίσθιας μοίρας του αμφιβληστροειδούς βρίσκεται η ωχρά κηλίδα που είναι η περιοχή που σχετίζεται με την ευκρινή όραση (4).

### 3. Ενδοβόλβιοι όγκοι

Νεόπλασμα/νεοπλασία ή όγκος, όπως ισχύει και για τους ενδοφθάλμιους όγκους, ορίζεται μια μη φυσιολογική μάζα ιστού που σχηματίζεται όταν τα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται περισσότερο από όσο θα έπρεπε ή δεν αποπίπτουν όταν θα έπρεπε και με τον τρόπο αυτό καταλαμβάνουν ή αντικαθιστούν ιστούς (10). Τα νεοπλάσματα μπορεί να είναι καλοήγη ή κακοήγη (καρκινικά). Τα καλοήγη νεοπλάσματα μπορεί να αναπτυχθούν εμφανίζοντας συμπτώματα που προκύπτουν από πίεση παρακείμενων ανατομικών δομών, αλλά να μην εξαπλωθούν σε άλλα μέρη του σώματος ή να διηθήσουν κοντινούς ιστούς. Τα κακοήγη νεοπλάσματα μπορούν να επεκταθούν ή να διηθήσουν κοντινούς ιστούς διαταράσσοντας την αρχιτεκτονική τους και απορρυθμίζοντας τη λειτουργία των κυττάρων που τους συνιστούν. Επίσης, μπορούν να εξαπλωθούν σε άλλα μέρη του σώματος μέσω του αίματος και των λεμφικών συστημάτων, το οποίο αποτελεί μια πολύπλοκη διεργασία με πολλαπλά στάδια. Η διεργασία αυτή περιλαμβάνει την διήθηση των κυττάρων του όγκου και τη μετανάστευση από τον πρωτοπαθή όγκο, δηλαδή την εισροή των κυττάρων του όγκου στο αγγειακό δίκτυο, τη διασπορά, την επιβίωση στην κυκλοφορία, την εξαγγείωση σε απομακρυσμένους ιστούς, την επιβίωση και μεταβολική προσαρμογή στον απομακρυσμένο ιστό, με εκ νέου ενεργοποίηση της δράσης τους και του πολλαπλασιασμού τους ώστε να δημιουργήσουν μια «αποικία» στη νέα θέση (11). Κάποια από τα καλοήγη νεοπλάσματα, μπορεί να παρουσιάζουν πιθανότητα μετατροπής σε κακοήγη, διεργασία που χαρακτηρίζεται ως κακοήθης εξαλλαγή (12). Όπως κάθε νεοπλασία, έτσι και οι ενδοβόλβιοι όγκοι μπορεί να εμφανίζουν καθεμία από αυτές τις συμπεριφορές και χαρακτηριστικά.

Οι ενδοφθάλμιοι όγκοι μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με διάφορους παράγοντες, όπως η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής, η συχνότητα εμφάνισής τους, η ηλικία εμφάνισής τους, η ανατομική εντόπιση στον οφθαλμό, η ιστολογική τους προέλευση, η συσχέτιση με συστηματική νόσο και η πρωτογενής περιοχή προέλευσης, δηλαδή αν είναι πρωτοπαθής οφθαλμικός όγκος ή δευτεροπαθής (μετάσταση) (13). Η ταξινόμηση συμπεριλαμβάνει τη βαθμονόμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των κυττάρων του όγκου, του ανοσοϊστοχημικού και γενετικού προφίλ (14). Ένα από το πιο διαδεδομένα ιστοπαθολογικά συστήματα ταξινόμησης είναι αυτό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO Classification of Tumours of the Eye). Η

ταξινόμηση είναι μια διαφορετική μεθοδολογία από την σταδιοποίηση των όγκων, η οποία εκτιμά την επέκταση και διασπορά του όγκου, με ποιο διαδεδομένο το TNM (Tumor, Node, Metastasis) σύστημα σταδιοποίησης (14). Από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο όγκος συνήθως προσδιορίζεται και το είδος της θεραπείας που εφαρμόζεται για την αντιμετώπισή του είτε είναι χειρουργική θεραπεία, χημειοθεραπεία, είτε ακτινοβολία, είτε συνδυασμός, είτε άλλες μέθοδοι (ανοσοθεραπεία, ορμονική θεραπεία, γονιδιακή θεραπεία κλπ.).

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται για τους σκοπούς της διαφορικής διάγνωσης οι όγκοι του ραγοειδούς και αμφιβληστροειδή χιτώνα και στη συνέχεια δίδεται έμφαση στο μελάνωμα του ραγοειδούς και τους αγγειοϋπερπλαστικούς όγκους που αποτελούν και το αντικείμενο εφαρμογής της βραχυθεραπείας στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

### **3.1. Όγκοι του ραγοειδούς και αμφιβληστροειδή χιτώνα**

Παρακάτω θα γίνει αναφορά στους όγκους που αφορούν τον ραγοειδή και αμφιβληστροειδή χιτώνα, οργανωμένη σε σχέση με την ανατομική θέση εμφάνισης, χωρίς αναλυτική περιγραφή σε κάθε ένα από αυτούς.

#### *3.1.1. Όγκοι του ραγοειδούς χιτώνα*

Οι όγκοι του ραγοειδούς χιτώνα χωρίζονται σε συγγενείς όγκους, φλεγμονώδεις όγκους και υπερπλαστικούς / νεοπλασματικούς όγκους.

Στους συγγενείς όγκους τους ραγοειδούς χιτώνα συμπεριλαμβάνονται τα οζίδια του Lisch. Τα οζίδια του Lisch είναι αμαρτώματα που εμφανίζονται στην ίριδα, αποτελούνται από συλλογή ακανόνιστων κυττάρων σε σχήμα ατράκτου και παρατηρούνται σε ασθενείς με Νευροϊνωμάτωση τύπου I (14,15). Σε αυτή την κατηγορία είναι και τα χωριστώματα, μάζα φυσιολογικού ιστού που εμφανίζεται σε έκτοπη θέση, όπως το χωρίστωμα δακρυϊκού αδένου που μπορεί να ανευρεθεί στην ίριδα και το ακτινωτό σώμα, το οστικό ή λείου μυός χωρίστωμα που μπορεί να ανευρεθεί στον χοριοειδή και η κύστη του στρώματος της ίριδας (14,16). Το μυελοεπιθηλίωμα είναι ένας συγγενής όγκος, καλοήθης ή κακοήθης, του μη μελαγχρωματικού ακτινωτού επιθηλίου του ακτινωτού σώματος (17).

Φλεγμονώδη όγκο δύναται να αποτελεί κοκκίωμα μετά από λοίμωξη (όπως φυματίωση) και μπορεί να παρουσιαστεί σε όλα τα τμήματα του ραγοειδούς. Σε μη λοιμώδης παθήσεις, το νεανικό ξανθοκοκκίωμα είναι φλεγμονώδες μόρφωμα που μπορεί να προσβάλλει την ίριδα, ενώ επίσης εμφάνιση οζιδίων και κοκκιωμάτων παρατηρείται σε νόσους όπως η σαρκοείδωση (14).

Αναφορικά με τις νεοπλασίες που ανευρίσκονται στην ανατομική αυτή θέση, μπορούμε να συναντήσουμε διάφορους τύπους όγκων που προκύπτουν από τους διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς από τα οποία προέρχονται. Με προέλευση τα μελανοκύτταρα μπορεί να αναπτυχθεί μελανοκυτταρικός σπίλος, μελανοκύτωση, και μελανοκύττωμα σε κάθε τμήμα το ραγοειδούς (14). Η αμφοτερόπλευρη διάχυτη ραγοειδική μελανοκυτταρική υπερπλασία είναι παρανεοπλασματική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρο καλοήγη μελανοκυτταρικό πολλαπλασιασμό στον ραγοειδή και μπορεί να προσβάλλει το ακτινωτό σώμα και τον χοριοειδή (14,18). Το ραγοειδικό μελάνωμα είναι κακοήθης καρκίνος του οφθαλμού που θεωρείται ότι προκύπτει από τα μελανοκύτταρα του ραγοειδούς (19). Με προέλευση τα αγγεία μπορεί να αναπτυχθεί το περιγεγραμμένο αιμαγγείωμα στον χοριοειδή και το διάχυτο αιμαγγείωμα στο ακτινωτό σώμα και στον χοριοειδή. Επιπλέον, το αιμαγγειοπερικύττωμα και το ρακεμικό αιμαγγείωμα (αρτηριοφλεβική επικοινωνία) είναι αγγειακής προέλευσης όγκοι που αναπτύσσονται στην ίριδα (14). Το νευροϊνωμα αποτελείται από κύτταρα Schwann, γαγγλιακά κύτταρα, ενδονευρικοί ινοβλάστες και άξονες και παρατηρείται στο ακτινωτό σώμα και στον χοριοειδή (20). Το σβάννωμα (Schwannoma), επίσης γνωστό ως νευριλείωμα ή νευρίνωμα, είναι όγκος που αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από Schwann κύτταρα, που αναπτύσσεται στο ακτινωτό σώμα και στον χοριοειδή (20). Με προέλευση τον μυϊκό ιστό, μπορεί να αναπτυχθεί λειομύωμα σε όλα τα τμήματα του ραγοειδούς και μεσεκτοδερματικό λειομύωμα στην ίριδα και το ακτινωτό σώμα. Επίσης, το ραβδομυοσάρκωμα μπορεί να ανευρεθεί στη ίριδα και το ακτινωτό σώμα (14). Από τα λεμφοκύτταρα μπορεί να αναπτυχθεί αντιδραστική λεμφοειδής υπερπλασία στη ίριδα και το ακτινωτό σώμα. Επίσης, πρωτοπαθές ενδοφθάλμιο λέμφωμα και ενδοφθάλμια λευχαιμία είναι λευκοκυτταρικά κακοήγη νεοπλάσματα που προσβάλλουν όλα τα τμήματα του ραγοειδούς (14). Ακόμα υπάρχουν δευτεροπαθείς και μεταστατικοί όγκοι, όπως το μελάνωμα, το σάρκωμα και το καρκίνωμα σε κάθε τμήμα του ραγοειδούς (14). Ο χοριοειδής είναι η πιο συχνή εστία ανεύρεσης μεταστάσεων στον οφθαλμό. Οι

πρωτοπαθείς καρκίνοι που οδηγούν συχνότερα σε χοριοειδείς μεταστάσεις είναι ο καρκίνος του μαστού (40 – 47%) και ο καρκίνος του πνεύμονα (21 – 29%) (21).

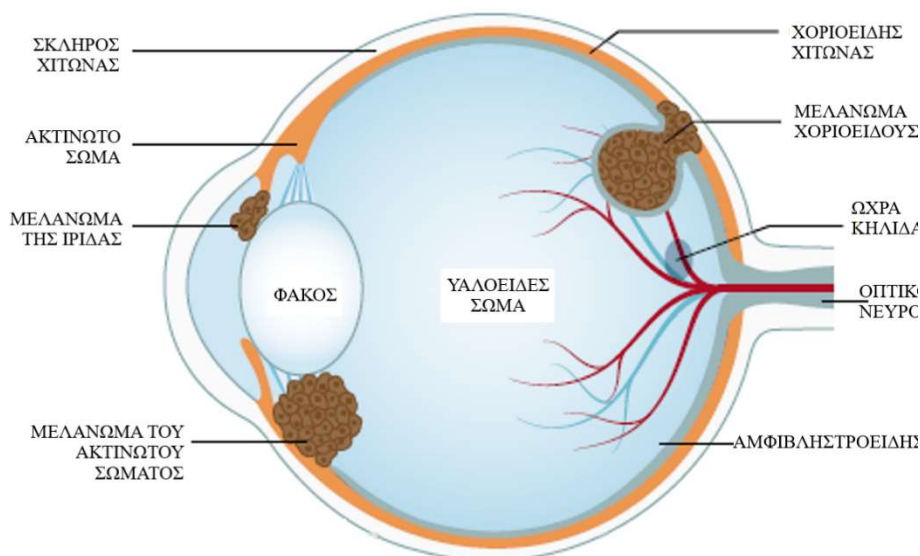
### *3.1.2. Όγκοι του αμφιβληστροειδή χιτώνα*

Για να είναι πιο διακριτή η παρουσίαση των όγκων του αμφιβληστροειδή, θα παρουσιαστούν σε συνάρτηση με την ανατομική τους ταξινόμηση με την οποία διακρίνονται σε όγκους του ιδίως αμφιβληστροειδή, όγκους της εξωτερικής στιβάδας του μελάγχρου επιθήλιου και συνδυαστικούς των δυο ανατομικών περιοχών. Οι πρωτοπαθείς αγγειακοί όγκοι του ιδίως αμφιβληστροειδούς μπορεί να αφορούν την προγεννητική περίοδο, όπως το σηραγγώδες αιμαγγείωμα και συγγενείς αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες (ρακεμικό αιμαγγείωμα) ή της μεταγεννητικής περιόδου, όπως το τριχοειδικό αιμαγγείωμα και τους αγγειοϋπερπλαστικούς όγκους. Οι αρχέγονοι όγκοι περιλαμβάνουν το ρετινοβλάστωμα και το ρετινοκύττωμα/ρετίνωμα (22). Το αστροκύττωμα (αστροκυτταρικό αμάρτωμα) είναι καλοήθης όγκος των αστροκυττάρων που ανήκουν στα κύτταρα της γλοίας του νευροαμφιβληστροειδοδούς (23). Στην ομάδα των όγκων αιματολογικής αρχής ανήκουν το αμφιβληστροειδικό λέμφωμα, που είναι το πιο συχνό ενδοφθάλμιο λέμφωμα, υψηλού βαθμού κακοήθειας και συνήθως από Β-κύτταρα, και το πρωτοπαθές υαλοαμφιβληστροειδικό λέμφωμα, που είναι ένα σπάνιο πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος που μπορεί να ξεκινά ενδοφθάλμια (24,25). Μεταστατικοί όγκοι μπορούν να παρουσιαστούν στον αμφιβληστροειδή από συστηματικό λέμφωμα ή συμπαγείς όγκους, με πιο συχνό το δερματικό μελάνωμα (40%), και ακολούθως τον καρκίνο του πνεύμονα (19%), το αδеноκαρκίνωμα του μαστού (14%), το καρκίνωμα του γαστρεντερικού (14%) και το αδеноκαρκίνωμα της μήτρας (2%) (22,26). Ένα ξεχωριστό υποσύνολο αποτελούν οι όγκοι του μελάγχρου επιθήλιου που περιλαμβάνουν την συγγενή υπερτροφία του μελάγχρου επιθήλιου, συγγενές απλό αμάρτωμα του μελάγχρου επιθήλιου, και αδένωμα και αδеноκαρκίνωμα του μελάγχρου επιθήλιου. Τέλος, υπάρχουν και οι συνδυαστικοί όγκοι όπως το συνδυαστικό αμάρτωμα του αμφιβληστροειδή και μελάγχρου επιθήλιου (22).

### **3.2. Μελάνωμα ραγοειδούς**

Το μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα είναι η συχνότερη μορφή πρωτοπαθούς ενδοφθάλμιου όγκου και αφορά το 79 – 81% των μελανωμάτων του οφθαλμού και 3 –

5% του συνόλου των μελανωμάτων (27). Το ραγοειδικό μελάνωμα αναπτύσσεται από τα μελανοκύτταρα του ραγοειδούς χιτώνα, που προέρχονται εμβρυολογικά από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, όπως και το δερματικό μελάνωμα, αλλά διαφέρουν από αυτό στην αιτιοπαθογένεση και την βιολογική συμπεριφορά (28). Η πιο συνήθης θέση εντόπισης είναι ο χοριοειδής (άνω του 90%), το ακτινωτό σώμα (6%) και η ίριδα (4%) (Εικόνα 3) (29).



Εικόνα 3. Πιθανές θέσεις εμφάνισης μελανώματος στα επιμέρους τμήματα του ραγοειδή χιτώνα. Τροποποιήθηκε από Jager MJ και συν. (29).

### 3.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η επίπτωση του ραγοειδικού μελανώματος είναι περίπου 5.1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανά έτος στις Η.Π.Α., ενώ κυμαίνεται στις 1.3 – 8.6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανά έτος στην Ευρώπη (30,31). Η εμφάνισή του είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες, με την μεγαλύτερη συχνότητα στην ηλικία των 70 ετών. Οι άνδρες παρουσιάζουν μικρή υπεροχή στην συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με τις γυναίκες, όπως επίσης και οι Καυκάσιοι, σε σύγκριση με τους Αφρικανικής καταγωγής Αμερικάνους και τους Ισπανούς, ενώ ακολουθούν οι Ασιάτες, Ιθαγενείς Αμερικάνοι και Ινδοί της Μέσης Ανατολής και Ασίας (30,32).

### 3.2.2. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή. Για παράδειγμα, η



διαλείπουσα έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία κατά την ηλεκτροσυγκόλληση θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου, ενώ η χρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και η επαγγελματική έκθεση στο ηλιακό φως είναι οριακοί προδιαθεσικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες (30,32). Προδιαθεσικοί παράγοντες που αφορούν τα χαρακτηριστικά του ασθενή είναι το ανοιχτόχρωμο δέρμα, τα ξανθά μαλλιά, το ανοιχτό χρώμα των ματιών και η χαμηλή ανταπόκριση στην έκκριση μελανίνης στο δέρμα σε έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία (32).

Επιπλέον, σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας είναι η παρουσία συγγενούς οφθαλμικής/οφθαλμοδερμικής μελανοκυττάρωση (ονομάζεται και σπίλος του Ota). Γενικά εκδηλώνεται ως μια μελαγχρωστική διαταραχή με γκριζωπή μελάγχρωση σε σημεία όπως το περιοφθαλμικό δέρμα, σκληρός χιτώνας, ραγοειδής χιτώνας, ο κόγχος, οι μήνιγγες, η υπερώα και η τυμπανική μεμβράνη. Στους Καυκάσιους, αυτή η διαταραχή ενέχει κίνδυνο εφόρου ζωής 1 στους 400 για να αναπτυχθεί μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα (33). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί συσχέτιση του ραγοειδικού μελάνωματος και των άτυπων δερματικών σπύλων (δυσπλαστικοί σπίλοι), των κοινών δερματικών σπύλων και των δερματικών φακίδων. Επίσης, η παρουσία σπίλου της ίριδας είναι παράγοντας κινδύνου για το μελάνωμα του ραγοειδούς γενικά και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για μελάνωμα της ίριδας (30,32). Επιπλέον, ο σπίλος του χοριοειδούς είναι προδιαθεσικός παράγοντας, με εκτιμώμενος ετήσιος ρυθμός κακοήθους μετασχηματισμού να υπολογίζεται σε 1 στους 8845 (34).

Τέλος, το σύνδρομο ογκογενετικής προδιάθεσης BAP1 είναι ένα σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για συγκεκριμένες δερματικές βλάβες που ονομάζονται μελανοκυτταρικοί όγκοι με αδρανοποιημένη την πρωτεΐνη BAP1 (παλαιότερα ορίζονταν ως άτυποι όγκοι Spitz) και τους ακόλουθους καρκίνους, οι οποίοι αναγράφονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας: ραγοειδικό μελάνωμα, κακώθης μεσοθηλίωμα, δερματικό μελάνωμα, νεφρικό καρκίνωμα και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (35,36).

### *3.2.3. Μοριακή παθολογία*

Το μελάνωμα του ραγοειδούς, όπως και άλλου τύπου καρκίνοι, χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα πολλών γενετικών και επιγενετικών εκτροπών (37). Χαρακτηριστικές χρωμοσωμικές

διαταραχές αφορούν το χρωμόσωμα 6p, οι οποίες έχουν καλή πρόγνωση όταν εντοπίζονται και τα 1p, 3 και 8q που συσχετίζονται με όγκους που συνοδεύονται από υψηλή θνησιμότητα. Μονοπάτια ογκογένεσης που έχουν συσχετιστεί με το ραγοειδικό μελάνωμα είναι τα RB, PI3K και MAPK. Τέλος, σημαντικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε γονίδια GNAQ/11, CYSTLR2, PLCB4 BAP1, SF3B1, EIF1AX, και ενισχύσεις του CNKSR3 (37).

#### *3.2.4. Κλινικά χαρακτηριστικά*

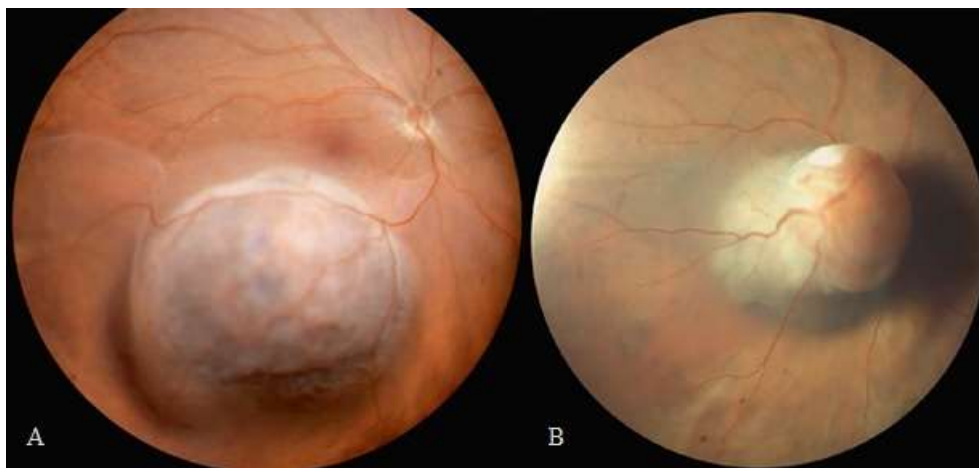
Οι ασθενείς με μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα μπορεί να εμφανίσουν τον όγκο σε οποιαδήποτε από τις συνιστώσες δομές (ίριδα, ακτινωτό σώμα, χοριοειδής χιτώνας). Συμπτώματα εμμένουσας φωταψίας, μυϊοψίας, απώλειας οπτικού πεδίου ή απώλειας οπτικής οξύτητας είναι συνήθη. Ωστόσο, όλα αυτά τα συμπτώματα είναι κοινά με άλλες οφθαλμικές παθήσεις, ενώ πολλά μελανώματα λόγω της εντόπισης ή του μεγέθους τους δεν προκαλούν αξιοσημείωτα συμπτώματα, επομένως αποτελούν τυχαίο εύρημα κατά την οφθαλμολογική εξέταση ρουτίνας. Περιφερικά μελανώματα ραγοειδούς μπορεί να μείνουν απαρατήρητα μέχρι να προκαλέσουν συμπτώματα από δευτερογενές γλαύκωμα, μετατόπιση ή θόλωση του κρυσταλλοειδούς φακού, ενώ μελανώματα ίριδας που είναι πιο εμφανή ή μελανώματα χοριοειδούς κοντά στην ωχρά κηλίδα που προκαλούν ελάττωση της όρασης έχουν συνήθως πρόωμη διάγνωση. Αδιάγνωστα ή αθεράπευτα μελανώματα μπορούν να απειλήσουν όχι μόνο την όραση και την ακεραιότητα του βολβού, αλλά και την επιβίωση του ασθενούς (13). Η έγκαιρη εντόπισή τους είναι σημαντική καθώς φαίνεται πως το μέγεθος του όγκου κατά τη διάγνωση είναι ανάλογο με την πιθανότητα σύγχρονης και ετερόχρονης εμφάνισης μεταστάσεων (38).

Το μελανώματα της ίριδας μπορεί να είναι ορατά και να αναγνωριστούν από τον ασθενή ως μια αλλαγή στο χρώμα της ίριδας. Η μορφή τους μπορεί να είναι εντοπισμένη (πιο συχνά) ή διάχυτη και η εντόπισή τους είναι συχνότερη στο κατώτερο τεταρτημόριο της ίριδας (39). Τα ευρήματα περιλαμβάνουν αλλαγή στο χρώμα της ίριδας, μετατόπιση της θέσης της κόρης (κορεκτοπία), προεξέχοντα αιμοφόρα αγγεία επί του όγκου, δευτερογενές γλαύκωμα (κυρίως λόγω διασποράς του όγκου στην γωνία του προσθίου θαλάμου), τμηματικό καταρράκτη, ύφαιμα αλλά και επέκταση εξωτερικά του οφθαλμού (29,30).

Το μελάνωμα του ακτινωτού σώματος έχει καθυστερημένη διάγνωση καθώς η βλάβη βρίσκεται κρυμμένη πίσω από την ίριδα και παρουσιάζει συμπτώματα αφού αυξηθεί αρκετά σε μέγεθος (30). Το σχήμα του είναι συνήθως θολωτό ή σπάνια παρουσιάζει περιμετρική, δακτυλιοειδή ανάπτυξη στο ακτινωτό σώμα. Στα σημεία που μπορεί να παρουσιάζει συμπεριλαμβάνονται καταρράκτης, μετατόπιση του κρυσταλλοειδούς φακού, αστιγματισμός, δευτερογενές γλαύκωμα, διατεταμένα επισκληρική αγγεία και σπάνια επιβολβική μελαγχρωστική βλάβη λόγω διασκληρικής επέκτασης του όγκου (30,40).

Στο μελάνωμα του χοριοειδούς χιτώνα τα συμπτώματα είναι μη ειδικά, πολλαπλά και τείνουν να εμφανίζονται διαδοχικά. Συνήθως εμφανίζεται με μειωμένη οπτική οξύτητα ή θάμβος όρασης, που σχετίζεται με την παρουσία ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς (41). Συχνά οι ασθενείς, παρουσιάζουν φωταψίες, σκοτώματα, αιωρούμενα σωματίδια στο οπτικό πεδίο, μεταμορφοψία και μικροψία, ενώ πιο σπάνια υπάρχει άλγος, παλμωψία, μονόφθαλμη διπλωπία, μειωμένη ευαισθησία στο φως, απώλεια χρωματικής αντίληψης, ξανθοψία και υπερμετροπία (30,41). Ασυμπτωματικοί ασθενείς καταγράφονται σε ποσοστό 10% – 30% των περιπτώσεων και αντιστοιχούν σε μικρού ή μεσαίου μεγέθους όγκους που βρίσκονται στον ισημερινό (41,42). Το χρώμα του μελανώματος του χοριοειδούς ποικίλει από σκούρο καφέ έως κρεμώδες λευκό, ενώ μερικές φορές μπορεί να είναι ετερογενές, και εξαρτάται από την περιεκτικότητά του σε μελαγχρωστική (41). Το μελάνωμα του χοριοειδούς παρουσιάζεται με θολωτό σχήμα, σχήμα μανιταριού, και σπανιότερα διάχυτη ανάπτυξη (30). Η βαθμός της αξονικής ανάπτυξης του όγκου εξαρτάται από δύο φραγμούς, τη μεμβράνη του Bruch και τον σκληρό χιτώνα (41). Οι μικρού και μεσαίου μεγέθους όγκοι που καλύπτονται από την μεμβράνη του Bruch προβάλλουν στην υαλοειδική κοιλότητα και έχουν θολωτό σχήμα, με πάχος ίσο με περίπου το μισό της διαμέτρου τους (Εικόνα 4A) (41). Αν η ανάπτυξη του όγκου σπάσει την μεμβράνη του Bruch, το μελάνωμα έχει συμμετρικό σχήμα μανιταριού, ενώ εάν το σπάσιμο είναι έκκεντρο, το σχήμα του όγκου γίνεται ακανόνιστο (Εικόνα 4B) (41). Συχνά οι όγκοι συσχετίζονται με ορώδη αποκόλληση αμφιβληστροειδούς χιτώνα, ενδοϋαλοειδική αιμορραγία και σπανιότερα με δευτερογενές γλαύκωμα, λόγω επέκτασης του όγκου στην γωνία του προσθίου θαλάμου και νεοαγγείωση της ίριδας ή φλεγμονή (κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα και φλεγμονή του κόγχου)

(30,41). Σπάνια μπορεί να προκύψει εξοφθάλμια επέκταση, αν ο όγκος ξεπεράσει τον φραγμό του σκληρού χιτώνα, με εντόπιση επισκληρική ή εντός του κόγχου (41).

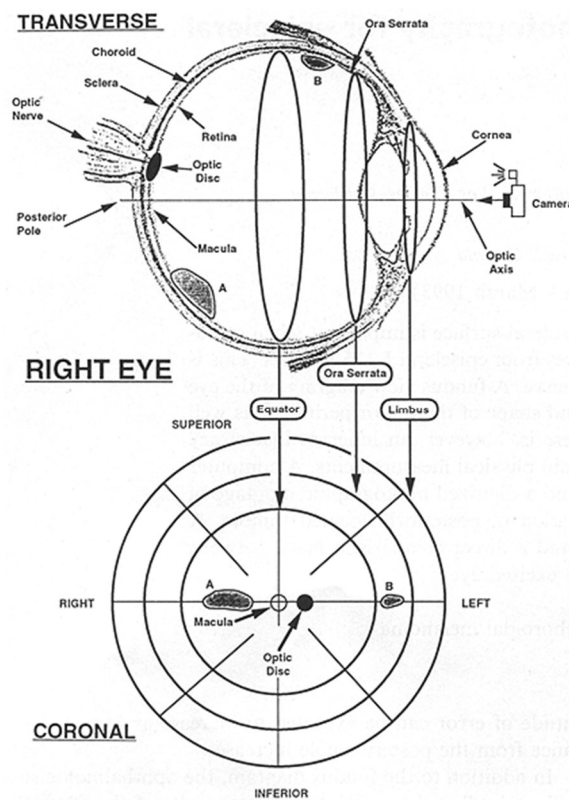


Εικόνα 4. Μελάνωμα χοριοειδούς A) θολωτό σχήμα που δεν έχει διαρρήξει την μεμβράνη του Bruch και B) σχήμα μανιταριού που έχει περάσει την μεμβράνη του Bruch (41).

### 3.2.5. Διάγραμμα βυθού

Το μέγεθος του όγκου περιγράφεται καταρχήν από το ύψος του, το οποίο μετράται από τη βάση του όγκου μέχρι την πιο απομακρυσμένη ενδοφθάλμια έκταση (κορυφή του όγκου) και επίσης από τις διαστάσεις της βάσης και συγκεκριμένα την διάμετρό της. Η θέση του μελανώματος του χοριοειδούς καταγράφεται σε ένα δυσδιάστατο χάρτη που αποτελεί το διάγραμμα βυθού όπως φαίνεται στην Εικόνα 5 (43). Ο όγκος ανιχνεύεται κατά την βυθοσκόπηση και σκιαγραφείται στο διάγραμμα του βυθού. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ο όρος της Μερκατορικής προβολής, η οποία διέπει τα χαρακτηριστικά που αποκτά η απεικόνιση ενός σφαιρικού αντικειμένου σε ένα γράφημα δύο διαστάσεων. Η Μερκατορική προβολή προέκυψε κατά την προσπάθεια δημιουργίας χαρτών (αποτύπωση δύο διαστάσεων) στην επιστήμη της Γεωγραφίας και μας εξηγεί ότι υφίσταται παραμόρφωση κατά την απεικόνιση της σφαιρικής επιφάνειας της Γης (άρα και οποιασδήποτε σφαιρικής επιφάνειας) που αφορά το μέγεθος και το σχήμα των εικονιζόμενων χαρακτηριστικών της, με την παραμόρφωση αυτή να είναι ελάχιστη στον ισημερινό και μεγαλύτερη στους πόλους (44). Στο διάγραμμα του βυθού, όπου γίνεται αντίστοιχα προσπάθεια

αποτύπωσης μιας σφαιρικής επιφάνειας σε επίπεδη, η σχετική παραμόρφωση είναι ελάχιστη στον οπίσθιο πόλο και αυξάνεται στον ισημερινό του οφθαλμού (44).



Εικόνα 5. Στο ανώτερο τμήμα της εικόνας φαίνεται μια εγκάρσια τομή δεξιού οφθαλμού με τα βασικά ανατομικά σημεία και αναπαράσταση δύο όγκων A, B. Στο κατώτερο τμήμα της εικόνας υπάρχει το διάγραμμα βυθού με αντιστοίχιση της θέσης και του μεγέθους των όγκων, με τον όγκο A κοντά στην ωχρά, ενώ τον όγκο B επί τα εκτός του ισημερινού του οφθαλμού (43).

Το διάγραμμα του βυθού (Εικόνα 5) είναι χωρισμένο σε τρεις περιοχές που οριοθετούνται από τα ανατομικά σημεία του ισημερινού (equator), την πριονωτή περιφέρεια (ora serrata) και το σκληροκερατοειδές όριο (limbus). Η κεντρική (εσωτερικότερη) περιοχή, που οριοθετείται από τον ισημερινό στο στεφανιαίο επίπεδο, αντιπροσωπεύει την εσωτερική επιφάνεια του οφθαλμού, δηλαδή την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς χιτώνα από τον ισημερινό έως και τον οπίσθιο πόλο (43). Αυτή η περιοχή περιέχει τον οπτικό δίσκο και την ωχρά κηλίδα, και παρ' όλο που είναι ο μικρότερος κύκλος στο διάγραμμα του βυθού, αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη επιφάνεια του οφθαλμού (43). Η κλίμακα για την απόσταση από το σκληροκερατοειδές όριο σε ένα διάγραμμα βυθού είναι επομένως μη γραμμική. Η πριονωτή περιφέρεια (ora serrata) είναι η μετάβαση μεταξύ του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και του

ακτινωτού σώματος, ενώ το σκληροκερατοειδές όριο είναι η περιοχή που ο σκληρός χιτώνας συναντά τον κερατοειδή χιτώνα (43).

### *3.2.6. Διάγνωση και σταδιοποίηση*

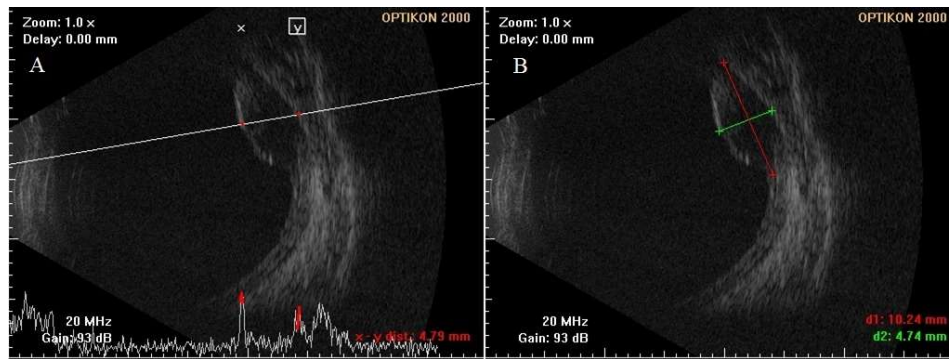
Η διάγνωση ενός μελανώματος χοριοειδούς συνοδεύεται με την σταδιοποίηση. Τα πιο διαδεδομένα συστήματα σταδιοποίησης είναι αυτό της Collaborative Ocular Melanoma Study, αλλά και της American Joint Committee on Cancer (AJCC), με το τελευταίο να είναι τελευταία πιο αποδεκτό. Το σύστημα σταδιοποίησης COMS ταξινομεί τους όγκους ως μικρούς, μεσαίους ή μεγάλους. Μικρού μεγέθους μελανώματα χοριοειδούς θεωρούνται από 1.5 mm έως 2.4 mm σε ύψος και 5 mm έως 16 mm διάμετρος βάσης, μεσαία 2.5 mm έως 10 mm σε ύψος και μικρότερα από 16 mm διάμετρος βάσης, και μεγάλα πάνω από 10 mm σε ύψος και περισσότερο από 16 mm διάμετρος βάσης (45–47). Το σύστημα AJCC ακολουθεί μια ταξινόμηση TNM στην οποία το «T» περιγράφει το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου που χαρακτηρίζεται από την μέγιστη διάμετρο βάσης του όγκου, το «N» την προσβολή ή όχι λεμφαδένα, το «M» την παρουσία ή όχι μετάστασης. Αν γίνει εξόρυξη του οφθαλμού καταγράφεται και η ιστολογική ταξινόμηση ως «G» (48).

### *3.2.7. Διαγνωστικές και Απεικονιστικές Μέθοδοι*

Στην παράγραφο αυτή θα γίνει αναφορά κυρίως στις μεθόδους που αφορούν το μελάνωμα του χοριοειδούς, το οποίο είναι η βασική κατηγορία ραγοειδικών μελανωμάτων που αφορούν την παρούσα διατριβή. Το μελάνωμα του χοριοειδούς μπορεί να διαγνωστεί με κλινική εξέταση, δηλαδή την βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία και την έμμεση οφθαλμοσκόπηση, ενώ ακόμα μπορεί να καταγραφεί με φωτογραφία βυθού που βοηθάει στην παρακολούθηση της πάθησης (Εικόνα 4). Η γωνιοσκοπία είναι μια τεχνική για την αξιολόγηση της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου του οφθαλμού και μπορεί να διαπιστωθεί η παρουσία και ο βαθμός διείσδυσης της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου από ένα μελάνωμα ίριδας ή ακτινωτού σώματος, το οποίο εκτείνεται προς τα εμπρός (29,30). Η διαφανοσκόπηση (transillumination) είναι μια εξέταση κατά την οποία ένα έντονο φως πέφτει στον οφθαλμό για να προσδιοριστεί η έκταση, η θέση, ο βαθμός περιεκτικότητας σε χρωστική του όγκου και η εμπλοκή του ακτινωτού σώματος (29). Μπορεί να επιτευχθεί με φωτισμό δια μέσου της κόρης ή διασκληρικά. Ένα έντονο φως εφαρμόζεται στον

επιπεφυκότα διασκληρικά, απέναντι από τον μεσημβρινό του μελανώματος, και δημιουργεί μια σκιά μέσω του σκληρού χιτώνα που υποδηλώνει την έκταση του όγκου (29).

Το υπερηχογράφημα του οφθαλμού είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη εφαρμογή για τον προσδιορισμό των διαστάσεων και του σχήματος του χοριοειδικού μελανώματος (30). Υπάρχουν δύο τύποι οφθαλμικού υπερηχογραφήματος, η Α-σάρωση που παρέχει πληροφορίες για την εσωτερική ανακλαστικότητα (που καθορίζεται από τη σύσταση του όγκου) και η Β-σάρωση για ιδιότητες ηχοπυκνότητας, δηλαδή για το μέγεθος (ύψος και διάμετρο βάσης), το σχήμα και τη θέση των ενδοφθάλμιων όγκων (29). Στην Α-σάρωση, το μελάνωμα του χοριοειδούς δείχνει μέση έως χαμηλή εσωτερική ανακλαστικότητα, με υψηλό έπαρμα στην κορυφή του όγκου και στη συνέχεια μια σταδιακή μείωση της ανακλαστικότητας καθώς το ηχητικό κύμα περνάει μέσα από τη μάζα (29). Τέσσερα βασικά ακουστικά χαρακτηριστικά του χοριοειδικού μελανώματος έχουν περιγραφεί στην Α-σάρωση. Αυτά είναι, πρώτον, μια κανονική εσωτερική δομή με παρόμοιο ύψος των εσωτερικών επαρμάτων του όγκου ή κανονική μείωση του ύψους (σημείο θετικής γωνίας κάππα), δεύτερον, χαμηλή έως μέτρια ανακλαστικότητα, τρίτον, συμπαγής σύσταση χωρίς ύστερη μετακίνηση των αιχμών του όγκου, και τέταρτον ηχογραφικό σημείο αγγείωσης με γρήγορη, αυτόματη, συνεχή, κάθετη κίνηση που τρεμοπαίζει (flickering) μεμονωμένων αιχμών του όγκου (30,49). Στην Β-σάρωση, ένα μελάνωμα χοριοειδούς μπορεί να έχει μια θολωτή διαμόρφωση, σχήμα μανιταριού ή επίπεδο σχήμα λόγω διάχυτης ανάπτυξης (50). Τυπικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την ακουστική κοιλότητα, εκσκαφή του χοριοειδούς (42% έως 65%) και σκίαση του κόγχου (49,51). Η βιομικροσκοπηση με υπερήχους (υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία, Ultrasound Biomicroscopy – UBM, 30 – 50 MHz) είναι μια παραλλαγή του υπερηχογραφήματος που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση και τη μέτρηση όγκων της ίριδας και του ακτινωτού σώματος (52,53).



Εικόνα 6. Υπερηχογραφική απεικόνιση χοριοειδικού μελανώματος με σχήμα θόλου. Α) Η Β-σάρωση δείχνει τον όγκο με χαμηλή εσωτερική ακουστική ανακλαστικότητα, που αναπαρίσταται και στη Α-σάρωση η οποία παρουσιάζεται στο κάτω άκρο της εικόνας. Β) Μέτρηση των διαστάσεων του μελανώματος. [Εικόνα από το Ιατρικό Αρχείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, αναπαράγεται με σχετική άδεια και συγκατάθεση του ασθενούς].

Η φλουοροαγγειογραφία χρησιμοποιείται για την παροχή συμπληρωματικών πληροφοριών, κυρίως σχετικά με την ανάπτυξη του όγκου. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν σταδιακά αυξανόμενο φθορισμό που ξεκινά από την αρτηριακή φάση ή και πριν από αυτή, αυξάνεται σε ένταση μέχρι τη φάση επαναανακυκλοφορίας και παραμένει για τουλάχιστον 45 λεπτά. Το μοτίβο της «διπλής κυκλοφορίας», είναι χαρακτηριστικό των όγκων που έχουν σπάσει τη μεμβράνη του Bruch και εμφανίζουν αυτό το μοτίβο λόγω της υπέρθεσης του ενδαγγειακού φθορισμού των ανέπαφων αγγείων του αμφιβληστροειδούς πάνω από τον φθορισμό των αγγείων μεγάλου διαμετρήματος εντός του χοριοειδικού όγκου (54–56). Η αγγειογραφία πράσινου ινδοκυανίνης (ICG) επιτρέπει καλύτερη απεικόνιση της ενδογενούς αγγείωσης στο χοριοειδές μελάνωμα και βοηθά στη διαφοροποίηση του χοριοειδούς μελανώματος από το χοριοειδικό αιμαγγείωμα (57).

Η απεικόνιση με αυτοφθορισμό είναι μια μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης του αμφιβληστροειδούς που επιτρέπει την ανίχνευση της λιποφουσκίνης στο μελάγχρο επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς. Ο εντοπισμός τυχόν «πορτοκαλί χρωστικής» με έμμεση οφθαλμοσκόπηση, η οποία μπορεί να είναι χρήσιμη στην έγκαιρη διάγνωση μικρών μελανωμάτων χοριοειδούς, που συχνά έχουν υπερκείμενη λιποφουσκίνη, μπορεί να συσχετιστεί με γεωγραφικό υπεραυτοφθορισμό στην απεικόνιση αυτοφθορισμού. Οι χοριοειδικοί σπίλοι τείνουν να παρουσιάζουν ισοαυτοφθορισμό ή υποαυτοφθορισμό (58–60). Αξίζει να σημειωθεί πως κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης, τα περισσότερα χοριοειδικά μελάνωμα μπορεί να

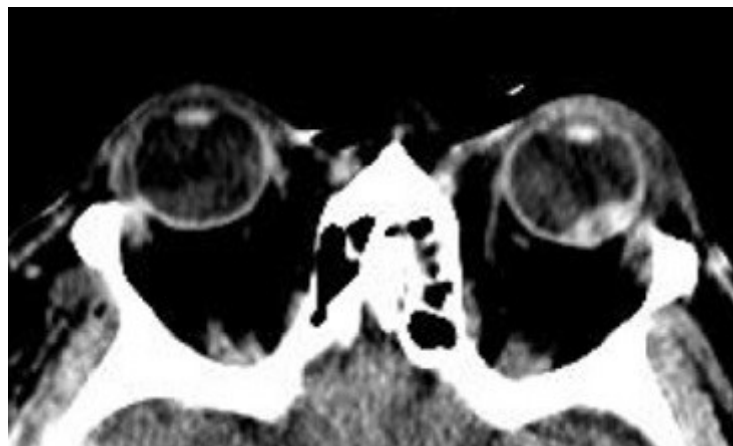


εξακολουθούν να υπόκεινται του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και να μην παρουσιάζουν σημαντικό αυτοφθορισμό (61). Τέλος, μετά από βραχυθεραπεία, η απεικόνιση αυτοφθορισμού (μπλε φωτός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί εάν η τοποθέτηση της ραδιενεργούς πλάκας ήταν κατάλληλη (62).

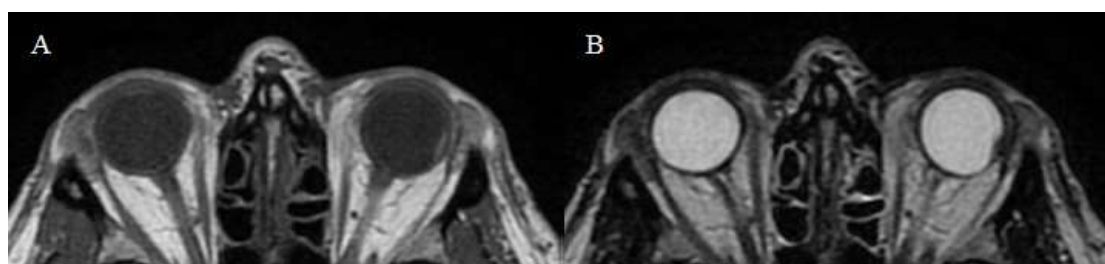
Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical coherence tomography – OCT) είναι μια μέθοδος απεικόνισης που βασίζεται σε συμβολομετρία φωτός χαμηλής συνοχής για την απεικόνιση του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Η OCT, και ειδικότερα η τεχνική απεικόνισης ενισχυμένου βάθους (enhanced depth imaging OCT, EDI-OCT) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε βλάβες μικρότερες από 3 mm στη μεγαλύτερη διάσταση (30,63). Τα μικρά χοριοειδικά μελανώματα φαίνονται σαν βλάβες με θολωτό σχήμα με τομογραφία με λεία επιφάνεια, επιμήκεις (shaggy) φωτουπόδοχείς, υποαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις λιποφουσκίνης και ρηχό υποαμφιβληστροειδικό υγρό (29). Η OCT έχει σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη ανίχνευση χοριοειδικού μελανώματος ειδικά όταν λαμβάνονται υπόψη και οι παράγοντες για τη διαφορική διάγνωση με χοριοειδικό σπίλο (64). Ωστόσο, έχει περιορισμένη χρήση στη διάγνωση μελανωμάτων με πάχος μεγαλύτερο από 3 mm. Επίσης, έχει περιορισμένη χρήση σε χοριοειδικά μελανώματα με έντονη μελάγχρωση, τα οποία δημιουργούν σημαντική οπίσθια σκιά (30).

Η υπολογιστική αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) χρησιμοποιείται σπάνια στην απεικόνιση του χοριοειδικού μελανώματος, μπορεί όμως να είναι χρήσιμη στην οριοθέτηση μελανωμάτων μεγάλου μεγέθους ή με επέκταση στον κόγχο. Σε σχέση με την CT, η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) έχει μεγαλύτερη χρησιμότητα στην απεικόνιση χοριοειδικών μελανωμάτων, ειδικά μεγάλου μεγέθους ή με ενδοκογχική επέκταση, καθώς μπορεί να ανιχνεύσει με λεπτομέρεια εξωσκληρική επέκταση του όγκου (65,66). Το μελάνωμα χοριοειδούς εμφανίζεται στην CT ως υπέρπυκνη βλάβη, με ελαφρά έως μέτρια ενίσχυση της αντίθεσης (Εικόνα 7). Στην MRI (Εικόνα 8), η βλάβη εμφανίζεται με αυξημένη ένταση σήματος, φωτεινότερο σήμα σε σχέση με το υαλοειδές, στην T1 ακολουθία (T1-weighted images) και μειωμένη ένταση σήματος, σκοτεινότερο σήμα από το υαλοειδές, στη T2 ακολουθία (T2-weighted images) (29,30). Επιπλέον, στην χρήση παραμαγνητικής ουσίας (γαδολίνιο), παρουσιάζει ενίσχυση φωτεινής αντίθεσης στην T1 ακολουθία που βοηθάει στην διαφοροποίηση του όγκου από το υαλοειδές ή

μα υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία (29). Οι δύο τεχνικές απεικόνισης, η CT και κυρίως η MRI, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε περιστατικά με θολά οπτικά μέσα (όπως σε πυκνό καταρράκτη του κρυσταλλοειδούς φακού) και σε παρουσία ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας και αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς χιτώνα.



Εικόνα 7. Απεικόνιση μελανώματος χοριοειδούς αριστερού οφθαλμού, με αυξημένα υπέρπυκνη εμφάνιση που προβάλλει προς το εσωτερικό του βολβού (67).



Εικόνα 8. Απεικόνιση του ίδιου ασθενούς με μαγνητική τομογραφία. Α) T1 ακολουθία με αυξημένη ένταση σήματος, φωτεινότερο σήμα σε σχέση με το υαλοειδές και Β) T2 ακολουθία με μειωμένη ένταση σήματος, σκοτεινότερο σήμα από το υαλοειδές. [Εικόνα από το Ιατρικό Αρχείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, αναπαράγεται με σχετική άδεια και συγκατάθεση του ασθενούς].

Η βιοψία είναι μια χρήσιμη μέθοδος για τη διάγνωση του μελανώματος χοριοειδούς, όταν η κλινική εξέταση και η απεικόνιση δεν οδηγούν σε σαφή διάγνωση (29). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι η βιοψία αναρρόφησης δια λεπτής βελόνης (fine needle aspiration biopsy – FNAB) που εκτελείται διασκληρικά ή διαϋαλοειδικά, προσεγγίσεις με υαλοειδεκτομή, βιοψία διάτρησης (punch biopsy), ενδοεκτομή και διασκληρική εκτομή (68). Η βιοψία έχει μεγαλύτερο ρόλο στη διαχείριση ασθενών με κλινικά διαγνωσμένο μελάνωμα χοριοειδούς, για τον προσδιορισμό του γενετικού τύπου και του βαθμού κακοήθειας και τον καθορισμό της πρόγνωσης σχετικά με τον τοπικό έλεγχο του όγκου και την επιβίωση χωρίς

μεταστάσεις (69). Στις επιπλοκές της βιοψίας περιλαμβάνονται η αιμορραγία, η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ο καταρράκτης, η ενδοφθαλμίτιδα, καθώς και η διασπορά του όγκου ή η εξωφθαλμική εξάπλωση. Βασικός κίνδυνος κατά τη διεξαγωγή βιοψίας σε μελάνωμα χοριοειδούς είναι η διασπορά του όγκου. Η μηχανική διαταραχή των αιμοφόρων αγγείων του όγκου κατά τη διαδικασία της βιοψίας ενέχει θεωρητικό κίνδυνο εξάπλωσης καρκινικών κυττάρων ενδοαγγειακά (68).

### *3.2.8. Διαφορική διάγνωση*

Ποικιλία αλλοιώσεων μπορεί να προσομοιώσει το μελάνωμα του χοριοειδούς. Οι πιο συχνές βλάβες που περιλαμβάνονται στην διαφορική διάγνωση περιλαμβάνουν τον σπίλο χοριοειδούς, το μελανοκύττωμα, την περιφερική εξιδρωματική αιμορραγική χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, τη συγγενή υπερτροφία του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, μεταστατικούς όγκους, το οστέωμα χοριοειδούς, την αιμορραγική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή χρωστικού επιθηλίου, το περιγεγραμμένο χοριοειδικό αιμαγγείωμα και την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (30,70).

### *3.2.9. Πρόγνωση*

Μεγάλο φάσμα ιστολογικών παραγόντων έχει συνδεθεί με το σχηματισμό και την πρόγνωση μετάστασης του μελανώματος χοριοειδούς, όπως ο κυτταρικός τύπος, ο βαθμός μελάγχρωσης, το μέγεθος (μεγαλύτερη διάσταση), η ενδοσκληρική και εξωσκληρική επέκταση, η συμμετοχή του ακτινωτού σώματος, η μιτωτική δραστηριότητα, η θέση του πρόσθιου ορίου του όγκου και η επέκταση στο οπτικό νεύρο (29). Επιπλέον κλινικά χαρακτηριστικά που αποτελούν προγνωστικούς δείκτες είναι το ύψος του όγκου, η πρόσθια εντόπιση, το διάχυτο μελάνωμα, η μεγαλύτερη ηλικία ασθενούς, ασθενείς αρσενικού γένους, οι ταχύτερα αναπτυσσόμενοι όγκοι και η αρχική υποχώρηση του όγκου μετά από ακτινοθεραπεία (71). Η πιθανότητα ενός ασθενούς να αναπτύξει μετάσταση μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια, ωστόσο, καθώς η θεραπεία του πρωτογενούς όγκου του οφθαλμού με χοριοειδικό μελάνωμα δεν εμποδίζει την ανάπτυξη μεταστάσεων αυτού, μπορεί να έχει ήδη γίνει διασπορά των κύτταρων του όγκου πριν από τη θεραπεία (29). Προς το παρόν, καμία επικουρική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει αποτελεσματικά την ανάπτυξη μεταστάσεων (29). Κλινικά εμφανής μεταστατική νόσος κατά την αρχική εμφάνιση ανιχνεύεται σε λιγότερο από το 1% όλων των ασθενών (72). Ωστόσο, από μακροχρόνια

παρακολούθηση ασθενών που έλαβαν θεραπεία καταγράφεται μετάσταση στο 31% των περιπτώσεων σε 5 χρόνια, 45% σε 15 χρόνια και σχεδόν 50% σε 25 χρόνια. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει συνολική επιβίωση κοντά στους 20 μήνες. Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο στο 70 – 90% των περιπτώσεων που προκύπτει μετάσταση από ραγοειδικό μελάνωμα. Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών, το ήπαρ είναι επίσης το μόνο σημείο εμπλοκής κατά την παρουσίαση (72). Επίσης, οι πνεύμονες, τα οστά και το δέρμα είναι σημεία που μπορεί να αποτελέσουν σχεδόν στις μισές περιπτώσεις σημεία μετάστασης από ραγοειδικό μελάνωμα. Οι λεμφαδένες και ο εγκέφαλος εμπλέκονται σπάνια, ενώ ακόμα η μετάσταση στον έτερο οφθαλμό είναι εξαιρετικά σπάνια (72).

### *3.2.10 Θεραπευτικές επιλογές*

Η θεραπεία του μελανώματος του χοριοειδούς έχει σαν στόχο τον τοπικό έλεγχο του όγκου, διατηρώντας τον βολβό και το βέλτιστο ποσοστό της όρασης, αλλά και την μείωση της πιθανότητας συστηματικών μεταστάσεων από τον όγκο. Η θεραπεία που ενδείκνυται για κάθε ασθενή με μελάνωμα χοριοειδούς εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι το μέγεθος και η θέση του όγκου, η οπτική οξύτητα του οφθαλμού και η παρουσία οφθαλμικών επιπλοκών από τον όγκο όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η αιμορραγία στο υαλοειδές και η διήθηση του αμφιβληστροειδούς (29,69). Επιπλέον παράγοντες αποτελούν η ηλικία του ασθενούς, η γενική υγεία, η κατάσταση του άλλου οφθαλμού και η προσωπική επιθυμία του ασθενούς (29,69). Στην συνέχεια περιγράφονται οι διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του χοριοειδικού μελανώματος που χωρίζονται σε τρεις ευρείες κατηγορίες: α. την ακτινοθεραπεία και β. θεραπείες με χρήση laser και γ. χειρουργική θεραπεία.

#### *α. Ακτινοθεραπεία*

Η ακτινοθεραπεία είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος θεραπείας για το μελάνωμα του χοριοειδούς και έχει το πλεονέκτημα της διατήρησης του οφθαλμικού βολβού. Οι δύο βασικοί τύποι ακτινοθεραπείας είναι η βραχυθεραπεία (ακτινοθεραπεία με επισκληρική ραδιενεργό πλάκα) και η τηλεθεραπεία (ακτινοθεραπεία με φορτισμένα σωματίδια ή στερεοτακτική ακτινοθεραπεία) (29).

*Βραχυθεραπεία:* Η ακτινοθεραπεία με επισκληρική ραδιενεργό πλάκα χρησιμοποιεί πολλά ραδιοϊσότοπα συμπεριλαμβανομένων ιώδιο-125, ρουθίνιο-106, παλλάδιο-103, ιρίδιο-192 και κοβάλτιο-60. Η τεχνική βασίζεται στην συρραφή μιας ραδιενεργού πλάκας στο σκληρό χιτώνα, ακριβώς πάνω από την περιοχή του όγκου, ώστε να εκπέμπει ακτινοβολία διασκληρικά στο μελάνωμα του χοριοειδούς (29). Οι πλάκες ρουθινίου-106 εκπέμπουν βήτα ακτινοβολία και έχουν περιορισμένο εύρος στους γύρω ιστούς, ενώ οι πλάκες ιωδίου-125 εκπέμπουν γάμμα ακτινοβολία και μπορεί να θεραπεύσει με επιτυχία τους όγκους μεγαλύτερου ύψους, αλλά αποδίδουν μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας σε υγιείς οφθαλμικές δομές (όπως η ωχρά κηλίδα, το οπτικό νεύρο και ο κρυσταλλοειδής φακός κ.α.) (69). Η βραχυθεραπεία μπορεί να επιτύχει έλεγχο του όγκου σε ποσοστό άνω του 98% των οφθαλμών, διατήρηση του βολβού 95% των ασθενών, συχνά με στοιχειώδη μετεγχειρητική όραση (73,74).

*Ακτινοθεραπεία με φορτισμένα σωματίδια:* Η ακτινοθεραπεία με δέσμη πρωτονίων επιτρέπει υψηλή δόση ακτινοβολίας να στοχεύει ακριβώς στον όγκο ανεξάρτητα από το μέγεθος, το σχήμα και την θέση του όγκου, και επιπλέον ελαχιστοποιεί την παράπλευρη βλάβη στους περιβάλλοντες ιστούς (φαινόμενο κορυφής Bragg) (41,75,76). Ο έλεγχος του όγκου επιτυγχάνεται στο 95% των οφθαλμών στα 5 έτη (76).

*Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία:* Μια δέσμη φωτονίων ή γάμμα ακτινοβολίας στοχεύει τον όγκο από πολλές διαφορετικές κατευθύνσεις, είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά, έτσι ώστε μια υψηλή δόση ακτινοβολίας να παρέχεται στο μελάνωμα, ενώ οι υγιείς ιστοί εκτίθενται σε μικρές δόσεις ακτινοβολίας (69). Για να επιτευχθεί η θεραπεία χρησιμοποιούνται συσκευές όπως Gamma Knife, Cyber Knife ή γραμμικός επιταχυντής (30). Η ακριβής οριοθέτηση του όγκου με υπερηχογραφία, CT ή MRI προηγείται της ακτινοθεραπείας. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται ως εναλλακτική της ακτινοθεραπείας με δέσμη πρωτονίων σε κέντρα όπου δεν υπάρχει διαθέσιμη μονάδα κυκλοτρονίου ή ως επικουρική θεραπεία πριν από την ενδοεκτομή του όγκου (69).

Στις επιπλοκές της ακτινοθεραπείας του χοριοειδικού μελανώματος συμπεριλαμβάνονται η ακτινική αμφιβληστροειδοπάθεια, η οπτική νευροπάθεια λόγω της ακτινοβολίας, η αιμορραγία, ο καταρράκτης, το οίδημα ωχράς κηλίδας, η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και νεοαγγειακό γλαύκωμα, ειδικά με μεγάλους ή/και παραθηλαίους όγκους, και αυτοί μπορεί να οδηγήσει σε ανάγκη εξόρυξης του

βολβού σε ορισμένους ασθενείς (29). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι επιπλοκές αντιμετωπίζονται με ενδοϋαλοειδικές ενέσεις στεροειδών ή αντιαγγειογενετικών παραγόντων (anti-VEGF) ή θεραπεία με Laser (29).

### β. Θεραπείες με χρήση LASER

*Διακορική Θερμοθεραπεία (Transpupillary Thermotherapy):* Πρόκειται για μια μη επεμβατική μέθοδο θεραπείας, όπου υπέρυθρο φως διοδικού laser 810 nm διανέμεται μέσω της κόρης του οφθαλμού, κατόπιν μυδρίασης της ίριδας, στην επιφάνεια του χοριοειδικού μελανώματος (30,77). Ο όγκος θερμαίνεται στους 45 – 60°, προκαλώντας εξάλειψη δύσμορφων αιμοφόρων αγγείων που σχετίζονται με τον όγκο και επακόλουθη νέκρωση του όγκου (30,77). Το βάθος της μέγιστης διείσδυσης είναι μικρό και η θεραπεία έχει υποστηριχθεί για όγκους ύψους έως 4 mm, επομένως είναι χρήσιμο μόνο για μικρά χοριοειδικά μελανώματα (30,69). Η διακορική θερμοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με βραχυθεραπεία, για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας και την αποφυγή τοπικής υποτροπής του όγκου, η οποία εμφανίζεται σε περίπου 20% των ασθενών μετά από διακορική θερμοθεραπεία χωρίς άλλη επικουρική θεραπεία (69,77). Στα πλεονεκτήματα της θεραπείας συμπεριλαμβάνεται η άμεση νέκρωση του όγκου, η ακριβής στόχευση με λιγότερη βλάβη στον φυσιολογικό χοριοειδή χιτώνα γύρω από τον όγκο σε σύγκριση με την βραχυθεραπεία (30). Στις επιπλοκές της θεραπείας περιλαμβάνονται έλξη αμφιβληστροειδούς (44%), απόφραξη κλαδικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (26 – 41%), απόφραξη κλαδικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας (12%), κυστοειδές οίδημα ωχράς (9 – 23%), επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη της ωχράς (23%), αιμορραγία υαλοειδούς (10%), νεοαγγείωση αμφιβληστροειδούς (6%), οπίσθια έλξη (4%), χοριοαμφιβληστροειδική ουλή στο βοθρίο (4%), ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (2%), ατροφία οπτικού δίσκου (2%), ρηματογενής αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (1%) και παροδική ορώδη αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (1%), οίδημα οπτικού δίσκου (<1%) και καταρράκτης (<1%) (30,77).

*Φωτοδυναμική Θεραπεία (Photodynamic treatment):* Στη φωτοδυναμική θεραπεία, ένα μη θερμικό διοδικό laser (690 nm) ενεργοποιεί μια φωτοευαίσθητη χρωστική (βερτεπορφίνη 6 mg/m<sup>2</sup>) για να προκαλέσει αγγειακή σύγκλιση, νέκρωση του όγκου και απόπτωση. Η μελάγχρωση του όγκου συχνά παρεμβαίνει στη θεραπεία

και για αυτό τον λόγο αυτή η θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική σε αμελανωτικούς όγκους με πάχος μικρότερο από 4 mm (29,30).

### γ. Χειρουργική αντιμετώπιση

*Τοπική εκτομή:* Ο όγκος μπορεί να αφαιρεθεί είτε με διασκληρική εκτομή (εξωεκτομή) με απομάκρυνση του όγκου “en bloc” μέσω ανοίγματος που δημιουργείται στον σκληρού χιτώνα είτε με ενδοεκτομή κατά την οποία ο όγκος αφαιρείται με τη χρήση υαλοειδοτόμου διαμέσου του αμφιβληστροειδή (30). Η διασκληρική εκτομή μπορεί να εφαρμοστεί για την αφαίρεση μεγάλων όγκων που εκτείνονται μέχρι τον οπίσθιο πόλο το οφθαλμού, δηλαδή για όγκους που θεωρούνται πολύ μεγάλοι για ακτινοθεραπεία (69). Επίσης, η διασκληρική εκτομή ενός ακτινοβολημένου μελανώματος μπορεί να προκαλέσει υποχώρηση της εξιδρωματικής αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και του νεοαγγειακού γλαυκώματος (69,78). Η ενδοεκτομή είναι μια διαδικασία που εγείρει ανησυχία σχετικά με τη διασπορά κυττάρων του όγκου σε άλλα μέρη του οφθαλμού, στον κόγχο ή συστηματικά. Για το λόγο αυτό, η ενδοεκτομή πραγματοποιείται σπάνια, εκτός ίσως από τους παραθηλαίους όγκους όταν άλλες μέθοδοι είναι απίθανο να διατηρήσουν την όραση (29,69). Σε ορισμένα θεραπευτικά κέντρα χορηγείται συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μετά την ενδοεκτομή, ενώ σε άλλα χορηγείται επικουρική δέσμη πρωτονίων ή στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (69). Στα πλεονεκτήματα των τεχνικών αυτών εφόσον είναι επιτυχείς περιλαμβάνεται, εκτός από την αφαίρεση του όγκου, η ιστολογική διαγνωστική επιβεβαίωση και η πρόγνωση με διατήρηση του βολβού και ποσοστού της όρασης. Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται η ρηγματογενής αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, η αιμορραγία και η υποτροπή του όγκου (29).

*Εξόρυξη:* Η εξόρυξη περιλαμβάνει την αφαίρεση του βολβού, με διατήρηση των μυών και του περιεχομένου του κόγχου. Η επέμβαση αυτή ενδείκνυται για προχωρημένα μελανώματα χοριοειδούς, με διάμετρος άνω των 20 mm και ύψος άνω των 12 mm, μελανώματα που εκτείνονται στο οπτικό νεύρο (που είναι σπάνια) ή μέτρια επέκταση στον κόγχο και/ή οφθαλμούς με δευτεροπαθές γλαύκωμα (29).

*Εξεντέρωση:* Η εξεντέρωση του κόγχου, περιλαμβάνει την αφαίρεση του βολβού, των μυών, των νεύρων και του λιπώδους ιστού του κόγχου, και ενδείκνυται για περιπτώσεις με μαζική επέκταση και ανάπτυξη του όγκου στον κόγχο (29).

#### δ. Νεότερες Θεραπείες

Μια θεραπεία που βρίσκεται υπό διερεύνηση είναι η χρήση ενός σωματιδίου που είναι ανάλογο ιού και είναι συζευγμένο με υπέρυθη χρωστική (AU-011) για εφαρμογή σε μικρού μεγέθους χοριοειδικά μελανώματα (79). Το φάρμακο χορηγείται μέσω ενδοϋαλοειδικής έγχυσης και ενεργοποιείται με laser για την παραγωγή στοχευμένης, ταχείας, νέκρωσης του όγκου, ενώ εξοικονομείται υγιής οφθαλμικός ιστός. Η ανοσοθεραπεία είναι μια ακόμα θεραπευτική προσέγγιση που βρίσκεται υπό διερεύνηση (30).

Η μετεγχειρητική πορεία περιλαμβάνει μακροχρόνια οφθαλμολογική παρακολούθηση. Μετά από ακτινοθεραπεία, γίνεται επανέλεγχος συνήθως κάθε 3 – 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε 6 – 12 μήνες στη συνέχεια για τον εντοπισμό και τη θεραπεία της υποτροπής του όγκου και τυχόν ιατρογενών επιπλοκών (80). Η συνήθης θέση υποτροπής του όγκου είναι στο περιφερικό όριο του αντιμετωπισθέντος όγκου, ενώ οι υποτροπές του κεντρικού πρόσθιου τμήματος και η εξοφθάλμια επέκταση είναι λιγότερο συχνές. Μετά από βραχυθεραπεία, η υποτροπή βρέθηκε σε ποσοστό 6% στα 5 χρόνια και 11% στα 10 χρόνια για μικρά (ύψος  $\leq 3$  mm) μελανώματα χοριοειδούς και 13% στα 5 χρόνια για μεγάλα (ύψος  $\geq 10$  mm) μελανώματα χοριοειδούς (81,82). Η υποτροπή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων και πρέπει να διαφοροποιείται από την ανεπαρκή ανταπόκριση του όγκου (29,83).

### **3.3. Αγγειοϋπερπλαστικοί Όγκοι**

Οι αγγειοϋπερπλαστικοί όγκοι είναι σπάνιες αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, αλλά συμπεριλαμβάνονται σε αυτό το σύγγραμμα, καθώς αποτελούν πάθηση ενός μικρού ποσοστού του πληθυσμού της παρούσας ερευνητικής μελέτης. Πρόκειται για γλοιοαγγειακές βλάβες, οι οποίες ιστολογικά αποτελούνται από ένα μείγμα γλοιακών κυττάρων, χρωστικών επιθηλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και ένα δίκτυο λεπτών τριχοειδών αγγείων με μερικά μεγαλύτερα διεσταλμένα αιμοφόρα αγγεία, που αντιστοιχούν περισσότερο σε αντιδραστικούς υπερπλαστικούς σχηματισμούς παρά σε αληθινούς όγκους (84).

Οι αγγειοϋπερπλαστικοί όγκοι διακρίνονται σε πρωτοπαθείς (ιδιοπαθείς) (74%) ή δευτεροπαθείς σε έδαφος άλλης προϋπάρχουσας νόσου (26%) (85,86). Οι



πρωτοπαθείς είναι συνήθως μεμονωμένες, ετερόπλευρες βλάβες (87%), ενώ οι δευτεροπαθείς παρουσιάζουν συχνότερα πολλαπλές αλλοιώσεις (42%) και σε ορισμένες περιπτώσεις με αμφοτερόπλευρη εντόπιση (85,86). Συνήθως, εμφανίζονται στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής, με τα δύο φύλλα να επηρεάζονται εξίσου (84).

Στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται η μειωμένη όραση, οι φωτοψίες και η μεταμορφοψία, ενώ σε ορισμένες οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές και αποτελούν τυχαίο εύρημα. Η εμφάνισή τους προσομοιάζει μια σφαιροειδή, θολωτή αλλοίωση συχνότερα στον περιφερικό αμφιβληστροειδή, συνηθέστερα στην κατώτερη περιφέρεια, με το χρώμα να ποικίλει συνήθως σε κίτρινο ή ροζ, ενώ περιστασιακά μπορεί να φαίνονται λευκά, γκρι ή κοκκινωπά (84,85). Η βλάβη μπορεί να εμφανίζει ένα δίκτυο λεπτών, τηλαγγειεκτατικών αγγείων στην επιφάνεια και συστάδες μικρών ανευρυσμάτων ποικίλου μεγέθους μέσα στο τηλαγγειεκτατικό πλέγμα και ακόμα ενσωματωμένα βαθύτερα στη βάση των όγκων (85). Στις περισσότερες περιπτώσεις, κάποιο τροφοφόρο αγγείο του αμφιβληστροειδούς, με φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη διάμετρο εισέρχεται στην οπίσθια πλευρά του όγκου, αλλά δεν υπάρχουν διατεταμένα, ελικοειδή, τροφοφόρα αγγεία όπως συνήθως εμφανίζονται στα τριχοειδικά αιμαγγειώματα του αμφιβληστροειδούς (84,85). Στην κλινική εμφάνιση των αγγειοϋπερπλαστικών όγκων περιλαμβάνονται και συνοδά υποαμφιβληστροειδικά εξιδρώματα, που μπορεί να είναι εκτεταμένα, σε ποσοστά άνω του 80% των περιπτώσεων, εξιδρωματική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς και του υαλοειδούς. Υπερπλασία του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς δίπλα στους αγγειοϋπερπλαστικούς όγκους μπορεί να είναι εμφανής ειδικά σε δευτερογενείς όγκους (84,85). Τέλος, επαμφιβληστροειδική μεμβράνη ή ίνωση στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (31%) και το οίδημα ωχράς κηλίδας (18%) μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της όρασης (85).



*Εικόνα 9. Φωτογραφία βυθού όπου απεικονίζεται αγγειοπολλαπλασιαστικός όγκος ως σφαιρική κτρινωπή - ροζ αγγειακή μάζα στον περιφερικό αμφιβληστροειδή (84).*

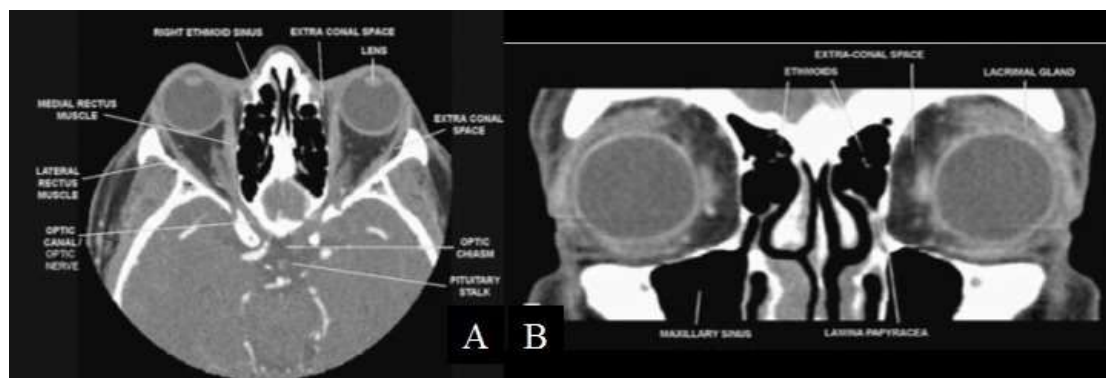
Ο διαγνωστικός έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει αγγειογραφία με φλουοροσεΐνη, η οποία όμως έχει περιορισμένη αξία λόγω της περιφερικής εντόπισης των αλλοιώσεων. Όταν η απεικόνιση είναι δυνατή, στην πρώιμη φάση οι βλάβες γεμίζουν γρήγορα και αυξάνουν σε ένταση, ενώ στις όψιμες φάσεις παρουσιάζουν διάχυτη διαρροή και εντός της βλάβης μπορούν να παρατηρηθούν τηλαγγειεκτατικά και διεσταλμένα αγγεία (84,85). Το υπερηχογράφημα είναι μια βοηθητική εξέταση όπου ανιχνεύεται μια συμπαγής αλλοίωση στη Β-σάρωση και μέση έως υψηλή ανακλαστικότητα στην Α-σάρωση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το τριχοειδικό αιμαγγείωμα, έκκεντρη χοριοειδική νεοαγγείωση και αμελανωτικό μελάνωμα. Τυπικά η βλάβη εντοπίζεται στην κατώτερη κροταφική περιφέρεια, περιβάλλεται από εξιδρώματα, σχετίζεται με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη στον οπίσθιο πόλο και απουσία τροφοφόρου αγγείου (84,85).

Η παρακολούθηση είναι επαρκής για μικρές περιφερικές ασυμπτωματικές αλλοιώσεις χωρίς εξίδρωση ή ωχροπάθεια. Η διεπιπεφυκοτική κρυοθεραπεία τριών κύκλων είναι αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης, ενώ μεγάλοι όγκοι απαιτούν αντιμετώπιση με βραχυθεραπεία με ρουθένιο-106 ή ιώδιο-125 (84,85).

## 4. Απεικονιστικές τεχνικές

### 4.1. Υπολογιστική Τομογραφία

Η υπολογιστική (αξονική) τομογραφία (computed tomography, CT) βασίζεται στην μέτρηση διαφορετικών τιμών απορρόφησης της ακτινοβολίας στους ιστούς, μετά από έκθεση σε ακτίνες X (87). Σε κάθε τομή ενδιαφέροντος, οι στοιχειώδεις τιμές απορρόφησης ενός σημείου (που ονομάζονται voxels) μετατρέπονται σε μονάδες κλίμακας του γκρι με σύνθετους αλγορίθμους και η ανακατασκευή εμφανίζεται στην οθόνη με ψηφιακή μορφή (88). Οι τιμές απορρόφησης του ιστού ορίζονται ως μονάδες Hounsfield (HU), με το νερό να έχει μηδενικό HU και οι τιμές HU στους ιστούς να κυμαίνονται από - 1000 HU για τον αέρα έως + 1000 HU για τα οστά (87). Οι διαβαθμίσεις στις τιμές απορρόφησης των ιστών αντιστοιχούν στις διαβαθμίσεις της κλίμακας του γκρι, όπου οι ιστοί που απεικονίζονται ως γκρι χαρακτηρίζονται ισόπυκνοι, όπως ο φυσιολογικός εγκεφαλικός ιστός, οι ιστοί που απεικονίζονται ως λευκό χαρακτηρίζονται υπέρπυκνοι, έχουν μεγάλες τιμές απορρόφησης, όπως τα οστά, και οι ιστοί που απεικονίζονται ως μαύρο χαρακτηρίζονται υπόπυκνοι, έχουν χαμηλές τιμές απορρόφησης, όπως οι ιστοί που έχουν υψηλή ποσότητα νερού (Εικόνα 7) (87,88).



Εικόνα 10. Α) Εγκάρσια απεικόνιση CT κόγχων στο επίπεδο του οπτικού καναλιού. Β) Στεφανιαία απεικόνιση CT κόγχων στο επίπεδο του ισημερινού των οφθαλμών (87).

Η σύγχρονης τεχνολογίας CT έχουν ενσωματώσει την σπειροειδή (ελικοειδή) τεχνική, στην οποία γίνεται χρήση πολλαπλών ανιχνευτών ή ένα σύστημα περιστρεφόμενου ανιχνευτή (88). Η ελικοειδής CT δίνει το πλεονέκτημα της χαμηλότερης δόσης ακτινοβολίας που είναι περίπου 35 mGy, ενώ με τη συμβατική CT με το πρωτόκολλο διπλών επιπέδων (εγκάρσιο και στεφανιαίο) ο ασθενής λαμβάνει

περίπου 75 mGy (88,89). Η νεότερη τεχνολογία πολυτομικών CT έχει το πλεονέκτημα της γρήγορης απόκτησης δεδομένων μεγάλου όγκου και υψηλής ανάλυσης, σε μικρό χρόνο λήψης, με μείωση των τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) κίνησης, παρέχοντας την δυνατότητα πολυεπίπεδων ανασυνθέσεων και μεταεπεξεργασία των τομών (88).

Η CT απεικόνιση περιλαμβάνει σε ορισμένες περιπτώσεις τεχνικά σφάλματα (artifacts). Σε παρουσία ξένων σωμάτων υψηλής πυκνότητας (όπως σφαιρίδιο κυνηγετικού όπλου, οδοντικά εμφυτεύματα κ.α.) εντοπίζονται ακτινωτά artifacts (streak artifacts), ενώ τα κυκλικά ή δακτυλιοειδή artifacts (circular or ring type artifacts) σχετίζονται συνήθως με προβλήματα του ανιχνευτή του μηχανήματος. Μπορεί ακόμα να προκύψουν από την κίνηση ή την λάθος τοποθέτηση (positioning artifacts) κατά την εξέταση (87).

Το κύριο μειονέκτημα της CT σε σχέση με άλλες μεθόδους απεικόνισης είναι η χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ο κρυσταλλοειδής φακός είναι το πιο ευαίσθητο όργανο στην έκθεση στην ακτινοβολία, αλλά η δόση ακτινοβολίας είναι αρκετά χαμηλότερη από μια δόση που θα μπορούσε να προκαλέσει καταρράκτη. Επίσης, η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους όγκου, ιδιαίτερα στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα, ωστόσο ο κίνδυνος είναι πολύ μικρός. Ένα ακόμα μειονέκτημα αποτελεί η πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης σε περίπτωση χρήσης ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας (87).

#### **4.2. Μαγνητική τομογραφία**

Η μαγνητική τομογραφία (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, Magnetic Resonance Imaging – MRI) βασίζεται στις μαγνητικές ιδιότητες των περιστρεφόμενων πρωτονίων σε μαλακούς ιστούς που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία εγκάρσιων εικόνων διατομής των ιστών χωρίς την χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας (ακτίνων-X) (90). Η ένταση του μαγνητικού πεδίου μετριέται σε Tesla (T) και τα περισσότερα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη κυμαίνονται από 1 – 3 T σε ισχύ (89). Στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό οι πυρήνες στο μαγνητικό πεδίο απορροφούν και επανεκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, σε μια συγκεκριμένη συχνότητα συντονισμού. Οι πυρήνες, όπως το  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{Na}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{N}$  και  $^{31}\text{P}$ , που έχουν περιττό αριθμό πρωτονίων και/ή νετρονίων έχουν μαγνητική διπολική ροπή, η οποία μακροσκοπικά είναι μη ανιχνεύσιμη χωρίς την επίδραση ενός εξωτερικού μαγνητικού

πεδίου, καθώς οι κατευθύνσεις των αναρίθμητων μεμονωμένων δίπολων είναι τυχαία διατεταγμένες έτσι ώστε να αλληλοεξουδετερώνονται και η συνισταμένη τους τελικά είναι ίση με το μηδέν. Οι πυρήνες του υδρογόνου είναι άφθονοι στους βιολογικούς ιστούς, όπως στα άτομα υδρογόνου των μορίων του νερού και σε αυτό βρίσκεται εφαρμογή η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (88). Πιο συγκεκριμένα, όταν ένα εξωτερικό, στατικό μαγνητικό πεδίο εφαρμόζεται στους ιστούς, η τυχαία κατανομή των ατομικών διπόλων παραμορφώνεται και τείνουν να ευθυγραμμίζονται προς την κατεύθυνση του πεδίου. Στη συνέχεια, όταν ο εφαρμοζόμενος παλμός ραδιοσυχνότητας διακόπτεται, το μακροσκοπικό μαγνητικό πεδίο επιστρέφει στην αρχική του κατάσταση εκπέμποντας ηλεκτρομαγνητικά κύματα με ακριβείς συχνότητες. Τα κύματα που εκπέμπονται κατά την αναμόρφωση της μαγνητικής κατάστασης (διαδικασίες επαναφοράς ή αποκατάστασης) είναι μετρήσιμα και αντιπροσωπεύουν τιμές αντίθεσης, που αντιστοιχούν στη φωτεινότητα των μεμονωμένων στοιχειωδών μονάδων της εικόνας, αλλιώς γνωστά ως pixel, τα οποία, με τη σειρά τους, συνιστούν τις ολοκληρωμένες εικόνες του ιστού που λαμβάνουμε με τη χρήση μαθηματικών αλγορίθμων (87).

Υπάρχουν δύο είδη επαναφοράς: η διαμήκης επαναφορά T1 (T1-relaxation) και η εγκάρσια επαναφορά T2 (T2-relaxation). Κατά την επαναφορά T1, η περίσσεια ενέργειας μεταφέρεται από τους πυρήνες στο γειτονικό μοριακό περιβάλλον, ενώ η επαναφορά T2 αντιπροσωπεύει την εξασθένιση του διανύσματος του σήματος με τρόπο κάθετο ως προς το ισχυρό μαγνητικό πεδίο που εφαρμόζεται (87). Τα σήματα, που λαμβάνονται από τους βιολογικούς ιστούς κατά τη μία ή την άλλη ακολουθία, εξαρτώνται από τη συγκέντρωση νερού των ιστών, η οποία μπορεί να διεγερθεί και να αποδιεγερθεί ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της σύστασης των ιστών και τα χαρακτηριστικά του μαγνητικού παλμού που εφαρμόζεται στο πεδίο. Ο βαθμός της διέγερσης εξαρτάται από την ένταση και τη χρονική διάρκεια εφαρμογής του μαγνητικού παλμού. Το νερό παρουσιάζει υψηλή συγκέντρωση διεγέρσιμων πρωτονίων και αργή αποδιέγερση, ενώ τα πρωτόνια που συνδέονται με τα μακρομόρια θα είχαν μια γρήγορη αποδιέγερση. Με αυτή τη λογική καθορίζονται τα χαρακτηριστικά των διαφορετικών τύπων ιστών στη μαγνητική τομογραφία (Πίνακας 1) (87). Επίσης βασικές έννοιες στην απεικόνιση της μαγνητικής τομογραφίας είναι ο χρόνος TR (time to repetition), ο οποίος αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο ραδιοπαλμών και ο χρόνος TE (time to echo) που

αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα μεταξύ της εφαρμογής του ραδιοπαλμού μέχρι τη στιγμή που λαμβάνεται το σήμα μας (90). Στη μαγνητική τομογραφία, λοιπόν, είναι δυνατό να λάβουμε πολλαπλές απεικονίσεις των ιστών, εφαρμόζοντας διαφορετικές τεχνικές επεξεργασίας του σήματος (απλούστερα αναφέρονται ως «ακολουθίες») που παράγουν οι ιστοί έπειτα από ορισμένο ή διαδοχικούς μαγνητικούς παλμούς και έτσι να εξάγουμε λεπτομερείς πληροφορίες έμμεσα από τον τρόπο με τον οποίο απεικονίζονται οι δομές προς μελέτη σε καθεμία από αυτές τις ακολουθίες.

**Πίνακας 1.** Ένταση σήματος (φωτεινότητα) στη μαγνητική τομογραφία ανάλογα με τον ιστό που προβάλλεται (90).

T1	λιπώδης ιστός > λευκή ουσία > φαιά ουσία > εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ υαλοειδές > αέρας
T2/PD	εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ υαλοειδές > φαιά ουσία > λευκή ουσία > λιπώδης ιστός
FLAIR	λιπώδης ιστός > φαιά ουσία > λευκή ουσία > εγκεφαλονωτιαίο υγρό/υαλοειδές > αέρας
STIR	εγκεφαλονωτιαίο υγρό/υαλοειδές > φαιά ουσία > λευκή ουσία > λιπώδης ιστός >αέρας

*PD=proton density, FLAIR=Fluid attenuated inversion recovery, STIR=Short tau inversion recovery.*

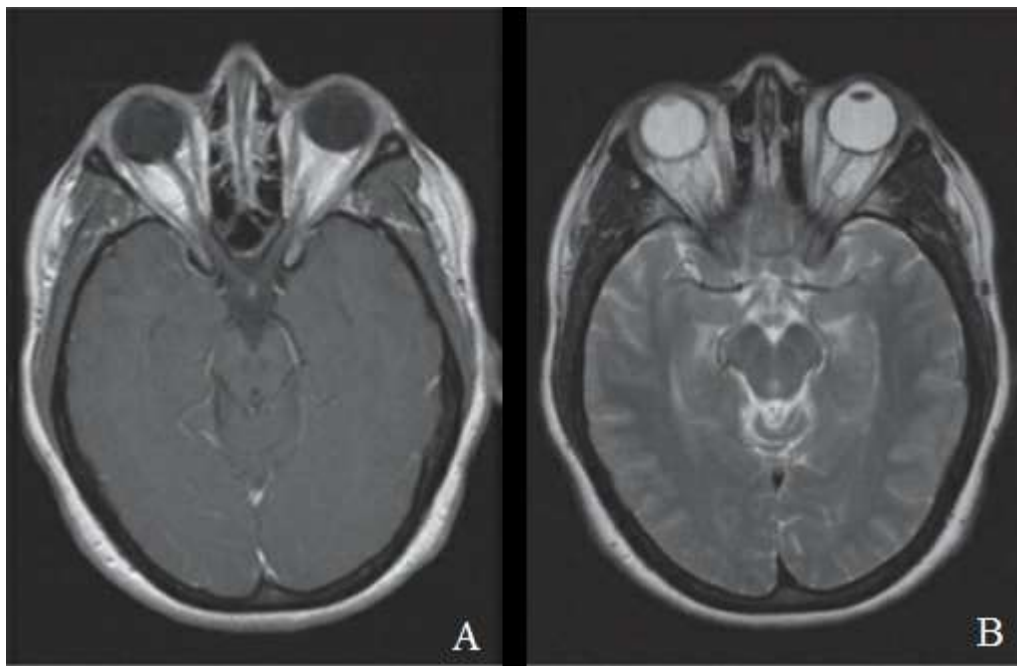
Η T1 ακολουθία (Εικόνα 8A) λαμβάνεται επιλέγοντας τον κατάλληλο χρονισμό παλμού ραδιοσυχνοτήτων, ο οποίος είναι σχετικά σύντομος για τον χρόνο TR (περίπου 200 – 700 ms) και TE (20 – 35 ms) (90). Οι εικόνες της T1 ακολουθίας είναι οι βέλτιστες για την μελέτη της ανατομίας και έχουν υψηλότερη ανάλυση από τις εικόνες της T2 ακολουθίας, κυρίως λόγω της αυξημένης έντασης σήματος και του μικρότερου χρόνου επανάληψης, που συνεπάγονται ταχύτερο χρόνο λήψης, ελαχιστοποιώντας τα artifacts που σχετίζονται με την κίνηση. Η T2 ακολουθία (Εικόνα 8B, αυξημένο TR 1500 – 3000 ms και TE 75 – 250 ms) μεγιστοποιεί τις διαφορές στην κατάσταση και περιεκτικότητα των ιστών σε νερό και επομένως είναι πιο ευαίσθητη στην απεικόνιση των φλεγμονωδών, ισχαιμικών ή νεοπλασματικών αλλοιώσεων (Πίνακας 2) (90,91).

<b>Πίνακας 2. Συχνότεροι τύποι σήματος στην μαγνητική τομογραφία κόγχων (87,91).</b>			
<b>Τύπος ιστού</b>	<b>Τύπος σήματος</b>		
		<b>T1 ακολουθία</b>	<b>T2 ακολουθία</b>
<i>Βολβός</i>		Χαμηλή ένταση (σκούρο γκρι)	Υψηλή ένταση (λευκό)
<i>Υδατοειδές</i>		Χαμηλή ένταση (σκούρο γκρι)	Υψηλή ένταση (λευκό)
<i>Κρυσταλλοειδής φακός</i>		Υψηλή ένταση (λευκό)	Χαμηλή ένταση (γκρι)
<i>Υαλοειδές</i>		Χαμηλή ένταση (σκούρο γκρι)	Υψηλή ένταση (λευκό)
<i>Λιπώδης ιστός</i>		Υψηλή ένταση (λευκό)	Χαμηλή ένταση (γκρι)
<i>Εξοφθάλμιοι μύες</i>		Χαμηλή ένταση (σκούρο γκρι)	Χαμηλή ένταση (φωτεινό γκρι)
<i>Οπτικό νεύρο</i>		Ίδιας έντασης με λευκή ουσία (γκρι)	Ίδιας έντασης με λευκή ουσία (γκρι)
<i>Περίβλημα οπτικού νεύρου</i>		Χαμηλή ένταση (σκούρο γκρι)	Υψηλή ένταση (λευκό)
<i>Οστό</i>		Απουσία σήματος (μαύρο)	Απουσία σήματος (μαύρο)
<i>Εγκεφαλονωτιαίο υγρό</i>		Χαμηλή ένταση (σκούρο γκρι)	Υψηλή ένταση (λευκό)

*Ο χαρακτηρισμός του σήματος ως υψηλής ή χαμηλής έντασης γίνεται με βάση το σήμα του ιστού αναφοράς, δηλαδή του εγκεφαλικού παρεγχύματος.*

Οι εικόνες πυκνότητας πρωτονίων (Proton Density-weighted images, PD) είναι παρόμοιες με τις εικόνες της T2 ακολουθίας, αλλά έχουν συντομότερο χρόνο TE (10 – 50 ms), αυξημένο TR, εξαρτώνται λιγότερο από την συγκέντρωση πρωτονίων (συγκέντρωση ύδατος στον ιστό), και επιτρέπουν μια καθαρή απεικόνιση της λευκής έναντι της φαιάς ουσίας όπως και στην T2 ακολουθία (88,90). Ωστόσο, οι εικόνες PD έχουν πλέον σχεδόν αντικατασταθεί από εικόνες της ακολουθίας fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). Η ακολουθία FLAIR παρέχει εικόνες της T2 ακολουθίας, χωρίς το υψηλό (φωτεινό) σήμα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, καθιστώντας αυτή τη μέθοδο απεικόνισης ιδανική για την ανίχνευση περικολιακών αλλαγών στη λευκή ουσία όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει σε απομυελινωτικές νόσους (90). Πολύ έντονο σήμα ιστού, όπως ο λιπώδης ιστός στην T1 ακολουθία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή υαλοειδές στην T2 ακολουθία, μπορεί να κρύψει ήπιες ανωμαλίες σήματος σε

γειτονικούς ιστούς. Οι τεχνικές καταστολής λίπους, όπως η ακολουθία short tau inversion recovery (STIR), μπορούν να μειώσουν τέτοια έντονα σήματα και χρησιμοποιούνται, ειδικά στην μελέτη του κόγχου, για τη λήψη εικόνων T1 ακολουθίας χωρίς το φωτεινό σήμα του λιπώδους ιστού (90). Η ακολουθία diffusion-weighted imaging (DWI) δίνει την δυνατότητα απεικόνισης της μοριακής διάχυσης, επομένως, ιστοί με διαφορετική αναλογία ενδο- και εξωκυτταρικών χώρων εμφανίζουν διαφορετικές ιδιότητες, καθώς το δεσμευμένο στον ιστό νερό έχει περιορισμένη μοριακή διάχυση σε σύγκριση με το ελεύθερο. Παραδείγματος χάριν, ένας κυστικός όγκος, θα έχει διαφορετική απεικόνιση από την κεντρική τήξη ενός αποστήματος (88). Αξιοσημείωτη ιδιότητα της DWI είναι η άμεση απεικόνιση της ισχαιμίας των ιστών, ιδιότητα που βρίσκει εφαρμογή στην ανίχνευση ισχαιμικών βλαβών από τα πρώτα κιόλας λεπτά εμφάνισής τους (90).



*Εικόνα 11. Εγκάρσια απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας στο επίπεδο των κόγχων και του μεσεγκεφάλου. Α) Απεικόνιση T1 ακολουθίας που φαίνεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το υαλοειδές με χαμηλή ένταση σήματος (σκοτεινό), το κοχλικό λίπος με αυξημένη ένταση (φωτεινό) και η φαιά ουσία σχετικά χαμηλότερης έντασης σε σύγκριση στη λευκή ουσία. Β) Απεικόνιση T2 ακολουθίας που δείχνει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το υαλοειδές και το κοχλικό λίπος να έχουν αυξημένη ένταση σήματος και την φαιά ουσία με αυξημένη ένταση σήματος σε σύγκριση με τη λευκή ουσία (90).*



Μια σκιαγραφική ουσία που χρησιμοποιείται συχνά στην μαγνητική τομογραφία είναι το γαδολίνιο που είναι παραμαγνητικός σκιαγραφικός παράγοντας που διαθέτει ασύζευκτα ηλεκτρόνια στο εξωτερικό περίβλημα και έχει τη δυνατότητα να διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όταν η ακεραιότητά του έχει διαταραχθεί, και να μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά του σήματος στην μαγνητική τομογραφία. Αυτή η αλλαγή βοηθάει στον εντοπισμό μολυσματικών και φλεγμονωδών βλαβών καθώς και ορισμένων όγκων (90). Οι σκιαγραφικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην μαγνητική τομογραφία, όπως τα ιόντα Γαδολινίου ( $Gd^{3+}$ ), Χρωμίου ( $Cr^{3+}$ ) και Μαγγανίου ( $Mn^{2+}$ ) συνδεδεμένα με χημικά σύμπλοκα όπως EDTA και DTPA, ενισχύουν την αντίθεση σήματος μεταβάλλοντας τον χρόνο επαναφοράς T1. Αυτός ο μηχανισμός διαφέρει σε σχέση με τις σκιαγραφικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην υπολογιστική τομογραφία, που είναι υλικά μεγάλου ατομικού αριθμού που απορροφούν την ακτινοβολία από τις ακτίνες-X.

Ένα από τα μειονεκτήματα της μαγνητικής τομογραφίας είναι ο παρατεταμένος χρόνος λήψης, που αποτελεί και πηγή ψευδής απεικόνισης χαρακτηριστικών της εικόνας ή artifact, καθώς όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος, τόσο μεγαλύτερη είναι η έκταση των artifact κίνησης, λόγω των κινήσεων των οφθαλμών (87). Περισσότερα artifact που μπορούν να παρουσιαστούν στην μαγνητική τομογραφία είναι η παραμόρφωση μαγνητικού πεδίου από μεταλλικά αντικείμενα, η λανθασμένη καταγραφή σήματος λόγω ροής ή παλμού, χημική μεταβολή που συνήθως σχετίζεται με τα πρωτόνια λίπους που συντονίζονται σε συχνότητα διαφορετική από τα πρωτόνια νερού και η καταγραφή του σήματος από δύο διαφορετικούς ιστούς σε ένα μόνο voxel, με αποτέλεσμα να προκύπτει στην εικόνα ο μέσος όρος σήματος των δύο ιστών (87). Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία έχει περιορισμούς καθώς δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με κλειστοφοβία, παραμαγνητικά εμφυτεύματα, όπως παλιά αγγειακά clips, βηματοδότες, νευροδιεγέρτες και μεταλλικά παραμαγνητικά ξένα σώματα από τραυματισμό (π.χ. μεταλλικά ρινίσματα ή μεταλλικό ξένο σώμα ενδοβολβικά ή ενδοκογχικά που θέλει ιδιαίτερη προσοχή) (88).

## 5. Οφθαλμική βραχυθεραπεία

Η τεχνική της οφθαλμικής βραχυθεραπείας περιλαμβάνει τη χρήση ενός μεταλλικού δίσκου που ονομάζεται πλάκα που χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τη συγκράτηση του ραδιενεργού υλικού και τοποθετείται στην εξωτερική επιφάνεια του οφθαλμού στην περιοχή του όγκου για την ακτινοβολήσή του. Επομένως, βασίζεται στην τοποθέτηση ραδιενεργών ισοτόπων που διασπώνται σε πιο σταθερές μορφές, και με αυτόν τον τρόπο απελευθερώνεται ιονίζουσα ακτινοβολία. Η ακτινοβολία απορροφάται από τους κοντινούς ιστούς, σπάζοντας τους δεσμούς της διπλής έλικας του DNA, δημιουργώντας μεγαλύτερη βλάβη στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα με δυσλειτουργικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA (92). Η απορρόφηση της ιονίζουσας ακτινοβολίας σπάει τους χημικούς δεσμούς και σχηματίζει ελεύθερες ρίζες, που προκαλούν οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, οίδημα, νευρική και αγγειακή βλάβη και απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας. Όταν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του κυττάρου καταλύονται, ο θάνατος επέρχεται από νέκρωση ή απόπτωση (93). Η απορροφούμενη δόση συνήθως μετριέται σε Grays (Gy) και αναφέρεται στην ενέργεια που απορροφάται ανά μονάδα μάζας ιστού σε ένα καθορισμένο σημείο, όπως για παράδειγμα, η κορυφή του όγκου που ακτινοβολείται από ραδιενεργό πλάκα. Ένα Gy σε μονάδες του διεθνούς συστήματος (International System of Units – SI) υποδηλώνει την απορρόφηση 1 Joule ενέργειας από 1 κιλό ιστού και ισοδυναμεί με 100 cGy ή 100 rad. Να σημειωθεί ότι ίσες δόσεις διαφορετικών τύπων ακτινοβολίας δεν παράγουν ίσα βιολογικά αποτελέσματα. Συνεπώς, για τη σύγκριση διαφορετικών μορφών ακτινοβολίας χρησιμοποιείται η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (Relative biological effectiveness – RBE), για παράδειγμα, το RBE των πρωτονίων είναι 1.1, ενώ των νετρονίων και των ιόντων άνθρακα είναι 3 (3). Σημαντικό πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας είναι ότι η κατανομή της δόσης ακολουθεί το νόμο του αντίστροφου τετραγώνου, όπου ο ρυθμός έκθεσης είναι ίσος με  $1/r^2$  σε απόσταση  $r$  από την ραδιενεργό πηγή. Με βάση αυτή την αρχή, η τοποθέτηση της πλάκας είναι τέτοια ώστε η δόση που χορηγείται τοπικά σε έναν όγκο μπορεί να είναι εξαιρετικά υψηλή, αλλά οι κοντινοί φυσιολογικοί ιστοί να λαμβάνουν λιγότερη δόση ακτινοβολίας (2).

Το 1930 ο Foster Moore, πρώτος εφάρμοσε την βραχυθεραπεία στο μελάνωμα του ραγοειδούς, εμφυτεύοντας στοιχεία ραδιενεργού ραδονίου εντός του όγκου, το

οποίο όμως σύντομα εγκαταλείφθηκε λόγω της υπερβολικής τοξικότητας της ακτινοβολίας στον περιβάλλοντα υγιή ιστό (92,94). Αργότερα στη δεκαετία του 1940, ο Stallard άρχισε να χρησιμοποιεί στοιχεία κοβαλτίου-60 (Co-60), ενσωματωμένους σε πλάκες βαρέων μετάλλων (ασήμι και χρυσό), για τη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος, ωστόσο, το ισότοπο αυτό είχε περιορισμούς στην προσαρμογή της κατανομής της δόσης (2). Πλέον, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες πλάκες βραχυθεραπείας για το ραγοειδικό μελάνωμα περιλαμβάνουν το ιώδιο-125 ( $^{125}\text{I}$ ) και το ρουθίνιο-106 ( $^{106}\text{Ru}$ ) και σε ορισμένες περιπτώσεις το παλλάδιο-103 ( $^{103}\text{Pd}$ ) (92). Ορισμένα ραδιονουκλίδια εκπέμπουν σχεδόν αποκλειστικά β-σωματίδια, με ένα ελάχιστο μέρος γ-ακτινοβολίας (π.χ.  $^{106}\text{Ru}$ ) και άλλα εκπέμπουν β-σωματίδια μαζί με ένα σημαντικό συστατικό γ-ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας (π.χ.  $^{60}\text{Co}$ ) ή ένα συστατικό γ-ακτινοβολίας χαμηλής ενέργειας (π.χ.  $^{125}\text{I}$ ) (93). Τα σύγχρονα ραδιοϊσότοπα επιτρέπουν την εύκολη ενσωμάτωση και θωράκιση της ακτινοβολίας εντός της πλάκας, κάτι που μειώνει τη δόση της ακτινοβολίας σε άλλα σημεία του οφθαλμού πέραν του όγκου και απορροφά το 99% της ακτινοβολίας και για τον σκοπό αυτό, οι περισσότερες πλάκες είναι κατασκευασμένες από χρυσό ή ασήμι (2). Το  $^{125}\text{I}$  έχει χαμηλό ενεργειακό προφίλ, το οποίο επιτρέπει λιγότερη ακτινοβολήση υγιούς ιστού, διατηρώντας παράλληλα επαρκή κατανομή δόσης εντός του ιστού-στόχου (92). Το  $^{125}\text{I}$  είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ραδιοϊσότοπο για την οφθαλμική βραχυθεραπεία, κυρίως στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, καθώς πλεονεκτήματά του αποτελούν ο χρόνος ημιζωής (60.2 ημέρες) που ευνοεί την αποθήκευση και η χαμηλή ενέργεια φωτονίων, που απαιτεί λιγότερη ακτινοθωράκιση. Το ισότοπο διασπάται μέσω της σύλληψης ηλεκτρονίων από το τελλούριο-125 ( $^{125}\text{Te}$ ), το οποίο από την διεγερμένη κατάσταση, διασπάται αμέσως στη θεμελιώδη του κατάσταση, ενώ εκπέμπει ένα φωτόνιο 35.5 keV και παράγονται θεραπευτικές K-X ακτίνες, που κυμαίνονται από 27 έως 31 keV. Τα στοιχεία  $^{125}\text{I}$  περιλαμβάνονται σε σωλήνες τιτανίου 0.05 mm συγκολλημένοι σε κάθε άκρο (2). Στην επόμενη παράγραφο θα γίνει αναλυτική αναφορά στις πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή.

### **5.1 Βραχυθεραπεία: πλάκα Ρουθηνίου-106 ( $^{106}\text{Ru}$ )**

Οι πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  άρχισαν να εφαρμόζονται στην Ευρώπη τη δεκαετία του 1960 από τον Lommatzsch για την θεραπεία του ραγοειδικού μελανώματος και σήμερα

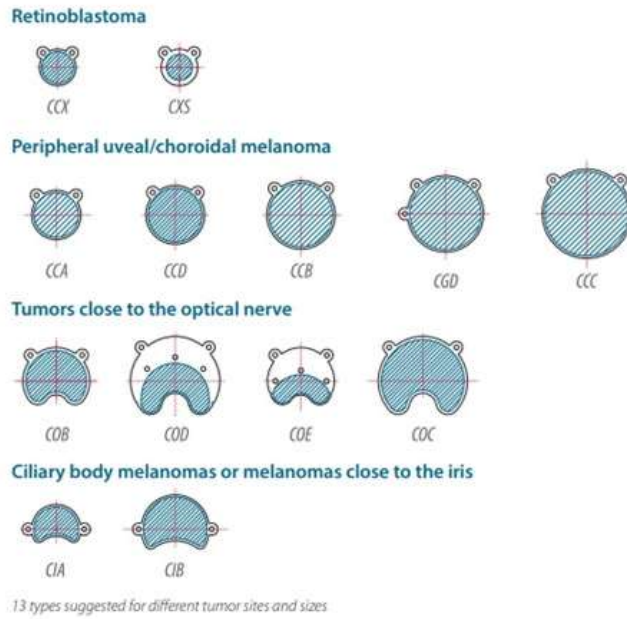
παραμένουν η πιο συχνή επιλογή στην οφθαλμική βραχυθεραπεία στην Ευρώπη (2,95). Το  $^{106}\text{Ru}$  είναι ένα ισότοπο, με χρόνο ημιζωής 373.6 ημέρες, που διασπάται και εκπέμπει β-ακτινοβολία χαμηλής ενέργειας κατάλληλη για τη θεραπεία περιγεγραμμένων αλλοιώσεων, όπως οι οφθαλμικοί όγκοι (2). Πιο αναλυτικά, κατά την διάσπαση του  $^{106}\text{Ru}$  σε ρόδιο-106 ( $^{106}\text{Rh}$ ), εκπέμπει β-ακτινοβολία με μέγιστη ενέργεια 39 keV, ενώ στην συνέχεια το  $^{106}\text{Rh}$ , με χρόνο ημιζωής 36 δευτερόλεπτα, διασπάται σε παλλάδιο-106 με μέγιστη ενέργεια 3.54 MeV και μέση ενέργεια 1.5 MeV, παρέχοντας την αποτελεσματική θεραπευτική ακτινοβολία. Η γ-ακτινοβολία συνεισφέρει μόνο 1% στη συνολική δόση ακτινοβολίας (96).

Η κατασκευή της ραδιενεργού πλάκας (Εικόνα 9) περιλαμβάνει την ομοιογενή εναπόθεση του ραδιονουκλιδίου  $^{106}\text{Ru}$  σε ένα λεπτό φύλλο αργύρου με ηλεκτρόλυση, και στη συνέχεια τοποθέτηση σε μια ασημένια πλάκα πάχους 0.7 mm, που σφραγίζεται με ένα φύλλο αργύρου 0.1 mm, που βλέπει προς την κατεύθυνση του βολβού του οφθαλμού. Το εσωτερικό κάλυμμα 0.1 mm δεν έχει σχεδόν καμία επίδραση απορρόφησης της β-ακτινοβολίας, ενώ η εξωτερική επιφάνεια 0.7 mm στην κυρτή πλευρά απορροφά περισσότερο από το 95% της ραδιενέργειας, προστατεύοντας τους ιστούς (2,96). Η απόσταση εναπόθεσης του ραδιονουκλιδίου  $^{106}\text{Ru}$  μέχρι το φυσικό άκρο της πλάκας είναι περίπου 0.75 έως 1.0 mm, ανάλογα με το μοντέλο της πλάκας, που σημαίνει ότι υπάρχει ένα ανενεργό τμήμα στο περιφερικό άκρο της πλάκας (97). Η δόση της ακτινοβολίας μειώνεται σημαντικά κοντά στην περιφέρεια της ραδιενεργού πλάκας και εντός περίπου 1 mm από την άκρη της η δόση είναι περίπου 60 – 70% της δόσης ακτινοβολίας που έχει η πλάκα στο κεντρικό τμήμα της (96).

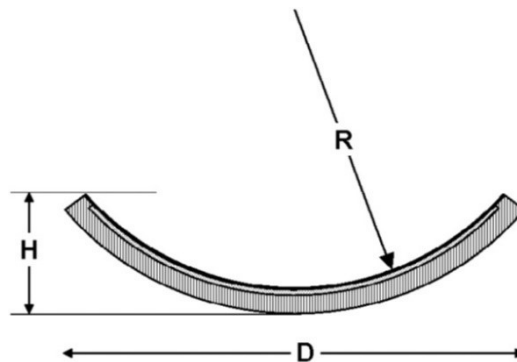


Εικόνα 12. Πλάκα ρουθηνίου, όπου φαίνεται αναλυτικά ο σχεδιασμός, αποτελούμενη από μια ασημένια επίστρωση (silver backing) πάχους 0.7mm, εναπόθεση του ραδιονουκλιδίου  $^{106}\text{Ru}$  σε ένα λεπτό φύλλο αργύρου ( $^{106}\text{Ru}$  coated target foil) πάχους 0.2mm και φύλλο αργύρου (silver window) 0.1mm, που βλέπει προς την κατεύθυνση του βολβού (Eckert & Ziegler BEBIG, Berlin, Germany). (Πηγή: <http://www.brumola.com/wordpress/wp-content/uploads/2018/03/Fact-sheet-Ru-106-Eye-Applicators-Rev.05-English.pdf>)

Μέχρι πρόσφατα δεκατρείς τύποι από οφθαλμικές πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  (Εικόνα 13), διαφορετικού μεγέθους και γεωμετρίας υπήρχαν διαθέσιμες από την εταιρία Eckert & Ziegler BEBIG, για εφαρμογή σε ενδοφθάλμιους όγκους σε διάφορες θέσεις στον οφθαλμό, ακόμα και κοντά στο οπτικό νεύρο, όπου κατάλληλη εγκοπή στην πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  βοηθά για την ακριβή επισκληρική εφαρμογή (97). Οι πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  έχουν εύρος διαμέτρου (D) από 11.6 έως 25.4 mm, συνολικό ύψος (H) από 2.3 έως 8 mm και ακτίνα καμπυλότητας (R) από 12 έως 14 mm. Οι διαθέσιμες πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  περιορίζονται σε 50 κύκλους αποστείρωσης και ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 1 έτος, ενώ η ωφέλιμη διάρκεια χρήσης της πηγής είναι ως 18 μήνες από τις οδηγίες του κατασκευαστή. Μετά από 12 μήνες, η ομάδα θεραπείας θα πρέπει να αξιολογήσει τον ελάχιστο ρυθμό δόσης, για να διασφαλίσει τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης από την ραδιενεργό πλάκα που είναι σε χρήση (97).



Εικόνα 13. Διαφορετικές πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  σε δεκατρείς διαθέσιμους τύπους για βραχυθεραπεία ενδοφθάλμιων όγκων (όπως ρετινοβλαστόματος, μελανώματος χοριοειδούς, ακτινωτού σώματος και ίριδας), σε διαφορετικά μεγέθη και θέσεις, διαθέσιμες από την εταιρία Eckert & Ziegler BEBIG, Berlin, Germany. (Πηγή: [https://www.bebig.com/fileadmin/bebig\\_neu/user\\_uploads/Products/Ophthalmic\\_Brachytherapy/Fact\\_sheet\\_Ru-106\\_Eye\\_Applicators\\_Rev.07\\_English.pdf](https://www.bebig.com/fileadmin/bebig_neu/user_uploads/Products/Ophthalmic_Brachytherapy/Fact_sheet_Ru-106_Eye_Applicators_Rev.07_English.pdf)).



Εικόνα 14. Οι παράμετροι μεγέθους μια πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  διάμετρος  $D$ , ύψος  $H$ , και ακτίνα καμπυλότητας  $R$  (97).

Type	Diameter D (mm)	Height h (mm)	Radius R (mm)
CCX	11.6	2.3	12
CXS*	11.6	2.3	12
CCA	15.3	3.3	12
CCD	17.9	4.3	12
CCB	20.2	5.4	12
CGD	22.3	6.1	13
CCC	24.8	8.0	13
COB	19.8	5.2	12
COD	25.4	7.5	14
COE	19.8	5.2	12
COC	25.4	7.5	14
CIA	15.3	3.3	12
CIB	20.2	5.4	12

\*Active diameter for CXS only 8 mm

**Πίνακας 3.** Οι διαθέσιμες πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  και οι διαστάσεις διαμέτρου D, ύψους H και ακτίνας καμπυλότητας R για τον κάθε τύπο πλάκας.

Οι πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  έχουν από την κατασκευή τους ρυθμό δόσης περίπου 110 mGy/min ή 660 cGy/h σε βάθος 1 mm, ανάλογα με τον τύπο της πλάκας. Η χαμηλή διείσδυση των ηλεκτρονίων όμως οδηγεί σε ταχεία πτώση της δόσης, δηλαδή σε βάθος 3 mm, ο ρυθμός δόσης είναι περίπου 60 mGy/min, σε βάθος 5 mm περίπου 30 mGy/min και περίπου 10 mGy/min σε βάθος 10 mm, που είναι λιγότερο από το 10% του ρυθμού δόσης που έχει σε βάθος 1 mm. Αυτό σημαίνει ότι για να δοθεί η συνήθως προγραμματισμένη δόση των 80 – 100 Gy στην κορυφή του όγκου στην περίπτωση ενός όγκου με ύψος 8 mm, ο σκληρός χιτώνας και η βάση του όγκου θα λάβουν πάνω από 10 φορές περισσότερη ακτινοβολία (96). Καθώς δεν υπάρχει συμφωνημένη μέγιστη δόση ακτινοβολίας για τον σκληρό χιτώνα, έως και 1500 Gy δόση ακτινοβολίας έχουν χορηγηθεί χωρίς νέκρωση του σκληρού χιτώνα (93,98). Συνεπώς, μερικά κέντρα θεραπείας υπολογίζουν μια ελάχιστη δόση 300 – 400 Gy στη βάση του όγκου, ακόμα κι αν η κορυφή του όγκου λάβει περισσότερα από 100 Gy, ενώ για μεγάλου μεγέθους όγκους, άλλα κέντρα υπολογίζουν 1.000 Gy ή ακόμα και μέχρι 1.500

Gy στη βάση, ακόμα κι αν η κορυφή του όγκου θα λάβει λιγότερη από αυτή που θεωρείται ογκοκτόνος δόση (80 – 100 Gy) (96). Τελικός στόχος είναι η ανάπτυξη χοριοειδικής ατροφίας που είναι ορατή εντός 6 μηνών από τη θεραπεία, παρέχοντας έτσι οφθαλμοσκοπική ένδειξη της επαρκούς βραχυθεραπείας (14).

## 5.2. Δοσιμετρία και θεραπευτικό πλάνο

Ο σχεδιασμός του θεραπευτικού πλάνου εκτελείται για την παροχή μιας επιθυμητής ελάχιστης δόσης ακτινοβολίας στο χοριοειδικό μελάνωμα. Η ακριβής δοσιμετρία είναι βασική παράμετρος της θεραπείας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η χορηγούμενη ακτινοθεραπεία στον όγκο θα οδηγήσει στην υποχώρηση του όγκου. Μια διαθέσιμη μέθοδος υπολογισμού της δόσης βασίζεται σε μονοδιάστατες καμπύλες βάθους της δόσης ακτινοβολίας που παρέχονται από τον κατασκευαστή σε συνοδευτικό δελτίο για κάθε πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ . Ο κατασκευαστής παρέχει πιστοποιητικό βαθμονόμησης με τιμές απόλυτου ρυθμού δόσης σε έντεκα σημεία του κεντρικού άξονα και σχετικές τιμές ρυθμού επιφανειακής δόσης σε τριάντα τρία σημεία επιφάνειας κανονικοποιημένες στο σημείο του κεντρικού άξονα και σε βάθος 1 mm (99). Η μέθοδος επιτρέπει την κάλυψη της κορυφής του όγκου με την προβλεπόμενη δόση ακτινοβολίας, αλλά δεν παρέχει πληροφορίες για την πλευρική κάλυψη της επέκτασης του όγκου.

Ένα πιο εξελιγμένο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, είναι το Plaque Simulator™, το οποίο αναπτύχθηκε στο Πανεπιστήμιο της Νότιας Καλιφόρνια από τον Melvin A. Astrahan σε συνεργασία με την εταιρία BEBIG (BEBIG GmbH, Βερολίνο, Γερμανία). Το πρόγραμμα βασίζεται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας για τις οφθαλμικές πλάκες COMS  $^{125}\text{I}$  και έχει προσαρμοστεί για τον υπολογισμό της κατανομής της δόσης στις πλάκες  $^{106}\text{Ru}$ . Οι πλάκες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως πλάκες με ισότοπα μεγάλης διάρκειας ζωής ( $^{60}\text{Co}$  και  $^{106}\text{Ru}$ ) και πλάκες που προορίζονται για χρήση με ραδιοϊσότοπα που τοποθετούνται προσωρινά ( $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  ή  $^{125}\text{I}$ ). Το πρόγραμμα διαθέτει αρχείο με τις πηγές ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται συχνά και συνήθεις τύπους πλακών, αλλά επίσης επιτρέπει στον χρήστη να δημιουργήσει νέα μοντέλα πλακών ή/και πηγών ή να τροποποιήσει τα υπάρχοντα. Η αρχή του συστήματος συντεταγμένων της πλάκας είναι το κέντρο της σφαίρας στην οποία εφαρμόζεται η πλάκα. Οι παράμετροι της πλάκας που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν το πάχος της πλάκας στον κεντρικό άξονα, τις



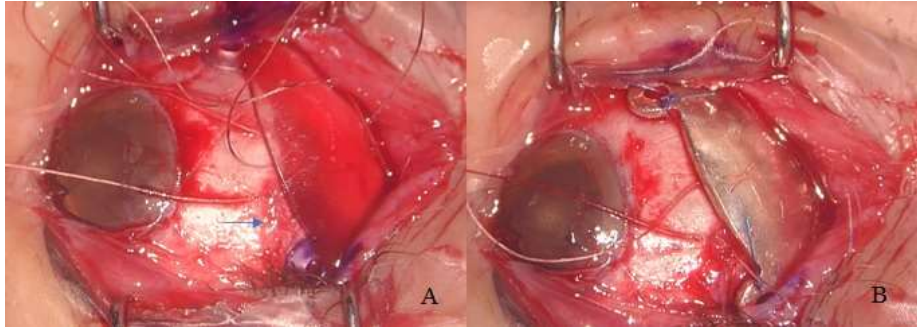
διαστάσεις και τις θέσεις των οπών συρραφής (eyelets) της πλάκας και ένα πίνακα με ακτίνες καμπυλότητας που προσεγγίζουν την περίμετρο του μεταλλικού κελύφους. Η θέση του όγκου και οι οφθαλμικές διαστάσεις, όπως η διάμετρος του φακού, του σκληροκερατοειδούς ορίου και του ισημερινού, και το πρόσθιο-οπίσθιο μήκος του οφθαλμού, μπορεί να καθοριστούν από τον χρήστη από πληροφορίες που αποκτήθηκαν από απεικονιστικές μεθόδους, όπως η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία ή/και εικόνες υπερήχων. Επίσης, ο χρήστης μπορεί να καθορίσει τη θέση της πλάκας στον οφθαλμό, με βάση και την θέση του όγκου. Το λογισμικό του Plaque Simulator™ μπορεί να συνθέσει ένα ψηφιοποιημένο φωτογραφικό μοντάζ του οπίσθιου ημισφαιρίου με φωτογραφίες βυθού και υπολογιστικής τομογραφίας του οφθαλμού, για να εκτιμηθεί το μέγεθος και η θέση των όγκων που βρίσκονται στον βυθό. Αυτό μειώνει την ανακρίβεια των σχεδιαγραμμάτων του βυθού που σχεδιάζονται χειρόγραφα από τον εξεταστή, σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η ακρίβεια της δόσης ακτινοβολίας προς την κορυφή του όγκου, σε σχέση με παράπλευρη βλάβη από ακτινοβόληση προς την ωχρά κηλίδα και άλλα σημαντικά σημεία του οφθαλμού (100). Επίσης, το λογισμικό μπορεί να παρέχει μια εξαιρετικά ακριβή εκτίμηση της θέσης και της απόστασης, σε σχέση με τον όγκο και την ανατομία του οφθαλμού, που θα τοποθετηθούν τα ράμματα καθήλωσης της πλάκας στον σκληρό. Αυτό βοηθά σημαντικά στην τεχνική τοποθέτησης της πλάκας, ειδικά όταν ο όγκος είναι οπίσθιος και δεν μπορεί να φωτιστεί διεγχειρητικά (100). Συνολικά, πρόκειται για ένα εξαιρετικά βοηθητικό λογισμικό στον υπολογισμό της δοσιμετρίας ειδικά εφόσον καταχωρηθούν κατάλληλες και ακριβείς πληροφορίες σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του όγκου.

### **5.3. Τοποθέτηση πλάκας Ρουθηνίου-106 (<sup>106</sup>Ru)**

Η ακριβής μέτρηση των διαστάσεων του όγκου είναι πολύ σημαντική για την επιλογή του κατάλληλου μεγέθους και σχήματος της πλάκας <sup>106</sup>Ru και για τον υπολογισμό της δόσης ακτινοβολίας και του χρόνου χορήγησης. Το επόμενο σημαντικό στάδιο της θεραπείας είναι η τοποθέτηση της πλάκας που γίνεται χειρουργικά στον σκληρό χιτώνα του οφθαλμού πάνω από τον υπο θεραπεία όγκο, είτε με τοπική είτε με γενική αναισθησία (96). Περιτομή του επιπεφυκότα μερική ή κατά 360°, χρησιμοποιείται για την αποκάλυψη του σκληρού χιτώνα στην περιοχή του όγκου. Αν είναι απαραίτητο, ένας ή περισσότεροι υπερκείμενοι εξοφθαλμοί μύες

μπορεί να χρειαστούν διατομή από την κατάφυση, αφού μετρηθεί η απόσταση από τον κόμπο των ραμμάτων μέχρι το σκληροκερατοειδές όριο, για να γίνει τοποθέτηση της πλάκας απευθείας πάνω στον σκληρό χιτώνα. Ο βολβός στρέφεται στην κατάλληλη θέση και φωτίζεται διαμέσου της κόρης ή του σκληρού αντιδιαμετρικά, ενώ η σκιά του όγκου σημειώνεται στην επιφάνεια του σκληρού χιτώνα. Στην περίπτωση μικρών οπίσθιων όγκων ή μελανωμάτων με ήπια μελάγχρωση τα όρια του όγκου μπορούν να σημειωθούν καλύτερα χρησιμοποιώντας διόφθαλμη έμμεση οφθαλμοσκόπηση σε συνδυασμό με σκληρική πίεση με πίεστρο (92). Στη συνέχεια, ο σχεδιασμός της τοποθέτησης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  γίνεται με τη βοήθεια μιας μεταλλικής πλάκας (silver dummy plaque) που δεν ακτινοβολεί, πανομοιότυπου μεγέθους και σχήματος με την ακτινοβόλουσα πλάκα ή με ένα πλαστικό διαφανές πρότυπο (transparent dummy plaque). Η δοκιμαστική πλάκα κεντράρεται και σημειώνεται η θέση που θα γίνει η τοποθέτηση των ραμμάτων για την καθήλωση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  (Εικόνα 15Α). Αρκετοί ειδικοί χρησιμοποιούν διεγχειρητικό υπερηχογράφημα για να επιβεβαιώσουν την τοποθέτηση της δοκιμαστικής ή της ραδιενεργού πλάκας, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν μετεγχειρητικό υπερηχογράφημα, καθώς οι κινήσεις των οφθαλμών, οι μύες και το οπτικό νεύρο μπορούν να μετατοπίσουν ελαφρά την πλάκα (96,101,102). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η γεωγραφική παρεκτόπιση της πλάκας είναι από τις κύριες αιτίες αποτυχίας της θεραπείας, η χρήση υπερηχογραφήματος έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι βελτιώνει τα ποσοστά επικέντρωσης στην τοποθέτηση της πλάκας και συνεπώς μειώνει τα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας (92,103). Σημαντικό είναι να αποφευχθεί η κλίση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ , ειδικά στους παραθηλαίους όγκους, επειδή ο ιστός μπορεί να εγκλωβιστεί μεταξύ της πλάκας και του σκληρού χιτώνα και να μετατοπίσει την πλάκα, για το λόγο αυτό ένα κάθετο ράμμα τύπου «mattress» βοηθά στην αποτροπή απόκλισης της πλάκας μακριά από τον σκληρό χιτώνα (93,104). Όταν ο όγκος βρίσκεται κοντά στην ωχρά ή το οπτικό νεύρο, προκειμένου να προστατευθεί η όραση, οι πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  μπορούν να τοποθετηθούν έκκεντρα σε σχέση με τον όγκο, ευθυγραμμίζοντας το οπίσθιο άκρο της πλάκας με το οπίσθιο περιφερικό όριο του όγκου, μια μεθοδολογία που βασίζεται στην πλάγια διασπορά της ακτινοβολίας για να επιτευχθεί ακτινοβόληση των ορίων του όγκου, με καλό αποτέλεσμα στον έλεγχο του όγκου (96,105,106). Όταν η πλάκα τοποθετηθεί, τυχών μύες που είχαν αποκοπεί επανατοποθετούνται και τέλος γίνεται συρραφή του επιπεφυκότα. Όταν χορηγηθεί η συνταγογραφούμενη δόση ακτινοθεραπείας, συνήθως μετά από 2 – 7 ημέρες, η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  αφαιρείται με μια δεύτερη επέμβαση (93). Ο ασθενής εξετάζεται ξανά μετά από

μερικές εβδομάδες, αλλά η ανταπόκριση του όγκου στην ακτινοβολία μπορεί να φανεί και να αξιολογηθεί μετά από 2 – 3 μήνες. Η οφθαλμολογική παρακολούθηση του ασθενούς γίνεται εφόρου ζωής κάθε 6 μήνες (96).



*Εικόνα 15. Α) Τοποθέτηση δοκιμαστικής πλάκας (transparent dummy plaque) που δεν ακτινοβολεί, η οποία κεντράρεται και σημειώνεται η θέση που θα γίνει η τοποθέτηση των ραμμάτων για την καθήλωση της πλάκας 106Ru. Το βέλος δείχνει την κατάφυση του μύος που χρειάστηκε διατομή για να εφαρμοστεί η δοκιμαστική πλάκα. Β) Τοποθέτηση πλάκας 106Ru και συρραφή στον σκληρό μέχρι να ολοκληρωθεί η προβλεπόμενη δόση ακτινοβολίας. [Εικόνα από το Ιατρικό Αρχείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, αναπαράγεται με σχετική άδεια και συγκατάθεση του ασθενούς].*

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 6. Εισαγωγή

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετάται ο σχεδιασμός της βραχυθεραπείας με ραδιενεργό πηγή  $^{106}\text{Ru}$ , ώστε να τροποποιηθούν παράμετροι στον προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό πλάνο που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της θεραπείας. Η εργασία αποτελείται από τρεις επιμέρους ερευνητικές μελέτες. Η πρώτη μελέτη αφορά το εξατομικευμένο πλάνο δοσιμετρίας στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ , με βάση ανατομικές παραμέτρους του βολβού που προέρχονται από την προεγχειρητική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία. Βασικό αντικείμενο της παραπάνω έρευνας είναι ο έλεγχος την αποτελεσματικότητας του σχεδιασμού της θεραπείας, σύμφωνα με τη γεωμετρική ανατομία των οφθαλμών και τα χαρακτηριστικά του όγκου με βάση το λογισμικό PlaqueSimulator™. Η δεύτερη μελέτη αφορά την δυνατότητα δημιουργίας εικόνων σύζευξης από μαγνητική τομογραφία (προεγχειρητικά) και αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας (dual-energy CT) με την ραδιενεργό πλάκα τοποθετημένη στον οφθαλμό, ώστε από την απεικόνιση να μελετηθεί και να αναλυθεί η ακρίβεια της τοποθέτησης της πλάκας σε σχέση με το προεγχειρητικό πλάνο. Η τρίτη μελέτη είναι προστάδιο της δεύτερης μελέτης, όπου εργαστηριακά διερευνήθηκε η απεικόνιση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  με αξονική τομογραφία. Διαφορετικά πρωτόκολλα απεικόνισης για τον έλεγχο της μετεγχειρητικής θέσης της ραδιενεργού πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  στον αξονικό τομογράφο διπλής ενέργειας μελετήθηκαν πειραματικά και καθιερώθηκε το κατάλληλο πρωτόκολλο που θα έχει την καλύτερη δυνατή απεικονιστική πληροφορία.

## **7. Εξατομικευμένη δοσιμετρία στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με πλάκα $^{106}\text{Ru}$ , βασισόμενη σε ανατομικές παραμέτρους του οφθαλμού, που προέρχονται από απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία**

### **7.1. Σκοπός**

Ο στόχος της μελέτης είναι να προσδιοριστεί το δοσιμετρικό σφάλμα όταν η δοσιμετρία για το σχεδιασμό της βραχυθεραπείας με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  βασίζεται στο προεπιλεγμένο πρότυπο οφθαλμικό μοντέλο, δηλαδή η εσωτερική ακτίνα καμπυλότητας να είναι ίση με την εσωτερική ακτίνα καμπυλότητας της χρησιμοποιούμενης πλάκας, και όχι στα ακριβή γεωμετρικά χαρακτηριστικά του βολβού και του όγκου για τον κάθε ασθενή.

### **7.2. Υλικό και Μέθοδος**

Τριάντα ασθενείς με ενδοφθάλμιους όγκους (μελάνωμα χοριοειδούς και αγγειοϋπερπλαστικοί όγκοι αμφιβληστροειδούς), υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βραχυθεραπεία πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  στο Οφθαλμολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Όλοι ασθενείς ήταν άνω των 18 ετών και αφού έλαβαν κατάλληλη ενημέρωση, έδωσαν γραπτή συγκατάθεση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος και τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Η δόση ακτινοβολίας στόχου για την κορυφή του όγκου ήταν 100 Gy για το μελάνωμα και 120 Gy για τους αγγειοϋπερπλαστικούς όγκους. Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν από τον ίδιο έμπειρο Οφθαλμίατρο Ογκολόγο και Καθηγητή Οφθαλμολογίας στο Πανεπιστήμιο Κρήτης (Ε.Δ.). Ο διεγχειρητικός εντοπισμός του όγκου πραγματοποιήθηκε τόσο με διακορικό φωτισμό όσο και με διεγχειρητικό υπερηχογράφημα Β-σάρωσης (DGH scanmate B, DGH Technology, Inc, Exton, PA) από τον ίδιο έμπειρο χειρουργό. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και το μέγεθος και η θέση του όγκου παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στον πίνακα φαίνεται η κατανομή των ασθενών της μελέτης σε δύο ομάδες, όπου στην ομάδα 1 συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στην περιοχή του όγκου μικρότερη από 12 mm, ενώ στην ομάδα 2 οι ασθενείς με ακτίνα καμπυλότητας μεγαλύτερη από 12 mm.

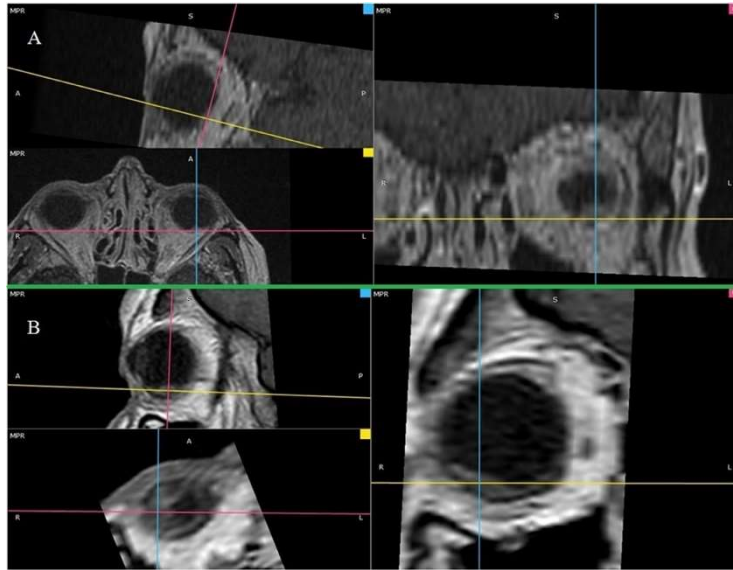
Ασθενείς	Φύλο		Ηλικία (mean ± SD; years )	Διάγνωση		Θέση του όγκου			Διάμετρος όγκου (mean ± SD; mm)	Ύψος όγκου (mean ± SD; mm)	Ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού στην θέση του όγκου (mean ± SD; mm)
	Ανδρες	Γυναίκες		Μελάνωμα χοριοειδούς	Αγγειοϋπερπλαστικός όγκος	Πρόσθια	Κεντρική	Οπίσθια			
Ομάδα 1											
16	5	11	59.13 ± 17.97	14	2	1	8	7	8.39 ± 1.92	4.23 ± 1.35	11.43 ± 0.27
Ομάδα 2											
14	6	8	61.79 ± 16.24	13	1	1	5	8	8.88 ± 1.68	4.18 ± 1.17	12.63 ± 0.22

Μέση τιμή (mean), Τυπική απόκλιση (SD), έτη (years), χιλιοστά του μέτρου (mm)

**Πίνακας 4.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, μέγεθος και θέση των όγκων.

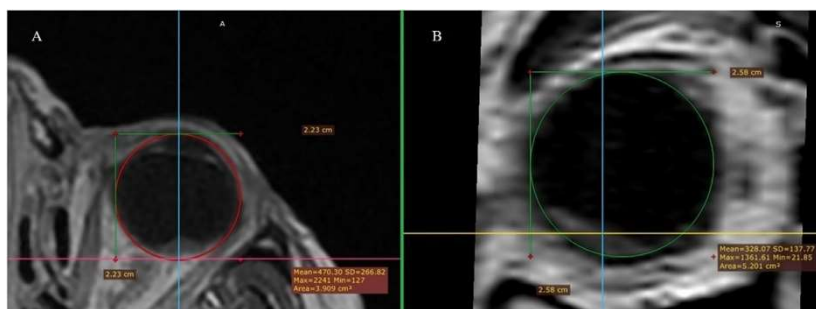
### 7.3. Γεωμετρική προσέγγιση των οφθαλμών

Μαγνητική τομογραφία κόγχων πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς πριν από τη θεραπεία, για την καταγραφή των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των οφθαλμών, καθώς και του μεγέθους και της θέσης του όγκου. Η σάρωση μαγνητικής τομογραφίας πραγματοποιήθηκε με ένα κλινικό σύστημα υπεραγωγίμης απεικόνισης ολόκληρου του σώματος με πεδίο 1.5 T (MAGNETOM Sonata/Vision, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), εξοπλισμένο με πηνία υψηλής απόδοσης (Gradient strength: 40 mT/m, Slew rate: 200 mT/m /ms) και πηνίο κεφαλή δύο στοιχείων κυκλικά πολωμένης διάταξης. Από όλους τους ασθενείς ζητήθηκε να διατηρήσουν την κύρια θέση του βλέμματος κατά τη σάρωση, με κλειστούς οφθαλμούς για σταθερή χωρική καταγραφή των βολβών, αν και οι οφθαλμοί βρισκόταν στο κέντρο του ανοίγματος του μαγνητικού τομογράφου (bore) για να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της παραμόρφωσης. Οι αλληλουχίες που έγιναν ήταν T1 ακολουθία, T2 ακολουθία, DWI, T1 ενίσχυση αντίθεσης με ενδοφλέβιο γαδολίνιο και ακολουθία με καταστολή του σήματος του λιπώδη ιστού (STIR). Οι τομές ήταν πάχους 1 mm και ήταν διαθέσιμο το εγκάρσιο, στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο. Οι εικόνες DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) εξήχθησαν στο πρόγραμμα επεξεργασίας απεικόνισης RadiAnt™ DICOM Viewer στο λογισμικό 2020.2.3 (Medixant, Poznan, Poland). Οι οφθαλμικές διαστάσεις συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου προς τον οπίσθιο άξονα του οφθαλμού και η διάμετρος του βολβού στον ισημερινό μετρήθηκαν σε κάθε οφθαλμό που θα υποβαλλόταν σε θεραπεία. Κάθε απεικόνιση του βολβού με ενδοφθάλμιο όγκο ανακατασκευάστηκε με το εργαλείο 3DMultiplanar reconstruction (MPR) (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Μαγνητική τομογραφία οφθαλμού με όγκο χοριοειδούς που αντιστοιχεί σε ασθενή της Ομάδας 1 (A) και της Ομάδας 2 (B), ανακατασκευασμένη με εργαλείο 3D Multiplanar Reconstruction (MPR) για να παρουσιαστεί σε αξονικό, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο.

Η τομή με την απεικόνιση του οφθαλμού και του όγκου στην μέγιστη διάσταση επιλέχθηκε και στη συνέχεια ένας κύκλος εφαρμόστηκε εφαπτομενικά στο εξωτερικό τμήμα του όγκου για να μετρηθεί η καμπυλότητα του σκληρού (ακτίνα καμπυλότητας - R) στην περιοχή του όγκου (Εικόνα 17). Το ίδιο εργαλείο 3D MPR χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της χορδής του όγκου (μεταξύ των δύο άκρων της βάσης) στην τομή με την μέγιστη διάσταση του οφθαλμού και του όγκου.



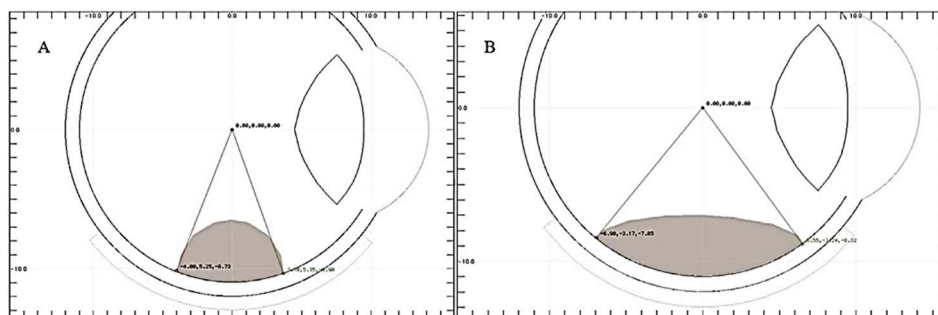
Εικόνα 17. Η τομή με την μέγιστη διάσταση του οφθαλμού και του όγκου επιλέχθηκε και στη συνέχεια ένας κύκλος εφαρμόστηκε εφαπτομενικά στο εξωτερικό τμήμα του όγκου για τη μέτρηση της καμπυλότητας του σκληρού (ακτίνα καμπυλότητας - R) στην περιοχή του όγκου όπως φαίνεται για ασθενή της Ομάδας 1 (A) και της Ομάδας 2 (B).

Για να εκτιμηθεί η μεταβλητότητα των μετρήσεων του κάθε παρατηρητή αλλά και μεταξύ των παρατηρητών στον προσδιορισμό της ακτίνας καμπυλότητας του



σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου, ελήφθησαν δύο μετρήσεις για κάθε οφθαλμό που υποβλήθηκε σε θεραπεία από τον κάθε ένα από τους δύο ανεξάρτητους παρατηρητές.

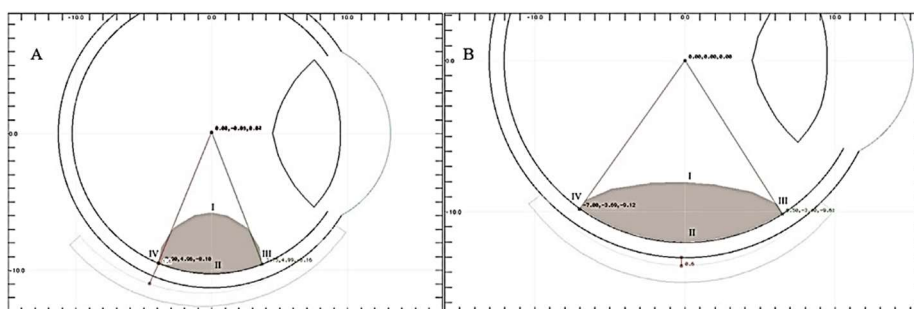
Η ραδιενεργός πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  τύπου CCB (Eckert and Ziegler BEBIG, Berlin, Germany) χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης (Εικόνα 18). Στις αποκλίσεις που παρουσιάζει η δοσιμετρία για τις πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  εμπεριέχεται η αβεβαιότητα μέτρησης που προσδιορίζεται από τον κατασκευαστή περίπου στο 20%, ενώ η δοσιμετρία σε βάθος 1 mm έχει εκτιμηθεί σε ένα εύρος τυπική απόκλισης μέτρησης από 10% έως 14% ανάλογα με την πηγή (97,107). Επιπλέον, όπως είχε αναφερθεί παραπάνω ο ρυθμός δόσης του  $^{106}\text{Ru}$  κατά το χρόνο κατασκευής είναι περίπου 110 mGy/min ή 600 cGy/h σε βάθος 1 mm, με τις τιμές αυτές να ποικίλλουν για τους διαφορετικούς τύπους πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  (96). Το φύλλο δεδομένων βαθμονόμησης για το Plaque Simulator που παρέχεται από τον κατασκευαστή, επαληθεύτηκε για κάθε πλάκα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Γέλη ισοδύναμη του μαλακού ιστού με πυκνότητα 1,03 g/cm<sup>3</sup> (CIVCO Medical Solutions, IA) και δοσίμετρα θερμοφωταύγειας (TLD100H, Harshaw, OH) χρησιμοποιήθηκαν για την επαλήθευση του ρυθμού δόσης κατά μήκος του κεντρικού άξονα της πλάκας.



Εικόνα 18. Προσομοίωση δοσιμετρίας για έναν τυπικό (μη – εξατομικευμένες παράμετροι) οφθαλμό σε λογισμικό Plaque Simulator™, στο οποίο εισάγονται οι παράμετροι κάθε όγκου, όπως στην εικόνα για ασθενή της Ομάδας 1 (A) και της Ομάδας 2 (B), που δείχνει την εφαρμογή πλάκας CCB στην επιφάνεια του σκληρού χιτώνα.

Η CCB πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  έχει μια σφαιρική κοίλη επιφάνεια σε σχήμα κελύφους, με διάσταση 20.2 mm και 12 mm εσωτερική ακτίνα καμπυλότητας (108,109). Καθώς η πλάκα έχει σταθερή καμπυλότητα, η διαμόρφωση της πλάκας στην επιφάνεια του σκληρού χιτώνα εξαρτάται από τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του βολβού στο σημείο του όγκου. Η καμπυλότητα του σκληρού χιτώνα στην περιοχή εφαρμογής της πλάκας

μπορεί να είναι μεγαλύτερη, μικρότερη ή ίση με την καμπυλότητα της χρησιμοποιούμενης πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ . Σε περίπτωση ίσης ακτίνας καμπυλότητας η εφαρμογή στον σκληρό χιτώνα είναι ιδανική. Εάν η ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα ήταν μικρότερη (Ομάδα 1) από την εσωτερική ακτίνα καμπυλότητας της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  (Εικόνα 19Α, Παράρτημα – Εφαρμογή Α), τότε ενώ το πρόσθιο τμήμα της πλάκας καθηλώνεται με ράμμα στις οπές (eyelets), το οπίσθιο τμήμα υπερτίθεται κατά απόσταση  $d_{P2}$  (Q2-P1, Παράρτημα - Εφαρμογή Α). Εάν η ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα είναι μεγαλύτερη (Ομάδα 2) από την ακτίνα της πλάκας (Εικόνα 19B, Παράρτημα – Εφαρμογή Β), τα περιθώρια της πλάκας εφάπτονται με τον σκληρό χιτώνα, ενώ το κεντρικό τμήμα υπερτίθεται κατά μέγιστη απόσταση  $d_M$  (Παράρτημα – Εφαρμογή Β). Η γεωμετρική προσέγγιση που αναφέρεται παραπάνω και παρουσιάζεται αναλυτικά στο Παράρτημα, αναπτύχθηκε από Καθηγητή (Α.Κ.) του τμήματος Μαθηματικών και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Κρήτης.



Εικόνα 19. Προσομοίωση δοσιμετρίας για τους ίδιους ασθενείς όπως στην εικόνα 18, συμπεριλαμβανομένης της ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα που είναι (Α) μικρότερη από την εσωτερική ακτίνα της πλάκας (Ομάδα 1) με το πρόσθιο τμήμα της πλάκας καθηλωμένο με ράμμα, ενώ το οπίσθιο τμήμα υπερτίθεται σε απόσταση  $d_{P2} = 0.6 \text{ mm}$  (αφαιρώντας το πάχος του σκληρού χιτώνα  $1 \text{ mm}$ ) και (Β) μεγαλύτερη από την εσωτερική ακτίνα της πλάκας (Ομάδα 2) με τα περιθώρια της πλάκας να εφάπτονται στον σκληρό χιτώνα, ενώ το κεντρικό τμήμα υπερτίθεται κατά μέγιστη απόσταση  $d_M = 0.6 \text{ mm}$ . Στις εικόνες σημειώνονται τα τέσσερα σημεία ενδιαφέροντος (POI – Points of Interest) I) η κορυφή του όγκου, II) το κεντρικό σημείο του σκληρού χιτώνα κάτω από την πλάκα και III) το πρόσθιο και IV) οπίσθιο όριο του όγκου, όπου υπολογίστηκε η χορήγηση δόσης ακτινοβολίας.

## 7.5. Πρωτόκολλο δοσιμετρίας

Σε όλους τους ασθενείς, η μελέτη σχεδιασμού της δοσιμετρίας πραγματοποιήθηκε από έμπειρο Φυσικό (Κ.Π.), Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Κρήτης στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

χρησιμοποιώντας το λογισμικό Plaque Simulator™, (v 5.3.9; Eye Physics LLC, Los Alamitos, CA). Το λογισμικό χρησιμοποιεί τα δοσιμετρικά δεδομένα που παρέχονται από τον κατασκευαστή της πλάκας και πληροφορίες σχετικά με τις διαστάσεις του οφθαλμού και του όγκου καθώς και τη θέση του όγκου όπως καταγράφονται με τη βυθοσκόπηση και τις απεικονιστικές μεθόδους όπως το υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία και η αξονική τομογραφία. Στη συνέχεια, με βάση αυτά τα δεδομένα δημιουργεί μια τρισδιάστατη προσομοίωση του οφθαλμού, του όγκου και της πλάκας και παρέχει πληροφορίες για τις δοσιμετρικές και ανατομικές παραμέτρους (110). Το διάγραμμα του βυθού όπου σχεδιάζεται η θέση του όγκου και πληροφορίες για το μήκος, το πλάτος και το ύψος της κορυφής του όγκου παρασχέθηκαν από τον Οφθαλμίατρο Ογκολόγο που πραγματοποίησε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για το πλάνο της δοσιμετρίας. Το πρώτο βασίστηκε στη χρήση των τυπικών διαστάσεων του οφθαλμού (μη-εξατομικευμένες παράμετροι) που υπάρχουν προεπιλεγμένες στο λογισμικό σχεδιασμού θεραπείας Plaque Simulator™ (standard model plaque simulator, SM-PS) με τις παραμέτρους της πλάκας CCB που χρησιμοποιήθηκε. Οι προεπιλεγμένες διαστάσεις του λογισμικού αντιστοιχούν σε διάμετρο ισημερινού 24 mm (δηλαδή ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα 12 mm) και αξονική πρόσθια προς οπίσθια διάσταση 26.2 mm. Το δεύτερο πλάνο δοσιμετρίας βασίστηκε στη γεωμετρική προσέγγιση των οφθαλμών (MRI-PS), όπου η ακτίνα καμπυλότητας του ισημερινού και ο πρόσθιο-οπίσθιος άξονας εισήχθησαν σύμφωνα με τις ειδικές για τον ασθενή μετρήσεις από την μαγνητική τομογραφία. Συγκεκριμένα, μετρήθηκε η ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου. Μια τέλεια εφαρμογή της πλάκας πάνω από τον όγκο θεωρήθηκε σε όλους τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, η τοποθέτηση κατά την οποία το κέντρο της πλάκας βρισκόταν σε στοίχιση πάνω από την κεντρική περιοχή του όγκου.

Αναλυτικότερα, για οφθαλμούς με ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού μικρότερη από 12 mm (Ομάδα 1) η πλάκα ήταν εφαπτομενικά τοποθετημένη προς τα εμπρός, στα σημεία συρραφής. Έτσι, η θέση της πλάκας στο λογισμικό Plaque Simulator™ προσαρμόστηκε εφαρμόζοντας μια γωνιακή παρεκτόπιση, σε σχέση με τον τυπικό προσανατολισμό, για προσαρμογή σε μια πιθανή κλίση του οπίσθιου τμήματος της πλάκας από τον σκληρό χιτώνα, σύμφωνα με την υπολογισμένη απόσταση  $d_{p2}$  (Εικόνα 19Α). Το πρόσθιο τμήμα της πλάκας έχει συρραφεί στην επιφάνεια του σκληρού

χιτώνα, ενώ υπάρχει πιθανή κλίση του οπίσθιου τμήματος ανάλογα με την απόκλιση της ακτίνας καμπυλότητας του οφθαλμού από την ακτίνα καμπυλότητας της πλάκας. Από την άλλη πλευρά, για οφθαλμούς με ακτίνα σκληρού χιτώνα πάνω από 12 mm (Ομάδα 2) το κεντρικό τμήμα υπερτίθεται κατά απόσταση  $d_M$  και αντίστοιχα η θέση της πλάκας προσαρμόστηκε εφαρμόζοντας μια παρεκτόπιση στο λογισμικό Plaque Simulator™ σύμφωνα με την απόσταση  $d_M$  (Εικόνα 19B). Επιπλέον, προσδιορίστηκε η δόση που χορηγήθηκε σε τέσσερα σημεία ενδιαφέροντος (POIs), δηλαδή την κορυφή του όγκου, το κεντρικό σημείο του σκληρού χιτώνα κάτω από την πλάκα και τα πρόσθια και οπίσθια όρια του όγκου (Εικόνα 19). Τέλος, υπολογίστηκε η απόκλιση δόσης μεταξύ της δοσιμετρίας του SM-PS και MRI-PS για τα τέσσερα σημεία ενδιαφέροντος.

## 7.6. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό IBM® SPSS® Statistics έκδοση 20 (SPSS software, version 20, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Shapiro-Wilk. Οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών περιγράφονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  SD). Οι ποιοτικές μεταβλητές συνοψίστηκαν ως τιμή και ποσοστό. Η γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της απόκλισης της ειδικής για κάθε οφθαλμό ακτίνας καμπυλότητας από την σταθερή ακτίνα καμπυλότητας της πλάκας και της υπερεκτίμησης της δόσης στα σημεία ενδιαφέροντος, όταν υπολογίστηκε με βάση το προεπιλεγμένο μοντέλο οφθαλμού στο σχεδιασμό θεραπείας (SM-PS). Η τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε ως ένδειξη στατιστικής σημαντικότητας. Η μεταβλητότητα των εκτιμήσεων του ίδιου και μεταξύ των παρατηρητών αξιολογήθηκε με βάση τον συντελεστή μεταβλητότητας (CV – coefficient of variation) και τον συντελεστή ενδοταξικής συσχέτισης (ICC – intraclass correlation coefficient). Ο συντελεστής CV υπολογίστηκε ως απόλυτη διαφορά διαιρεμένη με τον μέσο όρο και καταγράφεται ως ποσοστό, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, και ο συντελεστής ICC καταγράφεται με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) (111).

## 7.7. Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 30 ασθενείς, 19 γυναίκες (63%) και 11 άνδρες (37%). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία βραχυθεραπείας με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ , 27 (90%) για μελάνωμα χοριοειδούς και 3 (10%) για αγγειοϋπερπλαστικούς όγκους αμφιβληστροειδούς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $60 \pm 17$  έτη (εύρος, 23 – 85). Στην ομάδα 1, συμπεριλήφθηκαν 16 ασθενείς (11 γυναίκες και 5 άνδρες) με μέση ακτίνα καμπυλότητας σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου  $11.43 \pm 0.27$  mm (εύρος, 10.90 – 11.95 mm). Στην ομάδα 2, συμπεριλήφθηκαν 14 ασθενείς (8 γυναίκες και 6 άνδρες) με μέση ακτίνα σκληρού χιτώνα  $12.63 \pm 0.22$  mm (εύρος, 12.35 – 13.05 mm). Το διάστημα μεταξύ της εξωτερικής επιφάνειας του σκληρού χιτώνα και της εσωτερικής επιφάνειας της πλάκας ήταν  $0.48 \pm 0.22$  mm (εύρος, 0.10 – 1.00 mm) και  $0.36 \pm 0.11$  mm (εύρος, 0.21 – 0.57 mm) για την ομάδα 1 και 2, αντίστοιχα.

Η δόση της ακτινοβολίας που χορηγείται σε όλα τα σημεία ενδιαφέροντος βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις που υπολογίστηκαν βάσει του πλάνου δοσιμετρίας SM-PS, όταν ελήφθη υπόψη η ειδική για τον ασθενή καμπυλότητα του σκληρού χιτώνα (πλάνο δοσιμετρίας MRI-PS). Η δόση της κορυφής του όγκου βρέθηκε να είναι χαμηλότερη κατά  $8.1\% \pm 4.1\%$  (εύρος, 0.9 – 15.3%) και  $13.5\% \pm 4.3\%$  (εύρος, 7.1 – 22.3%) στις ομάδες 1 και 2, αντίστοιχα. Η δόση του κεντρικού τμήματος του σκληρού χιτώνα βρέθηκε να είναι χαμηλότερη κατά  $8.1\% \pm 3.8\%$  (εύρος, 0.9 – 13.2%) και  $15.1\% \pm 5.0\%$  (εύρος 7.6 – 24.4%) στις ομάδες 1 και 2, αντίστοιχα. Στο πρόσθιο όριο του όγκου η δόση βρέθηκε χαμηλότερη κατά  $1.5\% \pm 2.8\%$  (εύρος, 5.4% – 5.7%) και  $11.6\% \pm 5.3\%$  (εύρος, 0.5 – 19.4%), και στο οπίσθιο όριο όγκου κατά  $16.6\% \pm 7.5\%$  (εύρος, 1.3 – 36.4%) και  $12.6\% \pm 4.5\%$  (εύρος, 6.5 – 20.0%) στην ομάδα 1 και την ομάδα 2, αντίστοιχα.

Για την ομάδα 1, η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ της διαφοράς της ακτίνας του σκληρού στη θέση του όγκου από την ακτίνα της πλάκας και της διαφοράς της δοσιμετρίας SM-PS από MRI-PS παρουσίασε σημαντική συσχέτιση για την κορυφή του όγκου ( $r = 0.839$ ,  $p < 0.001$ ), την κεντρική περιοχή του σκληρού ( $r = 0.734$ ,  $p = .001$ ), το πρόσθιο όριο του όγκου ( $r = 0.677$ ,  $p = .004$ ) και το οπίσθιο όριο του όγκου ( $r = 0.886$ ,  $p < 0.001$ ). Ομοίως, στην ομάδα 2, η διαφορά της ακτίνας καμπυλότητας βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τη διαφορά δόσης στην κορυφή του όγκου ( $r = 0.945$ ,  $p < 0.001$ ), στην κεντρική περιοχή του σκληρού ( $r = 0.978$ ,  $p <$

0.001), στο πρόσθιο όριο του όγκου ( $r = 0.797$ ,  $p = .001$ ) και στο οπίσθιο όριο του όγκου ( $r = 0.820$ ,  $p < .001$ ).

Οι τιμές του συντελεστή CV για τις μετρήσεις του ίδιου και μεταξύ των παρατηρητών της ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού ήταν 2.2% και 2.3%, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι τιμές του συντελεστή ICC ήταν 0.949 (0.893 – 0.976, CI) για τον ίδιο παρατηρητή και 0.948 (0.892 – 0.975, CI) για μετρήσεις μεταξύ των παρατηρητών, αντίστοιχα.

## **7.8. Συζήτηση αποτελεσμάτων**

Ο συμβατικός σχεδιασμός της οφθαλμικής βραχυθεραπείας χρησιμοποιεί μετρήσεις του όγκου, όπως το ύψος της κορυφής και η βασική διάμετρος, που συνήθως προέρχονται από υπερηχογραφική απεικόνιση, η θέση του όγκου από φωτογραφίες βυθού και διάγραμμα βυθού καθώς και το μέγεθος του οφθαλμού, που προέρχεται από την προεγχειρητική απεικόνιση (αξονική ή μαγνητική τομογραφία) (112–114). Ωστόσο, πολλές πηγές σφαλμάτων μπορεί να προκύψουν από αυτή τη μεθοδολογία, συμπεριλαμβανομένων (1) οι μερκατορικές παραμορφώσεις και την γεωμετρική παραμόρφωση του οφθαλμού καθώς η θέση του όγκου απομακρύνεται από τον οπίσθιο πόλο και (2) η λανθασμένη χειρουργική τοποθέτηση ή μετεγχειρητική μετατόπιση της πλάκας. Όλα τα παραπάνω αποτελούν πηγές αβεβαιότητας στο σχεδιασμό της δοσιμετρίας που μπορεί να οδηγήσουν σε αποκλίσεις μεταξύ της δόσης που υπολογίζεται για τον όγκο και της πραγματικής δόσης που χορηγείται στον όγκο (43,44,115–117). Νεότερες προσεγγίσεις για τον προγραμματισμό θεραπείας είναι διαθέσιμες με το λογισμικό Plaque Simulator™, το οποίο χρησιμοποιεί ένα διαδραστικό τρισδιάστατο (3D) εικονικό μοντέλο της οφθαλμικής ανατομίας, μετρήσεις όγκου και χαρακτηριστικά πλάκας για την παραγωγή του θεραπευτικού σχεδίου (112,117–119). Το πρόγραμμα μπορεί να επεξεργάζεται εικόνες από πολλαπλές πηγές απεικόνισης όπως αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, απεικόνιση υπερήχων και εικόνες βυθού για να εκτιμήσει τις διαστάσεις του οφθαλμού, τις διαστάσεις του όγκου και τη θέση του όγκου (112,113). Λίγες πρόσφατες μελέτες προσπαθούν να επιτύχουν βελτιστοποίηση υπολογιστικού σχεδίου θεραπείας με PS ή άλλο λογισμικό τρισδιάστατου σχεδιασμού με στόχο την εξάλειψη των αβεβαιοτήτων σχετικά με τη δοσιμετρία και την τοποθέτηση της πλάκας (112,113,116).

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η αλλαγή στο αποτέλεσμα της δοσιμετρίας, όταν το θεραπευτικό πλάνο γίνεται βασιζόμενο στα ανατομικά χαρακτηριστικά του κάθε οφθαλμού που θα υποβληθεί σε βραχυθεραπεία με πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ . Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των ακριβών γεωμετρικών χαρακτηριστικών του θεραπευόμενου οφθαλμού και του ενδοφθάλμιου όγκου. Με τον τρόπο αυτό προσδιορίστηκε η καμπυλότητα του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου. Η μαγνητική τομογραφία, όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά στο γενικό τμήμα, είναι μια χρήσιμη μέθοδος για την αξιολόγηση της προσβολής του ακτινωτού σώματος και του χοριοειδούς χιτώνα από όγκους, καθώς μπορεί να εντοπιστεί πλήρως οποιαδήποτε πρόσθιο-οπίσθια επέκταση της βλάβης, ενώ επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μετεγχειρητική παρακολούθηση και έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία αξιολογώντας αλλαγές σε παραμέτρους όπως η μέγιστη βασική διάμετρος του όγκου (120).

Η απόκλιση της ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στην περιοχή τοποθέτησης της πλάκας από την σταθερή καμπυλότητα της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  CCB που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη, υπολογίστηκε για την παραγωγή ενός εξατομικευμένου σχεδίου θεραπείας για κάθε ασθενή. Οι διαφορές στην χορηγούμενη στα σημεία ενδιαφέροντος μεταξύ το σχεδιασμού θεραπείας με βάση τα τυπικά/προεπιλεγμένα οφθαλμικά χαρακτηριστικά (SM-PS) έναντι του εξατομικευμένου σχεδιασμού θεραπείας (MRI-PS) υπολογίστηκαν για την διερεύνηση του πιθανού πλεονεκτήματος του εξατομικευμένου σχεδιασμού δοσιμετρίας, ειδικά σε οφθαλμούς με ακραίες τιμές γεωμετρικών χαρακτηριστικών, όπως μεγάλοι (μυωπικοί) ή μικροί (υπερμετρωπικοί) οφθαλμοί. Ως σημεία ενδιαφέροντος ορίστηκαν η κορυφή του όγκου, το κεντρικό σημείο του σκληρού χιτώνα κάτω από την πλάκα και τα πρόσθια και οπίσθια όρια του όγκου.

Τα αποτελέσματά της μελέτης δείχνουν ότι εάν η εξατομικευμένη οφθαλμική ανατομία του κάθε ασθενούς δεν ληφθεί υπόψη στον σχεδιασμό της δοσιμετρίας, υπάρχει πιθανός κίνδυνος υπερεκτίμησης της δόσης που χορηγείται στον όγκο. Η υπερεκτίμηση της χορηγούμενης δόσης του όγκου μπορεί να συσχετιστεί με υποθεραπεία, ειδικά για ασθενείς με ακτίνα καμπυλότητας σκληρού χιτώνα στο σημείο του όγκου αισθητά διαφορετική από την ακτίνα της χρησιμοποιούμενης πλάκας, όπως σε εξαιρετικά υπερμετρωπικούς ή μυωπικούς οφθαλμούς.

Οι δύο κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα στην βραχυθεραπεία με πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  είναι η ακρίβεια της τοποθέτησης της πλάκας και ο προεγχειρητικός σχεδιασμός της δοσιμετρίας και του πλάνου θεραπείας (120). Αρκετές μελέτες έχουν παρουσιάσει τεχνικές για τη βελτίωση τόσο της διεγχειρητικής τοποθέτησης όσο και της μετεγχειρητικής αξιολόγησης της τοποθέτησης της πλάκας (121–123). Τεχνικές διεγχειρητικού εντοπισμού με υπερηχογραφία και χρήση δοκιμαστικής πλάκας τροποποιημένης είναι επιλογές που παρέχουν επαλήθευση της τοποθέτησης της πλάκας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διαδικασίας (121,122). Επιπλέον, μια νέα τεχνική σύζευξης της εικόνας μεταξύ προεγχειρητικής μαγνητικής τομογραφίας και μετεγχειρητικής αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας, η οποία μπορεί να συνδυάσει τις ανατομικές πληροφορίες του βολβού-όγκου με τις πληροφορίες της θέσης της πλάκας, έχει προταθεί ως μέσο για την επαλήθευση στο μετεγχειρητικό διάστημα της σωστής θέσης τοποθέτησης της πλάκας πάνω από τον όγκο (123,124). Η νέα αυτή τεχνική θα παρουσιαστεί αναλυτικά παρακάτω καθώς αποτελεί τμήμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Η μελέτη των Browne και συν. προτείνει ότι ο προεγχειρητικός σχεδιασμός που βασίζεται στην απεικόνιση είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για το σχεδιασμό της δοσιμετρίας και του θεραπευτικού πλάνου στην βραχυθεραπεία με πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  στο μελάνωμα του ραγοειδούς (125). Επιπλέον, επισημαίνεται η απόκλιση μεταξύ του εκτιμώμενου και του φυσικού δοσιμετρικού αποτυπώματος της πλάκας και για το λόγο αυτό ένα θεραπευτικό πλάνο που βασίζεται στις ατομικές φυσικές διαστάσεις μπορεί να προσφέρει ένα περισσότερο αξιόπιστο και ακριβές δοσιμετρικό αποτέλεσμα (125). Μια ακόμα μελέτη που υποστηρίζει την ανάγκη εξατομικευμένου σχεδιασμού θεραπείας είναι αυτή των Itta και συν. που βασίστηκε στην αξονική τομογραφία για την εκτίμηση της γεωμετρίας των οφθαλμών και την επίτευξη καλύτερης κάλυψης του όγκου, αποφεύγοντας την παράπλευρη ακτινοβόληση άλλων τμημάτων του οφθαλμού (113). Γενικά, έχει καταγραφεί ότι οι ανακρίβειες στον υπολογισμό της δόσης που προκύπτουν από την ανακριβή τοποθέτηση της πλάκας έχουν μεγαλύτερη επίδραση στο αποτέλεσμα, σε σύγκριση με σφάλματα από την μετατόπιση των στοιχείων (seeds) σε άλλους τύπους πλακών βραχυθεραπείας (π.χ.  $^{125}\text{I}$  και  $^{103}\text{Pd}$ ). Συγκεκριμένα στη μελέτη των Johnson και συν. το σφάλμα δόσης λόγω μετατόπισης των στοιχείων  $^{125}\text{I}$  βρέθηκε στο επίπεδο του 4%, δηλαδή στα όρια της ασφαλείας του σφάλματος (126). Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν τον αντίκτυπο των σφαλμάτων λόγω λανθασμένης



τοποθέτησης της πλάκας είτε διεγχειρητικά είτε προεγχειρητικά στον υπολογισμό της δοσιμετρίας όταν προκύπτουν από την οφθαλμική γεωμετρία.

Στην παρούσα μελέτη, το πλάνο δοσιμετρίας σχηματίστηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Plaque Simulator™ με βάση τη συγκεκριμένη οφθαλμική ανατομία και τις διαστάσεις του όγκου κάθε οφθαλμού που υποβλήθηκε σε θεραπεία. Οι μετρήσεις των διαστάσεων των οφθαλμών και της ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου ελήφθησαν χρησιμοποιώντας απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας, καθώς αυτή η μέθοδος έχει καλύτερη χωρική ανάλυση για τις ανατομικές δομές σε σύγκριση με την απεικόνιση με υπερήχους ή αξονική τομογραφία (127). Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό των γεωμετρικών χαρακτηριστικών του οφθαλμού, ειδικά για κάθε ασθενή, και τον ακριβή σχεδιασμό του πλάνου δοσιμετρίας (112). Σε αυτή τη μελέτη, αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν γεωμετρικά μοντέλα (βλ. Παράρτημα) για την προσομοίωση της εφαρμογής της πλάκας CCB στην καμπυλότητα που εμφανίζει ο οφθαλμός κάθε ασθενή στη θέση του όγκου. Οι διαφορετικές καμπυλότητες μεταξύ της πλάκας CCB και του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου μπορεί να οδηγήσουν σε κενό χώρο μεταξύ του εξωτερικού σκληρού χιτώνα και της εσωτερικής επιφάνειας της πλάκας. Για την ομάδα ασθενών που μελετήθηκε εδώ, αυτό το κενό ήταν έως 1.00 και 0.57 mm, στην ομάδα 1 και 2, αντίστοιχα. Τα κενά διαστήματα φαίνονται μικρού μεγέθους, όμως, λόγω της απότομης πτώσης του ρυθμού δόσης με την απόσταση από την εσωτερική επιφάνεια της πλάκας, που είναι χαρακτηριστικό στις πλάκες  $^{106}\text{Ru}$ , τέτοια κενά μπορεί να αλλάξουν σημαντικά τη χορήγηση δόσης στον υπό θεραπεία όγκο.

Ένας μεταβλητός παράγοντας στο σχεδιασμό της δοσιμετρίας, όπως εκτιμάται από την προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία, θα μπορούσε να είναι η παραμόρφωση του σκληρού χιτώνα ως αποτέλεσμα της πίεσης από την εφαρμογή της πλάκας και του δεσίματος των ραμμάτων, που οδηγεί τους οφθαλμικούς ιστούς να πάρουν την καμπυλότητα της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ . Σε αυτή την παράγραφο θα αναλυθούν οι λόγοι που δεν παρατηρείται μια τέτοια δράση της πλάκας επί του σκληρού χιτώνα. Η οφθαλμική ακαμψία, που εκφράζεται ως αλλαγή του οφθαλμικού σχήματος ή όγκου ως απόκριση σε μηχανική τάση ή αλλαγής της πίεσης, μπορεί να επηρεάσει τη γεωμετρική διαμόρφωση της επιφάνειας του σκληρού χιτώνα στην εσωτερική επιφάνεια της πλάκας (128). Η τάση του ράμματος μπορεί να προκαλέσει μηχανική παραμόρφωση

στην επιφάνεια του σκληρού χιτώνα που θα μπορούσε να επηρεάσει την επαφή του με την πλάκα. Η οφθαλμική ακαμψία διαφέρει στους διαφορετικούς οφθαλμούς, ενώ αλλαγές στο σχήμα του ιστού συμβαίνουν ως απόκριση στη μηχανική τάση που είναι μη γραμμικές. Ακόμη, η εφελκυστική τάση των ραμμάτων μπορεί σταδιακά να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια εφαρμογής της πλάκας. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα ράμματα τοποθετούνται για την καθήλωση μόνο του πρόσθιου τμήματος της πλάκας CCB, επομένως, το μέσω και οπίσθιο τμήμα της πλάκας δεν επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την τάση των ραμμάτων. Επιπρόσθετα, σε προηγούμενη μελέτη έχει καταγραφεί *in vivo* η ανύψωση του οπίσθιου τμήματος της πλάκας και η ύπαρξη κενού μεταξύ της εσωτερικής επιφάνειας της πλάκας και της εξωτερικής επιφάνειας του σκληρού χιτώνα κατά τη διάρκεια της περιόδου βραχυθεραπείας, ενώ το πρόσθιο τμήμα παραμένει σε επαφή στον σκληρό λόγω της συρραφής. Επομένως, η γεωμετρική σχέση μεταξύ της πλάκας και του εξωτερικού σκληρού χιτώνα μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ακρίβεια της δοσιμετρίας, όπως υποδηλώνει αυτή η μελέτη.

Εάν η εξατομικευμένη γεωμετρία του οφθαλμού και του όγκου δεν ληφθεί υπόψη στον σχεδιασμό της θεραπείας, από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται πως η δόση της κορυφής του όγκου μπορεί να υπερεκτιμηθεί έως και κατά 15.3% (ομάδα 1) και 22.3% (ομάδα 2) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πλάκα CCB. Για την κεντρική περιοχή του σκληρού χιτώνα η μέγιστη υπερεκτίμηση της δόσης ήταν 13.2% και 24.4% στην ομάδα 1 και την ομάδα 2, αντίστοιχα. Για το πρόσθιο όριο του όγκου (το σημείο στο οποίο ράβεται η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  στον σκληρό χιτώνα) υπολογίστηκε μέγιστη υπερεκτίμηση της δόσης 5.7% και 19.5% και για το οπίσθιο όριο όγκου 36.4% και 20.0% στην ομάδα 1 και ομάδα 2, αντίστοιχα. Συνολικά φαίνεται πως η εφαρμογή της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  CCB διαμέτρου 12 mm σε μάτια με ακτίνα καμπυλότητας σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου μικρότερη από 11.30 mm και μεγαλύτερη από 12.90 mm μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της δόσης του όγκου από 15.1% έως και 36.4%. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι τα ανατομικά χαρακτηριστικά του οφθαλμού που θα υποβληθεί σε θεραπεία θέτουν όρια στην εφαρμογή μιας πλάκας δεδομένου της καμπυλότητας και των διαστάσεων. Σε μια τέτοια περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιείται πλάνο δοσιμετρίας εξατομικευμένα για τον ασθενή για να αποφευχθεί η υπερεκτίμηση της δόσης του όγκου και η υποθεραπεία.

Οι πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  έχουν την ιδιότητα της απότομης διαβάθμισης της δόσης που εξασθενεί κοντά στην περιφέρεια (96,125,129). Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η παράλειψη της εξατομικευμένης οφθαλμικής γεωμετρίας στη βραχυθεραπεία με  $^{106}\text{Ru}$  θα μπορούσε να είναι μια επιπλέον αιτία πτώσης του ρυθμού δόσης στα όρια του όγκου που μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπεία. Επίσης, το περιορισμένο βάθος διείσδυσης της ακτινοβολίας στις πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  περιορίζει το μέγιστο θεραπεύσιμο ύψος του όγκου. Μια πτώση της δόσης από 8.1% έως 13.5% στην κορυφή του όγκου είναι ένας υπολογισμός παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική έκβαση και τα αποτελέσματα της μελέτης προτείνουν την ενσωμάτωση της εξατομικευμένης οφθαλμικής γεωμετρίας στον υπολογισμό και την προσομοίωση της δοσιμετρίας με το λογισμικό Plaque Simulator™.

Περιορισμό αυτής της μελέτης αποτελεί ο μικρός αριθμός ασθενών, η έλλειψη επαρκούς αριθμού περιπτώσεων με ακραίες τιμές αξονικού μήκους βολβού και επιπλέον ο αριθμός περιστατικών με κατανομή του όγκου σε οποιαδήποτε ανατομική θέση σε κάθε ομάδα της μελέτης. Επίσης, η μεθοδολογική προσέγγιση από γεωμετρική σκοπιά ήταν να εξεταστεί ο βολβός, ο όγκος και οι ανατομικές σχέσεις ως κύκλος και χορδή κύκλου. Μια πιο λεπτομερής προσέγγιση θα απαιτούσε την ερμηνεία των σχέσεων ως ελλειψοειδούς σχήματος, που θα οδηγούσε από την άλλη σε πολύ ανώτερες μαθηματικές σχέσεις που απαιτούν προγραμματισμό μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Αυτό θα ήταν πέρα από την κλινική προσέγγιση της μελέτης που χρησιμοποιεί μια απλή γεωμετρική μέθοδο για τη βελτίωση του σχεδιασμού δοσιμετρίας σε ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο λογισμικό όπως το Plaque Simulator™. Η διαδικασία μέτρησης των διαστάσεων του οφθαλμού και του όγκου στις εικόνες DICOM σχετίζεται με έναν παράγοντα αβεβαιότητας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την συσχέτιση των αποτελεσμάτων της απεικόνισης με κλινικά συμπεράσματα. Οι εκτιμώμενες τιμές μεταβλητότητας του ίδιου και μεταξύ των παρατηρητών στη μέτρηση της ακτίνας καμπυλότητας στη θέση του όγκου από την μαγνητική τομογραφία δείχνουν επαναλαμβανόμενες και αναπαραγώγιμες μετρήσεις, καθώς και ο συντελεστής CV εκτιμήθηκε ότι είναι < 3%. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτό το επίπεδο αβεβαιότητας στον προσδιορισμό της καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα προκαλεί ένα σφάλμα στον προσδιορισμό του κενού μεταξύ του σκληρού χιτώνα και της πλάκας που μπορεί να θεωρηθεί αμελητέο (βλ. σχετικούς τύπους στο Παράρτημα). Η ανάλυση έδειξε μια τάση πτώσης του ρυθμού δόσης στην κορυφή του όγκου και στα όρια του

όγκου καθώς αυξάνεται η απόκλιση της καμπυλότητας του σκληρού από την αντίστοιχη της πλάκας που χρησιμοποιείται. Περαιτέρω μελέτες θα βοηθούσαν να προτείνουμε μια φόρμουλα διόρθωσης για την προσαρμογή της δόσης χορήγησης και του συνολικού χρόνου εφαρμογής της πλάκας.

## **8. Σύζευξη ανατομικής απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας και αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με $^{106}\text{Ru}$ .**

### **8.1. Σκοπός**

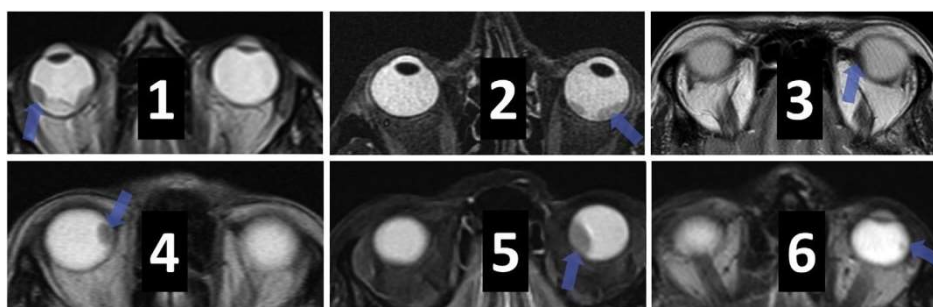
Η μελέτη διερευνά τη δυνατότητα δημιουργίας εικόνων σύζευξης μεταξύ αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας (dual energy CT – DECT) που ανιχνεύει και οριοθετεί την πλάκα που είναι τοποθετημένη στον υπό θεραπεία οφθαλμό και της μαγνητικής τομογραφίας, που οριοθετεί τον βολβό και τον ενδοφθάλμιο όγκο, με στόχο να εξετάσει τη σωστή ανατομική τοποθέτηση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  σε σχέση με τον όγκο στο διάστημα της βραχυθεραπείας.

### **8.2. Υλικό και Μέθοδος**

Η μελέτη αποτελεί σειρά ασθενών με έξι περιστατικά με ενδοφθάλμιους όγκους που υποβλήθηκαν σε βραχυθεραπεία με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ . Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία και απεικόνιση DECT όταν η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  ήταν τοποθετημένη για την βραχυθεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία πριν από τη θεραπεία για να εντοπιστεί η θέση και το μέγεθος του όγκου χρησιμοποιώντας ένα κλινικό σύστημα υπεραγωγίσιμης απεικόνισης ολόκληρου του σώματος με πεδίο 1.5 T (Vision/Sonata, Siemens/Erlangen), εξοπλισμένο με πηνία υψηλής απόδοσης (Gradient strength: 40 mT/m, Slew rate: 200 mT/m/ms) και πηνίο κεφαλής δύο στοιχείων κυκλικά πολωμένης διάταξης. Ελήφθησαν τομές πάχους 1 mm για T1 ακολουθία, T2 ακολουθία, DWI, T1 με ενίσχυση αντίθεσης με ενδοφλέβιο γαδολίνιο και ακολουθία με καταστολή του σήματος του λιπώδη ιστού σε εγκάρσιο, στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο, με τοπόγραμμα σε ολόκληρη την περιοχή του κόγχου από τη ρινική κορυφή έως το χίασμα.

Στους ασθενείς δόθηκε οδηγία να διατηρήσουν σταθερή τη θέση του βλέμματος κατά τη σάρωση εστιάζοντας σε έναν στόχο προσήλωσης για σταθερή χωρική καταγραφή των βολβών. Το κεφάλι κάθε ασθενούς σταθεροποιήθηκε προσεκτικά σε ύπτια θέση και όλοι οι ασθενείς έλαβαν οδηγία να αποφεύγουν τις περιττές κινήσεις. Το βλεφάρισμα μειώθηκε μεγιστοποιώντας την προκερατοειδική υγρασία χρησιμοποιώντας μια διαφανή μάσκα προσώπου και δίνοντας οδηγίες στους συμμετέχοντες να αποφεύγουν τους περιττούς βλεφαρισμούς. Η κίνηση του κεφαλιού ελαχιστοποιήθηκε με ασφαλή σταθεροποίηση χρησιμοποιώντας κατάλληλα μέσα. Η θέση και το μέγεθος του όγκου εντοπίστηκαν και μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς (Εικόνα 20). Το μέγιστο ύψος του όγκου (Maximal tumor height – MTH) μετρήθηκε με β-σάρωσης και α-σάρωσης υπερηχογράφημα (DGH 8000 scanmate B, DGH Technology, Inc., Exton, PA). Η κεφαλή (probe) του υπερήχου διατηρήθηκε ευθυγραμμισμένη με τη μέγιστη ανύψωση του όγκου για να αυξηθεί η ακρίβεια στη μέτρηση της παραμέτρου MTH.

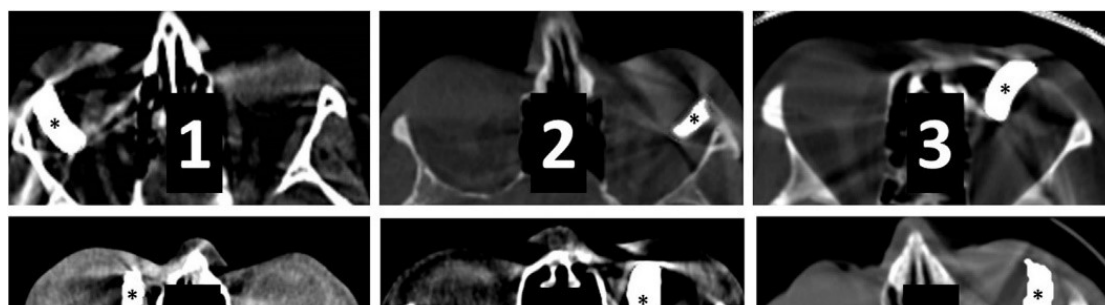


*Εικόνα 20. Εγκάρσια απεικόνιση κόγχων μαγνητικής τομογραφίας σε T2 ακολουθία, που αντιστοιχούν στο επίπεδο με τη μέγιστη ανύψωση του όγκου, για τους έξι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη. Το μπλε βέλος δείχνει τους όγκους σε κάθε μια περίπτωση. Στις περιπτώσεις 1 και 2, παρατηρείται εξιδρωματική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς σε συσχέτιση με τον όγκο.*

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε πλάκα CCB (Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlin, Germany) με κυκλικό σχήμα και διάμετρο 20.2 mm. Ο δοσιμετρικός σχεδιασμός πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Plaque Simulator (Eye Physics LLC, Los Alamitos, CA). Η δόση-στόχος κορυφής ήταν 100 Gy για μελανώματα και 120 Gy για αγγειακούς αμφιβληστροειδικούς ψευδοόγκους. Η μέγιστη συνολική δόση που χορηγήθηκε στην εξωτερική επιφάνεια του σκληρού χιτώνα (που αντιστοιχεί στον 5ο ασθενή που είχε τον όγκο με τη μεγαλύτερη ανύψωση) ήταν 1254 Gy, ενώ η αντίστοιχη

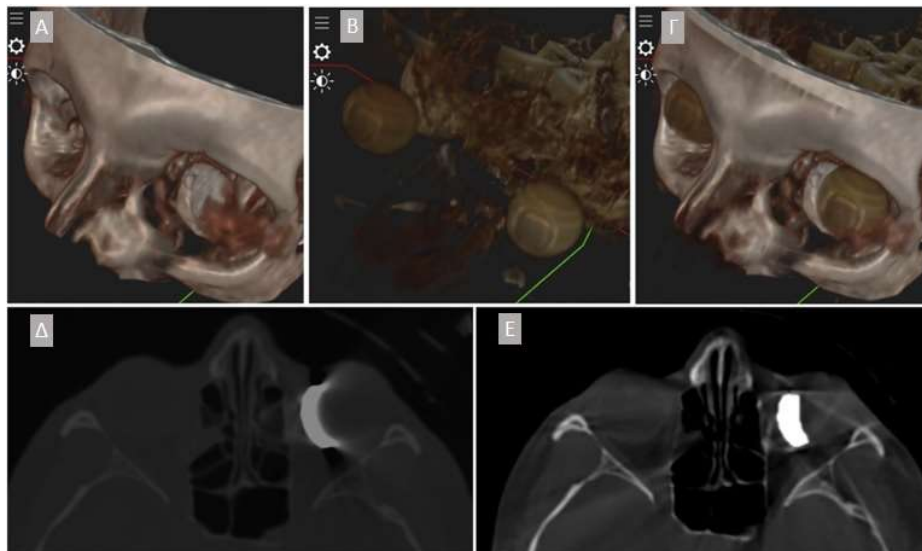
συνολική δόση που χορηγήθηκε στην εσωτερική επιφάνεια του σκληρού χιτώνα ήταν 1001 Gy. Η τοποθέτηση της πλάκας πραγματοποιήθηκε με την τυπική μεθοδολογία υπό γενική αναισθησία και περιλάμβανε περιτομή του επιπεφυκότα, διεγχειρητική σήμανση της θέσης του όγκου με διακορικό και διασκληρικό φωτισμό καθώς και Β-σάρωσης υπερηχογράφημα, επιβεβαίωση της σήμανσης με δοκιμαστική πλάκα και εισαγωγή της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  τύπου CCB. Στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεν πραγματοποιήθηκε διατομή μυός για την τοποθέτηση της πλάκας.

Η σάρωση DECT πραγματοποιήθηκε τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα σε όλους τους ασθενείς. Ελήφθησαν εικόνες κατά μήκος εγκάρσιων, οβελιαίων και στεφανιαίων επιπέδων με πάχος τομής 1.25 mm και η σάρωση κάλυπτε πάλι ολόκληρη την περιοχή των κόγχων από τη ρινική κορυφή έως το χίασμα, με αντίθεση οστικού παραθύρου (Εικόνα 21). Από τους ασθενείς ζητήθηκε να διατηρήσουν την κύρια βλεμματική θέση κατά τη σάρωση για να υπάρχει σταθερή χωρική καταγραφή των βολβών. Χρησιμοποιήθηκε αξονικός τομογράφος General Electric Revolution HD (GE Healthcare, Waukesha, WI). Η σάρωση DECT πραγματοποιήθηκε μέσω γρήγορης εναλλαγής τάσης σωλήνα, όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη (124). Το σύστημα εναλλάσσεται μεταξύ 80 και 140 kV για να αποκτήσει δεδομένα εξασθένησης σε διαφορετικές ενέργειες δέσμης ακτίνων-X για να ανακατασκευαστούν μονοχρωματικές εικόνες ενέργειας δέσμης στο εύρος 40 – 140 keV. Οι μονοχρωματικές εικόνες που λαμβάνονται σε υψηλή ενέργεια (κοντά στα 140 keV) εμφανίζουν μειωμένα μεταλλικά artifacts και προσαρμοστική στατιστική επαναληπτική τεχνική ανακατασκευής σε επίπεδο μεταξύ 0% και 100% χρησιμοποιήθηκε για μετεπεξεργασία δεδομένων (καθορίζοντας το επίπεδο ανάμειξης της αυθεντικής εικόνας και της εικόνας μειωμένου θορύβου που παράγεται από προσαρμοστική στατιστική επαναληπτική ανακατασκευή). Περαιτέρω καταστολή



Εικόνα 21. Εγκάρσιες τομές DECT με αντίθεση οστικού παραθύρου των κόγχων μετά την τοποθέτηση πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  για τους έξι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη, στα αντίστοιχα επίπεδα τομής όγκου που φαίνονται στην εικόνα 20. Η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  CCB σημειώνεται με «\*».

μεταλλικών artifacts επιτεύχθηκε επίσης μέσω ενός ενσωματωμένου αλγορίθμου μείωσής τους (Metal Artifact Reduction – MAR) (Εικόνα 22).

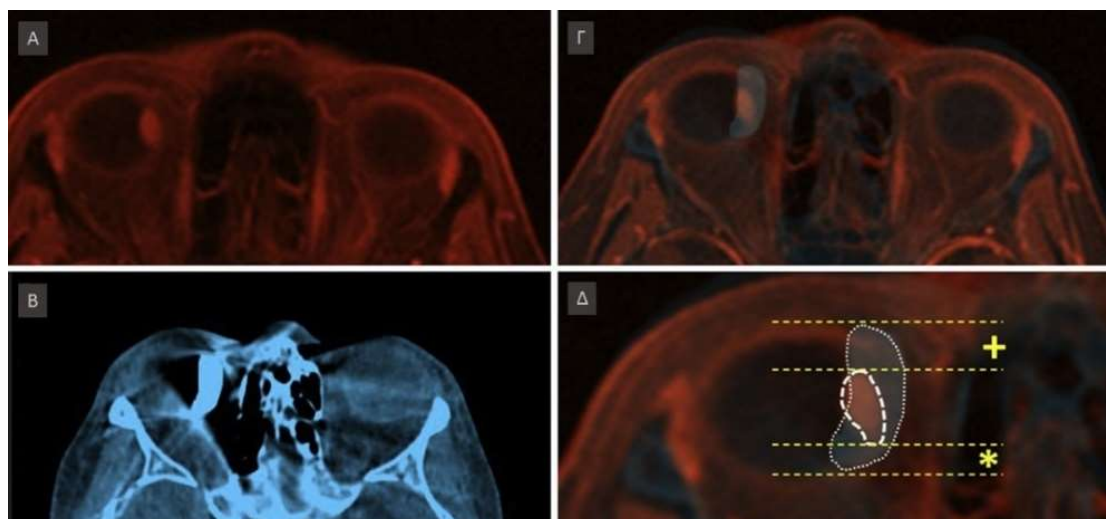


Εικόνα 22. Τρισδιάστατη αναπαράσταση σύζευξης DECT-MRI απεικόνισης ασθενούς με τοποθετημένη πλάκα CCB (Α - Γ). Απεικόνιση DECT οστικού παραθύρου των κόγχων (σε αναπαράσταση απεικόνισης όγκου – volume rendering) που δείχνει την πλάκα και τις οστικές δομές του κόγχου, αλλά χωρίς τους μαλακούς ιστούς, όπως ο βολβός (Α). Αυτόματα καταγεγραμμένη σάρωση μαγνητικής τομογραφίας T2-ακολουθίας κόγχων του ίδιου ασθενούς (σε αναπαράσταση απεικόνισης όγκου) που δείχνει τους μαλακούς ιστούς (οφθαλμικούς βολβούς), αλλά χωρίς την πλάκα και τις οστικές δομές (Β). Σύζευξη των εικόνων Α και Β, που δείχνει την πλάκα στην επιφάνεια του βολβού (Γ). Εγκάρσια τομή συμβατικής αξονικής τομογραφίας κόγχων που δείχνει την πλάκα με τα σχετικά μεταλλικά artifacts (Δ). Αντίστοιχη εγκάρσια τομή DECT με κατεσταλμένα τα μεταλλικά artifacts (Ε).

Οι εικόνες σύζευξης (δυσδιάστατες και τρισδιάστατες) μεταξύ των δύο μεθόδων (DECT και μαγνητικής τομογραφίας) δημιουργήθηκαν με την δοκιμαστική έκδοση του λογισμικού ImFusion (ImFusion GmbH, Munchen, Germany, Εικόνα 3). DICOM εικόνες από DECT απεικόνιση σε οστικό παράθυρο (για βέλτιστη απεικόνιση της πλάκας) και μαγνητική τομογραφία (για βέλτιστη απεικόνιση του όγκου) εισήχθησαν στην πλατφόρμα ImFusion. Η αυτόματη αντιστοίχιση εικόνας χρησιμοποιήθηκε από το λογισμικό, αλλά η περαιτέρω ακριβής αντιστοίχιση πραγματοποιήθηκε χειροκίνητα (με το εργαλείο «Επεξεργασία Μετασχηματισμού» στους άξονες X, Y και Z τόσο για μετατόπιση όσο και για περιστροφή) με βάση ανατομικά σημεία ορατά και στις δύο μορφές (το οπτικό χίασμα και το εξωτερικό οστέινο τοίχωμα του κόγχου). Μετά την αντιστοίχιση των εικόνων από τις δύο διαφορετικές μεθόδους, ακολούθησε σύζευξη στην πλατφόρμα ImFusion με την προεπιλεγμένη ανάμειξη τύπου άλφα καθώς και με

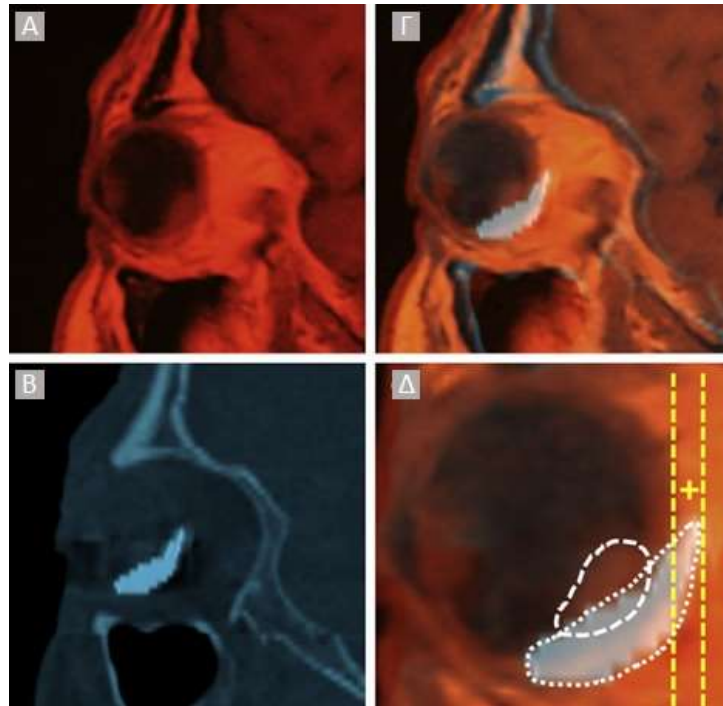
την ανάμειξη χρωμάτων (για μέγιστη αντίθεση απεικόνισης μεταξύ της πλάκας και του όγκου). Πραγματοποιήθηκε πολυεπίπεδη ανακατασκευή με γραμμική παρεμβολή και λειτουργία μείωσης κατά τον μέσο όρο σε πάχος τομής 1 mm. Ο παράγοντας ανάμειξης κυμαινόταν από 0.38 έως 0.46 (επιλέγεται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση για να επιτευχθεί η βέλτιστη οριοθέτηση του όγκου και της πλάκας).

Στις εικόνες σύζευξης DECT-MRI, η θέση της πλάκας σε σχέση με τον όγκο εκτιμήθηκε μετρώντας την απόσταση μεταξύ της άκρης της πλάκας και της άκρης του όγκου στις τομές που εμφανίζουν το μέγιστο ύψος όγκου (Εικόνα 23). Η μέση τιμή των ρινικών και κροταφικών διάκενων (περιοχών στην εσωτερική επιφάνεια της πλάκας που δεν περιλαμβάνουν τον όγκο) για τις εγκάρσιες και στεφανιαίες τομές, καθώς επίσης και των ανώτερων και κατώτερων διάκενων για τις οβελιαίες τομές. Επιπλέον, μετρήθηκε η κάθετη απόσταση μεταξύ του οπίσθιου άκρου της πλάκας και του σκληρού χιτώνα, για να εντοπιστεί οποιαδήποτε οπίσθια κλίση της πλάκας (Εικόνα 24). Τέλος, εξετάστηκαν οι συσχετίσεις της απόστασης του άκρου της πλάκας με το άκρου του όγκου και της κάθετης απόστασης του οπίσθιου άκρου της πλάκας με τον σκληρού χιτώνα με τη θέση που εντοπίζεται η βλάβη στον οφθαλμό (προσθίως ή οπισθίως του ισημερινού του βολβού).



Εικόνα 23. Εγκάρσια τομή μαγνητικής τομογραφίας (T1 ακολουθία) (Α), αντίστοιχη τομή DECT με την πλάκα CCB τοποθετημένη (Β) και τομή σύζευξης σε ανάμειξη χρωμάτων (Γ) για τον 4ο ασθενή. Σήμανση των ορίων του όγκου και της πλάκας (λευκές διακεκομμένες γραμμές) με αξιολόγηση της πρόσθιας (+, κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) και της οπίσθιας (\*, κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) ελεύθερης περιοχής (διάκενο) μεταξύ των ορίων της πλάκας και του όγκου (Δ).





Εικόνα 24. Οβελιαία τομή μαγνητικής τομογραφίας (T1 ακολουθία) (Α), αντίστοιχη τομή DECT με την πλάκα τοποθετημένη (Β) και τομή σύζευξης με ανάμειξη χρωμάτων (Γ) για τον 2ο ασθενή. Σήμανση των ορίων του όγκου και της πλάκας (λευκές διακεκομμένες γραμμές) με αξιολόγηση της απόστασης (+, κίτρινες διακεκομμένες γραμμές) μεταξύ του οπίσθιου άκρου της πλάκας και του σκληρού χιτώνα (Δ).

### 8.3. Αποτελέσματα

Τα δοσιμετρικά δεδομένα της βραχυθεραπείας που υποβλήθηκαν οι ασθενείς και τα κλινικά χαρακτηριστικά των όγκων που περιλαμβάνονται σε αυτή τη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Το μέγιστο ύψος, η διάμετρος, η επιφάνεια και το ποσοστό της επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς (μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση [εύρος]) για τις αλλοιώσεις που εντοπίζονται πίσω από τον ισημερινό του βολβού ήταν  $5.3 \pm 1.74$  mm [4.1 – 7.3],  $12.16 \pm 3.66$  mm [10 – 16.4],  $143.47 \pm 105.83$  mm<sup>2</sup> [82.28 – 265.68] και  $9.85\% \pm 7.03$  [5.57 – 17.97], αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες μετρήσεις για τις αλλοιώσεις που εντοπίζονται μπροστά από τον ισημερινό του βολβού ήταν  $4.1 \pm 1.27$  mm [3 – 5.5],  $8.8 \pm 0.43$  mm [8.3 – 9.1],  $71.13 \pm 7.57$  mm<sup>2</sup> [62.63 – 77.17] και  $5.04 \pm 0.84$  [4.24 – 5.92].

Ασθενείς	Διάγνωση	Θέση του όγκου	Μέγιστο ύψος του όγκου (mm)	Διάμετρος (mm)	Επιφάνεια (mm <sup>2</sup> )	% της επιφάνειας αμφιβληστροειδούς	Δόση κορυφής του όγκου
1	Μελάνωμα χοριοειδούς	Οπίσθια	4.1	10	82.28	5.57	100
2	Μελάνωμα χοριοειδούς	Οπίσθια	4.5	10.1	82.46	6.02	100
3	Μελάνωμα χοριοειδούς	Πρόσθια-Μέση	3.0	9.0	73.60	4.98	100
4	Μελάνωμα χοριοειδούς	Πρόσθια-Μέση	5.5	8.3	62.63	4.24	100
5	Μελάνωμα χοριοειδούς	Οπίσθια-Μέση	7.3	16.4	265.68	17.97	100
6	Αγγειοϋπερπλαστικός όγκος	Πρόσθια-Μέση	3.8	9.05	77.17	5.92	120

Οι μετρήσεις λήφθηκαν με απεικονιστική μελέτη (μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα) και εξήχθησαν από το λογισμικό Plaque Simulator.

**Πίνακας 5.** Κλινικά και δοσιμετρικά δεδομένα των ασθενών.

Το διάκενο μεταξύ των ορίων της πλάκας και των ορίων του όγκου στο εγκάρσιο (μέσο, ρινικό - κροταφικό), στο στεφανιαίο και στο οβελιαίο επίπεδο (μέσο, ανώτερο - κατώτερο) καθώς και η κάθετη απόσταση μεταξύ του οπίσθιου άκρου της πλάκας και του σκληρού (η οπίσθια ανύψωση της πλάκας) που μετρήθηκε σε οβελιαίες τομές, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Τα διάκενα για αλλοιώσεις που εντοπίζονται πίσω από τον ισημερινό ήταν  $4.16 \pm 1.44$  mm [2.5 – 5.1],  $4.13 \pm 1.42$  mm [2.5 – 5.1] και  $4.2 \pm 1.21$  mm [2.8 – 5.0] για το εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο, ενώ τα διάκενα για αλλοιώσεις που βρίσκονται μπροστά από τον ισημερινό ήταν  $5.13 \pm 0.11$  mm [5.0 – 5.2],  $5.10 \pm 0.26$  mm [4.9 – 5.4] και  $5.33 \pm 0.45$  mm [4.9 – 5.8] για το εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο, αντίστοιχα. Η οπίσθια ανύψωση της πλάκας για τις αλλοιώσεις που βρίσκονταν μπροστά από τον ισημερινό ήταν  $0.33 \pm 0.28$  mm [0 – 0.5], ενώ η αντίστοιχη απόσταση για αλλοιώσεις πίσω από τον ισημερινό ήταν  $0.63 \pm 0.60$  mm [0.7 – 1.2].

**Πίνακας 6.** Το διάκενο των περιφερικών ορίων της πλάκας από τα όρια του όγκου σε εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο και η οπίσθια ανύψωση του άκρου της πλάκας από την επιφάνεια του σκληρού χιτώνα (οβελιαία τομή).

Ασθενείς	Διάκενο στο εγκάρσιο επίπεδο (μέσο ρινικό - κροταφικό)	Διάκενο στο οβελιαίο επίπεδο (μέσο ανώτερο - κατώτερο)	Διάκενο στο στεφανιαίο επίπεδο (μέσο ανώτερο - κατώτερο)	Οπίσθια ανύψωση της πλάκας
1	3.7	3.1	3.2	0.5

2	3.4	3.0	2.9	0
3	3.5	3.7	3.6	0
4	3.6	3.8	3.8	1.2
5	2.3	2.4	2.1	0.5
6	3.3	3.7	3.5	0.7

#### 8.4. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Η μελέτη αξιολόγησε τη σκοπιμότητα δημιουργίας εικόνων σύζευξης μαγνητικής τομογραφίας και DECT σε ασθενείς που έχει γίνει τοποθέτηση πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  για τη βραχυθεραπεία ενδοφθάλμιου όγκου, με στόχο την αξιολόγηση της ακρίβειας τοποθέτησης της πλάκας σε σχέση με τη θέση του όγκου. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η τεχνική είναι εφαρμόσιμη και μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της κατάλληλης θέσης της πλάκας μετεγχειρητικά.

Στην βραχυθεραπεία, οι απεικονιστικές τεχνικές είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για τον σχεδιασμό της θεραπείας όσο και για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Στην πραγματικότητα, η ανάπτυξη νέων μεθόδων απεικόνισης, τόσο μορφολογικών (όπως αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία) όσο και λειτουργικών (όπως λειτουργική μαγνητική τομογραφία - functional MRI fMRI, υπολογιστική τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου - single-photon emission computerized tomography SPECT, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων - positron emission tomography PET), έδωσε τη δυνατότητα σχεδιασμού νέας θεραπευτικής μεθοδολογίας, την βραχυθεραπεία καθοδηγούμενη από τη δόση ακτινοβολίας, στην οποία η απεικόνιση σύζευξης χρησιμοποιείται για να χαρτογραφήσει τις ακριβείς συντεταγμένες του όγκου και να καθοδηγήσει στην εφαρμογή της θεραπείας στη σωστή ανατομική θέση, καθώς οι μεμονωμένες μέθοδοι απεικόνισης παρουσιάζουν συγκεκριμένους περιορισμούς, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη συνδυασμένη χρήση αυτών (130). Στην οφθαλμική βραχυθεραπεία, έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και χρόνια η μαγνητική τομογραφία για την επιβεβαίωση της ακριβούς θέσης τοποθέτησης της πλάκας σε σχέση με τον όγκο για πλάκες  $^{125}\text{I}$  (131,132). Ωστόσο, οι πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  έχουν μια πολύπλοκη μεταλλική κατασκευή, που περιλαμβάνει ασημένια επίστρωση και στοιχεία  $^{106}\text{Ru} / ^{106}\text{Rh}$ , που τις καθιστά μη συμβατές με τη μαγνητική τομογραφία (124). Από την άλλη, η απεικόνιση με υπερηχογραφία έχει το πλεονέκτημα της δυναμικής παρακολούθησης και μπορεί να προσφέρει επαρκή πληροφορία για την

πλάκα, αλλά κατώτερη σε σχέση με την αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία όσον αφορά την επαναληψιμότητα στην εκτίμηση του κάθε παρατηρητή και την ανατομική πληροφορία που προσφέρει (133,134). Η συμβατική αξονική τομογραφία είναι δυνατή σε έναν ασθενή με εμφυτευμένη πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ , αλλά τα artifacts που προκαλούνται από τα μεταλλικά στοιχεία επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα των εικόνων. Ωστόσο, η αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας (DECT) που είναι πλέον ευρέως διαθέσιμη μπορεί να παράγει εικόνες χωρίς artifacts ακόμη και παρουσία μεταλλικών εμφυτευμάτων, με αποτέλεσμα μια σαφή οριοθέτηση των πλακών  $^{106}\text{Ru}$ , παρ' ότι ο ίδιος ο όγκος μπορεί να μην είναι ορατός (124). Συγκριτικά, η μαγνητική τομογραφία προσφέρει υψηλής ποιότητας απεικόνιση των ενδοφθάλμιων όγκων και είναι ανώτερη από την αξονική τομογραφία στην απεικόνιση μαλακών ιστών (και επομένως στην οριοθέτηση του όγκου στις περισσότερες περιπτώσεις), ενώ η αξονική τομογραφία υπερτερεί στην απεικόνιση των οστέινων δομών και στην οριοθέτηση διαφόρων εμφυτευμάτων, πολλά από τα οποία μπορεί να είναι μη συμβατά με την μαγνητική τομογραφία (135–137).

Η σύζευξη εικόνας είναι μια μεθοδολογία που χρησιμοποιείται επί του παρόντος σε πολλούς τομείς της ιατρικής απεικόνισης, ενισχύοντας τη διαγνωστική ακρίβεια και τη δυνατότητα για στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις (138,139). Στην περίπτωση αλλοιώσεων στην περικογχική ή κογχική περιοχή, η σύζευξη εικόνας αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας έχει χρησιμοποιηθεί στη μελέτη όγκων κροταφικών οστών και ενδοκογχικών όγκων (140,141). Η ανάγκη για επαρκή επιβεβαίωση της τοποθέτησης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  στην οφθαλμική βραχυθεραπεία έχει αναφερθεί από προηγούμενες μελέτες και συνήθως εκτελείται με τη βοήθεια του υπερήχου (102). Πρόσφατα, η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος απεικόνισης στο προεγχειρητικό πλάνο και μετά την τοποθέτηση της πλάκας, διευκολύνοντας τον σχεδιασμό θεραπείας οφθαλμικής βραχυθεραπείας  $^{125}\text{I}$  με βάση την πραγματική γεωμετρία για τον ασθενή και τη θέση της απεικονιζόμενης πλάκας για επαλήθευση δόσης-απόδοσης (112). Η χρήση εικόνων σύζευξης υπολογιστικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με  $^{106}\text{Ru}$  δεν ήταν μέχρι στιγμής εφαρμόσιμη λόγω της παρουσίας μεταλλικών artifacts που παρεμβάλλονται στη σαφή οριοθέτηση της τοποθετημένης πλάκας (124). Στην παρούσα μελέτη εφαρμόζεται η μεθοδολογία της καταστολής μεταλλικών artifacts στην τεχνολογία αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας (DECT με αλγόριθμο MAR),

για να εξεταστεί η δυνατότητα σύζευξης DECT με μαγνητική τομογραφία στην οφθαλμική βραχυθεραπεία με πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  (124). Εξετάζεται η ακρίβεια της τοποθέτησης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  από την οπτική γωνία της χειρουργικής τοποθέτησης (περιθώρια ασφαλείας της τοποθέτησης της πλάκας γύρω από τον όγκο) παρά από την οπτική γωνία της ιατρικής φυσικής (δοσιμετρία - ισοδοσικές καμπύλες). Η τεχνική που παρουσιάζεται προσφέρει τη δυνατότητα μέτρησης των ορίων ασφαλείας και, εάν χρειάζεται, επανεπέμβασης για επανατοποθέτηση της πλάκας σε περίπτωση αρχικής «γεωγραφικής αστοχίας» (έκκεντρης τοποθέτησης της πλάκας) ή μεταγενέστερης μετατόπισης ή κλίσης της πλάκας.

Το διαθέσιμο λογισμικό σύζευξης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη, η πλατφόρμα ImFusion (ImFusion GmbH, Munchen, Germany), επιτρέπει την αυτόματη ανατομική αναγνώριση των εικόνων μεταξύ διαφορετικών απεικονιστικών μεθοδολογιών για ακριβή υπέρθεση, ορατότητα των διάφορων στρωμάτων (layers), πιθανή χαρτογράφηση των χρωμάτων και τρισδιάστατη (αναπαράσταση απεικόνισης όγκου) ανακατασκευή για βέλτιστη αναγνώριση των ορίων του όγκου και της πλάκας. Επιπλέον, η αυτόματη αναγνώριση ανατομικών τμημάτων μεταξύ των απεικονιστικών μεθόδων (δηλαδή η αναγνώριση όμοιων ανατομικών δομών στην απεικόνιση της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας), επιτρέπει επίσης την απαλοιφή μετατοπίσεων από τυχόν κινήσεις στροφής των οφθαλμών κατά την απεικόνιση. Να σημειωθεί πως στην μελέτη ζητήθηκε στους ασθενείς να διατηρήσουν την κύρια βλεμματική θέση κατά τη σάρωση για να ελαχιστοποιηθούν οι όποιες τοπογραφικές αποκλίσεις που σχετίζονται με αλλαγές στη θέση του βλέμματος. Η χειροκίνητη σήμανση των ανατομικών ορόσημων (οπτικό χίασμα και οστέινο πλάγιο τοίχωμα του κόγχου) χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη βελτίωση της ανατομικής οριοθέτησης και για τον σκοπό αυτό ιδανικά, θα πρέπει να εφαρμόζονται λεπτές τομές (1 mm) τόσο στην απεικόνιση DECT όσο και στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, ειδικά για τους όγκους μικρών διαστάσεων. Η τεχνική σύζευξης εικόνας που αναλύεται είναι γρήγορη, μη επεμβατική και εύκολη στην εκτέλεση, ενώ επίσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για όγκους που εντοπίζονται στο οπίσθιο ημιμόριο ή με πτωχή μελάγχρωση στους οποίους οι παραδοσιακές μέθοδοι εντόπισης διεγχειρητικά, όπως ο διακορικός ή διασκληρικός φωτισμός, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικές (142). Η δόση ακτινοβολίας στους κρυσταλλοειδείς φακούς των οφθαλμών από το προτεινόμενο πρωτόκολλο DECT χαμηλής έκθεσης, βρέθηκε επίσης

να είναι ελάχιστη τόσο για τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία όσο και για τους έτερους οφθαλμούς από προηγούμενη μελέτη (20.1 και 22.8 mGy για τον θεραπευόμενο και τον έτερο οφθαλμό, αντίστοιχα) (124). Σε αυτή τη μελέτη, τα ελεύθερα όρια μεταξύ της πλάκας και του όγκου (διάκενα) ήταν μικρότερα για όγκους που βρίσκονται οπίσθια του ισημερινού του βολβού, σε σύγκριση με τους όγκους που βρίσκονται στο προσθίως, γεγονός που τονίζει τη σημασία της εντόπισης του όγκου. Από την άλλη, αυτό το εύρημα μπορεί να σχετίζεται με τη μικρότερη διάμετρο των όγκων που βρίσκονται προσθίως του ισημερινού σε αυτή τη μελέτη, γεγονός το οποίο δίνει την ευκαιρία ώστε να υπάρχουν μεγαλύτερα διάκενα στους πρόσθιους όγκους της μελέτης λόγω του δεδομένου μεγέθους πλάκας που χρησιμοποιήθηκε (καθώς, όλοι οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη αντιμετωπίστηκαν με την ίδια πλάκα, δηλαδή τύπος CCB, με διάμετρο 20.2 mm). Η μεγαλύτερη οπίσθια ανύψωση της πλάκας για όγκους που βρίσκονται προσθίως του ισημερινού μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι τα σημεία συρραφής της πλάκας σε όγκους που βρίσκονται στο πρόσθιο μέρος είναι πιο πρόσθια σε σύγκριση με τους οπίσθια εντοπιζόμενους όγκους, επιτρέποντας έτσι ευκολότερα τη σχετική ανύψωση του οπίσθιου άκρου της πλάκας από τον σκληρό χιτώνα.

Το γεγονός ότι η σάρωση με το πρωτόκολλο DECT πραγματοποιήθηκε τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα για όλους τους ασθενείς υποδηλώνει ότι η πιθανή μετανάστευση της πλάκας που συμβαίνει σε μεταγενέστερο μετεγχειρητικό διάστημα μπορεί να έχει υποτιμηθεί σε αυτή τη μελέτη. Ο μικρός αριθμός των έξι ασθενών που περιλαμβάνονται μπορεί επίσης να θεωρηθεί περιοριστικός παράγοντας της μελέτης. Ωστόσο, αυτή είναι μια μελέτη που σκοπό έχει να ερευνήσει την δυνατότητα εφαρμογής νέων τεχνικών απεικόνισης (πρωτόκολλο DECT με αλγόριθμος MAR) ως εργαλεία για τη βελτίωση της ακρίβειας της θεραπείας στην οφθαλμική βραχυθεραπεία, ενώ προηγούμενες μελέτες για το ίδιο θέμα έχουν επίσης πραγματοποιηθεί με παρόμοιο αριθμό περιστατικών (112). Λαμβάνοντας υπόψη τη δυναμική ανάπτυξη και την ευρεία χρήση της απεικόνισης σύζευξης, μελλοντικές μελέτες μπορούν να σχεδιαστούν με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και ίσως να ενσωματώνουν ειδικά σχεδιασμένο λογισμικό σύζευξης. Η δυνατότητα εξέτασης της θέσης της πλάκας σε πραγματικό χρόνο σε σχέση με τον όγκο επιτρέπει τη σύγκριση των δοσιμετρικών παραμέτρων από το αρχικό σχέδιο με αυτές από την απεικόνιση που έγινε μετά την τοποθέτηση, η οποία μπορεί να χρησιμεύσει ως εργαλείο επικύρωσης για τον προεγχειρητικό δοσιμετρικό σχεδιασμό.

## 9. Απεικόνιση κόγχων με διπλής ενέργειας αξονική τομογραφία κατά τη διάρκεια επισκληρικής βραχυθεραπείας με πλάκες $^{106}\text{Ru}$ : Μια μελέτη σε πρόπλασμα σχετικά με τις δυνατότητες για επαλήθευση της θέσης της πλάκας.

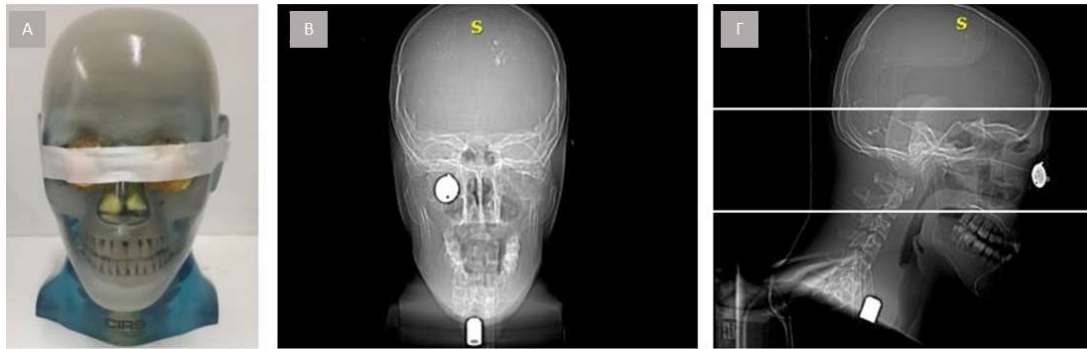
### 9.1. Σκοπός

Ο στόχος της μελέτης είναι να διερευνήσει τη δυνατότητα απεικόνισης με αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας (dual energy CT – DECT) σε συνδυασμό με τη χρήση ενός προηγμένου αλγόριθμου μείωσης μεταλλικών artifacts (Metal Artifact Reduction – MAR) για την εντόπιση και οριοθέτηση πλακών  $^{106}\text{Ru}$  χωρίς τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) μετά από τοποθέτηση σε πρόπλασμα και να προτείνει τη βέλτιστη διαδικασία λήψης σάρωσης DECT όσον αφορά την ποιότητα της εικόνας και δόση ακτινοβολίας στους κρυσταλλοειδείς φακούς των οφθαλμών.

### 9.2. Υλικό και Μέθοδος

#### Ανθρωπόμορφο πρόπλασμα κεφαλής

Ένα ανθρωπόμορφο πρόπλασμα φυσικής κεφαλής (Model 711-HN ATOM Max Dental & Diagnostic Head Phantom, Wijchen, The Netherlands) χρησιμοποιήθηκε, ώστε να αντιπροσωπεύει την κεφαλή ενός μέσου ενήλικου ατόμου. Γέλη ισοδύναμη μαλακού ιστού με πυκνότητα  $1.03 \text{ g/cm}^3$  (CIVCO Medical Solutions, Iowa, USA) χρησιμοποιήθηκε για τη διαμόρφωση δύο δομών που προσομοιώνουν ανθρώπινους οφθαλμούς. Μια ασημένια δοκιμαστική πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  διαμέτρου 20.2 mm ( $^{106}\text{Ru}$  Eye Applicator, Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlin, Germany) τοποθετήθηκε στην εξωτερική επιφάνεια της δομής που προσομοιώνει τον δεξιό βολβό οφθαλμού. Οι προσομοιωμένοι βολβοί οφθαλμών προσαρτήθηκαν προσεκτικά στην περιοχή των κόγχων για να αποφευχθούν τα κενά αέρα. Έτσι, το κεφάλι ενός ενήλικου ατόμου μετά από τοποθέτηση πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  στην οπίσθια ρινική περιοχή του σκληρού χιτώνα του δεξιού οφθαλμού παρουσιάζεται σε στενή αναπαράσταση όπως φαίνεται στην εικόνα 25.



Εικόνα 25. Πρόπλασμα κεφαλής (Α) που προσομοιώνει ασθενή με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  στην οπίσθια ρινική περιοχή του σκληρού χιτώνα του δεξιού οφθαλμού. Προσθιοπίσθια (Β) και πλάγια (Γ) αυχενική προβολή ακτινογραφίας της κεφαλής προπλάσματος. Τα όρια του όγκου εικόνας (image volume) απεικονίζονται στο (Γ).

### Σύστημα σάρωσης DECT

Σαρωτής αξονικής τομογραφίας HD General Electric Revolution (GE Healthcare, Waukesha, WI, U.S.A.) χρησιμοποιήθηκε, ο οποίος εκτός από τις συμβατικές απεικονίσεις αξονικής τομογραφίας μονής ενέργειας, επιτρέπει και απεικονίσεις αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας μέσω γρήγορης εναλλαγής τάσης της λυχνίας μεταξύ 80 και 140 kV για την απόκτηση συνόλων δεδομένων εξασθένησης σε διαφορετικές ενέργειες δέσμης ακτίνων-Χ. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναδόμηση μονοχρωματικών εικόνων που αντιστοιχούν σε ενέργεια δέσμης στην περιοχή 40 – 140 keV. Σημειώνεται ότι οι μονοχρωματικές εικόνες υψηλής ενέργειας (δηλαδή κοντά στα 140 keV) έχουν μειώσει τα πυκνά μεταλλικά artifacts των εμφυτευμάτων τύπου ακτινωτά ή σκίασης (143). Ένας επαναληπτικός αλγόριθμος ανακατασκευής εικόνας (Adaptive statistical iterative reconstruction technique – ASiR) είναι διαθέσιμος για προοπτική ή αναδρομική ανακατασκευή δεδομένων απεικόνισης DECT. Ο χρήστης μπορεί να επιλέξει το επίπεδο αλγορίθμου ASiR από 0% έως 100% σε βήματα του 10% που καθορίζουν το επίπεδο ανάμειξης της αρχικής εικόνας και της εικόνας μειωμένου θορύβου που παράγεται από τον αλγόριθμο ASiR. Το σύστημα είναι επίσης εξοπλισμένο με έναν καινοτόμο αλγόριθμο MAR που μπορεί να ενεργοποιηθεί από τον χειριστή για την περαιτέρω καταστολή μεταλλικών artifacts.

### Πρωτόκολλα απεικόνισης κεφαλής με σάρωση DECT

Το σύστημα προσφέρει εξήντα έξι διαφορετικές προκαθορισμένες λειτουργίες λήψης DECT, εννέα από τις οποίες δίνουν δυνατότητα επιλογής για απεικόνιση



κεφαλής ενηλίκου. Οι διαφορές μεταξύ αυτών των εννέα πρωτοκόλλων DECT αναφέρονται στο ρεύμα της λυχνίας που χρησιμοποιείται κατά τη λήψη, στο χρόνο περιστροφής, στα μέσα kV για ολόκληρο τον kV-κύκλο εναλλαγής και στο σταθμισμένο δείκτη δόσης αξονικής τομογραφίας (weighted CT dose index – CTDI<sub>w</sub>). Οι παράμετροι έκθεσης των 9 επιλέξιμων πρωτοκόλλων απεικόνισης DECT παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7.** Ρυθμίσεις των πρωτοκόλλων που δίνουν δυνατότητα επιλογής για απεικόνιση κεφαλής με σάρωση DECT.\*

Όνομα πρωτοκόλλου	mA	Χρόνος περιστροφής (s)	Μέση τάση λυχνίας (kV)	CTDI <sub>w</sub> ** (mGy)
<b>GSI 9</b>	600	0.9	96	70.38
<b>GSI 14</b>	600	0.8	96	62.22
<b>GSI 19</b>	640	0.6	96	53.00
<b>GSI 20</b>	630	0.5	96	43.22
<b>GSI 26</b>	375	0.7	98	35.58
<b>GSI 30</b>	550	0.8	96	56.07
<b>GSI 39</b>	260	0.8	96	25.40
<b>GSI 43</b>	360	0.6	98	29.76
<b>GSI 47</b>	275	0.7	98	26.02

\* Όλα τα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν αξονική σάρωση με ευθυγράμμιση δέσμης 32 x 0.625 mm και ανακατασκευή εικόνων με πάχος τομής/επαύξηση 2.5/2.5 και 1.25/1.25 mm χρησιμοποιώντας τον προκαθορισμένο αλγόριθμο kernel, 50% ASiR και ενεργοποιημένο τον αλγόριθμο MAR.

\*\* σταθμισμένος δείκτης δόσης αξονικής τομογραφίας (weighted CT dose index).

#### Απεικόνιση των κόγχων του προπλάσματος με σάρωση DECT

Μετά την κατάλληλη τοποθέτηση του προπλάσματος στη βάση στήριξης της κεφαλής, έγινε λήψη ακτινογραφικών εικόνων πλάγιας και προσθιοπίσθιας προβολής και ορίστηκε όγκος εικόνας (image volume) μήκους 10 cm κατά μήκος του άξονα z ώστε να περιλαμβάνει ολόκληρη την περιοχή των κόγχων (Εικόνα 25). Τα δεδομένα εξασθένισης λήφθηκαν διαδοχικά σε όλα τα πρωτόκολλα που δίνουν δυνατότητα επιλογής για απεικόνιση κεφαλής με DECT, που περιγράφονται στον Πίνακα 7. Όλες οι απεικονίσεις περιλάμβαναν διαδοχική σάρωση (δηλαδή διαδοχικό βήμα του μηχανήματος και λήψη τομής) με εύρος της δέσμης (beam collimation) σε 32 x 0.625 mm. Οι μονοχρωματικές σειρές εικόνων που αντιστοιχούν σε 140 keV ανακατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας αλγόριθμο ASiR με 50% επίπεδο ανάμειξης για καθένα από τα εννέα πρωτόκολλα λήψης DECT που χρησιμοποιήθηκαν. Εικόνες πάχους τομής 1.25 και 2.5 mm δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας τον προκαθορισμένο

αλγόριθμο Kernel. Για να φανεί η επίδραση του αλγορίθμου MAR, παρήχθησαν εικόνες με και χωρίς ενεργοποίηση του αλγορίθμου MAR.

#### Αντικειμενική ανάλυση της ποιότητας εικόνας

Αντικειμενική ανάλυση των εικόνων πραγματοποιήθηκε για να συγκριθούν τα σύνολα μονοχρωματικών εικόνων που προέρχονται από καθένα από τα εννέα πρωτόκολλα λήψης DECT. Κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest – ROIs) με μέγεθος  $2 \text{ cm}^2$  ορίστηκαν σε ομοιογενείς περιοχές μαλακών ιστών του προπλάσματος. Ένα σημείο ROI ορίστηκε σε κοντινή απόσταση από την πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  (ROIc) και ένα ROI ορίστηκε σε μακρινή θέση από την πλάκα (ROIf). Αυτά τα σημεία ROI αντιγράφηκαν σε αντίστοιχες εικόνες που προέρχονται από καθένα από τα εννέα πρωτόκολλα απεικόνισης DECT. Η μέση τιμή HU (Hounsfield) και η τυπική απόκλιση (SD) μετρήθηκαν για κάθε ROI. Ο λόγος σήματος προς θόρυβο (signal to noise ration – SNR) υπολογίστηκε ως ο λόγος του μέσου όρου HU διαιρεμένος με το SD.

#### Ανάλυση της οπτικής βαθμολόγησης

Ανάλυση της οπτικής βαθμολόγησης (Visual grading analysis – VGA) πραγματοποιήθηκε για την σύγκριση των δεδομένων μονοχρωματικών εικόνων 140 keV που παράγονται με τον αλγόριθμο MAR για τους εννέα διαφορετικούς τρόπους λήψης DECT (144). Τέσσερις έμπειροι παρατηρητές εκτίμησαν (χωρίς επιπλέον πληροφορίες – masked) τα σύνολα των εικόνων που δημιουργήθηκαν. Οι εικόνες σε εγκάρσια, οβελιαία και στεφανιαία τομή καθενός από τα εννέα σύνολα εικόνων εξετάστηκαν ξεχωριστά για να επιτραπεί η αξιολόγηση της εικόνας σε διαφορετικούς προσανατολισμούς επιπέδου-εικόνας σε συνάρτηση με τον οφθαλμό-πλάκα. Οι παρατηρητές βαθμολόγησαν κάθε σειρά εικόνων σχετικά με την ικανότητα ξεκάθαρης οριοθέτησης της μεταλλικής πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  σε κλίμακα από 1 έως 5. Ο βαθμός 1 αντιστοιχούσε σε εικόνες με σοβαρά μεταλλικά artifacts που δεν επιτρέπουν ακριβή οριοθέτηση της μεταλλικής πλάκας και ο βαθμός 5 αντιστοιχούσε σε εικόνες χωρίς μεταλλικά artifacts που επέτρεψαν την ακριβή οριοθέτηση της πλάκας. Κάθε παρατηρητής βαθμολόγησε τα διαφορετικά σύνολα εικόνων σε συνεδρίες, που ήταν χωρισμένες μεταξύ τους κατά 24 ώρες τουλάχιστον, για να αποφευχθεί η μεροληψία του παρατηρητή λόγω εκμάθησης. Η βαθμολογία VGA (VGA score – VGAS) κάθε συνόλου δεδομένων εικόνας εκτιμήθηκε από τον τύπο:

$$VGAS = \sum_{o,i} S_{o,i} / N_{o,i} \cdot N_{o,i}$$

όπου το «ο» δηλώνει τον παρατηρητή, το «i» δηλώνει την εγκάρσια, στεφανιαία ή οβελιαία εικόνα, « $S_{o,i}$ » είναι η βαθμολογία για την εικόνα «i» από τον παρατηρητή «ο»,  $N_o = 4$  είναι ο αριθμός των παρατηρητών και  $N_i = 3$  ο αριθμός των εικόνων. Η ανάλυση διακύμανσης (Analysis of variance – ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η διαφορά της βαθμολογίας VGAS των εικόνων που παράγονται από καθένα ένα από τα πρωτόκολλα λήψης DECT που διερευνήθηκαν. Τιμή p μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τα δύο πρωτόκολλα απεικόνισης. Με βάση τα αποτελέσματα της βαθμολογίας VGA, εντοπίστηκε το πρωτόκολλο απεικόνισης DECT χαμηλότερης έκθεσης που κρίθηκε ότι προσφέρει εικόνες με αποδεκτή ακρίβεια στην οριοθέτηση της πλάκας.

#### Προσδιορισμός της δόσης ακτινοβολίας του κρυσταλλοειδή φακού από απεικόνιση DECT των κόγχων

Η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό από το πρωτόκολλο λήψης DECT προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας προσομοίωση Monte Carlo. Ο κώδικας μεταφοράς N-σωματιδίων του Μόντε Κάρλο (Monte Carlo N-particle transport code – MCNP), έκδοση 4C2d και ένα ανθρωποειδές μαθηματικό πρόπλασμα χρησιμοποιήθηκαν σε αυτό το τμήμα της μελέτης. Το μαθηματικό πρόπλασμα δημιουργήθηκε στο λογισμικό BodyBuilder (White Rock Science, White Rock, NM, USA) για να αναπαραστήσει την κεφαλή ενός μέσου ενήλικου ατόμου (ύψος = 176 cm, βάρος 75.5 kg). Η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  αναπαραστάθηκε ως προς τη σύνθεση και το γεωμετρικό σχήμα. Η έκθεση που προκαλείται με την απεικόνιση DECT των κόγχων προσομοιώθηκε σε αυτό το πρόπλασμα. Το φάσμα της δέσμης ακτίνων-X κατά τη λήψη της σάρωσης DECT αλλάζει συνεχώς καθώς η λυχνία περιστρέφεται. Ένα φάσμα υψηλής και ένα χαμηλής ενέργειας συνεκτιμήθηκε με αντίστοιχη επί τις εκατό (%) συνεισφορές για κάθε kV-κύκλο μεταγωγής. Η σύνθεση και το σχήμα παπιγιόν του φίλτρου και η γεωμετρία της δέσμης αναπαραστάθηκαν κατάλληλα. Η έκθεση του κρυσταλλοειδούς φακού στην ενέργεια ακτινοβολίας σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς προσδιορίστηκε με κατάλληλα τοποθετημένους ψηφιακούς ανιχνευτές. Για τον προσδιορισμό της μείωσης της δόσης ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό που επιτυγχάνεται με τη χρήση προστασίας των οφθαλμών με βισμούθιο κατά τη διάρκεια της σάρωσης DECT, οι προσομοιώσεις επαναλήφθηκαν λαμβάνοντας υπόψη μια

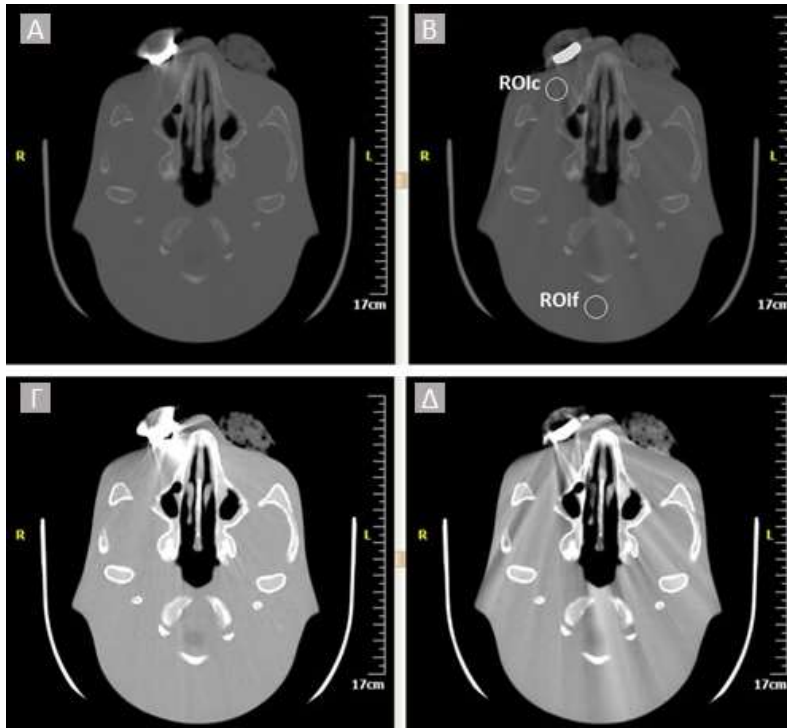
ασπίδα βισμούθιου (AttenuRad Radioprotective Garments, F&L Medical Products, Vandergrift, PA) πάνω από την περιοχή των κόγχων. Σύμφωνα με τον κατασκευαστή, αυτές οι ασπίδες παρέχουν προστασία ισοδύναμη με ένα στρώμα 0.06 mm μολύβδου. Τα προστατευτικά βισμούθιου τέθηκαν 1.5 cm πάνω από τους κρυσταλλοειδείς φακούς των οφθαλμών, καθώς έχει αναφερθεί ότι τα τεχνικά σφάλματα που προκαλούνται μπορούν να αποφευχθούν εάν η ασπίδα τοποθετηθεί σε απόσταση >1 cm από τον κρυσταλλοειδή φακό (145). Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των ασπίδων βισμούθιου αναπαραστάθηκαν στα πειράματα Monte Carlo.

#### Απεικόνιση των κόγχων προπλάσματος με σάρωση DECT χρησιμοποιώντας ακτινοπροστατευτικές ασπίδες βισμούθιου

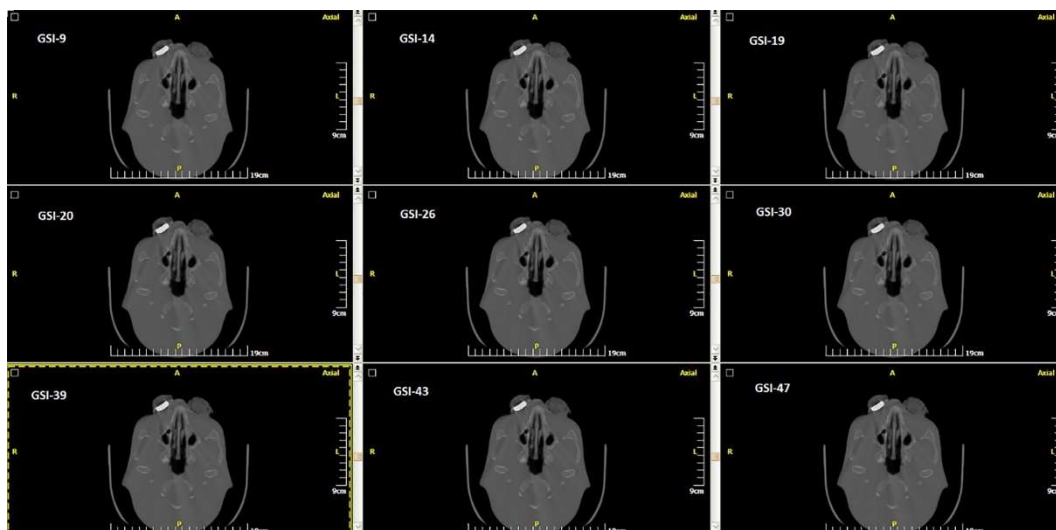
Η σάρωση DECT των κόγχων επαναλήφθηκε με το πρωτόκολλο βέλτιστης λήψης μετά την τοποθέτηση ασπίδων βισμούθιου πάνω από την περιοχή των κόγχων στην κεφαλή-πρόπλασμα. Πολλές διπλωμένες γάζες χρησιμοποιήθηκαν για την ανύψωση των ασπίδων κατά 1.5 cm από την εξωτερική επιφάνεια των βολβών. Οι μέσες τιμές HU, θορύβου και SNR προσδιορίστηκαν για τα κυκλικά σημεία ROI με μέγεθος 2 cm<sup>2</sup> στις αντίστοιχες εικόνες που προέρχονται από απεικόνιση με και χωρίς χρήση ασπίδας βισμούθιου. Οι αντίστοιχες σειρές εικόνων αξιολογήθηκαν από 4 παρατηρητές για να κρίνουν εάν η χρήση ασπίδας βισμούθιου προκαλεί artifacts που επιδεινώνουν την ικανότητα οριοθέτησης της πλάκας <sup>106</sup>Ru σε μια κλίμακα από το 1 έως 5. Ο βαθμός 1 αντιστοιχεί σε εικόνες με σημαντικά artifacts που δεν επιτρέπουν ακριβή οριοθέτηση της πλάκας, ενώ ο βαθμός 5 αντιστοιχεί σε εικόνες απαλλαγμένες από artifacts.

### **9.3. Αποτελέσματα**

Ο αλγόριθμος MAR βρέθηκε ότι καταστέλλει σημαντικά τα artifacts ακτινωτά/μορφοποίησης στις μονοχρωματικές εικόνες 140 keV, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 26. Οι αντίστοιχες εγκάρσιες εικόνες στο επίπεδο της πλάκας <sup>106</sup>Ru για καθένα από τα εννέα πρωτόκολλα απεικόνισης DECT παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας το τυπικό οστικό παράθυρο στην Εικόνα 27. Όλες αυτές οι εικόνες είναι μονόχρωμες στα 140 keV και έχουν δημιουργηθεί χρησιμοποιώντας αλγόριθμο ASiR σε 50% επίπεδο ανάμειξης και τον διαθέσιμο αλγόριθμο MAR.

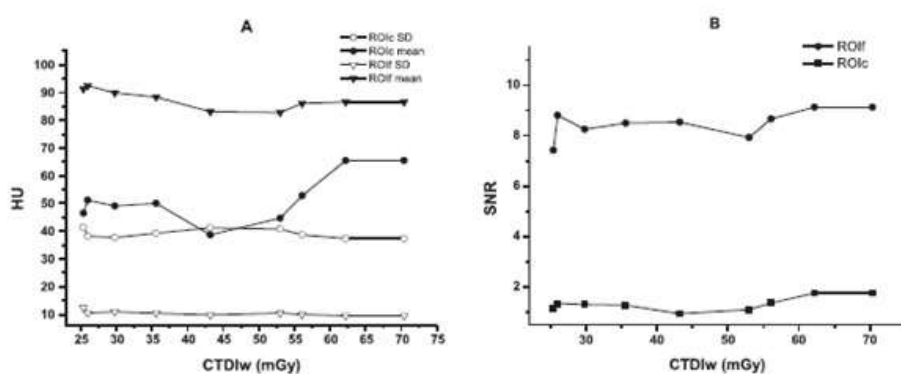


Εικόνα 26. Η επίδραση του αλγορίθμου MAR στις δημιουργούμενες μονόχρωμες εικόνες 140 keV. Οι εικόνες (Α) και (Β) αντιστοιχούν στο τυπικό παράθυρο «οστού» και οι εικόνες (Γ) και (Δ) στο τυπικό παράθυρο «μαλακού ιστού». Οι εικόνες (Α) και (Γ) παράγονται χωρίς τη χρήση αλγορίθμου MAR ενώ οι εικόνες (Β) και (Δ) παρήχθησαν με εφαρμογή του αλγορίθμου MAR. Η θέση των σημείων ROI που χρησιμοποιούνται για την αντικειμενική ανάλυση της ποιότητας εικόνας απεικονίζεται στην εικόνα (Β).



Εικόνα 27. Εγκάρσιες εικόνες της ίδιας τομής που δημιουργούνται από δεδομένα που αποκτήθηκαν με τις εννέα διαφορετικές σαρώσεις DECT που μπορούν να επιλεγούν για απεικόνιση κεφαλής ενήλικου.

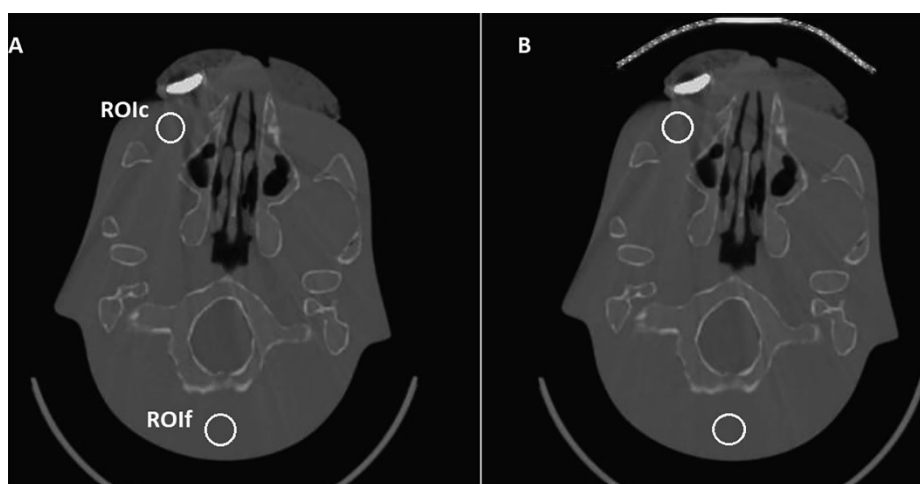
Οι μέσες τιμές HU, θορύβου και SNR έναντι της τιμής CTDI<sub>w</sub> κάθε πρωτοκόλλου σάρωσης DECT παρουσιάζονται στην εικόνα 28 για τα σημεία ROI σε περιοχές μαλακών ιστών που βρίσκονται κοντά και μακριά από την πλάκα, π.χ. ROIc και ROIf όπως φαίνεται στην εικόνα 26. Ο θόρυβος στο σημείο ROIc βρέθηκε να είναι πολύ υψηλότερο από τον αντίστοιχο θόρυβο στο ROIf. Ο θόρυβος σε κάθε ROI βρέθηκε να μειώνεται ελαφρώς με την αύξηση του CTDI<sub>w</sub>. Η διακύμανση στη μέση τιμή HU μεταξύ πρωτοκόλλων απεικόνισης με διαφορετικό CTDI<sub>w</sub> βρέθηκε να είναι πολύ χαμηλότερη για το ROIf σε σύγκριση με το ROIc. Το SNR που βρέθηκε για το ROIf ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με το ROIc. Το SNR σε κάθε ROI βρέθηκε να αυξάνεται ελαφρώς με την αύξηση του CTDI<sub>w</sub>. Η μέση τιμή VGAS των παρατηρητών κυμαινόταν μεταξύ 3.97 και 4.03 για τα εννέα διαφορετικά σύνολα δεδομένων εικόνων. Όλα τα διαθέσιμα πρωτόκολλα απεικόνισης DECT κρίθηκαν ότι παράγουν εικόνες που προσφέρουν τη δυνατότητα αναγνώρισης των περιγραμμάτων της πλάκας, παρά την παρουσία ορισμένων μέτριων artifacts. Όπως προέκυψε από την ανάλυση ANOVA, οι διαφορές στη μέση τιμή VGAS μεταξύ των εικόνων που προκύπτουν με διαφορετικά πρωτόκολλα λήψης βρέθηκαν να μην είναι στατιστικά σημαντικές. Συγκεκριμένα, τα όρια της πλάκας θα μπορούσαν να οριοθετηθούν ισοδύναμα σε εικόνες που παράγονται με τα πρωτόκολλα DECT της υψηλότερης (δηλαδή το GSI-9) και της χαμηλότερης έκθεσης (δηλαδή το GSI-39).



Εικόνα 28. Η μέση τιμή HU και θόρυβος (A) και λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR) (B) έναντι του CTDI<sub>w</sub> των πρωτοκόλλων λήψης DECT. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε εικόνες που δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας αλγόριθμο ASiR 50% και τον αλγόριθμο MAR. Τα δεδομένα αναφέρονται σε μια περιοχή μαλακών ιστών κοντά στο (ROIc) και μακριά από την πλάκα <sup>106</sup>Ru (ROIf).

Η δόση που απορροφήθηκε από τον υπό θεραπεία και τον υγιή οφθαλμό από την απεικόνιση DECT χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο πρωτόκολλο λήψης GSI-39 βρέθηκε να είναι 20.1 και 22.8 mGy, αντίστοιχα. Όταν εφαρμόστηκε προστασία με βισμούθιο, η δόση στον κρυσταλλοειδή φακό μειώθηκε αντίστοιχα σε 11.8 και 13.0 mGy. Συγκεκριμένα, το ραδιοπροστατευτικό κάλυμμα βισμούθιου βρέθηκε να επιτυγχάνει 41% και 42% μείωση της δόσης στον κρυσταλλοειδή φακό για τον θεραπευόμενο και τον υγιή οφθαλμό, αντίστοιχα.

Εικόνες αντίστοιχες χωρίς και με χρήση ασπίδας βισμούθιου κατά την σάρωση DECT με πρωτόκολλο GSI-39 παρουσιάζονται ενδεικτικά στην εικόνα 29. Η χρήση της προστασίας βισμούθιου βρέθηκε ότι περιορίζει το SNR τόσο στο ROIc όσο και στο ROI<sub>f</sub>, καθώς οι διαφορές βρέθηκαν να είναι μικρότερες από 6%. Οι εικόνες που δημιουργήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ασπίδα βισμούθιου κρίθηκαν και από τους τέσσερις παρατηρητές ως απαλλαγμένες από artifacts σχετιζόμενα με την χρήση ασπίδας βισμούθιου, και που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν την ικανότητα οριοθέτησης της πλάκας <sup>106</sup>Ru.



Εικόνα 29. Εγκάρσιες εικόνες της πλάκας <sup>106</sup>Ru που δημιουργήθηκαν από την απεικόνιση DECT χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο GSI-39 χωρίς (A) και με ραδιοπροστατευτική ασπίδα βισμούθιου τοποθετημένη πάνω από την περιοχή των κόγχων (B). Η θέση του ROIc και του ROI<sub>f</sub> που χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση εικόνων σχετικά με το SNR απεικονίζεται στην εικόνα αυτή.

#### 9.4. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Η δυνατότητα της DECT απεικόνισης να χρησιμοποιηθεί για τη μετεγχειρητική επαλήθευση της θέσης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη. Η μονοχρωματική αξονική τομογραφία σε υψηλή ενέργεια, δηλαδή 140 keV, σε συνδυασμό με τη χρήση προηγμένου αλγόριθμου MAR, βρέθηκε ότι επιτυγχάνει σημαντική καταστολή των artifacts ακτινωτών/μορφοποίησης, καθιστώντας την απεικόνιση DECT ικανή για ακριβή οριοθέτηση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  που έχει τοποθετηθεί επισκληρικά. Οι εικόνες αξονικής τομογραφίας που προβλήθηκαν στο τυπικό οστικό παράθυρο βρέθηκαν να είναι απαλλαγμένες από μεταλλικά artifacts που θα μπορούσαν να επισκιάσουν την οριοθέτηση της πλάκας.

Όλα τα πρωτόκολλα σάρωσης DECT για την απεικόνιση του κόγχου που διατίθενται σε έναν σύγχρονο αξονικό τομογράφο εφαρμόστηκαν σε ένα ανθρωπόμορφο πρόπλασμα τροποποιημένο ώστε να αναπαριστά τον δεξιό οφθαλμό ασθενούς με τοποθετημένη πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  στην οπίσθια ρινική περιοχή του σκληρού χιτώνα. Σημειώνεται, ότι οι ρυθμίσεις έκθεσης των παραπάνω πρωτοκόλλων σάρωσης δεν μπορούν να τροποποιηθούν από τον χειριστή. Ως εκ τούτου, αυτά τα πρωτόκολλα διαφέρουν σημαντικά ως προς το χρόνο περιστροφής και το ρεύμα της λυχνίας που εφαρμόζεται κατά τη λήψη της απεικόνισης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα μεγάλες διακυμάνσεις στη δόση που χορηγείται στην περιοχή της κεφαλής που απεικονίζεται. Πράγματι, ο δείκτης δόσης CTDI<sub>w</sub> ποικίλλει κατά έναν παράγοντα έως και 2.8 μεταξύ των διαφορετικών τρόπων σάρωσης DECT. Ενδιαφέρον ήταν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους τρόπους λήψης σχετικά με την ικανότητά τους να παράγουν εικόνες που απεικονίζουν με ακρίβεια τα περιθώρια της πλάκας. Επίσης, η αντικειμενική ανάλυση ποιότητας της εικόνας αποκάλυψε ότι η ανάκτηση της ποιότητας της εικόνας με την αύξηση του CTDI<sub>w</sub> είναι οριακή (Εικόνα 28), κάτι που συνάδει με δεδομένα από προηγούμενα δημοσιευμένες αναφορές (146). Το πρωτόκολλο ελάχιστης έκθεσης ακτινοβολίας για σάρωση DECT ήταν, επομένως, κατάλληλο και συνιστάται για μετεγχειρητική απεικόνιση DECT ασθενών που υποβλήθηκαν σε επισκληρική βραχυθεραπεία με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ .

Η δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό του θεραπευόμενου και του υγιούς οφθαλμού που χορηγείται από το συνιστάμενο πρωτόκολλο σάρωσης DECT, προσδιορίστηκε ότι είναι στα 20 mGy. Αυτό το ποσό δόσης βρίσκεται στο χαμηλότερο



όριο ενός πρόσφατα αναφερθέντος εύρους 20 – 75 mGy δόσης στον κρυσταλλοειδή φακό κατά την απεικόνιση με συμβατική μονής ενέργειας αξονικής τομογραφίας (single energy CT – SECT) κεφαλής (147). Η δόση στον κρυσταλλοειδή φακό, από την απεικόνιση DECT, του οφθαλμού που υποβλήθηκε σε θεραπεία βρέθηκε να είναι χαμηλότερη κατά 12%, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σε προστατευτικό αποτέλεσμα της πλάκας για ορισμένες προβολές της δέσμης ακτινοβολίας, καθώς η λυχνία της CT περιστρέφεται γύρω από το κεφάλι του ασθενούς. Η υψηλή ραδιοευαισθησία των οφθαλμών σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης καταρράκτη από ακτινοβολία έχει τονιστεί την τελευταία δεκαετία (148). Προφανώς, θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για τη μείωση της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία κεφαλής. Σε αυτό το πλαίσιο, διερευνήσαμε τη δυνατότητα εφαρμογής και την αποτελεσματικότητα των εμπορικά διαθέσιμων ραδιοπροστατευτικών ασπίδων βισμούθιου στην απεικόνιση DECT των κόγχων. Η ασπίδα βισμούθιου βρέθηκε ότι επιτυγχάνει μείωση της δόσης στον κρυσταλλοειδή φακό >40%, η οποία είναι σύμφωνη με τις αντίστοιχες τιμές που αναφέρθηκαν προηγουμένως στη βιβλιογραφία για την απεικόνιση της κεφαλής με συμβατική μονής ενέργειας αξονικής τομογραφίας (149,150). Παρά το γεγονός ότι η προστασία με βισμούθιου έχει αναφερθεί ότι επιδεινώνει την ανιχνευσιμότητα χαμηλής αντίθεσης, ο σκοπός της οριοθέτησης της υψηλής αντίθεσης πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  μπορεί να εξυπηρετηθεί καλά ακόμη και όταν χρησιμοποιείται ασπίδα βισμούθιου. Σημειώνεται ότι η ρύθμιση του ρεύματος της λυχνίας, με βάση τα όργανα, έχει αναφερθεί ότι επιτυγχάνει παρόμοια μείωση της δόσης του κρυσταλλοειδή φακού με την ασπίδα βισμούθιου, χωρίς να προκαλεί τεχνητά σφάλματα που σχετίζονται με την ασπίδα βισμούθιου ή/και δυσφορία του ασθενούς (151). Ωστόσο, η διαμόρφωση του ρεύματος της λυχνίας με βάση τα όργανα-στόχους, αν και είναι διαθέσιμη για απεικόνιση αξονικής τομογραφίας μονής ενέργειας, στον σαρωτή που χρησιμοποιείται εδώ δεν υποστηρίζεται στη λειτουργία DECT.

Οι κρυσταλλοειδείς φακοί τόσο του θεραπευόμενου όσο και του υγιούς οφθαλμού λαμβάνουν δόση ακτινοβολίας από τη ραδιενεργή πλάκα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η αθροιστική δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό του υπό θεραπεία οφθαλμού για όλη τη διάρκεια της θεραπείας με την πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος, το σχήμα και τη θέση της πλάκας σε σχέση με τον κρυσταλλοειδή φακό. Η δόση του από πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  μπορεί να υπερβαίνει το 1 Gy όταν

ο όγκος που υποβάλλεται σε θεραπεία βρίσκεται κοντά στον κρυσταλλοειδείς φακό, ενώ μπορεί να είναι πολύ κάτω από 1 Gy όταν ο όγκος που υποβάλλεται σε θεραπεία βρίσκεται >1 cm μακριά από τον οφθαλμικό φακό (152,153). Σημειώνεται ότι η δόση που χορηγείται σε ιστούς κοντά στη ραδιενεργό πλάκα προέρχεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από την εκπεμπόμενη β-ακτινοβολία ενώ η συμβολή της εκπεμπόμενης γ-ακτινοβολίας στη δόση ακτινοβολίας ιστού είναι μικρότερη από 1% (152). Προφανώς, η μείωση της δόσης στον κρυσταλλοειδή φακό του οφθαλμού που υποβλήθηκε σε θεραπεία από την απεικόνιση DECT με χρήση προστασίας βισμούθιου μπορεί να έχει κάποια αξία μόνο όταν ο όγκος απέχει από τον κρυσταλλοειδή φακό. Αντίθετα, η δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό του υγιούς ματιού από την πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  προέρχεται αποκλειστικά από την εκπεμπόμενη γ-ακτινοβολία, δεδομένου ότι η απόσταση του κρυσταλλοειδούς φακού του υγιούς το οφθαλμού από την πλάκα που βρίσκεται στον άλλο οφθαλμό μπορεί να είναι τουλάχιστον 40 mm. Από όσο γνωρίζουμε δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με το φορτίο δόσης ακτινοβολίας του κρυσταλλοειδούς φακού του υγιούς οφθαλμού από οφθαλμική βραχυθεραπεία με πλάκες  $^{106}\text{Ru}$ . Χρησιμοποιώντας ποσοστά έκθεσης γύρω από τις πλάκες  $^{106}\text{Ru}$  που αναφέρθηκαν πρόσφατα από τους Busoni και συν., η αναμενόμενη δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό του υγιούς οφθαλμού μπορεί να εκτιμηθεί χονδρικά ότι είναι έως και λίγα mGy για όλη τη διάρκεια της θεραπείας (154). Επομένως, η προστασία του υγιούς κρυσταλλοειδή φακού κατά τη διάρκεια της απεικόνισης DECT για επαλήθευση τοποθέτησης της πλάκας με ασπίδες βισμούθιου συνιστάται ανεπιφύλακτα, δεδομένου ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τη δόση του κρυσταλλοειδούς φακού του υγιούς οφθαλμού χωρίς να προκαλέσει τεχνικά σφάλματα.

Ο κύριος περιορισμός της μελέτης προέρχεται από το γεγονός ότι δοκιμάστηκαν πρωτόκολλα λήψης απεικόνισης DECT σχετικά με την ικανότητα ακριβούς οριοθέτησης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  σε ένα ανθρωπόμορφο πρόπλασμα συγκεκριμένου μεγέθους και σχήματος. Παρά το γεγονός ότι το χρησιμοποιούμενο πρόπλασμα αντιπροσωπεύει στενά την ανατομία της ανθρώπινης κεφαλής, ενδέχεται να υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις στο μέγεθος/σχήμα της κεφαλής μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται οφθαλμική βραχυθεραπεία, ενώ επιπλέον σε φυσικές συνθήκες κίνησης των βολβών μπορεί να συμβεί κατά τη σάρωση. Για να εκμεταλλευτεί πλήρως το δυναμικό μείωσης των μεταλλικών artifacts της σάρωσης DECT για την απεικόνιση

της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  και να επιτευχθεί η βέλτιστη οριοθέτηση της πλάκας, ο βολβός του οφθαλμού θα πρέπει να παραμένει στατικός κατά την απεικόνιση σε ασθενείς. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να κρατούν τα μάτια τους κλειστά και να μην μετακινούν τον βολβό του οφθαλμού κατά τη λήψη. Τέλος, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε μόνο μία θέση/προσανατολισμός της τοποθετημένης πλάκας. Ωστόσο, τα επαγόμενα artifacts από την πλάκα, δεν αναμένεται να είναι πιο έντονα για άλλες θέσεις/προσανατολισμούς της πλάκας.

Συμπερασματικά, η απεικόνιση των κόγχων με σάρωση DECT μετά την τοποθέτηση της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  για οφθαλμική βραχυθεραπεία βρέθηκε ότι παρέχει εικόνες με σημαντικά κατεσταλμένα μεταλλικά artifacts που σχετίζονται με την πλάκα. Η απεικόνιση DECT βρέθηκε ότι επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό των ορίων της πλάκας και, ως εκ τούτου, μπορεί να είναι χρήσιμη για την επαλήθευση της θέσης της πλάκας μετά τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ . Η δόση ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό από την απεικόνιση DECT με το συνιστάμενο πρωτόκολλο βρέθηκε να είναι στις χαμηλότερες τιμές του εύρους των αντίστοιχων τιμών που αναφέρονται για την απεικόνιση κεφαλής με μονής ενέργειας αξονική τομογραφία, ενώ μπορεί να μειωθεί σημαντικά με χρήση προστασίας με ασπίδα βισμούθιου χωρίς να προκαλούνται artifacts που σχετίζονται με την ασπίδα και να επηρεάζουν την ανεύρεση των περιθωρίων της πλάκας.

## 10. Συμπεράσματα

Βασικός ερευνητικός άξονας της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η ανάπτυξη ενός πλάνου οφθαλμικής βραχυθεραπείας με πλάκες  $^{106}\text{Ru}$ , εξατομικευμένου στα ανατομικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, αλλά και ο έλεγχος της θέσης της ραδιενεργού πλάκας στο μετεγχειρητικό διάστημα.

Σε πρώτη προσέγγιση, διερευνήθηκε η επίδραση της γεωμετρίας του βολβού κάθε ασθενούς στο σχεδιασμό της δοσιμετρικής μελέτης για θεραπεία με πλάκα  $^{106}\text{Ru}$ . Εάν η ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου είναι διαφορετική από την ακτίνα καμπυλότητας της χρησιμοποιούμενης πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ , που είναι γνωστή και αμετάβλητη, ενδέχεται να υπάρχουν κενά μεταξύ της εσωτερικής επιφάνειας της πλάκας και του σκληρού χιτώνα. Μια σημαντική υπερεκτίμηση της δόσης ακτινοβολίας στην κορυφή και στα όρια του όγκου, όπως αυτή υπολογίζεται από το λογισμικό προγραμματισμού θεραπείας (Plaque Simulator™), μπορεί να συμβεί εάν δεν ληφθεί υπόψη η διαφορά μεταξύ της καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στο σημείο του όγκου και της καμπυλότητας της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ . Αυτή η υπερεκτίμηση βρέθηκε να αυξάνεται καθώς αυξάνεται η διαφορά μεταξύ της σταθερής ακτίνας καμπυλότητας της πλάκας και της ακτίνας καμπυλότητας του σκληρού χιτώνα στη θέση του όγκου. Συνεπώς, η χρήση εξατομικευμένων δεδομένων γεωμετρίας του κάθε ασθενή στην μελέτη δοσιμετρίας για την θεραπεία με βραχυθεραπεία, οδηγεί στην αποφυγή του κινδύνου υποθεραπείας και των κλινικών επιπτώσεων από τις αποκλίσεις που δημιουργούνται σε ασθενείς με έντονα υψηλό (μυωπικό) ή χαμηλό (υπερμετροπικό) αξονικό μήκος οφθαλμού.

Το δεύτερο πεδίο της μελέτης αφορά στην εντόπιση της θέσης της πλάκας στο μετεγχειρητικό διάστημα μετά την τοποθέτησή της επί του σκληρού. Η μεθοδολογία βασίστηκε στην δημιουργία εικόνων σύζευξης μεταξύ απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία προεγχειρητικά και διπλής ενέργειας αξονική τομογραφία (dual energy CT – DECT) μετεγχειρητικά. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε προεγχειρητικά για την ανάδειξη της θέσης και του μεγέθους του ενδοφθάλμιου όγκου. Η μετεγχειρητική χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ήταν αδύνατη, καθώς η πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  είναι μη συμβατό υλικό για απεικόνιση. Για τον λόγο αυτό, η προσέγγιση αυτή βασίστηκε σε ειδικό πρωτόκολλο της αξονικής τομογραφίας διπλής ενέργειας που είχε ήδη μελετηθεί πειραματικά, για να προκύψει αξιοποιήσιμη απεικόνιση χωρίς

μεταλλικά artifacts από την πλάκα. Με την απεικόνιση DECT εντοπίστηκε μετεγχειρητικά η πλάκα. Μετά την σύζευξη των απεικονίσεων ήταν δυνατή η εκτίμηση της θέσης της πλάκας σε σχέση με τον εντοπιζόμενο όγκο και η αξιολόγηση για πιθανή μετατόπιση ή υπέγερση από τον σκληρό χιτώνα. Η δυνατότητα εκτίμησης της θέσης της πλάκας σε πραγματικό χρόνο σε σχέση με τον όγκο επιτρέπει τη σύγκριση των δοσιμετρικών παραμέτρων από τον αρχικό θεραπευτικό σχεδιασμό, με αυτές από την απεικόνιση που έγινε μετά την τοποθέτηση, η οποία μπορεί να χρησιμεύσει ως εργαλείο επιβεβαίωσης ή εντοπισμού αποκλίσεων ως προς την θέση.

Το πρωτόκολλο απεικόνισης για τον έλεγχο της μετεγχειρητικής θέσης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$ , όπως αναφέρθηκε παραπάνω, διερευνήθηκε και πειραματικά. Ένα ανθρωπόμορφο πρόπλασμα χρησιμοποιήθηκε, που προσομοιώνει την κεφαλή ενήλικου ατόμου, με την πλάκα  $^{106}\text{Ru}$  τοποθετημένη στην επιφάνεια του βολβού. Το πρωτόκολλο απεικόνισης της σάρωσης DECT βρέθηκε ότι παρέχει εικόνες με κατεσταλμένα μεταλλικά artifacts που σχετίζονται με την πλάκα. Η απεικόνιση DECT βρέθηκε ότι επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό των ορίων της πλάκας και είναι χρήσιμη για την επαλήθευση της θέσης της πλάκας  $^{106}\text{Ru}$  μετεγχειρητικά.

Έτσι, έχουμε αναπτύξει ένα σύστημα πλοήγησης που επιτρέπει τον ακριβή εξατομικευμένο δοσιμετρικό πλάνο με βάση τα ιδιαίτερα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του οφθαλμού και του όγκου χρησιμοποιώντας απεικονιστικά και υπολογιστικά συστήματα που ήδη παρέχονται στην κλινική πράξη. Παράλληλα, μπορεί να γίνει και επαλήθευση της τοποθέτησης της πλάκας. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγονται οι δύο βασικές πηγές σφαλμάτων που έχουν να κάνουν με τη δοσιμετρία και τα σφάλματα από τη τοποθέτηση ή τη μετατόπιση της πλάκας. Το σύστημα αυτό, οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα και στοχεύει στη βέλτιστη εκτέλεση της βραχυθεραπείας.

## 11.Βιβλιογραφία

1. Shields JA SC. Plaque Radiotherapy [Internet]. Retina history. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://retinahistory.asrs.org/milestones-developments/plaque-radiotherapy>
2. Marwaha G, Macklis R, Singh AD, Wilkinson A. Brachytherapy. In: Singh AD, Pelayes DE, Seregard S, Macklis R, editors. *Developments in Ophthalmology* [Internet]. S. Karger AG; 2013 [cited 2022 Dec 14]. p. 29–35. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351053>
3. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye*. 2013 Feb;27(2):119–27.
4. Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye*. 2nd ed. Somerset: Wiley; 2013. 157–192 p.
5. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol*. 2015 Mar;33(2):140–6.
6. Bixler J. Cataracts and Their Treatment in People with Diabetes. *ADA Clin Compend*. 2019 May;2019(1):6–10.
7. Evans M. Anatomy of the Uvea. In: Yanoff M, Ducker JS, editors. *Ophthalmology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby;2014. pp. 687-689.
8. Beebe DC. The lens. In: Levin LA, Adler FH, editors. *Adler's physiology of the eye*. 11th ed. Edingburg: Saunders/Elsevier; 2011. pp. 132.
9. Schubert HD. Structure of the Neural Retina. In: Yanoff M, Ducker JS, editors. *Ophthalmology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby;2014. pp. 419-422.
10. Patel A. Benign vs Malignant Tumors. *JAMA Oncol*. 2020 Sep 1;6(9):1488.
11. Rankin EB, Giaccia AJ. Cellular Microenvironment and Metastases. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, Abeloff MD, editors. *Abeloff's clinical oncology*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 2037 pp. 47-55.
12. Galluzzi L, Linkermann A, Kepp O, Kroemer G. Pathophysiology of Cancer Cell Death. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, Abeloff MD. *Abeloff's clinical oncology*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 2037 p. 74-83.
13. Fabian ID, Sahoo MS. Overview of Intraocular Tumours. In: Chaugule SS, Honavar SG, Finger PT, editors. *Surgical Ophthalmic Oncology: A Collaborative Open Access Reference*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. pp. 87–97.
14. Damato BE, Coupland SE. Classification of uveal tumors. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 11–15.
15. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. 2018 Jul;63(4):518–33.

16. Kim BH, Henderson BA. Intraocular Choristoma. *Semin Ophthalmol.* 2005 Jan;20(4):223–9.
17. Tadepalli S, Shields C, Shields J, Honavar S. Intraocular medulloepithelioma – A review of clinical features, DICER 1 mutation, and management. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(6):755.
18. Mudhar HS, Scott I, Ul-Hassan A, Burton D, Doherty R, Cross N, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic hyperplasia: molecular characterization and novel association with bilateral renal papillary carcinoma: *Correspondence.* *Histopathology.* 2012 Oct;61(4):751–4.
19. Basile MS, Mazzone E, Fagone P, Longo A, Russo A, Fallico M, et al. Immunobiology of Uveal Melanoma: State of the Art and Therapeutic Targets. *Front Oncol.* 2019 Nov 5;9:1145.
20. Cohen VM, Damato BE, Singh AD. Uveal neural tumors. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors.* 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 353–364.
21. Arepalli S, Kaliki S, Shields C. Choroidal metastases: Origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(2):122.
22. Reich E, Thaug C, Sagoo MS. Classification of retinal and retinal pigment epithelium tumors. In: Singh AD, Damato BE, editors. *Clinical Ophthalmic Oncology: retinal tumors* 2nd ed. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. pp 1-3
23. Bui KM, Leiderman YI, Lim JI, Mieler WF. MULTIFOCAL RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMAS: A CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Retin Cases Brief Rep.* 2013;7(1):9–13.
24. Coupland SE, Chan CC, Smith J. Pathophysiology of Retinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009 Jan;17(4):227–37.
25. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021 Oct 28;138(17):1519–34.
26. Vajzovic L, Mruthyunjaya P. Retinal metastatic tumors. In: Singh AD, Damato BE, editors. *Clinical Ophthalmic Oncology: retinal tumors* 2nd ed. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. pp 91-102.
27. Kaliki S, Shields C, Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(2):93.
28. Pandiani C, Béranger GE, Leclerc J, Ballotti R, Bertolotto C. Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. *Genes Dev.* 2017 Apr 15;31(8):724–43.
29. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2020 Apr 9;6(1):24.
30. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye.* 2017 Feb;31(2):241–57.
31. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(3):145–51.

32. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May;25(3):177–85.
33. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998 Jan;105(1):195–8.
34. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the Risk of Malignant Transformation of a Choroidal Nevus. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1784–9.
35. Pilarski R, Carlo MI, Cebulla C, Abdel-Rahman M. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390611/>
36. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):153–9.
37. Coupland SE, Kalirai H, Thornton S, Damato BE. Uveal Melanoma: Molecular Pathology. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 121–133.
38. Shields CL. Metastasis of Uveal Melanoma Millimeter-by-Millimeter in 8033 Consecutive Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug 1;127(8):989.
39. Laver NV, McLaughlin ME, Duker JS. Ocular Melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Dec 1;134(12):1778–84.
40. Kashyap S, Meel R, Singh L, Singh M. Uveal melanoma. *Semin Diagn Pathol*. 2016 May;33(3):141–7.
41. Zografos L, Schalenbourg A. Uveal Melanoma: Clinical Features. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 71–83.
42. Damato EM, Damato BE. Detection and Time to Treatment of Uveal Melanoma in the United Kingdom: An Evaluation of 2384 Patients. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1582–9.
43. Evans MDC, Astrahan MA, Bate R. Tumor localization using fundus view photography for episcleral plaque therapy. *Med Phys*. 1993 May;20(3):769–75.
44. Astrahan MA. The retina dose-area histogram: a metric for quantitatively comparing rival eye plaque treatment options. *J Contemp Brachytherapy*. 2013;1:23–32.
45. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1997 Jul;115(7):886–93.
46. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jun;125(6):779–96.



47. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma, III: Initial Mortality Findings: COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001 Jul 1;119(7):969.
48. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer;2010. pp. 547-559.
49. Ossoinig KC. Standardized echography: basic principles, clinical applications, and results. *Int Ophthalmol Clin.* 1979;19(4):127–210.
50. Coleman DJ, Silverman RH, Chabi A, Rondeau MJ, Shung KK, Cannata J, et al. High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology.* 2004 Jul;111(7):1344–51.
51. Fuller DG, Snyder WB, Hutton WL, Vaiser A. Ultrasonographic Features of Choroidal Malignant Melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1979 Aug 1;97(8):1465–72.
52. Nordlund JR. Ultrasound Biomicroscopy in Management of Malignant Iris Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2003 May 1;121(5):725.
53. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, Romanelli-Gobbi M, Mazzuca D, Green WR, et al. Assessment of Anterior Segment Tumors with Ultrasound Biomicroscopy versus Anterior Segment Optical Coherence Tomography in 200 Cases. *Ophthalmology.* 2011 Mar;S0161642010011826.
54. Pettit TH, Barton A, Foos RY, Christensen RE. Fluorescein Angiography of Choroidal Melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1970 Jan 1;83(1):27–38.
55. Augsburger JJ, Golden MI, Shields JA. FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY OF CHOROIDAL MALIGNANT MELANOMAS WITH RETINAL INVASION: *Retina.* 1984;4(4):232–41.
56. Damato BE. Tumour fluorescence and tumour-associated fluorescence of choroidal melanomas. *Eye.* 1992 Nov;6(6):587–93.
57. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *Br J Ophthalmol.* 1995 Mar 1;79(3):237–45.
58. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br J Ophthalmol.* 2008 May 1;92(5):617–22.
59. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. AUTOFLUORESCENCE OF CHOROIDAL NEVUS IN 64 CASES. *Retina.* 2008 Sep;28(8):1035–43.
60. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Shields JA. Autofluorescence of Intraocular Tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 May 14;49(13):5689–5689.
61. Bindewald-Wittich A, Holz FG, Ach T, Fiorentzis M, Bechrakis NE, Willerding GD. Fundus Autofluorescence Imaging in Patients with Choroidal Melanoma. *Cancers.* 2022 Apr 2;14(7):1809.
62. Bindewald-Wittich A, Swenshon T, Carasco E, Dreyhaupt J, Willerding GD. Blue-Light Fundus Autofluorescence Imaging following Ruthenium-106 Brachytherapy for Choroidal Melanoma. *Ophthalmologica.* 2020;243(4):303–15.

63. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Small Choroidal Melanoma: Comparison With Choroidal Nevus. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul 1;130(7):850.
64. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Yu MD, Di Nicola M, Williams BK, et al. CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2019 Oct;39(10):1840–51.
65. Beenakker JWM, Ferreira TA, Soemarwoto KP, Genders SW, Teeuwisse WM, Webb AG, et al. Clinical evaluation of ultra-high-field MRI for three-dimensional visualisation of tumour size in uveal melanoma patients, with direct relevance to treatment planning. *Magn Reson Mater Phys Biol Med*. 2016 Jun;29(3):571–7.
66. Tartaglione T, Pagliara MM, Sciandra M, Caputo CG, Calandrelli R, Fabrizi G, et al. Uveal melanoma: evaluation of extrascleral extension using thin-section MR of the eye with surface coils. *Radiol Med (Torino)*. 2014 Oct;119(10):775–83.
67. Donato A. Choroidal melanoma. 2017 [cited 2022 Dec 15]; Available from: <http://www.eurorad.org/eurorad/case.php?id=14708>
68. Frizziero L, Midena E, Trainiti S, Londei D, Bonaldi L, Bini S, et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. *Cancers*. 2019 Jul 30;11(8):1075.
69. Damato BE. Management of patients with posterior uveal melanoma. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 185–199.
70. Damato BE, Afshar AR. Uveal melanoma: Differential diagnosis. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 85–108.
71. Folberg R., Pe'er J. Uveal melanoma: Prognostic Factors. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 273–278.
72. Xu LT, Funchain P, Tarhini AA, Singh AD. Uveal melanoma: Metastases. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 317–329.
73. Shields CL. Plaque Radiotherapy for Uveal Melanoma Long-term Visual Outcome in 1106 Consecutive Patients. *Arch Ophthalmol*. 2000 Sep 1;118(9):1219.
74. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma I. visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001 Feb;108(2):348–66.
75. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton Beam Irradiation. *Ophthalmology*. 1980 Jun;87(6):571–81.
76. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenreider J, Egan KM, Li W. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:43–8; discussion 48-49.

77. Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. The authors have no proprietary interests in any of the devices mentioned in this article. *Ophthalmology*. 2002 Feb;109(2):225–34.
78. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Trans-scleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jun;98(6):775–9.
79. Shields CL, Lim LAS, Dalvin LA, Shields JA. Small choroidal melanoma: detection with multimodal imaging and management with plaque radiotherapy or AU-011 nanoparticle therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 May;30(3):206–14.
80. Barker CA, Salama AK. New NCCN Guidelines for Uveal Melanoma and Treatment of Recurrent or Progressive Distant Metastatic Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 May;16(5S):646–50.
81. Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, Di Nicola M, Masoomian B, Barna LE, et al. Visual Outcome and Millimeter Incremental Risk of Metastasis in 1780 Patients With Small Choroidal Melanoma Managed by Plaque Radiotherapy. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Dec 1;136(12):1325.
82. Shields CL, Sioufi K, Robbins JS, Barna LE, Harley MR, Lally SE, et al. LARGE UVEAL MELANOMA ( $\geq 10$  MM THICKNESS): Clinical Features and Millimeter-by-Millimeter Risk of Metastasis in 1311 Cases. The 2018 Albert E. Finley Lecture. *Retina*. 2018 Oct;38(10):2010–22.
83. Simpson ER, Gallie BL, Saakyan S, Amiryan A, Finger PT, Chin KJ, et al. International Validation of the American Joint Committee on Cancer’s 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr 1;133(4):376.
84. Singh AD, Rundle PA, Rennie IG. Retinal vascular tumors. In: Singh AD, Damato BE, editors. *Clinical Ophthalmic Oncology: retinal tumors* 2nd ed. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. pp 17-34.
85. Rennie IG. Retinal vasoproliferative tumours. *Eye*. 2010 Mar;24(3):468–71.
86. Shields CL. Vasoproliferative Tumors of the Ocular Fundus: Classification and Clinical Manifestations in 103 Patients. *Arch Ophthalmol*. 1995 May 1;113(5):615.
87. Rosel P. The basics of orbital imaging. In: Karcioğlu ZA, editor. *Orbital Tumors*. New York, Springer; 2005. pp 84-93.
88. Lieb WE, Müller-Forell WS, Wichmann W. Ophthalmologic Imaging Methods. In: Müller-Forell WS, editor. *Imaging of Orbital and Visual Pathway Pathology*. Heidelberg, Springer-Verlag, 2002. pp 15-23.
89. Lakits A, Prokesch R, Scholda C, Nowotny R, Kaider A, Bankier A. Helical and conventional CT in the imaging of metallic foreign bodies in the orbit. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Feb;78(1):79–83.
90. Bhatti MT, Biousse V, Bose S, Danesh-Meyer HV, Falardeau J, Levin LA, Phillips PH, Williams ZR. Section 5 - Neuro-Ophthalmology. 2019-2020 BCSC Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology; 2019. pp 82 -102.

91. Simha A, Irodi A, David S. Magnetic resonance imaging for the ophthalmologist: A primer. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(4):301.
92. Milam RW, Batson SA, Breazzano MP, Ayala-Peacock DN, Daniels AB. Modern and Novel Radiotherapy Approaches for the Treatment of Uveal Melanoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2017;57(1):11–27.
93. Stålhammar G, Seregard S, Damato BE. Uveal melanoma: Brachytherapy. In: Damato BE, Singh AD, editors. *Clinical ophthalmic oncology: uveal tumors.* 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 201–217.
94. Moore RF. CHOROIDAL SARCOMA TREATED BY THE INTRAOCULAR INSERTION OF RADON SEEDS. *Br J Ophthalmol.* 1930 Apr 1;14(4):145–52.
95. Lommatzsch P, Vollmar R. [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1966;148(5):682–99.
96. Pe'er J. Ruthenium-106 Brachytherapy. In: Jager MJ, Desjardins L, Kivelä T, Damato BE, editors. *Developments in Ophthalmology* [Internet]. S. Karger AG; 2012 [cited 2022 Dec 14]. p. 27–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/328254>
97. Thomson RM, Furutani KM, Kaulich TW, Mourtada F, Rivard MJ, Soares CG, et al. AAPM recommendations on medical physics practices for ocular plaque brachytherapy: Report of task group 221. *Med Phys* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Dec 14];47(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.13996>
98. Bergman L, Nilsson B, Lundell G, Lundell M, Seregard S. Ruthenium Brachytherapy for Uveal Melanoma, 1979–2003 Survival and Functional Outcomes in the Swedish Population. *Ophthalmology.* 2005 May;112(5):834–40.
99. Miras H, Terrón JA, Bertolet A, Leal A. Modified Geometry of 106Ru Asymmetric Eye Plaques to Improve Dosimetric Calculations in Ophthalmic Brachytherapy. *J Pers Med.* 2022 Apr 29;12(5):723.
100. Reichstein D, Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 May;29(3):191–8.
101. Tabandeh H, Chaudhry NA, Murray TG, Ehli F, Hughes R, Scott IU, et al. Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2000 Feb;129(2):199–204.
102. Anteby II, Pe'er J. Need for confirmation of positioning of ruthenium plaques by postoperative B-scan ultrasonography. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996 Dec;27(12):1024–9.
103. Chang MY, Kamrava M, Demanes DJ, Leu M, Agazaryan N, Lamb J, et al. Intraoperative Ultrasonography-Guided Positioning of Iodine 125 Plaque Brachytherapy in the Treatment of Choroidal Melanoma. *Ophthalmology.* 2012 May;119(5):1073–7.
104. Williams DF, Mieler WF, Jaffe GJ, Robertson DM, Hendrix L. Magnetic resonance imaging of juxtapapillary plaques in cadaver eyes. *Br J Ophthalmol.* 1990 Jan 1;74(1):43–6.

105. Russo A, Laguardia M, Damato B. Eccentric ruthenium plaque radiotherapy of posterior choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Oct;250(10):1533–40.
106. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Visual acuity after Ruthenium-106 brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Oct;63(2):392–400.
107. Soares CG, Vynckier S, Järvinen H, Cross WG, Sipilä P, Flühs D, et al. Dosimetry of beta-ray ophthalmic applicators: Comparison of different measurement methods. *Med Phys*. 2001 Jul;28(7):1373–84.
108. Astrahan MA. A patch source model for treatment planning of ruthenium ophthalmic applicators. *Med Phys*. 2003 May 30;30(6):1219–28.
109. Sommer H, Ebenau M, Spaan B, Eichmann M. Monte Carlo simulation of ruthenium eye plaques with GEANT4: influence of multiple scattering algorithms, the spectrum and the geometry on depth dose profiles. *Phys Med Biol*. 2017 Mar 7;62(5):1848–64.
110. Espensen CA, Kiilgaard JF, Klemp K, Gothelf A, Appelt AL, Fog LS. 3D image-guided treatment planning for Ruthenium-106 brachytherapy of choroidal melanomas. *Acta Ophthalmol (Copenh)* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Dec 14];99(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14663>
111. Popović ZB, Thomas JD. Assessing observer variability: a user's guide. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Jun;7(3):317–24.
112. Zoberi JE, Garcia-Ramirez J, Hedrick S, Rodriguez V, Bertelsman CG, Mackey S, et al. MRI-based treatment planning and dose delivery verification for intraocular melanoma brachytherapy. *Brachytherapy*. 2018 Jan;17(1):31–9.
113. Itta F, Liuzzi R, Farella A, Porri G, Pacelli R, Conson M, et al. Personalized treatment planning in eye brachytherapy for ocular melanoma: Dosimetric analysis on ophthalmic structure at risk. *Phys Med*. 2020 Aug;76:285–93.
114. Rospond-Kubiak I, Kociecki J, Damato B. Clinical evaluation of a paper chart for predicting ruthenium plaque placement in relation to choroidal melanoma. *Eye*. 2018 Feb;32(2):421–5.
115. Bellerive C, Aziz HA, Bena J, Wilkinson A, Suh JH, Plesec T, et al. Local Failure After Episcleral Brachytherapy for Posterior Uveal Melanoma: Patterns, Risk Factors, and Management. *Am J Ophthalmol*. 2017 May;177:9–16.
116. Heilemann G, Fetty L, Dulovits M, Blaieckner M, Nesvacil N, Georg D, et al. Treatment plan optimization and robustness of 106Ru eye plaque brachytherapy using a novel software tool. *Radiother Oncol*. 2017 Apr;123(1):119–24.
117. Tien CJ, Astrahan MA, Kim JM, Materin M, Chen Z, Nath R, et al. Incorporating patient-specific CT-based ophthalmic anatomy in modeling iodine-125 eye plaque brachytherapy dose distributions. *Brachytherapy*. 2017 Sep;16(5):1057–64.
118. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Kampp TD, Liggett PE, Sapozink MD, et al. An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 1990 Mar;18(3):679–87.

119. Knutsen S, Hafslund R, Monge OR, Valen H, Muren LP, Rekestad BL, et al. Dosimetric verification of a dedicated 3D treatment planning system for episcleral plaque therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2001 Nov;51(4):1159–66.
120. Barker CA, Francis JH, Cohen GN, Marr BP, Wolden SL, McCormick B, et al. 106Ru plaque brachytherapy for uveal melanoma: Factors associated with local tumor recurrence. *Brachytherapy*. 2014 Nov;13(6):584–90.
121. Al Mahmoud T, Mansour M, Deschênes J, Edelstein C, Burnier M, Marcil M, et al. Intra-operative Echographic Localization for Radioactive Ophthalmic Plaques in Choroidal Melanoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Sep;1138(1):10–4.
122. Krohn J. A Modified Dummy Plaque for the Accurate Placement of Ruthenium-106 Plaques in Brachytherapy of Intraocular Tumours. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(1):1–4.
123. Detorakis ET, Perisinakis K, Drakonaki E, Liakopoulos D, Tzedakis A, Papadaki E, et al. MRI and dual-energy CT fusion anatomic imaging in Ru-106 ophthalmic brachytherapy. *Brachytherapy*. 2021 Jul;20(4):828–34.
124. Perisinakis K, Detorakis ET, Tzedakis A, Liakopoulos DA, Papadaki E, Damilakis J. Dual-energy CT imaging of orbits during episcleral brachytherapy with Ru-106 plaques: A phantom study on its potential for plaque position verification. *Phys Med*. 2020 May;73:1–7.
125. Browne AW, Dandapani SV, Jennelle R, Stevanovic M, Lee TC, Murphree AL, et al. Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. *Brachytherapy*. 2015 Sep;14(5):718–25.
126. Johnson JE, Deufel CL, Furutani KM. Investigating the dosimetric impact of seed location uncertainties in Collaborative Ocular Melanoma Study–based eye plaques. *Brachytherapy*. 2016 Sep;15(5):661–8.
127. Ferreira T, Grech Fonk L, Jaarsma-Coes M, van Haren G, Marinkovic M, Beenakker JW. MRI of Uveal Melanoma. *Cancers*. 2019 Mar 17;11(3):377.
128. Detorakis ET, Pallikaris IG. Ocular rigidity: biomechanical role, *in vivo* measurements and clinical significance. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Jan;41(1):73–81.
129. Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. Dosimetric comparison of <sup>106</sup>Ru and <sup>125</sup>I plaques for treatment of shallow ( $\leq 5$  mm) choroidal melanoma lesions. *Br J Radiol*. 2008 Oct;81(970):784–9.
130. Polo A. Image fusion techniques in permanent seed implantation. *J Contemp Brachytherapy*. 2010;3:98–106.
131. Hanna SL, Lemmi MA, Langston JW, Fontanesi J, Brooks HL, Gronemeyer S. Treatment of choroidal melanoma: MR imaging in the assessment of radioactive plaque position. *Radiology*. 1990 Sep;176(3):851–3.
132. Houdek PV, Schwade JG, Medina AJ, Poole CA, Olsen KR, Nicholson DH, et al. MR technique for localization and verification procedures in episcleral brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 1989 Nov;17(5):1111–4.
133. Williams DF. Echographic Verification of Radioactive Plaque Position in the Treatment of Melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1988 Nov 1;106(11):1623.

134. Purohit BS, Vargas MI, Ailianou A, Merlini L, Poletti PA, Platon A, et al. Orbital tumours and tumour-like lesions: exploring the armamentarium of multiparametric imaging. *Insights Imaging*. 2016 Feb;7(1):43–68.
135. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, Hershey BL, Eagle R, Haskin ME. Intraocular tumors: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1988 Sep;168(3):773–9.
136. Peyman GA, Mafee MF. Uveal melanoma and similar lesions: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Clin North Am*. 1987 Dec;25(3):471–86.
137. Kolodny NH, Gragoudas ES, D'Amico DJ, Albert DM. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of intraocular tumors. *Surv Ophthalmol*. 1989 May;33(6):502–14.
138. Hou R, Zhou D, Nie R, Liu D, Ruan X. Brain CT and MRI medical image fusion using convolutional neural networks and a dual-channel spiking cortical model. *Med Biol Eng Comput*. 2019 Apr;57(4):887–900.
139. Perlis N, Lawendy B, Barkin J. How I Do It - MRI-ultrasound fusion prostate biopsy using the Fusion MR and Fusion Bx systems. *Can J Urol*. 2020 Apr;27(2):10185–91.
140. Nemeč SF, Donat MA, Mehraín S, Friedrich K, Krestan C, Matula C, et al. CT–MR image data fusion for computer assisted navigated neurosurgery of temporal bone tumors. *Eur J Radiol*. 2007 May;62(2):192–8.
141. Nemeč SF, Peloschek P, Schmook MT, Krestan CR, Hauff W, Matula C, et al. CT–MR image data fusion for computer-assisted navigated surgery of orbital tumors. *Eur J Radiol*. 2010 Feb;73(2):224–9.
142. Finger PT. Plaque-Mounted Diode-Light Transillumination for Localization Around Intraocular Tumors. *Arch Ophthalmol*. 1999 Feb 1;117(2):179.
143. Meinel FG, Bischoff B, Zhang Q, Bamberg F, Reiser MF, Johnson TRC. Metal Artifact Reduction by Dual-Energy Computed Tomography Using Energetic Extrapolation: A Systematically Optimized Protocol. *Invest Radiol*. 2012 Jul;47(7):406–14.
144. Verdun FR, Racine D, Ott JG, Tapiovaara MJ, Toroi P, Bochud FO, et al. Image quality in CT: From physical measurements to model observers. *Phys Med*. 2015 Dec;31(8):823–43.
145. Raissaki M, Perisinakis K, Damilakis J, Gourtsoyiannis N. Eye-lens bismuth shielding in paediatric head CT: artefact evaluation and reduction. *Pediatr Radiol*. 2010 Nov;40(11):1748–54.
146. Katsura M, Sato J, Akahane M, Kunimatsu A, Abe O. Current and Novel Techniques for Metal Artifact Reduction at CT: Practical Guide for Radiologists. *RadioGraphics*. 2018 Mar;38(2):450–61.
147. Harbron RW, Ainsbury EA, Barnard SGR, Lee C, McHugh K, Berrington de González A, et al. Radiation dose to the lens from CT of the head in young people. *Clin Radiol*. 2019 Oct;74(10):816.e9-816.e17.
148. Boal TJ, Pinak M. Dose limits to the lens of the eye: International Basic Safety Standards and related guidance. *Ann ICRP*. 2015 Jun;44(1\_suppl):112–7.

149. Perisinakis K, Raissaki M, Tzedakis A, Theocharopoulos N, Damilakis J, Gourtsoyiannis N. Reduction of eye lens radiation dose by orbital bismuth shielding in pediatric patients undergoing CT of the head: A Monte Carlo study: Eye shielding in children undergoing head CT. *Med Phys*. 2005 Mar 22;32(4):1024–30.
150. Mendes M, Costa F, Figueira C, Madeira P, Teles P, Vaz P. Assessment of patient dose reduction by bismuth shielding in CT using measurements, GEANT4 and MCNPX simulations. *Radiat Prot Dosimetry*. 2015 Jul;165(1–4):175–81.
151. Wang J, Duan X, Christner JA, Leng S, Grant KL, McCollough CH. Bismuth Shielding, Organ-based Tube Current Modulation, and Global Reduction of Tube Current for Dose Reduction to the Eye at Head CT. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):191–8.
152. Barbosa N, da Rosa L, Menezes A, Reis J, Facure A, Braz D. Assessment of ocular beta radiation dose distribution due to <sup>106</sup>Ru/<sup>106</sup>Rh brachytherapy applicators using MCNPX Monte Carlo code. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2014 May 22;2(3):02038.
153. Mostafa L, Rachid K, Ahmed SM. Comparison between beta radiation dose distribution due to LDR and HDR ocular brachytherapy applicators using GATE Monte Carlo platform. *Phys Med*. 2016 Aug;32(8):1007–18.
154. Busoni S, Fedeli L, Belli G, Genovese E, Cannatà V, Gori C, et al. Pre and post operative radiation protection in Ru-106 brachytherapy ophthalmic plaque surgery and related material shielding properties. *Phys Med*. 2019 Jan;57:245–50.



# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## 12. Εισαγωγικά

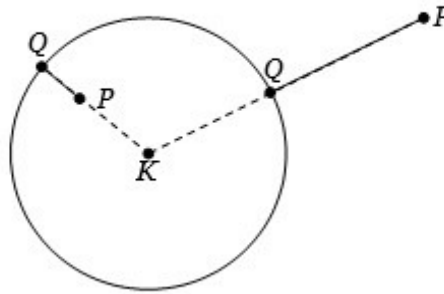
### 12.1. Η απόσταση μεταξύ δύο σημείων στο επίπεδο.

Έστω  $A = (a_1, a_2)$ ,  $B = (b_1, b_2)$  δύο σημεία στο  $xy$ -επίπεδο. Τότε η μεταξύ τους απόσταση Then their distance  $|AB|$  is given by

$$(1.1) |AB| = \sqrt{(b_1 - a_1)^2 + (b_2 - a_2)^2}$$

### 12.2. Η απόσταση ενός σημείου από ένα δεδομένο κύκλο.

Έστω  $C_s$  ένας κύκλος με καμπυλότητα  $k_s = 1/s$  με ακτίνα καμπυλότητας  $s$ , με κέντρο στο σημείο  $K = (k_1, k_2)$ . Δίνεται ένα σημείο  $P = (a, b)$  στο  $xy$ -επίπεδο, ποια είναι η μέση απόσταση  $d_P$  από το σημείο  $P$  έως τα σημεία του  $C_s$ : από την γεωμετρία, δίνεται από το μήκος του τμήματος  $|PQ|$ , που ορίζεται από το σημείο  $P$  και το τελικό σημείο  $Q$  πάνω στο  $C_s$  της ακτίνας του  $C_s$  που διέρχεται από το  $P$ .

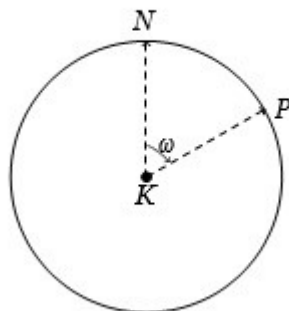


Τότε  $d_P = |s - |KP||$ , δηλαδή

$$(1.2) \quad d_P = \left| s - \sqrt{(a - k_1)^2 + (b - k_2)^2} \right|$$

### 12.3. Παραμετροποίηση ενός κύκλου

Τα σημεία  $P$  του κύκλου  $C_s$  παραμετροποιούνται ως ακολούθως:



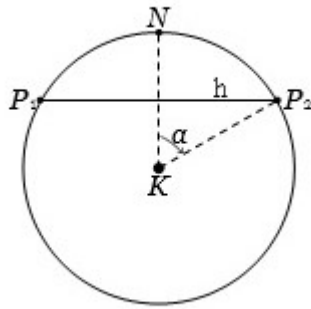
Έστω  $\omega$  η γωνία που σχηματίζεται από την κάθετη ακτίνα  $\vec{KN}$  και την  $\vec{KP}$ . Τότε οι συντεταγμένες του σημείου  $P$  δίνονται από  $(k_1 + s \sin\omega, k_2 + s \cos\omega)$ . Οπότε παίρνουμε παραμετροποίηση των σημείων του  $C_s$  που δίνεται από

$$(1.3) \quad C_s : (k_1 + s \sin\omega, k_2 + s \cos\omega), \text{ with } -\pi < \omega \leq \pi.$$

Για παράδειγμα, όταν  $\omega = 0$  τότε λαμβάνουμε το σημείο  $N = (k_1, k_2 + s)$  (άνω πόλο), όταν  $\omega = \pi/2$  τότε λαμβάνουμε το σημείο  $(k_1 + s, k_2)$  (δυτικό πόλο), όταν  $\omega = -\pi/2$  τότε λαμβάνουμε το σημείο  $(k_1 - s, k_2)$  (ανατολικό πόλο) και όταν  $\omega = \pi$  λαμβάνουμε το σημείο  $(k_1, k_2 - s)$  (κάτω πόλος).

### 12.4. Χορδές του κύκλου

Έστω  $2\alpha$  η γωνία με κορυφή στο σημείο  $K$ , απέντι από μια (οριζόντια) χορδή  $PIP_2$  του κύκλου  $C_s$  μήκους  $2h$  που διχοτομείται από το (κάθετο) τμήμα  $KN$ .



Έπειτα

$$(1.4) \quad h = s \sin(\alpha), \text{ δηλαδή } \alpha = \sin^{-1}(h/s).$$

### 12.5. Σημεία τομής δύο κύκλων.

Δίνονται δύο κύκλοι  $C_1: (x - x_1)^2 + (y - y_1)^2 = r_1^2$  και  $C_2: (x - x_2)^2 + (y - y_2)^2 = r_2^2$ , με  $s$  την απόσταση των κέντρων τους, ο ακόλουθος (γνωστός) τύπος δίνει τα σημεία τομής τους  $(x, y)$ :

(1.5)

$$(x, y) = \frac{1}{2}(x_1 + x_2, y_1 + y_2) + \frac{r_1^2 - r_2^2}{2s^2}(x_2 - x_1, y_2 - y_1) \\ \pm \frac{1}{2} \sqrt{2 \frac{(r_1^2 + r_2^2)}{s^2} - \frac{(r_1^2 - r_2^2)^2}{s^4} - 1} (y_2 - y_1, x_1 - x_2)$$

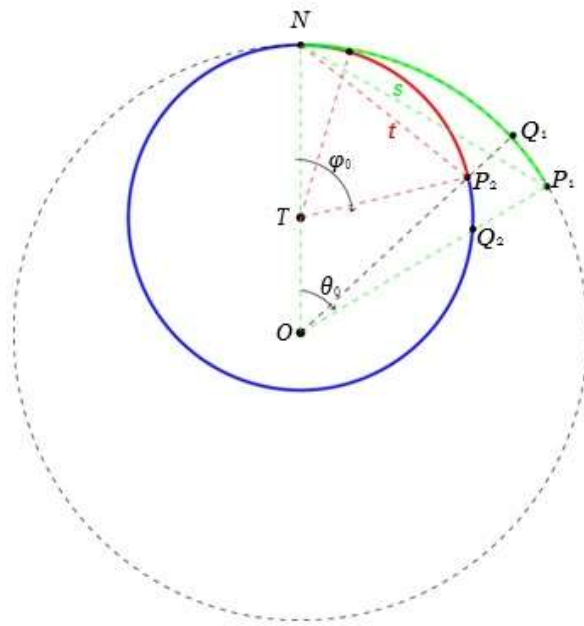
### 13.Εφαρμογή Α

Σε αυτήν την εφαρμογή:

- Η πλάκα είναι το πράσινο τόξο. Η πλάκα είναι τμήμα ενός κύκλου  $C_R$  ακτίνας  $R$  και καμπυλότητας  $k_R = 1/R$  και κέντρου  $O$ .
- Το κόκκινο τμήμα είναι το τμήμα του οφθαλμού με την αλλοίωση (όγκο). Ο οφθαλμός αντιπροσωπεύεται από τον κύκλο  $C_r$  ακτίνας  $r$  και καμπυλότητας  $k_r = 1/r$  και κέντρου  $T$ .
- Υποθέτουμε  $k_R \leq k_r$ , δηλαδή  $R \geq r$ .
- Το σημείο  $N$  είναι το σημείο όπου η πλάκα προσκολλάται - στερεώνεται στον οφθαλμό.
- $s = |NP_1|$  είναι το μήκος της πλάκας.
- $t = |NP_2|$  είναι η απόσταση από το σημείο προσκόλλησης  $N$  μέχρι το άκρο όριο του όγκου (υποθέτοντας ότι αυτή η απόσταση μπορεί να μετρηθεί).
- $c = R - r$  η διαφορά της ακτίνας.

Το κέντρο του  $C_R$  είναι στην αρχή  $O = (0, 0)$  και αυτό του  $C_r$  στο σημείο  $T = (0, c := R - r)$  στον άξονα  $y$ . Τότε, οι δύο παραπάνω κύκλοι εφάπτονται στο σημείο  $N = (0, R)$ .

Έχουμε το σχήμα (τα σημεία  $Q_1, Q_2$  θα καθοριστούν αργότερα):



Με τη σχέση (1.3), η παραμετροποίηση του  $C_r$  δίνεται από:

$$C_r : (r \sin\varphi, c + r \cos\varphi).$$

Στο παραπάνω σχήμα  $\varphi_0 = \angle NTP_2$  είναι η γωνία που αντιστοιχεί στο σημείο  $P_2$ .

Η παραμετροποίηση του  $C_R$  δίνεται από:

$$C_R : (R \sin\theta, R \cos\theta).$$

Στο παραπάνω σχήμα  $\theta_0 = \angle NOP_1$  είναι η γωνία που αντιστοιχεί στο σημείο  $P_1$ .

### 13.1 Ερώτημα Α1.

Έστω  $P = (a, b)$  σημείο του κόκκινου τόξου του κύκλου  $C_r$ . Ποια είναι η ελάχιστη απόσταση  $d_P$  από αυτό το σημείο στα σημεία του κύκλου  $C_R$ ; Συγκεκριμένα τι είναι το  $d_{P2}$ .

Εφαρμόζουμε τα αποτελέσματα της ενότητας 1.2. Στην περίπτωση αυτή  $k_1 = k_2 = 0$ .

Έχουμε

$$P = (a, b) = (r \sin\varphi, c + r \cos\varphi) \text{ with } \varphi = \angle NTP$$

και έτσι,

$$a^2 + b^2 = r^2 + c^2 + 2rc \cos\varphi.$$

Αντικαθιστώντας την παραπάνω έκφραση στον τύπο (1.2), με  $s = R$ , παίρνουμε:

$$(2.1) \quad d_P = \left| R - \sqrt{r^2 + c^2 + 2rc \cos\varphi} \right|, \text{ με } c = R - r.$$

Ειδικότερα όταν  $\varphi = \varphi_0$ , δηλαδή  $P = P_2$ , έχουμε ότι

$$\cos\varphi_0 = \frac{2r^2 - t^2}{2r^2} = 1 - \frac{t^2}{2r^2}$$

(αυτός είναι ο λεγόμενος «νόμος των συνημιτόνων») και παίρνουμε

$$a^2 + b^2 = r^2 + c^2 + 2rc - \frac{ct^2}{r} = (r + c)^2 - \frac{ct^2}{r}$$

Επομένως:

$$(2.2) \quad dp_2 = \left| R - \sqrt{(r + c)^2 - \frac{ct^2}{r}} \right|, \text{ με } c = R - r \text{ and } t = |NP_2|.$$

### 13.2 Ερώτηση Α2.

Έστω  $P = (a, b)$  ένα σημείο στο πράσινο τόξο του κύκλου  $CR$ . Ποια είναι η ελάχιστη απόσταση  $d_P$  από αυτό το σημείο στα σημεία του κύκλου  $Cr$ ;

Στην περίπτωση αυτή  $(k_1, k_2) = (0, c)$ . Έχουμε

$$P = (a, b) = (R \sin\theta, R \cos\theta) \text{ με } \theta = \sphericalangle NOP$$

και έτσι,

$$a^2 + (b - c)^2 =$$

$$R^2 + c^2 - 2cR \cos\theta = (R - c)^2 + 2cR(1 - \cos\theta) = r^2 + 2Rc(1 - \cos\theta).$$

Αντικαθιστώντας την παραπάνω έκφραση στον τύπο (1.2), με  $s = r$ , παίρνουμε:

$$(2.3) \quad d_P = \sqrt{r^2 + 2Rc(1 - \cos\theta)} - r, \text{ με } c = R - r$$

Σημειώστε ότι καθώς το  $\theta$  μετακινείται από το  $\theta = 0$  στο  $\theta = \pi/2$ , το  $\cos\theta$  μετακινείται από το 1 στο 0 και η  $dp$  αυξάνεται

$$\text{Από } d_p = 0 \text{ σε } d_p = \sqrt{r^2 + 2Rc} - r.$$

Συγκεκριμένα, έστω  $P = Q_1$  το σημείο τομής της ευθείας  $OP_2$  με το  $C_R$ , δηλαδή η ακτίνα του  $C_R$  από το  $Q_1$  διέρχεται από το  $P_2$ . Τότε αποδεικνύεται (με το νόμο των συνημιτόνων πάλι), ότι το  $Q_1$  αντιστοιχεί στη γωνία  $\theta_1$  με

$$\cos\theta_1 = \frac{R^2 + r^2 - t^2}{2r}$$

Επειτα

$$(2.4) \quad d_{QI} = \sqrt{r^2 + c \frac{R^2 + r^2 - t^2}{2rR}}$$

### 13.3. Ερώτημα Α3.

Με την παραπάνω τοποθέτηση, έστω  $P$  ένα σημείο στο πράσινο τόξο του κύκλου  $C_R$  με  $P = (R \sin\theta, R \cos\theta)$ . Σχεδιάζουμε την ακτίνα  $OP$  του  $C_R$  και θέλουμε να βρούμε το σημείο τομής  $Q$  αυτής της ακτίνας με τον κύκλο  $C_r$  και την απόσταση  $|PQ|$ . Στο παραπάνω σχήμα έχουμε κάνει αυτή την κατασκευή για το σημείο  $P_1$  και συμβολίζουμε με  $Q_2$  το αντίστοιχο σημείο τομής.

Τα σημεία της ακτίνας  $OP$  παραμετροποιούνται με  $(u \sin\theta, u \cos\theta)$ , με  $0 \leq u \leq R$ . Για να βρούμε τις συντεταγμένες του σημείου  $Q$  χρησιμοποιούμε την παραμετροποίηση του  $C_r$  και έχουμε

$$u \sin\theta = r \sin\varphi, \quad u \cos\theta = c + r \cos\varphi.$$

$$\text{Τότε, } \frac{r \sin\varphi}{\sin\theta} = \frac{c+r\cos\varphi}{\cos\theta} \Rightarrow r \sin\theta \cos\theta = c \sin\theta_0 + r \cos\varphi \sin\theta$$

$$\text{Επομένως, } r \sin(\varphi - \theta) = c \sin\theta \Rightarrow \varphi = \theta + \sin^{-1}(c \sin\theta/r)$$

$$\text{Έχουμε, } \cos\varphi = \cos(\theta + \sin^{-1}(c \sin\theta/r)) = \cos\theta \sqrt{1 - (c \sin\theta/r)^2} - c \sin^2\theta/r$$

$$\text{Έπειτα, } Q = (r \sin\varphi, c + r \cos\varphi).$$

Από την (1.1), έχουμε:

$$|OP| = \sqrt{(r \sin \varphi)^2 + (c + r \cos \varphi)^2} =$$

$$\sqrt{r^2 + c^2 + 2rc \cos \varphi} =$$

$$\sqrt{r^2 + c^2 + 2cr(\cos \theta \sqrt{1 - \left(\frac{c \sin \theta}{r}\right)^2} - c \sin^2 \theta / r)}.$$

Τότε,

$$(2.5) |PQ| = R - |OQ| = R -$$

$$\sqrt{r^2 + c^2 + 2rc(\cos \theta \sqrt{1 - (c \sin \theta / r)^2} - c \sin^2 \theta / r)},$$

με  $c = R - r$ .

Ειδικότερα, όταν  $P = P_1$  είναι το τελικό σημείο της πράσινης χορδής με αντίστοιχη γωνία  $\theta = \theta_0$ , τότε αντικαθιστούμε στον παραπάνω τύπο (2.5) τις τιμές:

$$\cos \theta_0 = 1 - \frac{s^2}{2R^2} \text{ και } \sin \theta_0 = \frac{s}{R} \sqrt{1 - \frac{s^2}{4R^2}}, \text{ με } s = |NP_1|.$$

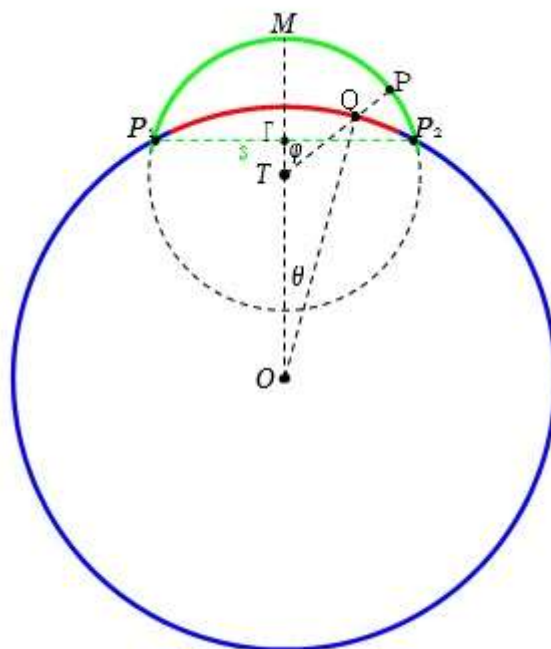


## 14.Εφαρμογή Β

Στα τρία πρώτα ερωτήματα B1, B2, B3, υποθέτουμε τα εξής:

- Η πλάκα είναι το πράσινο τόξο. Η πλάκα είναι τμήμα ενός κύκλου  $C_r$  ακτίνας  $r$  και καμπυλότητας  $k_r = 1/r$  και κέντρου  $T$ .
- Το κόκκινο τμήμα αντιστοιχεί στο τμήμα του οφθαλμού με την αλλοίωση (όγκο). Ο οφθαλμός αντιπροσωπεύεται από τον κύκλο  $C_R$  ακτίνας  $R$  και καμπυλότητας  $k_R = 1/R$  και κέντρου  $O$ .
- Υποθέτουμε  $k_R \leq k_r$ , ie  $R \geq r$ .
- Υποθέτουμε ότι και τα δύο τελικά σημεία  $P_1, P_2$  της πλάκας είναι προσκολλημένα στο οφθαλμό
- $s = |NP_1|$  είναι το μήκος της πλάκας.
- $c = R - r$  η διαφορά της ακτίνας καμπυλότητας

Έχουμε το σχήμα:



Βάζουμε το κέντρο  $O$  του  $C_R$  στην αρχή, δηλαδή  $O = (0, 0)$ . Το κέντρο  $T$  του  $C_r$  δίνεται από το  $T = (0, c)$  με

$$c = \sqrt{R^2 - s^2/4} - \sqrt{r^2 - s^2/4}.$$

Πράγματι,  $|OT| = |OG| - |TG|$ .

### 14.1. Ερώτημα Β1.

Έστω  $P = (a, b)$  ένα σημείο στο πράσινο μέρος του κύκλου  $C_r$ . Τότε έχουμε:

$$P = (r \sin \varphi, c + r \cos \varphi), \text{ με } \varphi = \angle MTP.$$

Ποια είναι η ελάχιστη απόσταση  $d_P$  από αυτό το σημείο στα σημεία του κύκλου  $C_R$ ;

Η απάντηση δίνεται από τον τύπο (1.2), με  $c$  όπως παραπάνω, δηλαδή:

$$(3.1) \quad d_P = \left| R - \sqrt{r^2 + c^2 + 2rc \cos \varphi} \right|, \text{ με } c = \sqrt{R^2 - s^2/4} - \sqrt{r^2 - s^2/4},$$
$$|\varphi| \leq \sin^{-1}(s/2r)$$

Συγκεκριμένα, όταν  $P = M$ , τότε  $\varphi = 0$  και παίρνουμε (όπως αναμένεται)

$$(3.2) \quad d_M = |R - r - c|, \text{ με } c = \sqrt{R^2 - s^2/4} - \sqrt{r^2 - s^2/4}.$$

### 14.2 Ερώτηση Β2.

Έστω  $P = (a, b)$  ένα σημείο στο τόξο του κύκλου  $C_R$ . Τότε έχουμε

$$P = (R \sin \theta, R \cos \theta), \text{ με } \theta = \angle MOP.$$

Ποια είναι η ελάχιστη απόσταση  $d_P$  από αυτό το σημείο προς στα σημεία του κύκλου  $C_r$ ;

Η απάντηση δίνεται από τον τύπο (1.2), με  $c$  όπως παραπάνω, δηλαδή

$$(3.3) \quad d_P = \left| \left| r - \sqrt{R^2 + c^2 - 2cR \cos \theta} \right| \right|, \text{ με } c = \sqrt{R^2 - s^2/4} - \sqrt{r^2 - s^2/4},$$
$$|\theta| \leq \sin^{-1}(s/2R).$$

### 14.3 Ερώτημα Β3.

Έστω  $P$  ένα σημείο στην πλάκα (πράσινο τμήμα του  $C_r$ ) με  $P = (r \sin \varphi, c + r \cos \varphi)$ , και με  $\varphi = \angle MTP$ .

Σχεδιάζουμε την ακτίνα  $TP$  του  $C_r$  και θέλουμε να βρούμε το σημείο τομής  $Q$  αυτής της ακτίνας με τον κύκλο  $C_R$  και την απόσταση  $|PQ|$ .

Τα σημεία της ακτίνας TP παραμετροποιούνται από  $(u \sin \varphi_0, c + u \cos \varphi_0)$ , με  $0 \leq u \leq r$ . Για να βρούμε τις συντεταγμένες του σημείου Q χρησιμοποιούμε την παραμετροποίηση του  $C_R$  και έχουμε:

$$u \sin \varphi = R \sin \theta, c + u \cos \varphi = R \cos \theta, \text{ with } \theta = \sphericalangle MOQ$$

$$\text{Τότε, } \frac{R \sin \theta}{\sin \varphi} = \frac{R \cos \theta - c}{\cos \varphi} \Rightarrow R \sin \theta \cos \varphi = R \cos \theta \sin \varphi - c \sin \varphi$$

Επομένως,

$$R(\sin(\varphi - \theta) = c \sin \varphi \Rightarrow \theta = \varphi - \sin^{-1}(c \sin \varphi / R)$$

Έχουμε,

$$\cos \theta = \cos(\varphi - \sin^{-1}(c \sin \varphi / R)) = \cos \varphi \sqrt{1 - (c \sin \varphi / R)^2} + c \sin^2 \varphi / R,$$

Τότε  $Q = (R \sin \theta, R \cos \theta)$ . Από (1.1), έχουμε

$$|TQ| = \sqrt{(R \sin \theta)^2 + (R \cos \theta - c)^2} = \sqrt{R^2 + c^2 - 2Rc \cos \theta} = \sqrt{R^2 + c^2 - 2Rc (\cos \varphi \sqrt{1 - (c \sin \varphi / R)^2} + c \sin^2 \varphi / R)}.$$

Τότε,

$$(3.4) \quad |PQ| = r - |TQ| = r - \sqrt{R^2 + c^2 - 2Rc (\cos \varphi \sqrt{1 - (c \sin \varphi / R)^2} + c \sin^2 \varphi / R)},$$

$$\text{με } c = \sqrt{R^2 - s^2/4} - \sqrt{r^2 - s^2/4}.$$

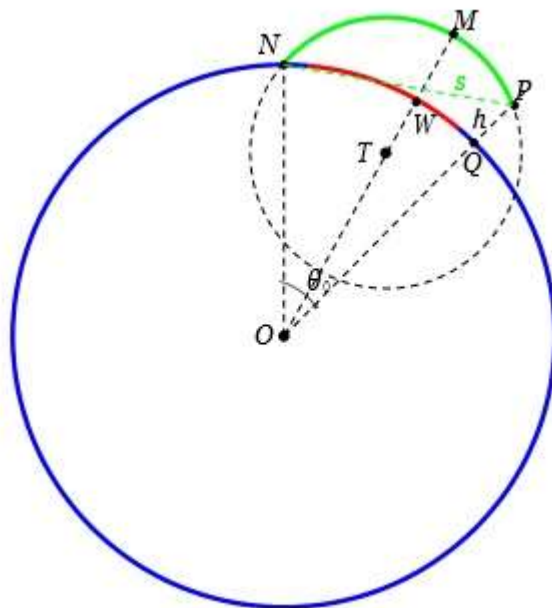
#### 14.4. Ερώτημα B4.

Σε αυτήν την εφαρμογή:

- Η πλάκα είναι το πράσινο τόξο. Η πλάκα είναι μέρος ενός κύκλου  $C_r$  ακτίνας  $r$  και καμπυλότητας  $k_r = 1/r$  και κέντρου  $T$ .
- Το κόκκινο τμήμα είναι το τμήμα του οφθαλμού με την αλλοίωση (όγκο). Ο οφθαλμός αντιπροσωπεύεται από τον κύκλο  $C_R$  ακτίνας  $R$  και καμπυλότητας  $k_R = 1/R$  και κέντρου  $O$ .

- Υποθέτουμε  $k_R \leq k_r$ , δηλαδή  $R \geq r$ .
- Το σημείο  $N$  είναι το σημείο όπου η πλάκα τοποθετείται - στερεώνεται στον οφθαλμό.
- $s = |NP|$  είναι το μήκος της πλάκας.
- Η θέση της πλάκας πρέπει να καθοριστεί. Στην εφαρμογή μας το κάνουμε αυτό υποθέτοντας ότι μπορούμε να βρούμε την απόσταση από το σημείο  $P$  μέχρι τον οφθαλμό, δηλαδή το μήκος  $h$  του τμήματος  $PQ$ , με  $Q$  το σημείο τομής της ευθείας  $OP$  με τον κύκλο  $C_R$ .
- Πρέπει να κάνουμε κάποιες υποθέσεις: η πλάκα είναι αρκετά κοντά στον οφθαλμό, δηλαδή το σημείο  $M$  βρίσκεται εντός την πλάκας. Διευκρινίζεται τι σημαίνει αυτό στο τέλος.

Έχουμε το σχήμα:



Στόχος είναι να βρεθεί η μέγιστη απόσταση των σημείων της πλάκας από τον κύκλο  $C_R$ . Αυτό επιτυγχάνεται στο σημείο  $M$  που είναι το σημείο τομής του κύκλου  $C_r$  με την ευθεία που διέρχεται από τα κέντρα  $O$  και  $T$  των κύκλων. Επομένως ζητάμε το μήκος του τμήματος  $NW$ .

Η γωνία  $\theta_0 = \angle NOP$  δίνεται από

$$\cos \theta_0 = \frac{(R+h)^2 + R^2 - s^2}{2R(R+h)} = 1 - \frac{s^2 - h^2}{2R(R+h)} =: \alpha .$$

Το σημείο  $N = (0, R)$  και το σημείο  $P$  έχει συντεταγμένες  $P = (R + h)(\sin \theta_0, \cos \theta_0)$ . Επομένως

$$P_0 = (0, R) \text{ και } P = (R + h)(\sqrt{1 - \alpha^2}, \alpha)$$

Για να βρούμε τις συντεταγμένες του κέντρου  $T$  του κύκλου  $C_r$ . Αυτό πρέπει να είναι ένα από τα δύο σημεία τομής των κύκλων με κέντρα στα σημεία  $N$  και  $P$  και της ακτίνας  $r$ .

Εφαρμόζοντας τώρα τον τύπο 1.5 με  $r_1 = r_2 = r$ ,  $(x_1, y_1) = (0, R)$ ,  $(x_2, y_2) = (R + h)(\sqrt{1 - \alpha^2}, \alpha)$ .

Τότε,

$$\begin{aligned} T &= \frac{1}{2} \left( (R + h)\sqrt{1 - \alpha^2}, R + (R + h)\alpha \right) \pm \frac{1}{2s} \sqrt{4r^2 - s^2} (R - (R + h)\alpha, (R + h)\sqrt{1 - \alpha^2}) \\ &= \frac{1}{2} \left( (R + h)\sqrt{1 - \alpha^2} - \frac{R - (R + h)\alpha}{s} \sqrt{4r^2 - s^2}, R + (R + h)\alpha - \frac{(R + h)\sqrt{1 - \alpha^2}}{s} \sqrt{4r^2 - s^2} \right) \end{aligned}$$

Στην περίπτωση αυτή επιλέχθηκε το σύμβολο  $-$  για την τελευταία γραμμή. Να σημειωθεί ότι όταν το σημείο  $P$  είναι σε χαμηλότερο επίπεδο από το σημείο  $N$  τότε  $R \geq (R + h)\alpha$  διαφορετικά  $R \leq (R + h)\alpha$ . Επίσης,  $2r \geq s$  γιατί  $2r$  είναι το μήκος της διαμέτρου του  $C_r$  και  $s$  το μήκος ενός τόξου του κύκλου. Επομένως,  $4r^2 - s^2 \geq 0$ . Αυτό δίνει τις συντεταγμένες του κέντρου  $T$  του  $C_r$ . Τότε η μέγιστη απόσταση δίνεται από το μήκος

$$|WM| = |TM| - |TW| = r - (R - |OT|) = |OT| - (R - r).$$

Αυτό ισοδυναμεί

$$r - R + \frac{1}{2} \sqrt{\left( (R + h)\sqrt{1 - \alpha^2} - \frac{R - (R + h)\alpha}{s} \sqrt{4r^2 - s^2} \right)^2 + \left( R + (R + h)\alpha - \frac{(R + h)\sqrt{1 - \alpha^2}}{s} \sqrt{4r^2 - s^2} \right)^2}$$

$$\text{με } \alpha = 1 - \frac{s^2 - h^2}{2R(R + h)}, s = |NP| \text{ και } h = |PQ|.$$

*Παρατήρηση 3.1.*

Η υπόθεση ότι η πλάκα είναι αρκετά κοντά στον οφθαλμό σημαίνει ότι βρίσκεται μέσα στην πλάκα (αλλιώς η μέγιστη απόσταση είναι η απόσταση του  $P$  από τον οφθαλμό, δηλαδή  $h$ ). Αυτό μεταφράζεται σε ανισότητα

$$\frac{\alpha}{\sqrt{1-\alpha^2}} \leq \frac{R+(R+h)\alpha - \frac{(R+h)\sqrt{1-\alpha^2}\sqrt{4r^2-s^2}}{s}}{(R+h)\sqrt{1-\alpha^2} - \frac{R-(R+h)\alpha\sqrt{4r^2-s^2}}{s}}.$$