

AAPM REPORT NO. 88

ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**A Task Group Report of the General Medical Physics Committee
of the Science Council**

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018

AAPM Report No. 88

ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πρωτότυπη έκδοση:

AAPM Report No. 88, *Photodynamic Therapy Dosimetry*, AAPM Task Group Report of the General Medical Physics Committee of the Science Council, Copyright © 2005 by American Association of Physicists in Medicine

Disclaimer:

The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) published the original version of this document in the English language. This translation has not been verified by AAPM.

Η Αμερικάνικη Ένωση Φυσικών Ιατρικής (AAPM) δημοσίευσε την πρωτότυπη έκδοση αυτού του εγγράφου στην Αγγλική γλώσσα. Αυτή η μετάφραση δεν έχει επαληθευθεί από την AAPM.

Η παρούσα ελληνική μεταφρασμένη έκδοση έχει λάβει την έγκριση της AAPM για να διατεθεί από την Ένωση Φυσικών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΦΙΕ).

Μετάφραση και επιστημονική επιμέλεια:

Καρελιώτης Γεώργιος (Φυσικός Ιατρικής – Ακτινοφυσικός, Υποψήφιος Διδάκτορας
Τομέα Φυσικής – Ε.Μ.Π.)

Μακροπούλου Μυρσίνη (Φυσικός Ιατρικής – Εκτός Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών,
Καθηγήτρια Τομέα Φυσικής – Ε.Μ.Π.)

Αντίγραφα της πρωτότυπης έκθεσης είναι διαθέσιμα από:

Medical Physics Publishing
4513 Vernon Blvd.
Madison, WI 53705-4964
Telephone: 1-800-442-5778 or
608-262-4021
Fax: 608-265-2121
Email: mpp@medicalphysics.org
Web site: www.medicalphysics.org

General Medical Physics Committee of the Science Council

Task Group 5

Fred W. Hetzel (Chair)	HealthOne Alliance Research, Denver, Colorado
Suresh M. Brahmavar (Retired)	Baystate Health Systems, Inc., Springfield, Massachusetts
Qun Chen	HealthOne Alliance Research, Denver, Colorado
Steven L. Jacques	Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
Michael S. Patterson	Medical Physics, Hamilton Regional Cancer Center, Hamilton, Ontario, Canada
Brian C. Wilson	Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Timothy C. Zhu	Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Πρόλογος στην ελληνική έκδοση

Το παρόν πόνημα αποτελεί πιστή μετάφραση της έκθεσης υπ' αριθμόν 88 της Αμερικάνικης Ένωσης Φυσικών Ιατρικής, που εκδόθηκε το 2005, με πρωτότυπο τίτλο «*Photodynamic Therapy Dosimetry*». Μεταφράστηκε προκειμένου να μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ευχέρεια ακόμα και από άτομα που δεν είναι εξοικειωμένα με τη τεχνική ορολογία της φωτοδυναμικής θεραπείας και των Lasers. Παρά την υπερδεκαετή χρονική απόσταση μεταξύ του πρωτότυπου και του παρόντος κειμένου, επιλέξαμε να το μεταφράσουμε διότι μια προσεκτική βιβλιογραφική αναζήτηση έδειξε ότι δεν υπάρχει κάποιο μεταγενέστερο και ταυτόχρονα πληρέστερο αντίστοιχο πρωτόκολλο.

Αξίζει να σημειωθεί πως στην παρούσα έκδοση έχουν διορθωθεί κάποια οφθαλμοφανή αριθμητικά λάθη της πρωτότυπης έκδοσης, με τις αρχικές τιμές να παρατίθενται στο τέλος της αντίστοιχης σελίδας.

Κατά τη μετάφραση της πρωτότυπης έκδοσης παρουσιάστηκε σε κάποιους όρους σημαντική δυσκολία κατά την απόδοσή τους στην ελληνική γλώσσα, λόγω της διαφορετικής ορολογίας που συναντάται σε διαφορετικά επιστημονικά πεδία, όπως για παράδειγμα αυτό της ιατρικής, της φωτονικής, της μηχανικής κ.α.. Σε αυτό το σημείο οφείλουμε να ευχαριστήσουμε τον Ομότιμο καθηγητή του Τομέα Φυσικής του Ε.Μ.Π. κύριο Σεραφετινίδη Αλέξανδρο, για τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις του επί του θέματος. Επιπλέον παρατηρήσεις μόνο ευπρόσδεκτες μπορούν να είναι, καθώς θα συμβάλλουν στην αρτιότερη παρουσίαση αντίστοιχων μελλοντικών προσπαθειών.

Αναγνωρίζοντας βέβαια τις αξιοσημείωτες εξελίξεις σε όλες τις συνιστώσες της φωτοδυναμικής θεραπείας (τεχνολογία πηγών μονοχρωματικής ακτινοβολίας, φωτοευαισθητοποιητές νεότερης γενιάς, κυματοδηγοί και ανιχνευτές ακτινοβολίας κ.ά.), αισθανόμαστε την ανάγκη να προσπαθήσουμε να συμπεριλάβουμε τις σύγχρονες παραμέτρους στη δοσιμετρία σε μια επικαιροποιημένη και στα πλαίσια των ελληνικών αναγκών μελλοντική έκδοση.

Οι μεταφραστές

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
A1. Τι είναι η ΦΔΘ;	1
A2. Παρούσα κλινική κατάσταση της ΦΔΘ	2
A3. Παρούσα κατάσταση της οπτικής δοσιμετρίας	2
A4. Συνέπειες ανεπαρκούς δοσιμετρίας στη θεραπεία	7
A5. Σκοπός της παρούσας έκθεσης	8
A6. Δομή της έκθεσης	8
A7. Αποποίηση ευθυνών	8
B. ΟΡΙΣΜΟΙ	9
B1. Θεμελιώδεις ποσότητες περιγραφής της φωτεινής ακτινοβολίας	9
B2. Ποσότητες που περιγράφουν τον ιστό στόχο	10
B3. Όροι που σχετίζονται με την πηγή φωτός.....	11
B4. Όροι που σχετίζονται με τη διάδοση του φωτός.....	12
Γ. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΤΗ ΦΔΘ	14
Γ1. Βαθμονόμηση κατά τη διάρκεια προληπτικής συντήρησης	14
Γ2. Διαδικασίες που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ	15
Δ. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ / ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ / ΦΥΣΙΚΟ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΕΤΑΙ ΣΕ ΦΔΘ	17
Δ1. Ιατρός.....	17
Δ2. Νοσηλεύτης.....	17
Δ3. Φυσικός.....	17
Δ4. Ειδικός laser	18
Δ5. Δοσιμέτρης φωτός.....	18
Ε. ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΡΘΡΩΝ / ΕΚΘΕΣΕΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΦΔΘ .	18
Ε1. Εισαγωγή.....	18
Ε2. Παράμετροι που μπορούν να ποσοτικοποιηθούν	19
Ε3. Παράμετροι που δεν μπορούν να ποσοτικοποιηθούν	21
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΔΘ	23
ΑΝΑΦΟΡΕΣ	29
ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	29

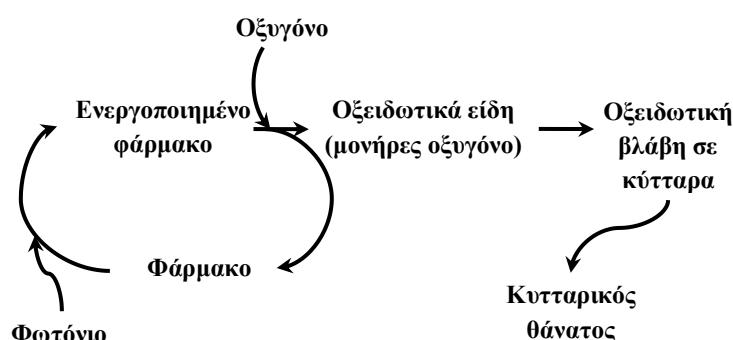
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A1. Τι είναι η ΦΔΘ;

Η φωτοδυναμική θεραπεία (ΦΔΘ) (Photodynamic therapy (PDT)) είναι μία φωτο-ενεργοποιούμενη χημειοθεραπεία, στην οποία χρησιμοποιείται φωτεινή ακτινοβολία για την ενεργοποίηση ενός φωτοευαίσθητου φαρμάκου¹ που έχει συσσωρευθεί στο εσωτερικό κυττάρων, ώστε να (τους) επάγει οξειδωτικές βλάβες. Σε αντίθεση με την κλασσική χημειοθεραπεία, η οποία έχει συστημική δράση, η ΦΔΘ επιτυγχάνει εντοπισμένη δράση. Υπό αυτή την έννοια, η ΦΔΘ μπορεί να παρομοιαστεί περισσότερο με μία χειρουργική τεχνική ή τεχνική ακτινοθεραπείας, παρά χημειοθεραπεία.

Οι βασικοί δομικοί λίθοι για μία επιτυχημένη ΦΔΘ είναι: 1) το φάρμακο, 2) το φως και 3) το οξυγόνο. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 1α, η φωτοευαίσθητοποιός ουσία ενεργοποιείται απορροφώντας ένα φωτόνιο ώστε να μεταβεί στη διεγερμένη κατάστασή της. Τότε, αλληλεπιδρά με το μοριακό οξυγόνο, που είναι διαλυμένο στο εσωτερικό των κυττάρων, παράγοντας οξειδωτικές ρίζες και, συνηθέστερα, μονήρες οξυγόνο. Εν συνεχεία, οι οξειδωτικές ρίζες προσβάλλουν κυτταρικές δομές μέσω οξειδωτικών μηχανισμών, επάγοντας βλάβες. Τέτοιες βλάβες μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο μέσω νέκρωσης ή απόπτωσης, ανάλογα με την επιλογή της φωτοευαίσθητοποιού ουσίας, της ποσότητάς της και του φωτός που θα χορηγηθεί.

Φωτοδυναμική Θεραπεία (ΦΔΘ)

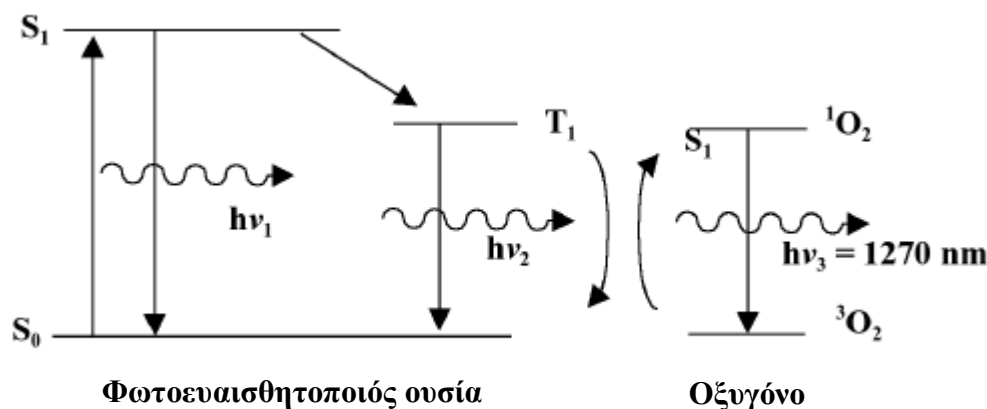


Εικόνα 1α: Φωτόνιο + φάρμακο + οξυγόνο → οξειδωτικές ρίζες → οξειδωτικές βλάβες → κυτταρικός θάνατος.

Η ΦΔΘ είναι μία φωτο-ενεργοποιούμενη χημειοθεραπεία. Ένα φωτόνιο απορροφάται από κάποια φωτοευαίσθητοποιό ουσία, μεταφέροντάς τη σε μία διεγερμένη κατάσταση (βλ. εικόνα 1β). Η φωτοευαίσθητοποιός ουσία μπορεί να μεταφέρει την ενέργειά της σε άτομα οξυγόνου παράγοντας μία χημική ρίζα που ονομάζεται «μονήρες οξυγόνο», το οποίο προσβάλλει κυτταρικές δομές μέσω οξείδωσης.

¹Η ουσία του φαρμάκου είναι ευαίσθητη στο φως, αλλά το αποτέλεσμα που επάγει ποιεΐται στα κύτταρα. Επομένως στο εξής θα χρησιμοποιείται ο όρος «φωτοευαίσθητοποιός ουσία». (Σ.τ.Μ.)

Αποτέλεσμα των οξειδωτικών βλαβών μπορεί να είναι η οξείδωση κυτταρικών μεμβρανών ή πρωτεϊνών. Όταν οι συσσωρευμένες οξειδωτικές βλάβες υπερβούν κάποιο όριο (κατώφλι), το κύτταρο αρχίζει να πεθαίνει.



Εικόνα 1β: Η παραγωγή του μονήρους οξυγόνου από μια φωτοευαισθητοποιό ουσία.

A2. Παρούσα κλινική κατάσταση της ΦΔΘ

Η ΦΔΘ έχει αρχίσει να βρίσκει εγκεκριμένες χρήσεις στην ιατρική. Το 1996, η Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) ενέκρινε τη ΦΔΘ με χρήση Φωτοφρίνης (PhotofrinTM) για παρηγορητική θεραπεία αποφρακτικού οισοφαγικού καρκίνου, ενώ το 1998, η FDA ενέκρινε τη ΦΔΘ (PhotofrinTM) για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων αποφρακτικών οισοφαγικών και πνευμονικών κακοηθειών. Το 2000, η FDA ενέκρινε τη ΦΔΘ (VerdiporphrinTM, παράγωγο της βενζοπορφυρίνης) για την αντιμετώπιση της, σχετιζόμενης με το γήρας, εκφύλισης της ωχράς κηλίδας του αμφιβληστροειδούς. Σε επίπεδο κλινικών δοκιμών υπάρχει και μία ποικιλία άλλων εφαρμογών, που περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση καρκίνου του προστάτη, της κεφαλής και του τραχήλου, του δέρματος, του υπεζωκότα, ενδοπεριτοναϊκό καρκίνο, καθώς και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του στρώματος εκτομής εγκεφαλικών όγκων.

A3. Παρούσα κατάσταση της οπτικής δοσιμετρίας

Η δοσιμετρία για την αντιμετώπιση λεπτών, επιφανειακών περιστατικών κακοήθειας διαφέρει από εκείνη της αντιμετώπισης σε ευμεγέθεις όγκους. Στην πρώτη περίπτωση του λεπτού, επιφανειακού καρκίνου, το φως μεταφέρεται απευθείας στην επιφάνεια της κακοήθειας, ενώ υπάρχει και συμβολή των οπισθοσκεδαζόμενων φωτονίων, που ανακλώνται προς την επιφάνεια από τους υποκείμενους ιστούς. Στη δεύτερη περίπτωση του ευμεγέθους όγκου, το φως πρέπει να διαπεράσει τμήματα ιστού έως ότου φτάσει στο επιθυμητό βάθος θεραπείας. Η ανάλυση που ακολουθεί θα

πραγματευθεί πρώτα τη δοσιμετρία σε λεπτό, επιφανειακό καρκίνο και εν συνεχεία σε ευμεγέθη όγκο.

Λεπτός, επιφανειακός καρκίνος (<100 μm)

Ένας λεπτός, επιφανειακός καρκίνος (ο όρος «λεπτός» ορίζεται λόγω του σημαντικά μεγαλύτερου μήκους ελεύθερης διαδρομής των φωτονίων σε σχέση με το πάχος του όγκου) δέχεται απευθείας το προσπίπτον φως καθώς και τα οπισθοσκεδαζόμενα φωτόνια που ανακλώνται από τους υποκείμενους ιστούς. Λόγω του μικρού του πάχους, της τάξης των εκατοντάδων μικρομέτρων, ο καρκίνος λαμβάνει περίπου το ίδιο ποσό φωτός σε όλον του τον όγκο και άρα η διείσδυση του φωτός σε αυτόν δεν αποτελεί ζήτημα. Επομένως, μία συζήτηση για τη δοσιμετρία ενός λεπτού, επιφανειακού καρκίνου είναι μια καλή εισαγωγή στις βάσεις της δοσιμετρίας της ΦΔΘ.

Θεωρούμε ότι υπάρχει ένα κατώφλι συγκέντρωσης (R_{th} [M]) οξειδωτικών γεγονότων που απαιτείται να συμβούν σε μία κρίσιμη περιοχή εντός του κυττάρου, ώστε να προκληθεί μια αλληλουχία συμβάντων που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο.

$$R_{th} = E \cdot k_s \cdot T \cdot b \cdot \varepsilon \cdot D \cdot \Phi \cdot f, \quad (1)$$

όπου:

R_{th} : είναι η συγκέντρωση [M] των οξειδωτικών ριζών που προσβάλλουν την περιοχή ενδιαφέροντος του κυττάρου,

E: είναι η πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας στην επιφάνεια του ιστού [W/cm^2] (για μονοδιάστατο μοντέλο ευρείας δέσμης),

k_s : είναι ο συντελεστής οπισθοσκέδασης λόγω ανακλάσεων από υποκείμενους ιστούς,

T: είναι ο χρόνος έκθεσης στη φωτεινή ακτινοβολία [s],

b: είναι ο παράγοντας μετατροπής λ/hc [ph/J] (λ : είναι το μήκος κύματος, h: είναι η σταθερά του Planck και c: είναι η ταχύτητα του φωτός),

ε : είναι ο συντελεστής απόσβεσης της φωτοευαισθητοποιού ουσίας [$cm^{-1} \cdot M^{-1}$],

D: είναι η συγκέντρωση της φωτοευαισθητοποιού ουσίας [M],

Φ : είναι η κβαντική απόδοση για τη μετατροπή της ενεργοποιημένης ουσίας σε οξειδωτικές ρίζες, η οποία συνήθως εξαρτάται από τη συγκέντρωση του διαλυμένου στα κύτταρα οξυγόνου,

f: είναι το κλάσμα των παραγόμενων οξειδωτικών ριζών, οι οποίες προσβάλλουν τον κυτταρικό χώρο ενδιαφέροντος, ενώ το κλάσμα $(1 - f)$ των ριζών προσβάλλει μικρότερης σημασίας περιοχές και έχει μικρή επίδραση.

Μπορεί κανείς να διαχωρίσει αυτές τις ποσότητες σε τρεις κατηγορίες: τις ποσότητες που αφορούν την οπτική δοσιμετρία (E, k_s , T, b, ε), τη συγκέντρωση του φαρμάκου (D) και τις φωτοβιολογικές ποσότητες (Φ και f). Οι ποσότητες που αφορούν την οπτική δοσιμετρία καθορίζουν το συνολικό φως που απορροφάται από τη

φωτοευαισθητοποιό ουσία. Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στον καθορισμό των ποσοτήτων της οπτικής δοσιμετρίας *in vivo*, η οποία ενδιαφέρει περισσότερο τους φυσικούς ιατρικής. Η συγκέντρωση του φαρμάκου καθορίζει την ποσότητά του που φτάνει στο στόχο και μπορεί να αξιοποιηθεί από αυτόν. Σημαντική πρόοδος έχει επίσης σημειωθεί και σε αυτή την περιοχή, του καθορισμού της συγκέντρωσης του φαρμάκου, χρησιμοποιώντας μετρήσεις απορρόφησης ή φθορισμού *in vivo*. Καθώς και οι δύο παραπάνω ποσότητες μπορούν να αξιοποιηθούν *in vivo*, μπορεί να εισαχθεί η έννοια της δόσης κατωφλίου (D_{th}) για το χαρακτηρισμό του απορροφηθέντος από τη φωτοευαισθητοποιό ουσία φωτός. Κάποιος μπορεί να υποθέσει ότι όταν η δόση φωτός υπερβεί τη δόση κατωφλίου, D_{th} , επέρχεται ολοκληρωτική νέκρωση του όγκου, υπό την προϋπόθεση της επαρκούς παροχής οξυγόνου. Η τελευταία ποσότητα αφορά όχι μόνο την κβαντική απόδοση της φωτοευαισθητοποιό ουσίας, αλλά επίσης την παραγωγή του μονήρους οξυγόνου. Αυτή η ποσότητα είναι συνάρτηση της οξυγόνωσης και δεν είναι πλήρως κατανοητή σήμερα.

Στην πράξη, μόνο οι τιμές κάποιων από αυτές τις παραμέτρους είναι γνωστές για συγκεκριμένους τύπους ιστού και φωτοευαισθητοποιό ουσίας. Πιο συγκεκριμένα, είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των R_{th} , f και Φ . Το φως (E), η οπισθοσκέδαση (k_s), ο χρόνος έκθεσης (T) και η συγκέντρωση (D) μπορούν να προσδιοριστούν πειραματικά την ώρα της θεραπείας. Ουσιαστικά, θα πρέπει κανείς να μπορεί να προσδιορίσει όλες τις παραμέτρους της οπτικής δοσιμετρίας. Όμως στη συνήθη πρακτική, μόνο το φως (E) και ο χρόνος έκθεσης (T) ελέγχονται κατά τη θεραπεία. Με άλλα λόγια, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι η δόση φωτός είναι επαρκής:

$$E \cdot T > \text{σταθερά} = R_{th} / k_s \cdot b \cdot \varepsilon \cdot D \cdot \Phi \cdot f \quad (2\alpha)$$

Ο ιατρός ίσως αγνοεί ότι η οπισθοσκέδαση (k_s) μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με τις οπτικές ιδιότητες του ιστού· για παράδειγμα, στην περίπτωση που ο ιστός γίνεται φλεγμονώδης, οπότε οι ανακλάσεις μειώνονται λόγω του αίματος. Γενικά, το k_s μπορεί να μεταβάλλεται από 1,0 έως 4,0 ανάλογα με το είδος του ιστού, με τυπικές τιμές να είναι από 1,5 έως 3,0.

Η πρόοδος που πρόσφατα έχει σημειωθεί επιτρέπει τον ακριβή, *in vivo* καθορισμό τόσο του ρυθμού ροής² όσο και της συγκέντρωσης του φαρμάκου. Ως αποτέλεσμα, η εξίσωση (2α) μετατρέπεται στην:

$$k_s \cdot b \cdot \varepsilon \cdot D \cdot E \cdot T > \text{σταθερά} = R_{th} / \Phi \cdot f \quad (2\beta)$$

Η σταθερά ($R_{th} / \Phi \cdot f$) ονομάζεται επίσης και «δόση κατωφλίου» [1, 2]. Αρχικά, η δόση κατωφλίου οριζόταν ως η δόση (ενέργεια ανά μονάδα όγκου) που απορροφά το φάρμακο, $\varepsilon \cdot D \cdot k_s \cdot E \cdot T = \varepsilon \cdot D \cdot F_0 \cdot T$, όπου F_0 είναι ο ρυθμός ροής. Οι Wilson και Patterson [1] παρατήρησαν πως αυτή η ποσότητα είναι μία σταθερά που μπορεί να

² Απόδοση του όρου «fluence rate». (Σ.τ.Μ.)

προσδιορίζει τη νέκρωση για ένα μεγάλο εύρος ρυθμών ροής φωτός και συγκεντρώσεων του φαρμάκου. Αυτό αργότερα μετατρέπεται σε αριθμό φωτονίων που απορροφώνται από το φάρμακο ανά μονάδα όγκου, $b \cdot \epsilon \cdot D \cdot F_0 \cdot T$, ούτως ώστε η σταθερά που προκύπτει να είναι ανεξάρτητη του μήκους κύματος.

Ο ιατρός ίσως αγνοεί πως η συγκέντρωση της φωτοευαισθητοποιού ουσίας (D) στους ιστούς μπορεί να μεταβάλλεται από ασθενή σε ασθενή ή από περιοχή σε περιοχή. Παρόλο που χορηγείται συγκεκριμένη δόση φαρμάκου στον ασθενή (D_0 [g/kg B.Σ.]), η εξατομικευμένη φαρμακοκινητική και συγκέντρωση του φαρμάκου καθορίζουν την τελική συγκέντρωση D. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις καρκίνου του οισοφάγου, η συγκέντρωση του φαρμάκου D μπορεί να διαφέρει περίπου κατά $\pm 50\%$.

Ο ιατρός ίσως επίσης αγνοεί πως η συγκέντρωση του οξυγόνου στους ιστούς είναι μεταβλητή, επηρεάζοντας την τιμή της κβαντικής απόδοσης (Φ) των οξειδωτικών ριζών. Όχι μόνο μπορούν να μεταβάλλονται τα επίπεδα του οξυγόνου σε έναν ιστό, όπως για παράδειγμα όταν ένας ιστός έχει ανεπαρκή αγγείωση, αλλά και η ίδια η $\Phi\Delta\Theta$ καταναλώνει οξυγόνο και δύναται να το εξαντλήσει από έναν ιστό, εάν χρησιμοποιηθούν πολύ υψηλοί ρυθμοί θεραπείας, π.χ., όταν η τιμή του γινομένου (E)(D) είναι πολύ υψηλή.

Προς το παρόν, ο ιατρός θα πρέπει να αγνοεί τις όποιες διαφοροποιήσεις στον τρόπο που οι οξειδωτικές ρίζες προσβάλλουν τα κύτταρα και να υποθέτει ότι το κατώφλι συγκέντρωσης των παραγόμενων ριζών (R_{th}/f) που θανατώνουν κύτταρα είναι σταθερό.

Για τη θεραπεία λεπτών, επιφανειακών καρκίνων, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει πως το γινόμενο $E \cdot T$ υπερβαίνει μία σταθερή τιμή που έχει καθοριστεί από προγενέστερες κλινικές δοκιμές. Αυτή η τιμή είναι υποθετικά μεγαλύτερη από εκείνη της σταθεράς κατωφλίου, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι περισσότεροι καρκίνοι αντιμετωπίζονται επαρκώς, παρά τις όποιες τοπικές διαφοροποιήσεις τους. Παρόλα αυτά, η ανάπτυξη της δοσιμετρίας στη $\Phi\Delta\Theta$ είναι αδιαμφισβήτητα σε πρώιμο στάδιο.

Επομένως, είναι σημαντικό, ο φυσικός ιατρικής που συνεπικουρεί τη διαδικασία της $\Phi\Delta\Theta$, καθορίζοντας την ακτινοβολία E και το χρόνο έκθεσης T, να είναι σίγουρος για τη βαθμονόμηση της φωτεινής πηγής και του μετρητικού συστήματος του χρόνου, κάτι που είναι εξίσου σημαντικό και από νομικής άποψης. Ακόμα και έτσι όμως, το γενικό κοινό θα πρέπει να γνωρίζει πως οι πιθανές διακυμάνσεις στους πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη $\Phi\Delta\Theta$ μπορούν να επιφέρουν αποκλίσεις της τάξης του 10 με 20% στην οπτική δοσιμετρία. Μελλοντικά, μετρήσεις που θα στηρίζονται σε οπτική ανάδραση, θα δίνουν τη δυνατότητα καταγραφής πολλών από τις δοσιμετρικές παραμέτρους (D, Φ) που προς το παρόν αγνοούνται. Επίσης, αναμένεται βελτίωση της κατανόησης των μηχανισμών με τους οποίους οι οξειδωτικές ρίζες προσβάλλουν τα κύτταρα (f, R_{th}).

Ευμεγέθης όγκος

Η δοσιμετρία για τη θεραπεία της επιφάνειας σε ευμεγέθεις όγκους, όπως στον αποφρακτικό οισοφαγικό καρκίνο ή στον καρκίνο των βρόγχων, όπου το φως χορηγείται επιφανειακά, είναι η ίδια με εκείνη που περιγράφηκε για την περίπτωση των λεπτών, επιφανειακών όγκων. Όμως, η αντιμετώπιση μόνο της επιφάνειας του όγκου δεν είναι πάντοτε ο στόχος. Ο στόχος είναι η αντιμετώπιση του όγκου μέχρι κάποιο βάθος, είτε πρόκειται για θεραπευτική είτε για παρηγορητική συνεδρία. Η συζήτηση που ακολουθεί περιγράφει τη δοσιμετρία της εν τω βάθει θεραπείας.

Η συνάρτηση που περιγράφει το μέγιστο βάθος νέκρωσης, z_{necrosis} , είναι παρόμοια με την εξίσωση (1), αλλά με έναν πιο γενικό όρο H_0 για τον ρυθμό ροής: [Η εξίσωση (3) είναι αληθής μόνο για την περίπτωση ομοιόμορφα ευθυγραμμισμένης δέσμης και όχι απαραίτητα για άλλες γεωμετρίες της πηγής φωτός. Καθότι η ενδοϊστική μεταφορά του φωτός θα πρέπει να χρησιμοποιείται και να γενικευθεί για τη θεραπεία σε ευμεγέθεις όγκους [3], σε αυτούς θα πρέπει κανείς να χρησιμοποιεί το ρυθμό ροής αντί της πυκνότητας προσπίπτουσας ακτινοβολίας].

$$R_{\text{th}} = H_0(z) \cdot T \cdot b \cdot \varepsilon \cdot D \cdot \Phi \cdot f, \quad (3\alpha)$$

όπου:

$$H_0(z, r, \text{ ή } \rho) = \begin{cases} E \cdot k_s \cdot e^{-z_{\text{necrosis}}/\delta} & \text{παράλληλη δέσμη} \\ E \cdot k_s \cdot e^{-r_{\text{necrosis}}/\delta} / r & \text{σφαιρική δέσμη} \\ E \cdot k_s \cdot e^{-\rho_{\text{necrosis}}/\delta} / \sqrt{\rho} & \text{κυλινδρική δέσμη} \end{cases} \quad (3\beta)$$

όπου:

δ : είναι το ενεργό βάθος διείσδυσης (όπου το φως έχει μειωθεί στο $1/e$ ή 37% της αρχικής του τιμής),

$H_0(z, r, \text{ ή } \rho)$: είναι ο ρυθμός ροής σε βάθος z (από την ακτινοβολούμενη επιφάνεια) και σε απόσταση r (για ακτίνα από το κέντρο σφαιρικής δέσμης), ή ρ (για ακτίνα από τον κεντρικό άξονα κυλινδρικής δέσμης), αντίστοιχα,

Φ : είναι, όπως ορίστηκε και προηγουμένως, η κβαντική απόδοση.

Για παράδειγμα, από την εξίσωση (3) για παράλληλη δέσμη προκύπτει μία πρόβλεψη για το μέγιστο βάθος νέκρωσης, z_{necrosis} :

$$z_{\text{necrosis}} = \delta \cdot \ln(E \cdot k_s \cdot T \cdot b \cdot \varepsilon \cdot D \cdot \Phi \cdot f / R_{\text{th}}) \quad (4)$$

Το βάθος της νέκρωσης λόγω της $\Phi\Delta\Theta$ εξαρτάται γραμμικά από το βάθος οπτικής διείσδυσης δ , αλλά λογαριθμικά από όλους τους υπόλοιπους παράγοντες. Με άλλα

λόγια, κάποιος θα μπορούσε να διπλασιάσει το βάθος θεραπείας επιλέγοντας δέσμη με διπλάσιο βάθος διείσδυσης d . Αντιθέτως, για να επιτύχει το ίδιο αποτέλεσμα με μεταβολή κάποιας άλλης παραμέτρου, θα έπρεπε να την μεταβάλει κατά 7,4 φορές.

Σημασία της κατάλληλης οπτικής δοσιμετρίας

Βασική προϋπόθεση αποτελεί η διασφάλιση της ύπαρξης επαρκούς φωτός, υπό την έννοια πως το γινόμενο της πυκνότητας προσπίπτουσας ακτινοβολίας επί το χρόνο έκθεσης πρέπει να υπερβαίνει το απαιτούμενο κατώφλι ($E \cdot T > \text{σταθερά}$) σε αντιστοιχία με τη σχέση (2). Λόγω της γραμμικότητας της παραπάνω σχέσης, ακόμα και μικρές αποκλίσεις της δόσης φωτός μπορούν να επιφέρουν αποτυχία της θεραπείας. Επομένως, απαιτείται περισσότερη μελέτη των διαφοροποιήσεων που μπορεί να παρουσιάζει η τιμή κατωφλίου για τους διάφορους τύπους ιστού. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η εγκεκριμένη από την FDA δόση έχει συμπεριλάβει τα απαραίτητα περιθώρια σφάλματος, τα οποία έχουν προκύψει από στατιστικές και κλινικές μελέτες. Σε κάθε περίπτωση όμως, υφίσταται επαγγελματική, ηθική και νομική υποχρέωση της επιβεβαίωσης της χορηγούμενης δόσης φωτός. Ωστόσο, εάν η θεραπεία δεν είναι επιτυχής, το γενικό κοινό θα πρέπει να είναι ενήμερο πως σε αυτό, το αρχικό στάδιο της δοσιμετρίας της ΦΔΘ, υπάρχει πληθώρα λόγων της αποτυχίας, εκτός της μη-ορθής οπτικής δοσιμετρίας.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, μελλοντικά αναμένεται ανάπτυξη των μετρήσεων οπτικής ανάδρασης, με στόχο την ποσοτικοποίηση πολλών από τις μεταβλητές σε εξατομικευμένο επίπεδο ασθενούς, αλλά και σε τοπικό επίπεδο στον ίδιο ασθενή. Επιπλέον, αναμένεται και καλύτερη κατανόηση των διαφοροποιήσεων στην ευαισθησία του κάθε ιστού σε ένα πρότυπο πρωτόκολλο ΦΔΘ. Μελλοντικά, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός φωτοευαισθητοποιών ουσιών ώστε να διασφαλιστεί ένα αξιόπιστο τυπικό αποτέλεσμα. Βέβαια, όπως ακριβώς και στην ακτινοθεραπεία χρειάστηκε η πάροδος δεκαετιών για την ανάπτυξη των δοσιμετρικών της εργαλείων, έτσι και στη ΦΔΘ, θα απαιτηθούν κάποια χρόνια για τη βελτιστοποίηση της δοσιμετρίας της. Ευτυχώς η ΦΔΘ, ακόμα και στην παρούσα φάση, επιτρέπει τη χρήση της ως θεραπευτικό μέσο με καλά αποτελέσματα και μικρό ρίσκο.

A4. Συνέπειες ανεπαρκούς δοσιμετρίας στη θεραπεία

Οι συνέπειες της ανεπαρκούς δοσιμετρίας στη ΦΔΘ είναι πιθανώς πιο περιορισμένες από ένα λάθος στη χημειο- ή στην ακτινοθεραπεία. Καθώς η ΦΔΘ έχει εντοπισμένο χαρακτήρα, τα αποτελέσματα μίας ακούσιας υπερέκθεσης είναι περιορισμένα, αφού η ζώνη θεραπείας είναι ανάλογη του $\ln(E \cdot T)$ και άρα μία σημαντική υπερέκθεση θα προκαλέσει μικρή αλλαγή στο βάθος θεραπείας. Πιο σημαντικές είναι οι επιπτώσεις της υποέκθεσης σε φως, καθώς αποτυχία της υπέρβασης του απαιτούμενου

κατωφλίου θα οδηγήσει σε αναποτελεσματική θεραπεία. Μια τέτοια αποτυχία μπορεί να κοστίσει υπερβολικό άγχος, χρόνο και έξοδα στον ασθενή και το προσωπικό του νοσοκομείου και μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα ως προς την ευαισθησία ενός όγκου στη ΦΔΘ, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν μετέπειτα κλινικές αποφάσεις. Παρόλη όμως τη σοβαρότητα των παραπάνω επιπτώσεων, δεν υπάρχουν άμεσες συνέπειες στον οργανισμό του ασθενούς. Η ΦΔΘ επίσης, σε αντίθεση με την ακτινοθεραπεία, μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές και επομένως εάν διαπιστωθεί κάποιο δοσιμετρικό σφάλμα να γίνουν όσες επιπρόσθετες συνεδρίες χρειάζονται.

A5. Σκοπός της παρούσας έκθεσης

Σκοπός της παρούσας έκθεσης είναι να παράσχει έναν οδηγό αναφοράς για τον φυσικό ιατρικής που είναι υπεύθυνος για την οπτική δοσιμετρία κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ. Περιγράφοντας τα ζητήματα που υπεισέρχονται στη δοσιμετρία της ΦΔΘ, υπάρχει η ελπίδα ότι θα υπάρξει το ερέθισμα για μελλοντικές εργασίες με στόχο τον καθορισμό των πολλών βασικών παραγόντων «κλειδιά», που προς το παρόν δεν ελέγχονται κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ.

Η έκθεση απευθύνεται επίσης στο γενικό κοινό αναφορικά με το τι είναι και τι δεν είναι γνωστό για τη δοσιμετρία της ΦΔΘ και επομένως μας ενημερώνει τόσο για τη σημασία όσο και για τα όρια της οπτικής δοσιμετρίας, αναφορικά με τις διαφοροποιήσεις που υφίστανται στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

A6. Δομή της έκθεσης

Η παρούσα έκθεση παρουσιάζει έναν πλήρη ορισμό των όρων που χρησιμοποιούνται στη δοσιμετρία της ΦΔΘ, ενώ συζητούνται επίσης και τεχνικές βαθμονόμησης κατά τη διάρκεια της προληπτικής συντήρησης των πηγών Laser. Επίσης περιγράφονται διαδικασίες για τη δοσιμετρία κατά το χρόνο εφαρμογής της ΦΔΘ, ενώ περιγράφεται και η απαραίτητη κατάρτιση των φυσικών, νοσηλευτών και ιατρών που εμπλέκονται στην εφαρμογή της ΦΔΘ. Επιπροσθέτως, παρουσιάζεται μία σύσταση αναφορικά με τις βασικές πληροφορίες που θα πρέπει να εμπεριέχονται σε άρθρα περιοδικών, ώστε να καταστεί δυνατή για τον αναγνώστη η αξιολόγηση της δοσιμετρίας που σχετίζεται με τα αποτελέσματα της ΦΔΘ που αναφέρονται.

A7. Αποποίηση ευθυνών

Αυτή η έκθεση της AAPM είναι η καλύτερη συλλογική προσπάθεια μιας ομάδας ερευνητών που σήμερα εργάζονται στον τομέα της ΦΔΘ. Η έκθεση αυτή δεν

εγγυάται πως οι κατευθυντήριες γραμμές που δίνονται θα εξασφαλίσουν την επιτυχή έκβαση της θεραπείας και της αποφυγής επιπλοκών.

B. ΟΡΙΣΜΟΙ

Σε αυτή την ενότητα θα ορίσουμε τους όρους που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη φυσική της ΦΔΘ και της δοσιμετρίας. Οι ορισμοί και τα σύμβολα είναι συνεπείς με μία προηγούμενη έκθεση της AAPM [4].

B1. Θεμελιώδεις ποσότητες περιγραφής της φωτεινής ακτινοβολίας

Ενέργεια ακτινοβολίας (Radiant energy - Q): Η συνολική ενέργεια που εκπέμπεται, μεταφέρεται ή απορροφάται με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Μονάδες στο S.I.: J.

Ισχύς ακτινοβολίας (Radiant power - P): Η ισχύς που εκπέμπεται, μεταφέρεται ή απορροφάται με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Μονάδες στο S.I.: W.

Ενεργός ακτινοβολία (Energy radiance - L): Η ισχύς που μεταφέρεται εγκάρσια σε ένα συγκεκριμένο σημείο του πεδίου και μία συγκεκριμένη κατεύθυνση, ανά μονάδα στερεάς γωνίας και επιφάνειας. Μονάδες στο S.I.: $W \cdot m^{-2} \cdot sr^{-1}$. Η ακτινοβολία παρέχει μία πλήρη περιγραφή του φωτεινού πεδίου και είναι μία θεμελιώδης ποσότητα στη συνάρτηση μεταφοράς ακτινοβολίας. Αν και είναι σημαντική από θεωρητικής άποψης, σπανίως μετράται άμεσα.

Ρυθμός ενεργειακής ροής (Energy fluence rate - E_0): Ο λόγος της συνολικής ισχύος που προσπίπτει σε μία στοιχειώδη σφαίρα (που περιέχει το σημείο ενδιαφέροντος) προς την ενεργό διατομή της σφαίρας. Μπορεί επίσης να οριστεί ως το ολοκλήρωμα της ακτινοβολίας για στερεά γωνία 4π . Οι μονάδες στο S.I. είναι $W \cdot m^{-2}$, αλλά στη ΦΔΘ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα $mW \cdot cm^{-2}$. Ο ρυθμός ροής είναι η θεμελιώδης παράμετρος στη δοσιμετρία της ΦΔΘ, καθώς καθορίζει το τοπικό ποσοστό αλληλεπίδρασης των φωτονίων. Μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας εξειδικευμένο ανιχνευτή ισοτροπικής απόκρισης.

Πυκνότητα ενέργειας (Energy fluence - H_0): Η συνολική ενέργεια από την ακτινοβολία που προσπίπτει σε μία στοιχειώδη σφαίρα (που περιέχει το σημείο ενδιαφέροντος) προς την ενεργό διατομή της σφαίρας. Οι μονάδες στο S.I. είναι $J \cdot m^{-2}$, αλλά στη ΦΔΘ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα $J \cdot cm^{-2}$. Προφανώς η πυκνότητα ενέργειας είναι το ολοκλήρωμα στο χρόνο του ρυθμού της πυκνότητας ενέργειας.

Πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας³ (Irradiance - E): Η ισχύς ακτινοβολίας που προσπίπτει στην απειροελάχιστη επιφάνεια στοιχείου (που περιέχει το σημείο ενδιαφέροντος), διαιρούμενη με το εμβαδόν του στοιχείου αυτού. Οι μονάδες στο S.I. είναι $W \cdot m^{-2}$, αλλά στη ΦΔΘ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα $mW \cdot cm^{-2}$. Αξίζει να σημειωθεί πως η πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας και ο ρυθμός ροής έχουν τις ίδιες μονάδες (ισχύς ανά μονάδα επιφανείας), αλλά δεν είναι η ίδια ποσότητα. Η πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας ορίζεται για μία συγκεκριμένη επιφάνεια, ενώ ο ρυθμός ροής μπορεί να οριστεί και να μετρηθεί στον ελεύθερο χώρο ή στο εσωτερικό ενός αντικειμένου. Όροι όπως η πυκνότητα ισχύος, πυκνότητα ροής και ένταση, οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν την πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας, θα πρέπει να αποφεύγονται.

Έκθεση σε ακτινοβολία (Radiant exposure - H): Η ενέργεια ακτινοβολίας που προσπίπτει στην απειροελάχιστη επιφάνεια στοιχείου (που περιέχει το σημείο ενδιαφέροντος), διαιρούμενη με το εμβαδόν του στοιχείου αυτού. Οι μονάδες στο S.I. είναι $J \cdot m^{-2}$, αλλά στη ΦΔΘ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα $J \cdot cm^{-2}$. Η έκθεση σε ακτινοβολία είναι το ολοκλήρωμα (ως προς το χρόνο) της πυκνότητας προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Ο όρος «πυκνότητα ενέργειας» που έχει χρησιμοποιηθεί γι' αυτή την ποσότητα πρέπει να αποφεύγεται. Η έκθεση σε ακτινοβολία καθορίζεται στη ΦΔΘ χρησιμοποιώντας επιφανειακή ακτινοβολήση.

B2. Ποσότητες που περιγράφουν τον ιστό στόχο

Συντελεστής απορρόφησης (Absorption coefficient - μ_a): Η πιθανότητα να απορροφηθεί ένα φωτόνιο που διανύει μία απειροελάχιστη απόσταση σε έναν ιστό προς αυτή την απόσταση. Με άλλα λόγια, η πιθανότητα απορρόφησης κατά τη διάρκεια διάνυσης μίας απειροελάχιστης απόστασης dx είναι $\mu_a \cdot dx$. Οι μονάδες στο S.I. είναι m^{-1} , αλλά στη ΦΔΘ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα cm^{-1} ή mm^{-1} .

Συντελεστής σκέδασης (Scattering coefficient - μ_s): Η πιθανότητα να σκεδαστεί ένα φωτόνιο που διανύει μία απειροελάχιστη απόσταση dx είναι $\mu_s \cdot dx$. Μονάδες στο S.I.: m^{-1} .

Ολικός συντελεστής εξασθένησης (Total attenuation coefficient - μ_t): Το άθροισμα των συντελεστών απορρόφησης και σκέδασης. Μονάδες στο S.I.: m^{-1} .

Συνάρτηση φάσης (Phase function - $p(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}')$): Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας, που περιγράφει τη γωνιακή εξάρτηση της σκέδασης του φωτός.

³ Επιλέγεται ο όρος «πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας» για να αποδώσει τον όρο «irradiance», ο οποίος κατά το ΦΕΚ 145 (01/09/2010) αποδίδεται ως «ακτινοβολισμός ή πυκνότητα ισχύος». Η ευρωπαϊκή οδηγία Directive 2006/25/EC - Artificial optical radiation, στην οποία έχει βασιστεί το παραπάνω ΦΕΚ, αναφέρει τον όρο «irradiance or power density», κάτι που όμως είναι σε αντίθεση με το πρωτότυπο πρωτόκολλο της AAPM (No. 88), όπως φαίνεται και στον αντίστοιχο ορισμό. (Σ.τ.Μ.)

Συντελεστής ανισοτροπίας (Anisotropy parameter - g): Η μέση τιμή των συνημιτόνων των γωνιών σκέδασης. Για ισοτροπική σκέδαση $g = 0$. Στους περισσότερους μαλακούς ιστούς όπου επικρατεί η σκέδαση προς τα εμπρός ισχύει ότι $g > 0,9$.

Συντελεστής μεταφοράς σκέδασης (Transport scattering coefficient - μ'_s): Ο ενεργός συντελεστής ισοτροπικής σκέδασης, που δίνεται ως $\mu'_s = (1 - g) \cdot \mu_s$ και που συχνά αναφέρεται και ως μειωμένος συντελεστής σκέδασης μ'_s .

Μέση ελεύθερη διαδρομή (Mean free path - mfp): Η μέση απόσταση που διανύει ένα φωτόνιο μέχρις ότου αλληλεπιδράσει. Ισούται με $1/\mu_t$ και οι μονάδες του στο S.I. είναι: m.

Ενεργός συντελεστής εξασθένησης (Effective attenuation coefficient - μ_{eff}): Σε μία πληθώρα συνθηκών ακτινοβολήσης η πυκνότητα ενέργειας μειώνεται εκθετικά με την απόσταση από την πηγή, εάν οι μετρήσεις γίνουν επαρκώς μακριά από την πηγή και τα όρια του ιστού. Σε αυτή τη θεώρηση ισχύει ότι: $H_0 \cdot \mu \cdot \exp(-\mu_{\text{eff}} \cdot r)$, όπου μ_{eff} είναι ο ενεργός συντελεστής εξασθένησης και r η απόσταση⁴. Οι μονάδες στο S.I. είναι m^{-1} , αλλά στη ΦΔΘ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα τα mm^{-1} ή cm^{-1} . Για μαλακούς ιστούς στα μήκη κύματος που χρησιμοποιούνται στη ΦΔΘ, $\mu_{\text{eff}} \sim 1 \text{ mm}^{-1}$.

Βάθος οπτικής διείσδυσης (Optical penetration depth - δ): Το αντίστροφο του μ_{eff} , που συχνά αναφέρεται και ως μήκος διάχυσης.

B3. Όροι που σχετίζονται με την πηγή φωτός

Συνεχούς λειτουργίας (Continuous wave - cw): Μία πηγή που εκπέμπει φως με συνεχή τρόπο. Παραδείγματα στη ΦΔΘ είναι τα διοδικά lasers, οι πηγές LED, οι λαμπτήρες και τα lasers χρωστικών που αντλούνται από lasers Αργού.

Παλμικής λειτουργίας (Pulsed): Μία πηγή που εκπέμπει φως με ασυνεχή τρόπο, σε μορφή παλμών, π.χ. lasers χρωστικών που αντλούνται από τη δεύτερη αρμονική ενός Nd:YAG laser. Οι παλμικές πηγές χαρακτηρίζονται από τη συχνότητα επανάληψης του παλμού τους (μετρημένη σε Hz), το εύρος του παλμού (όπου υπάρχουν ποικίλοι ορισμοί), την ενέργεια του παλμού (συνήθως σε mJ), τη μέγιστη ισχύ του παλμού (σε W) και τη μέση ισχύ (σε W). Εάν η ενέργεια του παλμού είναι αρκετά χαμηλή, τότε ένα παλμικό laser μπορεί να προκαλέσει τα ίδια βιολογικά αποτελέσματα σε μία συνεδρία ΦΔΘ με ένα laser συνεχούς λειτουργίας και ίδιας μέσης ισχύος.

Ευρυζωνική (Broadband): Μία πηγή με μία ευρεία φασματική απόκριση, σε σχέση με ένα τυπικό (μονοχρωματικό) laser.

⁴ Η σχέση « $H_0 \cdot \mu \cdot \exp(-\mu_{\text{eff}} \cdot r)$ » παρατίθεται αυτούσια από το πρωτότυπο κείμενο για λόγους πιστότητας της μετάφρασης, αν και επιφυλασσόμεθα για τη φυσική της σημασία. (Σ.τ.Μ.)

Ρυθμιζόμενη (Tunable): Μία πηγή της οποίας το μήκος κύματος μπορεί να ρυθμιστεί, συνήθως σε ένα εύρος δεκάδων νανομέτρων.

Εύρος ζώνης (Bandwidth): Ένας όρος που χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει το εύρος της φασματικής απόκρισης της πηγής. Υπάρχει πληθώρα ορισμών. Π.χ., το εύρος ζώνης μίας πηγής Laser μπορεί να οριστεί ως το εύρος μηκών κύματος πάνω από το οποίο η ισχύς είναι μεγαλύτερη από το 50% της ισχύος στο μέγιστο μήκος κύματος.

B4. Όροι που σχετίζονται με τη διάδοση του φωτός

Επιφανειακή θεραπεία ή ακτινοβολήση (Superficial treatment or irradiation): Μία ΦΔΘ με στόχο την ακτινοβολήση μίας εσωτερικής ή εξωτερικής επιφάνειας ιστού. Μπορεί να επιτευχθεί με μεταφορά του φωτός με οπτικές ίνες ή, στην περίπτωση εξωτερικών επιφανειών, απευθείας με λαμπτήρες ή πηγές LED.

Ενδοϊστική θεραπεία (Interstitial or implant treatment): Μία ΦΔΘ σχεδιασμένη να θεραπεύσει έναν όγκο ιστού με εισαγωγή οπτικών ινών στο εσωτερικό του όγκου στόχου.

Ενδοαυλική θεραπεία (Intraluminal treatment): Μία ΦΔΘ σχεδιασμένη να ακτινοβολήσει το σύνολο ή ένα τμήμα της εσωτερικής επιφάνειας μίας κυλινδρικής δομής, όπως ο αυλός του οισοφάγου.

Ενδοκοιλιακή θεραπεία (Intracavitary treatment): Μία ΦΔΘ σχεδιασμένη να ακτινοβολήσει το σύνολο ή ένα τμήμα, της εσωτερικής επιφάνειας μίας σφαιρικής δομής, όπως το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης.

Οπτική ίνα επίπεδου άκρου (Flat-cut (cut-end) fiber): Μία οπτική ίνα που καταλήγει σε ένα απλώς κομμένο άκρο⁵. Αυτό το είδος οπτικής ίνας παράγει μία μη-ομοιόμορφη δέσμη εξόδου και δεν είναι κατάλληλο για επιφανειακή ακτινοβολήση.

Ανιχνευτής ενέργειας ακτινοβολίας (Energy radiance detector): Ανιχνευτής με οπτική ίνα επίπεδου και υπό γωνία άκρου που χρησιμοποιείται σε άμεσες μετρήσεις ενέργειας ακτινοβολίας.

Οπτική ίνα μικροφακού (Microlens fiber): Μία οπτική ίνα που έχει στο τερματικό άκρο της προσαρμοσμένο μικροφακό. Αυτός ο σχεδιασμός παράγει ένα ομοιόμορφο κυκλικό πεδίο, σε μία βολική απόσταση από την ίνα και συχνά χρησιμοποιείται για επιφανειακή ακτινοβολήση.

⁵ Αποδίδεται περιφραστικά ο όρος «simple cleaved end». (Σ.τ.Μ.)

Οπτική ίνα ισοτροπικής διάχυσης (Isotropic diffuser fiber): Μία οπτική ίνα σχεδιασμένη για ενδοκοιλιακή χρήση, που έχει ένα σκεδαστή μικρού όγκου στο άκρο της. Ιδανικά, μια τέτοια ίνα δρα ως σημειακή πηγή φωτός.

Γραμμικός διαχύτης (Linear diffuser): Μία οπτική ίνα τροποποιημένη ώστε να εκπέμπει φως σε ένα τμήμα στο άκρο του μήκους της. Το «ενεργό» μήκος μπορεί να είναι αρκετά εκατοστά. Τέτοιες ίνες χρησιμοποιούνται σε ενδοαυλικές θεραπείες, ενώ μπορούν επίσης να κατασκευαστούν με την απαραίτητη μηχανική αντοχή για χρήση σε ενδοϊστικά εμφυτεύματα.

Δόση φωτός (ρυθμός δόσης) (Light dose (dose rate)): Ένας ασαφής όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει το φως που αποδίδεται στον ιστό κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ. Για επιφανειακή ακτινοβολία αντιστοιχεί στην αυστηρά ορισμένη έννοια της έκθεσης της παραγράφου B1 (με μονάδες: $J \cdot cm^{-2}$). Για γραμμικούς διαχύτες, η δόση φωτός εκφράζεται σε όρους αποδιδόμενης ενέργειας ανά μονάδα μήκους ($J \cdot cm^{-1}$), ενώ για σημειακές πηγές αντιστοιχεί στη συνολικά αποδιδόμενη ενέργεια (J). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι αυτός ο όρος περιγράφει την ενέργεια που αποδίδεται στον ιστό και όχι την πραγματική ροή σε οποιοδήποτε σημείο του ιστού.

Ισοτροπικός ανιχνευτής (Isotropic detector): Ανιχνευτής με οπτική ίνα με σχεδόν ισοτροπική απόκριση που, όταν βαθμονομηθεί σωστά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άμεσες μετρήσεις της ροής ή του ρυθμού ροής.

Αποτελεσματικότητα σύζευξης ή αποτελεσματικότητα διάδοσης (Coupling efficiency or transmission efficiency): Ο λόγος της ισχύος που παρέχεται από την οπτική ίνα προς την ισχύ της πηγής, που συνήθως εκφράζεται ως ποσοστό επί τοις εκατό. Οι όποιες απώλειες μπορεί να οφείλονται σε φαινόμενα ανάκλασης, εξασθένησης ή γεωμετρικούς παράγοντες.

Διαιρέτης δέσμης (Beam splitter): Ένα εξάρτημα σχεδιασμένο να διαιρεί την οπτική ισχύ σε δύο ή περισσότερες διαδρομές. Στη ΦΔΘ ένας διαιρέτης δέσμης επιτρέπει σε δύο ή περισσότερες οπτικές ίνες να συνδέονται σε μία μόνο πηγή, συνήθως για ενδοϊστικές θεραπείες.

Οπτικά φίλτρα (Optical filters): Οπτικά εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται για να μεταβάλλουν την ισχύ ή το φάσμα του φωτός. Τα ουδέτερα φίλτρα (neutral density filters) παρέχουν εξασθένηση η οποία είναι ανεξάρτητη του μήκους κύματος. Τα ζωνοπερατά φίλτρα (bandpass filters) επιτρέπουν τη διάδοση φωτός σε ένα στενό εύρος ζώνης. Τα φίλτρα ζώνης (notch filters) εξασθενούν το φως σε ένα στενό εύρος ζώνης. Τα υψιπερατά φίλτρα (cut-on filters) διαδίδουν φως πάνω από ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος, ενώ τα βαθυπερατά φίλτρα (cut-off filters) το εξασθενούν πάνω από ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος.

Γ. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΣΤΗ ΦΛΘ

Γ1. Βαθμονόμηση κατά τη διάρκεια προληπτικής συντήρησης

Φωτεινή πηγή (Εβδομαδιαίως)

Η απόλυτη μέτρηση της ισχύος εξόδου της φωτεινής πηγής πρέπει να βρίσκεται εντός ορίων ($\pm 10\%$), με ενεργόμετρο βαθμονομημένο με πρότυπο από το Εθνικό Ινστιτούτο Προτύπων και Τεχνολογίας (National Institute of Standards and Technology (NIST))⁶. Ενώ αδιαμφισβήτητα το ενεργόμετρο μπορεί να είναι βαθμονομημένο εντός ορίου 5% του προτύπου του NIST, υπάρχει δυσκολία στο να βαθμονομηθούν με την ίδια ακρίβεια φωτοдиодοι για *in vivo* μετρήσεις, λόγω της επίδρασης του μήκους κύματος, της μη-γραμμικότητάς τους και της γωνιακής τους εξάρτησης. Οι περισσότεροι φυσικοί μπορούν να επιτύχουν ακρίβεια της τάξης του $\pm 15\%$, ενώ μετά από προσπάθεια, μπορεί πιθανώς να αυξηθεί στην τάξη του $\pm 10\%$.

Σταθερότητα φωτεινής πηγής

Η αβεβαιότητα στο ολοκλήρωμα της ενέργειας, λόγω διακυμάνσεων της σταθερότητας της φωτεινής πηγής, δεν πρέπει να υπερβαίνει το 5% / ώρα.

Μήκος κύματος φωτεινής πηγής

- a. Ρυθμιζόμενη πηγή laser: Το μέγιστο μήκος κύματος να είναι εντός ± 2 nm του μήκους κύματος απορρόφησης του φαρμάκου.
- b. Ευρυζωνική φωτεινή πηγή (περιλαμβανομένων των διοδικών lasers): Η ολοκληρωμένη φασματική επικάλυψη μεταξύ πηγής και φαρμάκου να υπερβαίνει το 90%.
- c. Διοδικό laser: Φως laser που παράγεται από διόδους laser. Αυτές οι φωτεινές πηγές έχουν συνήθως μικρότερο μήκος συμφωνίας και μεγαλύτερο φασματικό εύρος (~ 5 nm), αλλά η δημοφιλία τους αυξάνεται λόγω της εύκολης χρήσης τους και της μεγάλης διάρκειας ζωής τους. Είναι επίσης σχετικά εύκολη η διαμόρφωση της φωτεινής πηγής με απλή διαμόρφωση της ισχύος.
- d. LED (Light Emitting Diodes): Οι διόδοι εκπομπής φωτός (φωτοдиодοι) συνήθως παράγουν ασύμφωνο και στενού (ή διευρυμένου) εύρους φως. Αυτές οι φωτεινές πηγές συνήθως έχουν μικρότερη ισχύ, αλλά είναι πολύ φθηνές.

⁶ Ο όρος «Εθνικό» αναφέρεται στις Η.Π.Α. (Σ.τ.Μ.)

Ενεργόμετρο

Να βαθμονομείται με κάποιο πρότυπο του NIST σε ετήσια βάση. Υπάρχουν τρεις τύποι ενεργόμετρων: θερμοζεύγους, φωτοδιόδου και πιεζοηλεκτρικού ανιχνευτή. Τα ενεργόμετρα θερμοζεύγους έχουν μικρή εξάρτηση από το μήκος κύματος και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για απόλυτες μετρήσεις, έχουν όμως αργή απόκριση σε μεταβολές της ισχύος. Αυτός ο τύπος ανιχνευτή είναι περισσότερο κατάλληλος για απόλυτη βαθμονόμηση. Οι φωτοδιόδοι παρουσιάζουν ισχυρή εξάρτηση από το μήκος κύματος, αλλά αποκρίνονται ταχέως σε μεταβολές της ισχύος. Αυτός ο τύπος ενεργόμετρου μπορεί να κατασκευαστεί σε πολύ μικρό μέγεθος και είναι κατάλληλος για *in vivo* οπτική δοσιμετρία. Τα ενεργόμετρα πιεζοηλεκτρικού ανιχνευτή έχουν γρήγορη απόκριση και επομένως είναι κατάλληλα για παλμικές δέσμες.

Χρονόμετρο

Η ακρίβεια των χρονομέτρων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία θα πρέπει να είναι της τάξης του 1%.

Γ2. Διαδικασίες που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ

Σημείωση: Εφόσον είναι διαθέσιμη (με τον κατάλληλο σχεδιασμό), προτείνεται η *in situ* δοσιμετρία/παρακολούθηση.

Ισχύς εξόδου συστήματος μεταφοράς φωτός

Η ισχύς εξόδου της φωτεινής πηγής θα πρέπει να μετράται πριν και αμέσως μετά την ακτινοβόληση σε μια συνεδρία ΦΔΘ, με χρήση ενός πιστοποιημένου ενεργόμετρου, όπως περιγράφηκε στην ενότητα Γ1. Τυχόν διακυμάνσεις της ισχύος εξόδου της πηγής (εφόσον αυτές είναι μετρήσιμες) σε οποιαδήποτε στιγμή της ακτινοβόλησης, θα πρέπει να μην υπερβαίνουν το 10% της αρχικής τιμής που είχε υπολογιστεί στο στάδιο των δοσιμετρικών υπολογισμών.

Αποδοτικότητα οπτικής ίνας

- a. Οι απώλειες ενέργειας, λόγω σύζευξης/διάδοσης, σε μία οπτική ίνα που χρησιμοποιείται για ΦΔΘ δε θα πρέπει να υπερβαίνουν το 30%.
- b. Δε θα πρέπει να υπάρχουν οπτικές ενδείξεις διαρροής φωτός από την οπτική ίνα (μηχανική καταστροφή της ίνας).

Χρόνος θεραπείας

- a. Η ακρίβεια στο χρόνο θεραπείας θα πρέπει να είναι εντός ορίου του 1% ή των 5 sec του προβλεπόμενου από το πλάνο θεραπείας χρόνου (όποια τιμή είναι χαμηλότερη).
- b. Προτείνεται η χρήση και δεύτερου χρονομέτρου.

Μέγεθος πεδίου

Για κυκλικά επιφανειακά πεδία ακτινοβολήσης, η διάμετρος του πεδίου που μετράται άμεσα στην επιφάνεια του στόχου θα πρέπει να είναι εντός ορίου του 10% ή 3 mm του προβλεπόμενου από το πλάνο θεραπείας μεγέθους πεδίου (όποια τιμή είναι χαμηλότερη). Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην περίπτωση ακτινοβολήσης γειτονικών περιοχών, ως προς τη μη ύπαρξη φυσικής αλληλοεπικάλυψης των φωτεινών πεδίων στην προς ακτινοβολήση επιφάνεια.

Βαθμονόμηση και καταγραφή δεδομένων μετά το πέρας της θεραπείας

Η ισχύς της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας θα πρέπει να επαναβαθμονομείται μετά από κάθε συνεδρία, ώστε να διασφαλιστεί πως δε μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η διαδικασία θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο οπτικό έλεγχο του μέσου μεταφοράς του φωτός (π.χ. οπτική ίνα) για τη φυσική του ακεραιότητα, όσο και μέτρηση της πυκνότητας ισχύος. Η πυκνότητα ισχύος μετά το πέρας της ακτινοβολήσης θα πρέπει να είναι εντός του $\pm 10\%$ της αρχικής ρύθμισης. Τυχόν διακυμάνσεις θα πρέπει να καταγράφονται μαζί με τα πιθανά αίτια.

Κάθε συνεδρία ΦΔΘ θα πρέπει να καταγράφεται και για τον φυσικό και για τον ιατρό. Η καταγραφή θα πρέπει να περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τις ακόλουθες πληροφορίες:

- a. Γενικές πληροφορίες: Ονοματεπώνυμο ασθενούς, φύλο, βάρος, ημερομηνία συνεδρίας, καθώς και στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού.
- b. Φωτοευαισθητοποιός ουσία: Τύπος, ποσότητα, τρόπος και ώρα χορήγησης.
- c. Φως θεραπείας: Laser που χρησιμοποιήθηκε (serial number), μήκος κύματος, προκαθορισμένη δόση φωτός (στην οποία να αναφέρεται τόσο ο ρυθμός πυκνότητας ενέργειας, όσο και η πυκνότητα ενέργειας), οι περιοχές θεραπείας, η διάρκεια της ακτινοβολήσης, καθώς και η επαναβαθμονόμηση των παραπάνω παραμέτρων μετά το πέρας της θεραπείας.

Δ. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ / ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ / ΦΥΣΙΚΟ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΕΤΑΙ ΣΕ ΦΔΘ (ελάχιστα προσόντα / εκπαίδευση / διαπιστεύσεις που απαιτούνται για τον Ιατρό / Νοσηλευτή / Φυσικό ώστε να συμμετέχει σε συνεδρίες ΦΔΘ)

Δ1. Ιατρός

Ο ιατρός θα πρέπει να έχει αποκτήσει τα απαραίτητα προσόντα μέσα από εκπαίδευση και εμπειρία στην κλασική θεραπεία του συγκεκριμένου είδους αλλοίωσης που καλείται να θεραπεύσει. Για παράδειγμα, για την ενδεχόμενη θεραπεία μιας βλάβης του προστάτη με ΦΔΘ, η πιθανή κατάρτιση θα είναι στην ουρολογία και/ή στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία, ενώ για μια βλάβη του οισοφάγου στην γαστρεντερολογία ή στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία. Επιπλέον, ο ιατρός θα πρέπει να έχει ολοκληρώσει μια σειρά μαθημάτων στη ΦΔΘ που να καλύπτουν τα θέματα των θεμελιωδών αρχών της χημείας και της βιολογίας, καθώς και της φυσικής και της δοσιμετρίας της ΦΔΘ, αλλά και κλινικές εφαρμογές της. Τέτοια μαθήματα προσφέρονται σε συνδυασμό με εθνικές συναντήσεις⁷, όπως της Διεθνούς Εταιρείας Οπτικής και Φωτονικής Μηχανικής (SPIE), της Αμερικάνικης Εταιρείας εφαρμογών Laser στην Ιατρική και Χειρουργική (ASLMS) και της Αμερικάνικης Εταιρείας Φυσικής (APS). Εναλλακτικά, ο ιατρός θα μπορούσε να έχει μνηθεί σε μία συγκεκριμένη περιοχή της ΦΔΘ από έναν άλλο ιατρό, κατάλληλα εκπαιδευμένο στο συγκεκριμένο θέμα.

Δ2. Νοσηλευτής

Για τους νοσηλευτές που συμμετέχουν στη ΦΔΘ υπάρχουν αρκετές επιλογές. Αρχικά, μπορούν να λάβουν την απαραίτητη εκπαίδευση απευθείας από κάποιον άλλο κατάλληλα εκπαιδευμένο ειδικό, όπως ιατρό ή φυσικό. Επιπρόσθετα της κατάλληλης εκπαίδευσης στη φωτοευαισθησία του ασθενούς, θα πρέπει να εκπαιδευτούν στο σωστό χειρισμό του συστήματος μετάδοσης του φωτός (π.χ. οπτικές ίνες, καθετήρες κ.τ.λ.), καθώς και της φωτεινής πηγής (αν είναι απαραίτητο). Εναλλακτικά, μπορούν να συμμετέχουν στα ίδια μαθήματα που έχουν σχεδιαστεί για τους ιατρούς, όπως προαναφέρθηκε, ή σε εξειδικευμένα μαθήματα που προσφέρονται σε νοσηλευτές στο πλαίσιο σεμιναρίων επιμόρφωσης.

Δ3. Φυσικός

Ένας φυσικός μπορεί να λάβει την απαραίτητη για τη ΦΔΘ εκπαίδευση σε πολλά από τα προαναφερθέντα μαθήματα. Θα πρέπει να επιδείξει τις απαραίτητες δεξιότητες ώστε να κάνει δοσιμετρικούς υπολογισμούς καθώς και την απαιτούμενη

⁷ Ο όρος «εθνικές» αναφέρεται στις Η.Π.Α.. (Σ.τ.Μ.)

βαθμονόμηση των οργάνων. Όποια προηγούμενη εκπαίδευση του φυσικού στην ακτινοφυσική είναι χρήσιμη αλλά όχι προαπαιτούμενη. Εναλλακτικά, μπορεί να μαθητεύσει δίπλα σε κάποιον άλλο φυσικό που έχει ειδικευτεί στη φυσική της ΦΔΘ.

Η καταγραφή της εκπαίδευσης όλων των εμπλεκόμενων επαγγελματιών θα πρέπει να παρέχεται προς διαπίστευση στον αρμόδιο που είναι υπεύθυνος του αντίστοιχου τομέα εφαρμογής. Αυτή η καταγραφή θα πρέπει να περιέχει πιστοποιητικό επιτυχούς παρακολούθησης του κύκλου μαθημάτων ή υπογεγραμμένη επιστολή που να επιβεβαιώνει την εκπαίδευση από τον ειδικό που την παρείχε. Στην τελευταία περίπτωση, θα πρέπει να παρέχονται και επαρκή στοιχεία των σχετικών με τη ΦΔΘ δεξιοτήτων / διαπιστευτηρίων του ατόμου που παρείχε την εκπαίδευση.

Δ4. Ειδικός laser

Σε μερικά μεγάλα κέντρα με σημαντικό φόρτο ΦΔΘ, είναι απαραίτητο να υπάρχει και ένας ειδικός υπεύθυνος για τη συντήρηση όλων των φωτεινών πηγών και των συστημάτων μεταφοράς του φωτός. Ο ειδικός laser είναι υπεύθυνος για τις συντηρήσεις ρουτίνας των πηγών laser, τη βαθμονόμηση ρουτίνας της ισχύος εξόδου και του ελέγχου ποιότητας (QA) των συσκευών μεταφοράς φωτός, ενώ συχνά έχει και το πόστο του υπεύθυνου ασφάλειας των lasers.

Δ5. Δοσιμέτρης φωτός

Σε κέντρα όπου γίνεται *in vivo* οπτική δοσιμετρία ρουτίνας για πολύπλοκες εφαρμογές ΦΔΘ, όπως ενδοπεριτοναϊκή ΦΔΘ, ΦΔΘ προστάτη ή ΦΔΘ υπεζωκότα, μπορεί να είναι απαραίτητο να υπάρχει ένα πρόσωπο που να είναι επιφορτισμένο με αυτό το συγκεκριμένο καθήκον. Ο δοσιμέτρης φωτός είναι υπεύθυνος για τη διενέργεια *in vivo* οπτικής δοσιμετρίας ρουτίνας, την επισκευή των φωτοδιόδων και του λοιπού δοσιμετρικού εξοπλισμού, καθώς και τον έλεγχο ποιότητας ρουτίνας της βαθμονόμησης των δοσιμέτρων ώστε να διασφαλίζεται η υψηλή ακρίβεια που απαιτεί η οπτική δοσιμετρία.

Ε. ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΡΘΡΩΝ / ΕΚΘΕΣΕΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΦΔΘ

Ε1. Εισαγωγή

Η ΦΔΘ είναι μία σύνθετη μέθοδος θεραπείας για τον καρκίνο και νεοπλασματικές διαταραχές. Εν συντομία, ένα φάρμακο (φωτοευαισθητοποιός ουσία) που μπορεί να

ενεργοποιηθεί με φως συγκεκριμένου μήκους κύματος χορηγείται διά του στόματος ή με ένεση. Το φάρμακο συγκεντρώνεται στον ιστό-στόχο και, μετά την εφαρμογή φωτός, απελευθερώνεται ενέργεια σε μία από τις δυνατές μορφές της, στον περιβάλλοντα ιστό, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο.

Υπάρχουν αρκετά φωτοευαίσθητα φάρμακα και διαφορετικοί τρόποι ενεργοποίησής τους, με τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο συνδυασμό να είναι φωτοπορφυρίνη και φως laser.

Όπως συμβαίνει με όλες τις επιστημονικές εργασίες, είναι σημαντικό ο κάθε αναγνώστης των δεδομένων που δημοσιεύονται στον τομέα αυτό να είναι σε θέση να επαναλάβει την εργασία. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα πρότυπα για άρθρα ΦΔΘ και ως εκ τούτου αυτή η ενότητα έχει σκοπό να λειτουργήσει ως οδηγός για δημοσιεύσεις.

Εν συντομία, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραμέτρων που υπεισέρχονται στη ΦΔΘ και μπορούν να χωρισθούν σε δύο ομάδες: εκείνες που μπορούν και εκείνες που δεν μπορούν να ποσοτικοποιηθούν.

E2. Παράμετροι που μπορούν να ποσοτικοποιηθούν

Φωτεινή πηγή: Να αναφέρεται αν πρόκειται για laser ή όχι

- Κατασκευαστής: Πλήρεις λεπτομέρειες του κατασκευαστή και/ή του προμηθευτή.
- Μήκος κύματος: Συγκεκριμένο μήκος κύματος σε nm για laser ή πλήρες εύρος στο ήμισυ του μεγίστου (FWHM) για πολυχρωματικές πηγές φωτός.
- Παλμική / συνεχούς λειτουργίας (CW) / ψευδο- συνεχούς λειτουργίας: Αν η πηγή είναι laser, πρέπει να είναι σαφές εάν ή όχι το laser είναι πραγματικά παλμικό με κορυφή υψηλής ισχύος ή αν το φως μεταφέρεται με βραχείας διάρκειας ριπές από μία πηγή συνεχούς λειτουργίας.
- Ισχύς εξόδου: Η ισχύς εξόδου της φωτεινής πηγής θα πρέπει να αναφέρεται σε watts (W). Εάν ένα laser είναι παλμικό, τότε θα πρέπει επίσης να δίνεται η μέγιστη ισχύς του παλμού.
- Βαθμονόμηση: Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την επαλήθευση της ισχύος εξόδου στην κεφαλή του laser ή άλλης φωτεινής πηγής.
- Σταθερότητα: Πλήρη στοιχεία για τη σταθερότητα της πηγής.
- Οπτική σύζευξη: Η μέθοδος που ακολουθήθηκε για τη σύζευξη του φωτός από την πηγή στο άκρο του συστήματος μεταφοράς.

Σύστημα μεταφοράς

- Κατασκευαστής
- Οπτική σύζευξη
- Τύπος οπτικής ίνας
- Διάμετρος οπτικής ίνας
- Μηχανικές ιδιότητες οπτικής ίνας
- Διάδοση οπτικής ίνας
- Επίστρωση και επένδυση
- Ομοιογένεια
- Άκρο οπτικής ίνας
- Διαχύτες
- Γωνία απόκλισης

Οπτική δοσιμετρία

- Ισχύόμετρο / Ενεργόμετρο
 - Κατασκευαστής
 - Τύπος
 - Ανοχή
 - Ακρίβεια (Accuracy)
 - Ακρίβεια (Precision)
 - Χρονική απόκριση
 - Εθνικά πρότυπα
- Αισθητήρες
 - Προσδιορισμός τύπου
- Ρυθμός ροής
 - Στη συσκευή χορήγησης
 - Στον ιστό
- Ολοκλήρωμα ροής
 - Στη συσκευή χορήγησης
 - Στον ιστό
- Ακτινοβολία
 - Στον ιστό-στόχο

Φάρμακο (αν διατίθενται στο εμπόριο, να δηλωθεί η εμπορική ονομασία και ο προμηθευτής)

- Μόριο
- Διαλύτης
- Επίπεδο καθαρότητας

- Συγκέντρωση και επακόλουθη αραίωση
- Χορήγηση: ενδοφλέβια / ενδοαρτηριακά / δια στόματος, διάρκεια, ρυθμός έγχυσης
- Φορέας μεταφοράς: απορροφημένο σε λιπίδια, κλπ.
- Φάσματα απόσβεσης σε διάλυμα και *in vivo*
- Κβαντική απόδοση
- Φωτολεύκανση
- Χρόνος μεταξύ χορήγησης και θεραπείας
- Κλασματοποιημένη δόση ή σε εφάπαξ συνεδρία
- Ολική φωτοευαισθησία ασθενούς

Δοσιμετρία φαρμάκου (φαρμακοκινητική του φαρμάκου)

- Ορό
- Ιστό
- Θέση στον ιστό

Ιστός (Πειραματικό σύστημα)

- Καλλιέργεια ιστού
 - Ακριβής περιγραφή του προτύπου καλλιέργειας κυττάρων
 - Κυτταρική γραμμή
 - Μέσο, ρυθμιστικό
 - Θερμοκρασία
 - Συγκέντρωση CO₂
 - Παράμετροι επώασης
- Πειράματα σε ζώα
 - Είδη
 - Στέλεχος
 - Συνθήκες εκτροφείου, ηλικία, φύλο
 - Ιστός-στόχος
 - Γραμμή όγκων: πώς χορηγούνται και συντηρούνται
 - Μη κακοήθης ιστός

Ε3. Παράμετροι που δεν μπορούν να ποσοτικοποιηθούν

Ανθρώπινη νόσος

Ο μόνος τρόπος να ποσοτικοποιηθεί η ανθρώπινη νόσος και τα στοιχεία του ασθενούς είναι να συμπεριληφθούν λεπτομερείς πληροφορίες για τις παρακάτω

παραμέτρους. Μόνο συγκεντρώνοντας στατιστικά σημαντική ομάδα ασθενών μπορεί να γίνει ποσοτικοποίηση της νόσου και της ανταπόκρισής της στη θεραπεία. Αυτό θα πρέπει κανονικά να γίνεται μέσα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες.

Όγκοι

- Ιστοπαθολογία
- Ταξινόμηση
- Μέγεθος όγκου
- Σταδιοποίηση

Παράμετροι ασθενούς

- Ηλικία
- Φύλο
- Γενική αδυναμία

Προηγούμενη θεραπεία

- Χειρουργική επέμβαση
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΦΔΘ

Όπως απεικονίζεται στην εικόνα 1α (επαναλαμβάνεται εδώ ως εικόνα Α1), η ΦΔΘ εξαρτάται από την ποσότητα του φωτός που αποδίδεται (L), την ποσότητα της φωτοευαισθητοποιού ουσίας/φαρμάκου (D) στον ιστό και την ποσότητα του οξυγόνου (O₂) στον ιστό. Η απορρόφηση του φωτός μετατρέπει το φάρμακο στην ενεργοποιημένη του μορφή (D*). Αντίδραση του D* με το οξυγόνο παράγει οξειδωτικές ρίζες (R*, κυρίως μονήρους οξυγόνου). Ένα κλάσμα (f) αυτών των ριζών προσβάλλει κρίσιμες θέσεις εντός του κυττάρου, προκαλώντας συσσωρευμένη οξειδωτική βλάβη (A), η οποία όταν υπερβεί ένα κατώφλι (A > A_{th}) επιφέρει κυτταρικό θάνατο.

Το φως που παρέχεται με ένα ρυθμό ροής (φ) μπορεί να εκφραστεί σε μονάδες συγκέντρωσης φωτονίων:

$$L = \frac{\phi \lambda}{c} \frac{1000}{hc \cdot 6 \cdot 10^{23}}, \quad [\text{moles/liter}], \quad (\text{A.1})$$

όπου:

φ : είναι η πυκνότητα ισχύος του φωτός [W/cm²] ή [J/cm²·s],

λ/hc: είναι ο αριθμός φωτονίων ανά J ενέργειας [ph/J],

λ : είναι το μήκος κύματος των φωτονίων [cm],

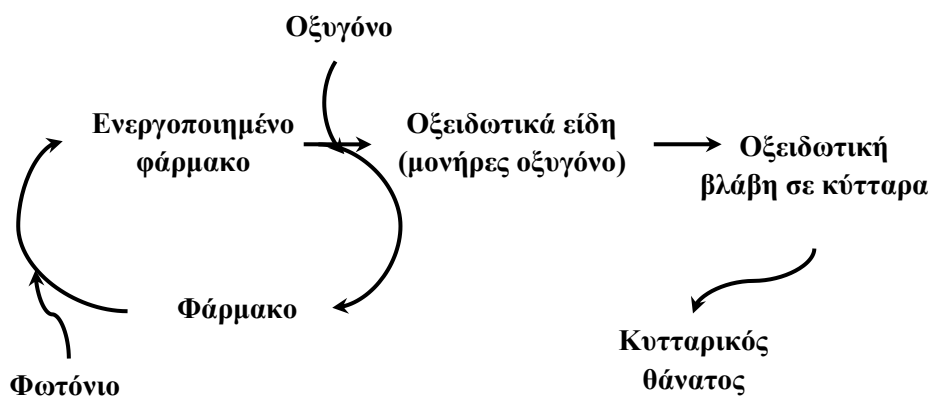
c : είναι η ταχύτητα του φωτός, 3,0·10¹⁰ [cm/s],

h : είναι η σταθερά του Planck, 6,6·10⁻³⁴ [J·s],

υπάρχουν 1000 cm³ ανά λίτρο,

υπάρχουν 6·10²³ φωτόνια ανά γραμμομόριο (mole) φωτονίων.

Φωτοδυναμική Θεραπεία (ΦΔΘ)



Εικόνα Α1.: Φωτόνιο + φάρμακο + οξυγόνο → οξειδωτικές ρίζες → οξειδωτικές βλάβες → κυτταρικός θάνατος.

Η σταθερά ρυθμού (k_1) για την ενεργοποίηση του φαρμάκου ($D \rightarrow D^*$) είναι:

$$k_1 = c \cdot \varepsilon \text{ [s}^{-1}(\text{moles / liter})^{-1}\text{]}, \quad (\text{A.2})$$

όπου:

c : είναι η ταχύτητα του φωτός [cm/s],

ε : είναι ο συντελεστής απόσβεσης της φωτοευαισθητοποιού ουσίας/φαρμάκου [(cm⁻¹)/(moles/liter)].

Ο ρυθμός παραγωγής του ενεργοποιημένου φαρμάκου είναι:

$$k_1 \cdot L \cdot D \text{ [(moles/liter)·s}^{-1}\text{]}. \quad (\text{A.3})$$

Η συνολική ποσότητα του ενεργοποιημένου φαρμάκου (D^*) που παράγεται ανά μονάδα όγκου ιστού είναι:

$$D^* = k_1 \cdot L \cdot D \cdot T = \varepsilon \cdot \varphi \cdot D \cdot T \frac{\lambda}{hc} \frac{1000}{6 \cdot 10^{23}} \text{ [moles/liter]}, \quad (\text{A.4})$$

όπου:

T : είναι ο χρόνος έκθεσης σε φως [s].

Η πιθανότητα ένα ενεργοποιημένο φάρμακο (D^*) να μεταφέρει την ενέργεια της διεγερμένης του κατάστασης στο οξυγόνο ώστε να παραχθεί μία ελεύθερη ρίζα (R^*) καθορίζεται από την κβαντική απόδοση (Φ), η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από τη συγκέντρωση του οξυγόνου στον ιστό. Η συνολική ποσότητα παραγόμενων R^* είναι:

$$R^* = \varphi \cdot D^* \text{ [moles/liter]}. \quad (\text{A.5})$$

Ένα κλάσμα (f) των R^* επιτυγχάνει να βλάβει, μέσω οξειδωσης, κρίσιμες περιοχές εντός του κυττάρου, συνεισφέροντας στον κυτταρικό θάνατο. Το υπόλοιπο κλάσμα ($1 - f$) προσβάλλει σχετικώς αδρανείς ή μη κρίσιμες θέσεις. Οι συσσωρευμένες κρίσιμες οξειδωτικές βλάβες (A) είναι:

$$A = f \cdot \Phi \cdot \varepsilon \cdot \varphi \cdot D \cdot T \cdot \frac{\lambda}{hc} \frac{1000}{6 \cdot 10^{23}} \text{ [moles/liter]}. \quad (\text{A.6})$$

Αν οι συσσωρευμένες βλάβες υπερβούν ένα κατώφλι, $A > A_{th}$, τότε επέρχεται κυτταρικός θάνατος.

$$\text{Εάν: } A > A_{th}, \text{ τότε: κυτταρικός θάνατος.} \quad (\text{A.7})$$

Οξυγόνο

Το οξυγόνο είναι ένα από τα τρία βασικά «συστατικά» της ΦΔΘ (φάρμακο, φως, οξυγόνο). Για να απλοποιηθεί η μαθηματική επεξεργασία, συμπεριλαμβάνουμε τα αποτελέσματα της συγκέντρωσης του οξυγόνου στην κβαντική απόδοση, η οποία υποθέτει ουσιαστικά σταθερή διαθεσιμότητα οξυγόνου. Ωστόσο, μπορούν να συμβούν αλλαγές στην αιμάτωση κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ, μετατρέποντας το O_2 σε μεταβλητή. Ως εκ τούτου, η δοσιμετρία του οξυγόνου κατά τη διάρκεια της ΦΔΘ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό ενός αξιόπιστου πρωτοκόλλου. Η φασματοσκοπική παρακολούθηση της συγκέντρωσης του οξυγόνου⁸ της αιμοσφαιρίνης σε έναν ιστό, είναι ένα βολικό μέσο για την ανίχνευση μεταβολών της αιμάτωσης, η οποία σχετίζεται με τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου. Λίγα εργαστήρια [5, 6] έχουν ασχοληθεί με τη δοσιμετρία της συγκέντρωσης του οξυγόνου κατά τη διάρκεια ΦΔΘ, ενώ υπάρχει μία δεδομένη ανάγκη για περισσότερες τέτοιες εργασίες.

Πρακτική δοσιμετρία για την κλινική

Σήμερα, τα λίγα εργαστήρια που ενδιαφέρονται για αυστηρή δοσιμετρία στη ΦΔΘ, καταγράφουν σε επίπεδο ρουτίνας το φως που φθάνει στον ιστό (L), την ποσότητα της φωτοευαίσθητοποιού ουσίας που συσσωρεύεται στο εν λόγω σημείο του ιστού (D) και το χρόνο έκθεσης στο φως (T). Εν συνεχεία, υπολογίζουν τη συνολική ποσότητα της ουσίας που ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της έκθεσης. Αυτός ο παράγοντας είναι μετρήσιμος και επομένως αποτελεί μία πρακτική δοσιμετρική παράμετρο που ονομάστηκε το 1990 από τους Patterson, Wilson, και Graff «φωτοδυναμική δόση» [1]. Έχουμε χρησιμοποιήσει το σύμβολο D^* και τις μονάδες (moles/L) για να περιγράψουμε τη φωτοδυναμική δόση. Ο Patterson και οι συνεργάτες του την έχουν περιγράψει ως τον αριθμό των φωτονίων που απορροφάται από το φωτοευαίσθητο φάρμακο ανά γραμμάριο ιστού [ph/g]:

$$\text{«Φωτοδυναμική δόση»} = D^* = \varepsilon \cdot D \cdot \phi \cdot T \cdot \frac{\lambda}{hc\rho} \quad [\text{ph/g}], \quad (\text{A.8})$$

όπου:

ρ : είναι η πυκνότητα του ιστού [g/cm^3].

Η «φωτοδυναμική δόση» (D^*) δεν λαμβάνει υπόψη την κβαντική απόδοση (Φ) των οξειδωτικών ριζών, την επίδραση του οξυγόνου στη Φ ή το λόγο των ριζών που οξειδώνουν τις κρίσιμες θέσεις. Παρόλα αυτά, η φωτοδυναμική δόση είναι η πιο συχνά καταγραφόμενη δοσιμετρική παράμετρος. Ο λόγος είναι πως το φως (L), το φάρμακο (D) και ο χρόνος έκθεσης (T) είναι παράμετροι που μπορούν να ελεγχθούν

⁸ «oxygen tension» στο πρωτότυπο. (Σ.τ.Μ.)

πειραματικά ή κλινικά. Ο πειραματικός προσδιορισμός των ορίων της ζώνης νέκρωσης, λόγω της καλώς ορισμένης D^* , μπορεί να καθορίσει το κατώφλι δόσης (D^*_{th}). Έτσι το κριτήριο για νέκρωση θα είναι:

$$\text{Εάν: } D^* > D^*_{th}, \text{ τότε: κυτταρικός θάνατος,} \quad (\text{A.9})$$

Για παράδειγμα, μία τυπική τιμή D^*_{th} για κάποια φάρμακα είναι $\sim 10^{19}$ (ph/g), που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση ~ 17 mM ενεργοποιημένου φαρμάκου.

Ζώνη Θεραπείας

Για εποπτικούς λόγους, ας θεωρήσουμε μια θεραπεία που χρησιμοποιεί τοπική, επιφανειακή ακτινοβολία ενός ιστού, με ευρεία δέσμη φωτός διαμέτρου λίγων εκατοστών. Η διείσδυση του φωτός στον ιστό μπορεί να περιγραφεί από τη μονοδιάστατη έκφραση:

$$\varphi = E \cdot k_s \cdot \exp(-z/\delta), \quad (\text{A.10})$$

όπου:

E : είναι η πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας στην επιφάνεια του ιστού [W/cm^2],

k_s : είναι ο συντελεστής οπισθοσκέδασης, ο οποίος αντιπροσωπεύει την αύξηση του φωτός στον ιστό λόγω φαινομένων ανάκλασης [αδιάστατο μέγεθος],

z : είναι το βάθος στον ιστό [cm],

δ : είναι το οπτικό βάθος διείσδυσης [cm], το μήκος της διαδρομής που προκαλεί πτώση της πυκνότητας της προσπίπτουσας ακτινοβολίας⁹ στο $1/e$ ή 37% της αρχικής της τιμής.

Επίσης, υποθέτουμε ότι το βάθος νέκρωσης από μια τοπική $\Phi\Delta\Theta$ βρίσκεται στο $z_{necrosis}$, το οποίο αντιστοιχεί στο βάθος στο οποίο η συσσώρευση των οξειδωτικών βλαβών φτάνει στο κατώφλι A_{th} . Στη συνέχεια, συνδυάζοντας τις εξισώσεις (A.9) και (A.10) και εισάγοντας τους όρους $z_{necrosis}$ και A_{th} έχουμε:

$$A_{th} = f \cdot \Phi \cdot \varepsilon \cdot D \cdot T \cdot \frac{\lambda}{hc} \frac{1000}{6 \cdot 10^{23}} \cdot E \cdot k_s \cdot \exp(-z_{necrosis}/\delta), \text{ [moles/liter]}, \quad (\text{A.11})$$

Τέλος, αναδιατάσσοντας την εξίσωση (A.11) και λύνοντας ως προς $z_{necrosis}$ προκύπτει:

$$z_{necrosis} = \delta \cdot \ln\left(\frac{f \cdot \Phi \cdot \varepsilon \cdot \varphi \cdot D \cdot T \cdot E \cdot k_s}{A_{th}} \frac{\lambda}{hc} \frac{1000}{6 \cdot 10^{23}}\right), \text{ [cm]}, \quad (\text{A.12})$$

⁹ «concentration of light» στο πρωτότυπο. (Σ.τ.Μ.)

Η σχέση (A.12) δείχνει ότι το βάθος νέκρωσης εξαρτάται από όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν τη ΦΔΘ. Αξίζει να σημειωθεί ότι το z_{necrosis} εξαρτάται γραμμικά από το βάθος διείσδυσης του φωτός, αλλά λογαριθμικά από όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους. Επομένως, για να διπλασιάσει κάποιος το z_{necrosis} , χρειάζεται απλώς να διπλασιάσει το δ , αλλά για οποιαδήποτε άλλη παράμετρο θα πρέπει να τη μεταβάλει κατά 7,4 φορές.

Όπως προαναφέρθηκε, η πρακτική δοσιμετρία βασίζεται στη φωτοδυναμική δόση, D^* . Αν η πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας στην επιφάνεια του ιστού καταλήγει σε μία δόση D^*_{surface} , τότε το βάθος νέκρωσης μπορεί να δοθεί ως:

$$z_{\text{necrosis}} = \delta \cdot \ln\left(\frac{D^*_{\text{surface}}}{D^*_{\text{th}}}\right), \text{ [cm]}, \quad (\text{A.13})$$

όπου:

$$D^*_{\text{surface}} = \varepsilon \cdot D \cdot T \cdot E \cdot k_s \cdot \frac{\lambda}{hc} \cdot \frac{1}{\rho}$$

Για παράδειγμα [7], ας θεωρήσουμε μια συνεδρία ΦΔΘ με έναν αντιπροσωπευτικό φωτοευαίσθητοποιητή, για να δείξουμε πως μπορεί να υπολογιστεί η ζώνη θεραπείας.

Φωτόνια

Μήκος κύματος :	$\lambda = 630 \text{ nm} = 630 \cdot 10^{-7} \text{ cm}$
Πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας:	$E = 0,2 \text{ W/cm}^2 = 0,2 \text{ J/(cm}^2 \cdot \text{s)}$
Χρόνος έκθεσης :	$T = 20 \text{ min} = 600 \text{ s}$
Βάθος οπτικής διείσδυσης :	$\delta = 0,51 \text{ cm}$
Οπτικός συντελεστής οπισθοσκέδασης :	$k_s = 4,4 \text{ [αδιάστατο]}$
Σταθερά μετατροπής :	$\lambda/hc = 0,2 \cdot 10^{18} \text{ photons/J}$

Φωτοευαίσθητοποιός ουσία

Χορηγούμενη δόση :	$5 \text{ mg/kg B.}\Sigma. = 5 \text{ }\mu\text{g/g.ιστού}$
Μοριακό βάρος φαρμάκου :	$MW = 600 \text{ g/mole}$
Πυκνότητα ιστού :	$\rho = 1 \text{ g.ιστού/cm}^3$
Συγκέντρωση φαρμάκου στον ιστό :	$D = 3 \text{ }\mu\text{g/g.ιστού}$

$$= (3 \cdot 10^{-6} \text{ g/g.ιστού}) \cdot$$

$$(1 \text{ mole}/600 \text{ g}) \cdot (1 \text{ g.ιστού}/\text{cm}^3) \cdot$$

$$(10^3 \text{ cm}^3/\text{liter})$$

$$= 5 \cdot 10^{-6} \text{ moles/liter}$$

Συντελεστής απόσβεσης φαρμάκου : $\varepsilon = 10^4 \text{ (cm}^{-1}\text{)}/(\text{mole/liter})^{10}$

Κβαντική απόδοση ενεργοποίησης ριζών : $\Phi = 0,1 \text{ (αδιάστατο)}$

Φωτοδυναμική δόση στην επιφάνεια : $D^*_{\text{surface}} = 8,4 \cdot 10^{19} \text{ ph/g}$
 $= 143 \text{ mmoles/liter}^{11}$

Ζώνη θεραπείας στον ιστό

Κατώφλι τοξικών προϊόντων : $D^*_{\text{th}} = 10^{19} \text{ ph/g} = 17 \text{ mmoles/liter}^{12}$

Ζώνη θεραπείας : $z_{\text{necrosis}} = 1,1 \text{ cm}$

Επομένως, η ζώνη θεραπείας z_{necrosis} , έχει βάθος 11 mm για το παραπάνω αντιπροσωπευτικό παράδειγμα ΦΔΘ (χρησιμοποιώντας μονοδιάστατη, τοπική ακτινοβολήση). Για να διπλασιαστεί το z_{necrosis} , χρειάζεται απλώς να διπλασιάσει το δ , αλλά για οποιαδήποτε άλλη παράμετρο θα πρέπει να μεταβληθεί κατά 7,4 φορές.

¹⁰ Η τιμή $\varepsilon = 104$ του πρωτότυπου κειμένου έχει διορθωθεί σε 10^4 (Σ.τ.Μ.)

¹¹ Η τιμή $D^*_{\text{surface}} = 8,4 \cdot 10^{19}$ του πρωτότυπου κειμένου έχει διορθωθεί σε $8,4 \cdot 10^9$ (Σ.τ.Μ.)

¹² Η τιμή $D^*_{\text{th}} = 10^{19}$ του πρωτότυπου κειμένου έχει διορθωθεί σε 10^9 (Σ.τ.Μ.)

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Patterson MS, Wilson BC, Graff R. In vivo tests of the concept of photodynamic threshold dose in normal rat liver photosensitized by aluminum chlorosulphonated phthalocyanine. *Photochemistry and photobiology* 1990;51:343-9.
- [2] Farrell TJ, Wilson BC, Patterson MS, Olivo MC. Comparison of the in vivo photodynamic threshold dose for photofrin, mono- and tetrasulfonated aluminum phthalocyanine using a rat liver model. *Photochemistry and photobiology* 1998;68:394-9.
- [3] Uniform irradiation for thick tumor in head & neck failed miserably due to limited light penetration. 8th IPA World Congress of Photodynamic Medicine. Vancouver, Canada, 2001.
- [4] AAPM Report No. 57. Recommended Nomenclature for Physical Quantities in Medical Applications of Light. Report of Task Group 2, AAPM General Medical Physics Committee. Woodbury, NY: American Institute of Physics, 1996.
- [5] Tromberg BJ, Orenstein A, Kimel S, Barker SJ, Hyatt J, Nelson JS, et al. In vivo tumor oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy. *Photochemistry and photobiology* 1990;52:375-85.
- [6] Foster TH, Murant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL, Hilf R. Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy. *Radiation research* 1991;126:296-303.
- [7] Jacques SL. Laser-tissue interactions. Photochemical, photothermal, and photomechanical. *The Surgical clinics of North America* 1992;72:531-58.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Τα επόμενα άρθρα μπορούν να φανούν χρήσιμα ως αναφορές στη δοσιμετρία της ΦΔΘ.

Brancaleon, L., and H. Moseley. (2002). "Laser and non-laser source for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 17:173–186.

Μία κριτική σύνοψη των πηγών φωτός στη ΦΔΘ

Dougherty, T. J. (2002). "An update on photodynamic therapy applications." *J Clin Laser Med Surg* 20:3–7.

Μία επισκόπηση του ρόλου και της κατάστασης της ΦΔΘ για ένα εύρος κλινικών εφαρμογών της

Hopper, C. (2000). "Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer." *Lancet Oncol* 1:212–219.

Μία ανασκόπηση του ρόλου και των μεθόδων της ΦΔΘ στη θεραπεία του καρκίνου

Jacques, S. L. (1998). "Light distributions from point, line and plane sources for photochemical reactions and fluorescence in turbid biological tissues." *Photochem Photobiol* 67:23–32.

Ένα άρθρο επισκόπησης που παρέχει αναλυτικές πληροφορίες για τη χωρική κατανομή του φωτός σε ιστούς για διάφορες γεωμετρίες ακτινοβολήσης

Marijnissen, J. P., and W. M. Star. (2002). "Performance of isotropic light dosimetry probes based on scattering bulbs in turbid media." *Phys Med Biol* 47:2049–2058.

Χρήση και βαθμονόμηση των μέσων μεταφοράς του φωτός που χρησιμοποιούνται στη ΦΔΘ

Morton, C. A., S. B. Brown, S. Collins, S. Ibbotson, H. Jenkinson, H. Kurwa, K. Langmack, K. McKenna, H. Moseley, A. D. Pearse, M. Stringer, D. K. Taylor, G. Wong, and L. E. Rhodes. (2002). "Guidelines for topical photodynamic therapy: Report of a workshop of the British Photodermatology Group." *Br J Dermatol* 146:552–567.

Αναδεικνύει κάποια πρακτικά ζητήματα κατά την κλινική εφαρμογή της ΦΔΘ

Patterson, M. S., and B. C. Wilson. "Photodynamic Therapy" in *The Modern Technology of Radiation Oncology*. J. Van Dyk (Ed.). Madison, WI: Medical Physics Publishing, pp. 941–980, 1999.

Εξετάζει εν γένει θέματα φυσικής, βιοφυσικής και τεχνολογίας της ΦΔΘ, κυρίως στη θεραπεία του καρκίνου

Star, W. M. (1997). "Light dosimetry in vivo." *Phys Med Biol* 42:763–787.

Λεπτομερείς τεχνικές μέτρησης της κατανομής του φωτός σε ιστούς, με έμφαση στη χρήση καθετήρων οπτικών ινών

Vulcan, T. G., T. C. Zhu, C. E. Rodriguez, A. His, D. L. Fraker, P. Baas, L. H. Murrer, W. M. Star, E. Glatstein, A. G. Yodh, and S. M. Hahn. (2000). "Comparison between isotropic and nonisotropic dosimetry systems during intraperitoneal photodynamic therapy." *Lasers Surg Med* 26:292–301.

Αναδεικνύει διαφορετικά δοσίμετρα για in situ μετρήσεις φωτός κατά τη ΦΔΘ

Wilson, B. C., M. S. Patterson, and L. Lilge. (1997). "Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: A new paradigm." *Lasers Med Sci* 12:182–199.

Ανακεφαλαιώνει τις διαφορετικές βασικές και τεχνικές προσεγγίσεις της δοσιμετρίας στη ΦΔΘ, με έμφαση στη σχέση μεταξύ φωτός, φωτοευαισθητοποιού ουσίας και παραγόντων οξυγόνωσης των ιστών

Wilson, B. C., R. A. Weersink, and L. Lilge. "Fluorescence in Photodynamic Therapy Dosimetry" in *Fluorescence in Biomedicine*. B. Pogue and M. Mycek (Eds.). New York: Marcel Dekker, pp. 529–562, 2003.

Συζητά τα χαρακτηριστικά φθορισμού των φωτοευαισθητοποιών ουσιών που χρησιμοποιούνται στη ΦΔΘ και το πώς η φασματοσκοπία φθορισμού και απεικόνισης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη δοσιμετρία της ΦΔΘ

Wilson, B. C. “Technologies and Biophysical Techniques for PDT” in Photodynamic Therapy. T. Patrice (Ed.). United Kingdom: Royal Soc Chemistry, pp. 221–249, 2003.
Ανασκόπηση σχετικά με τη τεχνολογία και τις βιοφυσικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στη ΦΔΘ

AAPM REPORT SERIES

- No. 1 “Phantoms for Performance Evaluation and Quality Assurance of CT Scanners” (1977)
- No. 3 “Optical Radiations in Medicine: A Survey of Uses, Measurement and Sources” (1977)
- No. 4 “Basic Quality Control in Diagnostic Radiology,” AAPM Task Force on Quality Assurance Protocol (1977)
- No. 5 “AAPM Survey of Medical Physics Training Programs,” Committee on the Training of Medical Physicists (1980)
- No. 6 “Scintillation Camera Acceptance Testing & Performance Evaluation,” AAPM Nuclear Medicine Committee (1980)
- No. 7 “Protocol for Neutron Beam Dosimetry,” AAPM Task Group #18 (1980)
- No. 8 “Pulse Echo Ultrasound Imaging Systems: Performance Tests & Criteria,” P. Carson & J. Zagzebski (1980)
- No. 9 “Computer-Aided Scintillation Camera Acceptance Testing,” AAPM Task Group of the Nuclear Medicine Committee (1982)
- No. 10 “A Standard Format for Digital Image Exchange,” Baxter et al. (1982)
- No. 11 “A Guide to the Teaching of Clinical Radiological Physics to Residents in Radiology,” AAPM Committee on the Training of Radiologists (1982)
- No. 12 “Evaluation of Radiation Exposure Levels in Cine Cardiac Catheterization Laboratories,” AAPM Cine Task Force of the Diagnostic Radiology Committee (1984)
- No. 13 “Physical Aspects of Quality Assurance in Radiation Therapy,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #24, with contribution by Task Group #22 (1984)
- No. 14 “Performance Specifications and Acceptance Testing for X-Ray Generators and Automatic Exposure Control Devices” (1985)
- No. 15 “Performance Evaluation and Quality Assurance in Digital Subtraction Angiography,” AAPM Digital Radiology/ Fluorography Task Group (1985)
- No. 16 “Protocol for Heavy Charged-Particle Therapy Beam Dosimetry,” AAPM Task Group #20 of the Radiation Therapy Committee (1986)
- No. 17 “The Physical Aspects of Total and Half Body Photon Irradiation,” AAPM Task Group #29 of the Radiation Therapy Committee (1986)
- No. 18 “A Primer on Low-Level Ionizing Radiation and its Biological Effects,” AAPM Biological Effects Committee (1986)
- No. 19 “Neutron Measurements Around High Energy X-Ray Radiotherapy Machines,” AAPM Radiation Therapy Task Group #27 (1987)
- No. 20 “Site Planning for Magnetic Resonance Imaging Systems,” AAPM NMR Task Group #2 (1987)
- No. 21 “Specification of Brachytherapy Source Strength,” AAPM Radiation Therapy Task Group #32 (1987)
- No. 22 “Rotation Scintillation Camera Spect Acceptance Testing and Quality Control,” Task Group of Nuclear Medicine Committee (1987)

- No. 23 “Total Skin Electron Therapy: Technique and Dosimetry,” AAPM Radiation Therapy Task Group #30 (1988)
- No. 24 “Radiotherapy Portal Imaging Quality,” AAPM Radiation Therapy Task Group #28 (1988)
- No. 25 “Protocols for the Radiation Safety Surveys of Diagnostic Radiological Equipment,” AAPM Diagnostic X-Ray Imaging Committee Task Group #1 (1988)
- No. 26 “Performance Evaluation of Hyperthermia Equipment,” AAPM Hyperthermia Task Group #1 (1989)
- No. 27 “Hyperthermia Treatment Planning,” AAPM Hyperthermia Committee Task Group #2 (1989)
- No. 28 “Quality Assurance Methods and Phantoms for Magnetic Resonance Imaging,” AAPM Nuclear Magnetic Resonance Committee Task Group #1, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 17, Issue 2 (1990)
- No. 29 “Equipment Requirements and Quality Control for Mammography,” AAPM Diagnostic X-Ray Imaging Committee Task Group #7 (1990)
- No. 30 “E-Mail and Academic Computer Networks,” AAPM Computer Committee Task Group #1 (1990)
- No. 31 “Standardized Methods for Measuring Diagnostic X-Ray Exposures,” AAPM Diagnostic X-Ray Imaging Committee Task Group #8 (1991)
- No. 32 “Clinical Electron-Beam Dosimetry,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #25, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 18, Issue 1 (1991)
- No. 33 “Staffing Levels and Responsibilities in Diagnostic Radiology,” AAPM Diagnostic X-Ray Imaging Committee Task Group #5 (1991)
- No. 34 “Acceptance Testing of Magnetic Resonance Imaging Systems,” AAPM Nuclear Magnetic Resonance Task Group #6, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 19, Issue 1 (1992)
- No. 35 “Recommendations on Performance Characteristics of Diagnostic Exposure Meters,” AAPM Diagnostic X-Ray Imaging Task Group #6, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 19, Issue 1 (1992)
- No. 36 “Essentials and Guidelines for Hospital Based Medical Physics Residency Training Programs,” AAPM Presidential Ad Hoc Committee (1992)
- No. 37 “Auger Electron Dosimetry,” AAPM Nuclear Medicine Committee Task Group #6, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 19, Issue 1 (1993)
- No. 38 “The Role of the Physicist in Radiation Oncology,” Professional Information and Clinical Relations Committee Task Group #1 (1993)
- No. 39 “Specification and Acceptance Testing of Computed Tomography Scanners,” Diagnostic X-Ray Imaging Committee Task Group #2 (1993)
- No. 40 “Radiolabeled Antibody Tumor Dosimetry,” AAPM Nuclear Medicine Committee Task Group #2, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 20, Issue 2, Part 2 (1993)
- No. 41 “Remote Afterloading Technology,” Remote Afterloading Technology Task Group #41 (1993)

- No. 42 “The Role of the Clinical Medical Physicist in Diagnostic Radiology,” Professional Information and Clinical Relations Committee Task Group #2 (1994)
- No. 43 “Quality Assessment and Improvement of Dose Response Models,” (1993).
- No. 44 “Academic Program for Master of Science Degree in Medical Physics,” AAPM Education and Training of Medical Physicists Committee (1993)
- No. 45 “Management of Radiation Oncology Patients with Implanted Cardiac Pacemakers,” AAPM Task Group #4, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 21, Issue 1 (1994)
- No. 46 “Comprehensive QA for Radiation Oncology,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #40, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 21, Issue 6 (1994)
- No. 47 “AAPM Code of Practice for Radiotherapy Accelerators,” AAPM Radiation Therapy Task Group #45, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 21, Issue 7 (1994)
- No. 48 “The Calibration and Use of Plane-Parallel Ionization Chambers for Dosimetry of Electron Beams,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #39, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 21, Issue 8 (1994)
- No. 49 “Dosimetry of Auger-Electron-Emitting Radionuclides,” AAPM Nuclear Medicine Task Group #6, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 21, Issue 12 (1994)
- No. 50 “Fetal Dose from Radiotherapy with Photon Beams,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #36, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 22, Issue 1 (1995)
- No. 51 “Dosimetry of Interstitial Brachytherapy Sources,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #43, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 22, Issue 2 (1995)
- No. 52 “Quantitation of SPECT Performance,” AAPM Nuclear Medicine Committee Task Group #4, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 22, Issue 4 (1995)
- No. 53 “Radiation Information for Hospital Personnel,” AAPM Radiation Safety Committee (1995)
- No. 54 “Stereotactic Radiosurgery,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #42 (1995)
- No. 55 “Radiation Treatment Planning Dosimetry Verification,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #23 (1995), \$48, (Includes 2 disks, ASCII format).
- No. 56 “Medical Accelerator Safety Considerations,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #35, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 20, Issue 4 (1993)
- No. 57 “Recommended Nomenclature for Physical Quantities in Medical Applications of Light,” AAPM General Medical Physics Committee Task Group #2 (1996)

- No. 58 “Managing the Use of Fluoroscopy in Medical Institutions,” AAPM Radiation Protection Committee Task Group #6 (1998)
- No. 59 “Code of Practice for Brachytherapy Physics,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #56, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 24, Issue 10 (1997)
- No. 60 “Instrumentation Requirements of Diagnostic Radiological Physicists,” AAPM Diagnostic X-Ray Committee Task Group #4 (1998)
- No. 61 “High Dose Brachytherapy Treatment Delivery,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #59, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 25, Issue 4 (1998)
- No. 62 “Quality Assurance for Clinical Radiotherapy Treatment Planning,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #53, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 25, Issue 10 (1998)
- No. 63 “Radiochromic Film Dosimetry,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #55, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 25, Issue 11 (1998)
- No. 64 “A Guide to the Teaching Of Clinical Radiological Physics To Residents in Diagnostic and Therapeutic Radiology,” Revision of AAPM Report #11, AAPM Committee on the Training of Radiologists (January 1999)
- No. 65 “Real-Time B-Mode Ultrasound Quality Control Test Procedures,” AAPM Ultrasound Task Group #1, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 25, Issue 8 (1998)
- No. 66 “Intravascular Brachytherapy Physics,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #60, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 26, Issue 2 (1999)
- No. 67 “Protocol for Clinical Reference Dosimetry of High-Energy Photon and Electron Beams,” AAPM Task Group #51, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 26, Issue 9 (1999)
- No. 68 “Permanent Prostate Seed Implant Brachytherapy,” AAPM Medicine Task Group #64, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 26, Issue 10 (1999)
- No. 69 “Recommendations of the AAPM on 103Pd Interstitial Source Calibration and Dosimetry: Implications for Dose Specification and Prescription,” Report of the Low Energy Interstitial Brachytherapy Dosimetry Subcommittee of the Radiation Therapy Committee, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 27, Issue 4 (2000)
- No. 70 “Cardiac Catheterization Equipment Performance,” AAPM Task Group #17 Diagnostic X-ray Imaging Committee (February 2001)
- No. 71 “A Primer for Radioimmunotherapy and Radionuclide Therapy,” AAPM Task Group #7 Nuclear Medicine Committee (April 2001)
- No. 72 “Basic Applications of Multileaf Collimators,” AAPM Task Group #50 Radiation Therapy Committee (July 2001)
- No. 73 “Medical Lasers: Quality Control, Safety, Standards, and Regulations,” Joint Report of Task Group #6 AAPM General Medical Physics Committee and ACMP (July 2001)

- No. 74 “Quality Control in Diagnostic Radiology,” Report of AAPM Task Group 12, Diagnostic X-ray Imaging Committee (2002)
- No. 75 “Clinical Use of Electronic Portal Imaging,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #58. Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 28, Issue 5 (2001)
- No. 76 “AAPM Protocol for 40-300 kV X-ray Beam Dosimetry in Radiotherapy and Radiobiology,” AAPM Radiation Therapy Committee Task Group #61. Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 28, Issue 6 (2001)
- No. 77 “Practical Aspects of Functional MRI,” AAPM NMR Task Group #8. Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 29, Issue 8 (2002)
- No. 78 “Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Brain: Report of AAPM Magnetic Resonance Task Group #9.” Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 29, Issue 9 (2002)
- No. 79 “Academic Program Recommendations For Graduate Degrees In Medical Physics,” Revision of AAPM Report No. 44. AAPM Education and Training of Medical Physicists Committee (2002)
- No. 80 “The Solo Practice of Medical Physics in Radiation Oncology: Report of TG #1 of the AAPM Professional Information and Clinical Relations Committee” (2003)
- No. 81 “Dosimetric Considerations for Patients with Hip Prostheses Undergoing Pelvic Irradiation: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63,” Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 30, Issue 6 (2003)
- No. 82 “Guidance Document on Delivery, Treatment Planning, and Clinical Implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee,” Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 30, Issue 8 (2003)
- No. 83 “Quality Assurance for Computed-Tomography Simulators and the Computed-Tomography-Simulation Process: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 66,” Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 30, Issue 10 (2003)
- No. 84 “A Revised AAPM Protocol for Brachytherapy Dose Calculations (Update of AAPM TG 43; Report No. 51),” Report of the Low Energy Interstitial Brachytherapy Subcommittee of the Radiation Therapy Committee, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 31, Issue 3 (2004)
- No. 85 “Tissue Inhomogeneity Corrections for Megavoltage Photon Beams,” AAPM Task Group #65 Radiation Therapy Committee (July 2004)
- No. 86 “Quality Assurance for Clinical Trials: A Primer for Physicists,” Report of the AAPM Subcommittee on Quality Assurance Physics for Cooperative Trials of the Radiation Therapy Committee (October 2004)
- No. 87 “Diode in vivo Dosimetry for Patients Receiving External Beam Radiation Therapy,” AAPM Task Group #62 Radiation Therapy Committee (February 2005)
- No. 88 “Photodynamic Therapy Dosimetry,” AAPM Task Group Report of the

General Medical Physics Committee of the Science Council (July 2005)

No. 89 “Recommendations of the AAPM Regarding the Impact of Implementing the 2004 Task Group 43 Report on Dose Specification for 103Pd and 125I Interstitial Brachytherapy,” Report of the Photon-Emitting Brachytherapy Dosimetry Subcommittee of the Radiation Therapy Committee, Reprinted from *Medical Physics*, Vol. 32, Issue 5, (2005)

Για αντίγραφα της πρωτότυπης έκθεσης καθώς και τιμολόγηση και διαθεσιμότητα άλλων εκθέσεων και δημοσιεύσεων της AAPM μπορεί κανείς να απευθυνθεί:

Medical Physics Publishing
4513 Vernon Blvd.
Madison, WI 53705-4964
Telephone: 1-800-442-5778 or
608-262-4021
Fax: 608-265-2121
Email: mpp@medicalphysics.org
Web site: www.medicalphysics.org