

Radioterapija fluencama visoke rezolucije parom snopova s međusobno okomitim kutom višamelarnog kolimatora

Galić, Stipe

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:339737>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet
Fizički odsjek

Stipe Galić

**RADIOTERAPIJA FLUENCAMA VISOKE
REZOLUCIJE PAROM SNOPOVA S
MEĐUSOBNO OKOMITIM KUTOM
VIŠELAMELARNOG KOLIMATORA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet
Fizički odsjek

Stipe Galić

**RADIOTERAPIJA FLUENCAMA VISOKE
REZOLUCIJE PAROM SNOPOVA S
MEĐUSOBNO OKOMITIM KUTOM
VIŠELAMELARNOG KOLIMATORA**

DOKTORSKI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Hrvoje Brkić

Zagreb, 2020.



University of Zagreb

Faculty of Science
Department of Physics

Stipe Galić

**DELIVERY OF HIGH RESOLUTION
RADIOTHERAPY FLUENCES WITH A
PAIR OF FIELDS WITH ORTHOGONAL
MULTILEAF COLLIMATOR SETTINGS**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Associate Professor Hrvoje Brkić, PhD

Zagreb, 2020.

Informacije o mentoru

Doc. dr. sc. Hrvoje Brkić je docent na Katedri za biofiziku i radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Doktorirao je 2014. uspješno obranivši disertaciju pod nazivom „Računalne studije o željezu ovisnih dioksigenaza“. Bio je voditelj ESF projekta „Modeliranje i mjerenje neutronske doznog ekvivalenta oko medicinskih linearnih akceleratora elektrona“ te je sudjelovao u BIOTECHEDU projektu "Harmonization of Biotechnology BSc out-put with the Medical Biotechnology MSc in-put requirements at Osijek and Pecs Universities".

Popis odabranih radova:

1. Brkić, Hrvoje; Ivković, Ana; Kasabašić, Mladen; Poje Sovilj, Marina; Jurković, Slaven; Štimac, Damir; Rubin, Otmar; Faj, Dario The influence of field size and off-axis distance on photoneutron spectra of the 18 MV Siemens Oncor linear accelerator beam. // *Radiation measurements*, 93 (2016) 28-34. doi:10.1016/j.radmeas.2016.07.002
2. Vrselja, Zvonimir; Brkić, Hrvoje; Mrđenović, Stefan; Radić, Radivoje; Ćurić, Goran Function of circle of Willis. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 34 (2014), 4; 578-584. doi:10.1038/jcbfm.2014.7
3. Hrvoje, Brkić; Daniela, Buongiorno; Michael, Ramek; Grit, Straganz; Sanja, Tomić Dke1 – Structure, Dynamics and Function, A Theoretical and Experimental Study Elucidated the Role of the Binding Site Shape and the H-Bonding Network in Catalysis. // *Journal of biological inorganic chemistry*, 17 (2012), 5; 801-815. doi:10.1007/s00775-012-0898-8
4. Brkić, Hrvoje; Kovačević, Borislav; Tomić, Sanja Human 3-hydroxyanthranilate 3, 4-dioxygenase (3HAO) dynamics and reaction, a multilevel computational study. // *Molecular biosystems*, 11 (2015), 3; 898-907. doi:10.1039/C4MB00668B
5. Brkić, Hrvoje Insight of the iron binding and transport in Dke1 - A Molecular Dynamics Study. // *Croatica chemica acta*, 88 (2015), 3; 297-306. doi:10.5562/cca2685
6. Kralik, Ivana; Štefanić, Mario; Brkić, Hrvoje; Šarić, Gordan; Težak, Stanko; Grbac Ivanković, Svjetlana; Giroto, Neva; Štimac, Damir; Rubin, Otmar; Ivanišević, Zrinka et al. Estimated collective effective dose to the population from nuclear medicine diagnostic procedures in Croatia: A comparison of 2010 and 2015. // *PLoS One*, 12 (2017), 6; e0180057-e0180057. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180057
7. Ciraj Bjelac, Olivera; Faj, Dario; Štimac, Damir; Košutić, Duško; Arandić, Danijela; Brkić, Hrvoje Good reasons to implement quality assurance in nationwide breast cancer screening programs in Croatia and Serbia: results from a pilot study. // *European journal of radiology*, 78 (2011), 1; 122-128. doi:10.1016/j.ejrad.2009.10.004

-
8. Agić, Dejan; Brkić, Hrvoje; Tomić, Sanja; Karačić, Zrinka; Špoljarević, Marija; Lisjak, Miroslav; Bešlo, Drago; Abramić, Marija Validation of flavonoids as potential dipeptidyl peptidase III inhibitors: experimental and computational approach. // *Chemical biology & drug design*, 89 (2017), 4; 619-627. doi:10.1111/cbdd.12887
 9. Poje, Marina; Ivković, Ana; Jurković, Slaven; Žauhar, Gordana; Vuković, Branko; Radolić, Vanja; Miklavčić, Igor; Kaliman, Zoran; Planinić, Josip; Brkić, Hrvoje; Faj, Dario The Neutron Dose Equivalent Around High Energy Medical Electron Linear Accelerators. // *Nuclear technology and radiation protection*, 29 (2014), 3; 207-212. doi:10.2298/NTRP1403207P
 10. Vrselja, Zvonimir; Brkić, Hrvoje; Ćurić, Goran Arterial tree asymmetry reduces cerebral pulsatility. // *Medical hypotheses*, 85 (2015) 622-627. doi:10.1016/j.mehy.2015.07.030

Zahvala

Želim se zahvaliti svojoj obitelji, Mihaeli, Martini i Mili.
Ovaj rad ne bi bio moguć bez vaše ljubavi i strpljenja!

RADIOTERAPIJA FLUENCAMA VISOKE REZOLUCIJE PAROM SNOPOVA S MEĐUSOBNO OKOMITIM KUTOM VIŠELAMELARNOG KOLIMATORA

Stipe Galić

Centar za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja

Sveučilišna klinička bolnica Mostar

Mostar, Bosna i Hercegovina

Radioterapija je tehnika koja koristi ionizirajuće zračenje za liječenje malignih bolesti. U ovom radu se predstavlja nova metoda zračenja linearnim akceleratorom kojom bi se omogućila polja zračenja čije fluence imaju višestruko veća rezoluciju nego kod standardnih radioterapijskih metoda. Ključni koraci metode su korištenje Monte Carlo simulacije interakcije snopa u tijelu pacijenta, nelinearnu optimizaciju za definiciju idealne mape fluence visoke rezolucije pojedinih polja te dozimetrijsku verifikaciju. Potom se izvodi ortogonalna dekompozicija takve idealne fluence u dvije fluence koje su izvedive na linearnom akceleratoru s dva polja koja imaju međusobno okomit kut kolimatora. Najvažniji doprinos je što predstavljena metoda omogućava fluence visoke rezolucije na danas dostupnim linearnim akceleratorima. Povećanje rezolucije je dozimetrijski verificirano na dvodimenzionalnom poluvodičkom detektoru usporedbom opisane metode i standardnih metoda radioterapije. Također, pokazano je da veća rezolucija mape fluence poboljšava raspodjelu doze u pacijentu u smislu konformalnosti raspodjele apsorbirane doze te poštede zdravih organa.

Ključne riječi: radioterapija moduliranog intenziteta visoke rezolucije, Monte Carlo simulacije, dozimetrija EPID-om, inverzno planiranje, višamelarni kolimator

Delivery of high resolution radiotherapy fluences with a pair of beams with orthogonal multileaf collimator settings

Stipe Galić

Medical Physics and Radiation Protection Office

University Clinical Hospital Mostar

Mostar, Bosnia and Herzegovina

Introduction

Radiotherapy is a technique that utilizes ionizing radiation for cancer treatment. In this thesis, a method is presented that allows radiation fields with fluence resolution considerably higher than with standard methods. The primary limitation to fluence resolution is the width of leafs of multi-leaf collimators (MLC). With the realization that ever-narrower leafs do not always lead to the enhancement of key dosimetric indicators, manufacturers of linear accelerators seek other solutions to this problem, such as dual-layer MLC which are two MLCs mounted perpendicular to each other. This demonstrates that such technologies are viable development path of photon radiotherapy. Nonetheless, medical linear accelerators with single MLC are broadly in use, and a method to increase fluence resolution in the direction orthogonal to the leaf motion using existing technology is of general interest. A novel method of defining and delivering high-resolution fluence radiation beams is presented in this dissertation. This method, named cross-motion leaf calculator (XMLC), allows linear accelerators with single MLC to deliver clinically relevant high-resolution fluences comparable to those of dual-layer MLC linear accelerators without an expensive hardware upgrade. It integrates radiation planning, fluence processing and decomposition, MLC sequencing, and electronic portal imaging device (EPID) verification in a single software library.

Materials and Methods

Key methods of the research are the use of Monte Carlo simulations (MCS) of beams and patients, nonlinear optimization for ideal fluence definition/decomposition, and beam dosimetry. Extensive Monte Carlo simulation of the interaction of radiation beam in patient's body and CT image of the patient is used to allow the so-called ideal fluence definition. Such ideal fluences have high resolution but are not deliverable with standard modulation techniques, such

as a single sliding window (SSW). Therefore, ideal fluences are decomposed into two orthogonal components that are deliverable by two fields with mutually orthogonal collimator settings with a standard single-layer MLC. The decomposition algorithm is specifically tuned so that resulting components don't require more monitor units (MU) than standard methods, but deliver high-resolution fluence when two beams are superimposed. A single sliding window algorithm is re-implemented in an open-source library to allow transparent MLC delivery and direct programming of the MLC controller. Detailed Monte Carlo simulation of linear accelerator head is employed so that the key parameter for leaf sequencing may be determined. These key parameters are also measured directly on a linear accelerator Varian Clinac DMX. Finally, EPID was used to verify the delivery of high-resolution fluences. For this purpose, two techniques of beam modulation, XMLC and SSW, were compared against source ideal fluence prediction. The comparison was done with gamma analysis at two levels, clinical (3%/2mm) and detailed (1%/1mm). Standard dosimetric indicators were determined and compared.

Results

Dosimetric parameters used for leaf sequencing were determined with MCS and direct measurements and found to be consistent. Fluence decomposition processing was finely tuned to sensible and efficient output. Most important physical effects, such as spectrum hardening and leaf transmission, were considered and taken into account in the decomposition process. Gamma analysis of two modulation techniques, XMLC and SSW, was conducted against ideal fluence at two different detail levels. With parameters 3 %/2mm/10%, conformance percentage is $98,5 \pm 0,6$ (XMLC) versus 74 ± 3 (SSW) and with parameters 1 %/1mm/10%, conformance percentage is 87 ± 4 (XMLC) versus 48 ± 7 (SSW). This demonstrates considerable enhancement of fluence resolution with XMLC compared against SSW. Key dosimetric indicator, calculated from twenty anonymized CT images of cancer patients, were presented and compared between two modulation techniques (XMLC and SSW). For the same dose load of healthy organs, the following indicators show statistically significant ($p=0,05$) enhancement with XMLC with comparison to SSW respectively ($V_{1,9Gy}$: $98,4 \pm 0,7$ vs. 94 ± 2 ; $V_{1,95Gy}$: 95 ± 2 vs. 87 ± 5 ; HI : $0,11 \pm 0,01$ vs $0,07 \pm 0,01$). This translates to better tumor control with same normal tissue complication probability.

Discussion

The use of MCS is used for radiotherapy planning for a long time and is reaffirmed as an excellent choice for detailed dose calculation. Results also show that open-source methods can be successfully used as an inverse planning tool. Dosimetric parameters, determined from Monte Carlo simulation of the head of linear accelerator and direct measurements were compared and found to be consistent. Gamma comparison of two modulation techniques, XMLC and SSW, is

presented. A considerable advantage of XMLC over SSW is noted, at both detail level comparison. It is also analyzed how and where gamma analysis fails and it is shown that the main source of discrepancy is inter-leaf leakage (ILL) which was not calculated in either of the compared techniques. Unlike SSW, there is a clear way to incorporate ILL in XMLC so that small fluence perturbations are inserted into one decomposition component to compensate for the ILL of the other decomposition component. Therefore, a clear improvement of the presented technique is identified. Finally, key dosimetric indicators are calculated and presented. It is shown that there is a statistically significant improvement of dosimetric indicators when XMLC was used while maintaining the level of protection of healthy organs at risk. This key result shows that, while comparable to SSW in every other aspect, XMLC offers improvement of dosimetric indicators. This potentially implies clinical benefits for treatment outcome, but this can only be proven in an independent clinical study that is outside of the scope of this research.

Conclusions

A string of robust measuring techniques and algorithms are presented that allow the delivery of high-resolution fluences on a single MLC linear accelerator. Key processes are extensive use of Monte Carlo simulations for dose calculation and algorithm calibration, orthogonal decomposition of such fluence into two well-defined, achievable fluences that are delivered with two fields with mutually orthogonal collimator settings, using sliding window technique and leaf sequencing that allows MU efficient delivery. The presented work demonstrates that such a technique is superior with respect to classic, single field sliding window by means of measuring the output on an EPID device. It is also shown that critical setbacks, such as excessive radiation leakage and leaf transmission, which are usually associated with hyper-modulated plans can be successfully mitigated. Presented work may be used to research the dosimetric implications of the introduction of dual-layer linear accelerators into clinical practice. Potential improvements to the technique are identified and are subject to further research.

Keywords: high-resolution intensity-modulated radiotherapy, monte carlo simulations, EPID dosimetry, inverse planning, multileaf collimator, orthogonal collimator delivery

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Materijali i metode	7
2.1. Kliničke etape radioterapije IMRT-om	7
2.2. Građa linearnog akceleratora Varian Clinac DMX	9
2.3. Upotreba Monte Carlo simulacija za modeliranje glave linearnog akceleratora i eksperimentalna provjera	20
2.4. Upotreba Monte Carlo simulacija za modeliranje međudjelovanja akcelerator-skog snopa i pacijenta	24
2.5. Inverzno planiranje zračenja	31
2.6. Obrada idealnih fluenci i sekvencioniranje proizvoljnih profila zračenja	34
2.6.1. Dekompozicija idealnih fluenci visoke rezolucije	35
2.6.2. Sekvencioniranje gibanja parova lamela	38
2.7. Mjerenje snopova zračenja pločastim poluvodičkim dozimetrom (EPID)	42
2.8. Gama analiza i usporedba dozimetrijskih prednosti primijenjenih tehnika	44
2.8.1. Gama analiza	44
2.8.2. Usporedba dozimetrijskih prednosti primijenjenih tehnika	45
3. Rezultati	47
3.1. Dozimetrijski parametri višamelarnog kolimatora Millennium 80	47
3.2. Rezultati dekompozicije idealnih fluenci	48
3.3. Određivanje prihvatljive razine perturbacije spektra snopa uslijed korištenja komplementarnog transmisijskog zračenja	49
3.4. Usporedbe mjerenih i idealnih fluenci gama analizom	50
3.5. Indikatori dozimetrijskih prednosti tehnika modulacije XMLC i SSW	51
4. Rasprava	53
4.1. Dozimetrijski parametri višamelarnog kolimatora Millennium 80	53
4.2. Kontrola kvalitete kod primjene naprednih tehnika modulacije	54
4.3. Usporedbe mjerenih i idealnih fluenci gama analizom	54

4.4. Dozimetrijske prednosti tehnika modulacije XMLC i SSW	57
5. Zaključak	59
Literatura	61
Prilog	71
Životopis	152

Poglavlje 1

Uvod

Maligne bolesti su ključni svjetski javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da se tijekom 2018. godine pojavilo 18.1 milijuna novih slučajeva malignih bolesti te 9.6 milijuna smrtnih slučajeva uzrokovanih karcinomom. Očekuje se da će karcinom, što je skupni naziv za stotinjak različitih zloćudnih bolesti, postati vodeći uzrok smrti te najvažnija barijera produljenju životnog vijeka stanovnika svih zemalja svijeta u 21. stoljeću [1]. Približno, jedan od pet živućih muškaraca te jedna od šest živućih žena će oboljeti od karcinoma, dok će jedan od osam živućih muškaraca i jedna od jedanaest živućih žena umrijeti uslijed te bolesti. Međutim, učestalost pojave i smrtnost kritično ovise o dostupnoj prevenciji, dijagnostici i terapiji zloćudnih bolesti [1]. Ključni modaliteti liječenja karcinoma su: imunoterapija, hormonska terapija, kemoterapija, kirurško liječenje i radioterapija [2].

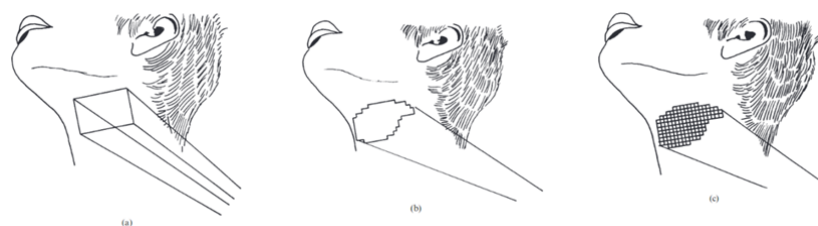
Radioterapija je postupak liječenja onkoloških i drugih bolesti korištenjem ionizirajućeg zračenja, pri čemu se raznim tehničkim sredstvima postiže ozračenje bolesnog tkiva visokoenergetskim zračenjem uz istovremenu poštedu okolnog, zdravog tkiva. Temeljna činjenica radioterapije je da su zloćudne, tumorske stanice osjetljivije na izloženost ionizirajućem zračenju u odnosu na stanice zdravog tkiva [3]. Radiobiološki, ključni učinak ionizirajućeg zračenja nastaje zbog oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNK), što je kritična meta unutar stanice. Ta oštećenja nastaju ili izravnim međudjelovanjem zračenja s atomima DNK ili posredno, stvaranjem slobodnih radikala koji interferiraju s funkcijom, replikacijom i reparacijom DNK [2]. Radioterapija je svestrano oruđe u borbi protiv karcinoma te se može koristiti na različite načine, a najčešće uloge radioterapije u liječenju su: primarna terapija, neoadjuvantna, adjuvantna, palijativna i profilaktička [2]. Radioterapija se nadalje dijeli na: brahiterapiju, terapiju radiofarmacima i radioterapiju vanjskim snopom (eng. EBRT - *External Beam RadioTherapy*) [4–6]. Najčešće se provodi fotonskim ili elektronskim zračenjem visoke energije, a moguća je i primjena visokoenergetskih čestičnih snopova, kao što su protonski, ionski i mezonski [4]. Dominantna tehnička izvedba radioterapije vanjskim snopom su akceleratori, dok ostatak otpada na korištenje radioaktivnih izvora visoke aktivnosti. Prema bazi podataka DIRAC Međunarodne

agencije za atomsku energiju (eng. IAEA - *International Atomic Energy Agency*), u svijetu je registrirano 129 čestičnih (protonskih, ionskih) kružnih ili linearnih akceleratora, 2037 gama iradijatora te 12197 linearnih akceleratora elektrona s rendgenskim snopom [7]. Takvi fotonski snopovi imaju kontinuirani spektar te su kategorizirani prema vršnoj energiji koja je tipično u rasponu od 4 MeV - 24 MeV. Prednosti te tehnologije su višestruke: precizna je, dostupna i pouzdana. Linearni akceleratori ne predstavljaju proliferacijski rizik, za razliku od korištenja radioaktivnih izvora visoke aktivnosti kod kojih postoji stalna zabrinutost zbog potencijalne zloupotrebe. Nadalje, tržište medicinskih linearnih akceleratora je kompetitivno te nudi ekonomski učinkovita rješenja. Ključni nedostatak te tehnologije je korištenje visokoenergetskog fotonskog zračenja. Ono je po svojoj prirodi prodorno te je u konfiguraciji tipične primjene izlazni intenzitet snopa oko 50% ulaznog intenziteta. To znači da nije moguće ozračiti isključivo tumor, a od bitne važnosti je kako poštediti zdrave organe koji okružuju sjelo tumora. U tom smislu se javlja pojam konformalne radioterapije, kod koje se prilagođava oblik poprečnog presjeka snopa na način da se povećava apsorbirana doza na tumor u onoj mjeri koliko poštuda zdravih organa to dopušta¹. Iako su postojala i suprotna mišljenja [8], u posljednjih dvadeset godina dokazane su prednosti konformalne radioterapije te postoji znanstveni konsenzus oko odgovora na to pitanje [9]. U odnosu na dotadašnju praksu tzv. dvodimenzionalne radioterapije (2DRT), kod koje su primjenjivani snopovi isključivo pravokutnog presjeka te vodoravnog ili vertikalnog usmjerenja snopa, konformalna radioterapija je omogućavala snopove homogenog intenziteta u poprečnom presjeku koji je tipično nepravilnog ili mnogokutnog oblika. Također, koristeći fleksibilan dizajn linearnog akceleratora te motorizirani ležaj za pacijenta, omogućuje se skoro proizvoljan smjer snopa u odnosu na glavne anatomske osi pacijenta. Povećanje kompleksnosti radioterapije se ogleda u otežanom planiranju terapije zračenjem koje uglavnom rade medicinski fizičari; potrebno je ručno odrediti parametre zračenja odnosno broj snopova, relativne intenzitete, smjerove zračenja i poprečne presjeke. To, zbog različitih navika i stečenih iskustava, dovodi do neujednačene kvalitete planiranja.

Paralelno se javlja i razvoj u oslikavanju² radioterapijskih pacijenata te se napušta praksa planarnog oslikavanja i prelazi se na tomografsko oslikavanje CT uređajem (eng. *computer tomography*)[4]. To liječnicima specijalistima onkologije i radioterapije pruža odličan uvid u radiološku anatomiju pacijenta te omogućuje preciznije definiranje ciljanih volumena, odnosno volumena u tijelu koje je potrebno ozračiti [4]. Iako je ovakav postupak mnogostruko složeniji i skuplji od dvodimenzionalne radioterapije, što je bio srž kritike konformalne radioterapije, klinička korist (eng. *clinical benefit*) te tehnologije se pokazao u preživljavanju i kvaliteti života pacijenata [10–15]. Sljedeći važan razvoj je radioterapija moduliranog intenziteta (eng. IMRT - *intensity-modulated radiotherapy*). Srž IMRT-a je konceptualna podjela snopa na uske zrake

¹Lat. *Primum non nocere* - barem ne naškodi!

²Pojam hrv. oslikavanje odnosi se na korištenje fizikalnih valnih pojava (npr. rendgenskog, gama ili radiofrekventnog elektromagnetskog zračenja, ultrazvuka i sl.) sa svrhom zornog uvida u anatomiju pacijenta.



Slika 1.1: Usporedba dvodimenzionalne radioterapije (a), konformalne radioterapije (b) te radioterapije moduliranog intenziteta (c). Preuzeto iz [10].

(eng. *beamlet*) čiji se intenziteti mogu neovisno kontrolirati.

Uvođenje takvog dodatnog mnoštva stupnjeva slobode je važan iskorak u razvoju radioterapije, zato što omogućava ispunjavanje kompleksnih kliničkih zahtjeva nad raspodjelom doze u pacijentu, posebno u specifičnim uvjetima, u kojima se tumor naslanja ili obavlja neki kritični, zdravi organ. Međutim, iako je modulacija intenziteta snopa već ranih 1980.-ih prepoznata kao potentna tehnologija, moralo se je čekati na razvoj računalne moći za uvođenje u kliničku praksu.

Pod pojmom radioterapija moduliranog intenziteta se u povijesti razvoja kliničke radioterapije podrazumijevao niz tehničkih metoda moduliranja snopa i planiranja zračenja. Moduliranje snopa se odnosi na metode dobivanja željene raspodjele intenziteta poprečnog presjeka snopa rendgenskog zračenja, a planiranje zračenja se odnosi na određivanje potrebne plošne raspodjele intenziteta poprečnog presjeka snopa, krenuvši od željene raspodjele doze zračenja unutar tijela pacijenta. Razvoj koncepta IMRT-a započinje seminalnim radom Brahmea, Roosa i Laxa 1982. godine [16]. Autori u pojednostavljenom, simetričnom modelu uspješno određuju vrlo nehomogen intenzitet zračenja u poprečnom presjeku mnoštva snopova s ciljem postizanja konkavne raspodjele doze unutar pacijenta, kakva je često iz kliničkih razloga poželjna. Postojećem stanje razvoja radioterapije u računalnom i izvedbenom smislu nije dopuštalo kliničku primjenu, ali je usmjerilo istraživanje prema egzaktnim, analitičkim metodama optimizacije radioterapijskih planova. Potaknuti uspjehom primjene Radonovih teorema u računalnoj tomografiji, Bortfeld i Boyer koriste eksponencijalnu Radonovu transformaciju kao aproksimaciju za analitički model radioterapijskog snopa [17, 18]. Međutim, u praktičnoj radioterapiji je nužan što precizniji rezultat, a to se obično postiže mnoštvom empirijskih podataka u preglednim tablicama (eng. *lookup tables*). Zbog toga se neposredni izračun doze ne može zatvoriti u analitičku formu te se pokazuje da se inverzni problem, odnosno određivanje intenziteta snopa za zadanu, željenu raspodjelu doze unutar pacijenta, ne može riješiti analitičkim metodama [19]. Sljedeći važan korak je napravio Webb, koji problem povezivanja željene raspodjele doze i traženih intenziteta snopa formulira algebarskim metodama te ga rješava kao optimizacijski problem [20]. Konkretno, Webb prepoznaje da je taj problem loše uvjetovan te da neće imati istaknuto, globalno rješenje nego mnoštvo sličnih, jednako dobrih rješenja. Poprečni presjek snopa se konceptu-

alno dijeli na uske zrake čije se intenzitete promatra kao neovisne stupnjeve slobode. Svaku kombinaciju intenziteta ocjenjuje kroz vrijednosnu funkciju (eng. *cost function*) te prolazeći kroz cikluse pokušaja (ili iteracija), pri čemu koristi metodu simuliranog žarenja³ te postupno dolazi do rješenja dovoljno dobrog za upotrebu u kliničkoj radioterapiji. Bortfeld et al. poboljšavaju dostupne optimizacijske metode korištenjem brzih, gradijentnih tehnika koje omogućuju praktično planiranje s manjim brojem snopova (<10) [21].

S druge strane, problem moduliranja intenziteta snopa nije bio ništa lakši. Iskušane su mnoge metode, kao što su lijevani metalni blokovi, višestruka statička polja višelamelarnog kolimatora (eng. MLC - *multileaf collimator*), dinamička MLC polja, tomoterapija, skenirajuća atenuirajuća poluga te skenirajuća ionizirajuća zraka [22–27]. U skorije vrijeme, pojam je konvergirao k točno određenoj tehnici moduliranja intenziteta snopa te planiranja zračenja. Pod tim modernim pojmom IMRT-a se podrazumijeva upotreba dinamičkih polja višelamelarnog kolimatora⁴ za modulaciju snopa te algebarskog pristupa planiranju zračenja i kao takav će se koristiti u ovom radu. Tri ključna zahtjeva pri implementaciji IMRT-a u klinički rad su:

- tomografsko oslikavanje pacijenta na početku radioterapije, odnosno kontrolno planarno ili tomografsko oslikavanje tijekom terapije;
- računalni sustav za planiranje zračenja (eng. TPS - *treatment planning system*) koji omogućava definiranje trodimenzionalnih ciljanih i šticećenih volumena i zadavanje kliničkih kriterija zračenja kroz histograme volumen-doza (eng. DVH - *dose volume histogram*) te kroz analizu prostornih raspodjela doza i DVH-ova izvodi inverzno planiranje, odnosno određivanje intenziteta poprečnog presjeka snopa;
- dinamičkim korištenjem lamela MLC linearnog akceleratora u svrhu definiranja intenziteta poprečnog presjeka snopa [28].

Sve to zajedno daje optimalno kliničko rješenje koje balansira pokrivenost tumora visokom dozom uz zadovoljavajuću poštedu zdravog tkiva [28]. Međutim, jedan od ključnih problema korištenja višelamelarnog kolimatora je gruba rezolucija fluence zračenja okomito na smjer gibanja lamela [29–31]. Ta rezolucija je ograničena širinom jedne lamele. Očigledan način rješavanja ovog problema je implementacija što užih lamela. Iako je danas tipična širina lamele od 5 mm – 10 mm, to je i nadalje za red veličine grublja rezolucija nego li lamele mogu modulirati intenzitet snopa duž smjera gibanja [10].

Međutim, važno je naglasiti da tehnološki napor sužavanja lamela ne vodi nužno k poboljšavanju dozimetrijskih indikatora kvalitete radioterapijskih planova. Primjerice, sistematsko istraživanje i meta-analiza četrdeset tri objavljene studije pokazuju da ključni dozimetrijski in-

³Simulirano žarenje (eng. *simulated annealing*) je optimizacijska metoda koja koristi koncept apstraktne temperature za određivanja globalnog ekstrema neke multimodalne funkcije. Sam naziv žarenje posuđen je iz metalurgije, gdje se to odnosilo na metodu postupnog hlađenja metalnih slitina, što je poboljšavalo njihova svojstva.

⁴Dinamičko polje MLC-a je tip snopa kod kojeg se lamele gibaju za vrijeme ekspozicije ionizirajućim zračenjem. To je tehnološki zahtjevan tip zračenja jer mora postojati precizna sprega vremena ekspozicije i položaja lamela.

dikatori ne ostvaruju statistički značajan napredak, kad se uzme u obzir tehnološki napor uvođenja sve užih lamela, pa se zbog toga istražuju druge metode poboljšanja radioterapije [32]. Odnedavno su na tržištu ponuđeni i linearni akceleratori s dva neovisna MLC-a postavljena međusobno okomito, eng. *dual-layer* MLC. Initial/Azimuththerapy Company nudi komercijalni *dual-layer* MLC koji dozimetrijski dokazivo ima mogućnosti boljeg oblikovanja snopa od tipičnog linearnog akceleratora s jednim MLC-om [33]. Tvrtka Varian Medical Systems je uvela na tržište Halcyon, akcelerator prstenastog tipa (eng. *O-ring linear accelerator*) s *dual-layer* MLC-om u kliničku praksu 2018. godine, što pokazuje da ta tehnologija predstavlja perspektivan smjer razvoja u radioterapiji [34]. Međutim, linearni akceleratori s jednim MLC-om (eng. *single-layer* MLC) su u širokoj primjeni te je procjena autora da ih u svijetu postoji od 6000 do 9000. U literaturi je opisan niz metoda koje, koristeći akcelerator s jednim MLC-om, pokušavaju povećati rezoluciju u smjeru okomitom na gibanje lamela. Primjerice, postoji pristup s pomicanjem izocentra⁵, kontinuirane rotacije kolimatora te ortogonalne dekompozicije fluenci visokih rezolucija u dva dinamička polja MLC-a s međusobno okomitim kutom kolimatora [35–38].

U ovom radu je detaljno predstavljena metoda definiranja i dostavljanja snopa ionizirajućeg zračenja s visokom rezolucijom fluence poprečnog snopa, koja koristi dva dinamička polja MLC-a s međusobno okomitim kutom kolimatora. Ova neovisno razvijena metoda povezuje planiranje zračenja, procesiranje i dekompoziciju fluenci visoke rezolucije, sekvencioniranje MLC-a i dozimetrijsku provjeru elektroničkim portalnim uređajem za oslikavanje (eng. EPID - *electronic portal imaging device*). Ona omogućuje linearnim akceleratorima s jednim MLC-om izvođenje klinički relevantnih snopova visoke rezolucije usporedive s uređajima tipa *dual-layer* MLC bez nužnih i vrlo skupih dogradnji uređaja. Ključni aspekti metode su mogućnost procesiranja proizvoljnih fluenci, napredna ortogonalna dekompozicija, naknadno procesiranje i izvedba koji omogućuju klinički relevantna poboljšanja u odnosu na dosadašnje metode. Softverski dio metode je napisan u programskom jeziku Python 3.6 te je sam algoritam nazvan XMLC (eng. *cross motion leaf calculator*).

Kako bi ispitali kliničku vrijednost metode, provedeno je *komparativno, retrospektivno, opservacijsko* istraživanje postojećih, korištenih načina planiranja i metoda zračenja s planiranjem i metodama razvijenim u ovom radu. Predmet usporedbe je grupa od dvadeset planova zračenja karcinoma u regiji glava-vrat Klinike za onkologiju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar, pri čemu se uspoređuju isključivo dozimetrija i računalne simulacije dvaju načina rada - standardna tehnika radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT) i, u ovom radu predstavljena, tehnika radioterapije fluencama visoke rezolucije snopovima s međusobno okomitim kutom višelamelarnog kolimatora (XMLC). Istraživanje je *retrospektivno* jer se se kvalificirali samo planovi

⁵Hrv. *izocentar* je točka središta rotacije *gantryja* linearnog akceleratora. Tipično se pacijent postavlja tako da se položaj izocentra podudara sa središtem tumora, odnosno ciljanog volumena.

zračenja koji su završeni i primijenjeni u potpunosti, a *opservacijsko* je jer predstavljeni rad ni na koji način nije utjecao na liječenje pacijenata, odnosno istraživanje je provedeno računalnom simulacijom. Ovakav format istraživanja je odobrilo Etičko vijeće Sveučilišne kliničke bolnice Mostar te je Agencija za zaštitu osobnih podataka Bosne i Hercegovine ocijenila da je u skladu s Općom uredbom o zaštiti podataka (GDPR) (EU) 2016/679 .

Poglavlje 2

Materijali i metode

2.1 Kliničke etape radioterapije IMRT-om

Radioterapija moduliranim intenzitetom (IMRT) se smatra zlatnim standardom liječenja za značajan udio pacijenata koji imaju indikaciju za radioterapiju [39]. Važan aspekt IMRT-a je radioterapija vođena oslikavanjem (eng. *image guided radiotherapy* - IGRT) [40]. Osim mogućnosti generiranja moduliranog snopa, od ključne važnosti je i preciznost usmjerenja tog snopa pa se zato u radioterapiji koristi rendgensko oslikavanje s dvojakom svrhom. Prvo, IGRT omogućava liječnicima specijalistima onkologije i radioterapije definiranje ciljnih i štićenih volumena unutar pacijenta [40]. Nakon što je pacijent upućen na radioterapiju, inicijalni tehnički postupak koji se provodi je tomografsko oslikavanje CT uređajem nekog dijela ili cijelog tijela. Za razliku od dijagnostičkih postupaka na CT uređaju, dodatna komponenta je fiksacijska ili imobilizacijska oprema čija je svrha ograničiti kretanje pacijenta za vrijeme simulacije te osigurati reproducibilan položaj tijela na linearnom akceleratoru. Definiranje volumena se provodi na računalu, postupkom ocrtavanja (eng. *contouring*) kod kojeg specijalisti onkologije i radioterapije na svakom presjeku radiološke anatomije zabilježi rub ili konturu odgovarajućih anatomskih volumena. Skup kontura se interpolira i time se odrede različiti volumeni u pacijentu. Prvo se definiraju štíćene strukture ili volumeni, odnosno volumeni zdravih organa koji se mogu naći u terapijskom snopu, a koje je potrebno zaštititi. Za svaki organ ljudskog tijela postoje smjernice na temelju istraženih tolerancija na ionizirajuće zračenje, a tih je se smjernica potrebno strogo pridržavati pri radioterapiji [41]. Smjernice sadrže numerička ograničenja na dozu, primjerice: maksimalna srednja doza, minimalna doza na 2% najopterećenijeg volumena organa ili neki udio volumena ne smije prijeći određenu dozu. Prema svojoj funkcionalnosti sve organe, u smislu osjetljivosti na ionizirajuće zračenje, dijelimo na serijske i paralelne [42]. Serijski organi su oni kojima bude ugrožena cjelokupna funkcionalnost prestankom rada jednog dijela organa (npr. jednjak ili kralježnična moždina). Paralelnim organima funkcionalnost bude smanjena prestankom rada jednog dijela (npr. jetra ili pluća).

Ciljne strukture ili volumeni su volumeni koji sadrže oboljelo tkivo i koje je potrebno označiti. Definiraju se modelom ljuske - najčešće se kreće od volumena nazvanog GTV (eng. *gross tumor volume*). GTV se definira neposredno, kliničkim pregledom (palpacijom), uvidom u radiološku anatomiju (CT, MRI) ili kroz funkcionalno oslikavanje (PET, SPECT, f-MRI), a definira volumen samog tumora. Sljedeći volumen koji se definira je CTV (eng. *clinical target volume*) koji u cijelosti sadrži pridruženi GTV, a obično se odredi dodajući neki rubni volumen anizotropne debljine na GTV i definira se kao sam volumen za koji se osnovano sumnja da je mikroskopski infiltriran kancerogenim stanicama, iako se to ne može izravno utvrditi. Primjerice, za karcinom u području glava - vrat tipično je da se zdravi, limfni sustav koji drenira sjelo tumora postoperativno zrači u svrhu eliminiranja zaostalih tumorskih stanica i sprječavanja metastaziranja bolesti drugdje u tijelu [42]. U takvim situacijama GTV ne postoji jer je tumor kirurški uklonjen, no CTV se uvijek mora definirati i smatra se da sadrži svu tumorsku infiltraciju. Konačno, definira se i PTV (eng. *planning target volume*) koji se gradi dodajući rubni volumen anizotropne debljine na CTV. Za razliku od GTV-a i CTV-a, koji su isključivo medicinski koncepti, PTV uzima u obzir sve statističke pogreške prostornog pozicioniranja pacijenta u odnosu na snop. Tipično, radioterapija pacijenta se ne provodi odjednom, već u nizu frakcija, kod kojih se svakog dana zračenja najčešće izvodi samo jedna frakcija, a tipičan broj frakcija u cjelokupnom tretmanu je 25-35 [2]. To znači da se pacijent svaki dan iznova ponovljivo mora namjestiti u terapijski položaj te točno postaviti u odnosu na linearni akcelerator. Takav postupak u sebi uvijek uključuje i geometrijske greške koje se ne mogu izbjeći, ali čije se posljedice uzimaju u obzir upravo PTV-om, odnosno dodavanje rubnog volumena na CTV. Stoga, debljina rubnog volumena između PTV-a i CTV-a je različita od klinike do klinike te tu leži i druga svrha IGRT-a; pacijenti se svakodnevno ili periodički rendgenski oslikavaju prije, tijekom i/ili poslije frakcije. To omogućava precizniju radioterapiju i uvid u statistiku grešaka pozicioniranja pacijenata te posljedično izračunavanje optimalne PTV-CTV margine [40, 43]. Taj izračun je određen statističkim kriterijem; ukoliko 95% propisane doze u planu pokriva 95% volumena PTV-a, tada će 100% propisane doze pokrivati 95% CTV-a kod 90% pacijenata [43].

Nakon što liječnici definiraju sve volumene, terapijske doze i ograničenja na zdrave organe, postupak planiranja zračenja preuzimaju medicinski fizičari. Većinu postupaka planiranja na sustavima za planiranje terapije zračenjem (eng. TPS - *treatment planning system*) obavljaju skupovi algoritama, dok je uloga medicinskih fizičara u nadzoru i usmjeravanju planiranja. Iako se tijekom rada razlikuje od proizvođača do proizvođača, svi TPS-ovi u principu imaju dva seta algoritama - jedan za *izračun doza* koji iz zadanih kretanja i kolimacijskih parametara linearnog akceleratora računaju prostornu raspodjelu apsorbirane doze, a drugi set su *optimizacijski algoritmi* koji iz traženih kliničkih ograničenja i ciljeva određuju optimalne kolimacijske parametre, kretanje i položaje linearnog akceleratora. Rezultirajući plan se daje na uvid liječniku koji ga ili odobrava ili vraća na doradu s dodatnim instrukcijama. Jednom, kada plan zadovolji sve

kriterije, pismenim putem bude odobren te ulazi u sustav kontrole kvalitete. Kontrola kvalitete planova zračenja se najčešće provodi elektroničkim portalnim dozimetrom (EPID-om). Probno se plan izvodi bez pacijenta na linearnom akceleratoru te se uspoređuje mjerena i planirana fluencija snopa. Ukoliko slaganje bude zadovoljavajuće, terapija tim planom će biti dopuštena na pacijentu.

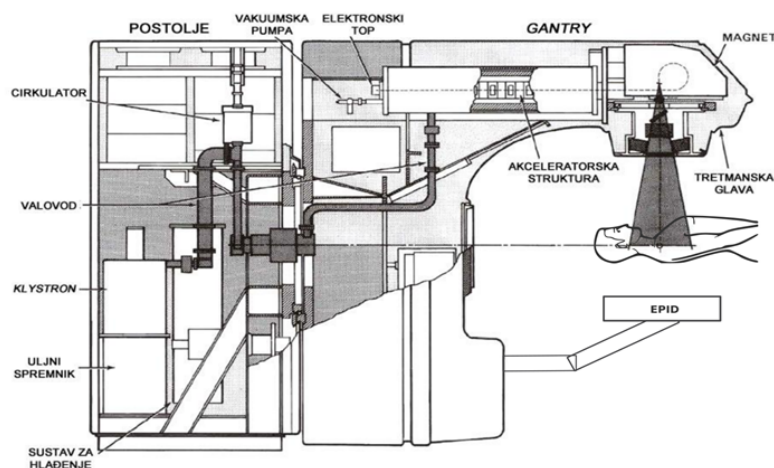
U narednim poglavljima se predstavlja povezan niz novih implementacija postojećih algoritama, Monte Carlo simulacija te izrada novih algoritama i metoda mjerenja. U potpoglavlju 2.3. *Upotreba Monte Carlo simulacija za modeliranje glave linearnog akceleratora i eksperimentalna provjera* predstavljene su metode mjerenja i proračuna za precizno modeliranje glave linearnog akceleratora, dijela sustava odgovornog za finalno definiranje snopa. Potpoglavlje 2.4. *Upotreba Monte Carlo simulacija za modeliranje međudjelovanja akceleratorskog snopa i pacijenta* predstavlja implementaciju postojećih algoritama u svrhu detaljnog izračunavanja interakcije snopa i pacijenta. U potpoglavlju 2.5. *Inverzno planiranje* koriste se optimizacijski algoritmi otvorenog koda čija je svrha rezultate izračuna raspodjela doza prilagoditi kliničkim zahtjevima radioterapije. Poglavlje 2.6. *Dekompozicija visokorezolucijskih fluenci na ortogonalne komponente i sekvencioniranje proizvoljnih profila* sadrži detalje novog algoritma XMLC koji omogućava izvođenje fluenci visoke rezolucije korištenjem para snopova s međusobno okomitim kutom kolimatora.

2.2 Građa linearnog akceleratora Varian Clinac DMX

Linearni akcelerator korišten u ovom radu je Clinac DMX tvrtke Varian Medical Systems. Opis dan u ovom potpoglavlju je prilagođen iz tehničkih podataka proizvođača [44–46]. To je računalno kontroliran akcelerator koji ima mogućnost proizvodnje fotonskih snopova energije 6MV i 15MV¹ te elektronskih snopova 6MeV, 9MeV, 12MeV i 15MeV [47]. U ovom radu je korišten isključivo fotonski snop energije 6MV iako nema razloga zašto se predstavljena metoda ne bi mogla primijeniti i na fotonske snopove drugih energija. Ključne funkcionalne komponente su dane na slici 2.1 Varian Clinac DMX je složen sustav računalnih, elektroničkih i analognih komponenti koje imaju različite uloge u njegovu radu, a osnovna funkcionalnost linearnog akceleratora je ubrzavanje elektrona na vrlo visoke energije.

Postupak stvaranje visokoenergetskog fotonskog snopa je u detalje opisan u [44], a počinje u modulatoru u kojemu se nalazi HVPS (eng. *high voltage power supply*) koji filtrira i ispravlja faze električne mreže te napaja PFN (eng. *pulse forming network*). PFN je mreža električnih kapacitatora koja pohranjuje električnu energiju te istu sinkronizirano otpušta nizom visokonaponskih pulseva istosmjernje struje kroz glavnu tiratronsku sklopku (eng. *thyatron*).

¹Uvriježena terminologija je koristiti jedinicu za napon (MV) kada se govori o energijama fotonskih snopova te jedinicu za energiju (MeV) kada se govori o energijama elektronskih snopova.

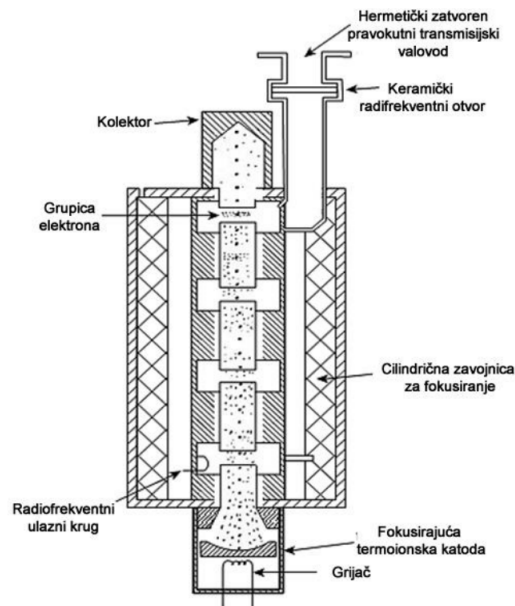


Slika 2.1: Ključne funkcionalne komponente linearnog akceleratora Clinac DMX. Preuzeto iz [48] uz dopuštenje Varian Medical Systems.

Svrha PFN-a je napajanje električnom energijom klistrona (eng. *klystron*) (2.2), što je radiofrekventno pojačalo na čiji je ulaz spojen poluvodički oscilator (eng. *RF driver*), ugođen na (2856 ± 1) MHz. Klistron se sastoji od četiri rezonantne šupljine u kojima dolazi do međudjelovanja ulaznog radiofrekventnog vala i snopa elektrona ubrzanog visokonaponskim pulsevima PFN-a. Oscilatorno radiofrekventno polje će neke elektrone ubrzati, a neke usporiti, ovisno prednjače li ili kasne u fazi, što dovodi do grupiranja elektrona (eng. *bunching*). Kada niz grupa elektrona prolazi kroz otvor izlazne šupljine, na njoj pobuđuju napon na račun vlastite kinetičke energije. Pobuđena rezonantna šupljina emitira radiofrekventni val čija je frekvencija jednaka frekvenciji ulaznog signala. Pojačanje signala je oko 60 dB, a tako pojačan radiofrekventni val napušta klistron transmisijskim valovodom, dok elektronski snop klistrona, koji je u toj fazi izgubio značajan udio vlastite energije, biva apsorbiran u kolektoru klistrona (eng. *catcher*).

Transmisijski valovod se koristi za prijenos pojačanog radiofrekventnog vala iz klistrona do glavnog ubrzivačkog valovoda. Unutrašnjost transmisijskog valovoda je ispunjena sumporovim heksafluoridom (SF_6), kemijski inertnim plinskim dielektričnim medijem čija je uloga sprječavanje gubitka energije iskrenjem. Na njegovu kraju se nalazi keramički disk koji dopušta transmisiju radiofrekventnog vala na glavni, ubrzivački valovod, ali ga istovremeno hermetički izolira od curenja plina. Ovdje je korisno napraviti kratku digresiju te naglasiti da se sve do sada opisane komponente nalaze u nepomičnim dijelovima linearnog akceleratora. Sve dalje opisane komponente se nalaze unutar pokretnog dijela linearnog akceleratora koji se naziva *gantry*². *Gantry* omogućava da se izvor snopa rotira po kružnici polumjera 1000 mm koja je fiksna u odnosu na prostoriju, s tim da os snopa uvijek prolazi središtem kružnice koji se naziva *izocentar*.

²Mišljenje je autora da još nije pronađena odgovarajuća hrvatska istovrijednica za eng. *gantry*. U hrvatskom zakonodavstvu je usvojen prijevod *stativ* (npr. vidi *Pravilnik o uvjetima i mjerama zaštite od ionizirajućeg zračenja za obavljanje djelatnosti s izvorima ionizirajućeg zračenja*, NN 53/2018), što je nesretno odabran prijevod za dio uređaja čija je osnovna svrha *rotirati se*. U literaturi se mogu naći i prijevodi *kućište* ili *postolje*, međutim nema suglasja o korektnom prijevodu, pa se uglavnom koristi kao tuđica - *gentry* ili kao strana riječ - *gantry*.



Slika 2.2: Presjek klistrona i ključne komponente. Preuzeto iz [48] uz dopuštenje Varian Medical Systems.

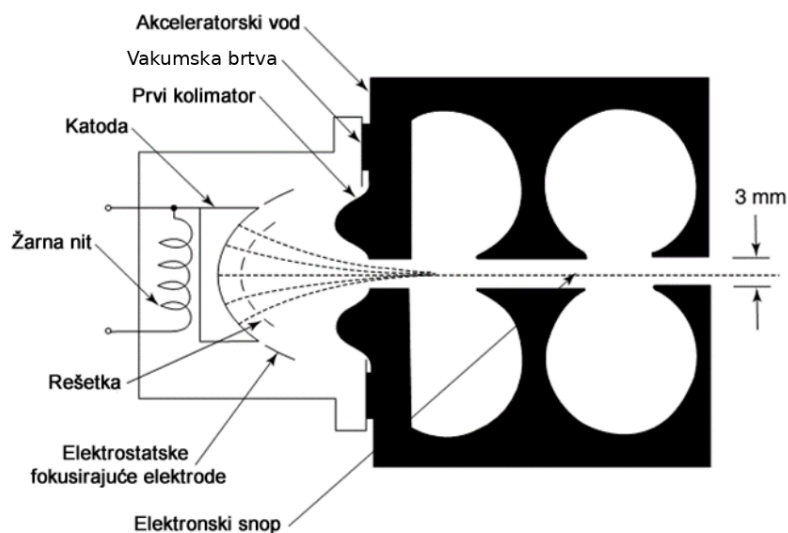
Svrha takvog dizajna je omogućavanje ozračivanja pacijenata iz različitih kutova zbog bitnih kliničkih razloga (2.3).

Sljedeća ključna komponenta je elektronski top (eng. *electron gun*) koji se sastoji od anode, katode i rešetke (2.4). Termoionskom emisijom se elektroni emitiraju iz katode te se ubrzavaju razlikom potencijala između katode i anode. Na anodi se nalazi šupljina za fokusiranje elektrona tako da elektroni, umjesto da pogode anodu, prolaze kroz nju i ulaze u akceleratorску strukturu. Tipična energija tako ubrzanog elektronskog snopa je 10 keV - 30 keV. Rešetka ima funkciju „ventila“, odnosno, ako je navrnut napon negativan u odnosu na katodu, protok elektrona prema anodi je spriječen. Ako na rešetku postavimo pozitivan napon, „ventil“ se otvara i elektroni se mogu kretati k anodi. Rešetkom se može kontrolirati frekvenciju elektronskih pulseva koji ulaze u akceleratorску strukturu. Pulsevi na katodu i rešetku su sinkronizirani s radiofrekventnim signalom oscilatora, odnosno s napojnim signalom PFN-a.

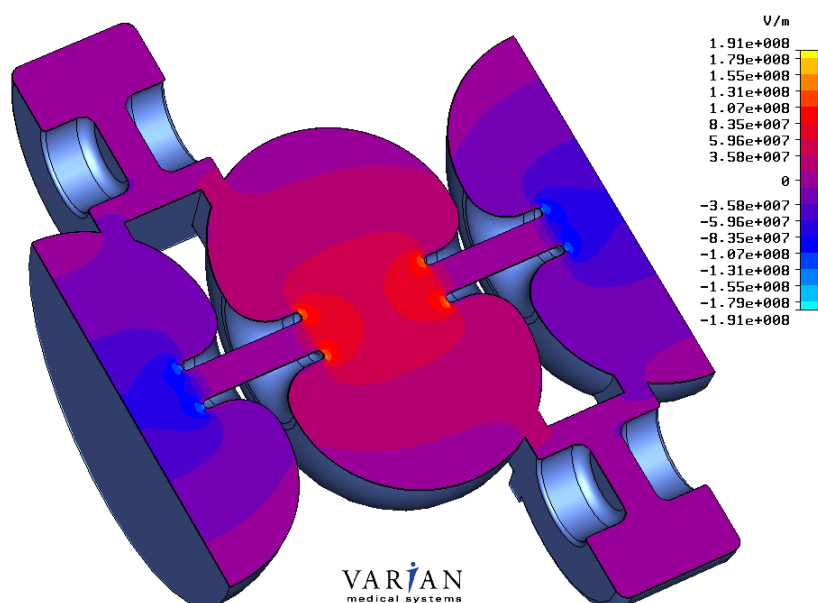
Glavna funkcija ubrzivačke strukture je ubrzavanje snopa elektrona na vrlo visoke energije. Kvalitativno, u glavnoj akceleratorскоj strukturi odvija se proces obrnut onomu u klistronu; tu imamo radiofrekventni val velike snage koji predaje energiju elektronskom snopu. U tu svrhu se koristi valovod sa stojnim valom. Sam valovod je podijeljen dijafragmama na niz rezonantnih šupljina. Svrha dijafragmi je mijenjanje kapaciteta po jedinici duljine, čime se podudara vrijeme potrebno da elektron oputuje iz jedne šupljine u drugu s poluperiodom električnog polja. Akceleratorске šupljine su povezane s tzv. veznim šupljinama (eng. *coupling cavities*) koje su odmaknute od glavne osi strukture, odnosno puta elektronskog snopa (2.5). U veznim šupljinama se nalaze čvorovi stojnog vala u kojima se elektroni ne bi ubrzavali kad bi se te šupljine nalazile na glavnoj osi. Njihovim izdvajanjem izvan glavne osi postiže se učinkovitiji dizajn



Slika 2.3: Fotografija linearnog akceleratora Varian Clinac DMX u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Mostar, pripremljenog za zračenje pacijenta. *Gantry* je zarotiran udesno te se pacijent zrači fotonskim snopom pod kutom. U donjem lijevom kutu konfiguracije se vidi poluvodički detektor na robotskoj ruci koji bilježi intenzitet poprečnog presjeka snopa nakon transmisije kroz pacijenta.



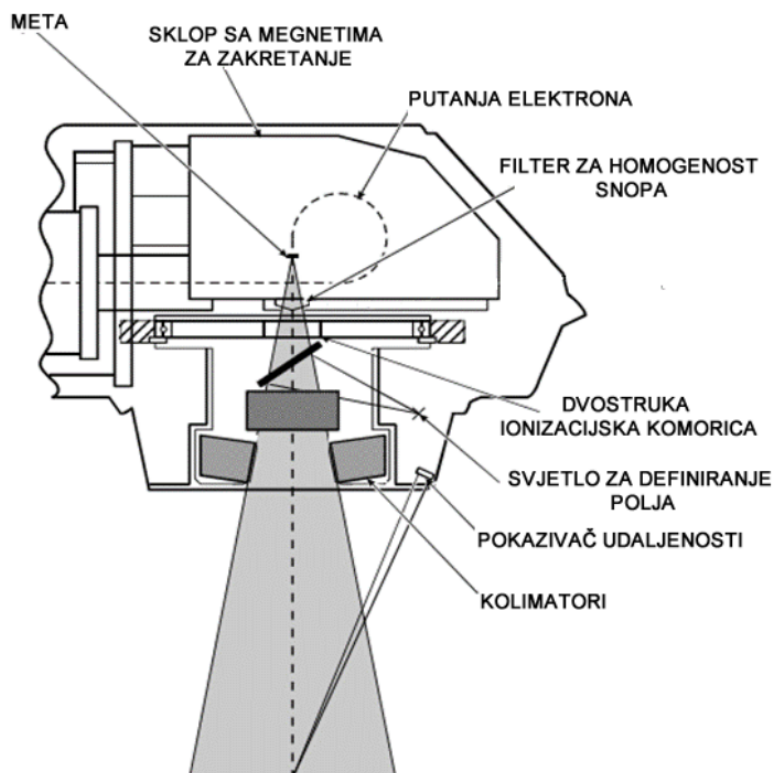
Slika 2.4: Presjek elektronskog topa u akceleratoru Varian Clinac DMX. Preuzeto iz [48] uz dopuštenje Varian Medical Systems.



Slika 2.5: Jakost električnog polja na presjeku dijela akceleratorne strukture. Prikazane su i dvije vezne šupljine. Preuzeto uz dopuštenje Varian Medical Systems.

akceleratorne strukture. Sinkronizacijom okidanja PFN-a, radiofrekventnog oscilatora te elektronskog ubrizgavanja postiže se da elektronski snop bude sinkroniziran sa stojnim valom, što omogućava ubrzanje u svakoj šupljini glavne osi. Također, poluvodički oscilator kontrolira amplitudu stojnog vala povratnom petljom, čime se osigurava stabilnost i reproducibilnost snopa. Elektronski top kontrolira intenzitet snopa kontrolirajući jakost struje na anodi topa.

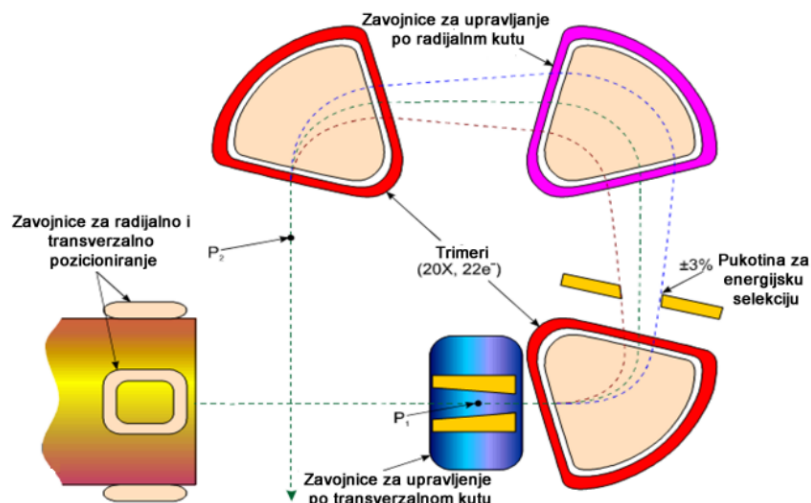
Nakon što napusti glavnu akceleratornu strukturu, ubrzani elektronski snop ulazi u glavu gantryja, čiji je presjek dan na slici 2.6. Nakon ubrzanja snopa kroz akceleratornu strukturu elektronski snop ulazi u glavu *gantryja* u kojoj se provodi energetska filtriranje i fokusiranje snopa, transformacija u rendgensko zračenje te konačna definicija oblika poprečnog presjeka snopa. Da bi se snop mogao klinički koristiti, mora biti unutar uskih tolerancija prema mnogo kriterija, stoga postoji mnoštvo sustava za aktivno upravljanje snopom, a bilo koje uočeno odstupanje aktivira sigurnosne sustave koji isključuju snop. Snop se aktivno održava na glavnoj osi, primjerice, setovima zavojnica za fokusiranje te transverzalno i radijalno pozicioniranje i naganjanje snopa. Nakon geometrijske prilagodbe elektronski snop se zakreće za 270° u sustavu za magnetsko zakretanje, eng. *bending magnets*, koji se sastoji od tri aktivno hlađena DC magnetna. Kombinacijom dvaju magnetna s homogenim te jednog s nehomogenim poljem i primjenom tzv. *trimera* odnosno pukotine koja propušta samo dijelove snopa koji ne odstupaju više $\pm 3\%$ od ciljane energije snopa, generira se relativno intenzivan, akromatski, dugoročno stabilan snop (2.7). Napuštanjem prostora magnetna snop je zakrenut okomito na os akceleratorne strukture i pada na metu (eng. *target*) načinjenu od slitine bakra i volframa. Unutar mete događa se gotovo potpuna konverzija energije upadnog elektronskog snopa u rendgensko (fotonsko) zračenje kroz proces zakočnog zračenja (njem. *bremstrahlung*). Upadni elektron



Slika 2.6: Presjek glave *gantryja* s naznačenim sustavima za konačnu definiciju snopa. Preuzeto iz [48] uz dopuštenje Varian Medical Systems.

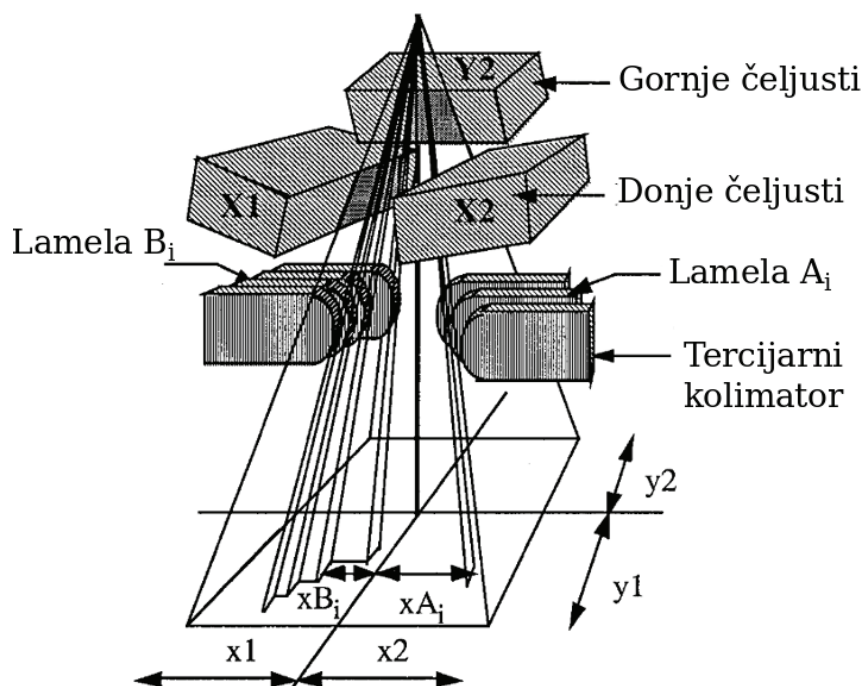
snopa u naletu na neki od atoma mete biva ubrzan u električnom polju jezgre pri čemu emitira elektromagnetsko zračenje na račun vlastite kinetičke energije [49]. Upravo ova volframska meta je smještena na (1000 ± 1) mm udaljenosti od centra rotacije gantryja i promatra se kao točkasti izvor fotonskog zračenja. Prosječan elektron će svu svoju kinetičku energiju izgubiti dominantno procesom zakočnog zračenja uslijed mnogo raspršenja iako je dopušten događaj konverzije ukupne kinetičke energije upadnog elektrona u jednom raspršenju. To znači da će nastali fotonski snop imati kontinuiran spektar s maksimalnom energijom jednakom maksimalnoj kinetičkoj energiji elektrona u upadnom snopu. Spektar generiranog zračenja mora biti unutar odgovarajućih specifikacija da bi bilo dopušteno korištenje u kliničke svrhe [50]. U izlaznom fotonskom snopu javlja se i elektronska kontaminacija, odnosno ulazni elektronski snop koji je značajno atenuiran u intenzitetu te izmijenjenog spektra zbog interakcije s metom [51]. Takva kontaminacija je nepoželjna iz dozimetrijskih razloga te se uklanja dodatnim grafitnom filtrom smještenom iza volframske mete [45, 51]. Ideja je da filter niskog atomskog broja neće bitno utjecati na fotonski snop, ali će apsorbirati elektronsku kontaminaciju drugim procesima osim zakočnog zračenja.

Rubovi nastalog snopa su ograničeni primarnim kolimatorom koji je smješten nakon mete, načinjen od olova, a ima oblik odsječka konusa te određuje najveći mogući kut izlaznog snopa zračenja. Intenzitet kolimiranog fotonskog zračenja u poprečnom presjeku je nehomogen s is-



Slika 2.7: Prikaz sustava vođenja snopa na presjeku glave gantryja. Preuzeto iz [48] uz dopuštenje Varian Medical Systems.

taknutim maksimumom na osi zračenja i naglim padom prema rubu presjeka. Da bi dobili snop koji ima ravnomjeran intenzitet na cijelom presjeku, što je poželjno iz kliničke perspektive, koristi se filtar za homogenost polja, eng. *flattening filter*. Filtar je oblika konusa čija se os podudara sa smjerom snopa. Ta geometrijska konfiguracija pogodna je za diferencijalnu apsorpciju zračenja u ovisnosti od udaljenosti od središnje osi snopa prema rubovima. Na taj se način polje „izravnava” u smislu homogenosti intenziteta presjeka nauštrb gubitku integriranog intenziteta. Pored već spomenutog primarnog kolimatora, unutar glave akceleratora nalazi se i sekundarni kolimator (2.8). Sekundarni kolimator se sastoji od dva para motoriziranih blokova (hrv. čeljusti prema eng. *jaws*) načinjenih od slitine volframa, željeza i nikla, koji se mogu neovisno gibati, a njima se oblikuje izlazni snop tako da ima općenito pravokutni oblik u poprečnom presjeku. Najveća moguća sekundarna kolimacija je 40 cm x 40 cm, a najmanja je 1 cm x 1 cm [47]. Ovdje je važno naglasiti dogovorno pravilo mjerenja veličina i položaja te definiciju pojmova snop, zraka (ionizirajućeg zračenja) i polje. Pod *snopom* se podrazumijeva ekspozicija linearnim akceleratorom pod dobro definiranim uvjetima, kao što su pozicija i kretanja kolimatorskih sustava, vrijeme ekspozicije, kut i rotacija kolimatorskog sustava, *gantryja* i tretmanskog stola. Snop se može logički podijeliti na *zrake*; najmanje uske, disjunktne poddijelove snopa za koje smatramo da mogu imati neovisne intenzitete. Geometrijski, zraka najčešće ima oblik nakošene piramide čiji se vrh podudara s izvorom zračenja, a baza mu je pravokutnik ili kvadrat čiji su bridovi reda veličine 1 mm. Pod pojmom *polje* podrazumijeva se perspektivna projekcija ruba snopa ili zrake na neku površinu, s metom kao točkom očišta. Ukoliko se eksplicitno ne navodi na koju se površinu misli, tada se pretpostavlja skup dogovornih pravila IEC-61217 prema kojoj se položaji ili veličina snopova, zraka ili kolimacijskih elemenata mjere prema perspektivnoj projekciji danog elementa na izoplohu, s metom kao točkom očišta



Slika 2.8: Shematski prikaz oblikovanja snopa sekundarnim i tercijskim kolimatorom. Čeljust Y1 nije prikazana radi jasnoće. Naznačen je koordinatni sustav korišten u ovom radu. Preuzeto iz [51].

[52]. Izoploha je zamišljena ploha koja je okomita na središnju os snopa, udaljena 1000 mm od mete te se rotira zajedno s *gantryjem*. Izocentrom nazivamo točku u prostoru, koja je središte rotacije *gantryja*, a mora se nalaziti na izoplohi s tolerancijom od 1 mm. Koordinatni sustav je takav da je os y paralelna akceleratorском valovodu i orijentirana suprotno od elektronskog toka u valovodu. Os x je orijentirana tako da zajedno s osi y i smjerom snopa kao os z čini lijevi koordinatni sustav (2.8).

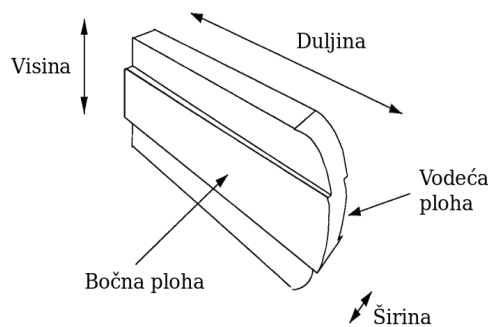
Kod svih novijih medicinskih linearnih akceleratora, osim sekundarnog, postoji i tercijski kolimator smješten iza sekundarnog, a najčešće u izvedbi višelamelarnog kolimatora. Razvoj moderne radioterapije vanjskim snopom je umnogome vezan za razvoj MLC sustava, stoga je potrebno detaljnije razjasniti tehnička svojstva i performanse MLC-a jer one izravno utječu na kvalitetu kliničke primjene [10].

MLC sustav je tercijski kolimator koji se sastoji od dvije suprotno postavljene grupe lamela. Varian Clinac DMX je opremljen s Millennium M80 MLC-om koji ima osamdeset lamela podijeljenih u dvije grupe (eng. *banks*) koje se označavaju slovima A i B.

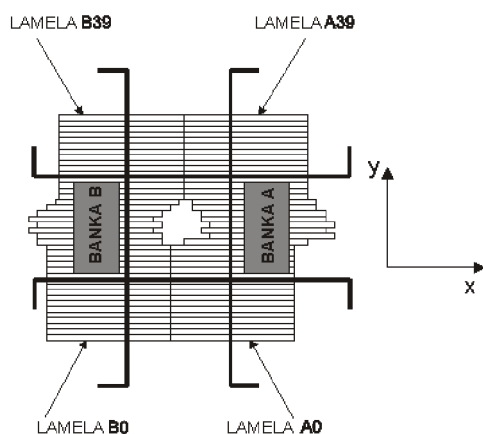
Svaka grupa je montirana na vlastitom nosivom elementu (eng. *carriage*), koji se može gibati neovisno o lamelama, nosivom elementu suprotne grupe ili o položaju čeljusti [46]. Na slici (2.8) je prikazana konvencija označavanja položaja pojedinih lamela, u skladu sa standardom IEC-61217 [53]. Sama lamela je ploča približnih dimenzija 5 mm x 60 mm x 130 mm, a napravljene su od slitine volframa, željeza i nikla [46]. Jedna lamela u perspektivnoj projekciji



(a) Fotografija jedne lamele MLC-a.



(b) Nazivi ploha lamele.



(c) Prikaz tipične kolimacije snopa u perspektivnoj projekciji iz izvora kao točke očišta. Konvencionalno, prikazuje se na način da smjer $+y$ pokazuje prema elektronskom topu. Četiri čeljusti definiraju općenito pravokutni otvor, dok lamele MLC-a dodatno kolimiraju snop i konačno ga definiraju u poprečnom presjeku kao nepravilan, vremenski promjenjiv, ortogonalni poligon. Po potrebi, cijeli prikazani sustav kolimacije se može i rotirati $\pm 165^\circ$ u odnosu na prikazano.

Slika 2.9: Prikaz jedne lamele, dogovorni nazivi dijelova lamele, te perspektivni prikaz tercijarnog kolimatora.

izgleda kao vitak, izdužen pravokutnik. Kada govorimo o plohama i dimenzijama jedne lamele MLC-a, koristi se konvencija opisana u [53]. Duljina lamele je dimenzija lamele okomita na snop, a paralelna smjeru gibanja lamele. Visina lamele je dimenzija lamele paralelna snopu, a okomita na smjer gibanja lamele. Širina lamele je dimenzija lamele okomita i na snop i na smjer gibanja lamele. Bočna ploha je u kontaktu s bočnom plohom susjedne lamele, a vodeća ploha je ona ploha koja je sučelice vodećoj plohi odgovarajuće lamele nasuprotne grupe. Širina projekcije lamele u izoplohi iznosi 1 cm. Svaka lamela je motorizirana i može se kretati neovisno o ostalim lamelama duž svoje najduže stranice.

Da bi se MLC ispravno računalno modelirao, potrebna su točna mjerenja niza dozimetrijskih parametara. Kao najvažniji se izdvaja transmisijski koeficijent, odnosno omjer ulaznog i izlaznog intenziteta zrake ionizirajućeg zračenja koja upada na gornju, a izlazi na donju površinu lamele. Tipičan iznos transmisijskog koeficijenta je reda veličine 10^{-2} , što je prihvatljivo za kliničku upotrebu. Važnu ulogu ima interlamelarno zračenje, odnosno zračenje koje prolazi spojem dviju susjednih lamela. Ovisno o izvedbi MLC-a, ono je tipično 5-10 puta intenzivnije od transmisijskog zračenja. Treći važan problem je oblik vodeće plohe lamele te kako ona utječe na polusjenu lamele. Razni proizvođači su ponudili razna rješenja problema polusjene, pa tako imamo jednostruko i dvostruko fokusirane lamele te lamele čije su vodilice kretanja

zakrivljene s ciljem minimiziranja polusjene. Za ostvarivanje preciznog terapijskog zračenja, kakvo je predstavljeno u ovom radu, sve navedene pojave i implementacije rješenja se moraju pažljivo modelirati, o čemu će biti više riječi u sljedećem potpoglavlju.

Također, važno je naglasiti da se sustavi sekundarnog i tercijarnog kolimatora mogu isključivo zajednički rotirati oko središnje osi snopa, do 165° u oba smjera, kako je i prikazano na slici (2.9c).

Kada se govori o kolimacijskim sustavima na medicinskim linearnim akceleratorima, ključan je problem transmisijaska polusjena uzrokovana prolaskom snopa zračenja samo kroz dio kolimatora. Dva su pristupa rješavanju ovog problema. Prvi je da kolimatorski blokovi imaju ravnu vodeću plohu te se pomiču naprijed i nazad po odgovarajućem luku kružnice, tako da je rub polja uvijek paralelan s rubom kolimatora. Drugi je pristup da imaju zaobljenu vodeću plohu kolimatora, ali su vodilice kojima se giba kolimator ravne. Pristup s ravnom vodilicom je iskorišten za izvedbu tercijarnog, višelamelarnog kolimatora, uz nešto širu polusjenu, ali uz jednostavniju i robusniju izvedbu kolimatorskog sustava, dok su sekundarni kolimatori linearnog akceleratora Varian Clinac DMX izvedeni sa kružnim vodilicama, što pruža prednost oštrijeg ruba snopa zračenja nauštrb kompleksnosti izrade. Zaobljeni rub osigurava da je ta polusjena uvijek podjednake veličine, a transmisija kroz kolimator je manja od 1% [47].

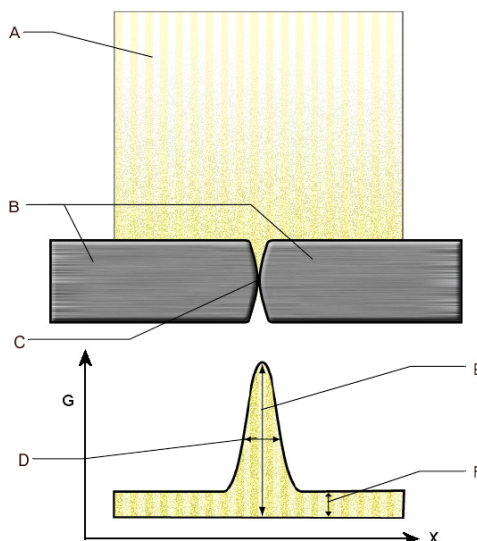
Sljedeći ključni uređaj je EPID (eng. *electronic portal imaging device*). EPID je generički naziv za pločasti poluvodički detektor ionizirajućeg zračenja koji je montiran na linearni akcelerator preko robotskog nosača koji ga može postaviti na udaljenost od 100 cm - 160 cm od izvora zračenja, okomito na smjer snopa [54]. Točnost pozicioniranja samog detektora je 1 mm [54]. Originalna svrha EPID-a je oslikavanje u svrhu verifikacije točnog pozicioniranja pacijenta. U modernoj radioterapiji ulogu verifikacije pozicioniranja je preuzeo namjenski kilovoltadžni uređaj za oslikavanje, a EPID se primarno koristi u dozimetriji. Prije zračenja pacijenta cijeli se plan izvede tako što se snopovi mjere EPID-om. To je vrlo moćan postupak kontrole kvalitete rada jer uspoređuje predikcije računalnih modela sa stvarnom izvedbom na linearnom akceleratoru. Model EPID instaliran na Clinac DMX-u je aS500, proizvođača Varian Medical Systems. Detektor ima razlučivost od 512 px x 384 px s gustoćom od 0,784 mm/px, što daje ukupnu aktivnu površinu od ~ 40 cm x 30 cm [55]. Pločasti detektor je građen slojevito, tako da snop prvo pada na 1,0 mm debelu bakrenu ploču koja prekriva čitav detektor. Svrha ploče je da u interakciji s upadnim fotonskim zračenjem osigura emisiju mnoštva sekundarnih elektrona. Sljedeći sloj je načinjen od dopiranog gadolinijevog oksisulfata ($Gd_2O_2S:Te$) debljine 0,34 mm. U tom sloju se odvija generacija vidljivih ili skoro vidljivih fotona koji se naposljetku detektiraju u trećem sloju, odnosno tranzistorskom filmu načinjenom od amorfnog silicija [54]. Sustav za prikupljanje signala IAS2 može očitavati izlaz iz tranzistorskog sloja brzinom od 15 fps 15 fps [55]. Pozitivna strana ovako dizajniranog dozimetra je olakšan rad s integriranim rješenjem te linearan odaziv na brzinu doze. Negativne strane su mogućnost saturacije zbog niske brzine

očitanja tranzistorske mreže, zatim potencijalni artefakti od signal prethodnih ozračenja, tzv. *ghosting* te postojanja pojave tzv. eng. *deadtime*, odnosno vremenskog udjela od oko 2% u kojem uređaj nije u mogućnosti očitati ulazni signal [56]. Usprkos tim ograničenjima, pažljivo korišten - ovako građen EPID je pouzdan i robustan instrument koji pruža glavni eksperimentalni uvid u ovom radu.

Naposljetku, potrebno je uvesti mjernu jedinicu tzv. monitorsku jedinicu (eng. *monitor unit* - MU). Monitorska jedinica je diskretna, tehnička jedinica mjere rada linearnog akceleratora. Domena su joj prirodni brojevi, a jedna monitorska jedinica je osnovni, najkraći ciklus generacije ionizirajućeg zračenja koji linearni akcelerator ostvaruje. Bitan element svakog snopa je broj monitorskih jedinica. Brzina monitorskih jedinica je još jedno takvo obilježje, a karakteristična brzina je 100 MU/min - 1000 MU/min. Jedna od bitnih kalibracija linearnog akceleratora je povezivanje broja monitorskih jedinica s apsorbiranom dozom pod standardiziranim uvjetima. Postoji više standardiziranih kalibracija, a ona korištena u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Mostar je prema tehničkoj specifikaciji Međunarodne agencije za atomsku energiju TRS-398 [57]. Pojednostavljeno, neka je snop kolimiran isključivo čeljustima na veličinu polja 10 cm x 10 cm i okomito usmjeren na polubeskonačan sloj kemijski čiste vode te neka je udaljenost površine vode od izvora 100 cm. Tada se linearni akcelerator kalibrira tako da jedna monitorska jedinica (1 MU) daje $(1,000 \pm 0,005)$ cGy apsorbirane doze u točki na središnjoj osi snopa gdje je doza maksimalna. Tipično, za 6MV snop, kakav je korišten u ovom radu, točka maksimuma doze se nalazi na dubini³ od $(1,6 \pm 0,15)$ g · cm⁻². Takva konfiguracija snopa se naziva kalibracijskom konfiguracijom.

Sažeto, u ovom potpoglavlju je opisan rad temeljnih sustava medicinskog linearnog akceleratora Varian Clinac DMX. Opisana konstrukcija omogućava da se izvor tvrdog rendgenskog zračenja odgovarajućeg spektra može kretati po kružnici polumjera 1000 mm koja je fiksirana u prostoru. Kut između izvora i vertikalne osi nazivamo kut *gantryja*. Središnja os snopa prolazi kroz izvor i središte kružnice, a smjer je uvijek prema središtu kružnice kojeg nazivamo izocentar. Poprečni presjek snopa je ortogonalni poligon, a oblik poprečnog presjeka se može mijenjati za vrijeme ekspozicije, ovisno o položajima lamela MLC-a. Snop se također može zarotirati oko vlastite središnje osi, što se naziva kolimatorskom rotacijom, a kut te rotacije je konstantan za vrijeme ekspozicije i naziva se kutom kolimatora.

³Dubine u dokumentu TRS-398 se izražavaju u g · cm⁻² tako da se geometrija može definirati i u drugim, vodi ekvivalentnim, medijima čije su gustoće različite od gustoće vode.



Slika 2.10: Shematski prikaz koncepta dozimetrijskog procjepa lamele. Detalji i oznake na slici opisani u tekstu. Preuzeto iz [60] uz dopuštenje Varian Medical Systems.

2.3 Upotreba Monte Carlo simulacija za modeliranje glave linearnog akceleratora i eksperimentalna provjera

Niz publikacija naglašavaju važnost kontrole kvalitete rada MLC-a za uspješnu primjenu moderne radioterapije, s posebnim naglaskom na točnost pozicioniranja i geometriju polusjene lamela, brzinu gibanja te razne parametre koji se koriste kod računalnog modeliranja [58, 59].

Za potrebe razvoja softvera XMLC koji implementira metodu moduliranja snopa predstavljenu u ovom radu, potrebno je ocijeniti spomenuti niz dozimetrijskih parametara za MLC kolimator Millennium M80 kakav je instaliran na korištenom linearnom akceleratoru. Prvi takav parametar je transmisijski koeficijent lamele (LTF - eng. *leaf transmission factor*). To je množitelj smanjenja doze ulaznog i izlaznog zrake koja u potpunosti prolazi visinom jedne lamele. Red veličine LTF jeste 10^{-2} što je dovoljno dobro za kliničku primjenu, ali za potrebe ovog rada se mora preciznije odrediti. Sljedeći parametar je množitelj interlamelarno zračenje (ILL - eng. *inter-lamellar leakage*), odnosno zračenje koje prolazi spojem dviju susjednih lamela. Iako se lamele režu vrlo precizno, takav spoj ipak dozvoljava do deset puta veću transmisiju nego kroz samu lamelu. Da bi se interlamelarno zračenje potisnulo, lamele se dizajniraju s posebnim hrptima i utorima tako da spoj susjednih lamela nije ravna ploha (2.9b). Međutim, takva rješenja stvaraju probleme kada je lamela isturena jer ti mehanički elementi perturbiraju zračenje neposredno uz bočne plohe što se manifestira kao proširenjem geometrijske polusjene, što je tzv. efekt hrpta i utora (TNG - eng. *tongue and groove effect*) [61]. Takvo proširenje je modelirano u predstavljenom radu i također ga je potrebno odrediti.

Konačno, kao jedan od najvažnijih parametara je dozimetrijski procjep lamela (DLG - eng. *dosimetric leaf gap*), koji je zorno prikazan i objašnjen na bokocrtnoj 2.10. Kako je i ranije

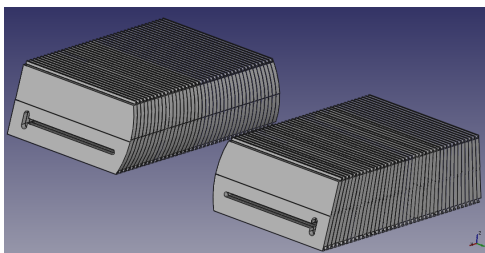
nošću emisije fluorescentnih elektrona i produkciju parova masenih čestica [63]. Sama simulacija je uključivala stožasti snop ionizirajućeg zračenja energije 6 MV, dva para sekundarnih kolimatora i tercijarni kolimator, odnosno MLC. Spektar snopa za ovaj rad je preuzet iz ranije objavljenih radova [64, 65]. Eksperimentalno, spektar korištenog snopa se ne verificira izravno, već mjerenjem krivulje relativne apsorbirane doze u vodi duž središnje osi snopa (PDD - eng. *percentage depth dose*), što je standardni postupak kontrole kvalitete rada linearnog akceleratora [59].

Rezultati takve kontrole kvalitete na korištenom linearnom akceleratoru zadovoljavaju specifikacije proizvođača linearnog akceleratora [46]. Geometrija uvezenih 3D modela su tijela ograničena plohama drugog reda. Za svako tijelo je definirana masena gustoća i kemijski sastav kao homogena smjesa elementarnih komponenti. Kemijskim sastavom sekundarnih kolimatora i lamela dominira volfram uz primjese željeza i nikla koji poboljšavaju mehanička svojstva i omogućavaju jednostavniju strojnu obradu [53].

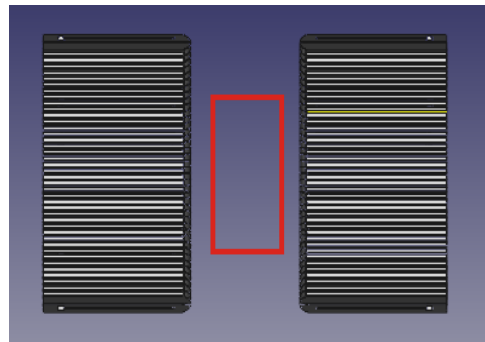
Izvedene su tri Monte Carlo simulacije s različitim konfiguracijama lamela. Prva simulacija predstavlja snop kolimiran samo sekundarnim kolimatorima, odnosno pravokutnim poljem. Obje lamelarne grupe su u potpunosti izvučene te ne sudjeluju u kolimaciji snopa (2.12b). Druga simulacija je rađena s identičnom sekundarnom kolimacijom, ali sa samo jednom lamelom koja je potpuno uvučena u polje te je podvučena ispod nasuprotne čeljusti (2.12c). Treća simulacija također ima istu sekundarnu kolimaciju, a cijelo polje sekundarnog kolimatora je dodatno kolimirano svim lamelama jedne grupe (2.12d). Na udaljenosti od 104,9 mm, okomito na primarni snop, nalazi se 1 mm debeo sloj bakra.

Informacije o dozi i spektru se prikupljaju na kvadratnoj rešetki brida 1,25 mm koja je smještena na donjoj plohi bakrenog sloja. Ovakav postav simulira realnu konfiguraciju EPID-a, na kojem će se napraviti mjerenja kolimacija kakve su postavljene u simulacijama. Treba naglasiti da nije moguće odrediti parametar DLG koristeći Monte Carlo simulaciju. Razlozi su duboko tehničke prirode, a pojednostavljeno - DLG jako ovisi o sustavu za kalibraciju položaja lamela koji je integriran u linearni akcelerator te može biti dozimetrijski relevantno različit, čak i kod identičnih modela MLC-a i linearnog akceleratora [66]. Stoga će se rezultati ovih simulacija popratiti mjerenjem opisanih parametara s dvije neovisne eksperimentalne metode. U principu, svaki od parametara ILL, TNG, LTF i DLG se mogu izmjeriti EPID-om. Sve kolimacije snopa i geometrija problema kakvi su modelirani mogu se izvesti i na linearnom akceleratoru. Da bi se EPID mogao koristiti u dozimetrijske svrhe, mora biti odgovarajuće kalibriran, što je izvedeno prema protokolu proizvođača linearnog akceleratora [55]. Određivanje parametara LTF, ILL i TNG je relativno jednostavno, a izvodi se uspoređivanjem zapisa oslikavanja snopa za različite konfiguracije kolimacije i elementarnom statistikom. Određivanje parametra DLG je nešto složenije i izvodi se prema protokolu u objavljenoj literaturi [67].

Nadalje, parametri LTF i DLG se mogu izmjeriti i cilindričnom ionizacijskom komoricom



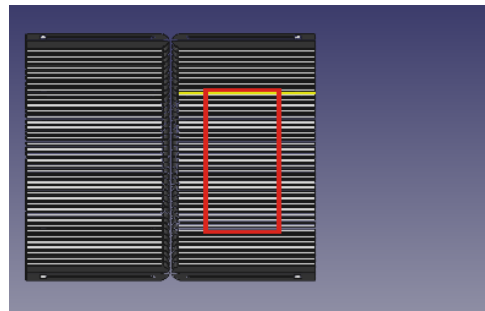
(a) Tercijarni kolimator u Monte Carlo simulaciji. Čeljusti nisu prikazane radi jasnoće.



(b) Simulacija snopa koji nije kolimiran MLC-om.



(c) Simulacija jedne lamele u polju. Ona se koristi za određivanje profila zračenja te parametrizaciju efekta utora i hrpta.



(d) Polje potpuno zatvoreno lamelama MLC-a. Iz ove simulacije se određuju faktori transmisije i interlamelarnog zračenja, te transmisijski spektar.

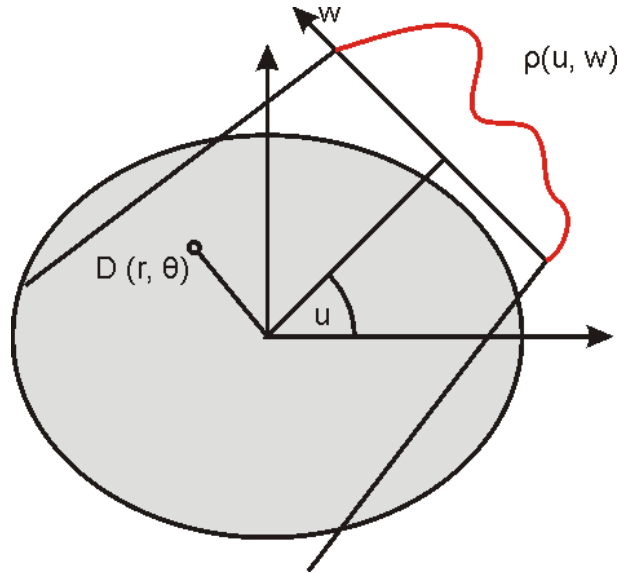
Slika 2.12: Prikaz terciarnog kolimatora, te ključnih Monte Carlo simulacija iz perspektive snopa. Crveni pravokutnik označava sekundarnu kolimaciju.

te time provjeriti iznose određene EPID-om, neovisnom eksperimentalnom metodom [60]. Cilindrična ionizacijska komorica je dozimetrijski instrument, a korišteni model je PTW Semiflex 31010, aktivnog volumena $0,125 \text{ cm}^3$. Princip rada komorice je relativno jednostavan - aktivni volumen je ispunjen ambijentalnim zrakom i sadrži anodu i katodu na kojima je narinut napon. Izlaganjem aktivnog volumena ionizirajućem zračenju, električna vodljivost zraka se mijenja ovisno o brzini depozicije doze te se mjerenjem jakosti struje osjetljivim elektrometrima ta brzina doze može i odrediti [66]. Komorice su najčešće kalibrirane da mjere apsorbiranu dozu u vodi D_W . Doza u vodi se definira kao srednja energija $\bar{\epsilon}$ apsorbirana u masi m kemijski čiste vode konačnog volumena V putem ionizirajućeg zračenja. Srednja energija $\bar{\epsilon}$ je razlika suma energija svih upadnih i izlaznih čestica iz danog volumena V [68]. Parametri ILL i TNG se ne mogu pouzdano odrediti ionizacijskom komoricom iz dva povezana razloga. Obje pojave koje se tako žele parametrizirati javljaju se u vrlo uskom sloju u prostoru. Debljina takvog sloja je manja od najmanje dimenzije aktivnog volumena komorice, zbog čega bi se u obzir morali uzeti učinci parcijalnog ozračenja, što je vrlo netrivialno za izračunavanje. Zbog toga bi netočnosti položaja komorice dominirale u pogreški mjerenja.

2.4 Upotreba Monte Carlo simulacija za modeliranje međudjelovanja akceleratoranskog snopa i pacijenta

Problem planiranja zračenja je korisno promatrati kao odnos dviju veličina - svojstava vanjskog snopa i raspodjele apsorbirane doze u ozračenom volumenu. Te dvije veličine su povezane relacijskim operatorom \mathcal{D} , kojim se određuje raspodjela doze iz karakteristika snopa. \mathcal{D} sadrži svo relevantno fizikalno znanje o odnosu tih veličina pod zadanim uvjetima [19]. Obzirom da je raspodjela doze u ozračenom volumenu ono što je klinički bitno, planiranje se u začetcima računalno potpomognute radioterapije svodilo na manualno iteriranje temeljeno na iskustvu - metodom pokušaja i promašaja. Obzirom da je jasno koliko taj pristup ovisi o iskustvu i znanju medicinskog fizičara - planera, brzo je shvaćeno da bi bilo vrlo korisno postupak planiranja matematički definirati kao inverzni problem i riješiti ga na sistematičan način [69].

Ideja tog pristupa je definirati inverz operatora \mathcal{D}^{-1} tako da možemo zadati željene parametre raspodjele apsorbirane doze i izvesti karakteristike ulaznog snopa. Dva su pristupa tom problemu, a ovaj rad se razvija na temelju rada Censora i Unkelbacha i detaljnije je opisan u narednom potpoglavlju [19]. Prvi pristup je definiranje operatora \mathcal{D} kao matematičke transformacije koju se analitički invertira da bi se riješio problem. Neka je $D(r, \theta)$ realna, nenegativna funkcija položaja na presjeku Ω . Fizikalno značenje te funkcije je prostorna raspodjela apsorbirane doze. Neka je zraka ionizirajućeg zračenja usmjerena od izvora k ozračenom volumenu, parametrizirana s u i w . Realna, nenegativna funkcija $\rho(u, w)$ daje intenzitet zračenja upadnog snopa na presjeku Ω .



Slika 2.13: Tomografski presjek Ω sa snopom intenziteta $\rho(u, w)$.

Tražena formulacija inverznog problema bi tada bila zadana sa:

$$\rho(u, w) = \mathcal{D}^{-1} [D(r, \theta)]. \quad (2.1)$$

Za razliku od računalne tomografije, ne postoji realistično adekvatna analitička reprezentacija operatora doze \mathcal{D} koja bi omogućila korištenje izraza (2.1). Iako su elementarna međudjelovanja fotonskog snopa i materije ozračenog volumena poznata, problem je prekompleksan zbog međusobnog utjecaja fotonskog i elektronskog toka, za razliku od tomografije gdje je samo atenuacija fotonskog snopa relevantan fizikalni proces [19]. Stoga, potreban je algebarski pristup s punom diskretizacijom problema. Presjek Ω ozračenog volumena se podijeli na rešetku s J dijelova određenim veličinama radijusa i kuta r_j, θ_j . Doza na danoj točki je

$$D_j[\rho(u, w)] = [\mathcal{D}\rho](r_j, \theta_j), \quad (2.2)$$

a D_j nazivamo dozni funkcional koji djeluje na intenzitet upadnog snopa ρ koji se također diskretizira tako da se opsezi $0 < u < 2\pi, -W < w < W$ predstavljaju konačnim skupom točaka $(u_i, w_i)_{i=1, \dots, I}$. Tada, možemo definirati diskretnu funkciju intenziteta zračenja $\hat{\rho}$ koja rješava inverzni problem

$$\hat{\rho} = \sum_{i=1}^I x_i \sigma_i(u, w), \quad (2.3)$$

gdje $\sigma_i(u, w)$ definira jednu zraku snopa zračenja, koja se u prvoj aproksimaciji može defi-

nirati kao

$$\sigma_i(u, w) = \begin{cases} 1 & u = u_i \wedge w_i - \Delta w/2 < w < w_i + \Delta w/2 \\ 0 & \end{cases} \quad (2.4)$$

uz Δw_i kao kut divergencije zrake i . Fizikalno, koeficijenti x_i predstavljaju intenzitete pojedinih zraka.

Naposljetku, potrebno je pretpostaviti da su dozni funkcionali \mathcal{D}_i linearni i neprekidni. Te tvrdnje nisu matematički dokazane jer niti \mathcal{D} niti \mathcal{D}_i nisu dostupni u analitičkoj formi, ali ih je razumno pretpostaviti obzirom na fizikalni kontekst. Koristeći linearnost i neprekidnost, može se pisati

$$\mathcal{D}_j[\rho] \approx \mathcal{D}_j[\hat{\rho}] = \sum_{i=1}^I x_i \mathcal{D}_j[\sigma_i]. \quad (2.5)$$

Izraz (2.5) je važna aproksimacija iz više aspekata. Fizikalno, ona govori da je doza u nekoj točki približno jednaka sumi doprinosa od svake zrake zasebno. Strogo gledano, to nije točno jer međusobni utjecaj zraka postoji, napose elektronski mlazovi pojedinih zraka će utjecati jedan na drugi, no ne u takvoj mjeri da značajno promjeni ukupnu sumu doze [10]. Matematički, takva forma omogućava da se ovaj problem postavi kao problem linearne optimizacije prezadanog sustava linearnih jednadžbi. Iako je takva forma poželjna jer je to istražen problem za kojeg je razvijeno mnoštvo tehnika, rezultat Monte Carlo simulacije (MCS) bi bio linearni sustav kojeg ne bi bilo praktično optimizirati čak ni na modernim računalnim radnim stanicama. Problem leži u stohastičkoj prirodi MCS gdje u elektronskom mlazu uvijek ima mali broj “odbjeglih” nabijenih čestica koji ostvaruju jako male doprinose velike varijance u točkama ozračenog volumena koje su jako daleko od primarne zrake. Stoga se uvodi još jedna aproksimacija, a ta je da se zanemaruju daleki, statistički i magnitudom neznčajni, doprinosi “dalekih” točaka. Relevantna veličina je očekivani doseg lateralno raspršenih elektrona, koji za 6 MV snop iznosi $\sim 12,5$ mm [51]. Stoga, u ovom proračunu je postavljena doseg (eng. *cut-off*) od 20 mm, odnosno zrake ne doprinose točkama koje su udaljene od granice zrake za više od tog iznosa. Time se ostvaruje i numerička prednost gdje se linearni operator u bazi σ_i može predstaviti kao rijetko popunjena matrica - matrica kojoj je većina elemenata jednaka nuli. Neposredna korist je višestruko ubrzanje rješavanja ovog problema i smanjenje potrebne radne memorije na računalu.

Konačno, problem je postavljen u algebarskoj formi:

$$\mathbf{A}_{ij} = \mathcal{D}_j[\sigma_i] \quad (2.6)$$

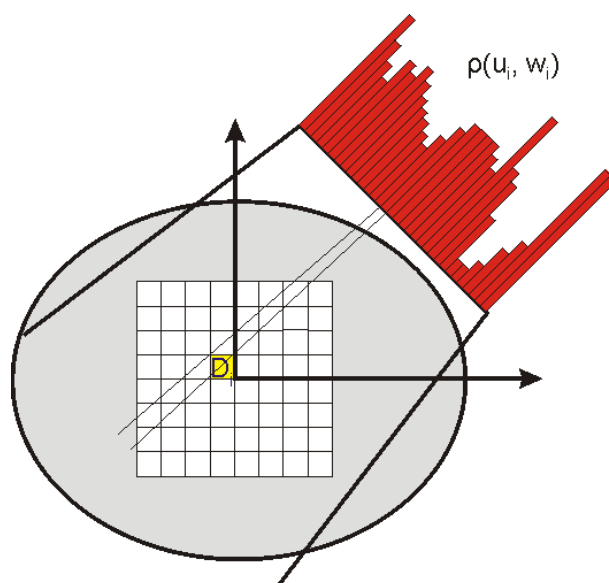
gdje je \mathbf{A}_{ij} doprinos apsorbiranoj dozi u j -toj točki ozračenog volumena po jedinici intenziteta odgovarajuće normirane i -te zrake. Iz relacija (2.3) i (2.4) može se formalno definirati

vektor intenziteta zračenja $\mathbf{x} = (x_i)$; $i = 1 - I$ u I -dimenzionalnom vektorskom prostoru gdje će svaki vektor čiji su svi koeficijenti u bazi σ_i nenegativni jednoznačno definirati fizikalno smislen snop zračenja. Uz definiciju vektora $\mathbf{b} = (b_j)$; $j = 1 - J$ koji sadrži prostornu raspodjelu apsorbirane doze, problem se svodi na sustav linearnih jednačbi s J jednačbi i I nezavisnih varijabli

$$\mathbf{A} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{b} \quad ; \quad x_i > 0 \quad (2.7)$$

Implementacija opisanog algoritma za izračun apsorbirane doze je izvedena u MatRad-u, software otvorenog koda napisanog u programskom paketu MatLab [70, 71]. Prvi korak u primjeni algoritma je definicija ozračenog volumena. Tomografski zapisi u ovom radu su načinjeni na CT uređaju General Electric LightSpeed RT, u helikalnom načinu rada s debljinom sloja od 1,25 mm. Rezultat tomografskog oslikavanja jesu plošni presjeci prostorne raspodjele radioopaciteta. Svi zapisi su uvezeni u MatRad, te interpolirani na kubičnu rešetku brida 3 mm kao priprema za izračun apsorbirane doze za svaki čvor rešetke. Važno je naglasiti da se iz tomografskog zapisa ne može dobiti potpuni opis (stehiometrijski sastav, masene gustoće, točna geometrija) kakav je nužan za MCNP. Moguća su dva pristupa; prvi, da se koristi šesnaest grupa u koje se podijeli 106 kemijskih spojeva koji dominantno grade ljudsko tijelo, a za koje su temeljito izračunati parametri međudjelovanja s fotonima, elektronima, protonima i neutronima [72]. Uvjet definiranja grupa jeste da se linearni maseni atenuacijski koeficijent, te masena zaustavna moć za bilo koja dva materijala u istoj grupi ne razlikuju za više od 1% [73]. Drugi, ovdje korišteni pristup, jeste da se iz radioopaciteta aproksimativno procjenjuju zaustavna moć i raspršena snaga za potrebe računanja elektronskog transporta, odnosno očitava se linearni atenuacijski koeficijent za fotonski transport kao neprekidna funkcije energije. Time je pripremljena diskretna rešetka volumena ozračivanja. Na svaki tako pripremljen tomografski zapis ispitne skupine primijenjen je identičan predložak terapijskog plana. Taj plan sadrži pet snopova, s ekvidistantnim kutovima *gantrya* (0° , 72° , 144° , 216° , 288° prema IEC61217 konvenciji) [52]. Korišten snop je 6 MV, a spektar snopa u simulaciji je preuzet iz objavljenih radova na tu temu [64, 65]. Važno je za napomenut da je VMC++ dopušta proizvoljan spektar snopa što će se iskoristiti u idućim poglavljima za određene provjere.

Orijentacija pacijenta je tzv. *head-first supine* položaju, odnosno smjer glava-stopala se podudara sa smjerom elektronski top - meta, s licem prema gore. Prostorno, pozicioniran je tako da se izocentar akceleratora nalazi na aksijalnoj plohi koja je podjednako udaljena od točaka PTV-a najdalje udaljenim u kaudalnom odnosno kranijalnom smjeru. U toj plohi, izocentar je smješten na plohi simetrije tijela pacijenta, a u anteriorno-posteriornom smjeru se uvijek smješta na pola udaljenosti između kralježnične moždine i najbližeg ruba PTV-a. U kliničkim uvjetima, plan su uvijek prilagođava specifičnostima pacijenta radi pronalaženja optimalnog rješenja. Međutim, u ovom radu se uspoređuju simulacije tehnika *modulacije snopa* XMLC-a



Slika 2.14: Tomografski presjek Ω nakon diskretizacije problema.

i standardne IMRT tehnike zračenja, a ne samog planiranja stoga je za realističnu usporedbu bitno da metode planiranja i optimiziranja ne favoriziraju *a priori* niti jednu od tih tehnika.

Polje svakog snopa je veličine 40 cm x 40 cm koje je nadalje podijeljeno kvadratnom rešetkom rezolucije 160 x 160 što definira polja 25.600 pojedinačnih zraka, odnosno polje svake zrake je kvadrat brida 2,5 mm. Time je diskretizirana i svaka od upadnih zraka u smislu jednadžbe (2.3).

U svrhu samog izračuna apsorbirane doze koristi se MCS implementirana algoritmom Voxel Monte Carlo (VMC++), reimplementaciji u programskom jeziku C++ fotonskog Monte Carlo algoritma fotonskog (XVMC) s dorađenim elektronskim transportom [74, 75]. VMC++ je odabran jer je to MCS namijenjen radioterapiji, odnosno za brzi izračun apsorbirane doze. Za razliku od MCNP paketa korištenog u prethodnom poglavlju, VMC++ unosi brojna pojednostavljena fizikalnih međudjelovanja fotonsko-elektronskog mlaza uz pretpostavke o energiji upadnog fotonskog snopa i biogenom kemijskom sastavu mete, te naprednih statističkih tehnika potiskivanja varijance. Usprkos mnogim pojednostavljenjima u odnosu na temeljitu simulaciju kakvu bi pružio MCNP, VMC++ je usporedivo precizan i točan, ali mnogostruko brži [76]. Točnost algoritma VMC++ je posebno izražena kada se uspoređuje s algoritmima u kliničkoj primjeni [77].

Od fizikalnih interakcija, modelirane su samo one koje imaju značajan ukupni udarni presjek na opisanom režimu. Modeliranje fotonskog mlaza je detaljnije opisano u literaturi, a uzima u obzir Comptonovo raspršenje i produkciju elektron-pozitron para [75]. Putanja jednog fotona se modelira kao niz dužina čije su duljine z određene stohastičkom raspodjelom $P(z)$ koja daje vjerojatnost da je duljina slobodnog puta fotona manja od z .

$$P(z) = 1 - e^{-\mu(\rho, E)z}. \quad (2.8)$$

Ukupni atenuacijski koeficijent $\mu(\rho, E)$ o kojem ovisi stohastički slobodni put se razdvaja u Comptonov i par-produkcijski atenuacijski koeficijent, koji ovise o elektronskim i masenim gustoćama medija.

$$\begin{aligned} \mu_C(\rho, E) &= \mu_C^w(E) \frac{n_e(\rho)}{n_e^w} \\ \mu_P(\rho, E) &= \mu_P^w(E) f_r(\rho) \frac{\rho}{\rho_w}. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Ako se definira efektivna udaljenost $z^{eff}(E)$,

$$z^{eff}(E) = \sum \left(\mu_C^w(E) \frac{n_e(\rho)}{n_e^w} + \mu_P^w(E) f_r(\rho) \frac{\rho}{\rho_w} \right) z \quad (2.10)$$

uz ($\mu^w(E) = \mu_C^w(E) + \mu_P^w(E)$) kao totalni atenuacijski koeficijent u vodi, tada jednadžbu (2.8) možemo pisati kao:

$$P(z^{eff}) = 1 - e^{-\mu^w(E)z^{eff}(E)}. \quad (2.11)$$

Vrijednost z^{eff} ovisi o gustoćama svakog voksela na put fotona i određuje se iz geometrije modelirane putanje. Za zadanu energiju E , z^{eff} se nasumično uzorkuje iz raspodjele:

$$z^{eff}(E) = -\frac{1}{\mu^w(E)} \ln(\zeta), \quad (2.12)$$

gdje je ζ uzorkovana iz homogene raspodjele na intervalu $[0,1]$, čime se određuje sljedeća točka fotonskog međudjelovanja. Tip međudjelovanja je nakon toga određen stohastičkim izborom između dva dostupna. Diferencijalni udarni presjek za Comptonovo raspršenje je dato Klein-Nishininom formulom te se isti koristi i u VMC++ [78]. Proces stvaranja para elektron - pozitron je dobro poznat, elementarni proces čiji udarni presjek ovisi o energiji upadnog fotona i svojstvima atomske jezgre u blizini koje se dešava produkcija para. Uz pretpostavku biogenog kemijskog sastava, koristi se aproksimacija gdje je kut između smjerova nastalih čestica isključiva funkcija upadne energije fotona. Za razliku od fotonskog transporta, elektronski transport je osjetno složeniji za simulaciju i detaljno je opisan u literaturi [79]. Višestruko elektronsko raspršenje je aproksimativno modelirano, fenomenološkom distribucijom

$$f(q)dq = \frac{2}{p^2 \bar{\theta}^2 (1 - \exp(-4/\bar{\theta}^2))} \exp\left(-\frac{q^2}{\bar{\theta}^2 p^2}\right), \quad (2.13)$$

gdje q označava iznos prenešene količine gibanja, a p je količina gibanja upadnog elektrona.

Veza tih dviju varijabli je dana izrazom:

$$q^2 = 2p^2(1 - \cos \theta), \quad (2.14)$$

dok se srednji kvadrat kuta raspršenja izvodi iz linearne moći raspršenja za materijal od interesa, što je dano u objavljenoj literaturi [72]. Nadalje, iako je razlika između zaustavnih moći elektrona i pozitrona na relevantnom režimu razlikuju do 2%, VMC++ koristi različite mehanizme za transport elektrona i pozitrona. Produkcija sekundarnih elektrona je opisana koristeći Møllerov odnosno Bhabha diferencijalni udarni presjek za elektrone i pozitrone respektivno. Nabijene čestice mogu producirati fotone i procesom zakočnog zračenja (njem. *bremsstrahlung*), koji je opisan diferencijalnim udarnim presjekom:

$$\frac{d\sigma_\gamma}{dk} = \frac{f(E, k)}{k} \approx f(E)/k \quad (2.15)$$

gdje je $f(E, k)$ neka vrlo složena funkcija energije elektrona E i količine gibanja fotona k , pa se uvodi prikazana aproksimacija uz opravdanje da $f(E, k)$ slabo ovisi o k te da generirani sekundarni fotona relativno malo doprinose raspodjeli apsorbirane doze. Naposljetku, VMC++ modelira i kontinuirane gubitke kinetičke energije nabijenih čestica. Fizikalno, takvi “kontinuirani” gubici su zapravo učestala neelastična raspršenja gdje generirane čestice imaju energiju ispod praga simulacije (eng. *cut-off*). Ukupna zaustavna moć se definira kao prosječan gubitak kinetičke energije nabijene čestice koja putuje kroz medij masene gustoće ρ , a koja se može nadalje podijeliti prema mehanizmima gubitka na kolizijsku i radijacijsku zaustavnu moć

$$(S/\rho)_{tot} = (S/\rho)_{col} + (S/\rho)_{rad} = \frac{1}{\rho} \frac{dE_k}{dx} (MeV \cdot cm^2/g). \quad (2.16)$$

Kolizijska zaustavna moć predstavlja neelastične gubitke energije u međudjelovanju nabijene čestice s orbitalnim elektronima (ekscitacija i ionizacija atoma), a radijacijska zaustavna moć proizlazi iz međudjelovanja nabijene čestice s jezgrom atoma, odnosno produkcijom bremsstrahlung fotona. Kolizijske i radijacijske zaustavne moći tabelirane u literaturi (ICRU) sadrže doprinose i kontinuiranih i diskretnih procesa, pa se kolizijske ($\tilde{S}_{col}(E)$) i radijacijske ($\tilde{S}_{rad}(E)$) zaustavne moći “kontinuiranih” procesa u nekom mediju određuju razlikom [80]

$$\begin{aligned} \tilde{S}_{rad}(E) &= S_{rad}(E) - \Sigma_\gamma(E) \langle k(E, k_c) \rangle \\ \tilde{S}_{col}(E) &= S_{col}(E) - \Sigma_\delta(E) \langle E'(E, E_c) \rangle. \end{aligned} \quad (2.17)$$

$\Sigma_\gamma(E)$ i $\Sigma_\delta(E)$ su izračunati egzaktnih udarnih presjeka bremsstrahlung i Møllerovog odnosno Bhabha udarnih presjeka. $\langle E \rangle$ i $\langle k \rangle$ su prosječna energije i prosječna količina gibanja generiranih delta elektrona (kod kolizijske zaustavne moći) odnosno sekundarnih fotona (kod radijacijske zaustavne moći), a određene su aproksimativnim formulama koje su funkcije ener-

gije upadne nabijene čestice E_c

$$\begin{aligned}\langle k(E, k_c) \rangle &= \frac{E - k_c}{\ln E/k_c} \\ \langle E'(E, E_c) \rangle &= \frac{EE_c}{E - 2E_c} \ln \frac{E}{2E_c}.\end{aligned}\tag{2.18}$$

Također, implementiran je niz tehnika za potiskivanje varijance simulacije te važna poboljšanja u odnosu na originalnu implementaciju VMC-a. Kada se govori o elektronskom transportu što je i ključni problem u ovakvoj simulaciji, načinjen je novi algoritam detekcije prelaska granice između dva materijala, te precizniji algoritam za elektronske korake [73]. Korištena je i tehnika STEPS (eng. *Simultaneous Transport Of Particle Sets*) odnosno istovremeno se simuliraju grupe čestica koje imaju istu energiju, ali različite pozicije, smjerove i potencijalno statističke težine. Prednost takvog pristupa je što se važni parametri kao što je srednji slobodni put čestice, uzorkovanje energije, promjene smjera mogu višestruko iskoristiti što štedi procesorsko vrijeme. Sve to zajedno je omogućilo precizan izračun raspodjele apsorbirane doze u vremenu usporedivom s trajanjem izračuna doza u kliničkim uvjetima [73]. Važno je napomenuti i da MCS inherentno daju dozu u mediju (D_m), dok je golema većina kliničkog znanja temeljenog na dozi u vodi (D_W) [81]. Iako još ne postoji konsenzus u znanstvenoj zajednici oko prednosti i mana napuštanja korištenja veličine D_W u korist D_m , u ovom radu će se koristiti D_W iz razloga što je poželjno da se dobiveni rezultati mogu uspoređivati s relevantnim kliničkim ograničenjima izraženim upravo u apsorbiranoj dozi u vodi (D_W). Obzirom da za sva štice i ciljane tkiva u ovom istraživanju pripadaju grupama tkiva kod kojih je omjer između D_W i D_m unutar raspona $(1,00 \pm 0,01)$, opravdano je identificirati D_W i D_m [81]. Konačno, za svaki radijacijski plan u ispitnoj skupini načinjena na MCS ionizirajućeg snopa prema istom predlošku, odnosno određena je matrica **A** koja omogućava brzi izračun raspodjele apsorbirane doze D_W unutar ozračenog volumena za proizvoljni intenzitet snopa predloška. Preciznost i točnost doze ovom metodom je veća od metoda korištenih u kliničkom kontekstu [76, 77].

2.5 Inverzno planiranje zračenja

Nakon što je Monte Carlo simulacijama kao u prethodnom poglavlju omogućen brzi izračun raspodjela doza za proizvoljni intenzitet snopova u opisanom predlošku plana, sljedeći korak jeste izvođenje optimalnih intenziteta takvih da rezultirajuća raspodjela apsorbirane doze zadovoljava sve kliničke zahtjeve radioterapije. Za svaki plan zračenja u ispitnoj skupini, osim tomografskih zapisa, uvezene su i konture ključnih štice odnosno ciljnih volumena pod nazivima: **BODY**, **SPINE**, **PAR R.**, **PAR L.**, **MED. OB.** i **PTV. BODY** je vanjska struktura koja obuhvaća sve ostale strukture, a sadrži sav volumen tomografskog zapisa osim zraka. Struktura **SPINE** sadrži kralježničnu moždinu, serijski organ koji se imperativno mora štititi. Ograni-

čenje na ovu strukturu jeste da niti 2% najopterećenijeg volumena ove strukture niti nijedan aksijalni presjek ne smije preći 50 Gy apsorbirane doze [82]. **MED. OB.** je struktura koja sadrži produženu moždinu (lat. *medulla oblongata*), serijski organ koji se imperativno mora štiti. Ograničenje na ovu strukturu jeste da niti 2% najopterećenijeg volumena ove strukture niti nijedan aksijalni presjek ne smije preći 54 Gy apsorbirane doze [83]. **PAR R.** i **PAR L.** su desna i lijeva pljuvačna žlijezda, paralelni organi koje je poželjno poštediti. Ograničenje na organ jeste 39 Gy srednja apsorbirana doza bilateralno [84]. Struktura **PTV** je ciljna struktura koja sadrži zdrave regije limfne drenaže koje se uobičajeno zrače postoperativno jer je širenje limfnim sustavom tipično za tretirane tumore [2, 42]. Cilj radioterapijskog plana jeste da 95% volumena strukture **PTV**-a primi apsorbiranu dozu od (60 ± 3) Gy, u trideset jednakih frakcija po 2 Gy [43]. Implementacija kliničkih zahtjeva se nastavlja na jednadžbu (2.7). Takav sustav linearnih jednadžbi je gotovo uvijek nekonzistentan sustav, što znači da ne postoji egzaktno rješenje. Također, postoji mnoštvo raspodjela apsorbirane doze koje zadovoljavaju kliničke kriterije, odnosno problem je loše uvjetovan (eng. *ill conditioned*). Rješavanje ovog problema je izvedeno korištenjem IpOpt algoritma, slobodnog softwera koji implementira nelinearnu optimizaciju na velikim skalama [85]. Općenito, algoritam traži lokalne minimume zadane funkcije

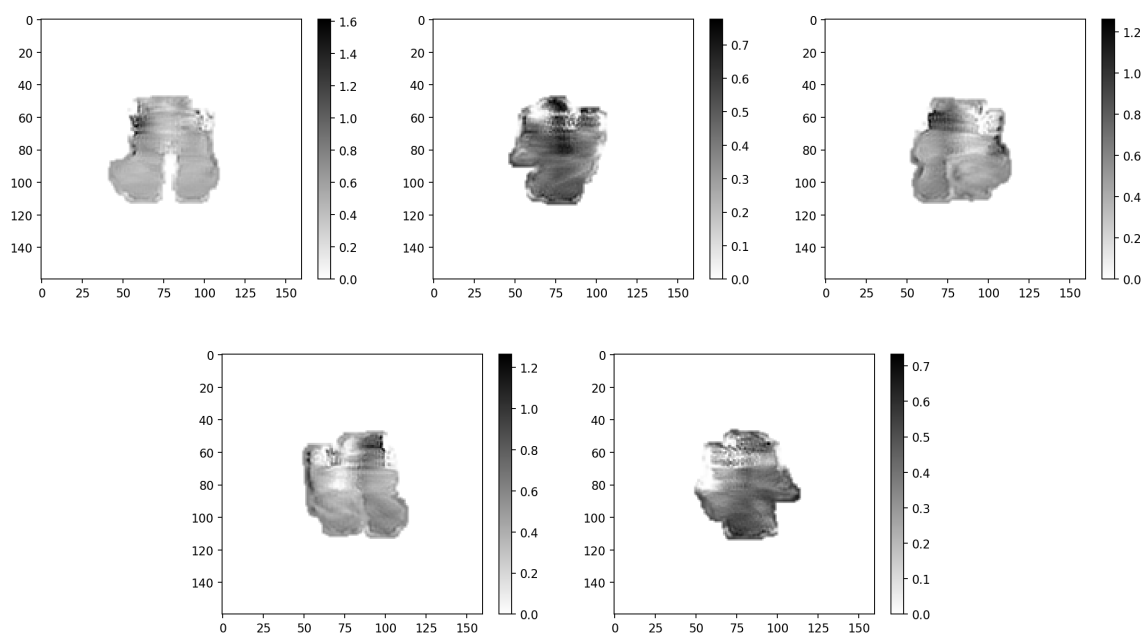
$$\begin{aligned} \min g(b) : b \in \mathbb{R}^N \\ g_L \leq g(b) \leq g_U \\ b_L \leq b \leq b_U \end{aligned} \quad (2.19)$$

gdje se indeksi L i U odnose na donje odnosno gornje granice dozvoljenog opsega. U kontekstu problema inverznog planiranja, funkcija $g(b)$ se naziva vrijednosna funkcija te se njom definiraju svi klinički zahtjevi potrebni za inverzno planiranje. Njen argument je vektor b kako je definiran u (2.7), odnosno prostorna raspodjela apsorbirane doze. Vrijednosna funkcija se sastoji od zbroja tri podfunkcije; kvadratno odstupanje, EUD (eng. *equivalent uniform dose*) i kvadratno prekoračenje [86].

$$\begin{aligned} g(b) = \sum_{i,j} w_j \|b_i - C_{i,j}\|^2 + \sum_{i,j} (w_j v_i D_i^a)^{1/a} + \sum_j w_j \cdot h(b - M_j) \\ h(b) = \sum_i \begin{cases} b_i^2 & b_i > 0 \\ 0 & b_i \leq 0 \end{cases} \end{aligned} \quad (2.20)$$

Kvadratno odstupanje se koristi kao vrijednosna funkcija za ciljne volumene. Za svaki voksel unutar ciljnog volumena, bilo koje odstupanje od zadane doze $C_{i,j}$ se penalizira kvadratom datog odstupanja. Druga suma (2.20) predstavlja EUD koji se također nameće kao vrijednosna funkcija za ciljni volumen, ali dodatno penalizira odstupanje od homogene raspodjele doze. Treća suma vrijednosne funkcije predstavlja kvadratno prekoračenje, odnosno doprinosi

ukupnoj vrijednosnoj funkciji samo onda kada apsorbirana doza u i -tom vokselu j -te strukture prelazi neki zadani, maksimalni iznos $M_{i,j}$. Ona se koristi kod šticećenih volumena, za penaliziranje prekoračenja maksimalnih i srednjih dopuštenih doza. w_j su relativne težine zahtjeva, pa tako imperativni zahtjevi šticećenih organa dolaze s najvećom relativnom težinom, slijede zahtjevi nad ciljnim volumenima, dok najniži prioritet imaju poželjni zahtjevi. S tako postavljenom vrijednosnom funkcijom, proces optimizacije kreće s probnom fluencom \mathbf{x}_0 . IpOpt evaluira $g(\mathbf{A} \cdot \mathbf{x}_0)$ te iteriranjem vektora \mathbf{x} pretražuje parametarski prostor fizikalnih fluenci i pronalazi takve fluence visoke rezolucije koje rezultiraju raspodjelama apsorbiranih doza koje zadovoljavaju kliničke kriterije. Primjer rezultirajućih fluenci visoke rezolucije je prikazan na slici (2.15), te se nazivaju idealne fluence. Radi se o uređenim tablicama nenegativnih realnih brojeva F_{ij} koji predstavljaju intenzitet pojedinačnih zraka snopa ionizirajućeg zračenja kojeg proizvodi linearni akcelerator. Intenzitet je normiran tako da intenzitet 1,0 odgovara intenzitetu snopa u kalibracijskoj konfiguraciji [57]. Za potrebe ovog rada, odabrane dimenzije tablice su 160 x 160, a obzirom da je najveće polje koji linearni akcelerator može izvesti veličine 40 cm x 40 cm, slijedi da je polje jedne zrake 2,5 mm x 2,5 mm. Za svaki plan zračenja u ispitnoj skupini je izračunato pet idealnih fluenci, za svaki kut gantrya po jedna.



Slika 2.15: Idealne fluence jednog plana zračenja, za kutove gantrya od 0° , 72° , 144° , 216° , 288° prema IEC61217 skali.

Taj skup od ukupno stotinu (100) idealnih fluenci predstavlja ulazni skup podataka za obje tehnike koje se uspoređuju u ovom radu, IMRT i XMLC. Sve idealne fluence su prikazane u Prilogu.

2.6 Obrada idealnih fluenci i sekvencioniranje proizvoljnih profila zračenja

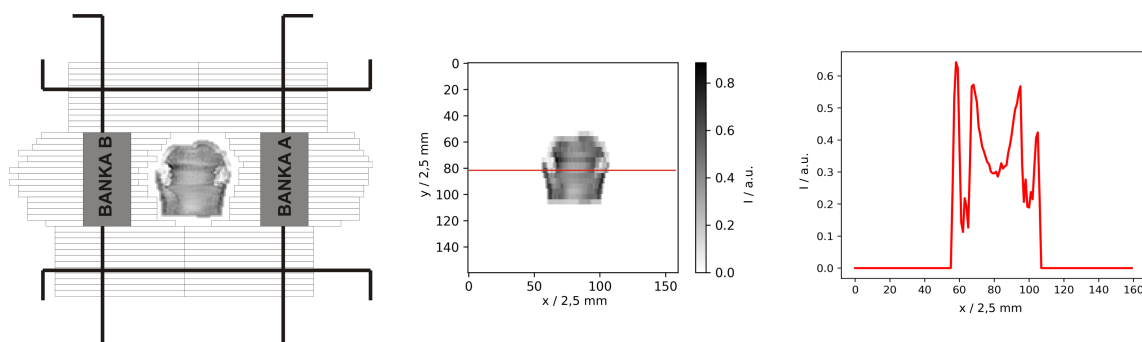
Skup idealnih fluenci definiran u prethodnom potpoglavlju su ulazni podaci za usporedbu tehnika zračenja standardnog IMRT-a i XMLC-a. Međutim, važno je primijetiti da idealna fluenca visoke rezolucije nije trivijalno ostvariva na MLC-u. Kao što je ranije objašnjeno, ključni problem moduliranja snopa jeste rezolucija fluence okomito na smjer gibanja lamela. Stoga bi pokušaj izvođenja fluence visoke rezolucije na MLC-u nužno vodilo ka usrednjivanju fluence ispod svakog para lamela (2.21) i gubitku informacija sadržanih u fluenci.

Konkretno, svaki par nasuprotnih lamela generira *profil zračenja* za vrijeme ekspozicije jednog snopa. Profil zračenja je konačan niz nenegativnih realnih brojeva, čija je veličina jednaka rezoluciji u smjeru gibanja lamela, a parametriziran je prostornim indeksom j . Ako je zadana idealna fluenca $F_{i,j}$, tada se profil zračenja ispod k -tog para lamela definiram primjenom operatora redukcije $R_k(F_{i,j})$, koji daje prosjek intenziteta svih zraka ispod jedne lamele okomito na smjer gibanja.

$$P_{k,j} = R_k(F_{i,j}) = \frac{1}{4} \sum_{l=0,\dots,3} F_{4k+l,j}. \quad (2.21)$$

Skup profila svih parova lamela se još naziva i reducirana fluenca. Reducirana fluenca ima visoku rezoluciju duž smjera gibanja lamela, ali je okomito veličinom jednaka broju parova lamela. Iako je gubitak informacija usred usrednjivanja očit (2.16), važno je također naglasiti da se radi o klinički prihvatljivom kompromisu. Ključna motivacija uvođenja IMRT-a jeste u inverznom planiranju koje čini vrlo veliku razliku u odnosu na klasično planiranje 3D radioterapije u smislu konformalnosti raspodjela doza. Samo ozračivanje je rađeno različitim tehnikama moduliranja snopa, no te tehnike se nisu toliko razlikovale u kvaliteti raspodjele doze već u vremenu potrebnom za pripremu plana za svakog pacijenta [22–27]. Od svih tih tehnika, eng. *single sliding window* (SSW) s fiksnim kutom gantrija i kolimatora se pokazala kao najbrža i najpouzdanija, pa se time profilirala u današnji *de facto* standard radioterapije vanjskim snopom.

U ostatku ovoga podpoglavlja će se detaljno predstaviti XMLC; niz povezanih algoritama i tehnika koji čine cjeloviti proces planiranja zračenja te omogućuju radioterapiju fluencama visoke rezolucije parom snopova s međusobno okomitim kutom višelamelarnog kolimatora. XMLC implementira postojeće (VMC++, IpOpt, L-BFGS-B) i autorove algoritme dekompozicije fluenci visoke rezolucije, predikcije realnih fluenci i sekvencioniranje gibanja lamela [74, 86, 87]. Planiranje i izvedba zračenja standardnom tehnikom SSW je također implementiran, odnosno XMLC i SSW se oslanjaju na iste fundamentalne algoritme. Time ova predstavljena usporedba ne ovisi o detaljima implementacije već isključivo o kvaliteti tehnike modulacije



Slika 2.16: (a) Superponirani prikaz idealne fluence i lamela MLC-a. (b) Usrednjena, realna fluenca nakon ozračivanja snopa. (c) Profil zračenja, odnosno intenzitet zračenja duž crvene crte na skici (b).

snopa.

2.6.1 Dekompozicija idealnih fluenci visoke rezolucije

Dekompozicija fluenci visoke rezolucije u kontekstu tehnika XMLC znači procesiranje idealnih fluenci na način da su izvedive na linearnom akceleratoru. S ciljem ostvarivanja fluenci visoke rezolucije, ideja je napraviti dekompoziciju idealne fluence u dvije reducirane fluence koje bi se izvele parom snopova s međusobno okomitim kutom višelamelarnog kolimatora.

Neka je zadana idealna fluenca $F_{i,j}$. Potrebno je naći dvije fluence iste rezolucije kao i $F_{i,j}$ takve da vrijedi

$$F_{i,j} = C_{i,j}^0 + C_{i,j}^{90}. \quad (2.22)$$

uz

$$\begin{aligned} C_{4l,j}^0 &= C_{4l+k,j}^0 \\ C_{i,4l}^{90} &= C_{i,4l+k}^{90} \end{aligned} \quad (2.23)$$

$$\forall i, j \in [1, 160]; \forall l \in [0, 39]; \forall k \in [0, 3].$$

Fizikalno, komponente $C_{i,j}^0$ i $C_{i,j}^{90}$ predstavljaju najopćenitiju formu snopa izvedivog linearnim akceleratorom s MLC-om s 80 lamela širine 10 mm, izvedenim pod kutom kolimatora od 0° i 90° . Pri tome treba imati na umu da je ovo idealizirana forma te ne uključuje efekte mnoštva raznih fizikalnih pojava koji će biti modelirani naknadno.

Jedan pristup rješavanju ovog problema je primjerice predstavljen u radu Evansa i Partridge gdje se definira eng. *constant gradient constraint* koji daje rješenja $C_{i,j}^0$ i $C_{i,j}^{90}$ koja se smisleno mogu izvesti MLC-om [37]. Problemi tog pristupa su što suma zbroj nastalih komponenti ne minimizira $\|C_{i,j}^0 + C_{i,j}^{90} - F_{i,j}\|^2$ jer ta metoda dekompozicije ima za posljedicu postojanje zraka s negativnim intenzitetima koje autori zamjenjuju s vrijednošću 0,0. Iako je takva anulacija

smisljena iz fizikalne perspektive, ona značajno doprinosu primjećenom šumu. Također, *constant gradient constraint* je lokalna dekompozicija, gdje svaka vrijednost $C_{i,j}^0, C_{i,j}^{90}$ ovisi samo o vrijednostima drugih piksela u nekoj maloj okolini. To onemogućuje efikasnu izvedbu MLC-om koja zahtjeva globalnu optimizaciju pri dekompoziciji. Pod efikasnom izvedbom se podrazumijeva izvođenje zadane fluence $F_{i,j}$ s najmanjim mogućim brojem MU koji je određen izrazom:

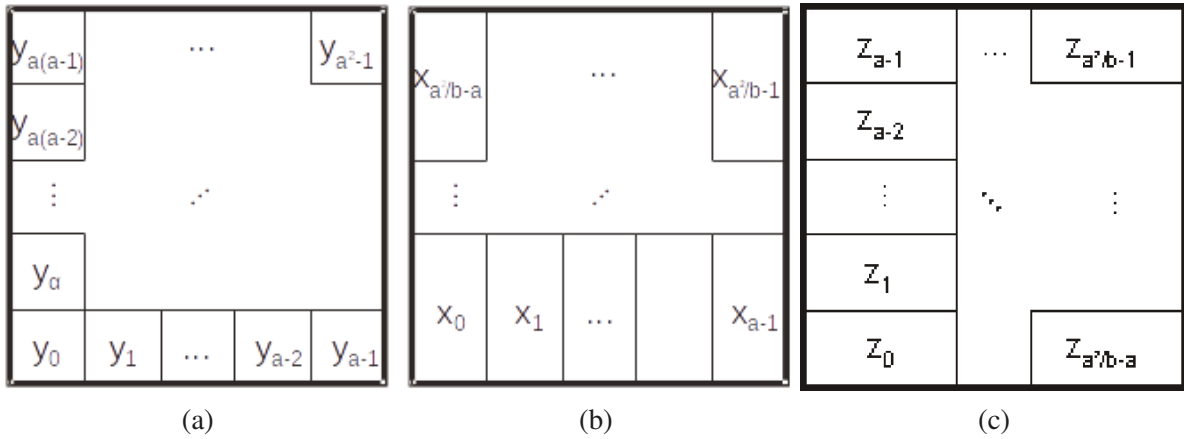
$$MU = \frac{MU_{Gy} \cdot NF \left(\frac{wR}{60Dv} + c \right) \max F_{i,j}}{CBSF(x,y)}. \quad (2.24)$$

Pri tome je $MU_{Gy} = 149,59$ MU normalizacijska konstanta kalibracijskih uvjeta, $NF = 1,0$ je normalizacijski faktor korišten za baždarenje srednje doze ciljnih volumena, w je širina polja u smjeru gibanja lamela (cm), $R = 400$ MU/min je brzina doze, $D = 1$ Gy je kalibracijska doza, $v = 2,5$ cm je maksimalna brzina gibanja lamela, c je kompleksnost fluence, $\max F_{i,j}$ je maksimalna vrijednost fluence, te $CBSF$ je faktor povratnog raspršenja (eng. *CBSF - collimator backscatter factor*) kolimatora za otvoreno polje veličine (x,y) . Stoga, ključni elementi efikasnog ostvarenja bilo kakve fluence s dinamičkim poljem MLC-a su maksimalna vrijednost intenziteta snopa i maksimalna kompleksnost tražene fluence. Kompleksnost nekog profila je veličina jednaka zbroju promjena intenziteta na svim rastućim segmentima funkcije. Identično, kompleksnost možemo definirati kao polovicu totalne varijacije intenziteta kao funkcije položaja [60]. Broj MU potreban za ostvarivanja zadane fluence je izravno proporcionalan maksimalnoj vrijednosti fluence, stoga je za učinkovitu izvedbu potrebno uzeti u obzir ove veličine prilikom dekompozicije idealne fluence. Drugi razlog zašto je nužno uključiti dodatnu, globalnu optimizaciju u rješavanje (2.22) je to što taj izraz nije jednoznačan te je potrebno nametnuti dodatne uvjete. Rješavanje ovog problema je izvedeno postavljajući problem u obliku sustava linearnih jednadžbi:

$$\mathbf{B} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{y} \quad (2.25)$$

gdje vektor \mathbf{y} sadrži sve elemente idealne fluence; vektor $\mathbf{x} = (x_p, z_q)$ sadrži elemente reduciranih dekompozicijskih komponenti $R(C_{i,j}^0), R(C_{i,j}^{90})$; te operator \mathbf{B} dizajniran da odgovarajuće sumira spomenute dekompozicije. Skica ovakve dekompozicije je dana u slici 2.17.

Sustav linearnih jednadžbi (2.25) je loše uvjetovan (eng. *ill conditioned*), nehomogen i nekonzistentan. Nekonzistentnost znači da sustav nema egzaktno rješenje. Uvjetovanost sustava linearnih jednadžbi se odnosi na stabilnost rješenja kod malih promjena operatora sumiranja. Konkretno, to znači da postoji mnoštvo “jednako dobrih” rješenja u smislu kvadrata odstupanja $\left\| C_{i,j}^0 + C_{i,j}^{90} - F_{i,j} \right\|^2$ stoga nelinearna optimizacija pomaže pronalaženju najboljeg među jednako dobrim rješenjima. Metoda rješavanja (2.25) je u korištenju L-BFGS-B, inačice popularnog Broyden, Fletcher, Goldfarb, and Shanno algoritma kvazi-Newtonovske optimizacije [88]. Korištena inačica dozvoljava ograničavanje domene, što omogućava nametanje nenega-



Slika 2.17: Shematski prikaz ortogonalne dekompozicije idealne fluence na dvije fluence izvedive s parom snopova s međusobno okomitim kutom višedelarnog kolimatora. (a) Polazna, idealna fluenca (b) rezultatna fluenca s kutom kolimatora 0° (c) rezultatna fluenca s kutom kolimatora 90°

tivnih intenziteta zraka, ograničeno korištenje radne memorije računala te uvođenje proizvoljne vrijednosne funkcije $g(y)$. Takva funkcija optimizacijskom algoritmu nameće uzimanja u obzir kvadratnog odstupanja, maksimalnu vrijednosti i maksimalnu kompleksnost komponenti dekompozicije.

$$g(y; P, Q) = \|C_{i,j}^0 + C_{i,j}^{90} - F_{i,j}\| + P(\max C_{i,j}^0 + \max C_{i,j}^{90}) + Q(c(C_{i,j}^0) + c(C_{i,j}^{90})) \quad (2.26)$$

$$c(F_{i,j}) = \frac{1}{2} \max_k \sum_j \|R_k(F_{i,j}) - R_k(F_{i,j-1})\| .$$

U vrijednosnu funkciju se uvode parametri P i Q , koji su mjera relativne težine utjecaja maksimalnog iznosa, odnosno maksimalne kompleksnosti u odnosu na kvadratno odstupanje rješenja. Efekti varijacije parametara P i Q su varirani za svih stotinu idealnih fluenci preko dostupnog opsega s ciljem nalaženja optimalne vrijednosne funkcije koja osigurava ciljeve dizajna algoritma XMLC, a taj je da je zbroj monitorskih jedinica potrebnih za obje dekompozicijske komponente podjednak broju monitorskih jedinica SSW snopa, ali s većom devijacijom broja monitorskih jedinica te sa značajno većom ostvarenom rezolucijom i nižim šumom u odnosu na druge slične metode [37, 38]. Nakon što su na taj način definirane dekompozicijske komponente, potrebna je daljnja obrada, tako da se modeliraju ostale relevantne fizikalne pojave, kao što su interlamelarno i transmisijsko zračenje.

2.6.2 Sekvencioniranje gibanja parova lamela

Sekvencioniranje gibanja parova lamela je postupak određivanja parametara gibanja para lamela iz željenog profila zračenja. Rezultat dekompozicije su dvije (XMLC) ili jedna reducirana fluenca (SSW), odnosno skup profila zračenja za svaki par lamela. Konačan korak je izvedene profile prevesti u upute kontrolnom uređaju (eng. *controller*) Millennium M80 kako bi mogli upravljati kretanjama lamela za vrijeme ekspozicije snopa. Upute kontrolnom uređaju su u obliku tekstualne datoteke posebnog formata, opisanog u posebnoj publikaciji [86]. Na taj način programiran, MLC kontroler može ostvariti snop zračenja čija će fluenca biti što je moguće sličnija ulaznoj, idealnoj fluenci.

Sekvencioniranje kretnji lamela je optimizacijski problem koji generira istraživački interes medicinske fizike već desetljećima [87, 89, 90]. Da bi se zadržala jednostavnost i robusnost postupka DMLC, kontroler dopušta upute s određenim ograničenjima; ukupno vrijeme ekspozicije snopa se logički može podijeliti na najviše 320 perioda [60]. U tijeku svakog od tih perioda, svaka lamela se giba u određenom smjeru, konstantnom brzinom. Na početku svakog perioda, u tzv. kontrolnim trenucima ili točkama, kontroler može promijeniti smjer i brzinu svakoj lameli. Promjena brzine se modelira trenutnom promjenom jer su dozimetrijski efekti ubrzanja lamela u kontrolnim trenucima zanemarivi [91]. Određivanje profila zračenja iz zadanih kretnji nekog para lamela je relativno jednostavno. Neka je ukupno vrijeme ekspozicije parametrizirana veličinom $t \in [0, 1]$. Neka su svi podperiodi definirani nekim konačnim nizom kontrolnih točaka $t_{n < 320}$, a položaji lamela nasuprotnog para u danim kontrolnim točkama su označeni s a_n, b_n . Neka su dane pomoćne, po dijelovima linearne funkcije $A(p, q; x)$ i $B(p, q; x)$.

$$\begin{aligned}
 A(x; p, q) &= \begin{cases} 1 & x \leq p \\ (x - p)/(p - q) + 1 & p < x < q \\ 0 & q \leq x \end{cases} \\
 B(x; p, q) &= \begin{cases} 0 & x \leq p \\ (x - p)/(q - p) & p < x < q \\ 1 & q \leq x. \end{cases}
 \end{aligned} \tag{2.27}$$

Sada se može definirati profil zračenja n-tog perioda kao odgovarajuća suma

(uz $b_l = \min(b_n, b_{n+1})$, $b_h = \max(b_n, b_{n+1})$, $a_l = \min(a_n, a_{n+1})$, $a_h = \max(a_n, a_{n+1})$) :

$$P_{tot} = \sum_{n=1}^{N-1} P_n$$

$$P_n = \begin{cases} 0 & x \leq b_l \\ (\min(b_h, a_l) - b_l)(x - b_l) / A(b_h; a_l, a_h) & b_l < x \leq \min(b_h, a_l) \\ \frac{A(b_h; a_l, a_h) - B(a_l; b_l, b_h)}{\max(b_h, a_l) - \min(b_h, a_l)} \cdot (x - \min(b_h, a_l)) + A(b_h; a_l, a_h) & \min(b_h, a_l) < x \leq \max(b_h, a_l) \\ (a_h - \max(b_h, a_l)) \cdot (x - a_h) / B(a_l; b_l, b_h) & \max(b_h, a_l) < x \leq a_h \\ 0 & a_h < x \end{cases} \quad (2.28)$$

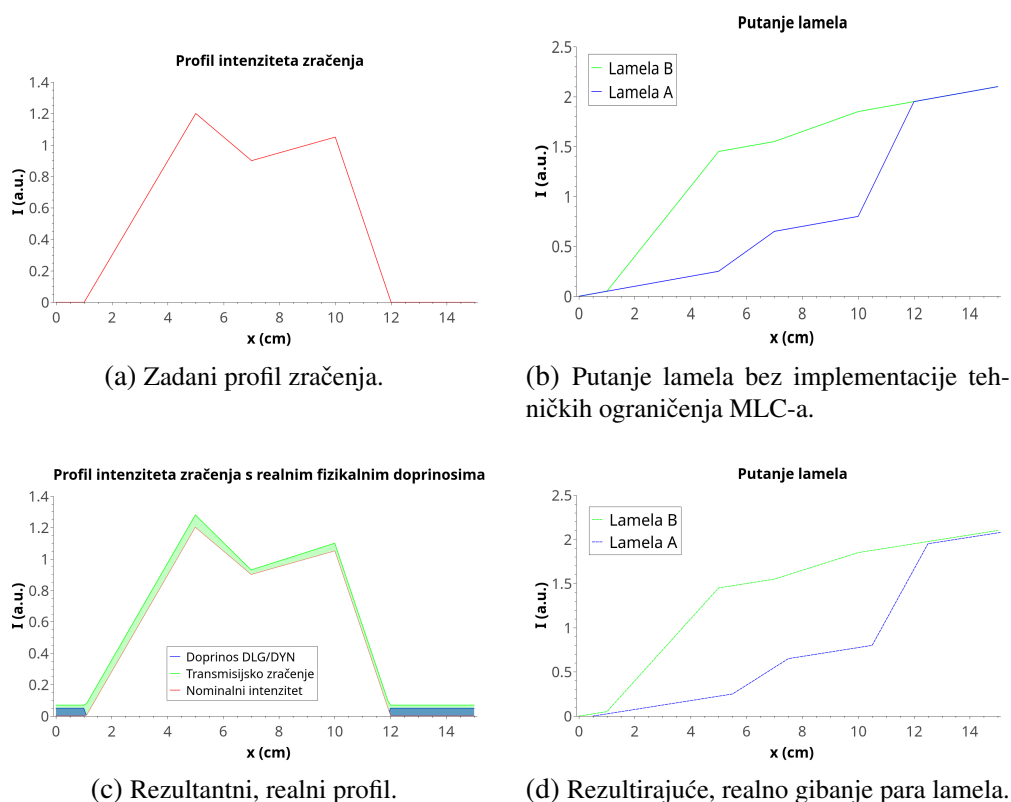
Suprotni postupak, određivanje parametara gibanja iz profila, znatno je teži jer rješenje nije jednoznačno te postoji mnoštvo primjenjivih strategija rješavanja. Ako je zadan profil P_k koji je potrebno ostvariti jednim parom lamela (2.18a), tada bi jedna takva strategija bila da se obje lamele u $t = 0$ nalaze na jednom kraju profila te se u tijeku ekspozicije kreću istim smjerom, ali različitim brzinama. Putanje lamela su po dijelovima pravocrtna, konstantne brzine. U prikazu $I - x$ grafa, odnosno grafa intenziteta kao funkcije položaja, putanje su po dijelovima linearne funkcije koje mogu imati promjenu nagiba samo u točkama u kojima i profil zračenja ima promjenu nagiba. U svim takvim točkama, vertikalna razlika grafova putanja lamela mora biti jednaka iznosu profila u tom položaju. Ukoliko se doda zahtjev da se u svakom trenutku najmanje jedna lamela mora gibati najvećom mogućom brzinom, što u $I - x$ grafu odgovara *najmanjem* dopuštenom nagibu pravca, to osigurava minimalno vrijeme ekspozicije i jedinstveno rješenje problema ([60]).

Ukupna ekspozicija potrebna za ostvarivanja profila je zbroj dvaju doprinosa - kompleksnosti profila i vremena potrebnog da se lamela pomakne s jednog na drugi kraj profila, gibajući se maksimalnom dopuštenom brzinom, reskalirano u jedinice intenziteta. Ta se veličina naziva *množitelj monitorskih jedinica*:

$$MU_{fac} = \frac{wR}{60Dv} + c \quad (2.29)$$

što je upravo izraz u zagradi (2.24). Međutim, sekvencioniranje realnih skupova profila mora uzeti u obzir realne tehničke karakteristike glave linearnog akceleratora i prirode numeričke obrade, stoga:

- potrebno je uzeti u obzir efekte transmisijskog, interlamelarnog i procjepnog zračenja te efekte hrpta i utora koji se ne mogu ukloniti, tako da resultantna aktualna fluenca bude



Slika 2.18: Primjer određivanja gibanja para lamela iz zadanog profila

što sličnija idealnoj fluenci;

- treba iskoristiti sekundarne kolimatore te držati ukupno vrijeme ekspozicije najkraće moguće da bi se što više smanjili neželjeni efekti transmisijskog i interlamelarnog zračenja;
- rezultatne upute moraju poštivati sva tehnička ograničenja MLC sustava;
- potrebna je sinkronizacija gibanja lamela;
- ulazni podatci/profil gotovo uvijek sadrže nepotreban šum kao posljedicu numeričke obrade.

Najveći utjecaj imaju neželjena interlamelarna i transmisijska zračenja. Mora se uzeti u obzir dozimetrijski procjep (DLG), kako je objašnjeno u (2.3). Također se uzima u obzir i *dinamički procjep* (DYN) što je zapravo trivijalno tehničko ograničenje koje nameće kontroler MLC-a - minimalna fizička udaljenost, kao toleranciju za izbjegavanje neželjenih sudara lamela pri gibanju. Zbroj tih dviju veličina je najmanja moguća udaljenost para lamela. To se uzima u obzir jednostavnim odmicanjem obiju lamela za pola tog iznosa, kada god rezultat idealnog sekvencioniranja zahtijeva manju udaljenost. Neželjena posljedica je da imamo procjepno zračenje kada god sekvencer traži da se lamele gibaju zajedno, potpuno zatvorene (2.18c). Nadalje, transmisijsko zračenje lamele (LTF) je također prisutno i precizno je modelirano u potpoglavlju (2.3). Ideja je da se ti neuklonjivi doprinosi odračunaju od idealne fluence tako da konačni,

fizikalni efekt bude najbliži željenom profilu. To se postiže rješavanjem jednadžbe:

$$I' = \frac{I - LTF \cdot MU_{fac}}{1 - LTF} \quad (2.30)$$

gdje je I' korigirana, umanjena fluena, LTF je parametar simulacije, a MU_{fac} je dan izrazom (2.29). Iako je korekcija (2.30) prividno jednostavna, postoji netrivialno ograničenje. Spektar primarnog snopa je bitno drugačiji od spektra transmisijskog zračenja, koji je „otvrdnjen” diferencijalnom apsorpcijom u lameli. Iz tog razloga provedena je ponovna MCS za šest planova zračenja, s identičnim intenzitetima upadnih fluenci no koristeći spektar parametriziranom veličinom r koji mjeri doprinos transmitiranog zračenja:

$$S(E; r) = r \cdot S_{trans}(E) + (1 - r) \cdot S_{prim}(E) \quad (2.31)$$

te je provedena analiza rezultirajućih raspodjela zračenja radi dobivanja ocjene koliko se spektar zrake može deformirati, a da nema statistički signifikantnog utjecaja na konačnu raspodjelu apsorbirane doze. Drugačije rečeno, potrebno je odrediti gornju granicu intenziteta transmitiranog zračenja spektra $S_{trans}(E)$ koji se može pribrojiti fluenci primarnog snopa spektra $S_{prim}(E)$ a da se pri tome raspodjela apsorbirane doze ne promijeni u klinički relevantnom smislu.

Efekt hrpta i utora (eng. *tongue and groove effect*) je također uzet u obzir pri sekvencioniranju reducirane fluence. Problem je uočen i ekstenzivno istražen te je nađeno efikasno rješenje sinkronizacijom gibanja lamela [61, 92].

Korištenje sekundarnih kolimatora se u osnovi svodi na definiranje pravokutnog najmanjeg otvora, takvog da uokviruje korisnu fluencu. Korištenjem sekundarnog kolimatora smanjuje se procjepno zračenje i ograničava duljina puta koji lamele moraju prijeći jer se kombiniranom sekundarnom i tercijarnom kolimacijom ostvaruje praktički zanemariva transmisija zračenja. Postoje i naprednije tehnike, tzv. praćenje čeljustima (eng. *jaw tracking*), gdje se koristi mogućnost gibanja čeljusti za vrijeme ekspozicije, postavljajući ih iza najrazvučenijeg para lamela [60]. Međutim, niti jedan dostupni linearni akcelerator nije imao ovu mogućnost pa zato ona nije implementirana algoritmom XMLC.

Što se tiče tehničkih ograničenja Millennium M80 MLC-a, u prvom redu se to odnosi na tzv. ELOC (eng. *effective leaf-out-of-carriage distance*), što označava najveću razliku položaja dviju lamela koje pripadaju istoj grupi. Također, ELOC označava i najveću moguću dimenziju idealne fluence u smjeru x koju je moguće izvesti fiksnim položajem grupa lamela i iznosi 181mm [93]. Stoga, generalna strategija za izvedbu proizvoljne reducirane fluence čija je x dimenzija manja od ELOC-a je kako slijedi, svaki par lamela će se gibati tako da izvede odgovarajući profil zračenja. Svi parovi lamela kreću s jednog ruba fluence (primjerice lijevog) na početku ekspozicije te se kreću prema suprotnom rubu. Parovi lamela koji ne sudjeluju u

izvođenju korisnih profila zračenja miruju spojeni izvan pravokutnog snopa definiranog sekundarnim kolimatorom. Na kraju ekspozicije svi parovi lamela koji sudjeluju u korisnom polju završavaju smješteni uz suprotni rub korisne fluence. U svakom trenutku najmanje jedna lamela se kreće najvećom mogućom brzinom od $2,5\text{cm/s}$, s ciljem minimiziranja vremena ekspozicije.

Nadalje, posebno ograničenje je broj kontrolnih točaka u uputama MLC kontrolnom uređaju koji je ograničen na 320 [93]. Taj broj se pokazuje kao premalen za detaljne reducirane fluence nastale optimizacijom, stoga je obavezna dvojaka predpriprema; u svakom ulaznom profilu postoje male perturbacije fluence koje nisu dozimetrijski relevantne, ali njihovo vjerno izvođenje zahtijeva dodatne kontrolne točke. Taj problem je riješen primjenom *pomičnog filtra linearne regresije varijabilne duljine*. Pojednostavljeno, filtar identificira najmanje četiri uzastopne točke profila koji ne odstupaju izvan neke tolerancije od regresijskog pravca. Svi takvi nizovi se korigiraju na regresijski pravac, smanjujući kompleksnost profila i potrebu za kontrolnim točkama. Primjena ovog filtra je fleksibilna jer se kontrolom tolerancije odstupanja od regresijskog pravca može u nekoj mjeri kontrolirati rezultirajuća kompleksnost profila. Nadalje, i sa zaglađenim profilima najveći dopušteni broj kontrolnih točaka nije dovoljan ako se svim parovima lamela dopusti neovisno izvođenje zadanih profila. To se rješava sinkronizacijom kojom se, uz uvođenje korekcija zbog efekta hrpta i utora, smanjuju brzine gibanja svih lamela osim lamela onog para s najvećom kompleksnosti profila. Kriterij usporavanja je taj da se točke u vremenu kada se mijenja smjer/brzina podudare za većinu parova. Iako to nema konačnog utjecaja na dozimetriju, ovakva implementacija osigurava da za sve planove zračenja 320 kontrolnih točaka bude dovoljno u kliničkoj izvedbi. Također, smanjivanjem brzine gibanja umanjuje se mehaničko trošenje MLC-a, što je također važna prednost algoritma.

2.7 Mjerenje snopova zračenja pločastim poluvodičkim dozimetrom (EPID)

Ključna eksperimentalna metoda rada je mjerenje intenziteta snopova pločastim poluvodičkim dozimetrom (EPID) aS500 proizvođača Varian Medical Systems [54]. EPID je integriran u sustav linearnog akceleratora, što ga čini jednostavnim za korištenje. Međutim, zbog činjenice da je originalna svrha EPID-a oslikavanje pacijenta, a ne dozimetrija, potrebno je pažljivo provoditi periodičku kalibraciju uređaja radi održavanja točnosti i preciznosti mjerenja [55]. Također, prije svake serije mjerenja, provedena je radiografska provjera pozicioniranja EPID-a, sa zadovoljavajućom reproducibilnošću.

U ovom radu EPID je korišten u dvije svrhe. Prva je mjerenje intenziteta snopova tehnikama modulacije i SSW i XMLC za svako polje svakog subjekta ispitne skupine. Pri tome je dozimetar bio centriran na središnju os, te postavljen na $SSD = 105\text{cm}$ udaljenosti. Kod XMLC tehnike, provedena je dodatna usporedba između ozračivanja sa stvarno zarotiranim kutom koli-

Tablica 2.1: Parametri jezgre konvolucije kod modeliranja raspršenja zračenja u EPID-u

	w_1	$k_1(mm)$	w_2	$k_2(mm)$	w_3	$k_3(mm)$
6MV SSD = 105cm	0,960	0,015	0,033	4,9	0,007	21

matora i ozračivanja iz fiksno g kuta, ali s digitalno zarotiranim dozimetrijskim zapisom. Svrha usporedbe je procijeniti u kojoj mjeri potencijalna mehanička precesija kod rotacije kolimatora utječe na preciznost tehnike. Kod usporedbe XMLC tehnike s idealnim fluencama, iskorišteni su zapisi sa stvarno zarotiranim kolimatorom. Svi rezultati mjerenja su prikazani u Prilogu (5). XMLC komponente su digitalno zbrojene prije usporedbe.

Radi uspoređivanja idealnih fluenci s mjerenjima na EPID-u, nužno je upotrijebiti *predikcijski algoritam*. Obzirom da na dozimetriju EPID-om utječe više tehničkih i fizikalnih procesa koji utječu na dozimetrijski zapis, potrebno je te utjecaje uzeti u obzir. Neke od njih se računa prilikom kalibracije EPID-a, primjerice mjerenje responsivnosti svakog dozimetrijskog elementa na EPID-u i evidentiranje nefunkcionirajućih elemenata (eng. *dead pixel map*). S druge strane, imamo fizikalne procese koji utječu na dozimetrijski zapis i njih se uzima u obzir pretprocesiranjem idealne fluence prije usporedbe [94].

$$P(x,y) = \left(\frac{f(x,y) \cdot v(x,y)}{N} \right) \otimes k \cdot \left(\frac{SAD}{SSD} \right)^2 \cdot \frac{CSF(X,Y)}{MU_{fac}} \quad (2.32)$$

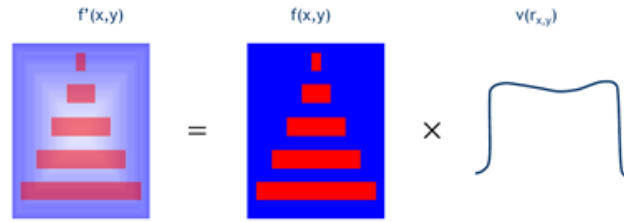
U izrazu (2.32) $f(x,y)$ je normalizirana, ulazna, idealna fluenca. Ona se množi s $v(x,y)$, mapom jednakih dimenzija kao i $f(x,y)$ koja sadrži korekcije nehomogenog presjeka otvorenog snopa te korekcije intenziteta zračenja unatrag raspršenog o čelični nosač dozimetra. Nakon toga se provodi konvolucija normaliziranom jezgrom :

$$k(r) = N \sum_{i=1}^3 w_i \exp\left(-\frac{r^2}{k_i^2}\right) \quad (2.33)$$

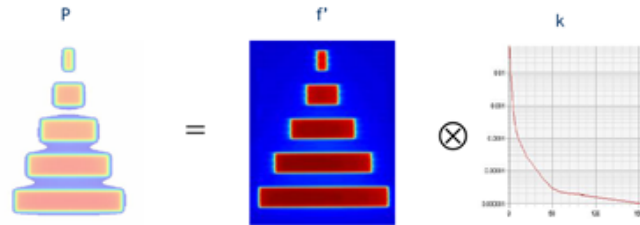
Konvolucija simulira raspršenje u detektorskim slojevima povrh aktivnog tranzistorskog sloja u EPID-u, pri čemu su k_i, w_i parametri jezge, a N je normalizacijski množitelj. Omjer SAD/SSD (eng. *source to axis distance / source to surface distance*) uzima u obzir geometrijsko skaliranje mjerenog zapisa kao funkcije udaljenosti detektora od izvora. CSF (eng. *collimator scatter factor*) uzima u obzir raspršenje zračenja na kolimatorskim elementima kao funkciju veličine polja sekundarnog kolimatora, dok je MU faktor opisan i definiran u (2.29).

Slobodni parametri iz (2.33) su dani u tablici (2.1). Svaka idealna fluenca dobivena optimizacijskim procesom je obrađena prema (2.29) i time pripremljena za usporedbu gama analizom, kako će biti objašnjeno u sljedećem poglavlju.

Druga svrha EPID-a u ovom radu je dodatna eksperimentalna provjera dozimetrijskih para-



(a) Korekcija idealnog profila uslijed nehomogenosti primarnog snopa i unatrag raspršenog zračenja.



(b) Modeliranje raspršenja u detektoru konvolucijom korigirane fluence.

Slika 2.19: Schematski prikaz predikcijskog algoritma. Prilagođeno iz [60] uz dopuštenje Varian Medical Systems.

metara MLC-a. Mjerenje parametra DLG i LTF je izvedeno prema publiciranim radovima te uspoređeno s mjerenjima ionizacijskom komoricom [60, 67].

2.8 Gama analiza i usporedba dozimetrijskih prednosti primijenjenih tehnika

2.8.1 Gama analiza

U radioterapiji, gama analiza je naziv standardizirane metode usporedbi linijskih, plošnih ili prostornih raspodjela proizvoljnih veličina, najčešće apsorbirane doze [95]. U ovom radu je korištena publicirana metoda implementirana u Python programskoj biblioteci PyMedPhys [96, 97]. Logika metode je implementirati dva kriterija u jedinstvenu numeričku mjeru s dobro definiranom granicom između zadovoljavajućeg i nezadovoljavajućeg slaganja. Prvi kriterij je odstupanje samog iznosa apsorbirane doze u nekoj točki s nekom tolerancijom δD izraženom u postocima. Drugi kriterij je udaljenost δr , izražena u milimetrima, do najbliže točke koja zadovoljava prvi kriterij. Neka su dane dvije funkcije koje će se uspoređivati gama analizom, primjerice referentna i evaluirana raspodjela apsorbirane doze, $D_R(r)$ i $D_E(r)$. Neka je $\Delta(r_E, r_R)$ prostorna udaljenost točaka r_E, r_R , a $\Delta D(r_E, r_R) = D_E(r_E) - D_R(r_R)$ razlika odgovarajućih doza u danim točkama. Tada, za svaku točku r_R se izračuna vrijednost gama:

$$\gamma(\vec{r}_R; \delta D, \delta r) = \min_{\vec{r}_E} \sqrt{\frac{\Delta r^2(\vec{r}_E, \vec{r}_R)}{\delta r^2} + \frac{\Delta D^2(\vec{r}_E, \vec{r}_R)}{\delta D^2}}, \quad (2.34)$$

te se računa udio točaka u domeni od interesa za koje vrijedi $\gamma \leq 1$. Taj udio mora biti veći od neke zadane tolerancije prolaznosti da se slaganje izmjerene i izračunate raspodjele može smatrati klinički prihvatljivom. Obzirom da je eksperimentalni/numerički šum dominira na niskim vrijednostima raspodjele, uobičajeno je izbaciti iz usporedbe sve točke čiji je iznos manji od nekog postotka maksimalne vrijednost.

U ovom radu je korištena dvodimenzionalna gama analiza za usporedbu idealnih fluenci i dozimetrijskih zapisa za tehnike moduliranja XMLC i SSW. Preciznije, svaka idealna fluenca svakog plana zračenja u ispitnoj skupini je transformirana u smislu jednadžbe (2.32), odnosno izrađena je predikcijska mapa kako bi takva idealna fluenca, stvarno izvedena, izgledala zabilježena EPID-om. Takva predikcijska mapa je gama analizom uspoređena sa stvarnim dozimetrijskim zapisima mjerenih EPID-om za tehnike moduliranja XMLC i SSW. Primijenjena su dva skupa parametara za tu usporedbu; prvi je 1 %/1 mm, 10% tolerancije niskih doza s postotkom prolaznosti veći od 95 % što predstavlja vrlo strog kriterij kojeg je vrlo teško zadovoljiti u modernoj radioterapiji [98]. Primjena takvog kriterija daje uvid u točne načine gdje su odstupanja najveća, odnosno gdje su poboljšanja tehnike XMLC najizglednija. Drugi kriterij je 3 %/2 mm, 10 % tolerancije niskih doza s postotkom prolaznosti veći od 97,5 %. Važno je naglasiti da se u kliničkoj kontroli kvalitete najčešće uspoređuju fluence algoritama za račun doze s fluencama algoritmima za predviđanje portalne doze. U takvim uvjetima, primjena drugog kriterija je standardizirani kriterij za radioterapijske planove metodom IMRT-a. Međutim, u ovom radu se uspoređuju fluence algoritama za račun doze s idealnim fluencama, stoga ne treba čuditi što rezultati gama analize SSW planova generalno ne zadovoljavaju spomenuti kriterij.

Posebno, za svaku gama analizu je proveden test statističke signifikantnosti odstupanja. χ^2 raspodjela je blisko povezana s kvadratnim formama normalno raspodijeljenih varijabli. Objavljeno istraživanje je pokazalo da je γ^2 raspodjela dobro opisana s χ^2 raspodjelom s jednim stupnjem slobode, stoga se test statističke signifikantnosti može izravno provest [99].

Za trodimenzionalne usporedbe, korišten je kriterij 2 %/2 mm, 10% tolerancije niskih doza s postotkom prolaznosti veći od 95%. Uspoređivanje su prostorne raspodjele apsorbirane doze za šest planova zračenja iz ispitne skupine, koristeći identične fluence na svakom polju, ali za različit spektar. Svrha usporedbi je procjena koliko spektar snopa može odstupati od nominalnog spektra snopa, a da je rezultatni efekt na konačnu raspodjelu unutar tolerancije. Takvo odstupanje ograničava u kojoj mjeri je dopušteno koristiti transmisijski snop kao komplementni intenzitet u smislu jednadžbe (2.30).

2.8.2 Usporedba dozimetrijskih prednosti primijenjenih tehnika

Konačno, napravljena je i analiza rezultatnih raspodjela apsorbirane doze. Obzirom da su za svaki plan zračenja u ispitnoj skupini iz idealnih fluenci izračunate fluence za tehnike moduliranja XMLC i SSW, određena je rezultatna prostorna raspodjela apsorbirane doze, koristeći

jednadžbu (2.7). Važnost tog izračuna leži u činjenici da se izravno mogu odrediti dozimetrijski efekti obje tehnike moduliranja snopa, te ih usporediti standardiziranim doznim indikatorima da se utvrdi u kojoj mjeri su klinički ciljevi radioterapije ispunjeni. Te kliničke ciljeve dijelimo na pokrivenost ciljnih volumena propisanom dozom i poštuda serijskih, odnosno paralelnih organskih struktura.

Za svaku štićenu odnosno ciljnu strukturu, svakog subjekta ispitne skupine i za obje uspoređivane tehnike, načinjen i analiziran kumulativni DVH (eng. *dose-volume histogram*). Takav histogram je standardna metoda procjene kvaliteta plana i učinka radioterapije, te je definiran izrazom [42]

$$DVH_{relcum} = 1 - \frac{1}{V} \int_0^{D_{max}} \frac{dV(D)}{dD} dD. \quad (2.35)$$

Uobičajena je usporedba apsolutne doze (cGy) na apscisi te relativnog volumena (%) na ordinati histograma. Predstavljeni su rezultati tih analiza kroz indikatore druge razine, prema preporukama ICRU [42]. Indikator srednje doze na strukturu D_{mean} je dan sa:

$$D_{mean} = \frac{1}{V} \int_0^{D_{max}} D \frac{dV(D)}{dD} dD. \quad (2.36)$$

Nadalje, indikator $D_{X\%}$ predstavlja najmanju dozu na najopterećenijih X% volumena. Tako primjerice, $D_{100\%}$ predstavlja globalni minimum doze na strukturu, $D_{50\%}$ predstavlja medijan doze, a $D_{2\%}$ je indikator globalnog „maksimuma” doze. Kao globalni maksimum se uvijek uzima $D_{2\%}$, a ne $D_{0\%}$ zbog toga što iskustvo pokazuje da se često javljaju ekstremni, spuriozni maksimumi na samo jednom ili par voksela. Takvi maksimumi nisu klinički relevantni jer najčešće nisu ni fizikalni, ali mogu dovesti u zabludu u kliničkom kontekstu [42]. Stoga se koristi $D_{2\%}$ jer je on puno robusniji na takve numeričke devijacije. Indikator $V_{Y Gy}$ predstavlja udio volumena koji prima najmanju vrijednost apsorbirane doze Y u Gy .

Razlike indikatora za različite tehnike moduliranja (XMLC, SSW) su testirane na statističku signifikantnost Kolmogorov-Smirovovim testom, na razini pouzdanosti $p = 0,05$. Dodatno, izračunat je i indikator homogenosti raspodjele doza HI za ciljne volumene definiran:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}, \quad (2.37)$$

s tim da $HI = 0$ označava gotovo savršenu homogenu raspodijeljenu dozu.

Poglavlje 3

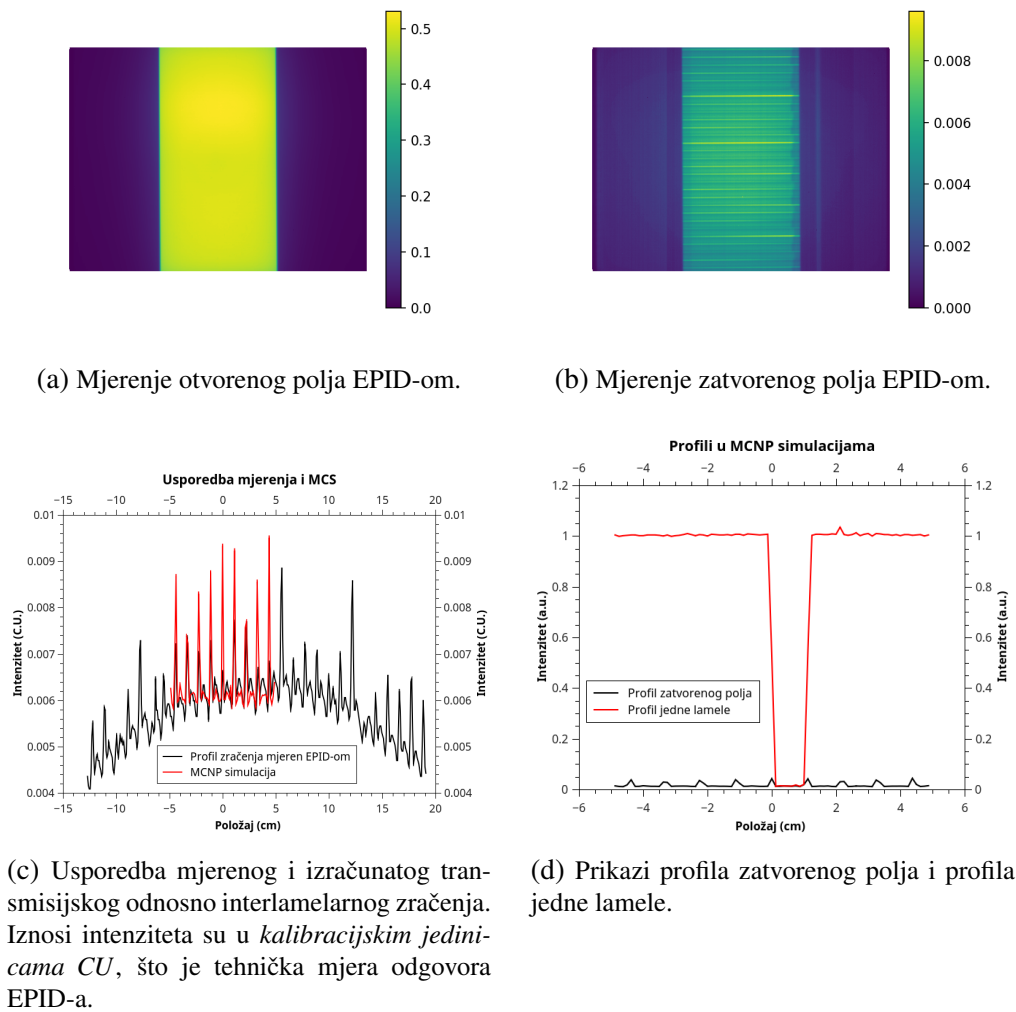
Rezultati

3.1 Dozimetrijski parametri višelamelarnog kolimatora Millennium 80

Koristeći Monte Carlo simulacije te dvije neovisne eksperimentalne metode, određeni su svi relevantni parametri potrebni za modeliranje višelamelarnog kolimatora te su prikazani u tablici (3.1). Mjerenja dozimetrijskog procjepa lamela (DLG) su konzistentna te u skladu s literaturom [67, 93]. Usporedbom mjerenja EPID-om otvorenog i zatvorenog polja su određeni parametri LTF i ILL. Isti ti parametri su određeni i MCS-om iz prikazanih profila, a parametar LTF je također određen i ionizacijskom komoricom. Parametri za XMLC su izvedeni iz konzistentnih mjerenja općom aritmetičkom sredinom, a iz nekonzistentnih mjerenja uobičajenim usrednjavanjem. Na slici (3.1) su grafički prikazana najvažnija eksperimentalna mjerenja, te rezultati Monte Carlo simulacija.

Tablica 3.1: Dozimetrijski parametri višelamelarnog kolimatora. Vrijednosti koje nije bilo izvedivo mjeriti ili izračunati su označene sa n.a.

	DLG (mm)	LTF (%)	ILL (%)	TNG (%)
MCNP simulacija	n.a.	1.24 ± 0.04	4 ± 1	30 ± 30
Mjerenja EPID-om	1.4 ± 0.2	1.1 ± 0.1	2.5 ± 0.8	30 ± 30
Mjerenja ionizacijskom komoricom	1.7 ± 0.2	1.54 ± 0.02	n.a.	n.a.
XMLC	1.55	1.3	3.5	30

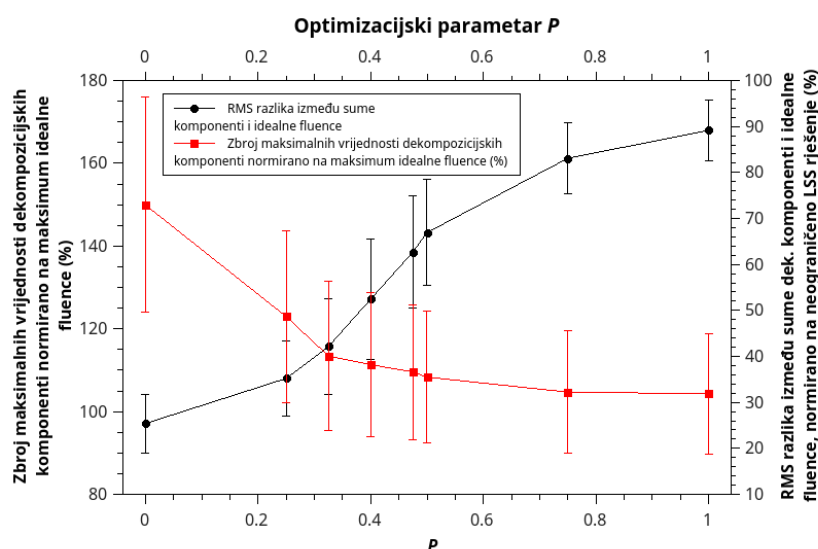


Slika 3.1: Ključna mjerenja EPID-om te najvažniji rezultati MCS-a

3.2 Rezultati dekompozicije idealnih fluenci

U potpoglavlju (2.5) je definirana vrijednosna funkcija algoritma L-BFGS-B koji se koristi u dekompoziciji idealne fluence. Radi optimalnog korištenja potrebno je odrediti slobodne parametre vrijednosne funkcije tako da se osigura kritičan cilj XMLC tehnike moduliranja snopa - približno podjednak broj monitorskih jedinica za obje uspoređene tehnike. Efekti varijacije parametra P su dominirali u parametarskom prostoru; postavljanje parametra $P \gtrsim 0$ ima efekt niskog kvadratnog odstupanja, odnosno šum dekompozicije je dosta potisnut, ali su maksimalne vrijednosti komponenti bile relativno velike (3.2). S druge strane, $P \lesssim 1$ vodi k zadovoljavajućim maksimumima dekompozicijskih komponenti, ali uz značajan šum (3.2).

Nadalje, uočeno je da je vrijednosna funkcija gotovo neosjetljiva na varijaciju parametra Q , uz primjedbu da izračun kompleksnosti značajno usporava cijeli algoritam dekompozicije. Kompleksnost dekompozicijskih komponenti preko cijelog opsega parametra Q je $\bar{c} = (89 \pm 9)\%$ relativno na kompleksnost odgovarajućeg SSW snopa. Obzirom da je u svakom slu-



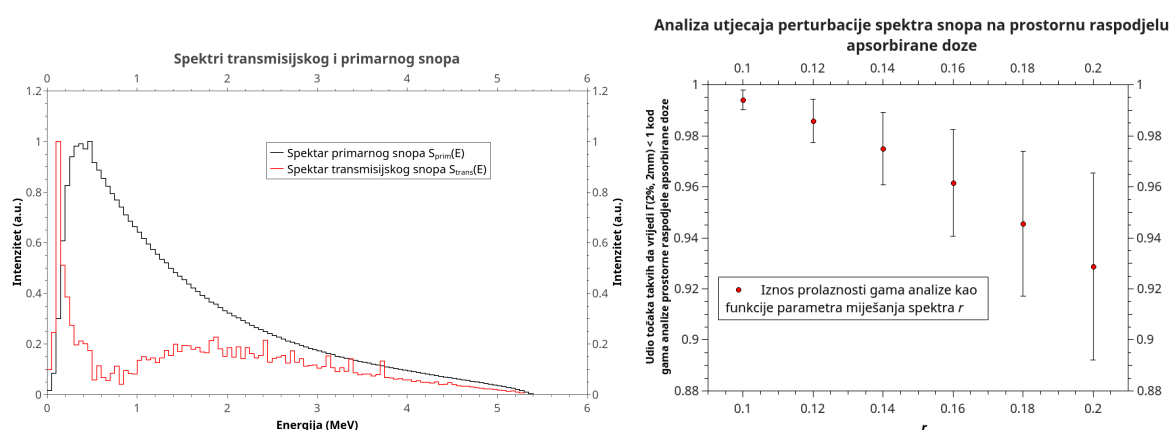
Slika 3.2: Pretraživanje parametarskog prostora P u svrhu nalaženja optimalne vrijednosne funkcije koja ostvaruje ciljeva dizajna algoritma.

čaju bila manja od kompleksnosti SSW snopa te nije imala negativan utjecaj na ukupan broj monitorskih jedinica metode XMLC, uzeto je $Q = 0,0$. S ciljem pronalaženja optimalne vrijednosti P , načinjeno je pretraživanje parametarskog prostora, uzevši u obzir izraz (2.24), odnosno formulu ukupnog broja monitorskih jedinica potrebnih za izvođenje fluence.

Pretraga parametarskog prostora je dala ocjenu $P = 0,325$ kao optimalne relativne težine vrijednosne funkcije, u smislu jednadžbe (2.25). Posljedica primjene tako definirane dekompozicije je da je prosječan maksimum komponenti dekompozicije $F_{max} = (110 \pm 20)\%$ relativno na maksimum odgovarajuće idealne fluence. Maksimalna kompleksnost dekompozicijskih komponenti je nešto niža i iznosi $c_{max} = (90 \pm 10)\%$ relativno na maksimum kompleksnosti odgovarajuće idealne fluence. Uz primjenu računa propagacije neodređenosti, iz jednadžbe (2.26) proizlazi relativni iznos od $MU_{XMLC}/MU_{SSW} = (101 \pm 24)\%$. To je numerička potvrda ostvarenja jednog od ciljeva dizajna, a taj je da vrijeme ekspozicije XMLC tehnikom modulacije snopa bude usporedivo s vremenom ekspozicije SSW tehnike.

3.3 Određivanje prihvatljive razine perturbacije spektra snopa uslijed korištenja komplementarnog transmisijskog zračenja

Radi korištenja zračenja transmitiranog kroz lamele MLC-a u superpoziciji s primarnim snopom, potrebno je napraviti procjenu u kojem relativnom omjeru se zračenja različitih spektara, primarnog i transmitiranog snopa, mogu komplementarno koristiti bez dozimetrijski relevantnog utjecaja na konačni ishod, odnosno prostorne raspodjele apsorbiranih doza. Stoga, za šest



(a) Usporedba spektara primarnog i transmisijskog snopa.

(b) Gama analiza usporedbe prostornih raspodjela apsorbirane doze kada je udio transmisijskog spektra u terapijskom snopu iznosi r .

Slika 3.3: Analiza prihvatljive razine perturbacije spektra snopa uslijed korištenja kompletnog transmisijskog zračenja.

planova zračenja ispitne skupine ponovljena je MCS algoritmom VMC++, koristeći identične fluence za svako polje, ali različit spektar zračenja.

Kao što je prikazano na slici, transmisijom kroz lamelu spektar snopa se značajno izmijeni zbog diferencijalne apsorpcije zračenja (3.3a). Ovakav, bitno „otvrđnut” snop daje i različite raspodjele apsorbirane doze, stoga se prostornom gama analizom s parametrima 2%/2 mm/10% gledala razlika raspodjela uslijed primjene dvaju spektara. Pokazuje se da, s približno 12% udjela transmitiranog zračenja, udio točaka u kojima je gama funkcija zadovoljavajuća počinje padati ispod 97.5%, što je ranije određena granica za neprihvatljivu modifikaciju (3.3b). Stoga, algoritam XMLC implementira taj iznos kao granicu primjenjivosti jednadžbe (2.30).

3.4 Usporedbe mjerenih i idealnih fluenci gama analizom

Rezultati gama analize usporedbe idealnih fluenci s fluencama izvedenim različitim tehnikama modulacije snopa (XMLC, SSW) su prikazani u Prilogu (5), a sumarne vrijednosti u tablici (3.2).

Tablica 3.2: Prolaznost gama analize ovisno o tehnici moduliranja snopa

Kriteriji gama analize	Tehnika moduliranja snopa	
	XMLC (%)	SSW (%)
3%/2mm/10%	98.5 ± 0.6	74 ± 3
1%/1mm/10%	87 ± 4	48 ± 7

3.5 Indikatori dozimetrijskih prednosti tehnika modulacije XMLC i SSW

Kako je objašnjeno u podpoglavlju (2.8.2), načinjene su i uspoređene prostorne raspodjele apsorbirane doze, te izrađeni i dozni indikatori u skladu s međunarodnim preporukama za IMRT tehnologiju [42]. U tablicama (3.3,3.4,3.5) predstavljeni su dozni indikatori za ciljne volumene, te za serijske i paralelne organe.

Razlike u ključnim doznim indikatorima dviju tehnika moduliranja su testirane Kolmogorov-Smirnovljevim testom na statističku signifikantnost s intervalom pouzdanosti $p = 0.05$, te su statistički signifikantno različiti indikatori križićem†.

Tablica 3.3: Dozni indikatori za ciljni volumen PTV. Jedinica Gy/fx se odnosi na apsorbiranu dozu u svakoj od trideset propisanih frakcija (fx) radioterapije.

Tehnika	Srednja doza (Gy/fx)	$D_{2\%}$ (Gy/fx)	$D_{5\%}$ (Gy/fx)	$D_{95\%}^{\dagger}$ (Gy/fx)	$D_{99\%}^{\dagger}$ (Gy/fx)
SSW	1,98±0,05	2,05±0,02	2,03±0,01	1,89±0,04	1,84±0,03
XMLC	2,00±0,03	2,05±0,01	2,05±0,01	1,95±0,01	1,91±0,02
Tehnika	$V_{1,9Gy}^{\dagger}(\%)$	$V_{1,95Gy}^{\dagger}(\%)$	$V_{2,05Gy}(\%)$	$V_{2,1Gy}(\%)$	HI^{\dagger}
SSW	94±2	87±5	2±2	16±3	0,11±0,01
XMLC	98,4±0,7	95±2	2±2	15±2	0,07±0,01

Jedinice doznih indikatora su ili Gy što se odnosi na ukupnu apsorbiranu dozu u cijeloj terapiji zračenjem ili Gy/fx što se odnosi na apsorbiranu dozu u jednoj od trideset frakcija.

Tablica 3.4: Dozni indikatori za serijske štíćene organe.

Organ	Tehnika	Srednja doza (Gy)	$D_{2\%}$ (Gy/fx)	$D_{5\%}$ (Gy/fx)
Produžena moždina (MED. OB.)	SSW	12±9	1,0±0,5	1,0±0,5
	XMLC	12±9	1,0±0,5	1,0±0,5
Kralježnična moždina (SPINE)	SSW	27±18	1,56±0,09	1,53±0,07
	XMLC	27±18	1,52±0,04	1,50±0,04

Tablica 3.5: Dozni indikatori za paralelne štíćene organe.

Organ	Tehnika	Srednja doza (Gy)	$D_{2\%}^{\dagger}$ (Gy/fx)	V_{1Gy} (%)
Lijeva parotida (PAR. L.)	SSW	33±15	1,9±0,2	0,5±0,2
	XMLC	33±15	1,9±0,2	0,5±0,2
Desna parotida (PAR. D.)	SSW	33±15	1,9±0,2	0,5±0,2
	XMLC	33±15	2,0±0,2	0,5±0,2

Poglavlje 4

Rasprava

4.1 Dozimetrijski parametri višelamelarnog kolimatora Millennium 80

Koristeći MCS te dvije neovisne eksperimentalne metode, određeni su svi relevantni parametri potrebni za modeliranje višelamelarnog kolimatora. Transmisijski množitelj lamele (LTF) određen MCS-om je konzistentan s mjerenjima na EPID-u, dok mjerenja ionizacijskom komoricom odstupaju. Zbog toga je korištena aritmetička sredina nekonzistentnih rezultata. Uzrok odstupanju može biti pretjeran odgovor komorice na niskoenergetske fotone u uvjetima mjerenja LTF-a. Simulacija interlamelarnog zračenja (ILL) je dala rezultate u skladu s mjerenjima EPID-om, te se za rezultat uzima opća aritmetička sredina. Važno je naglasiti da će, iako su lamele vrlo precizno rezane, interlamelarno zračenje ovisiti o tipu i intenzitetu mehaničkog kontakta susjednih lamela. Iz tog razloga ILL može biti različit ili se čak u maloj mjeri mijenjati ovisno o kutu *gantryja*. To je razlog značajne relativne greške u mjerenju. Efekt hrpta i utora (TNG) je ovisan o rezoluciji fluence, a navedeni iznosi se odnose na rezoluciju idealne fluence korištene u ovom radu.

Usporedba profila mjerenja EPID-om i MCS-om ukazuje da je LTF prva aproksimacija transmisije lamele koja se može dalje rafinirati; transmisija jedna lamele okomito na smjer gibanja nije homogena, već sistematski pokazuje malu fluktuaciju, što je vjerojatno posljedica mehaničke šupljine u koju se smješta osovinu motora (2.9a). Nadalje, generalni parabolički trend kod mjerenja EPID-om je posljedica samog dizajna MLC-a. Obzirom da je svaka lamela nakošena radi podudaranja bočnih stranica i divergencije snopa, takvo nakošenje geometrijski produžuje put zračenja kroz lamelu, što vodi većoj atenuaciji dalje od centra. Zbog toga bi transmisija kroz lamelu bila bolje opisana mapom transmisija nego jednom globalnom konstantnom.

4.2 Kontrola kvalitete kod primjene naprednih tehnika modulacije

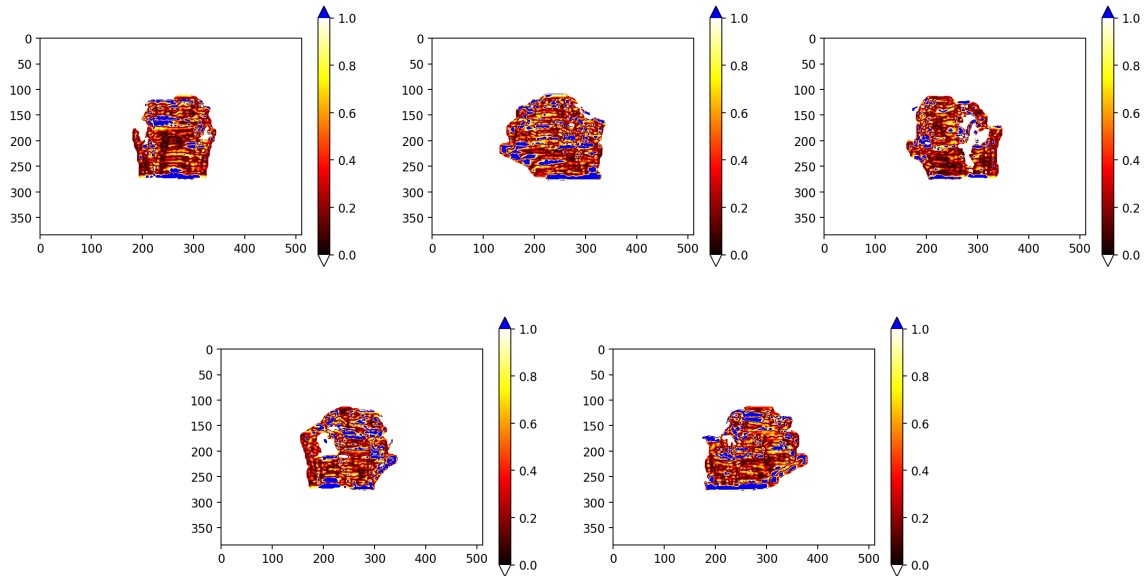
Kontrola kvalitete rada linearnog akceleratora jedna je od najvažnijih zadaća medicinskog fizičara u kliničkom kontekstu. To je sistematska, detaljna i periodična provjera točnosti i preciznosti rada linearnog akceleratora. XMLC je složenija tehnika modulacije od standardnog SSW, stoga bi bila potrebna i pažljivija kontrola kvalitete. U prvom redu, bilo bi potrebno učestalije testirati stabilnost ključnog parametra, dozimetrijskog procjepa lamele. Ta stabilnost ovisi od sustava do sustava, međutim, kod linearnih akceleratora tipa Varian Clinac DMX, DLG kritično ovisi o kalibraciji položaja lamela koja se provodi pri svakom paljenju sustava [93]. Ta kalibracija se oslanja na intenzitet emisije upravo u tu svrhu ugrađene infracrvene diode, koja se provjerava periodički, ali nedovoljno često za osiguravanje potrebne stabilnosti DLG-a.

Nadalje, sljedeći vrlo važan aspekt za uspješnu primjenu XMLC tehnike bi bila točnost rotacije kolimatora. Testiranja na linearnom akceleratoru Varian Clinac DMX su pokazala da, ukoliko je precesija osi kolimatora $\leq 0,06^\circ$, tada je XMLC uspješno izvediva. Procjena autora je da bi precesija $\geq 0,1^\circ$ dovela do gubitka dozimetrijske kvalitete izvedbe XMLC tehnike modulacije snopa. Prema tome, kontrola kvalitete rada linearnog akceleratora bi se morala rafinirati u odnosu na standardne postupke i uzeti u obzir i specifične zahtjeve predstavljene tehnike [53].

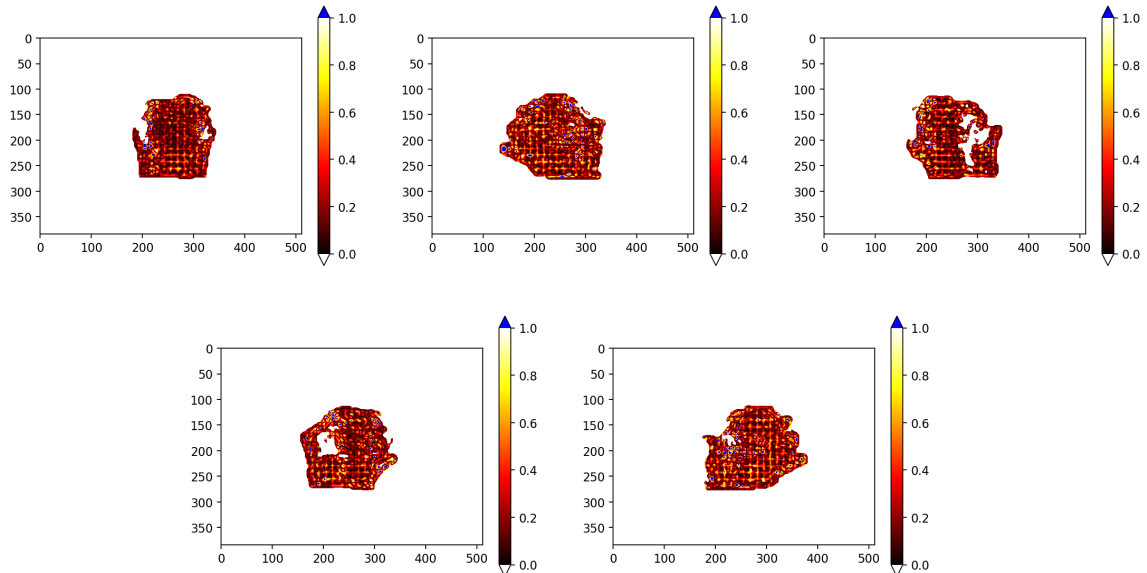
4.3 Usporedbe mjerenih i idealnih fluenci gama analizom

Usporedbe mjerenih i idealnih fluenci gama analizom, odnosno usporedba različitih tehnika modulacije se provodi grafički i statistički. Kao primjer, uzeta je analiza plana zračenja br. 1 (4.1,4.2) a sve analize su prikazane u Prilogu (5).

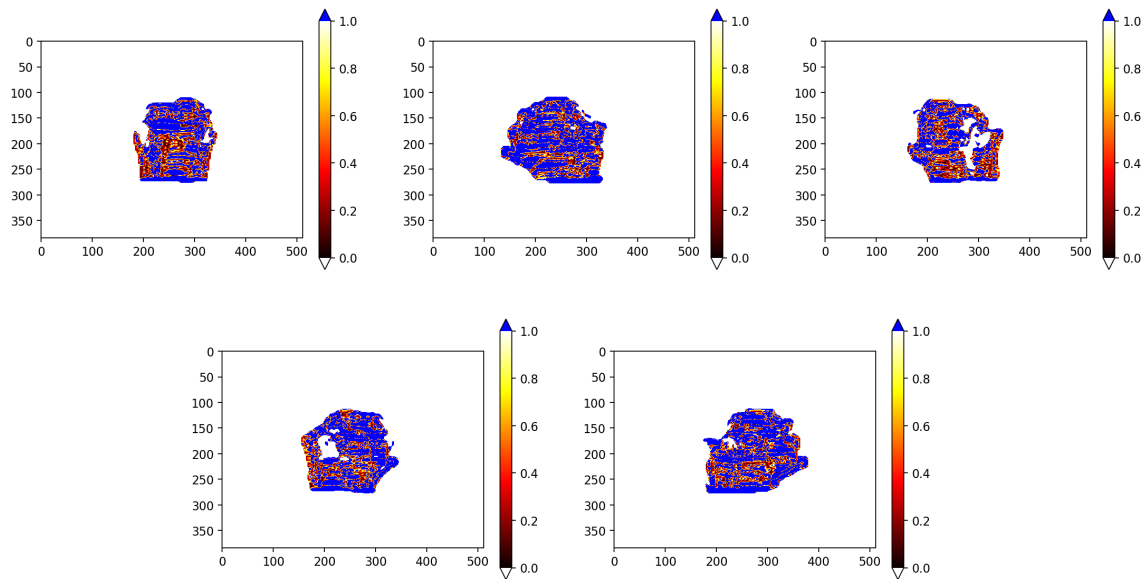
Iako se rezultat gama analize za tehniku SSW u kliničkom kriteriju (3%/2mm/10%) može učiniti neobično niskim, treba naglasiti da se u kliničkom kontekstu obično uspoređuje predikcijska fluenca SSW i EPID mjerenja SSW, što daje znatno višu prolaznost, dok se ovdje radi o usporedbi predikcije idealne fluence i EPID mjerenja pojedinih tehnika. Rezultati gama analize SSW tehnike jasno pokazuju osnovnu slabost te tehnike. Kada god postoji gradijent fluence okomit na smjer gibanja lamela, razlika u dozi postaje značajna te se javljaju trake podzračenosti, odnosno prezračenosti. Takva odstupanja su glavni uzrok niske prolaznosti gama analize te negativno utječu na prostornu raspodjelu doza. S druge strane, takve značajke su osjetno nezamjetnije kod XMLC tehnike, što se vidi i iz prolaznosti. Primjetna je rešetka, razmaka 1cm, duž čijih stranica se nalaze prezračena područja. To je posljedica interlamelarnog zračenja koje nije prisutno u idealnoj fluenci. Nadalje, ukoliko se značajno smanji prag niskih doza, tada se javlja značajan pad prolaznosti gama analize kod obje tehnike. Razlog tomu je pojava kada je



Slika 4.1: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealnih fluenci i EPID-om mjenjenih fluenci tehnike modulacije SSW , za kutove gantrya od 0°, 72°, 144°, 216°, 288° prema IEC61217 skali.



Slika 4.2: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealnih fluenci i EPID-om mjenjenih fluenci tehnike modulacije XMLC , za kutove gantrya od 0°, 72°, 144°, 216°, 288° prema IEC61217 skali.

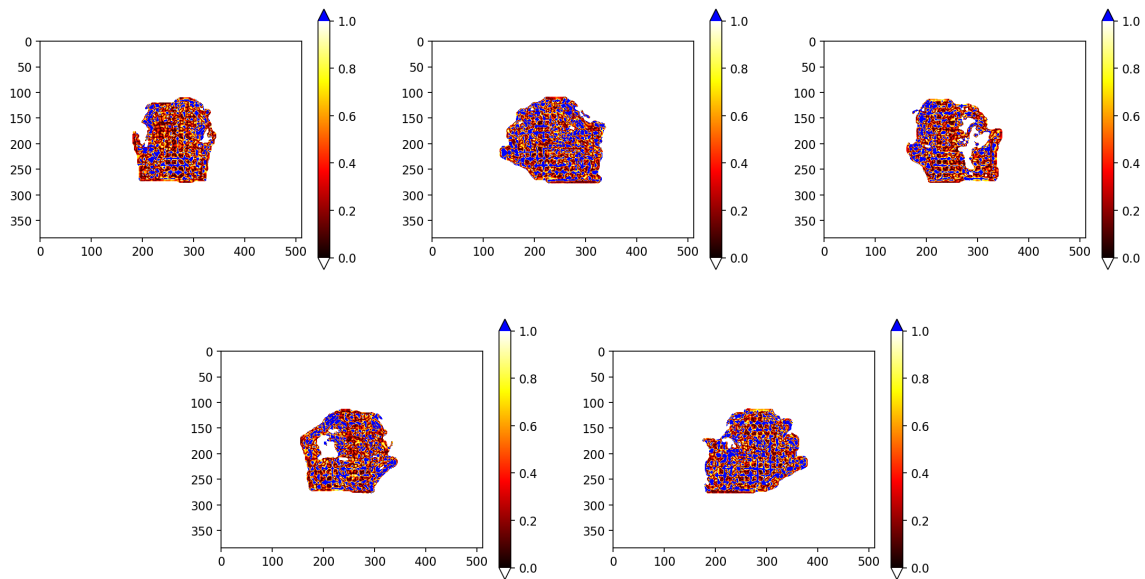


Slika 4.3: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealnih fluenci i EPID-om mjerenih fluenci tehnike modulacije SSW , za kutove gantrya od 0°, 72°, 144°, 216°, 288° prema IEC61217 skali.

fluena translamelarnog zračenja veća od fluence idealnog zračenja, što se obično javlja unutar sekundarne kolimacije, ali izvan polja MLC-a.

Kod znatno strožeg kriterija gama analize (1%/1mm/10%), što se tiče SSW tehnike, javlja se vrlo niska prolaznost. Razlog tomu je sistematsko odstupanje u dozi u cijelom polju uslijed ograničenih mogućnosti modulacije, a pad gustoće točaka u kojima je doza prolazna dovodi do globalnog efekta kolapsa prolaznosti. S druge strane, XMLC ima znatno robusnije rezultate, ali se jasno pokazuju i slabe točke te tehnike: odstupanja dominantno uzrokuje interlamelarno zračenje unutar polja MLC-a te translamelarno zračenje izvan polja MLC, ali unutar sekundarne kolimacije.

Postoji jasan prostor za napredak predstavljene tehnike XMLC; neželjeno translamelarno zračenje je dijelom posljedica izbora algoritma za sekvencioniranje gibanja lamela. Različiti algoritmi imaju različite prednosti i mane, stoga je napredak u efikasnosti potrebnih monitor-skih jedinica zasigurno moguć. Nadalje, korištenje već postojećih tehnika, primjerice eng. *jaw tracking*, kod kojeg sekundarni kolimatori nisu statični, već za vrijeme ekspozicije prate najizvuceniju lamelu, može značajno smanjiti ovaj problem. Što se tiče interlamelnog zračenja u polju MLC-a, svakako bi bilo korisno istražiti mogućnost međusobne kompenzacije interlamelnog zračenja među komponentama dekompozicije.



Slika 4.4: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealnih fluenci i EPID-om mjenjenih fluenci tehnike modulacije XMLC , za kutove *gantrya* od 0°, 72°, 144°, 216°, 288° prema IEC61217 skali.

4.4 Dozimetrijske prednosti tehnika modulacije XMLC i SSW

Konačno, osim tehničke superiornosti XMLC tehnike, potrebno je pokazati i dozimetrijske prednosti ove tehnike. Među doznim indikatorima paralelnih organa $D_{2\%}$ i V_{1Gy} nema značajne razlike niti se ista očekivala, odnosno obje testirane tehnike podjednako dobro štite ciljane volumene te zadovoljavaju kliničke kriterije. Važno je napomenuti da su volumeni žlijezde slinovnice generalno u neposrednom kontaktu s volumenima limfne drenaže, odnosno ciljnog volumena CTV. Općenito, to će značiti da će se volumen PTV djelomice podudarati sa strukturom žlijezde slinovnice. U tom slučaju, liječnik onkolog donosi odluku o agresivnosti poštede važući opasnost kompromitacije CTV-a, odnosno pada kvalitete života zbog radijacijske ozljede žlijezde slinovnice. S druge strane, takvih kompromisa nema kada se govori o serijskim organima središnjeg živčanog sustava (produžena i kralježnična moždina). One se imperativno štite i iznimno rijetko će se ugroziti organi središnjeg živčanog sustava u zamjenu za bolju pokrivenost ciljnih volumena apsorbiranom dozom. Obje predstavljene tehnike zadovoljavaju postavljene kliničke zahtjeve.

Kada govorimo o ciljnim volumenima, tu se javljaju ključne razlike dviju tehnika modulacije. SSW marginalno krši tražene kliničke uvjete ($V_{1,9Gy} > 95\%$, $D_{95\%} > 1,9Gy/fx$), dok ih XMLC zadovoljava, sa statistički značajnom razlikom. Kršenje dvaju navedenih uvjeta generalno vodi k nezadovoljavajućoj ocjeni te bi se, u kliničkom kontekstu, plan zračenja vratio na doradu [42, 43]. Ono što je važno naglasiti je da je za obje tehnike modulacije snopa u predstavljenom radu svo planiranje zračenja izvelo računalo, autonomno i iz istog predložka plana. Generalno, uzimajući u obzir specifičnosti pojedinačnih slučajeva, moguće je prilagoditi pla-

nove zračenja i SSW tehnikom tako da zadovoljavaju kliničke uvjete, primjerice prilagodbom kutova *gantryja* ili terapijskog stola, te „igranjem” s parametrima optimizacije. Međutim, svrha ove usporedbe je pokazati da, polazeći s identičnim početnim uvjetima, tehnika modulacije snopa XMLC je dozimetrijski superiorna standardnoj SSW tehnici modulacije, što je dokazano statistički značajnom razlikom doznih parametara te robusnošću dozimetrije pri pooštavanju kriterija usporedbe. Pri tome, XMLC traži podjednako vremena ekspozicije kao i SSW, bez dodatnog radnog opterećenje za medicinske fizičare.

Zasebno je pitanje, hoće li se dozimetrijske prednosti jedne tehnike nad drugom manifestirati kao klinička korist u liječenju pacijenta. Indikatori kliničke koristi, kao što su očekivano preživljenje ili preživljenje bez razvoja bolesti, su poželjni ishod razvoja radioterapije ali poboljšanje tih indikatora se može dokazati samo neovisnom *kliničkom* studijom što nije predmet ovog istraživanja. Međutim, činjenica povijesnog razvoja radioterapije jeste da je klinička korist uglavnom korelirana s dozimetrijskim prednostima novih tehnologija [2, 10, 11].

Poglavlje 5

Zaključak

U ovom radu je predstavljena ključna uloga i razvoj radioterapije u onkologiji. Poseban naglasak se stavlja na revolucionarni razvoj s početka 21. stoljeća – prijelaz na radioterapiju moduliranog intenziteta (IMRT). Tri su važna aspekta tog razvoja: rendgensko oslikavanje pacijenta (IGRT), računalno kontrolirani radijacijski stupnjevi slobode (inverzno planiranje, račun apsorbirane doze) i tehnike moduliranja snopa (dinamičko polje MLC-a). IGRT ima zaseban skup problema i napredaka koji nisu posebno obrađeni u ovom radu.

Zahvaljujući razvoju računalnih tehnologija i eksponencijalnom rastu računalne snage, danas postoje komercijalni tzv "*black-box*" algoritmi temeljeni na Monte Carlo metodama ili Boltzmannovoj transportnoj jednadžbi, čija točnost i brzina rada efektivno rješavaju problem optimizacije i računa apsorbirane doze u kliničkom kontekstu [100, 101]. U tom smislu, prvi ključni doprinos u ovom radu je implementacija ili povezivanje niza algoritama u *open-source* kodu, što predstavlja vrijedne istraživačke alate u budućim istraživanjima.

Nadalje, problem modulacije snopa se svodi na potragu za tehničkim rješenjima koja bi ostvarivala radijacijske stupnjeve slobode, a kojima bi računala upravljala. Očito rješenje sužavanja lamela znatno komplicira dizajn MLC-a, dok je dobitak skroman - povećanje rezolucije fluence. Drugačije rečeno, povećanje broja radijacijskih stupnjeva slobode je proporcionalno smanjenju širine lamele i ne osigurava značajan napredak u smislu poboljšanja doznih indeksa [32]. Umjesto sužavanja lamela, drugi pristup ima više uspjeha u omogućavanju porasta broja stupnjeva slobode - ističu se tehnike VMAT (eng. *volumetric modulated arc therapy*) kod koje se *gantry* rotira za vrijeme ekspozicije ili uvođenje linearnih akceleratora s dva, međusobno okomita MLC-a [34, 102]. Iako obje te tehnike efektivno rješavaju problem modulacije snopa ostvarivanjem mnoštva radijacijskih stupnjeva slobode, zajednički im je nedostatak - zahtijevaju kapitalno ulaganje. U svijetu postoji 12000 linearnih akceleratora u funkciji radioterapije, od kojih najveći broj ima jedan MLC i nema mogućnost ekspozicije gdje je spregnuta rotacija *gantryja* i gibanje lamela MLC-a, što je nužan preduvjet za VMAT [7]. Tu se nalazi i drugi ključni znanstveni doprinos predstavljene tehnike - moguće je ostvariti fluence visoke rezolucije

i statistički signifikantan napredak doznih indeksa inovativnim korištenjem tipičnog linearnog akceleratora s jednim MLC-om.

Osim dozimetrijskih, uočene su i potencijalne dodatne prednosti u potencijalnoj kliničkoj primjeni. Ciljni volumeni u ispitnoj skupini su dosta veliki i relativno su separirani od šticećenih volumena. Bilo bi vrlo zanimljivo simulirati primjenu predmetne tehnike na druga karcinomska sijela, primjerice u grudnom košu ili intrakranijalnim lezijama. Takva sijela su poseban izazov jer su ciljni volumeni manji i više integrirani sa zdravim organskim sustavima, što je kontekst gdje bi XMLC mogao pokazati značajne komparativne prednosti.

Identificirani su i nedostaci predstavljene tehnike XMLC. U prvom redu, to su različita neželjena zračenja koja transmitiraju ili se raspršuju na elementima linearnog akceleratora te interferiraju s klinički korisnim snopom. Problem takvih dodatnih radijacijskih komponenti se rješava integrirajući ih u klinički snop, istovremeno identificirajući ograničenja takvog pristupa. Raspravljene su mogućnosti daljnje integracije i kontrole takvih neželjenih komponenti.

Literatura

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre i A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, sv. 68, br. 6, str. 394–424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] E. Vrdoljak, M. Šamija, Z. Kusić, M. Petković, D. Gugić i Z. Krajina, *Klinička onkologija*. Medicinska naklada, 2013.
- [3] M. Baumann i C. Petersen, “TCP and NTCP: a basic introduction.”, *Rays*, sv. 30, br. 2, str. 99, 2005.
- [4] A. Barrett, *Practical radiotherapy planning*. Hodder Arnold, 2009.
- [5] P. J. Hoskin i C. Coyle, *Radiotherapy in practice: brachytherapy*. Oxford University Press, 2013.
- [6] S. R. Cherry, J. A. Sorenson i M. E. Phelps, *Physics in nuclear medicine*. Saunders, 2012.
- [7] O. Maistrenko. (). Division for Human Health: DIRAC (DIrectory of RAdiotherapy Centres), adresa: <https://dirac.iaea.org/> (pogledano 29. 4. 2019).
- [8] R. J. Schulz, “Further improvements in dose distributions are unlikely to affect cure rates”, *Medical Physics*, sv. 26, br. 6, str. 1007–1009, 1999. DOI: 10.1118/1.598492.
- [9] J. Staffurth, “A Review of the Clinical Evidence for Intensity-modulated Radiotherapy”, *Clinical Oncology*, sv. 22, br. 8, str. 643–657, 2010. DOI: 10.1016/j.clon.2010.06.013.
- [10] S. Webb, *Intensity-modulated radiation therapy*. Institute of Physics Pub., 2002.
- [11] R. Mohan, R. Cardinale i M. Hagen, “Comments on “Further improvements in dose distributions are unlikely to affect cure rates” [Med. Phys.26, 1007-1009 (1999)]”, *Medical Physics*, sv. 26, br. 12, str. 2701–2703, 1999. DOI: 10.1118/1.598817.

- [12] A. Eisbruch, L. H. Marsh, M. K. Martel, J. A. Ship, R. T. Haken, A. T. Pu, B. A. Fraass i A. S. Lichter, “Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing”, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, sv. 41, br. 3, str. 559–568, 1998. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00082-0.
- [13] C. Ling, C. Burman, C. Chui, G. Kutcher, S. Leibel, T. Losasso, R. Mohan, T. Bortfeld, L. Reinstein, S. Spirou i et al., “Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation”, *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*, sv. 35, br. 4, str. 721–730, 1996. DOI: 10.1016/0360-3016(96)00174-5.
- [14] C. Nutting, J. Bedford, V. Cosgrove, D. Tait, D. Dearnaley i S. Webb, “Intensity-Modulated Radiotherapy Reduces Lung Irradiation in Patients with Carcinoma of the Oesophagus”, *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology Normal Tissue Reactions in Radiotherapy and Oncology*, str. 128–131, 2001. DOI: 10.1159/000061308.
- [15] A. J. Mundt, A. E. Lujan, J. Rotmensch, S. E. Waggoner, S. Yamada, G. Fleming i J. C. Roeske, “Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies”, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, sv. 52, br. 5, str. 1330–1337, 2002. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)02785-7.
- [16] A. Brahme, J. .-E. Roos i I. Lax, “Solution of an integral equation encountered in rotation therapy”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 27, br. 10, str. 1221–1229, 1982. DOI: 10.1088/0031-9155/27/10/002.
- [17] T. M. Buzug, *Computed tomography: from photon statistics to modern cone-beam CT*. Springer, 2010, str. 153–170.
- [18] T. R. Bortfeld i A. L. Boyer, “The exponential radon transform and projection filtering in radiotherapy planning”, *International Journal of Imaging Systems and Technology*, sv. 6, br. 1, str. 62–70, 1995. DOI: 10.1002/ima.1850060109.
- [19] Y. Censor i J. Unkelbach, “From analytic inversion to contemporary IMRT optimization: Radiation therapy planning revisited from a mathematical perspective”, *Physica Medica*, sv. 28, br. 2, str. 109–118, 2012. DOI: 10.1016/j.ejmp.2011.04.002.
- [20] S. Webb, “Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing: II. Inclusion of scatter in the 2D technique”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 36, br. 9, str. 1227–1237, 1991. DOI: 10.1088/0031-9155/36/9/005.
- [21] T. Bortfeld, J. Bürkelbach, R. Boesecke i W. Schlegel, “Methods of image reconstruction from projections applied to conformal radiotherapy”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 35, br. 10, str. 1423–1434, 1990. DOI: 10.1088/0031-9155/35/10/007.

- [22] J. A. Purdy, “Intensity-modulated radiation therapy”, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, sv. 35, br. 4, str. 845–846, 1996. DOI: 10.1016/0360-3016(96)00223-4.
- [23] P. Xia i L. J. Verhey, “Multileaf collimator leaf sequencing algorithm for intensity modulated beams with multiple static segments”, *Medical Physics*, sv. 25, br. 8, str. 1424–1434, 1998. DOI: 10.1118/1.598315.
- [24] D. J. Convery i M. E. Rosenbloom, “The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 37, br. 6, str. 1359–1374, 1992. DOI: 10.1088/0031-9155/37/6/012.
- [25] T. R. Mackie, T. Holmes, S. Swerdloff, P. Reckwerdt, J. O. Deasy, J. Yang, B. Paliwal i T. Kinsella, “Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy”, *Medical Physics*, sv. 20, br. 6, str. 1709–1719, 1993. DOI: 10.1118/1.596958.
- [26] C. Fiorino, V. Fossati, A. Ardesi, G. M. Cattaneo, A. D. Vecchio, M. Fusca, B. Longobardia, P. Signorotto i R. Calandrino, “Development of a computer-controlled moving bar (CCMB) conformal technique for neck irradiation”, *Radiotherapy and Oncology*, sv. 27, br. 2, str. 167–170, 1993. DOI: 10.1016/0167-8140(93)90138-x.
- [27] B. Andreassen, S. J. Strååt, R. Holmberg, P. Näfstadius i A. Brahme, “Fast IMRT with narrow high energy scanned photon beams”, *Medical Physics*, sv. 38, br. 8, str. 4774–4784, 2011. DOI: 10.1118/1.3615059.
- [28] *Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy*. International Atomic Energy Agency, 2010.
- [29] Q. Shang, P. Qi, S. Ferjani i P. Xia, “Effect of MLC leaf width on treatment adaptation and accuracy for concurrent irradiation of prostate and pelvic lymph nodes”, *Medical Physics*, sv. 40, br. 6Part1, str. 061701, 2013. DOI: 10.1118/1.4803499.
- [30] J. B. Fiveash, H. Murshed, J. Duan, M. Hyatt, J. Caranto, J. A. Bonner i R. A. Popple, “Effect of multileaf collimator leaf width on physical dose distributions in the treatment of CNS and head and neck neoplasms with intensity modulated radiation therapy”, *Medical Physics*, sv. 29, br. 6, str. 1116–1119, 2002. DOI: 10.1118/1.1481515.
- [31] P. Rassiah-Szegedi, M. Szegedi, V. Sarkar, S. Streitmatter, Y. J. Huang, H. Zhao i B. Salter, “Dosimetric impact of the 160 MLC on head and neck IMRT treatments”, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, sv. 15, br. 6, str. 73–80, 2014. DOI: 10.1120/jacmp.v15i6.4770.

- [32] M. Luzzara, L. Santoro i K. Brown, “A systematic review and meta-analysis of radiotherapy planning studies comparing multi leaf collimator designs”, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, sv. 5, str. 88–92, 2018. DOI: 10.1016/j.phro.2018.03.005.
- [33] Y. Liu, C. Shi, P. Tynan i N. Papanikolaou, “Dosimetric characteristics of dual-layer multileaf collimation for small-field and intensity-modulated radiation therapy applications”, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, sv. 9, br. 2, str. 15–29, 2008. DOI: 10.1120/jacmp.v9i2.2709.
- [34] R. D. Roover, W. Crijns, K. Poels, S. Michiels, A. Nulens, B. Vanstraelen, S. Petillion, M. D. Brabandere, K. Haustermans, T. Depuydt i et al., “Validation and IMRT/VMAT delivery quality of a preconfigured fast-rotating O-ring linac system”, *Medical Physics*, 2018. DOI: 10.1002/mp.13282.
- [35] J. M. Galvin, D. D. Leavitt i A. A. Smith, “Field edge smoothing for multileaf collimators”, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, sv. 35, br. 1, str. 89–94, 1996. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)85015-2.
- [36] K. Otto i B. G. Clark, “Enhancement of IMRT delivery through MLC rotation”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 47, br. 22, str. 3997–4017, 2002. DOI: 10.1088/0031-9155/47/22/307.
- [37] P. M. Evans i M. Partridge, “A method of improving the spatial resolution of treatments that involve a multileaf collimator”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 45, br. 3, str. 609–622, 2000. DOI: 10.1088/0031-9155/45/3/304.
- [38] S. Galic, M. Kovacevic, I. Lasic, H. Brkic i D. Faj, “A method of high-resolution radiotherapy delivery fluences with a pair of fields with orthogonal collimator settings: A study on ten head-and-neck cancer patients”, *Journal of Medical Physics*, sv. 45, br. 1, str. 36, 2020. DOI: 10.4103/jmp.jmp_51_19.
- [39] J. U. Rehman, Zahra, N. Ahmad, M. Khalid, H. N. U. H. K. Asghar, Z. A. Gilani, I. Ullah, G. Nasar, M. M. Akhtar, M. N. Usmani i et al., “Intensity modulated radiation therapy: A review of current practice and future outlooks”, *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, sv. 11, br. 4, str. 361–367, 2018. DOI: 10.1016/j.jrras.2018.07.006.
- [40] T. Bortfeld, *Image-guided IMRT*. Springer, 2006.
- [41] S. Bentzen, “Quantitative Analyses Of Normal Tissue Effects In The Clinic (Quantec): An Overview”, *Radiotherapy and Oncology*, sv. 98, 2011. DOI: 10.1016/s0167-8140(11)71723-6.

- [42] “Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)”, *Journal of the ICRU*, sv. 10, br. 1, str. 1–3, 2010. DOI: 10.1093/jicru_ndq002.
- [43] M. Vanherk, “Errors and margins in radiotherapy”, *Seminars in Radiation Oncology*, sv. 14, br. 1, str. 52–64, 2004. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.10.003.
- [44] *Clinac 2100C/D, 2300C/D, 21EX, 23EX Systems Manual*, 882772-02, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 1998.
- [45] *High-energy Clinac Databook*, 100051345-01, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2011.
- [46] *Multileaf Collimator Databook*, 1105303-02, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2011.
- [47] *Clinac DMX Equipment Specifications*, RAD 2311/2, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2002.
- [48] M. Kovačević, “Komisioniranje linearnog akceleratora”, mag. rad, Prirodno-Matematički fakultet, Univerzitet u Sarajevu, 2014.
- [49] R. M. Eisberg i R. Resnick, *Quantum physics of atoms, molecules, solids, nuclei, and particles*. Wiley, 2017.
- [50] T. J. Jordan, “Megavoltage X-ray beams: 2-50 MV”, *British Journal of Radiology Suppl.*, sv. 25, str. 62–109, 1996.
- [51] X. A. Li, M. Soubra, J. Szanto i L. H. Gerig, “Lateral electron equilibrium and electron contamination in measurements of head-scatter factors using miniphantoms and brass caps”, *Medical Physics*, sv. 22, br. 7, str. 1167–1170, 1995. DOI: 10.1118/1.597508.
- [52] *IEC 61217: Radiotherapy Equipment Coordinates, Movements and Scales*, IEC61217, International Electrotechnical Commission, Geneva, Švicarska, 2008.
- [53] A. Boyer, *Basic applications of multileaf collimators*. Published for the American Association of Physicists in Medicine by Medical Physics Publishing, 2001.
- [54] *Portal Vision High Energy Databook*, 100033299-01, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2011.
- [55] *Installation and Verification of the Portal Dosimetry Pre-configuration Package 1.0*, CTB-PV-887, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2012.
- [56] L. Berger, P. Franois, G. Gaboriaud i J.-C. Rosenwald, “Performance optimization of the Varian aS500 EPID system”, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, sv. 7, br. 1, str. 105–114, 2006. DOI: 10.1120/jacmp.2027.25376.

- [57] I. A. E. Agency, ur., *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an International Code of Practice for dosimetry based on standard of absorbed dose to water*. United Nations Pubns, 2000.
- [58] I. A. E. Agency, ur., *Transition from 2-d radiotherapy to 3-d conformal and intensity modulated radiotherapy*. United Nations Pubns, 2010.
- [59] E. E. Klein, J. Hanley, J. Bayouth, F.-F. Yin, W. Simon, S. Dresser, C. Serago, F. Aguirre, L. Ma, B. Arjomandy i et al., “Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators”, *Medical Physics*, sv. 36, br. 9Part1, str. 4197–4212, 2009. DOI: 10.1118/1.3190392.
- [60] *Eclipse algorithms reference guide for Eclipse version 11.0*, B503486R01B, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2011.
- [61] G. J. Budgell, J. R. Sykes i J. M. Wilkinson, “Rectangular edge synchronization for intensity modulated radiation therapy with dynamic multileaf collimation”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 43, br. 10, str. 2769–2784, 1998. DOI: 10.1088/0031-9155/43/10/007.
- [62] v. H. Y. Riegel J Mayer W, *FreeCAD (ver 0.17)*, <https://www.freecadweb.org>, 2017.
- [63] G. T., *MCNP6.1.1-Beta Release Notes*, LA-UR-14-24680, 2014.
- [64] J. O. Kim, J. V. Siebers, P. J. Keall, M. R. Arnfield i R. Mohan, “A Monte Carlo study of radiation transport through multileaf collimators”, *Medical Physics*, sv. 28, br. 12, str. 2497–2506, 2001. DOI: 10.1118/1.1420734.
- [65] I. Kawrakow i M. Fippel, “VMC/sup /, a MC algorithm optimized for electron and photon beam dose calculations for RTP”, *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Cat. No.00CH37143)*, DOI: 10.1109/iembs.2000.898024.
- [66] M. Isono, Y. Akino, H. Mizuno, Y. Tanaka, N. Masai i T. Yamamoto, “Inter-unit variability of multi-leaf collimator parameters for IMRT and VMAT treatment planning: a multi-institutional survey”, *Journal of Radiation Research*, sv. 61, br. 2, str. 307–313, 2020. DOI: 10.1093/jrr/rrz082.
- [67] S. P. Balasingh, I. R. Singh, K. Rafic, S. S. Babu i B. Ravindran, “Determination of dosimetric leaf gap using amorphous silicon electronic portal imaging device and its influence on intensity modulated radiotherapy dose delivery”, *Journal of Medical Physics*, sv. 40, br. 3, str. 129, 2015. DOI: 10.4103/0971-6203.165072.
- [68] E. B. Podgorsak, *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, 2005.

- [69] B. Cho, “Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective”, *Radiation Oncology Journal*, sv. 36, br. 1, str. 1–10, 2018. DOI: 10.3857/roj.2018.00122.
- [70] H.-P. Wieser, E. Cisternas, N. Wahl, S. Ulrich, A. Stadler, H. Mescher, L.-R. Müller, T. Klinge, H. Gabrys, L. Burigo i et al., “Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad”, *Medical Physics*, sv. 44, br. 6, str. 2556–2568, 2017. DOI: 10.1002/mp.12251.
- [71] MATLAB, *version 9.3.0*. Natick, Massachusetts, SAD: The MathWorks Inc., 2017.
- [72] F. M. Kawrakow I, “VMC++, a MC Algorithm Optimized for Electron and Photon Beam Dose Calculations for RTP”, *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2000, str. 1490–1493.
- [73] I. Kawrakow, “VMC , Electron and Photon Monte Carlo Calculations Optimized for Radiation Treatment Planning”, *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications*, str. 229–236, 2001. DOI: 10.1007/978-3-642-18211-2_38.
- [74] M. Fippel, “Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm”, *Medical Physics*, sv. 26, br. 8, str. 1466–1475, 1999. DOI: 10.1118/1.598676.
- [75] J. Gardner, J. Siebers i I. Kawrakow, “Dose calculation validation of VMC for photon beams”, *Medical Physics*, sv. 34, br. 5, str. 1809–1818, 2007. DOI: 10.1118/1.2714473.
- [76] F. Hasenbalg, H. Neuenschwander, R. Mini i E. J. Born, “Collapsed cone convolution and analytical anisotropic algorithm dose calculations compared to VMC Monte Carlo simulations in clinical cases”, *Physics in Medicine and Biology*, sv. 52, br. 13, str. 3679–3691, 2007. DOI: 10.1088/0031-9155/52/13/002.
- [77] W. R. Nelson, H. Hirayama i D. W. O. Rogers, *The EGS4 code system*. Stanford Linear Accelerator Center, Stanford University, 1985.
- [78] I. Kawrakow, M. Fippel i K. Friedrich, “3D electron dose calculation using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC)”, *Medical Physics*, sv. 23, br. 4, str. 445–457, 1996. DOI: 10.1118/1.597673.
- [79] P. Andreo, “Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry”, *Radiation Oncology*, sv. 13, br. 1, 2018. DOI: 10.1186/s13014-018-1065-3.
- [80] *Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues*. ICRU, 1992.

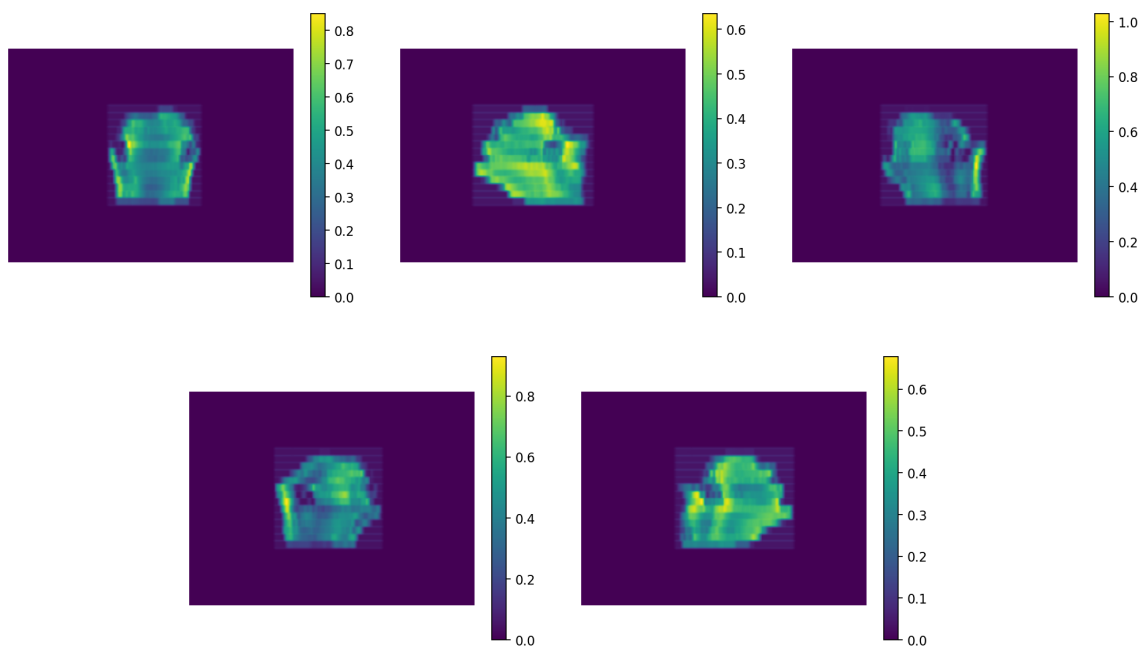
- [81] J. P. Kirkpatrick, A. J. V. D. Kogel i T. E. Schultheiss, “Radiation Dose–Volume Effects in the Spinal Cord”, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, sv. 76, br. 3, 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.095.
- [82] J. O. Deasy, V. Moiseenko, L. Marks, K. C. Chao, J. Nam i A. Eisbruch, “Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function”, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, sv. 76, br. 3, 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090.
- [83] C. Mayo, E. Yorke i T. E. Merchant, “Radiation Associated Brainstem Injury”, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, sv. 76, br. 3, 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078.
- [84] A. Niemierko, “Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose”, *Medical Physics*, sv. 24, br. 1, str. 103–110, 1997. DOI: 10.1118/1.598063.
- [85] A. Wächter i L. T. Biegler, “On the implementation of an interior-point filter line-search algorithm for large-scale nonlinear programming”, *Mathematical Programming*, sv. 106, br. 1, str. 25–57, 2005. DOI: 10.1007/s10107-004-0559-y.
- [86] *MLC File Format Description Reference Guide*, 1106064-06, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2014.
- [87] S. V. Spirou i C. S. Chui, “Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators”, *Medical Physics*, sv. 21, br. 7, str. 1031–1041, 1994. DOI: 10.1118/1.597345.
- [88] J. Nocedal i S. J. Wright, *Numerical optimization*. Springer, 2006.
- [89] E. Wisotzky, R. O’Brien i P. Keall, “TH-AB-303-04: A Novel Leaf Sequencing Optimization Algorithm Which Considers Previous Underdose and Overdose Events for MLC Tracking Radiotherapy”, *Medical Physics*, sv. 42, br. 6, str. 3711–3711, 2015. DOI: 10.1118/1.4926159.
- [90] J. Jia, L. Hui i J. C. L. Chow, “A Leaf Sequencing Algorithm for Multileaf Collimator in Intensity Modulated Radiotherapy”, *Reports of Radiotherapy and Oncology*, sv. In Press, br. In Press, 2016. DOI: 10.17795/rro-4922.
- [91] M. Essers, M. D. Langen, M. L. Dirx i B. J. Heijmen, “Commissioning of a commercially available system for intensity-modulated radiotherapy dose delivery with dynamic multileaf collimation”, *Radiotherapy and Oncology*, sv. 60, br. 2, str. 215–224, 2001. DOI: 10.1016/s0167-8140(01)00317-6.

- [92] M. J. O.-V. Acht, S. Quint, M. Seven, J. P. V. Santvoort, H. A. V. D. Berg, A. Logmans i P. C. Levendag, “Three-Dimensional Treatment Planning for Postoperative Radiotherapy in Patients with Node-Positive Cervical Cancer Comparison between a Conventional and a Conformal Technique”, *Strahlentherapie und Onkologie*, sv. 175, br. 9, str. 462–469, 1999. DOI: 10.1007/s000660050037.
- [93] *MLC System and Maintenance guide*, 100027395-04, Varian Medical System, Palo Alto, SAD, 2011.
- [94] A. V. Esch, T. Depuydt i D. P. Huyskens, “The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields”, *Radiotherapy and Oncology*, sv. 71, br. 2, str. 223–234, 2004. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.018.
- [95] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic i J. A. Purdy, “A technique for the quantitative evaluation of dose distributions”, *Medical Physics*, sv. 25, br. 5, str. 656–661, 1998. DOI: 10.1118/1.598248.
- [96] M. Wendling, L. J. Zipp, L. N. Mcdermott, E. J. Smit, J.-J. Sonke, B. J. Mijnheer i M. V. Herk, “A fast algorithm for gamma evaluation in 3D”, *Medical Physics*, sv. 34, br. 5, str. 1647–1654, 2007. DOI: 10.1118/1.2721657.
- [97] *PyMedPhys*, <https://www.pymedphys.com>, 2019.
- [98] J.-I. Kim, M. Chun, H.-G. Wu, E. K. Chie, H. J. Kim, J. H. Kim i J. M. Park, “Gamma analysis with a gamma criterion of 2%/1 mm for stereotactic ablative radiotherapy delivered with volumetric modulated arc therapy technique: a single institution experience”, *Oncotarget*, sv. 8, br. 44, str. 76076–76084, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.18530.
- [99] C. Ceberg, “A note on the interpretation of the gamma evaluation index”, *Journal of Physics: Conference Series*, sv. 444, str. 012082, 2013. DOI: 10.1088/1742-6596/444/1/012082.
- [100] J. Li, A. Doemer, A. Harrison, J. Galvin i Y. Xiao, “Dose Calculation using Monte Carlo Algorithm of Monaco Treatment Planning System”, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, sv. 72, br. 1, 2008. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.382.
- [101] A. Fogliata, G. Nicolini, A. Clivio, E. Vanetti i L. Cozzi, “Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media”, *Radiation Oncology*, sv. 6, br. 1, 2011. DOI: 10.1186/1748-717x-6-82.

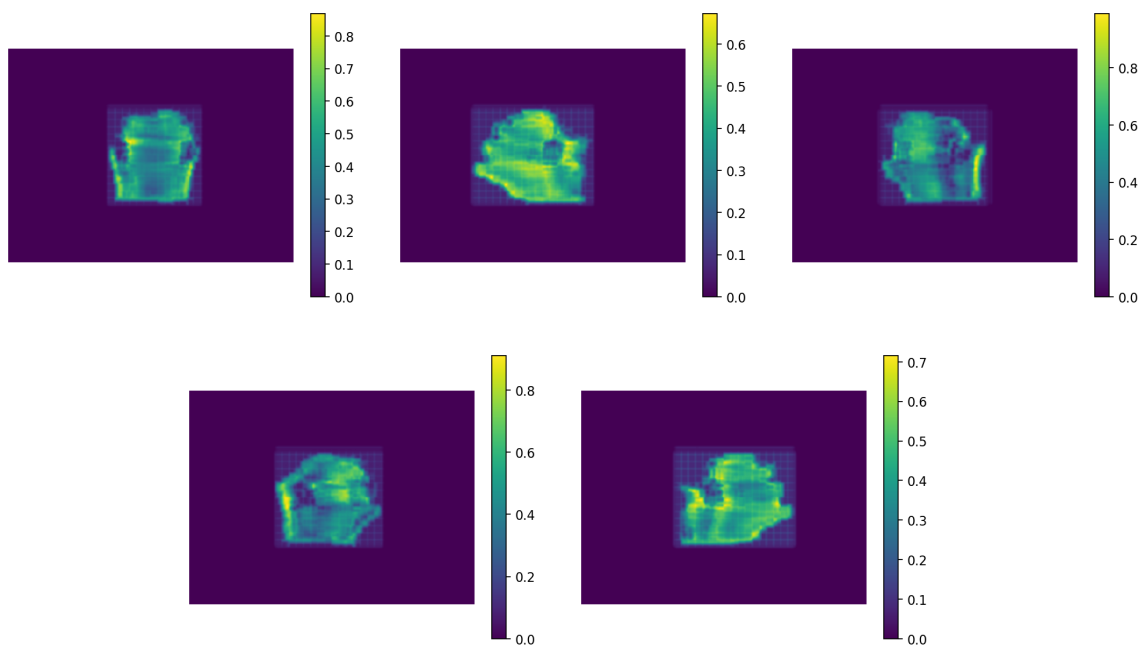
- [102] M. Teoh, C. H. Clark, K. Wood, S. Whitaker i A. Nisbet, “Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice”, *The British Journal of Radiology*, sv. 84, br. 1007, str. 967–996, 2011. DOI: 10.1259/bjr/22373346.

Prilog

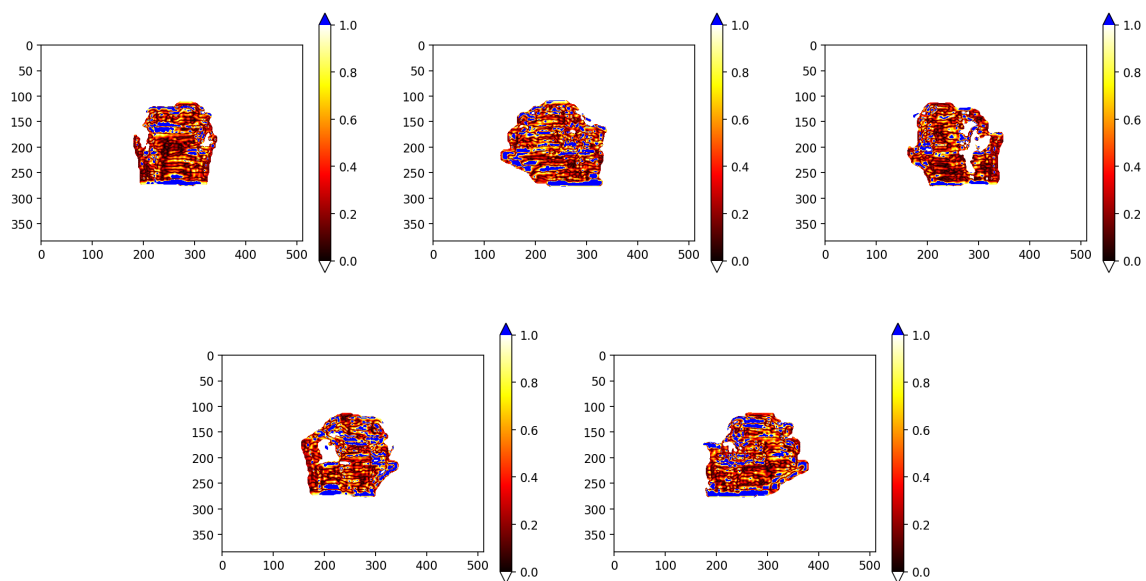
U ovom prilogu su prikazani dvadeset obrađenih planova zračenja (PZ). Za svaki plan zračenja prikazane su sve idealne fluence, normirane tako da intenzitet 1.0 odgovara intenzitetu polja u kalibracijskoj konfiguraciji [57]. Prikazana su i dozimetrijska mjerenja svih realnih snopova modulirani uspoređivanim tehnikama SSW i XMLC. Za XMLC tehniku i za svako polje postoje po dva dozimetrijska mjerenja EPID-om, ali su zbog preglednosti ta dva mjerenja digitalno zbrojeni. Mjerna skala dozimetrijskih mjerenja EPID-om je izražena u CU (eng. *calibration unit*) [55]. Također, grafički su prikazane i gama analize. Za oba seta kriterija i za obje uspoređene tehnike su prikazane usporedbe predikcije idealne fluence s dozimetrijskim mjerenjima EPID-om.



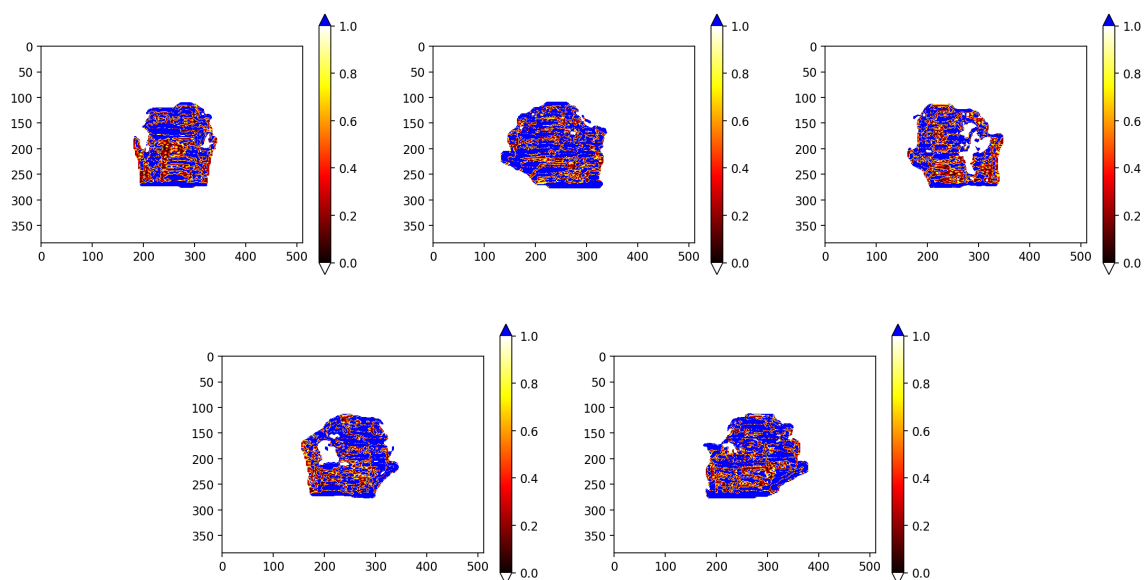
Slika 1: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 1.



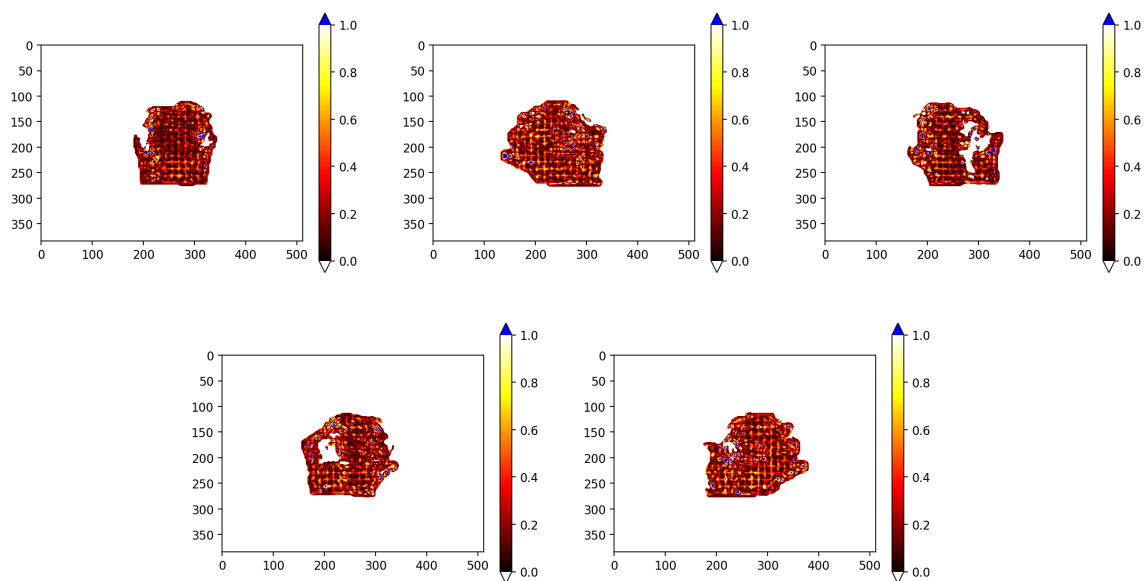
Slika 2: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 1.



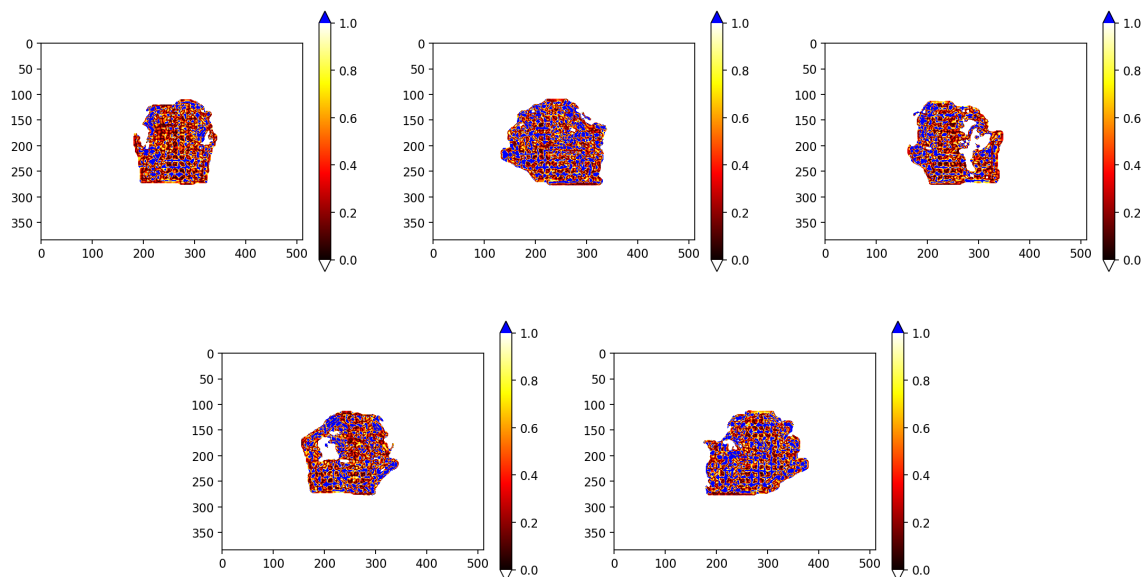
Slika 3: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



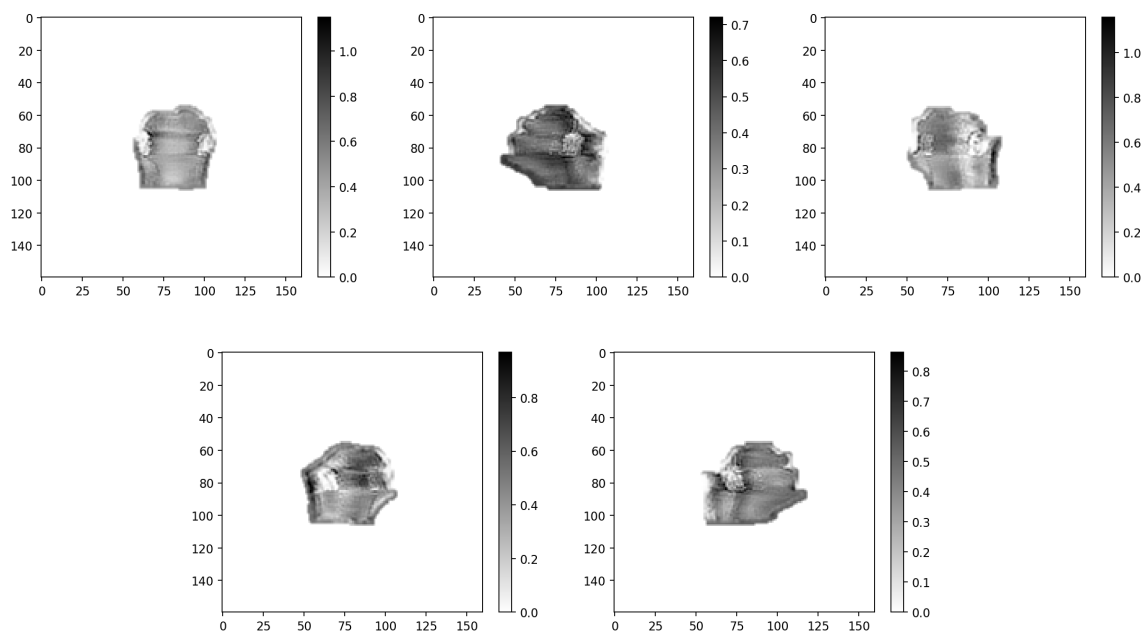
Slika 4: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



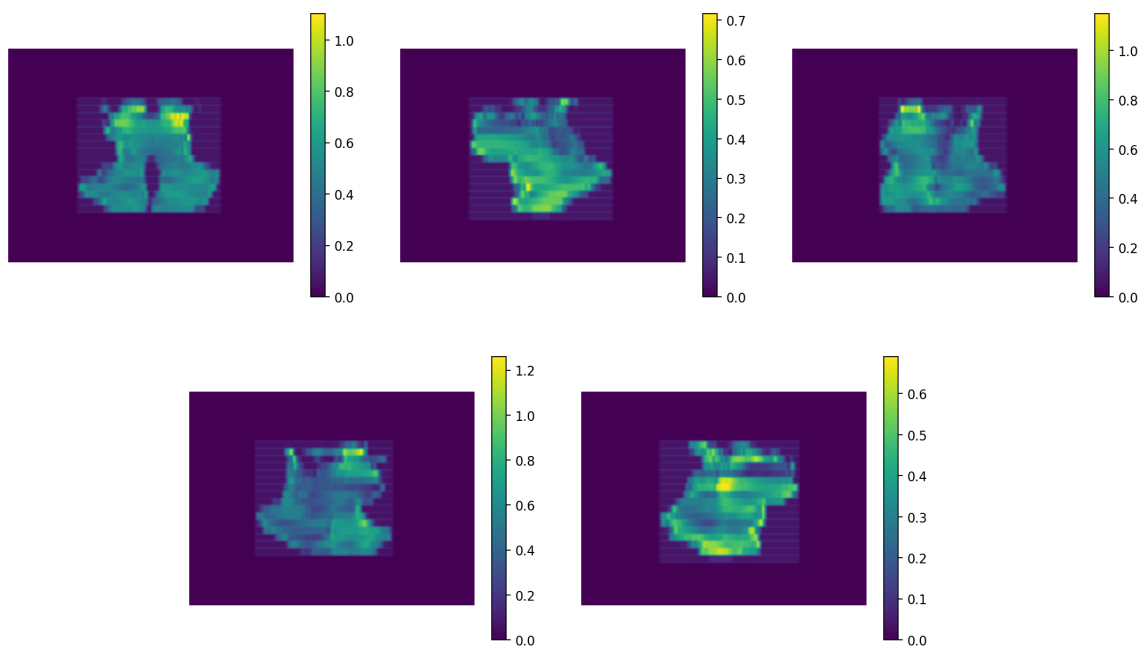
Slika 5: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



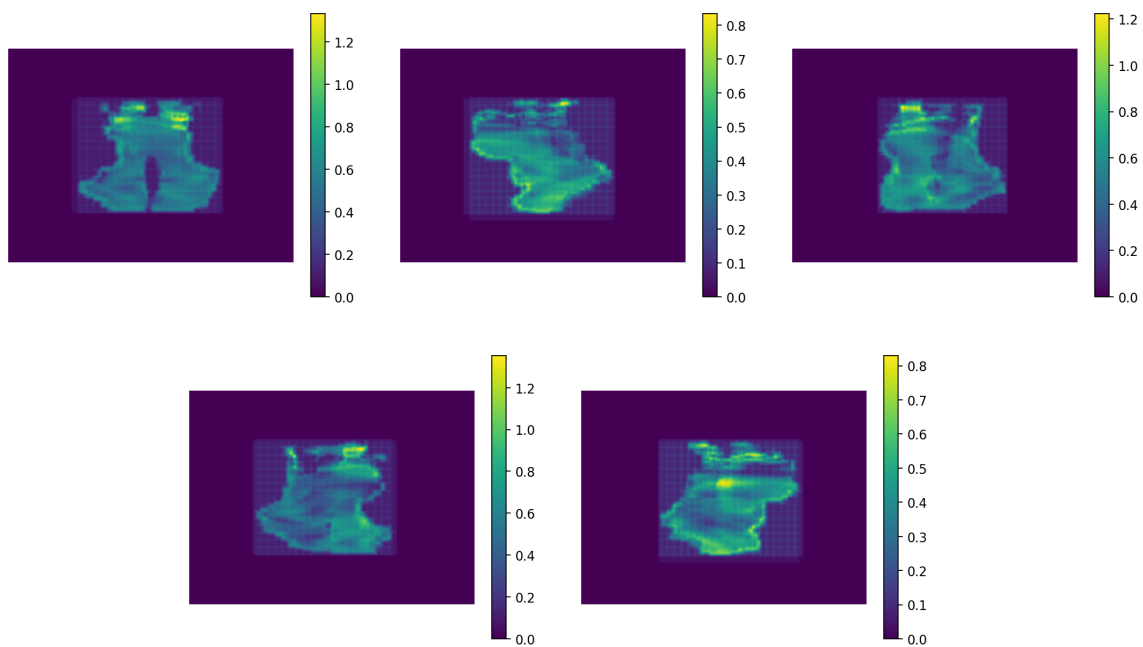
Slika 6: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



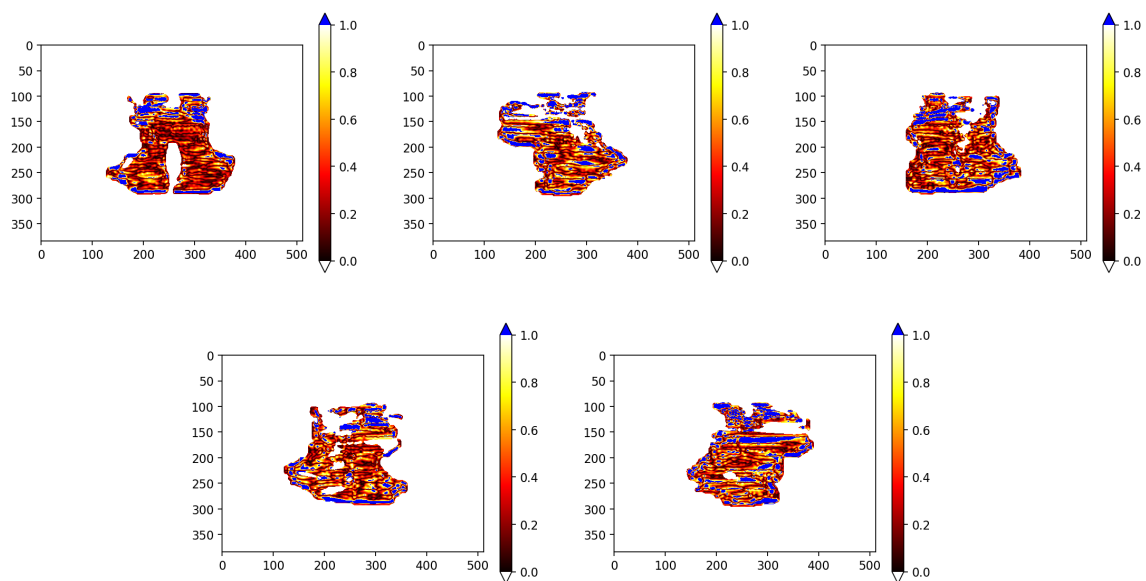
Slika 7: Idealne fluence za plan zračenja 1.



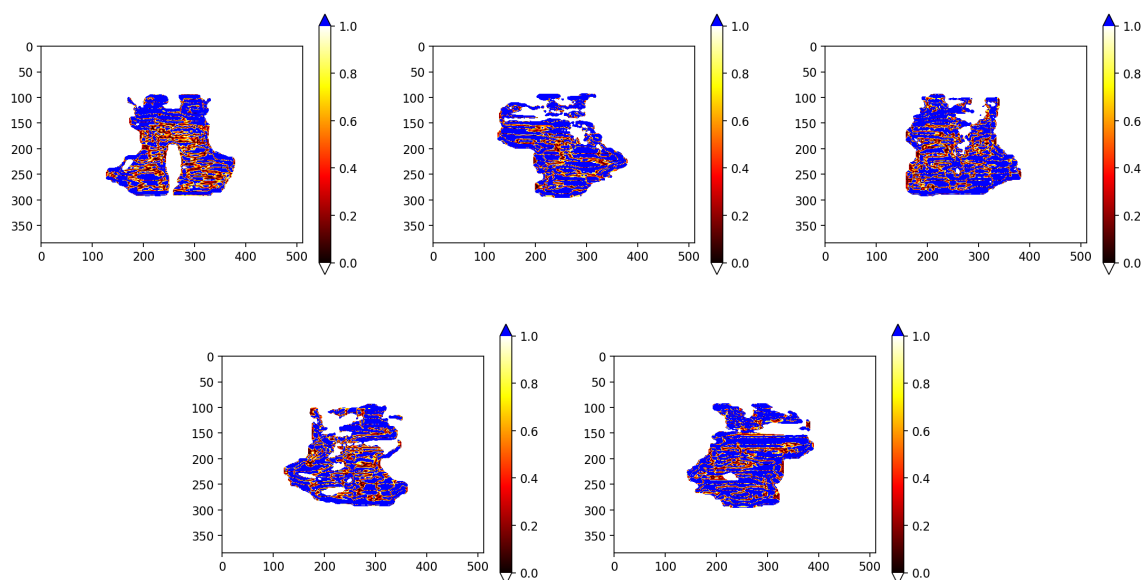
Slika 8: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 2.



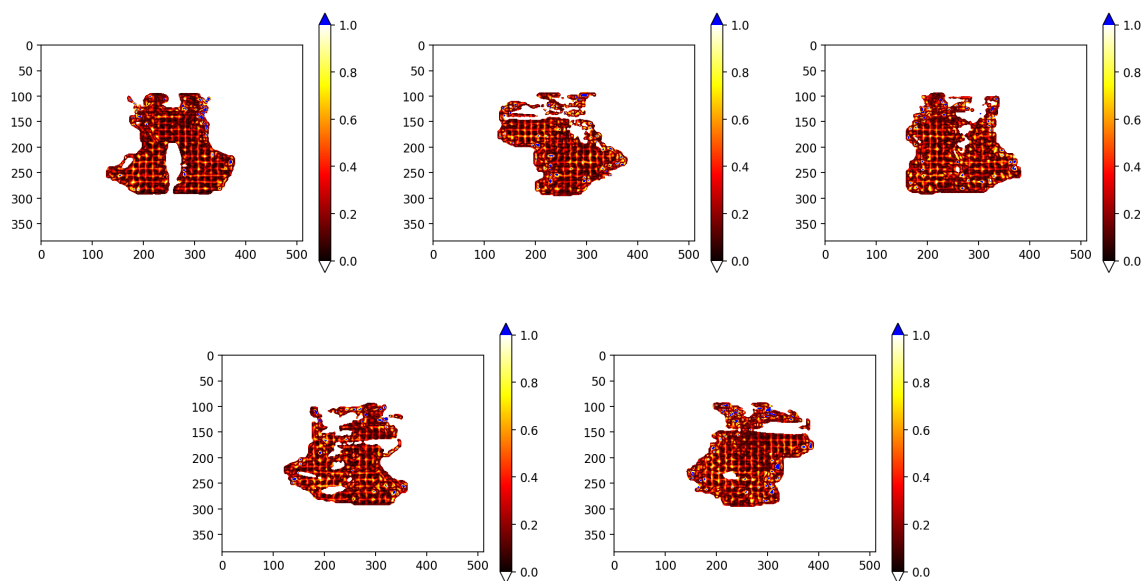
Slika 9: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 2.



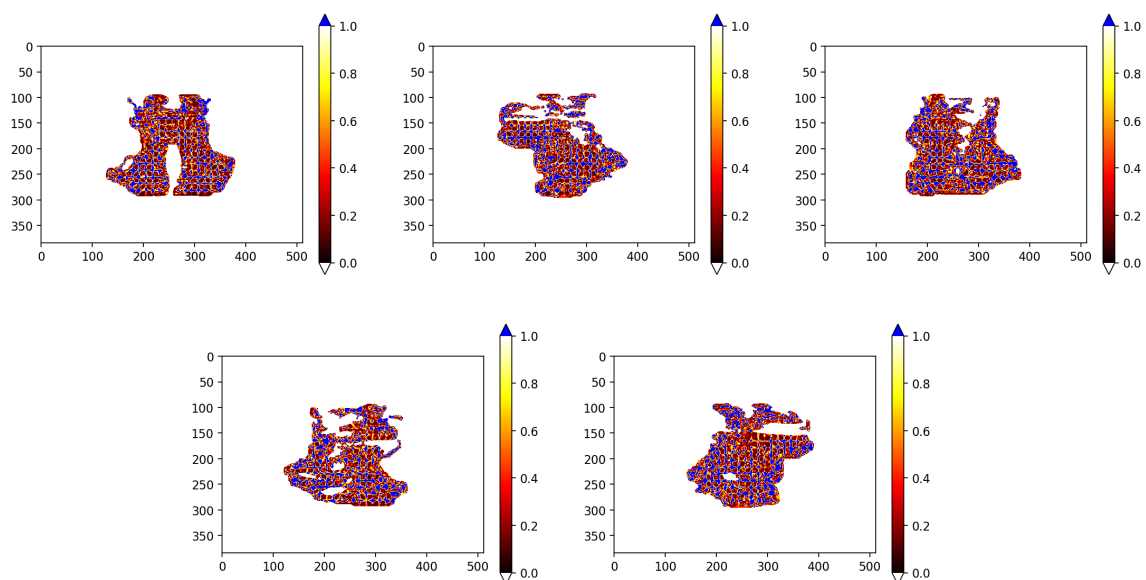
Slika 10: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



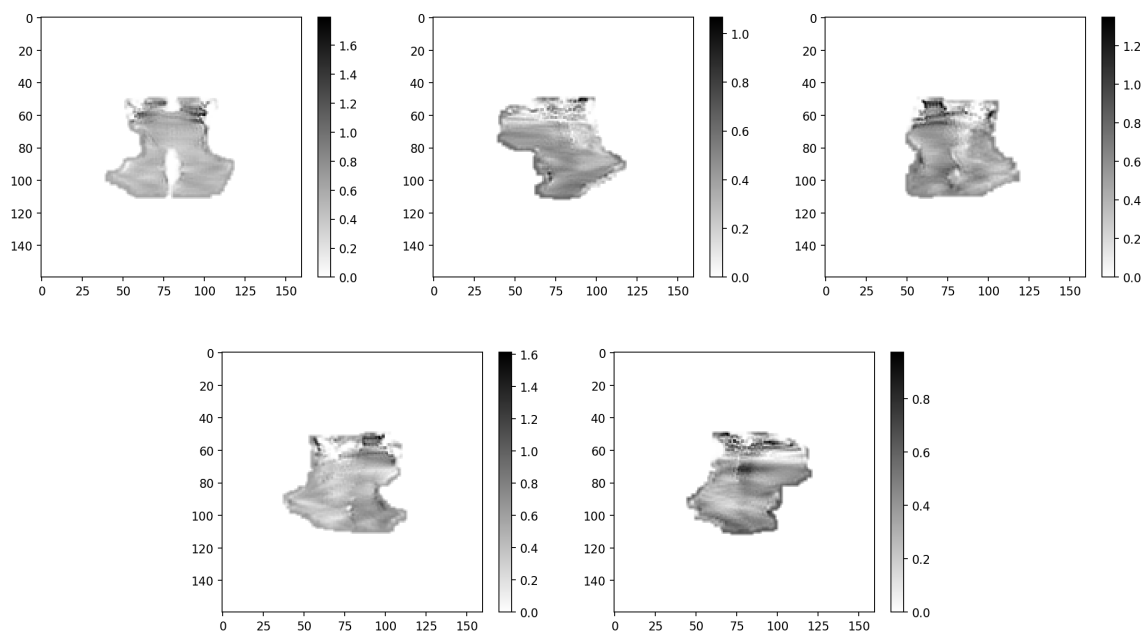
Slika 11: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



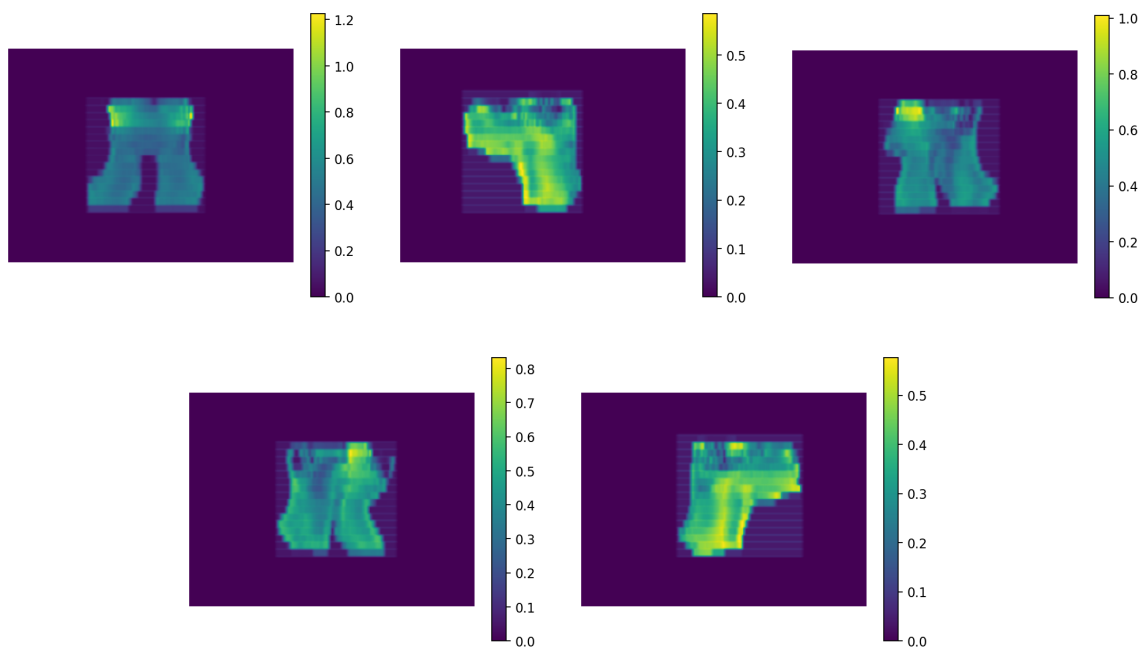
Slika 12: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



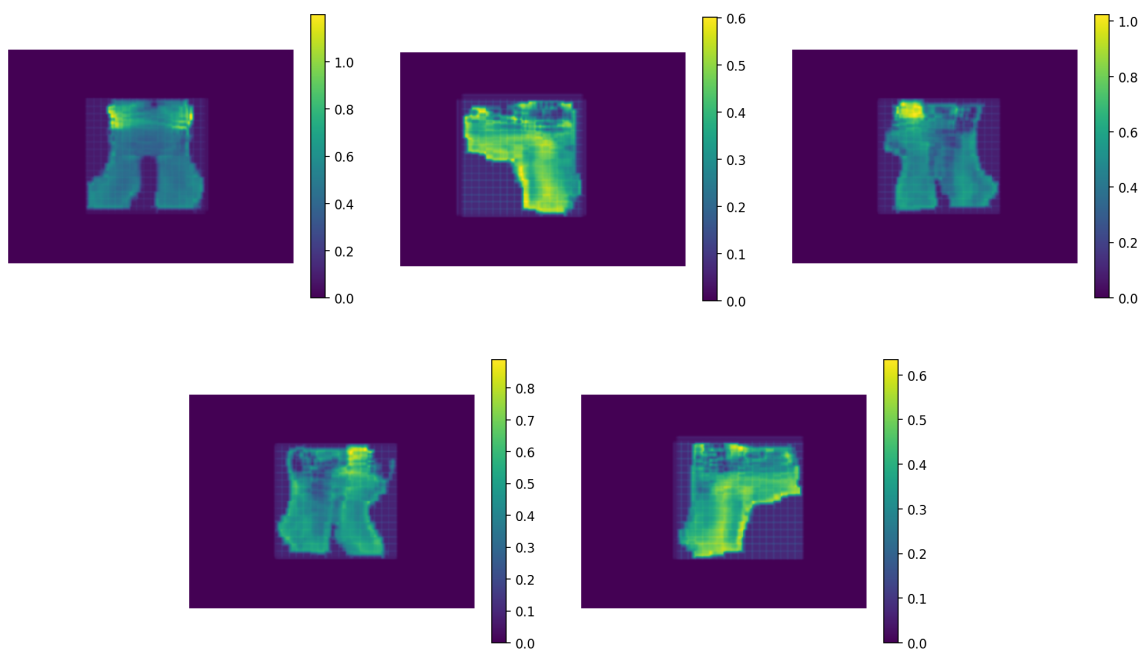
Slika 13: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



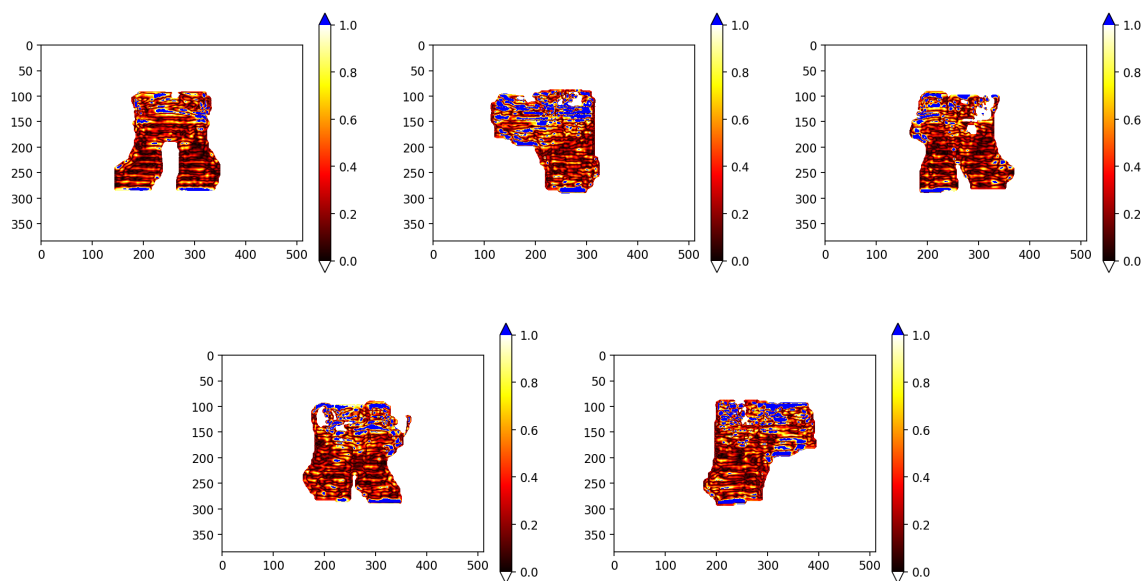
Slika 14: Idealne fluence za plan zračenja 2.



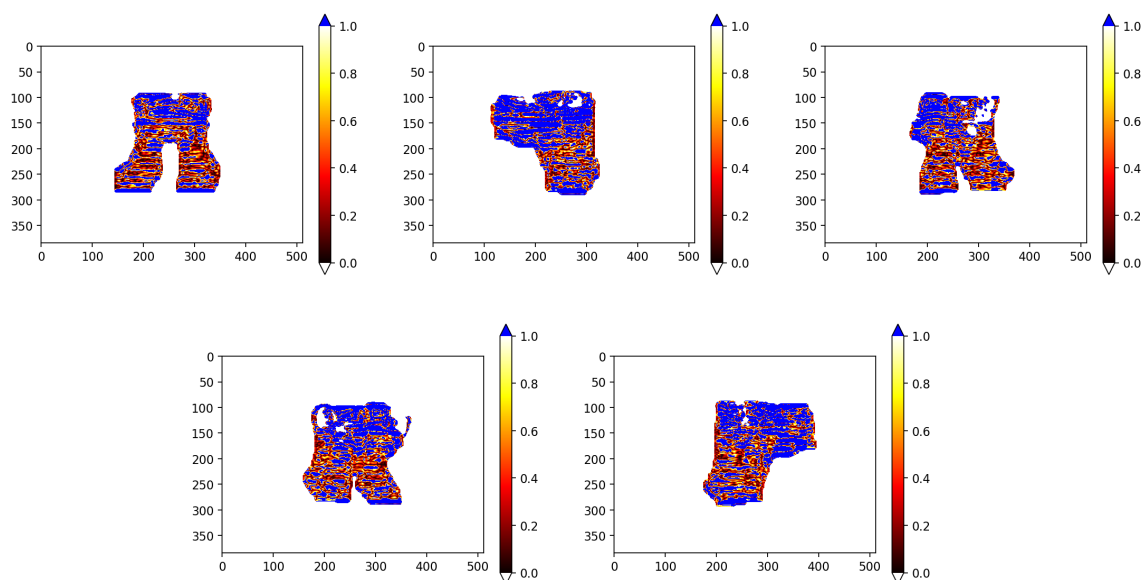
Slika 15: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 3.



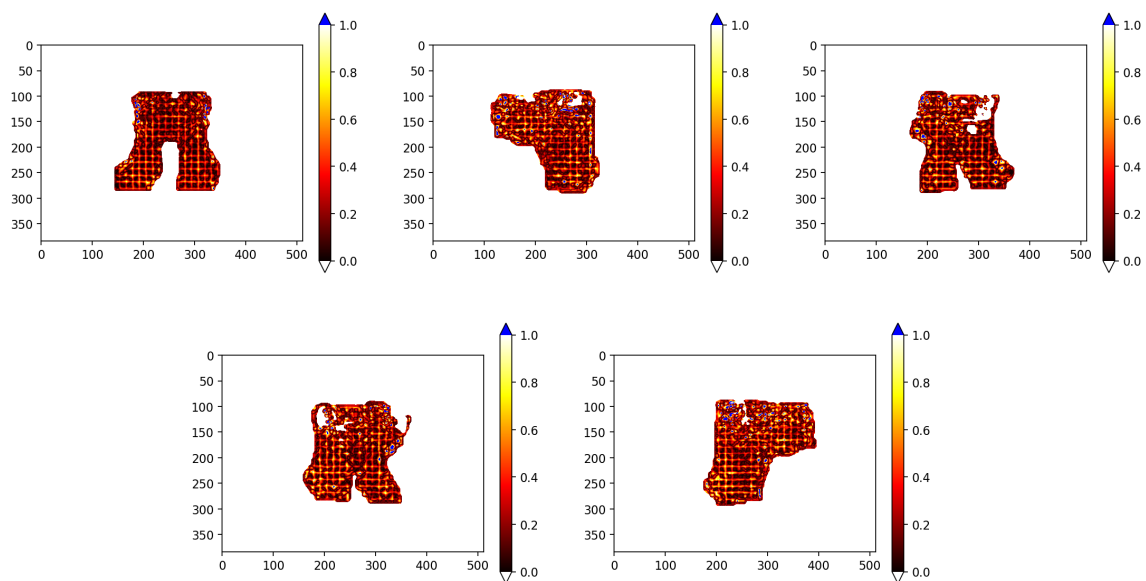
Slika 16: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 3.



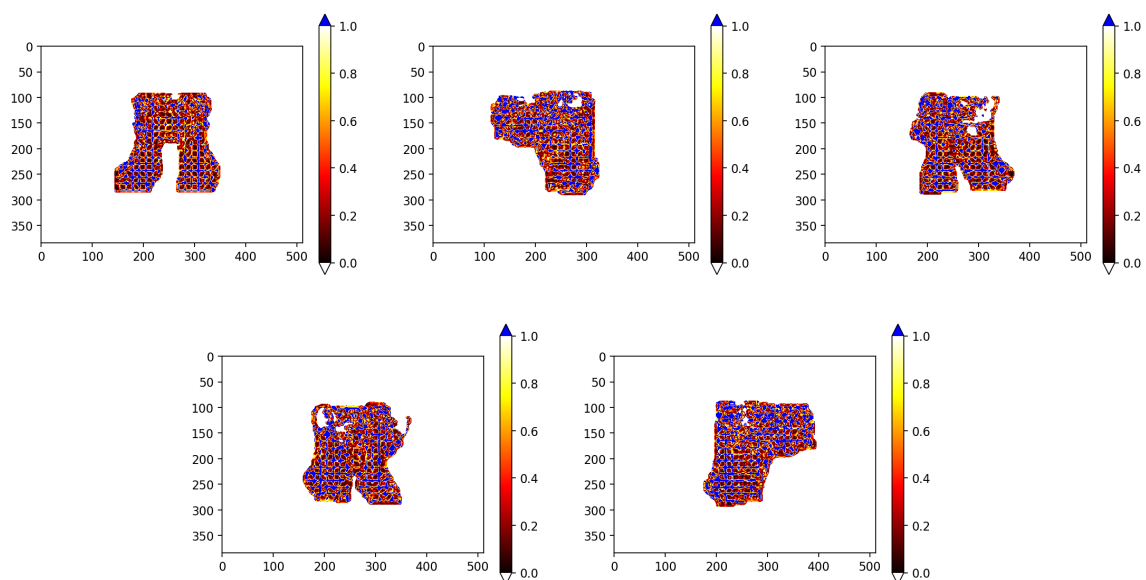
Slika 17: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



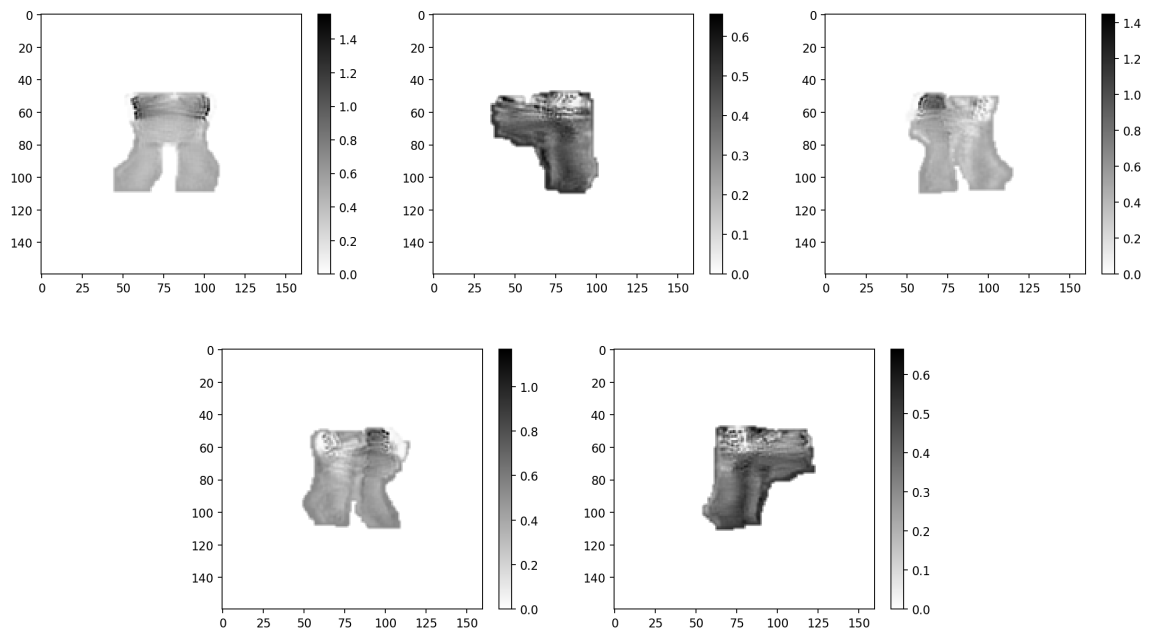
Slika 18: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



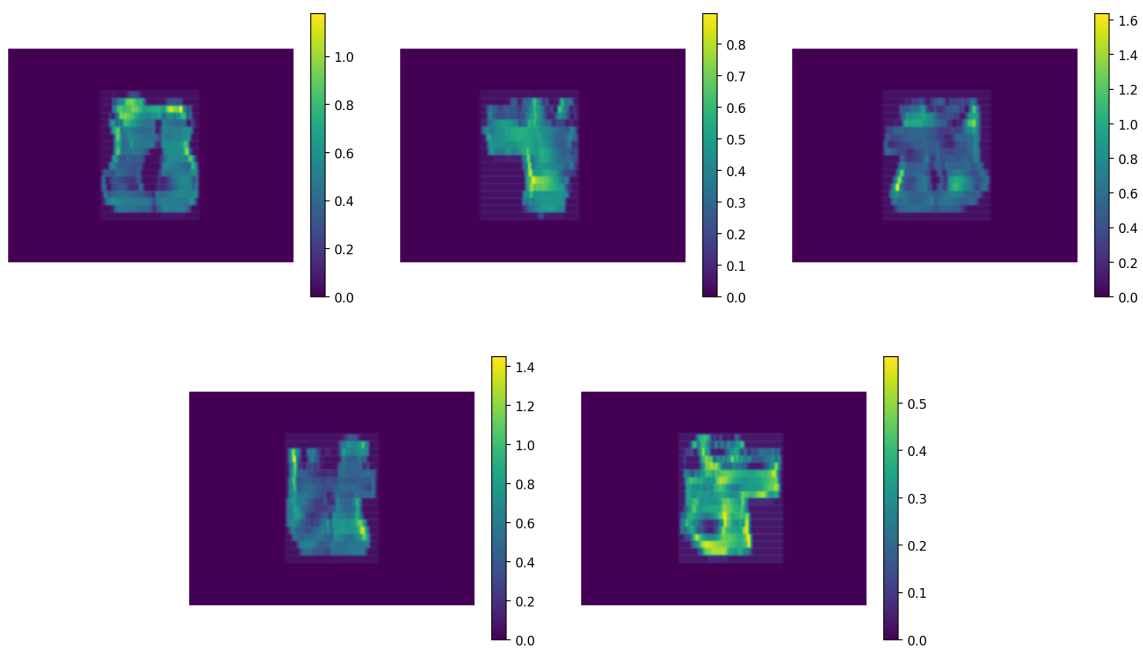
Slika 19: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



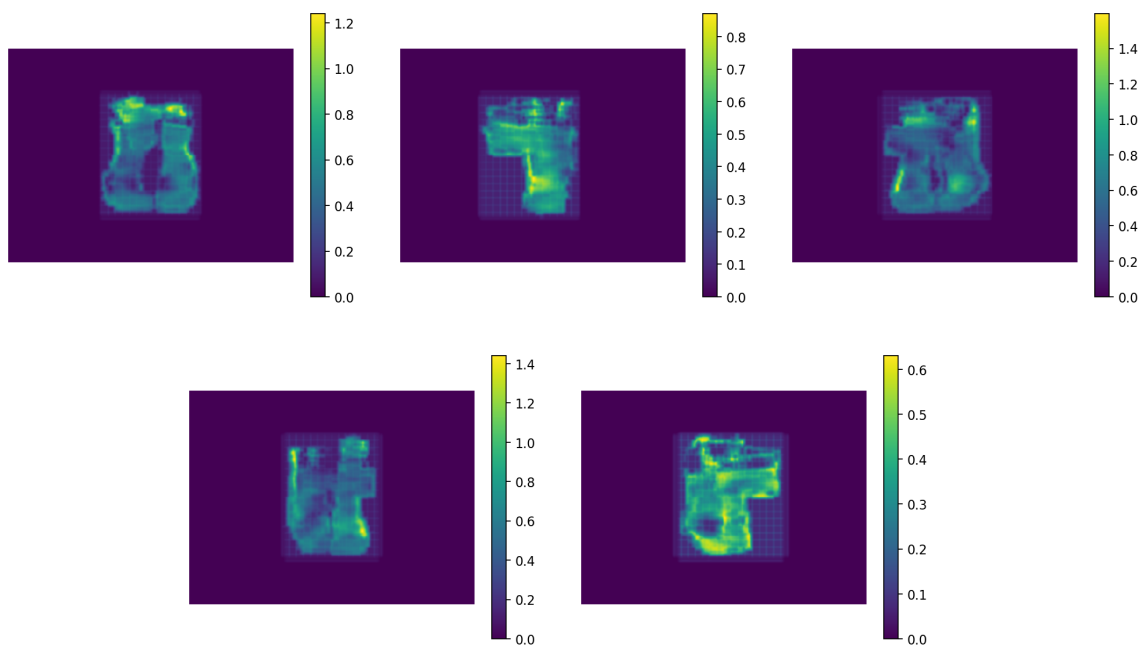
Slika 20: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



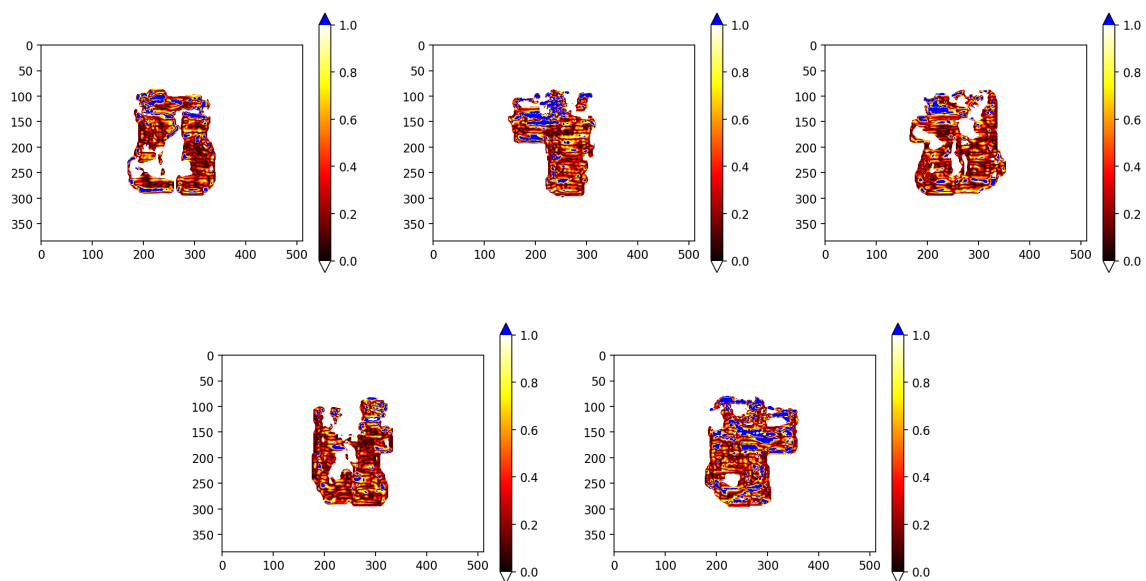
Slika 21: Idealne fluence za plan zračenja 3.



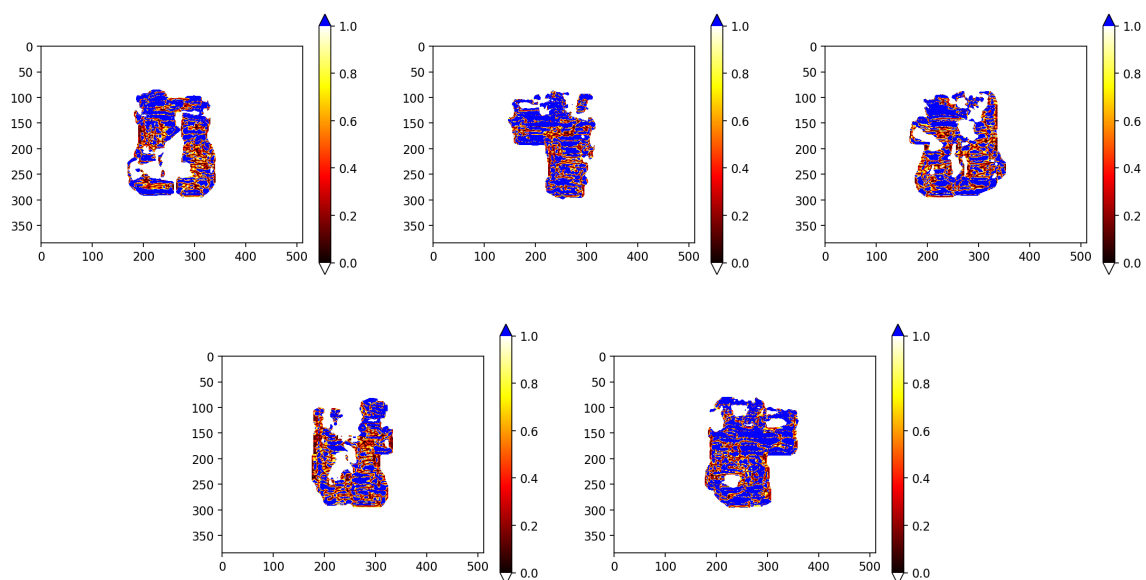
Slika 22: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 4.



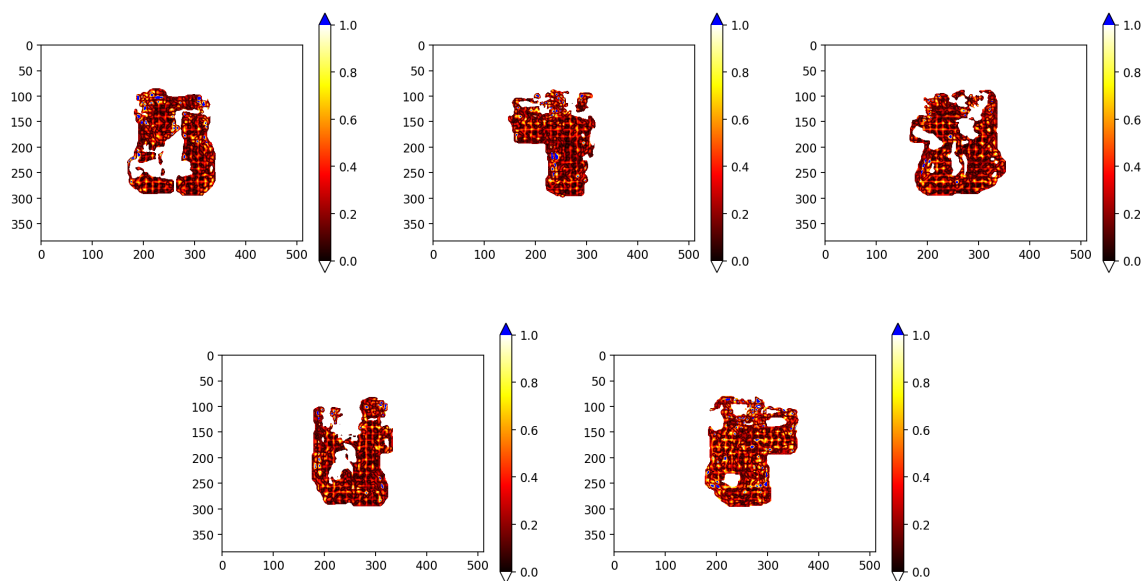
Slika 23: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 4.



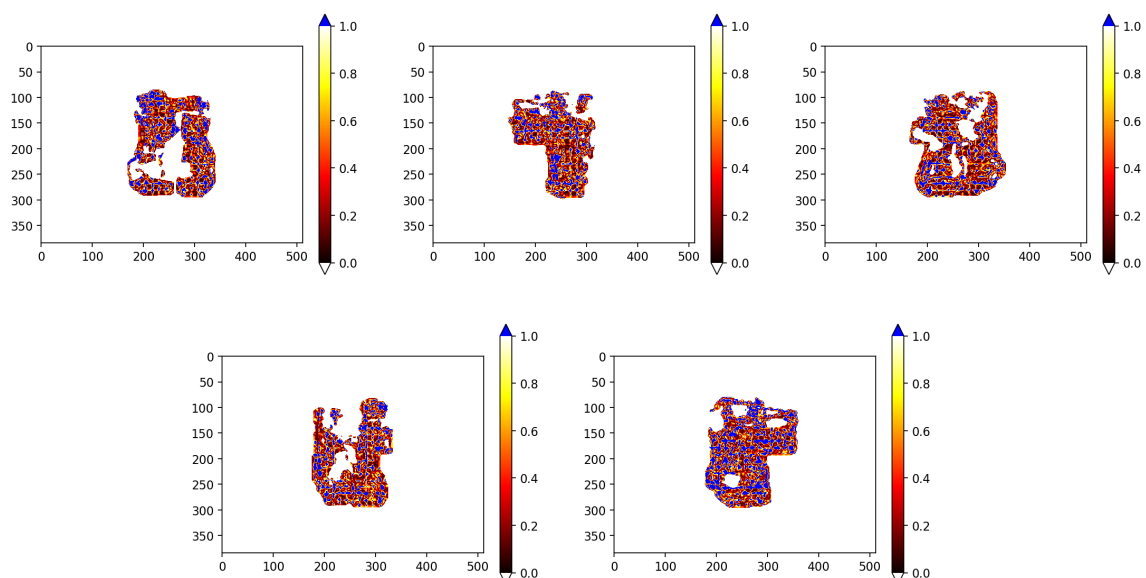
Slika 24: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



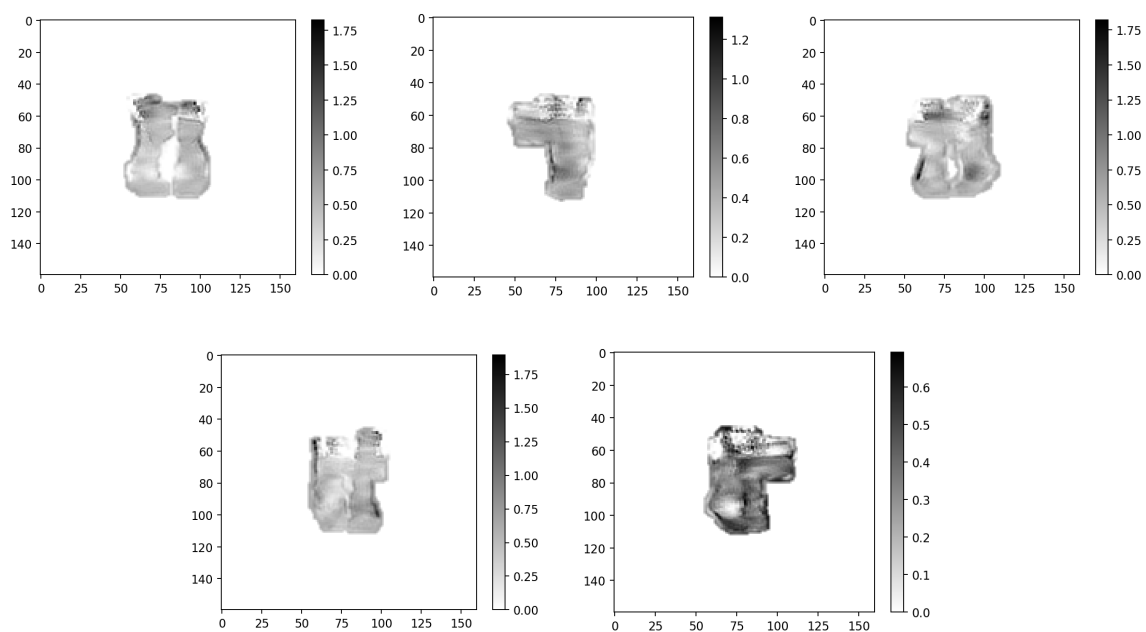
Slika 25: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



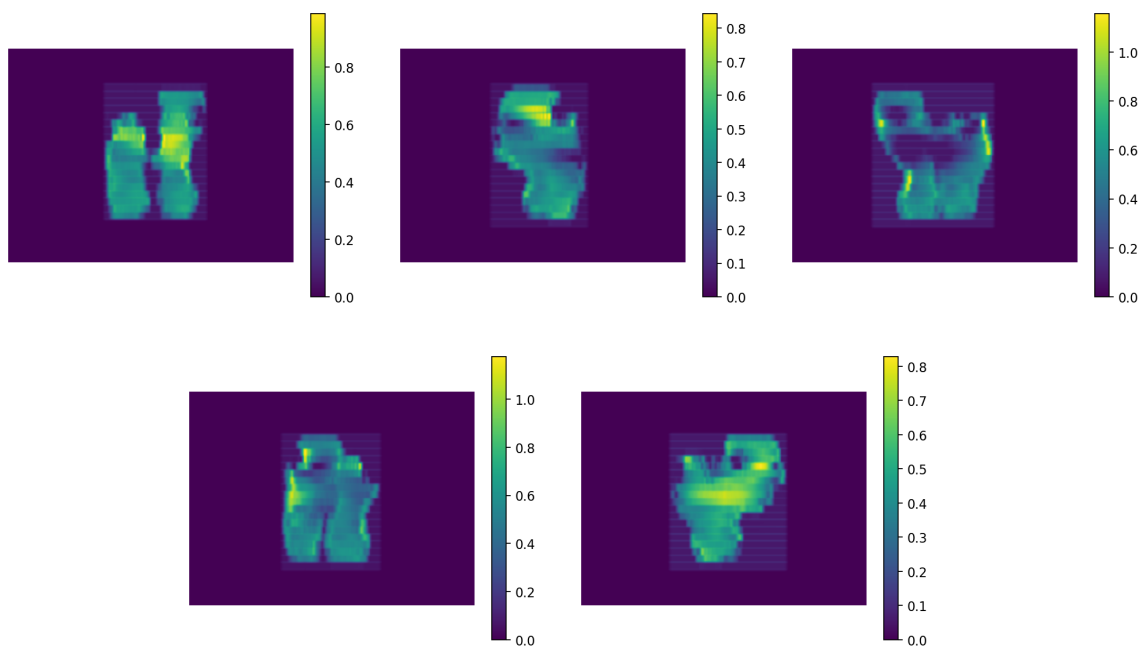
Slika 26: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



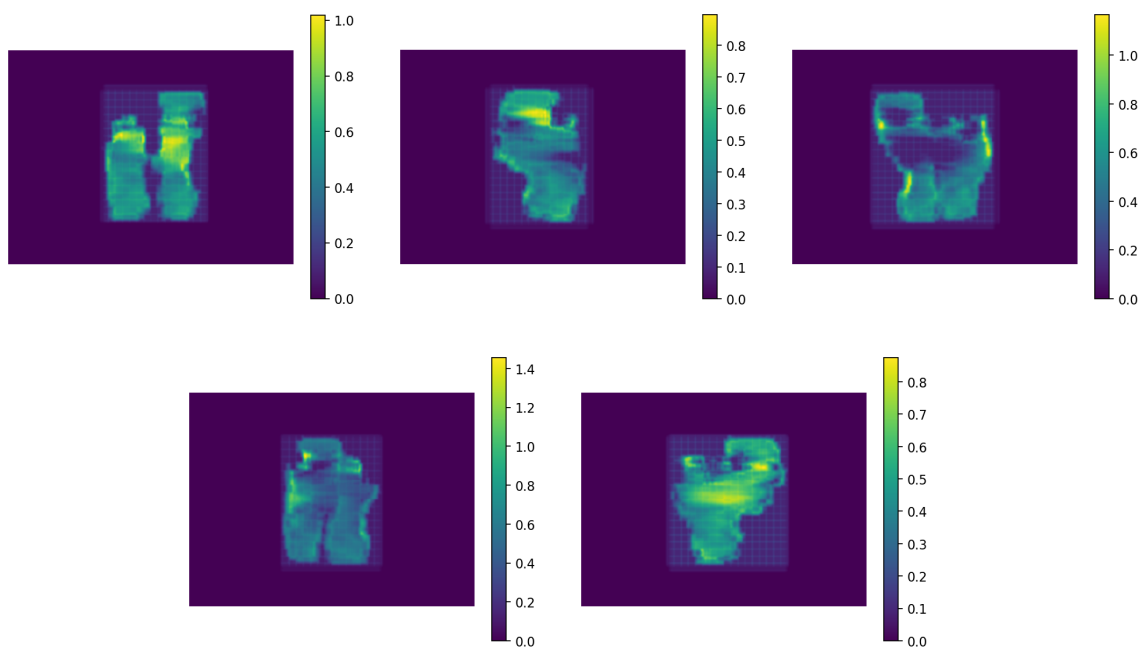
Slika 27: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



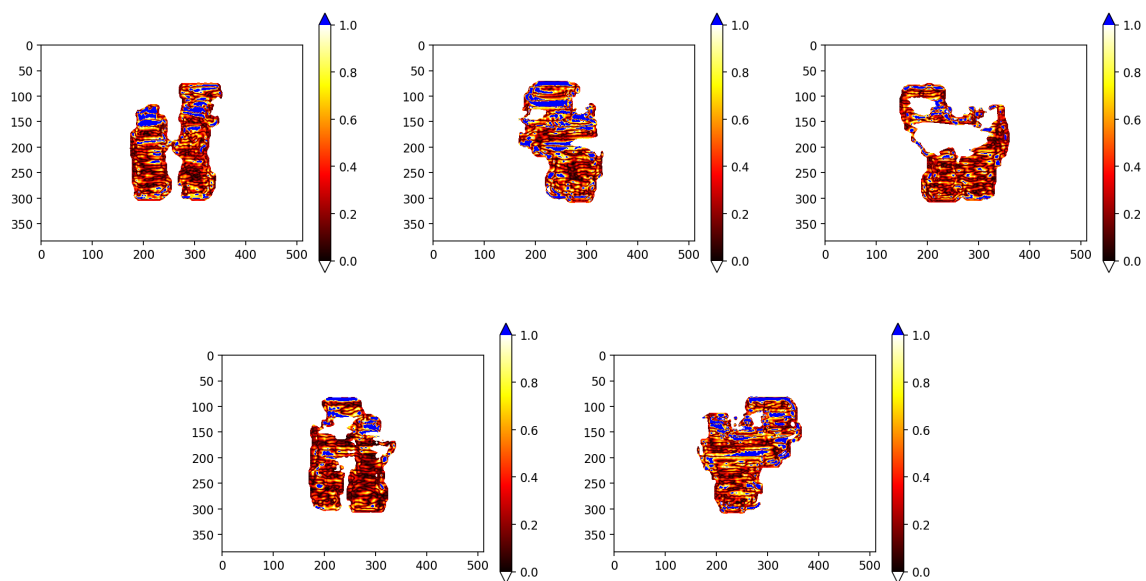
Slika 28: Idealne fluence za plan zračenja 4.



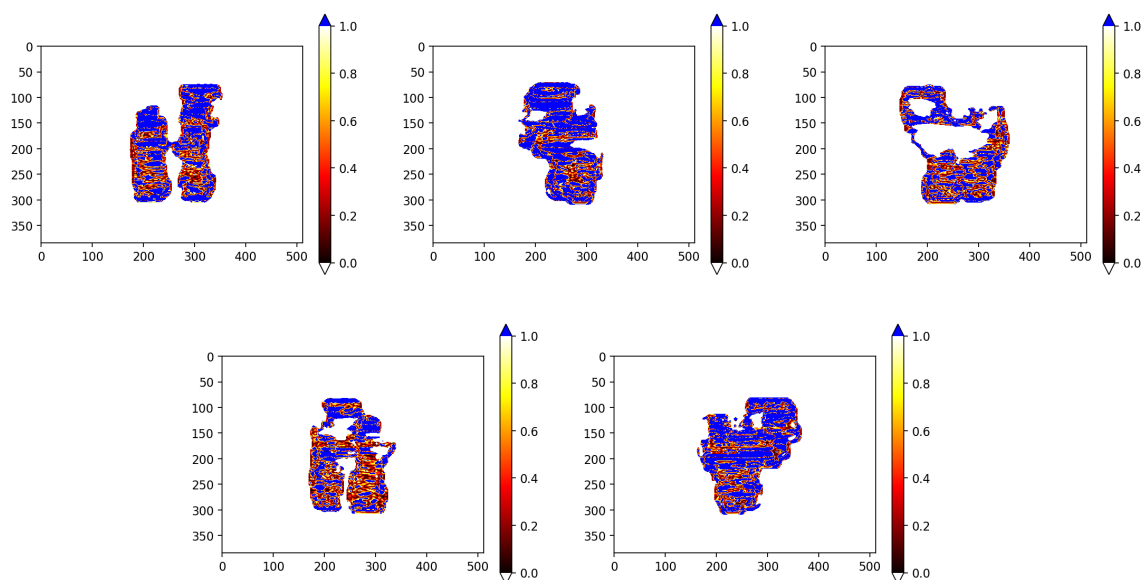
Slika 29: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 5.



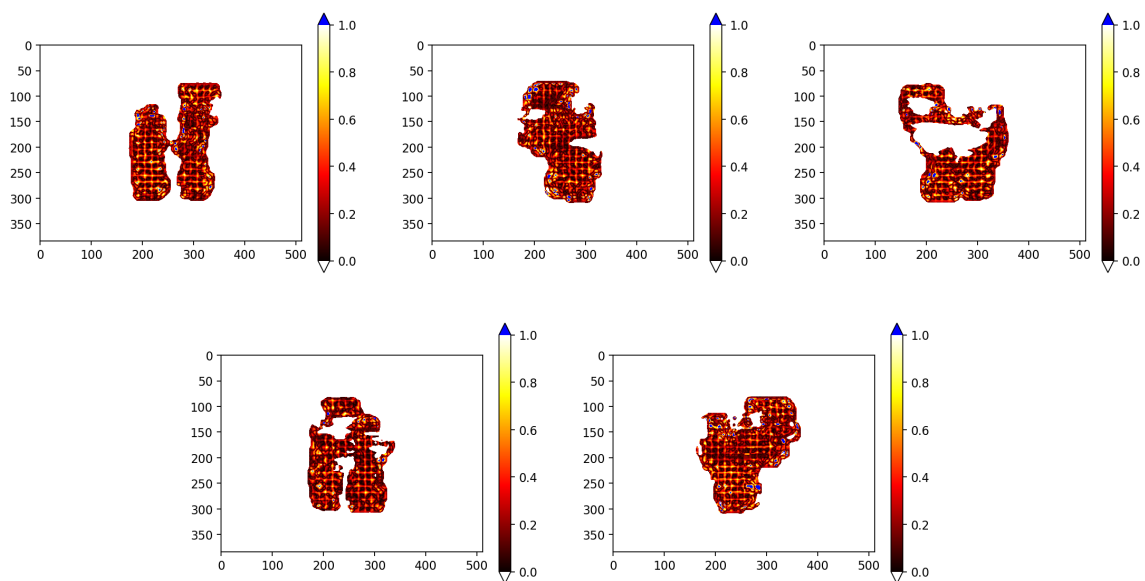
Slika 30: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 5.



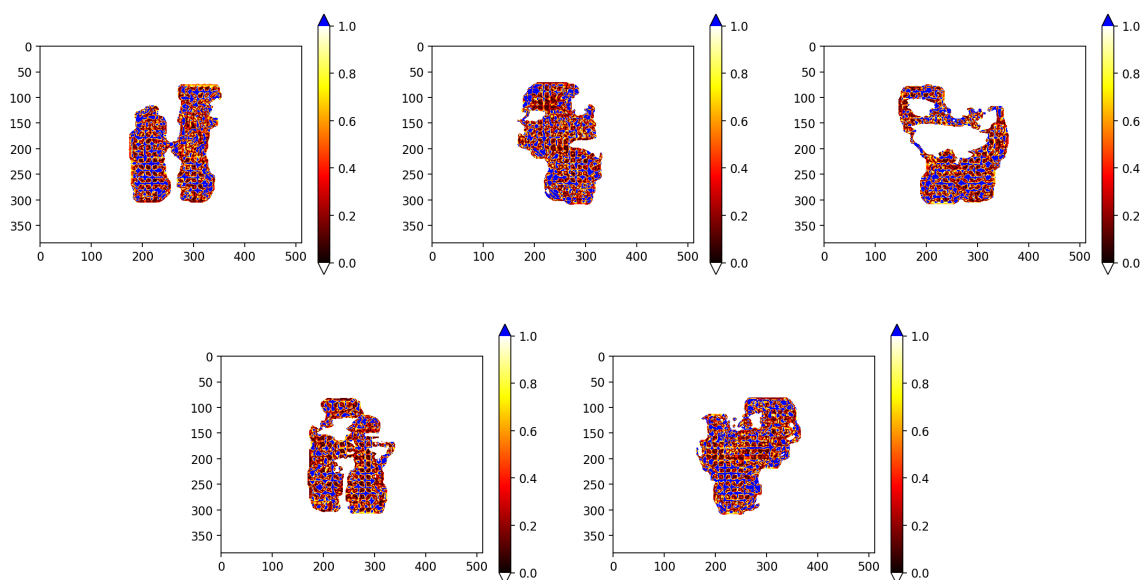
Slika 31: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



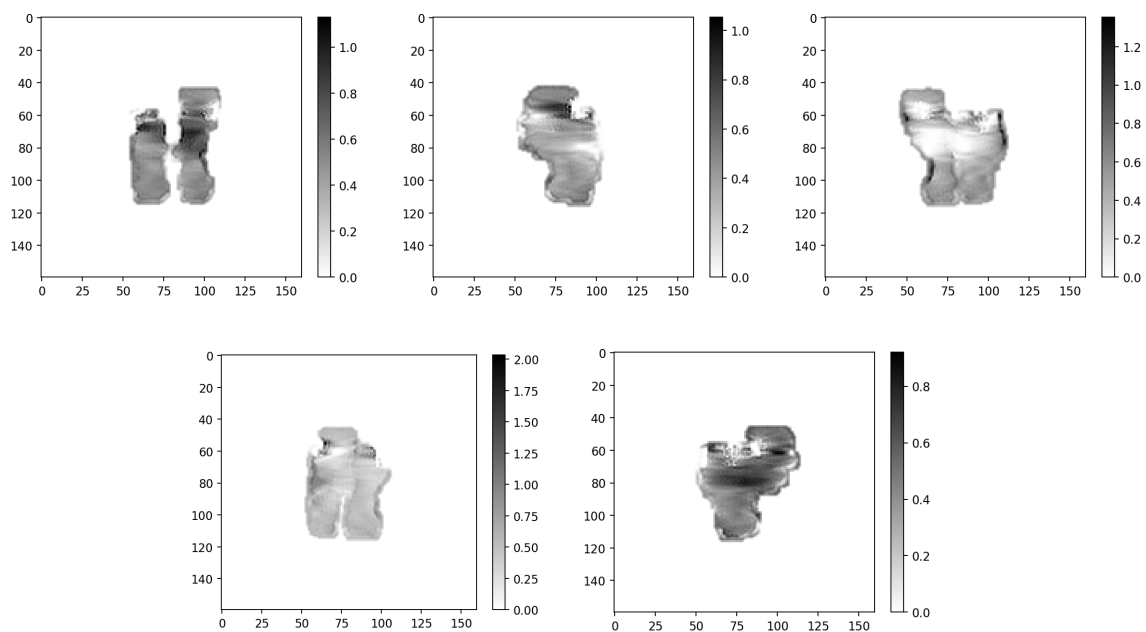
Slika 32: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



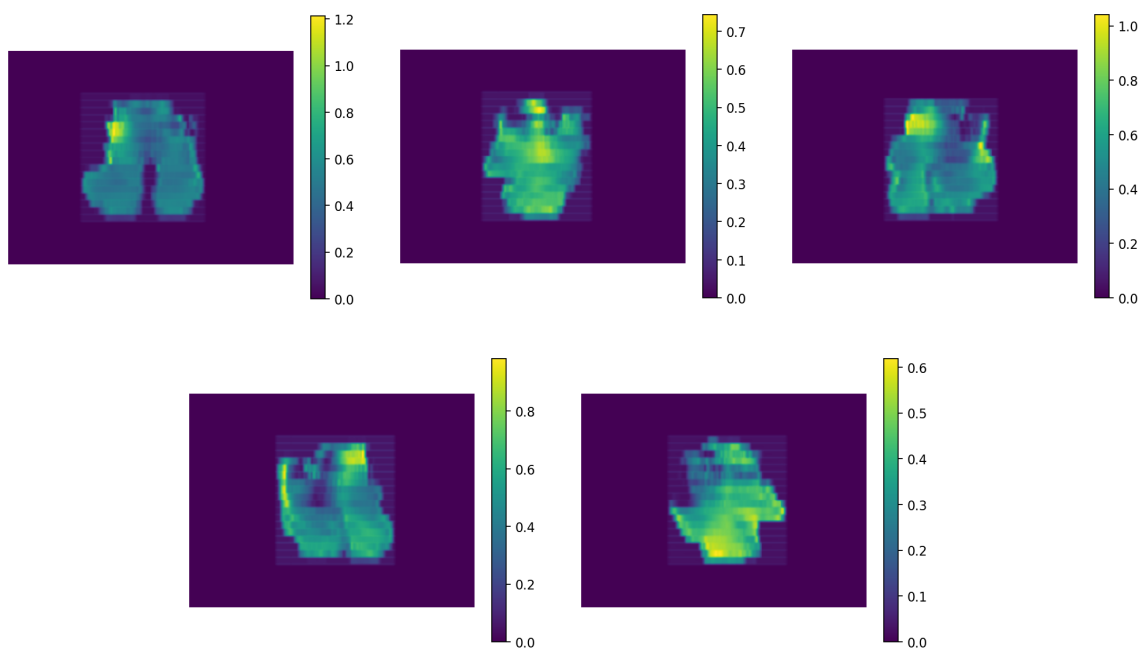
Slika 33: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



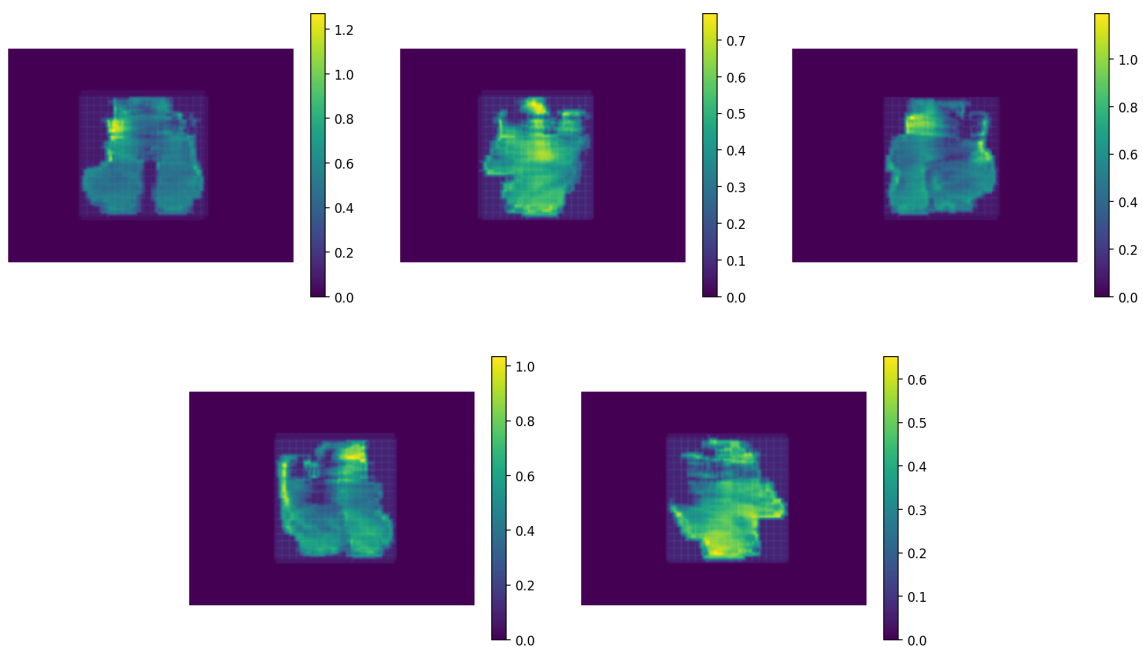
Slika 34: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



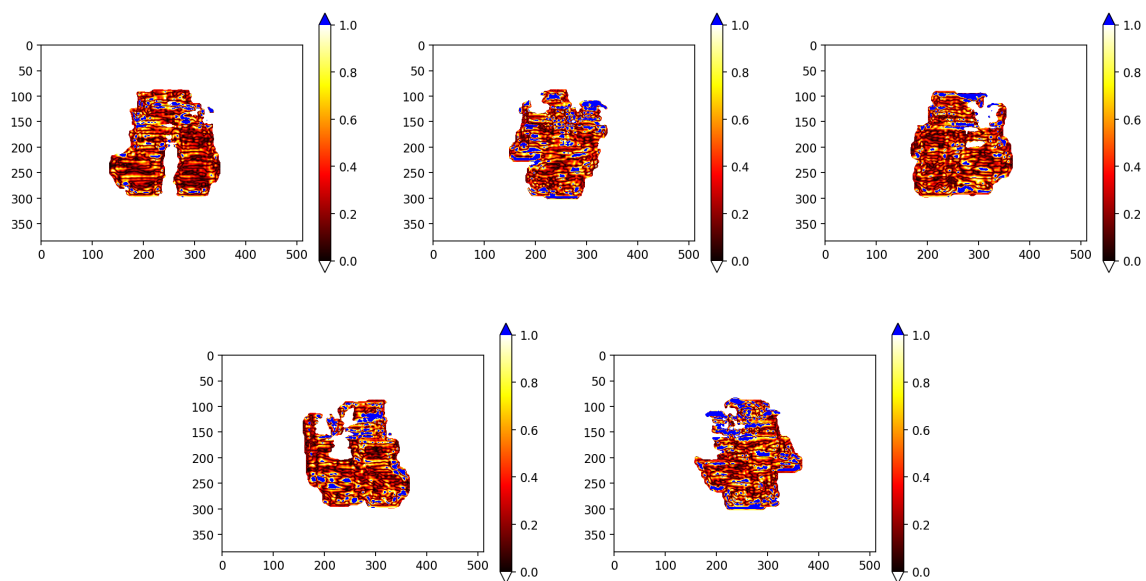
Slika 35: Idealne fluence za plan zračenja 5.



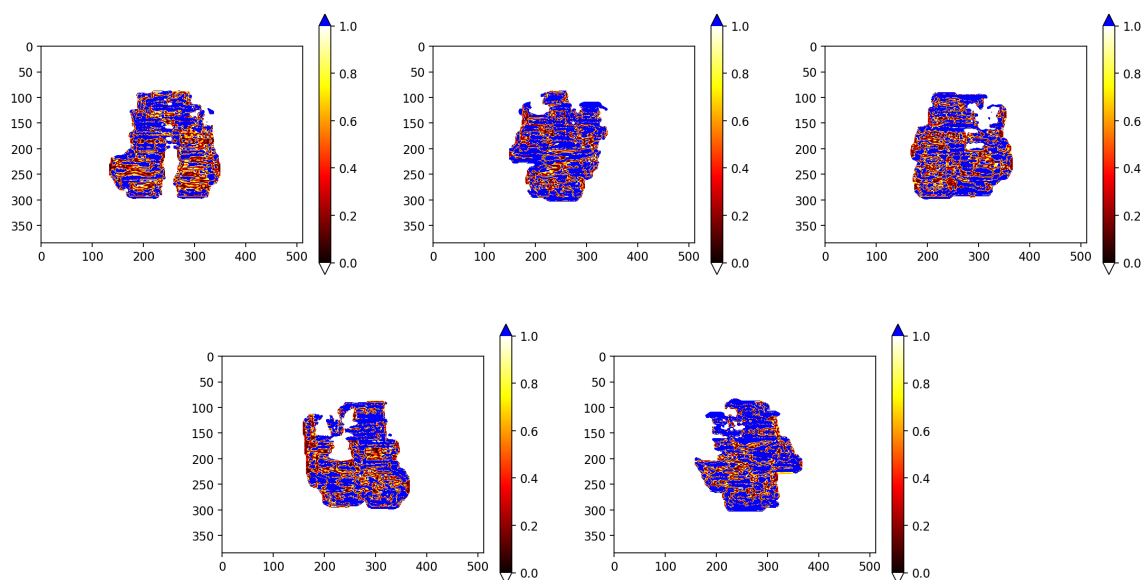
Slika 36: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 6.



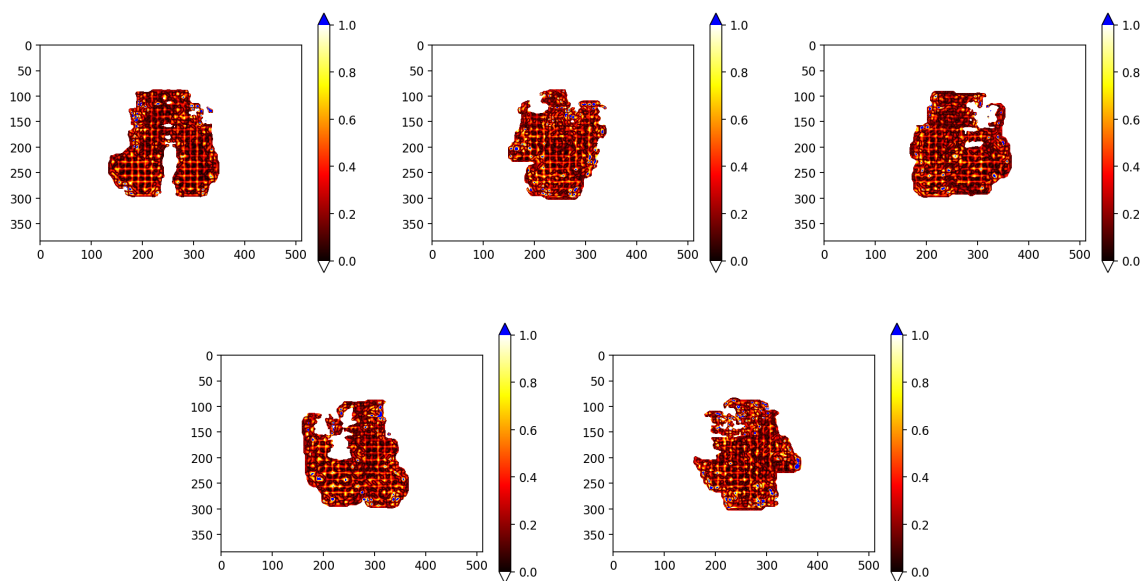
Slika 37: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 6.



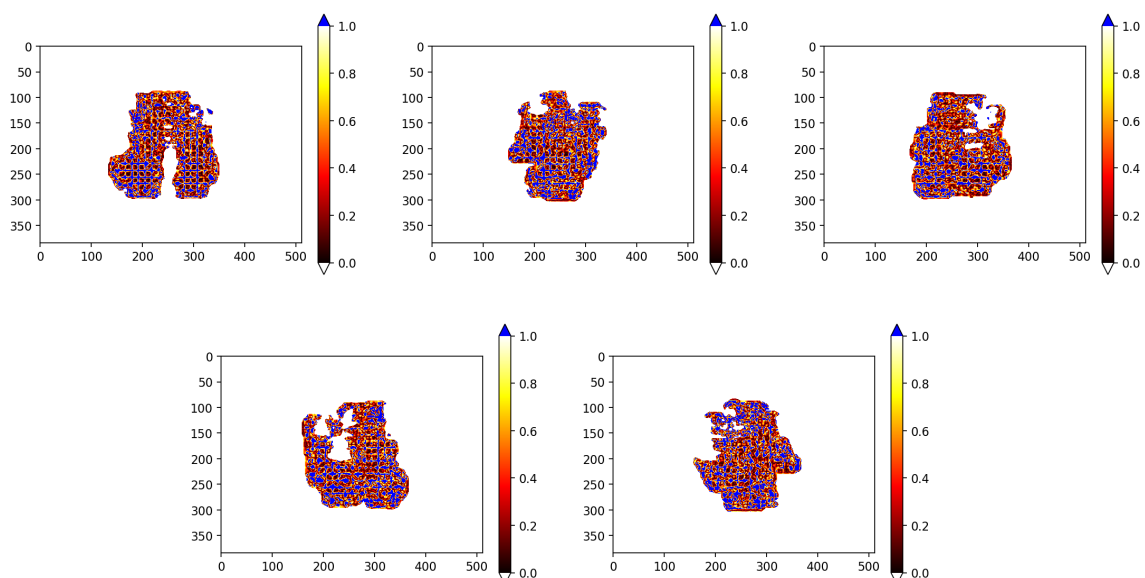
Slika 38: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



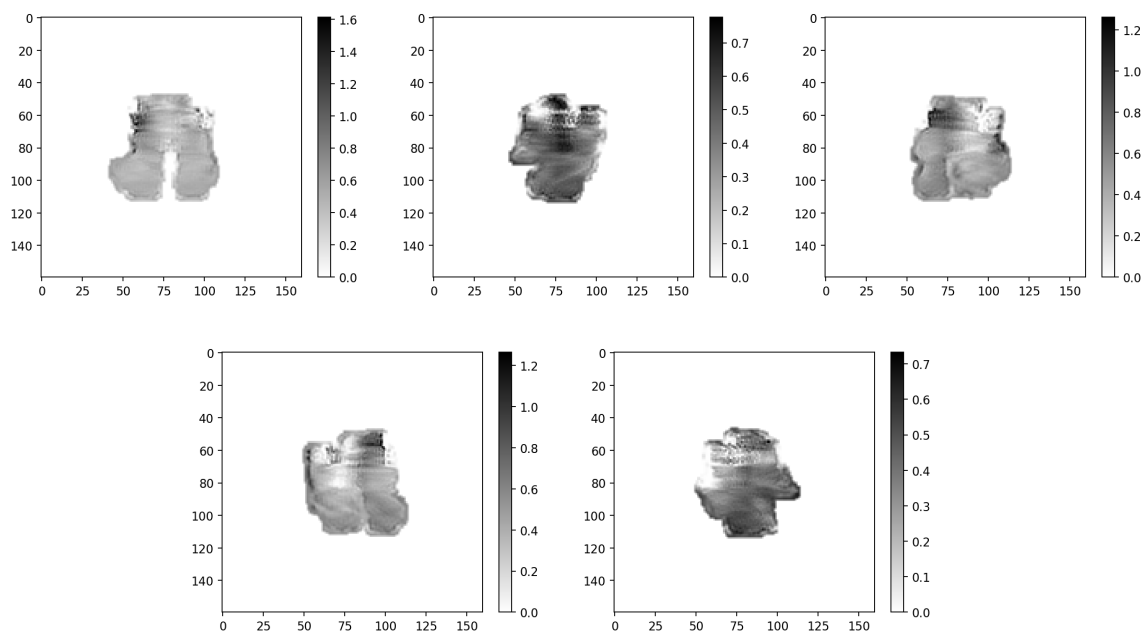
Slika 39: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



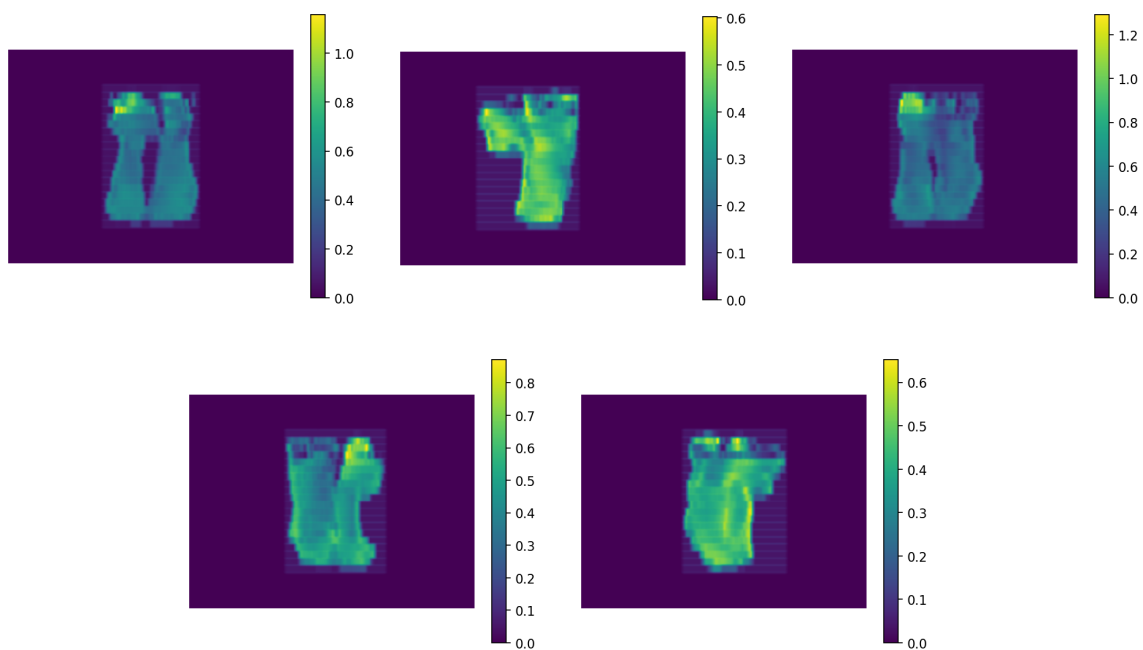
Slika 40: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



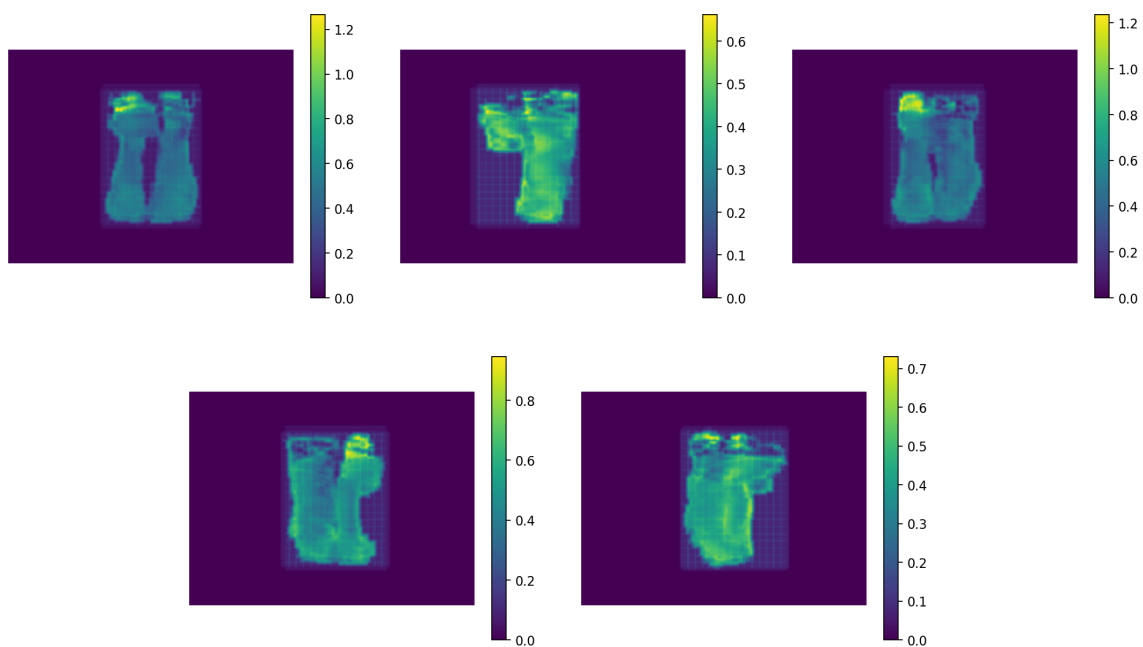
Slika 41: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



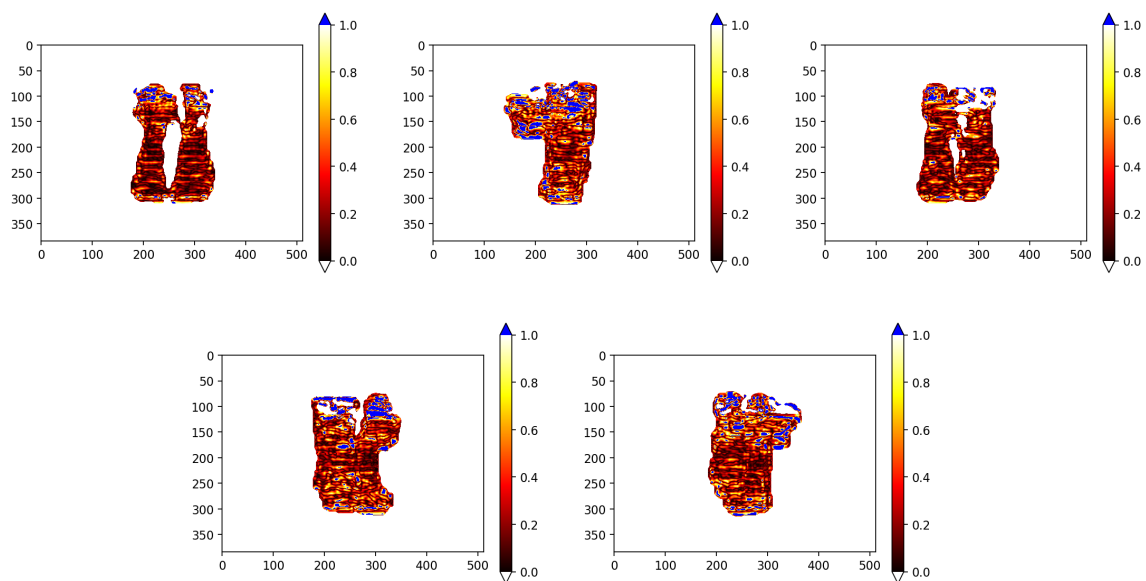
Slika 42: Idealne fluence za plan zračenja 6.



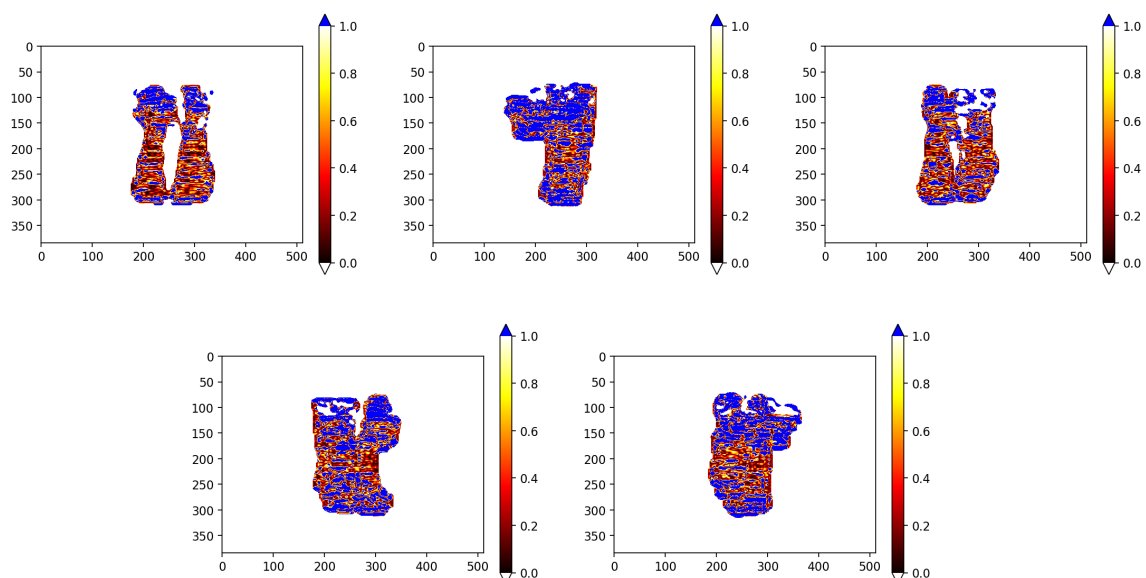
Slika 43: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 7.



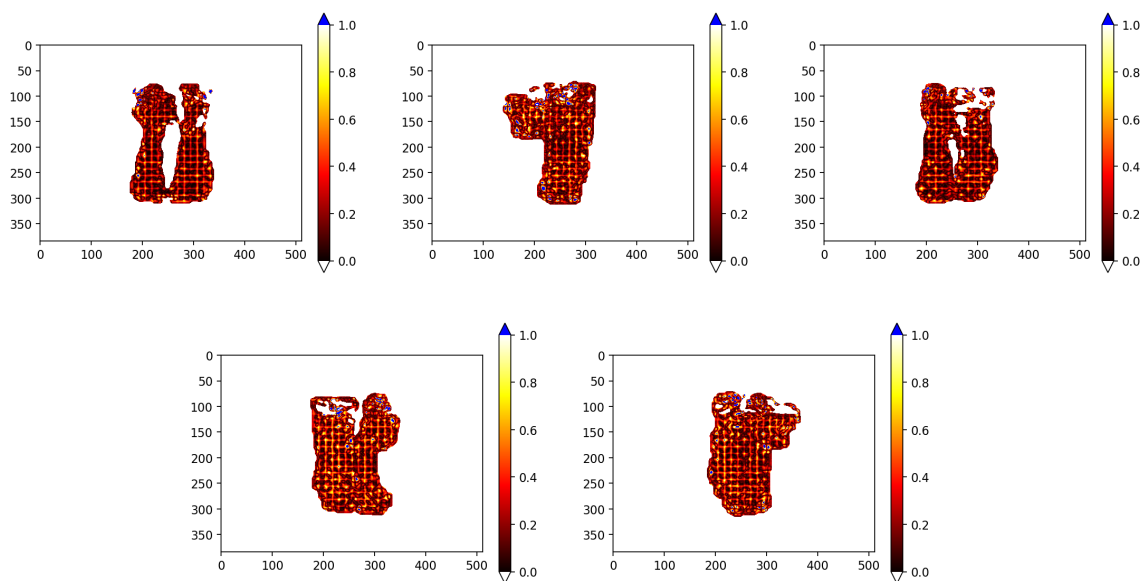
Slika 44: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 7.



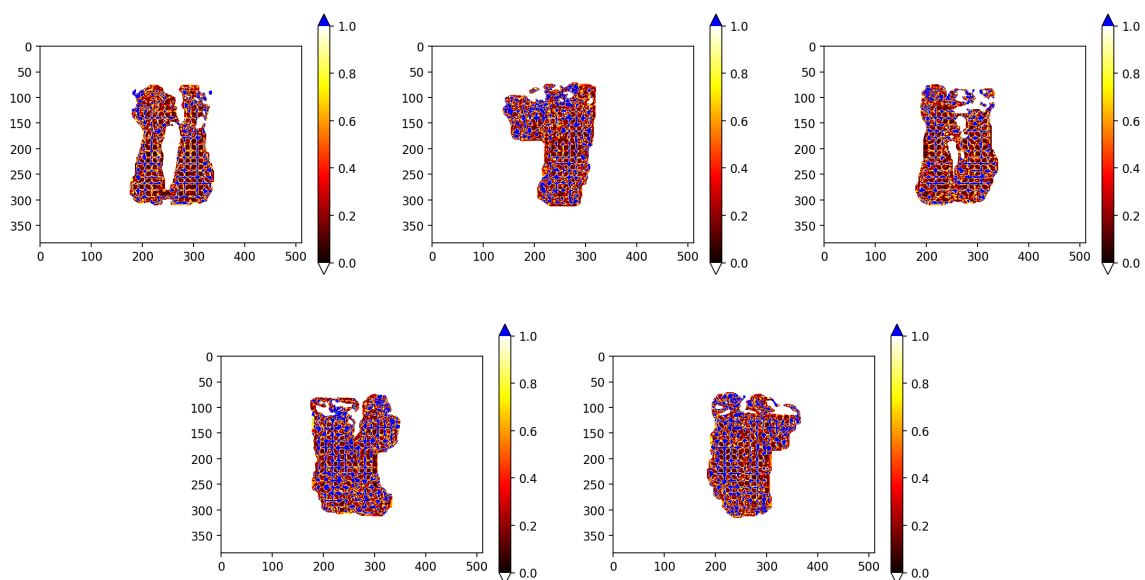
Slika 45: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



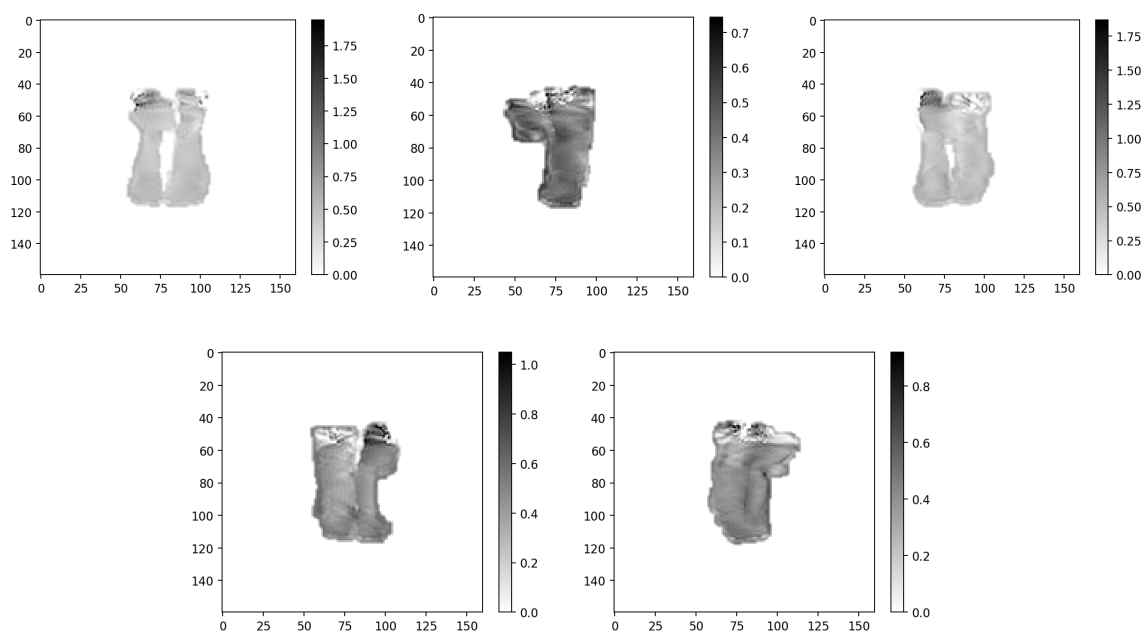
Slika 46: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



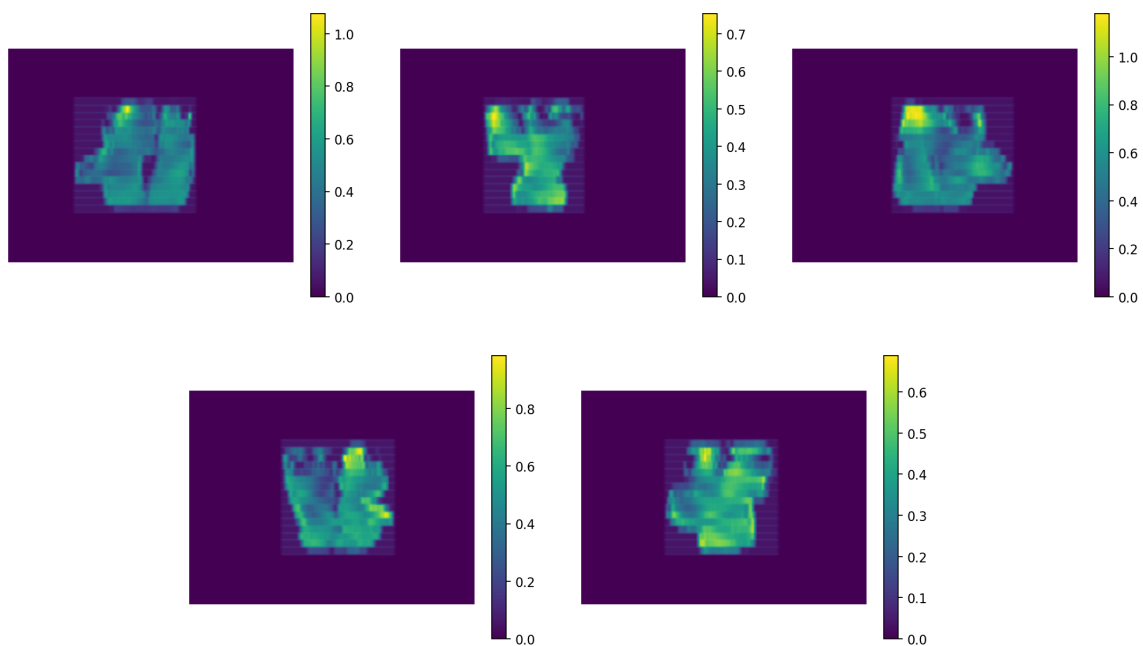
Slika 47: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



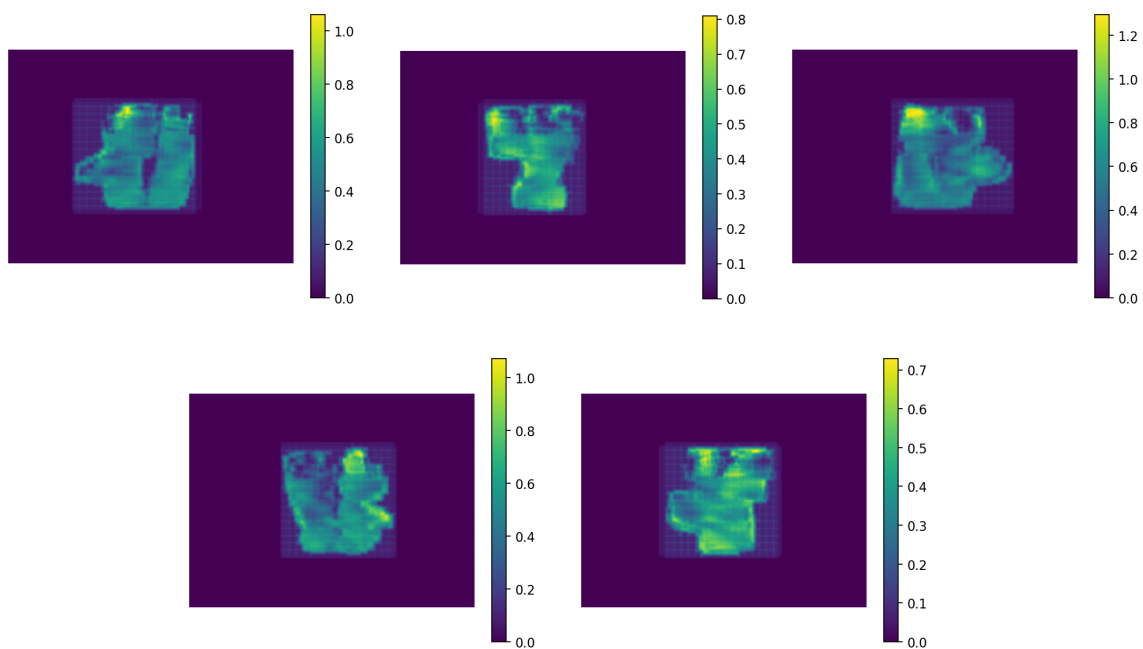
Slika 48: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



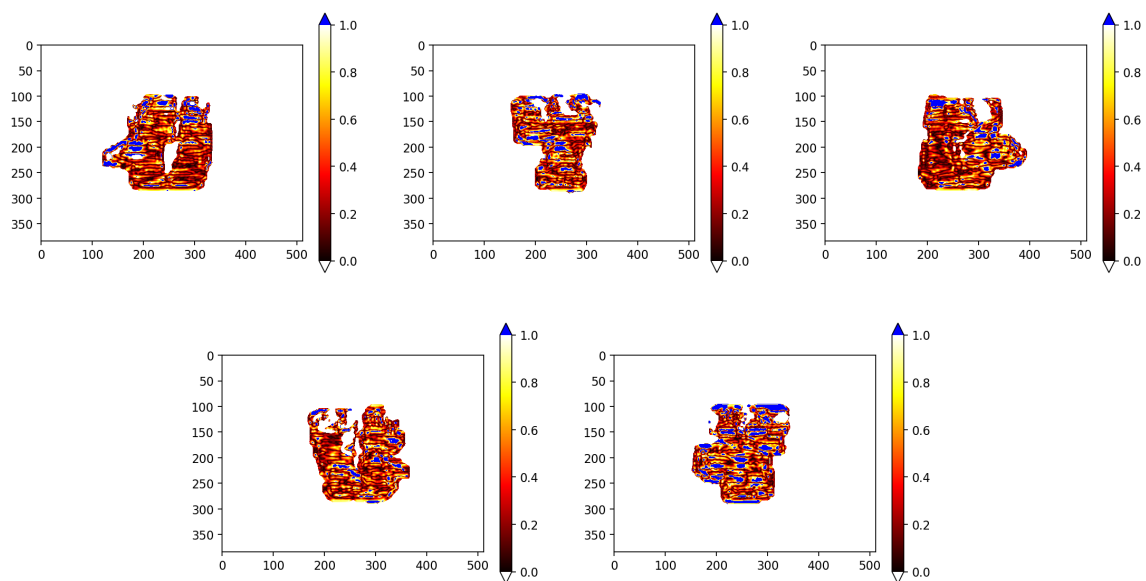
Slika 49: Idealne fluence za plan zračenja 7.



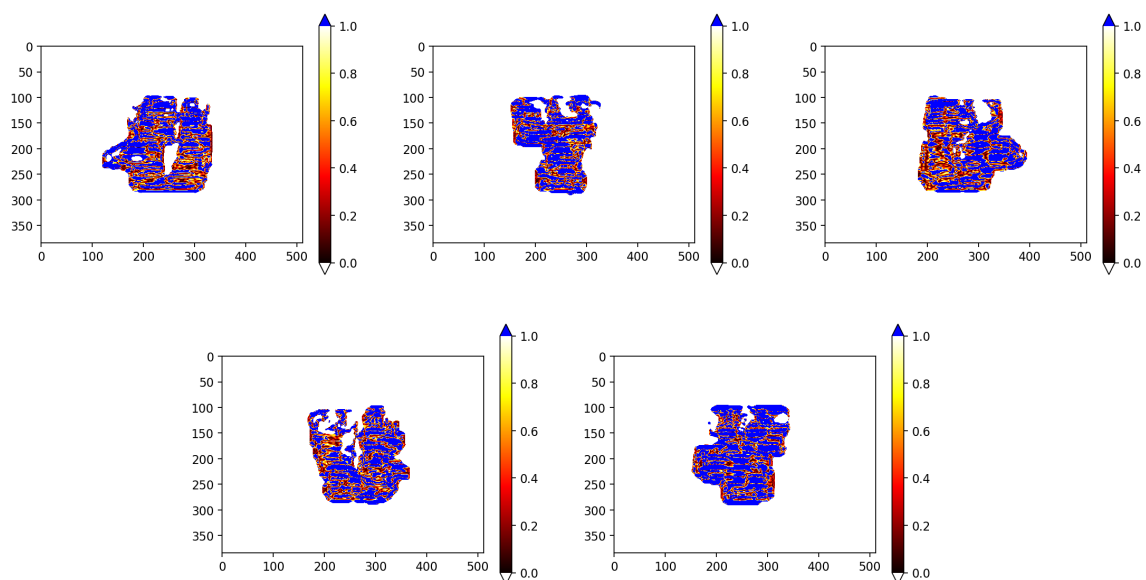
Slika 50: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 8.



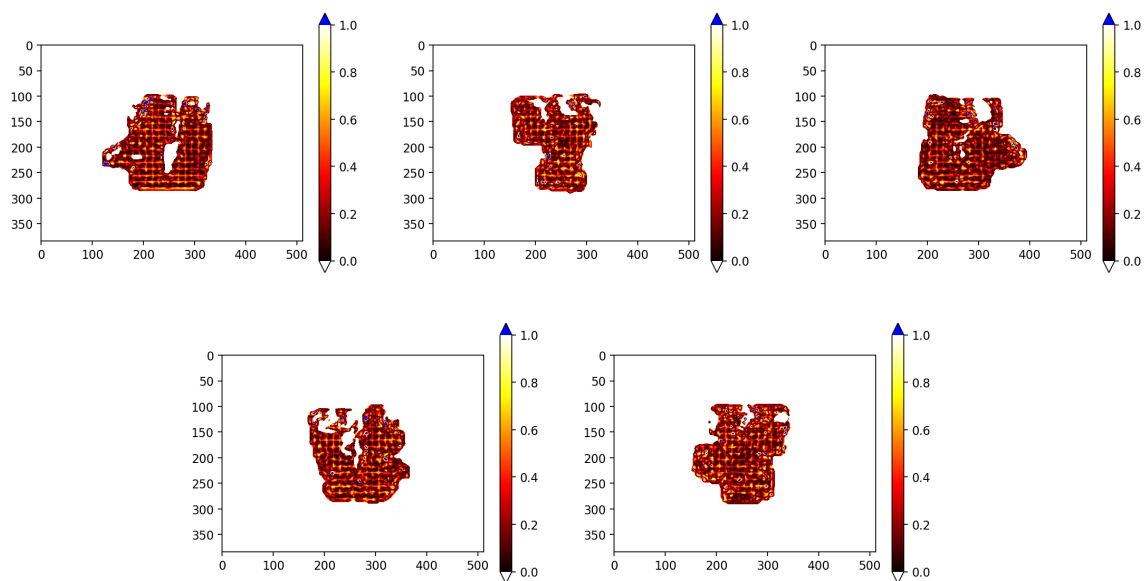
Slika 51: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 8.



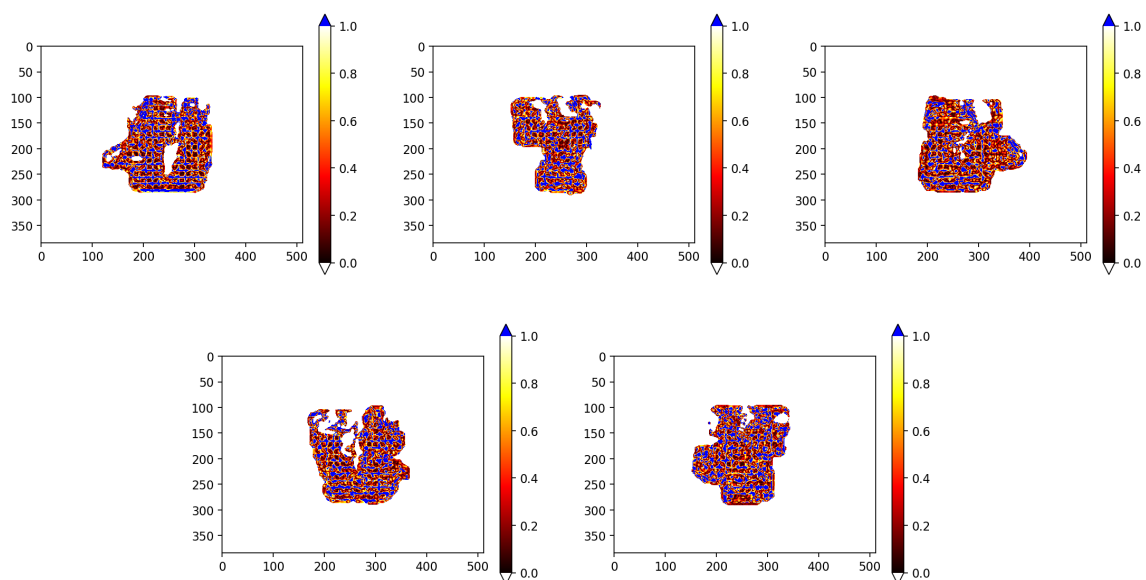
Slika 52: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



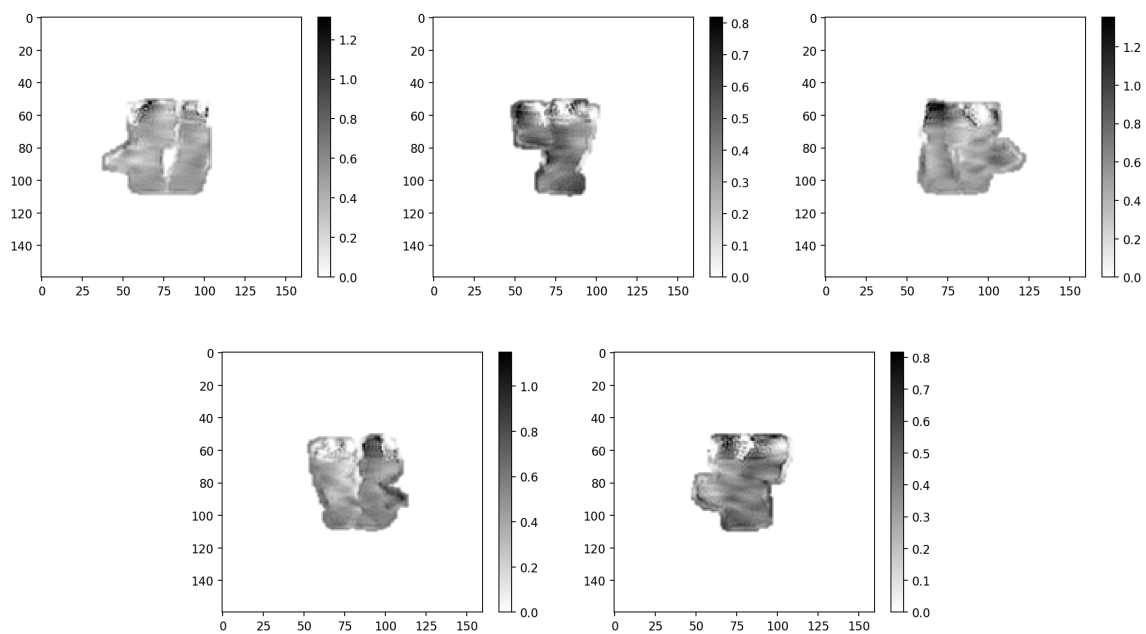
Slika 53: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



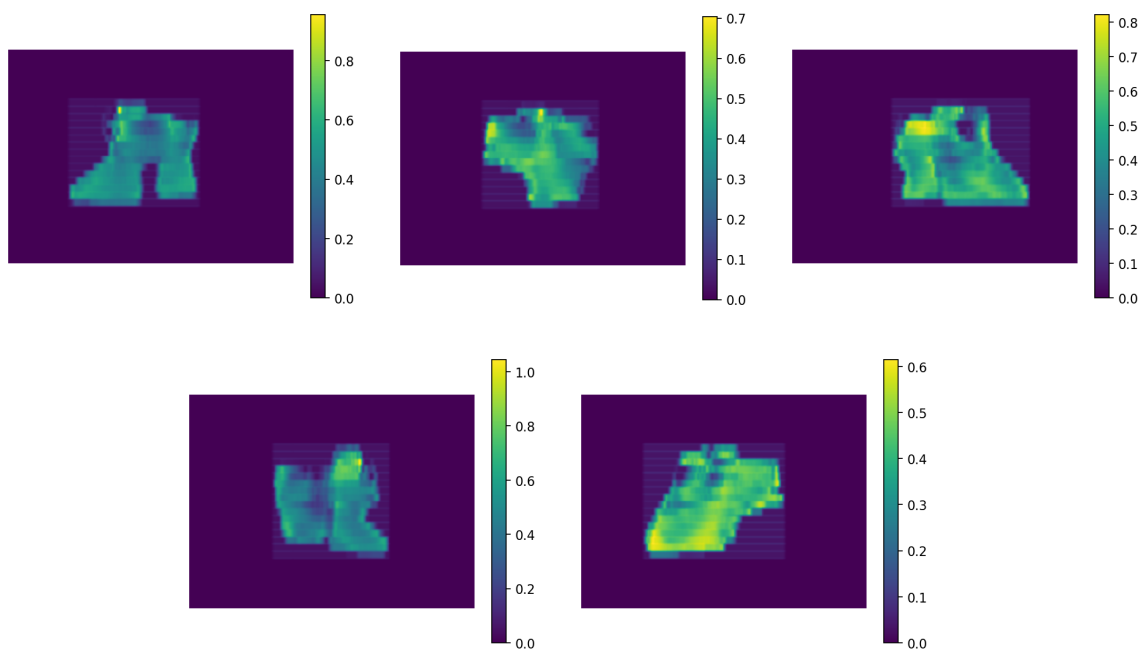
Slika 54: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



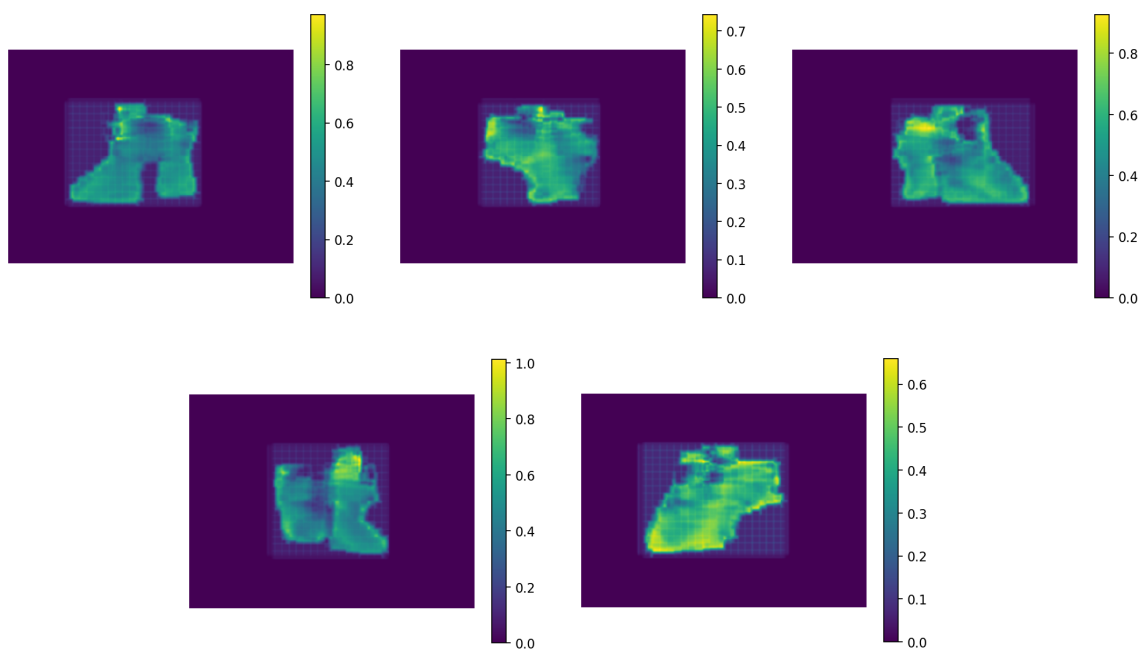
Slika 55: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



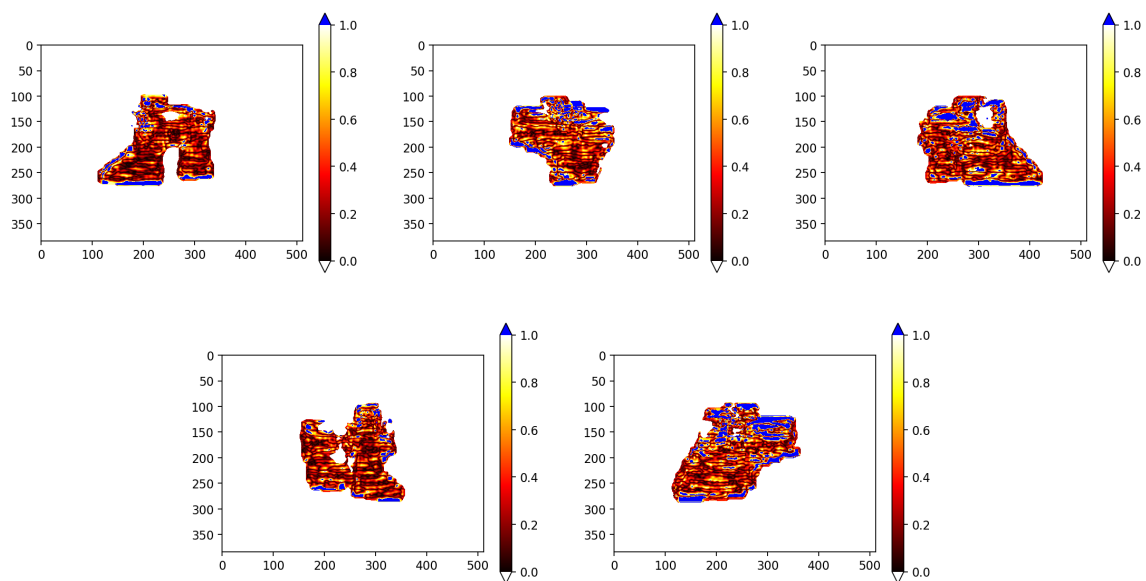
Slika 56: Idealne fluence za plan zračenja 8.



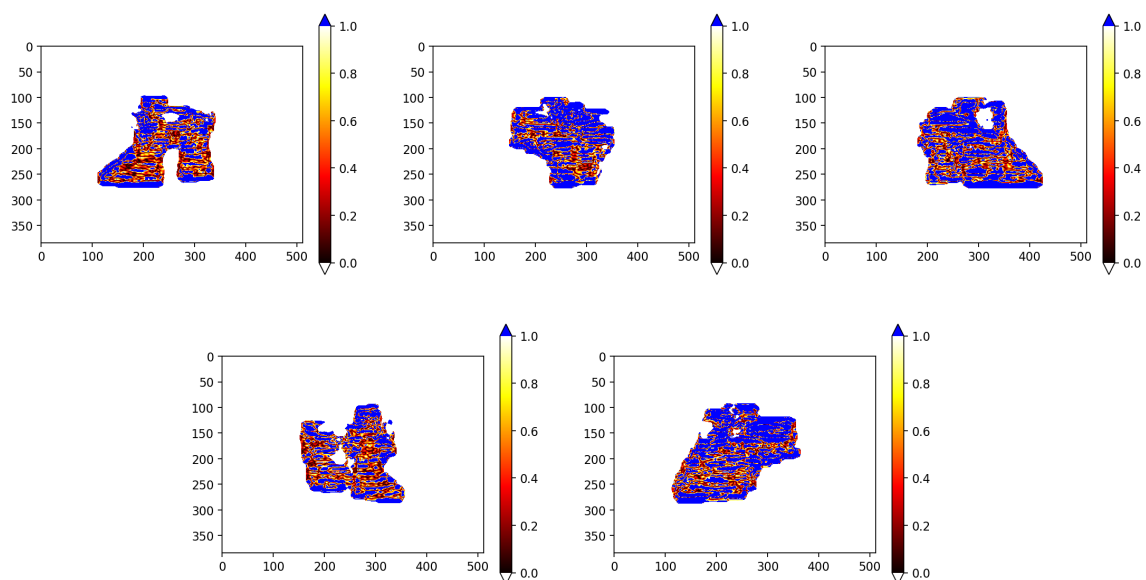
Slika 57: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 9.



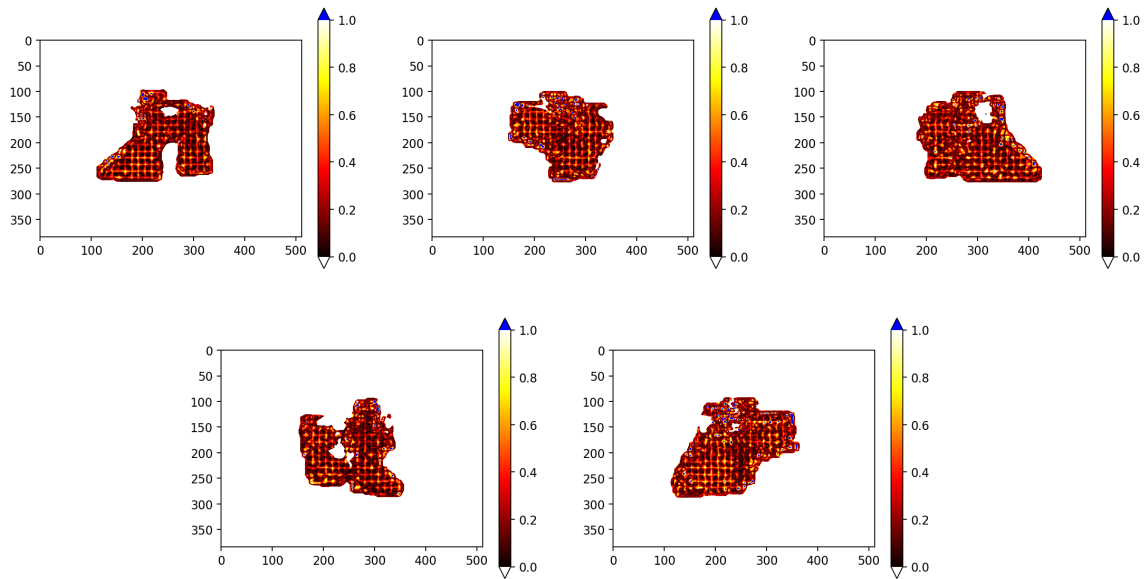
Slika 58: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 9.



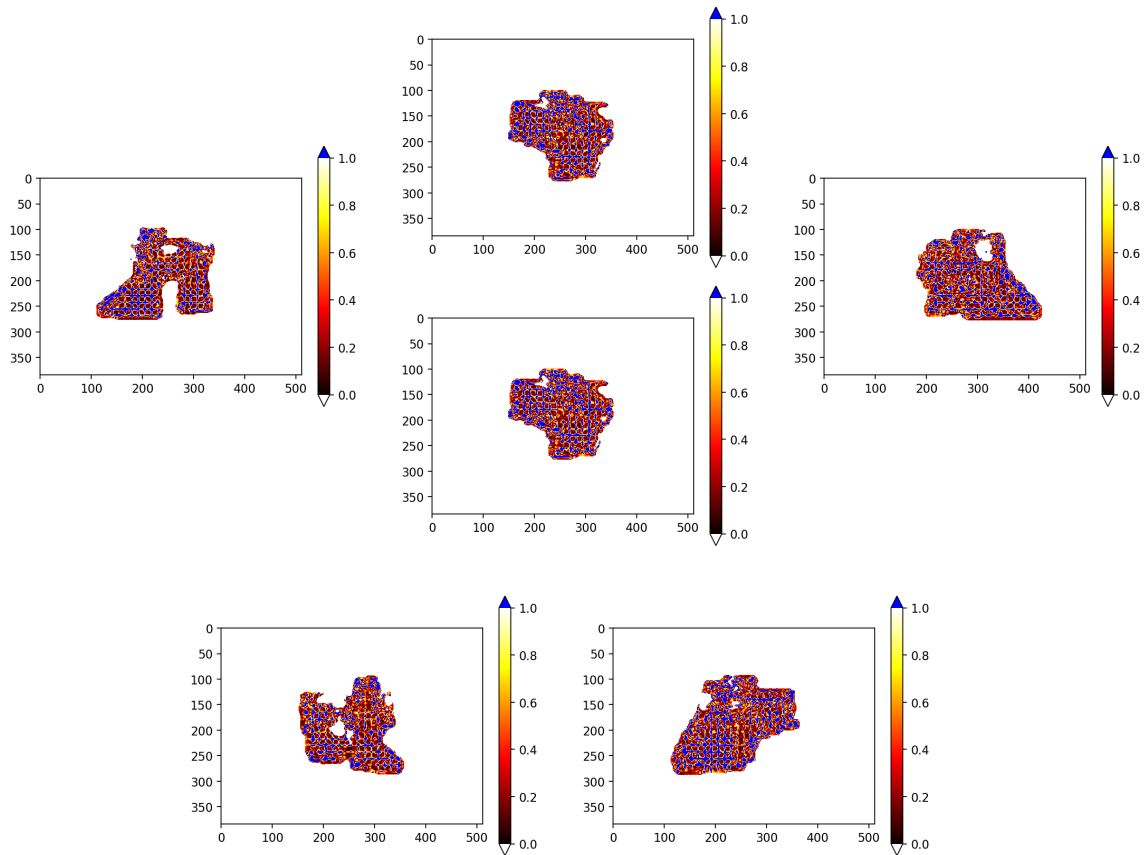
Slika 59: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



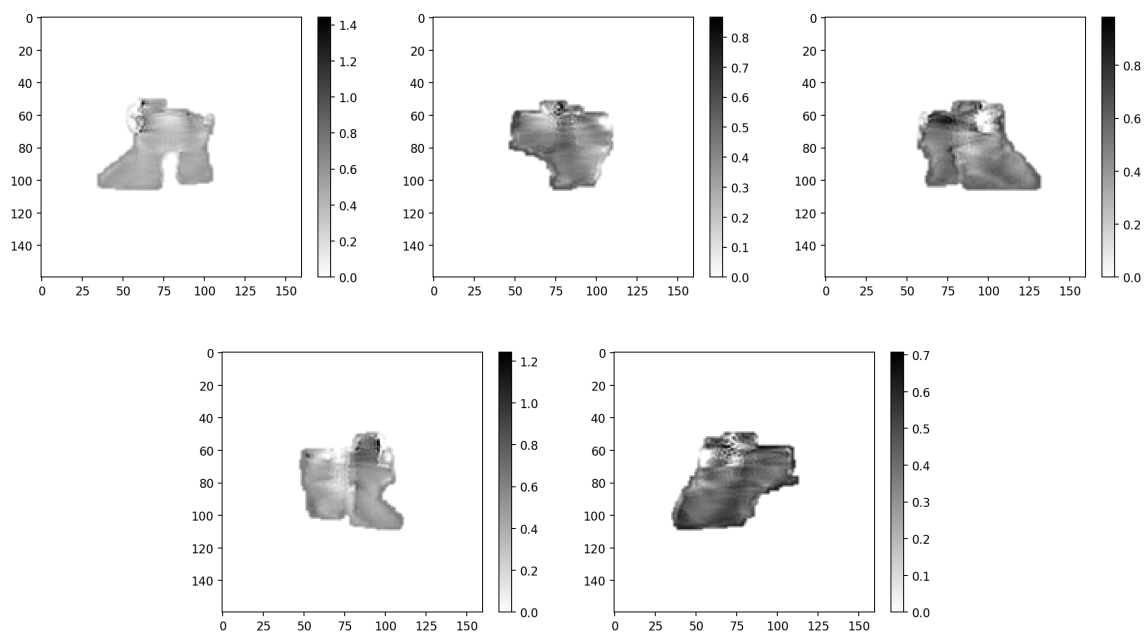
Slika 60: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



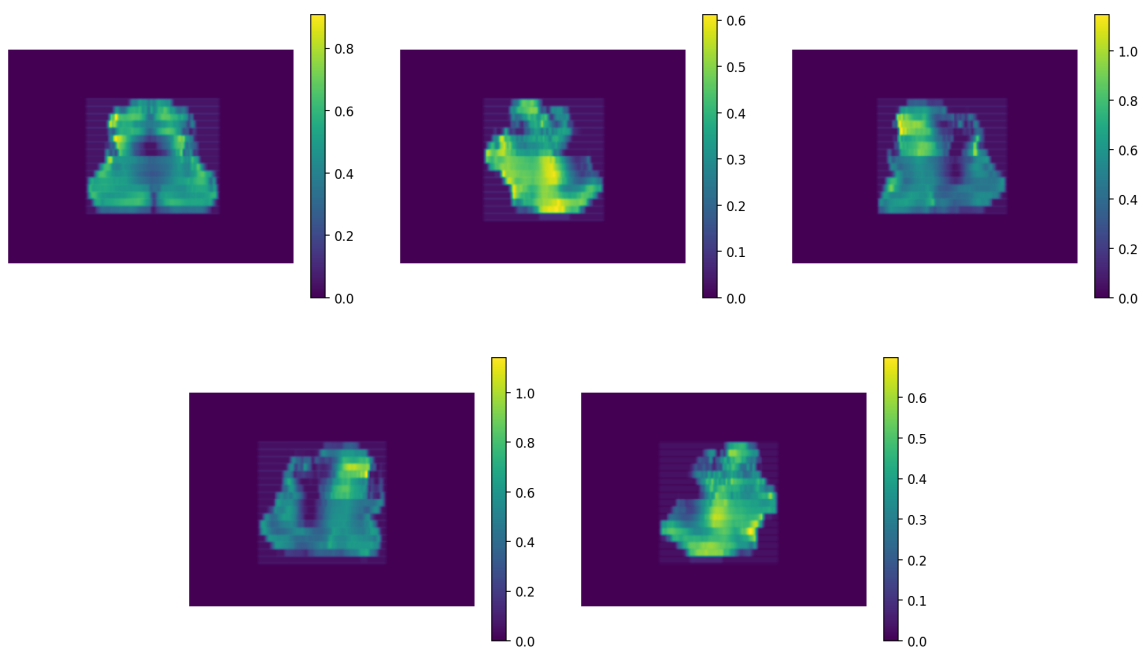
Slika 61: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



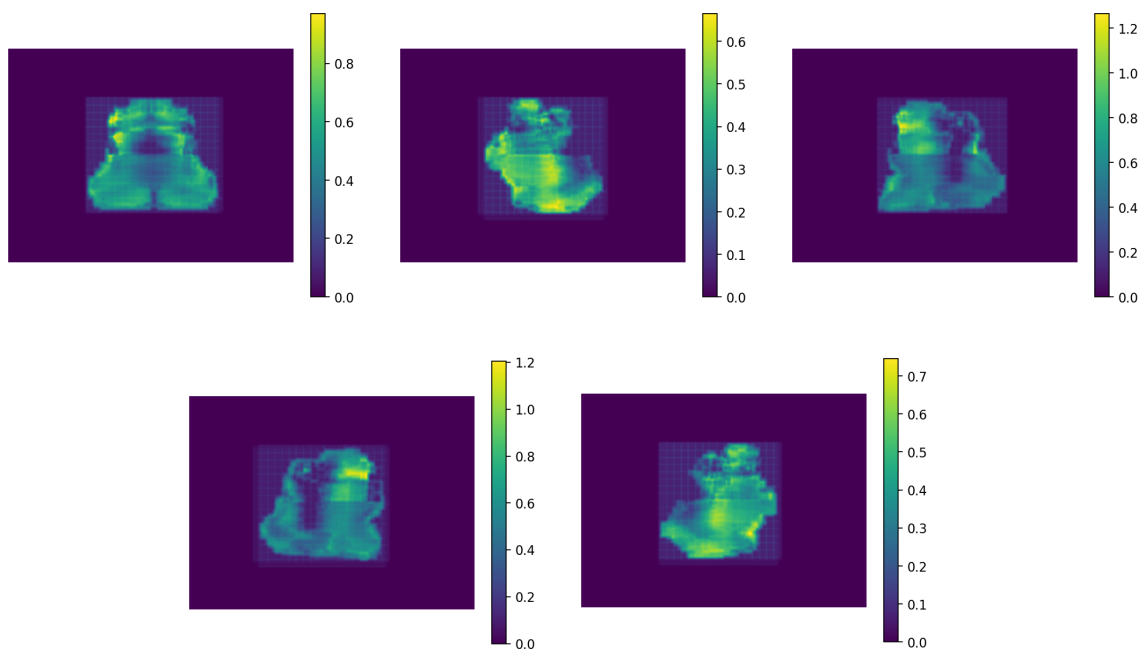
Slika 62: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



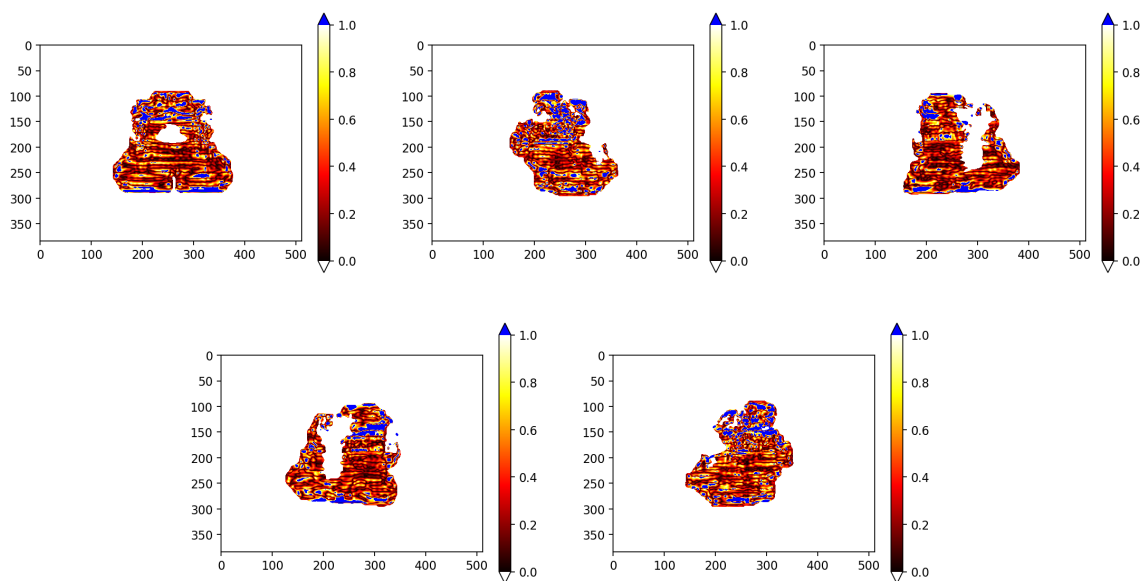
Slika 63: Idealne fluence za plan zračenja 9.



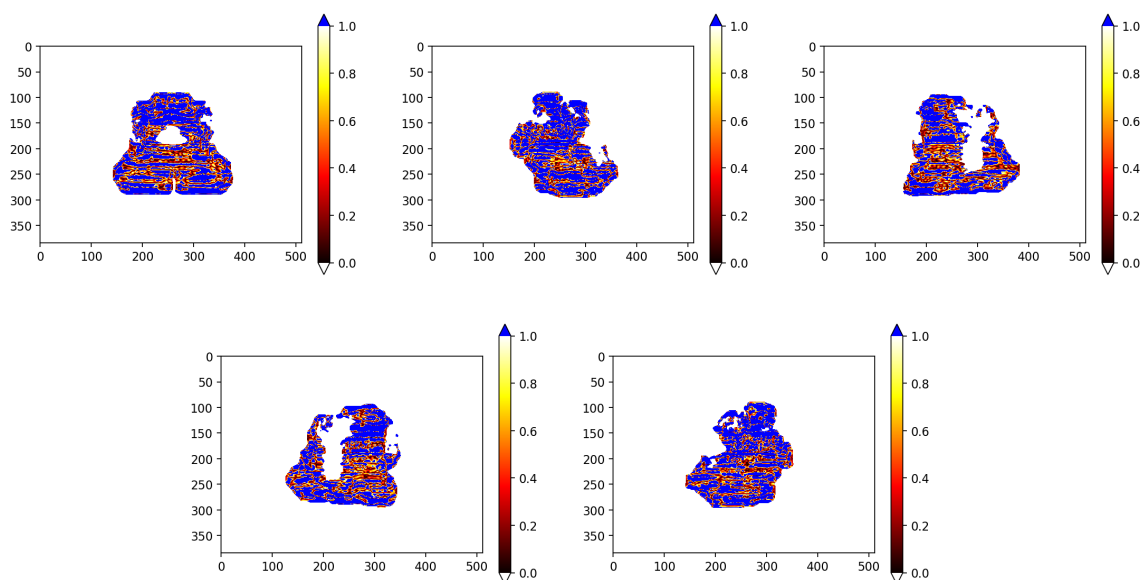
Slika 64: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 10.



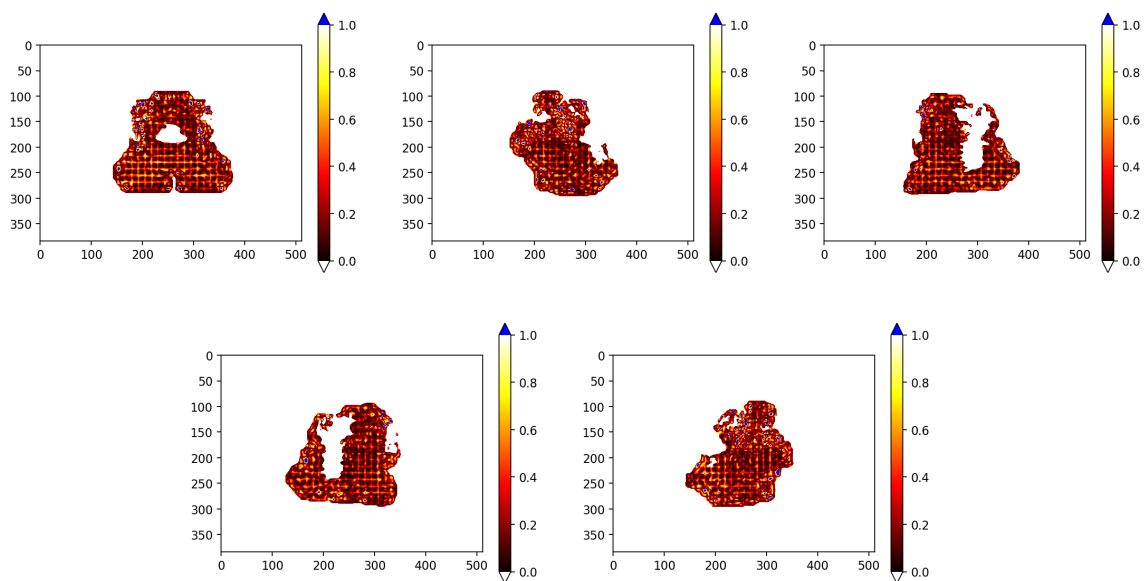
Slika 65: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 10.



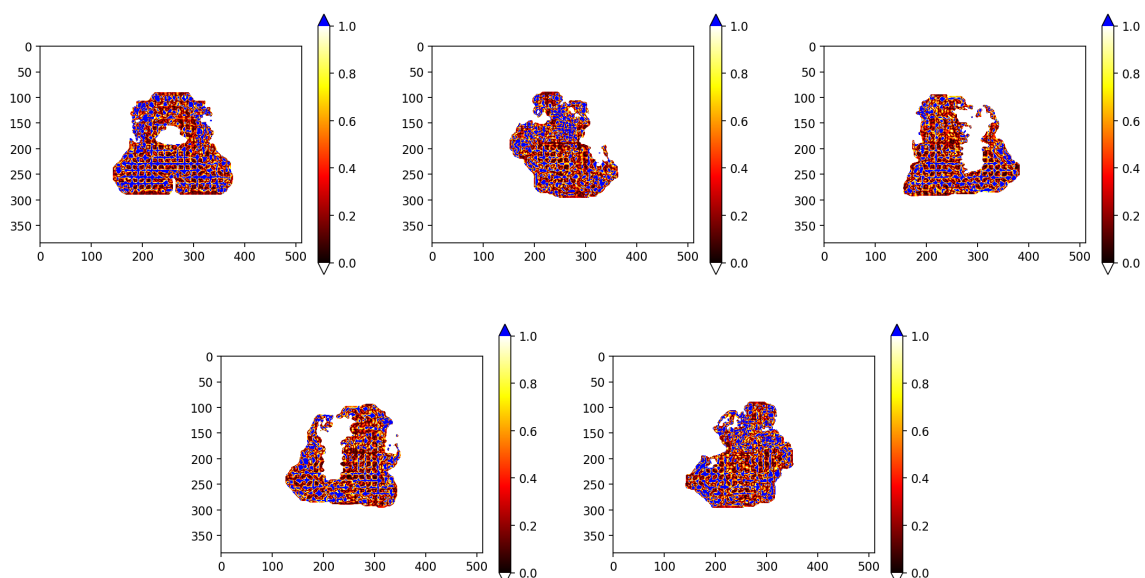
Slika 66: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



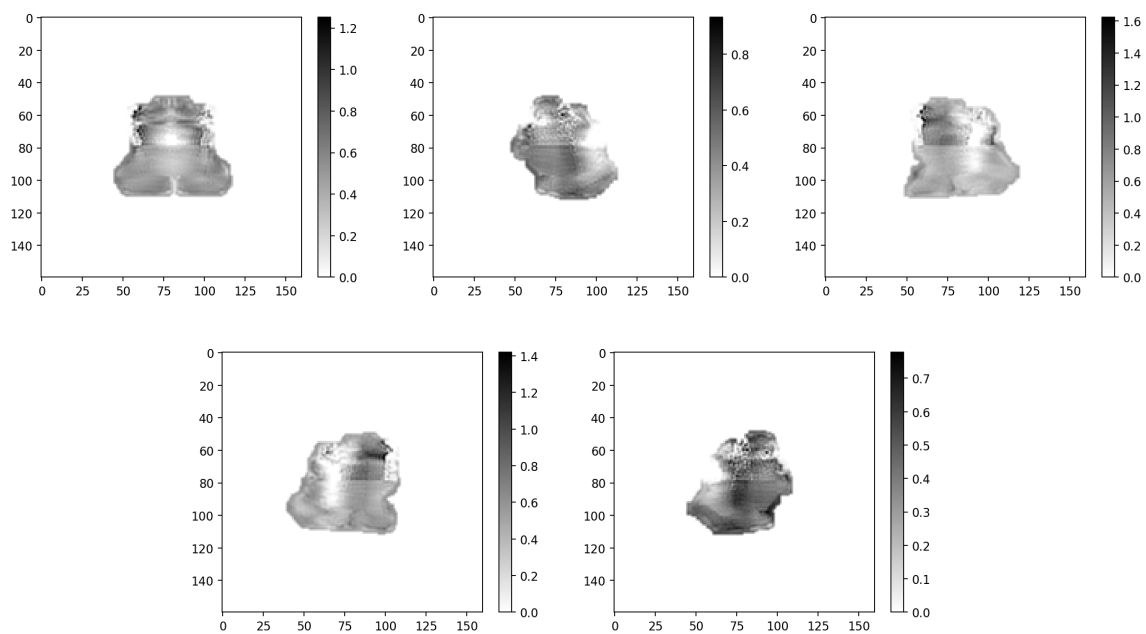
Slika 67: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



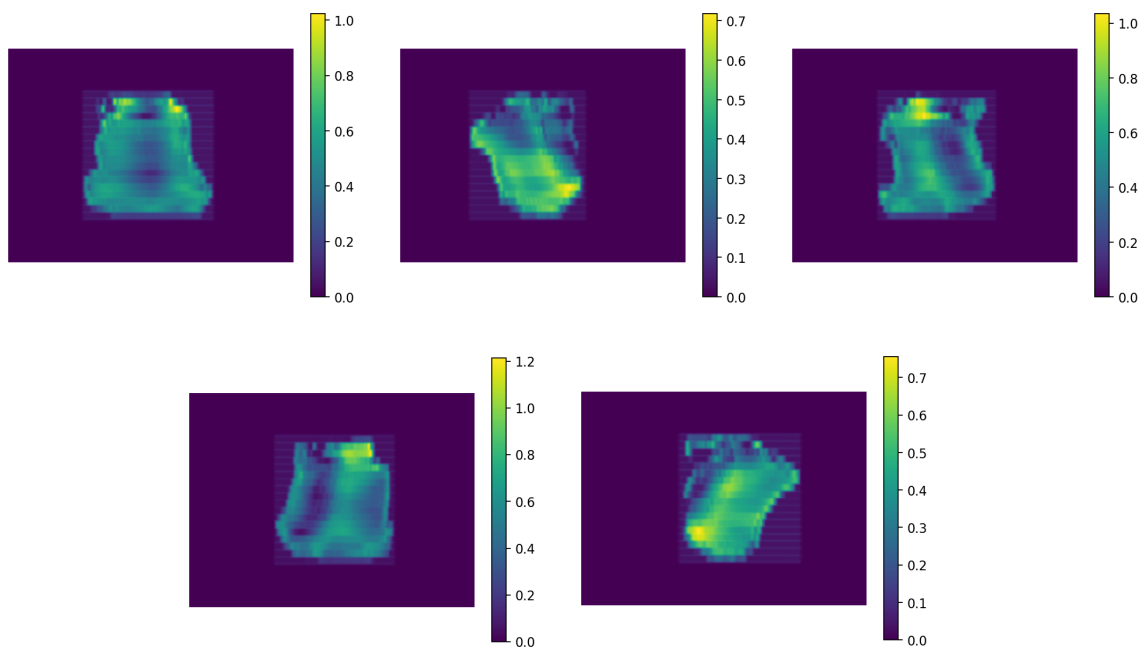
Slika 68: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



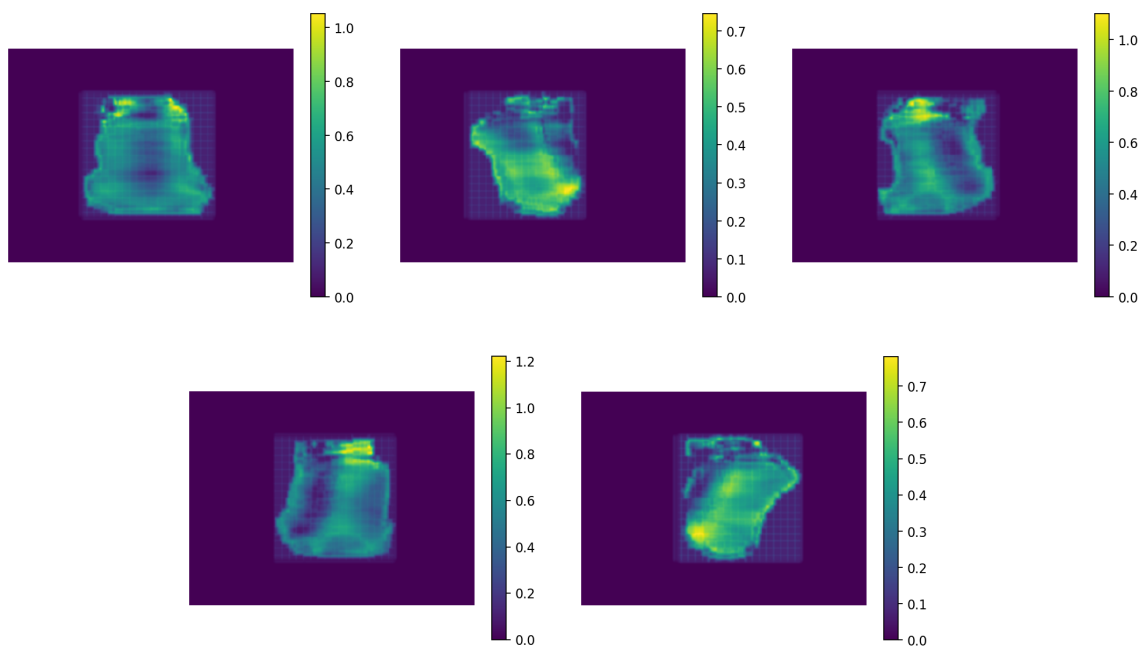
Slika 69: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



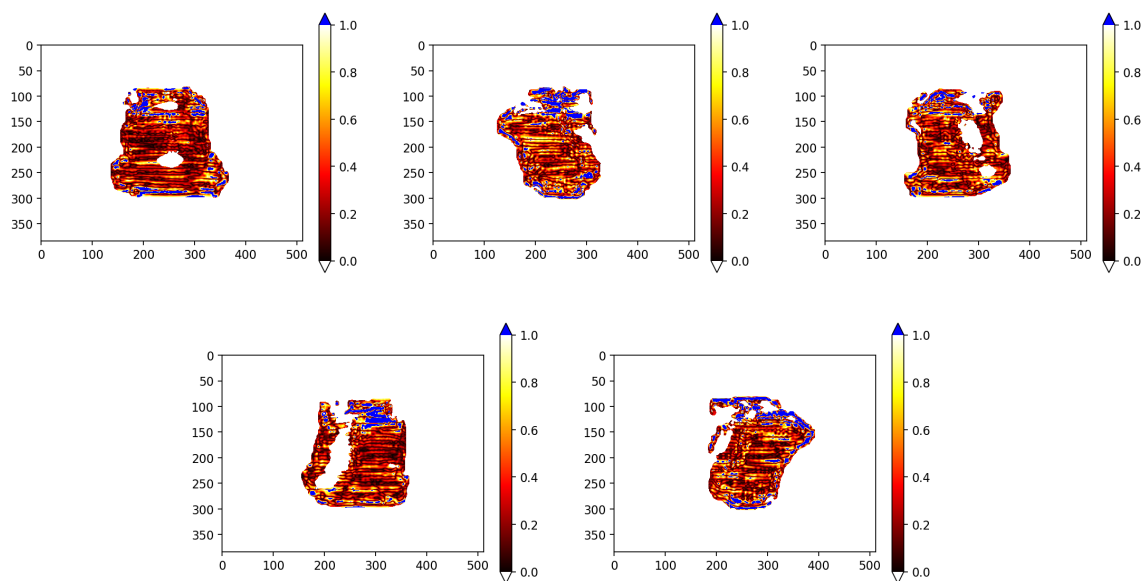
Slika 70: Idealne fluence za plan zračenja 10.



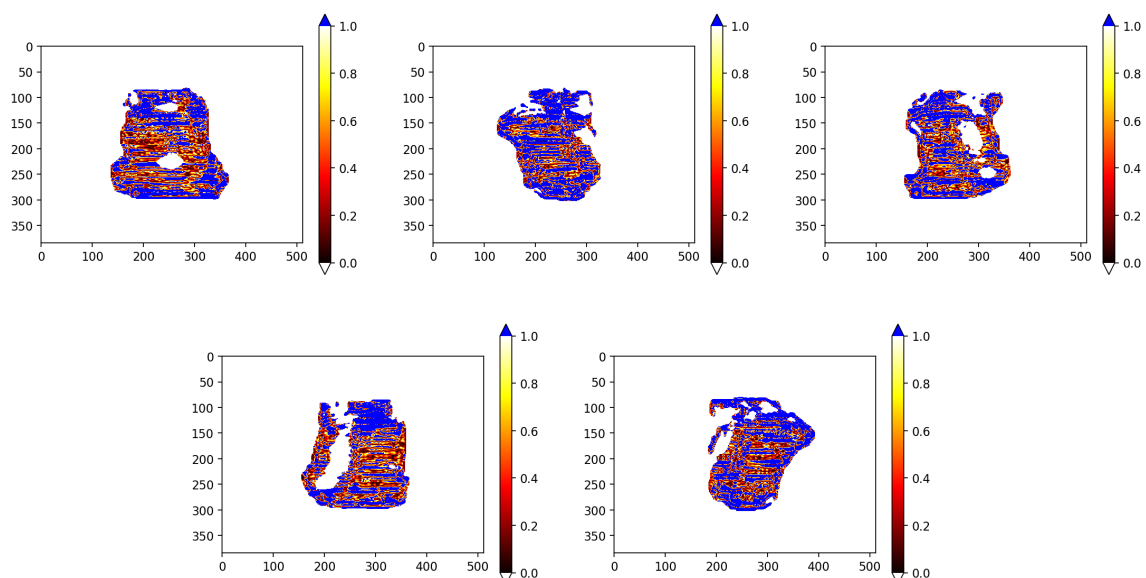
Slika 71: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 11.



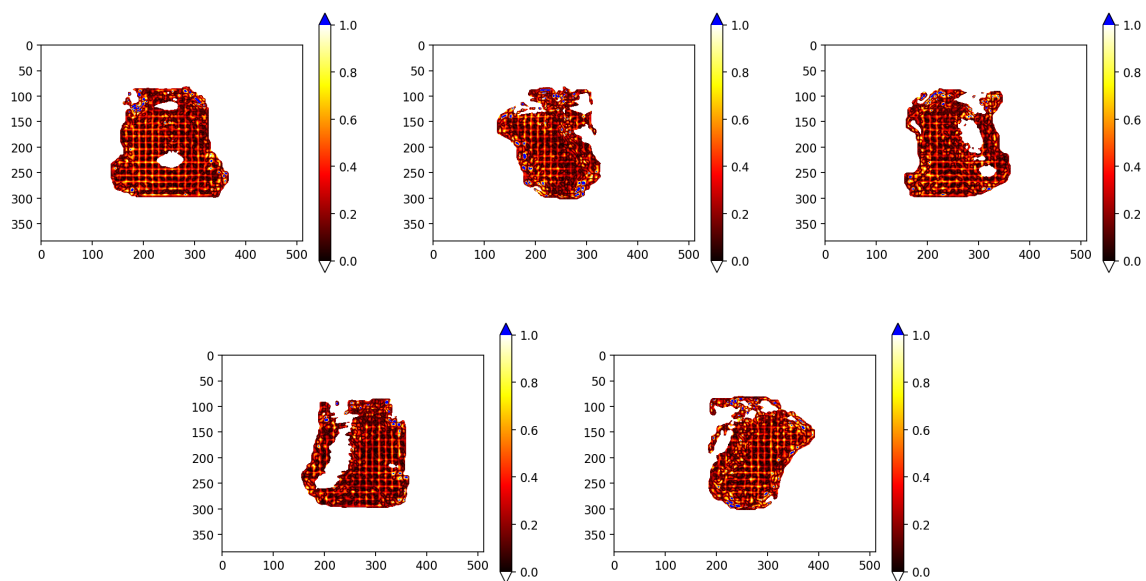
Slika 72: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 11.



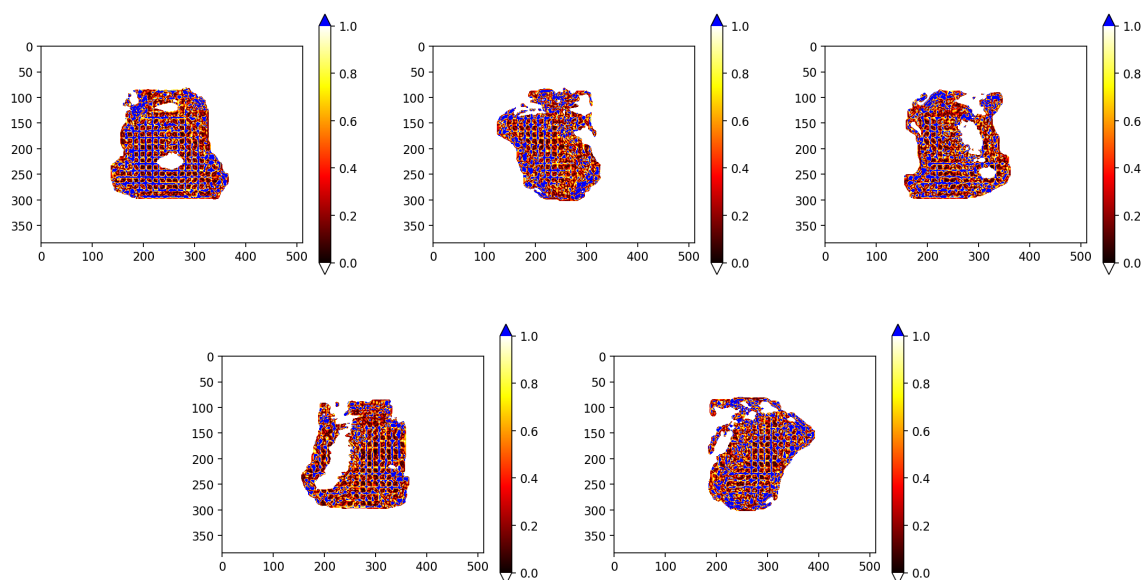
Slika 73: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



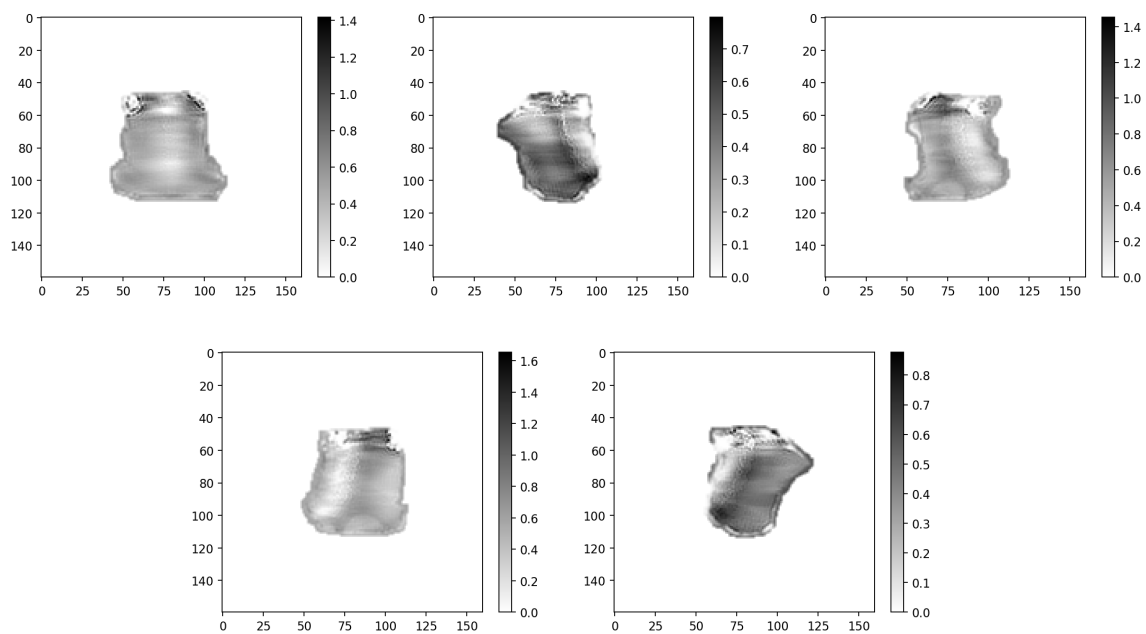
Slika 74: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



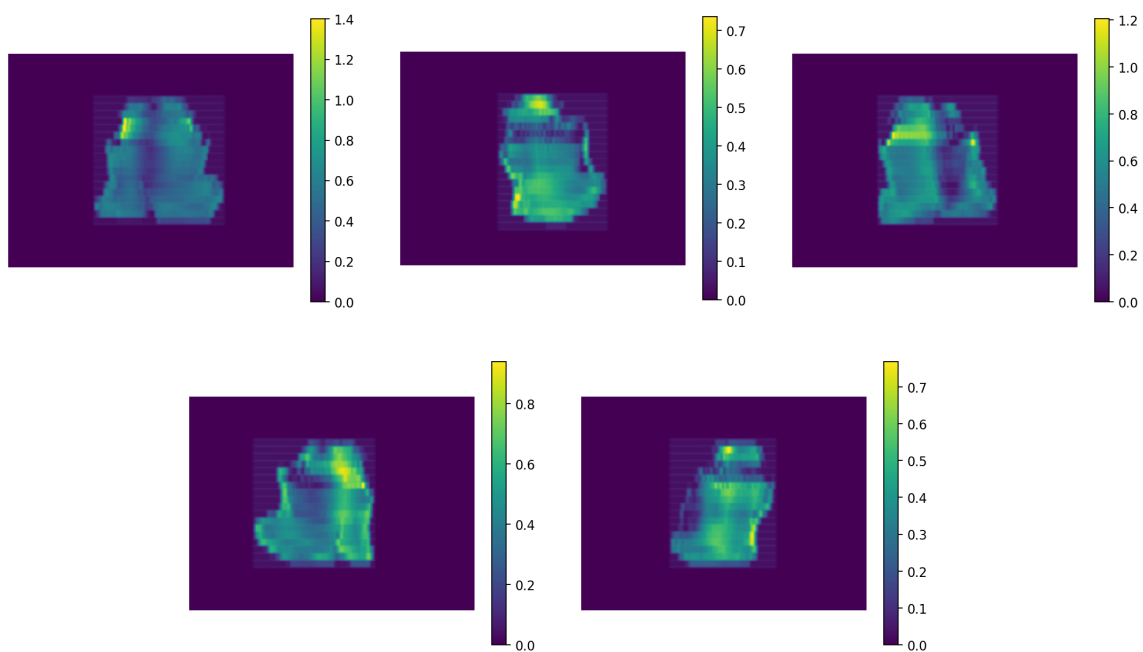
Slika 75: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



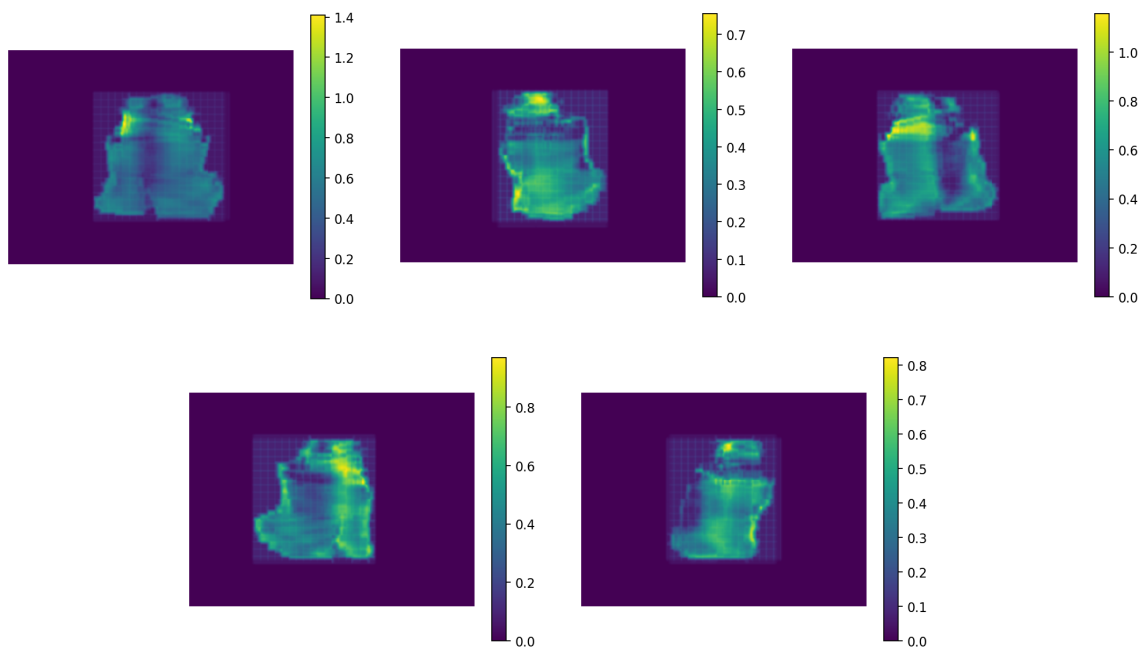
Slika 76: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



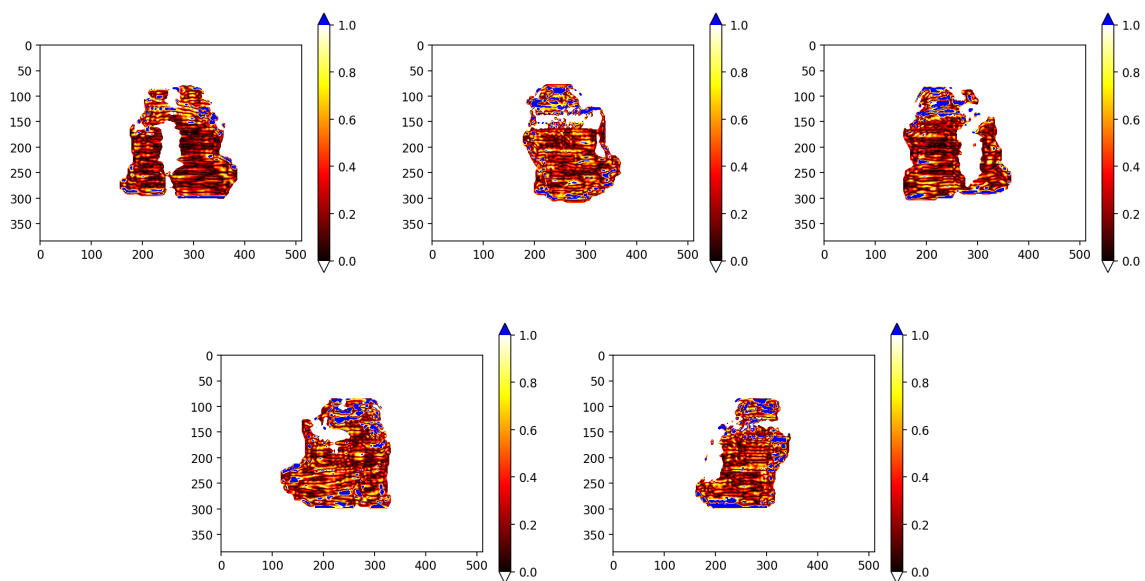
Slika 77: Idealne fluence za plan zračenja 11.



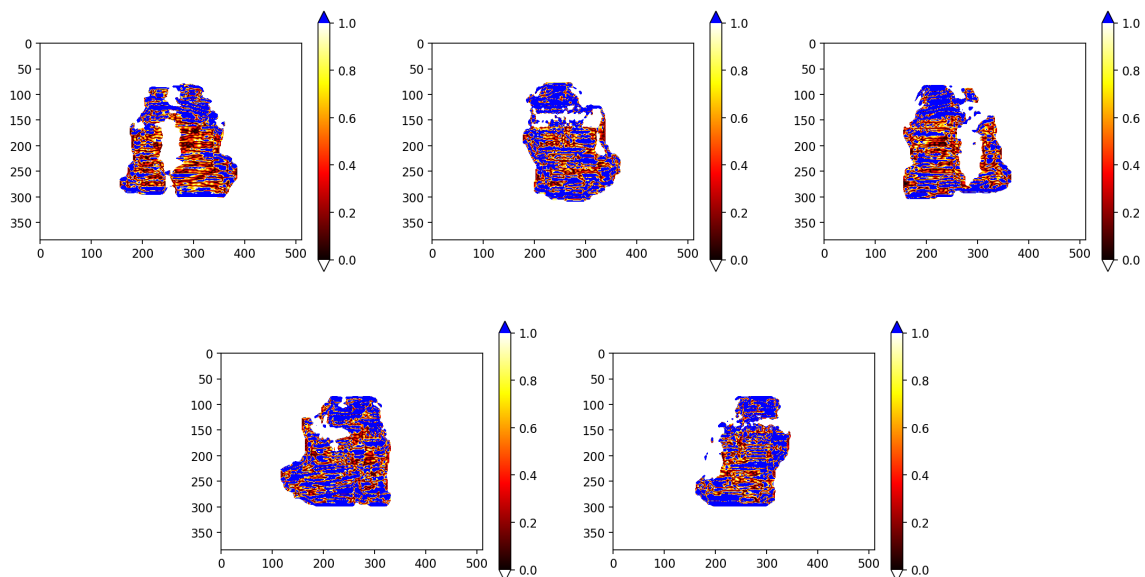
Slika 78: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 12.



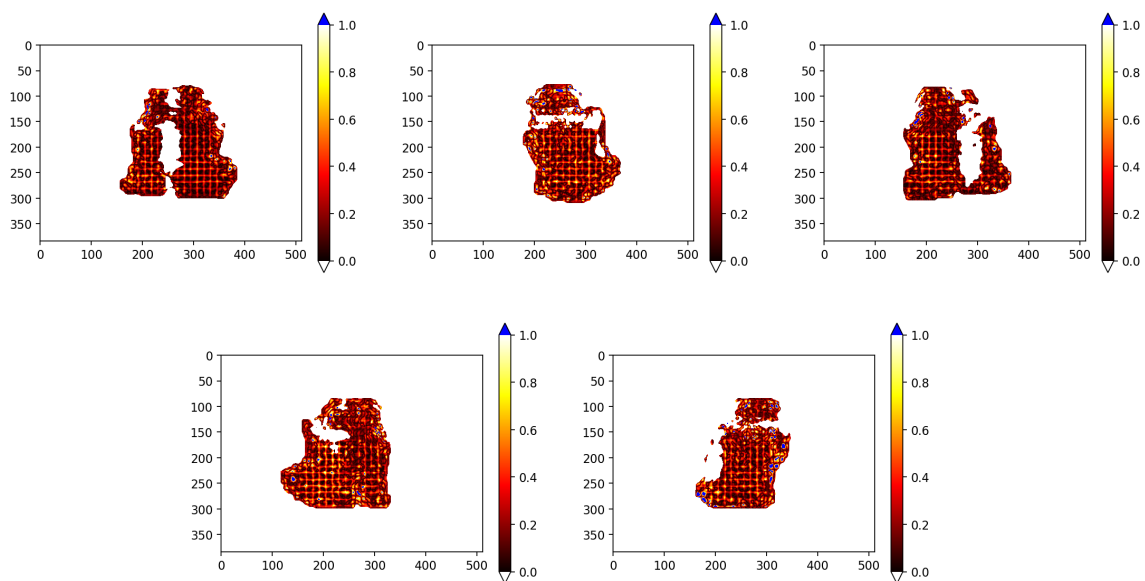
Slika 79: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 12.



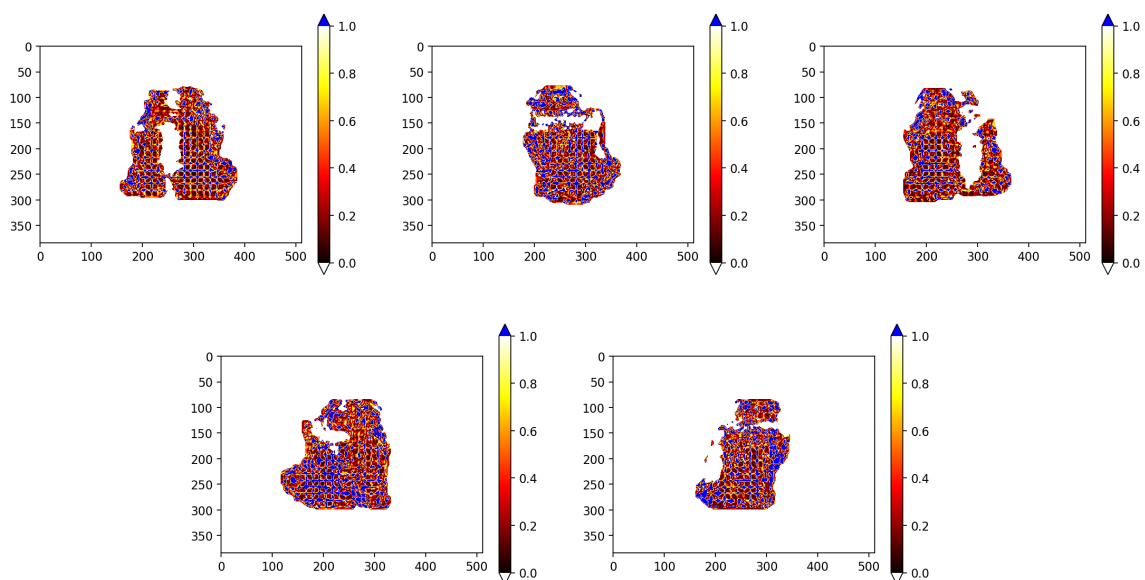
Slika 80: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



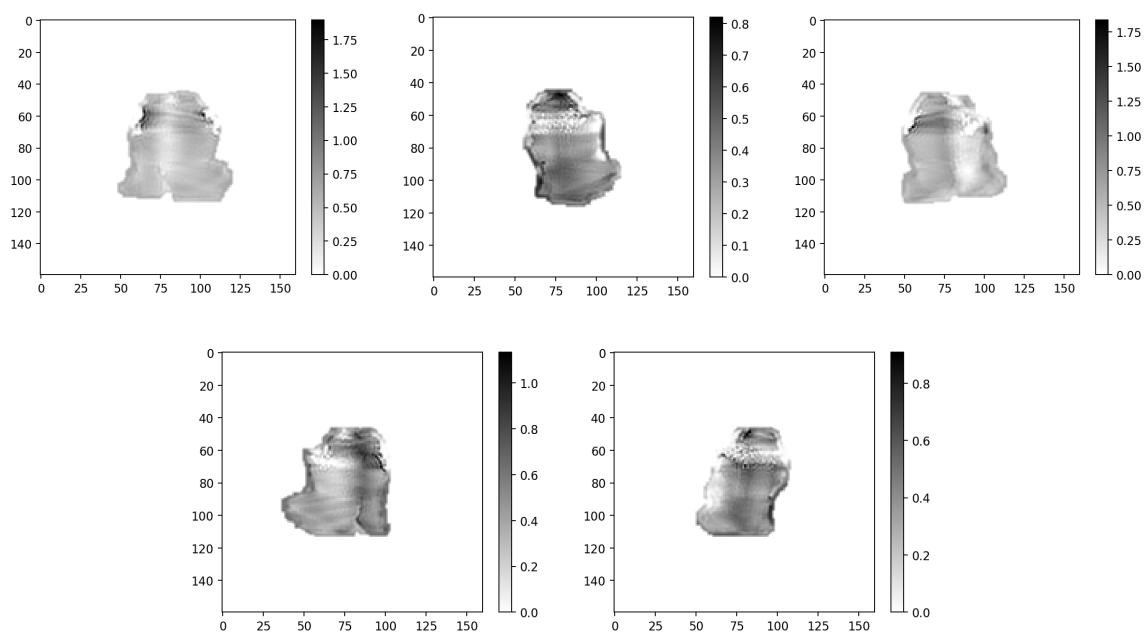
Slika 81: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



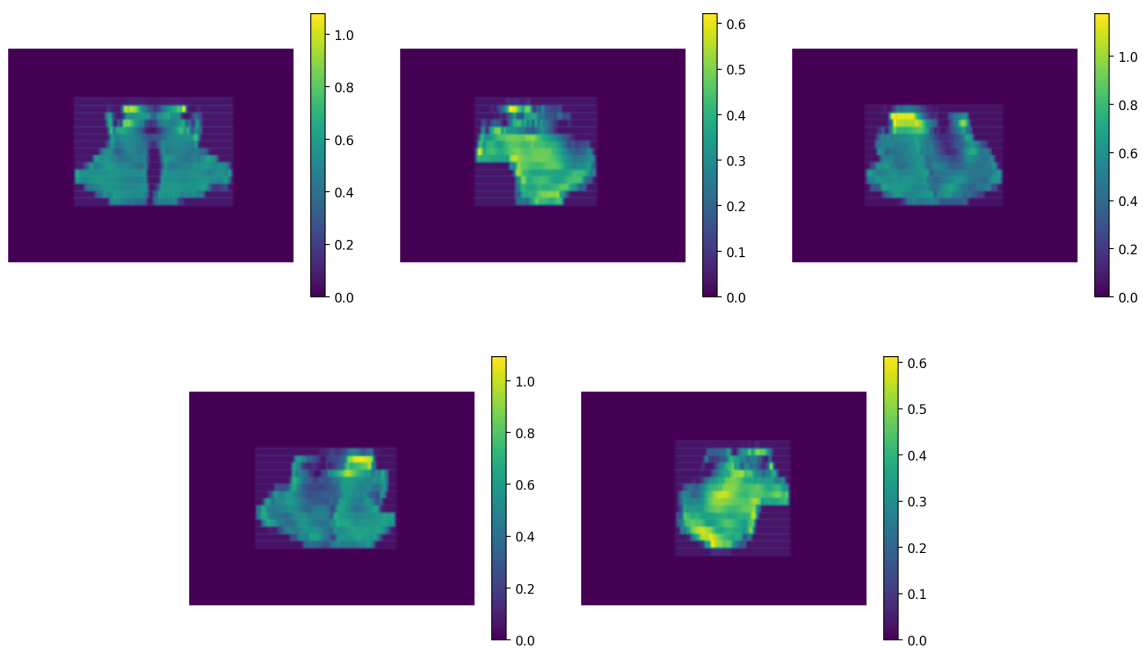
Slika 82: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



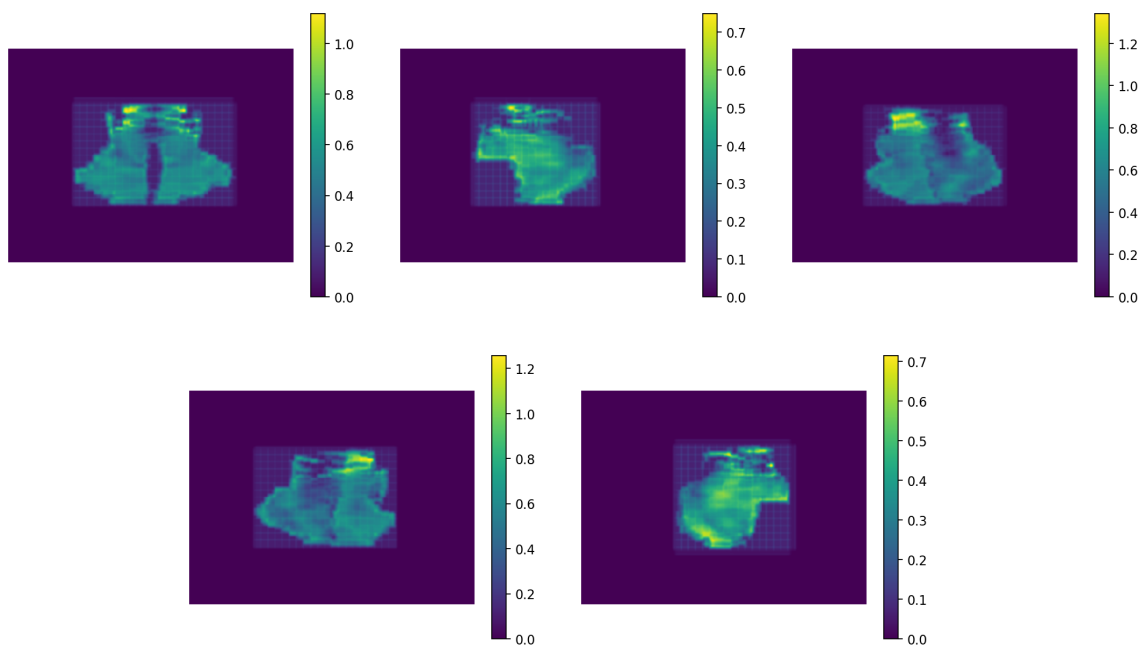
Slika 83: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



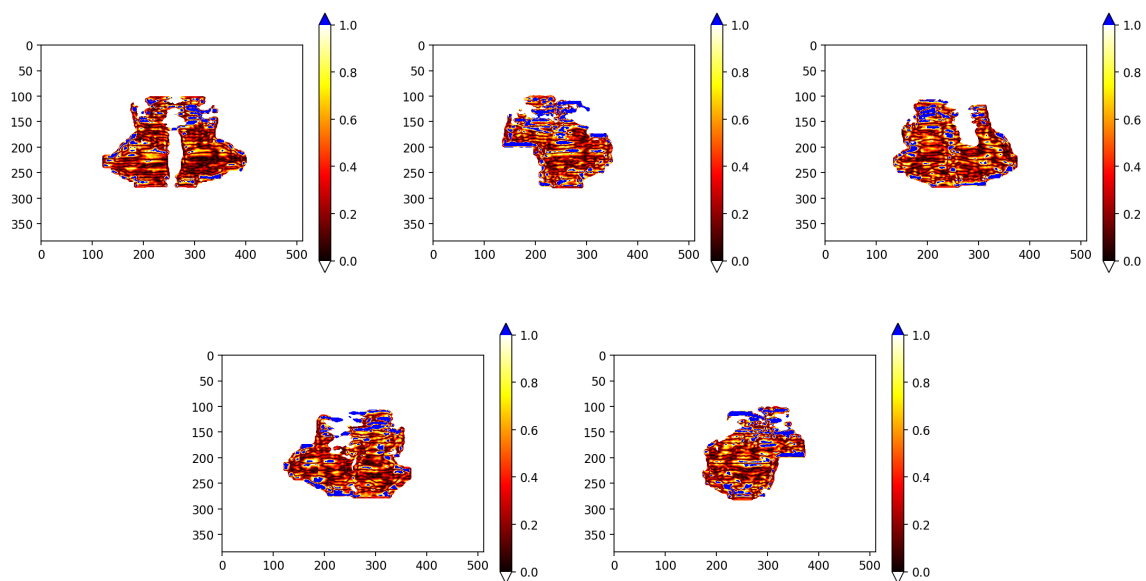
Slika 84: Idealne fluence za plan zračenja 12.



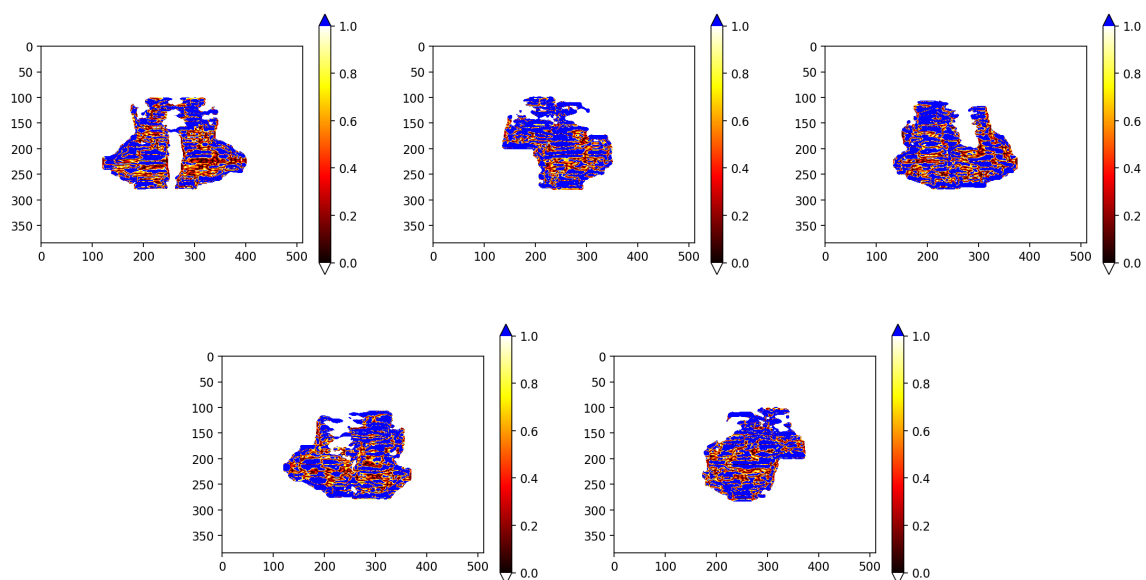
Slika 85: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 13.



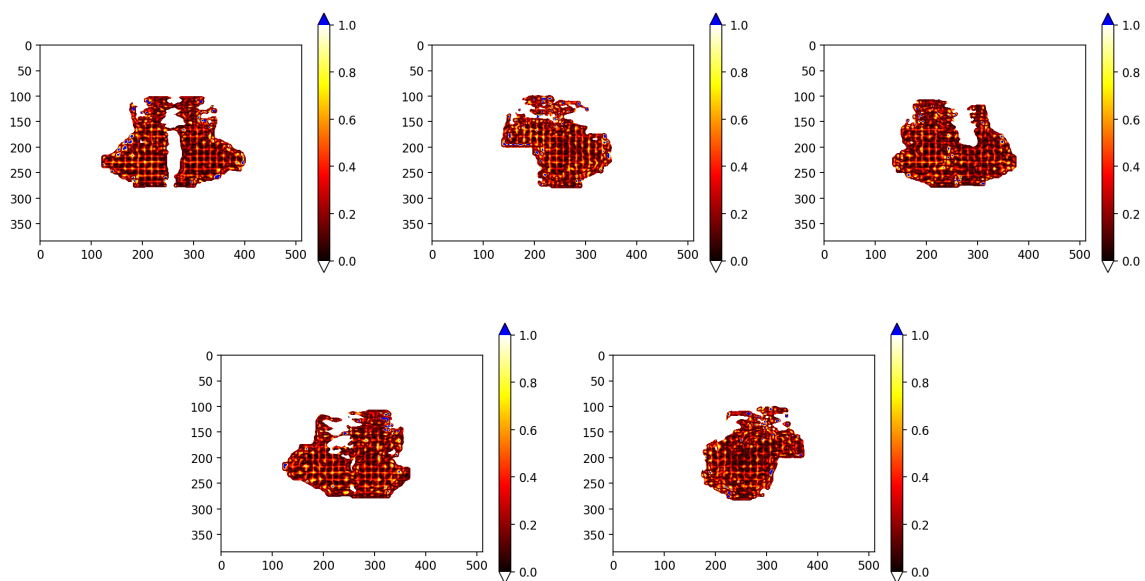
Slika 86: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 13.



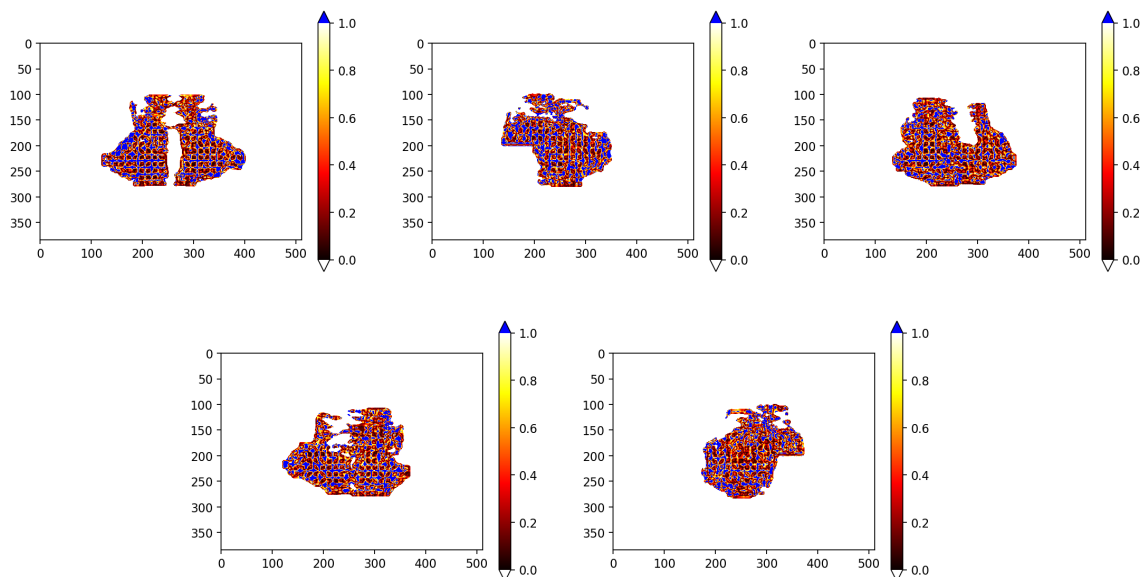
Slika 87: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



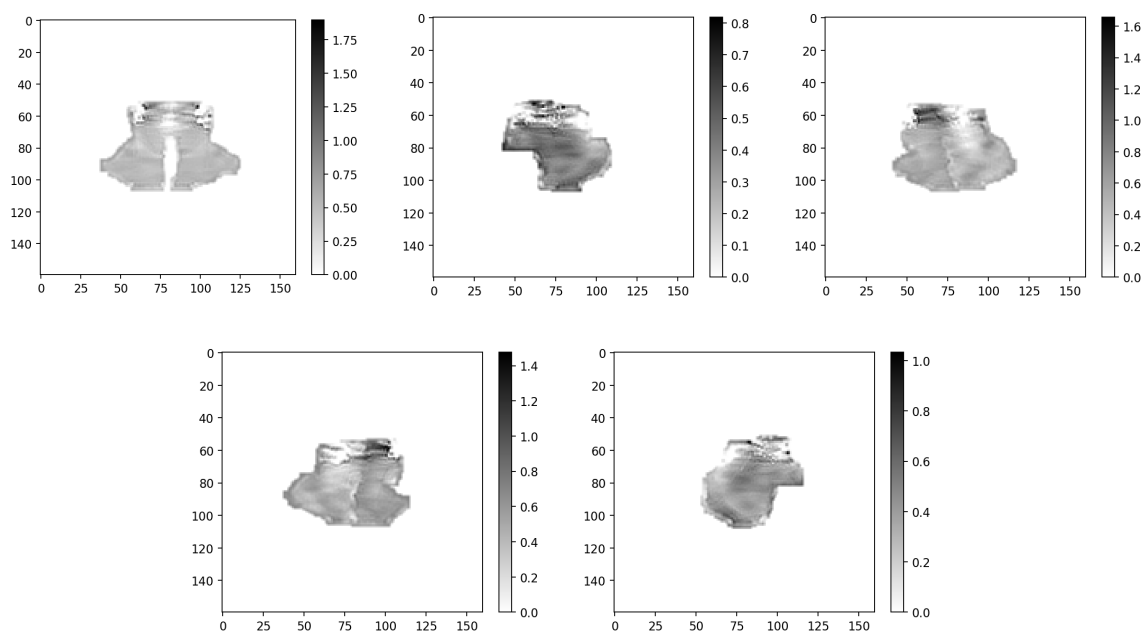
Slika 88: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



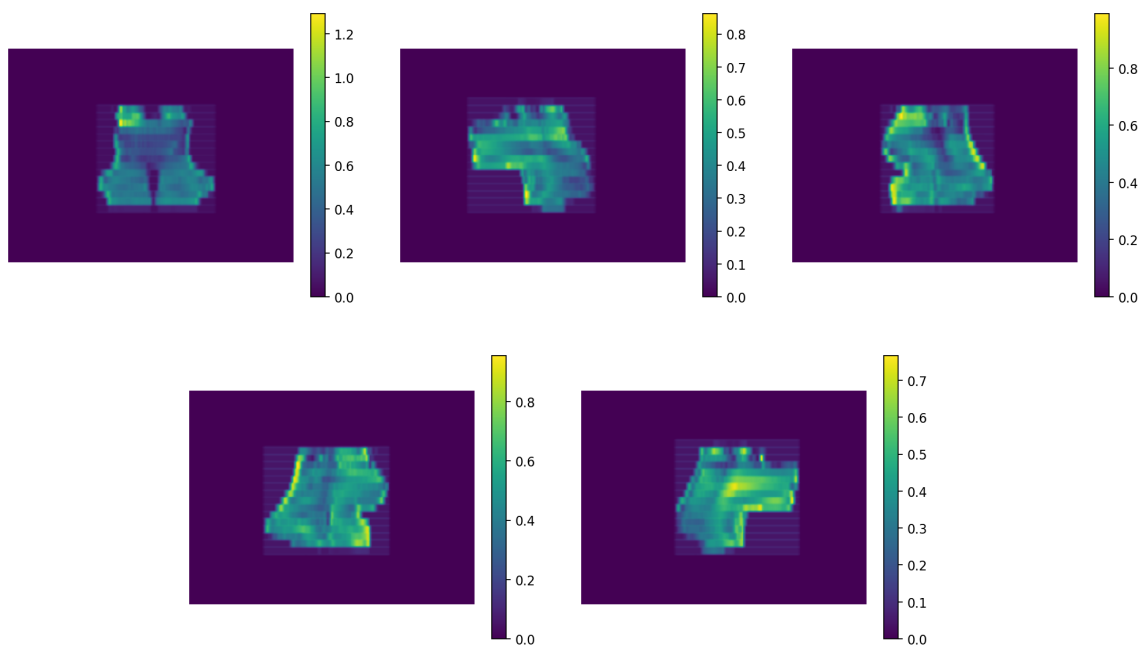
Slika 89: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



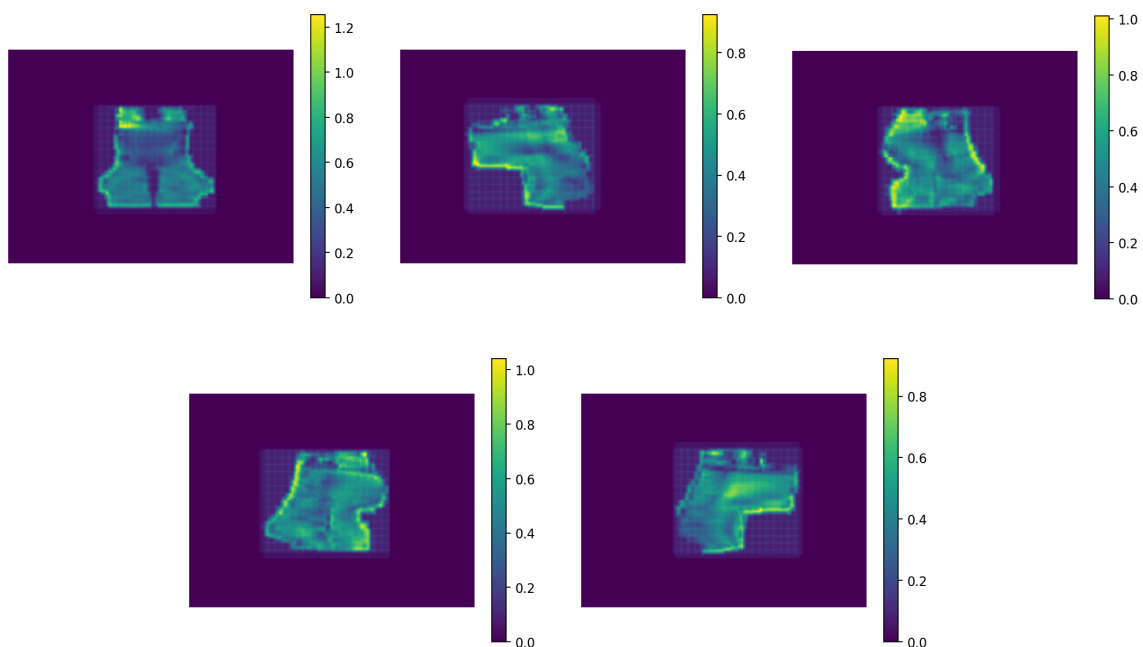
Slika 90: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



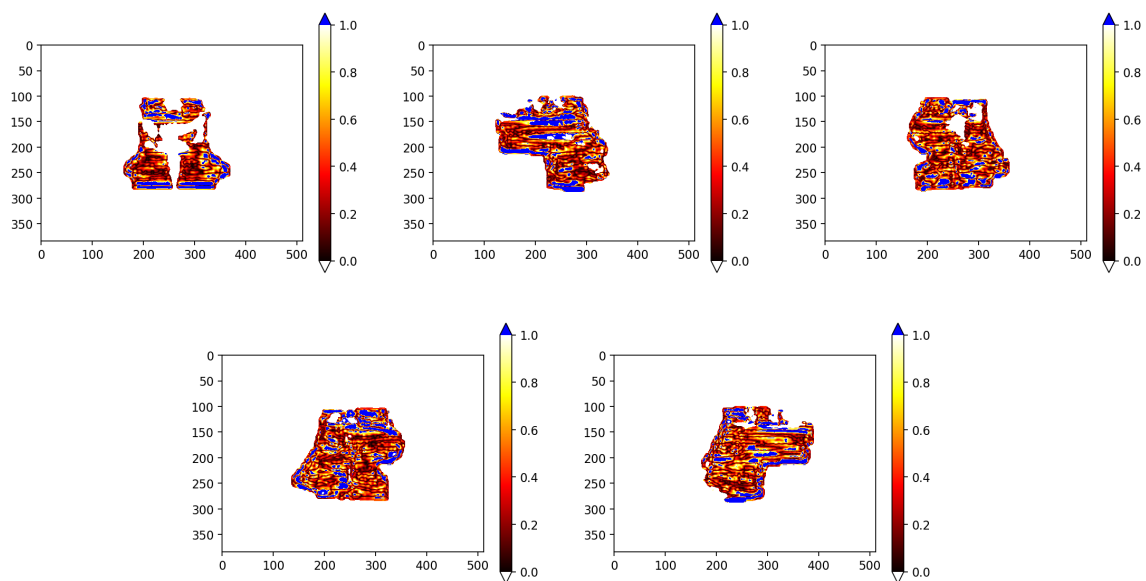
Slika 91: Idealne fluence za plan zračenja 13.



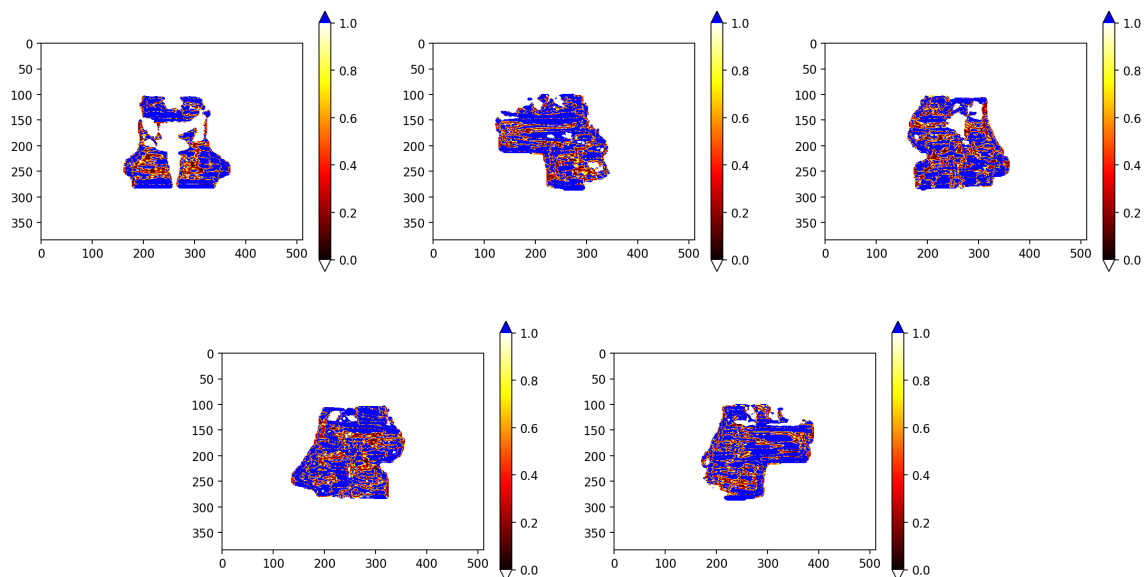
Slika 92: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 14.



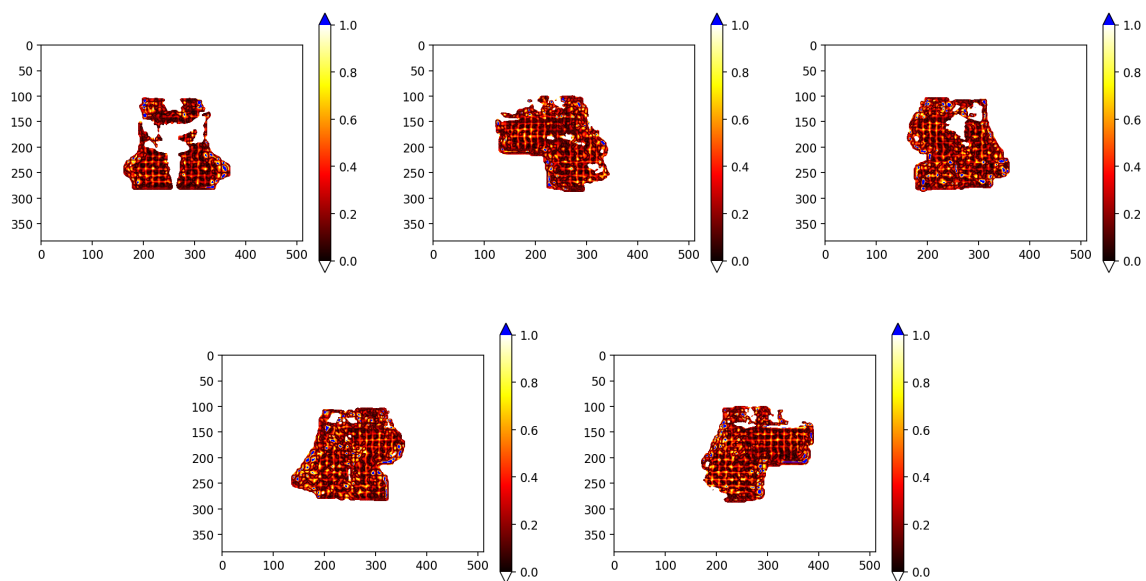
Slika 93: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 14.



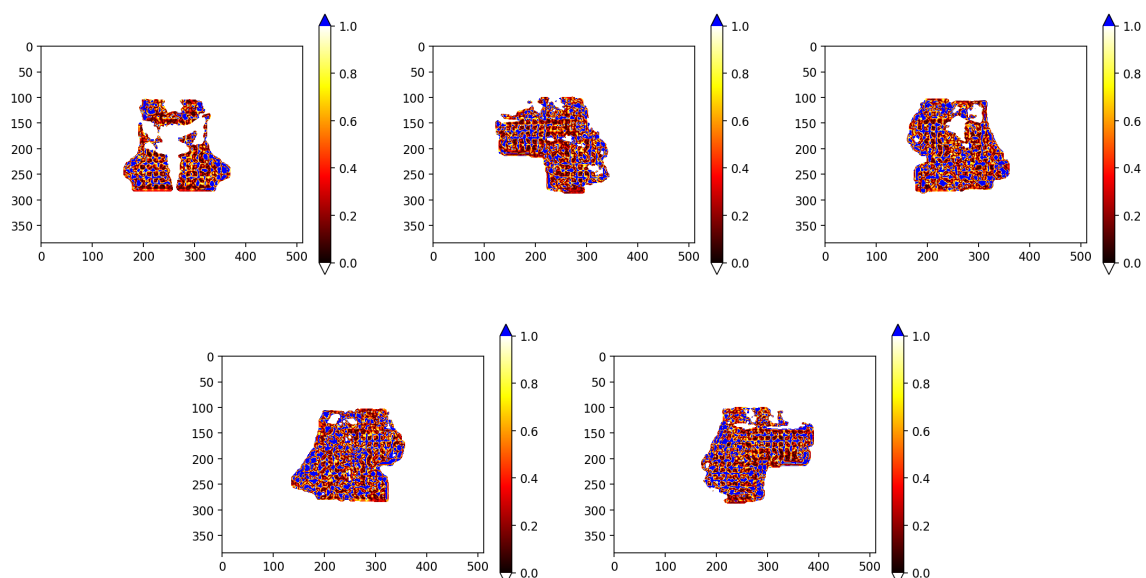
Slika 94: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



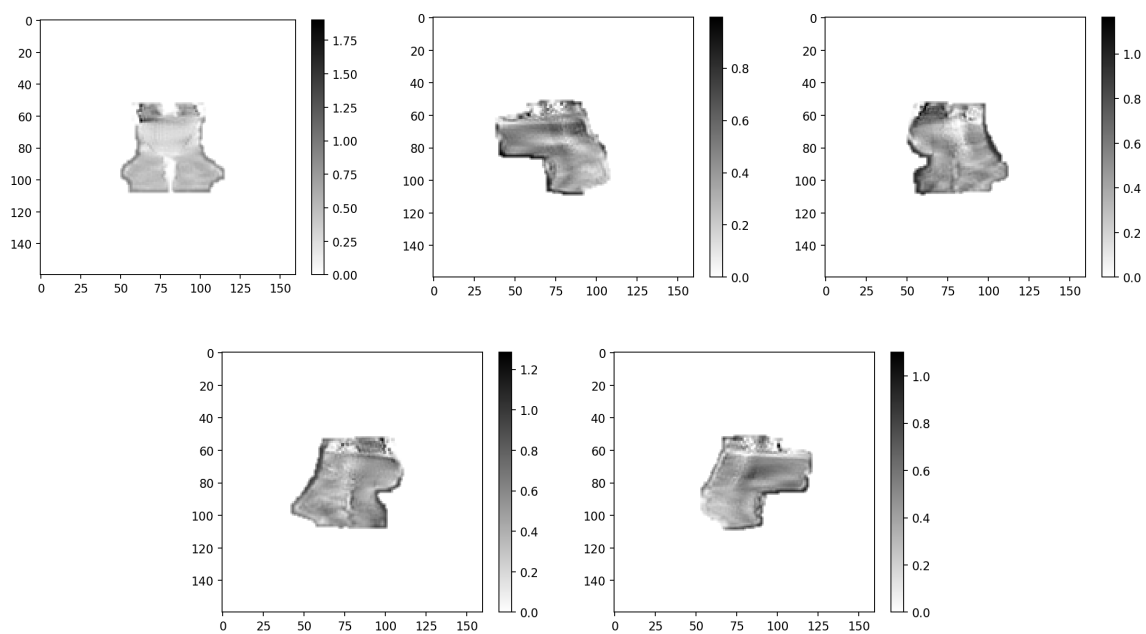
Slika 95: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



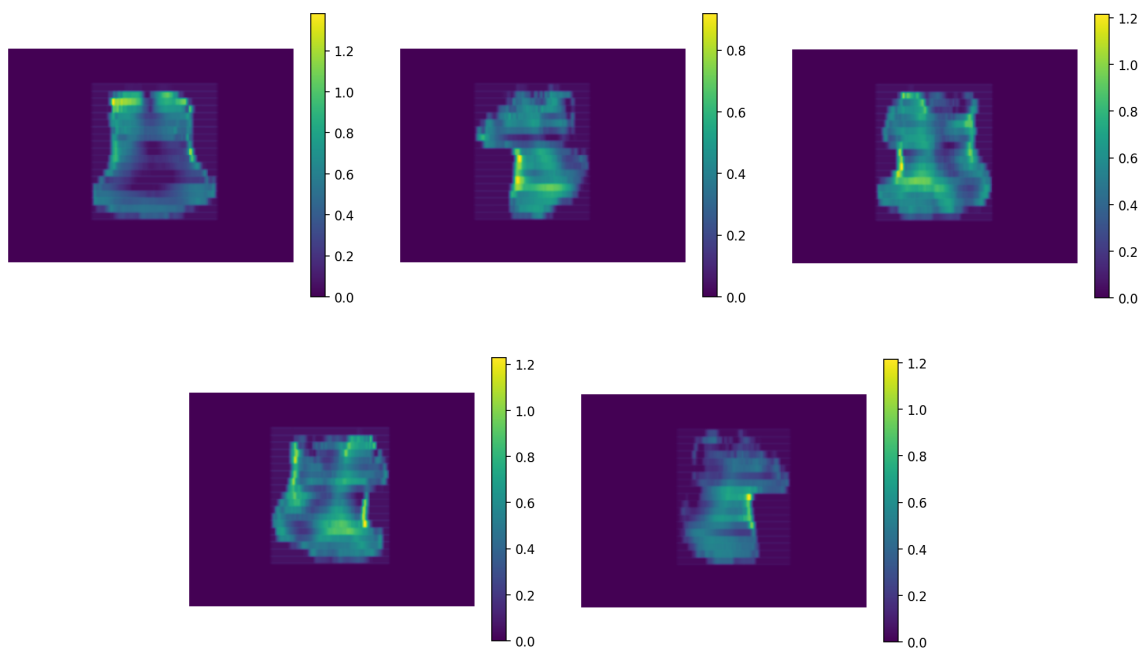
Slika 96: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



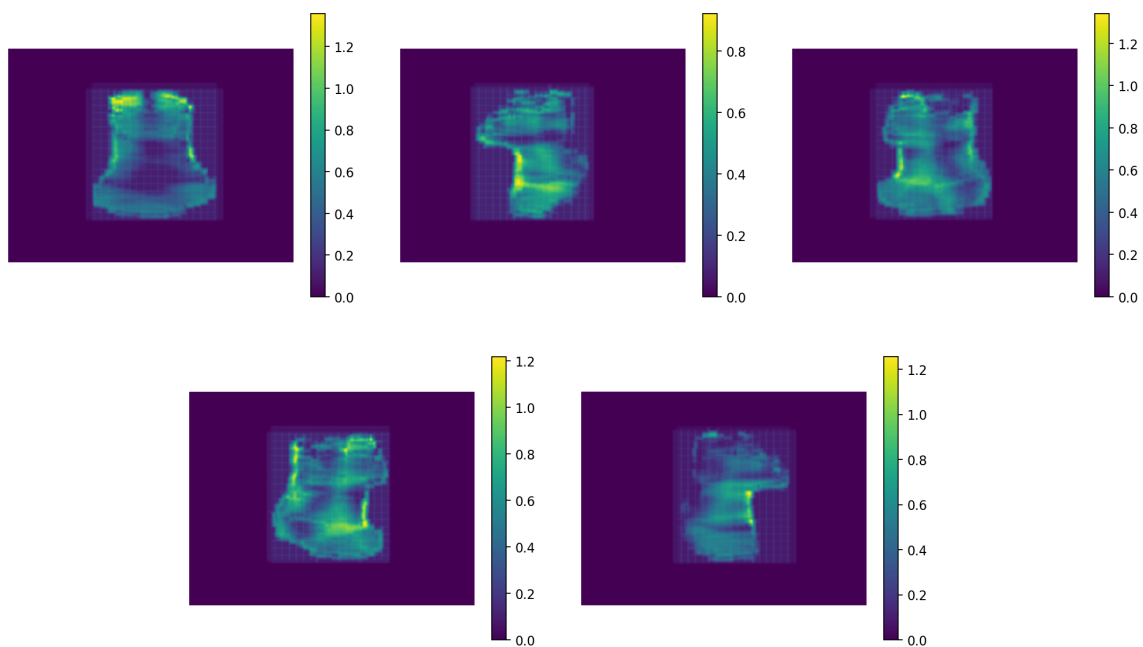
Slika 97: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



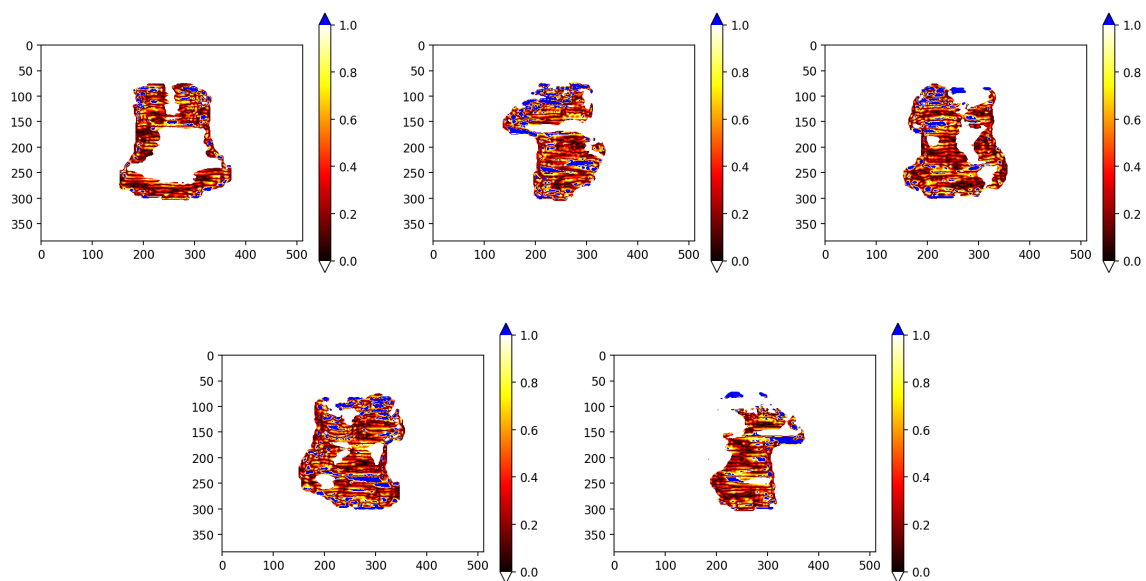
Slika 98: Idealne fluence za plan zračenja 14.



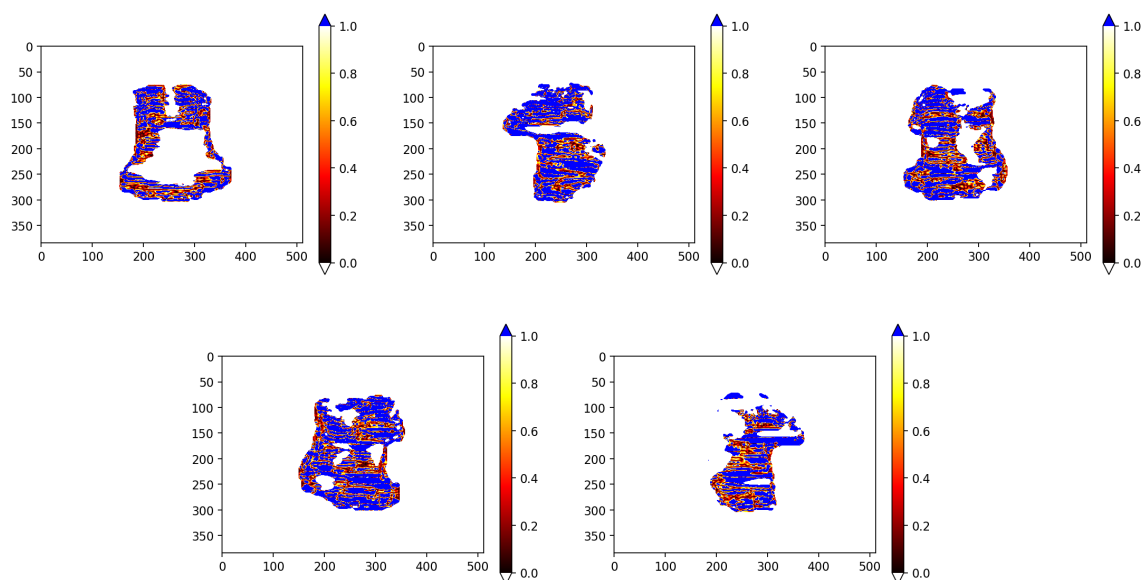
Slika 99: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 15.



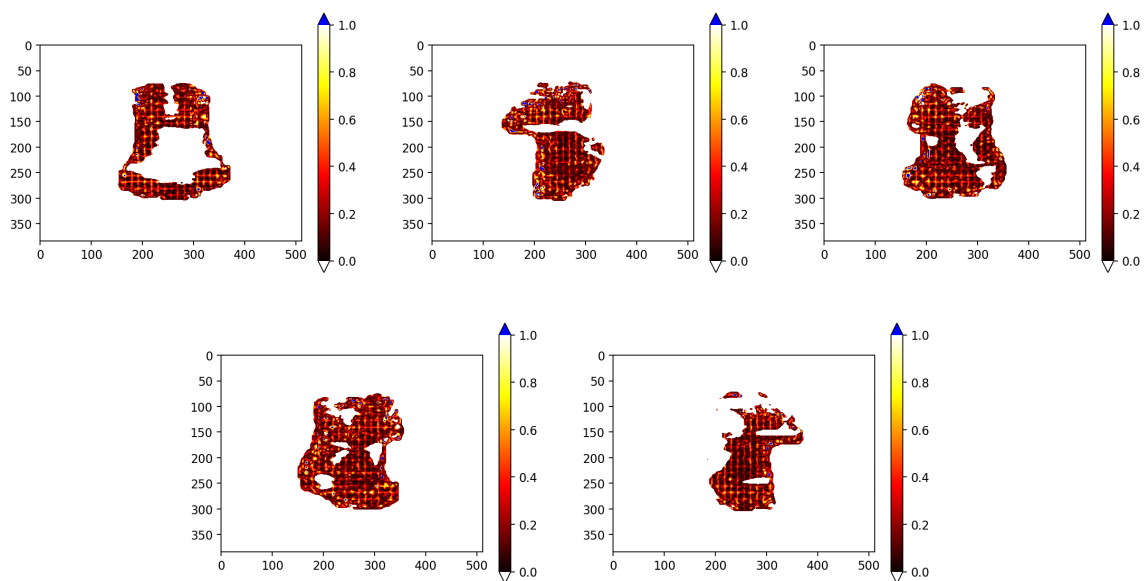
Slika 100: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 15.



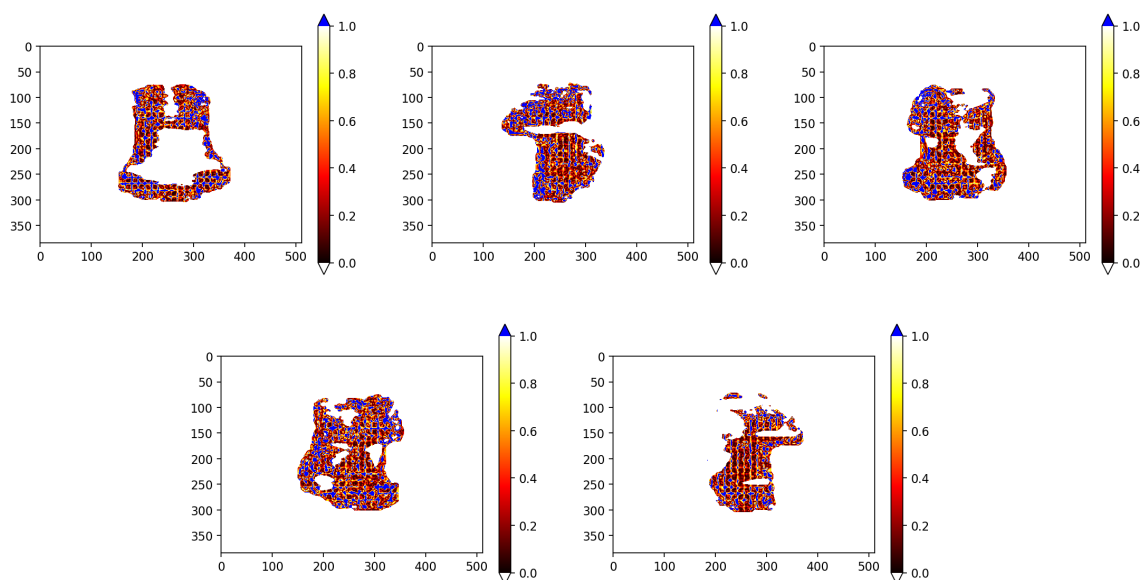
Slika 101: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



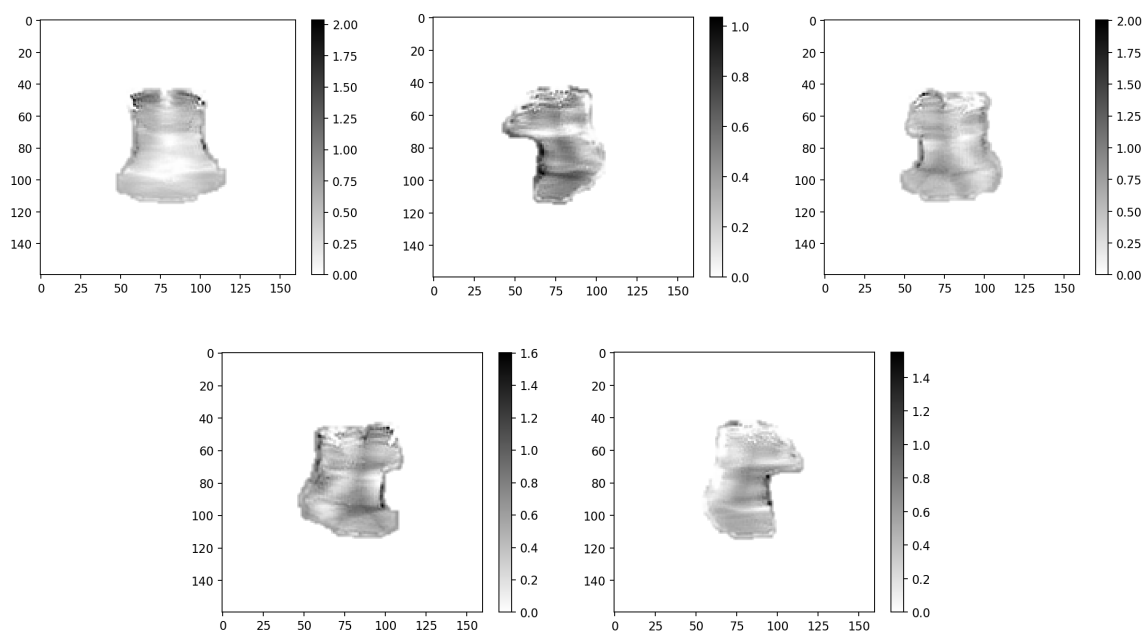
Slika 102: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



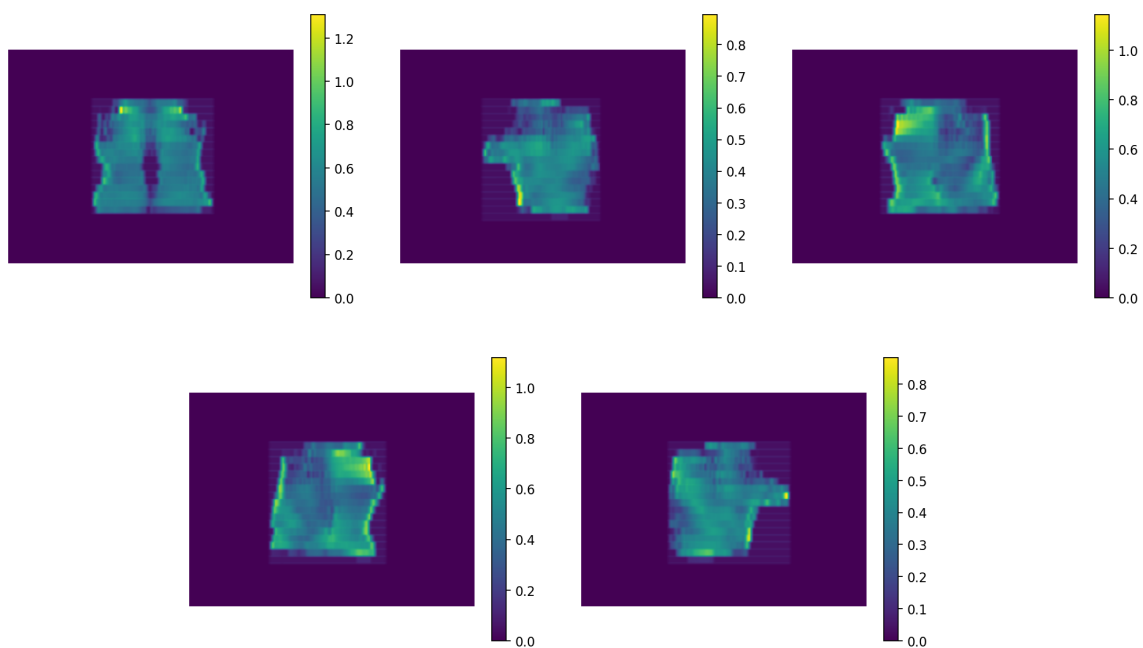
Slika 103: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



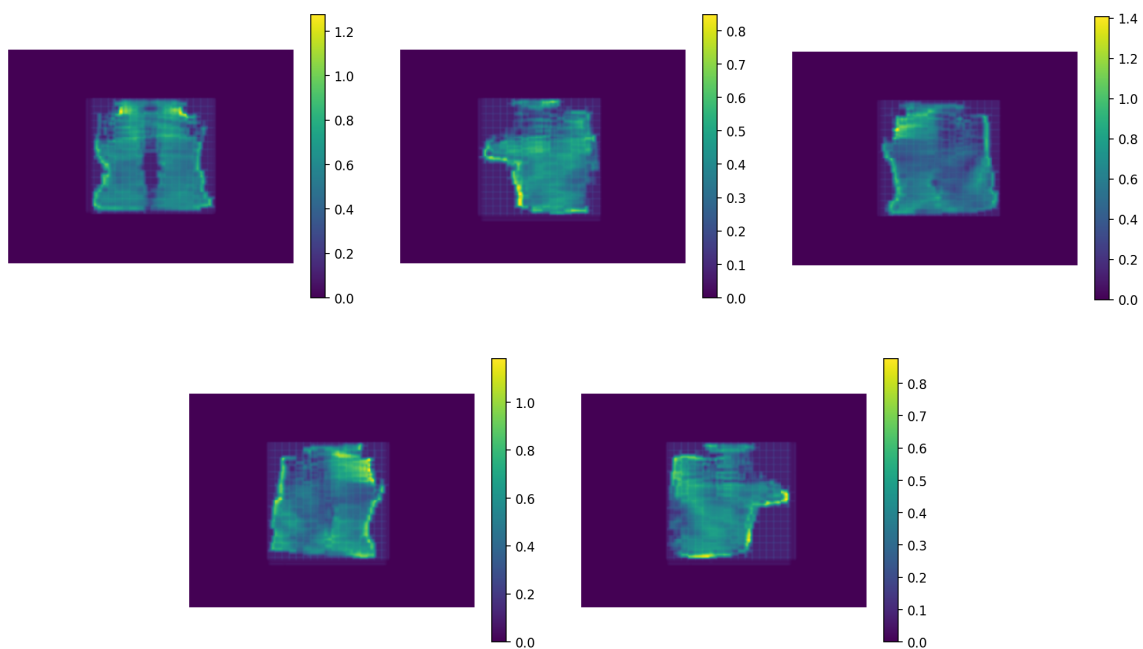
Slika 104: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



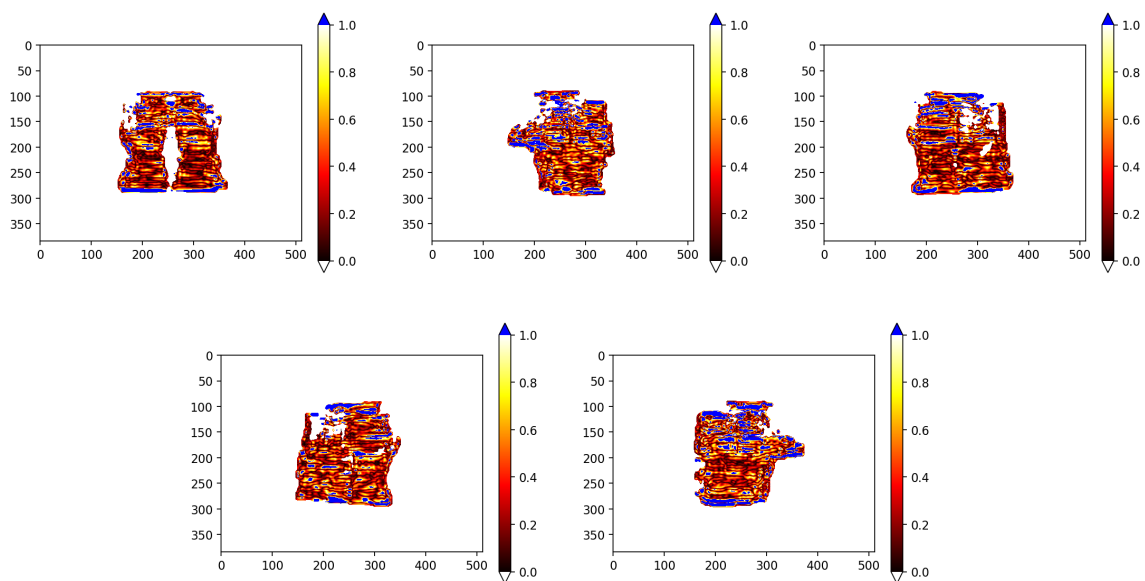
Slika 105: Idealne fluence za plan zračenja 15.



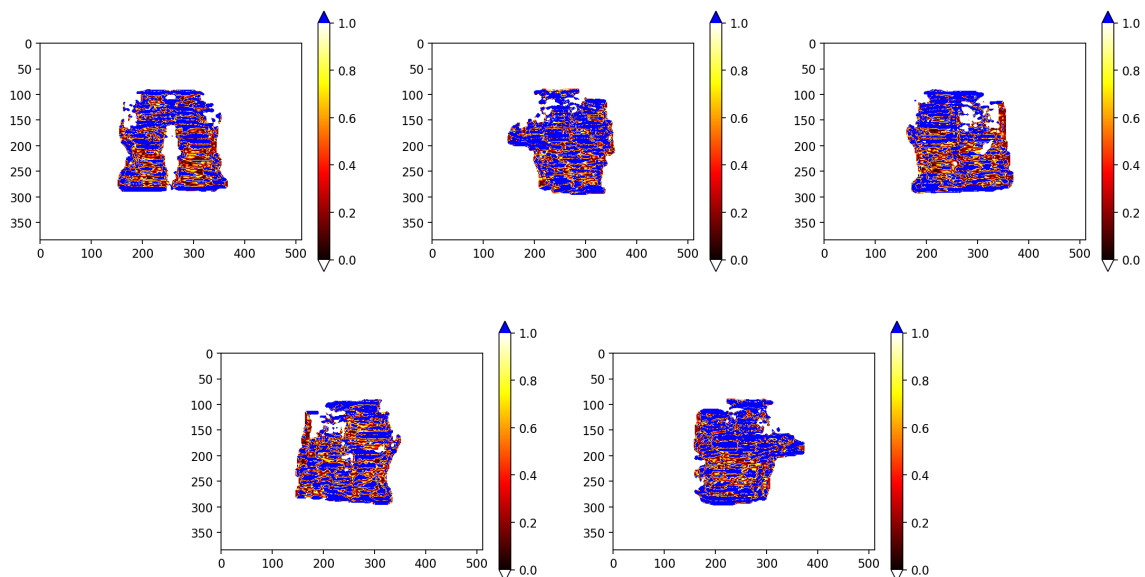
Slika 106: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 16.



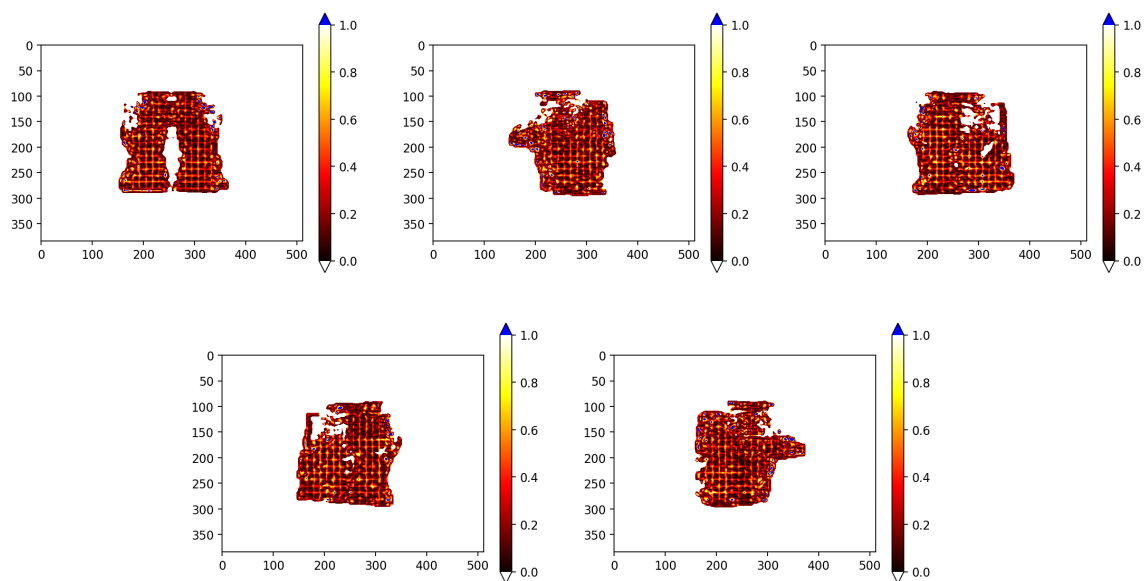
Slika 107: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 16.



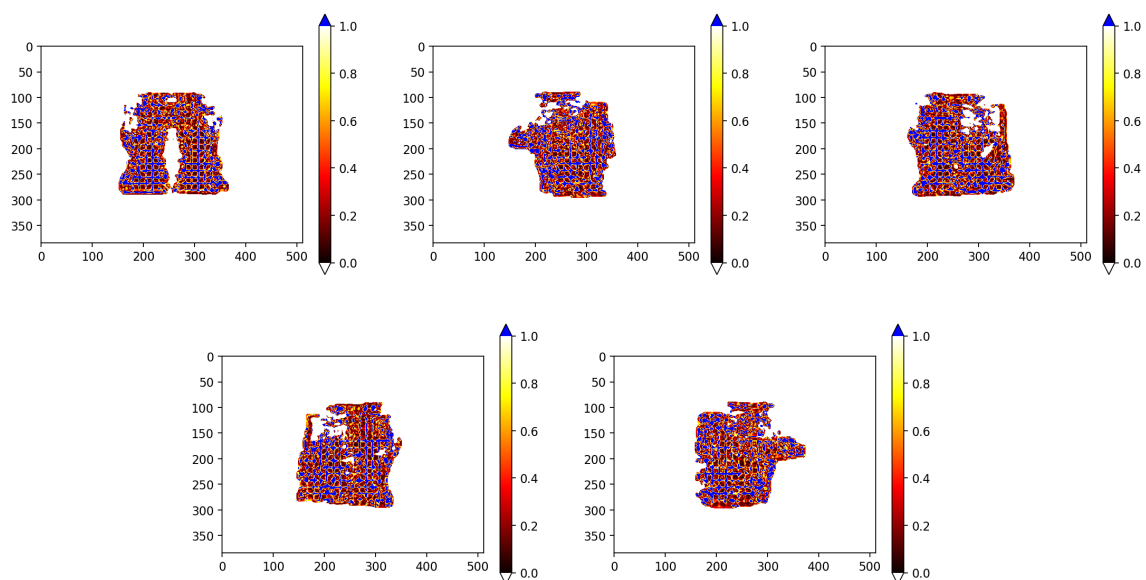
Slika 108: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



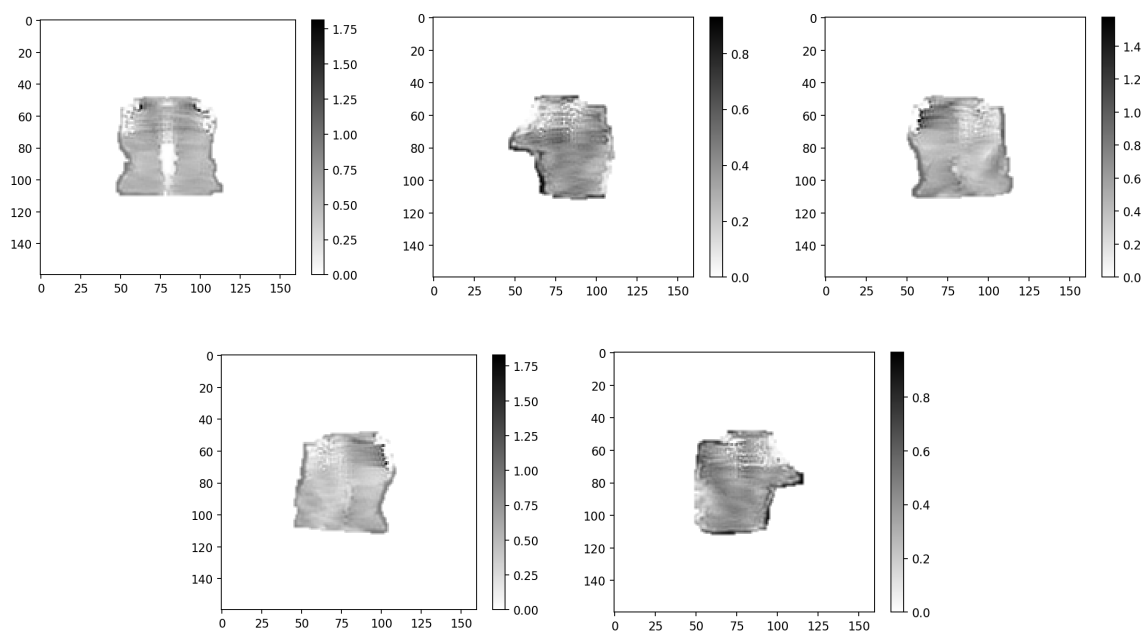
Slika 109: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



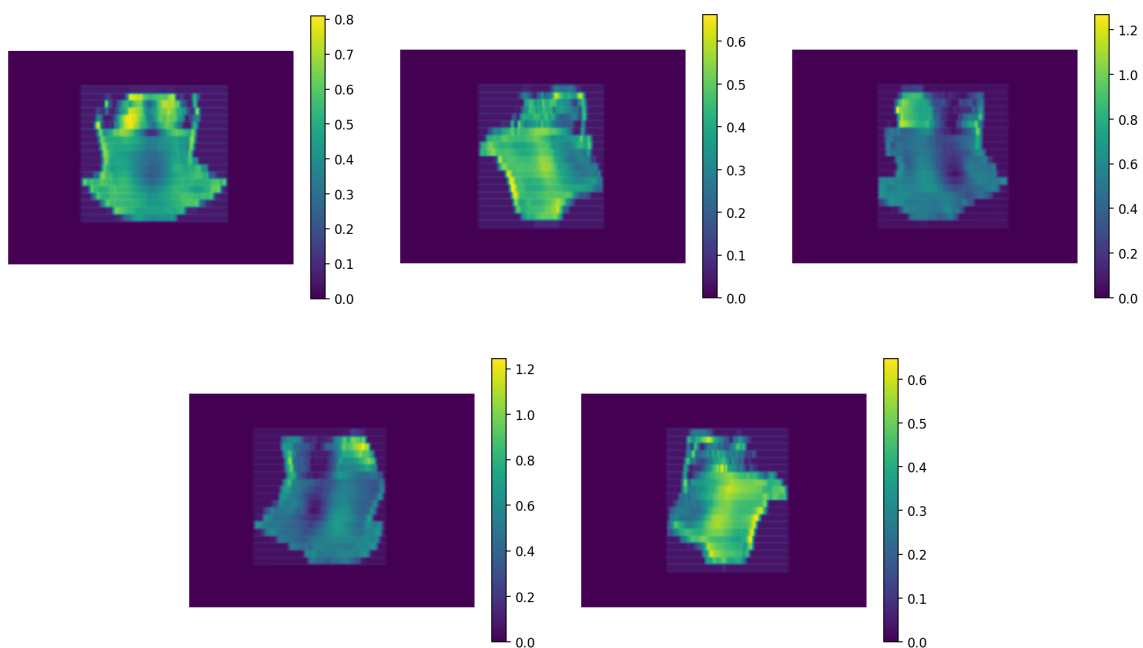
Slika 110: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



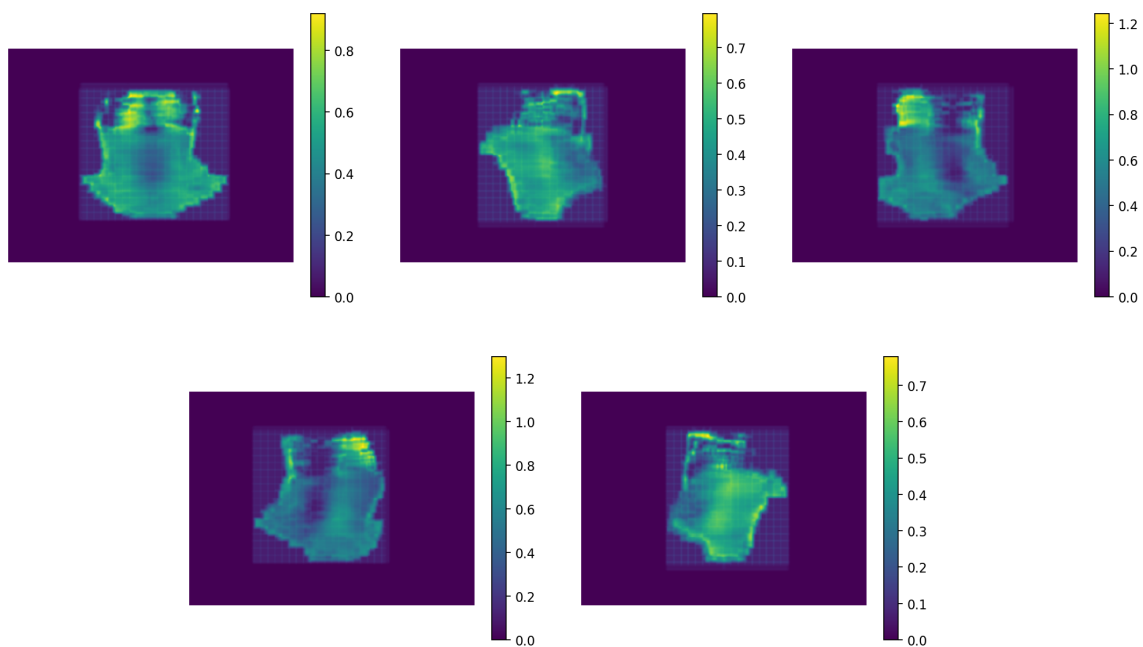
Slika 111: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



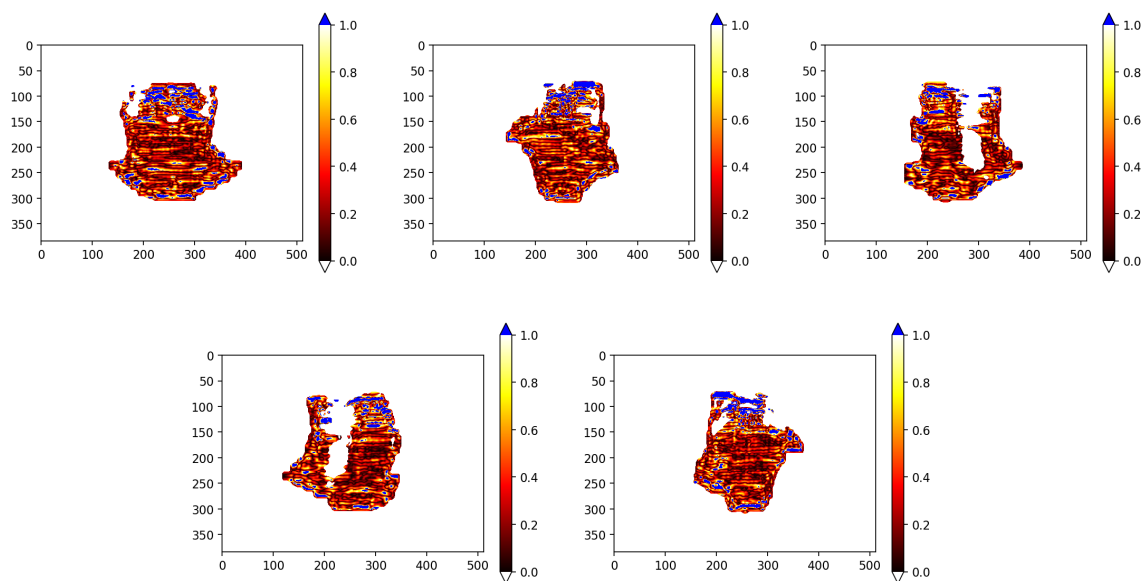
Slika 112: Idealne fluence za plan zračenja 16.



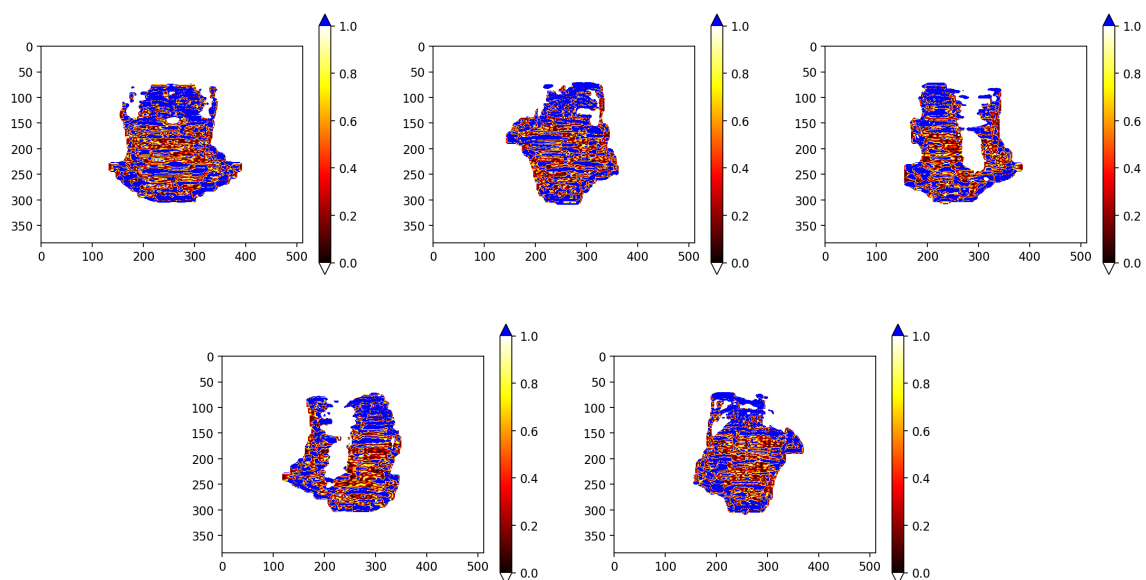
Slika 113: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 17.



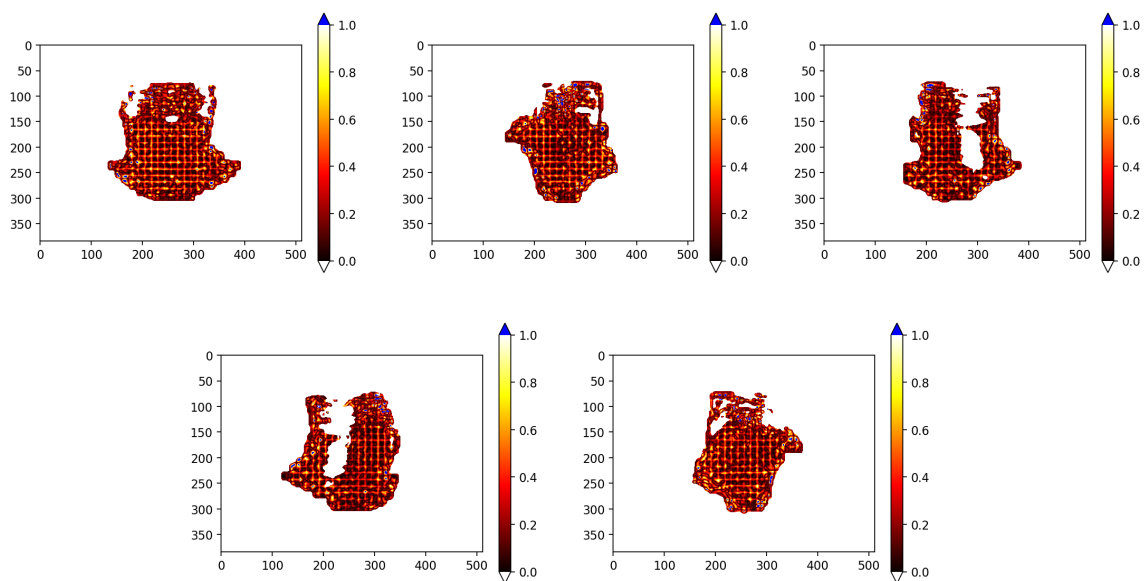
Slika 114: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 17.



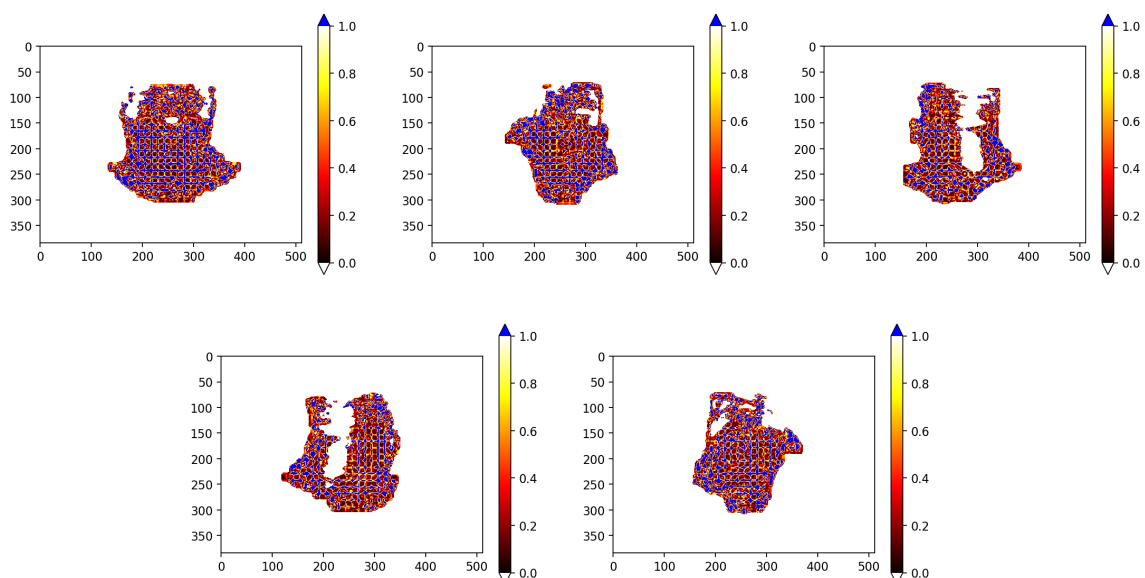
Slika 115: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



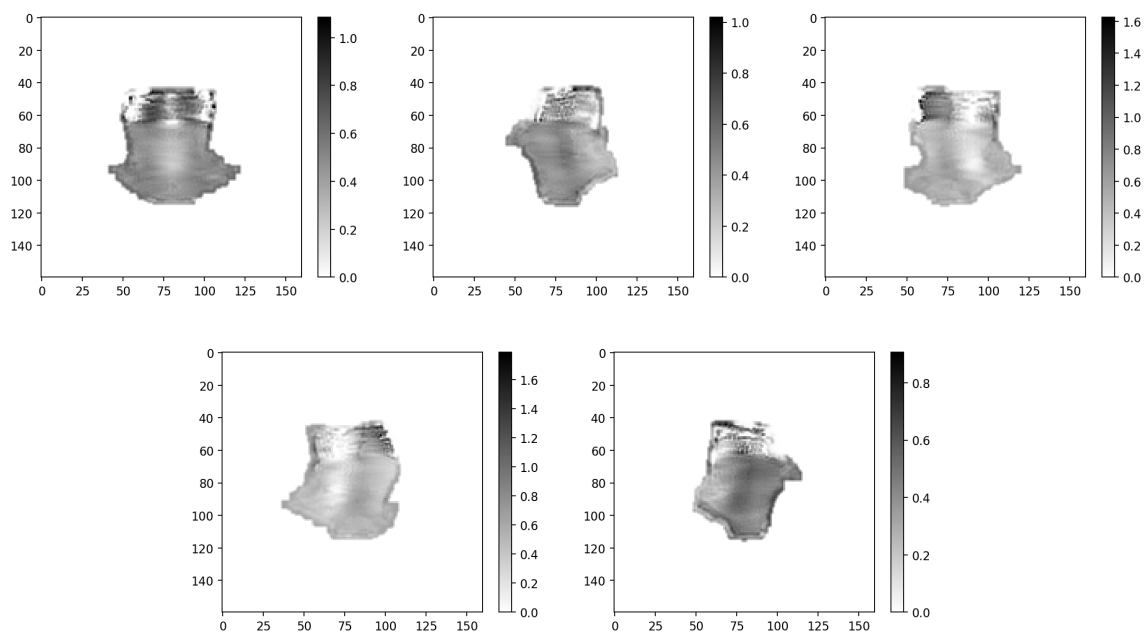
Slika 116: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



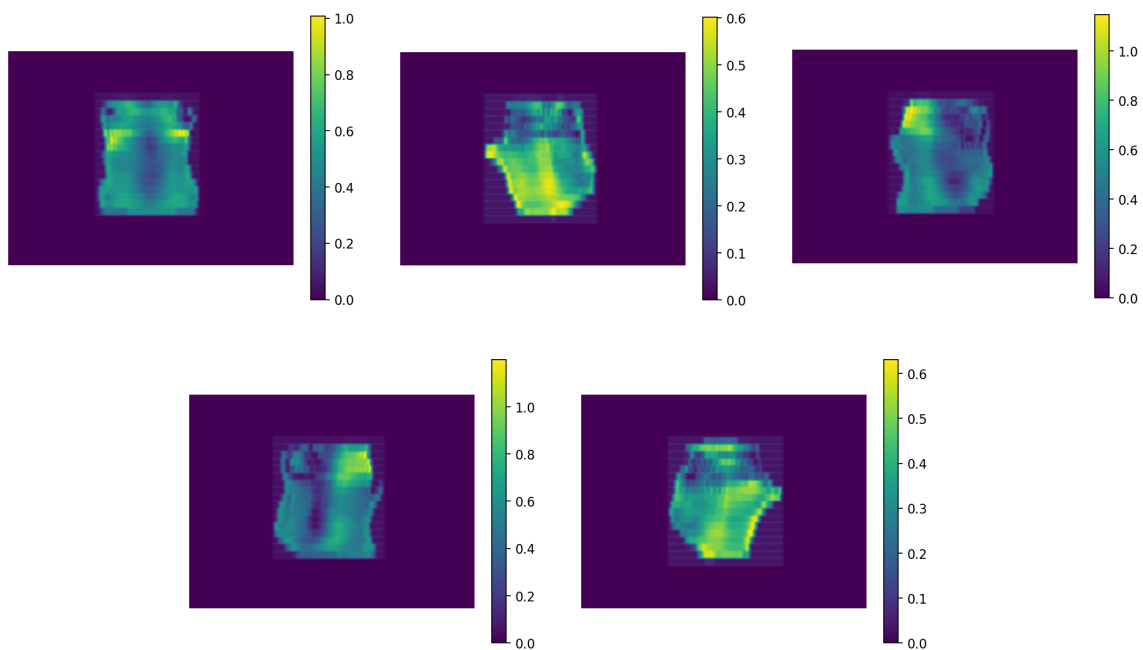
Slika 117: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



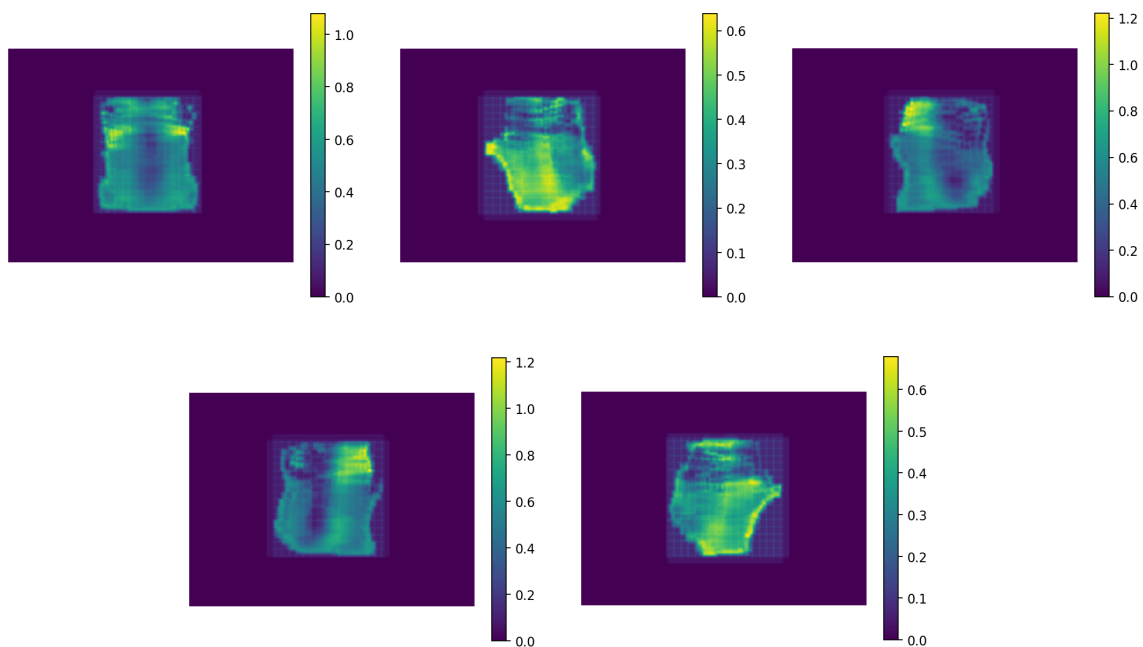
Slika 118: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



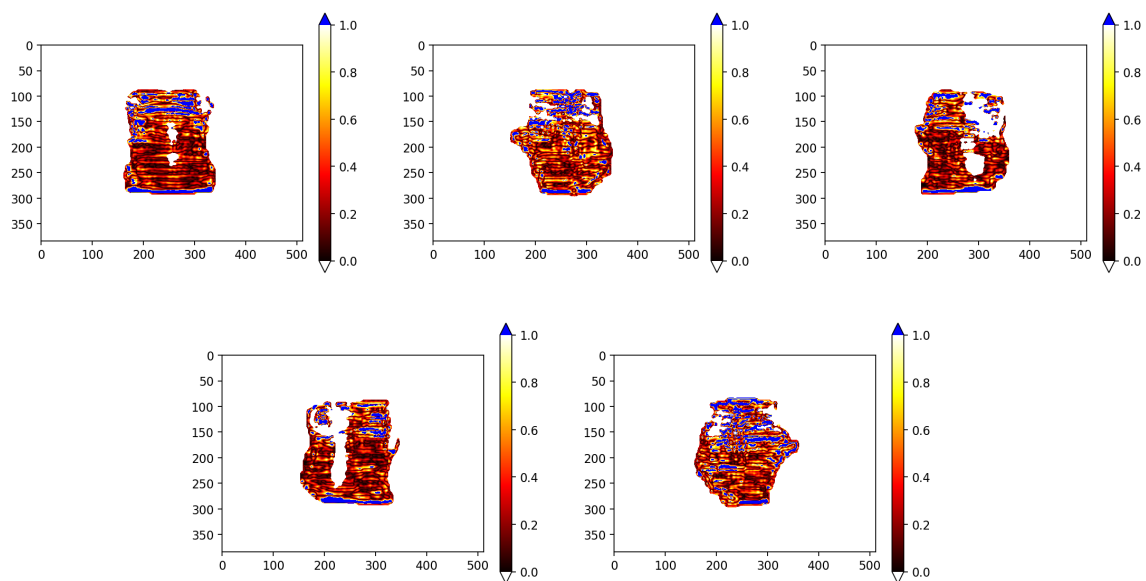
Slika 119: Idealne fluence za plan zračenja 17.



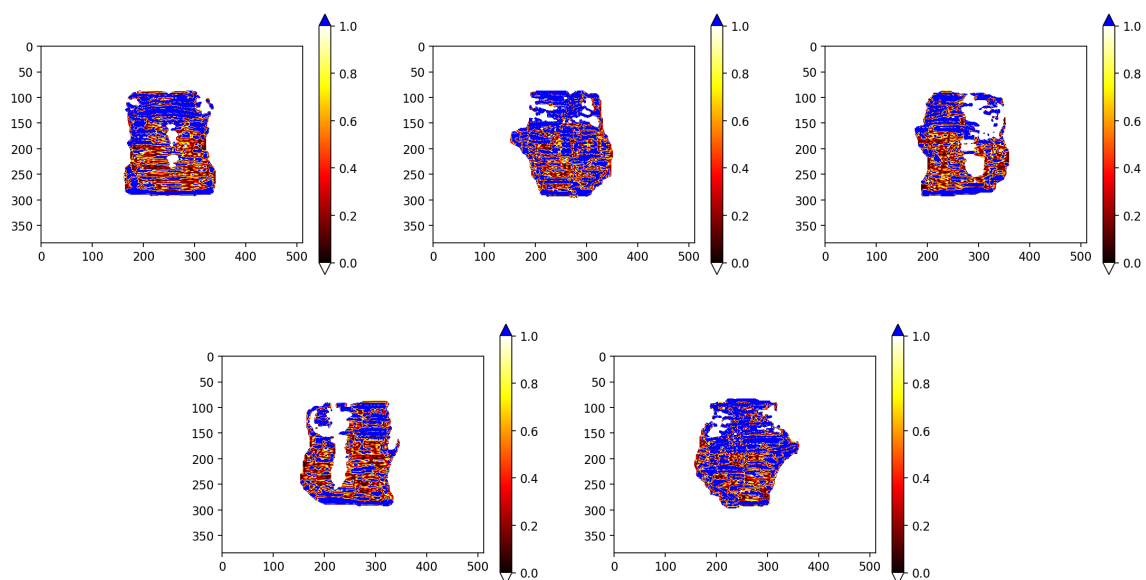
Slika 120: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 18.



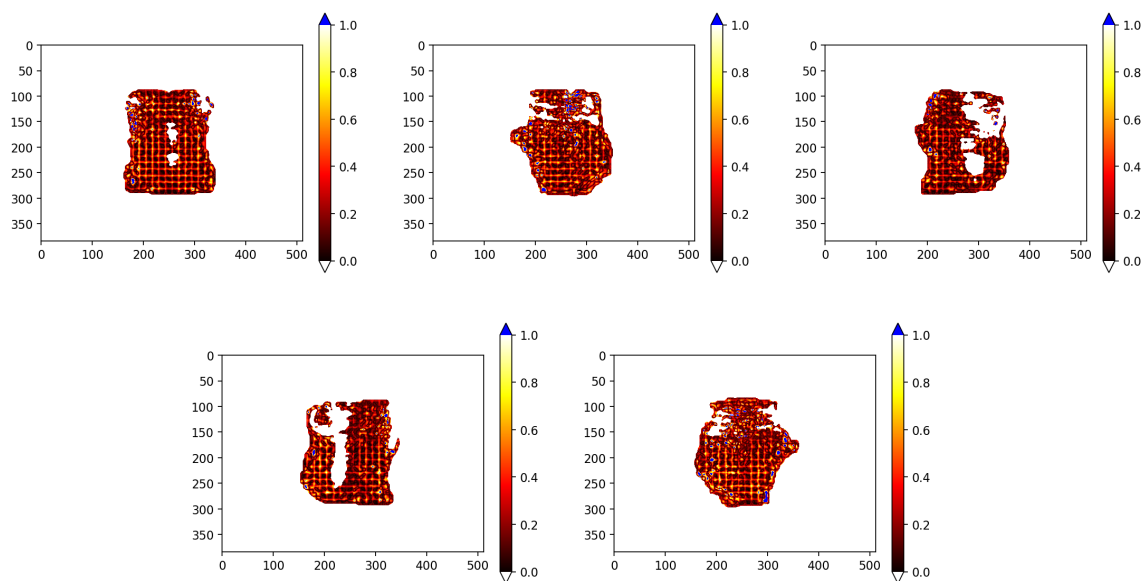
Slika 121: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 18.



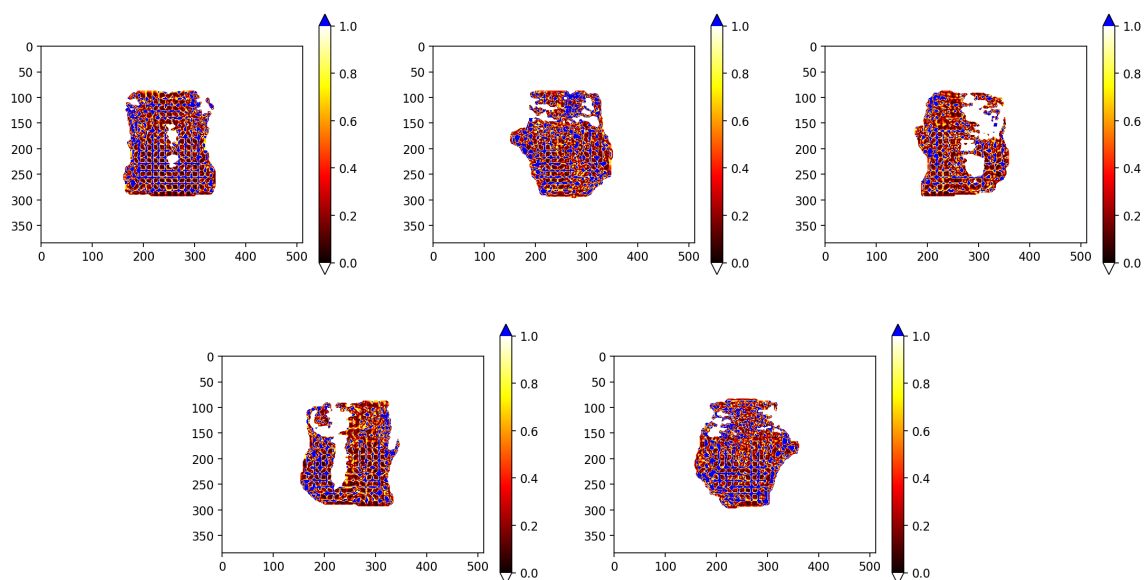
Slika 122: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



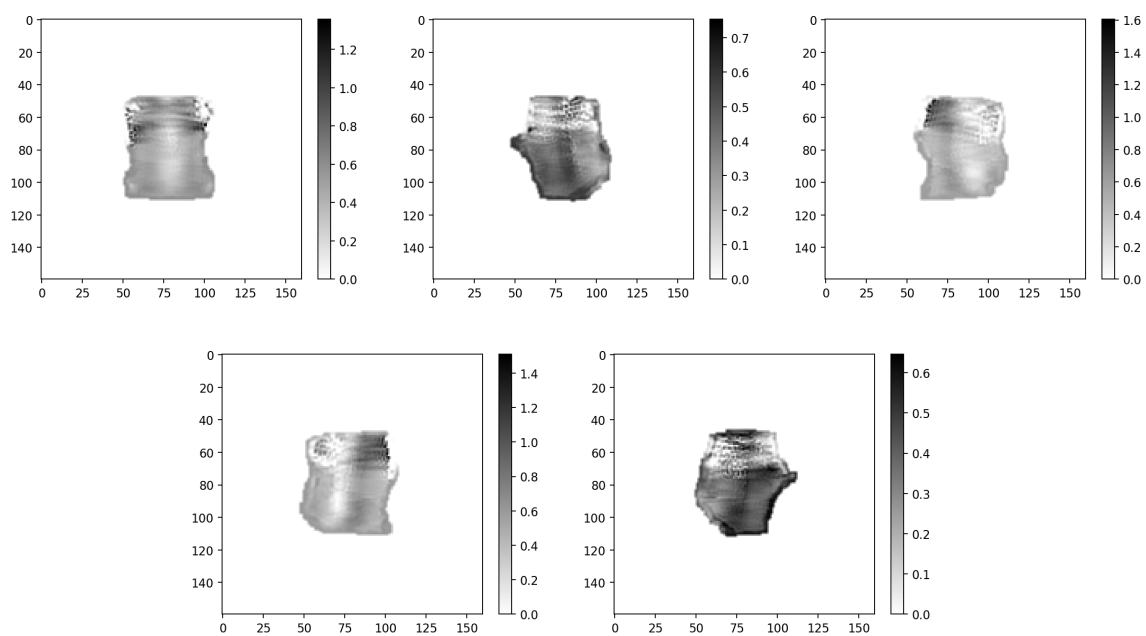
Slika 123: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



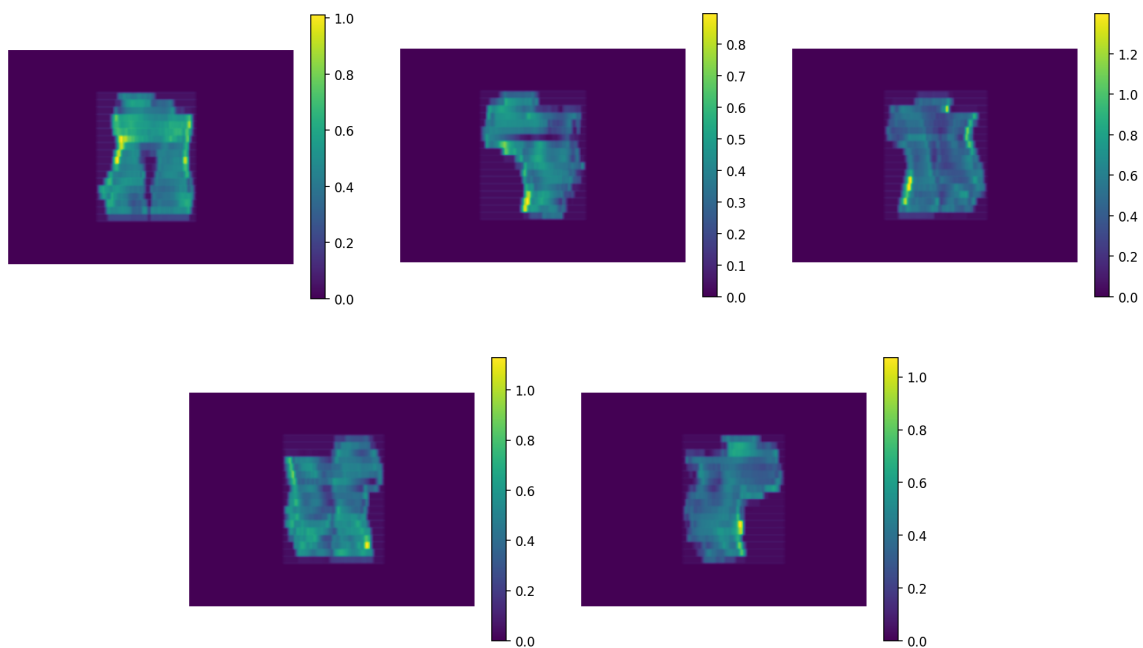
Slika 124: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



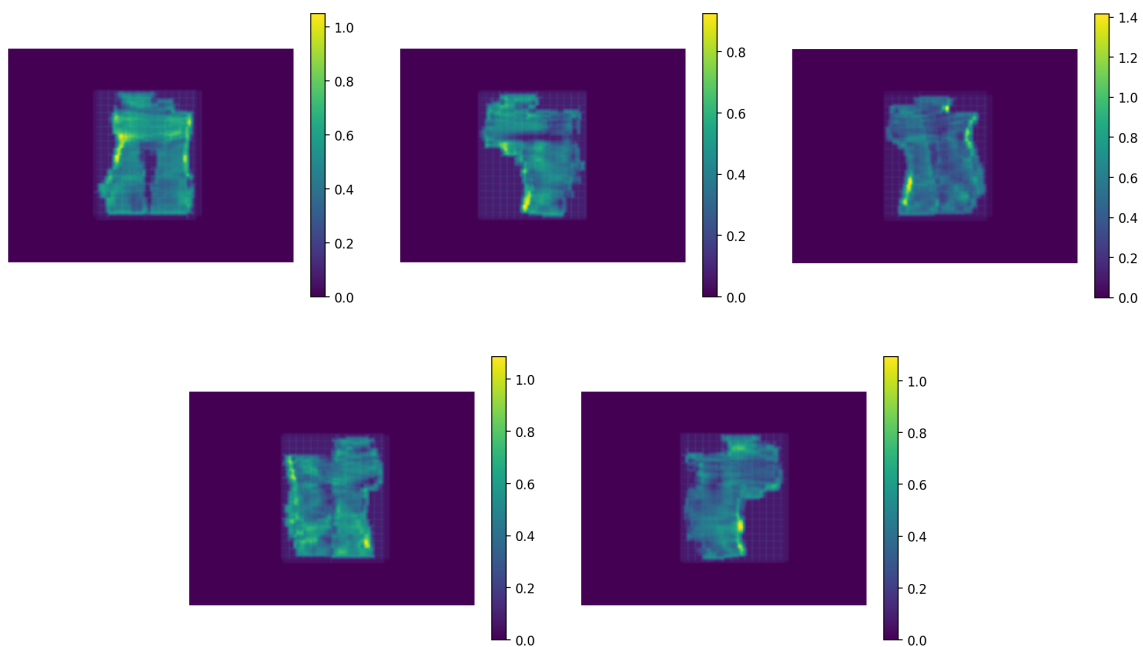
Slika 125: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



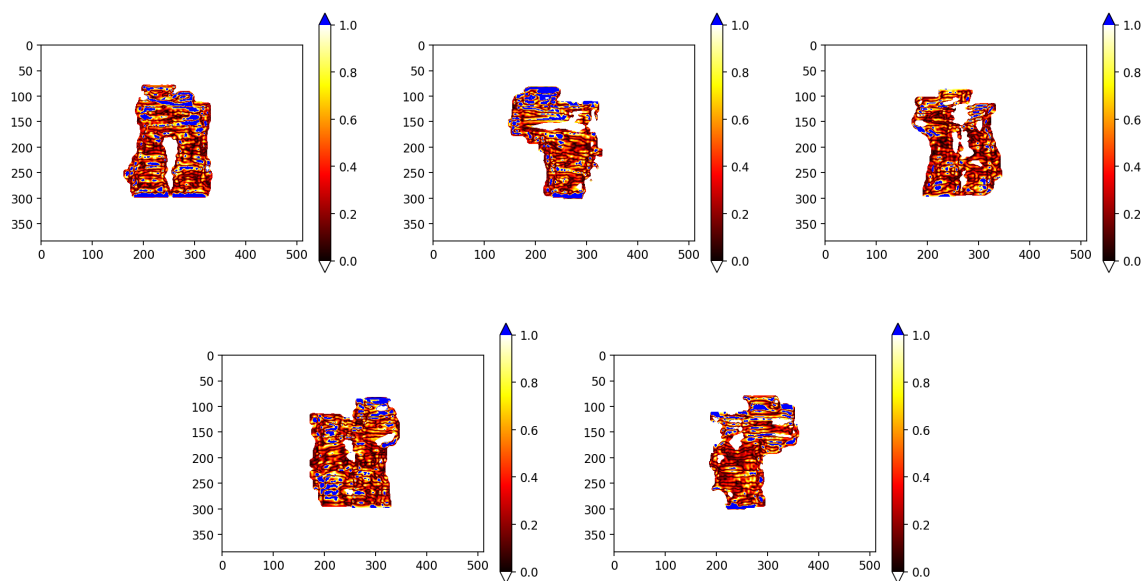
Slika 126: Idealne fluence za plan zračenja 18.



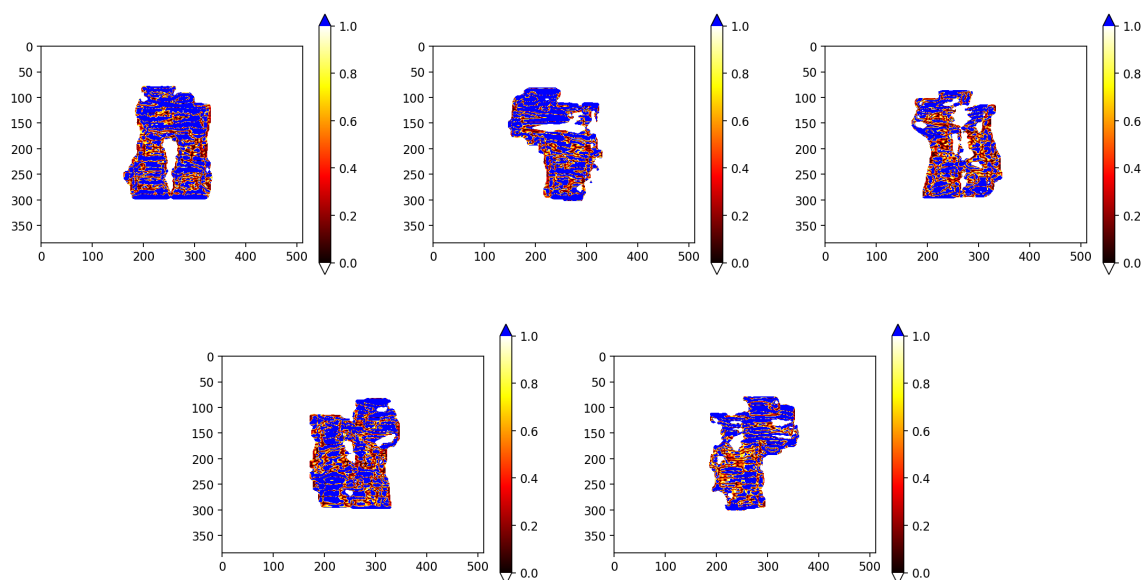
Slika 127: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 19.



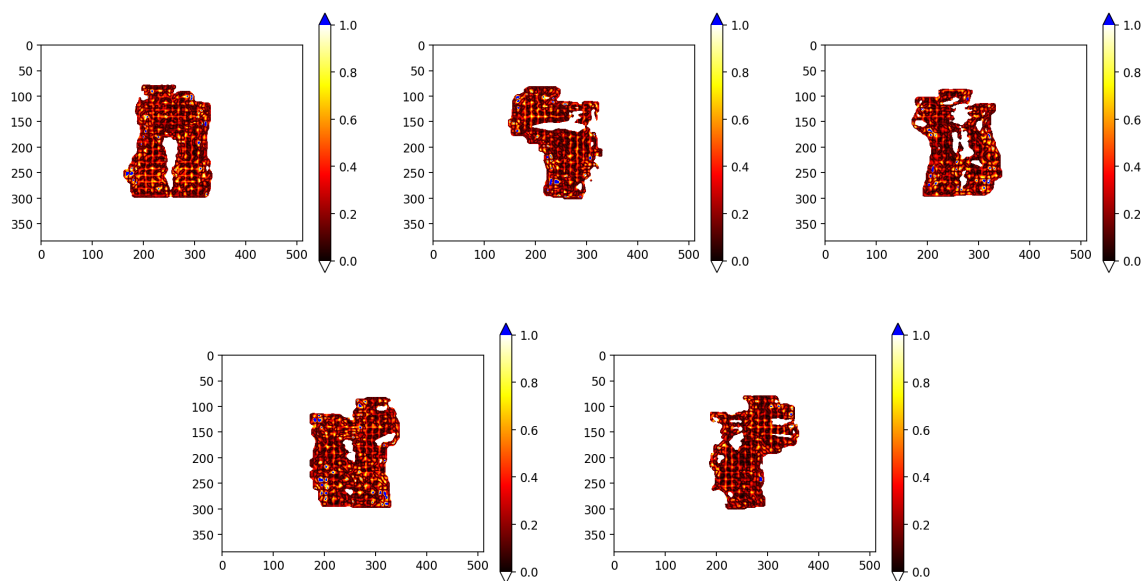
Slika 128: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 19.



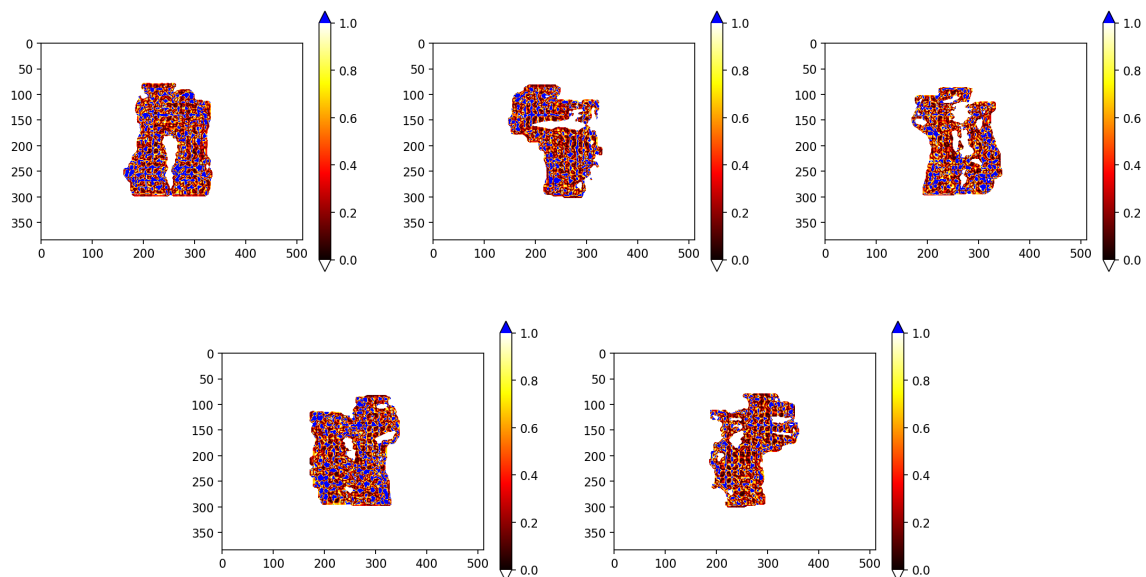
Slika 129: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



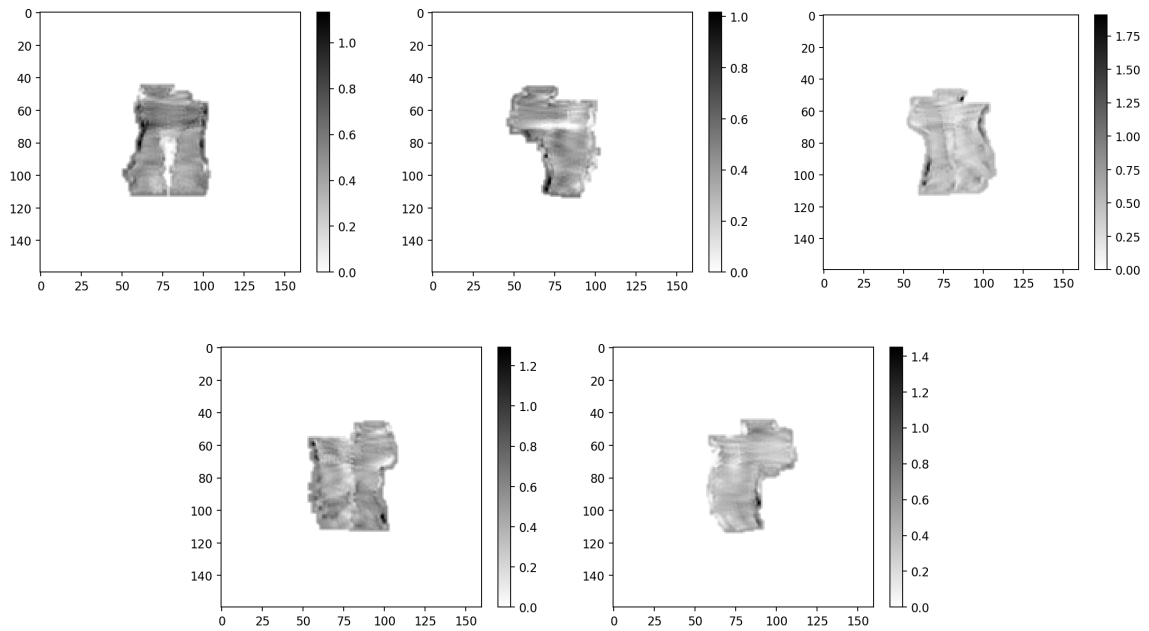
Slika 130: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



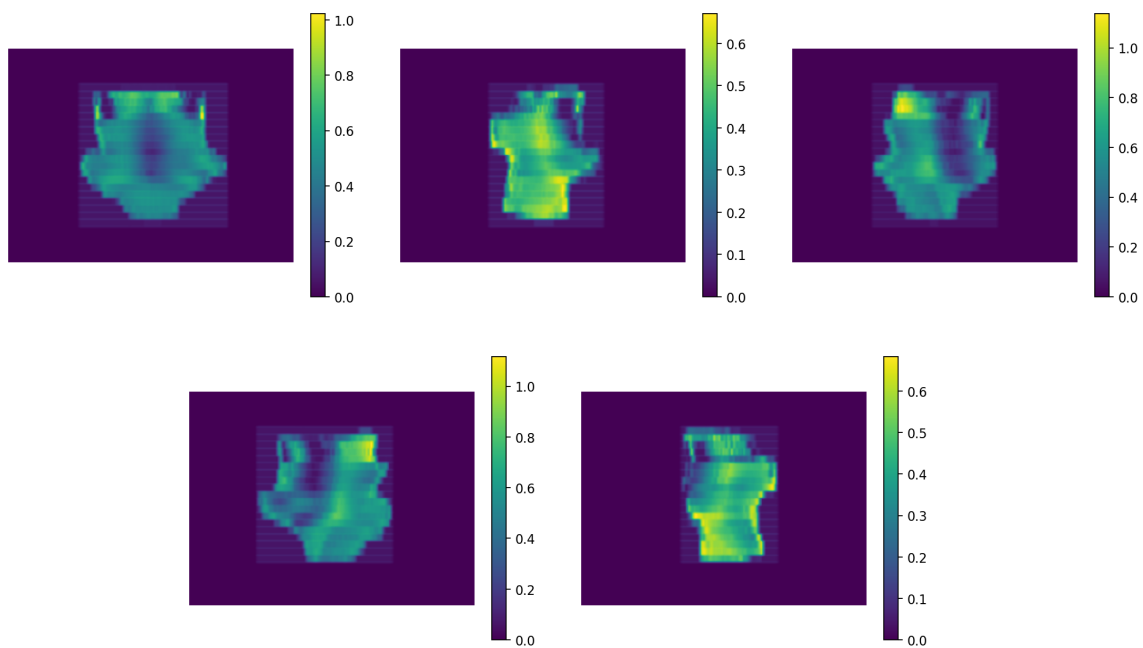
Slika 131: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



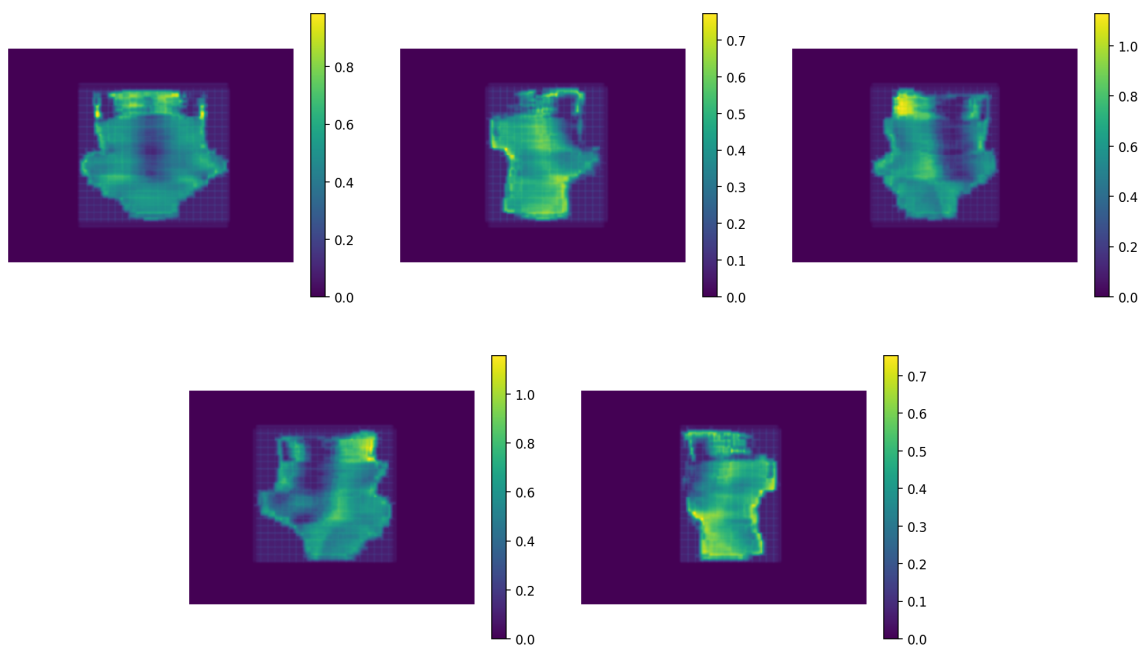
Slika 132: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



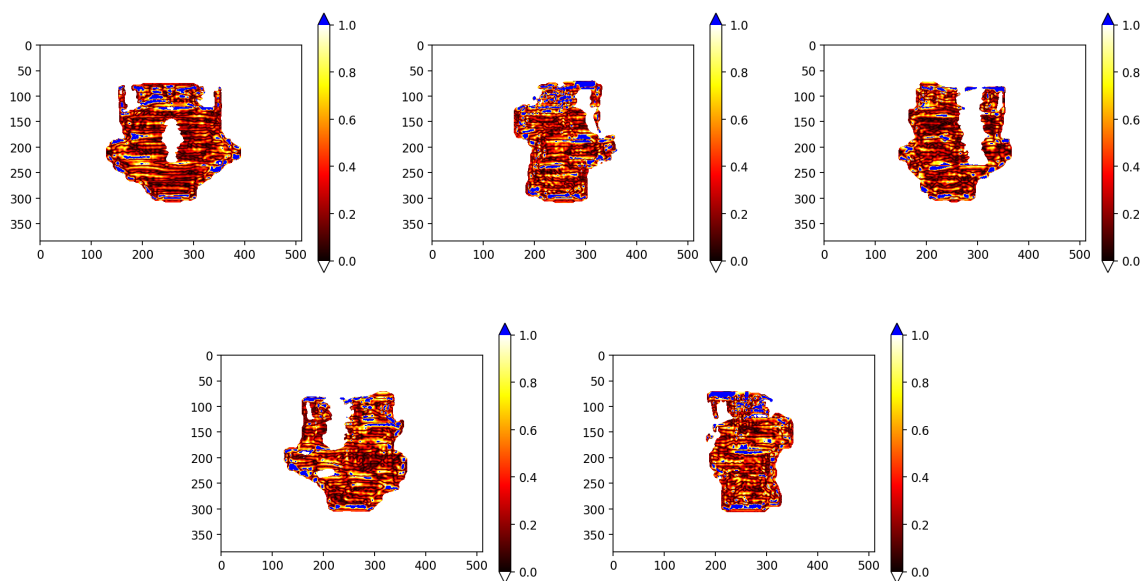
Slika 133: Idealne fluence za plan zračenja 19.



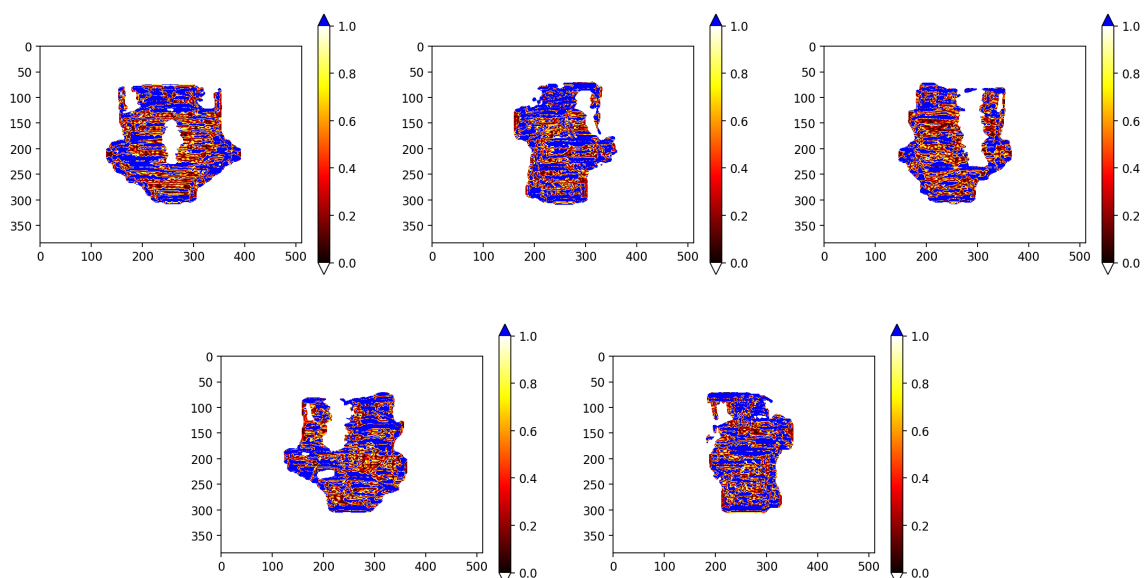
Slika 134: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih SSW tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 20.



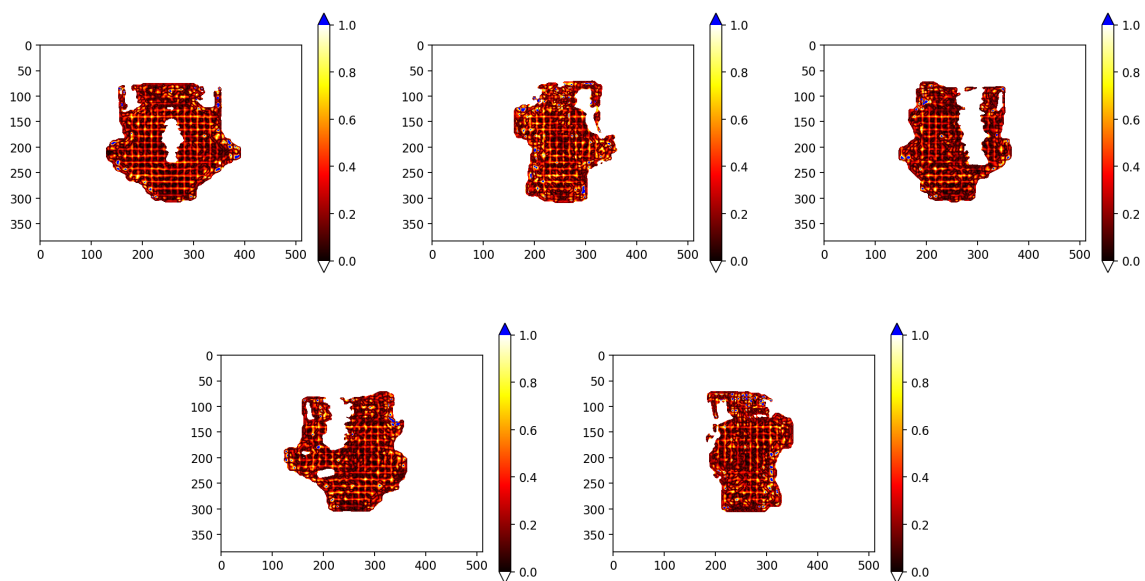
Slika 135: Mjerenja EPID-om fluenci izvedenih XMLC tehnikom modulacije snopa za plan zračenja 20.



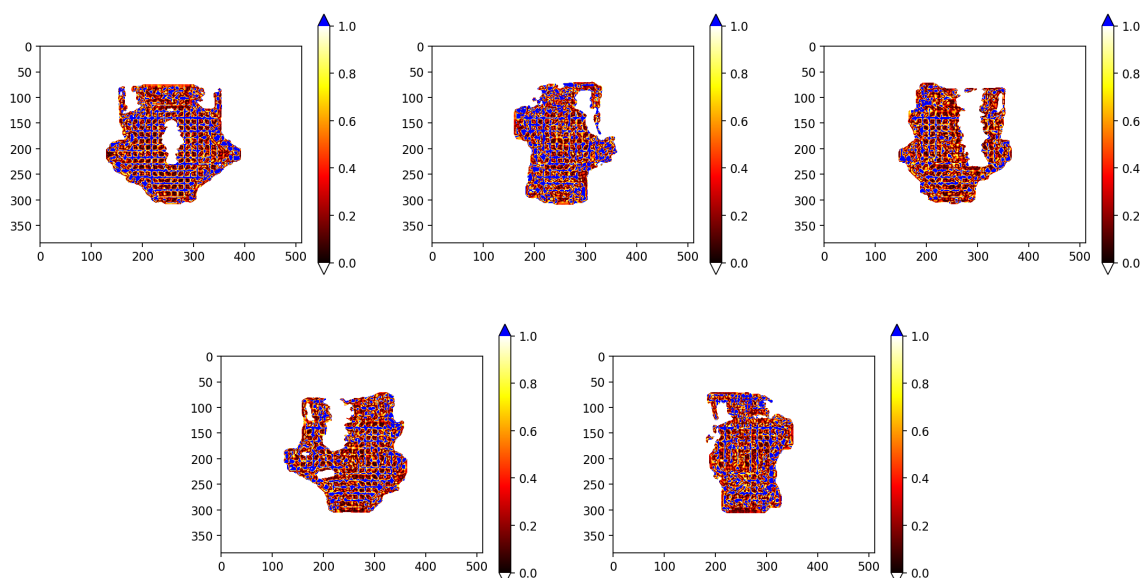
Slika 136: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



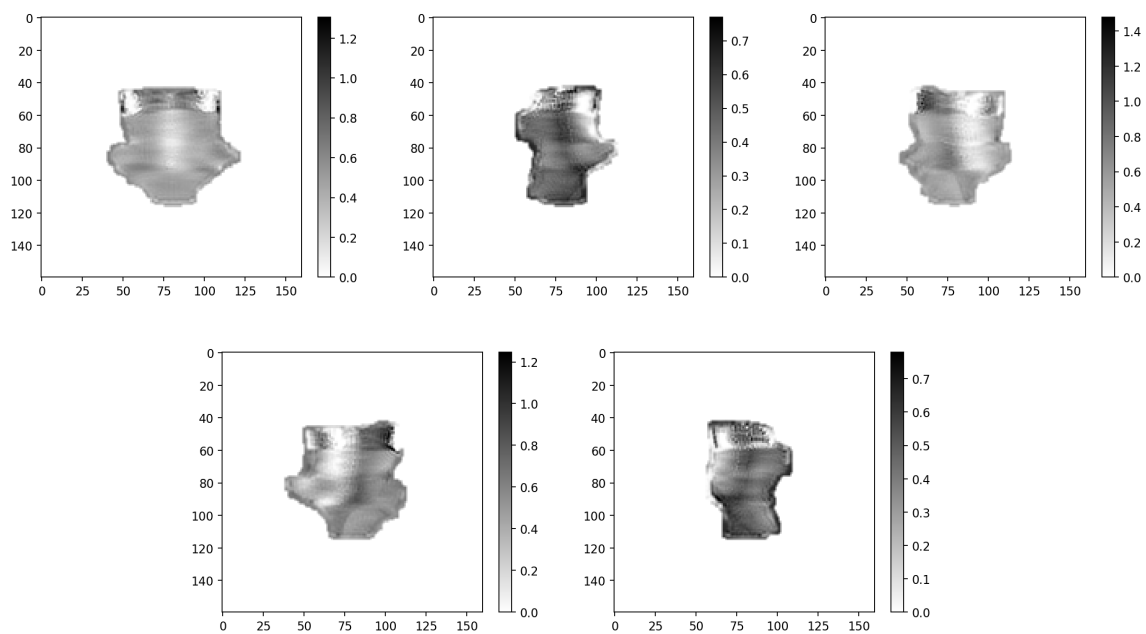
Slika 137: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije SSW



Slika 138: Gama analiza (3%/2mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



Slika 139: Gama analiza (1%/1mm/10%) usporedbe idealne fluence i dozimetrijskih mjerenja snopa tehnikom modulacije XMLC



Slika 140: Idealne fluence za plan zračenja 20.

Životopis

Stipe Galić je rođen 16. veljače 1982. godine u Širokom Brijegu, Bosna i Hercegovina gdje je i pohađao osnovnu i srednju školu. Upisuje studij fizike na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, koji uspješno završava 2009. godine. Uz studij, četiri godine radi u Hrvatskoj Lutriji. Po diplomiranju radi kao stručni suradnik na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu godinu dana, nakon čega se zapošljava u Sveučilišnu kliničku bolnicu Mostar kao medicinski fizičar, te upisuje poslijediplomski studij medicinske fizike. Voditelj je Centra za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, te sudjeluje u više regionalnih i nacionalnih projekata s Međunarodnom agencijom za atomsku energiju. Izabrani je asistent na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru. Živi u Širokom Brijegu, u sretnom braku sa suprugom Milom i dvije kćeri, Martinom i Mihaelom.

Popis objavljenih djela

Popis znanstvenih radova

1. Galic S, Kovacevic M, Lasic I, Brkic H, Faj D. A method of high-resolution radiotherapy delivery fluences with a pair of fields with orthogonal collimator settings: A study on ten head-and-neck cancer patients. *Journal of Medical Physics* 2020;45:36. doi:10.4103/jmp.jmp_51_19.
2. Ivković A, Faj D, Galić S, Karimi AH, Kasabašić M, Brkić H. Accuracy of empirical formulas in evaluation of neutron dose equivalent inside the ^{60}Co vaults reconstructed for medical linear accelerators. *Int J Radiat Res* 2020;18:99-107. doi:10.18869/acadpub.ijrr.18.1.99
3. Rastogi S, Singh R, Borse R, Zujic PV, Segota D, Diklic A, et al. Use of Multiphase CT Protocols in 18 Countries: Appropriateness and Radiation Doses. *Canadian Association of Radiologists Journal* 2020:084653711988839. doi:10.1177/0846537119888390.
4. Babić E, Galić S, Jerčinović M, Kušević I, Novosel N, Pajić D, et al. Vortex Pinning in Nanostructured Novel Superconductors. *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* 2016;30:743–7. doi:10.1007/s10948-016-3649-1.
5. Babić E, Novosel N, Pajić D, Galić S, Zadro K, Drobac Đ. Magnetic nanoparticles in

- MgB₂: Vortex pinning, pair breaking and connectivity. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 2016;400:88–92. doi:10.1016/j.jmmm.2015.08.048.
6. Novosel N, Galić S, Pajić D, Zadro K, Babić E. Enhancing Superconducting Properties of MgB₂ by Addition of Magnetic Particles. *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* 2014;28:425–30. doi:10.1007/s10948-014-2807-6.
 7. Novosel N, Galić S, Pajić D, Skoko Ž, Lončarek I, Mustapić M, et al. Effect of magnetic NiCoB nanoparticles on superconductivity in MgB₂ wires. *Superconductor Science and Technology* 2013;26:065004. doi:10.1088/0953-2048/26/6/065004.
 8. Novosel N, Galić S, Pajić D, Skoko Ž, Lončarek I, Mustapić M, et al. Enhancement of critical fields and current of MgB₂ by co-doping. *Superconductor Science and Technology* 2013;26:105024. doi:10.1088/0953-2048/26/10/105024.
 9. Novosel N, Galić S, Pajić D, Skoko Ž, Lončarek I, Mustapić M, et al. Enhancement of the critical current density in MgB₂ wires doped with Ni nanoparticles. *Superconductor Science and Technology* 2012;25:095018. doi:10.1088/0953-2048/25/9/095018.
 10. Jukić D, Galić S, Pezer R, Buljan H. Lieb-Liniger gas in a constant-force potential. *Physical Review A* 2010;82. doi:10.1103/physreva.82.023606.

Popis konferencijskih izlaganja

1. Delivery of high resolution radiotherapy fluences with a pair of orthogonal collimator fields; S Galić, M Kovačević, I Lasić, H Brkić, D Faj 9th Alpe-Adria Medical Physics Meeting (9; 2019)
2. Monte Carlo estimation of neutron dose equivalent at the inner side of the maze in the accelerator vault; A Ivković, S Galić, M Kasabašić, D Faj, H Brkić 9th Alpe-Adria Medical Physics Meeting (9; 2019)
3. Enhancing Superconducting Properties of MgB₂ by Addition of Magnetic Nanoparticles; N Novosel, S Galić, D Pajić, K Zadro, E Babić International Conference on Superconductivity and Magnetism (4; 2014)
4. Superconducting properties of magnesium diboride doped with rare earth oxides; N Novosel, S Galić, D Pajić, Ž Skoko, K Zadro, E Babić Znanstveni sastanak Hrvatskog fizikalnog društva (8; 2013)
5. Enhancement of critical currents and fields of MgB₂ by co-doping; N Novosel, S Galić, D Pajić, M Mustapić, K Zadro, E Babić Znanstveni sastanak Hrvatskog fizikalnog društva (7; 2011)
6. Enhancement of magnetic vortex pinning in magnesium diboride by magnetic Ni nanoparticles doping; S Galić, N Novosel, D Pajić, E Babić, K Zadro Znanstveni sastanak Hrvatskog fizikalnog društva (7; 2011)
7. Influence of magnetic nanoparticle doping on superconducting properties of magnesium

- diboride; N Novosel, S Galić, D Pajić, E Babić, K Zadro Znanstveni sastanak Hrvatskog fizikalnog društva (7; 2011)
8. Investigation of magnetic nanoparticles used for doping of magnesium diboride N Novosel, D Pajić, M Mustapić, S Galić, E Jurišić, E Babić, K Zadro Znanstveni sastanak Hrvatskog fizikalnog društva (7; 2011)