

Određivanje referentne brzine kerme u zraku brahiterapijskog izvora iridija-192 velike brzine doze

Rončević, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:217:514523>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

Lucija Rončević

ODREĐIVANJE REFERENTNE BRZINE
KERME U ZRAKU BRAHITERAPIJSKOG
IZVORA IRIDIJA-192 VELIKE BRZINE DOZE

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
FIZIKA; SMJER: NASTAVNIČKI

Lucija Rončević

Diplomski rad

**Određivanje referentne brzine kerme u
zraku brahiterapijskog izvora iridija-192
velike brzine doze**

Voditelj diplomskog rada: doc. dr. sc. Tomislav Bokulić

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____

2. _____

3. _____

Datum polaganja: _____

Zagreb, 2022

Ovu zahvalu započeti ću kratkom pričom na koju će većina mojih kolega vjerojatno zakolutati očima jer su je čuli previše puta. Nakon završetka srednje škole, željela sam studirati medicinu, ali u Zagreb nisam upala zbog loše napisane mature iz fizike. Danas imam priliku završiti svoj diplomski rad iz medicinske fizike. Ali, ovo nije priča o tome kako čovjek može sve kad vjeruje u sebe jer ja, priznajem, previše puta nisam vjerovala. Nekad je potrebno da drugi iskreno vjeruju u tebe da bi i ti povjerovao. Zbog toga moju najveću zahvalu zaslužuju moji roditelji, brat, sestra i dečko Borna koji su vjerovali u mene kada nitko nije pa čak ni ja sama. Bez vas ništa ne bi bilo moguće. Neizmjerne vam hvala za vašu podršku kako na ovom obrazovnom putu tako i na onom životnom.

Jednom kada se fakultet upisao trebalo ga je i završiti. Veliko hvala dugujem svim profesorima Prirodoslovno matematičkog fakulteta koji su mi tijekom godina prenijeli puno znanja, ali i pokazali razumijevanje za naše studentske probleme. Hvala svima s referade fizičkog odsjeka, za koje svi studenti imaju samo riječi hvale. Da bi studentske muke oko učenja i ispita bile lakše svakom treba dobro društvo, a ja sam svoje upoznala pri kraju fakulteta. Došli su kao pravi šlag na tortu. Hvala Ivi, Magdaleni, Ana-Mariji, Ivanu i Anabeli na svim druženjima, izlascima, smijehu, ispijenim kavama, ali i satima koje ste proveli slušajući me kako kukam.

I na kraju, ali nikako najmanje važno, veliko hvala mom mentoru doc.dr.sc Tomislavu Bokuliću, na prenesenom znanju, strpljenu, podršci i razumijevanju koje ste pokazali za vrijeme izrade ovog rada. Hvala svim djelatnicima Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice koji su mi ustupili podatke potrebne za izradu ovog rada, a posebno dr.sc Mirjani Budanec na ljubaznosti i vremenu koje je izdvojila kako bi mi olakšala izradu ovog rada.

Sažetak

Brahiterapija je oblik radioterapijskog liječenja onkoloških pacijenata u kojem se zatvoreni radioaktivni izvor ionizirajućeg zračenja uvodi u neposrednu blizinu ili direktno u tumorski volumen s ciljem njegovog uništavanja. U ovom radu naglasak je na brahiterapiji velike brzine doze provedene metodom daljinski upravljano naknadnog uvođenja izvora iridija; ^{192}Ir . Dozimetrijska točnost brahiterapije velike brzine doze značajno ovisi o odgovarajućim postupcima osiguranja kvalitete među kojima je primarni postupak provjere veličine referentne brzine kerme u zraku (RAKR), dane od strane proizvođača izvora. RAKR je temeljna preporučena veličina u opisu jakosti fotonskih brahiterapijskih izvora i važan ulazni podatak u računalnom sustavu za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze. U ovom je radu retrospektivno analiziran veći skup utvrđenih odstupanja između RAKR izvora ^{192}Ir , mjerene u bolnici i RAKR istog izvora dane od strane proizvođača izvora. Podaci su prikupljeni na temelju višegodišnjih redovitih mjerenja ionizacijskom komorom bunarskog tipa provedenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Rezultati mjerenja RAKR i usporedbe s proizvođački određenom vrijednošću RAKR pokazuju dobro slaganje i da su uspostavljeni postupci mjerenja pouzdani - srednje odstupanje iznosi $-0,09\%$ uz standardnu devijaciju $0,95\%$, a sva se odstupanja nalaze unutar preporučenih $\pm 3\%$. Odstupanja se mogu podijeliti na 3 skupine s obzirom na izmjenu uređaja za naknadno uvođenje izvora s pripadnom promjenom konstrukcije izvora i izmjenu protokola mjerenja RAKR s jednog uvođenja izvora u ionizacijsku komoru po mjerenju, na tri uvođenja izvora po mjerenju. Analizom varijance (ANOVA) pokazano je da ne postoji razlika između srednjih vrijednosti odstupanja mjerene RAKR od proizvođačke specifikacije, ako se rezultati odstupanja razvrstaju u tri skupine. Procijenjena složena proširena nepouzdanost mjerene RAKR iznosi $2,88\%$ uz faktor pokrivenosti $k=2$.

Ključne riječi: brahiterapija, brahiterapija velike brzine doze, iridij-192, referentna brzina kerme u zraku, ionizacijska komora bunarskog tipa

Determination of the reference air kerma rate for a high dose rate Ir-192 brachytherapy source

Abstract

Brachytherapy is a specific modality of radiation therapy used for treating oncology patients, in which encapsulated radioactive source of ionizing radiation is inserted into or near the tumor volume in order to kill tumor cells. In this Diploma thesis the emphasis is on high dose rate brachytherapy performed by the method of remote afterloading of the source, iridium; ^{192}Ir . The dosimetry accuracy of high dose rate brachytherapy depends significantly on appropriate quality assurance procedures, among which the primary procedure is to verify the magnitude of the reference air kerma rate (RAKR) given by the source manufacturer. RAKR is recommended quantity for describing strength of photon-emitting brachytherapy sources and an important input parameter for computer system which calculates and optimizes the absorbed dose distribution. In this thesis the large set of relative discrepancies between the RAKR ^{192}Ir , measured in the hospital and RAKR of the same source given by source manufacturer are retrospectively analyzed. Data were collected based on regular measurements with a well-type ionization chamber, conducted over a long period of time at the Clinic for Oncology and Nuclear Medicine, KBC Sestre milosrdnice in Zagreb. The results of RAKR measurements and comparison with the manufacturer determined RAKR value show good agreement and that the established measurement procedures are reliable - the mean relative discrepancy is -0.09% with a standard deviation of 0.95%, and all discrepancies are within the recommended range $\pm 3\%$. The discrepancies were further divided into 3 groups based on the change of source construction and the afterloading unit used, and the change of the RAKR measurement protocol; from one source insertion into the ionization chamber per measurement, to three source insertions per measurement. Analysis of variance (ANOVA) showed that there is no difference between the mean discrepancies of the measured RAKR from the manufacturer's specification, if the discrepancies are classified into three groups. The estimated combined expanded uncertainty of the measured RAKR has value 2.88% with a coverage factor $k=2$.

Keywords: brachytherapy, high dose rate brachytherapy, iridium-192, reference air kerma rate, well-type ionization chamber

Sadržaj

1	Uvod	1
2	Brahiterapija	2
2.1	Izvori zračenja u brahiterapiji	3
2.2	Međudjelovanje zračenja s materijom	10
2.3	Dozimetrijske veličine i jedinice	18
2.4	Kliničke primjene	26
3	Brahiterapija velike brzine doze	26
3.1	Uređaji za provođenje brahiterapije velike brzine doze	27
3.2	Osiguranje kvalitete brahiterapije velike brzine doze	28
3.3	Metode određivanja referentne brzine kerme u zraku	30
3.4	Ocjena nepouzdanosti mjerene referentne brzine kerme u zraku	37
4	Materijali i metode	37
4.1	Određivanje točke najvećeg odziva ionizacijske komore	38
4.2	Konstantnost odziva ionizacijske komore	39
4.3	Određivanje referentne brzine kerme izvora zračenja Ir-192	41
4.4	Obrada mjerenih podataka	43
5	Rezultati i rasprava	44
6	Zaključak	51
	Dodaci	53
	Dodatak A	53
	Dodatak B	58
	Literatura	60

1 Uvod

Radioterapija je metoda liječenja onkoloških pacijenata primjenom ionizirajućeg zračenja. Međudjelovanjima zračenja u tumorskim stanicama dolazi do njihovog oštećenja ili smrti. Radioterapija se u liječenju primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s kirurškim oblicima liječenja i kemoterapijom. Uobičajeno se dijeli na radioterapiju vanjskim snopovima, u kojoj se izvor zračenja poput medicinskog linearnog akceleratora ili na radionuklidu zasnovane ^{60}Co jedinice za zračenje, nalazi izvan tijela bolesnika/pacijenta i brahiterapiju. Brahiterapija je jedan od oblika radioterapijskog liječenja u kojem se zatvoreni radioaktivni izvor zračenja, pomoću različitih aplikatora, uvodi u neposrednu blizinu ili direktno u tumorsko tkivo pacijenta. Cilj brahiterapijskog postupka liječenja je, poput vanjske radioterapije, predati propisanu apsorbiranu dozu volumenu od interesa i pri tome minimalizirati apsorbiranu dozu u okolnom zdravom tkivu.

Da bismo kvantitativno odredili raspodjelu apsorbirane doze koju daje neki izvor u određenim uvjetima potrebno je prvenstveno poznavati jakost upotrijebljenog izvora. Jedinstvenost određivanja jakosti izvora od iznimne je važnosti. U prošlosti se ona iskazivala kao *sadržana aktivnost* (u jedinicama becquerel (*Bq*) ili curie (*Ci*) ili izvora). Problematičnost tog iskaza leži u činjenici da dva izvora jednake sadržane aktivnosti mogu dati značajno različitu raspodjelu doze u tkivu ovisno o vrsti i obliku izvora. Danas je preporučena veličina za određivanje jakosti izvora *referentna brzina kerme u zraku* (*engl. reference air kerma rate, RAKR*) koja je definirana kao brzina kerme u zraku mjerena na referentnoj udaljenosti od jednog metra korigirana za atenuaciju i raspršenje fotona u zraku.

Svaki brahiterapijski izvor koji stigne u bolnicu popraćen je certifikatom na kojem su navedene važne informacije o izvoru, među kojima je referentna brzina kerme u zraku izmjerena od strane proizvođača zajedno s točnim datumom i vremenom kada je mjerenje provedeno. Za sve brahiterapijske izvore velike brzine doze (*engl. high dose rate*), vrijedi stroga preporuka neovisne provjere jakosti izvora navedene u certifikatu, od strane ovlaštenog medicinskog fizičara, prije nego se izvor prvi put klinički upotrijebi. Provjera se zasniva na mjerenju referentne brzine kerme u zraku izvora i određivanju relativnog odstupanja izmjerene vrijednosti s obzirom na vrijednost koju proizvođač navodi u certifikatu izvora, korigiranu za radioaktivni raspad izvora do trenutka provođenja mjerenja u bolnici. Ukoliko se utvrdi

odstupanje veće od 3% potrebno je provesti dodatno ispitivanje, a ukoliko je utvrđeno odstupanje veće od 5% izvor se ne smije klinički upotrebljavati prije nego što se objasni razlog opaženog odstupanja. Kasniji postupci i odluke ovise o tom ispitivanju.

U ovom radu retrospektivno je analiziran veći skup mjerenja referentne brzine kerme u zraku brahiterapijskog izvora ^{192}Ir velike brzine doze. Podaci su prikupljeni na temelju višegodišnjih redovitih mjerenja ionizacijskom komorom bunarskog tipa (*engl. well-type ionisation chamber*) provedenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Cilj rada je razmotriti konzistentnost mjerenja i računa referentne brzine kerme u zraku te analizirati razloge odstupanja između proizvođačkih vrijednosti navedenih u certifikatu izvora i vrijednosti izmjerenih u bolnici. Dodatno se u radu analizira relativna nepouzdanost s kojom se referentna brzina kerme u zraku može odrediti u kliničkim uvjetima.

2 Brahiterapija

Brahiterapija je oblik radioterapije u kojem se zatvoreni izvor ionizirajućeg zračenja uvodi u neposrednu blizinu ili direktno u tumorsko tkivo pacijenta s ciljem uništavanja tumorskih stanica. U posljednje vrijeme se, osim na radionuklidima zasnovanoj brahiterapiji, u kliničku praksu uvodi tzv. elektronska brahiterapija. Izvor zračenja je tada mala rendgenska cijev. O ovom obliku brahiterapije neće biti govora u ovom radu.

Ovisno o mjestu uvođenja izvora u tijelo pacijenta brahiterapiju možemo podijeliti na intersticijsku, intrakavitarnu, intraluminalnu i površinsku terapiju. Osim ovih kategorija postoje još interoperativna i intravaskularna brahiterapija. U *intersticijskoj* brahiterapiji se mali radioaktivni izvor pomoću igli uvodi direktno u tumorsko tkivo. *Intrakavitarna* brahiterapija podrazumijeva umetanje izvora u aplikatorima u tjelesne šupljine, a *intraluminalna* predstavlja uvođenje izvora u cjevaste organe malog presjeka poput jednjaka i bronhi pomoću savitljivih cjevčica. U *površinskoj* brahiterapiji izvori se postavljaju u kontakt s volumenom koje treba ozračiti. *Interoperativna* brahiterapija postupak je u kojem se tijekom operacije tumoru ili ležištu tumora postavljenim izvorima predaje velika doza zračenja. U *intravaskularnoj* brahiterapiji zračenjem arterija nastoji se spriječiti restenoza (povratak suženja ili opstrukcije krvnih žila) nakon zahvata angioplastike, ugradnje stenta ili premosnica [1].

U svakom od navedenih postupaka ionizirajuće zračenje predaje određenu količinu energije ozračenom tkivu koja uzrokuje oštećenje ili smrt stanica. Energiju koju tkivo apsorbira po jedinici mase tkiva definiramo kao apsorbiranu dozu. Provođenje brahiterapije obično se zasniva na uvođenju radioaktivnog izvora u aplikator u tijelu pacijenta pri čemu je glavni čimbenik određivanja raspodjele doze u tkivu zakon obrnutog kvadrata. U tkivu u neposrednoj blizini izvora pohrani se najviše energije dok se udaljavanjem od izvora pohranjena energija naglo smanjuje. Takva nehomogena raspodjela energije omogućuje istovremenu predaju velikih doza zračenja tumoru, a malih doza okolnom zdravom tkivu. Posljedice koje apsorbirana doza ostavlja na tkivo, osim o veličini doze, značajno ovise i o vremenu unutar kojeg je ta doza primljena. Brzina doze se definira kao apsorbirana doza u jedinici vremena. Prema kriteriju brzine doza, brahiterapija se dijeli na: brahiterapiju velike brzine doze (*engl. high dose rate, HDR*), srednje brzine doze (*engl. medium dose rate, MDR*) i male brzine doze (*engl. low dose rate, LDR*). Osim tri navedene kategorije valja napomenuti i pulsnu brahiterapiju (*engl. pulse dose rate, PDR*) kao oblik produžene brahiterapije velike brzine doze u kojoj se ciljni volumen zrači nizom kratkih „pulseva“ velike brzine doze s tipičnim vremenskim razmacima između „pulseva“ od oko 1 sat [1].

Brahiterapiju možemo podijeliti na još dvije kategorije ovisno o tome uvodimo li ionizirajući izvor na definirano vrijeme jednog postupka zračenja (privremena BT) ili on trajno ostaje u tijelu pacijenta. Kod brahiterapije privremenim implantatima, izvor se uvodi u tijelo pacijenta na određeno vrijeme nakon kojeg se vraća u zaštitni spremnik uređaja za naknadno uvođenje radioaktivnog izvora (*engl. remote afterloading unit or afterloader, RAL*) i ponovno se može koristiti za zračenje drugih pacijenata. Drugu kategoriju čine trajni implantati koji se iz tijela pacijenta ne uklanjaju i ciljnom volumenu predaju dozu zračenja koja se postepeno smanjuju zbog radioaktivnog raspada izvora koji se nalaze u implantatu [1].

2.1 Izvori zračenja u brahiterapiji

Izvore zračenja u brahiterapiji čine radionuklidi zatvoreni u zaštitne ovojnice različitih veličina i oblika. Općenito, nuklid je vrsta atoma koja ima točno određen broj protona i neutrona u svojoj jezgri. Nestabilne nuklide koji spontano bez vanjskih utjecaja emitiraju zračenje i pri tome se transformiraju u drugi stabilniji nuklid nazivamo radionuklidima [2]. *Shema*

radioaktivnog raspada određuju je li neki radionuklid upotrebljiv u brahiterapiji i koji je optimalan način njegove upotrebe.

Radionuklidi se mogu raspadati alfa raspadom, trima vrstama beta raspada, gama raspadom i unutarnjom konverzijom. Kod alfa raspada nestabilna jezgra raspada se u drugu stabilniju jezgru izbacujući pritom alfa česticu tj. jezgru helija. Dubina prodiranja alfa čestica u mekom tkivu je jako mala (obično do nekoliko desetina milimetra) zbog čega zračenje alfa česticama do nedugo nije bilo primjereno u brahiterapiji [2]. U beta minus raspadu neutron u jezgri radionuklida prelazi u proton pri čemu se iz jezgre izbace beta minus čestica tj. elektron i elektronski antineutrino. Elektroni nastali u raspadu imaju dubinu prodiranja u tkivu od nekoliko milimetara zbog čega se gotovo ne koriste u brahiterapiji s iznimkom na području oftamologije, gdje su male dubine prodiranja poželjne [2]. Kod beta plus raspada protoni i neutroni u jezgri radionuklida postaju jače vezani čime se dobiva dovoljno energije za stvaranje neutrona iz protona te dolazi do izbacivanja beta plus čestice iz jezgre tj. pozitrona. Pozitron kao antičestica elektrona, vrlo brzo anihilira s elektronom iz sredstva kroz koje prolazi zbog čega se ne koristi u brahiterapiji. Elektronski uhvat je treća vrsta beta raspada u kojem jezgra uhvati orbitalni elektron i pri tome proton pretvori u neutron, a iz jezgre se izbaci samo elektronski neutrino. Nakon što jezgra uhvati elektron iz elektronskog omotača u njemu ostaje šupljina koju brzo popunjava elektron s višeg energijskog stanja što rezultira emitiranjem karakterističnog x zračenja koje spada u iskoristivo brahiterapijsko zračenje. U gama raspadu pobuđena jezgra prelazi u niže stanje emisijom jednog ili više fotona gama zračenja. Nastanku pobuđenog stanja jezgre obično prethodi neki drugi raspad kao što je npr. beta minus raspad. Energija nastala prelaskom jezgre iz višeg u niže energijsko stanje u nekim se slučajevima može predati direktno orbitalnom elektronu, umjesto da se emitira gama zračenje, što rezultira izbacivanjem tog elektrona iz elektronskog omotača. Takav raspad naziva se unutarnja konverzija. Izbacivanjem elektrona iz atoma nastaje šupljina u elektronskom omotaču koja se vrlo brzo popuni nekim elektronom s višeg energijskog stanja što rezultira emisijom fotona karakterističnog x zračenja [2].

U današnjim brahiterapijskim postupcima fotoni su najkorištenija vrsta ionizirajućeg zračenja. Važno je naglasiti da se shema radioaktivnog raspada većine radionuklida sastoji od više vrsta raspada i najčešće dolazi do emitiranja nabijenih čestica i fotona različitih energija.

Energija zračenja čestica emitiranih u raspadima određuje dubinu prodiranja zračenja u tkivu i potrebu za upotrebom barijera i štitova u zaštiti od ionizirajućeg zračenja. Zbog male dubine prodiranja u tkivu fotoni niske energije i nabijene čestice nisu primjerene u brahiterapiji. Navedeno zračenje lako se uklanja putem apsorpcije u ovojnici izvora.

Druga važna fizikalna karakteristika radionuklida je *vrijeme poluraspada*. To je vrijeme potrebno da se početni broj jezgara radionuklida nekog uzorka smanji na pola. Vrijeme poluraspada u velikoj mjeri određuje hoće li se radionuklid koristiti u privremenim ili trajnim implantatima. Za privremene implantate pogodna je upotreba radionuklida s dugim vremenom poluraspada tako da promjena broja radionuklida za vrijeme jednog postupka zračenja ne utječe na predviđenu dozu koju je potrebno isporučiti pacijentu. Za trajne implantate koriste se radionuklidi s kratkim vremenom poluraspada s obzirom da se oni ne uklanjaju iz tijela pacijenta. Vrijeme poluraspada utječe i na cijenu postupka zračenja jer određuje koliko se često izvor treba mijenjati [3].

Još jedna važna karakteristika radionuklida je njegova aktivnost. Aktivnost definiramo kao broj raspada jezgara radionuklida u uzorku u jedinici vremena. Kada promatramo je li neki radionuklid upotrebljiv u brahiterapiji i na koji način, primjerenije je govoriti o specifičnoj aktivnosti [2]. *Specifična aktivnost* je aktivnost radionuklida po jedinici mase i ona određuje najveću moguću brzinu doze u sredstvu i potrebnu veličinu izvora. Poželjno je da radionuklid ima što veću specifičnu aktivnost kako bi se mogli proizvoditi izvori manjih dimenzija koji postižu dovoljnu brzinu doze u tkivima i mogu biti upotrebljavani u intersticijskoj brahiterapiji [1].

Nakon uvođenja izvora u tijelo pacijenta potrebno je provesti postupak lokalizacije izvora. To se najčešće provodi radiološkim slikovnim tehnikama. Kvaliteta tog postupka ovisi o *gustoći* i *atomskom broju* radionuklida koji se koristi kao izvor pa su i te dvije karakteristike važne pri odabiru radionuklida u brahiterapiji [3].

Osim navedenih fizikalnih svojstava radionuklidi moraju zadovoljavati dodatne uvjete kako bi bili upotrebljivi u brahiterapiji. Proces proizvodnje radionuklida mora osigurati produkt koji nije hlapljiv, praškast, toksičan ili sublimira. Izvori su obično dostupni u više

različitih veličina i oblika. Izbor radioaktivnih materijala u brahiterapiji ograničen je s obzirom na veliki broj kriterija koji moraju ispunjavati za uspješnu brahiterapiju [1].

Osim radionuklida i zaštitna ovojnica u kojoj se nalazi mora ispunjavati određene uvjete kako bi zajedno činili uporabiv brahiterapijski izvor. Trajno zatvaranje izvora onemogućuje izlazak radioaktivnog materijala iz ovojnice tijekom procesa zračenja pacijenta ili eventualne nepredviđene nezgode pri rukovanju s izvorom. Zaštitna ovojnica iz tog razloga treba imati veliku mehaničku čvrstoću. Fotonsko zračenje koje emitira radionuklid međudjeluje s materijom kroz koju prolazi. Zbog međudjelovanja koje doživljavaju fotoni iz snopa, broj fotona koji ostaje u snopu stalno se smanjuje prolaskom kroz materijal i taj proces nazivamo gušenjem ili atenuacijom snopa. Prije nego fotonski snop iz izvora stigne do tkiva on mora proći kroz ovojnici. Zaštitna ovojnica treba biti takva da osigurava nisku atenuaciju snopa kako bi emitirano zračenje u što većem intenzitetu došlo do tkiva koje treba ozračiti. Osim toga materijali koji omataju radionuklid ne smiju biti toksični niti fizikalno ili kemijski međudjelovati s tkivom pacijenta. Najčešće korišteni materijali za izradu ovojnice su nehrđajući čelik, volfram, titanij i nikal [2].

Brahiterapijski izvori proizvode se u obliku cjevčica, žica, igli, obloga, vrpca i zrnaca različitih dimenzija [3]. Prvi korišteni radionuklidi u brahiterapiji bili su radij ^{226}Ra i produkt njegovog raspada radon ^{222}Rn [1]. Oni su prirodni radionuklidi koji se pojavljuju u radioaktivnom nizu urana (^{238}U) [2]. Brojne današnje tehnike i iskustva prikupljeni su temeljem rada s ovim radionuklidima. Radij se više ne koristi kao brahiterapijski izvor, ali su njegova svojstva važna za razvojni put brahiterapije. Terapijski izvori sastojali su se od radijevog sulfata koji je bio dvostruko oklopljen ovojnicom od legura platine i iridija. Glavna svojstva koja su diktirala upotrebu radijevih izvora bili su njegova mehanička stabilnost i čvrstoća. Vrijeme poluraspada radija iznosi 1620 godina. Tijekom 17 godina korištenja, aktivnost radijevog izvora padne za približno 1% što omogućuje dugo razdoblje skladištenja i korištenja izvora prije nego ga je potrebno zamijeniti. Nedostatci radija kao brahiterapijskog izvora, a ujedno i razlozi prestanka njegova korištenja dolaze iz sheme radioaktivnog raspada. Shema raspada ^{226}Ra je složena i uključuje alfa, beta i gama emisije. Neka od beta zračenja radija i njegovih potomaka imaju veliku energiju pa je bila potrebna snažna filtracija koja se obično postizala oklopom platine debljine 1 milimetra čime se doprinos beta zračenja

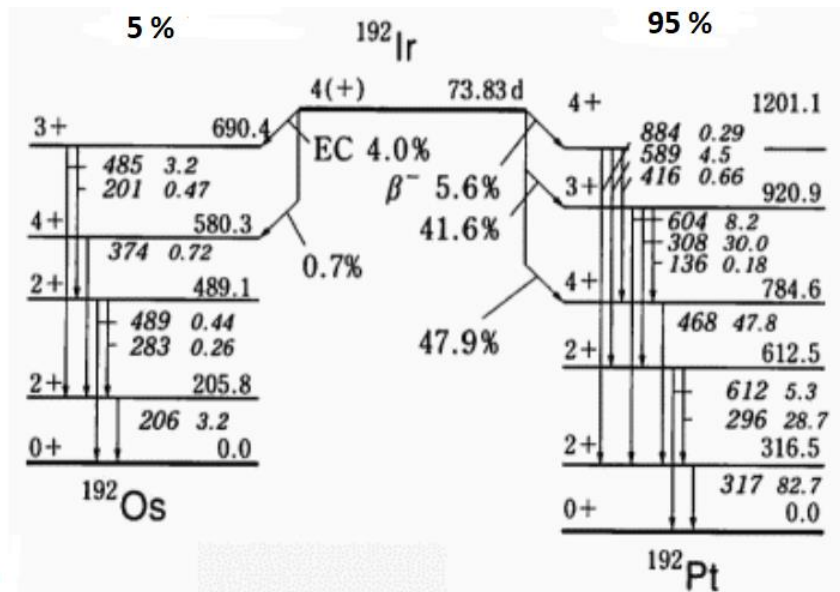
smanjivao na oko 1%. Emitiranje alfa čestica također je predstavljalo potencijalan problem zbog štetnosti alfa čestica ukoliko dopiju u ljudski organizam. Iako je dubina prodiranja alfa čestica u materijalu izuzetno mala problem radijevih izvora bila je mogućnost stvaranja rupica ili puknuća na samom izvoru iz kojih su radij i njegovi produkti mogli izlaziti. Radij je izrazito toksičan i unos u organizam može dovesti do njegove pohrane u kostima, i potencijalno veoma velikih apsorbiranih doza. Još jedan nedostatak radija je emitiranje gama zračenja velike energije pri raspadu njegovih produkata koje je postavljalo velike zahtjeve u zaštiti od vanjskog zračenja [1].

Radon nastaje kao produkt raspada radija i korišten je kao izvor od početka brahiterapije. Većina radonovih svojstava slična su radijevima, ali je vrijeme poluraspada značajno kraće i iznosi 3,825 dana, a praktična maksimalna aktivnost po jedinici volumena je oko 70 puta veća od radijeve. Ta su svojstva omogućavala proizvodnju manjih izvora veće aktivnosti, ali su uvjetovali kraće vrijeme upotrebe izvora. Izvori radona su se proizvodili kao zrnca ili linearni izvori, obično u kapilarama od zlata, debljina stijenki od 0,5 mm s zatvorenim krajevima [3]. Specifično svojstvo radona je njegovo plinovito stanje pri standardnim uvjetima koje predstavlja veliki rizik od propuštanja izvora i ulaska u dišni sustav. Danas se u brahiterapiji ne koriste izvori u plinovitom stanju niti izvori u čijem raspadu nastaju plinovi [2].

1919. godine Ernest Rutherford izvijestio je o prvoj umjetnoj nuklearnoj reakciji u kojoj je stvoren stabilni izotop kisika. Ubrzo se pokazalo da se u takvim umjetnim reakcijama mogu stvarati i novi radioaktivni elementi, a ne samo stabilni izotopi. Ovo otkriće umjetno stvorene radioaktivnosti otvorilo je vrata proizvodnji novih radionuklida kakvi se danas koriste u onkologiji [2]. Tijekom sredine prošlog stoljeća razvijeni su umjetno proizvedeni izvori poput: cezija ^{137}Cs i ^{131}Cs , iridija ^{192}Ir , kobalta ^{60}Co , paladija ^{103}Pd i joda ^{125}I koji su postupno u potpunosti zamijenili radij i radon [1]. Svi navedeni izvori su fotonski emiteri i možemo ih podijeliti u dvije kategorije s obzirom na prosječne energije fotona koje emitiraju. Niskoenergijski izvori u koje spadaju ^{103}Pd , ^{125}I i ^{131}Cs imaju pogodnost jednostavnije zaštite od zračenja s prosječnim energijama od 20 keV, 28 keV i 30 keV. Zbog niskih energija fotona i relativno kratkog vremena poluraspada ti se izvori najčešće koriste za trajne implantate male brzine doze. Visokoenergijski izvori su ^{192}Ir , ^{137}Cs i ^{60}Co s prosječnim energijama od 0,38

MeV, 0,66 MeV i 1,25 MeV i zahtijevaju upotrebu zaštitnih materijala velikog atomskog broja za male udaljenosti. Zbog relativno dugog vremena poluraspada koriste se samo u privremenim implantatima. Izvori cezija koriste se u brahiterapiji male brzine doze dok se iridij i kobalt koriste za postizanje velike brzine doze. Izvori iridija smanjene aktivnosti (oko 37 GBq (1 Ci)) koriste se u pulsnoj brahiterapiji [2].

Posebnu pozornost obratiti ćemo na iridij koji se koristi kao brahiterapijski izvor u istraživačkom dijelu ovog rada. Iridij se u brahiterapiji koristi od 1958. godine i bez dileme je postao najpopularnija zamjena radija. Vrijeme njegova poluraspada je 73,82 dana što ga čini primjerenim za upotrebu u privremenim implantatima s korekcijama raspada od otprilike 1% po danu [2]. Shema raspada je složena i sadrži oko 24 različite gama emisije u energijskom opsegu od 9 do 885 keV [3]. Iridij se u 95% slučajeva raspada beta minus raspadom na treće i četvrto pobuđeno stanje ^{192}Pt . Vraćanje u osnovno stanje se u 94% slučajeva postiže emisijom različitih gama zraka. Najčešći gama fotoni su energija: 0,296 MeV, 0,309 MeV, 0,317 MeV i 0,468 MeV. Preostalih 6% događa se putem unutarnje konverzije. U prosjeku se emitiraju 2,2 fotona po jednom beta minus raspadu sa srednjom energijom od 0,361 MeV. Preostalih 5% sheme raspada iridija odvija se putem elektronskog uhvata gdje se iridij većinski raspada na treće pobuđeno stanje ^{192}Os . Vraćanje u osnovno stanje u 60% slučajeva događa se emisijom gama fotona u energijskom rasponu od 0,11 MeV do 0,704 MeV. U prosjeku se po jednoj konverziji emitira 0,1 foton sa srednjom energijom od 0,252 MeV. Emitira se također nekoliko fotona karakterističnog x zračenja i dosta konverzijskih elektrona. U prosjeku se po oba raspada emitiraju 2,3 fotona sa srednjom energijom od 0,355 MeV, a prosječna energija samo gama zračenja iznosi 0,372 MeV [2].



Slika 1. Shema radioaktivnog raspada Iridija-192 [3].

^{192}Ir se proizvodi u nuklearnom reaktoru neutronske uhlata u prirodnom stabilnom ^{191}Ir . U reakciji neutronske uhlata jezgra meta ^{191}Ir uhvati neutron i transformira se u jezgru produkt ^{192}Ir u pobuđenom stanju. Nastala jezgra vraća se u osnovno stanje emitirajući odgovarajući gama foton. Specifična aktivnost radionuklida dobivenog neutronske uhlatom ovisi o broju roditeljskih jezgri koje se bombardiraju neutronima, vjerojatnosti neutronske uhlata, toku neutrona, konstanti raspada nastalog radionuklida i vremenskom periodu koji materijal provede u neutronske toku [2]. Ovim postupkom može se proizvesti ^{192}Ir velike specifične aktivnosti što omogućava proizvodnju minijaturnih izvora koji su nužni za tehnologiju provođenja brahiterapije velike brzine doze. Izvori ^{192}Ir su dostupni u obliku malih zrnaca (~3 mm dugi, dijametra 0,5 mm) koji se slažu u najlonske trake zbog sigurnosti [3]. Iridij je krhak materijal koji primjenom sile lako može postati praškast i zbog toga se miješa s platinom koja puno bolje ispunjava mehaničke zahtjeve izvora [2]. U jednom od uređenja zrnca imaju unutarnja jezgra koji se sastoji od 30% iridija i 70% platine, oklopljenu čelikom. U drugom se obliku unutarnja jezgra sastoji od 10% iridija i 90% platine i okružena je 0,1 mm debelom ovojnicom od platine [3].

Osim navedenih fotonskih izvora u brahiterapiji se na području oftamologije koriste beta emiteri: ^{106}Ru koji se raspada na ^{106}Rh koji je također beta emiter i ^{90}Sr koji se raspada na ^{90}Y koji je također beta emiter [3]. U novije vrijeme pojavili su se i elektronski izvori koji emitiraju x zračenje. Njihova je prednost veća sigurnost rukovanja s obzirom da se mogu

ugasiti kada se ne koriste za zračenje, ali su njihove dimenzije veće od minijaturnih izvora radionuklida koji se koriste u brahiterapiji velike brzine doze [4].

2.2 *Međudjelovanje zračenja s materijom*

U prvom smo dijelu opisali brahiterapijske izvore i naveli zračenja koja nastaju u njihovim raspadima. Nastalo zračenje međudjeluje s materijom kroz koju prolazi i u njoj pohranjuje određenu količinu energije. Energija koja se pohranjuje u tkivu pacijenta, uz biološke karakteristike tkiva, određuje efikasnost brahiterapijskih postupaka zračenja. Iz tog je razloga važno poznavati vrste međudjelovanja i mehanizme razmjene energije između zračenja i materije. Ionizirajuće zračenje, kakvo se koristi u brahiterapiji, možemo općenito podijeliti na indirektno zračenje poput fotona i direktno zračenje u koje spadaju elektroni i druge teže nabijene čestice poput protona i alfa čestica.

Sve nabijene čestice oko sebe stvaraju električno polje pa stoga međudjeluju s negativnim elektronima ili pozitivnim jezgrama atoma materije kroz koju prolaze. Temeljna međudjelovanja nabijenih čestica s materijom mogu se podijeliti s obzirom na parametar sudara b i polumjer atoma a , gdje je parametar sudara b okomita udaljenost između pravca gibanja nabijene čestice i atomske jezgre prije međudjelovanja. S obzirom na odnose između ta dva parametra međudjelovanja dijelimo na meke i tvrde sudare i na kulonsko međudjelovanje s poljem atomske jezgre. U *mekim sudarima* je parametar sudara puno veći od polumjera atoma pa električno polje čestice djeluje na atom kao na cjelinu pri čemu najčešće dolazi do polarizacije i pobuđenja, a ponekad i do ionizacije atoma. U ovom sudaru se atomu prenese mala količina energije od nekoliko keV-a, ali je to najčešća vrsta međudjelovanja pa otprilike pola energije koja se pohrani u sredstvu prolaskom nabijenih čestica dolazi iz mekih sudara. U *tvrdim sudarima* je parametar sudara usporediv s dimenzijama atoma pa upadna nabijena čestica međudjeluje s orbitalnim elektronom pri čemu mu predaje značajan dio svoje energije. Kao rezultat međudjelovanja izbačeni elektron nastavlja se gibati u sredstvu i gubiti dobivenu energiju. Tvrđi sudari su malobrojniji od mekih, ali je energija predana sredstvu u tvrdom sudaru značajno veća pa su u konačnici ukupne energije predane sredstvu u ovim sudarima usporedive. Kada je parametar sudara puno manji od dimenzija atoma najvjerojatnije je *kulonsko međudjelovanje upadne čestice s atomskom jezgrom*. U većini slučajeva elektron će se elastično raspršiti od atomske jezgre bez značajne promjene energije, a u svega nekoliko

posto slučajeva elektron će doživjeti neelastično raspršenje. U radijativnom neelastičnom raspršenju elektron skreće sa svoje putanje i usporava pri čemu gubi svoju energiju u vidu emitiranog fotona kočnog zračenja (*njem. bremsstrahlung*). Nastali foton odnosi izgublenu energiju elektrona pa ni u jednom od ova dva slučaja ne dolazi do pohrane energije lokalno u sredstvu. Kod prolaska velikog broja nabijenih čestica kroz sredstvo većina čestica doživjet će mnogobrojna različita međudjelovanja prije nego predaju svu svoju energiju sredstvu i zaustave se. Najveća dubina u materiji do koje će stići većina nabijenih čestica definira se kao doseg čestica.

Drugu vrstu ionizirajućeg zračenja čine fotoni. U ovu kategoriju zračenja ulaze fotoni gama i x-zračenja, s obzirom da fotoni preostalog dijela elektromagnetskog spektra nemaju dovoljnu energiju za ionizaciju atoma. Zajedničko fotonima i nabijenim česticama je da za svaku točku u materiji postoji niz mogućih procesa, svaki s različitom vjerojatnosti događanja. Zbog različitih međudjelovanja fotona upadnog snopa s materijom intenzitet snopa tj. broj fotona koji prolazi kroz jediničnu površinu materije u jedinici vremena se smanjuje s povećanjem dubine u materiji kroz koju prolazi. Za razliku od nabijenih čestica koje postepeno gube energiju prolaskom kroz sredstvo dok ne stignu do konačnog dosega, za fotonski snop možemo definirati samo koliko se smanji njegov intenzitet nakon dolaska do određene dubine u sredstvu. Proces smanjivanja intenziteta fotonskog snopa pri prolasku kroz materiju nazivamo atenuacijom ili gušenjem. Intenzitet uskog monoenergijskog fotonskog snopa na dubini x opisan je izrazom:

$$I(x) = I(0) \cdot e^{-\mu x} \quad (1)$$

gdje je $I(x)$ intenzitet snopa na dubini x , $I(0)$ intenzitet snopa pri ulasku u materiju, a μ *linearni koeficijent atenuacije* tj. vjerojatnost, po jedinici duljine puta, da foton doživi neko međudjelovanje u materiji. Mjerna jedinica u SI sustavu linearnog koeficijenta atenuacije je m^{-1} , ali su u brahiterapiji udaljenosti od interesa najčešće na centimetarskoj skali pa se praktično često izražava u cm^{-1} . Za atenuaciju nije važna vrsta međudjelovanja već samo da se foton nakon međudjelovanja više ne nalazi u početnom snopu. Maseni koeficijent atenuacije μ_m definira se kao omjer linearnog koeficijenta atenuacije i gustoće materijala, a kada želimo razmatrati vjerojatnost međudjelovanja fotona, ovisno o tome događa li se ono s atomima ili elektronima u materijalu, korisno je uvesti atomski i elektronski koeficijent atenuacije.

Atomski koeficijent atenuacije μ_a je omjer masenog koeficijenta atenuacije i broja atoma po jedinici mase materije, a elektronski koeficijent atenuacije μ_e je omjer masenog koeficijenta atenuacije i broja elektrona po jedinici mase materije. Veza između njih dana je sljedećim izrazom [1]:

$$\mu = \rho\mu_m = \frac{\rho N_A}{A} \cdot {}_a\sigma = \frac{\rho N_A Z}{A} \cdot {}_e\sigma \quad (2)$$

pri čemu je ρ gustoća materijala, A molarna masa atoma, Z atomski broj i N_A Avogadrova konstanta ($6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$). Atomski udarni presjek ${}_a\sigma$ opisuje vjerojatnost međudjelovanja kada fotoni međudjeluju s atomima u materijalu i jednak je atomskom koeficijentu atenuacije. Elektronski udarni presjek ${}_e\sigma$ opisuje vjerojatnost međudjelovanja kada fotoni međudjeluju s elektronima u materijalu i jednak je elektronskom koeficijentu atenuacije.

Važna veličina u području medicinske fizike i zaštite od zračenja je debljina polupropuštanja (*engl. half value layer, HVL*) tj. debljina materije nakon koje se intenzitet fotonskog snopa smanji na pola, a definirana je izrazom:

$$HVL = \frac{\ln 2}{\mu} \quad (3)$$

Fotoni su indirektno ionizirajuće zračenje zbog toga što se proces pohranjivanja energije u sredstvu odvija u dva koraka. U prvom koraku fotoni predaju energiju nabijenim česticama, a u drugom koraku nabijene čestice pohranjuju dio dobivene energije u sredstvu putem mekih i tvrdih sudara, a dio mogu izgubiti u radijativnim procesima. Ako je srednja energija prenesena u prvom koraku \overline{E}_{tr} , za koeficijent prijenosa energije možemo pisati:

$$\mu_{tr} = \mu \frac{\overline{E}_{tr}}{h\nu} \quad (4)$$

gdje je $h\nu$ energija upadnog fotona. Ako je srednja energija koju nabijene čestice pohranjuju u sredstvu \overline{E}_{ab} , koeficijent apsorpcije energije je:

$$\mu_{ab} = \mu \frac{\overline{E}_{ab}}{h\nu} \quad (5)$$

Na temelju navedenih izraza možemo definirati udio radijativnih procesa u ukupnom gubitku energije fotona tzv. *g faktor*:

$$g = \frac{\overline{E_{tr}} - \overline{E_{ab}}}{\overline{E_{tr}}} \quad (6)$$

Fotoni, u energijskom rasponu važnom za brahiterapiju od otprilike 20 keV do 1,25 MeV pri prolasku kroz materijal mogu međudjelovati s jako vezanim orbitalnom elektronom tj. cijelim atomom ili slabo vezanim orbitalnim elektronom kojeg smatramo slobodnim. Kao rezultat međudjelovanja foton može biti: potpuno apsorbiran, koherentno raspršen bez gubitka energije ili nekoherentno raspršen s gubitkom energije. Tri međudjelovanja vode do atenuacije fotonskog snopa i potencijalnog pohranjivanja energije u drugom koraku zračenja za energijski raspon fotona brahiterapijskih izvora [1]. To su *fotoelektrični efekt*, koherentno ili *Rayleighovo raspršenje* i nekoherentno ili *Comptonovo raspršenje* [2].

U fotoelektričnom efektu jako vezani orbitalni elektron u potpunosti apsorbira upadni foton i iskorištava dio dobivene energije kako bi savladao energiju vezanja i napustio atom. Preostala energija fotona prelazi u kinetičku energiju oslobođenog elektrona. On se nastavlja gibati u sredstvu i predaje mu energiju u tvrdim i mekim sudarima pri čemu uzrokuje veliki broj sekundarnih ionizacija i pobuđenja. Kako bi do fotoelektričnog efekta moglo doći, energija upadnog fotona mora biti minimalno jednaka energiji vezanja elektrona u atomu. Fotoelektrični efekt je najvjerojatniji za elektrone K ljuske. To je ljuska najbliža atomskoj jezgri i u njoj su elektroni najjače vezani. Energija vezanja raste s povećanjem atomskog broja Z. Oko 80% fotoelektričnih međudjelovanja uključuje elektrone K ljuske i oni su najvažniji za brahiterapijski energijski raspon [2]. Kada energija fotona padne ispod energije vezanja elektrona K ljuske, sljedeća, L ljuska postaje dostupna i tako redom po ljuskama,. U grafovima masenih koeficijenata apsorpcije opaža se niz diskontinuiteta koji odgovaraju energijama vezanja različitih ljuski. Ovo je međudjelovanje moguće samo za vezane elektrone jer bi u protivnom zakoni očuvanja energije i količine gibanja bili narušeni u procesu. Vezanje mora postojati kako bi atom preuzeo razliku količine gibanja. Efekti energije koje atom pritom dobije su zanemarivi s obzirom na njegovu veliku masu [3]. Iz tog je razloga vjerojatnost fotoelektričnog efekta jako mala ukoliko je energija fotona znatno veća od energije vezanja elektrona, pa je efekt dominantan za niskoenergijske fotone kakve emitiraju brahiterapijski

izvori ^{125}I i ^{103}Pd [2]. Niti jedna pojedinačna formula ne opisuje točnu ovisnost atomskog udarnog presjeka tj. vjerojatnosti fotoelektričnog efekta o energiji fotona i atomskom broju Z atoma materijala, ali postoji gruba procjena koja je ipak korisna u razmatranju:

$$a\sigma_{ph} \sim \frac{Z^4}{(h\nu)^3} \quad (7)$$

Možemo zaključiti da je fotoelektrični efekt dominantno međudjelovanje za niskoenergijske fotone u materijalima velikog Z (koji su najčešće uključeni u oklop brahiterapijskog izvora). Nadalje, fotoelektrični efekt za posljedicu ostavlja šupljinu u elektronskom omotaču koja se brzo popunjava s nekim elektronom iz više energijske ljuske i pri tome dolazi do emitiranja karakterističnog x-zračenja. S obzirom na to da x-zračenje spada u ionizirajuće zračenje kakvo se koristi u brahiterapiji, zračenje koje nastane u oklopu izvora treba uračunati u proračune prijenosa energije kod niskoenergijskih fotonskih izvora [1].

Drugo moguće fotonsko međudjelovanje s materijom u području brahiterapije je koherentno ili Rayleighovo raspršenje. Proces se odvija u dva koraka: u prvom vezani elektron apsorbira foton i prelazi u više energijsko stanje, a zatim se u drugom koraku foton reemitira pri čemu se elektron vraća u prvobitno stanje. Rezultat ovog međudjelovanja je foton raspršen u različitom smjeru od upadnog bez gubitka energije. Budući da ne dolazi do prijenosa energije Rayleighovo raspršenje nije relevantno u proračunima apsorpcije energije, ali zbog skretanja putanje fotona sudjeluje u atenuaciji snopa. Atomski udarni presjek opisan je izrazom:

$$a\sigma_{coh} \sim \frac{Z^2}{(h\nu)^2} \quad (8)$$

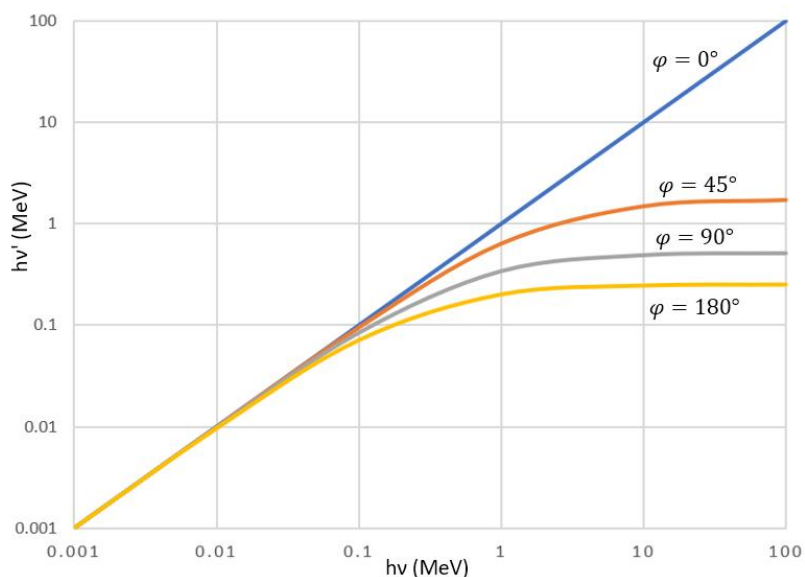
iz čega je vidljivo da je koherentno raspršenje od značaja za niske energije fotona i materijale visokog broja Z , ali znatno manje od fotoelektričnog efekta [2]. U materijalima malog broja Z , kao što je tkivo, Rayleighovo raspršenje ima zanemariv doprinos u odnosu na druga fotonska međudjelovanja osim za vrlo niske energije manje od 10 keV. U ukupnom koeficijentu atenuacije koherentno raspršenje pridonosi s najviše nekoliko posto [3].

Treće važno međudjelovanje fotona s materijom je nekoherentno ili Comptonovo raspršenje u kojem foton međudjeluje sa slabo vezanim orbitalnim elektronom. U procesu se foton rasprši pod nekim kutom u odnosu na upadni smjer gibanja i pritom dio svoje energije

preda elektronu koji potom napušta atom i nastavlja se gibati u sredstvu s određenom kinetičkom energijom. Iako je elektron koji međudjeluje s fotonom u realnosti vezan, u kinematičkim izračunima smatramo ga slobodnim s obzirom na to da je energija vezanja znatno manja od energije upadnog fotona. Prema tome je kinetička energija elektrona nakon međudjelovanja jednaka razlici energije upadnog i raspršenog fotona. Iz zakona očuvanja energije i količine gibanja možemo izvesti izraz koji opisuje odnos valnih duljina fotona prije (λ) i nakon raspršenja (λ'):

$$\lambda - \lambda' = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos\varphi) \quad (9)$$

gdje je φ kut između pravca gibanja upadnog i raspršenog fotona. Iz izraza (9) može se izračunati razlika energije fotona prije i nakon raspršenja s obzirom da za energiju fotona općenito vrijedi izraz $E = \frac{hc}{\lambda} = h\nu$. Za proračune apsorbirane energije u materiji najvažniji su izbijeni elektroni odnosno njihova energija jer oni u tvrdim i mekim sudarima mogu predati energiju materiji. Energija izbačenog elektrona ovisi o energiji upadnog fotona i kutu pod kojim se on rasprši [1].



Slika 2. Ovisnost energije raspršenog fotona o energiji upadnog fotona za različite kutove raspršenja.

Na slici 2. grafički je prikazan odnos energija upadnog i raspršenog fotona za različite kutove raspršenja. Kada se foton rasprši pod kutom od 0° ne dolazi do predaje energije elektronu.

Iznos energije predane elektronu raste s povećanjem kuta raspršenja od 0° do 180° . Iz grafa se isto tako može uočiti da udio energije predan elektronu raste povećanjem energije upadnog fotona. Ukupni udarni presjek Comptonovog raspršenja po elektronu opisan je Klein-Nishininom formulom [3]:

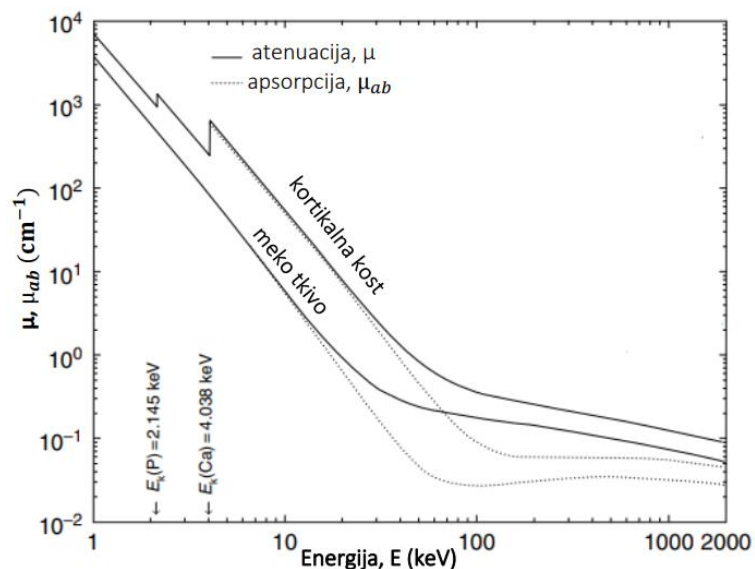
$${}_e\sigma_{KN} = 2\pi r_e^2 \cdot \left(\frac{1 + \alpha}{\alpha^2} \cdot \left[\frac{2(1 + \alpha)}{1 + 2\alpha} - \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{\alpha} \right] + \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{2\alpha} - \frac{1 + 3\alpha}{(1 + 2\alpha)^2} \right) \quad (10)$$

gdje je $\alpha = (h\nu)/(m_e c^2)$. Iz izraza se uočava da se ukupni udarni presjek Comptonovog raspršenja smanjuje s povećanjem energije fotona, ali ne tako snažno kao za fotoelektrični efekt. Ovisnost o materijalu gotovo ne postoji jer je elektron slabo vezan u materijalu i aproksimiramo ga kao slobodnog. Ovisnost atomskog udarnog presjeka o broju Z opisana je izrazom [3]:

$${}_a\sigma_{necoh} = Z \cdot {}_e\sigma_{necoh} = Z \cdot Z^0 \sim Z \quad (11)$$

Zaključno, za male energije fotona Comptonovo raspršenje se događa češće, ali je energija predana elektronu manja dok je kod visokoenergijskih fotona vjerojatnost reakcije manja, ali se predaje veća energija. Nekoherentna raspršenja su relevantna za cijeli energijski spektar brahiterapijskih izvora, ali dominantni su za visokoenergijske izvore jer ih na niskim energijama nadjačava fotoelektrični efekt.

Vjerojatnost nekog međudjelovanja možemo opisati odgovarajućim koeficijentima tog međudjelovanja. Razmotriti ćemo dva koeficijenta koja su važna za opisivanje prijenosa energije i predviđanje apsorbirane doze u materiji: linearni koeficijent atenuacije μ i koeficijent apsorpcije energije μ_{ab} [2]. Na slici 3. je prikazana energijska ovisnost ovih koeficijenata za dva tkiva od radiobiološkog interesa; meko tkivo i kortikalnu kost za raspon energije koji se koristi u brahiterapiji.



Slika 3. Ovisnost linearnog koeficijenta atenuacije, μ i koeficijenta apsorpcije energije, μ_{ab} o energiji upadnih fotona za kortikalnu kost i meko tkivo, prikazana na logaritamskoj skali za obje osi [2].

Ukupni koeficijent atenuacije i apsorpcije uračunava doprinose fotoelektričnog efekta, Rayleighovog i Comptonovog raspršenja. Vidljivo je da atenuacija snopa i udio energije koju foton preda materiji opadaju s porastom energije fotona. Kortikalna kost je primjer materije koja sadrži elemente visokog Z broja (kalcij i fosfor) pa na niskim energijama dominira fotoelektrični efekt koji uzrokuje oštre skokove na grafu tamo gdje se energija fotona poklapa s energijom vezanja elektrona u K ljuski [2]. Meko tkivo je primjer materije s elementima niskog Z broja pa čak i na niskim energijama fotoelektrični efekt nije dominantan već ga zasjenjuje Comptonovo raspršenje. Za visokoenergijske fotone najznačajnije međudjelovanje je Comptonovo raspršenje bilo za materijale visokog ili niskog Z broja. Rayleighovo raspršenje ima najmanji doprinos u ukupnom koeficijentu atenuacije posebno za meko tkivo gdje je njegov doprinos zanemariv u odnosu na ostala međudjelovanja, dok za kortikalnu kost atenuaciji snopa pridonosi s najviše nekoliko posto [1].

Osim tri navedena međudjelovanja za medicinsku fiziku su općenito važna još dva tipa međudjelovanja fotona s materijom: tvorba parova i fotonuklearne reakcije. U procesu tvorbe parova foton međudjeluje s električnim poljem jezgre te se potpuno apsorbira uz nastanak para elektron-pozitron. Tvorba para nije moguća ukoliko energija upadnog fotona nije jednaka ili veća od zbroja energija mirovanja elektrona i pozitrona koji iznosi 1,02 MeV. U energijskom

rasponu fotona koji se koriste za zračenje u brahiterapiji je proizvodnja parova zanemariva, a fotonuklearne reakcije se na ovim energijama ne zbivaju [1].

2.3 Dozimetrijske veličine i jedinice

Dozimetrija zračenja se bavi mjerenjima energije apsorbirane u materiji do koje dolazi zbog međudjelovanja ionizirajućeg zračenja i materije, te fizikalnom interpretacijom dobivenih rezultata [1]. Nedvosmislene i usklađene definicije fizikalnih veličina i jedinica u dozimetriji ključne su za suradnju znanstvenika i zbog toga moraju biti usklađene sa sustavom System International (SI), te preporukama institucija: International Bureau of Weights and Measures (BIPM), International Organization for Standardization (ISO) i International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [2]. Na američkom području koriste se mjerne veličine i jedinice preporučene od strane American Association of Physicist in Medicine (AAPM). 1995. godine je radna grupa broj 43 (*engl. Task group No. 43, TG-43*) AAPM-a objavila preporuke dozimetrijskog formalizma i parametara za intersticijske brahiterapijske postupke. Iako se formalizam prvenstveno odnosio na izvore niske brzine doze, TG-43 formalizam je kasnije korišten i za brahiterapiju velike brzine doze i pulsnu brahiterapiju. Od tada postoje brojna izvješća s ažuriranjem AAPM TG-43 formalizma i danas je on opće poznat i prihvaćen u cijelome svijetu [2]. Zaključno, primjena zračenja u medicini nezamisliva je bez svakodnevnih usklađenih točnih dozimetrijskih mjerenja i proračuna.

Cilj dozimetrijskih mjerenja je određivanje energije koja ostaje u sredstvu nakon međudjelovanja zračenje sa sredstvom jer je ta energija odgovorna za različite učinke u sredstvu koji se pripisuju zračenju. *Apsorbirana doza (D)* ili skraćeno doza je veličina koja opisuje koliko prosječno energije ionizirajuće zračenje preda materiji po jedinici mase te materije:

$$D = \frac{d\overline{E}_{ab}}{dm} \quad (12)$$

Mjerna jedinica za dozu je gray (Gy) pri čemu je 1 Gy=1 J/kg [1]. Kao što je već spomenuto za učinke zračenja nije važno samo koliko energije se preda tkivu već i u kolikom vremenskom intervalu se odvija ta predaja energije. Promjenu doze u jedinici vremena definiramo kao brzinu doze \dot{D} :

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad (13)$$

Mjerna jedinica brzine doze u SI sustavu je Gy/s [1]. Brahiterapijski izvori zračenja ne daju homogenu raspodjelu brzine doze ili doze u svom okruženju već glavni doprinos čini opadanje s kvadratom udaljenosti od izvora. Iz tog se razloga određuje doza u nekoj točki na određenoj udaljenosti od izvora, a krajnji je cilj odrediti raspodjelu doze i brzine doze u okruženju izvora tj. u svim točkama oko izvora [2]. Neki učinci zračenja su proporcionalni dozi, a neki o njoj ovise na složeniji način, no u svakom slučaju doza je iznimno važna veličina [3]. Cilj je uvijek provesti brahiterapijski postupak koji daje raspodjelu doze što približniju onoj koja je preporučena iz radiobiološkog razmatranja tumora i okolnog zdravog tkiva pacijenta kojeg se podvrgava zračenju. Raspodjela doze se u velikom broju primjena ne može direktno mjeriti u tijelu pacijenta, ali postoji niz algoritama računanja raspodjele doze i postupaka optimizacije koji ugrađeni u računalne sustave uz uporabu drugih alata poput različitih prikaza raspodjela doza i histograma volumen-doza omogućavaju dobivanje informacija o raspodjeli doze i olakšavaju kliničku odluku o prihvatljivosti nekog plana zračenja.

Od velike je važnosti jedinstveno definirati i poznavati *jakost izvora* koji se koristi u brahiterapiji jer se u protivnom ne može provesti točan izračun doze i potrebna zaštita od zračenja [2]. U ranoj fazi brahiterapije su se kao izvori koristili samo radij i njegov produkt radon pa se jakost izvora praktično iskazivala u *masi radija u miligramima*. Uvođenjem novih radionuklida, jakost izvora definirana je prema njihovoj *sadržanoj aktivnosti* izraženoj u jedinicama aktivnosti (Ci, Bq). Budući da se u brahiterapiji koriste isključivo zatvoreni izvori, sadržana aktivnost je bila manjkava veličina u praktičnim primjenama jer doza i brzina doze oko izvora ovise o obliku i dimenzijama izvora i njegovom oklopu zbog atenuacije i apsorpcije unutar samog izvora [2]. Iz tog razloga dva izvora iste sadržane aktivnosti različitog dizajna mogu dati značajno različitu raspodjelu doze u okolišu [1]. Kao zamjena za sadržanu aktivnost uvedena je opažena aktivnost A_{app} koja je definirana kao aktivnost hipotetičkog idealnog točkastog izvora bez učinka samoapsorpcije i atenuacije, a koji daje istu brzinu doze na udaljenosti od jednog metra kao i stvarni izvor koji se razmatra [2]. Pri uvođenju novih radionuklida jedno vrijeme se za jakost izvora koristila *ekvivalentna masa radija* kako bi se omogućilo korištenje starih dozimetrijskih sustava i veličina koje su razvijene za vrijeme korištenja radija. U to se vrijeme zračenje često opisivalo ekspozicijom (X) koja je povijesno

gledano najstarija dozimetrijska veličina. Uvedena je za indirektno ionizirajuće zračenje i definira se kao omjer ukupnog naboja iona istog predznaka dQ stvorenih u zraku prolaskom fotona, nakon što se svi oslobođeni elektroni zaustave u masi zraka dm , i te mase:

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (14)$$

i mjerila se u rendgenima ($1 \text{ R} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ C/kg}$) [1]. Masa izvora ekvivalentna masi radija definirana je kao masa radija u miligramima, filtriranog s 0,5 mm platine koji daje istu brzinu ekspozicije kao izvor koji promatramo na istoj udaljenosti od jednog metra u zraku [2]. Opažena aktivnost i ekvivalentna masa radija nisu više preporučene veličine za izražavanje jakosti izvora i ne koriste se u praktičnim primjenama.

ICRU definira referentnu brzinu kerme u zraku (*engl. reference air kerma rate, RAKR*) kao preporučenu specifikaciju jakosti fotonskih brahiterapijskih izvora [2]. *Kerma* je dozimetrijska nestohastička¹ veličina koja se koristi za opis indirektno ionizirajućeg zračenja. Odnosi se na prvi korak u predaji energije i definira se kao srednja (ili očekivana) energija ($\overline{E_{tr}}$) koju indirektno ionizirajuće zračenje tj. fotoni prenesu na direktno ionizirajuće zračenje tj. nabijene čestice (elektrone) po jedinici mase sredstva:

$$K = \frac{d\overline{E_{tr}}}{dm} \quad (15)$$

Mjerna jedinica za kermu je gray (Gy) [1]. S obzirom na to da energija koju dobiju nabijene čestice može biti pohranjena u sredstvu u mekim i tvrdim sudarima, ili može biti iznesena iz promatranog volumena od interesa u radijativnim procesima, kermu možemo podijeliti na sudarnu (K_C) i radijativnu (K_R) komponentu:

$$K = K_C + K_R \quad (16)$$

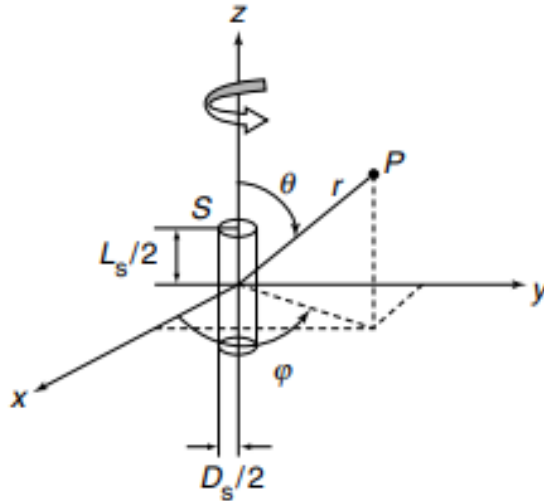
Brzina kerme je omjer infinitezimalne promjene kerme, dK , koja se događa u vremenskom intervalu dt i tog intervala:

¹ Nestohastička veličina je ona za koju se može odrediti vrijednost, dok za stohastičku veličinu možemo samo odrediti kolika je vjerojatnost da poprimi svaku od vrijednosti.

$$\dot{K} = \frac{dK}{dt} \quad (17)$$

SI mjerna jedinica za brzinu kerme je Gy/s [1].

Referentna brzina kerme u zraku (RAKR), $\dot{K}_{\delta,R}$, definirana je kao brzina kerme u zraku zbog doprinosa fotona energije veće od granične vrijednosti energije δ na referentnoj udaljenosti od jednog metra, korigirana za atenuaciju i raspršenje fotona u zraku i za bilo koje potencijalno raspršenje fotona na objektima u blizini kao što su zidovi, podovi i stropovi. SI mjerna jedinica za RAKR je Gy/s, ali se u praksi iz praktičnih razloga češće koriste mGy/h za brahiterapiju male brzine doze i Gy/h za brahiterapiju velike brzine doze. Granična energija fotona δ je definirana tako da iz proračuna isključi fotone niske energije koji bi povećali brzinu kerme, ali zbog svoje male energije oni ne doprinose značajno apsorbiranoj dozi na dubinama u tkivu koje su klinički relevantne tj. na dubinama većim od 1 mm. Fotoni niske energije obično nastaju u metalnoj ovojnici izvora kao rezultat međudjelovanja fotona sa zaštitnom ovojnicom. Vrijednosti granične energije δ ovise o kliničkoj primjeni u kojoj se izvor planira koristiti i obično su 5 keV za niskoenergijske izvore, a 10 keV za visokoenergijske izvore [2]. Izvori koji se koriste u brahiterapiji imaju uglavnom cilindričnu geometriju, ali ih je praktično prikazati u sfernom koordinatnom sustavu. Središte izvora postavlja se u ishodište koordinatnog sustava, a izvor je protegnut duž z osi. U tom slučaju postoji cilindrična simetrija oko z osi i doza i brzina doze u točki P ovise o radijalnoj udaljenosti r od centra izvora i o kutu pod kojim se izvor vidi iz te točke tj. o polarnom kutu Θ [2]. Na slici 4. nalazi se prikaz izvora u sfernom koordinatnom sustavu.



Slika 4. Prikaz cilindričnog izvora u sfernom koordinatnom sustavu, gdje je L_s duljina izvora, a D_s dijametar izvora [2].

Referentna točka za određivanje referentne brzine kerme u zraku nalazi se na radijalnoj udaljenosti od jednog metra od centra izvora na transverzalnoj ravnini koja je okomita na dugu os izvora i dijeli izvor na pola (na slici 4 je to ravnina x-y).

AAPM preporučuje da se jakost fotonskih izvora određuje pomoću jakosti kerme u zraku S_K . Jakost kerme u zraku definirana je kao brzina kerme u zraku zbog doprinosa fotona energije veće od granične energije δ na bilo kojoj udaljenosti d od središta izvora na transverzalnoj ravnini, pomnožena s kvadratom te udaljenosti:

$$S_K = \dot{K}_\delta(d) \cdot d^2 \quad (18)$$

Mjerna jedinica za jakost kerme je $\mu\text{Gy m}^2/\text{h}$ [1], a često se skraćeno označava kao U , gdje je $1U = 1\mu\text{Gy m}^2/\text{h} = 1\text{cGy cm}^2/\text{h}$ [2]. Iako su $\dot{K}_{\delta,R}$ i S_K dimenzionalno različiti njihove brojčane vrijednosti su jednake u okviru dozimetrijske točnosti. Razlog tome je što iako brzinu kerme kod određivanja jakosti izvora možemo mjeriti na bilo kojoj udaljenosti; na kraju da bismo izračunali S_K dobivenu brzinu kerme množimo s kvadratom te udaljenosti pa dobivamo isti iznos.

Svaki put kada u bolnicu dolazi novi brahiterapijski izvor u njegovoj dokumentaciji navedena je specifikacija tog izvora u koju obavezno ulazi jakost izvora izražena kao referentna brzina kerme ili jakosti kerme u zraku. Osim jakosti izvora u specifikaciju izvora spada i točno vrijeme poluraspada $t_{1/2}$ radionuklida i opažena aktivnost izvora. Aktivnost

izvora se smanjuje i dozimetrijske veličine poput RAKR uvijek se moraju točno računati s obzirom na vrijeme i datum provođenja mjerenja ili postupka zračenja [2]. Referentno vrijeme poluraspada za neki radionuklid može se pronaći u literaturi [5-9] i izvorima na internetu [10-14], izražava se u danima d ili godina y , a za pretvorbu iz godina u dane koristi se faktor 365,242198 d/y. Pogrešno vrijeme poluraspada i netočno ažuriranje podataka s obzirom na vrijeme poluraspada bili su najčešći izvor pogrešaka u primjeni brahiterapije u prošlosti [15,16,17]. U specifikaciju izvora ulazi i opažena aktivnost izražena u becquerel-ima (Bq). Iako A_{app} nije preporučena veličina za definiranje jakosti izvora postoje određene potrebe za procjenom opažene aktivnosti zbog zaštite od zračenja i regulatornih protokola (zakonodavstva) s obzirom na to da je ona lakša za interpretaciju od brzine kerme u zraku za osobe koje se ne bave provođenjem brahiterapije [2]. RAKR i opažena aktivnost mogu se povezati relacijom [3]:

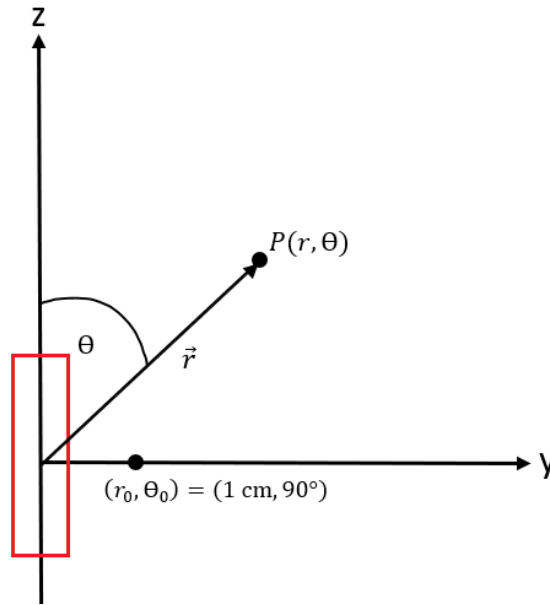
$$\dot{K}_{\delta,R} = \Gamma_{\delta} \cdot \frac{A_{app}}{r_0^2} \quad (19)$$

gdje r_0 referentna udaljenost od 1 m, a Γ_{δ} konstanta brzine kerme izražena u $\text{Gys}^{-1}\text{Bq}^{-1}\text{m}^2$ i karakteristična je za svaki radionuklid [2]. Tijekom godina su objavljene različite vrijednosti konstante brzine kerme za više brahiterapijskih izvora i nije bilo uspjeha u jedinstvenom definiranju i upotrebljavanju konstante [18]. Zbog toga opažena aktivnost nije preporučena za primjenu u praksi jer bi upotreba konstanti iz različitih izvora mogla dovesti do ozbiljnih pogrešaka u liječenju.

Dozimetrija fotonih izvora već se desetljećima temelji na mjerenjima brzine kerme u zraku iako je prema primarnim standardima referentna dozimetrijska veličina apsorbirana doza u vodi. Iako je u praksi provođenje primarnih standarda u smislu brzine apsorbirane doze u vodi ograničeno, ona je važna dozimetrijska veličina u okviru brahiterapije [2]. Općenito se u brahiterapiji razmatra apsorbirana doza u vodi u vodenom mediju tj. uzima se da nije samo točka koju promatramo ispunjena vodom već sav okolni prostor kroz koji zračenje prolazi do bilo koje točke koju promatramo. U preostalom dijelu teksta apsorbirana doza u vodi podrazumijeva okolni vodeni medij. Prema TG-43 formalizmu brzina doze u vodi \dot{D}_w u točki $P(r,\Theta)$ od izvora dana je izrazom:

$$\dot{D}_w(r, \theta) = S_K \cdot \Lambda \cdot \frac{G(r, \theta)}{G(r_0, \theta_0)} \cdot g(r) \cdot F(r, \theta) \quad (20)$$

gdje su r i θ radijalna udaljenost i polarni kut koji određuju točku u kojoj promatramo brzinu doze u vodi, a r_0 i θ_0 radijalna udaljenost i polarni kut koji određuju referentnu točku (slika 5). Prema TG-43 formalizmu referentna točka leži na transverzalnoj osi izvora koja ga dijeli na pola, na udaljenosti 1 cm od centra izvora tj. $(r_0, \theta_0) = (1 \text{ cm}, 90^\circ)$ [2].



Slika 5. Prikaz položaja referentne točke i točke P u odnosu na izvor.

Λ je konstanta brzine doze i definirana je kao omjer brzine apsorbirane doze u vodi u referentnoj točki i jakosti kerme u zraku:

$$\Lambda = \frac{\dot{D}_w(r_0, \theta_0)}{S_K} \quad (21)$$

i izražava se u cm^{-2} . $G(r, \theta)$ je geometrijska funkcija koja daje točniji opis zakona obrnutog kvadrata za realne izvore i ima dimenziju cm^{-2} . Naime za idealne točkaste izvore u vakumu zakon obrnutog kvadrata daje raspodjelu doze koja opada s kvadratom udaljenosti od izvora. Kod realnih izvora postoji konačna dimenzija izvora i prostorna raspodjela radionuklida unutar tog izvora. Da bi se dobio utjecaj zakona obrnutog kvadrata na raspodjelu doze trebalo bi primijeniti zakon za svaku pojedinačnu točku unutar izvora, uzimajući u obzir gustoću radioaktivnosti u toj točki i zatim sumirati rezultat za sve točke izvora. Geometrijska funkcija

je faktor po kojem se zakon obrnutog kvadrata dobiven opisanim procesom razlikuje od onog za idealne točkaste izvore. $G(r_0, \theta_0)$ je geometrijska funkcija u referentnoj točki [2].

Kod realnih izvora konačnih dimenzija dolazi do apsorpcije i atenuacije zračenja unutar samog izvora i oklopa izvora zbog čega se javlja anizotropija raspodjele doze oko izvora. $F(r, \theta)$ je funkcija anizotropije koja opisuje kutnu ovisnost brzine doze za istu radijalnu udaljenost. Dobiva se kao omjer brzine doze na radijalnoj udaljenosti r i kutu θ i brzine doze na istoj radijalnoj udaljenosti i referentnom kutu θ_0 . $g(r)$ je funkcija radijalne doze koja opisuje radijalnu ovisnost brzine doze za referentni polarni kut $\theta_0 = 90^\circ$ tj. duž transverzalne osi. Dobiva se kao omjer brzine doze na radijalnoj udaljenosti r i referentnom polarnom kutu θ_0 i brzine doze na referentnoj radijalnoj udaljenosti r_0 i referentnom kutu θ_0 . Funkcije $g(r)$ i $F(r, \theta)$ su bezdimenzionalne fizikalne veličine.

Analogno s ovim računom brzina apsorbirane doze u vodi može se računati pomoću referentne brzine kerme u zraku:

$$\dot{D}_w(r, \theta) = \dot{K}_{\delta,R} \cdot \Lambda_{r_0} \cdot \frac{G(r, \theta)}{G(r_0, \theta_0)} \cdot g(r) \cdot F(r, \theta) \quad (22)$$

gdje je Λ_{r_0} konstanta brzine doze za referentnu točku i vrijedi [2]:

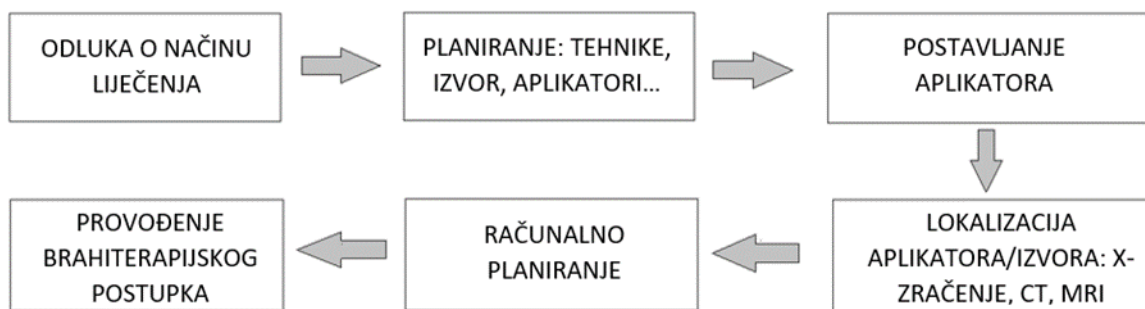
$$\Lambda_{r_0} = \frac{\dot{D}_w(r_0, \theta_0)}{\dot{K}_{\delta,R}} \quad (23)$$

Konstante Λ i Λ_{r_0} uračunavaju učinke geometrije izvora, prostornu raspodjelu radioaktivnosti i samofiltraciju izvora te raspršenje u vodi oko izvora [3].

U kliničkoj praksi se za fotonske izvore najčešće ionizacijskom komorom mjeri referentna brzina kerme u zraku ili jakost kerme u zraku, a zatim se u računalnom programu za izračun i optimizaciju raspodjele doze taj podatak koristi u provođenju optimizacije raspodjele u kojem se traži za koje položaje izvora i vremena zadržavanja izvora u tim položajima je predviđena raspodjela doze najsličnija klinički traženoj raspodjeli u nekom ciljnom volumenu.

2.4 Kliničke primjene

Prvi uspješni brahiterapijski postupak proveden je 1903. godine u Saint Petersburg-u gdje su površinskom brahiterapijom radijem liječena dva pacijenta s rakom kože [2]. Od tog je vremena zahvaljujući razvoju dijagnostičkih slikovnih tehnika, dozimetrije i tehnologije zračenja brahiterapija značajno napredovala [1]. Brahiterapija je primjerena za liječenje lako dostupnih, lokaliziranih, ograničenih i malih tumora. Tijekom godina pokazala se posebno učinkovitom za određene vrste i položaje tumora kao što su rak vrata maternice, dojke, prostate i endometrija tj. maternične sluznice [2]. Manje učestale primjene su kod tumora vrata, glave, kože, jednjaka i bronhi. Osim u liječenju onkoloških pacijenata, brahiterapija se ponekad upotrebljava kako bi se spriječilo sužavanje arterija ili presadaka nakon angioplastike ili ugradnje prenosnica [1]. U kliničkim primjenama se najčešće kombinira s zračenjem vanjskim snopovima (*engl. external beam radiotherapy, EBRT*) i važna je komponenta onkološkog liječenja s obzirom da se primjenjuje kod 10-20% pacijenata koji se podvrgavaju radioterapiji [3]. Provođenje brahiterapije u bolnicama sastoji se od nekoliko usklađenih koraka čija je okvirna shema prikazana na slici 6.



Slika 6. Shema provođenja brahiterapije u bolnicama.

3 Brahiterapija velike brzine doze

Brahiterapija se prema kriteriju brzine doze dijeli na brahiterapiju male brzine doze (*engl. low dose rate, LDR*), srednje brzine doze (*engl. medium dose rate, MDR*) i velike brzine doze (*engl. high dose rate, HDR*). Rasponi brzina za svaku kategoriju prema ICRU klasifikaciji navedeni su u tablici 1.

Tablica 1. ICRU klasifikacija brzina doza [1].

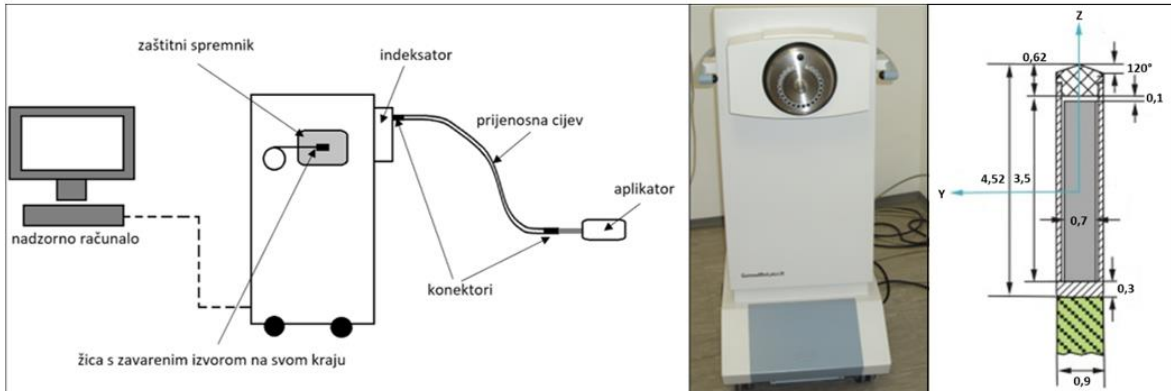
LDR	$0,4 \text{ Gyh}^{-1} - 2 \text{ Gyh}^{-1}$
MDR	$2 \text{ Gyh}^{-1} - 12 \text{ Gyh}^{-1}$
HDR	$> 12 \text{ Gyh}^{-1}$, <i>obično više desetaka Gyh⁻¹</i>

U početcima brahiterapije korišteni su izvori male brzine doze, radij (^{226}Ra) i radon (^{222}Rn), dok u posljednje vrijeme u kliničkoj upotrebi prevladava korištenje izvora velike brzine doze poput kobalta (^{60}Co) i iridija (^{192}Ir) velikih energija fotona uz radionuklide niskih energija fotona poput joda (^{125}I) i paladija ^{103}Pd . Klinička upotreba HDR brahiterapije uključuje prednosti kao što su mogućnost oblikovanja raspodjele doze proizvoljnog oblika, jako dobra prilagođenost raspodjele doze ciljnom volumenu i manje invazivni postupci koji kraće traju. Međutim, korištenje izvora velike aktivnosti (~ 2 Ci za kobalt i ~ 10 Ci za iridij [1]) sa sobom nosi povećanu opasnost od neželjenog izlaganja zračenju [19]. Zbog toga je od iznimne važnosti, uz odgovarajuću opremu i obučeno osoblje, redovno provoditi odgovarajuće postupke osiguranja kvalitete (*engl. quality assurance, QA*) brahiterapije velike brzine doze čiji je sastavni dio i sigurnost u radu s izvorom zračenja i elementi zaštite od ionizirajućeg zračenja.

3.1 Uređaji za provođenje brahiterapije velike brzine doze

Brahiterapija velike brzine doze provodi se uređajem za naknadno uvođenje radioaktivnog izvora (*engl. remote afterloading unit or afterloader, RAL*). To je računalom upravljani sustav koji može poslati izvor velike aktivnosti, učvršćen na dugu čeličnu tanku žicu, iz zaštićenog spremnika kroz prijenosne cijevi u određenu točku u aplikatoru, a zatim povući izvor natrag u spremnik nakon unaprijed određenog vremena zadržavanja izvora u željenoj točki [1].

Nakon odluke o planu liječenja brahiterapijom, u tijelo pacijenta uvodi se jedan ili više aplikatora koji mogu biti različitih oblika i veličina kako bi se što bolje prilagodili položaju i obliku ciljnog volumena. Izbor aplikatora ovisi o sijelu, vrsti tumora, veličini i drugim parametrima. U računalnom sustavu za planiranje postupaka zračenja odnosno određivanje raspodjele doze i optimizacije (*engl. treatment planning system, TPS*), određuje se u kojim točkama u aplikatoru se izvor treba zaustavljati i na koliko dugo vremena, kako bi predviđena raspodjela doze bila najsličnija klinički traženoj raspodjeli doze. Točke u aplikatoru u kojima se izvor zaustavlja nazivaju se *točke zaustavljanja* (*engl. dwell points*), a vrijeme koje izvor provodi u tim točkama naziva se *vrijeme zadržavanja* (*engl. dwell time*). Plan zračenja se prenosi na upravljačko računalo uređaja za naknadno uvođenje izvora koje zatim prema planu izvodi postupak zračenja. Shematski i stvarni prikaz uređaja za naknadno uvođenje izvora velike brzine doze nalazi se na slici 7.



Slika 7. Pojednostavljeni shematski prikaz sustava za naknadno uvođenje izvora, stvarni prikaz uređaja za naknadno uvođenje izvora za brahiterapiju velike brzine doze i shematski prikaz izvora ^{192}Ir .

Glavne komponente sustava čine: *zaštitni spremnik* uređaja za naknadno uvođenje izvora, u kojem se izvor nalazi kada nije u upotrebi, nekoliko *izlaznih kanala* kroz koje izvor može izaći iz spremnika, *prijenosne cijevi* kroz koje izvor putuje iz spremnika do aplikatora i koje se mogu učvrstiti na uređaj za naknadno uvođenje, *minijaturni izvor* (promjer ne prelazi 1 mm) iridija ili kobalta laserski zavaren na žicu koja može prolaziti prijenosnim cijevima bez značajnog trenja, *indeksator* koji usmjerava žicu s izvorom od mjesta izlaska iz spremnika do odabranog izlaznog kanala, *konektori* pomoću kojih se na jedan kraj prijenosne cijevi spaja aplikator, a drugi se povezuje na indeksator, *nadzorno računalo uređaja* koje nadzire ispravan izlazak, zaustavljanje, zadržavanje i povratak izvora u spremnik i *mehanizam za upravljanje izvorom* koji prema uputama nadzornog računala šalje izvor na predviđene točke zaustavljanja. Sigurnost rada s uređajem osiguravaju komponente sigurnosnog sustava u koje spadaju: neovisni rezervni motor za povlačenje izvora u slučaju kvara primarnog motora, dodatna ručna poluga za povlačenje izvora u slučaju izvanrednih okolnosti, mjerni sustav s ugrađenim detektorom zračenja koji registrira povlačenje izvora u spremnik, funkcionalni gumbi za prekid postupka u hitnim slučajevima na kontrolnoj konzoli, unutar i izvan prostorije, priručni uređaj za mjerenje brzine doze u prostoriji i dodatni spremnik za izvor predviđen za hitnu situaciju u kojoj bi izvor ostao zaglavljen u aplikatoru bez mogućnosti povratka u spremnik [3].

3.2 Osiguranje kvalitete brahiterapije velike brzine doze

Dozimetrijska točnost kliničkog postupka brahiterapije velike brzine doze značajno ovisi o odgovarajućim postupcima osiguranja kvalitete. Postupci osiguranja kvalitete brahiterapije

velike brzine doze mogu se podijeliti na provjeru mehaničkih i sigurnosnih značajki sustava te provjeru fizikalnih i dozimetrijskih parametara važnih za provođenje postupka zračenja [20,21].

Opće upute za provjeru *sigurnosnih značajki* uključuju provjeru vizualnog i zvučnog nadzora prostorije, rada ručnog uređaja za mjerenje brzine doze u prostoru, funkcioniranja dugmeta za hitno zaustavljanje postupka zračenja, odgovora sustava na začepljenu ili suženu prijenosnu cijev, provjeru rezultira li nestanak struje povratkom izvora u spremnik i jesu li parametri postupka zračenja i preostala vremena zadržavanja ispravni nakon povratka napajanja. Za svaku od navedenih značajki potrebno je utvrditi detektira li nadzorno računalo odgovarajući uzrok obustave rada [20].

Primarni postupak osiguranja kvalitete *fizikalnih/dozimetrijskih parametara* je provjera odgovara li jakost izvora dana od strane proizvođača jakosti izvora mjerenoj od strane korisnika [1]. Provjera se provodi mjerenjem referentne brzine kerme u zraku kojom ćemo se detaljno baviti u preostalom dijelu rada.

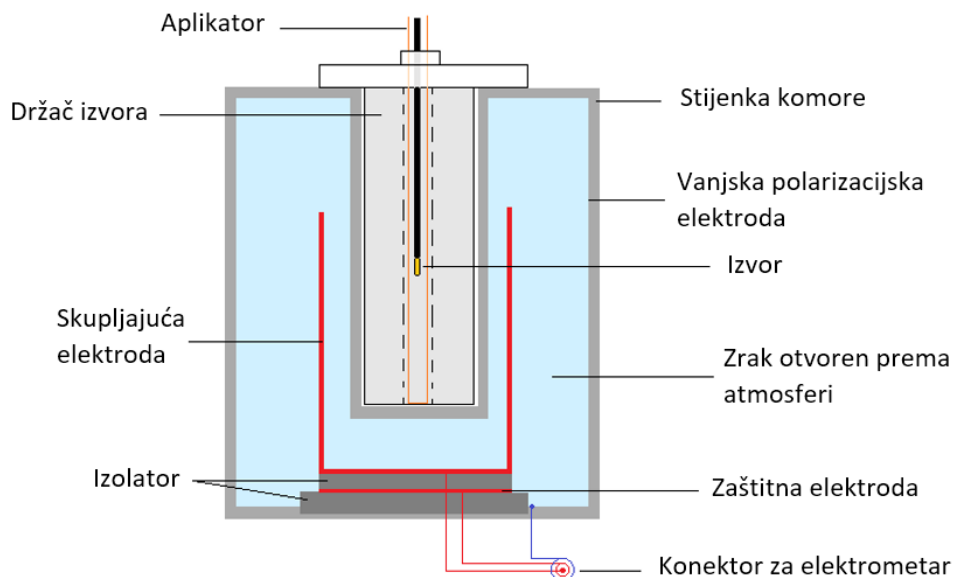
Osim jakosti izvora provjera fizikalnih parametara uključuje provjere točnosti pozicioniranja izvora, duljine prijenosnih cijevi, učinka vremena prijenosa, konzistentnosti i linearnosti mjerenja vremena. Za ispravno liječenje nužno je da se izvor pošalje točno u programiranu točku zadržavanja i dodatno da ta točka odgovara onoj koja je korištena u izradi plana zračenja. Kontrolna jedinica za naknadno uvođenje izvora obično zahtijeva unos udaljenosti duž aplikatora koja odgovara određenoj točki zadržavanja (često prvoj). Udaljenost se može određivati s obzirom na neki dio uređaja ili na fiktivnu točku. Ostale točke zadržavanja biti će relativne udaljenosti s obzirom na ovu apsolutnu udaljenost i stoga je lokalizacija te točke važna. Jedna od metoda za provjeru ispravnog položaja izvora je upotreba posebno dizajniranog ravnala koje zamjenjuje aplikator, a na sebi ima označene udaljenosti. Ono se može motriti kamerom kada „nijemi“ izvor i pravi izvor ulaze u njega te tako opažati da li se zaustavlja na programiranim mjestima i s kolikom točnošću. Provjera duljine prijenosnih cijevi važan je element u cjelokupnoj točnosti pozicioniranja izvora. U nekim sustavima su prijenosne cijevi krute i dovoljno je pregledati ima li na njima oštećenja da bi se ustvrdilo ima li potrebe za provjerom duljine. U drugim sustavima se duljina prijenosnih cijevi može mijenjati kako bi ispravila mala pojedinačna odstupanja. U takvim je sustavima preporučeno

provjeravanje duljine svake prijenosne cijevi pomoću baždarnе žice koje nudi proizvođač. Nadalje, vrijeme koje izvor provede premještajući se između točaka zadržavanja također doprinosi zračenju pacijenta. Iz tog je razloga potrebno provjeravati faktor korekcije vremena prijenosa. Osim toga potrebno je pomoću neovisnog mjerača vremena provjeriti završava li postupak zračenja kada vrijeme trajanja postupka predviđeno planom zračenja istekne. Linearnost mjerenja vremena provjera se programiranjem porasta vremena zadržavanja za aplikator koji se nalazi u blizini ionizacijske komore i praćenjem raste li očitanje ionizacijske komore linearno [20].

Fizikalni parametri i većina komponenti sigurnosnog sustava mogu se testirati različitim metodama. Budući da se metode rada, oprema i instalacija uređaja razlikuju od ustanove do ustanove točna procedura osiguravanja kvalitete treba biti prilagođena pojedinačnom postavu [19,20]. U ovom su radu dane samo smjernice, dok se informacije o tome kako detaljno razraditi proceduru osiguranja kvalitete brahiterapije velike brzine doze mogu pronaći u literaturi [21-25].

3.3 Metode određivanja referentne brzine kerme u zraku

Preporučena metoda mjerenja referentne brzine kerme u zraku je upotreba slijedivo kalibriranog dozimetrijskog sustava temeljenog na ionizacijskoj komori bunarskog tipa (*engl. well-type ionisation chamber*) [1,20,26]. Osnovne komponente sustava čine ionizacijska komora bunarskog tipa, držač izvora i elektrometar. Prikaz poprečnog presjeka generičkog dizajna ionizacijske komore bunarskog tipa dan je na slici 8.



Slika 8. Shematski prikaz poprečnog presjeka ionizacijske komore bunarskog tipa.

Osnovu ionizacijske komore bunarskog tipa čini osjetljivi volumen, ispunjen zrakom, omeđen cilindričnom stijenkom koja je u jednom dijelu oblikovana kao „bunar“ za umetanje i pozicioniranje izvora. U tu se svrhu koristi držać izvora koji omogućuje uspostavu ponovljivog položaja izvora unutar šupljine komore. Komora sadrži tri elektrode. Vanjska polarizacijska elektroda spaja se na izvor napona, a skupljajuća na elektrometar čime se osigurava visoki napon između elektroda. Kada se izvor umetne u bunar komore, fotoni koje on emitira ioniziraju zrak unutar osjetljivog volumena pri čemu nastaju pozitivni ioni i oslobođeni elektroni. Molekule kisika iz osjetljivog volumena uhvate oslobođene elektrone i pri tome postaju negativni ioni koje privlači i sakuplja skupljajuća elektroda. Prikupljeni naboj odnosno nastala struja ionizacije proporcionalni su kermi odnosno brzini kerme u zraku. Naboj ili struja ionizacije mjeri se elektrometrom. Elektrometar je operacijsko pojačalo velike impedancije i povećanja s obzirom da su dobiveni naboji tj. struje u osjetljivom volumenu mali [3]. Uloga direktno uzemljene zaštitne elektrode je da na sebe preuzima nastalu malu struju propuštanja umjesto skupljajuće elektrode čime se sprječava da struja propuštanja uđe u mjereni signal komore. Elektrode su dodatno odvojene visokokvalitetnim izolatorom kako bi se smanjila nastala struja propuštanja. U brahiterapijskoj dozimetriji preporučena je upotreba ionizacijskih komora bunarskog tipa otvorenih prema atmosferi. U zatvorenim komorama pod tlakom većim od atmosferskog može doći do sporog istjecanje plina iz komore što utječe na točnost mjerenih rezultata. Idealna komora ne bi trebala biti osjetljiva na položaj izvora unutar bunara, ali sve

realne komore imaju *točku najvećeg odziva* (*engl. sweet spot*) u kojem je izmjereni signal za isti izvor i iste uvjete najveći. Sva mjerenja trebaju biti provedena tako da se središte izvora nalazi u točki najvećeg odziva komore [3]. Postupak određivanja točke najvećeg odziva komore opisan je u sljedećem poglavlju.

Kako bi dobivena mjerenja bila što točnija osim primjene odgovarajuće opreme važno je da ona bude sljedivo kalibrirana. Lanac kalibracije započinje primarnim standardnim dozimetrijskim laboratorijem (*engl. Primary Standards Dosimetry Laboratory, PSDL*). Oni provode mjerenja s instrumentima primarnog standarda tj. instrumentima najveće mjeriteljske kvalitete koji dopuštaju mjerenje određene fizikalne veličine bez usporedbe s drugim standardima iste veličine. Sekundarni standardni dozimetrijski laboratorij (*engl. Secondary Standards Dosimetry Laboratory, SSDL*) fizikalne veličine mjeri instrumentima s utvrđenom točnošću, preciznosti i dugotrajnom stabilnosti čija se kalibracija može pratiti do PSDL-a za istu fizikalnu veličinu koju mjere. Mjerenja koja provode bolnice ili proizvođači izvora moraju biti provedena opremom koja je redovito kalibrirana u PSDL-u ili SSDL-u. Preporučena je kalibracija opreme svake dvije do tri godine [23,27,28].

Općeniti izraz za izračunavanje RAKR-a iz izmjerenog signala elektrometra, dobivenog upotrebom opisanog dozimetrijskog sustava je [1,2,3,20,26]:

$$\dot{K}_{R,\delta} = N_K \cdot M_{sm,raw} \cdot k_{elec} \cdot k_{Tp} \cdot k_{pol} \cdot k_{appl} \cdot k_s \cdot k_{leak} \cdot k_{sm,sm_0} \quad (24)$$

gdje je $M_{sm,raw}$ nekorigirano (*engl. raw*) očitavanje signala elektrometra spojenog na komoru kada se u komoru stavi izvor modela sm , bez ikakvih uključenih popravki/korekcija. Elektrometar, prema odabranom režimu rada, može mjeriti prikupljeni naboj ili struju ionizacije. Ukoliko se mjeri prikupljeni naboj potrebno ga je podijeliti s vremenom u kojem je on prikupljan tj. u tom slučaju u izraz za računanje RAKR treba uvrstiti $M_{sm,raw}/t$ umjesto $M_{sm,raw}$.

N_K je kalibracijski koeficijent dozimetrijskog sustava u okviru referentne brzine kerme u zraku dobiven mjerenjem u referentnim uvjetima u standardom laboratoriju. Kalibracija se provodi u dva koraka. Prvo se odredi RAKR određenog modela izvora s opremom standardnog laboratorija. Zatim se pomoću opreme koja je donesena na kalibraciju provodi mjerenje s tim istim modelom izvora u istim uvjetima koje definiramo kao referentne uvjete. Kalibracijski

koeficijent dozimetrijskog sustava dobiva se kao omjer RAKR dobivene mjerenjem s opremom standardnog laboratorija i signala dobivenog mjerenjem s opremom donesenom na kalibraciju. Ionizacijska komora bunarskog tipa i elektrometar mogu se kalibrirati zajedno kao sustav i u tom slučaju N_K uključuje korekciju oba uređaja. Ukoliko se zasebno kalibrira samo ionizacijska komora N_K se odnosi samo na nju i tada u konačan izračun za RAKR treba uključiti i *kalibracijski koeficijent elektrometra* k_{elec} . Važno je naglasiti da u kalibraciju ionizacijske komore ulazi i držač izvora zbog čega se mjerenja uvijek trebaju provoditi s odgovarajućim držačem kojeg je proizvođač izradio za određeni model izvora i ionizacijske komore. Zamjena držača izvora može dovesti do upotrebe pogrešnog kalibracijskog koeficijenta [1,20,26].

Ukoliko se mjerenje RAKR-a provodi s istim modelom izvora i u referentnim uvjetima kalibracije u izračun RAKR-a je dovoljno uključiti samo kalibracijski koeficijent dozimetrijskog sustava. Promjena modela izvora ili utjecajnih uvjeta u kojim se mjerenje provodi zahtjeva dodatne korekcije. Model izvora jednog radionuklida i oklopa može izazvati različit odziv ionizacijske komore od drugog izvora iste jakosti, ali različitog oklopa čak i ako je radionuklid isti [29-31]. Očekivane su veće razlike u odzivu ukoliko je i radionuklid različit. Iz tog je razloga potrebno uvesti *korekcijski faktor modela izvora* (engl. *source model correction factor*) k_{sm,sm_0} ukoliko se model izvora s kojim se izvodi mjerenje razlikuje od modela izvora korištenog u kalibraciji opreme. k_{sm,sm_0} se uzima kao jedan ukoliko se koristi isti model izvora ili ukoliko je radionuklid isti, a nema dostupnih konsenzusnih podataka o razlici modela. Preporučeno je da se kalibracija komore provodi s istim modelom izvora koji se koristi u kliničkim upotrebama.

Tlak i temperatura zraka odnosno gustoća zraka koja je njima određena spadaju u utjecajne uvjete mjerenja za ionizacijske komore otvorene prema atmosferi. Iz tog je razloga u izračun RAKR-a potrebno uključiti *faktor korekcije gustoće zraka* k_{Tp} ukoliko se tlak i temperatura zraka pri mjerenju razlikuju od referentnih. Vrijedi [1,20]:

$$k_{Tp} = \frac{273,15 + T}{273,15 + T_0} \cdot \frac{p_0}{p} \quad (25)$$

Gdje su T_0 i p_0 referentna temperatura (20^0 C) i tlak (1013,25 hPa), a T i p temperatura i tlak pri provođenju mjerenja. Temperaturu je najčešće nemoguće mjeriti direktno unutar ionizacijske komore, već se ona mjeri u okolnom zraku u neposrednoj blizini komore. Budući da se termodinamička ravnoteža između opreme i okoliša sporo uspostavlja, opremu je potrebno ostaviti u prostoriji za provođenje mjerenja dan ranije kako bi izmjerena temperatura zraka bila što je moguće bliža temperaturi unutar komore. U prostoriji treba uspostaviti uvjete u kojima nema nagle promjene temperature. Tlak zraka dovoljno je mjeriti barometrom koji je relativno blizu komore i na otprilike istoj visini. Osim gustoće zraka na odziv ionizacijske komore otvorene prema atmosferi može utjecati i relativna vlažnost zraka (*engl. relative humidity*, RH). Općenito nije potrebna korekcija RH već je samo potrebno ustvrditi da izmjerena vrijednost leži unutar prihvatljivih granica od 20% do 70% RH [32].

Faktor korekcije polariteta k_{pol} korigira učinak polarizacije napona primijenjenog na komori ukoliko se polaritet razlikuje od onog primijenjenog pri provođenju kalibracije. Standardna praksa u PSDL-ovima je kalibracija ionizacijskih komora bunarskog tipa na jednom polaritetu. Stoga nije potrebna korekcija polariteta u SSDL-u ili kliničkoj postavi sve dok se primjenjuje isti polaritet. Ukoliko elektrometar dozvoljava promjenu polariteta, a korisnik želi odrediti k_{pol} treba provesti mjerenja koristeći dva suprotna polariteta za ista vremena mjerenja (najmanje 60 sekundi). Za izračun k_{pol} koristi se izraz:

$$k_{pol} = \frac{|M_+| + |M_-|}{2|M|} \quad (26)$$

gdje su M_+ (npr. +300 V na središnjoj elektrodi-signal M_+) i M_- očitavanja elektrometra dobivena pri pozitivnom i negativnom polaritetu, a M očitavanje elektrometra s polaritetom koji se koristi pri određivanju RAKR [3,33].

Korekcijski faktor aplikatora k_{appl} računa atenuaciju u stijenki aplikatora koji se rabi za umetanje izvora unutar ionizacijske komore bunarskog tipa. Potrebno ga je računati samo ako se aplikator korišten u mjerenju razlikuje od onog koji je korišten pri kalibraciji [3].

Korekcijski faktor rekombinacije k_s ispravlja gubitke sakupljenog naboja zbog rekombinacije. Može se odrediti tehnikom dva napona iz izraza [1,18,34]:

$$k_s = \left(\frac{4}{3} - \frac{M_1}{3M_2} \right)^{-1} \quad (27)$$

gdje je M_1 očitavanje elektrometra pri standardnom radnom naponu ionizacijske komore bunarskog tipa V_1 , a M_2 očitavanje elektrometra pri naponu $V_2 = V_1/2$.

Korekcijski faktor struje propuštanja k_{leak} uklanja struju propuštanja iz izmjerenog signala. Propuštanje je definirano kao signal izmjeren u ionizacijskoj komori u odsutnosti izvora. Može se provjeriti mjerenjem signala elektrometra, spojenog na komoru bez izvora, nakon primjene odgovarajućeg polarizacijskog napona. U SSDL-u faktor struje propuštanja je uvijek potrebno uvrstiti u izračun RAKR-a dok se u bolnici on može zanemariti ukoliko struja propuštanja čini manje od 0,1 % udjela u ukupnom očitanom signalu elektrometra [27].

Zaključno, svako određivanje RAKR pomoću kalibriranog dozimetrijskog sustava temeljenog na ionizacijskoj komori bunarskog tipa može uključivati primjenu više ili manje korekcija izmjerenog signala, ovisno o tome u kojim se uvjetima mjerenje provodi. Za svako je mjerenje neophodno ustvrditi, prema navedenim uputama, koje korekcije je potrebno koristiti, točno ih izračunati i zatim primijeniti u konačni izračun RAKR.

Provjera jakosti izvora komponenta je svakog dobro osmišljenog QA bolničkog programa [20]. Provjera se temelji na usporedbi RAKR-a izvora izmjerenog od strane proizvođača i RAKR-a izmjerenog u bolnici od strane medicinskog fizičara. Budući da se jakost izvora mijenja s vremenom zbog radioaktivnog raspada, potrebno je povezati izmjereni RAKR u dva različita trenutka mjerenja. Trenutak mjerenja proizvođača definirati ćemo kao referentno vrijeme t_{ref} , a trenutak mjerenja u bolnici kao trenutak mjerenja t_{meas} . U tu svrhu uvodi se *faktor korekcije raspada* koji se definira kao [27]:

$$k_{dec} = e^{-\frac{(t_{meas}-t_{ref}) \cdot \ln(2)}{t_1}} \quad (28)$$

Tada je RAKR prema podacima proizvođača (man), a u vrijeme provođenja mjerenja u bolnici dan izrazom:

$$\dot{K}_{R,\delta;man}(t_{meas}) = \dot{K}_{R,\delta;man}(t_{ref}) \cdot k_{dec} \quad (29)$$

i uspoređuje se s RAKR-om dobivenim neovisnim mjerenjem u bolnici (*hosp*), prema izrazu:

$$\Delta(\%) = \frac{\dot{K}_{R,\delta;man}(t_{meas}) - \dot{K}_{R,\delta;hosp}(t_{meas})}{\dot{K}_{R,\delta;man}(t_{meas})} \cdot 100\% \quad (30)$$

Preporuka je da odstupanje bude unutar 3%, a toleriraju se odstupanja do 5%. Svako odstupanje veće od 3% treba dodatno istražiti, a ukoliko se utvrdi odstupanje veće od 5% izvor se ne smije klinički upotrebljavati [27].

Da bi se dodatno osigurala kvaliteta mjerenja potrebno je provjeravati konstantnost odziva ionizacijske komore bunarskog tipa između kalibracija. Stabilnost odziva daje osiguranje da sustav ispravno radi i da su mjerenja u skladu s onim dobivenim u vrijeme njegove kalibracije. Odziv ionizacijske komore može se provjeravati pomoću; druge ionizacijske komore bunarskog tipa, zračenjem komore u vanjskom snopu linearnog akceleratora ili ^{60}Co teleterapijske jedinice i uporabom izvora velikog vremena poluraspada, najčešće ^{137}Cs [1].

Svaka se metoda temelji na provođenju referentnog mjerenja kada komora stigne s kalibracije. Zatim se u redovnim vremenskim intervalima provode mjerenja u kojem se ponavljaju svi referentni uvjeti zračenja koje je moguće ponoviti, kao što su na primjer vrijeme zračenja i položaj komore i izvora zračenja. Za one uvjete čije se ponavljanje ne može postići kao što su na primjer često temperatura i tlak zraka potrebno je odrediti korekcijske faktore s obzirom na referentno mjerenje. U slučaju korištenja radioaktivnog izvora potrebno je uračunati i faktor korekcije raspada izvora. Provjera konstantnosti vrši se usporedbom korigiranog signala trenutnog mjerenja s referentnim signalom mjerenja. Svako odstupanja signala veće od 0,5% trebalo bi se ispitati [20,35,36]. U Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu se odziv ionizacijske komore bunarskog tipa provjerava izvorom ^{137}Cs i metoda provjere biti će detaljnije opisana u sljedećem poglavlju. Detaljniji opisi ostalih metoda mogu se pronaći u literaturi [2,18].

Osim opisane preporučene metode određivanja jakosti izvora, pomoću ionizacijske komore bunarskog tipa, u prošlosti su se rabile i metode s cilindričnom ionizacijskom komorom i komorom u plastičnom fantomu čiji se opisi mogu pronaći u literaturi [2,20].

3.4 Ocjena nepouzdanosti mjerene referentne brzine kerme u zraku

Općenito se teži da svako provedeno mjerenje bude što preciznije i točnije, a u dozimetrijskim mjerenjima u brahiterapiji to je od velike važnosti. Preciznost mjerenja govori o stupnju ponovljivosti izmjerene veličine kada se ona mjeri više puta. Točnost govori o tome koliko je izmjerena vrijednost bliska (konvencionalnoj) stvarnoj vrijednosti veličine koju mjerimo. Niti jedno mjerenje nije apsolutno točno jer je svako popraćeno većim ili manjim pogreškama². Pravu vrijednost neke veličine nikad ne možemo saznati, ali ono što možemo saznati je interval unutar kojeg se s velikom vjerojatnošću nalazi prava vrijednost mjerene veličine. Taj interval izražava se pomoću *mjerne nepouzdanosti*. Razlikujemo dvije komponente mjerne nepouzdanosti: nepouzdanost tipa A (*engl. standard uncertainty, type A*) i nepouzdanost tipa B (*engl. standard uncertainty, type B*). Pregled formalizma računanja nepouzdanosti koji je upotrijebljen u ovom radu se nalazi u Dodatku A.

Kod ocjene nepouzdanosti mjenenog RAKR potrebno je procijeniti sve nepouzdanosti tipa A i tipa B koje se pojavljuju u izrazu za RAKR (jednadžba 24). Neke od nepouzdanosti biti će potrebno samostalno izračunati i/ili procijeniti dok se neke, kao što je nepouzdanost kalibracijskog koeficijenta, mogu pronaći u certifikatu opreme koja se koristi. Kada se procijene sve pojedinačne nepouzdanosti potrebno ih je kombinirati prema izrazu za dobivanje složene mjerne nepouzdanosti (Dodatak A). Ukoliko se navodi proširena nepouzdanost nužno je uz nju navesti odgovarajući k-faktor (faktor pokrivenosti) ili nivo pouzdanosti [26].

4 Materijali i metode

U ovom radu retrospektivno je analiziran veći skup mjerenja referentne brzine kerme u zraku ¹⁹²Ir, prikupljen redovitim provođenjem mjerenja u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, u periodu od oko 20 godina. Mjerenja su provedena dozimetrijskim sustavom temeljenim na ionizacijskoj komori bunarskog tipa. U radu je opisan postupak provođenja mjerenja RAKR ¹⁹²Ir zajedno sa svim potrebnim provjerama dozimetrijskog sustava. Nakon svakog provedenog mjerenja u bolnici, mjereni RAKR ¹⁹²Ir uspoređen je s RAKR navedenim na proizvođačkom certifikatu izvora i utvrđeno je njihovo

² Pogreška je svako odstupanje mjerene od prave vrijednosti

relativno odstupanje. U radu je statistički analiziran skup odstupanja utvrđenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice.

U mjerenjima tijekom 20-tak godina upotrijebljena su dva uređaja za naknadno uvođenje brahiterapijskog izvora velike brzine doze: Gammamed 12i i Gammamed plus iX, dvije ionizacijske komore bunarskog tipa, obje HDR 1000 Plus (Standard Imaging) i elektrometar CDX-2000B (Standard Imaging). Radioaktivni izvori ^{192}Ir za dva navedena uređaja se malo razlikuju po svojim dimenzijama, za Gammameda 12i to je bio izvor dimenzija kapsule: dijametar 1,1 mm, duljina 5,1 mm; radioaktivni izvor: dijametar 0,6 mm, duljina 3,5 mm. Za Gammamed plus iX dimenzije izvora su kapsula: dijametar 0,9 mm, duljina 4,52 mm, radioaktivni izvor: dijametar 0,7 mm, duljina 3,5 mm.

4.1 Određivanje točke najvećeg odziva ionizacijske komore

Sve realne ionizacijske komore bunarskog tipa imaju točku najvećeg odziva (*engl. sweet spot*) za koje je dobiveni signal mjerenja, za isti izvor i iste uvijete mjerenja, najveći. U prošlosti je tretirana kao točka, a od nedavno je predloženo da se duljina najvećeg odziva (*engl. length of the sweet spot*) definira za jedan izvor kao puna širina na na 95% najvećeg zabilježenog signala komore. Preporuča se da ona mora biti što veća, uz najmanju sugeriranu duljinu od 30 mm ili duljinu veću od najveće dimenzije izvora koji se mjeri [37].

Kako bi mjerenja provedena komorom bila što točnija i međusobno usporediva potrebno je da se središte izvora uvijek nalazi u točki najvećeg odziva komore i da se duljina izvora nalazi unutar područja najvećeg odziva. Točka najvećeg odziva odgovara točki kalibracije komore u kojoj se nalazi središte izvora tijekom kalibracije komore i navedena je u kalibracijskom certifikatu komore.

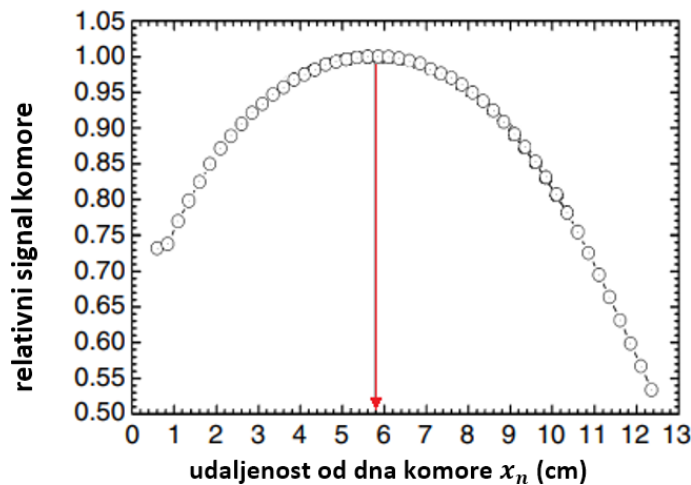
Točka najvećeg odziva određuje se vertikalnim pomicanjem izvora, kroz niz točaka zadržavanja, od dna prema vrhu komore uz bilježenje sakupljenog naboja ili struje ionizacije za svaku točku zadržavanja. Prije početka mjerenja potrebno je definirati referentni sustav prema kojem se opisuje položaj pojedine točke. Referentna točka je najčešće dno ionizacijske komore i tada se položaj svake točke definira kao relativna udaljenost od dna komore. Ako su u točkama x_n s obzirom na dno komore, izmjerene odgovarajuće struje $I(x)$, a podatci prilagođeni kvadratnom polinomnom jednadžbom:

$$I(x) = ax^2 + bx + c \quad (31)$$

točka najvećeg odziva x_{max} može se izračunati prema izrazu:

$$x_{max} = \frac{-b}{2a} \quad (32)$$

U drugoj metodi određivanja točke najvećeg odziva, signali izmjereni u svim točkama normiraju se s obzirom na maksimalni signal i ucrtavaju u graf u ovisnosti o točki zadržavanja [3]. Primjer jednog takvog grafa prikazan je na slici 9.



Slika 9. Prikaz krivulje relativnog odziva komore u odnosu na točku zadržavanja izvora, gdje je $x_n = 0$ cm dno komore. Točka najvećeg odziva ove komore nalazi se na udaljenosti 5,8 cm od dna komore [2].

Pri svakoj kalibraciji KBC-ove ionizacijske komore bunarskog tipa u SSDL-u, određena je točka najvećeg odziva, a samostalna provjera preporučena je prije svakog mjerenja RAKR u kliničkim uvjetima [37].

4.2 Konstantnost odziva ionizacijske komore

Kalibracija ionizacijske komore bunarskog tipa preporučena je svake 2 do 3 godine, a između dvije kalibracije potrebno je redovito provoditi provjere konstantnosti odziva komore. Provjeru je preporučeno provoditi najmanje 4 puta godišnje i nakon svake zamjene izvora. Budući da se izvor ^{192}Ir u KBC Sestre milosrdnice mijenja svaka 3 do 4 mjeseca, provjera konstantnosti komore provodi se nakon svake zamjene izvora, a prije određivanja RAKR izvora. Provjera se provodi pomoću izvora ^{137}Cs nominalne aktivnosti 3,7 GBq prikazanog na slici 10.



Slika 10. Izvor ^{137}Cs koji se koristi za provjeru konstantnosti odziva komore. Dimenzije izvora su: aktivna duljina 1,5 mm, ukupna duljina 8 mm, promjer 3,2 mm [27].

Nakon kalibracije ionizacijske komore određuje se referentno očitavanje naboja $Q_R(t_{ref})$ za zadržavanje izvora ^{137}Cs u komori u trajanju od 60 sekundi pri referentnim uvjetima T_0 i p_0 . Prije svakog određivanja RAKR ^{192}Ir , odstupanje izmjenjenog odziva komore za ^{137}Cs u odnosu na referentni odziv određuje se prema izrazu:

$$\text{Odstupanje (\%)} = \frac{Q(t_{meas}) - Q_R(t_{meas})}{Q_R(t_{meas})} \quad (33)$$

Gdje je $Q(t_{meas})$ korigirani sakupljeni naboj u trenutku mjerenja, a $Q_R(t_{meas})$ referentni sakupljeni naboj, korigiran za raspad do trenutka mjerenja. $Q_R(t_{meas})$ se za bilo koji trenutak mjerenja može izračunati prema izrazu [27]:

$$Q_R(t_{meas}) = Q_R(t_{ref}) \cdot e^{\frac{-\ln(2)}{t_{1/2}} \cdot (t_{meas} - t_{ref})} \quad (34)$$

gdje je $t_{1/2}$ vrijeme poluraspada cezija i iznosi 30,17 godina. Za određivanje $Q(t_{meas})$ potrebno je provesti najmanje 5 mjerenja sakupljenog naboja u 60 sekundi pri zadržavanju izvora cezija u posebnom držaču za takav izvor. Držač omogućuje ponovljivost položaja izvora unutar ionizacijske komore. Srednju vrijednost očitavanja potrebno je korigirati za izmjereni tlak i temperaturu:

$$Q(t_{meas}) = \bar{Q} \cdot k_{TP} = \bar{Q} \cdot \frac{(273,15 + t)}{(273,15 + T_0)} \cdot \frac{p_0}{p} \quad (35)$$

Ako se utvrdi odstupanje do 0,5% može se nastaviti s mjerenjem RAKR iridija, a ukoliko je odstupanje veće od 0,5% potrebno je dodatno ispitivanje odziva komore. Pri provjeri konstantnosti komore, izvor ^{137}Cs ručno se uvodi u komoru i obavezno je korištenje zaštitne opreme poput olovnog L bloka (slika 11), zaštitnih rukavica i hvataljki.



Slika 11. Ionizacijska komora iza zaštitnog olovnog L bloka [27].

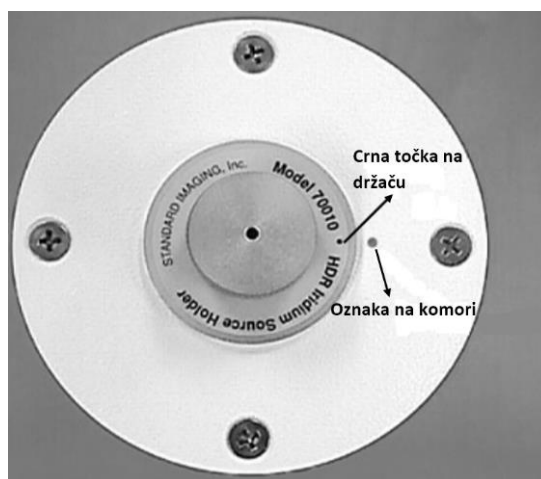
4.3 Određivanje referentne brzine kerme izvora zračenja Ir-192

Mjerenje RAKR odnosno provjera jakosti izvora ^{192}Ir provodi se nakon svake zamjene izvora. Prije provođenja mjerenja potrebno je pripremiti ionizacijsku komoru i elektrometar za mjerenje. Ionizacijsku komoru, bez izvora, potrebno je postaviti u prostoriju u kojoj će se obavljati mjerenje najmanje pola sata prije početka mjerenja kako bi se postigla toplinska ravnoteža s okolinom. Mjesto postavljanja treba biti udaljeno najmanje 1 m od poda i zidova kako bi se postiglo minimalno raspršenje zračenja pri mjerenju. Elektrometar prije spajanja na komoru treba biti uključen najmanje 10 minuta kako bi se stabilizirao. Nakon stabilizacije elektrometra potrebno je izmjeriti struju propuštanja bez spojene komore. Potom se elektrometar spaja na komoru i postepeno podiže napon na +300 V. Nakon što se sustav stabilizira ponovno se mjeri struja propuštanja. Granice dozvoljene struje propuštanja dane su u proizvođačkim certifikatima uređaja.



Slika 12. Postavljanje ionizacijske komore bunarskog tipa u položaj za mjerenje RAKR ^{192}Ir [27].

Nakon pripreme dozimetrijskog sustava započinje se s provođenjem mjerenja RAKR ^{192}Ir . U držač izvora potrebno je postaviti aplikator, obično plastičnu ili metalnu iglu, te ga zatim umetnuti i poravnati unutar ionizacijske komore. Kako bi se osigurala ponovljivost položaja izvora unutar komore, na držaču i komori crnim točkama označeni su položaji koji se trebaju poklopiti pri umetanju držača u komoru.



Slika 13. Prikaz poravnatog držača izvora unutar ionizacijske komore bunarskog tipa.

Na aplikator se spaja prijenosna cijev uređaja za naknadno uvođenje izvora, a na elektrometru izabire mjerenje naboja u trajanju od 60 sekundi. Uređaj za naknadno uvođenje

izvora programira se tako da on šalje izvor u točku najvećeg odziva komore. Mjerenje sakupljenog naboja u 60 sekundi obavlja se najmanje 5 puta, a rezultati se zapisuju s najmanje 4 značajne decimale. Opisano mjerenje se ponavlja za ukupno tri umetanja izvora u ionizacijsku komoru. Uzastopna mjerenja ne bi smjela pokazivati tendenciju rasta ili pada jer ona ukazuje na to da se sustav još nije stabilizirao. U tom slučaju treba pričekati s provođenjem mjerenja dok se sustav ne stabilizira. Pri završetku mjerenja potrebno je očitati tlak i temperaturu zraka u blizini ionizacijske komore.

Iz dobivenih mjerenja, RAKR ^{192}Ir se računa prema sljedećem izrazu:

$$\dot{K}_{R,\delta} = N_K \cdot \frac{M_{raw}}{t} \cdot k_{elec} \cdot k_{Tp} \cdot k_{appl} \cdot k_s \quad (36)$$

Gdje je M_{raw} srednja vrijednost očitano g naboja za sva 3 seta od 5 mjerenja, a t vrijeme od 60 sekundi tijekom kojeg je naboj skupljan. Kalibracijski koeficijenti komore i elektrometra prepisuju se s kalibracijskih certifikata uređaja. Korekcija gustoće zraka izračuna se prema jednadžbi (25), a korekcija rekombinacije prema jednadžbi (27) pri naponima $V_1 = 300 \text{ V}$ i $V_2 = 150 \text{ V}$. Pri upotrebi metalne igle k_{appl} iznosi 1,009, a pri upotrebi plastične igle 1. Korekcijski faktori koji se pojavljuju u izrazu (24), a ne pojavljuju u izrazu (36) isključeni su iz izračuna jer su utjecajni uvjeti mjerenja, koje ti faktori korekcije ispravljaju, jednaki referentnim uvjetima u kojima se provodi kalibracija ionizacijske komore. Nakon određivanja RAKR ^{192}Ir određuje se relativno odstupanje s obzirom na vrijednost s proizvođačkog certifikata izvora prema izrazu:

$$\Delta(\%) = \frac{\dot{K}_{R,\delta;man}(t_{ref}) \cdot k_{dec} - \dot{K}_{R,\delta;hosp}(t_{meas})}{\dot{K}_{R,\delta;man}(t_{ref}) \cdot k_{dec}} \cdot 100\% \quad (37)$$

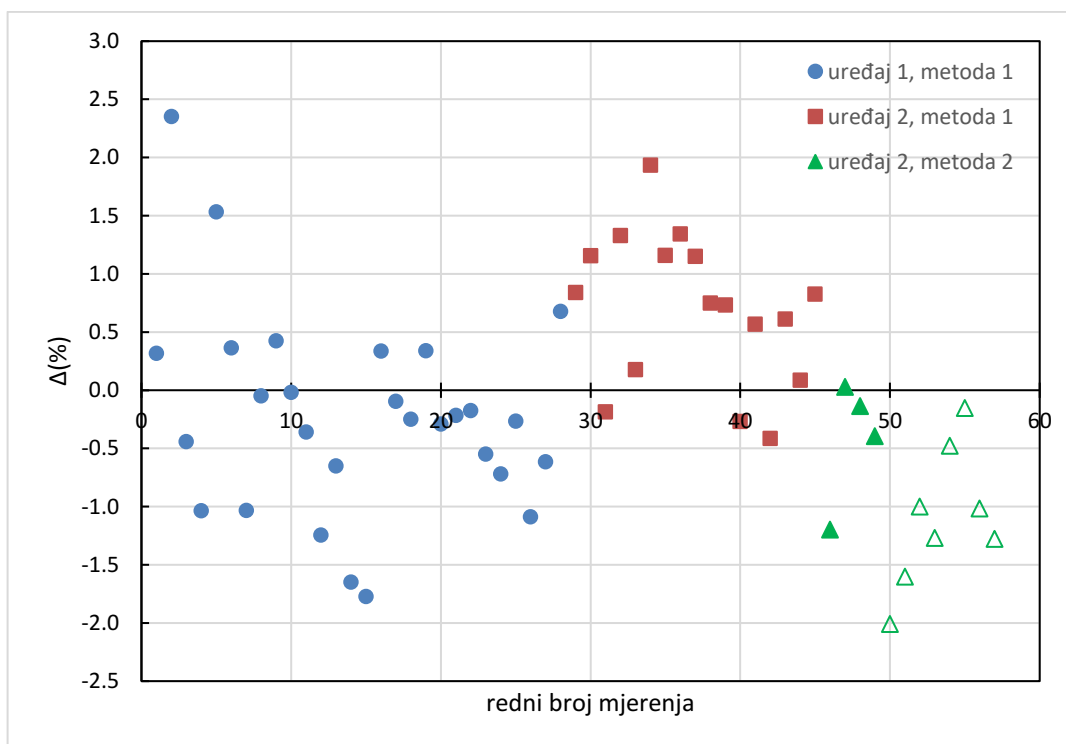
4.4 Obrada mjerenih podataka

U radu je retrospektivno analizirano odstupanje između mjerene RAKR brahiterapijskog izvora velike brzine doze, ^{192}Ir , i RAKR istog izvora navedene u proizvođačkom certifikatu, za 57 provedenih mjerenja u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice. Rezultati mjerenja su uspoređeni s dostupnim rezultatima iz literature, a načinjena je i statistička analiza dobivenih rezultata srednjih odstupanja po grupama formiranim na temelju vrste izvora, protokola mjerenja i upotrijebljene ionizacijske komore. Dodatno je

provedena ocjena nepouzdanosti s kojom se veličina RAKR može odrediti u uvjetima kliničkog rada u bolnici.

5 Rezultati i rasprava

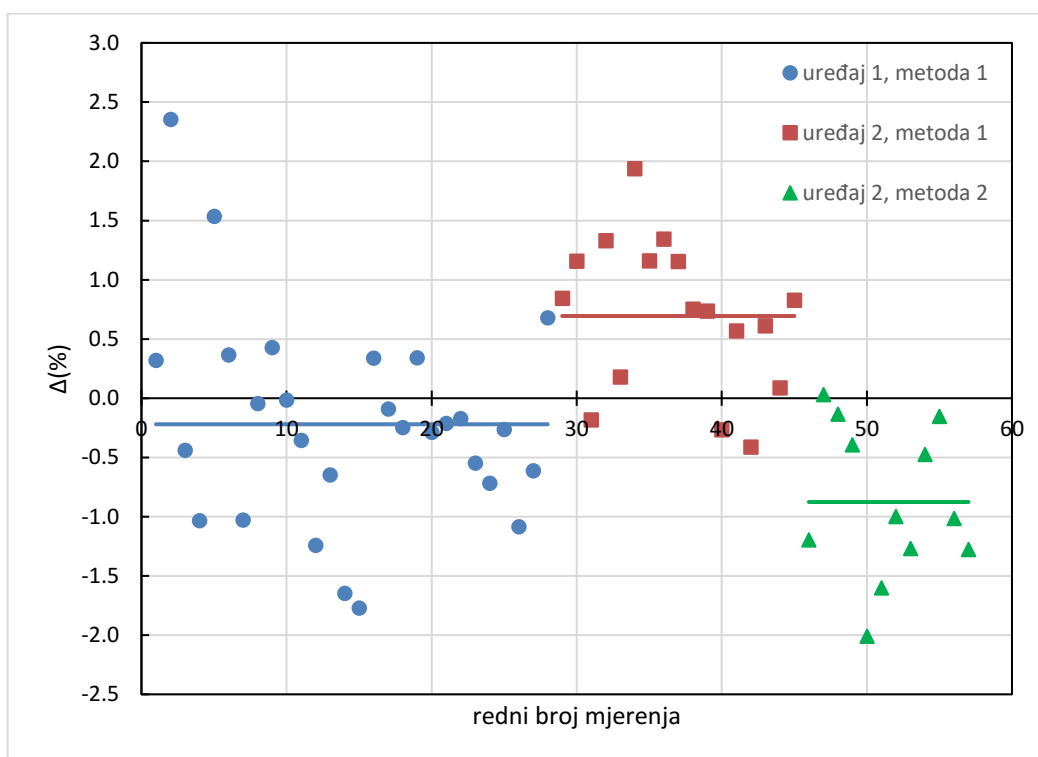
Rezultati odstupanja mjerene RAKR izvora, ^{192}Ir , velike brzine doze u odnosu na RAKR istog izvora, navedene u proizvođačkom certifikatu izvora, izračunati prema relaciji (37) za $n=57$ provedenih mjerenja prikazani su na grafu (Slika 14). Raspon odstupanja je 4,4% (-2,4% do 2,0%), a srednja vrijednost svih odstupanja je -0,09% uz standardnu devijaciju od 0,95%.



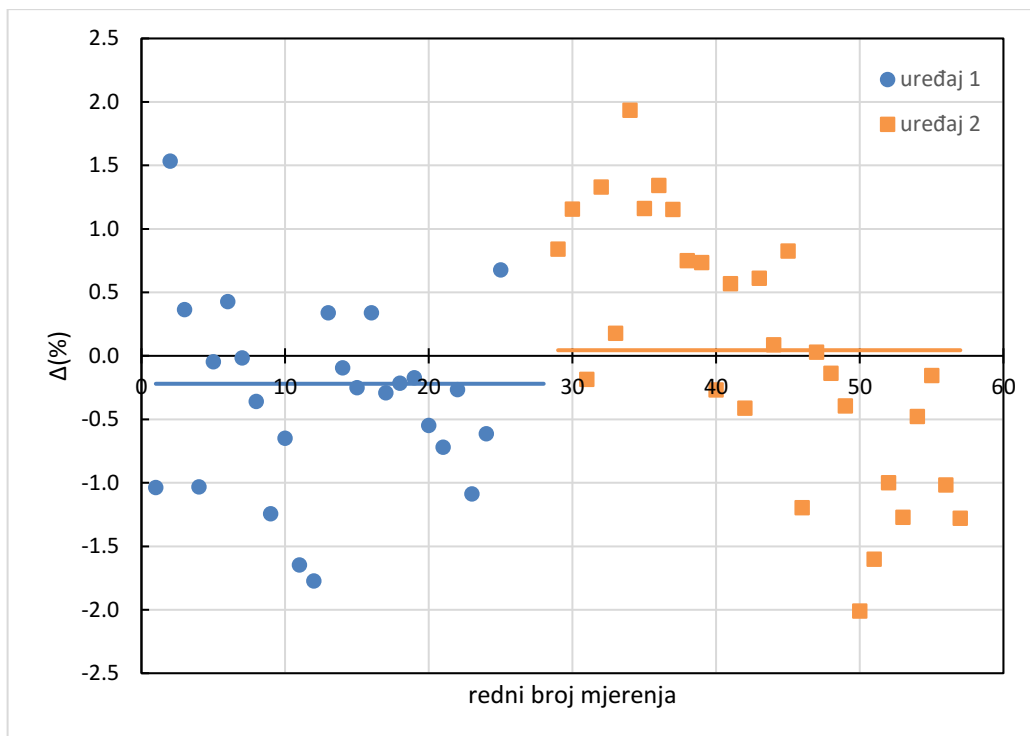
Slika 14. Prikaz skupa utvrđenih odstupanja između RAKR ^{192}Ir mjenog u bolnici i RAKR navedenog u proizvođačkom certifikatu ^{192}Ir izračunatih prema izrazu (37).

Dobivene vrijednosti mogu se podijeliti u 3 skupine s obzirom na različite uvjete mjerenja. Prva skupina mjerenih vrijednosti (označena plavim krugovima na grafu) dobivena je uporabom Gammamed 12i uređaja (uređaj 1) za naknadno uvođenje izvora. U drugoj skupini mjerenja (označenoj crvenim kvadratima na grafu) upotrijebljen je novi uređaj za naknadno uvođenje, Gammamed plus iX (uređaj 2), koji ima nešto različit model izvora ^{192}Ir . U prve dvije skupine mjerio se jedan skup signala od 5 mjerenja (metoda 1) za jedno uvođenje izvora u ionizacijsku komoru. U trećoj skupini mjerenja (označenoj zelenim trokutima na grafu) zadržan je uređaj za naknadno uvođenje izvora iz druge skupine, ali je postupak

provođenja mjerenja (metoda 2) promijenjen na 3 uvođenja izvora u ionizacijsku komoru i provođenje 5 uzastopna mjerenja signala-ukupno 15 bilježenja signala. Zadnjih 8 određivanja RAKR je načinjeno novouvedenom ionizacijskom komorom bunarskog tipa (Slika 14, označeno šupljim trokutima). Sva odstupanja nalaze se unutar preporučenih $\pm 3\%$ i dozvoljenih $\pm 5\%$ granica, a najveće odstupanje iznosi $+2,4\%$. Ono je zabilježeno u početku provođenja mjerenja u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu. Srednja vrijednost utvrđenih odstupanja za svaku od triju skupina, prikazana je na slici 15. Na slici 16. prikazana je srednja vrijednost odstupanja za dvije skupine (prva, druga i treća zajedno) koje se razlikuju s obzirom na model izvora ^{192}Ir koji je korišten u mjerenjima.



Slika15. Prikaz srednje vrijednosti odstupanja (puna linija) za tri skupine mjerenja.

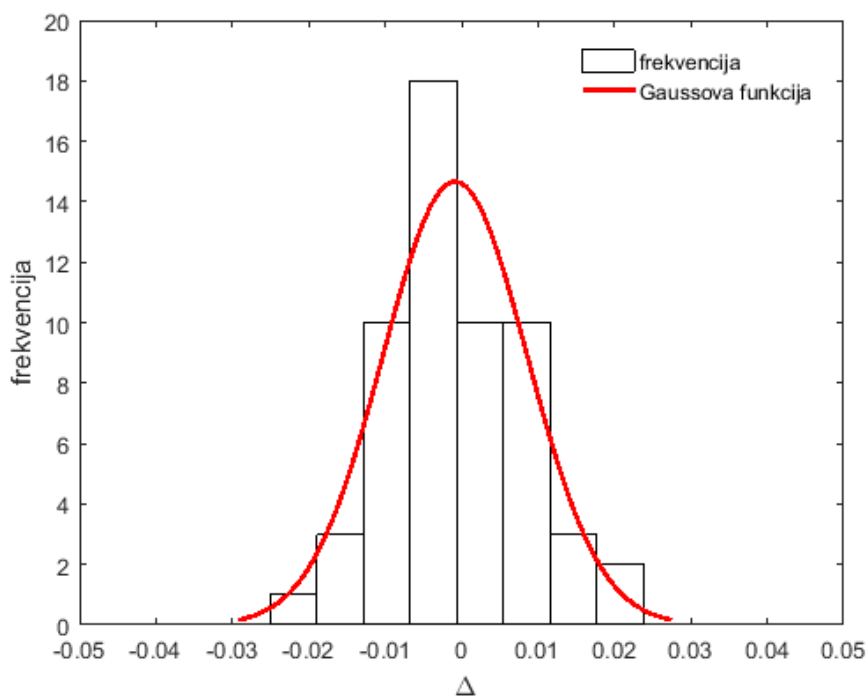


Slika 16. Prikaz srednje vrijednosti odstupanja za dvije skupine mjerenja koje se razlikuju s obzirom na korišteni model izvora ^{192}Ir .

Frekvencijska raspodjela (Slika 17.) rezultata vizualno slijedi normalnu (Gaussovu) raspodjelu, a potvrđena je prvenstveno razmatranjem kvantil-kvantil (Q-Q) grafa i dodatno Shapiro-Wilk statističkim testom. Njime se ispituje je li razmatrani skup podataka odstupanja mjerene vrijednosti RAKR od proizvođačke RAKR normalno raspodijeljen, odnosno da li, uz određeni stupanj značajnosti prihvaćamo ili odbacujemo hipotezu da je populacija iz koje dolazi uzorak normalno raspodijeljena. p-vrijednost testa koja iznosi $p=0,84$ pokazuje da se nulta hipoteza, da podaci o odstupanjima dolaze iz populacije s normalnom raspodjelom, ne može odbaciti. Prihvatanje te hipoteze ima neke posljedice na daljnje razmatranje izbora statističkih testova kojima je dodatno ispitano utječe li primjerice promjena vrste (tipa) izvora na rezultate odstupanja mjerene vrijednost RAKR od proizvođačke RAKR. Pokazalo se da i pojedinačne skupine mjerenja koje su određene bilo vrstom izvora ili postupkom provođenja mjerenja (1 ili 3 uvođenja izvora u ionizacijsku komoru) slijede normalnu raspodjelu pa su u testiranju upotrijebljeni t-test kod usporedbe dviju grupa mjerenja (razlika u vrsti izvora) i analiza varijance (ANOVA) za tri skupine (različita vrsta izvora i način određivanja signala ionizacijske komore).

T-test je pokazao da se hipoteza da su srednje vrijednosti odstupanja mjerene RAKR od proizvođačke specifikacije jednake, ne može odbaciti ($p=0,296$) odnosno da na dobivenu srednju vrijednost odstupanja nije značajno utjecala vrsta izvora čija se RAKR određivala. Nasuprot tome, usporedba skupa mjerenja dobivenih starom ionizacijskom komorom ($n=49$) i onoga dobivenog novom ionizacijskom komorom, s malim brojem mjerenja ($n=8$), ukazuje da se hipoteza da dobiveni rezultati potječu iz populacija s istom srednjom vrijednosti odstupanja mjerene i proizvođačke RAKR treba odbaciti ($p<0,01$).

Analizom varijance (ANOVA) pokazano je da ne postoji razlika ($p=0,315$) između srednjih vrijednosti odstupanja mjerene RAKR od proizvođačke specifikacije, ako se rezultati odstupanja razvrstaju u tri skupine, od kojih posljednje dvije, uz vrstu izvora koja je različita od izvora upotrijebljenih u prvoj grupi mjerenja, razlikuje način mjerenja signala (naboja) u određivanja RAKR.



Slika 17. Prikaz frekvencijske raspodjele svih 57 utvrđenih odstupanja i prilagođene Gaussove funkcije.

Treća skupina mjerenja razlikuje se od druge prema načinu izvođenja mjerenja tj. prema broju uvođenja izvora u ionizacijsku komoru za jedno određivanje signala komore (naboja) i posljedičnog računanja RAKR. Ona je dodatno analizirana izračunom mjerene

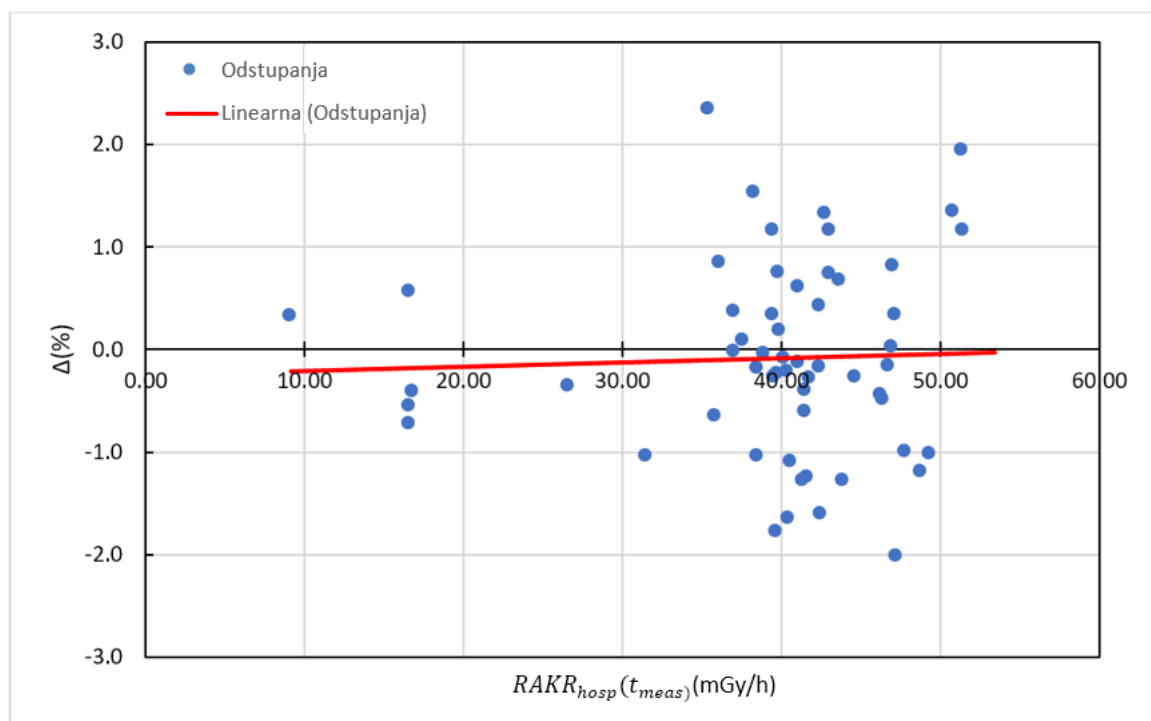
RAKR i odstupanja od proizvođačkog RAKR kada je signal komore činila srednja vrijednost 5 očitavanja naboja u jednom uvođenju izvora u komoru, a potom je uspoređena sa srednjim vrijednostima očitavanja za 3 uvođenja izvora u komoru. Utvrđeno je da se srednja vrijednost odstupanja RAKR za 3 uvođenja izvora, u odnosu na samo jedno uvođenje izvora smanjila, ali za jako mali iznos od 0,01%. To ne objašnjava razliku uočljivu na slici 15.

Rezultati mjerenja RAKR dobiveni u ovom radu su u veoma dobrom suglasju s ranijim rezultatima brahiterapijskih institucija u kojima se provodila HDR brahiterapija. U tablici 2. u rezultatima se jasno uočava da su korisnici tijekom vremena postizali sve manje vrijednosti odstupanja vlastitih mjerenja od proizvođačkih specifikacija uz pripadno smanjenje nepouzdanosti omjera mjerenje i proizvođačke RAKR. Tijekom 30-tak godina poboljšana je konstrukcija ionizacijske komore i toplinska izolacija držača izvora za komore. Na strani korisnika su otklonjeni izvori koji su mogli dovoditi do odstupanja primjenom konzistentnih postupaka mjerenja, npr. postizanje odgovarajuće toplinske ravnoteže mjerne opreme s okolinom prije mjerenja i smanjenje utjecaja doprinosa raspršenog zračenja.

Tablica 2. Prikaz ranijih rezultata 4 institucije u kojima se provodila HDR brahiterapija i rezultata ovog rada za HDR brahiterapiju. U zadnjem stupcu tablice navedena je srednja vrijednost omjera proizvođačke i mjerene RAKR (zbog usporedbe s ranijim rezultatima) uz standardnu devijaciju te srednje vrijednosti.

Autor	Godina	N	Raspon	Omjer
Ezzell [38]	1989	29	$0,961 \pm 1,132$	$1,04 \pm 0,044$
Venselaar [39]	1993	16	$0,958 \pm 1,068$	1,018
Nair [40]	1996	21	$0,920 \pm 1,032$	$0,98 \pm 0,03$
Carlsson [41]	2008	14	$0,996 - 1,026$	$1,01 \pm 0,01$
Ovaj rad	2022	57	$0,976 - 1,020$	$1,00 \pm 0,01$

Dodatno je provedena analiza moguće korelacije između vrijednosti odstupanja mjerene RAKR i proizvođačke specifikacije, i izmjerene vrijednosti RAKR (Slika 18).



Slika 18. Ovisnost utvrđenog odstupanja o iznosu izmjenjenog RAKR.

Pretpostavljeno je da se stvarni odnos između vrijednosti mjerenog RAKR i dobivenog odstupanja može približno opisati linearnom funkcijom oblika: $y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x + \epsilon$, gdje su faktori β_0 i β_1 odsječak na osi y i nagib pravca, a ϵ je član koji opisuje sve ono što ne uspijevamo opisati modelom, poput moguće nelinearnosti, druge varijable koja u model nije uključena ili pogreške u mjerenju koje daje rezultate. Da bismo testirali hipotezu potrebno je provjeriti da li je naša procjena vrijednosti faktora β_1 dovoljno daleko od nule da možemo pouzdano kazati da je taj faktor različit od nule. U praksi se u tu svrhu računa t-test koji mjeri koliko standardnih devijacija modelom dobivenog faktora β_1 je taj faktor udaljen od vrijednosti 0. Rezultat provedenoga testa je pokazao da nagib pravca nije različit od nule ($p=0,774$). Ustanovljeno je da nagib pravca dobiven linearnom regresijom podataka odstupanja u ovisnosti o mjerenom RAKR nije statistički značajno različit od nule.

Nepouzdanost u određivanju RAKR brahiterapijskog izvora ^{192}Ir može se podijeliti na doprinose nepouzdanosti od kalibracijskog koeficijenta ionizacijske komore bunarskog tipa i doprinosa zbog mjerenja struje ionizacije ili naboja ionizacijskom komorom u kliničkim uvjetima prema izrazu (24) odnosno (36).

Kalibracijski koeficijent nove ionizacijske komore HDR 1000 Plus iznosi $4,701 \cdot 10^5$ Gym^2/hA i prema podatku iz certifikata (Accredited Dosimetry Calibration Laboratory, Winsconsin, USA) proširena relativna nepouzdanost koeficijenta kalibracije iznosi 2,8% ($k=2$). To je najveći doprinos (tipa B) ukupnoj nepouzdanosti u određivanju RAKR u kliničkim uvjetima. Nepouzdanost ionizacijskom komorom mjenenog naboja (tip A) je izračunata kao srednja vrijednost standardnih devijacija srednje vrijednosti signala (naboja) u posljednjih $n=12$ određivanja RAKR. Ona je iznosila 0,003%. Dodatna nepouzdanost je procijenjena kao standardna devijacija mjenenog signala u tri uzastopna uvođenja izvora u ionizacijsku komoru. Ona je iznosila 0,01% (tip A).

Detalji računa nepouzdanosti korekcije gustoće zraka k_{TP} , 0,05% ($k=2$) u ionizacijskoj komori se mogu naći u tablici u Dodatku B. To je primjer kombiniranja nepouzdanosti tipa A i B, pri čemu komponente dolaze zbog doprinosa kalibracijskog koeficijenta (proizvođač), razlučivanja mjernog uređaja (termometra i barometra), i ako je izvedivo, višestrukog mjerenja barometrom i termometrom. Isti formalizam je primijenjen i za račun nepouzdanosti mjerene RAKR.

Pretpostavljeno je također da doprinos ukupnoj nepouzdanosti u određivanju korekcije gustoće zraka dolazi zbog činjenice da temperaturna proba, ako je u kontaktu s ionizacijskom komorom, ne mjeri temperaturu zraka u komori na odgovarajući način. Ta je nepouzdanost procijenjena na $0,1^\circ \text{C}$ (0,05%) uz pravokutnu raspodjelu vjerojatnosti (nepouzdanost tipa B). Nepouzdanost faktora korekcije rekombinacije je dobivena iz analize višestrukih mjerenja faktora [37] i primjene zakona o propagaciji nepouzdanosti uzimajući u obzir relaciju (27). Ona iznosi 0,01% i u skladu je s ranijim rezultatima [26]. Nepouzdanost zbog postavljanja izvora u točku najvećeg odziva ionizacijske komore je procijenjena iz mjerenja aksijalnog odziva ionizacijske komore i podataka o autoradiografskim slikama [37] kojima je u većem broju mjerenja potvrđeno da se izvor zaustavlja unutar ± 1 mm od programiranog položaja. Uz konzervativnu ocjenu jednolike vjerojatnosti da se izvor zaustavi u intervalu udaljenosti ± 2 mm od željene točke zaustavljanja pri čemu se relativni odziv komore smanji samo za 0,2%, dobivena je ocjena B tipa nepouzdanosti od $u_{pol} = \frac{0,002}{\sqrt{3}}=0,12\%$. Nepouzdanost korekcije radioaktivnog raspada izvora dolazi od moguće nepouzdanosti u vremenu mjerenja signala komore za određivanje RAKR u kliničkim uvjetima i vremena kad je određivana proizvođačka

specifikacija RAKR. Ako pretpostavimo da je ta razlika satova u dva mjerenja oko 5 minuta i da je najkraće razdoblje između proizvođačkog i kliničkog mjerenja 10 dana, dobivamo relativnu nepouzdanost od 0,04% (tip B). Konačno, nepouzdanost kalibracijskog koeficijenta elektrometra (tip B) je očitana s proizvođačkog certifikata i iznosi 0,21% ($k=2$). U ocjeni ukupne nepouzdanosti je izostavljen doprinos nepouzdanosti tipa A zbog višestrukog mjerenja temperature i tlaka, kao i nepouzdanost koja može doći od uporabe različitog aplikatora kod kalibracije ionizacijske komore u ovlaštenom laboratoriju. Očekivani doprinosi su mali ($< 0,1\%$) pa time ne mijenjaju značajno vrijednost ukupne nepouzdanosti koja je u ovom radu izračunata.

Složena proširena nepouzdanost mjerene RAKR primjenom formalizma koji je opisan u odjeljku 3.4 i dodatku A i B, iznosi 1,44% uz faktor pokrivenosti $k=1$, odnosno 2,88% ($k=2$).

6 Zaključak

U ovom radu su retrospektivno analizirani podaci mjerenja referentne brzine kerme u zraku, brahiterapijskog izvora ^{192}Ir velike brzine doze, dobiveni tijekom približno 20-tak godina kliničkog rada u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice. Ova mjerenja su najznačajniji dio redovitog programa osiguranja kvalitete kliničkih brahiterapijskih postupaka. Veličina RAKR, određena u mjerenjima, je temeljni podatak koji se unosi u računalni sustav za određivanje raspodjele i optimizaciju doze. Obzirom na navedeno, točna vrijednost referentne brzine kerme u zraku je od iznimne važnosti za provođenje dozimetrijski točne brahiterapije kojom se žele ostvariti klinički ciljevi – predaje apsorbirane doze ciljnom volumenu koja će dovesti do kontrole tumora uz poštedu okolnih zdravih tkiva i rizičnih organa.

Rezultati mjerenja RAKR i usporedbe s proizvođački određenom vrijednošću RAKR pokazuju da su uspostavljeni postupci mjerenja pouzdani - srednje odstupanje iznosi $-0,09\%$ uz standardnu devijaciju $0,95\%$.

Promjena uređaja za naknadno uvođenje brahiterapijskog izvora i pripadna mala promjena konstrukcije izvora zračenja nije utjecala na dobivene rezultate odstupanja mjerenih od proizvođačkih RAKR vrijednosti. Izmjena protokola određivanja RAKR u kome se rade tri skupa mjerenja RAKR s pojedinačnim uvođenjem izvora u ionizacijsku komoru doprinosi

pouzdanijim mjerenjima struje ionizacije. Njime se smanjuje mogućnost da primjerice nedovoljna toplinska ravnoteža mjerne opreme utječe na rezultat mjerenja obzirom da se mogući trend u očitanjima može opaziti tijekom provedena tri skupa mjerenja za koje treba nešto više vremena nego za jedan skup mjerenja. Razlika rezultata RAKR za posljednjih 12 mjerenja, od kada je uvedena promjena u određivanju RAKR, za račun sa samo jednom grupom mjerenja (jedno uvođenje izvora u ionizacijsku komoru) i kada se računa sa sva tri skupa mjerenja (tri uvođenja izvora) je vrlo mala (0,01%). Usporedba skupa mjerenja dobivenih starom ionizacijskom komorom (n=49) i onoga dobivenog novom ionizacijskom komorom (n=8) ukazuje da se hipoteza da dobiveni rezultati potječu iz populacija s istom srednjom vrijednosti odstupanja mjerenje i proizvođačke RAKR treba odbaciti. Obzirom na mali broj mjerenja s novom ionizacijskom komorom, prediktivna snaga testa u otkrivanju stvarnih razlika slabi i taj rezultat treba uzeti s oprezom. U analizi i mogućoj interpretaciji rezultata treba primijetiti da postoje varijable koje kao korisnici ne možemo kontrolirati, a mogu utjecati na male sistematske razlike u rezultatima odstupanja: proizvođač može uvesti promjene u postupcima određivanja RAKR izvora, o kojima korisnici nisu informirani, može doći do promjene u slijedivosti proizvođačke opreme ili slično. Rezultati ukazuju da su te male uočene sistematske razlike srednje vrijednosti odstupanja mjerene RAKR od proizvođačke RAKR izvora ^{192}Ir velike brzine doze, između pojedinih grupa mjerenja, značajno manje od nepouzdanosti odstupanja, 2,21% (k=1), izračunate uz pretpostavke nepouzdanosti proizvođačke RAKR od 1,67% (k=1) i u ovom radu dobivene ocjene nepouzdanosti, 1,44% (k=1), klinički mjerene RAKR.

Dodaci

Dodatak A

Nepouzdanost tipa A dobiva se statističkom analizom većeg broja ponovljenih mjerenja. Ako nema grubih³ i sistemskih⁴ pogrešaka najbolja procjena prave vrijednosti odnosno njena očekivana vrijednost dana je srednjom vrijednošću \bar{x} (aritmetičkom sredinom) n ponovljenih mjerenja fizikalne veličine x [3]:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

Standardna devijacija pojedinačnih mjerenja dana je izrazom [3,42]:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Interval unutar kojeg se s velikom vjerojatnošću nalazi prava vrijednost fizikalne veličine x , određuje se najčešće pomoću standardne devijacije srednje vrijednosti \bar{x} tj. nepouzdanosti [42]:

$$\sigma_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{1}{n \cdot (n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \frac{1}{\sqrt{n}} \cdot \sigma_x$$

Konačno, rezultat mjerenja fizikalne veličine x , piše se u obliku:

$$x = (\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}})$$

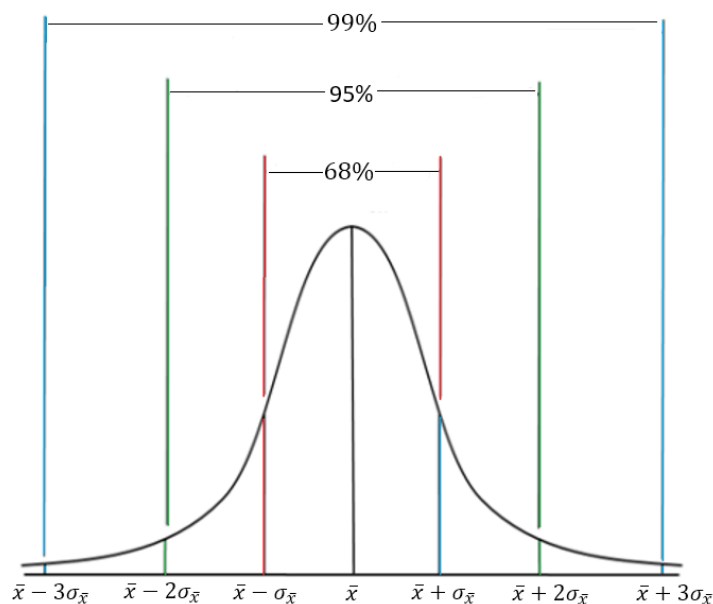
Nepouzdanost $\sigma_{\bar{x}}$, dobivena statističkom analizom ponovljenih mjerenja naziva se standardna nepouzdanost U , tipa A i označava se s u_A :

$$u_A = \sigma_{\bar{x}}$$

³ Grube pogreške mogu nastati kvarom mjernog uređaja ili propustom eksperimentatora (npr. krivo očitavanje rezultata) [43].

⁴ Sistemske pogreške su uzrokovane mjernim uređajem ili tehnikom mjerenja (npr. krivo kalibrirana ili pomaknuta mjerna skala) [43].

Raspodjela vjerojatnosti dobivenog rezultata može se prikazati Gaussovom raspodjelom prikazanom na slici 19.



Slika 19. Raspodjela vjerojatnosti rezultata prema Gaussovoj raspodjeli.

Vjerojatnost da se prava vrijednost mjerene fizikalne veličine nalazi unutar intervala $(\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}})$ iznosi 68%, unutar $(\bar{x} \pm 2\sigma_{\bar{x}})$ 95%, a unutar $(\bar{x} \pm 3\sigma_{\bar{x}})$ 99%.

Postoje mjerne nepouzdanosti koje se ne mogu procijeniti ponovljenim mjerenjima i statističkom analizom, već se procjenjuju na temelju iskustva, podataka iz literature, specifikacije mjernih instrumenata, kalibracijskih certifikata i slično. Takve nepouzdanosti nazivaju se nepouzdanosti tipa B. Najčešće se određuju tako da se, na temelju gore navedenih „alata“, procjene granične vrijednosti iznad kojih je vjerojatnost pronalaska prave vrijednosti nula, a zatim se dio te granice uzima kao nepouzdanost [3,42]. U CIPM (International Committee for Weights and Measures) metodi karakterizacije nepouzdanosti, nepouzdanosti tipa B moraju se procijeniti tako da odgovaraju standardnim devijacijama; nazivaju se standardne nepouzdanosti tipa B i označavaju sa u_B . Korisno je pretpostaviti da te nepouzdanosti imaju raspodjelu vjerojatnosti koja odgovara nekom lako prepoznatljivom obliku kao što su: Gaussova, pravokutna ili trokutasta raspodjela. Ukoliko pretpostavljamo Gaussovu raspodjelu udio granice koja ulazi u nepouzdanost može se odrediti prema tome koliko smo sigurni u te granice. Ukoliko smo naprimjer „prilično“ sigurni što bi odgovaralo vjerojatnosti od 95%, nepouzdanost će biti polovica određene granice, a ukoliko smo „gotovo

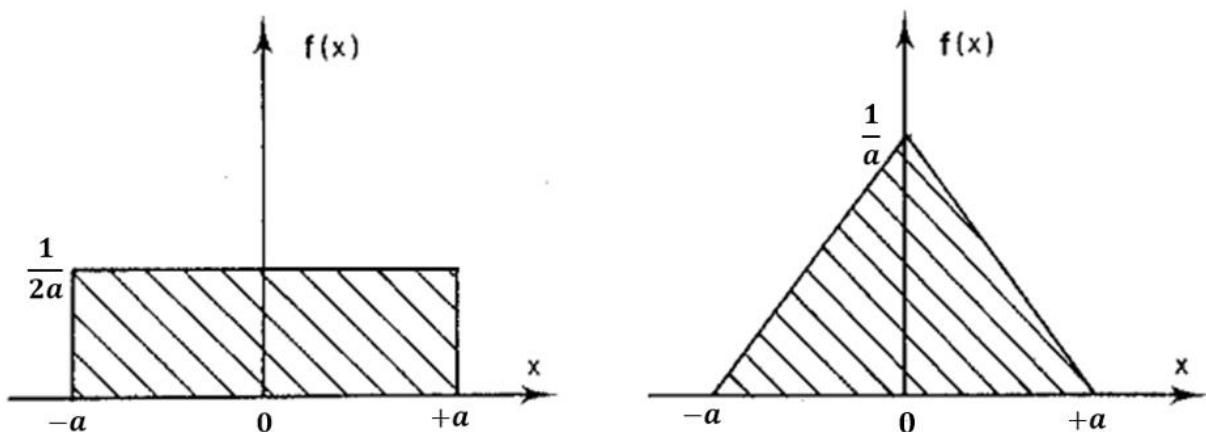
sigurni“ što bi odgovaralo vjerojatnosti od 99% nepouzdanost će biti jedna trećina granice [42].

Ponekad se pretpostavlja da se nepouzdanost tipa B može opisati pravokutnom raspodjelom vjerojatnosti (slika 20.) tj. da ima jednaku vjerojatnost bilo gdje unutar zadanih maksimalnih granica $\pm a$ i da je njena vjerojatnost izvan tih granica nula. U tom se slučaju može pokazati da je u_B dana izrazom [3]:

$$u_B = \frac{a}{\sqrt{3}}$$

Alternativno, ako se pretpostavi trokutasta raspodjela vjerojatnosti (slika 20.) s istim granicama $\pm a$, standardna nepouzdanost tipa B može se izraziti kao [42]:

$$u_B = \frac{a}{\sqrt{6}}$$



Slika 20. Pravokutna i trokutasta funkcija gustoće vjerojatnosti s granicama $\pm a$.

Ukoliko neka mjerena veličina ima standardne nepouzdanosti tipa A i tipa B one se kombiniraju pomoću statističkih pravila kombiniranja varijanci⁵ i tada je složena standardna ili mjerna nepouzdanost u_c te veličine [3]:

$$u_c = \sqrt{u_A^2 + u_B^2}$$

⁵ Varijanca je kvadrat standardne devijacije.

Ovaj izraz vrijedi pod uvjetom da su nepouzdanosti međusobno neovisne. Ukoliko postoji ovisnost među nepouzdanostima potrebno je uzeti u obzir korelacijske izraze čiji se opisi mogu pronaći u literaturi [42].

Ukoliko se pretpostavlja da složena nepouzdanost ima Gaussovu raspodjelu vjerojatnosti tada u_C odgovara nivou pouzdanosti (*engl. confidence level*) od 68%. Stoga je često korisno pomnožiti u_C s prikladnim faktorom pokrivenosti k (*engl. coverage factor*) kako bi se dobio veći nivo pouzdanosti. Množenjem mjerne nepouzdanosti s k -faktorom dobiva se proširena mjerna nepouzdanost:

$$U = k \cdot u_C$$

gdje $k = 2$ odgovara nivou pouzdanosti od 95%, a $k = 3$ nivou pouzdanosti od 99%. Uz dobiveni rezultat uvijek je potrebno napisati na koji nivo pouzdanosti ili na koji k se odnosi [3].

Koraci u određivanju nepouzdanosti sumarno se mogu svesti na sljedeće: a) za svaku veličinu koja utječe na rezultat razmotre se izvori nepouzdanosti; nepouzdanosti tipa B se načelno određuju za sve veličine, dok se one tipa A određuju gdje je to moguće. Za njih se određuju i vjerojatnosti raspodjele poput jednolike (pravokutne), trokutaste i normalne (Gaussove). Standardne nepouzdanosti u_i se izračunaju dijeljenjem nepouzdanosti s odgovarajućim djeliteljem za određenu raspodjelu vjerojatnosti; b) doprinosi nepouzdanosti svake veličine koja može utjecati na konačni rezultat nekog indirektnog mjerenja dobiju su umnoškom koeficijenta osjetljivosti c_i koji se izvodi iz jednadžbe modela (primjer faktora korekcije gustoće zraka u ionizacijskoj komori, Dodatak B) i nepouzdanosti u_i , čiji se kvadrati umnoška zbrajaju kako bismo dobili kombiniranu nepouzdanost prema izrazu:

$$u^2 = \sum_i (c_i u_i)^2$$

Račun je pogodno provesti u nekom tabličnom kalkulatoru gdje se prikazu različiti izvori nepouzdanosti, jedan po retku, i grupiraju se ispod ulazne veličine na koju utječu. Tablica tada sadrži stupce u koje se vrijednosti unose ili se automatski računaju: veličina i izvor nepouzdanosti, vrijednost veličine, vrsta nepouzdanosti, razina pouzdanosti, faktor pokrivenosti, standardna relativna nepouzdanost, faktor osjetljivosti, komponenta

nepouzdanosti, efektivni broj stupnjeva slobode, ν_i , i konačno nekoliko stupaca za računanje potrebnih članova za ocjenu ukupnog efektivnog broja stupnjeva slobode, ν_{ef} , prema Welch-Satherwaite izrazu [32]:

$$\nu_{ef} = \frac{u^4}{\sum_i \frac{(c_i u_i)^4}{\nu_i}}$$

Dodatak B

Tablica 3. Račun nepouzdanosti faktora korekcije gustoće zraka u ionizacijskoj komori bunarskog tipa.

Izvor nepouzdanosti	Veličina	Proširena nepouzdanost	Vrsta nepouzdanosti	Razina pouzdanosti (%)	Faktor pokrivenosti (k)	Standardna relativna nepouzdanost	Standardna nepouzdanost	Faktor osjetljivosti	Komponenta nepouzdanosti	Efektivni broj stupnjeva slobode				
	hPa, C					u_i (%)	u_i	c_i	$ c_i u_i $ %	n_{ef}^i	$ c_i u_i ^2$	$1/n_{ef}^i$	$ c_i u_i ^4$	$ c_i u_i ^4/n_{ef}^i$
Mjerenje tlaka	1005.0													
Kalibracija barometra		0.25	B	95	2.0	0.01	0.0001	1.000	0.01	30	1.5E-08	3.3E-02	2.4E-16	8.0E-18
Razlučivanje barometra		0.1	B	100	1.73	0.006	0.00006	0.32	0.002	100	3.4E-10	1.0E-02	1.1E-19	1.1E-21
Mjerenje temperature	24.0													
Kalibracija termometra		0.03	B	68	1	0.13	0.0013	0.08	0.01	30	1.0E-08	3.3E-02	1.0E-16	3.5E-18
Razlučivanje termometra		0.1	B	100	1.73	0.24	0.0024	0.08	0.02	100	3.8E-08	1.0E-02	1.4E-15	1.4E-17
$k_{T,p}$	1.02			vjerojatnost	k					n_{ef}^{tot}	Σ	Σ	Σ	Σ
Kombinirana nepouzdanost		0.05 %		0.05	2.00					69	6.38E-08	8.67E-02	1.78E-15	2.6E-17

U slučaju računa nepouzdanosti faktora korekcije gustoće zraka k_{Tp} , određenog s jednačbom (25) u gornjim izrazima u zaglavlju tablice indeks i odgovara svim komponentama nepouzdanosti veličina koje utječu na rezultat, temperaturi T i tlaku p . Relativna nepouzdanost faktora korekcije gustoće zraka tada je opisana jednačbom modela :

$$\frac{u_{k_{Tp}}}{k_{Tp}} = \sqrt{\frac{u_p^2}{p^2} + \frac{T^2}{(273,15 + T)^2} \cdot \frac{u_T^2}{T^2}}$$

Izraz uz drugi član ispod korijena je faktor osjetljivosti temperature u mjerenju dok je faktor osjetljivosti tlaka jednak 1.

Literatura

- [1] Podgorsak E.B. Radiation oncology physics, a handbook for teachers and students, International atomic energy agency, Vienna, 2005
- [2] Baltas, D., Sakelliou, L., Zamboglou, N. The Physics of Modern Brachytherapy for Oncology. Taylor & Francis Group, 2007
- [3] Skripta kolegija Medicinske fizike
- [4] Eaton, D. J. Electronic brachytherapy, current status and future directions, Br J Radiol 88, 2015
- [5] Venselaar, J., Baltas, D., "Brachytherapy Physics: Sources and Dosimetry", The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, ESTRO, Brussels , 2014
- [6] Be, M. M., et al., Atomique, C. A. L. E. Table of Radionuclides, Paris, 1999
- [7] Be, M. M., et al., Monographie BIPM-5, Table of Radionuclides. Vol.3 (2006), str 3-244, Bureau International des Poids et Mesures
- [8] Be, M. M., et al., Monographie BIPM-5, Table of Radionuclides. Vol. 6 (2011), str. 22-242, Bureau International des Poids et Mesures
- [9] Be, M. M., et al., Monographie BIPM-5, Table of Radionuclides. Vol. 8 (2016), str. 41-198, Bureau International des Poids et Mesures
- [10] Laboratoire National Henri Becquerel - Decay Data Evaluation Project, <http://www.nucleide.org/DDEP.htm>.
- [11] International Atomic Energy Agency, Live Chart of Nuclides nuclear structure and decay data, <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>
- [12] Brookhaven National Laboratory, National Nuclear Data Center, <https://www.nndc.bnl.gov/>
- [13] Laboratoire National Henri Becquerel France, Atomic and Nuclear data, <https://www.nndc.bnl.gov/>
- [14] Nuclear Institute of Standards and Technology, P. M. L., Radionuclide Half-Life Measurements Tana, <https://www.nist.gov/pml/radionuclide-half-life-measurements/radionuclide-half-life-measurements-data>
- [15] International Atomic Energy Agency, Lessons Learned from Accidental Exposures in Radiotherapy, Safety Reports Series No. 17, IAEA, Vienna, 2000

- [16] International Commission on Radiological Protection, Prevention of High-Dose Rate Brachytherapy Accidents, ICRP Publication No. 97, Annals of the ICRP 35 (2), Oxford, 2005
- [17] Holmberg, O. Accident prevention in radiotherapy, Biomed. Imaging Interv. J.3, 2007
- [18] International Atomic Energy Agency, Calibration of Photon and Beta Ray Sources Used in Brachytherapy: Guidelines on Standardized Procedures at Secondary Standards Dosimetry Laboratories (SSDLs) and Hospitals, IAEA-TECDOC-1274, Vienna, 2002
- [19] Wilkinson DA; High dose rate (HDR) brachytherapy quality assurance: a practical guide. // Biomedical Imaging and Intervention Journal 2006; 2(2):e34
<http://www.bijj.org/2006/2/334>
- [20] Venselaar, J., Perez-Calatayud, J.; A Practical Guide to Quality Control of Brachytherapy Equipment, ESTRO Booklet No. 8, ESTRO, Brussels, 2004
<https://www.estro.org/ESTRO/media/ESTRO/About/Physics%20booklets/booklet-8-a-practical-guide-to-quality-control-of-brachytherapy-equipment.pdf>
- [21] Bochud, F., et al., Dosimetry and Quality Assurance in High Dose Rate Brachytherapy with Iridium-192. Recommendations No.13 of the Swiss Society for Radiobiology and Medical Physics, 2005
- [22] International Atomic Energy Agency; The Transition from 2-D Brachytherapy to 3-D High Dose Rate Brachytherapy, IAEA Human Health Reports No. 12, IAEA, Vienna, 2015
- [23] Nath, R., et al., Code of practice for brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. American Association of Physicists in Medicine, Med. Phys. 24 (1997) 1557-1598.
- [24] Cormack, R. A., Quality assurance issues for computed tomography-, ultrasound-, and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy, Int J Radiat Oncol 71 (2008) str. 136-141.
- [25] Williamson, J. F., Current brachytherapy quality assurance guidance: does it meet the challenges of emerging image-guided technologies?, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71 (2008) str. 18-22.

- [26] Tedgren, A. C.; Dosimetry audit on the accuracy of ^{192}Ir brachytherapy source strength determinations in Sweden, SSI Rapport, 2007
- [27] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre Milosrdnice; Upute za kalibraciju brahiterapijskog izvora velike brzine doze, Ir-192, u uređaju GammaMed plus iX
- [28] Perez-Calatayud, J., et al., GEC-ESTRO ACROP recommendations on calibration and traceability of LE-LDR photon-emitting brachytherapy sources at the hospital level, *Radiother Oncol* 135 (2019) 120-129.
- [29] Bidmead, A. M., et al., The IPEM code of practice for determination of the reference air kerma rate for HDR (^{192}Ir) brachytherapy sources based on the NPL air kerma standard, *Phys Med Biol* 55 (2010) 3145-3159.
- [30] Kutcher, G. J., et al., Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40, *Med. Phys.* 21 (1994) 581-618.
- [31] Soares, C. G., Douysset, G., Mitch, M. G., Primary standards and dosimetry protocols for brachytherapy sources, *Metrologia* 46 (2009) S80-S98.
- [32] International Atomic Energy Agency, Measurement Uncertainty A Practical Guide for Secondary Standards Dosimetry Laboratories, IAEA-TECDOC-1585, 2008
- [33] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water, Technical Reports Series No. 398, IAEA, Vienna, 2000
- [34] McEwen, M. R., Measurement of ionization chamber absorbed dose $k(Q)$ factors in megavoltage photon beams, *Med Phys* 37 (2010) 2179-2193.
- [35] International Atomic Energy Agency, Calibration of brachytherapy sources: Guidelines on standardized procedures for the calibration of brachytherapy sources at Secondary Standard Dosimetry Laboratories (SSDLs) and hospitals, IAEA-TECDOC-1079, IAEA, Vienna, 1999
- [36] Vandana, S., Sharma, S. D., Long term response stability of a well-type ionization chamber used in calibration of high dose rate brachytherapy sources, *J Med Phys* 35 (2010) 100-103.

- [37] Osobna komunikacija sa suradnikom na pripremi prijedloga novog dozimetrijskog protokola u brahiterapiji (mentor, doc. dr. sc. Tomislav Bokulić)
- [38] Ezzell, G. A. Calibration intercomparison of an Ir-192 source used for high dose rate remote afterloading. *Activity (Selectron users' News Lett.)* 1989; 3:13- 14.
- [39] Nair TKM, Cheng M, Barker A, Rouse BS. High dose rate (HDR) brachytherapy technique: For carcinoma of uterine cervix using Nucletron Applicators. *Med Dosim* 1995;20:201-207.
- [40] Venselaar JIM, Brouwer WFM, van Straaten BHM, Albers AHL. Intercomparison of calibration procedures for Ir-192 HDR sources in The Netherlands and Belgium. *Radiother Oncol* 1994;30:155-161.
- [41] Carlsson Tedgren Å, Grindborg J-E. Audit on source strength determination for HDR and PDR192Ir brachytherapy in Sweden. *Radiother Oncol* 2008; 86:126-30.
- [42] International Committee for Weights and Measures; Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, JCGM 100:2008, BIPM, Paris, 2008
- [43] Makek M.; Statistika i osnovna mjerenja; Račun pogreške, Zagreb, 2019/2020
<http://www.phy.pmf.unizg.hr/~makek/som/predavanja/1%20Racun%20pogreske.pdf>