

# Usporedba algoritama za izračun raspodjele doze u radioterapiji i nova metoda verifikacije Monte Carlo algoritama u nehomogenostima

---

Smilović Radojčić, Đeni

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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:217:240736>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-08**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno – matematički fakultet

Fizički odsjek

Đeni Smilović Radojčić

**USPOREDBA ALGORITAMA ZA  
IZRAČUN RASPODJELE DOZE U  
RADIOTERAPIJI I NOVA METODA  
VERIFIKACIJE MONTE CARLO  
ALGORITAMA U NEHOMOGENOSTIMA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

doc. dr. sc. Slaven Jurković

Zagreb, 2018.



University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Physics

Đeni Smilović Radojčić

**COMPARISON OF DOSE CALCULATION  
ALGORITHMS FOR RADIOTHERAPY  
AND NOVEL METHOD TO EVALUATE  
MONTE CARLO BASED PHOTON DOSE  
CALCULATION ALGORITHMS IN  
INHOMOGENEITIES**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:

Slaven Jurković, assistant professor

Zagreb, 2018

## **Informacije o mentoru:**

Rad je izrađen na Zavodu za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, Kliničkog bolničkog centra Rijeka, pod vodstvom doc. dr. sc. Slavena Jurkovića u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog studija pri Fizičkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu.

Doc. dr. sc. Jurković je pročelnik Zavoda za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja KBC Rijeka (<http://kbc-rijeka.hr/radiofizika/>) od njegova osnutka 2012. godine. Zavod za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja je samostalna jedinica Kliničkog bolničkog centra Rijeka čiji se zaposlenici bave fizikalnim aspektima primjene ionizirajućeg zračenja te ultrazvuka u različitim područjima medicine.

Od 2015. godine je docent iz područja prirodnih znanosti, polje fizika na Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku Medicinskog fakulteta u Rijeci. Objavio je više od dvadeset znanstvenih radova u međunarodnim časopisima.

(<https://bib.irb.hr/lista-radova?autor=254636>).

U posljednjih deset godina voditelj/koordinator je ukupno šest projekata Međunarodne agencije za atomsku energiju, a sudjelovao je u još četiri međunarodna projekta. Jedan je od autora dokumenta Hrvatske smjernice osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke, sudjelovao je u radu više povjerenstava Državnog zavoda za radiološku i nuklearnu sigurnost u svrhu izrade legislative vezane za uporabu ionizirajućeg zračenja u medicini.

Recenzent je projekata Hrvatske zaklade za znanost i znanstvenih članaka za više međunarodnih časopisa koji se bave medicinskom fizikom i primjenom ionizirajućeg zračenja. Redoviti je član znanstvenog odbora na konferencijama Alpe-Adria Medical Physics Meeting.

Nositelj je dva kolegija na sveučilišnim diplomskim studijima koji se izvode na Medicinskom fakultetu u Rijeci, dva kolegija na poslijediplomskom stručnom studiju Radiologija koji se izvodi na istom fakultetu te jednog kolegija na doktorskom studiju fizike Sveučilišta u Rijeci.



Na prvome mjestu, zahvalnost za izradu ovog rada, ali i za moj cjelokupni profesionalni razvoj, dugujem svom mentoru, doc. dr. sc. Slavenu Jurkoviću. Bez njegovog svesrdnog zalaganja ne bi bili realizirani projekti IAEA kojima je omogućena nabava sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze koji dozu računa koristeći Monte Carlo simulaciju. Bez toga, izrada ovog rada ne bi bila moguća. Hvala na velikoj podršci, kritičkom pristupu, brojnim savjetima i razumijevanju u svim fazama izrade ovog doktorskog rada.

Zahvaljujem se medicinskim fizičarima Zavoda za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, KBC Rijeka, posebno radioterapijskim fizičarima, na podršci, pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Svojoj obitelji, suprugu Milanu i djeci Ivi i Matiji, posebno se zahvaljujem na podršci i razumijevanju koje su mi pružili.

## **USPOREDBA ALGORITAMA ZA IZRAČUN RASPODJELE DOZE U RADIOTERAPIJI I NOVA METODA VERIFIKACIJE MONTE CARLO ALGORITAMA U NEHOMOGENOSTIMA**

Đeni Smilović Radojčić

Zavod za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42, Rijeka

U doktorskom radu su prikazani metodologija i rezultati dozimetrijskog vrednovanja sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Elekta Monaco, koji za izračunavanje apsorbirane doze koristi algoritam koji se temelji na Monte Carlo simulaciji. Sustav pruža mogućnost izračuna apsorbirane doze na dva načina, kao doza u sredstvu i kao doza u vodi. Dozimetrijsko vrednovanje sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze provedeno je u fantomima različitih vrsta, tako da je izmjerena raspodjela apsorbirane doze uspoređivana s izračunatom. Za mjerenje apsorbirane doze korištene su ionizacijske komore različitih efektivnih mjernih volumena i dvodimenzionalni detektor sastavljen od matrice ionizacijskih komora. U sredstvima gustoće veće od gustoće vode uočene su statistički značajne razlike između dvije metode izračuna. Zbog uočenih statistički značajnih razlika u svrhu dodatne analize je osmišljeno više mjernih/računskih geometrija. Na temelju analize rezultata predložena je metoda vrednovanja sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze u sredstvima gustoće veće od gustoće vode. Kao nadopuna vrednovanju računalnog algoritma u točki provedeno je dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje raspodjele apsorbirane doze. Osmišljene su različite nehomogene mjerne i računske geometrije kako bi snop X-zraka na putu do ionizacijskih komora prošao kroz sredstva različitih gustoća. Isti trend rezultata koji su dobiveni u semi-antropomorfnom fantomu dobiveni su i analizom razlike izračunate apsorbirane doze koristeći dvije metode izračuna u stvarnim kliničkim situacijama. Naime, iako odstupanja između dvije metode izračuna u mekom tkivu nisu bila statistički značajna, u organima rizika izgrađenih od koštanih struktura (mandibula, kohlea) razlika između dvije metode izračuna je statistički značajna.

**Ključne riječi: apsorbirana doza, dozimetrija, Monte Carlo simulacija, doza u vodi,  
doza u sredstvu**

Mentor: doc. dr. sc. Slaven Jurković

Ocjenjivači: dr. sc. Marija Majer, viša znanstvena suradnica; naslovna docentica

dr. sc. Željka Knežević, viša znanstvena suradnica

doc. dr. sc. Mladen Kasabašić

## COMPARISON OF DOSE CALCULATION ALGORITHMS FOR RADIOTHERAPY AND NOVEL METHOD TO EVALUATE MONTE CARLO BASED PHOTON DOSE CALCULATION ALGORITHMS IN INHOMOGENEITIES

Đeni Smilović Radojčić

Department of medical physics and radiation protection

University Hospital Rijeka

Krešimirova 42, Rijeka

### **Purpose:**

This doctoral dissertation presents the methodology and results for the dosimetric evaluation of absorbed dose distribution calculation and optimization system Monaco, which uses a Monte Carlo simulation based algorithm. Monte Carlo based treatment planning system (TPS) are the most accurate approach for particle transport. They can calculate absorbed dose in terms of dose to media,  $D_m$ , as well as in terms of dose to water,  $D_w$ , which is retrospectively converted from  $D_m$ . The purpose of our study was to analyse differences between dose-to-medium and dose-to-water calculation options for Monaco TPS (Elekta, Sweden) and to propose a supplement to the existing verification methodology to make the verification of Monte Carlo based systems used for radiation oncology unambiguous and straightforward.

### **Methods:**

Dosimetric evaluation for the two calculation modes was performed using several homogeneous phantoms, a semi-anthropomorphic and an anthropomorphic phantom. Measured absorbed dose distributions were compared to calculated absorbed dose distributions. Ionization chambers with different effective volumes and a two-dimensional detector with an ionization chamber array were used for measuring the absorbed dose. Additionally, measured absorbed dose distributions were compared to absorbed dose distributions calculated with two analytic calculation algorithms.

As a supplement to the calculation algorithm evaluation in a point, a two dimensional dosimetric evaluation of absorbed dose distribution was performed. Different inhomogeneous

measuring and computing geometries were designed to allow X-ray beams to pass through media of different densities on their path to the array of small volume ionization chambers. Measured absorbed dose distributions were compared to those calculated using gamma method which assesses the difference in dose for low dose gradient regions and spatial component for high dose gradient regions.

Furthermore, we investigated the effect of dose-to-water and dose-to-medium calculation options built in Elekta Monaco TPS on intensity modulated radiotherapy (IMRT) dose distributions in clinical situations.

### **Results:**

For a water equivalent medium and low density medium differences were statistically insignificant and it was confirmed that the most accurate absorbed dose distributions were calculated using an Monte Carlo based calculation algorithm. The statistically significant differences were observed for high density media between measured and calculated absorbed dose values and therefore several measuring/calculation geometries were designed for additional analysis. To overcome potential ambiguity on the correctness of the verification results in high-density media, we proposed a supplement to current comprehensive verification methodology for performance of algorithm built in the Monte Carlo based treatment planning systems. It is based on the physical principles which are ground for the concept of dose measurements of high energy X-ray beams used for radiotherapy. With this addendum Monte Carlo based calculation algorithms can be verified in described geometry for high-density media with higher level of confidence.

Considerable difference among dose distributions calculated using respective calculation option obtained in semi-anthropomorphic phantom was also reported in clinical cases. Even though the discrepancies in tissue equivalent media (all target volumes and most of organs at risk) were not statistically significant, in bony structured organs at risk (mandible, cochlea) the discrepancies between two calculation modes was shown to be statistically significant.

### **Conclusions:**

This dissertation presents the results of the dosimetric evaluation of the calculation algorithm which uses Monte Carlo simulation for absorbed dose calculation, built in a system for calculation and optimization of absorbed dose distribution Elekta Monaco. A supplement to current comprehensive verification methodology for performance of algorithm built in the Monte Carlo based treatment planning systems was proposed. Although proposed addendum to the verification methodology is not the answer to the dilemma which calculation option

shall be used for radiotherapy treatment prescription, it provides additional tools for the verification of the TPS calculation algorithms based on the physics behind.

**Key words: absorbed dose, dosimetry, Monte Carlo simulation, dose to water, dose to media**

Supervisor: Slaven Jurković, PhD, Assistant Profesor

Reviewers: Marija Majer, PhD, Senior Research Associate; Assistant Profesor

Željka Knežević, PhD, Senior Research Associate

Mladen Kasabašić, PhD, Assistant Profesor

# Sadržaj

1.	UVOD .....	1
2.	TEORIJSKI DIO.....	4
2.1.	Sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze .....	4
2.2.	Razvoj računalnih algoritama.....	6
2.2.1.	Računalni algoritmi koji se temelje na faktorima popravke.....	7
2.2.1.1.	Milan-Bentley metoda.....	8
2.2.2.	Računalni algoritmi koji se temelje na analitičkom izračunavanju .....	10
2.2.2.2.	Standard Superposition.....	13
2.2.3.	Računalni algoritmi koji se temelje na simulaciji fizikalnih principa .....	14
3.	MATERIJALI I METODE.....	17
	Linearni akcelerator elektrona Siemens Oncor Expression .....	18
	Ionizacijske komore i elektrometar .....	18
	Dvodimenzionalni detektor I´mRT MatriXX .....	20
	Fantomi .....	22
	Granice prihvatljivosti točnosti izračuna apsorbirane doze .....	26
	Gama metoda za analizu raspodjela apsorbirane doze u ravnini.....	29
	Sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze - Monaco .....	30
	Mjerenje apsorbirane doze .....	37
3.1.	Mjerenja u vodenom fantomu .....	42
3.2.	Mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu .....	45
3.3.	Dodatna analiza metoda izračuna apsorbirane doze kao doza u vodi i doza u sredstvu čija je gustoća veća od gustoće vode .....	47
3.4.	Dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje.....	49
4.	REZULTATI .....	54
4.1.	Mjerenja u vodenom fantomu .....	54
4.2.	Mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu .....	55
4.3.	Dodatna analiza metoda izračuna apsorbirane doze kao doza u vodi i doza u sredstvu u sredstvima čija je gustoća veća od gustoće vode.....	59
4.4.	Dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje.....	62
4.5.	Usporedba optimiziranih raspodjela apsorbirane doze računatih kao doza u sredstvu i doza u vodi u kliničkim situacijama .....	69

	Izračunata apsorbirana doza u mandibuli.....	74
	Izračunata apsorbirana doza u kohlei.....	78
5.	RASPRAVA .....	81
5.1.	Mjerenja u vodenom fantomu .....	81
5.2.	Mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu .....	81
5.3.	Dodatna analiza metoda izračuna apsorbirane doze kao doza u vodi i doza u sredstvu čija je gustoća veća od gustoće vode .....	83
5.4.	Dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje.....	85
5.5.	Usporedba optimiziranih raspodjela apsorbirane doze računatih kao doza u sredstvu i doza u vodi u kliničkim situacijama .....	86
	Izračunata apsorbirana doza u mandibuli.....	86
	Izračunata apsorbirana doza u kohlei.....	87
6.	ZAKLJUČAK.....	88
7.	LITERATURA .....	91
8.	ŽIVOTOPIS.....	99
9.	POPIS RADOVA.....	100



# 1. UVOD

Primjena ionizirajućeg zračenja, od njegova otkrića pa sve do danas, ima važnu ulogu u slikovnoj dijagnostici i liječenju. Snopovi ionizirajućeg zračenja koriste se u radioterapiji, nuklearnoj medicini te dijagnostičkoj i intervencijskoj radiologiji. Vanjska radioterapija (eng. external beam radiotherapy) je metoda liječenja uporabom snopova X-zraka visokih energija ili elektrona koji se proizvode linearnim akceleratorima elektrona. Više od 50% onkoloških bolesnika, prema podacima svjetske zdravstvene organizacije, ima koristi od terapije zračenjem [1].

Cilj radioterapije je predati propisanu dozu određenom području od interesa, dok istovremeno predana doza na zdravo tkivo treba biti što manja. Terapija se izvodi sukladno planiranoj optimiziranoj raspodjeli apsorbirane doze koju izračunava medicinski fizičar na temelju anatomskih informacija i definiranih doznih ograničenja za svaki ocrtani volumen. Razvoj naprednih radioterapijskih tehnika, kao što je jakosno modulirana radioterapija (engl. Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT), volumetrijski modulirana lučna terapija (engl. Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT), stereotaktična radioterapija (engl. Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) postavio je dodatne zahtjeve na izračun i optimizaciju raspodjela apsorbirane doze koje konvencionalni sustavi nisu mogli zadovoljiti. Naime, konvencionalni sustavi za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze koriste tzv. 'forward planning' i ručnu optimizaciju. Medicinski fizičar odabire sve geometrijske parametre i na temelju njegovog odabira optimizira se raspodjela apsorbirane doze. Iteracijom postavljenih parametara raspodjela apsorbirane doze se popravljiva. Ograničenja konvencionalnih sustava su izračun apsorbirane doze u sredstvima čija se gustoća značajno razlikuje od gustoće vode i kod malih polja zračenja (manjih od  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ). Za primjenu jakosno modulirane radioterapije nužni su napredni sustavi za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze, koji se najčešće temelje na Monte Carlo (MC) simulaciji. Način izračuna raspodjela apsorbirane doze temelji se na tzv. 'inverse planning'. Fizičar unaprijed, koristeći optimizacijske parametre koji su ugrađeni u sustav za izračun i optimizaciju apsorbirane doze postavlja zahtjeve na raspodjelu apsorbirane doze. Na temelju postavljenih zahtjeva algoritam izračunava i optimizira raspodjelu apsorbirane doze.

Učinak radioterapije temelji se na kontroli tumora i izbjegavanju mogućih komplikacija uzrokovanih zračenjem u zdravom tkivu. Kako su obje ove veličine ovisne o apsorbiranoj dozi izuzetno je važno moći odrediti njezinu pravu vrijednost.

Nesigurnost vezana za predaju doze prema izrađenoj optimiziranoj raspodjeli apsorbirane doze treba biti manja od 5% [2, 3, 4]. Uzimajući u obzir sve geometrijske i dozimetrijske čimbenike, nužno je da se nesigurnost u izračunavanju doze svede na najmanju moguću mjeru. Statistička pogreška izračunavanja apsorbirane doze u bilo kojem sredstvu trebala bi biti 2-3% [5, 6].

Točan izračun raspodjele apsorbirane doze unutar nehomogenog sredstva je dodatno složen jer trebaju biti uračunati učinci nehomogenosti na primarnu i raspršenu komponentu primijenjenih snopova ionizirajućeg zračenja. Nivo točnosti je usko vezan uz sustave za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze, odnosno računalne algoritme koji su na raspolaganju unutar sustava. Većina konvencionalnih sustava, za izračun raspodjele apsorbirane doze koristi analitičke algoritme. Kod njih se izračun temelji na pretpostavci da je sredstvo, kroz koji snop ionizirajućeg zračenja prolazi, voda različitih gustoća i tako prikazuju apsorbiranu dozu kao apsorbiranu dozu u vodi (engl. dose to water,  $D_w$ ). Trenutno najnapredniji računalni algoritmi koji apsorbiranu dozu računaju na temelju Monte Carlo simulacije [6, 7, 8] računaju apsorbiranu dozu kao dozu u sredstvu (engl. dose to medium,  $D_m$ ), vodeći računa ne samo o gustoći sredstva, već i o njegovom sastavu.

U svrhu usporedbe raspodjela apsorbirane doze izračunatih različitim algoritmima, unutar sustava za izračunavanje raspodjele apsorbirane doze s Monte Carlo simulacijom provodi se pretvorba iz apsorbirane doze izračunate kao doza u sredstvu u onu izračunatu kao apsorbirana doza u vodi. Pretvorba se temelji na Bragg-Grayevoj teoriji šupljine i Spencer-Attixovom proširenju te teorije za mjerenje ionizacije u šupljinama malog volumena koje imaju 'zid' građen od materijala visokog atomskog broja [9, 10]. Tako da sustavi koji se temelje na Monte Carlo simulaciji imaju mogućnost izračunavanja i prikazivanja apsorbirane doze na oba načina, kao doza u sredstvu i kao doza u vodi. Doza u sredstvu predstavlja omjer energije apsorbirane u sredstvu i mase sredstva dok doza u vodi predstavlja omjer energije apsorbirane u maloj šupljini ispunjenom vodom, koja se nalazi u sredstvu i mase šupljine (vode).

Prije uporabe sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze u medicini, nužno je provesti dozimetrijsko vrednovanje računalnih algoritama koji će biti korišteni za izračun raspodjela apsorbirane doze [11]. Ono se provodi u homogenim i antropomorfnim fantomima tako da se izmjerena raspodjela apsorbirane doze uspoređuje s izračunatom. Fantomi su izrađeni od tkivu ekvivalentnih materijala dovoljno velikog volumena da se postignu uvjeti za mjerenje primarne i raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja. Posebno je važno vrednovanje izračuna u heterogenim sredstvima [5, 12, 13].

Uspoređivanjem raspodjela apsorbirane doze dobivenih različitim metodama izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, u homogenim sredstvima čija je gustoća bliska gustoći vode, razlika je manja od 2% i nije statistički značajna [14, 15, 16, 17]. Slični su rezultati dobiveni u sredstvima čija je gustoća manja od gustoće vode [7, 8]. Kad se apsorbirana doza izračunava u sredstvu čija je gustoća veća od one koju ima voda, razlika između  $D_m$  i  $D_w$  je između 10% i 15% [14, 15, 17, 18]. Iako je uočeno da je u područjima čija je gustoća veća od one koju ima voda, razlika između dvije metode izračuna doze ( $D_m$  i  $D_w$ ) statistički značajna, ne postoji suglasje vezano za metodu koja treba biti korištena za izračun apsorbirane doze [7, 8, 10, 14, 15, 16, 19].

Za potrebe ovog rada provedeno je opsežno eksperimentalno vrednovanje Monte Carlo računalnog algoritma za obje metode izračuna,  $D_w$  i  $D_m$ . Dodatno su izmjereni podaci uspoređeni s raspodjelama doze izračunatim koristeći dva analitička računalna algoritma, Standard Superposition (SS) i Collapsed Cone (CC). Zbog očekivanih velikih odstupanja u sredstvima gustoće puno veće od gustoće vode provedena su dodatna istraživanja u tom području.

Cilj rada je provjera sljedećih hipoteza:

1. Odstupanja apsorbirane doze izračunate različitim metodama izračuna ( $D_w$  i  $D_m$ ) od njene stvarne vrijednosti ovise o atomskom sastavu medija u kojem se računa.
2. Simulacijom eksperimentalnih uvjeta sukladno Bragg-Grayevoj teoriji šupljine moguće je anulirati razlike između  $D_w$  i  $D_m$  računalnih formalizama.

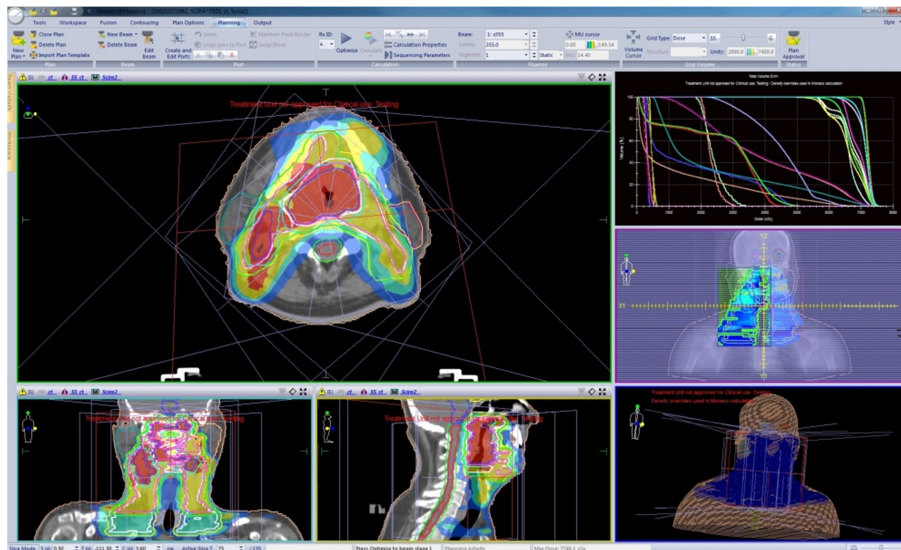
U radu će biti izložen fizikalno-matematički model izračuna apsorbirane doze računalnog algoritma, koji apsorbiranu dozu izračunava koristeći Monte Carlo simulaciju, ugrađenog unutar sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Monaco (Elekt, Stockholm, Švedska), s posebnim naglaskom na analizu razlike između metoda izračuna korištenih za izračun raspodjela doze, apsorbirana doza u sredstvu i apsorbirana doza u vodi. Glavni fokus istraživanja vezan je za nadogradnju postojeće metode eksperimentalnog vrednovanja računalnih algoritama [5, 12] sustava za izračun raspodjele apsorbirane doze koji se koriste u medicini. Metoda se temelji na preporukama Međunarodne agencije za atomsku energiju (engl. International Atomic Energy Agency, IAEA) opisanim u njihovim dokumentima Technical Reports Series (TRS) 430 i Technical Documents (TecDoc) 1583 [5, 12].

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze

Snopovi visokih energija fotona i elektrona proizvode se linearnim akceleratorima elektrona. Linearni akcelerator elektrona je uređaj koji koristeći elektromagnetske valove visokih frekvencija ubrzava elektrone, do relativističkih brzina, unutar strukture za ubrzavanje. Tako nastali elektroni visokih energija služe za proizvodnju fotonih snopova. Uski snop elektrona udara u metu i zakočnim zračenjem pri sudarima s metom nastaje kontinuiran spektar X-zraka čija se energija kreće od nule do vršne energije fotona koja je jednaka maksimalnoj kinetičkoj energiji elektrona. Prolaskom kroz sustav za oblikovanje i kolimaciju fotonih snopova linearnog akceleratora elektrona može se dobiti snop fotona visokih energija pogodan za radioterapiju.

Modernim računalnim sustavima za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze moguće je trodimenzionalno prikazati raspodjele apsorbirane doze i anatomska područja kojima je ona predana (Slika 2.1.).



Slika 2.1. Prikaz iz sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Monaco, Elekta.

Medicinski fizičari na temelju slikovnih podataka pacijenata i informacija dobivenih od kliničkih onkologa (ocrtani ciljni volumeni kojima treba biti predana propisana doza i zdravo tkivo koje treba poštediti) izračunavaju raspodjelu apsorbirane doze. Potreba za točnim

izračunom raspodjele apsorbirane doze proizlazi iz biološkog odgovora tumorskog tkiva i normalnog, zdravog tkiva na zračenje. Vjerojatnost kontrole tumorskog tkiva (eng. Tumor Control Probability, TCP) izračunava se prema izrazu 2-1 [20],

$$TCP = e^{\left\{-N_0 e^{\left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d\right)\right]}\right\}} \quad (2-1)$$

gdje je

$N_0$  - broj početnih tumorskih stanica,

$\alpha$  - koeficijent koji određuje početni nagib krivulje (linearni dio),

$\beta$  - koeficijent koji opisuje kvadratnu komponentu krivulje,

$d$  - doza jedne frakcije,

$D$  - ukupna doza predana u  $n$  jednakih dijelova veličine  $d$ .

Vjerojatnost komplikacije normalnog tkiva (engl. Normal Tissue Complication Probability, NTCP) izračunava se prema izrazima 2-2 i 2-3 [20],

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{\left(\frac{-t^2}{2}\right)} dt \quad (2-2)$$

$$t = \frac{D - D_{50}^v}{m D_{50}^v} \quad (2-3)$$

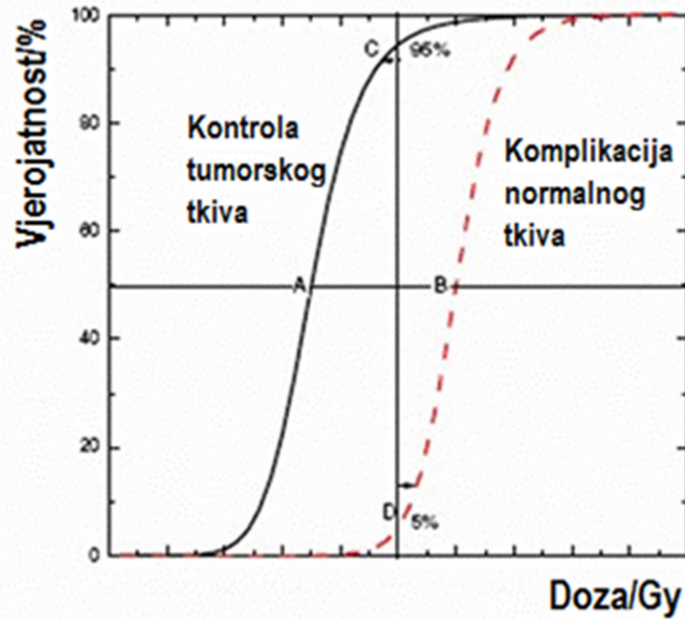
gdje je

$D_{50}^v$  - doza koju normalno tkivo podnosi bez komplikacija,

$D$  - ukupna doza,

$m$  - koeficijent nagiba krivulje.

Na slici 2.2. prikazana je ovisnost vjerojatnosti kontrole tumorskog tkiva i vjerojatnosti komplikacija normalnog tkiva o primljenoj apsorbiranoj dozi. Obje krivulje imaju sigmoidalan oblik. Cilj radioterapije je što veća kontrola tumora uz što je manje moguće komplikacije normalnog, zdravog tkiva. Krivulje vjerojatnosti kontrole tumora i vjerojatnosti komplikacije zdravog tkiva su međusobno razmaknute po osi apscisa što omogućuje primjenu radioterapije u medicini [20]. Zbog strmog sigmoidalnog oblika krivulja, samo mala promjena u dozi može uzrokovati značajne komplikacije zdravog tkiva ili smanjiti kontrolu tumora.



Slika 2.2. Graf ovisnosti vjerojatnosti kontrole tumorskog tkiva i komplikacije zdravog tkiva o apsorbiranoj dozi.

Točno izračunata apsorbirana doza jedan je od osnovnih preuvjeta učinkovite radioterapije [4], a točnost izračuna doze usko je vezana uz sustave za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze i računalne algoritme koji su ugrađeni u njih.

## 2.2. Razvoj računalnih algoritama

Apsorbirana doza definira se kao energija apsorbirana u jedinici mase sredstva. Stvaranju ukupne apsorbirane doze u bilo kojoj točki kroz koju prolazi snop fotonskog ionizirajućeg zračenja doprinose međudjelovanja:

- primarnog fotonskog snopa sa sredstvom,
- raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja stvorene primarnim fotonskim snopom,
- čestica koje su stvorene međudjelovanjima pri prolasku kroz sustav za oblikovanje i kolimaciju snopa fotona linearnog akceleratora elektrona.

Računalni algoritam sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze mora što točnije uračunavati sve doprinose. Prvi računalni algoritmi za fotone visokih energija razvijeni su za 'homogenog pacijenta' koji se sastoji samo od vode [21]. Nakon toga računalni algoritmi razvijaju se brzo. Prema povijesnom razvoju, ali i prema mehanizmima koje koriste za izračun raspodjele apsorbirane doze, dijele se u tri skupine, temeljene na:

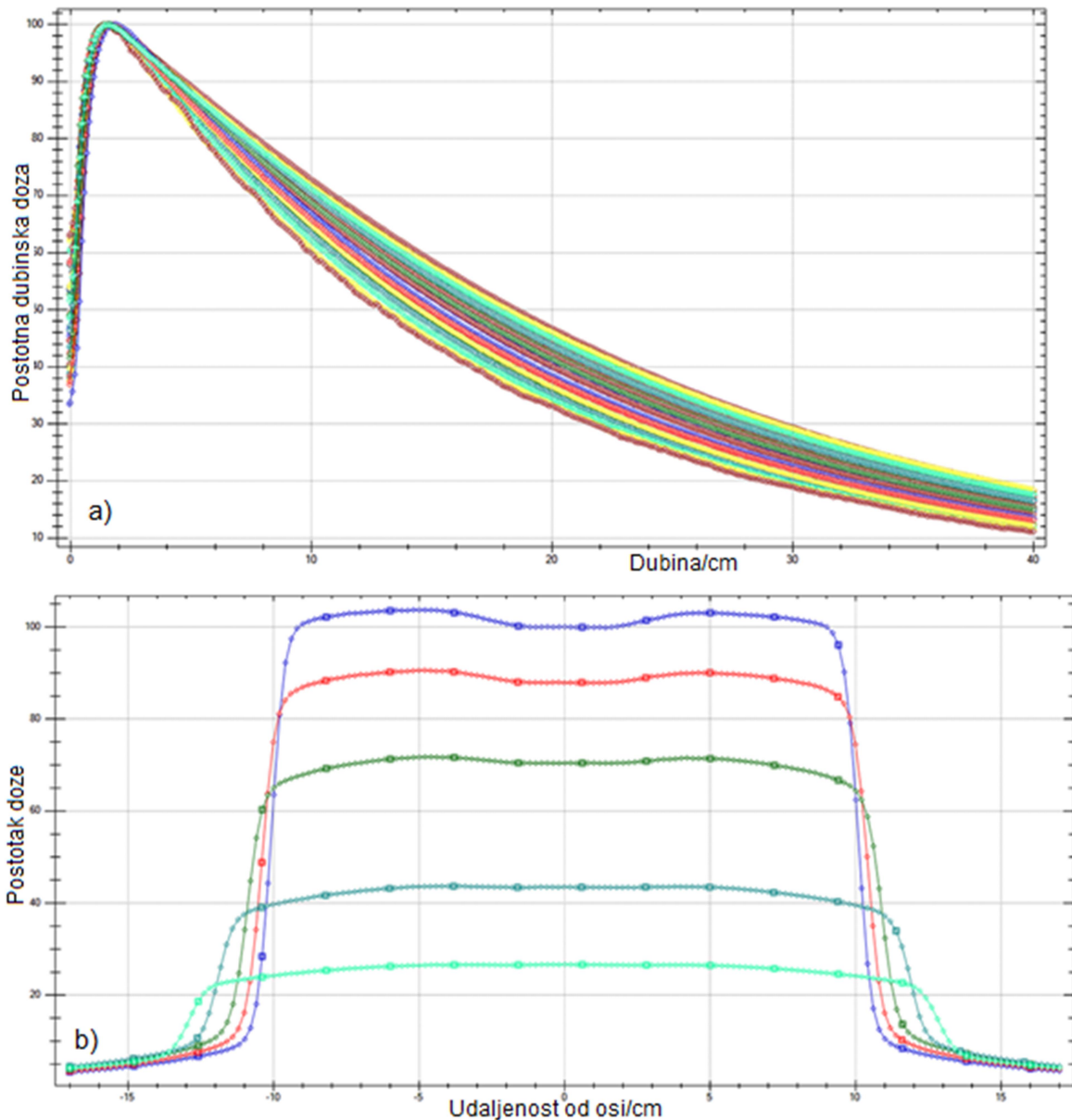
1. faktorima popravke (engl. correction based)
2. analitičkom izračunavanju (engl. model based)
3. simulaciji fizikalnih principa (engl. principle based)

### **2.2.1. Računalni algoritmi koji se temelje na faktorima popravke**

Računalni algoritmi koji se temelje na faktorima popravke su empirijski algoritmi koji interpoliraju ili ekstrapoliraju apsorbiranu dozu iz mjerenih podataka. Kod ovih metoda primarna i raspršena komponenta snopa ionizirajućeg zračenja računa se zasebno. Primarna komponenta opisuje raspodjelu energije dobivene prvim međudjelovanjem fotona sa sredstvom, a raspršena komponenta opisuje energiju dobivenu kasnijim međudjelovanjima na područjima udaljenim od prvog međudjelovanja.

Apsorbirana doza izračunava se korištenjem podataka izmjerenih u vodenom fantomu, kao što su postotna dubinska doza (engl. Percentage Depth Dose,PDD) mjerena za više različitih veličina polja zračenja (Slika 2.3.a) i različitih udaljenosti od izvora snopa do površine vode (engl. Source to Surface Distance,SSD), profili polja zračenja (Slika 2.3.b), apsorbirana doza mjerena u središtu polja zračenja različitih veličina (na temelju čega se izračunavaju izlazni faktori polja zračenja) ...

Računalni algoritmi ove skupine bili su u uporabi u drugoj polovici prošlog stoljeća, a neke od metoda temeljene na faktorima popravke su: Milan-Bentley metoda [22, 23], Differential Scatter-Air Ratio Method-dSAR [24], Batho Power Law Method [25, 26], Equivalent Tissue-Air Ratio Method-ETAR [27], Delta Volume Method [28] ...



Slika 2.3. Mjerenja u vodenom fantomu: a) postotne dubinske doze za različite veličine kvadratnih polja zračenja mjerene do 40 cm; b) profili polja na pet različitim dubina za polje zračenja  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ .

### 2.2.1.1. Milan-Bentley metoda

Milan-Bentley metoda razvijena je početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća i bila je implementirana u nekoliko sustava za izračun apsorbirane doze. Kod te metode, apsorbirana doza izračunava se na temelju izmjerenih krivulja postotne dubinske doze u vodi na središnjoj osi snopa i omjera profila polja zračenja izmjerenih na dubini koje odgovaraju



dubini maksimuma za različite udaljenosti od izvora do površine [22]. Apsorbirana doza u točki  $(x, y)$  na dubini  $d$  izračunava se prema izrazu 2-4,

$$D(x, y, d) = C(0,0, d) \cdot R(x, y, d) \cdot \left( \frac{SSD}{SSD+h+d} \right)^2 \quad (2-4)$$

gdje je

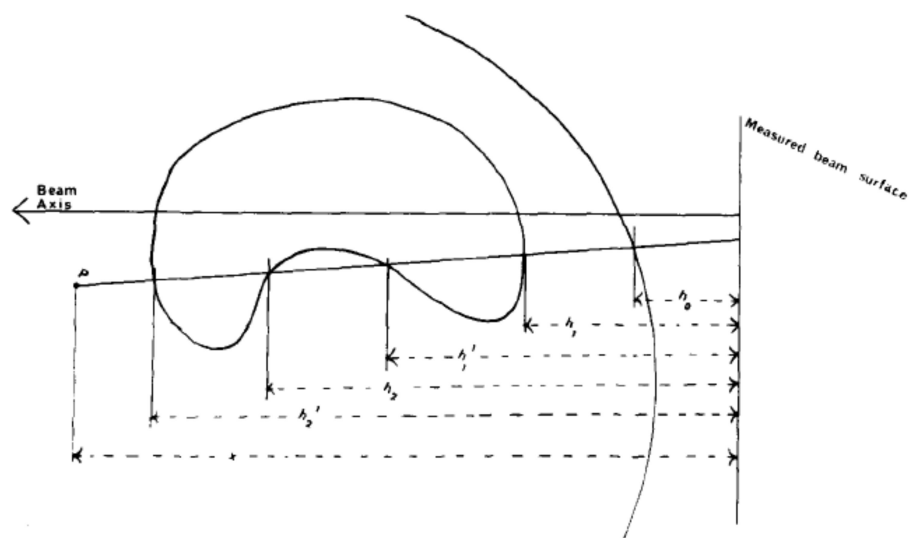
$C(0,0, d)$  - doza na središnjoj osi snopa na dubini  $d$ ,

$R(x, y, d)$  - omjer doze na nekoj udaljenosti od središnje osi i doze na središnjoj osi na dubini  $d$ ,

$SSD$  - referentna udaljenost od izvora do površine,

$\left( \frac{SSD}{SSD+h+d} \right)^2$  - faktor promjene  $SSD$  vrijednosti u odnosu na referentnu vrijednost,

$h$  - debljina tkiva.



Slika 2.4. Prikaz određivanja efektivne dubine  $d'$  do točke računanja  $P$  radi popravke nehomogenosti unutar područja računanja. Preuzeto iz: Milan J. and Bentley R.E. The storage and manipulation of radiation dose data in a small digital computer. British Journal of Radiology [22].

Originalno izračunavanje doze prema Milan-Bentleyevoj metodi kasnije je modificirano da bi se uračunale popravke zbog zakrivljenosti površine i nehomogenosti sredstva [23]. Radi popravke nehomogenosti unutar područja računanja uvodi se efektivna dubina  $d'$  od površine mjerenja do točke računanja  $P$  (Slika 2.4). Efektivna dubina se računa koristeći izraz 2-5,

$$d' = h_0 \cdot \rho_0 + (h_1 - h_0) \cdot \rho_t + (h'_1 - h_1) \cdot \rho_1 + (h_2 - h'_1) \cdot \rho_t + \dots + (x - h_n) \cdot \rho_n + (x - h'_n) \cdot \rho_t \quad (2-5)$$

gdje su

$\rho_i$  - gustoće sredstava kroz koji prolazi snop X-zraka od površine do točke računanja P,

$\rho_t$  - srednja gustoća tkiva,

$h_i$  - debljine tkiva,

$i = 1 - n$ .

Apsorbirana doza koja uključuje popravku nehomogenosti izračunava se koristeći izraz 2-6,

$$D(x, y) = C(d', FS_s) \cdot R(d, y', FS_1) \cdot \left( \frac{SSD_1 + d_{max}}{SSD_1 + x} \right)^2 \quad (2-6)$$

gdje je

$C(d', FS_s)$  - apsorbirana doza na središnjoj osi snopa na efektivnoj dubini  $d'$  za veličinu polja zračenja  $FS_s$ ,

$R(d, y', FS_1)$  - faktor popravke radi udaljenost od središnje osi snopa,

$SSD_1$  - udaljenost od izvora do površine,

$FS_1$  - veličina polja zračenja za  $SSD_1$ ,

$d_{max}$  - dubina maksimuma za  $SSD_1$ .

U slučajevima kad snop X-zraka prolazi kroz sredstva koja su po gustoći bliska vodi, točnost izračuna raspodjele apsorbirane doze bila je zadovoljavajuća. U nehomogenim sredstvima točnost izračuna bila je manja.

### 2.2.2. Računalni algoritmi koji se temelje na analitičkom izračunavanju

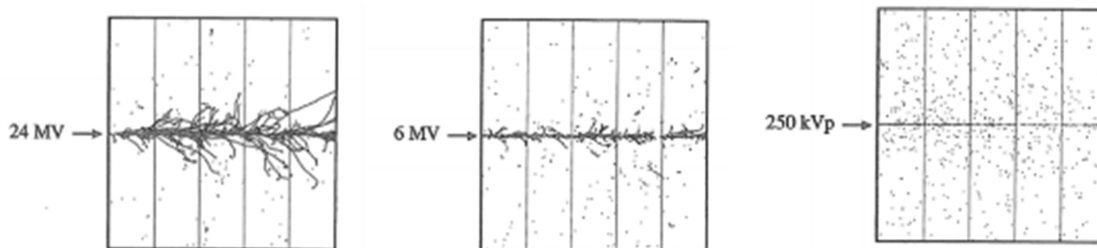
Posljednjih tridesetak godina najčešće su u uporabi sustavi za izračun i optimizaciju apsorbirane doze s računalnim algoritmima koji se temelje na analitičkom izračunavanju. Većina takvih algoritama izračunava apsorbiranu dozu koristeći metodu konvolucije i superpozicije [29, 30] i odvojeno uračunava doprinose primarne i raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja. Primarna komponenta se sastoji od fotona koji međudjeluju sa sredstvom prvi put. Ti fotoni mogu nastati direktno iz izvora zračenja ili tijekom međudjelovanja pri prolasku kroz sustav za oblikovanje i kolimaciju fotonskih snopova

linearnog akceleratora elektrona [3]. Raspršena komponenta snopa ionizirajućeg zračenja se sastoji od fotona koji su međudjelovali sa sredstvom barem jednom, i uslijed toga su promijenili smjer putanje i ponovo međudjelovali sa sredstvom.

Apsorpcija primarne komponente fotonskog snopa opisuje se izrazom TERMA (engl. Total Energy Released per Mass) [29, 30]. TERMA  $T(r')$  predstavlja energiju predanu sredstvu međudjelovanjima primarne komponente snopa tj. dio energije primarne komponente snopa fotona ionizirajućeg zračenja koja je pohranjena u jedinici mase. Dobije se tako da se u svakoj točki  $r'$  izračuna koeficijent atenuacije  $\frac{\mu}{\rho}(r')$  i primarni se snop  $\Psi(r')$  atenuira za taj iznos (2-7).

$$T(r') = \frac{\mu}{\rho}(r') \Psi(r') \quad (2-7)$$

Doznim kernelom prikazuje se doprinos apsorbirane energije svih sekundarnih čestica, uključujući i elektrone koji su nastali iz primarnog fotonskog snopa. Kernel predstavlja prosječnu raspodjelu raspršenog sekundarnog zračenja, barem u dvije komponente, jedna koja služi za izračunavanje primarne doze (primarni kernel) i druga koja se koristi za izračun doze raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja (raspršeni kernel). Raspršeni kernel može biti podijeljen u dva dijela, kernel prvog raspršenja i kernel svih ostalih raspršenja. Na slici 2.5. su prikazane sheme prolaska fotona različitih energija kroz homogeni fantom, njegova međudjelovanja sa sredstvom kroz koji prolaze i nastajanje raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja.



Slika 2.5. Prolazak fotona različitih energija kroz homogeni fantom, međudjelovanje sa sredstvom i nastajanje raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja za snopove fotona različitih energija.

Apsorbirana doza se izračunava konvolucijom TERMA-e i kernela (2-8),

$$D(r) = \int \frac{\mu}{\rho}(r') \times \Psi(r') \times K(r - r') d^3r' \quad (2-8)$$

gdje je

$\frac{\mu}{\rho}(r')$  - atenuacijski koeficijent za koji se atenuira primarni snop,

$\Psi(r')$  - energijski tok primarnog snopa,

$K(r - r')$  - dozni kernel.

Izrazom 2-8 prikazana je standardna konvolucijska metoda izračuna apsorbirane doze za točkaste izvore fotonskog snopa. Kako bi se uračunala nehomogenost sredstva u kojem se doza računa, geometrijska duljina puta zamijeni se s radiološkom duljinom koja se odredi iz podataka dobivenih uređajem za računalnu tomografiju. Tada se metoda naziva konvolucija-superpozicija (2-9).

$$D(r) = \int \frac{\mu}{\rho}(\rho_{r'} \cdot r') \times \Psi(\rho_{r'} \cdot r') \times K(\rho_{r-r'} \cdot (r - r')) d^3r' \quad (2-9)$$

Računalni algoritmi koji pripadaju ovoj skupini često su sastavni dio sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze koji se koriste u medicini. Primjeri su računalni algoritam Standard Superposition, SS, unutar sustava XiO (Elekta, Stockholm, Švedska), Analytical Anisotropic Algorithm, AAA, unutar sustava Eclipse (Varian Medical System, Palo Alto, Sjedinjene Američke Države), Collapsed Cone, CC, unutar sustava Monaco (Elekta, Stockholm, Švedska)...

Dokazano je da su računalni algoritmi koji se temelje na analitičkom izračunavanju mnogo točniji od onih koji se temelje na faktorima popravke, ali ipak imaju ograničenja u slučajevima narušene lateralne elektronske ravnoteže (engl. Lateral Charged Particle Equilibrium, LCPE) [31]. Lateralna elektronska ravnoteža za promatrani volumen postoji kada je broj sekundarnih elektrona koji ulaze u volumen jednak broju onih elektrona koji isti volumen napuštaju. Kad to nije ispunjeno imamo lateralnu elektronsku neravnotežu kao kod uskih fotonskih snopova ili kod prolaska fotona visokih energija kroz sredstva čija je gustoća puno manja od gustoće vode [32].

Računalni algoritmi koji se temelje na analitičkom izračunavanju, sredstvo u kojem se izračunava doza 'vide' kao vodu različitih gustoća pa se ne uračunava njegov kemijski sastav. Zbog toga se doza prikazuje kao apsorbirana doza u vodi.

### 2.2.2.2. Standard Superposition

Standard Superposition je računalni algoritam ugrađen u sustav za izračun i optimizaciju apsorbirane doze XiO. Dozu izračunava konvolucijom ukupne energije predane sredstvu (TERMA) s kernelom izračunatim koristeći energijske spektre dobivenog Electron Gamma Shower (EGS) Monte Carlo kodom opisanom u radu Mackie i suradnika [33].

Ovom se metodom doza u točki  $P$  izračunava (2-10) sumiranjem energije, koja je oslobođena u 'voxelu' sredstva čiji je centar u točki međudjelovanja  $P'$  po volumenu kao što je prikazano na slici 2.6.

$$D(x, y, z) = \iiint \frac{\mu}{\rho} \Psi(x', y', z') K(x - x', y - y', z - z') dV' \quad (2-10)$$

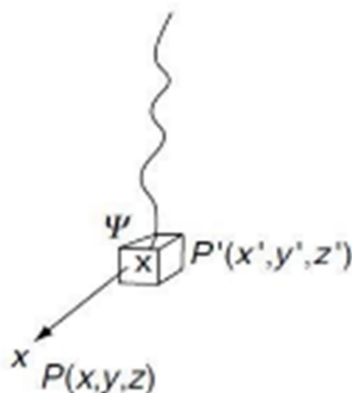
gdje je

$\Psi(x', y', z')$  - energijski tok u točki  $P'$ ,

$\frac{\mu}{\rho} \Psi(x', y', z')$  - ukupna energija predana sredstvu, TERMA,

$K(x - x', y - y', z - z')$  - dozni kernel,

$dV'$  - volumen oko točke  $P'$  (Slika 2.6.).

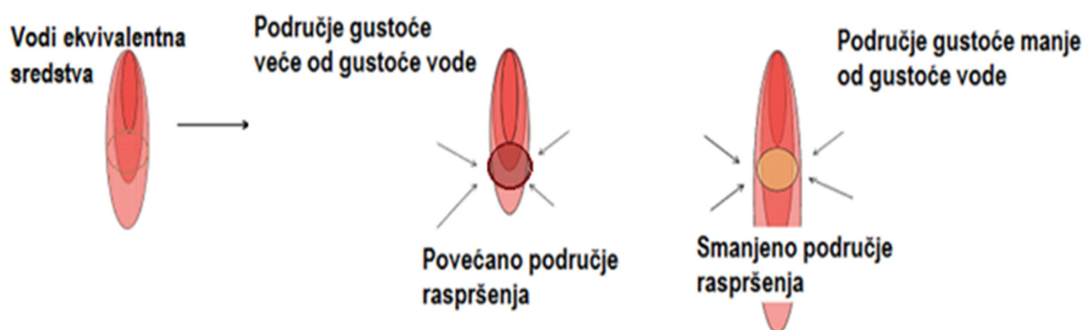


Slika 2.6. Prikaz točke međudjelovanja fotona  $P'$  i točke izračuna apsorbirane doze  $P$ . Preuzeto iz Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice. 2007 [34].

Energijski spektar fotonskog snopa linearnog akceleratora elektrona nije moguće neposredno mjeriti pa se kernel izračunava Monte Carlo simulacijom koristeći geometrijske podatke i specifikaciju materijala od kojeg je građen sustav za oblikovanje i kolimaciju

fotonskih snopova. Prolaskom kroz sredstvo fotoni niskih energija bivaju apsorbirani pa u snopu ostanu fotoni viših energija. Zbog toga se koristi faktor popravke koji se izračunava koristeći omjer KERMA-e (Kinetic Energy Released per Mass) i TERMA-e na dubini od interesa i na površini [35].

Ovaj računalni algoritam vrlo točno uračunava utjecaj nehomogenosti na primarnu komponentu snopa ionizirajućeg zračenja mijenjajući TERMA-u. U svrhu uračunavanja nehomogenosti u raspršenoj komponenti snopa ionizirajućeg zračenja koristi se O'Connorov teorem [36], prema kojem se kernel može skalirati ovisno o gustoći sredstva.



Slika 2.7. Prikaz promjene područja raspršenja kernela koje nije uračunato modelom u područjima gustoće različite od gustoće vode.

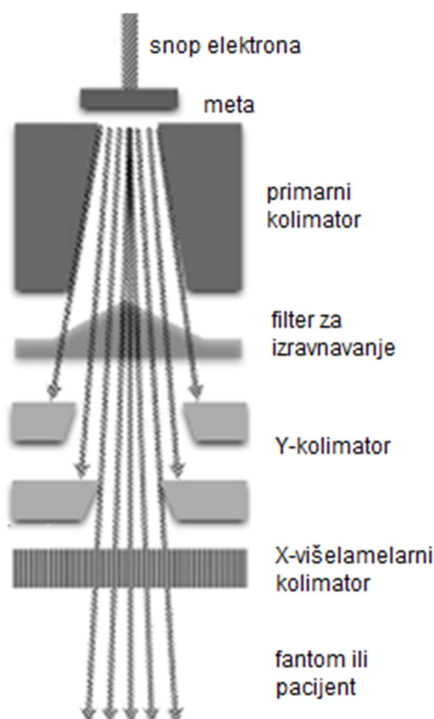
Izračunava se prosječna gustoća sredstva između točke međudjelovanja fotona sa sredstvom i točke u kojoj izračunavamo dozu i za taj iznos se promjeni kernel [37].

U sredstvima koja su po gustoći bliska vodi ovi računalni algoritmi su točni. Problem nastaje u područjima gdje su gustoće puno veće ili puno manje od gustoće vode. Na slici 2.7. je prikazano da u sredstvima gdje je gustoća puno veća od gustoće vode (dalje u tekstu veća gustoća) područje raspršenja nije u potpunosti točno uračunato u model i zbog toga se algoritmom izračunava veća apsorbirana doza [38]. Za sredstva čija je gustoća manja od gustoće vode (dalje u tekstu manja gustoća) područje raspršenja je smanjeno, a to nije uračunato modelom tako da je izračunata apsorbirana doza manja.

### 2.2.3. Računalni algoritmi koji se temelje na simulaciji fizikalnih principa

U drugoj polovici devedesetih godina prošlog stoljeća u radioterapiji se pojavljuju algoritmi za izračunavanje raspodjele apsorbirane doze koji dozu računaju koristeći Monte Carlo simulaciju. Brzim razvojem informatičke tehnologije ti algoritmi postaju dio sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze početkom ovog stoljeća.

Izračunavanje apsorbirane doze kod računalnih algoritama ove skupine odvija se u dvije faze. U prvoj fazi računanja doze simuliraju se fizikalni procesi koji se događaju prolaskom fotonskog snopa kroz sustav za oblikovanje i kolimaciju snopa linearnog akceleratora elektrona (Slika 2.8.). Zbog toga su u ovakve računalne algoritme ugrađeni podaci o 'geometriji' i specifikaciji materijala od kojeg je građen taj dio linearnog akceleratora elektrona.



Slika.2.8. Sustav za oblikovanje i kolimaciju fotonskog snopa linearnog akceleratora elektrona.

U drugoj fazi računanja apsorbirane doze, u fantomu ili pacijentu, vodi se računa, ne samo o gustoći sredstva, već i o njegovom kemijskom sastavu te ovi računalni algoritmi dozu računaju kao apsorbiranu dozu u sredstvu.

Metoda koja se temelji na Monte Carlo simulaciji određuje raspodjelu apsorbirane doze simulirajući kretanje primarnih fotona i elektrona [39, 40, 41]. Prati se njihovo kretanje od izvora, međudjelovanje u sredstvima kroz koja prolaze sve dok im energija ne postane manja od početno definiranog praga energije ili dok ne izađu iz volumena od interesa. To je jedina metoda koja uračunava sva relevantna međudjelovanja fotona i elektrona te je zbog toga najtočnija metoda izračunavanja raspodjele apsorbirane doze [6, 7, 8]. Koristeći računalo simulira se transport fotona i elektrona kroz različita sredstva i njihova međudjelovanja sa sredstvom. Koristeći generator slučajnih brojeva i poznavajući funkcije vjerojatnosti različitih

vrsta međudjelovanja, srednji put se izračunava koristeći njihove udarne presjeke. Apsorbirana doza se definira kao predana energija u jedinici mase sredstva. Za određivanje doze u određenom volumenu (engl. voxel) računava se doprinos svih međudjelovanja koja su se dogodila u tom volumenu.



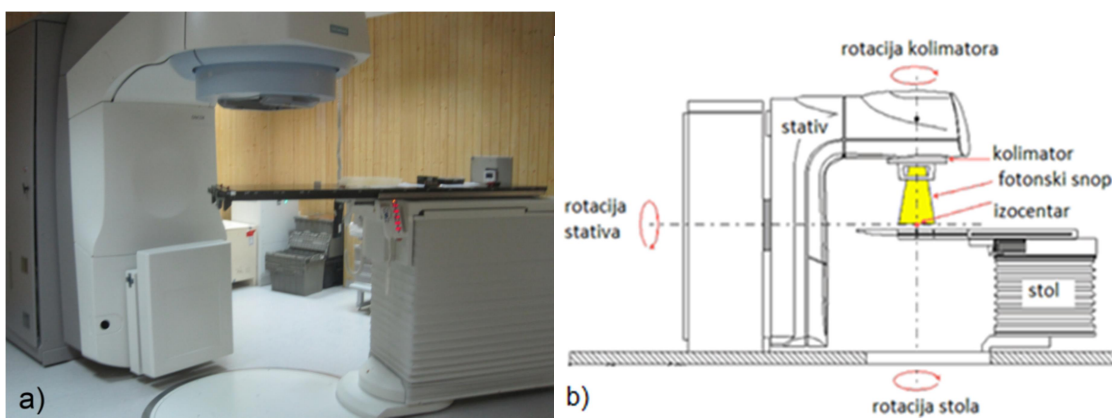
### 3. MATERIJALI I METODE

Prije uporabe u medicini računalni algoritmi sustava za izračunavanje i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze trebaju biti dozimetrijski vrednovani [11]. Tijekom testova prihvata i testova koji se izvode u svrhu pripreme za kliničku uporabu, ogroman broj izmjerenih podataka treba usporediti s onim izračunatima, kako bi se provjerila njihova točnost i ustanovili eventualni nedostaci. Prilikom izvođenja mjerenja treba odabrati odgovarajuću dozimetrijsku metodu čija su nam ograničenja dobro poznata. Opsežna metoda vrednovanja sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze dana je u dokumentima Međunarodne agencije za atomsku energiju (International Atomic Energy Agency, IAEA) iz 2004. i 2008. godine [5, 12]. Međutim, brzi razvoj novih generacija linearnih akceleratora elektrona i naprednih radioterapijskih tehnika traži nadopunu i poboljšanje metoda vrednovanja.

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su uređaji koji se koriste na Klinici za radioterapiju i onkologiju Kliničkog Bolničkog Centra Rijeka: linearni akcelerator elektrona Siemens Oncor Expression (6 MV snop X-zraka), CT simulator Siemens Somatom Open (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) i sustavi za izračunavanje i optimizaciju raspodjele apsorbirane Monaco 5.11.02 i XiO 5.11.02 (Elekta, Stockholm, Švedska). Za eksperimentalni dio istraživanja korištena je dozimetrijska oprema te homogeni i antropomorfni fantomi Zavoda za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, KBC Rijeka. Kao detektori korištene su ionizacijske komore različitih mjernih volumena: TW30013 tipa Farmer, TW31010 Semiflex i TW31015 PinPoint (PTW Freiburg, Njemačka) s UNIDOS elektrometrom (PTW, Freiburg, Njemačka) i dvodimenzionalni detektor Matrixx I<sup>m</sup>RT (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Njemačka). Mjerenja su provedena u više homogenih i antropomorfnih fantoma. Od homogenih fantoma korišteni su vodeni fantomi IBA WP1 i IBA Blu<sup>2</sup> te fantom MultiCube (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Njemačka), a mjerenja u heterogenom mediju izvedena su u semi-antropomorfnom fantomu CIRS Thorax (Computerized Imaging Reference Systems Inc., Norfolk, Sjedinjene Američke Države) i na tri različita dijela antropomorfnog fantoma Alderson Radiation Therapy ART (Radiology Support Devices, Long Beach, Sjedinjene Američke Države).

## Linearni akcelerator elektrona Siemens Oncor Expression

Linearni akceleratori elektrona su uređaji kojima se pravocrtno ubrzavaju elektroni, pa omogućuju radioterapiju snopovima elektrona, odnosno X-zraka nastalih zakočnim zračenjem pri udaru elektrona u metu. U ovom istraživanju provedeno je dozimetrijsko vrednovanje snopa X-zraka nominalnog akceleracijskog potencijala 6 MV linearnog akceleratora elektrona Oncor Expression (Slika 3.1.a). Uređaj je opremljen višamelarnim kolimatorom s osamdeset pari lamela. Širina lamela na radnoj udaljenosti od 100 cm iznosi 0,5 cm. Radna udaljenost (izocentar) je udaljenost od izvora do sjecišta osi rotacije kolimatora i stativa (slika 3.1.b).



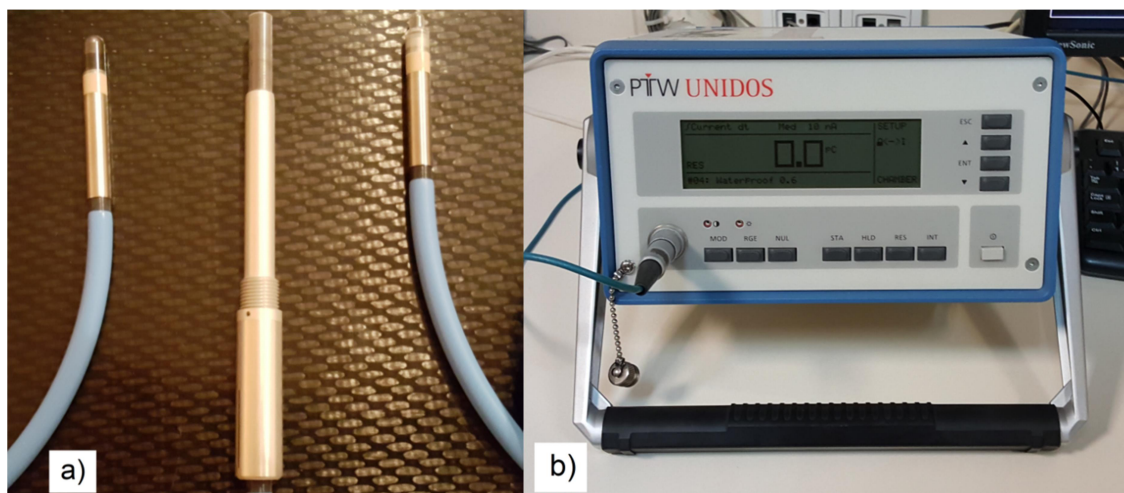
Slika 3.1. a) Linearni akcelerator elektrona Oncor Expression; b) prikaz pozicije izocentra

Linearni akcelerator je pripremljen za kliničku implementaciju jakosno modulirane radioterapije sukladno međunarodnim protokolima i standardima [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49].

## Ionizacijske komore i elektrometar

Ionizacijske komore su najčešće korišteni detektori za mjerenje apsorbirane doze u radioterapiji. Pogodne su za mjerenje apsorbirane doze snopova visokih energija jer imaju stabilan odziv koji je gotovo neovisan o brzini doze. U ovom istraživanju za mjerenje apsorbirane doze korištene su tri vrste cilindričnih ionizacijskih komora: TW30013 tipa Farmer, TW31010 Semiflex i TW31016 PinPoint (Slika 3.2.a). Za mjerenja naboja ili struje koji su nastali kao posljedica ionizacije proizvedene u ionizacijskim komorama korišten je elektrometar PTW UNIDOS (Slika 3.2.b). Sve tri komore pripadaju skupini cilindričnih ionizacijskih komora. Njihova je prednost što, zbog svog oblika, ne pokazuju kutnu ovisnost i imaju uniformnu prostornu razlučivost. Glavni dijelovi cilindrične ionizacijske komore su

cilindar koji može biti različitih volumena i u čijem je središtu šupljina ispunjena zrakom, a na središnjoj osi mjernog volumena se nalazi elektroda koja skuplja naboj [51, 52]. Volumen komore određuje veličinu mjerenog signala. Radni napon sve tri komore je 400 V.



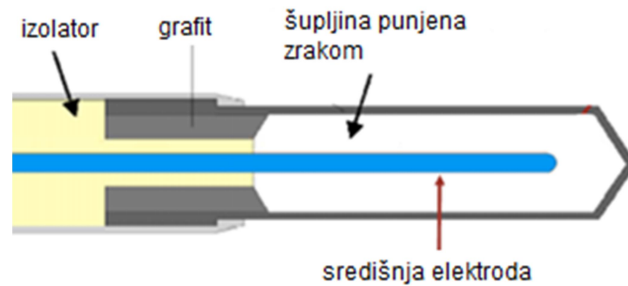
Slika 3.2.a) Ionizacijske komore Semiflex TW31010, tipa Farmer TW30013 i PinPoint TW31016; b) elektrometar PTW UNIDOS.

### *Elektrometar UNIDOS*

Kao elektrometar je korišten uređaj UNIDOS (Slika 3.2.b) kontroliran mikroprocesorom koji omogućuje nekoliko načina rada: mjerenje jakosti struje i naboja kao električnih veličina te njihovu pretvorbu u radiološke veličine kao što su ekspozicija, kerma u zraku i apsorbirana doza u vodi. Ima vrlo široko područje rada, moguće je mjeriti apsorbiranu dozu snopova fotona i elektrona u rasponu od 0,1 mGy do 3 mGy [50]. Kompenzacija "struje curenja" (engl. leakage) se provodi prije prvog mjerenja.

### *Ionizacijska komora tipa Farmer*

Ionizacijska komora tipa Farmer zbog stabilnog odziva koji je gotovo energetski neovisan i velikog efektivnog mjernog volumena predstavljaju standard za mjerenje apsorbirane doze u snopovima X-zraka visokih energija. Ionizacijska komora TW30013 tipa Farmer je vodootporna cilindrična komora efektivnog volumena  $0,6 \text{ cm}^3$ , polumjera 3,5 mm i duljine 22 mm. Središnja elektroda izrađena je od aluminijske promjera 1,1 mm, a vanjska stijenka komore izrađena je od 0,335 mm PMMA gustoće  $1,19 \text{ g/cm}^3$  i 0,09 mm grafita gustoće  $1,85 \text{ g/cm}^3$  (Slika 3.3.) [51]. Ovaj tip komore predstavlja standard za mjerenje apsorbirane doze snopova X-zraka visokih energija za veličine polja zračenja veće od  $4 \times 4 \text{ cm}^2$ .



Slika 3.3. Shematski prikaz ionizacijske komore tipa Farmer TW30013.

#### *Ionizacijska komora Semiflex*

Vodootporna ionizacijska komora TW30010 Semiflex ima efektivni mjerni volumen  $0,125 \text{ cm}^3$ , aluminijsku središnju elektrodu promjera  $0,11 \text{ mm}$  i stijenku debljine  $0,7 \text{ mm}$  koja se sastoji od  $0,55 \text{ mm}$  pleksiglasa gustoće  $1,19 \text{ g/cm}^3$  i  $0,15 \text{ mm}$  grafitu gustoće  $0,82 \text{ g/cm}^3$  [51]. Pogodna je za mjerenja polja zračenja čija je veličina veća od  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ .

#### *Ionizacijska komora PinPoint*

Ionizacijska vodootporna cilindrična komora TW31015 PinPoint idealna je za mjerenje apsorbirane doze u malim poljima zračenja (do  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ). Zbog malog efektivnog volumena  $0,03 \text{ cm}^3$  ima puno bolju prostornu rezoluciju od Semiflex i tipa Farmer komore, ali ima i gotovo devet puta slabiji odziv od Semiflex komore. Ima aluminijsku središnju elektrodu promjera  $0,3 \text{ mm}$  i stijenku koja se sastoji od  $0,57 \text{ mm}$  PMMA materijala gustoće  $1,19 \text{ g/cm}^3$  i  $0,09 \text{ mm}$  grafitu gustoće  $1,85 \text{ g/cm}^3$  [52].

### **Dvodimenzionalni detektor I'mRT MatriXX**

Dvodimenzionalni detektor I'mRT MatriXX (Slika 3.4.a) se sastoji od 1020 ionizacijskih komora malog volumena posloženih u  $32 \times 32$  matricu. Volumen pojedine ionizacijske komore je  $0,08 \text{ cm}^3$ , visina  $5 \text{ mm}$  i promjer  $4,5 \text{ mm}$ . Napon polarizacije je  $500 \pm 30 \text{ V}$ . Aktivno područje mjerenja je  $24,4 \times 24,4 \text{ cm}^2$ , a udaljenost između centara susjednih komora je  $7,619 \text{ mm}$ . Ispred komora nalazi se  $3,6 \text{ mm}$  vodi ekvivalentnog materijala. Za obradu izmjerenih podataka dobivenih 2D detektorom I'mRT MatriXX koristi se programski paket OmniPro I'mRT [53]. Da bi se ionizacijske komore nalazile u području gdje je pouzdanost mjerenja velika, I'mRT MatriXX se koristi s homogenim fantomom IBA MultiCube (Slika 3.4.b).



Slika 3.4.a) Dvodimenzionalni detektor I'mRT MatriXX, b) I'mRT MatriXX s fantomom IBA MultiCube.

Da bi se detektorom mogla očitati apsorbirana doza, ionizacijske komore unutar 2D detektora moraju biti kalibrirane. Pretvorba sakupljenog naboja u komorama detektora  $M_{ij}$  u apsorbiranu dozu  $D_{ij}$  izvodi se pomoću izraza 3-1[53],

$$D_{ij} = (M_{ij} - B_{ij}) \cdot N_{DW} \cdot K_{1ij} \cdot K_{2ij} \cdot k_{pt} \cdot k_k \quad (3-1)$$

gdje je

$B_{ij}$  - vrijednost pozadinskog signala mjerena detektorom,

$K_{1ij}$  - kalibracijski faktor detektora,

$N_{DW}$  - faktor kalibracije dobiven u snopu kobalta u referentnim uvjetima,

$K_{2ij}$  - kalibracijski faktor mjerenja u točkama koje nisu na središnjoj osi,

$k_{tp}$  - faktor popravke na tlak i temperaturu radi gustoće zraka u ionizacijskim komorama,

$k_k$  - faktor detektora definiran od korisnika.

Za svaki snop ionizirajućeg zračenja potrebno je odrediti faktor  $k_k$  da bi se očitavala točna apsorbirana doza. Faktor se određuje koristeći apsorbiranu dozu mjerenu kalibriranom ionizacijskom komorom u vodenom fantomu (Slika 3.5.b) na istoj dubini na kojoj se nalaze ionizacijske komore 2D detektora u kombinaciji s MultiCube fantomom. Za njihovo određivanje koristi se referentno polje zračenja snopa X-zraka veličine  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , a kalibracija detektora provodi se neposredno nakon umjeravanja snopova linearnog akceleratora elektrona.



Slika 3.5. Postav određivanja faktora popravke  $k_k$ : a) mjerenje 2D detektorom ImRT MatriXX; b) mjerenje ionizacijskom komorom u vodi na istoj dubini kao što su komore 2D detektora s fantomom MultiCubom.

## Fantomi

Fantom je zajednički naziv za materijale, najčešće tkivu ekvivalentne, koji se koriste za izvođenje mjerenja apsorbirane doze. Tkivu ekvivalentni materijali imaju jednak efektivni atomski broj kao i tkivo, jednaku elektronsku gustoću (broj elektrona po gramu mase) i jednaku masenu gustoću pa su apsorpcija i raspršenje X-zraka u njima vrlo slični onima u tkivu. Za 6 MV fotonski snop ionizirajućeg zračenja kod kojeg je osnovni mehanizam međudjelovanja Comptonov efekt, ti se uvjeti reduciraju na jednaku elektronsku gustoću tkiva i fantoma.

Za umjeravanje fotonskih snopova visokih energija preporučeno sredstvo je voda [42] pa se za osnovna mjerenja pri dozimetrijskom vrednovanju sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze uvijek koriste vodeni fantomi. Za dodatnu provjeru točnosti izračuna apsorbirane doze u nehomogenim sredstvima koriste se semi-antropomorfni i antropomorfni fantomi koji su napravljeni od više različitih sredstava. Sredstva čija je gustoća različita od gustoće vode dalje u tekstu nazivamo nehomogenostima, kao što je uobičajeno u terminologiji fizičara u medicini.



### *Vodeni fantom IBA WP1*

IBA WP1 (Slika 3.6.) je vodeni fantom u kojem se ionizacijska komora može pomicati u jednom smjeru (z-os) u koracima od 0,1 mm do 100 mm, a služi za umjeravanje fotonskih i elektronskih snopova. Unutarnje dimenzije fantoma su  $40 \times 34 \times 35 \text{ cm}^3$  što omogućuje mjerenje doprinosa primarne i raspršene komponente snopa X-zraka za referentno polje zračenja veličine  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ .



Slika 3.6. Vodeni fantom IBA WP1

### *Vodeni fantom IBA Blue<sup>2</sup>*

Vodeni fantom IBA Blue<sup>2</sup> (Slika 3.7.) namijenjen je određivanju parametara dozimetrijskih provjera snopa ionizirajućeg zračenja u tri dimenzije. Vanjske dimenzije fantoma su  $65 \times 64,5 \times 56 \text{ cm}^3$ . U ovom vodenom fantomu ionizacijska komora se može pomicati u tri smjera, s točnošću pozicioniranja od 0,1 mm [54]. Mjerenja se provode koristeći dvije ionizacijske komore malog volumena ( $\sim 0,13 \text{ cm}^3$ ). Jedna se postavlja u vodu i pomiče se mjereći signal, a druga se postavlja u zrak, na rub provjeravanog polja zračenja u kojem je mjereni signal stalan (Slika 3.7.). Kao rezultat mjerenja dobijemo omjer signala koji su očitani ionizacijskim komorama, npr. postotnu dubinsku dozu ili profile polja zračenja (Slika 2.3.). Vodeni fantom se postavlja tako da je površina vode okomita na snop ionizirajućeg zračenja i da se z-os fantoma poklapa sa središnjom osi snopa ionizirajućeg zračenja. Fantom je pogodan i za dozimetrijska mjerenja u točki kod vrednovanja točnosti izračunate apsorbirane doze gdje je nužan uvjet točno pozicioniranje ionizacijske komore u prostoru.



Slika 3.7. Vodeni fantom IBA Blue<sup>2</sup> s ionizacijskim komorama malih volumena u mjernom postavu.

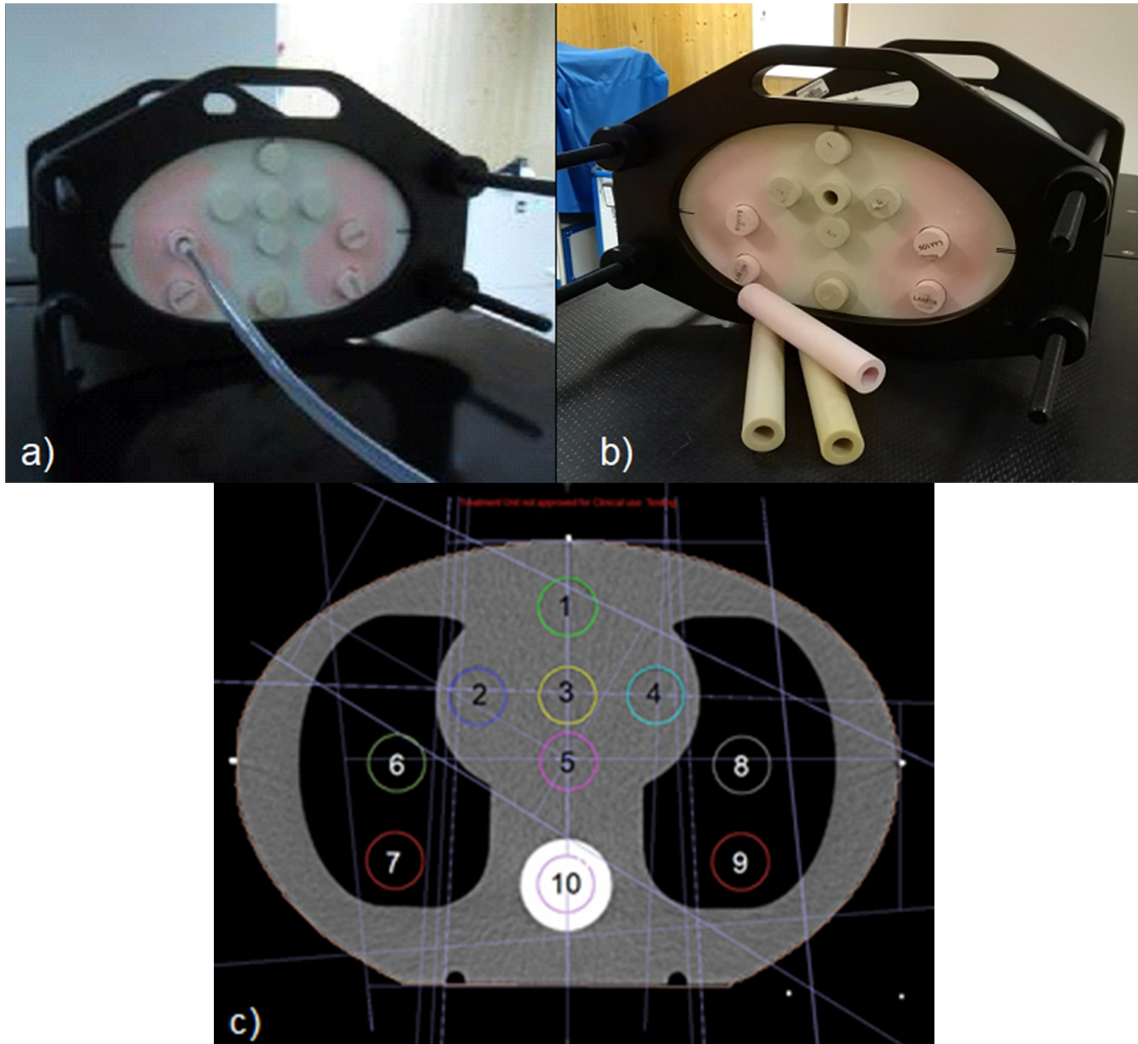
#### *Fantom IBA MultiCube*

MultiCube je homogeni fantom dimenzija  $31,4 \times 34 \times 22 \text{ cm}^3$  (Slika 3.4.b) izrađen od materijala gustoće  $1,03 \text{ g/cm}^3$ . Fantom se sastoji od nekoliko dijelova i tako omogućuje mjerenja radiografskim ili radiokromskim filmom ili dvodimenzionalnim detektorom IBA I'mRT MatriXX. Materijal od kojeg je izrađen fantom (Plastic Water®) osigurava točnost mjerenja od 0,5% u odnosu na mjerenja u vodi za snopove X-zraka visokih energija [53].

#### *Fantom CIRS Thorax*

Fantom CIRS thorax je semi-antropomorfni fantom eliptičnog oblika dimenzija  $30 \times 30 \times 20 \text{ cm}^3$ , sastavljen od materijala različitih gustoća; osnovni dio je po gustoći ekvivalentan vodi (Plastic Water TM,  $\rho=1,003 \text{ g/cm}^3$ ), ostali dijelovi imaju manju gustoću ( $\rho=0,207 \text{ g/cm}^3$ ) ili veću gustoću ( $\rho=1,506 \text{ g/cm}^3$ ) od gustoće vode [55]. Na tomografskom presjeku fantoma, na slici 3.8.c vide se položaji deset mjernih točaka. Mjerne točke od jedan do pet nalaze se u vodi ekvivalentnom sredstvu, točke od šest do devet u području čija je gustoća manja, a točka deset se nalazi u sredstvu čija je gustoća veća od gustoće vode. Za potrebe mjerenja ionizacijskim komorama puni umetak se zamijeni s umetkom u koji je moguće postaviti komoru (Slika 3.8.a i b). Umetci za komoru izrađeni su od istog sredstva kao i dio fantoma u koji se umeću tako da je moguće u sredstvo gustoće različite od gustoće vode staviti umetak od vodi ekvivalentnog materijala i tako izvoditi mjerenja.

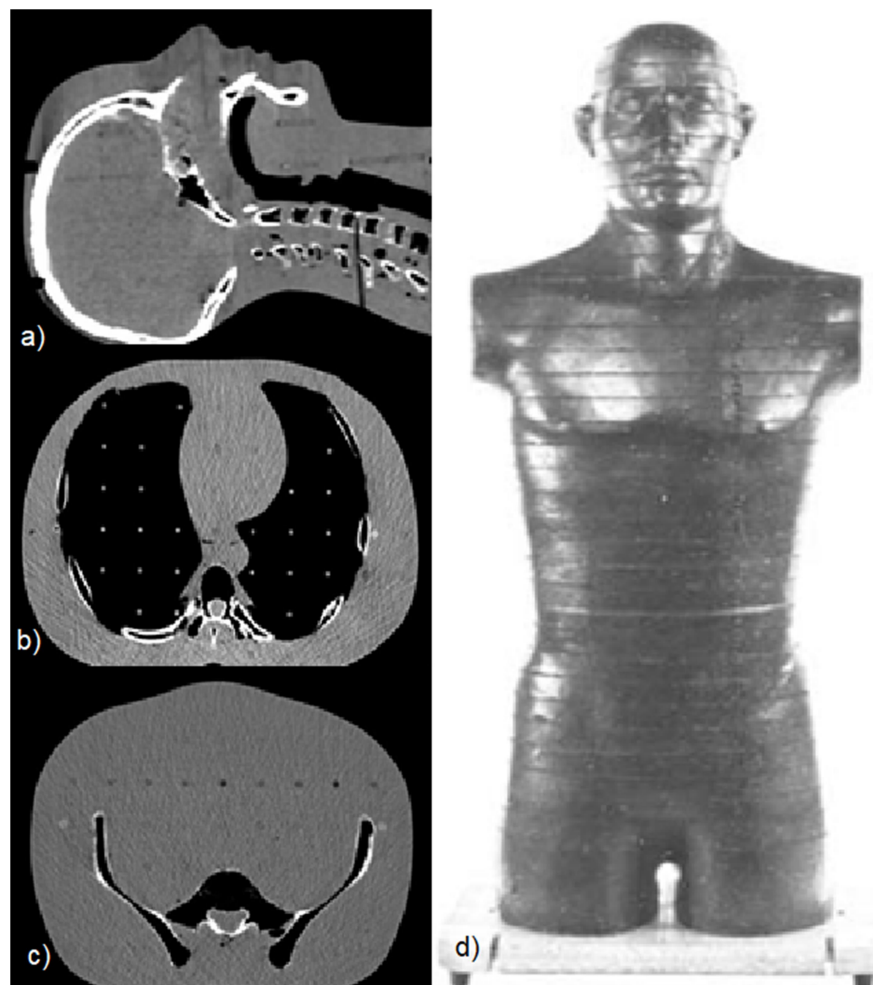




Slika 3.8.a) Fantom CIRS Thorax s ionizacijskom komorom; b) umetci u koji se postavi ionizacijska komora; c) tomografski presjek fantoma s oznakama mjernih točaka.

*Antropomorfni fantom ART*

Fantom Alderson Radiation Therapy ART (Slika 3.9.d) je antropomorfan jer vjerno simulira ljudsko tijelo. Sastavljen je od trideset i pet horizontalnih ploča debljine 2,5 cm. Materijali od kojih je fantom izrađen po fizikalnim svojstvima (masena gustoća, elektronska gustoća i koeficijenti atenuacije) odgovaraju svojstvima tkiva. Presjeci dobiveni računalnom tomografijom (engl. Computed Tomography, CT) različitih dijelova fantoma prikazani su na slici 3.9.a-c.



Slika 3.9. CT presjeci antropomorfnog fantoma ART koji simuliraju a) područje glave i vrata; b) područje toraksa; c) područje zdjelice i d) antropomorfní fantom Alderson Radiation Therapy.

### **Granice prihvatljivosti točnosti izračuna apsorbirane doze**

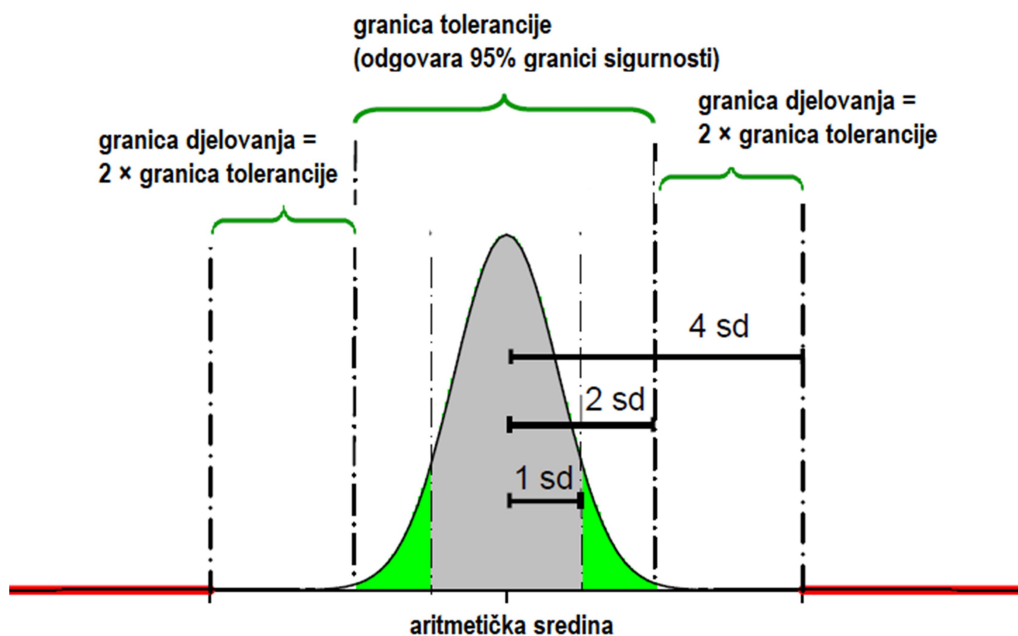
Strogi zahtjevi točnosti sustava za izračun i optimizaciju apsorbirane doze proizlaze iz vjerojatnosti radiobiološkog odgovora tkiva na primljenu apsorbiranu dozu (Slika 2.2.). Postoji niz čimbenika koji mogu doprinijeti nesigurnosti u predaji doze. Njih dijelimo na geometrijske i dozimetrijske. Geometrijski čimbenici su vezani uz moguće sistematske pogreške u pozicioniranju tijekom pojedine frakcije u odnosu na položaj prilikom prikupljanja slikovnih anatomskih podataka na uređaju za računalnu tomografiju. Nesigurnost vezana za predaju doze prema izrađenoj optimiziranoj raspodjeli apsorbirane doze treba biti unutar 5% (Tablica 3.1.) [2, 3]. Uzimajući u obzir sve geometrijske i dozimetrijske čimbenike, nužno je da se nesigurnost u izračunavanju doze svede na minimum. Statistička pogreška izračunavanja apsorbirane doze u bilo kojem sredstvu trebala bi biti 2-3% [5, 6].

Tablica 3.1. Izvori nesigurnosti vezani uz predaju doze i njihove procijenjene vrijednosti. Preuzeto iz Ahnesjö A. and Aspradakis M. M. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. Phys. Med. Biol. (1999); 44: R99–R155 [4].

Izvor nesigurnosti	Nesigurnost [%]								
	Sadašnjost					Budućnost			
Određivanje apsorbirane doze u referentnoj točki na središnjoj osi	1,5					1,0			
Dodatne nesigurnosti određivanja apsorbirane doze u točkama izvan središnje osi	1,1					0,5			
Stabilnost izlaza snopa ionizirajućeg zračenja	1,0					0,5			
Poravnatost snopa ionizirajućeg zračenja	1,5					0,8			
Anatomski podaci bolesnika	1,5					1,0			
Sistematske pogreške u pozicioniranju bolesnika	2,5					1,6			
Sve osim izračuna apsorbirane doze	3,9					2,4			
<b>Izračun apsorbirane doze</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	<b>4,0</b>	<b>5,0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	
Sve zajedno	4,0	4,4	4,9	5,6	6,3	2,6	3,1	3,8	

Pogreške izračunavanja određuju se statističkom analizom tako da se do na određenu nesigurnost (uobičajeno  $p=0,05$ ) može tvrditi da je izračun prihvatljiv u svakoj situaciji (Slika 3.10.). Točnost izračuna trebala bi biti neovisna o složenosti konfiguracije u kojoj se apsorbirana doza mjeri, odnosno računa. Međutim, povećanje složenosti unosi nesigurnosti u izračun apsorbirane doze tako da se u tim slučajevima postavljaju šire granice tolerancije.

Preporuke za granice tolerancije ovise o vrsti istraživanja i zaključcima donesenih na temelju tih istraživanja [56, 57, 58]. U našem istraživanju korištene su granice tolerancije preporučene u istraživanju Venselaara [57] za mjerenja u točki, a za dvodimenzionalna mjerenja korištene su preporuke Američkog udruženja medicinskih fizičara (engl. American Association of Physicists in Medicine, AAPM) opisane u dokumentu 'Tolerance Limits and Methodologies for IMRT Measurement-Based Verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218' [59].



Slika 3.10. Prikaz načina određivanja granica tolerancije i granica djelovanja koristeći aritmetičku sredinu i standardnu devijaciju (SD).

Osnovna karakteristika granica tolerancije preporučenih od Venselaara i suradnika je da su područja računanja i mjerenja kao i geometrije mjerenja podijeljeni po složenosti (Tablica 3.2.).

Tablica 3.2. Granice prihvatljivosti za izračun apsorbirane doze prema Venselaar, J., Welleweerd, H., Mijnheer, B., Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems, Radiotherapy Oncology [57].

područje	obilježja područja	osnovna <sup>A</sup> geometrija	složena <sup>B</sup> geometrija	vrlo složena <sup>C</sup> geometrija
središnja os snopa X-zraka	visoka doza, mali dozni gradijent	2%	3%	4%
područje izgradnje doze	visoka doza, veliki dozni gradijent	2 mm <sup>a</sup> ili 10%	3 mm <sup>a</sup> ili 15%	3 mm <sup>a</sup> ili 15%
udaljenost od središnje osi	visoka doza, mali dozni gradijent	3%	3%	4%
izvan snopa X-zraka	niska doza, mali dozni gradijent	3% <sup>b</sup> (30%)	4% <sup>b</sup> (40%)	5% <sup>b</sup> (50%)

<sup>a</sup> pomak od 1 mm odgovara razlici u dozi od 5% (veliki dozni gradijent)

<sup>b</sup> postotak je primjenjiv uz jednadžbu  $100 \cdot (D_{\text{calc}} - D_{\text{meas}}) / D_{\text{meas,ref}}$

vrijednost u zagradi je primjenljiva uz jednadžbu  $100 \cdot (D_{\text{calc}} - D_{\text{meas}}) / D_{\text{meas}}$  gdje je  $D_{\text{meas}}$  mjerena doza u istoj točki u kojoj je i računata

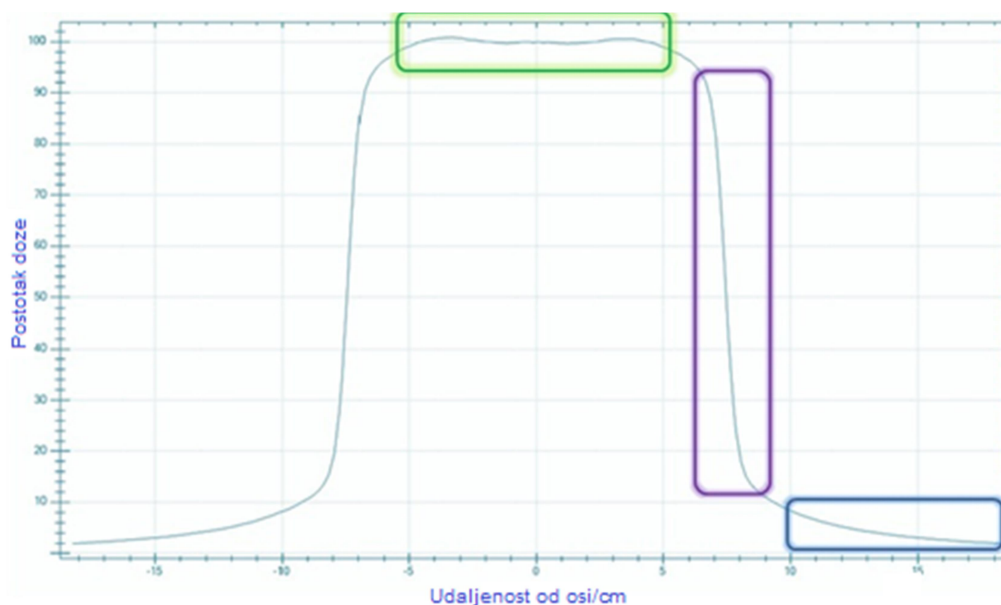
<sup>A</sup> osnovna geometrija: vodeni fantom; simetrična polja zračenja bez modifikatora

<sup>B</sup> složena geometrija: nehomogeno sredstvo; nedostatak sredstva; modifikatori snopa X-zraka; asimetrična polja zračenja

<sup>C</sup> vrlo složena geometrija: više kombinacija uvjeta iz B

## Gama metoda za analizu raspodjela apsorbirane doze u ravnini

Za usporedbu mjerene i izračunate raspodjele apsorbirane doze u ravnini uobičajeno se koristi gama metoda [60, 61, 62] kod koje se kombinira razlika u dozi za područja malog gradijenta doze i prostorna komponenta za područja velikog gradijenta doze (Slika 3.11).



Slika 3.11. Shematski prikaz profila polja zračenja. Zelenom bojom je označeno područje malog doznog gradijenta i visoke doze (područje unutar polja zračenja), ljubičastom bojom područje velikog doznog gradijenta (područje ruba polja zračenja), a plavom bojom je označeno područje malog doznog gradijenta i niske doze (područje izvan polja zračenja).

U području velikog gradijenta doze mali pomak u prostoru uzrokuje veliku promjenu doze.

Vrijednost gama indeksa (Slika 3.12.) izračunava se za svaku točku prema izrazu 3-2,

$$gama = \min \left( \sqrt{\left(\frac{\Delta r}{\Delta r_t}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D}{\Delta D_t}\right)^2} \right) \quad (3-2)$$

gdje je

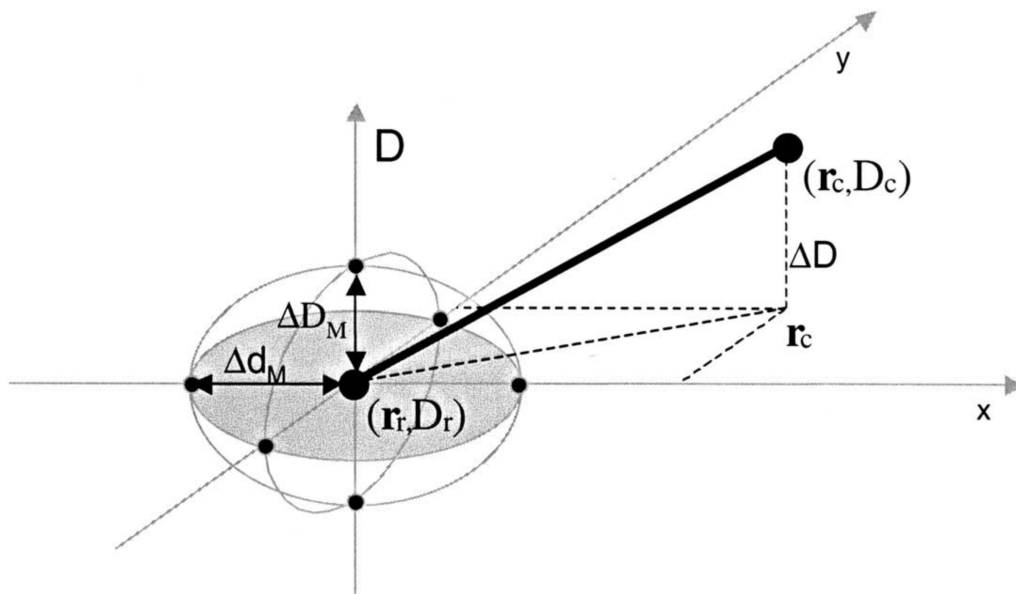
$\Delta r$  - pomak u prostoru u kojem se traži točka koja ima istu vrijednost apsorbirane doze,

$\Delta D$  - razlika u dozi između izmjerene i izračunate vrijednosti u ispitivanoj točki,

$\Delta r_t$  - kriterij tolerancije za razliku u apsorbiranoj dozi,

$\Delta D_t$  - kriterij tolerancije za pomak u prostoru.

Pomak u prostoru  $\Delta r$  računa se kao udaljenost od provjeravane točke do najbliže točke u izračunatoj raspodjeli doze koja ima istu vrijednost apsorbirane doze. Ako je  $gama < 1$ , razlika između izračunate vrijednosti i one izmjerene u točki je unutar granica tolerancije. Ako je više od 95% analiziranih točaka unutar granica tolerancije smatra se da je provjeravana izračunata raspodjela doze zadovoljavajuća. Izmjerena raspodjela doze uzima se kao referentna, a izračunata se s njom uspoređuje i na temelju usporedbe vrednuje.



Slika 3.12. Shematski prikaz gama metode.  $(r_r, D_r)$  - referentna raspodjela apsorbirane doze;  $(r_c, D_c)$  - uspoređivana raspodjela apsorbirane doze.

### Sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze - Monaco

Sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Monaco 5.11.02 apsorbiranu dozu računa koristeći Monte Carlo simulaciju. U procesu izračuna koriste se dva algoritma: analitički algoritam Pencil Beam (PB) prilikom optimizacije i algoritam temeljen

na Monte Carlo simulaciji za izračun apsorbirane doze [63]. Cijeli se proces izračuna odvija u tri faze (slika 3.13).

#### 1. Model virtualnog izvora, (engl. Virtual Source Model – VMS)

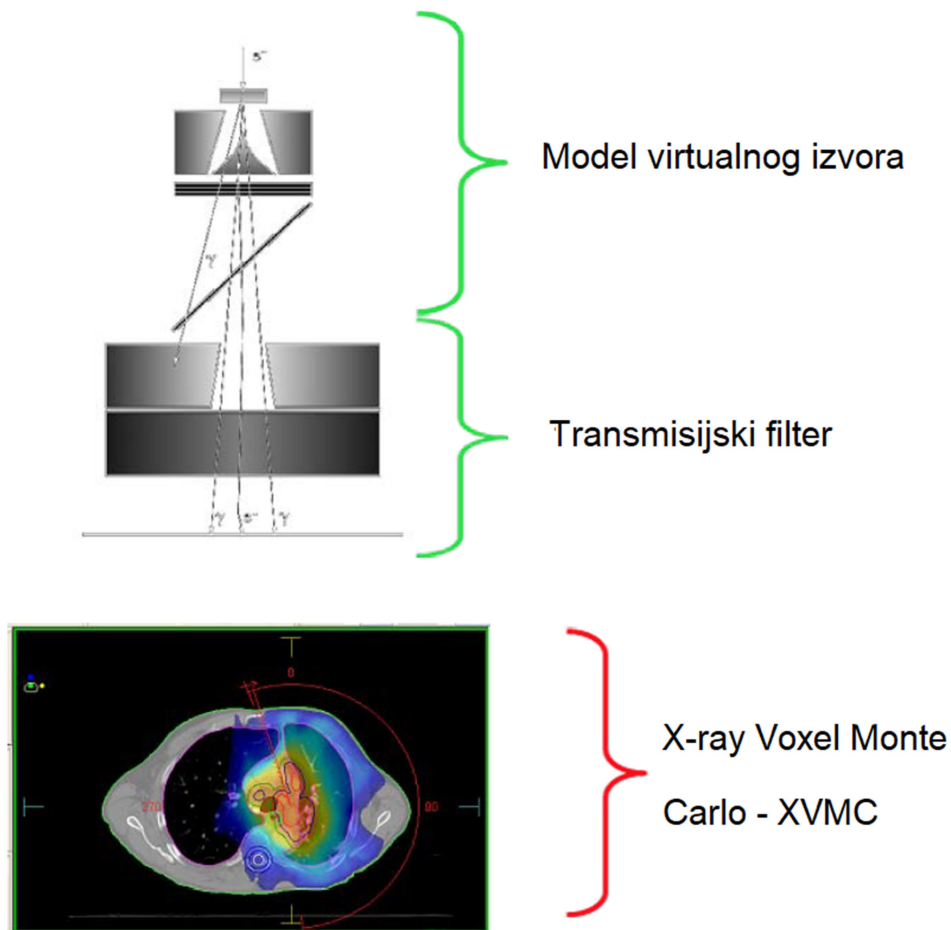
U prvoj fazi simuliraju se fizikalni procesi koji se događaju prolaskom fotonskog snopa kroz prvi dio sustava za oblikovanje i kolimaciju fotonskih snopova linearnog akceleratora elektrona (slika 2.8) uzimajući u obzir sva međudjelovanja. Tri virtualna izvora koriste se za određivanje modela primarnog fotonskog snopa, raspršene komponente snopa i elektronske kontaminacije snopa.

#### 2. Transmisijski filter, (engl. transmission filter)

Model transmisijskog filtra je ugrađen zbog uračunavanja promjene spektra snopa fotona prolaskom kroz kolimatore linearnog akceleratora elektrona. Taj se dio dijelom temelji na geometrijskim podacima i specifikaciji materijala od kojih je građen sustav za kolimaciju linearnog akceleratora elektrona, a dijelom na podacima dobivenim mjerenjima u vodenom fantomu.

#### 3. X-ray Voxel Monte Carlo - XVMC

Treća faza događa se unutar pacijenta ili fantoma gdje se put fotona opisuje međudjelovanjima sa sredstvom kroz koje prolazi: fotoelektričnim efektom, Comptonovim efektom i tvorbom para elektron-pozitron. Monte Carlo simulacija temelji se na originalnom algoritmom Voxel Monte Carlo - VMC koji je kasnije modificiran uključujući fotonski snop i preimenovan je u X-ray Voxel Monte Carlo – XVMC [64, 65].



Slika 3.13. Tri faze izračuna apsorbirane doze u Monaco sustavu za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze, model virtualnog izvora, model transmisijskog filtera i X-ray Voxel Monte Carlo – XVMC.

Za izračunavanje apsorbirane doze unutar pacijenta ili fantoma koriste se podaci dobiveni računalnom tomografijom. Na CT presjeku matrica koeficijenata linearne atenuacije sredstva,  $\mu_m$ , se konvertira u matricu Hounsfieldovih brojeva sredstva,  $HU_m$ , (izraz 3-3), gdje je skala Hounsfieldovih brojeva postavljena relativno u odnosu na linearni koeficijent atenuacije vode,  $\mu_w$ .

$$HU_m = \frac{\mu_m - \mu_w}{\mu_w} \times 1000 \quad (3-3)$$

Hounsfieldovi brojevi očitani s CT presjeka se konvertiraju u relativnu elektronsku gustoću,  $RED$ , koristeći eksperimentalno dobivenu krivulju za svaki protokol skeniranja, koja povezuje Hounsfieldove brojeve i poznate vrijednosti elektronske gustoće. Masena gustoća,  $\rho$ , odredi se koristeći izraz 3-4 ovisno o relativnoj elektronskoj gustoći [63],



$$\begin{aligned}
\rho &= 0 && \text{za } RED < 0 \\
\rho &= \frac{\sqrt{0,99^2 + 4 \cdot 0,01 \cdot RED} - 0,99}{2 \cdot 0,01} && \text{za } 0 \leq RED < 1 \\
\rho &= \frac{RED - 0,15}{0,85} && \text{za } RED \geq 1 \quad (3-4)
\end{aligned}$$

Za izračunavanje apsorbirane doze Monte Carlo simulacijom uz masenu gustoću potrebno je poznavati i kemijski sastav svakog 'voxela' sredstva u kojem se računa apsorbirana doza. 'Voxel' predstavlja mali dio volumena čija je rezolucija određena rezolucijom podataka dobivenih računalnom tomografijom. Umjesto određivanja kemijskog sastava sredstva, u Monte Carlo kodu XVMC na temelju Hounsfieldovih brojeva određuju se vjerojatnosti međudjelovanja. Prema toj metodi [64] Hounsfieldovi brojevi su u vezi s koeficijentima atenuacije svih vrsta međudjelovanja fotonskog snopa u sredstvu kroz koje prolazi. Vjerojatnost svake vrste međudjelovanja računa se kao omjer koeficijenata atenuacije tog međudjelovanja ( $\mu_c$ - Comptonov efekt,  $\mu_{tp}$ - tvorba para elektron-pozitron,  $\mu_{fe}$ - fotoelektrični efekt) i ukupnog koeficijenta atenuacije,  $\mu$ , prema izrazima 3-5 [63],

$$\begin{aligned}
P_c(\rho, E) &= \frac{\mu_c(\rho, E)}{\mu(\rho, E)} \\
P_{tp}(\rho, E) &= \frac{\mu_{pp}(\rho, E)}{\mu(\rho, E)} \\
P_{fe}(\rho, E) &= \frac{\mu_{pe}(\rho, E)}{\mu(\rho, E)} \quad (3-5)
\end{aligned}$$

gdje je

$P_c(\rho, E)$  - vjerojatnost Comptonovog međudjelovanja,

$P_{tp}(\rho, E)$  - vjerojatnost tvorbe para elektron-pozitron,

$P_{fe}(\rho, E)$  - vjerojatnost fotoelektričnog efekta.

Apsorbirana doza se računa kao apsorbirana doza u sredstvu u kojem se simulira. U konvencionalnim sustavima za izračun i optimizaciju apsorbirane doze, doza se izračunava kao doza u vodi. Da bi se izračunate raspodjele apsorbirane doze mogle uspoređivati, unutar

sustava koji za izračun doze koriste Monte Carlo simulaciju postoji mogućnost pretvorbe iz doze u sredstvu u dozu u vodi.

Najčešće korištena pretvorba se temelji na Spencer-Attixovom proširenju Brag-Grayeve teorije šupljine [9, 24, 65, 66]. Brag-Grayeva teorija šupljine koristi se za određivanja apsorbirane doze u homogenom sredstvu  $D_{sredstvo}$  koje okružuje šupljinu, mjereći ionizacijskom komorom ionizaciju unutar šupljine  $D_{šupljina}$  prema izrazu 3-6,

$$\frac{D_{sredstvo}}{D_{šupljina}} = \frac{\int_0^{Emax} \Phi_E \left( \frac{S_{sud}(E)}{\rho} \right) sredstvo}{\int_0^{Emax} \Phi_E \left( \frac{S_{sud}(E)}{\rho} \right) šupljina} \quad (3-6)$$

Omjer apsorbiranih doza u dva različita sredstva izračunava se koristeći poznati tok nabijenih čestica  $\Phi_E$  koje prolaze šupljinom ispunjenom jednim sredstvom koja se nalazi u drugom homogenom sredstvu. Za izračun je potrebno poznavati sudarne masene zaustavne moći (eng. mass stopping power) oba sredstva  $\frac{S_{sud}(E)}{\rho}$ . Uvjet da bi ta teorija vrijedila je ravnoteža nabijenih čestica (engl. Charged Particle Equilibrium, CPE) čime se izjednačava apsorbirana doza sa sudarnim (engl. collision) dijelom KERMA-e. Brag-Grayeva teorija šupljine daje točne rezultate samo u slučajevima kad je šupljina mala u odnosu na doseg elektrona i kad je ispunjena plinom [24]. Kako bi se umanjila ovisnost o veličini šupljine i atomskom broju sredstva u šupljini napravljeno je proširenje Brag-Grayeve teorije. Spencer-Attixovo proširenje teorije šupljine objavljeno je 1955. godine [9, 66]. U Brag-Grayevoj teoriji je uračunat samo doprinos primarnih elektrona tj. onih koji su generirani snopom fotona. Sekundarni elektroni ili delta zrake nisu uračunati iako i oni doprinose ionizaciji. Njihov doprinos uzet je u obzir Spencer-Attixovom teorijom uporabom granične energije  $\Delta$  ispod koje se prijelaz energije smatra disipativan (3-7). Za sekundarne elektrone s energijom manjom od te granice pretpostavlja se da svu energiju predaju u blizini mjesta nastanka i time ne doprinose energiji u šupljini.

$$\frac{D_{sredstvo}}{D_{šupljina}} = \frac{\int_{\Delta}^{E_{k0}} \Phi_{sredstvo, E_k}^e(E_k) \frac{L_{\Delta, sredstvo}}{\rho} d(E_k) + T E_{sredstvo}}{\int_{\Delta}^{E_{k0}} \Phi_{sredstvo, E_k}^e(E_k) \frac{L_{\Delta, šupljina}}{\rho} d(E_k) + T E_{šupljina}} \quad (3-7)$$

gdje je

$\Delta$  - granična energija elektrona,

$E_k$  - kinetička energija sekundarnih elektrona,

$E_{k_0}$  - inicijalna energija sekundarnih elektrona,

$\Phi_{sredstvo, E_k}^e(E_k)$  - tok elektronskog spektra u sredstvu koji okružuje šupljinu,

$\frac{L_{\Delta, sredstvo}}{\rho}$  - ograničena zaustavna moć s  $\Delta$  kao graničnom energijom u sredstvu oko

šupljine,

$\frac{L_{\Delta, šupljina}}{\rho}$  - ograničena zaustavna moć s  $\Delta$  kao graničnom energijom u šupljini,

$TE_{sredstvo}$  - energija deponirana elektronima čija je energija u raspon od  $\Delta$  do  $2\Delta$ , u sredstvu oko šupljine,

$TE_{šupljina}$  - energija deponirana elektronima čija je energija u rasponu od  $\Delta$  do  $2\Delta$  unutar šupljine.

Metoda koja se koristi za pretvorbu apsorbirane doze izračunate kao doza u sredstvo u dozu u vodi, unutar sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Monaco temelji se na Brag-Grayevoj i Spencer-Attixovoj teoriji šupljine. Kao granična energija u XVMC kodu uzima se 50 keV, uz pretpostavku da se omjer zaustavnih moći sredstva i vode ne mijenja značajno. Pretvorba se izračunava prema izrazu 3-8.

$$D_m = D_w S^{m,w} \quad (3-8)$$

Omjer zaustavnih moći  $S^{m,w}$  određuje se kao funkcija gustoće sredstva i izračunava se koristeći izraze (3-9) [63] ovisno o vrijednosti masene gustoće,

$$S^{m,w} = 1,039 - (0,05553 - 0,0617 \cdot \rho) S_{corr} \quad \text{za } \rho \leq 0,821$$

$$S^{m,w} = \rho^{-0,227} + 0,038(\rho - 1) - (0,05553 - 0,0617 \cdot \rho) S_{corr} \quad \text{za } 0,821 < \rho \leq 1,1$$

$$S^{m,w} = \rho^{-0,227} + 0,038(\rho - 1) - (0,012 \cdot \rho - 0,025) S_{corr} \quad \text{za } 1,1 < \rho$$

(3-9)

gdje je

$\rho$  - masena gustoća,

$S_{corr}$  - faktor popravke temeljen na srednjoj energiji fotonskog spektra.

Prema međunarodnoj preporuci iz 2007. godine [8], danoj u dokumentu 'Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning.', unutar Monte Carlo algoritma trebaju biti dostupna oba načina izračuna apsorbirane doze (doza u sredstvu i doza u vodi) i treba biti naznačeno kojom je metodom apsorbirana doza izračunata.

U sustavu za izračun i optimizaciju apsorbirane doze koji se temelji na Monte Carlo simulaciji, Monaco, apsorbirana doza se računa kao doza u sredstvu. Algoritmi koji se temelje na analitičkom izračunavanju apsorbiranu dozu računaju kao dozu u vodi. Da bi se raspodjele doze izračunate Monte Carlo algoritmom mogle uspoređivati s onima koje su izračunate analitičkim algoritmima, unutar sustava Monaco postoji mogućnost pretvorbe iz doze u sredstvu u dozu u vodi. Pretvorba se temelji na Brag-Grayevoj i Spencer-Attixovoj teoriji šupljine. Na taj način unutar sustava Monaco postoje dvije načelno jednakovrijedne metode izračuna apsorbirane doze: doza u sredstvu i doza u vodi.

Osim metode izračuna pri optimizaciji raspodjele apsorbirane doze moguće je mijenjati veličinu računalne matrice i željenu statističku nesigurnost. Obje su veličine povezane s brojem promatranih događaja. Monte Carlo kod XVMC broj promatranih događaja predstavlja kao gustoću događaja (engl. History Density, HD), koja se izračunava koristeći izraz 3-10 [63],

$$HD = \frac{0,18^2}{\left(\frac{S \cdot \sqrt[3]{v\bar{v}}}{5}\right)^2} \quad (3-10)$$

gdje je

$HD$ - gustoća događaja (broj događaja po  $\text{mm}^2$ ),

$v\bar{v}$ - volumen jednog 'voxela' [ $\text{mm}^3$ ],

$S$ - postavljena statistička nesigurnost [%].

Statistička nesigurnost predstavlja standardnu devijaciju izraženu kao postotak apsorbirane doze u točki računanja. Što su statistička nesigurnost i volumen 'voxela' manji, za izračun apsorbirane doze potrebno je više događaja. Preporučeno je da računalna matrica, čija vrijednost proizlazi iz volumena 'voxela' i razlučivosti CT presjeka, bude od 2 mm do 4 mm.

Kod određivanja statističke nesigurnosti postoje dvije mogućnosti: 'per control point' i 'per calculation'. Puno kraće vrijeme računanja zahtjeva određivanje statističke nesigurnosti 'per calculation' jer traženu statističku nesigurnost procjenjuje po ukupnoj raspodjeli doze. Kad se zahtjeva veća točnost, odnosno tražene statističke nesigurnosti po svakom 'voxelu' pojedinačno, statistička nesigurnost treba biti određena 'per control point'. Preporuka je da vrijednost statističke nesigurnosti bude manja od 1% 'per calculation' što predstavlja dobru ravnotežu između točnosti i brzine računanja.

## Mjerenje apsorbirane doze

Cilindrične ionizacijske komore zbog stabilnog odziva koji je gotovo energetski neovisan predstavljaju standard za mjerenje apsorbirane doze u snopovima X-zraka visokih energija. Ionizacijska komora ima mjerni volumen ispunjen zrakom u kojem se naboj stvoren ionizacijom zraka sakuplja na središnjoj elektrodi. Apсорbirana doza u volumenu komore  $D_{zrak}$  proporcionalna je sakupljenom naboju  $Q$  prema izrazu 3-11 [67, 68],

$$D_{zrak} = \frac{Q}{m_{zrak}} \left( \frac{W_{zrak}}{e} \right) \quad (3-11)$$

gdje je

$m_{zrak}$  - masa zraka u volumenu ionizacijske komore,

$\frac{W_{zrak}}{e}$  - srednja energija potrebna za stvaranje jednog ionskog para.

Apsorbirana doza u sredstvu koje okružuje komoru izračunava se iz doze u šupljini koristeći formalizam izračuna apsorbirane doze koji se temelji na Spencer-Attixovoj dopuni Bragg-Grayeve teorije šupljine. Prema Bragg-Grayevoj teoriji šupljine apsorbirana doza u sredstvu oko šupljine vezana je s dozom u šupljini prema izrazu 3-6.

Dozimetrijski protokoli vezani za kalibraciju snopova fotona visokih energija također se temelje na formalizmima Bragg-Grayeve teorije šupljine, odnosno Spencer-Attixove dopune. Za ionizacijsku komoru u snopu fotona visokih energija u izraz za određivanje apsorbirane doze moraju se ugraditi perturbacijski faktori stijenke komore, šupljine i središnje elektrode. Tada se apsorbirana doza u sredstvu koje okružuje ionizacijsku komoru računa prema izrazu 3-12,

$$D_{sredstvo} = \frac{Q}{m} \cdot \left( \frac{W_{zrak}}{e} \right) \cdot S^{sredstvo,zrak} \cdot p_{\text{šu}} \cdot p_{ef} \cdot p_{st} \cdot p_{el} \quad (3-12)$$

gdje je

$S_{sredstvo,zrak}$  - omjer zaustavnih moći sredstva i zraka,

$p_{su}$  - faktor popravke elektronskog toka (elektronski tok u šupljini je različita od one u vodi kada nema šupljine),

$p_{ef}$  - faktor popravke zbog položaja efektivne točke mjerenja u cilindričnoj komori,

$p_{st}$  - faktor popravke zbog stijenke komore (stijenka komore nije izrađena od sredstva ekvivalentnog vodi),

$p_{el}$  - faktor popravke središnje elektrode (središnja elektroda nije izrađena od sredstva ekvivalentnog zraku).

#### *Umjeravanje snopa X-zraka ionizacijskom komorom*

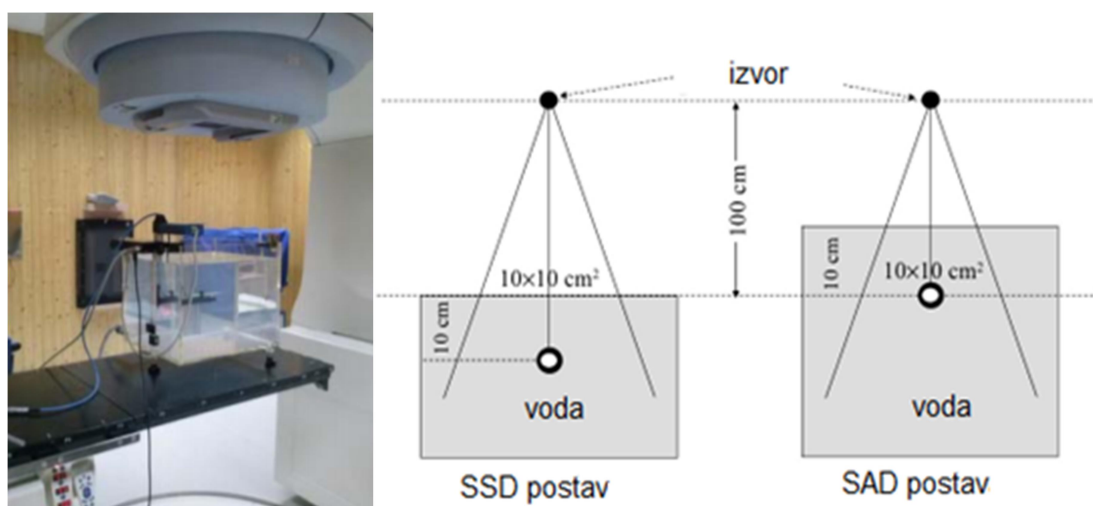
Prije dozimetrijskog vrednovanja računalnih algoritama sustava za izračun i optimizaciju apsorbirane doze provedeno je umjeravanje snopa X-zraka nominalnog akceleratorskog potencijala 6 MV. Za umjeravanje snopa korišten je dozimetrijski sustav (elektrometar i ionizacijska komora) kalibriran u Sekundarnom standardnom dozimetrijskom laboratoriju (SSDL) Instituta Ruđer Bošković, Zagreb. Prije umjeravanja provjerena je stabilnost očitavanja dozimetrijskog sustava (Slika 3.14) pomoću kontrolnog radioaktivnog izvora Sr-90.



Slika 3.14. Postav za ispitivanje stabilnosti dozimetrijskog sustava koristeći radioaktivni izvor Sr-90.

Snop X-zraka je umjeren prema protokolu IAEA Technical Report Series No. 398 [42] tako da apsorbirana doza za predanu jednu monitorsku jedinicu, na dubini maksimuma bude 1 cGy. Proizvoljna veličina (engl. arbitrary unit) kojoj se kalibracijom snopa dodjeljuje

vrijednost od 1 cGy na dubini maksimuma snopa X-zraka od interesa je monitorska jedinica (engl. Monitor Unit, MU). Mjerenja su izvedena u vodenom fantomu kao što je prikazano na slici 3.15.a, na dubini od 10 cm. Da bi se omogućilo mjerenje doprinosa primarne i raspršene komponente snopa X-zraka, vodeni fantom mora biti dovoljno velik u odnosu na mjereno polje zračenja, sa svake strane granice mjerenog polja treba biti barem 5 cm vode i 10 cm vode ispod ionizacijske komore. Postav mjerenja može biti takav da je udaljenost od izvora do površine vode u fantomu 100 cm, SSD=100 cm ili da je udaljenost od izvora do točke mjerenja 100 cm (engl. Source to Axis Distance, SAD), SAD=100 cm (slika 3.15.b). Mjerenja su provedena u postavu SSD.



Slika 3.15.a) Postav za umjeravanje 6MV snopa X-zraka u vodenom fantomu; b) shematski prikaz SSD i SAD postava mjerenja.

Apsorbirana doza  $D_{w,Q_0}$ , određena prema protokolu temeljenom na formalizmu doza u vodi, u standardnom dozimetrijskom laboratoriju, na dubini maksimuma za referentni fotonski snop ( $^{60}\text{Co}$ ) kvalitete  $Q_0$  iznosi

$$D_{w,Q_0} = M_{Q_0} \cdot N_{D,w,Q_0} \quad (3-13)$$

gdje je

$M_{Q_0}$  - očitavanje elektrometra u referentnim uvjetima mjereno u standardnom dozimetrijskom laboratoriju,

$N_{D,w,Q_0}$  - faktor umjeravanja, prema protokolu temeljenom na formalizmu doza u vodi, dobiven u dozimetrijskom laboratoriju.

Kada se ionizacijska komora koristi u snopovima kvalitete  $Q$  koji se razlikuje od referentne kvalitete snopa  $Q_0$ , apsorbirana doza izračunava se prema izrazu 3-14,

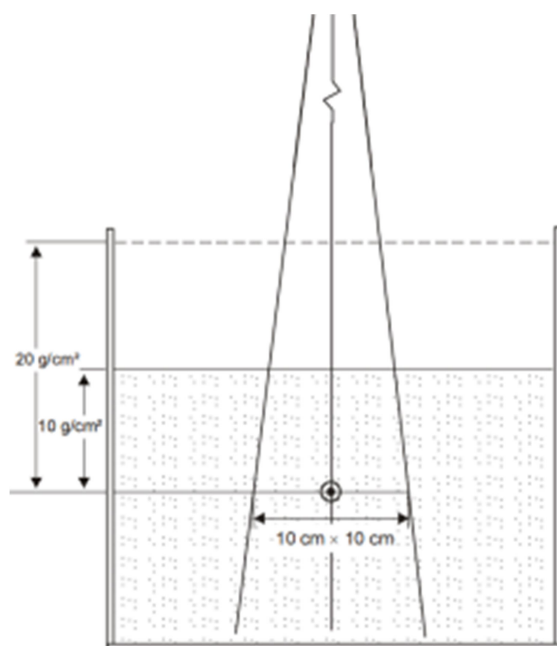
$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad (3-14)$$

gdje je:

$M_Q$  - očitavanje elektrometra za snop kvalitete  $Q$  popravljen zbog uvjeta mjerenja koji su različiti od onih u dozimetrijskom laboratoriju,

$k_{Q,Q_0}$  - faktor popravke zbog razlike u kvaliteti snopa koji se umjerava i referentnog snopa.

Za snopove X-zraka visokih energija proizvedenih linearnim akceleratorom elektrona faktor kvalitete snopa jednak je omjeru ionizacija mjerenih na dubinama 20 cm i 10 cm za polje zračenja  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  u ravnini ionizacijske komore na konstantnoj udaljenosti od izvora do komore kako je prikazano na slici 3.16. Faktor kvalitete u literaturi se navodi kao eng. Tissue-Phantom Ratio,  $TPR_{20,10}$ .



Slika 3.16. Postav mjerenja za određivanje faktora kvalitete ( $TPR_{20,10}$ ) u vodenom fantomu.

Kada se ionizacijska komora upotrebljava u uvjetima koji se razlikuju od referentnih uvjeta u dozimetrijskom laboratoriju pri kojima je određen kalibracijski faktor komore, tada se očitavanja elektrometra moraju popraviti. Čimbenici koji utječu na veličinu apsorbirane doze su:

- tlak i temperatura vode



- korišteni napon komore
- korišteni polaritet komore
- struja curenja (engl. leakage)

#### *Popravka za tlak i temperaturu*

Masa zraka unutar ionizacijske komore ovisi o volumenu šupljine i gustoći zraka koji se u njoj nalazi. Zrak unutar komore je u neposrednom kontaktu s okolinom pa njegova gustoća ovisi o tlaku i temperaturi okoline u trenutku mjerenja. Faktor popravke kojim se uračunava utjecaj tlaka i temperature izračunava se izrazom 3-15,

$$k_{t,p} = \frac{273,16+t}{273,16+t_0} \cdot \frac{p_0}{p} \quad (3-15)$$

gdje je

$t$ [°C] - temperatura vode u trenutku mjerenja,

$p$ [Pa] - tlak u trenutku mjerenja,

$t_0$ [°C] - temperatura standardnih uvjeta u dozimetrijskom laboratoriju,

$p_0$ [Pa] - tlak standardnih uvjeta u dozimetrijskom laboratoriju.

#### *Popravka na polaritet napona komore*

Polaritet korištenog napona utječe na očitavanje mjerenja elektrometra. Pravo očitavanje dobije se kao aritmetička sredina apsolutnih vrijednosti očitavanja dobivenih koristeći suprotne polaritete. Faktor popravke izračunava se prema izrazu 3-16,

$$k_{pol} = \frac{|M_+| + |M_-|}{2M} \quad (3-16)$$

gdje je:

$M_+$  - očitavanje elektrometra kod pozitivnog polariteta napona,

$M_-$  - očitavanje elektrometra kod negativnog polariteta napona,

$M$  - očitavanje elektrometra kod radnog polariteta napona za umjeravanje snopa.

#### *Popravka na korištenu vrijednost napona komore*

Količina naboja proizvedena ionizirajućim zračenjem u ionizacijskoj komori različita je od količine naboja koja je stvarno prikupljena mjernom elektrodom. Razlika u sakupljenom naboju može nastati zbog gubitka naboja kao posljedica njegove rekombinacije ili viška

naboja kao posljedica multiplikacije naboja. Za snopove X-zraka visokih energija proizvedene linearnim akceleratorom elektrona preporučeno je [42] da se faktor popravke odredi metodom dviju vrijednosti napona prema izrazu 3-17 tako da je napon  $V_1$  jednak naponu korištenom pri umjeravanju, a napon  $V_2$  barem 3 puta manji.

$$k_s = a_0 + a_1 \left( \frac{M_1}{M_2} \right) + a_2 \left( \frac{M_1}{M_2} \right)^2 \quad (3-17)$$

gdje je

$a_0, a_1, a_2$  - konstante dane u protokolu ovisno o omjeru napona  $\frac{V_1}{V_2}$ ,

$M_1$  - očitavanje elektrometra kod napona  $V_1$ ,

$M_2$  - očitavanje elektrometra kod napona  $V_2$ .

#### *Struja curenja*

Struja curenja predstavlja signal ionizacijske komore koji nije dozimetrijski i njen utjecaj na rezultat mjerenja trebao bi biti zanemariv. Mjeri se prije i nakon zračenja. U dobro dizajniranoj ionizacijskoj komori ta je struja 0,1% od mjenjenog dozimetrijskog signala u snopu ionizirajućeg zračenja. Ako je vrijednost struje curenja veća od toga preporučuje se ispitati ispravnost ionizacijske komore i elektrometra.

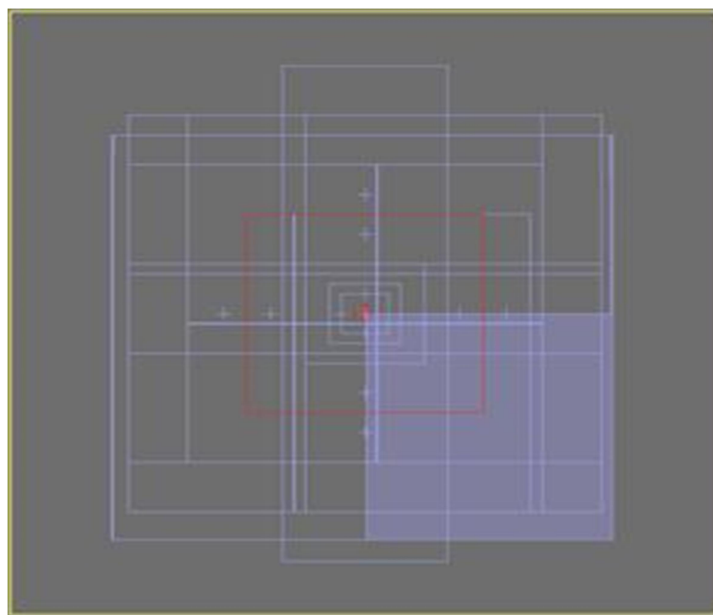
### **3.1. Mjerenja u vodenom fantomu**

Opsežna osnovna dozimetrijska mjerenja provedena su u vodenom fantomu IBA Blue<sup>2</sup> koristeći UNIDOS elektrometar i ionizacijske komore različitih mjernih volumena: ionizacijska komora TW30013 tipa Farmer efektivnog volumena 0,6 cm<sup>3</sup>, ionizacijska komora TW31010 Semiflex efektivnog volumena 0,3 cm<sup>3</sup> i TW31016 PinPoint ionizacijska komora efektivnog volumena 0,125 cm<sup>3</sup>. Provedeno je dozimetrijsko vrednovanje snopa X-zraka nominalnog akceleracijskog potencijala 6 MV, faktora kvalitete TPR<sub>20/10</sub>=0,65. Provjeravano je četrnaest polja zračenja, šest kvadratnih polja veličina od 2×2 cm<sup>2</sup> do 20×20 cm<sup>2</sup>, pravokutna polja 7×25 cm<sup>2</sup> i 20×4 cm<sup>2</sup>, pet asimetričnih polja oblika 20×(2,5+7,5) cm<sup>2</sup> i (10+0,5)×15 cm<sup>2</sup> i jedno polje L oblika (Tablica 3.3.) Provjeravana su područja visoke doze (unutar polja zračenja), niske doze (izvan polja zračenja) i područja velikog doznog gradijenta (na rubovima polja zračenja) (Slika 3.11.). Ionizacijska komora tipa Farmer korištena je za mjerenja kod polja zračenja dimenzija većih od 4×4 cm<sup>2</sup>. Za polje

zračenja veličine  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  i kad je točka mjerenja izvan polja korištena je Semiflex ionizacijska komora, a kod polja zračenja  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  i u slučajevima kad je mjerna točka udaljena od ruba polja zračenja manje od 1 cm korištena je PinPoint ionizacijska komora.

Četrnaest raspodjela apsorbirane doze za navedena polja zračenja izračunato je koristeći tri različita računalna algoritma. Dva algoritma se temelje na analitičkom izračunavanju: Standard Superposition (SS algoritam) ugrađen u sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze XiO i Collapsed Cone (CC algoritam) ugrađen u Monaco. Treći računalni algoritam izračunava raspodjelu apsorbirane doze pomoću Monte Carlo simulacije (MC algoritam) i također je ugrađen u Monaco sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze. Kod izračuna raspodjela doze za svaki algoritam korištene su dvije računske matrice, 0,2 cm i 0,3 cm. Kako Monte Carlo algoritam ima dva načina izračuna, 'per calculation' i 'per control point', prilikom određivanja raspodjela doze korištena su oba. Statistička nesigurnost koja se koristi značajno utječe na točnost izračunate apsorbirane doze, ali je povezana i s brzinom izračunavanja. U ovom istraživanju korišteno je više vrijednosti statističke nesigurnosti kako bi se pronašla optimalna vrijednost.

Vrijednosti izračunate apsorbirane doze koristeći sva tri računalna algoritma uspoređene su s izmjerenim podacima u petnaest točaka za svako od četrnaest polja zračenja.



Slika 3.17. Shematski prikaz četrnaest pojedinačnih polja zračenja korištenih u mjerenjima u vodenom fantomu IBA Blue<sup>2</sup> u petnaest točaka.

Koordinate mjernih točaka u vodenom fantomu i veličine polja zračenja dane su u tablici 3.3., a izgled polja i položaj mjernih točaka u njima prikazan je na slici 3.17. Izocentar je

postavljen u točku I<sub>4</sub> koja se nalazi na dubini od 10 cm. Mjerne točke su određene tako da se usporedba provede u svakom od područja interesa, na različitim dubinama i položajima u odnosu na veličinu polja zračenja. Ukupno je usporedba provedena u dvjesto deset točaka za svaki računalni algoritam. Kod Monte Carlo algoritma nije računato s dvije različite metode (doza u vodi i doza u sredstvu) jer su one u vodi identične. Postav mjerenja za sva polja zračenja bio je isti: udaljenost od izvora do površine vode, SSD, jednaka je 90 cm. Referentna točka je izabrana za svako polje zračenja pojedinačno kao točka u kojoj je pouzdanost mjerenja velika.

Tablica 3.3. Koordinate mjernih točaka u vodenom fantomu i veličine polja zračenja

mjerne točke	koordinate/cm			polja zračenja	veličina/cm			
	x	y	z		x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>
I <sub>1</sub>	0	-6	10	1.	5,0	5,0	5,0	5,0
I <sub>2</sub>	0	-4	10	2.	1,0	1,0	1,0	1,0
I <sub>3</sub>	0	-1	10	3.	1,5	1,5	1,5	1,5
I <sub>4</sub>	0	0	10	4.	2,5	2,5	2,5	2,5
I <sub>5</sub>	0	0	5	5.	7,5	7,5	7,5	7,5
I <sub>6</sub>	0	0	20	6.	10,0	10,0	10,0	10,0
I <sub>7</sub>	1	0	10	7.	10,0	10,0	2,0	2,0
I <sub>8</sub>	-1	0	10	8.	3,5	3,5	12,5	12,5
I <sub>9</sub>	4	0	10	9.	2,5	7,5	10,0	10,0
I <sub>10</sub>	-4	0	10	10.	10,0	0,5	7,5	7,5
I <sub>11</sub>	6	0	10	11.	10,0	10,0	2,5	7,5
I <sub>12</sub>	-6	0	10	12.	7,5	7,5	10	0,5
I <sub>13</sub>	0	1	10	13.	3,0	7,0	5,0	10,0
I <sub>14</sub>	0	4	10	14.	L oblik polja zračenja			
I <sub>15</sub>	0	6	10					

Razlike između mjerenih i izračunatih vrijednosti apsorbirane doze određene su prema izrazu,

$$\Delta[\%] = 100 \cdot \left( \frac{D_{rač} - D_{mjer}}{D_{mjer,ref}} \right) \quad (3-18)$$

gdje je

$D_{rač}$  - izračunata apsorbirana doza,

$D_{mjer}$  - izmjerena apsorbirana doza u točki koja se vrednuje,

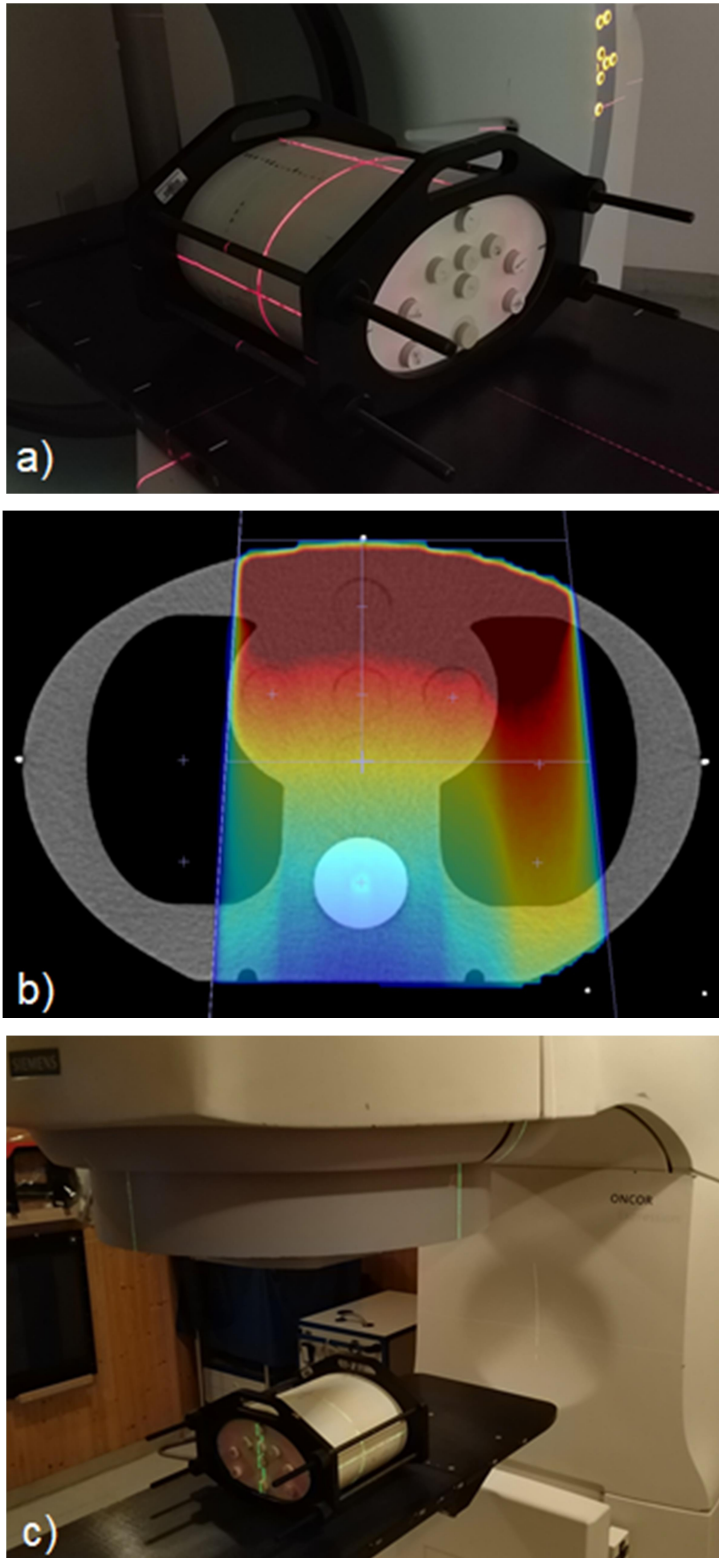
$D_{mjer,ref}$  - izmjerena vrijednost apsorbirane doze u referentnoj točki.

Statistička značajnost razlike odstupanja između izračunatih i izmjerenih vrijednosti dva različita računalna algoritma određena je koristeći t-test za određivanje statističke značajnosti razlike aritmetičkih sredina.

### 3.2. Mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu

Nakon provedenog vrednovanja računalnih algoritama u homogenom sredstvu (vodenom fantomu) provedena su mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu CIRS Thorax (slika 3.8.i 3.21.). Fantom je skeniran na uređaju za računalnu tomografiju Somatom Sensation Open. Tomografski presjeci skeniranog područja preneseni su u oba sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze, a koristeći sva tri računalna algoritma (SS, CC, MC), izračunata je apsorbirana raspodjela doze. Kod MC računalnog algoritma korištene su obje metode izračuna, apsorbirana doza je računata kao doza u vodi  $D_w$ , i kao doza u sredstvu,  $D_m$ . Tako su za svaku uspoređivanu konfiguraciju dobivene četiri izračunate raspodjele apsorbirane doze. U tablici je prikazan postav mjerenja u fantomu CIRS Thorax. Vrednovano je petnaest konfiguracija zračenja različite složenosti. Nisu ispitivana područja velike mjerne nesigurnosti, tj. područja velikog gradijenta doze i polja zračenja manja od  $4 \times 4$  cm<sup>2</sup>. Mjerenja su provedena u svih deset točaka u fantomu CIRS Thorax za svaku izračunatu raspodjelu apsorbirane doze koje su opisane u tablici 3.4. Za mjerenja su korištene ionizacijske komore tipa Farmer i Semiflex te elektrometar UNIDOS.

Analiza izmjerenih podataka provedena je za tri dijela fantoma različitih gustoća. Izmjereni podaci uspoređeni su s izračunatim vrijednostima. Kao i u vodenom fantomu, odstupanja su računata koristeći izraz 3-18 sukladno preporukama Međunarodne agencije za atomsku energiju [5, 12].



Slika 3.21. Semi-antropomorfni fantom CIRS Thorax: a) na uređaju za računalnu tomografiju; b) izračunata raspodjela apsorbirane doze algoritmom koji dozu izračunava koristeći Monte Carlo simulaciju; c) na linearnom akceleratoru.

Tablica 3.4. Opis polja zračenja i postav mjerenja kod semi-antropomorfnog fantoma.

mjerna geometrija	veličina polja zračenja [cm <sup>2</sup> ]	postav mjerenja	kut stativa [°]	kut stola [°]
	10×10	SSD	0	0
kvadratna polja	10×10, 4×4	SAD	0	0
	10×10	SAD	90	0
pravokutna polja	10× 15	SAD	300	0
	(6+8)×15	SAD	0	0
jednostavno asimetrično polje	(3+8)×15	SAD	90	0
	(4+10)×15	SAD	180	0
	(3+7)×15	SAD	300	0
	12×10	SAD	0	0
konfiguracija od 4 polja	12×10	SAD	180	0
	12×8	SAD	90	0
	12×8	SAD	270	0
	4×4	SAD	30	0
konfiguracija od 3 polja	16×4	SAD	90	0
	16×4	SAD	270	0
polje oblika dijamanta	14×14	SAD	0	0
neppravilno polje L oblika	/	SAD	45	0
polje oblikovano MLC-om	/	SAD	0	0
	16×4	SAD	90	0
3 polja s rotacijom stola	16×4	SAD	270	0
	4×4	SAD	30	270

### 3.3. Dodatna analiza metoda izračuna apsorbirane doze kao doza u vodi i doza u sredstvu čija je gustoća veća od gustoće vode

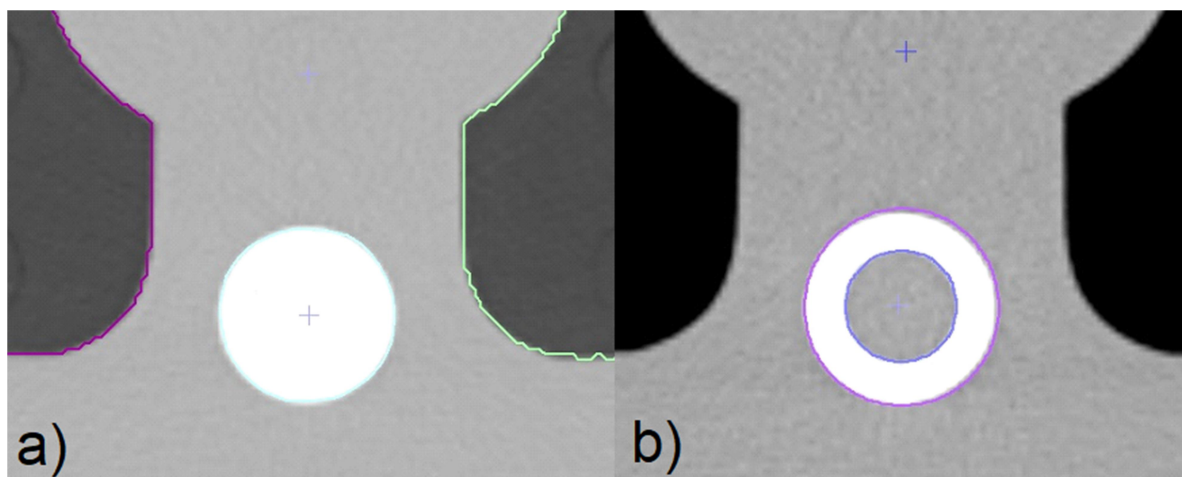
U ranije objavljenim studijama [10, 14, 15] utvrđene su statistički značajne razlike u sredstvima veće gustoće između  $D_m$  i  $D_w$  metoda izračuna unutar sustava koji raspodjelu apsorbirane doze izračunava koristeći Monte Carlo simulaciju. Budući da je isti trend utvrđen i u ovom istraživanju odlučeno je dodatno istražiti to područje. Odabrana su tri jednostavna asimetrična polja zračenja na različitim kutevima stativa: 0°, 90° i 180° iz tablice 3.4. Te su geometrije odabrane iz sljedećih razloga:

- točka mjerenja nalazi se unutar polja gdje je dozni gradijent zanemarivo mali,

- apsorbirana doza u točki mjerenja je dovoljno velika da je mjerna nesigurnost zanemariva,
- polja su dovoljno velika da nije narušena lateralna elektronska ravnoteža.

Posljedica narušenja lateralne elektronske ravnoteže je promijenjeni spektar energija lateralnih sekundarnih elektrona u odnosu na spektar kod širokih snopova X-zraka. Narušenje lateralne elektronske ravnoteže se javlja kod snopova X-zraka čija je širina sumjerljiva maksimalnom dosegu sekundarnih elektrona i dodatno otežava točno određivanje apsorbirane doze.

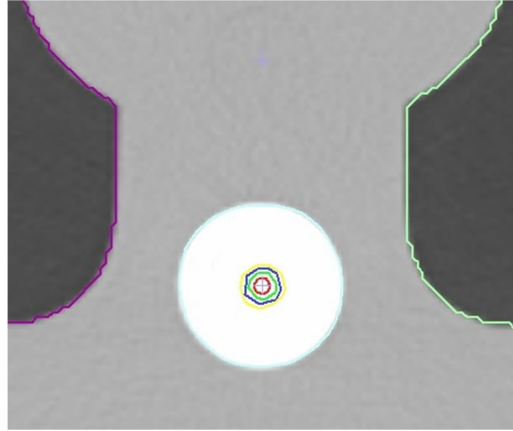
Osmišljene su različite mjerne i računalne konfiguracije u svrhu analize razlike metoda izračuna u sredstvima veće gustoće. U semi-antropomorfnom fantomu (Slika 3.8.), prilikom mjerenja, ionizacijska komora se postavi u nosač-umetak koji je od istog materijala kao i sredstvo unutar kojeg se mjeri. Taj mjerni postav nazvan je standardna mjerna geometrija (Slika 3.22.a). Ionizacijsku komoru je moguće postaviti i u nosač-umetak od vodi ekvivalentnog materijala te umetak s ionizacijskom komorom postaviti u sredstvo čija je gustoća različita od gustoće vode. Ta je mjerna geometrija nazvana ne-standardnom (Slika 3.22.b).



Slika 3.22. CT presjeci dijela fantoma CIRS Thorax: a) standardna geometrija kod koje je nosač-umetak od istog materijala veće gustoće kao i sredstvo unutar kojeg se mjeri; b) ne-standardna geometrija kod koje je nosač-umetak od vodi ekvivalentnog sredstva unutar sredstva veće gustoće.

Osim mjerne geometrije za potrebe istraživanja prilagođena je i geometrija računanja. Oko točke računanja apsorbirane doze ocrtni su cilindri različitih volumena, tako da je visina cilindra uvijek jednaka, a mijenjan je njihov promjer.





Slika 3.23. Računalna geometrija s ocrtanim cilindrima različitih volumena.

Cilindrima je prije svakog računanja apsorbirane doze pridodana vrijednost elektronske gustoće vode koja je jednaka jedan. Za obje metode izračuna  $D_m$  i  $D_w$ , određena su odstupanja  $\delta_{D_w}$  i  $\delta_{D_m}$  između izračunate i izmjerene vrijednosti apsorbirane doze kod različitih volumena kojima je pridodana elektronska gustoća vode. Volumeni su u rasponu od  $0 \text{ cm}^3$ , što znači da je to točka elektronske gustoće jedan, do volumena koji je približno jednak volumenu ionizacijske komore tipa Farmer efektivnog volumena  $0,6 \text{ cm}^3$ . Odstupanja su izračunata koristeći izraze:

$$\delta_{D_m} = 100\% \cdot \frac{D_m - D_{mjer}}{D_{mjer,ref}} \quad (3-19)$$

$$\delta_{D_w} = 100\% \cdot \frac{D_w - D_{mjer}}{D_{mjer,ref}} \quad (3-20)$$

gdje je

$D_m$  - izračunata apsorbirana doza metodom izračuna doza u sredstvu,

$D_w$  - izračunata apsorbirana doza metodom izračuna doza u u vodi,

$D_{mjer}$  - mjerena apsorbirana doza,

$D_{mjer,ref}$  – mjerena apsorbirana doza u referentnoj točki koja je odabrana kao točka u kojoj je pouzdanost mjerenja velika.

### 3.4. Dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje

Vrednovanje sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze kod kojeg se raspodjela apsorbirane doze izračunava pomoću Monte Carlo simulacije provedena je u semi-

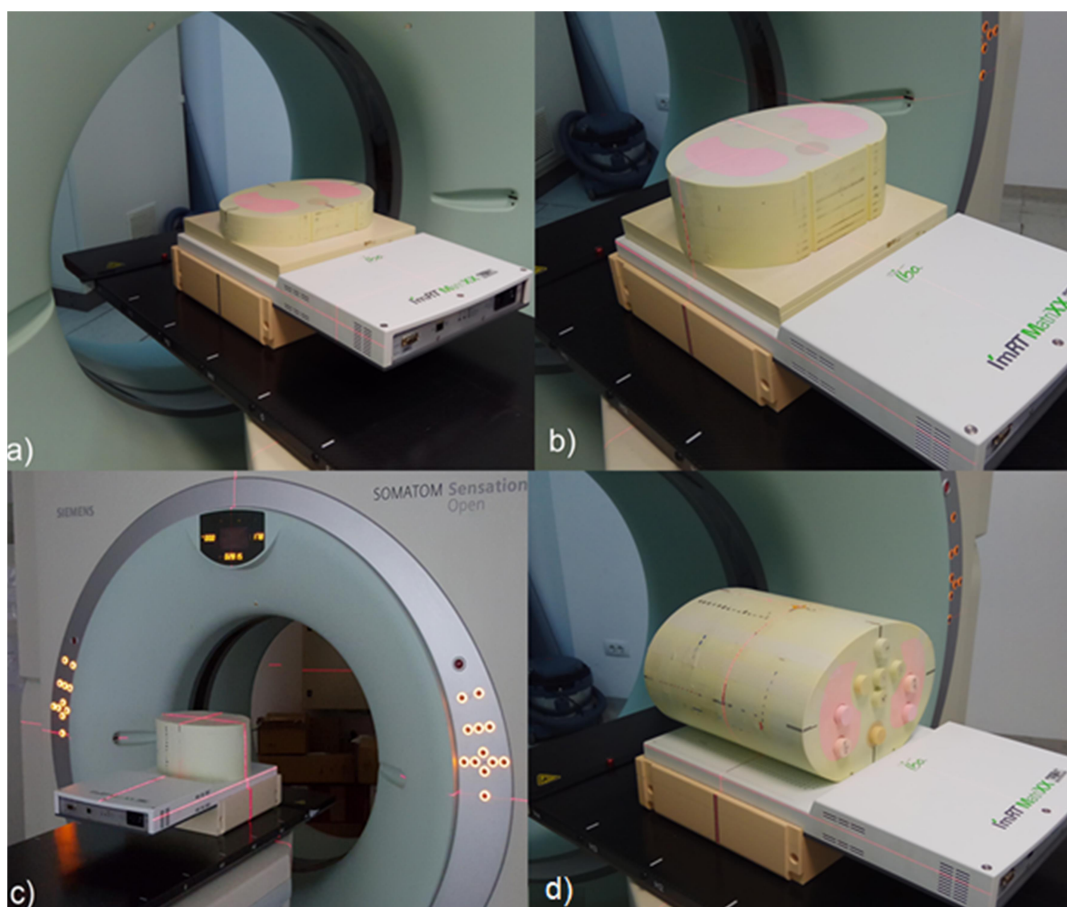
antropomorfnom fantomu. Analiza usporedbe izračunatih i izmjerenih podataka pokazala je da su odstupanja ovisna o sredstvu u kojem se apsorbirana doza računa, odnosno mjeri. Zato je, kao nadopuna vrednovanju računalnog algoritma u točki, kada se apsorbirana doza mjeri i računa u sredstvima različitih gustoća, nastavak istraživanja proveden koristeći sustav za dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje raspodjele apsorbirane doze. Ova metoda vrednovanja poznata je kao individualizirana provjera izračunate raspodjele apsorbirane doze, (engl. Patient Specific Dosimetry, PSD). Ona se može izvoditi koristeći radiografski ili radiokromski film ili dvodimenzionalni detektor sastavljen od matrice ionizacijskih komora ili dioda. U kliničkim uvjetima se metoda 2D vrednovanja u najvećoj mjeri provodi uporabom matrice ionizacijskih komora u kombinaciji s homogenim fantomom [60, 69, 70]. Za analizu izmjerene i izračunate raspodjele doze koristi se gama metoda. U postavu s homogenim fantomom (Slika 3.4.b) snop X-zraka prolazi samo kroz sredstvo ekvivalentno vodi, što ne prikazuje stvarne uvjete. Kako bi vrednovanje računalnog algoritma bilo što točnije, osmišljene su različite nehomogene mjerne/računske geometrije. Kao i u homogenoj geometriji gama metoda korištena je za analizu raspodjele apsorbirane doze kad snop X-zraka prolazi kroz nehomogene dijelove fantoma. U tom slučaju, dvodimenzionalnom detektoru IBA I'mRT MatriXX ionizacijske komore se nalaze u sredstvu ekvivalentnom vodi, a snop X-zraka na putu do ionizacijskih komora prolazi kroz sredstva različitih gustoća.

Dvodimenzionalni detektor IBA I'mRT MatriXX korišten je za vrednovanje raspodjele apsorbirane doze u kombinaciji s homogenim fantomom IBA MultiCube, semi-antropomorfnim fantomom CIRS Thorax i antropomorfnim fantomom Alderson Radiation Therapy ART. Semi-antropomorfnim fantomom CIRS uobičajeno se koristi za mjerenja u točki ionizacijskom komorom u sredstvima različitih gustoća [5, 71, 72, 73] kao što je prikazano u prvom dijelu istraživanja. U nastavku istraživanja fantom je korišten u kombinaciji s 2D detektorom koji u ovoj mjernoj geometriji predstavlja detektor za tzv. tranzitnu dozimetriju. Da bi se metoda što više približila realnim uvjetima, 2D detektor je korišten u kombinaciji s tri dijela antropomorfnog fantoma ART.

Za analizu je korištena gama metoda, određena su odstupanja između izmjerene i izračunate raspodjele apsorbirane doze koristeći 3%/3 mm kriterij [59, 60], što znači granicu tolerancije od 3 mm za razliku u udaljenosti dvije točke koje imaju istu vrijednost apsorbirane doze i 3% granicu tolerancije za razliku u dozi. Osim kriterija tolerancije 3%/3mm korišten je i kriterij 2%/2mm. U svrhu ispitivanja ovisnosti odstupanja izračunate i izmjerene raspodjele apsorbirane doze u ravnini, o nehomogenosti sredstva, osmišljene su različite mjerne

geometrije fantoma i 2D detektora. Ispitivana je i ovisnost odstupanja o složenosti izračunate raspodjele apsorbirane doze.

Različite kombinacije 2D detektora, homogenog fantoma i CIRS fantoma su skenirane na uređaju za računalnu tomografiju Somatom Sensation Open. Dozimetrijsko vrednovanje raspodjele apsorbirane doze u mjernoj ravni provedeno je koristeći homogeni fantom tako da 10 cm vodi ekvivalentnog materijala bude iznad detektora (Slika 3.4.b.). Osim kombinacije s homogenim fantomom, 2D detektor je postavljen u raznim mjernim geometrijama s dijelovima fantoma CIRS Thorax kao što je prikazano na slikama 3.24.a-d. Različite debljine fantoma CIRS Thorax (5 cm, 10 cm i 15 cm) postavljene su na detektor tako da dulja os fantoma bude paralelna sa središnjom osi snopa X-zraka.

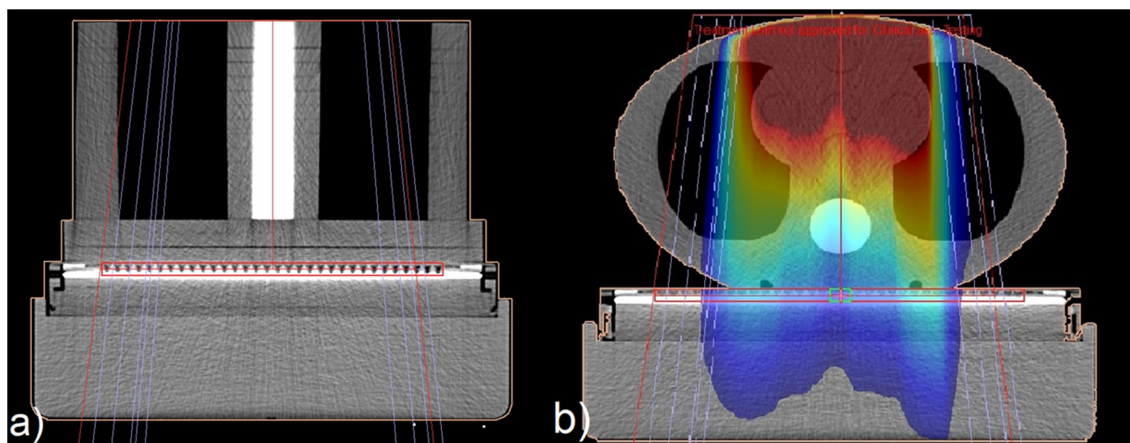


Slika 3.24. Dvodimenzionalni detektor u kombinaciji s različito postavljenim dijelovima fantoma CIRS Thorax: a) 5 cm ploča CIRS fantoma postavljenih okomito na detektor; b) 10 cm ploča CIRS fantoma postavljenih okomito na detektor; c) 15 cm ploča CIRS fantoma postavljenih okomito na detektor; d) fantom CIRS postavljen na detektor u terapijskom položaju.

Dodatno je između detektora i fantoma postavljeno 3 cm ploča vodi ekvivalentnog materijala RW3 (PTW, Freiburg, Njemačka). Ploče su korištene da se osigura dovoljno sredstva ispred

ionizacijskih komora kako bi mjerenje bilo provedeno u području gdje je pouzdanost mjerenja velika, odnosno iza područja izgradnje doze, (engl. build-up region). Postav fantoma CIRS, u kojoj je fantom na 2D detektor postavljen u terapijski položaj odabran je zato što u tom postavu snop X - zraka na putu do detektora prolazi kroz sredstva različitih gustoća, za razliku od prethodnih mjernih postava (Slika 3.25.). U tom postavu nisu korištene RW3 ploče, jer u samom fantomu ima dovoljno vodi ekvivalentnog sredstva ispred detektora koja osiguravaju dobre mjerne uvjete. Na taj način izračunata su četiri mjerna postava fantoma CIRS Thorax: CIRS 5N - 5 cm ploča fantoma postavljena okomito na detektor, CIRS 10N - 10 cm ploča fantoma postavljena okomito na detektor, CIRS 15N - 15 cm ploča fantoma postavljena okomito na detektor, CIRS - fantom CIRS postavljen na detektor u terapijskom položaju.

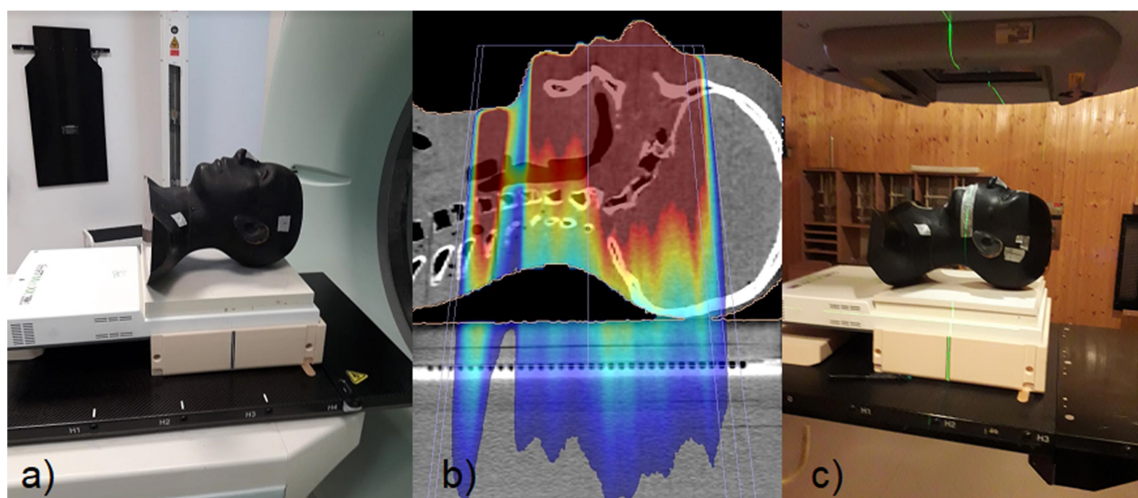
Izračun raspodjele apsorbirane doze u ravnini proveden je koristeći Monaco sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze za obje metode izračuna,  $D_m$  i  $D_w$ . Za svaku mjernu geometriju fantom - detektor izračunata je raspodjela apsorbirane doze, tako da je središnja os snopa X - zraka bila okomita na ravninu računanja, odnosno mjerenja. Vrednovanje je uključivalo jednostavno kvadratno polje zračenja veličine  $15 \times 15 \text{ cm}^2$ , koje je uzeto kao referentno i četiri IMRT konfiguracije različite složenosti. Složenost IMRT konfiguracija određena je stupnjem modulacije prilikom optimizacije raspodjele apsorbirane doze. Poredano od najjednostavnijeg do najsloženijeg, vrijednosti stupnja modulacije su 1,25; 1,65; 2,24 i 3,65. Drugi način određivanja složenosti IMRT konfiguracija je broj segmenata po izračunatoj raspodjeli apsorbirane doze (23, 40, 76 i 105 segmenata), koji se podudara sa stupnjevima modulacije. Korišteni računski parametri su: računaska matrica 0,2 cm, statistička nesigurnost 0,5% i 'per control point'.



Slika 3.25. Tomografski presjek postava fantoma CIRS Thorax i 2D detektora: a) 15 cm ploča CIRS fantoma postavljena okomito na detektor; b) fantom CIRS postavljen na detektor u terapijskom položaju.

Drugi dio istraživanja proveden je koristeći tri anatomska dijela antropomorfnog fantoma ART (glava i vrat - H&N Alderson, područje prsnog koša - Thorax Alderson i zdjelično područje - Pelvic Alderson iznad 2D detektora. U svim mjernim postavama, zbog nedostatka sredstva između fantoma i ionizacijskih komora, dodatno je korišteno 3 cm RW3 ploča da se osigura dovoljno sredstva ispred ionizacijskih komora kako bi mjerenje bilo provedeno u području gdje je pouzdanost mjerenja velika. To je posebno izraženo kod dijela fantoma koji simulira glavu i vrat (slika 3.26.).

Gama analiza je provedena uporabom programskog paketa OmniPro I'mRT. Mjerena raspodjela apsorbirane doze u ravnini uzeta je kao referentna raspodjela, a raspodjela apsorbirane doze izračunata koristeći obje metode izračuna je provjeravana. Podaci su analizirani koristeći sljedeće parametre: normiranje: 100% maksimalne doze, područje traženja ekvivalentne doze: 4,5 mm, donja granica provjeravane doze: 10% od maksimalne doze.



Slika 3.26. Dio antropomorfnog fantoma ART koji simulira glavu i vrat: a) na uređaju za računalnu tomografiju; b) raspodjela apsorbirane doze; c) na linearnom akceleratoru elektrona.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Mjerenja u vodenom fantomu

Odstupanja raspodjela apsorbirane doze izračunatih, koristeći sva tri računalna algoritma (MC, SS, CC) od onih dobivenim mjerenjem, izračunata su koristeći izraz 3-18. Analiza odstupanja dobivena koristeći izračunatu apsorbiranu dozu različitim računskim matricama nije pokazala statistički značajnu razliku niti kod jednog računalnog algoritma ( $p > 0,6601$ ). Srednja vrijednost svih odstupanja bila je 0,15% sa standardnom devijacijom 0,46%. Odstupanja između 'per control point' i 'per calculation' izračunatih raspodjela doze kod MC algoritma također nisu pokazala statistički značajnu razliku ( $p = 0,3713$ ). Međutim, detaljnom analizom utvrđeno je da su u područjima velikog gradijenta odstupanja manja kad je apsorbirana doza računata 'per control point'. Pri statističkoj obradi samo tih podataka pokazala se statistički značajna razlika ( $p = 0,0278$ ). Statistička nesigurnost od 0,5% kod računanja koja su temeljena na Monte Carlo simulaciji odabrana je kao optimalna. Sva daljnja računanja kod MC računalnog algoritma izvedena su s postavkama: računaska matrica 0,3 cm, 0,5% statistička značajnost 'per control point'.

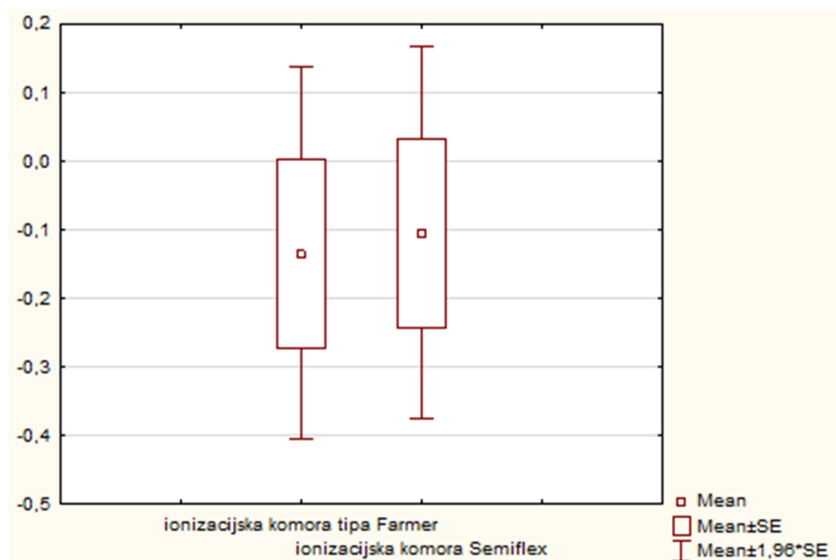
Usporedbom izračunatih i izmjerenih vrijednosti pokazalo se vrlo dobro slaganje izmjerene vrijednosti apsorbirane doze s izračunatim vrijednostima koristeći sva tri algoritma. Broj točaka čija su odstupanja izvan granica tolerancije, određenih prema Vanselaar [57], prikazan je u tablici 4.1.

Tablica 4.1. Usporedba podataka dobivenih različitim računalnim algoritmima i izmjerenim u vodenom fantomu IBA Blue<sup>2</sup>

<b>Računalni algoritam</b>	<b>Broj mjerenih točaka</b>	<b>Broj mjerenih točaka izvan granica tolerancije</b>
Monte Carlo	210	2 (0,95%)
Collapsed Cone	210	4 (1,90%)
Standard superposition	210	18 (8,57%)

## 4.2. Mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu

Uspoređene su vrijednosti apsorbirane doze izračunate sa sva tri računalna algoritma i izmjerene apsorbirane doze te su određena njihova odstupanja. Kod MC algoritma apsorbirana doza je računata s obje metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, a odstupanja su izračunata koristeći izraze 3-19 i 3-20. Vrednovano je petnaest konfiguracija zračenja različite složenosti (Tablica 3.4.). Mjerenja su provedena u svih deset točaka u fantomu CIRS Thorax; pet točaka u vodi ekvivalentnom sredstvu, četiri točke u sredstvu manje gustoće i jedna točka u sredstvu gustoće veće od gustoće vode. Analizirane su mjerne točke u područjima gdje je pouzdanost mjerenja velika, tj. nisu ispitivana područja velikog doznog gradijenta i polja zračenja manja od  $4 \times 4 \text{ cm}^2$ . Mjerenja su izvedena s dvije komore različitih efektivnih mjernih volumena, ionizacijska komora tipa Farmer i Semiflex, da se ispita ovisnost mjerenja u nehomogenostima o efektivnom mjernom volumenu komore. Između izmjerenih podataka ionizacijskom komorom tipa Farmer i Semiflex ( $p=0,765$ ) nema statistički značajne razlike (Slika 4-1). Budući da komora tipa Farmer predstavlja standard za mjerenja u radioterapiji, u daljnjoj analizi korišteni su njome izmjereni podaci.



Slika 4.1. Grafički prikaz statističke značajnosti razlike između izmjerenih podataka ionizacijskom komorom tipa Farmer i ionizacijskom komorom Semiflex.

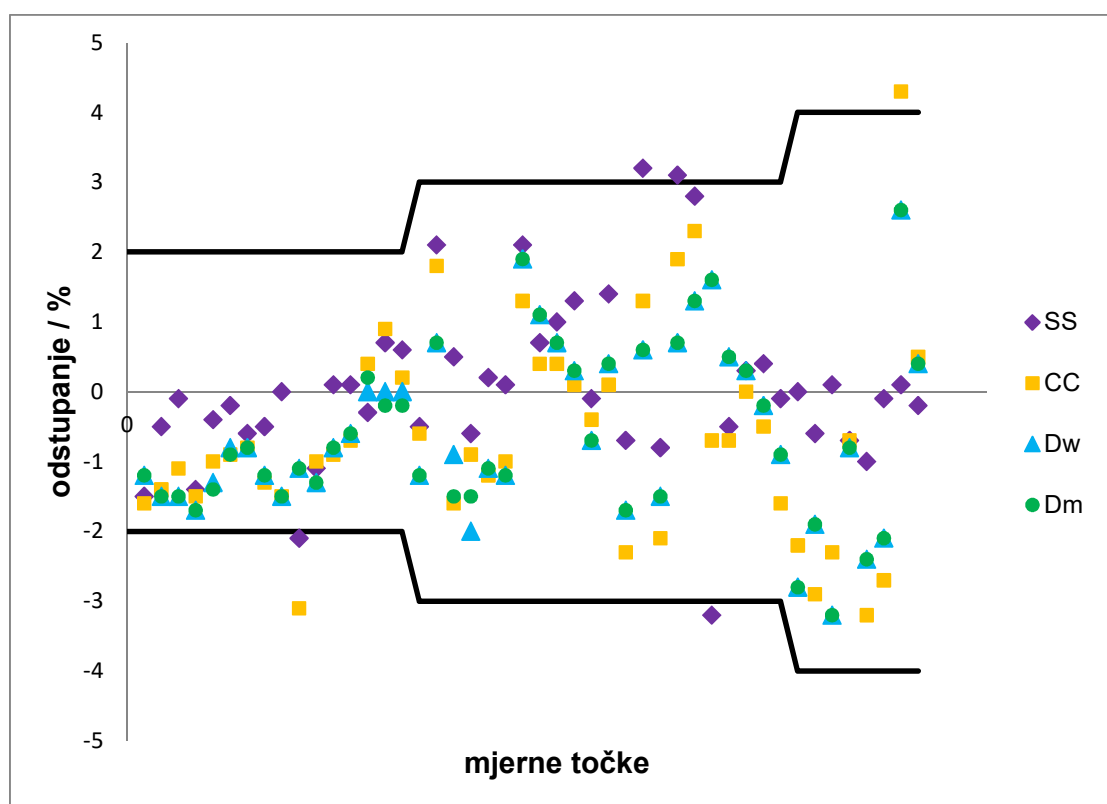
Granice tolerancije određene su prema Vanselaar [57] uzimajući u obzir složenost mjerne geometrije. Za točke koje se nalaze u vodi ekvivalentnom dijelu fantoma granice tolerancije su od  $\pm 2\%$  do  $\pm 4\%$ , dok su u područjima gustoće različite od gustoće vode granice tolerancije nešto veće, od  $\pm 3\%$  do  $\pm 4\%$ . Granice tolerancije su na slikama prikazane crnim linijama



paralelnim s osi apscisa.

Srednja vrijednost odstupanja za sve točke u vodi ekvivalentnom dijelu fantoma (točke 1-5, Tablica 4.2., Slika 4.2.) iznosi -0,58% (od -3,24% do 2,58%, sa standardnom devijacijom  $SD=1,25\%$ ) za apsorbiranu dozu računatu kao dozu u vodi i -0,59% (od -3,21% do 2,64% sa  $SD=1,24\%$ ) za dozu računatu kao doza u sredstvu. Slični rezultati dobiju se za CC i SS računalni algoritam, srednje odstupanje za CC je 0,62% (od -3,19% do 4,34% sa  $SD=1,49\%$ ), a za SS 0,47% (od -3,21% do 3,24% sa  $SD=1,23\%$ ).

Kao što se vidi na slici 4.2., osim nekoliko pojedinačnih slučajeva kod CC i SS algoritama, sve su uspoređivane točke unutar granica tolerancije.

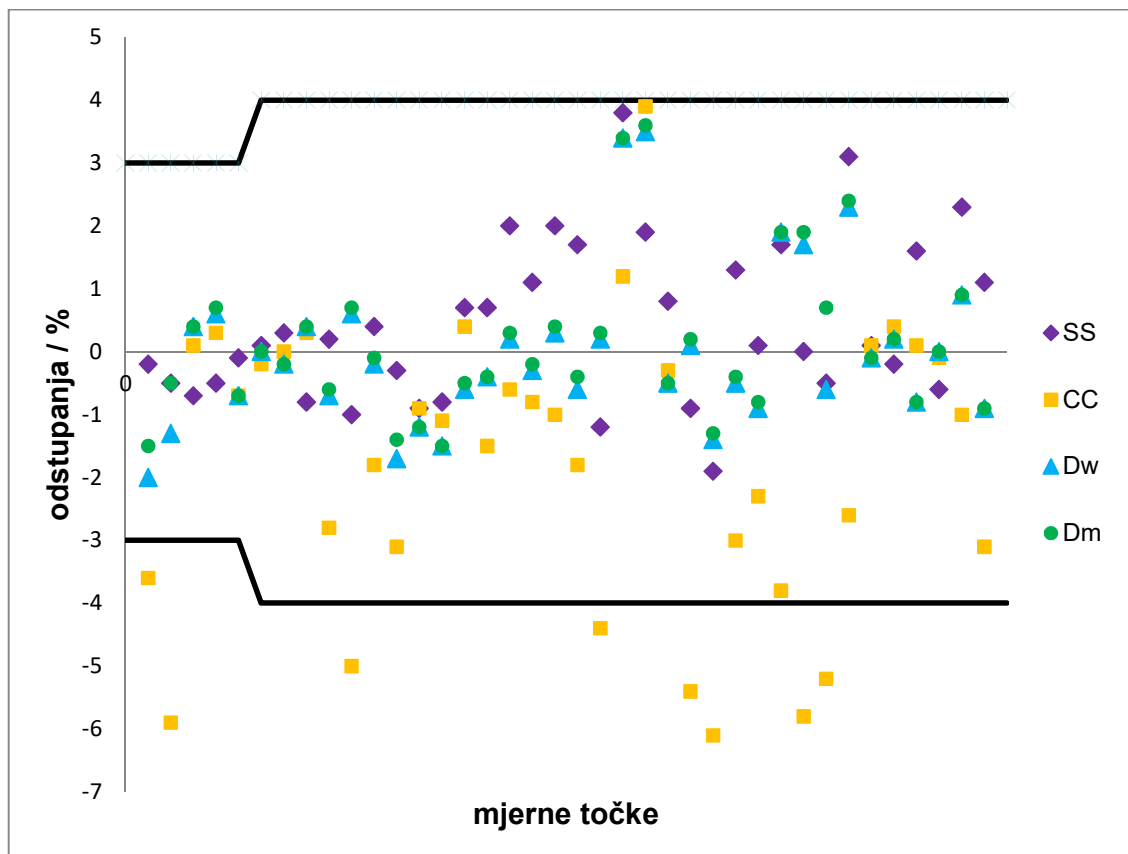


Slika 4.2. Odstupanja između izračunatih i izmjerenih podataka u vodi ekvivalentnom dijelu fantoma CIRS Thorax za tri različita računalna algoritma (MC, SS, CC). Kod MC algoritma korištene su obje metode izračuna  $D_w$  i  $D_m$ .

Srednje odstupanje između izmjerene i izračunate vrijednosti apsorbirane doze svih točaka u području fantoma manje gustoće (točke 6-9, Tablica 4.2., Slika 4.3.) iznosi -0,01% (od -2,03% do 3,52% sa  $SD=1,24\%$ ) za metodu izračuna  $D_w$  i 0,12% (od -1,51% do 3,56% sa  $SD=1,21\%$ ) za metodu izračuna  $D_m$ . Nešto veće odstupanje je za računalni algoritam SS gdje je srednje odstupanje 0,42% (od -1,90% do 3,78% sa  $SD=1,27\%$ ). Najveće odstupanje

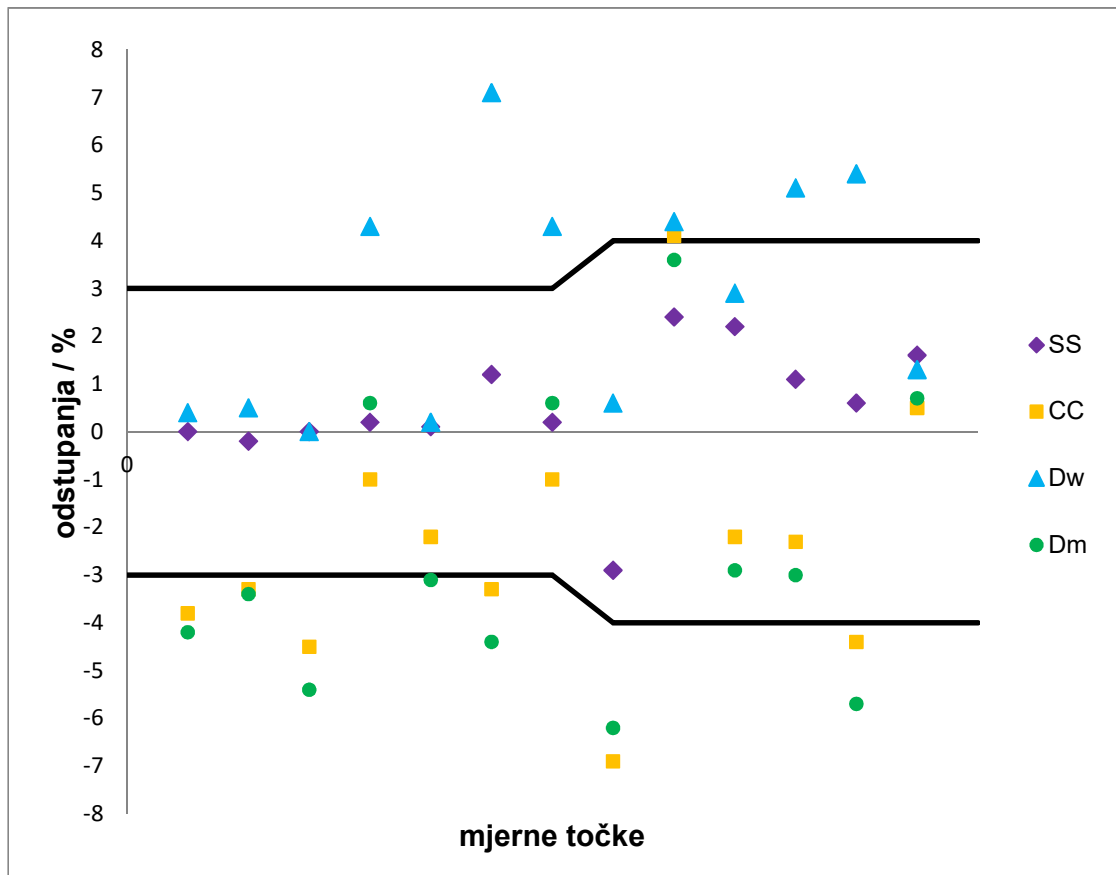


dobiveno je za računalni algoritam CC gdje je srednje odstupanje -1,76% (od -6,14% do 3,89% sa SD=2,29%). Više od 20% ispitivanih točaka kod analitičkog algoritma Collapsed Cone je izvan granica tolerancije.



Slika 4.3. Odstupanja između izračunatih i mjerenih podataka u dijelu fantoma CIRS Thorax manje gustoće za tri različita računalna algoritma (MC, SS, CC). Kod MC algoritma korištene su obje metode izračuna  $D_w$  i  $D_m$ .

U dijelu fantoma CIRS Thorax veće gustoće (točka 10, Tablica 4.2., Slika 4.4.) odstupanja kod obje metode izračuna unutar MC algoritma veća su nego u ostalim dijelovima fantoma. Srednje odstupanje za metodu  $D_w$  iznosi 2,81% (od 0,00% do 7,14% sa SD=2,42%) i -2,52% (od -6,22% do 3,61% sa SD=2,99%) kod metode izračuna  $D_m$ . Za računalni algoritam SS srednje odstupanje iznosi 0,54% (od -2,89% do 2,43% sa SD=1,34%) dok je za CC računalni algoritam srednje odstupanje -2,33% (od -6,92% do 4,09% sa SD=2,69%). Za 46,15% točaka odstupanja između apsorbirane doze izračunate kao doza u vodi i kao doza u sredstvu i izmjerenih vrijednosti je izvan granica tolerancije.



Slika 4.4. Odstupanja između izračunatih i izmjerenih podataka u dijelu fantoma CIRS Thorax veće gustoće za tri različita računalna algoritma (MC, SS, CC). Kod MC algoritma korištene su obje metode izračuna  $D_w$  i  $D_m$ .

U Tablici 4.2. prikazane su srednje vrijednosti odstupanja i njihove standardne devijacije za tri računalna algoritma, a za MC algoritam posebno su prikazane obje metode izračuna. Rezultati su prikazani po područjima različite gustoće u semi-antropomorfnom fantomu CIRS Thorax.

Tablica 4.2. Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja između izračunatih i mjerenih apsorbiranih doza za tri računalna algoritma i tri različita područja CIRS Thorax fantoma

Područja fantoma CIRS Thorax	računalni algoritmi	srednje vrijednosti [%]	standardna devijacija [%]
vodi ekvivalentno područje	MC-D <sub>w</sub>	-0,58	1,25
	MC-D <sub>m</sub>	-0,59	1,24
	SS	0,37	1,23
	CC	-0,62	1,49
područje manje gustoće	MC-D <sub>w</sub>	-0,01	1,24
	MC-D <sub>m</sub>	0,12	1,21
	SS	0,42	1,27
	CC	-1,76	2,29
područje veće gustoće	MC-D <sub>w</sub>	2,81	2,42
	MC-D <sub>m</sub>	-2,52	2,99
	SS	0,50	1,34
	CC	-2,33	2,69

### 4.3. Dodatna analiza metoda izračuna apsorbirane doze kao doza u vodi i doza u sredstvu u sredstvima čija je gustoća veća od gustoće vode

Odstupanja dobivena usporedbom izmjerenih i izračunatih vrijednosti za dvije mjerne geometrije i tri polja zračenja prikazana su u Tablici 4.3. Mjerne geometrije (Slika 3.22.) se razlikuju po sredstvu u koje je postavljena ionizacijska komora prilikom mjerenja. Kod standardne geometrije ionizacijska komora se nalazi u sredstvu gustoće veće od gustoće vode, a kod ne-standardne geometrije nalazi se u vodi ekvivalentnom sredstvu unutar sredstva veće gustoće. Odstupanja su izračunata koristeći izraze 3-19 i 3-20. Kod standardne geometrije odstupanja su izvan granica tolerancije i suprotnog smjera za dvije metode izračuna. Kod ne-standardne geometrije rezultati su unutar granica tolerancije za obje metode izračuna.

**Tablica 4.3.** Odstupanja za standardnu i ne-standardnu geometriju između metoda izračuna  $D_m$  i  $D_w$  za tri polja zračenja.

	geometrija	$\delta_{D_w}[\%]$	$\delta_{D_m}[\%]$
<b>Test 1</b> <b>Stativ 0°</b>	standardna	2,89	-2,89
	ne-standardna	-0,20	-0,67
<b>Test 2</b> <b>Stativ 90°</b>	standardna	5,05	-3,04
	ne-standardna	-0,07	-0,67
<b>Test 3</b> <b>Stativ 180°</b>	standardna	5,36	-5,70
	ne-standardna	-0,86	-0,91

U svrhu ovog istraživanja prilagođena je i geometrija računanja. Oko točke računanja apsorbirane doze ocrtni su cilindri različitih volumena, od  $0 \text{ cm}^3$  do  $0,573 \text{ cm}^3$  (Slika 3.23.), tako da je visina cilindra uvijek jednaka, a mijenjan je promjer baze. Ocrtnim cilindrima pridružena je vrijednost elektronske gustoće jedan i izračunata je apsorbirana doza koristeći obje metode izračuna. Tako izračunate vrijednosti apsorbirane doze uspoređene su s izmjerenim vrijednostima u standardnoj geometriji. Za svaki test i za svaki ocrtni volumen izračunata su odstupanja. Vrijednosti odstupanja su prikazane u tablici 4.4. Za svaki test je odstupanje najveće kod volumena  $0 \text{ cm}^3$ , a najmanje za volumen  $0,573 \text{ cm}^3$ . Najveće odstupanje između metoda izračuna je kod testa 3 i iznosi 11,06%.

Izračunate su srednje vrijednosti odstupanja za sva tri testa i rezultati su prikazani u tablici 4.5. Analiza srednjih odstupanja  $\bar{\delta}_{D_w}$  i  $\bar{\delta}_{D_m}$  pokazala je da ona, sukladno očekivanju, ovise o volumenu cilindra kojima je pridružena elektronska gustoća jedan. Najveće srednje odstupanje između dvije metode izračuna  $\delta_{D_w, D_m} = \bar{\delta}_{D_w} - \bar{\delta}_{D_m} = 8,31\%$  izračunato je za volumen cilindra  $0 \text{ cm}^3$ , što predstavlja standardnu geometriju. Najmanje odstupanje  $\delta_{D_w, D_m} = \bar{\delta}_{D_w} - \bar{\delta}_{D_m} = 0,69\%$  je kod volumena cilindra od  $0,573 \text{ cm}^3$ .

Tablica 4.4. Odstupanja izmjerenih podataka u standardnoj geometriji s izračunatim vrijednostima koristeći cilindre različitih volumena kojima je pridružena elektronska gustoća 1.

	$V/\text{cm}^3$	$\delta_{D_w}[\%]$	$\delta_{D_m}[\%]$
	0	2,89	-2,89
	0,035	1,95	-1,59
<b>Test 1.</b>	0,141	1,36	-0,88
	0,279	1,00	-0,06
	0,573	0,77	0,53
	0	5,05	-3,04
	0,035	1,44	-3,40
<b>Test 2.</b>	0,141	0,83	-2,19
	0,279	0,35	-0,90
	0,573	-0,37	-0,62
	0	5,36	-5,70
	0,035	4,08	-2,74
<b>Test 3.</b>	0,141	3,05	-1,07
	0,279	2,15	0,22
	0,573	0,81	0,95

U Tablici 4.5. su prikazane statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti odstupanja računalnih metoda  $D_m$  i  $D_w$ . U slučaju kad je volumen cilindra, kojem je pridružena elektronska gustoća jedan,  $0 \text{ cm}^3$ , razlika između srednjih odstupanja je statistički značajna s  $p=0,0023$ , dok kod volumena  $0,573 \text{ cm}^3$  razlika između srednjih odstupanja dvije metode izračuna nije statistički značajna,  $p=0,8572$ .

Tablica 4.5. Srednja odstupanja  $\bar{\delta}_{D_w}$  i  $\bar{\delta}_{D_m}$  ovisno o volumenima cilindara kojima je pridružena elektronska gustoća jedan, razlika između srednjih odstupanja dviju metoda izračuna  $\delta_{D_w, D_m} = \bar{\delta}_{D_w} - \bar{\delta}_{D_m}$  i statistička značajnost razlike

Volumen [cm <sup>3</sup> ]	$\bar{\delta}_{D_w}$ [%]	SD <sub>w</sub> [%]	$\bar{\delta}_{D_m}$ [%]	SD <sub>m</sub> [%]	$\delta_{D_w, D_m}$ [%]	p <sub>w,m</sub>
0	4,43	1,35	-3,88	1,58	8,31	0,0023
0,035	2,49	1,40	-2,58	0,92	5,07	0,0135
0,141	1,75	1,16	-1,38	0,71	3,13	0,0283
0,279	1,17	0,91	-0,25	0,58	1,42	0,1087
0,573	0,40	0,67	0,29	0,81	0,69	0,8572

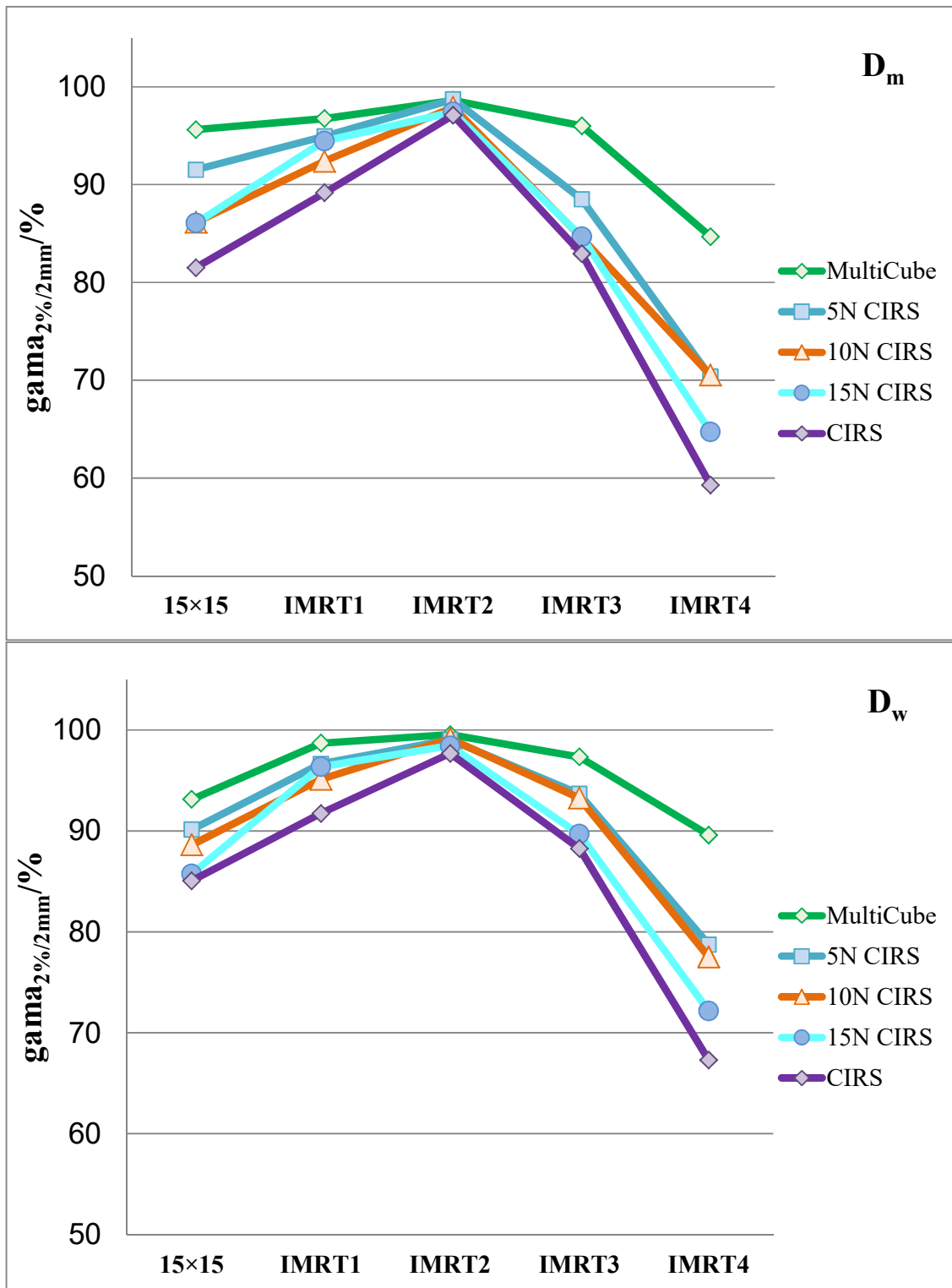
#### 4.4. Dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje

Izmjerene raspodjele apsorbirane doze i one izračunate koristeći obje metode izračuna uspoređene su koristeći gama metodu [60] koja kombinira razliku u dozi za područja malog gradijenta doze i prostornu komponentu za područja velikog gradijenta doze (Slika 3.11.). Za svaku točku izračunava se gama indeks prema izrazu 3-2. Ako je  $\gamma < 1$ , razlika između izračunate vrijednosti i one izmjerene u točki je unutar granica tolerancije. Ako je više od 95% analiziranih točaka unutar granica tolerancije, smatra se da je provjeravana izračunata raspodjela doze zadovoljavajuća. Rezultat analize je postotak točaka kod kojih je  $\gamma < 1$ . Rezultati gama analize u homogenom fantomu i različitim kombinacijama semi-antropomorfno fantoma CIRS za referentno polje zračenja (15×15 cm<sup>2</sup>) i IMRT konfiguracija različitih složenosti (IMRT1 do IMRT4) prikazani su u tablici 4.6. i na slici 4.5. U tablici 4.6. su prikazani rezultati analize koristeći dva kriterija tolerancije 3%/3mm i 2%/2mm, a na slici 4.4. su grafički prikazani rezultati analize za kriterij tolerancije 2%/2mm.

Postotak ispitivanih točaka kod kojih je  $\gamma < 1$  opada s povećanjem vodi nekvivalentnog sredstva ispred 2D detektora za obje metode izračuna. Tako se kod IMRT4 konfiguracije za kriterij tolerancije 3%/3mm i metodu izračuna doza u vodi, postotak točaka za koje je  $\gamma < 1$  smanjio za više od 12%, od homogenog fantoma do CIRS fantoma. Za metodu izračuna doza u sredstvu smanjenje prolaznosti je skoro 20%. Postotak točaka kod kojih je  $\gamma < 1$  opada s porastom složenosti IMRT konfiguracija. Za CIRS fantom u terapijskom položaju, za kriterij tolerancije 2%/2mm postotak opada do 30% za metodu izračuna doza u vodi i do 37% za dozu izračunatu kao doza u sredstvu.

Tablica 4.6. Rezultati gama analize dobiveni uspoređujući mjerene i izračunate raspodjele apsorbirane doze u homogenom i fantomu CIRS Thorax za konfiguracije različitih složenosti za obje metode izračuna.

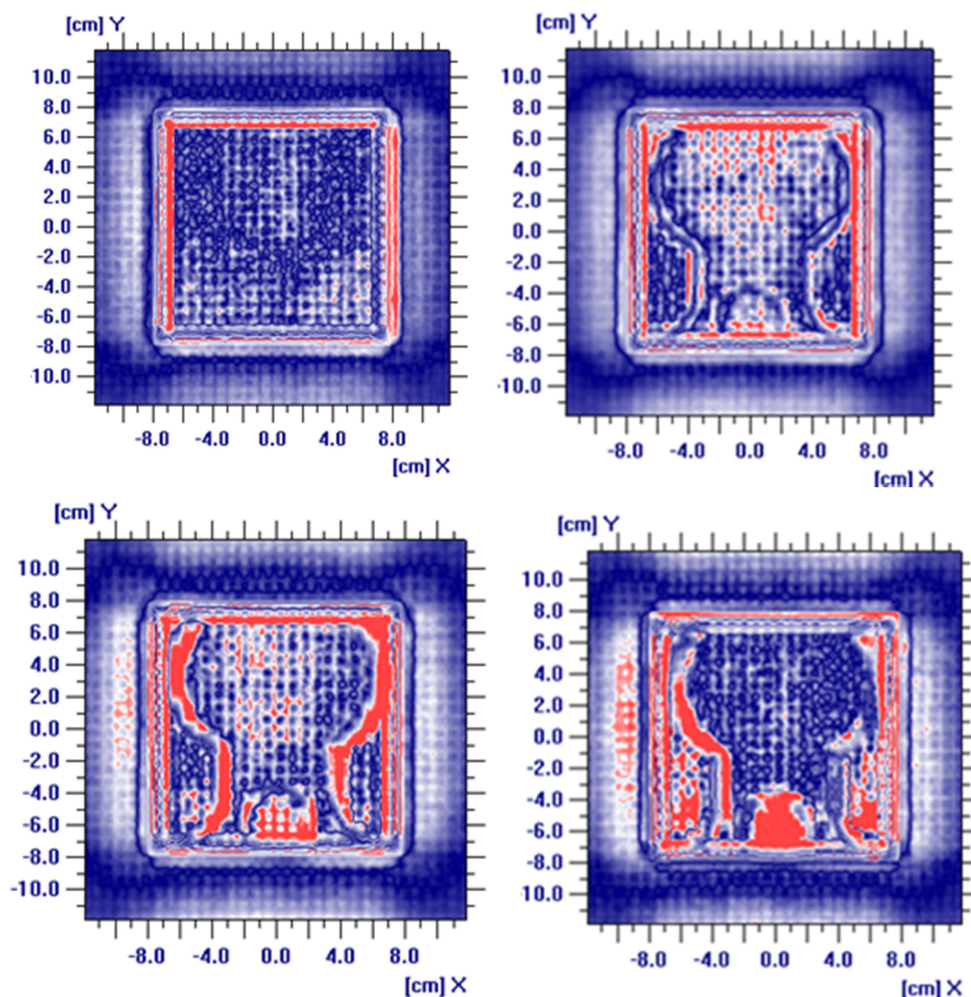
fantomi	kriteriji tolerancije	15x15		IMRT1		IMRT2		IMRT3		IMRT4	
		% ispitivanih točaka kojima je $\gamma < 1$									
		$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$
MultiCube	2%/2mm	93,12	95,62	98,68	96,75	99,53	98,62	97,32	96,01	89,59	84,68
	3%/3mm	98,74	99,97	99,94	99,33	99,99	99,81	99,65	99,31	98,22	95,93
5N CIRS	2%/2mm	90,13	91,51	96,63	94,94	99,03	98,72	93,68	88,49	78,74	70,37
	3%/3mm	97,55	98,71	98,26	98,44	99,94	99,92	98,64	96,19	92,03	84,99
10N CIRS	2%/2mm	88,61	86,14	95,11	92,39	99,14	97,9	93,25	84,54	77,51	70,52
	3%/3mm	97,18	96,15	96,07	97,17	99,98	99,64	97,76	92,57	89,48	84,19
15N CIRS	2%/2mm	85,73	86,06	96,35	94,45	98,42	97,42	89,67	84,66	72,16	64,7
	3%/3mm	96,44	96,46	99,33	98,17	99,99	99,36	96,97	93,32	86,69	79,06
CIRS	2%/2mm	85,05	81,5	91,72	89,16	97,66	97,09	88,25	82,93	67,29	59,28
	3%/3mm	96	95,91	93,98	95,52	99,83	99,27	96,43	92,34	86,72	76,6



Slika 4.5. Rezultati gama analize za kriterij tolerancije 2%/2mm za metodu izračuna doza u sredstvu  $D_m$  (gore) i doza u vodi  $D_w$  (dolje) ovisno o složenosti konfiguracija za različite postavbe semi-antropomorfnog fantoma.



Na primjeru referentnog polja  $15 \times 15 \text{ cm}^2$  (Slika 4.6.) prikazano je kako opada postotak prolaznosti vrednovanih raspodjela apsorbirane doze s različitim konfiguracijama 2D detektora i fantoma CIRS Thorax. Plavom bojom su prikazana područja koja su u granicama, a crvenom bojom područja koja su izvan granica tolerancije. Na slici 4.6. se vidi da je to područje granica polja zračenja (veliki dozni gradijent) i područje nehomogenosti. Rezultati gama analize za metodu izračuna  $D_m$  i kriterij 2%/2mm kod četiri postava fantoma iznose: homogeni fantom 95,62%, CIRS 5N 91,51%, CIRS 10N 86,14% i CIRS 15N 86,06%.

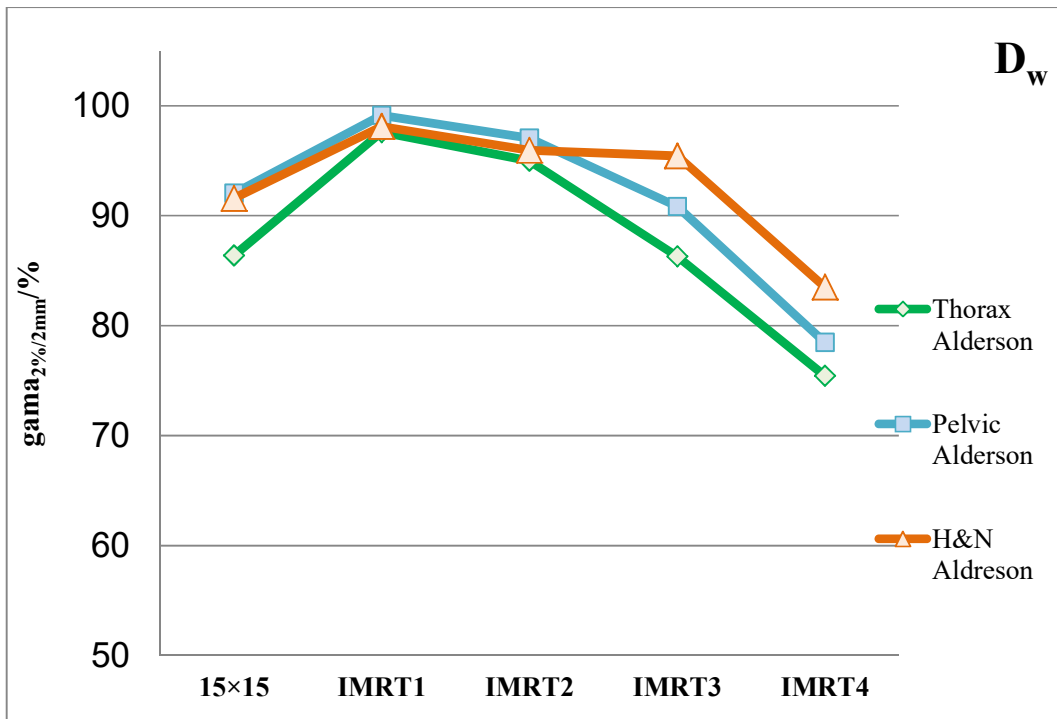
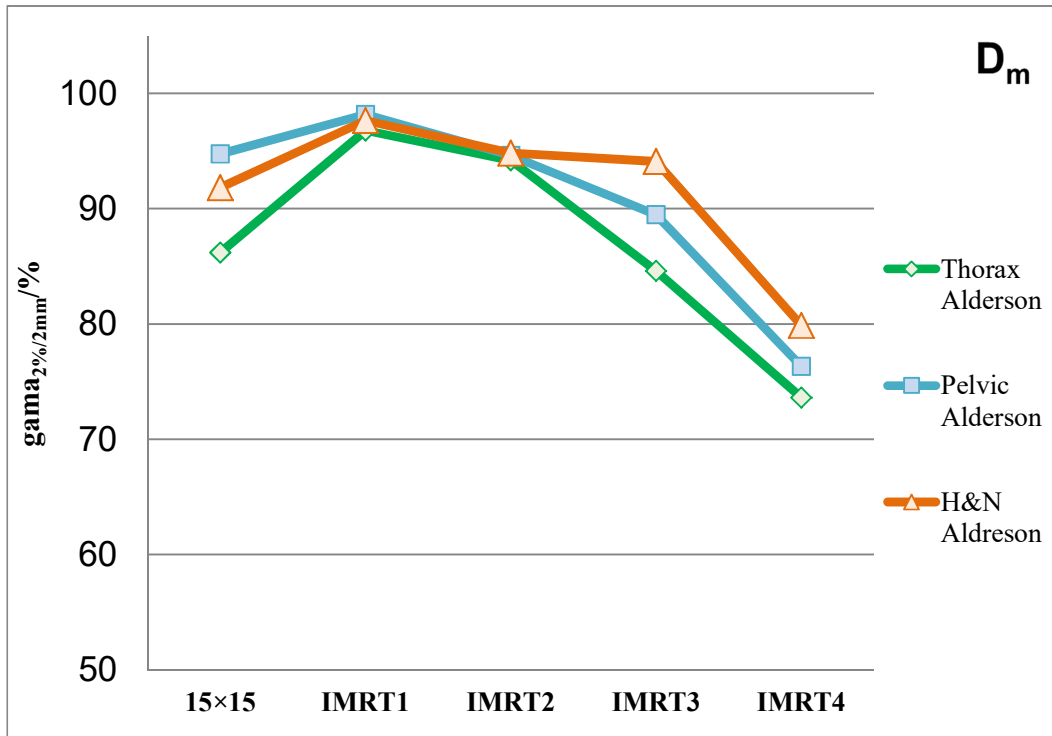


Slika 4.6. Rezultati gama analize kriterija 2%/2mm za kvadratno polje zračenja  $15 \times 15 \text{ cm}^2$  kod četiri postava fantoma: a) homogeni fantom, b) CIRS 5N, c) CIRS 10N, d) CIRS 15N.

Rezultati gama analize dobiveni uspoređujući mjerene i izračunate raspodjele apsorbirane doze u 3 dijela antropomorfog fantoma ART za IMRT konfiguracije različitih složenosti (IMRT1 do IMRT4) i za obje metode izračuna prikazani su u tablici 4.7. i na slici 4.7.

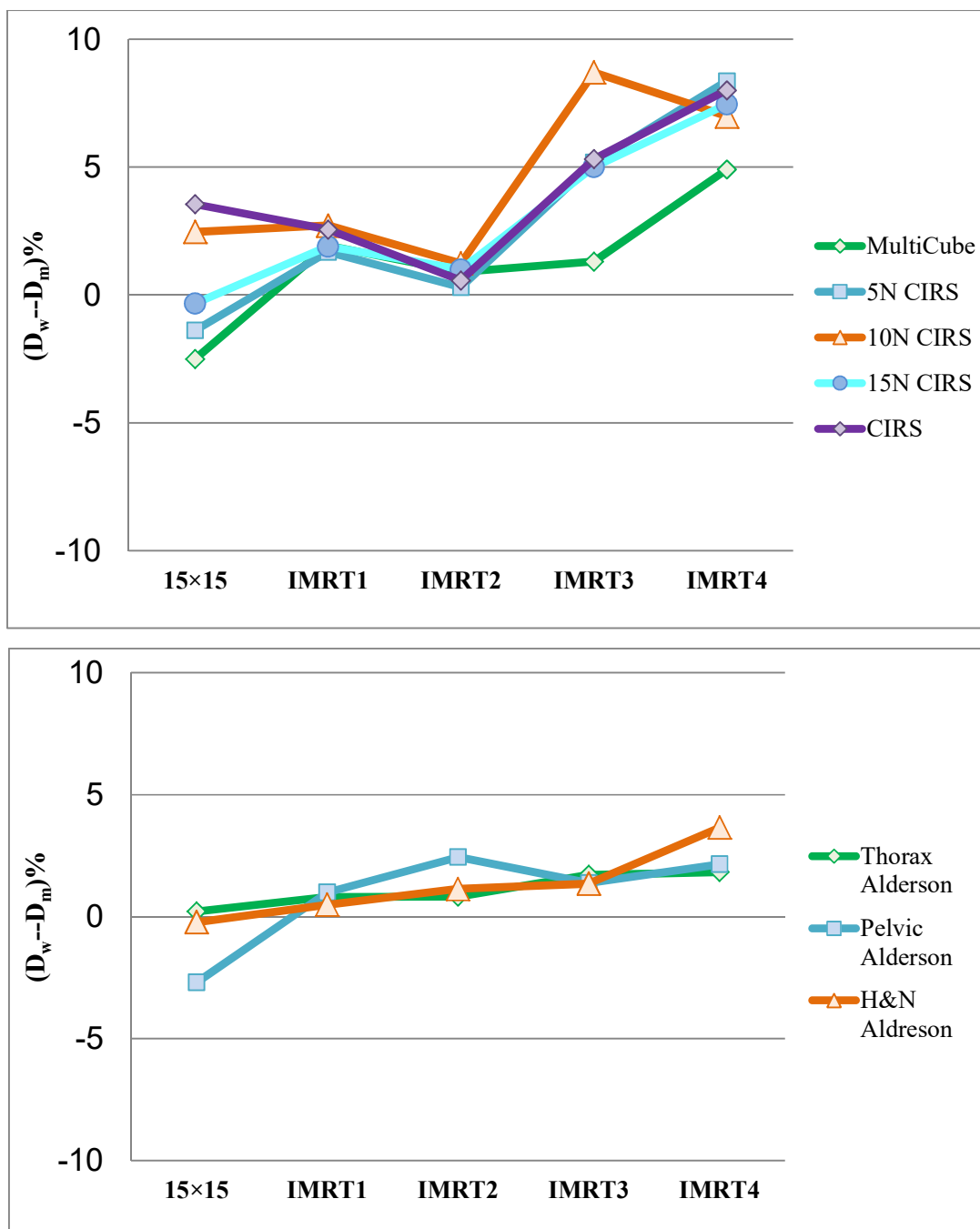
Tablica 4.7. Rezultati gama analize dobiveni uspoređujući mjerene i izračunate raspodjele apsorbirane doze u 3 dijela antropomornog fantoma ART za konfiguracije različitih složenosti i za obje metode izračuna.

fantomi	kriteriji tolerancije	15x15		IMRT1		IMRT2		IMRT3		IMRT4	
		% ispitivanih točaka kod kojih je $\gamma < 1$									
		$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$	$D_w$	$D_m$
Thorax Alderson	2mm/2%	86,39	86,18	97,6	96,79	95,02	94,2	86,3	84,59	75,44	73,62
	3mm/3%	94,24	96,19	99,26	98,89	97,6	97,07	94,07	93,19	93,57	90,8
Pelvic Alderson	2mm/2%	92,05	95,75	99,15	98,16	97,05	94,61	90,85	89,47	78,48	76,33
	3mm/3%	99,19	99,82	99,99	99,65	99,5	98,57	97,85	95,72	93,93	92,99
H&N Alderson	2mm/2%	91,59	91,82	98,14	97,65	95,96	94,83	95,45	94,1	83,51	79,86
	3mm/3%	97,2	98,01	99,65	99,53	99,12	98,14	98,82	98,34	94,73	93,03



Slika 4.7. Rezultati gama analize za kriterij tolerancije 2%/2mm za metodu izračuna doza u sredstvu  $D_m$  (gore) i doza u vodi  $D_w$  (dolje) ovisno o složenosti IMRT konfiguracija za tri dijela antropomorfno fantoma ART.

Kod antropomorfnog fantoma, postotak broja točaka koje zadovoljavaju kriterij tolerancije 2%/2mm također opada sa složenosti IMRT konfiguracija, ali sporije nego kod semi-antropomorfnog fantoma. Najveći pad prolaznosti je kod dijela fantoma koji simulira grudni koš, ART Thorax, do 22% za metodu izračuna doza u vodi i do 23% kod izračuna doza u sredstvu.



Slika 4.8. Razlika u postotku prolaznosti dviju metoda izračuna za kriterij prolaznosti 2%/2mm za različite postavbe homogenog fantoma i semi-antropomorfnog fantoma (gore) i različite dijelove antropomorfnog fantoma (dolje).

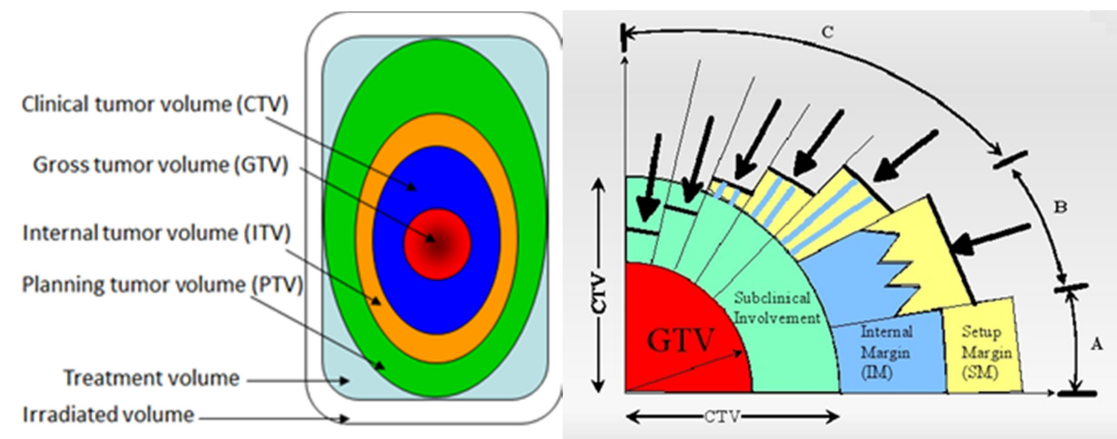
Na slici 4.8. je prikazana razlika u postotku prolaznosti dviju metoda izračuna, doza u vodi i doza u sredstvu. Kriterij tolerancije je 2%/2mm, a razlike su izračunate za sve postavbe fantoma ovisno o složenosti IMRT konfiguracija.

#### **4.5. Usporedba optimiziranih raspodjela apsorbirane doze računatih kao doza u sredstvu i doza u vodi u kliničkim situacijama**

Dozimetrijskim vrednovanjem sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Monaco u nehomogenim sredstvima pokazano je da su odstupanja između dviju, nominalno, jednakovrijednih metoda izračuna apsorbirane doze ovisna o sredstvu u kojem se računa apsorbirana doza. Da bi se istražio utjecaj odabira metode izračuna u realnim situacijama, izračunate su optimalne IMRT raspodjele doze za više anatomskih područja koristeći obje metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi. Uspoređivani su parametri koji se koriste za vrednovanje izračunatih raspodjela doze, posebno za ciljne volumene i organe rizika. Kod većine anatomija nije uočena statistički značajna razlika niti u jednom parametru. Razlika je uočena kod anatomije glave i vrata, pa je to područje dodatno istraženo.

Retrospektivna analiza raspodjela doze, izračunate s dvije metode izračuna, provedena je za trinaest pacijenata s tumorom nazofarinksa. Anatomske podatke potrebne za izračun raspodjele apsorbirane doze dobiveni su pomoću CT uređaja Siemens Sensation Open korištenjem istih parametara snimanja. Tomografski presjeci skeniranog područja preneseni su na radnu stanicu za ocrtavanje gdje su ocrtani ciljni volumeni i organi rizika. Koristeći međunarodne smjernice [74, 75] ocrtano je više ciljnih volumena (Slika 4.9.). Svakom je ocrtanom ciljnom volumenu propisana apsorbirana doza potrebna za postizanje kontrole tumora, odnosno željenog ishoda radioterapije. Za područje visokog rizika (engl. High Risk, HR)  $PTV_{HR}$ ,  $CTV_{HR}$  i  $GTV$  propisana doza je 70 Gy, za područje srednjeg rizika (engl. Intermediate Risk, IR)  $PTV_{IR}$  i  $CTV_{IR}$  doza je 63 Gy, a za područje niskog rizika (engl. Low Risk, LR)  $PTV_{LR}$  i  $CTV_{LR}$  propisana apsorbirana doza je 54 Gy. Na slici 4.9. je prikazan način određivanja ciljnih volumena. Klinički ciljni volumen (engl. Clinical Target Volume, CTV) je područje mogućeg širenja tumora oko volumena vidljivog tumora (engl. Gross Tumor Volume, GTV), a planirani ciljni volumen (engl. Planning Target Volume, PTV) je geometrijski volumen koji je ocrtan dodavanjem 5 mm široke granice oko CTV-a zbog mogućih pogrešaka u pozicioniranju (engl. set-up errors). Naime, poznato je da se u radioterapiji ukupna propisana doza predaje u manjim obrocima, frakcijama (najčešće 2 Gy dnevno) pa je važno uzeti u obzir moguće sistematske pogreške u pozicioniranju tijekom

pojedine frakcije u odnosu na položaj prilikom pribavljanja slikovnih anatomskih podataka na uređaju za računalnu tomografiju.



Slika 4.9. Shematski prikaz određivanja ciljnih volumena. Crne strelice ilustriraju utjecaj organa rizika na ocrtavanje PTV-a (desno). Preuzeto iz: Landberg T., Chavaudra J., Dobbs J., Gerard J.P., Hanks G, Horiot J.C., et al.; Report 62, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, (1999.) [74].

Za izračun i optimizaciju IMRT raspodjele apsorbirane doze, kod svakog pacijenta, korišteni su isti parametri računanja i optimizacije za obje metode izračuna, kako bi raspodjele doze bile usporedive. Za vrednovanje izračunatih raspodjela apsorbirane doze, za ciljne volumene, korištena su tri parametra, indeks heterogenosti (engl. Heterogeneity Index, HI), indeks sukladnosti (engl. Conformity Index, CI) i maksimalna doza ciljnih volumena ( $D_2$ ).

$$HI = \frac{D_2}{D_{98}} \quad (4-1)$$

gdje je

$D_2$ - doza koja je predana 2% ciljnog volumena, maksimalna doza [75]

$D_{98}$ - doza koju je primilo 98% ciljnog volumena.

$$CI = \frac{(TV')^2}{TV \times VR'} \quad (4-2)$$

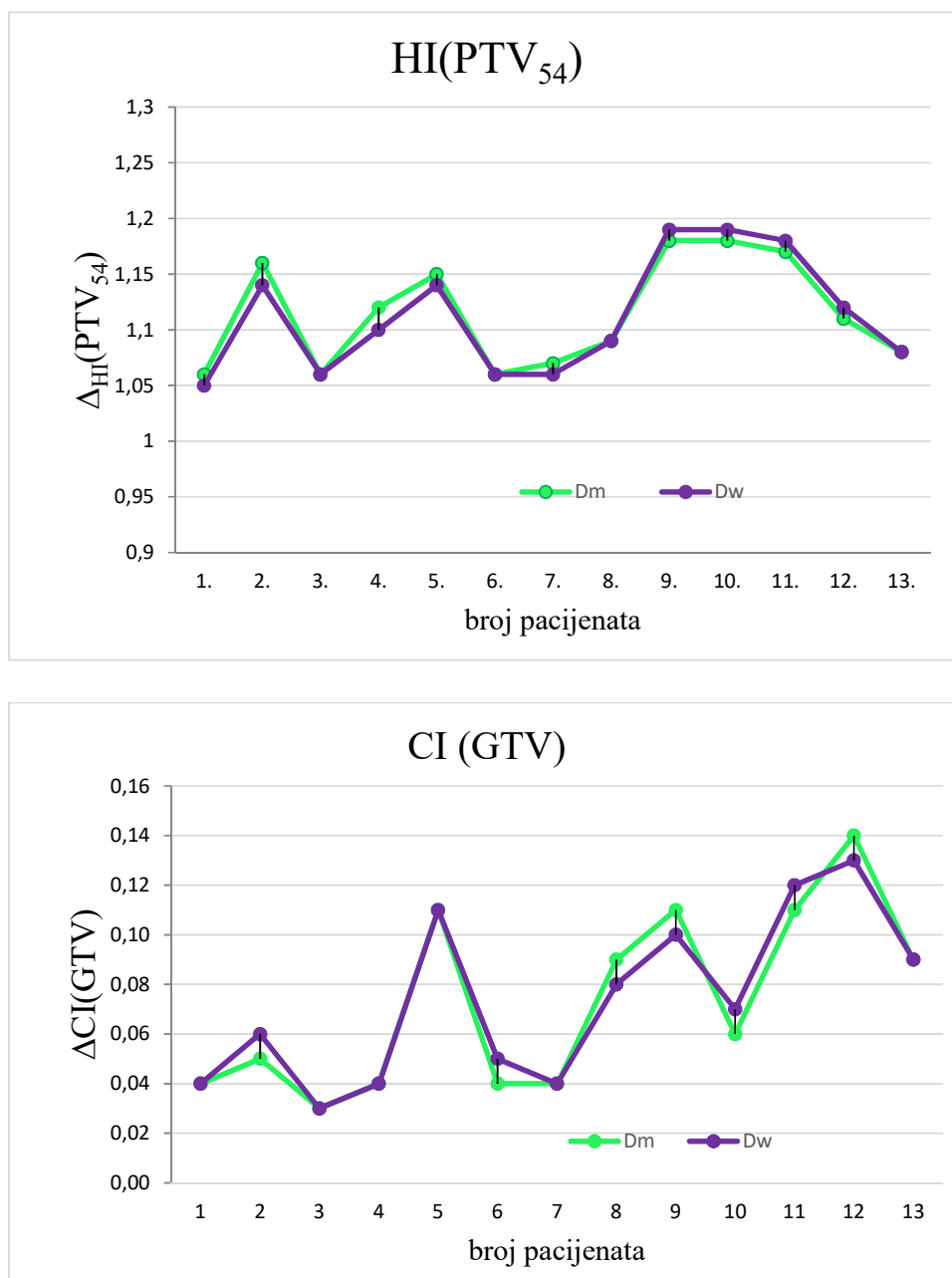
gdje je

$TV'$  -dio ciljnog volumena kojem je predana propisana apsorbirana doza,

$TV$ - je ciljni volumen,

$VR'$  - je ukupni volumen kojem je predana propisana doza.

Statistička značajnost razlike srednjih vrijednosti dobivenih koristeći metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, određena je koristeći t-test. Srednje vrijednosti razlika uspoređivanih parametara ciljnih volumena i njihove statističke značajnosti prikazane su u tablici 4.8. i na slici 4.10. Utvrđeno je da kod svih parametara vezanih za ciljne volumene razlika nije bila statistički značajna.



Slika 4.10. Razlika u indeksu heterogenosti PTV<sub>54</sub> i indeksu sukladnosti GTV-a između vrijednosti dobivenih različitim metodama izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi za svakog pacijenta iz istraživanja.

Tablica 4.8. Srednje vrijednosti razlike maksimalne doze  $D_2$ , indeksa heterogenosti HI i indeksa sukladnosti CI za sve ciljne volumene i statističke značajnosti njihove razlike.

Ciljni volumeni	$\Delta_{D_2}$	$P_{D_2}$	$\Delta_{HI}$	$P_{HI}$	$\Delta_{CI}$	$P_{CI}$
PTV <sub>LR</sub>	0,06±1,07	0,70	0,33±0,91	0,30	0,85±3,1	0,42
PTV <sub>IR</sub>	0,03±0,77	0,83	0,00±1,24	1,00	0,72±5,77	0,82
PTV <sub>HR</sub>	0,06±0,99	0,86	0,21±0,68	0,27	2,08±3,84	0,26
CTV <sub>LR</sub>	0,08±1,5 6	0,75	1,09±0,04	0,649	1,79±3,04	0,35
CTV <sub>IR</sub>	0,13±0,99	0,70	0,07±0,61	0,67	1,96±6,76	0,68
CTV <sub>HR</sub>	0,07±1,1	1,00	0,00±0,57	1,00	2,79±9,71	0,50
GTV	0,05±0,86	0,83	0,14±0,67	0,44	0,38±12,77	0,13

Osim ciljnih volumena za svakog pacijenta ocrtni su organi rizika koji se nalaze u blizini ciljnih volumena: leće, očni živci i mrežnice oba oka, medula, hijazma, kohlea, moždano deblo, mandibula, parotide i štitnjača (Tablica 4.9.). Dozno-volumna ograničenja organa rizika postavljena su prema međunarodnim smjericama [76, 77, 78]. Dozno-volumni koncept vrednovanja poštede organa rizika temelji se na određivanju volumena organa rizika kojemu je predana određena apsorbirana doza. Za usporedbu poštede organa rizika korišteni su sljedeći parametri: maksimalna doza  $D_2$  i/ili koncept srednje vrijednosti doze (engl. mean dose)  $D_{mean}$  i dozno-volumna ograničenja. Rezultati usporedbe parametara i statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti između dvije metode izračuna prikazani su u tablici 4.9. Rezultati prikazani u tablici 4.9. dobiveni su koristeći izraze 4-3 i 4-4,

$$\Delta D = \frac{D_m - D_w}{D_m} 100\% \quad (4-3)$$

$$\Delta \%V = \%V_{D_m} - \%V_{D_w} \quad (4-4)$$

gdje je

$D_m$  - apsorbirana doza računata kao doza u sredstvu,

$D_w$  - apsorbirana doza računata kao doza u vodi,



$V_{D_m}$  - volumen organa rizika kojemu je predana doza  $D$  određen koristeći metodu izračuna doza u sredstvu,

$V_{D_w}$  - volumen organa rizika kojemu je predana doza  $D$  određen koristeći metodu izračuna doza u vodi.

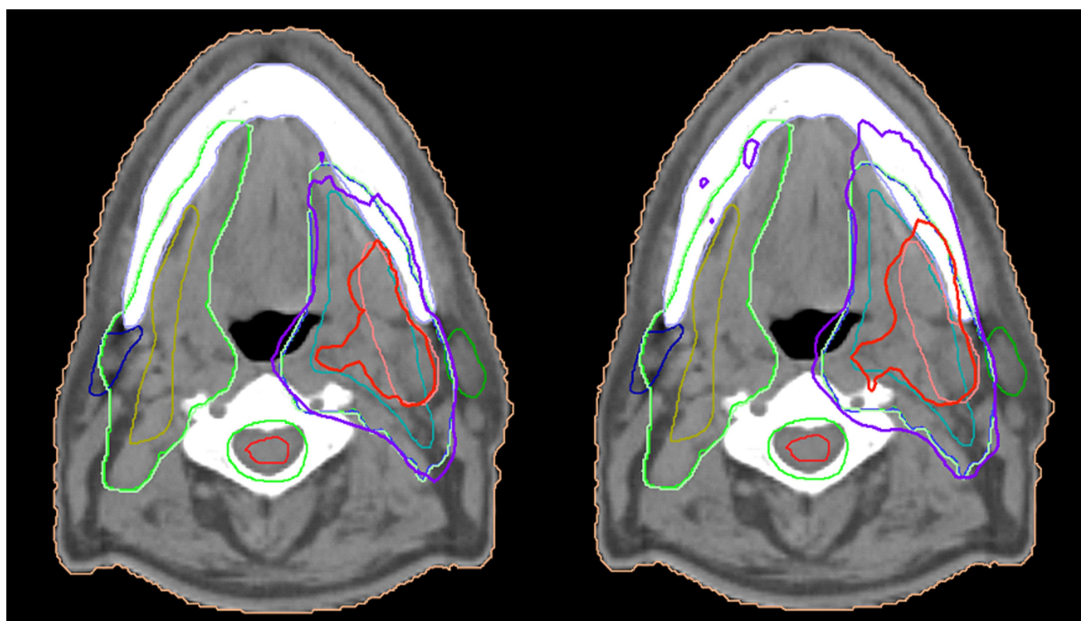
Tablica 4.9. Srednje vrijednosti odstupanja i p-vrijednosti parametara za usporedbu poštede organa rizika između dvije metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi.

organi rizika	parametri usporedbe	$\Delta D$	p-vrijednost
medula	$D_2 < 45\text{Gy}$	$0,33 \pm 1,84$	0,678273
hijazma	$D_2 < 50\text{Gy}$	$-2,74 \pm 2,48$	0,324714
lijeva leća	$D_2 < 5\text{Gy}$	$-1,46 \pm 1,75$	0,916948
desna leća	$D_2 < 5\text{Gy}$	$-0,70 \pm 0,84$	0,443014
lijevi optički živac	$D_2 < 50\text{Gy}$	$-2,65 \pm 2$	0,344326
desni optički živac	$D_2 < 50\text{Gy}$	$-2,44 \pm 4,73$	0,316968
moždano deblo	$D_2 < 50\text{Gy}$	$0,08 \pm 1,14$	0,888387
lijeva mrežnica	$D_2 < 50\text{Gy}$	$-7,00 \pm 12,29$	0,424242
desna mrežnica	$D_2 < 50\text{Gy}$	$-2,54 \pm 4,41$	0,422650
lijeva parotida	$D_{\text{mean}} < 25\text{Gy}$	$-0,58 \pm 2,74$	0,597548
desna parotida	$D_{\text{mean}} < 25\text{Gy}$	$0,90 \pm 2,36$	0,153123
desna kohlea	$D_{\text{mean}} < 45\text{Gy}$	$-6,58 \pm 2,6$	<b>0,037039</b>
lijeva kohlea	$D_{\text{mean}} < 45\text{Gy}$	$-7,82 \pm 1,8$	<b>0,029381</b>
štitnjača	$D_{\text{mean}} < 45\text{Gy}$	$-0,31 \pm 1,94$	0,916107
$\Delta\%V$			
	70Gy	$-9,91 \pm 5,26$	<b>0,000009</b>
mandibula	60Gy	$-9,27 \pm 3,58$	<b>0,000003</b>
	50Gy	$-5,16 \pm 2,79$	<b>0,000077</b>

Većina organa rizika ne pokazuje statistički značajnu razliku ovisno o korištenoj metodi izračuna,  $D_m$  i  $D_w$ . Statistički značajnu razliku pokazuju samo organi rizika koji imaju koštanu strukturu kao što su mandibula i kohlea.

### Izračunata apsorbirana doza u mandibuli

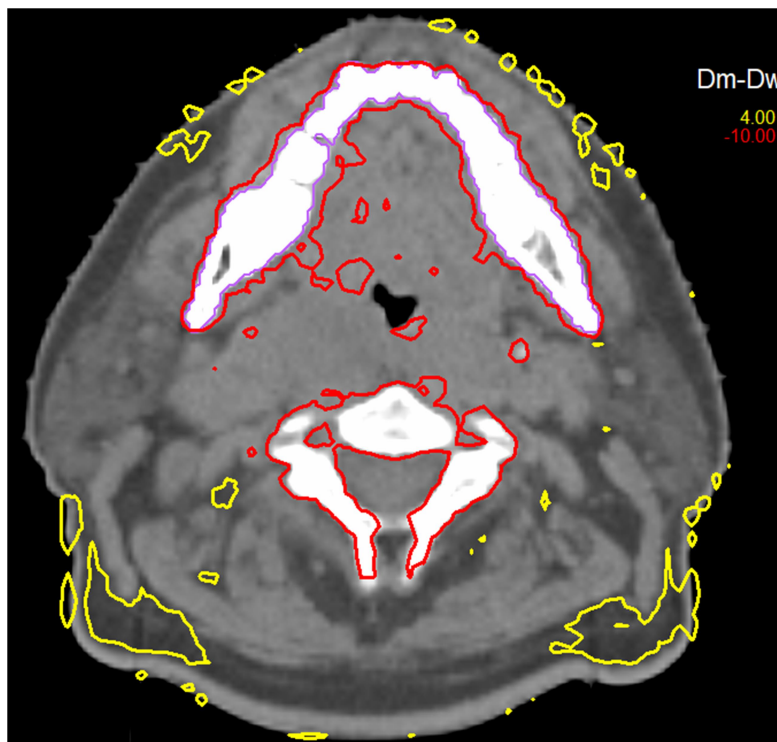
Izračunate vrijednosti apsorbirane doze koja je predana mandibuli ovisi o korištenoj metodi izračuna. Na slici 4.11. prikazane su raspodjele apsorbirane doze kod istog pacijenta računane kao doza u sredstvu i kao doza u vodi. Mandibula je ocrтана svijetlo plavom bojom, izodoza 70 Gy je prikazana crvenom bojom, a ona koja prikazuje 60 Gy plavom bojom. Izodoze koje predstavljaju izračunate apsorbirane doze dvjema metodama gotovo su iste u područjima mekog tkiva čija je gustoća približno jednaka gustoći vode, dok se u području mandibule, koja ima koštanu strukturu gustoće veće od gustoće vode, raspodjele razlikuju. Volumeni kojima je predana apsorbirana doza u svim slučajevima veći su kad je apsorbirana doza računata kao doza u vodi.



Slika 4.11. Tomografski presjek s ocrtanim ciljnim volumenima i organima rizika istog pacijenta. Prikazane su dvije izodozne linije, 70 Gy ocrтана je crvenom bojom, 60 Gy je ocrтана plavom bojom. Apsorbirana doza izračunata je kao doza u sredstvu (lijevo) i kao doza u vodi (desno).

Na transverzalnom presjeku kroz mandibulu (Slika 4.12.) prikazane su razlike u apsorbiranoj dozi izračunatoj različitim metodama izračuna. Crvenom je bojom prikazano područje gdje je apsorbirana doza računata kao doza u vodi, veća više od 10%. To su područja koštanih

struktura velike gustoće. Žutom bojom prikazana su područja gdje je doza, izračunata kao doza u vodi manja za više od 4%, to su područja uz vanjsku konturu pacijenta.

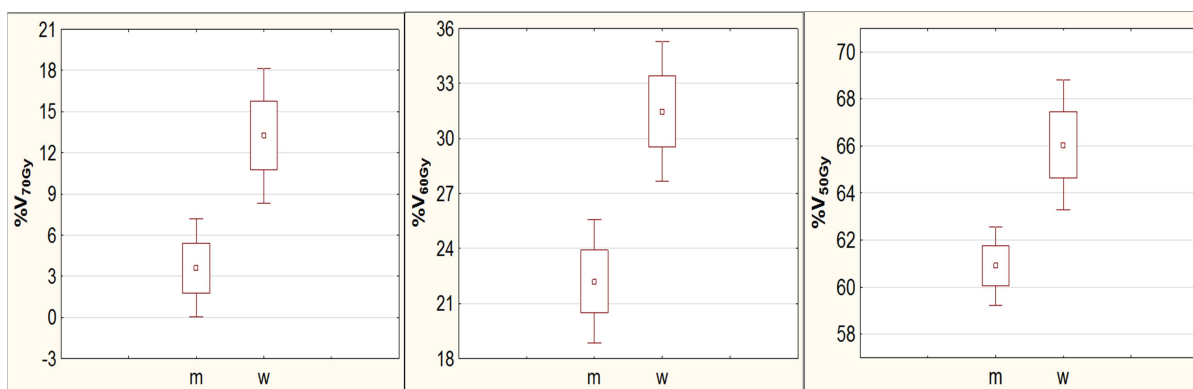


Slika 4.12. Razlika u izračunatoj apsorbiranoj dozi dvjema metodama izračuna prikazana na transverzalnom presjeku kroz mandibulu. Crvenom bojom su prikazana područja gdje je apsorbirana doza računata kao doza u vodi veća za više od 10%, a žutom bojom područja gdje je doza manja za više od 4%.

Preporučena dozno-volumna ograničenja za mandibulu, koja su određena na temelju rezultata istraživanja koje su proveli De Felice i Tsai sa svojim suradnicima [79, 80], su  $D_2 < 70$  Gy,  $V_{50\text{Gy}} \leq 62\%$  i  $V_{60\text{Gy}} \leq 20\%$ . U tablici 4.10. su prikazane srednje vrijednosti postotka volumena mandibule kojima je predana apsorbirana doza od 70, 60 i 50 Gy izračunata kao doza u sredstvu i doza u vodi. Statistička analiza razlike srednjih vrijednosti postotka volumena kojemu je predana apsorbirana doza (70 Gy, 60 Gy, 50 Gy) prikazana je na slici 4.13. U sva tri slučaja razlika je statistički značajna,  $p=0,000009$  za 70 Gy,  $p=0,000003$  za 60 Gy i  $p=0,000077$  za apsorbiranu dozu 50 Gy.

Tablica 4.10. Srednje vrijednosti postotka volumena mandibule kojemu je predana apsorbirana doza (70, 60, 50 Gy) računato s dvije metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi.

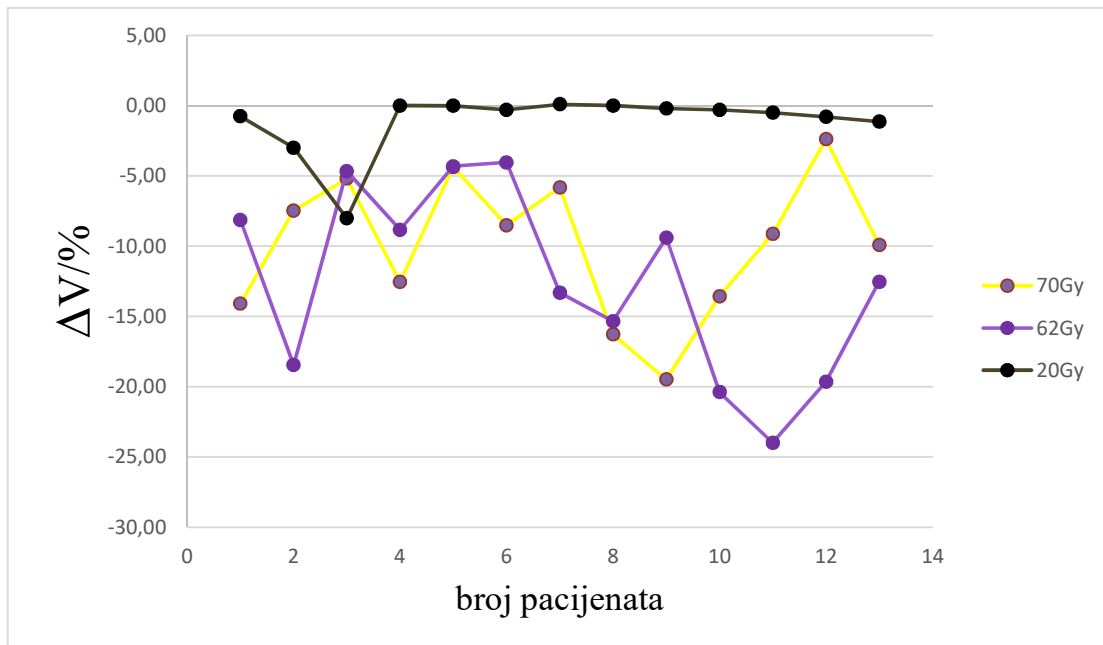
apsorbirana doza/Gy	volumno ograničenje V/%	doza u sredstvu V/%	doza u vodi V/%
70	<2	1,89	13,25
60	<20	19,73	31,47
50	<62	60,91	66,04



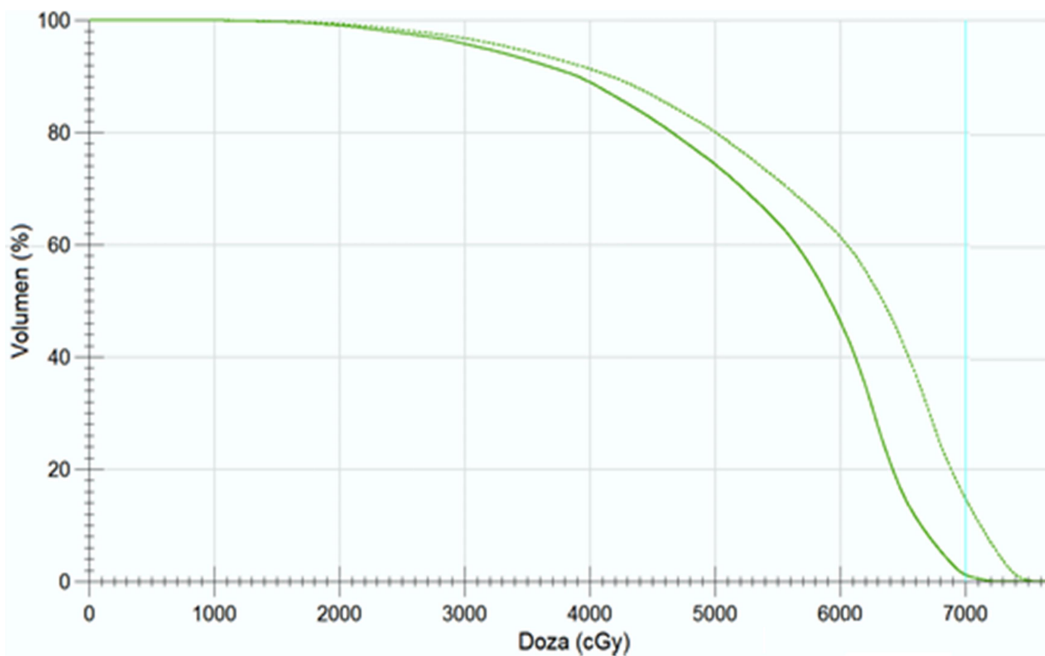
Slika 4.13. 'Box-and-whisker' grafovi prikazuju srednje vrijednosti postotka volumena mandibule izračunate kao doza u sredstvu i kao doza u vodi za različite apsorbirane doze (redom 70, 60 i 50 Gy).

Razlika u postotku volumena kojemu je predana doza (70 Gy, 60 Gy, 50 Gy) za pojedinog pacijenta iz istraživanja prikazana je na slici 4.14.

Dozno-volumni histogram (engl. dose volume histogram, DVH) je najčešće upotrebljavani alat za vrednovanje izračunate raspodjele doze. DVH prikazuje postotak volumena organa rizika ili ciljnog volumena kojem je predana određena apsorbirana doza. Koristeći DVH mogu se izračunati i druge radiobiološke veličine kao što su TCP i NTCP. Na dozno-volumnom histogramu (Slika 4.15.) prikazana je apsorbirana doza koja je predana mandibuli računata s dvije metode izračuna, na osi ordinata označen je postotak volumena mandibule koji je primio apsorbiranu dozu označenu na osi apscisa. Prikazane su dvije krivulje, punom linijom je prikazana ukupna doza na mandibulu kad je apsorbirana doza izračunata kao doza u sredstvu, a isprekidanom linijom kad je apsorbirana doza izračunata kao doza u vodi.



Slika 4.14. Razlika u postotku volumena koji prime određenu dozu za svakog pacijenta iz istraživanja. Analiza je rađena za apsorbirane doze od 70, 60 i 50 Gy. Razlika u volumenu izračunata je koristeći izraz 4-4.

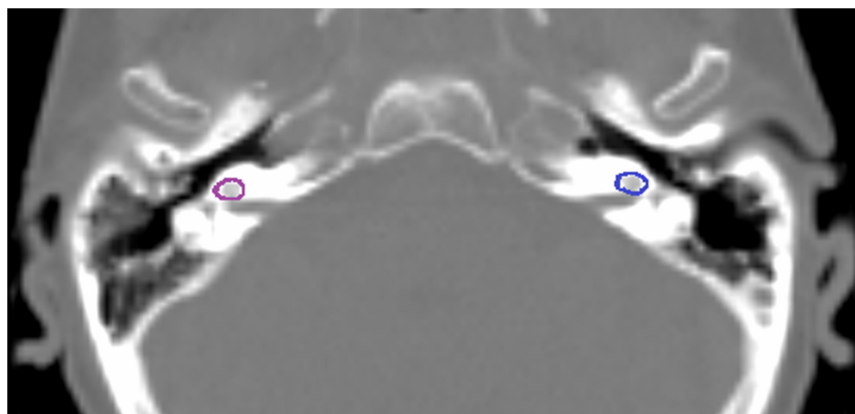


Slika 4.15. Dozno volumni histogram ukupne doze koja je predana mandibuli izračunate s dvije metode izračuna, kao apsorbirana doza u sredstvu (puna linija) i kao apsorbirana doza u vodi (isprekidana linija).

## Izračunata apsorbirana doza u kohlei

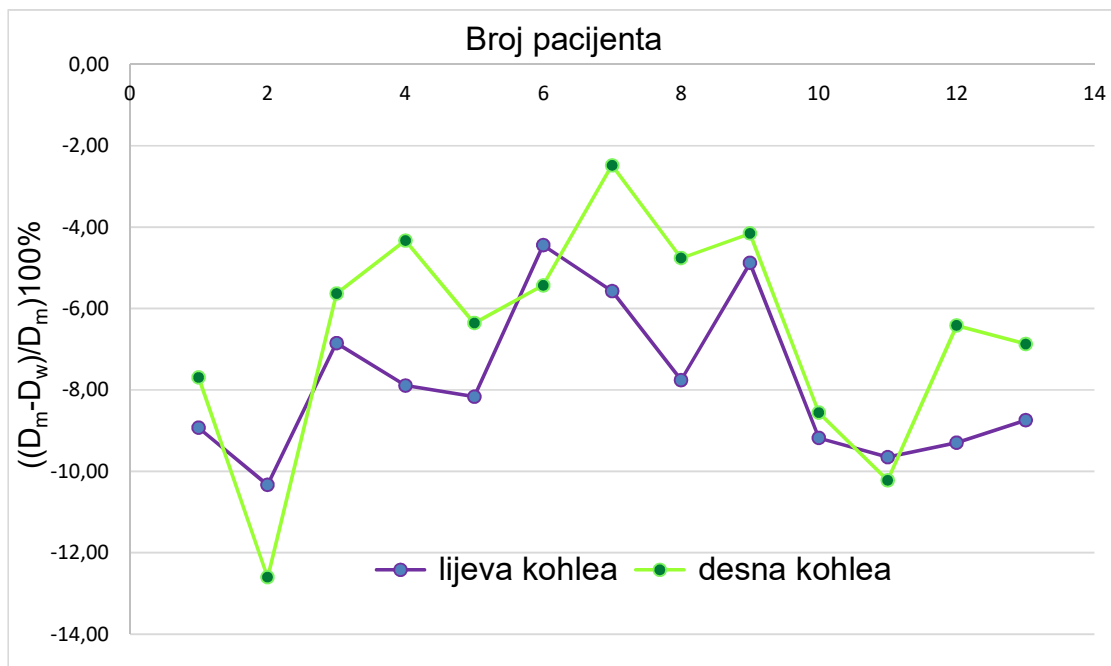
Osim mandibule statistička značajna razlika u izračunatoj apsorbiranoj dozi, između dvije metode izračuna uočena je u lijevoj i desnoj kohlei. Kohlea je dio unutarnjeg uha koji se nalazi u labirintu kostiju, a njena je funkcija prevođenje energije zvuka u oblik pogodan za prenošenje slušnim živcem. Na slici 4.16. prikazan je položaj lijeve i desne kohlee na transverzalnom presjeku kroz slušne kanale.

Oštećenja kohlee visokom apsorbiranom dozom može uzrokovati gubitak sluha i poremećaj u ravnoteži. Na temelju rezultata nekoliko velikih svjetskih studija zaključeno je, da oštećenje kohlee može izazvati srednja apsorbirana doza viša od 45 Gy na cijeli volumen kohlee [77, 78]. Da bi se njena funkcija sačuvala srednja doza koja je predana cijelom volumenu kohlee mora biti manja ili jednaka 45 Gy.



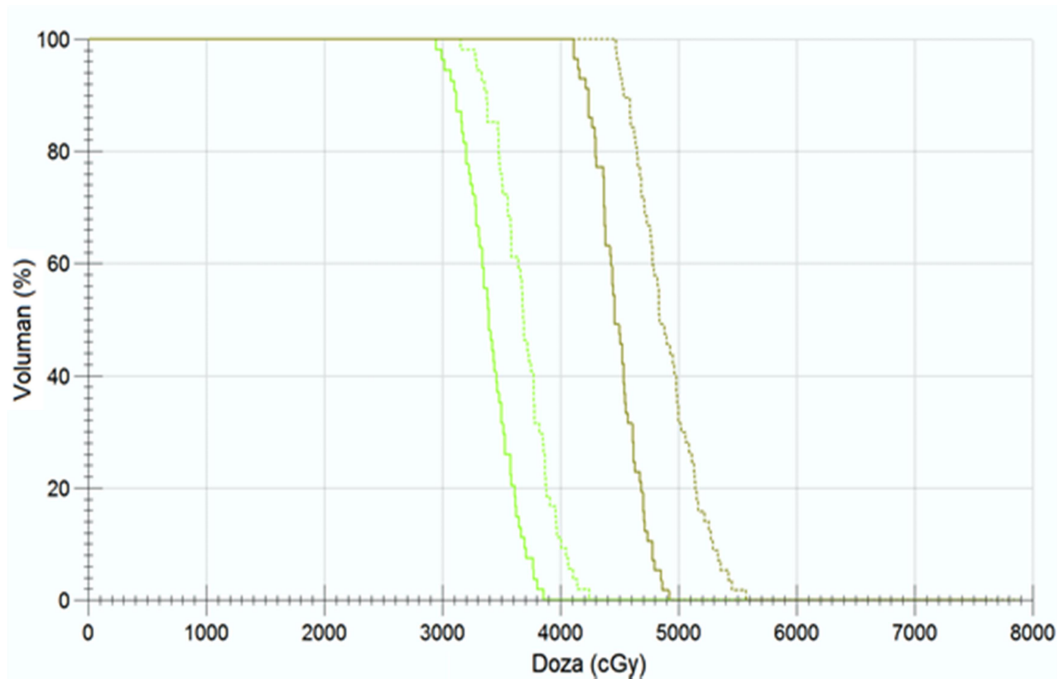
Slika 4.16. Transverzalni presjek kroz slušne kanale pokazuje položaj lijeve (plava boja) i desne (ljubičasta boja) kohlee.

Na slici 4.17. prikazana je razlika srednje doze izračunate kao doza u sredstvu i doza u vodi, za pojedinog pacijenta iz istraživanja. Kod svih je pacijenata doza izračunata kao  $D_m$  manja od one izračunate kao  $D_w$ .



Slika 4.17. Razlika srednje apsorbirane doze kod lijeve i desne kohlee između dvije metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, kod svih pacijenata u istraživanju. Razlika je izračunata prema izrazu 4-3.

Srednje odstupanje između metoda izračuna za desnu kohleu iznosi -6,58% (od -2,48% do -12,6% sa SD=2,61%), a za lijevu kohleu -7,82% (od -4,44% do -10,33% sa SD=1,82%). Na slici 4.18. prikazan je dozno-volumni histogram jednog pacijenta iz istraživanja s krivuljama koje prikazuju ovisnost volumena kohlee o apsorbiranoj dozi predanoj lijevoj i desnoj kohlei. Doze su izračunate koristeći obje metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi. Za lijevu kohleu (krivulja zelene boje) predana doza je manja od 45 Gy bez obzira na način računanja. Desna kohlea (krivulja smeđe boje) ima srednju dozu 44,8 Gy računato kao doza u sredstvu i 48,9 Gy (> 45 Gy) kad apsorbiranu dozu računamo kao doza u vodi.



Slika 4.18. Ukupni doznovolumni histogram lijeve (zeleno) i desne kohlee (smeđe). Punom linijom je prikazana apsorbirana doza računata kao doza u sredstvu, a isprekidanom linijom izračunata kao doza u vodi.



## 5. RASPRAVA

Prije uporabe sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze u medicini, nužno je provesti dozimetrijsko vrednovanje svih računalnih algoritama koji će biti korišteni za izračun raspodjela apsorbirane doze [11]. Dozimetrijsko vrednovanje se provodi u homogenim i antropomorfnim fantomima tako da se izmjerena raspodjela apsorbirane doze uspoređuje s izračunatom. Za vrednovanje se mogu koristiti različiti detektori ionizirajućeg zračenja, npr. ionizacijske komore, termoluminiscentni dozimetri, radiografski i radiokromski filmovi, 2D detektori s 'matricom' ionizacijskih komora ili dioda te detektori od amorfnog silicija za tranzitnu dozimetriju.

### 5.1. Mjerenja u vodenom fantomu

Rezultati mjerenja u vodenom fantomu, prikazani u tablici 4.1., potvrđuju da su različiti mehanički i dozimetrijski parametri linearnog akceleratora elektrona, čiji se snop X-zraka koristi za jakosno moduliranu radioterapiju, podešeni na odgovarajući način i kvalitetno pripremljeni za kliničku uporabu. Nadalje, ti rezultati pokazuju da su parametri sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze također podešeni na odgovarajući način te da je snop X-zraka od 6 MV na odgovarajući način modeliran za svaki od tri vrednovana računalna algoritma.

Najveći broj točaka čija su odstupanja izvan granica tolerancije utvrđen je kod računalnog algoritma Standard Superposition. Dodatnom analizom utvrđeno je da se točke u kojima su utvrđena veća odstupanja nalaze u područjima velikog gradijenta doze te kod najmanjeg polja zračenja  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ . Takav rezultat nije neočekivan zbog toga što sustav za izračun i optimizaciju raspodjele doze XiO pruža vrlo ograničen broj alata za modeliranje u području velikog gradijenta. Najmanji broj točaka izvan granica tolerancije ima računalni algoritam čiji se izračun temelji na Monte Carlo simulaciji što potvrđuje da su njime provedeni izračuni raspodjele apsorbirane doze najtočniji [6, 7, 8].

### 5.2. Mjerenja u semi-antropomorfnom fantomu

Na temelju dobrog slaganja izračuna i mjerenja u vodenom fantomu očekivano je dobro slaganje u vodi ekvivalentnom dijelu semi-antropomorfnog fantoma, što je potvrđeno

usporedbom izračunate i izmjerene apsorbirane doze u točkama koje se nalaze u tom području. Razlike između izračunatih i izmjerenih vrijednosti apsorbirane doze za svaku točku, kod dvije metode izračuna MC algoritma, nalaze se unutar granica tolerancije (Slika 4.2.). Rezultat je nešto lošiji kod preostala dva računalna algoritma. Naime, od dozimetrijski vrednovanih 46 točaka kod algoritma Collapsed Cone su dvije točke, a kod algoritma Standard Superposition četiri točke izvan granica tolerancije. Ti su rezultati u skladu s ranije objavljenim podacima [14, 81, 82, 83, 84]. Uspoređivanjem raspodjela apsorbirane doze izračunatih kao doza u sredstvu i doza u vodi, u vodi ekvivalentnom dijelu fantoma CIRS Thorax, razlika nije statistički značajna ( $p=0,9663$ ). To je također u skladu s ranije objavljenim rezultatima [14, 15, 16].

U dijelu fantoma manje gustoće, za algoritam čiji se izračun temelji na Monte Carlo simulaciji razlika između izračunatih i izmjerenih vrijednosti je unutar granica tolerancije neovisno o metodi izračuna. Izračunata odstupanja za algoritam Standard Superposition također se nalaze unutar granica tolerancije, iako su odstupanja veća nego kod algoritma čiji se izračun temelji na Monte Carlo simulaciji, što je u skladu s već objavljenim rezultatima [7, 13, 86]. Odstupanja su još veća ako uspoređujemo izmjerene vrijednosti s izračunatim koristeći algoritam Collapsed Cone. U tom slučaju je više od 20% točaka izvan granica tolerancije, a izračunata apsorbirana doza u tim točkama je manja od izmjerene. Postoji statistički značajna razlika u odstupanjima između računalnog algoritma Collapsed Cone i algoritma čiji se izračun temelji na Monte Carlo simulaciji,  $p=0,00089$  kod doza u vodi i  $p=0,00027$  kod doza u sredstvu metode izračuna apsorbirane doze. Ovakvi rezultati za algoritam Collapsed Cones u skladu s ranije objavljenim rezultatima: Krieger i suradnici [84] su pokazali da je izračunata apsorbirana doza u sredstvima manje gustoće manja za više od 8%, dok su Sini i suradnici [81] pokazali da izračunata apsorbirana doza u sredstvima manje gustoće može biti manja za 4-5%.

U dijelu fantoma veće gustoće postoje razlike u odstupanjima između dvije metode izračuna (Tablica 4.2., Slika 4.3.). Odstupanja između izmjerenih vrijednosti apsorbirane doze i onih izračunatih koristeći doza u sredstvu i doza u vodi metode izračuna imaju suprotan predznak, srednja vrijednost razlike je 5,33% dok je maksimalna razlika 11,49%. Takvi rezultati su u skladu s ranije objavljenim rezultatima. Andreo [14] u svom radu objavljuje da je kod sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze Monaco 5.0., u sredstvu 'ICRP bone' relativne elektronske gustoće 1,85, razlika u odstupanjima između dvije metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, veća od 10%.

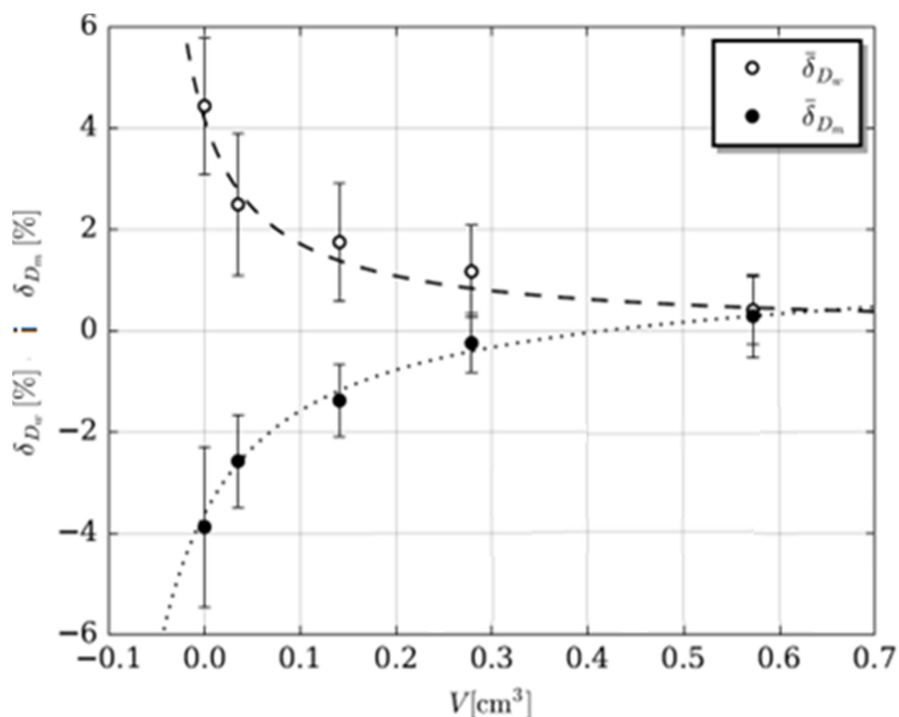
Računalni algoritam Standard Superposition ima najmanje odstupanje u usporedbi s algoritam čiji se izračun temelji na Monte Carlo simulaciji i računalnim algoritmom Collapsed Cone. Taj je računalni algoritam i statistički značajno bolji od ostalih,  $p=0,0027$  kod usporedbe s metodom izračuna doza u sredstvu,  $p=0,006$  kad se usporedi s metodom izračuna doza u vodi i  $p=0,0024$  kod usporedbe s računalnim algoritmom Collapsed Cone. Odstupanja dobivena koristeći algoritam Standard Superposition u sredstvu veće gustoće slična su onima dobivenim u našem ranijem istraživanju [73] što pokazuje reproducibilnost i ponovljivost metode vrednovanja.

### **5.3. Dodatna analiza metoda izračuna apsorbirane doze kao doza u vodi i doza u sredstvu čija je gustoća veća od gustoće vode**

Budući da su utvrđene statistički značajne razlike u sredstvima veće gustoće između doza u sredstvu i doza u vodi metodi izračuna unutar sustava koji raspodjelu apsorbirane doze izračunava koristeći Monte Carlo simulaciju provedena je dodatna analiza tog područja. Osmišljeno je više mjernih i računskih geometrija u svrhu iznalaženja plauzibilnog rješenja problema izračuna apsorbirane doze u sredstvima veće gustoće koristeći s dvije, nominalno, jednakovrijedne metode izračuna.

Sukladno Bragg-Grayevoj teoriji, u svrhu što vjernije simulacije uvjeta mjerenja ionizacijskom komorom tipa Farmer, oko točke računanja apsorbirane doze ocrtni su cilindri različitih promjera baze, kojima je pridružena jedinična elektronska gustoća, a apsorbirana doza je izračunata koristeći obje metode izračuna. Tako izračunate vrijednosti apsorbirane doze uspoređene su s izmjerenim vrijednostima u standardnoj mjernoj geometriji kad se ionizacijska komora nalazi u području veće gustoće (Tablica 4.4. i 4.5). Utvrđeno je da se razlika između odstupanja  $\bar{\delta}_{D_w}$  i  $\bar{\delta}_{D_m}$  smanjuje kako se povećava volumen simuliranog cilindra. Razlog tome je što su tako na odgovarajući način simulirani mjerni uvjeti prema Bragg-Grayevoj teoriji. U svrhu jasnijeg prikaza, određene su funkcije koje najbolje opisuju izračunata odstupanja i utvrđeno je da se njihovo presjecište nalazi pri volumenu od  $0,64 \text{ cm}^3$  i tada su odstupanja  $\bar{\delta}_{D_w} = \bar{\delta}_{D_m} = 0,39\%$ , što je manje od statističke nesigurnosti korištene u izračunu i optimizaciji raspodjele apsorbirane doze (0,5%). Oblik i presjecište krivulja koje su korištene za opis rezultata odstupanja prikazani su na Slici 5.1. Valja istaknuti da je taj volumen gotovo jednak volumenu ionizacijske komore tipa Farmer ( $0,6 \text{ cm}^3$ ) kojom su provedena mjerenja. To navodi na zaključak da su na opisani način vjerno simulirani mjerni

uvjeti te da tako osmišljena metoda omogućuje točnije vrednovanje sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze. Na taj način, uz korištenje računalne geometrije sukladno Bragg-Grayevoj teoriji šupljine obje metode izračuna ugrađene u sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze daju rezultate koji se poklapaju s izmjerenim vrijednostima.



Slika 5.1. Odstupanja izmjerenih podataka u standardnoj geometriji s izračunatim vrijednostima koristeći cilindre različitih volumena kojima je pridružena jedinična elektronska gustoća za metodu izračuna doza u sredstvu i doza u vodi. Odabrane su funkcije koje najbolje opisuju izračunata odstupanja.

U ranije objavljenoj studiji Andreo [14] je predložio jednostavno empirijsko pravilo kako riješiti problem izračuna u sredstvima veće gustoće. Predložio je da se odredi srednja vrijednost izračunate apsorbirane doze, kao doza u sredstvu, odnosno doza u vodi. Andreo tvrdi da odstupanje tako dobivene vrijednosti ne bi trebalo biti veće od 3% za izračun apsorbirane doze sustavom Monaco 5.0. Rezultati ove dodatne analize potvrđuju tu tvrdnju. Ipak, iako je takav pristup koristan u svakodnevnoj praksi, kad je vrednovanje sustava za izračun i optimizaciju raspodjele u pitanju jednostavna empirijska pravila nisu dovoljna. Naime, o pripremi tog sustava ovisi točnost izračuna apsorbirane doze za pojedini snop X-zraka tijekom cijelog vremena njegova korištenja za radioterapiju. Model snopa X-zraka ugrađenog u sustav, koji ispunji stroge zahtjeve dozimetrijskog vrednovanja, se u pravilu ne

mijenja te parametri tog snopa predstavljaju temeljne vrijednosti pojedinih parametara na temelju kojih se obavlja periodično podešavanje snopa X-zraka linearnog akceleratora elektrona. Zbog toga je vrlo važno da metoda bude vjerodostojna i temeljena na fizikalnim principima vezanim za problem od interesa.

#### 5.4. Dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje

Kao nadopuna vrednovanju računalnog algoritma u točki provedeno je dvodimenzionalno dozimetrijsko vrednovanje raspodjele apsorbirane doze. Osmišljene su različite nehomogene mjerne i računske geometrije kako bi snop X-zraka na putu do ionizacijskih komora prolazio kroz sredstva različitih gustoća [88]. Dvodimenzionalni detektor IBA I<sup>m</sup>RT MatriXX korišten je za vrednovanje raspodjele apsorbirane doze u kombinaciji s homogenim fantomom IBA MultiCube, semi-antropomorfnim fantomom CIRS Thorax i antropomorfnim fantomom Alderson Radiation Therapy ART (Slika 3.24. i 3.26).

Izračunata raspodjela apsorbirane doze uspoređena je s izmjerenom raspodjelom. Za svaku točku izračunava se gama indeks prema izrazu 3-2. Ako je  $\gamma < 1$ , razlika između izračunate vrijednosti i one izmjerene u točki je unutar granica tolerancije. Analizom rezultata dobivenih uspoređivanjem izmjerenih i izračunatih raspodjela apsorbirane doze utvrđeno je da postotak točaka kod kojih je  $\gamma < 1$  opada s porastom složenosti IMRT konfiguracija i s povećanjem vodi ne ekvivalentnog sredstva ispred 2D detektora. Iako su najbolji rezultati usporedbe očekivani za jednostavno kvadratno polje zračenja  $15 \times 15 \text{ cm}^2$  u homogenom fantomu, podaci u Tablici 4.6. pokazuju da ti rezultati nisu bolji od ostalih IMRT konfiguracija posebno kod kriterija tolerancije 2%/2mm. Dodatna analiza pokazala je da je razlog tome rezolucija dvodimenzionalnog detektora. Naime, razlika u dozi u točkama mjerenja ionizacijskih komora je zanemariva, ali u području velikog doznog gradijenta, interpolacija između tih točaka nije dovoljno dobra i prolaznost zbog toga opada kod kriterija 2%/2mm. U složenijim geometrijama IMRT konfiguracija ovaj je problem manje izražen zbog efekta usrednjavanja.

Isti trend opadanja postotka točaka kod kojih je  $\gamma < 1$  s porastom složenosti IMRT konfiguracija i s povećanjem vodi neekvivalentnog sredstva ispred 2D detektora utvrđen je kod antropomorfnog fantoma ART. Usporedbom rezultata kod semi-antropomorfnog fantoma CIRS (Tablica 4.6. i slika 4.5.) i antropomorfnog fantoma ART (Tablica 4.7. i Slika 4.7.) vidljivo je da je postotak prolaznosti veći kod antropomorfnog fantoma. To ukazuje na činjenicu da sustav za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze točnije uračunava

realne slučajeve s puno prijelaza između sredstava različitih gustoća (Slika 3.26.b) nego ekstremne slučajeve s izdvojenom nehomogenosti (Slika 3.25.a).

Usporedbom postotka prolaznosti za dvije metode izračuna uočeno je da postotak prolaznosti ovisi o korištenoj metodi izračuna. Razlika u prolaznosti između dvije metode izračuna raste s porastom složenosti IMRT konfiguracija i s porastom nehomogenosti u području od interesa. Utjecaj područja nehomogenosti manje je izražen kod antropomorfnog (od -2,72% do 3,64%) nego kod semi-antropomorfnog fantoma (od -2,47% do 8,72%).

## **5.5. Usporedba optimiziranih raspodjela apsorbirane doze računatih kao doza u sredstvu i doza u vodi u kliničkim situacijama**

Analiza razlike izračunate apsorbirane doze koristeći dvije metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, u realnim situacijama potvrdila je rezultate dobivene u semi-antropomorfnom fantomu. Naime, razlike u tkivu ekvivalentnim dijelovima i u područjima manje gustoće nisu statistički značajna, dok su odstupanja u područjima veće gustoće statistički značajna (mandibula, kohlea).

### **Izračunata apsorbirana doza u mandibuli**

Kao kasna posljedica radioterapije područja glave i vrata javlja se osteoradionekroza (ORN) mandibule. To je spori proces karakteriziran kroničnom bolnom nekrozom što završava deformacijom kosti mandibule [79]. Postoji nekoliko faktora koji utječu na pojavu osteoradionekroze, jedan od njih je visina predane apsorbirane doze mandibuli. Zbog strukture mandibule, posljedice ovise o volumenu mandibule kojem je predana određena apsorbirana doza. Prema objavljenim rezultatima istraživanja [80] upravo je volumen mandibule kome je predana apsorbirana doza između 50 Gy i 60 Gy vezan uz pojavu i intenzitet osteoradionekroze. Preporučena dozno-volumna ograničenja [77, 78, 79, 80] su: apsorbirana doza od 70 Gy smije biti predana maksimalno 2% volumena mandibule, 60 Gy smije biti predano 20% volumena mandibule i 50 Gy smije biti predano 62% volumena mandibule. Statističkom analizom razlike srednjih vrijednosti postotaka volumena kojemu je predana apsorbirana doza (70 Gy, 60 Gy, 50 Gy) uočeno je da je u sva tri slučaja razlika statistički značajna,  $p=0,000009$  za 70 Gy,  $p=0,000003$  za 60 Gy i  $p=0,000077$  za apsorbiranu dozu 50 Gy (Tablica 4.10., Slika 4.11. i 4.12.). Volumeni kojima je predana određena apsorbirana doza u svim slučajevima veći su kad je apsorbirana doza računata kao doza u vodi.

## **Izračunata apsorbirana doza u kohlei**

Oštećenja kohlee predanom visokom apsorbiranom dozom može uzrokovati gubitak sluha i poremećaj u ravnoteži (engl. sensorineural hearing loss, SNHL). Istraživanjima je dokazano [89, 90] da je stupanj oštećenja kohlee vezan uz visinu srednje apsorbirane doze na cijeli volumen kohlee. Srednja apsorbirana doza na kohleu ne bi trebala biti veća od 45 Gy [76, 77, 78].

Naši rezultati pokazuju statistički značajnu razliku u izračunatoj apsorbiranoj dozi ovisno o metodi izračuna (Slika 4.14.). Izračunata apsorbirana doza koristeći metodu izračuna doza u sredstvu značajno je manja u svim slučajevima, u rasponu od 2,48% do 12,60%.

## 6. ZAKLJUČAK

Cilj radioterapije je predati propisanu apsorbiranu dozu određenom anatomskom području od interesa, dok istovremeno predana doza zdravom tkivu treba biti što manja. Učinak radioterapije temelji se na povećanju vjerojatnosti kontrole tumora i smanjenju vjerojatnosti stvaranja komplikacija induciranih zračenjem u zdravom tkivu.

U radioterapiji se ukupna vrlo visoka (50-76 Gy) propisana apsorbirana doza predaje u malim obrocima, frakcijama (najčešće 2 Gy dnevno) pa je za cjelokupnu terapiju ponekad potrebno i više od 35 frakcija.

Ovisnost vjerojatnosti kontrole tumorskog tkiva i vjerojatnosti komplikacija zdravog tkiva o primljenoj apsorbiranoj dozi prikazana je na slici 2.2. Zbog sigmoidalnog oblika krivulja, samo mala promjena u predanoj dozi može uzrokovati značajne komplikacije zdravog tkiva ili smanjiti vjerojatnost kontrole tumora. Kako su obje veličine ovisne o apsorbiranoj dozi izuzetno je važno moći odrediti njezinu pravu vrijednost. Uzimajući u obzir sve čimbenike (Tablica 3.1.), geometrijske i dozimetrijske, nužno je da se nesigurnost u izračunavanju apsorbirane doze svede na minimum. Preporuka je da nesigurnost vezana za predaju doze prema izračunatoj raspodjeli apsorbirane doze bude manja od 5% [2, 3]. Prema podacima iz tablice 3.1 ukupna nesigurnost bez dozimetrijskih čimbenika iznosi 3,9%, što ostavlja vrlo mali prostor za pogreške vezane uz mnogobrojne parametre snopa ionizirajućeg zračenja koji utječu na veličinu apsorbirane doze.

Točno izračunata apsorbirana doza jedan je od osnovnih preduvjeta učinkovitosti radioterapije, a točnost izračuna doze usko je vezana uz sustave za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze i računalne algoritme koji su ugrađeni u njih. Prije uporabe sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze u medicini, nužno je provesti opsežno dozimetrijsko vrednovanje računalnih algoritama koji će biti korišteni za izračun raspodjele apsorbirane doze [11]. Prilikom izvođenja mjerenja treba odabrati odgovarajuću dozimetrijsku metodu čija su nam ograničenja dobro poznata.

Prilikom provedbe dozimetrijskog vrednovanja računalnih algoritama ugrađenih u sustav koji apsorbiranu dozu računa pomoću Monte Carlo simulacije, uočeno je da odstupanja između izračunatih i izmjerenih raspodjela apsorbirane doze ovise o sredstvu u kojem se apsorbirana doza računa, odnosno mjeri. U sredstvima veće gustoće uočene su statistički značajne razlike u odstupanjima kad je doza računata kao doza u sredstvu i kao doza u vodi. Veličine odstupanja između dviju metoda izračuna su veće od granica tolerancije i suprotnog



predznaka. Na temelju ovih rezultata predložena je metoda vrednovanja sustava za izračun i optimizaciju apsorbirane doze u sredstvima veće gustoće. Naime, tijekom opsežnih i sveobuhvatnih dozimetrijskih procedura koje je potrebno provesti u svrhu pripreme za kliničku uporabu, velik broj izmjerenih podataka treba usporediti s onim izračunatima, kako bi se provjerila njihova točnost i ustanovili mogući nedostaci. Ako se analizom odstupanja ustanovi da je neka vrijednost izvan granica tolerancije potrebno je provesti dodatna ispitivanja te utvrditi razlog odstupanja. Važno je naglasiti da se sustav ne smije klinički koristiti dok postoje i najmanji prijepori vezano za pitanje izračuna apsorbirane doze. Prema ranije objavljenim istraživanjima [14, 15], a i prema rezultatima ovog istraživanja odstupanja u sredstvu veće gustoće za dvije metode izračuna, doza u sredstvu i doza u vodi, izvan su granica tolerancije pa je bilo potrebno ispitati razloge te ponuditi plauzibilno rješenje koje bi omogućilo vrednovanje sustava za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze na jednoznačan način, sukladno temeljnim fizikalnim principima.

Usporedbom optimiziranih raspodjela apsorbirane doze računatih kao doza u sredstvu i doza u vodi u kliničkim situacijama, kod bolesnika s tumorom nazofarinksa, utvrđen je isti trend statistički značajne razlike u području koštanih struktura. Za dva organa rizika, mandibulu i kohleu, uočeno je da visina predane apsorbirane doze, kao i oblik raspodjele apsorbirane doze ovise o odabranoj metodi izračuna. Vrednovanje smanjenja vjerojatnosti stvaranja komplikacija (poštede) organa rizika temelji se na određivanju volumena organa rizika kojemu je predana određena apsorbirana doza. Volumen mandibule kojemu je predana apsorbirana doza je veći ako je apsorbirana doza izračunata kao doza u vodi. Isti je trend uočen kod srednje vrijednosti apsorbirane doze predane kohlei. Kad se organi rizika nalaze u neposrednoj blizini ciljnih volumena prilikom izračuna optimalne raspodjele apsorbirane doze potrebno je raditi kompromis između apsorbirane doze koja treba biti predana ciljnim volumenima i smanjenja vjerojatnosti stvaranja komplikacija organa rizika. U tim slučajevima volumeni organa rizika kojima je predana određena doza ili vrijednosti apsorbirane doze koja je predana cijelom volumenu organa rizika optimalne raspodjele apsorbirane doze, su vrlo blizu maksimalnih ograničenja. Kad se kao metoda izračuna umjesto doze u sredstvu koristi doza u vodi, te vrijednosti više nisu unutar preporučenih dozno volumnih ograničenja. Zato je potrebno prije samog izračunavanja optimalne raspodjele apsorbirane doze prilagoditi dozno-volumna ograničenja metodi izračuna.

U ovom radu su istraženi fizikalni koncepti računalnih metoda apsorbirane doze u vodi i sredstvu unutar računalnog algoritma koji dozu izračunava koristeći Monte Carlo simulaciju.

Utvrđena su ograničenja u trenutno važećoj metodologiji na kojoj se temelji vrednovanje algoritama za izračun i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze i predložena je nadogradnja postojeće metodologije za vrednovanje sustava za izračunavanje i optimizaciju raspodjele apsorbirane doze koja će doprinijeti njenoj većoj točnosti. Predložena metoda vrednovanja rješava problem izračuna apsorbirane doze u sredstvu veće gustoće pomoću dviju metoda. Na taj način se može dodatno unaprijediti fizikalni dio kliničkog, radioterapijskog procesa u svrhu dodatnog poboljšanja u ispunjenju osnovnog principa radioterapije prema kojem propisana, visoka (tumorcidna doza) treba biti predana ciljnom području, a da pri tome apsorbirana doza u područjima zdravog tkiva bude što je moguće manja.

## 7. LITERATURA

1. Barton M.B., Jacob S., Shafiq J., et al. Estimating the Demand for Radiotherapy from the Evidence: A Review of Changes from 2003 to 2012. *Radiother. Oncol.* (2014);112(1): 140–44
2. Shalek R.J. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Determination of Absorbed Dose in a Patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures ICRU Report 24. *Med. Phys.* (1977); 4: 461
3. Papanikolaou N., Battista J.J., Boyer A.L., et al. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. *AAPM Report No 85; Task Group No. 65. Med. Phys. Pub.* (2004); p. 9
4. Ahnesjö A., Aspradakis M.M. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* (1999); 44: R99–R155
5. Technical report series No. 430: Commissioning and quality assurance of computerised planning system for radiation treatment of cancer. International Atomic Energy Agency: IAEA; (2004)
6. Van Dyk J., Battista J. Has the use of computers in radiation therapy improved the accuracy in radiation dose delivery? *J.Phys.:Conf. Ser.* (2014); 489 012098
7. Reynaert N., Van der Marck S., Schaart D., et. al. Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams. *Radiat. Phys. Chem.* (2007); 76: 643-686
8. Chetty I.J., Curran B., Cygler J.E. et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med. Phys.* (2007); 34: 4818-53
9. Spencer L.V., Attix F.H. A Theory of Cavity Ionization. *Radiat. Res.* (1955); 3: 239-54
10. Siebers J.V., Keall P.J., Nahum A.E., et al. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. *Phys. Med. Biol.* (2000); 45(4): 983-95
11. Huq M.S., Fraass B.A., Dunscombe P.B., et al. The report of Task Group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med. Phys.* (2016); 43: 4209

12. IAEA -TECDOC-1583 Commissioning of radiotherapy treatment planning systems: Testing for typical external beam treatment techniques.. International Atomic Energy Agency; IAEA (2008)
13. Kry S.F., Alvarez P., Molineu A., et al. Algorithms used in heterogeneous dose calculations show systematic differences as measured with the radiological Physics Center's anthropomorphic thorax phantom used for RTOG credentialing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2013); 85(1): 95-100
14. Andreo P. Dose to 'water-like' media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: still a matter of debate. *Phys. Med. Biol.* (2015); 21 60(6): 2619.
15. Ma C-M., Li J. Dose specification for radiation therapy: dose to water or dose to medium? *Phys. Med. Biol.* (2011); 21; 56(10): 3073-89
16. Walters B.R.B., Kramer R., Kawrakow I. Dose to medium versus dose to water as an estimator of dose to sensitive skeletal tissue. *Phys. Med. Biol.* (2010), 55: 4535–46
17. Smilović Radojčić Đ., Švabić Kolacio M., Radojčić M., et al. Comparison of calculated dose distributions reported as dose-to-water and dose-to-medium for intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal cancer patients. *Med. Dos.* (2018) <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.11.008>
18. Dogan N., Siebers J.V., Keall P.J. Clinical comparison of head and neck and prostate IMRT plans using absorbed dose to medium and absorbed dose to water. *Phys. Med. Biol.* (2006); 51: 4967–4980
19. Liu H., Keal P., Hendee W. Dm rather than Dw should be used in Monte Carlo treatment planning. (Point/Counterpoint). *Med. Phys.* (2002); 29: 922-924
20. Li X.A., Alber M., Deasy J.O. et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPMa. *Med. Phys.* (2012); 39 (3): 1386-1409
21. Schoknecht G. Description of radiation fields by separation of primary and scatter radiation. I. The tissue–air ratio in <sup>60</sup>Co fields. *Strahlentherapie* (1967); 132: 516–528
22. Milan J. and Bentley R.E. The storage and manipulation of radiation dose data in a small digital computer. *Brit. J. Radiol.* (1974); 47: 115-121
23. Dhanesar S.K., Chng N., Rogers M. et al. Experimental Validation of a Conjugant Gradient based Inverse Treatment Planning System for Cobalt-60 Tomotherapy. *Radiother. Oncol.* (2007); 84: S21

24. Gray L.H., 1936. An ionization method for the absolute measurement of  $\gamma$ -ray energy. Proc. Roy. Soc. (1936); A156: 578-596
25. Batho M.F. Lung corrections in Co-60 beam therapy. J. Can. Assoc. Radiol. (1964); 15: 79–83
26. Webb S., Fox R.A. Verification by Monte Carlo methods of a power law tissue-air ratio algorithm for inhomogeneity corrections in photon beam dose calculations. Phys. Med. Biol. (1980); 25(2): 225-40
27. Sontag M.R., Cunningham J.R. The equivalent tissue-air ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium. Radiology. (1978); 129 (3): 787-94
28. Wong J.W., Henkelman R.M. A new approach to CT pixel-based photon dose calculations in heterogeneous media. Med. Phys. (1983); 10(2): 199-208.
29. Ahnesjo A., Andreo P., Brahme A. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. Acta. Oncol. (1987); 26: 49-56
30. Mackie T.R., Scriver J.W., Battista J.J. A convolution method of calculating dose for 15MV X rays. Med. Phys. (1985); 12 (2)
31. Mackie T.R., Reckwerdt P., McNutt T., Gehring M., Sanders C. Photon beam dose computations in Teletherapy: Past and Future. Medical Physics Publishing, (1996)
32. Arnfield M. R., Hartmann Siantar C., Siebers J. et al. The impact of electron transport on the accuracy of computed dose. Med. Phys. (2000); 27: 1266–1274
33. Mackie T.R., Bielajew A.F., Rogers D.W. et al. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. Phys. Med. Biol. (1988) 33:1–20
34. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J.C. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice. CRC Press (2007)
35. Hoban P.W., Murray D.C., Round W.H. Photon beam convolution using polyenergetic energy deposition kernels Phys. Med. Biol. (1994) 39 669–85T
36. O'Connor J.E. The variation of scattered x-rays with density in an irradiated body. Phys. Med. Biol. (1957) 1: 352-369
37. XiO Dose Calculation – FFT Convolution and Superposition IMPAC Medical Systems Inc. LRMXIO0023/1.0

38. Ulmer W., Pyyry J., Kaissl W. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Phys. Med. Biol.* (2005); 50(8): 1767-90
39. Andreo P. Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys. Med. Biol* (1992); 37: 2031-2032
40. Rogers D.W.O., Faddegon B.A, Ding G.X. et al., Beam: a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med. Phys.* (1995); 22: 503–524
41. Verhaegen F., Seuntjens J. Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams. *Phys. Med. Biol.*(2003); 48: R107–64
42. Technical report series No. 398 Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practices for dosimetry based on standards of absorbed dose to water, International Atomic Energy Agency, IAEA (2000)
43. Ezzell G.A., Burmeister J.W., Dogan N. IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med. Phys.* (2009); 36(11): 5359-73
44. Code of practice for the quality assurance and control for intensity modulated radiotherapy. Netherlands commission of radiation dosimetry.(2013)
45. Klein E.E., Hanley J., Bayouth J. et al. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med. Phys.* (2009) 36, p. 4197-4212
46. Comprehensive Audits of Radiotherapy Practices: A Tool for Quality Improvement Quality Assurance Team for Radiation Oncology-QUATRO. International Atomic Energy Agency, IAEA (2007)
47. Swiss Society for Radiobiology and Medical Physics (SSRMP) Quality control for Intensity-modulated radiation therapy Recommendations No. 15 (2007)
48. ESTRO Booklet no. 9: Guidelines for the verification of IMRT. Brussels, Belgium. ESTRO (2008)
49. Ezzell G.A., Galvin J.M., Low D. et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Med. Phys.* (2003); 30: 2089–115
50. Instruction Manual PTW-UNIDOS. Universal Dosimeter. D196.131.017 Physikalisch-Technische Werkstätten, Freiburg (2007)
51. User Manual. Ionization Chamber Type 30010; 30011; 30012; 30013. D596.131.00/03Physikalisch-Technische Werkstätten, Freiburg (2007)

52. User Manuel. PinPoint Chambers Type Chamber Type 31014; 31015; 31016. D730.131.00105. Physikalisch-Technische Werkstätten, Freiburg (2008)
53. OmniPro I'mRT System Version 1.7b. User Guide. P-07-002-510-001 08. IBA Dosimetry GmbH, Shwarzenbruck (2011)
54. Blue Phantom<sup>2</sup>- User's Guide. PW-04-002-510-003 02. IBA Dosimetry GmbH, Shwarzenbruck (2010)
55. IMRT Solution CIRS Tissue Simulation&Technology, Norfolk (2005)
56. Van Dyk J., Barnett R.B., Cygler J.E. et al. Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1993) 20; 26(2): 261-73
57. Venselaar J., Welleweerd H., Mijnheer B. Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (2001); 60 (2): 191-201
58. Bruinvis I.A.D, Keus R.B., Lenglet W.J.M. et al. Quality assurance of 3-D treatment planning systems for external photon and electron beams. Report of the Netherlands Commission on Radiation Dosimetry. (2005)
59. Miften M. Tolerance Limits and Methodologies for IMRT Measurement-Based Verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218 (2018) <http://dx.doi.org/10.1002/mp.12810>
60. Low D.A., Gamma Dose Distribution Evaluation Tool. *Journal of Physics: Conference Series* 250 (2010)
61. Low D.A., Moran J.M., Dempsey J.F. et al. Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Med. Phys.* (2011); 38( 3): 1313-38
62. Poppe B., Blehschmidt A., Djouguela A. et al. Two-dimensional ionization chamber arrays for IMRT plan verification. *Med. Phys.* (2006); 33(4): 1005-15.
63. Monaco Dose Calculation Technical Reference (Crawley: Elekta) (2013) (IMPAC Medical Systems Inc. LRMMON0001/6.0)
64. Kawrakow I., Rogers, D.W.O. The EGSnrc Code System, NRCC Report PIRS-701 (2000) p. 66
65. Vrtar M. Temeljni principi dozimetrije, Nastavni listovi uz predavanja na poslijediplomskom studiju, Prirodoslovno matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Fizički odsjek

66. Attix F.H., DeLa Vergne L.R., Ritz V.H. Cavity Ionization as a Function of Wall Material. *Journal of Research of the National Bureau of Standards* (1958) Vol. 60 (3)
67. Podgorsak E.B. *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students*, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2005)
68. Jacqmin D.J., Bredfeldt J.S., Frigo S.P. et al. Implementation of the validation testing in MPPG 5.a Commissioning and QA of treatment planning dose calculations—megavoltage photon and electron beams. *JACMP* (2017)18
69. Thielking J., Sekar Y., Fleckenstein J. et al. Characterization of a new transmission detector for patient individualized online plan verification and its influence on 6MV x-ray beam characteristics. *Med.Phys.* 2016; 26(3): 200-8
70. Sathiyar S., Ravikumar M., Varatharaj C. et al. Dosimetric study of 2D ion chamber array matrix for the modern radiotherapy treatment verification. *JACMP* (2010) Vol 11 (2)
71. Gershkevitch E, Pesznyak C., Petrovic B., et al. Dosimetric inter-institutional comparison in European radiotherapy centres: Results of IAEA supported treatment planning system audit. *Acta. Oncol.*(2014); 53(5): 628-36
72. Gershkevitch E., Schmidt R., Velez G. et al. Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems: Results of IAEA pilot study. *Radiother. Oncol.* 2008; 89: 338–46
73. Jurković S, Švabić M, Diklić A, et al. Reinforcing of QA/QC programs in radiotherapy departments in Croatia : Results of treatment planning system verification. *Med. Dos.* 38 (2013), 1; 100-104
74. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62)* (1999)
75. International Commission on Radiation Units and Measurements *Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)*. ICRU Report 83 J ICRU, 10 (2010), pp. 1-106
76. Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O. et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010); 76(3): S3–S9
77. Emami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation, *Radiother. Oncol.* (2013); 1(1)



78. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*(2010); 76(3): S10–S19
79. De Felice F., Musioa D., Tombolinia V. Osteoradionecrosis and intensity modulated radiation therapy: An overview. *Oncol./Hemat.* (2016) 107: 39–43
80. Tsai C.J., Hofstede T.M., Sturgis E.M. et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible inpatients with oropharyngeal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2013); 85 (2): 415–420
81. Sini C., Broggi S., Fiorino C., Cattaneo G.M., Calandrino R. Accuracy of dose calculation algorithms for static and rotational IMRT of lung cancer: A phantom study. *Phys. Med.* (2015); 31(4): 382-90
82. Fogliata A., Cozzi L. Dose calculation algorithm accuracy for small fields in non-homogeneous media: The lung SBRT case. *Phys. Med.* (2017); 44: 157-162
83. Partridge M., Trapp J.V., Adams E.J. et al. An Investigation of Dose Calculation Accuracy in Intensit-Modulated Radiotherapy of Sites in the Head & Neck. *Phys. Med.* (2006); 22(3): 97-104
84. Krieger T., Sauer O.A. Monte Carlo-versus pencil-beam-/collapsed-cone dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Phys. Med. Biol.* (2005); 50: 859–868
85. Rana S., Pokharel S. Dose-to-medium vs. dose-to-water: Dosimetric evaluation of dose reporting modes in Acuros XB for prostate, lung and breast cancer. *International Journal of Cancer Therapy and Oncology* (2014); 2(4)
86. Sterpin E. Potential pitfalls of the PTV concept in dose-to-medium planning optimization. *Phys. Med.* (2016), 32(9): 1103-1310
87. Bhandare N., Jackson A., Eisbruch A. et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010);76(3): S50–S57
88. Smilović Radojčić Đ., Rajlić D., Casar B. et al. Evaluation of two-dimensional dose distributions for pre-treatment patient-specific IMRT dosimetry. *Radiol. Oncol.* (2018) 52(3): 346–352
89. Chan S.H., Ng W.T., Kam K.L. et al. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2009) 73(5): 1335–1342

90. Bhandare N., Jackson A., Eisbruch A. et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010); 76(3): S50–S57

## 8. ŽIVOTOPIS

Đeni Smilović Radojčić rođena je 26. srpnja 1969. godine u Raši, Hrvatska. Osnovnu školu 'Vladimir Nazor' završila je u Potpićnu, a srednju školu 'Mate Blažina' završila je u Labinu. Nakon srednje škole studirala je matematiku i fiziku na Filozofskom fakultetu, Sveučilišta u Rijeci gdje je i diplomirala 1992. godine obranivši diplomski rad iz područja fizike pod nazivom 'Vodikov atom-metoda integrala po stazi'. Poslijediplomski studij iz fizike na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, smjer Medicinska fizika upisala je 2012. godine. Krajem 2016. godine prijavljuje temu doktorskog rada 'Usporedba algoritama za izračun raspodjele doze u radioterapiji i nova metoda verifikacije Monte Carlo algoritama u nehomogenostima', mentora doc.dr.sc. Slavena Jurkovića.

Od 1998. godine zaposlena je u Kliničkom bolničkom centru Rijeka kao medicinski fizičar, najprije na Klinici za radioterapiju i onkologiju, a od 2012. godine u Centru za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja. Trenutno je zamjenica pročelnika Zavoda za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja KBC Rijeka i u Zavodu je odgovorna za područje primjene fizike u radioterapiji. Osim toga bavi se i provođenjem i nadogradnjom sveobuhvatnog programa osiguranja kvalitete uporabe ionizirajućeg zračenja i implementacijom novih postupaka liječenja onkoloških bolesnika provedbom opsežnog skupa mjerenja, računalnim modeliranjem snopa ionizirajućeg zračenja i razvojem različitih metoda dozimetrijskog vrednovanja.

## 9. POPIS RADOVA

### Znanstveni radovi:

1. **Smilović Radojčić, Đeni**; Švabić Kolacio, Manda; Radojčić, Milan; Rajlić, David; Casar, Božidar; Faj, Dario; Jurković, Slaven. Comparison of calculated dose distributions reported as dose-to-water and dose-to-medium for intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal cancer patients. Medical dosimetry. (2018).<https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.11.008>
2. **Smilović Radojčić, Đeni**; Rajlić, David; Casar, Božidar; Švabić Kolacio, Manda; Obajdin, Nevena; Faj, Dario; Jurković, Slaven. Evaluation of two-dimensional dose distributions for pre-treatment patient-specific IMRT dosimetry. Radiology and oncology. (2018); 52(3): 346–352
3. Žauhar, Gordana; **Smilović Radojčić, Đeni**; Dobravec, Denis; Jurković, Slaven. Quantitative testing of physiotherapy ultrasound beam patterns within a clinical environment using a thermochromic tile. Ultrasonics. 58 (2015); 6-10
4. Jurković, Slaven; Švabić, Manda; Diklić, Ana; **Smilović Radojčić, Đeni**; Dundara, Dea; Kasabašić, Mladen; Ivković, Ana; Faj, Dario. Reinforcing of QA/QC programs in radiotherapy departments in Croatia : Results of treatment planning system verification. Medical dosimetry. 38 (2013); 1; 100-104
5. Zahirović, Dag; **Smilović Radojčić, Đeni**; Radojčić, Milan; Faj, Dario; Jurković, Slaven. Radiation therapy in older patients. Periodicum biologorum. 115 (2013); 4; 521-525
6. Jurković, Slaven; Žauhar, Gordana; Faj, Dario; **Radojčić Smilović, Đeni**; Švabić, Manda; Kasabašić, Mladen; Diklić, Ana. Dosimetric verification of compensated beams using radiographic film. Radiology and oncology. 45 (2011); 4; 310-314
7. Jurković, Slaven; Žauhar, Gordana; Faj, Dario; **Smilović Radojčić, Đeni**; Švabić, Manda. Radiation therapy photon beams dose conformation according to dose distribution around intracavitary applied brachytherapy sources. Medical dosimetry. 35 (2010); 1; 49-52

### Međunarodni znanstveni skupovi:

1. **Smilović Radojčić, Đeni**; Švabić Kolacio, Manda; Radojčić, Milan; Rajlić, David; Obajdin, Nevena; Belac-Lovasić, Ingrid; Jurković, Slaven. Clinically significant differences in dose distributions calculated for patients with nasopharyngeal cancer

- using dose-to-water and dose-to-medium reporting modes Knjiga sažetaka 11. hrvatskog onkološkog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem. (2018) 93-94 (poster,sažetak,znanstveni)
2. Rajlić, David; **Smilović Radojčić, Đeni**; Casar, Božidar; Švabić Kolacio, Manda; Faj, Dario; Jurković, Slaven.Evaluation of dose planes using 2D detector array– patient specific dosimetry or accelerator performance assessment? Abstract book: 8th AAMP Meeting Novi Sad, Serbia, (2017) 198-201 (predavanje,sažetak,znanstveni).
  3. Rajlić, David; **Smilović Radojčić, Đeni**; Zahirović, Dag; Radojčić, Milan; Belac Lovasić, Ingrid; Jurković, Slaven. Klinička primjena jakosno modulirane radioterapije u KBC Rijeka -tehnički, fizikalni i klinički preduvjeti/zahtjevi. Knjiga sažetaka: 10. Hrvatski onkološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, (2017) 105-106 (poster,sažetak,znanstveni).
  4. **Smilović Radojčić, Đeni**; Rajlić, David; Švabić Kolacio, Manda; Faj, Dario; Jurković, Slaven.Dosimetric evaluation of Monte Carlo based treatment planning system in anthropomorphic phantom.Physica Medica: European Journal of Medical Physics. (2016) 301-301 (poster, sažetak, znanstveni)
  5. Žauhar, Gordana; **Smilović Radojčić, Đeni**; Kaliman, Zoran; Schnurrer-Luke-Vrbanić, Tea; Jurković, Slaven. Testing of beam characteristics of physiotherapy ultrasound transducers by analyzing thermal images. (2016) Physica Medica: European Journal of Medical Physics (poster, sažetak, znanstveni)
  6. **Smilović Radojčić, Đeni**; Rajlić, David; Švabić Kolacio, Manda; Faj, Dario; Jurković, Slaven.Dosimetric evaluation of calculation algorithms built in Monaco treatment planning system Abstract book: 7th AAMP Zagreb, (2016) (predavanje, sažetak, znanstveni)
  7. Žauhar, Gordana; Jurković, Slaven;**Smilović Radojčić, Đeni**; Dobravec, Denis. Testing of ultrasound transducers by use of thermocromic tile. The Second International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research (RAD 2014) 136-136 (predavanje, sažetak, znanstveni)
  8. Diklić, Ana; Jurković, Slaven; **Smilović Radojčić, Đeni**; Švabić, Manda; Dundara, Dea; Kasabašić, Mladen; Ivković, Ana; Faj, Dario. QC audit in radiotherapy centres in Croatia. Abstract book, 5th Alpe-Adria Medical Physics Meeting, Trieste, 2012. (poster, sažetak, znanstveni).

9. Švabić, Manda; Jurković, Slaven; Diklić, Ana; **Smilović Radojčić, Đeni**; Dundara, Dea; Kasabašić, Mladen; Ivković, Ana; Faj, Dario. Verification of the treatment planning systems in the Croatian radiotherapy community. Abstract book, 5th Alpe-Adria Medical Physics Meeting, Trieste, 2012. (predavanje, sažetak, znanstveni)