



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
DEPARTMAN ZA FIZIKU



Korišćenje virtuelnog bolusa za poboljšanje dozimetrijske pokrivenosti CTV-a u RT planiranju radioterapije karcinoma glave i vrata

– MASTER RAD –

Mentori:

prof. dr Jovana Nikolov

doc. dr Dražan Jaroš

Student:

Mihajlo Tovilović

Broj indeksa: 168M/23

Novi Sad, 2026.

Zahvaljujem svojoj mentorki prof. dr Jovani Nikolov i mentoru doc. dr Dražanu Jarošu na stručnom vođstvu, korisnim sugestijama i podršci tokom izrade ovog master rada.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici na bezuslovnoj podršci, razumijevanju i strpljenju koje su mi pružali tokom studija.

Na kraju, zahvaljujem se svim kolegama i prijateljima koji su svojim savjetima, iskustvom i podrškom doprinijeli uspješnoj realizaciji ovog rada.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Fizičke osnove fotonskog zračenja u radioterapiji.....	3
2.1. Interakcija megavoltažnog fotonskog snopa sa materijom	3
2.2. Build-up efekat i površinska doza.....	5
2.3. Posljedice build-up efekta u RT planiranju terapije.....	7
3. Dozimetrijski aspekti ciljnog volumena.....	9
3.1. Definicija GTV, CTV i PTV	9
3.2. Pokrivenost ciljnog volumena i DVH analiza.....	10
3.3. Problem CTV-a koji zahvata površinu tijela.....	12
4. Bolus kao fizičko rješenje problema površinske doze	13
4.1. Fizički bolus	13
4.2. Virtuelni bolus.....	17
5. Klinički kontekst: karcinomi glave i vrata	17
6. RT planiranje i optimizacija terapije.....	20
6.1. IMRT/VMAT RT planiranje kod H&N tumora.....	20
6.2. Uticaj virtuelnog bolusa na optimizaciju i fluenciju	22
7. Materijali i metodologija.....	24
7.1. Izbor pacijenata i RT planova.....	24
7.2. Definisanje RT planova (sa i bez virtuelnog bolusa).....	25
7.3. Dozimetrijska analiza	26
7.4. Statistička obrada rezultata.....	29

8. Rezultati.....	31
8.1. Struktura analiziranih podataka	31
8.2. Nominalna pokrivenost CTV-a.....	32
8.3. Robusnost CTV pokrivenosti kroz perturbacione scenarije	33
8.4. Uticaj veličine pomjeraja.....	36
8.5. Uticaj pravca pomjeraja.....	38
8.6. Jednoosni i dijagonalni scenariji.....	39
8.7. Analiza po anatomskim regijama	40
8.8. Analiza doze na kožu.....	44
9. Diskusija	48
9.1. Tumačenje glavnog rezultata	48
9.2. Razlika između virtuelnog bolusa 0 HU i -491 HU	49
9.3. Robusnost i geometrijske neodređenosti.....	49
9.4. Fizičko-kliničko značenje analize po anatomskim regijama.....	50
9.5. Doza na kožu i odnos koristi i rizika.....	51
9.6. Klinički značaj rezultata.....	51
9.7. Poređenje sa literaturom.....	52
9.8. Ograničenja rada	53
9.9. Pravci za dalji rad.....	54
9.10. Zaključno tumačenje diskusije.....	55
10. Zaključak.....	56
Literatura	58
Prilozi.....	60
Prilog A. Tabela perturbacionih scenarija U0-U44	60
Prilog B. Prošireni pokazatelji CTV V98 po pacijentima	61
Prilog C. Dodatne tabele robusnosne analize	64

1. Uvod

Radioterapija predstavlja jedan od osnovnih modaliteta liječenja malignih bolesti, a njena savremena forma sve više počiva na preciznom usklađivanju kliničkog cilja, anatomije pacijenta i fizičkih mogućnosti zračnog snopa [1]. U liječenju karcinoma glave i vrata ta usklađenost posebno dolazi do izražaja. Riječ je o anatomske složenoj regiji, sa nepravilnim konturama, velikim brojem radiosenzitivnih organa i čestim položajem ciljnog volumena neposredno uz površinu tijela. Zbog toga RT planiranje terapije u ovoj regiji ne predstavlja samo tehnički postupak raspodjele doze, nego stalno odmjerenje između onoga što je klinički potrebno i onoga što je fizički, dozimetrijski i geometrijski ostvarivo.

U tom procesu medicinski fizičar ima jednu od centralnih uloga. Njegov zadatak nije ograničen na tehničku izradu radioterapijskog (RT) plana ili naknadnu kontrolu dozne raspodjele. Medicinski fizičar učestvuje u prevođenju kliničke namjere u fizički ostvariv RT plan: bira odgovarajuću tehniku zračenja, procjenjuje pouzdanost proračuna doze, analizira odnos između ciljnog volumena i organa od rizika, te provjerava da li RT plan ispunjava dozimetrijske i sigurnosne kriterijume [1]. Drugim riječima, on povezuje medicinsku odluku sa konkretnim fizičkim uslovima pod kojima će zračenje biti isporučeno pacijentu.

Uspjeh radioterapije zavisi od te veze. Klinički ishod ne određuje samo nominalno propisana doza, već i način na koji je ona prostorno raspoređena. Nedovoljna pokrivenost ciljnog volumena može umanjiti vjerovatnoću lokalne kontrole bolesti, dok prekomjerno ozračivanje zdravih tkiva povećava rizik od akutnih i kasnih komplikacija. Upravo zato su u radioterapiji uvedeni standardizovani koncepti ciljnog volumena, organa od rizika i izvještavanja doze, kako bi se terapijski RT plan mogao vrednovati na jasan i uporediv način [2-4]. Savremeno RT planiranje se, prema tome, stalno kreće između dva zahtjeva: obezbijediti dovoljnu dozu u području bolesti i istovremeno očuvati funkciju okolnih struktura. Kod tumora glave i vrata taj kompromis je naročito osjetljiv, jer se u malom anatomske prostoru nalaze strukture važne za govor, gutanje, disanje, vid, sluh i neurološku funkciju.

Poseban problem nastaje kada se klinički ciljni volumen nalazi na površini tijela ili neposredno uz kožu. Megavoltažni fotonski snopovi, koji se standardno koriste u eksternoj radioterapiji, imaju izražen efekat pošteđene kože. Ta osobina proizlazi iz činjenice da se maksimum apsorbirane doze ne nalazi na samoj površini, nego na određenoj dubini u tkivu, nakon uspostavljanja elektronske ravnoteže [1,5]. U mnogim situacijama takvo ponašanje snopa je korisno, jer smanjuje nepotrebno opterećenje površinskih tkiva. Međutim, kada je dio ciljnog volumena smješten upravo u površinskoj regiji, ista fizička osobina snopa može postati ograničenje. Tada postoji rizik da površinski dio klinički definisanog ciljnog volumena (CTV-a) ne bude adekvatno obuhvaćen propisanom dozom, posebno u anatomske uslovima kakvi su česti kod karcinoma glave i vrata.

Motivacija ovog rada proizlazi upravo iz tog nesklada između kliničke potrebe i fizičkog ponašanja fotonskog snopa. Virtuelni bolus se u tom kontekstu razmatra kao RT planerski alat koji može pomoći da se tokom optimizacije bolje uvaži površinski dio ciljnog volumena. Za razliku od fizičkog bolusa, koji se postavlja na pacijenta i direktno mijenja uslove taloženja doze u površinske slojevima, virtuelni bolus pripada modelu RT planiranja i koristi se da utiče na način na koji sistem za RT planiranje terapije oblikuje dozu. Time se otvara pitanje da li se njegovom primjenom može postići bolja pokrivenost CTV-a uz kožu, a da se pritom ne naruši osnovni cilj radioterapijskog RT planiranja: prihvatljiv odnos između doze u ciljnem volumenu i doze u organima od rizika.

Cilj ovog rada je da se, na primjeru RT planiranja radioterapije karcinoma glave i vrata, ispita da li primjena virtuelnog bolusa može doprinijeti boljoj dozimetrijskoj pokrivenosti CTV-a koji se nalazi uz površinu tijela. U nastavku rada biće prikazane fizičke osnove megavoltažnog fotonskog zračenja, značaj build-up efekta i površinske doze, dozimetrijski aspekti ciljnih volumena, razlika između fizičkog i virtuelnog bolusa, kao i

metodologija poređenja RT planova sa i bez virtuelnog bolusa. Na taj način rad polazi od opšteg fizičkog problema, a završava njegovom konkretnom provjerom u procesu RT planiranja radioterapije.

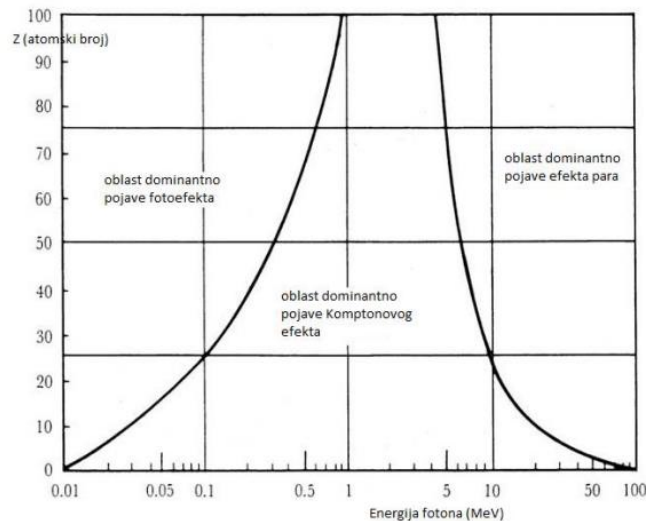
2. Fizičke osnove fotonskog zračenja u radioterapiji

Da bi se razumio problem pokrivenosti ciljnog volumena koji se nalazi uz površinu tijela, potrebno je najprije opisati osnovno fizičko ponašanje megavoltažnog fotonskog snopa u tkivu, koji se koristi za veliki broj lokalizacija jer omogućuje dobru penetraciju i povoljnu raspodjelu doze. U radioterapiji se fotonski snop posmatra kao sistem prenosa energije: od fotona proizvedenih u akceleratoru, preko sekundarnih naelektrisanih čestica, do konačnog deponovanja energije u tkivu. Upravo se u toj razlici između prolaska fotona i lokalnog deponovanja doze nalazi fizička osnova build-up efekta, površinske doze i problema koji nastaje kada se CTV nalazi neposredno uz kožu.

2.1. Interakcija megavoltažnog fotonskog snopa sa materijom

Megavoltažni fotonski snopovi u savremenoj eksternoj (transkutanoj) radioterapiji najčešće nastaju u linearnom akceleratoru (LINAC). Elektroni se ubrzavaju do visokih energija, a zatim se usmjeravaju na metu, gdje pri kočenju nastaje zaključno, odnosno *bremssstrahlung* zračenje. Takav snop nije monoenergetski, nego se sastoji od fotona različitih energija, pri čemu se klinički označava nominalnom energijom, na primjer 6 MV ili 10 MV. Za radioterapijsko RT planiranje važna je činjenica da ovi snopovi imaju dovoljnu prodornost da omoguće liječenje duboko smještenih tumora, ali i specifičan način deponovanja doze u površinskim slojevima tkiva [5].

Fotoni, prilikom prolaska kroz neku materijalnu sredinu, ne predaju direktno svoju energiju sredini, već se kroz neelastične procese ekscitacije i jonizacije dio njihove energije prenosi na naelektrisane čestice, koji dalje direktno deponuju energiju u sredini. Zbog toga se fotoni nazivaju indirektno jonizujućim, a naelektrisane čestice direktno jonizujućim zračenjem. U opštem slučaju, fotoni sa materijom mogu interagovati putem fotoelektričnog efekta, Komptonovog rasijanja i stvaranja para elektron-pozitron. Relativni značaj ovih procesa zavisi od energije fotona i atomskog broja materijala atenuatora (Slika 1). U području energija koje je najčešće relevantno za megavoltažne fotonske snopove u mekom tkivu, dominantnu ulogu ima Komptonovo rasijanje. Fotoelektrični efekat je izraženiji na nižim energijama i u materijalima većeg atomskog broja, dok stvaranje para elektron-pozitron postaje moguće iznad praga od 1,022 MeV, ali u kliničkim fotonskim snopovima tek na višim energijama dobija veći doprinos [1,5].



Slika 2.1. Zavisnost verovatnoće interakcije od atomskog broja medijuma i energije upadnog
(izvor: Fizičke osnove radioterapije / Borislava Petrović. - Novi Sad : Prirodno-matematički fakultet, Departman za fiziku, 2018.)

Kod Komptonovog rasijanja foton interaguje sa slabo vezanim elektronom. Dio energije i impulsa fotona prenosi se na elektron, koji se nakon interakcije kreće kroz tkivo kao sekundarni elektron, dok se foton rasijava pod određenim uglom sa smanjenom energijom. Za dozimetriju je najvažnije upravo to da se apsorbovana doza u tkivu ne formira primarno direktnim dejstvom fotona, nego uglavnom preko sekundarnih elektrona koje fotoni oslobađaju. Dakle, razlog kliničke važnosti Komptonovog efekta nije samo dominantna vjerovatnoća njegovog pojavljivanja, nego i činjenica da on generiše upravo one sekundarne elektrone koji su odgovorni biološke efekte zračenja. Ti elektroni zatim gube energiju kroz jonizacije i ekscitacije atoma duž svojih kratkih, ali konačnih putanja (Slika 2) [5].



Slika 2.2. Šematski prikaz Komptonovog rasijanja i transporta sekundarnih elektrona u vodi/tkivu

Ovakav dvostepeni prenos energije uvodi razliku između energije koju fotoni predaju naelektrisanim česticama i energije koja se zaista lokalno apsorbuje u maloj zapremini tkiva. U idealizovanim uslovima elektronske ravnoteže broj i energija elektrona koji ulaze u posmatranu zapreminu približno odgovaraju broju i energiji elektrona koji je napuštaju. Tada je veza između prenosa energije i apsorbovane doze relativno jednostavna. Međutim, u blizini površine tijela takva ravnoteža još nije uspostavljena, jer iznad površine nema tkiva koje bi obezbijedilo elektrone usmjerene prema unutra. Zato se početni slojevi tkiva ponašaju drugačije nego dublja područja u kojima je elektronska fluencija već razvijena [1].

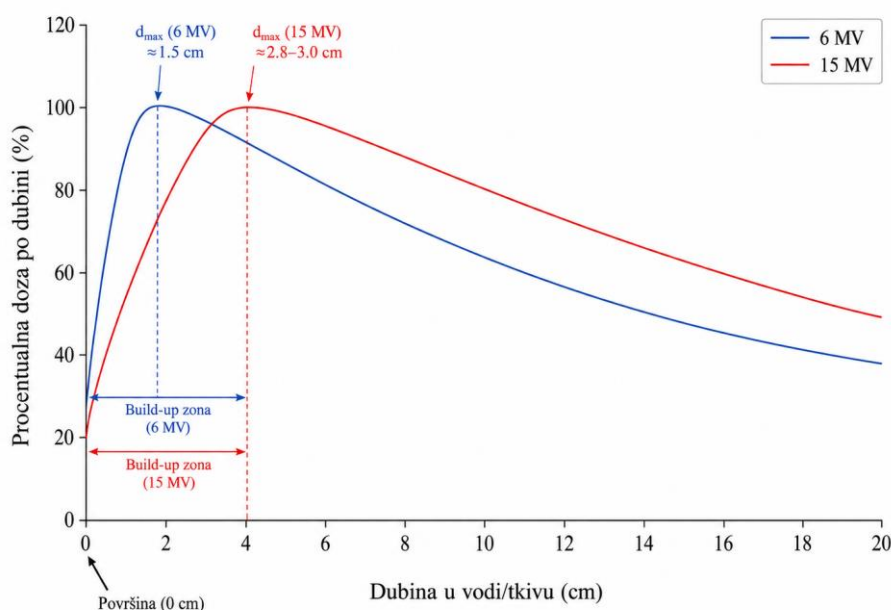
Ova činjenica je posebno važna za radioterapiju. Fotonski snop se u RT planiranju često prikazuje kroz izodozne linije, DVH parametre ili raspodjelu doze u presjecima pacijenta (o čemu će kasnije biti više riječi), ali u osnovi tih prikaza stoje mikrofizički procesi konkretnog deponovanja energije sekundarnih elektrona. Zbog toga položaj površine tijela, konture zračnog volumena, ugao ulaska snopa i prisustvo tkiva ispred ciljnog volumena nisu

samo geometrijski detalji. Oni direktno utiču na ravnotežu sekundarnih elektrona, a time i na dozu u površinskoj i subpovršinskoj regiji.

2.2. Build-up efekat i površinska doza

Build-up efekat je jedna od karakterističnih osobina megavoltažnih fotonskih snopova. Pri ulasku snopa u tkivo apsorbirana doza na samoj površini nije maksimalna. Kako dubina raste, povećava se broj sekundarnih elektrona koji nastaju u interakcijama fotona i koji doprinose lokalnom taloženju energije. Zbog toga doza najprije raste od površine prema unutrašnjosti, sve dok se ne dostigne dubina maksimalne doze, označena kao $d_{\max}$. Nakon te dubine, pad primarnog fotonskog fluensa, atenuacija i geometrijski uslovi dovode do postepenog smanjenja doze sa dubinom. Ovakav oblik raspodjele najčešće se prikazuje preko procentne dubinske doze, odnosno PDD krive [5,6].

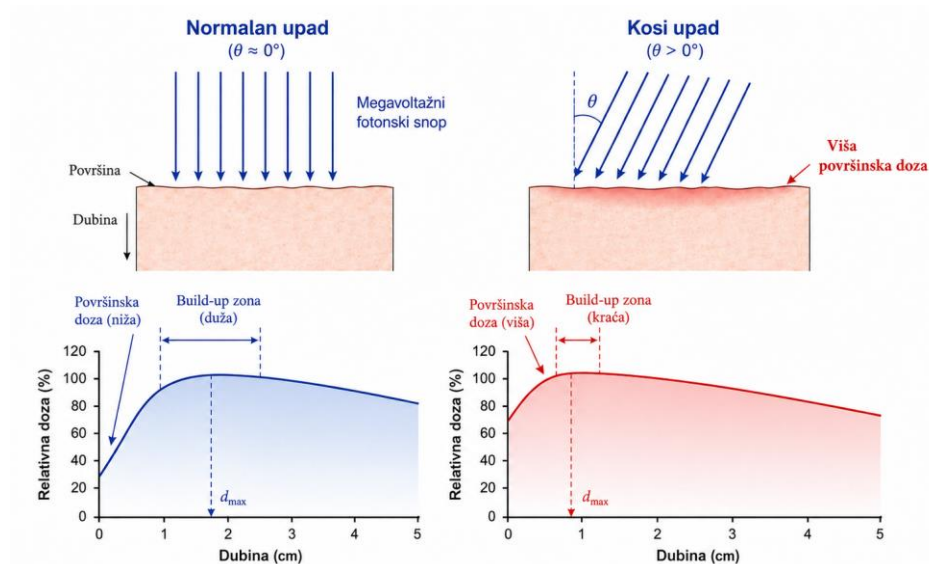
Dubina maksimalne doze zavisi prvenstveno od energije fotonskog snopa. Za niže megavoltažne energije maksimum je bliži površini, dok se za više energije pomjera dublje u tkivo. U kliničkom smislu, to je osnova takozvanog efekta poštede kože: površinski slojevi primaju manju dozu nego regija oko $d_{\max}$ (Slika 3). Kod standardnih terapijskih energija, kao što su 6 MV ili 10 MV, ova osobina omogućava povoljniji odnos između doze u duboko smještenom tumoru i doze u koži. Međutim, ista osobina postaje problematična kada se ciljna regija nalazi upravo u području u kojem doza još raste prema maksimumu [5].



Slika 2.3. Procentna dubinska doza za megavoltačne fotonske snopove

Površinska doza, ipak, nije jednaka nuli. Na nju utiču sekundarni elektroni nastali u samom pacijentu, elektroni i fotoni rasijani u glavi akceleratora, elektronska kontaminacija iz vazduha, kolimacionog sistema i eventualnih imobilizacionih pomagala, kao i rasijanje iz okolnog tkiva. Zato se stvarna površinska doza razlikuje od idealizovane slike u kojoj površina nema nikakav doprinos elektronske ravnoteže. U praksi ona zavisi od energije snopa, veličine polja, SSD-a ili SAD geometrije, ugla upada snopa, prisustva bolusa, maske ili drugih materijala između izvora i kože [6,8].

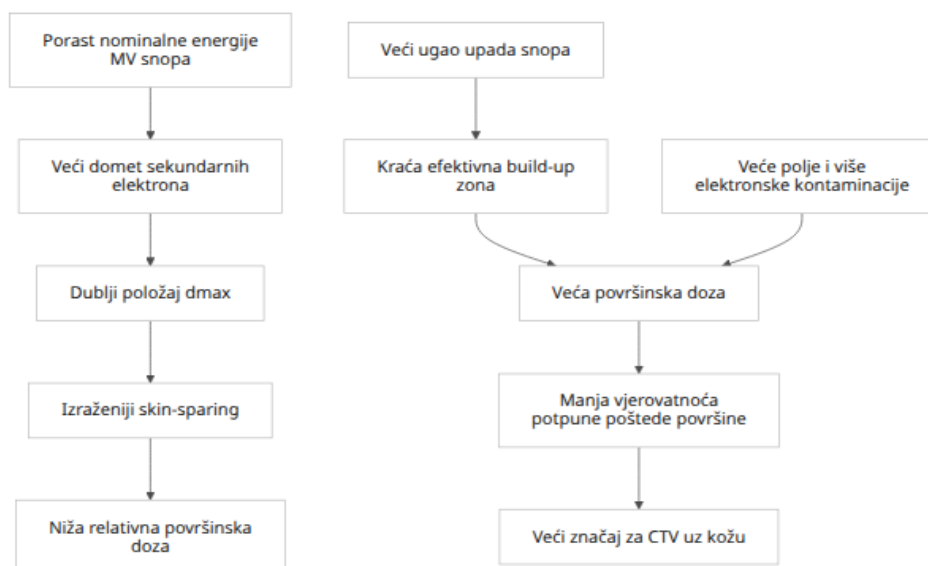
Veličina polja utiče na površinsku i build-up dozu zato što veća polja povećavaju doprinos rasijanja i elektronske kontaminacije. Sa većim ozračenim područjem raste vjerovatnoća da sekundarne čestice nastale u okolini posmatrane tačke doprinesu dozi u površinskom sloju. Slično tome, kosi upad snopa mijenja efektivnu putanju kroz tkivo i odnos između površine i pravca kretanja sekundarnih elektrona. Mjerenja u build-up regiji pokazuju da površinska doza može rasti sa povećanjem veličine polja i sa povećanjem ugla upada snopa, pri čemu rezultat zavisi i od korištenog dozimetrijskog sistema (Slika 4) [8].



Slika 2.4. Uticaj ugla upadnog snopa na površinsku dozu i build-up

Posebno treba naglasiti da je build-up regija dozimetrijski osjetljivo područje. Mali pomak u dubini može značiti relativno veliku promjenu doze, jer se radi o dijelu krive u kojem doza brzo raste. Zbog toga mjerenje i proračun površinske doze zahtijevaju oprez. Efektivna mjerna dubina detektora, prostorna rezolucija, perturbacija elektronskog fluensa i način pozicioniranja detektora mogu dovesti do razlika između izmjerene i stvarne doze. Slično tome, u sistemima za RT planiranje terapije tačnost proračuna u blizini površine zavisi od algoritma, CT rezolucije, konturisanja spoljašnje površine i modelovanja heterogenosti [6,8].

Kod karcinoma glave i vrata dodatni problem predstavlja nepravilna anatomija. Površina vrata, mandibule, obraza, nosa i ušne regije ne čini jednostavnu ravnu granicu između vazduha i tkiva. Snop često ulazi pod različitim uglovima, kroz zakrivljene ili konkavne konture, a ciljni volumen može pratiti upravo takve površine. U takvim uslovima build-up efekat nije samo teorijska osobina PDD krive mjerene u vodenom fantomu. On postaje konkretan RT planerski problem, jer lokalna doza uz površinu zavisi od geometrije pacijenta i od načina na koji optimizacija raspoređuje intenzitet snopa.



Dijagram 1. Uloga energije i ugla snopa

2.3. Posljedice build-up efekta u RT planiranju terapije

U RT planiranju radioterapije build-up efekat se najčešće posredno vidi kroz pokrivenost površinskog dijela ciljnog volumena, raspored izodoznih linija i DVH parametre. Kada se ciljni volumen nalazi dublje u tkivu, efekat pošteđe kože uglavnom predstavlja prednost, jer smanjuje nepotrebno opterećenje površinskih struktura. Međutim, kada se CTV pruža do kože ili neposredno ispod nje, fizika megavoltažnog snopa može biti u neskladu sa kliničkom namjerom. Dio volumena koji je klinički potrebno obuhvatiti propisanom dozom nalazi se u području u kojem fotonski snop prirodno još nije dostigao maksimum doze.

Ovaj problem nije samo pitanje nominalne doze, nego pitanje odnosa između definisanog volumena i fizičkih granica proračuna. Ako se PTV ili dio optimizacionog volumena proteže do spoljašnje konture pacijenta, sistem za RT planiranje pokušava zadovoljiti zahtjev u području gdje je elektronska ravnoteža narušena. Povećavanje težine ciljnog volumena u optimizaciji može popraviti pokrivenost površinskog dijela, ali istovremeno može dovesti do neželjenih posljedica: pojave vrućih tačaka, porasta doze u susjednim organima od rizika ili nepovoljnije modulacije snopa. Zbog toga se problem površinskog CTV-a ne može riješiti samo prostim zahtjevom da se poveća doza u tom dijelu RT plana.

U regiji glave i vrata taj kompromis je posebno izražen. Ciljni volumeni često imaju složen oblik i nalaze se u neposrednoj blizini kičmene moždine, moždanog stabla, parotidnih žlijezda, usne duplje, larinksa i drugih funkcionalno važnih struktura. Tehnike kao što su IMRT i VMAT omogućavaju visok stepen konformnosti, ali njihova prednost istovremeno zavisi od tačnosti modela na kojem optimizacija počiva. Ako je dio cilja uz površinu, algoritam mora istovremeno poštovati klinički zahtjev za pokrivenošću i fizičku činjenicu da se doza u build-up regiji ponaša drugačije nego u dubljem tkivu. Zaseban problem naprednih tehnika RT planiranja sastoji se u tome što visoka preciznost isporuke doze uz mogućnost geometrijskih grešaka pozicioniranja pacijenta (što je u nekoj prihvatljivoj mjeri uvijek i slučaj) rezultovati redukovanom tačnošću isporuke. Slobodnije rečeno, sposobnost visoke preciznosti nekada može značiti i da se meta „precizno promaši”. [6].

Jedan od tradicionalnih načina da se poveća površinska doza jeste upotreba fizičkog bolusa. Postavljanjem materijala ekvivalentnog tkivu na površinu pacijenta, build-up zona se pomjera prema spolja, čime se maksimum doze približava koži ili površinskom cilju. Ipak, fizički bolus u regiji glave i vrata može biti praktično zahtjevan. Nepravilna kontura, maska za imobilizaciju, prisustvo vazдушnih praznina između bolusa i kože, reproduktivnost postavljanja i udobnost pacijenta mogu ograničiti njegovu primjenu. Zbog toga se u RT planiranju javlja potreba

za alatima koji će tokom optimizacije bolje predstaviti površinski dio ciljnog volumena, bez nužnog uvođenja dodatnog materijala u finalnu isporuku doze.

Razumijevanje build-up efekta zbog toga predstavlja fizičku osnovu za razmatranje virtuelnog bolusa u ovom radu. Problem nije u tome da megavoltažni fotonski snop „ne može” liječiti površinsku regiju, nego u tome da njegovo prirodno dozna ponašanje zahtijeva pažljivo RT planersko oblikovanje. Ako se površinski dio CTV-a prepusti standardnoj optimizaciji bez dodatnog usmjeravanja, postoji mogućnost da bude manje pokriven od dubljih dijelova volumena. Ako se, s druge strane, problem rješava preagresivnim povećanjem doze, mogu se narušiti homogenost i odnos prema organima od rizika. Upravo između ta dva ograničenja nalazi se prostor u kojem se ispituje uloga virtuelnog bolusa.

U nastavku rada biće potrebno povezati ove fizičke osnove sa dozimetrijskim pojmovima ciljnih volumena i sa praktičnim načinom vrednovanja RT plana. Build-up efekat, površinska doza i elektronska ravnoteža nisu odvojene teorijske činjenice, nego elementi koji neposredno utiču na interpretaciju DVH parametara, na kvalitet optimizacije i na konačnu procjenu da li RT plan odgovara kliničkoj namjeri. Time se fizička slika megavoltažnog fotonskog snopa prevodi u konkretan problem RT planiranja radioterapije karcinoma glave i vrata.

Tabela 2.1. Faktori koji utiču na površinsku dozu kod megavoltažnih fotonskih snopova

Faktor	Tipičan smjer promjene površinske doze	Fizičko objašnjenje	Značaj za RT planiranje
Energija snopa	Veća energija → uglavnom niža površinska doza	Dublji build-up, d_{max} se pomjera dublje	Važno kada je ciljni volumen blizu kože.
Veličina polja	Veće polje → viša površinska doza	Više rasijanja i elektronske kontaminacije	Može djelimično povećati površinsku dozu, ali i opteretiti zdravo tkivo.
Ugao upada	Veći ugao upada → viša površinska doza	Efektivna build-up zona se skraćuje	Važno kod tangencijalnih i složenih geometrija snopa.
Elektronska kontaminacija	Veća kontaminacija → viša površinska doza	Kontaminantni elektroni odlažu dozu blizu površine	Zavisí od konstrukcije glave akceleratora, dodataka i vazdušnog razmaka.
Materijal ispred kože	Obično povećava površinsku dozu	Djeluje kao build-up materijal ili generiše elektrone	Maske, nosači i imobilizaciona sredstva mogu biti značajni.
Bolus/spojler	Povećava površinsku dozu	Pomjera build-up doze prema površini	Korisno za površinske ciljeve.
Izbor/dubina dozimetra	Utiče na izmjerenu vrijednost	Strm gradijent doze i perturbacija detektora	Kritično za pravilnu procjenu površinske doze.

3. Dozimetrijski aspekti ciljnog volumena

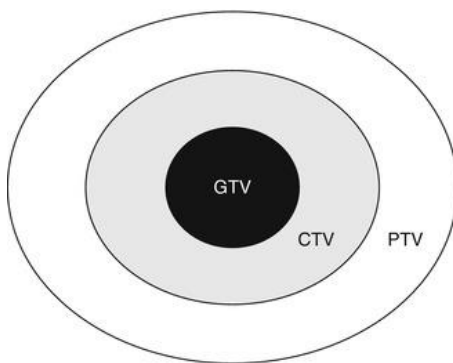
Nakon fizičkog opisa megavoltažnog fotonskog snopa, potrebno je isti problem prevesti u jezik radioterapijskog RT planiranja. U kliničkoj praksi zračenje se ne propisuje apstraktnoj tački u tijelu, nego volumenu koji je definisan na osnovu vidljive bolesti, očekivanog mikroskopskog širenja i nesigurnosti koje prate svakodnevnu isporuku terapije. Zbog toga pojam ciljnog volumena nije samo anatomska oznaka. On predstavlja konsenzus između kliničke procjene, dijagnostičkog imidžinga i fizičko-dozimetrijskog načina na koji se propisana doza može isporučiti. Standardizacija ovih pojmova uvedena je upravo da bi se RT planovi mogli opisivati, porediti i klinički tumačiti na jasan način [2-4].

3.1. Definicija GTV, CTV i PTV

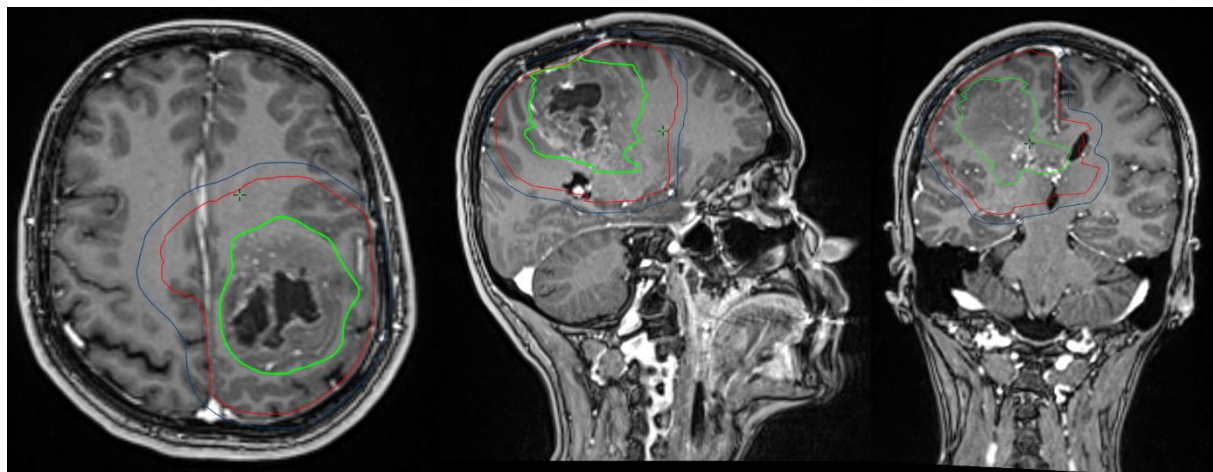
Osnovna polazna tačka u definisanju ciljnog volumena jeste tzv. *gross tumor volume* (GTV), odnosno makroskopski vidljiv, palpabilan ili dokaziv tumor. On se određuje na osnovu kliničkog pregleda, CT-a, MR-a, PET/CT-a, endoskopskih nalaza i drugih dostupnih informacija. GTV je, prema tome, volumen najveće sigurnosti u smislu postojanja bolesti, ali istovremeno zavisi od kvaliteta prikaza, modaliteta snimanja i iskustva onkologa koji vrši konturisanje [2].

Clinical target volume (CTV) obuhvata GTV i područje mogućeg mikroskopskog širenja bolesti. Za razliku od GTV-a, CTV nije samo ono što se može direktno vidjeti na slici, već ono što se klinički pretpostavlja da treba liječiti. Kod karcinoma glave i vrata ova razlika je posebno značajna, jer se ciljni volumen često širi duž sluznica, limfnih puteva i anatomskih prostora koji nisu pravilnog oblika. U tom smislu CTV najneposrednije izražava kliničku namjeru terapije: to je prostor u kojem bi izostavljanje doze moglo imati posljedice po lokoregionalnu kontrolu bolesti [2,9]. (Slika 1 i 2)

Planning target volume (PTV) uvodi se kao RT planerska ekspanzija CTV-a. Njegova funkcija nije da označi dodatno biološko širenje tumora, nego da u procesu RT planiranja uzme u obzir geometrijske nesigurnosti: dnevno pozicioniranje pacijenta, moguće promjene položaja i oblika anatomskih struktura, unutrašnje pomjeranje, kao i ograničenja imobilizacije i slikovnog vođenja. Drugim riječima, CTV je klinički volumen koji treba liječiti, dok je PTV geometrijski alat kojim se povećava vjerovatnoća da CTV zaista primi propisanu dozu tokom cijelog toka terapije [3,10].



Slika 3.5. Šematski prikaz ciljnih volumena



Slika 3.6. Prikaz GTV-a (zelena), CTV-a (crvena) i PTV-a (plava) na primjeru transferzalnog (lijevo), sagitalnog (u sredini) i frontalnog (desno) presjeka MR snimka glave

Tabela 3.1. Osnovni volumeni u radioterapijskom RT planiranju

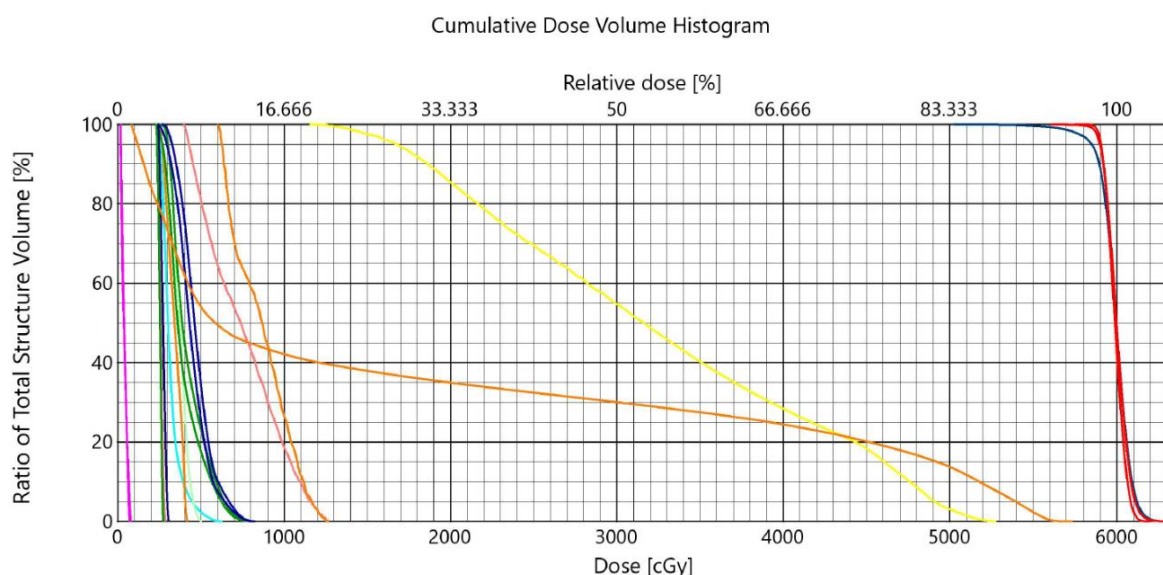
Volumen	Osnovno značenje	Na čemu se zasniva	Značaj za RT planiranje
GTV	Makroskopski vidljiva ili dokaziva bolest	Klinički pregled i slikovna dijagnostika	Polazna tačka za definisanje terapijskog cilja
CTV	GTV uz moguće mikroskopsko širenje bolesti	Klinička procjena, anatomija širenja i smjernice	Volumen koji izražava stvarnu kliničku namjeru liječenja
PTV	RT planerska ekspanzija CTV-a zbog nesigurnosti	Setup margina, imobilizacija, pokretanje i slikovno vođenje	Omogućava da CTV bude pokriven propisanom dozom u realnim uslovima isporuke

3.2. Pokrivenost ciljnog volumena i DVH analiza

Kada su volumeni definisani, kvalitet RT plana se procjenjuje kroz raspodjelu doze. U idealnom slučaju, propisana doza bi bila ravnomjerno isporučena cijelom ciljnom volumenu, dok bi okolni organi od rizika primili što manju dozu. U stvarnom RT planiranju takav ideal nije potpuno dostižan. Zato se RT plan vrednuje pomoću više dozimetrijskih pokazatelja: minimalne i maksimalne doze, srednje doze, volumena koji prima određeni procenat propisane doze, kao i indeksa homogenosti i konformnosti. Kod savremenih tehnika kao što su IMRT i VMAT, takva analiza je neophodna jer raspodjela doze može biti vrlo kompleksna [4].

Najčešći način sažetog prikazivanja odnosa doze i volumena jeste DVH (Slika 3), odnosno histogram doza-volumen. Za ciljne volumene se najčešće koristi kumulativni DVH, koji pokazuje koliki dio volumena prima najmanje određenu dozu. Parametri kao što su D98%, D95% ili V95% omogućavaju brzu procjenu pokrivenosti cilja. D95%, na primjer, označava dozu koju prima najmanje 95% posmatranog volumena, dok V95% označava procenat volumena koji prima najmanje 95% propisane doze. ICRU Report 83 posebno naglašava upotrebu blizu-minimalnih i blizu-maksimalnih doza, kao što su D98% i D2%, jer su stabilnije i klinički korisnije od apsolutne minimalne ili maksimalne doze u jednoj tački [4].

Ipak, DVH ima jedno važno ograničenje: on ne pokazuje gdje se doza nalazi. Dva RT plana mogu imati slične DVH parametre, a različitu prostornu raspodjelu područja nedovoljne ili previsoke doze. Zato DVH analiza ne može zamijeniti pregled izodoznih linija u presjecima pacijenta. Ona je snažan alat za kvantifikaciju RT plana, ali se mora čitati zajedno sa anatomskim položajem ciljnog volumena i organa od rizika. To je posebno važno kada se područje moguće nepokrivenosti nalazi uz površinu tijela, jer mali hladni region na DVH-u može imati različit klinički značaj zavisno od toga da li zahvata dio CTV-a, PTV-a ili samo RT planersku marginu izvan tijela [11].



Slika 7.3. Primjer DVH-a

Tabela 3.2. Primjeri DVH parametara korisnih za procjenu ciljnog volumena

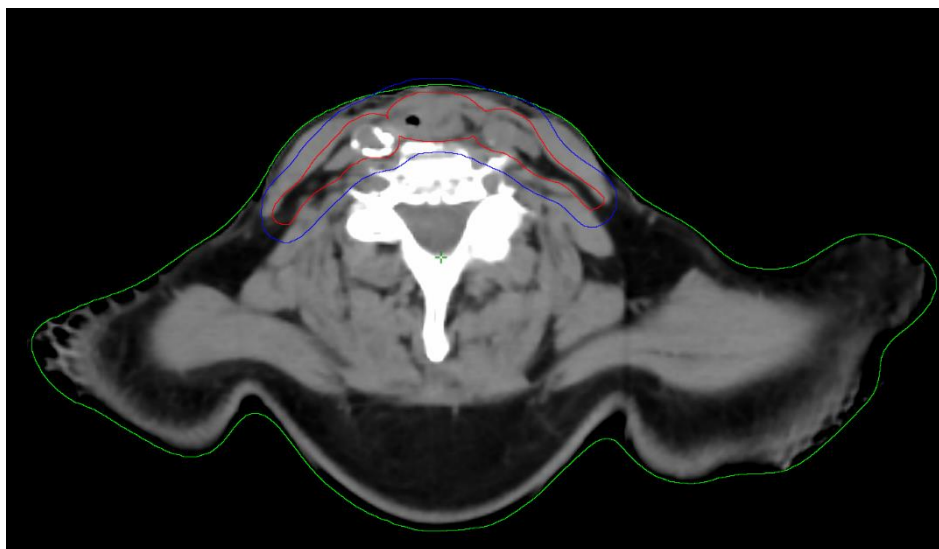
Parametar	Značenje	Tipična upotreba u procjeni RT plana
D98%	Doza koju prima najmanje 98% volumena	Procjena blizu-minimalne doze u ciljnom volumenu
D95%	Doza koju prima najmanje 95% volumena	Čest pokazatelj pokrivenosti cilja
V95%	Procenat volumena koji prima najmanje 95% propisane doze	Direktna procjena koliko je cilj obuhvaćen terapijskom dozom
D2%	Doza koju prima najizloženijih 2% volumena	Procjena blizu-maksimalne doze i mogućih vrućih tačaka
Dmean	Srednja doza u volumenu	Dopunski pokazatelj, naročito za organe od rizika i poređenje RT planova

3.3. Problem CTV-a koji zahvata površinu tijela

Posebna situacija nastaje kada se CTV pruža do spoljašnje konture pacijenta ili se nalazi neposredno ispod kože. U prethodnom poglavlju pokazano je da megavoltažni fotonski snop u površinskim slojevima ima build-up regiju, odnosno područje u kojem doza još raste prema maksimumu. Kada je cilj smješten dublje, ovaj efekat je povoljan jer štedi kožu. Kada je ciljni volumen uz kožu, ista osobina može dovesti do podzračenja upravo u dijelu volumena koji je klinički relevantan.

Problem se dodatno komplikuje načinom na koji se CTV pretvara u PTV. Ako se CTV nalazi uz površinu, jednostavna geometrijska ekspanzija može dovesti do toga da dio PTV-a izlazi izvan tijela ili da se nalazi u području bez stvarnog tkiva (Slika 4). Takav PTV ne predstavlja tumor, ali utiče na optimizaciju RT plana. Sistem za RT planiranje tada pokušava ispuniti uslove pokrivenosti u geometrijski i fizički problematičnoj regiji: blizu granice vazduh-tkivo, u zoni visokog gradijenta doze i uz nesigurnost proračuna površinske doze. Zato se procjena RT plana ne smije svesti samo na pitanje da li PTV kao cjelina zadovoljava numerički kriterijum. Potrebno je posebno posmatrati CTV i njegov odnos prema površini tijela.

Kod karcinoma glave i vrata takva situacija nije rijetka. Ciljni volumeni mogu pratiti sluznice, kožu, limfne nivoe i nepravilne konture vrata, mandibule ili parotidne regije. Istovremeno, u neposrednoj blizini se nalaze organi od rizika, zbog čega agresivno povećavanje doze nije jednostavno rješenje. Ako se optimizacija forsira samo prema boljoj pokrivenosti površinskog dijela, može doći do porasta vrućih tačaka, lošije homogenosti ili nepotrebnog opterećenja okolnih struktura. Ako se, nasuprot tome, taj dio prepusti standardnom ponašanju fotonskog snopa, postoji rizik da CTV uz površinu bude manje pokriven od dubljih dijelova istog volumena.



Slika 3.8. Prikaz transferzalnog presjeka pacijenta sa karcinomom larinksa, gdje se CTV (crvena) proteže do granice kože (zelena), tako da PTV (plava) dijelom izlazi iz konture tijela

Zbog toga je za ovaj rad važno razdvojiti dva nivoa problema. Prvi je klinički: CTV uz kožu ne smije biti zanemaren samo zato što se nalazi u regiji u kojoj je fizika snopa nepovoljna. Drugi je RT planerski: način na koji sistem za RT planiranje vidi površinu, PTV ekspanziju i optimizacione uslove može značajno uticati na konačnu raspodjelu doze. Upravo na toj granici između kliničkog cilja i fizičko-geometrijskog ograničenja javlja se potreba za razmatranjem bolusa, a zatim i virtuelnog bolusa kao mogućeg alata za poboljšanje pokrivenosti površinskog CTV-a.

4. Bolus kao fizičko rješenje problema površinske doze

U prethodnim poglavljima pokazano je da problem površinske doze ne proizlazi samo iz geometrije ciljnog volumena, nego iz samog načina na koji megavoltažni fotonski snop predaje energiju tkivu. Kada se dio CTV-a nalazi uz kožu, klinički važna regija može se poklopiti upravo sa područjem u kojem se doza još formira i u kojem elektronska ravnoteža nije potpuno uspostavljena. U takvoj situaciji bolus predstavlja jedan od osnovnih načina da se izmijene uslovi u površinskim slojevima i da se build-up zona pomjeri prema spoljašnjoj konturi pacijenta. Njegova uloga zato nije samo praktična ili tehnička, već neposredno fizička: bolus mijenja sredinu kroz koju snop prolazi prije nego što dostigne ciljnu regiju. Time se pitanje pokrivenosti površinskog cilja više ne svodi samo na izbor energije, polja ili ugla upada snopa, već i na odluku da li je potrebno uvesti dodatni materijal - fizički ili RT planski - koji će uticati na način formiranja doze u regiji od kliničkog interesa [5,6].

U kliničkom RT planiranju bolus treba posmatrati kao vezu između dvije slike istog problema. Prva je fizička: dodavanjem materijala ekvivalentnog tkivu mijenja se raspored sekundarnih elektrona i mjesto na kojem se ostvaruje maksimalna doza. Druga je RT planerska: sistem za RT planiranje terapije mora pravilno predstaviti spoljašnju konturu, gustinu materijala i odnos između ciljnog volumena i površine tijela. Kada ove dvije slike ne koincidiraju, moguće je da RT plan izgleda dozimetrijski prihvatljivo u jednoj fazi, a da njegova realna isporuka bude osjetljiva na male geometrijske razlike. Upravo zbog toga je razlika između fizičkog i virtuelnog bolusa važna za ovaj rad. Oba pristupa polaze od istog problema, ali ga ne rješavaju na isti način.

4.1. Fizički bolus

Fizički bolus je materijal približno ekvivalentan tkivu koji se postavlja na površinu pacijenta tokom zračenja. Najčešće se koristi kada je potrebno povećati dozu u koži ili neposredno ispod kože, odnosno kada je potrebno smanjiti ili ukloniti efekat poštede kože karakterističan za megavoltažne fotonske snopove. Postavljanjem bolusa ispred tijela build-up zona se djelimično ili potpuno premješta u sam bolus, tako da se veća doza dobija već na površini pacijenta. U jednostavnoj fizičkoj slici, bolus se može shvatiti kao dodatni sloj tkiva kroz koji snop prolazi prije nego što dođe do kože [5].

Debljina bolusa određuje koliko će se build-up zona pomjeriti prema površini. Tanji bolus može samo djelimično povećati površinsku dozu, dok deblji bolus može u većoj mjeri ukloniti efekat poštede kože. Međutim, efekat bolusa ne zavisi samo od njegove debljine, nego i od njegovih materijalnih osobina, prije svega od gustine i elektronske gustine u odnosu na tkivo. Bolus koji je približno tkivno ekvivalentan ponaša se kao dodatni sloj mekog tkiva ispred površine pacijenta, dok materijal veće ili manje elektronske gustine može drugačije uticati na produkciju i transport sekundarnih elektrona, a time i na površinsku i potpovršinsku dozu. Zbog toga dva bolusa iste geometrijske debljine ne moraju imati potpuno isti dozimetrijski efekat ako se razlikuju po sastavu i elektronskoj gustini.

Povećanje površinske doze, prema tome, nije izolovana promjena. Ako se build-up pomjeri prema spolja, mijenja se i odnos doze u koži, potkožnom tkivu, površinskom CTV-u i okolnim strukturama. Zato bolus nije samo dodatak koji se mehanički postavlja na pacijenta, nego intervencija u dozni profil snopa. Ona mora biti RT planirana, dokumentovana i kontrolisana, jer utiče na krajnju raspodjelu doze na isti način kao i izbor energije, polja ili tehnike zračenja.[5,6].

Ovakvo rješenje je posebno razumljivo kod površinskih tumora, postoperativnih ležišta, ožiljaka ili regija u kojima postoji rizik da površinski dio cilja bude nedovoljno dozno pokriven. U regiji glave i vrata takve situacije mogu nastati kada CTV prati kožu, sluznicu, postoperativnu površinu ili nepravilnu konturu vrata i lica. Za razliku od ravnih anatomskih regija, ovdje se bolus često postavlja preko zakrivljenih površina, imobilizacionih

maski ili područja sa promjenjivom debljinom mekog tkiva. U teoriji je dovoljno dodati sloj materijala određene debljine. U stvarnoj terapijskoj sobi problem je složeniji, jer je važno da taj sloj bude na istom mjestu i približno istog oblika pri svakoj frakciji.

Najvažnija praktična ograničenja fizičkog bolusa odnose se na naližeganje, vazdušne praznine i reproducibilnost. Ako bolus ne nalegne uz kožu ili masku na način koji je predviđen u RT planu, stvarna geometrija više nije ista kao geometrija na kojoj je proračunata doza. Vazdušni razmak između bolusa i kože može promijeniti količinu elektrona koji stižu do površine, a time i površinsku dozu. Na velikim, nepravilnim ili konkavnim površinama takve razlike nisu samo tehnički detalj, nego mogu postati izvor sistematske razlike između RT planirane i isporučene terapije. Zbog toga se u praksi traži da bolus bude dovoljno prilagodljiv, stabilan, jasno označen i jednostavan za ponovljivo postavljanje [6,8].

Dodatni problem je odnos između povećanja površinske doze i tolerancije zdravih tkiva. Fizički bolus može poboljšati pokrivenost površinskog cilja, ali može povećati i dozu u koži, sluznici ili drugim površinskim strukturama. U nekim kliničkim situacijama to je upravo cilj, ali u drugim može dovesti do izraženije akutne toksičnosti, većeg rizika od vlažne deskvamacije, bola ili prekida terapije. Kod karcinoma glave i vrata ovaj balans je posebno osjetljiv, jer se zračenje često sprovodi u kombinaciji sa sistemskom terapijom, a sluznice i koža mogu biti izrazito radiosenzitivne. Fizički bolus je zato snažan alat, ali ga ne treba posmatrati kao neutralan način popravljavanja RT plana.

Zbog navedenog, fizički bolus mora biti uključen u cijeli lanac RT planiranja. Ako će se koristiti tokom terapije, poželjno je da bude prisutan već pri CT simulaciji ili da se njegov oblik i gustina jasno modeluju u TPS-u. Potrebno je znati da li se bolus koristi svakodnevno ili samo u određenom broju frakcija, da li pokriva cijeli ciljni volumen ili samo dio površine, te da li se RT plan računa sa istom geometrijom koja će biti isporučena na aparatu. Prednost fizičkog bolusa je jasna: on stvarno mijenja uslove isporuke i zaista povećava dozu u površinskim slojevima. Njegovo ograničenje je u tome što tu fizičku promjenu treba pouzdano ponoviti u svakoj frakciji, što u regiji glave i vrata (ubuduće skraćeno H&N regiji) nije uvijek jednostavno [6].



Slika 4.9. Fizički bolus

(Izvor: Taghreed A. Al-sudani, et al, eXaSkin: A novel high-density bolus for 6MV X-rays radiotherapy, *Physica Medica*, Volume 80, 2020, Pages 42-46)

4.2. Virtuelni bolus

Za razliku od fizičkog bolusa, virtuelni bolus se ne postavlja na pacijenta tokom zračenja. On postoji u sistemu za RT planiranje terapije kao pomoćna struktura kojom se u optimizaciji prikazuje drugačiji odnos

između ciljnog volumena i površine tijela. Njegova osnovna svrha nije da fizički promijeni build-up pri isporuci, nego da utiče na način na koji TPS oblikuje fluens i raspodjelu doze tokom optimizacije. Drugim riječima, virtualni bolus je RT planerski instrument: njime se pokušava spriječiti da optimizacija zanemari ili nedovoljno tretira dio CTV-a koji leži uz kožu [4,12].

U praktičnoj implementaciji virtualni bolus se može definisati kao dodatni sloj tkivu slične gustine iznad spoljašnje konture pacijenta ili kao pomoćni optimizacioni volumen povezan sa površinskim dijelom cilja. Tokom optimizacije RT plan se ponaša kao da iznad kože postoji dodatni materijal, pa optimizator može lakše oblikovati intenzitet snopa prema površinskom dijelu ciljnog volumena. Takav pristup je naročito koristan kada se PTV proteže izvan konture tijela ili kada se CTV nalazi u uskoj površinskoj zoni u kojoj standardni optimizacioni zahtjevi ne daju dovoljno stabilnu pokrivenost. Virtualni bolus tada ne treba shvatiti kao materijal koji će biti realizovan, nego kao način da se optimizatoru privremeno predstavi problem koji je klinički važan.

Ovdje je važno napraviti preciznu razliku. Fizički bolus mijenja uslove interakcije snopa i materije pri samoj isporuci terapije. Virtualni bolus mijenja uslove računarskog problema tokom optimizacije. Ako se nakon optimizacije virtualni sloj ukloni i finalni proračun izvede na stvarnoj anatomiji pacijenta, doza koja se dobije predstavlja RT plan bez dodatnog materijala na pacijentu. Zbog toga virtualni bolus ne može sam po sebi garantovati povećanu površinsku dozu na isti način kao fizički bolus. Njegova vrijednost je u tome što može oblikovati fluenciju tako da površinski dio cilja bude bolje uzet u obzir, ali konačna procjena mora uvijek biti urađena na finalnom RT planu, bez RT planskog sloja koji ne postoji pri isporuci [4,12].

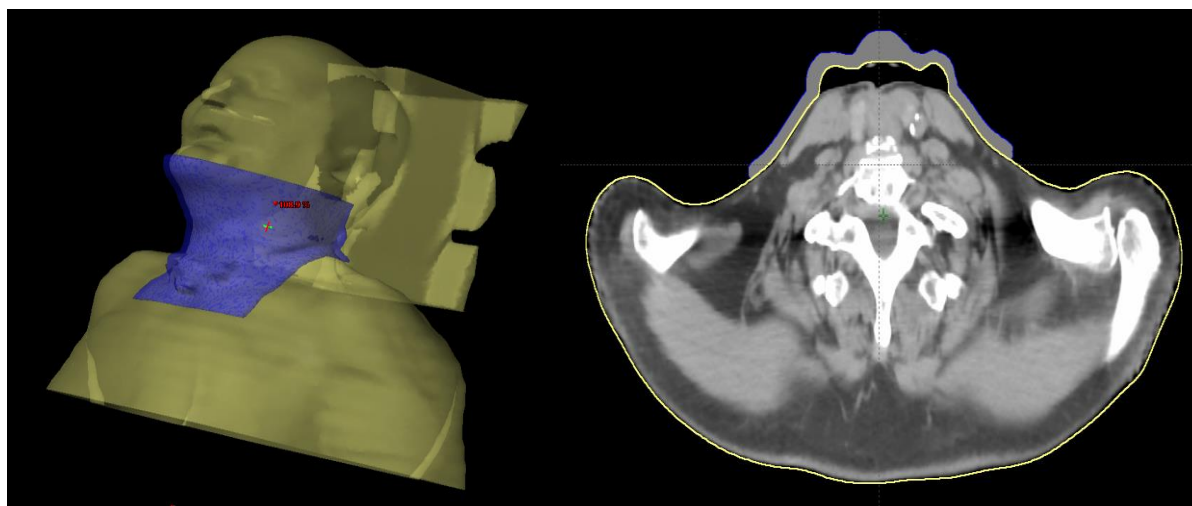
U kontekstu IMRT ili VMAT optimizacije, uticaj virtualnog bolusa najlakše je razumjeti kroz funkciju ciljeva i ograničenja. Optimizator traži raspodjelu intenziteta koja istovremeno zadovoljava zahtjeve za ciljni volumen i ograničenja za organe od rizika. Kada je dio cilja uz površinu, taj dio može biti nepovoljan za optimizaciju: nalazi se u regiji visokog gradijenta, blizu granice vazduh-tkivo i često uz PTV koji se geometrijski širi izvan tijela. Dodavanjem virtualnog bolusa sistemu se privremeno daje kontinuitet materijala iznad površine. Time se smanjuje mogućnost da optimizacija proizvede RT plan koji je prihvatljiv za dublje dijelove volumena, ali slabiji u površinskoj regiji. U tom smislu virtualni bolus djeluje posredno, preko fluencije, a ne neposredno preko fizičkog povećanja doze.

Prednost virtualnog bolusa je praktičnost. On ne zahtijeva dodatni materijal u tretmanskoj sobi, ne zavisi od nalijeganja na kožu i ne uvodi problem svakodnevnog pozicioniranja fizičkog sloja. Takođe omogućava da se tokom optimizacije ispita da li se pokrivenost površinskog CTV-a može poboljšati bez obaveznog povećanja doze na cijeloj površini kože. To je posebno zanimljivo kod tumora glave i vrata, gdje je prostor za kompromis mali: cilj može biti neposredno uz površinu, ali se u blizini nalaze parotidne žlijezde, mandibula, larinks, oralna šupljina, kičmena moždina ili drugi organi od rizika. Ako virtualni bolus pomogne da se fluencija bolje usmjeri prema klinički važnom dijelu cilja, moguće je dobiti povoljniji RT plan nego jednostavnim povećanjem težine ciljnog volumena.

Ipak, virtualni bolus ima i jasna ograničenja. Prvo, on ne smije prikriti činjenicu da se finalna doza mora računati na stvarnoj anatomiji. RT plan koji dobro izgleda dok je virtualni sloj prisutan u optimizaciji može izgubiti dio prednosti kada se proračun ponovi bez tog sloja. Drugo, poboljšanje CTV pokrivenosti može biti praćeno povećanjem maksimalne doze, pojavom vrućih tačaka ili većim opterećenjem organa od rizika. Treće, rezultat zavisi od načina na koji je virtualni bolus definisan: njegove debljine, gustoće, položaja, odnosa prema tijelu i toga da li se koristi samo u optimizaciji ili i u nekoj fazi međuproračuna. Zbog toga virtualni bolus nije automatizovano rješenje, nego RT planerska intervencija koja zahtijeva provjeru.

Za ovaj rad najvažnije je da virtualni bolus postavlja jasno dozimetrijsko pitanje: može li se površinski dio CTV-a učiniti vidljivijim za optimizaciju, a da se ne naruši osnovni odnos između ciljne doze, homogenosti i zaštite organa od rizika? Odgovor na to pitanje ne može se dati samo teorijski. Potrebno je uporediti RT planove sa i bez virtualnog bolusa, uz iste osnovne kliničke ciljeve i iste kriterijume evaluacije. Posebno treba pratiti parametre koji opisuju pokrivenost CTV-a, kao što su D95%, D98% i V95%, ali i parametre koji ukazuju na moguću cijenu takvog poboljšanja, uključujući D2%, maksimalnu dozu, homogenost i doze u organima od rizika. Tek takvo poređenje pokazuje da li virtualni bolus zaista doprinosi RT planu ili samo premješta problem iz jedne dozimetrijske regije u drugu.

U tom smislu, fizički i virtualni bolus ne treba suprotstavljati kao jednostavno bolje ili lošije rješenje. Fizički bolus je stvarna fizička modifikacija snopa i pacijentove površine; virtualni bolus je način da se optimizacija usmjeri prema površinskom dijelu cilja. Prvi je prikladan kada je potrebno sigurno povećati površinsku dozu pri isporuci. Drugi je prikladan kada je problem prije svega u RT planerskom predstavljanju cilja uz kožu i u načinu na koji optimizator tretira tu regiju. Upravo zbog toga se u ovom radu virtualni bolus ne posmatra kao zamjena za fizički bolus, nego kao poseban alat unutar procesa RT planiranja. Njegova opravdanost zavisi od toga da li poboljšava pokrivenost CTV-a uz kožu, uz prihvatljivu homogenost i bez klinički neprihvatljivog porasta doze u okolnim strukturama.



Slika 4.10. Virtualni bolus na konturi tijela (lijevo) i jednom transferzalnom presjeku (desno)

Tabela 4.1. Poređenje fizičkog i virtualnog bolusa

Aspekt	Fizički bolus	Virtualni bolus
Prisustvo pri isporuci	Postavlja se na pacijenta tokom zračenja.	Postoji u TPS-u, najčešće kao pomoćni sloj ili struktura tokom optimizacije.
Osnovni efekat	Stvarno pomjera build-up zonu prema površini i povećava površinsku dozu.	Mijenja uslove optimizacije i utiče na oblikovanje fluencije prema površinskom dijelu cilja.
Glavna prednost	Direktno mijenja fizičku isporuku doze u površinskim slojevima.	Ne zahtijeva dodatni materijal pri isporuci i može poboljšati RT planersko tretiranje CTV-a uz kožu.
Glavno ograničenje	Zavisi od nalijeganja, vazdušnih praznina, debljine i reproducibilnosti postavljanja.	Ne mijenja fizičke uslove isporuke i zahtijeva provjeru finalnog RT plana bez virtualnog sloja.
Ključna provjera	Da li je bolus geometrijski isti pri CT simulaciji, RT planiranju i svakoj frakciji.	Da li se poboljšanje CTV pokrivenosti zadržava u finalnom proračunu i ne povećava neprihvatljivo OAR doze.

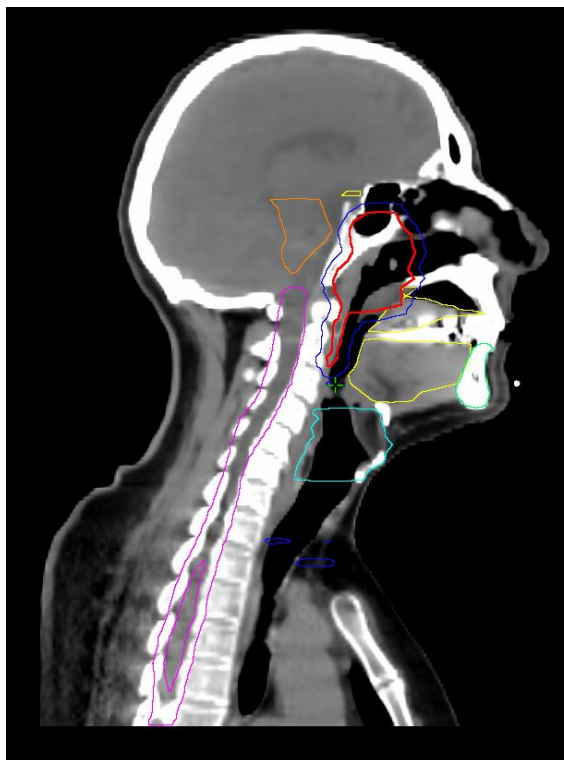
5. Klinički kontekst: karcinomi glave i vrata

Nakon razmatranja fizičkih i dozimetrijskih razloga zbog kojih površinski dio CTV-a može biti problematično područje RT plana, potrebno je taj problem smjestiti u konkretan klinički okvir. Regija glave i vrata predstavlja jednu od najzahtjevnijih oblasti u transkutanoj radioterapiji. Razlog nije samo u tome što su tumori ove regije biološki i anatomski raznovrsni, nego i u tome što se u malom prostoru nalaze ciljni volumeni, limfni putevi, koža, sluznice i veliki broj organa od rizika. Zbog toga se u RT planiranju terapije karcinoma glave i vrata rijetko radi o jednostavnom odnosu između tumora i okolnog zdravog tkiva. Češće se radi o neprekidnom odmjerkavanju između lokalne kontrole bolesti i očuvanja funkcija koje su za pacijenta svakodnevno veoma važne: gutanja, govora, disanja, salivacije, ukusa, sluha i vida [9,13].

Karcinomi glave i vrata obuhvataju više različitih lokalizacija: usnu i oralnu duplju, orofarinks, hipofarinks, larinks, nazofarinks, laringofarinks, nosnu šupljinu, paranazalne sinuse, pljuvačne žlijezde i kožne ili potkožne tumore ove regije. Svaka od ovih lokalizacija ima drugačiji odnos prema površini tijela, limfnim nivoima i kritičnim strukturama. Kod tumora usne, kože lica, aurikule, skalpa, parotidne regije ili površinskih limfnih metastaza problem površinske doze može biti očigledan. Međutim, ni kod dubljih primarnih tumora on ne nestaje potpuno, jer se CTV često širi duž sluznica, postoperativnih ležišta, ožiljaka, limfnih nivoa vrata ili područja koja mogu biti neposredno ispod kože. Zbog toga površinski CTV u ovoj regiji ne treba razumjeti samo kao rijedak izuzetak, nego kao situaciju koja se realno javlja u svakodnevnom RT planiranju [4,9].

Anatomska složenost regije glave i vrata naročito se vidi u odnosu između ciljnog volumena i organa od rizika. Kičmena moždina i moždano stablo predstavljaju strukture kod kojih se mora izbjegavati visoka doza zbog mogućih teških neuroloških posljedica. Parotidne i submandibularne žlijezde važne su za salivaciju i kvalitet života, dok oralna duplja, jezik, ždrijelni konstriktori i larinks neposredno učestvuju u žvakanju, gutanju i govoru. Mandibula, kohlee, optički živci, hijazma i štitna žlijezda mogu također biti relevantni, zavisno od lokalizacije bolesti. Konsenzusne smjernice za konturisanje organa od rizika i limfnih nivoa nastale su upravo zato što u H&N radioterapiji mala razlika u konturi ili prioritetu može imati značajne dozimetrijske i kliničke posljedice [9,13].

Razvoj IMRT i VMAT tehnika omogućio je znatno bolju konformnost doze u ovoj regiji. Umjesto jednostavnog oblikovanja nekoliko polja, savremeno RT planiranje koristi modulaciju intenziteta i složen raspored uglova kako bi se ciljni volumeni pokrili, a organi od rizika što više pošteđeni. Klinički značaj takvog pristupa dobro se vidi na primjeru parotidnih žlijezda: parotid-sparing IMRT je u randomizovanoj PARSPORT studiji smanjio učestalost klinički značajne kserostomije u poređenju sa konvencionalnom radioterapijom [14]. QUANTEC analiza dodatno naglašava vezu između doze u pljuvačnim žlijezdama i poremećaja salivacije, što je u praksi jedan od najvažnijih razloga za pažljivo ograničavanje doze u ovim strukturama [15].



Slika 5.11. Jedan sagitalni presjek CT snimka pacijenta sa karcinomom nazofranksa (CTV je prikazan crvenom, PTV plavom, kičmena moždina ljubičastom, larinks tirkiznom, usna šupljina i hijazma žutom, mandibula zelenom i mždano stablo narandžastom bojom)

Ipak, veća konformnost ne znači da je RT planerski problem riješen samim izborom tehnike. Naprotiv, što je RT plan precizniji, to postaje važnije da su klinički ciljevi, konture, margine i fizički uslovi isporuke pravilno definisani. Kod karcinoma glave i vrata pacijent se obično imobilizuje termoplastičnom maskom, ali položaj vrata, mandibule i ramena, gubitak tjelesne mase, regresija tumora ili edem tokom terapije mogu mijenjati odnos između površine tijela i ciljnog volumena. Ako se CTV nalazi uz kožu, i mali pomaci mogu promijeniti stvarnu pokrivenost površinskog dijela, posebno u području u kojem build-up efekat i proračun površinske doze imaju veći značaj nego u dubljem tkivu [4,5,6].



Slika 5.12. Tipična imobilizacija pacijenta sa H&N karcinomom
(izvor: <https://www.klarity-medical.com/en/details/891>)

Potreba za adekvatnom površinskom dozom u H&N regiji zato ima dvostruko značenje. Sa jedne strane, ako je koža, sluznica, postoperativni ožiljak ili površinsko potkožno tkivo dio klinički relevantnog volumena, taj dio CTV-a ne smije biti sistematski podzračen samo zato što se nalazi u fizički nepovoljnoj build-up regiji. Sa druge strane, povećanje površinske doze nije neutralan postupak. Ono može povećati akutni dermatitis,

mukozitis, bol, otežano gutanje i potrebu za dodatnom suportivnom terapijom. Za strukture gutanja, više studija je pokazalo povezanost između doze u ždrijelnim konstriktorima, larinksu i srodnim strukturama sa disfagijom i aspiracijom nakon hemioradioterapije (odnosno konkurentne, konkomitantne terapije) [16,17]. Drugim riječima, površinska pokrivenost cilja mora se posmatrati zajedno sa funkcionalnim ishodom, a ne kao izolovan broj na DVH-u.

U tom smislu regija glave i vrata predstavlja prirodan klinički okvir za ispitivanje virtuelnog bolusa. Ovdje se jasno susreću tri problema koja su u prethodnim poglavljima razmatrana odvojeno: fizičko ponašanje megavoltažnog fotonskog snopa u površinskoj regiji, definicija CTV-a i PTV-a uz spoljašnju konturu, te praktična uloga bolusa u oblikovanju površinske doze. Kada se CTV pruža do kože, standardna optimizacija može dati RT plan koji je formalno prihvatljiv u većem dijelu volumena, ali nedovoljno pažljiv prema površinskom segmentu. Ako se, nasuprot tome, problem rješava pregrubo, mogu se pogoršati homogenost, doza u organima od rizika i podnošljivost terapije. Upravo između ova dva ograničenja nalazi se prostor u kojem virtuelni bolus može imati RT planersku vrijednost: ne kao zamjena za kliničku procjenu, nego kao način da se površinski dio CTV-a učini vidljivijim i značajnijim tokom optimizacije RT plana.

Tabela 5.1. Kliničko-dozimetrijske specifičnosti regije glave i vrata

Specifičnost H&N regije	Dozimetrijski značaj	Veza sa površinskim CTV-om
Složena spoljašnja kontura	Snop često ulazi kroz zakrivljene i nepravilne površine.	Površinska pokrivenost zavisi od konture, ugla upada i build-up regije.
Veliki broj organa od rizika	Poboljšanje pokrivenosti cilja može povećati dozu u kritičnim strukturama.	Površinska doza se mora povećavati kontrolisano, uz pregled OAR-a.
Sluznice, koža i potkožno tkivo kao dio cilja	Klinički cilj može biti neposredno na površini ili ispod nje.	Standardni skin-sparing efekat može postati ograničenje RT plana.
Imobilizaciona maska i promjene anatomije	Položaj i kontura se mogu mijenjati tokom terapije.	Naleganje, vazdušni razmaci i promjena konture mogu uticati na stvarnu dozu.
IMRT/VMAT modulacija	Omogućava visoku konformnost, ali zavisi od ispravne optimizacije.	Virtuelni bolus može pomoći da optimizacija bolje uvaži površinski dio cilja.

6. RT planiranje i optimizacija terapije

U prethodnim poglavljima problem površinskog CTV-a razmatran je kroz tri međusobno povezana nivoa: fizičko ponašanje megavoltažnog fotonskog snopa, dozimetrijsko značenje ciljnog volumena i mogućnost da se pomoću bolusa promijene uslovi u površinskim slojevima. Sljedeći korak je da se isti problem smjesti u proces RT planiranja terapije. Tek u RT planiranju postaje jasno da pokrivenost CTV-a uz kožu nije izdvojena fizička pojava, nego rezultat načina na koji sistem za RT planiranje terapije prevodi kliničke zahtjeve u optimizacioni problem. Kod karcinoma glave i vrata to prevođenje je naročito osjetljivo, jer se visoka doza mora oblikovati oko nepravilnih ciljnih volumena, a istovremeno ograničiti prema organima od rizika koji se nalaze neposredno uz cilj.

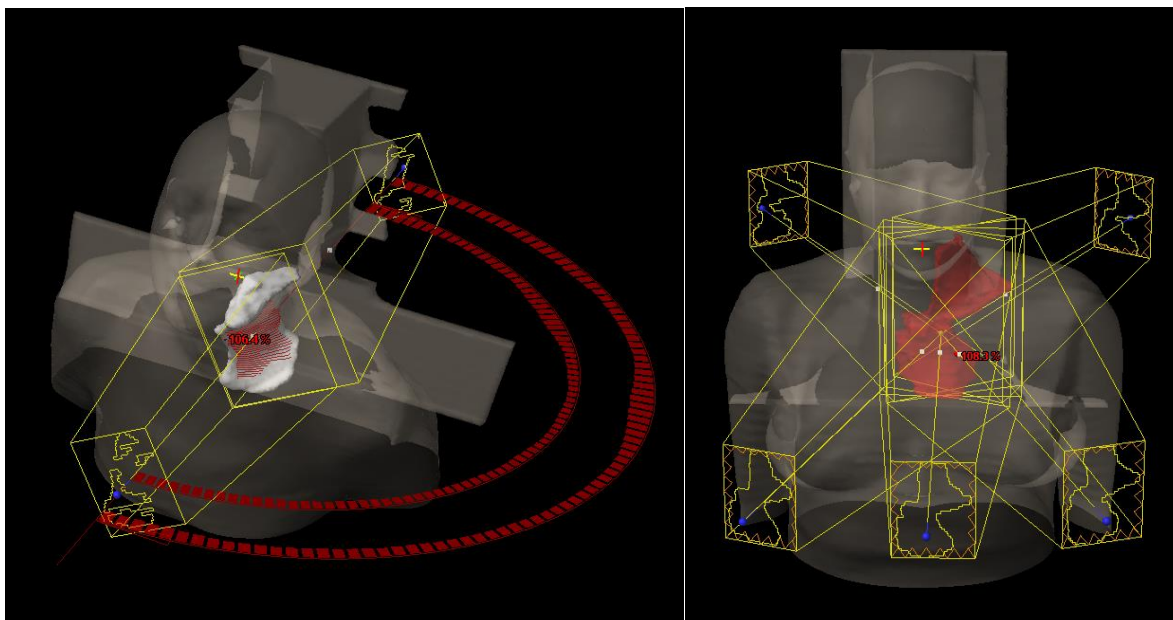
Savremeno RT planiranje u ovoj regiji uglavnom se oslanja na inverzno RT planiranje i modulaciju intenziteta snopa. Za razliku od klasičnog RT planiranja, u kojem se najprije biraju polja, a zatim procjenjuje dobijena raspodjela doze, kod IMRT-a i VMAT-a polazi se od željene raspodjele doze i od skupa ograničenja za ciljne volumene i organe od rizika. Sistem zatim, kroz iterativnu optimizaciju, traži raspodjelu intenziteta koja najbolje zadovoljava zadate uslove [4,18]. Takav pristup je snažan upravo zato što može oblikovati dozu oko složenih anatomskih struktura. Ipak, njegova slabost je u tome što rezultat snažno zavisi od toga kako su definisani ciljevi optimizacije, njihove relativne težine, pomoćne strukture i prioriteta između pokrivenosti ciljnog volumena i poštete tkiva.

6.1. IMRT/VMAT RT planiranje kod H&N tumora

IMRT RT planiranje kod tumora glave i vrata počiva na podjeli snopa na veliki broj manjih elemenata, odnosno *beamleta*, čiji se intenzitet može pojedinačno mijenjati. U kliničkoj isporuci ta modulacija se ostvaruje pomoću *multileaf* kolimatora, najčešće kroz *step-and-shoot* ili dinamičku *sliding-window* tehniku. Za RT planera je važnije ono što se događa prije isporuke: sistem za RT planiranje raspoređuje intenzitete tako da se postigne prihvatljiva doza u PTV-u ili drugim optimizacionim volumenima, uz ograničenje doze za kičmenu moždinu, moždano stablo, parotidne žlijezde, usnu duplju, larinks, mandibulu i druge strukture koje su klinički relevantne za regiju glave i vrata [4,6].

Ova tehnika je posebno pogodna za glavu i vrat zato što su ciljni volumeni često konkavni, izduženi i prostorno povezani sa limfnim nivoima. U istom RT planu mogu postojati različiti nivoi doze, na primjer veća doza za primarni tumor i pozitivne limfne čvorove, a niža doza za elektivna limfna područja. Takav pristup se često ostvaruje kroz simultani integrisani boost (SIB), gdje se različiti ciljni volumeni liječe različitim dozama po frakciji u okviru istog RT plana. Time se RT plan pojednostavljuje u odnosu na više odvojenih faza, ali se od optimizacije traži da istovremeno zadovolji više ciljnih i zaštitnih uslova. U takvim RT planovima DVH parametri daju nužnu numeričku provjeru, ali ne mogu zamijeniti pregled izodoznih linija u presjecima pacijenta, naročito u blizini kože i složenih anatomskih granica [4].

VMAT predstavlja nastavak iste logike modulacije, ali se doza isporučuje tokom djelimične ili potpune rotacije gantrija. Tokom luka istovremeno se mijenjaju položaji listića višedelarnog terciarnog kolimatora (MLC, engl. *multileaf collimator*), koji oblikuju polje zračenja, zatim brzina rotacije gantrija i dozni protok, što omogućava postizanje visoko konformne raspodjele doze uz kraće vrijeme isporuke u odnosu na neke oblike statičkog IMRT-a. Razne RT planerske studije su pokazale da VMAT kod bolesnika sa tumorima glave i vrata može postići RT planove uporedive sa konvencionalnim IMRT-om, često uz kraće vrijeme tretmana i manji broj monitorskih jedinica [19-21]. To, međutim, ne znači da je VMAT automatski bolji u svakom pojedinačnom slučaju. Prednost zavisi od anatomije pacijenta, broja lukova, ograničenja za organe od rizika, dozvoljene modulacije i iskustva RT planera.



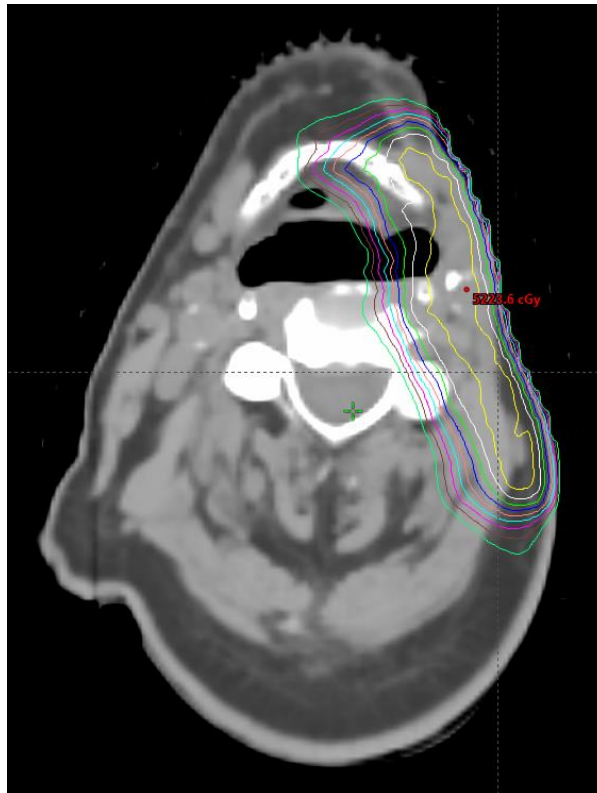
Slika 6.13. Primjer VMAT (lijevo) i IMRT (desno) tehnike

RT planiranje H&N tumora zato je u praksi stalno balansiranje. Povećanje pokrivenosti ciljnog volumena može povećati dozu u bliskim organima od rizika; strože ograničenje za parotide može pogoršati konformnost ili povećati dozu u drugim strukturama; agresivna modulacija može poboljšati DVH, ali učiniti RT plan osjetljivijim na geometrijske nesigurnosti, promjene konture pacijenta ili greške pozicioniranja. Kod površinskog CTV-a taj balans postaje još složeniji, jer se optimizacija odvija u regiji u kojoj je proračun doze osjetljiv na spoljašnju konturu, build-up efekat i odnos između PTV-a i stvarne anatomije. Drugim riječima, problem nije samo da se izabere IMRT ili VMAT, nego da se optimizacija usmjeri tako da klinički važan površinski dio volumena ne ostane sistematski slabije tretiran.

Upravo zbog ove složenosti, RT planiranje ne završava u trenutku kada optimizator pronade rješenje. RT plan se mora provjeriti kroz više slojeva: pokrivenost CTV-a i PTV-a, blizu-minimalne i blizu-maksimalne doze, homogenost, konformnost, opterećenje organa od rizika, raspored vrućih i hladnih tačaka, kao i isporučivost RT plana. ICRU Report 83 naglašava potrebu za standardizovanim izvještavanjem doze kod IMRT-a, dok preporuke AAPM-a za RT planiranje i kontrolu kvaliteta podsjećaju da računski optimalan RT plan mora ostati fizički isporučiv i dozimetrijski provjerljiv [4,12,22]. To je posebno važno za RT planove visoke modulacije, kakvi se često javljaju u regiji glave i vrata.

Tabela 6.1. Poređenje IMRT i VMAT pristupa u RT planiranju tumora glave i vrata

Aspekt	IMRT	VMAT	Značaj za H&N RT planiranje
Način isporuke	Više statičkih polja sa modulisanom fluencijom.	Kontinuirana rotacija gantrija uz promjenu MLC položaja, doznog protoka i brzine rotacije.	Obje tehnike omogućavaju konformno oblikovanje doze oko složenih ciljnih volumena.
Optimizaciona logika	Inverzno RT planiranje raspodjele intenziteta po poljima.	Inverzno RT planiranje intenziteta i aperturi tokom luka.	Rezultat zavisi od prioriteta cilja, OAR ograničenja i dopuštene modulacije.
Vrijeme isporuke	Može biti duže, zavisno od broja polja i tehnike.	Često kraće zbog isporuke tokom jednog ili više lukova.	Kraće vrijeme može smanjiti mogućnost intrafrakcionih pomjeranja pacijenta.
RT planerski rizik	Veća zavisnost od izbora broja i uglova polja.	Veća povezanost modulacije sa mehaničkim ograničenjima luka.	Kod površinskog CTV-a obje tehnike zahtijevaju pažljivu provjeru izodoza i DVH-a.



Slika 6.14. Prkaz izodoznih linija na jednom transferzalnom presjeku pacijenta

6.2. Uticaj virtuelnog bolusa na optimizaciju i fluenciju

Virtuelni bolus ulazi u ovaj proces kao specifičan RT planerski alat. Za razliku od fizičkog bolusa, on ne mijenja stvarne uslove isporuke zračenja, nego mijenja način na koji sistem za RT planiranje tokom optimizacije vidi površinsku regiju. To je važno naglasiti jer se upravo tu najčešće javlja nesporazum: virtuelni bolus ne uklanja build-up efekat u pacijentu i ne stvara dodatni sloj tkiva tokom tretmana. Njegova uloga je da tokom optimizacije spriječi da površinski dio ciljnog volumena bude tretiran kao nepovoljna ili nedovoljno ostvariva granica RT plana. On se, praktično, koristi da optimizatoru pokaže da je i područje neposredno uz konturu tijela dozimetrijski važno.

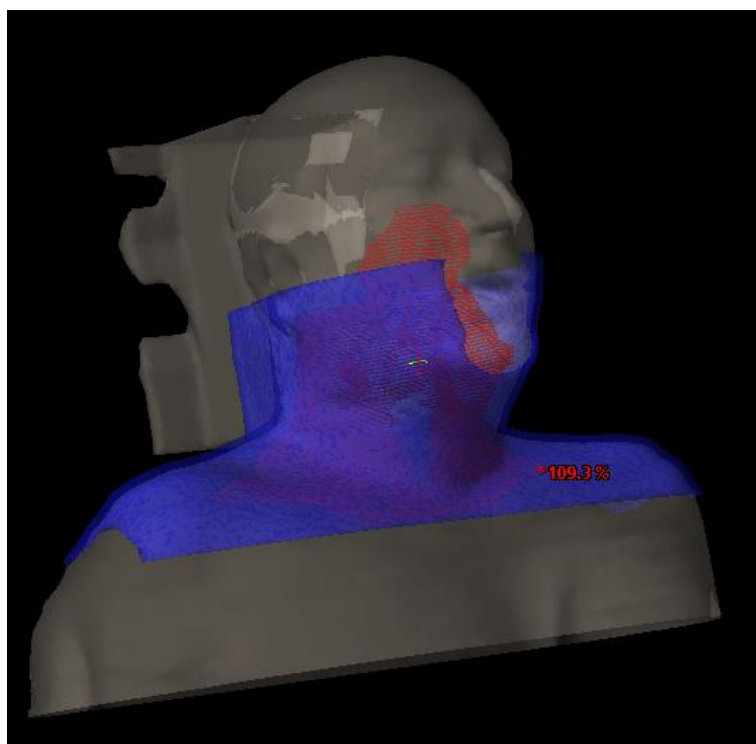
U tehničkom smislu, virtuelni bolus se može definisati kao pomoćni volumen ili sloj tkivu slične gustine iznad spoljašnje konture pacijenta. Tokom optimizacije RT plan se tada računa kao da iznad kože postoji dodatni materijal. Time se za optimizator ublažava nagli prelaz između tkiva i vazduha, a površinski dio CTV-a dobija povoljnije uslove za oblikovanje intenziteta. U zavisnosti od TPS-a i lokalnog postupka, virtuelni bolus može biti korišten samo u optimizacionoj fazi, dok se finalni proračun doze izvodi na stvarnoj anatomiji pacijenta, bez tog virtuelnog sloja. Upravo taj završni proračun je presudan, jer pokazuje šta RT plan stvarno isporučuje pacijentu, a ne šta je optimizator pretpostavljao tokom traženja rješenja [12].

Uticaj virtuelnog bolusa na fluenciju može se opisati jednostavno: on mijenja zahtjeve koje optimizator mora zadovoljiti u području blizu kože. Bez dodatnog usmjeravanja, sistem može preferirati rješenje u kojem je dublji dio cilja dobro pokriven, dok površinski dio ostaje relativno hladniji, naročito ako bi njegovo pokrivanje zahtijevalo veću modulaciju ili porast doze u bliskim organima od rizika. Sa virtuelnim bolusom, optimizacija dobija drugačiji prostor za rješenje. MLC otvori i raspodjela intenziteta mogu se oblikovati tako da više doprinose površinskom dijelu CTV-a, a da se taj zahtjev ne pokušava naknadno popravljati grubim povećanjem težine cijelog ciljnog volumena.

Ipak, virtualni bolus ne treba predstavljati kao automatsko poboljšanje RT plana. Njegova primjena može promijeniti raspodjelu intenziteta na način koji poboljšava pokrivenost i robusnost CTV-a uz kožu, ali istovremeno može povećati površinsku dozu, lokalne vruće tačke, heterogenost ili opterećenje susjednih struktura. Zbog toga se efekat virtuelnog bolusa mora vrednovati istim kriterijumima kao i svaki drugi RT planerski zahvat: poređenjem DVH parametara, pregledom izodoznih linija, analizom hladnih i vrućih područja, te provjerom da li je dobitak u CTV pokrivenosti postignut uz prihvatljivu cijenu za PTV, kožu i organe od rizika. U tom smislu, virtualni bolus nije zamjena za RT planersko rasuđivanje, nego način da se jedno poznato ograničenje uvede u optimizaciju prije nego što postane problem u finalnom RT planu.

Za ovaj rad je posebno važna razlika između optimizacionog i finalnog značenja virtuelnog bolusa. Ako se koristi samo tokom optimizacije, virtualni bolus djeluje kao pomoćna konstrukcija, slično drugim RT planerskim strukturama koje služe da se kontroliše gradijent doze, zaštite organi od rizika ili usmjeri raspodjela intenziteta. Međutim, njegov efekat se ne smije zaključivati iz same činjenice da je struktura dodata u TPS. Potrebno je uporediti RT planove sa i bez virtuelnog bolusa pod istim uslovima: ista kontura, isti ciljni volumeni, ista ograničenja za organe od rizika, ista tehnika, ista energija i isti način normalizacije. Tek tada se može procijeniti da li je virtualni bolus stvarno doprinio boljoj pokrivenosti površinskog CTV-a ili je samo promijenio raspodjelu kompromisa u RT planu.

Ovakav pristup prirodno povezuje prethodna poglavlja sa metodologijom rada. Build-up efekat objašnjava zašto je površina problematična; definicija CTV-a objašnjava zašto se taj problem ne može ignorisati; bolus pokazuje fizički način da se površinska doza poveća; a virtualni bolus uvodi mogućnost da se problem riješi, ili barem ublaži, kroz samu optimizaciju RT plana. RT planiranje i optimizacija terapije zato nisu samo tehnička faza između konturisanja i isporuke. U ovom radu upravo su mjesto gdje se fizičko ograničenje fotonskog snopa susreće sa kliničkim zahtjevom da CTV, uključujući njegov površinski dio, bude pokriven na dozimetrijski prihvatljiv način.



Slika 6.15. Virtualni bolus

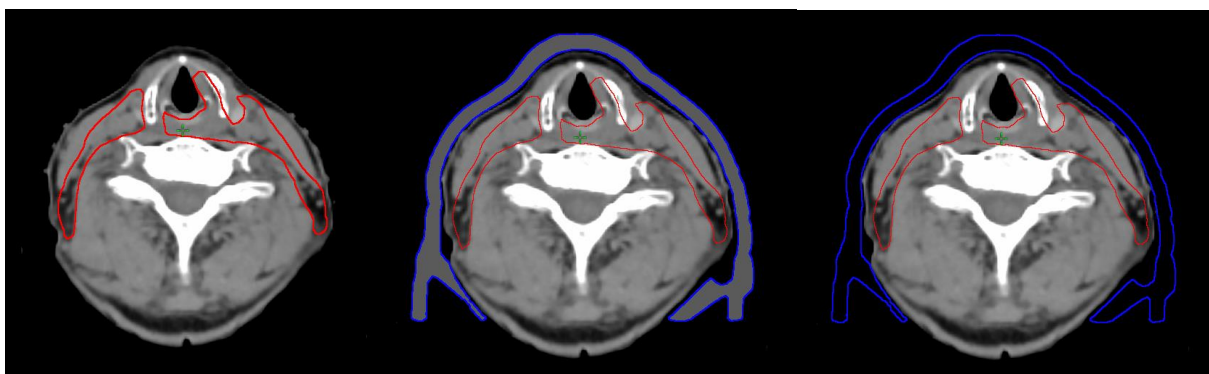
7. Materijali i metodologija

U ranijim poglavljima pokazano je da se površinski CTV nalazi na granici između kliničke namjere i fizičkog ponašanja megavoltažnog fotonskog snopa. U ovom poglavlju opisuje se način na koji je taj problem analiziran na stvarnim RT planovima pacijenata liječenih u regiji glave i vrata. Osnovna ideja nije bila da se porede potpuno različite tehnike radioterapije, nego da se na istom pacijentu i pri istoj osnovnoj RT planerskoj geometriji ispita kako uvođenje virtuelnog bolusa mijenja pokrivenost ciljnog volumena i ponašanje RT plana u uslovima geometrijskih nesigurnosti.

Analiza je sprovedena retrospektivno, na grupi prethodno RT planiranih pacijenata. Za svakog pacijenta korišten je jedan RT plan sa propisanom dozom od 50 Gy u 25 frakcija, dakle po 2 Gy po frakciji. Ovakav izbor omogućio je da se svi RT planovi posmatraju unutar iste dozne skale, što pojednostavljuje poređenje parametara pokrivenosti. Za svaki zaseban slučaj formirane su tri RT planerske varijante:

1. RT plan bez virtuelnog bolusa,
2. RT plan sa virtuelnim bolusom gustine 0 HU i
3. RT plan sa virtuelnim bolusom gustine -491 HU.

Na taj način je za svakog pacijenta dobijen upareni skup podataka, što je važno i za dozimetrijsku interpretaciju i za kasniju statističku obradu. Standardizovani pojmovi ciljnog volumena, izvještavanja doze i DVH analize korišteni su u skladu sa ICRU preporukama, posebno u dijelu koji se odnosi na opis CTV-a i procjenu pokrivenosti cilja [2-4].



Slika 7.16. Transferzalni presjek pacijenta bez bolusa (lijevo), sa bolusom od 0 HU (sredina) i -491 HU (desno)

7.1. Izbor pacijenata i RT planova

U istraživanje je uključeno ukupno 20 pacijenata sa tumorskim lokalizacijama u regiji glave i vrata. Uzorak je formiran tako da obuhvati više anatomske i kliničke situacije u kojima se ciljni volumen može nalaziti blizu spoljašnje konture tijela ili može pratiti nepravilne površine vrata, ždrijela i sluzničnih prostora. Pacijenti su podijeljeni u pet grupa po lokalizaciji: vratna regija, nazofarinks, hipofarinks, larinks i orofarinks. Iz svake grupe odabrana su po četiri pacijenta. Ovakva raspodjela ne predstavlja epidemiološki presjek svih karcinoma glave i vrata, nego svjesno izabran metodološki uzorak koji omogućava da se isti RT planerski postupak ispita u različitim geometrijskim uslovima.

Za svakog pacijenta analiziran je jedan klinički RT plan. RT plan bez virtuelnog bolusa predstavljao je postojeći klinički RT plan, pri čemu su RT planovi koji su prvobitno bili izrađeni u starijoj verziji sistema za RT planiranje po potrebi preračunati u Eclipse 18.1. Time je izbjegnuto da razlike između RT planova potiču od različitih verzija algoritma ili načina proračuna doze. Svi RT planovi su računati algoritmom Acuros i energijom fotonskog snopa od 6 MV. Acuros je napredni algoritam u radioterapiji koji direktnim rješavanjem Boltzmanove

jednačine transporta čestica omogućava izuzetno precizan i brz proračun doze zračenja kroz različita tkiva. Izbor Acuros algoritma je metodološki značajan jer se radi o naprednijem pristupu proračunu transporta zračenja u odnosu na jednostavnije modelne algoritme, naročito u područjima heterogenosti i u blizini granica različitih materijala [23,24].

Svi RT planovi izvedeni su VMAT tehnikom sa dva puna luka. Time je obezbijeđeno da osnovna tehnika isporuke bude ista kod svih pacijenata i svih RT planerskih varijanti. Kod tumora glave i vrata VMAT je praktičan izbor jer omogućava visok stepen konformnosti oko složenih ciljnih volumena, uz istovremenu mogućnost poštede brojnih organa od rizika. U ovom radu, međutim, VMAT se ne posmatra kao predmet poređenja sam po sebi, nego kao stabilna RT planerska osnova na kojoj se ispituje efekat virtuelnog bolusa. Organi od rizika su u svakom RT planu tretirani prema kliničkom principu maksimalne moguće poštede uz očuvanje prihvatljive pokrivenosti ciljnog volumena.

Tabela 7.1. Struktura analiziranog uzorka

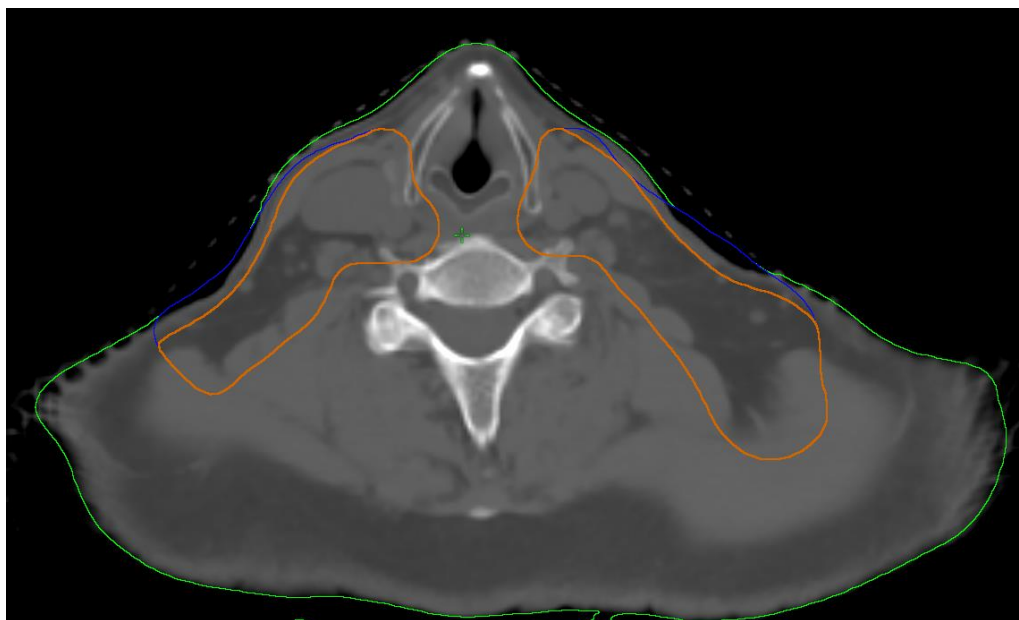
Regija/lokalizacija	Broj pacijenata	Metodološki značaj za analizu
Neck / vratna regija	4	Nepravilna površinska kontura i čest odnos ciljnog volumena prema koži.
Nazofarinks	4	Duboki i složeni ciljni volumeni uz blizinu kritičnih struktura baze lobanje.
Hipofarinks	4	Cilj u blizini aerodigestivnih struktura, sluznica i promjenljive geometrije vrata.
Larinks	4	Površinski i subpovršinski odnosi cilja, često uz izraženu zakrivljenost konture.
Orofarinks	4	Složeni odnosi prema sluznicama, limfnim nivoima i organima od rizika.
Ukupno	20	Upareno poređenje tri RT planerske varijante kod svakog pacijenta.

7.2. Definisanje RT planova (sa i bez virtuelnog bolusa)

Za svakog pacijenta analizirane su tri RT planerske varijante. Prva varijanta bio je RT plan bez virtuelnog bolusa. To je bio klinički postojeći RT plan, odnosno RT plan koji je, kada je bilo potrebno, preračunat u istom sistemu za RT planiranje kako bi se obezbijedila tehnička uporedivost. Druga i treća varijanta bile su RT planovi sa virtuelnim bolusom debljine 5 mm. U jednoj varijanti virtuelni bolus je imao vrijednost 0 HU, što približno odgovara vodi, odnosno tkivu sličnom materijalu u CT kalibraciji. U drugoj varijanti bolus je imao vrijednost -491 HU, čime je elektronska gustina u korištenom modelu približno smanjena na polovinu u odnosu na vodu. Uvođenje ove dvije gustine omogućava da se ispita da li se efekat virtuelnog bolusa ponaša samo kao geometrijsko proširenje tijela ili zavisi i od načina na koji je gustina dodatog sloja predstavljena u TPS-u.

Virtuelni bolusi dodavani su na posebno konstruisanu BODY strukturu. Ta struktura nije bila samo standardna spoljašnja kontura pacijenta, nego je napravljena tako da uključuje originalni PTV i u onim dijelovima u kojima bi se on, zbog blizine površine, mogao naći izvan standardnog BODY-ja. Ovakav postupak je važan jer sistem za RT planiranje mora imati definisanu materijalnu sredinu u području koje optimizator pokušava dozno pokriti. Ako se dio PTV-a nalazi izvan tijela, optimizator može dobiti geometrijski zahtjev koji nije jednostavno povezan sa fizičkom sredinom kroz koju se doza računa. Prošireni BODY i virtuelni bolus zato su korišteni kao RT planerski način da se površinski dio cilja učini vidljivijim i stabilnijim tokom optimizacije.

Normalizacija svih RT planova, nezavisno od primjene virtuelnog bolusa, vršena je prema evaluacionom PTV-u, definisanom uvlačenjem originalnog PTV-a za 4 mm u odnosu na BODY strukturu. Na taj način izbjegnuto je da na normalizaciju dominantno utiče dio ciljnog volumena koji se nalazi u neposrednoj površinskoj zoni, gdje proračun doze i optimizacija mogu biti osjetljiviji na granicu vazduh–tkivo. Primjena jedinstvenog kriterijuma normalizacije omogućila je dosljednije poređenje planova bez virtuelnog bolusa i planova sa virtuelnim bolusom. Originalni PTV korišćen je pri definisanju planerske geometrije i optimizaciji planova sa virtuelnim bolusom, ali ne i kao struktura prema kojoj je vršena normalizacija.

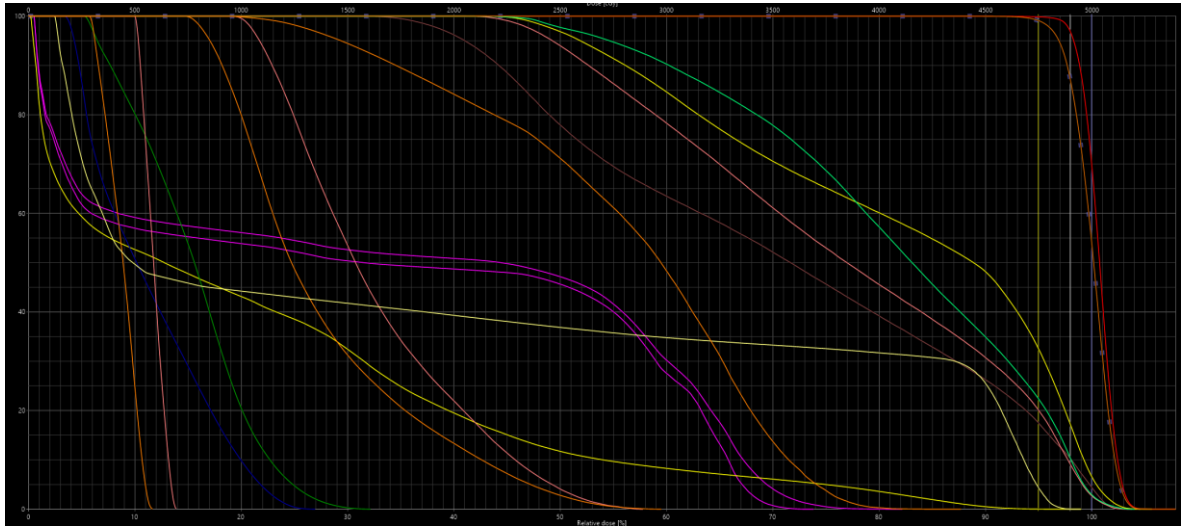


Slika 7.17. Prikaz modifikovane strukture Body (zelena), originalnog PTV-a (plava) i evaluacionog PTV-a (narandžasta)

Virtuelni bolus nije postavljan preko cijele površine pacijenta, nego u oblastima u kojima CTV izlazi na površinu tijela ili se nalazi neposredno uz nju. Time je zadržana veza između intervencije i kliničkog problema: cilj nije bio da se globalno promijeni raspodjela doze u cijeloj regiji glave i vrata, već da se utiče na dio RT plana u kojem standardna optimizacija može imati poteškoće zbog build-up efekta i položaja CTV-a. Za svaku od bolus varijanti RT plan je optimizovan i računat na način koji omogućava poređenje sa RT planom bez bolusa, uz stalnu kontrolu da poboljšanje pokrivenosti CTV-a ne bude postignuto po cijenu neprihvatljivog povećanja doze u organima od rizika.

7.3. Dozimetrijska analiza

Dozimetrijska analiza bila je usmjerena prvenstveno na pokrivenost CTV-a. Iako se u kliničkom RT planiranju rutinski procjenjuju i PTV, organi od rizika, homogenost i konformnost, centralni cilj ovog rada bio je da se ispita da li virtuelni bolus poboljšava pokrivenost klinički definisanog volumena koji se nalazi uz površinu tijela. Zbog toga je kao glavni parametar izabran V98% za CTV, odnosno procenat volumena CTV-a koji prima najmanje 98% propisane doze. Pošto je propisana doza u svim analiziranim RT planovima bila 50 Gy, prag od 98% odgovara dozi od 49 Gy. Ovaj parametar je praktičan jer neposredno pokazuje koliki dio CTV-a ostaje pokriven dozom bliskom propisanoj, a istovremeno je osjetljiv na hladne zone koje se mogu pojaviti u površinskom dijelu cilja.

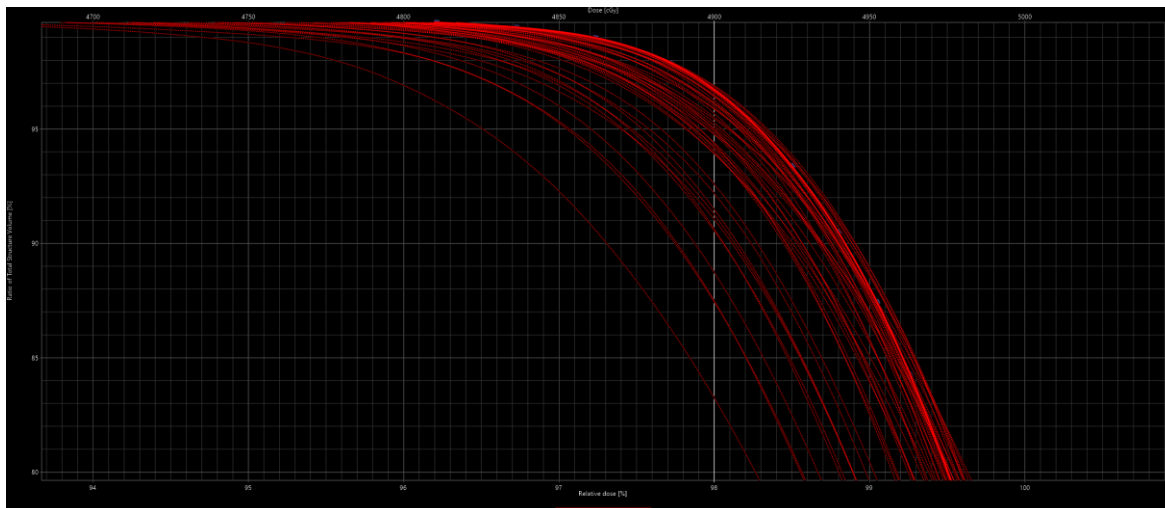


Slika 7.18. Prkaz DVH-a sa krivama ciljnih volumena i organa od rizika. Žuta vertikalna predstavlja 95%, bijela 98% ljubičasta 100% propisane doze

Za svaki RT plan analizirana je nominalna raspodjela doze i skup scenarija sa geometrijskim pomacima. Nominalni scenario predstavlja osnovni RT plan bez dodatne perturbacije. Scenariji pomaka korišteni su radi procjene robusnosti RT plana, odnosno stabilnosti pokrivenosti CTV-a u uslovima mogućih grešaka pozicioniranja. U kliničkoj stvarnosti pacijent se nikada ne postavlja apsolutno identično u svakoj frakciji. Iako su imobilizacija i slikovno vođenje posebno važni u regiji glave i vrata, preostale translacione nesigurnosti ostaju dio realne isporuke terapije. Upravo zbog toga procjena RT plana samo u nominalnoj geometriji može dati nepotpunu sliku, naročito kada se cilj nalazi uz površinu, u području strmog gradijenta doze [10].

Analiza robusnosti obuhvatila je pomake po tri glavne translacione ose i dijagonalne kombinacije pomaka. Po glavnim osama analizirani su pomaci od ± 1 mm, ± 2 mm i ± 5 mm. Pored toga, za pomak od 3 mm analizirane su sve kombinacije po glavnim osama i dijagonalama, odnosno skup translacija u kojem svaka osa može imati vrijednost -3 mm, 0 mm ili +3 mm, uz isključenje nominalnog položaja. Time se dobija 26 scenarija za nivo od 3 mm. Kada se njima dodaju pomaci od ± 1 , ± 2 i ± 5 mm po pojedinačnim osama, dobija se ukupno 44 perturbovana scenarija. Zajedno sa nominalnim scenarijem, za svaku RT planersku varijantu posmatrano je 45 scenarija. Takav raspored scenarija omogućava da se odvojeno posmatraju mali jednoosni pomaci, veći jednoosni pomaci i složeniji dijagonalni pomaci koji mogu biti nepovoljniji za površinski CTV.

Za svaki scenario uziman je V98% CTV-a. Pored apsolutne vrijednosti ovog parametra, od posebnog značaja bila je razlika u odnosu na nominalni scenario iste RT planerske varijante. Na taj način se moglo procijeniti koliko se pokrivenost CTV-a pogoršava pri određenom pomaku i da li bolus varijante pokazuju veću stabilnost u odnosu na RT plan bez virtuelnog bolusa. Robusnost je zato posmatrana kroz nekoliko povezanih pokazatelja: nominalni V98%, najniži V98% kroz sve scenarije, medijan V98% kroz scenarije, raspon vrijednosti i pad V98% u odnosu na nominalni RT plan. Ovakav pristup je pogodniji od oslanjanja na samo jednu vrijednost, jer RT plan može imati dobru nominalnu pokrivenost, ali istovremeno pokazivati osjetljivost na male pomake.



Slika 7.19. DVH CTV-eva sa svim RT planerskim nesigurnostima (geometrijskim pomacima)

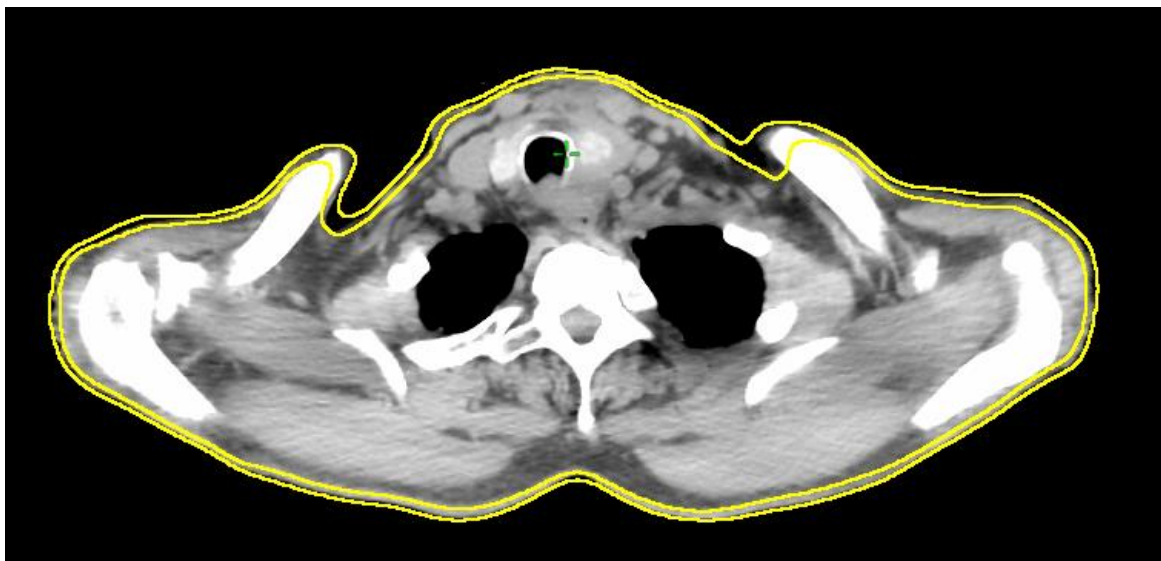
Tabela 7.2. Scenariji geometrijskih pomaka korišteni u robusnosnoj analizi

Grupa scenarija	Veličina pomaka	Smjer pomaka	Broj perturbovanih scenarija	Uloga u analizi
Nominalni scenario	0 mm	Bez pomaka	0	Referentna raspodjela doze.
Jednoosni mali pomaci	+/-1 mm	Tri glavne ose	6	Procjena osjetljivosti na male translacione greške.
Jednoosni srednji pomaci	+/-2 mm	Tri glavne ose	6	Procjena promjene pokrivenosti pri umjerenim pomacima.
Kombinovani 3 mm scenariji	3 mm	Sve kombinacije -3/0/+3 mm, osim 0/0/0	26	Procjena uticaja osnih i dijagonalnih pomaka.
Jednoosni veći pomaci	+/-5 mm	Tri glavne ose	6	Procjena ponašanja RT plana u nepovoljnijim translacionim uslovima.
Ukupno	-	-	44 + nominalni = 45	Robusnosni skup po svakoj RT planerskoj varijanti.

PTV i organi od rizika nisu bili primarni ishod rada, ali su korišteni kao kontrolni elementi prihvatljivosti RT plana. U svim varijantama težilo se da 95% propisane doze pokriva više od 98% odgovarajućeg RT planerskog volumena, uz maksimalnu moguću poštedu organa od rizika. Drugim riječima, poboljšanje CTV V98% nije smatrano korisnim ako bi zahtijevalo očigledno neprihvatljivo pogoršanje raspodjele doze u PTV-u ili u kritičnim strukturama.

Dodatno je za svakog pacijenta konturirana struktura kože, kako bi se naknadno moglo analizirati da li uvođenje virtuelnog bolusa mijenja dozu u površinskim slojevima. Struktura je definisana geometrijski, iz postojeće spoljašnje konture tijela (*BODY*), tako što je kontura tijela kropovana 2 mm prema unutrašnjosti pacijenta. Na taj način izdvojen je površinski sloj tkiva debljine 2 mm, koji predstavlja zonu kože i neposrednog potkožnog tkiva relevantnu za analizu površinske doze. Ista struktura kože korišćena je za sve tri RT planerske varijante kod istog pacijenta, kako bi poređenje doze na kožu zavisilo od načina RT planiranja, a ne od razlike u konturisanju. Analiza ove strukture imala je dopunski karakter i služila je za provjeru da li eventualno poboljšanje pokrivenosti CTV-a uz površinu prati značajna promjena doze u površinskom sloju. Kao osnovni

parametar za poređenje doze u strukturi kože korišćena je vrijednost D0.1cc, odnosno minimalna doza koju prima najizloženijih 0,1 cm³ strukture. Ovaj parametar je izabran umjesto apsolutne maksimalne doze, jer je manje osjetljiv na pojedinačne voxele i lokalne numeričke fluktuacije, a ipak dovoljno dobro opisuje područje najvećeg opterećenja površinskog sloja.



Slika 7.20. Kontura kože

Rezultati analize robusnosti biće prikazani tabelarno i grafički. Posebno su RT planirani box plot prikazi po RT planerskoj varijanti, po anatomskoj grupi i po tipu pomaka. Za glavne ose box plotovi će omogućiti pregled da li se određena osa pokazuje nepovoljnijom za pokrivenost CTV-a. Za dijagonalne scenarije očekuje se poseban značaj jer kombinovani pomaci mogu istovremeno promijeniti odnos cilja prema površini tijela i prema smjerovima ulaska snopova. Zato će se dijagonalni scenariji prikazivati odvojeno od jednostrukih osnih pomaka, a gdje bude potrebno i kroz posebne grafikone najnepovoljnijih scenarija.

7.4. Statistička obrada rezultata

Pošto su kod svakog pacijenta analizirane iste tri RT planerske varijante, podaci imaju uparenu strukturu. To znači da se vrijednosti za RT plan bez bolusa, RT plan sa bolusom 0 HU i RT plan sa bolusom -491 HU ne smiju tretirati kao tri nezavisne grupe. Svaki pacijent predstavlja sopstvenu kontrolu, a razlike između RT planerskih varijanti tumače se unutar istog anatomskog i kliničkog slučaja. Ovakav pristup smanjuje uticaj međupacijentske anatomije na poređenje, što je posebno važno kod glave i vrata gdje se geometrija cilja i organa od rizika znatno razlikuje od pacijenta do pacijenta.

Zbog veličine uzorka i očekivanog odstupanja od normalne raspodjele nekih robusnosnih parametara, primarna statistička analiza biće zasnovana na neparametarskim metodama. Za poređenje tri povezane RT planerske varijante koristiće se Fridmanov (Friedman) test. On je pogodan kada se ista mjerena veličina poredi kroz tri ili više povezanih uslova, bez pretpostavke normalne raspodjele podataka [25]. Ako Fridmanov test pokaže statistički značajnu razliku, parna poređenja između RT planova biće izvedena Viloksonovim (Wilcoxon) testom za uparene uzorke: bez bolusa naspram 0 HU, bez bolusa naspram -491 HU i 0 HU naspram -491 HU [26]. Kako se u tom slučaju izvodi više poređenja, p-vrijednosti će se korigovati Holmovom metodom radi kontrole rizika od lažno pozitivnih nalaza [27].

Deskriptivni rezultati biće prikazani kao medijan i interkvartilni raspon, uz minimalne i maksimalne vrijednosti tamo gdje je to informativno. Za nominalne RT planove prikazivaće se V98% CTV-a po RT

planerskoj varijanti i po anatomskej grupi. Za robusnosnu analizu prikazivaće se raspodjela V98% kroz scenarije, najnepovoljniji scenario po RT planu i razlika u odnosu na nominalni V98%. Posebno će se analizirati da li virtuelni bolus smanjuje pad pokrivenosti pri pomacima, odnosno da li RT plan sa bolusom zadržava veći procenat CTV-a pokrivenog sa 98% propisane doze.

Box plotovi će imati važnu ulogu u prikazu rezultata, jer omogućavaju da se istovremeno vidi medijan, rasipanje i ekstremne vrijednosti. RT planirani su box plotovi V98% za tri RT planerske varijante, zatim box plotovi promjene V98% po anatomskej grupi, kao i box plotovi po osama pomaka. Za scenarije od 3 mm dodatno će se razdvojiti jednoosni i dijagonalni pomaci, jer dijagonalni pomaci mogu bolje pokazati složenu geometrijsku osjetljivost površinskog CTV-a. U interpretaciji se neće oslanjati samo na statističku značajnost, već i na veličinu efekta i kliničku smislenost razlike. Kod malog uzorka, statistički test može pomoći da se prepozna dosljedan trend, ali konačno tumačenje mora ostati vezano za dozni raspored, DVH, izodozne presjeke i realnu RT planersku prihvatljivost.

Ovakva metodologija omogućava da se na kontrolisan način razdvoje tri pitanja. Prvo, da li virtuelni bolus poboljšava nominalnu pokrivenost CTV-a. Drugo, da li taj efekat zavisi od HU vrijednosti bolusa, odnosno od modelovane elektronske gustine dodatog sloja. Treće, da li virtuelni bolus čini RT plan robusnijim pri translacionim pomacima, posebno u scenarijima koji uključuju dijagonalnu komponentu. Time metodološki dio rada povezuje fizičku osnovu build-up efekta, dozimetrijsku procjenu CTV-a i praktičnu provjeru ponašanja RT plana u uslovima koji približavaju realnu isporuku radioterapije.

8. Rezultati

U ovom poglavlju prikazani su rezultati dozimetrijske i robusnosne analize CTV pokrivenosti za tri RT planerske varijante: klinički RT plan bez virtuelnog bolusa, RT plan sa virtuelnim bolusom od 0 HU i RT plan sa virtuelnim bolusom od -491 HU. Analiza je zasnovana na parametru V98 za CTV, jer je upravo ovaj parametar u ovom radu izabran kao najneposredniji pokazatelj pokrivenosti kliničkog ciljnog volumena. Za razliku od nominalne pokrivenosti, koja opisuje idealni scenario bez pomjeraja, robusnosni pokazatelji daju informaciju o tome kako se RT plan ponaša kada se uvedu geometrijske neodređenosti.

Posebno je važno naglasiti da se statističko poređenje nije radilo na nivou pojedinačnih scenarija kao nezavisnih opažanja. Scenariji unutar jednog pacijenta potiču iz iste anatomije i istog RT plana, pa bi njihovo neposredno tretiranje kao nezavisnih podataka dovelo do vještačkog povećanja broja mjerenja. Zbog toga je osnovna statistička jedinica bio pacijent. Za svakog pacijenta i svaku RT planersku varijantu najprije su izračunati sažeti pokazatelji, a zatim su ti pokazatelji poređeni između tri RT plana na uzorku od 20 pacijenata. Ovakav pristup je u skladu sa prirodom studije, jer svaki pacijent ima sve tri RT planerske varijante i time sam služi kao sopstvena kontrola.

8.1. Struktura analiziranih podataka

Analizirano je ukupno 20 pacijenata. Za svakog pacijenta bile su dostupne tri RT planerske varijante i po 45 scenarija po RT planu: jedan nominalni scenario, označen kao U0 (od engl. *uncertainty*), i 44 perturbovana scenarija, označena kao U1–U44. Time je ukupno obrađeno 2700 vrijednosti CTV V98. U nominalnim scenarijima ocjenjivana je osnovna pokrivenost ciljnog volumena, dok su perturbovani scenariji korišćeni za procjenu robusnosti RT plana na pomjeraje pacijenta.

U svim narednim analizama oznaka „bez bolusa” odnosi se na klinički RT plan bez virtuelnog bolusa. Oznaka „bolus 0 HU” odnosi se na RT plan kod kojeg je tokom optimizacije korišćen virtuelni bolus sa HU vrijednošću 0, dok oznaka „bolus -491 HU” označava varijantu sa virtuelnim bolusom manje elektronske gustine, približno upola manje u odnosu na vodu/tkivo.

Tabela 8.1. Struktura analiziranih podataka

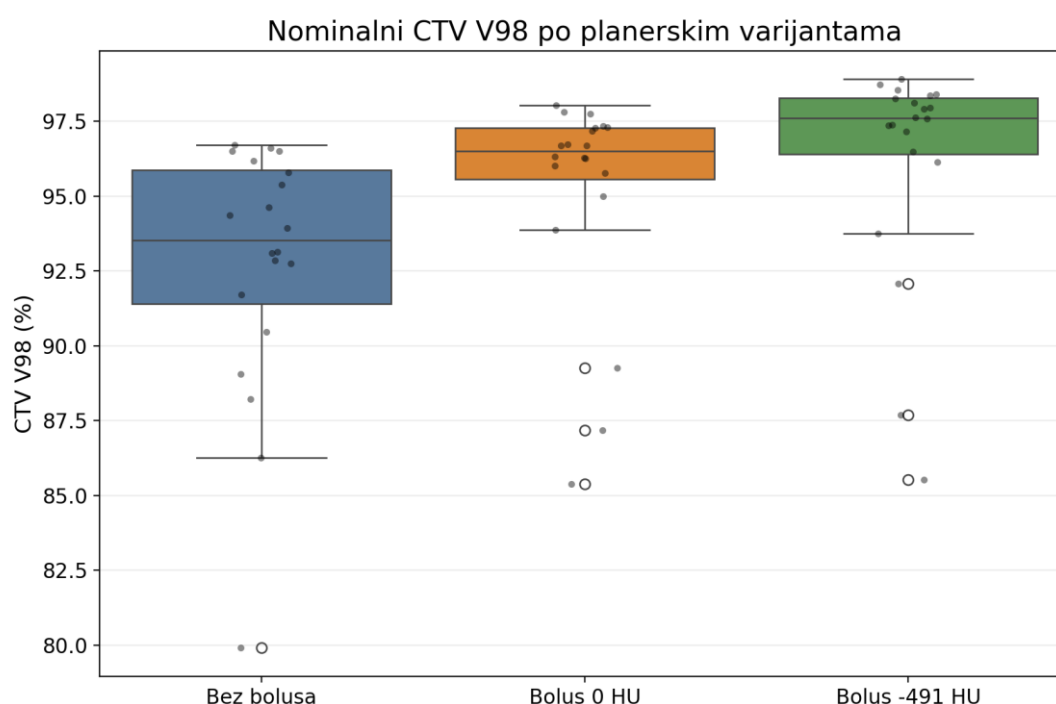
Parametar	Vrijednost
Broj pacijenata	20
Broj RT planerskih varijanti po pacijentu	3
RT planerske varijante	Bez bolusa; virtuelni bolus 0 HU; virtuelni bolus -491 HU
Broj scenarija po RT planu	45
Nominalni scenario	U0
Perturbovani scenariji	U1–U44
Ukupan broj analiziranih V98 vrijednosti	2700
Primarni analizirani parametar	CTV V98 (%)

8.2. Nominalna pokrivenost CTV-a

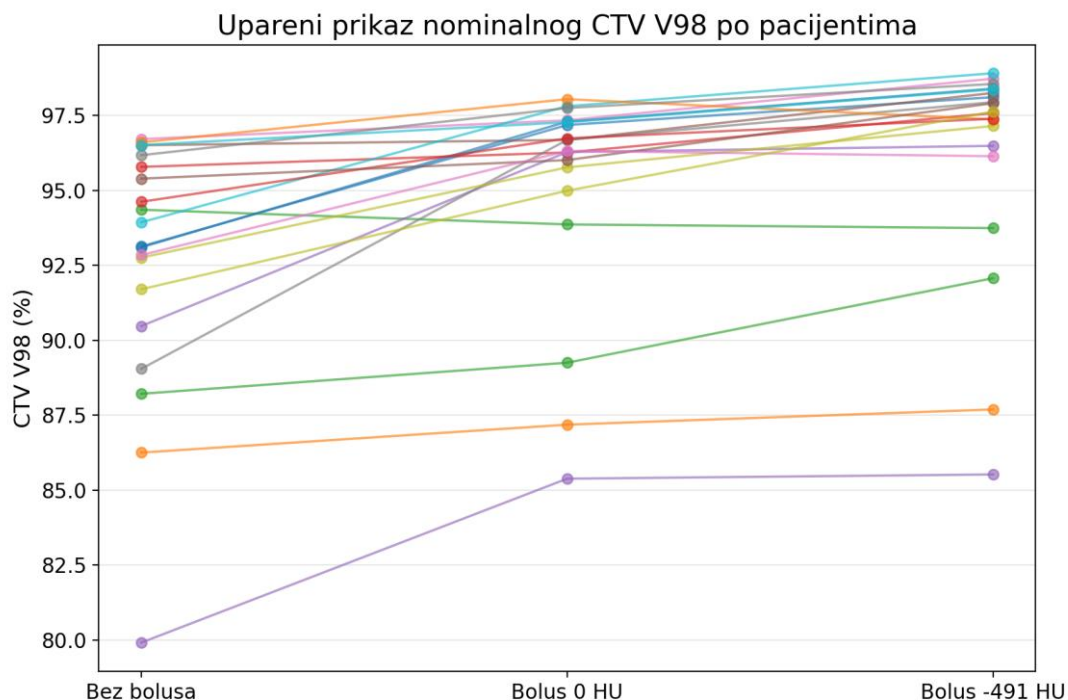
Nominalna pokrivenost CTV-a procijenjena je na osnovu scenarija U0, odnosno bez uvođenja geometrijskih perturbacija. Ovaj dio analize pokazuje kako se tri RT planerske varijante ponašaju u idealnim uslovima proračuna i predstavlja početnu tačku za tumačenje robusnosti. Kod RT plana bez bolusa medijan nominalnog V98 iznosio je 94,149%, uz interkvartilni raspon od 91,398% do 96,213%. Nakon uvođenja virtuelnog bolusa od 0 HU medijan nominalnog V98 porastao je na 96,484%, dok je kod bolusa -491 HU iznosio 97,607%.

Fridmanov test pokazao je statistički značajnu razliku između tri RT planerske varijante za nominalni V98 ($p < 0,001$). Parna poređenja dodatno pokazuju da je RT plan sa bolusom 0 HU imao veći nominalni V98 u odnosu na RT plan bez bolusa, sa medijanom razlike od 1,239 procentnih poena. RT plan sa bolusom -491 HU pokazao je još izraženije poboljšanje u odnosu na RT plan bez bolusa, sa medijanom razlike od 2,448 procentnih poena. Razlika između bolusa -491 HU i bolusa 0 HU takođe je bila statistički značajna, sa medijanom razlike od 1,179 procentnih poena u korist bolusa -491 HU.

Ovaj nalaz je važan jer pokazuje da se efekat virtuelnog bolusa ne pojavljuje samo u perturbovanim scenarijima, nego je vidljiv već u nominalnom RT planu. Drugim riječima, uvođenje virtuelnog bolusa tokom optimizacije mijenja način na koji sistem za RT planiranje raspoređuje dozu prema površinskom dijelu CTV-a. Ipak, nominalna analiza sama po sebi nije dovoljna za zaključak o kvalitetu metode, jer RT plan koji je dobar u idealnom položaju može biti osjetljiv na male geometrijske promjene. Zbog toga je ključni dio rezultata robusnosna analiza.



Slika 8.21. Box plot nominalnog CTV V98 za tri RT planerske varijante



Slika 8.22. Upareni prikaz nominalnog V98 po pacijentima

Tabela 8.2. Zbirni pokazatelji CTV V98 po RT planerskim varijantama

Parametar	Bez bolusa medijan [IQR] (min–max)	Bolus 0 HU medijan [IQR] (min–max)	Bolus –491 HU medijan [IQR] (min–max)	Fridman p
Nominalni V98	94.149 [91.398; 96.213] (79.914–96.715)	96.484 [94.711; 97.283] (85.383–98.046)	97.607 [96.403; 98.283] (85.524–98.912)	<0.001
V98min	81.823 [74.456; 85.092] (65.241–87.953)	87.101 [83.931; 90.117] (73.446–94.606)	88.265 [84.090; 91.867] (71.778–95.588)	<0.001
Najveći pad V98	13.085 [9.330; 15.494] (6.659–26.538)	8.155 [4.887; 11.143] (1.507–20.340)	8.277 [4.940; 11.257] (1.739–21.714)	<0.001
Medijan V98 kroz perturbacije	92.610 [89.743; 93.913] (79.223–94.994)	95.800 [93.841; 96.506] (82.558–97.596)	96.323 [95.024; 97.693] (84.577–98.632)	<0.001
Scenariji sa V98 ≥ 95% (%)	5.682 [0.000; 35.795] (0.000–50.000)	71.591 [6.818; 78.977] (0.000–97.727)	79.545 [51.136; 95.455] (0.000–100.000)	<0.001

8.3. Robusnost CTV pokrivenosti kroz perturbacione scenarije

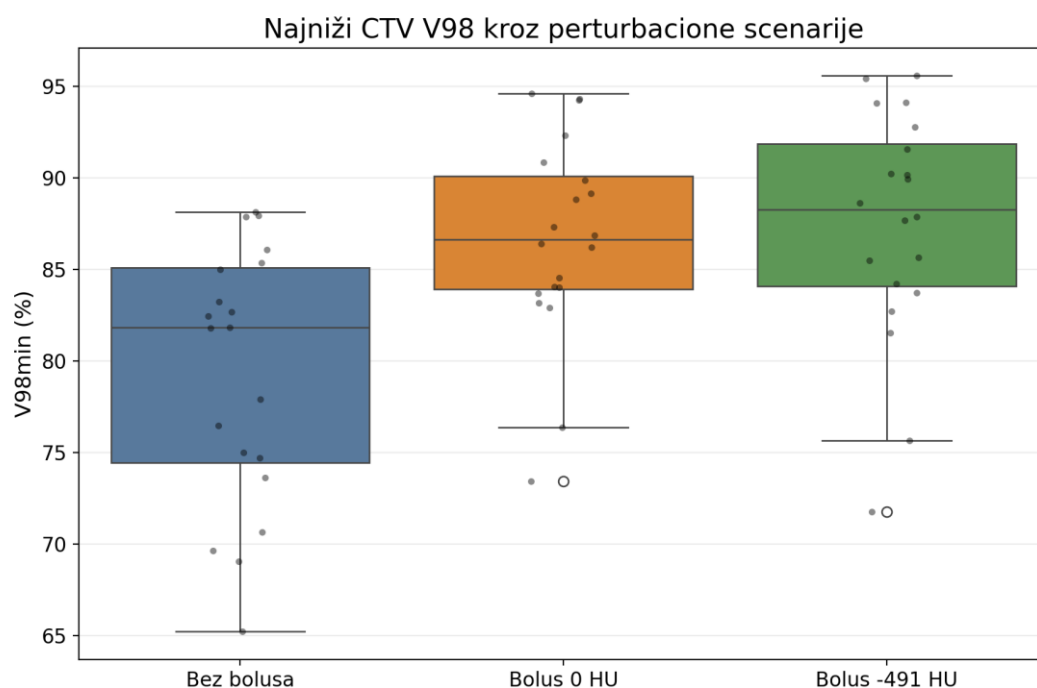
Robusnost RT planova analizirana je pomoću više sažetih pokazatelja izvedenih iz 44 perturbovana scenarija za svakog pacijenta i svaku RT planersku varijantu. Najstroži pokazatelj bio je V98min, odnosno najniža vrijednost CTV V98 dobijena kroz perturbovane scenarije. Ovaj parametar predstavlja približan „najgori slučaj” unutar analiziranog skupa pomjeraja i zato je posebno pogodan za procjenu robusnosti. Pored toga,

računat je najveći pad V98 u odnosu na nominalni scenario, medijan V98 kroz perturbacije i procenat scenarija u kojima je V98 ostao jednak ili veći od 95%.

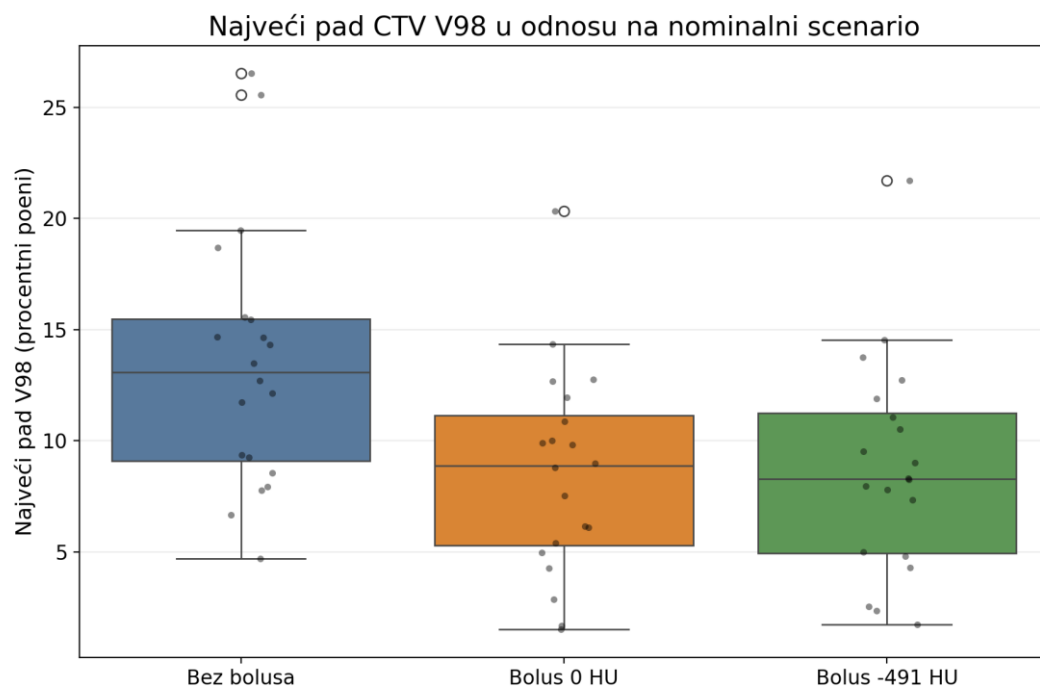
Kod RT plana bez bolusa medijan V98min iznosio je 81,823%. Kod RT plana sa bolusom 0 HU medijan V98min porastao je na 87,101%, dok je kod RT plana sa bolusom -491 HU iznosio 88,265%. Fridmanov test pokazao je statistički značajnu razliku između tri RT planerske varijante ($p < 0,001$). Ovaj rezultat ukazuje da virtuelni bolus ne utiče samo na nominalni RT plan, nego i na najnepovoljnije perturbovane scenarije.

Najveći pad V98 u odnosu na nominalni scenario bio je izraženiji kod RT planova bez bolusa. Medijan najvećeg pada iznosio je 13,085 procentnih poena za RT plan bez bolusa, 8,155 procentnih poena za bolus 0 HU i 8,277 procentnih poena za bolus -491 HU. To znači da su bolusni RT planovi, u prosjeku, manje gubili pokrivenost pri geometrijskim pomjerajima, iako se dvije bolusne varijante po ovom pokazatelju nisu jasno razdvojile.

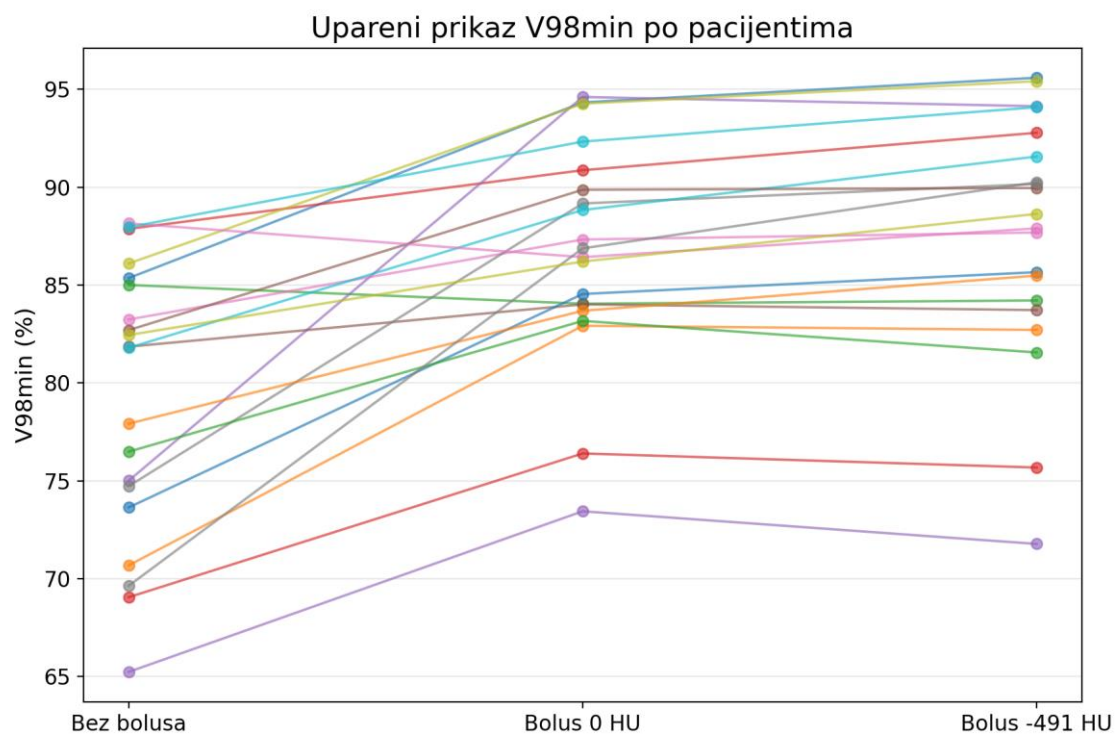
Sličan odnos uočen je i kod medijana V98 kroz perturbovane scenarije. Kod RT plana bez bolusa medijan ove vrijednosti iznosio je 92,610%, kod bolusa 0 HU 95,800%, a kod bolusa -491 HU 96,323%. Osim toga, procenat scenarija u kojima je CTV V98 ostajao najmanje 95% bio je veći kod bolusnih RT planova. Ovaj parametar je posebno koristan jer ne opisuje samo jedan najgori scenario, nego pokazuje koliko često RT plan ostaje iznad izabranog praga pokrivenosti.



Slika 8.23. Box plot V98min po RT planerskim varijantama



Slika 8.24. Box plot najvećeg pada



Slika 8.25. Upareni prikaz V98min po pacijentima

Tabela 8.3. Parna poređenja RT planerskih varijanti za glavne V98 pokazatelje

Parametar	Poređenje	Medijan razlike	IQR razlike	p (Holm)
Nominalni V98	Bolus 0 HU – Bez bolusa	1.508	3.292	<0.001
Nominalni V98	Bolus –491 HU – Bez bolusa	2.644	3.277	<0.001
Nominalni V98	Bolus –491 HU – Bolus 0 HU	1.100	0.816	<0.001
V98min	Bolus 0 HU – Bez bolusa	7.105	5.454	<0.001
V98min	Bolus –491 HU – Bez bolusa	6.941	5.651	<0.001
V98min	Bolus –491 HU – Bolus 0 HU	0.676	2.031	0.0583
Najveći pad V98	Bolus 0 HU – Bez bolusa	-5.036	3.530	<0.001
Najveći pad V98	Bolus –491 HU – Bez bolusa	-4.507	5.046	<0.001
Najveći pad V98	Bolus –491 HU – Bolus 0 HU	0.248	1.881	0.2774
Medijan V98 kroz perturbacije	Bolus 0 HU – Bez bolusa	2.268	3.338	<0.001
Medijan V98 kroz perturbacije	Bolus –491 HU – Bez bolusa	3.760	3.438	<0.001
Medijan V98 kroz perturbacije	Bolus –491 HU – Bolus 0 HU	1.036	0.921	<0.001
Scenariji sa V98 $\geq$ 95% (%)	Bolus 0 HU – Bez bolusa	25.000	57.386	0.0016
Scenariji sa V98 $\geq$ 95% (%)	Bolus –491 HU – Bez bolusa	50.000	53.977	0.0016
Scenariji sa V98 $\geq$ 95% (%)	Bolus –491 HU – Bolus 0 HU	9.091	16.477	0.0016

8.4. Uticaj veličine pomjeraja

Nakon zbirne procjene robusnosti, analiziran je uticaj veličine geometrijskog pomjeraja na pad CTV V98. Pad V98 definisan je kao razlika između nominalne vrijednosti i vrijednosti u perturbovanom scenariju. Pozitivna vrijednost znači da je perturbacija smanjila V98, dok negativna vrijednost znači da je u pojedinom scenariju V98 bio veći nego u nominalnom RT planu. Iako pojedinačni negativni padovi mogu nastati zbog geometrijskog odnosa snopa i konture pacijenta, za procjenu robusnosti najvažniji su medijani, interkvartilni rasponi i ekstremne vrijednosti.

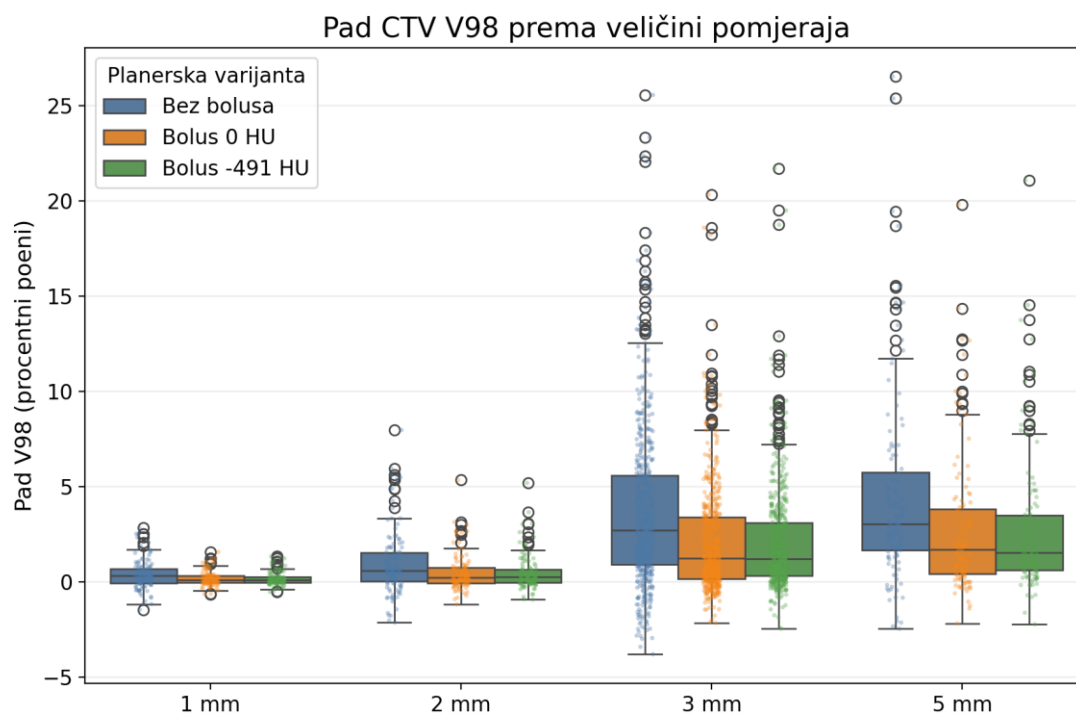
Za pomjeraje od 1 mm medijan pada V98 bio je mali u svim RT planerskim varijantama, ali je i tu RT plan bez bolusa pokazivao veći pad nego bolusni RT planovi. Kod pomjeraja od 2 mm razlika se povećavala, a

kod pomjeraja od 3 mm i 5 mm postajala je klinički i dozimetrijski uočljivija. To je očekivano, jer veći pomjeraj više mijenja odnos između površinskog CTV-a, build-up regije i doznih gradijenata.

Za sve veličine pomjeraja virtuelni bolus je smanjivao tipični pad V98 u odnosu na RT plan bez bolusa. Kod pomjeraja od 5 mm medijan pada V98 iznosio je 3,050 procentnih poena bez bolusa, 1,687 procentnih poena za bolus 0 HU i 1,526 procentnih poena za bolus -491 HU. Razlika između bolusnih varijanti po ovom prikazu bila je manja nego razlika između bilo koje bolusne varijante i RT plana bez bolusa.

Tabela 8.4. Pad CTV V98 prema veličini pomjeraja

Pomjeraj (mm)	RT plan	n	Medijan pada V98	Q1; Q3	Min–max
1	Bez bolusa	120	0.318	-0.049; 0.698	-1.462–2.833
1	Bolus 0 HU	120	0.093	-0.040; 0.322	-0.642–1.573
1	Bolus -491 HU	120	0.095	-0.028; 0.259	-0.529–1.337
2	Bez bolusa	120	0.622	0.045; 1.549	-2.130–7.976
2	Bolus 0 HU	120	0.213	-0.060; 0.721	-1.189–5.345
2	Bolus -491 HU	120	0.252	-0.042; 0.644	-0.929–5.197
3	Bez bolusa	520	2.777	0.913; 5.612	-3.797–25.567
3	Bolus 0 HU	520	1.220	0.152; 3.215	-2.162–20.340
3	Bolus -491 HU	520	1.199	0.340; 3.098	-2.452–21.714
5	Bez bolusa	120	3.050	1.650; 6.065	-2.464–26.538
5	Bolus 0 HU	120	1.687	0.410; 3.470	-2.182–19.820
5	Bolus -491 HU	120	1.526	0.625; 3.506	-2.225–21.090



Slika 8.26. Box plot pada CTV V98 prema veličini pomjeraja i RT planerskoj varijanti

8.5. Uticaj pravca pomjeraja

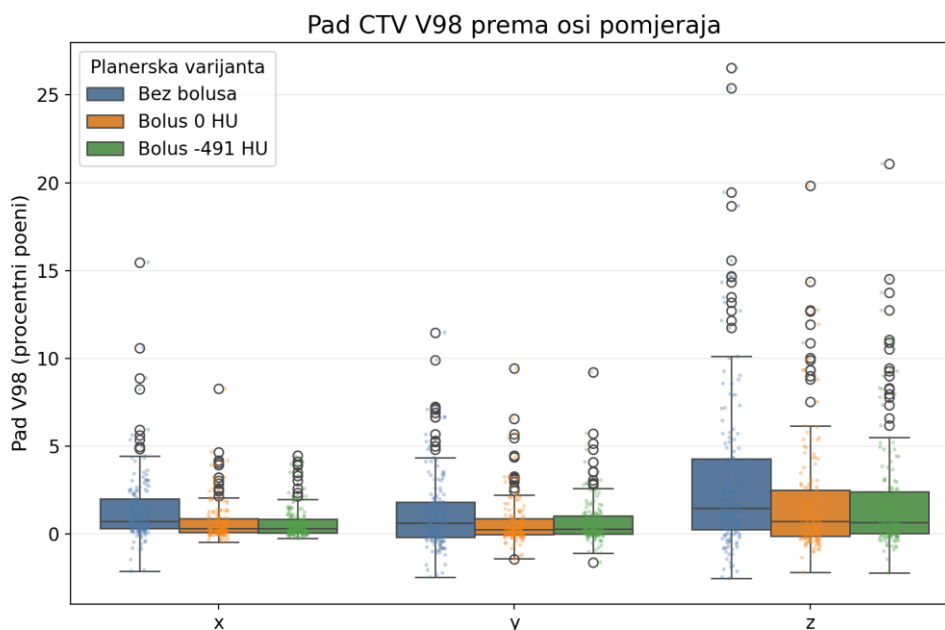
Posebno su analizirani jednoosni pomjeraji po x, y i z osi. U ovom poglavlju oznake osa zadržane su u tehničkom obliku, jer njihov klinički smjer zavisi od koordinatne konvencije korišćene u sistemu za RT planiranje. Cilj ove analize nije bio da se izvede anatomske zaključak o pojedinoj osi, nego da se procijeni da li je pad CTV V98 ravnomjerno raspoređen među osama ili je neki pravac pomjeraja izraženije nepovoljan.

Kod RT planova bez bolusa najveći medijan pada V98 u jednoosnim pomjerajima uočen je za z (longitudinalnu) osu i iznosio je 1,535 procentnih poena. Za x (transferzalnu) osu medijan pada bio je 0,695 procentnih poena, a za y (vertikalnu) osu 0,644 procentna poena. Kod bolusnih RT planova padovi su bili manji u sve tri ose, pri čemu je z osa i dalje ostala nepovoljnija od x i y ose.

Ovaj nalaz ukazuje da virtuelni bolus smanjuje osjetljivost RT plana na jednoosne pomjeraje, ali ne mijenja potpuno činjenicu da pojedini pravci pomjeraja mogu biti nepovoljniji od drugih. To je očekivano kod tumora glave i vrata, gdje odnos između CTV-a, površine tijela, imobilizacije i ulaznih pravaca snopa nije geometrijski simetričan.

Tabela 8.5. Pad CTV V98 kod jednoosnih pomjeraja

Osa	RT plan	n	Medijan pada V98	Q1; Q3	Min–max
x	Bez bolusa	160	0.695	0.302; 1.978	-2.130–15.468
x	Bolus 0 HU	160	0.298	0.090; 0.877	-0.485–8.270
x	Bolus –491 HU	160	0.302	0.071; 0.828	-0.272–4.456
y	Bez bolusa	160	0.644	-0.190; 1.807	-2.460–11.471
y	Bolus 0 HU	160	0.251	-0.051; 0.892	-1.454–9.425
y	Bolus –491 HU	160	0.268	-0.007; 1.036	-1.619–9.204
z	Bez bolusa	160	1.535	0.271; 4.310	-2.537–26.538
z	Bolus 0 HU	160	0.653	-0.157; 2.396	-2.182–19.820
z	Bolus –491 HU	160	0.641	0.013; 2.393	-2.225–21.090



Slika 8.27. Box plot pada CTV V98 prema osi pomjeraja

8.6. Jednoosni i dijagonalni scenariji

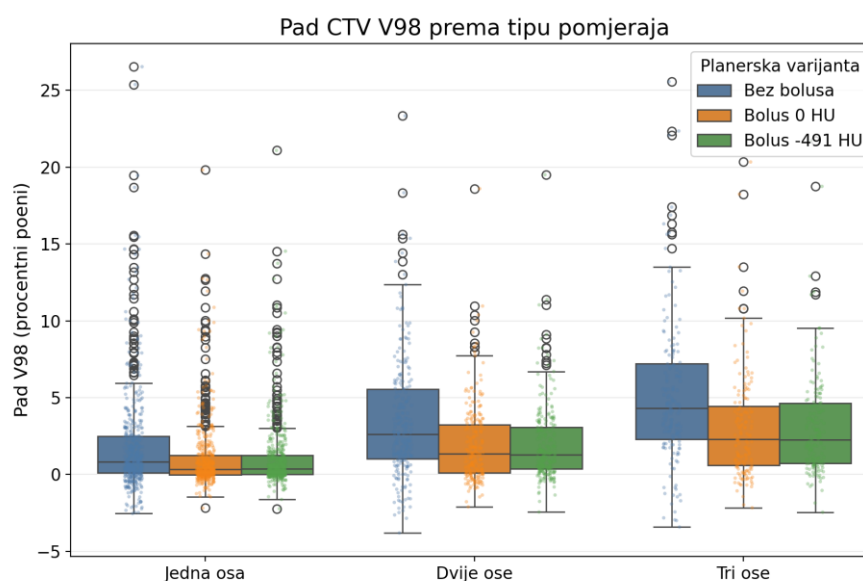
Dijagonalni scenariji su analizirani odvojeno zato što realne geometrijske neodređenosti rijetko nastaju kao izolovan pomjeraj samo u jednom pravcu. Iako je pojedinačna komponenta dijagonalnog pomjeraja u ovoj analizi iznosila 3 mm, kombinacija pomjeraja u dvije ili tri ose može dovesti do nepovoljnijeg odnosa između CTV-a i površinske zone doze. Zbog toga je korisno porediti jednoosne scenarije sa dvodimenzionalnim i trodimenzionalnim dijagonalama.

Kod RT planova bez bolusa medijan pada V98 iznosio je 0,848 procentnih poena za jednoosne scenarije, 2,742 procentna poena za scenarije u dvije ose i 4,580 procentnih poena za scenarije u tri ose. Kod bolusa 0 HU odgovarajuće vrijednosti bile su 0,341, 1,323 i 2,285 procentnih poena, dok su kod bolusa -491 HU iznosile 0,369, 1,282 i 2,267 procentnih poena. Drugim riječima, dijagonalni scenariji su očekivano bili nepovoljniji od jednoosnih, ali je u svim grupama pad V98 bio manji kod RT planova sa virtuelnim bolusom.

Ovaj rezultat dodatno potvrđuje osnovnu logiku rada. Problem površinskog CTV-a nije samo u tome što nominalni RT plan može imati manju pokrivenost u build-up regiji, nego i u tome što je takav dio volumena osjetljiv na geometrijske promjene. Virtuelni bolus, bilo sa 0 HU ili sa -491 HU, smanjuje tipični pad V98 i kod jednoosnih i kod dijagonalnih perturbacija. Pri tome bolus -491 HU pokazuje bolju apsolutnu pokrivenost u glavnim patient-level pokazateljima, dok su razlike između dvije bolusne varijante u samom padu V98 po scenarijima često manje izražene.

Tabela 8.6. Pad CTV V98 kod jednoosnih i dijagonalnih scenarija

Tip scenarija	RT plan	n	Medijan pada V98	Q1; Q3	Min–max
Jedna osa	Bez bolusa	480	0.848	0.139; 2.513	-2.537–26.538
Jedna osa	Bolus 0 HU	480	0.341	-0.004; 1.240	-2.182–19.820
Jedna osa	Bolus –491 HU	480	0.369	0.031; 1.241	-2.225–21.090
Dvije ose	Bez bolusa	240	2.742	1.019; 5.572	-3.797–23.343
Dvije ose	Bolus 0 HU	240	1.323	0.119; 3.119	-2.100–18.600
Dvije ose	Bolus –491 HU	240	1.282	0.368; 3.067	-2.437–19.506
Tri ose	Bez bolusa	160	4.580	2.288; 7.329	-3.412–25.567
Tri ose	Bolus 0 HU	160	2.285	0.593; 4.268	-2.162–20.340
Tri ose	Bolus –491 HU	160	2.267	0.721; 4.642	-2.452–21.714



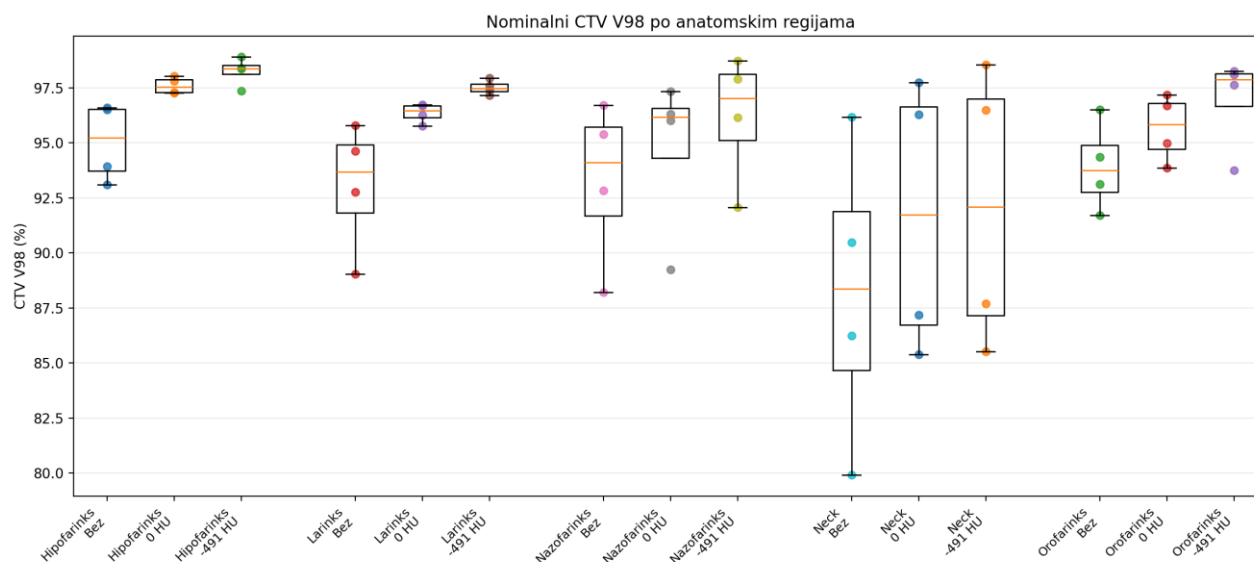
Slika 28.8. Box plot pada CTV V98 za jednoosne, dvoosne i troosne scenarije

8.7. Analiza po anatomskim regijama

Dodatna deskriptivna analiza urađena je nakon što su pacijenti razvrstani prema anatomskoj regiji: hipofarinks, larinks, nazofarinks, neck i orofarinks. U svakoj grupi nalazila su se po četiri pacijenta, pa ovaj dio rezultata nije korišćen za snažno statističko zaključivanje između regija. Umjesto toga, cilj je bio da se provjeri da li se opšti trendovi uočeni u cijelom uzorku ponavljaju i unutar pojedinih anatomskih grupa, kao i da se prepoznaju regije u kojima je problem pokrivenosti CTV-a i robusnosti posebno izražen.

Tabela 8.7. Nominalni CTV V98 po anatomskim regijama, prikazan kao medijan [IQR].

Regija	Bez bolusa	Bolus 0 HU	Bolus -491 HU
Hipofarinks	95.23 [93.73–96.54]	97.55 [97.29–97.87]	98.38 [98.12–98.53]
Larinks	93.69 [91.83–94.91]	96.48 [96.14–96.70]	97.49 [97.33–97.67]
Nazofarinks	94.12 [91.69–95.73]	96.17 [94.32–96.58]	97.03 [95.13–98.12]
Neck	88.36 [84.67–91.90]	91.73 [86.74–96.65]	92.09 [87.15–97.01]
Orofarinks	93.75 [92.78–94.90]	95.84 [94.71–96.81]	97.87 [96.66–98.15]

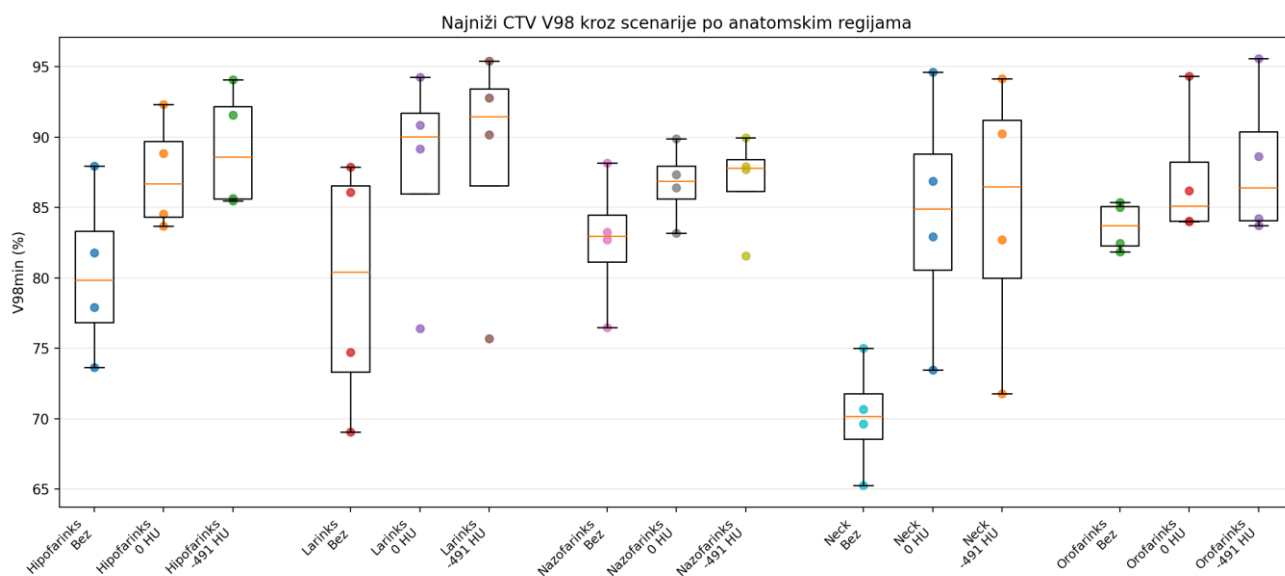


Slika 8.29. Nominalni CTV V98 po anatomskim regijama i RT planerskim varijantama

U nominalnim RT planovima se u svim anatomskim regijama vidi pomjeranje vrijednosti CTV V98 prema višim vrijednostima nakon uvođenja virtuelnog bolusa. Najniže nominalne vrijednosti bez bolusa zabilježene su u Neck grupi, gdje je medijan iznosio 88.36%, dok su nakon uvođenja bolusa vrijednosti porasle na 91.73% za 0 HU i 92.09% za -491 HU. S druge strane, kod hipofarinksa su već nominalni RT planovi bez bolusa imali relativno visoku pokrivenost, ali su i tu bolus RT planovi dodatno podigli medijan V98. Ovakav nalaz je u skladu sa osnovnom pretpostavkom rada: problem površinskog CTV-a nije jednako izražen kod svake anatomije, ali se uvođenjem virtuelnog bolusa u većini slučajeva postiže povoljnija nominalna pokrivenost.

Tabela 8.8. Najniži CTV V98 kroz perturbacione scenarije (V98min) po anatomskim regijama, prikazan kao medijan [IQR].

Regija	Bez bolusa	Bolus 0 HU	Bolus -491 HU
Hipofarinks	79.86 [76.85–83.33]	86.69 [84.33–89.71]	88.61 [85.61–92.19]
Larinks	80.41 [73.31–86.54]	90.02 [85.98–91.72]	91.47 [86.54–93.44]
Nazofarinks	82.97 [81.15–84.47]	86.88 [85.61–87.96]	87.79 [86.15–88.41]
Neck	70.16 [68.54–71.76]	84.90 [80.55–88.81]	86.48 [79.98–91.22]
Orofarinks	83.73 [82.30–85.09]	85.12 [84.04–88.23]	86.42 [84.09–90.37]

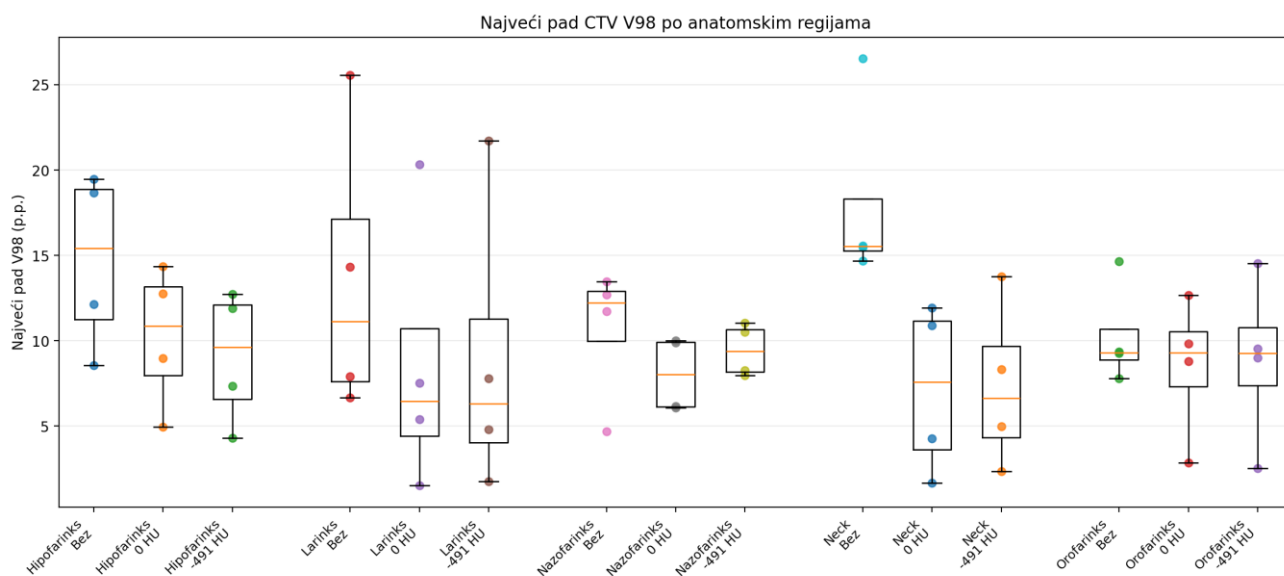


Slika 8.30. V98min po anatomskim regijama i RT planerskim varijantama

Robusnosna analiza po regijama pokazuje jasniju razliku nego nominalni prikaz. U svim regijama medijan najnižeg V98 kroz perturbacione scenarije bio je veći za RT planove sa virtuelnim bolusom nego za RT plan bez bolusa. Najizraženija razlika se vidi u neck grupi, gdje je medijan V98min porastao sa 70.16% bez bolusa na 84.90% za bolus 0 HU i 86.48% za bolus -491 HU. To sugerise da je kod ove grupe površinski i geometrijski odnos CTV-a prema konturi tijela bio najosjetljiviji na pomjeraje, ali i da je virtuelni bolus tu imao najveći praktični efekat. Kod hipofarinksa i larinksa takođe je uočeno značajno poboljšanje V98min, dok je kod orofarinksa apsolutna razlika bila manja, vjerovatno zato što su početne vrijednosti bile stabilnije.

Tabela 8.9. Najveći pad CTV V98 u odnosu na nominalni scenario po anatomskim regijama, prikazan kao medijan [IQR].

Regija	Bez bolusa	Bolus 0 HU	Bolus -491 HU
Hipofarinks	15.42 [11.25–18.88]	10.87 [7.97–13.16]	9.62 [6.58–12.10]
Larinks	11.12 [7.60–17.13]	6.46 [4.43–10.73]	6.29 [4.04–11.27]
Nazofarinks	12.21 [9.97–12.89]	8.02 [6.13–9.92]	9.38 [8.18–10.65]
Neck	15.52 [15.27–18.31]	7.57 [3.62–11.14]	6.65 [4.33–9.67]
Orofarinks	9.31 [8.89–10.68]	9.31 [7.31–10.54]	9.27 [7.38–10.78]



Slika 8.31. Najveći pad CTV V98 po anatomskim regijama i RT planerskim varijantama

Sličan obrazac vidi se i kada se analizira najveći pad V98 u odnosu na nominalni scenario. U neck grupi medijan najvećeg pada smanjen je sa 15.52 procentna poena bez bolusa na 7.57 procentnih poena za bolus 0 HU i 6.65 procentnih poena za bolus -491 HU. Kod hipofarinksa je pad smanjen sa 15.42 na 10.87, odnosno 9.62 procentna poena. Kod larinksa su oba bolus RT plana smanjila medijan najvećeg pada, iako je u toj grupi postojala izražena varijabilnost između pacijenata. Kod nazofarinksa je bolus 0 HU imao nešto manji medijan najvećeg pada nego -491 HU, dok je kod orofarinksa razlika između tri RT planerske varijante bila manje izražena.

Tabela 8.10. Medijalna promjena robusnosnih pokazatelja u odnosu na RT plan bez bolusa po anatomskim regijama.

Regija	$\Delta V98_{min}$: 0 HU - bez bolusa	$\Delta V98_{min}$: -491 HU - bez bolusa	Δ najveći pad: 0 HU - bez bolusa	Δ najveći pad: -491 HU - bez bolusa
Hipofarinks	6.40	8.67	-3.97	-5.76
Larinks	7.75	7.97	-5.19	-4.39
Nazofarinks	5.38	4.76	-4.55	-1.82
Neck	14.74	15.58	-12.55	-11.85
Orofarinks	2.96	4.03	-1.22	-0.19

Vrijednosti u Tabeli 8.10 dodatno naglašavaju da se najveća apsolutna korist virtuelnog bolusa pojavila u regijama u kojima je RT plan bez bolusa bio najosjetljiviji na geometrijske perturbacije. Pozitivne vrijednosti $\Delta V98_{min}$ znače bolju najlošiju pokrivenost CTV-a, dok negativne vrijednosti Δ najvećeg pada znače manji gubitak V98 kroz scenarije. U tom smislu, neck grupa pokazuje najizraženije poboljšanje, posebno za V98min. Kod nazofarinksa i orofarinksa efekat je prisutan, ali je manje homogen i više zavisi od pojedinačne anatomije pacijenta i odnosa CTV-a prema površini. Zbog malog broja pacijenata po regiji, ove razlike se u ovom radu tumače kao deskriptivni trendovi, a ne kao nezavisni statistički dokazi razlike između anatomskih lokalizacija.

8.8. Analiza doze na kožu

Pored analize pokrivenosti CTV-a, u završnoj obradi rezultata analizirana je i doza u strukturi kože. Cilj ove analize nije bio da se koža posmatra kao primarni organ od rizika u istom smislu kao parotidne žlijezde, kičmena moždina ili moždano stablo, nego da se provjeri da li poboljšanje pokrivenosti površinski položenog CTV-a prati sistematsko povećanje doze u površinskom sloju. Kao reprezentativni parametar korišćen je D0,1cc, odnosno doza u malom volumenu najopterećenijeg dijela strukture kože. Ovaj parametar je pogodniji od apsolutnog maksimuma jer je manje osjetljiv na pojedinačne voxele i lokalne numeričke oscilacije, ali je i dalje dovoljno osjetljiv da prikaže potencijalno klinički relevantno povećanje lokalne površinske doze.

Ulazne vrijednosti za analizu prikazane su u tabeli 8.11. Za svakog pacijenta prikazana je vrijednost D0,1cc kože za tri RT planerske varijante: RT plan bez bolusa, RT plan sa virtuelnim bolusom 0 HU i RT plan sa virtuelnim bolusom -491 HU. Sve vrijednosti izražene su u Gy.

Tabela 8.11. Ulazne vrijednosti D0,1cc kože za pojedinačne pacijente

Redni broj pacijenta	D0,1cc [Gy] na kožu u RT planu bez bolusa	D0,1cc [Gy] na kožu u RT planu sa bolusom 0 HU	D0,1cc [Gy] na kožu u RT planu sa bolusom -491 HU
1	48,513	49,252	49,816
2	49,448	49,726	49,902
3	47,129	45,978	46,246
4	49,892	49,349	48,280
5	51,843	52,002	52,295
6	50,142	49,767	49,806
7	47,354	48,056	48,615
8	47,847	47,028	46,644
9	47,837	47,888	47,740
10	50,981	51,642	51,112
11	48,575	48,676	48,583
12	47,943	47,529	48,304
13	44,680	45,423	45,371
14	48,347	49,315	48,758
15	48,490	48,761	49,151
16	50,833	49,167	49,028
17	48,538	48,785	48,949
18	47,020	47,008	46,012
19	47,132	46,099	46,000
20	50,995	50,011	50,899

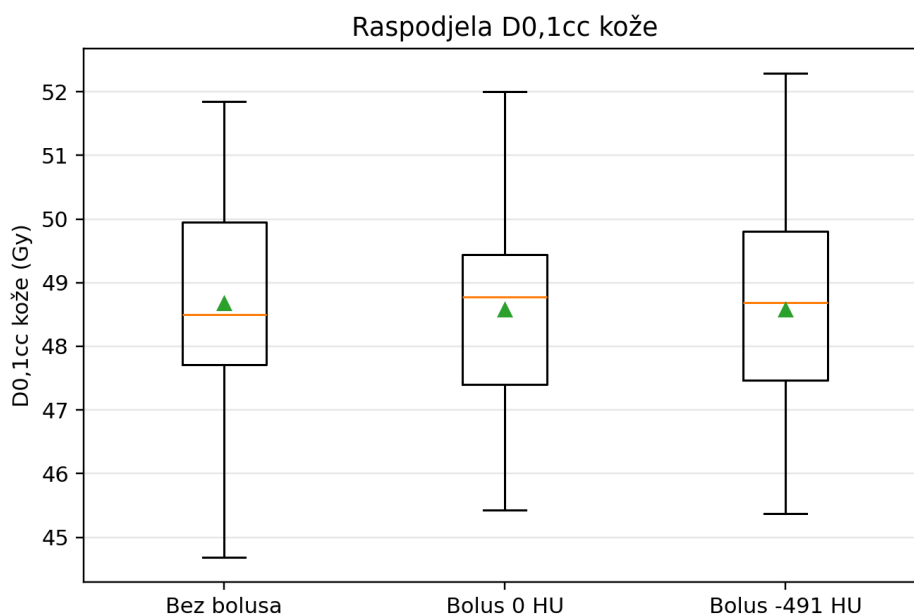
Na osnovu pojedinačnih vrijednosti izračunata je deskriptivna statistika za svaku RT planersku varijantu. Rezultati su prikazani u Tabeli 8.12.

Tabela 8.12. Deskriptivna statistika D0,1cc kože za tri RT planerske varijante

RT plan	n	Medijan [IQR] (Gy)	Min-max (Gy)	Srednja $\pm$ SD (Gy)
Bez bolusa	20	48,502 [47,716-49,955]	44,680-51,843	48,677 $\pm$ 1,731
Bolus 0 HU	20	48,773 [47,404-49,443]	45,423-52,002	48,573 $\pm$ 1,740
Bolus -491 HU	20	48,687 [47,466-49,808]	45,371-52,295	48,576 $\pm$ 1,845

Medijan D0,1cc kože bio je 48,502 Gy za RT planove bez bolusa, 48,773 Gy za RT planove sa virtuelnim bolusom 0 HU i 48,687 Gy za RT planove sa virtuelnim bolusom -491 HU. Razlike između medijana su male i

ne ukazuju na izražen sistematski porast površinske doze pri primjeni virtuelnog bolusa. Sličan zaključak proizlazi i iz srednjih vrijednosti, koje su za sve tri RT planerske varijante bile vrlo bliske.

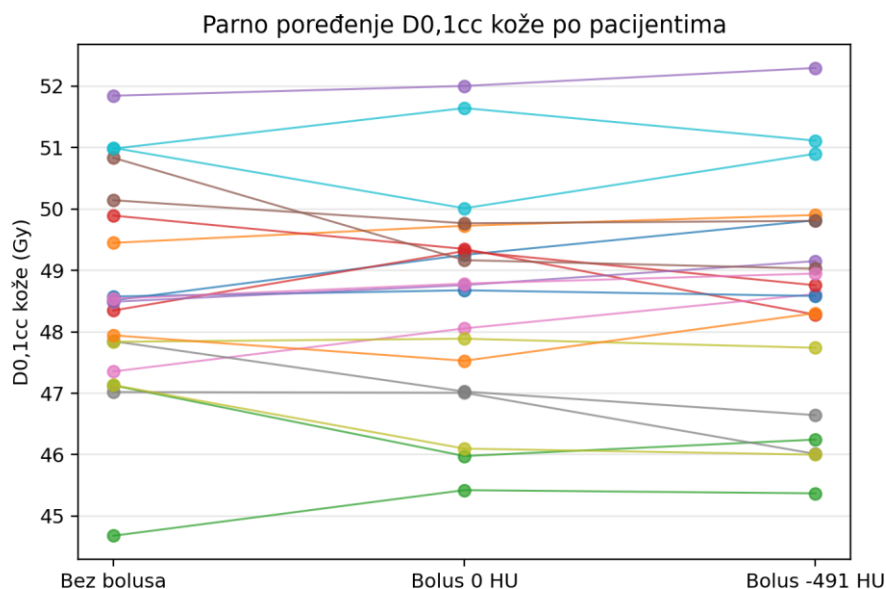


Slika 8.32. . Raspodjela D0,1cc kože za RT planove bez bolusa, sa virtuelnim bolusom 0 HU i sa virtuelnim bolusom -491 HU

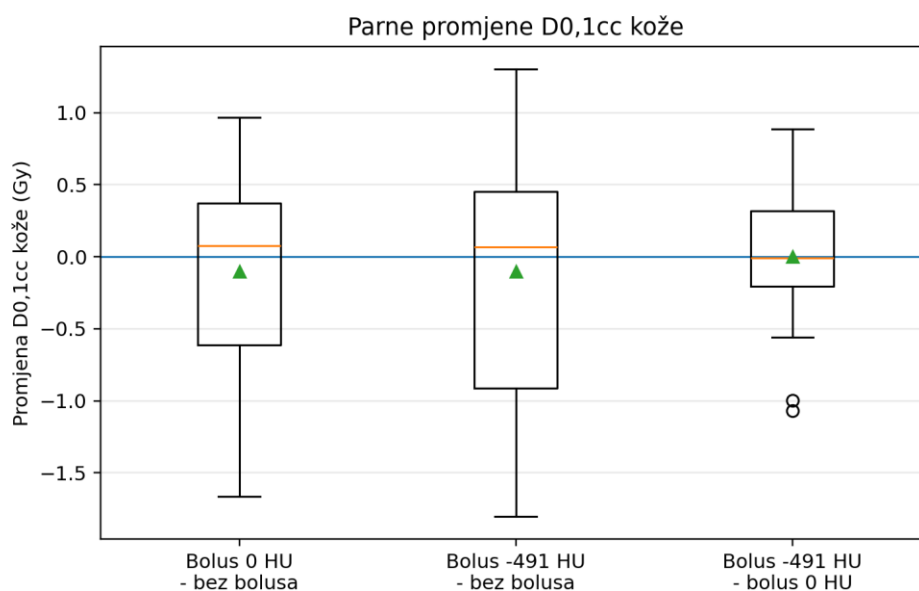
Tabela 8.13. Parne promjene D0,1cc kože između RT planerskih varijanti

Poređenje	Medijan promjene [IQR] (Gy)	Min-max (Gy)	Porast (n)	Pad (n)
Bolus 0 HU - bez bolusa	0,076 [-0,612-0,374]	-1,666-0,968	11	9
Bolus -491 HU - bez bolusa	0,069 [-0,914-0,452]	-1,805-1,303	11	9
Bolus -491 HU - bolus 0 HU	-0,007 [-0,207-0,317]	-1,069-0,888	10	10

Parna analiza pokazuje da su promjene D0,1cc kože između RT planova uglavnom male. Za poređenje bolusa 0 HU sa RT planom bez bolusa medijan promjene iznosio je 0,076 Gy, dok je za bolus -491 HU u odnosu na RT plan bez bolusa medijan promjene iznosio 0,069 Gy. Razlike ovog reda veličine su male u odnosu na ukupni nivo doze i ne ukazuju na dosljedno povećanje doze na kožu. Istovremeno, pojedinačni pacijenti pokazuju i porast i pad vrijednosti, što znači da uticaj virtuelnog bolusa na D0,1cc kože nije bio uniforman.



Slika 8.33. Parno poređenje D0,1cc kože po pacijentima. Svaka linija predstavlja jednog pacijenta kroz tri RT planerske varijante



Slika 8.34. Raspodjela parnih promjena D0,1cc kože između RT planerskih varijanti

Tabela 8.14. Statističko poređenje D0,1cc kože između RT planerskih varijanti

Test	Poređenje	Statistika	p vrijednost
Friedman	Bez bolusa / bolus 0 HU / bolus -491 HU	0,300	0,861
Wilcoxon + Holm	Bez bolusa vs bolus 0 HU	93,000	1,000
Wilcoxon + Holm	Bez bolusa vs bolus -491 HU	103,000	1,000
Wilcoxon + Holm	Bolus 0 HU vs bolus -491 HU	97,000	1,000

Fridmanov test nije pokazao statistički značajnu razliku između tri povezane RT planerske varijante za D0,1cc kože ($p = 0,861$). Nakon parnih Vilkoksonovih testova i Holmove korekcije, nijedno poređenje nije bilo statistički značajno. Ovaj rezultat je u skladu sa deskriptivnim nalazom: virtuelni bolus, u analiziranom uzorku, nije doveo do sistematskog povećanja doze u najopterećenijem malom volumenu kože.

Dobijeni nalaz je važan za tumačenje osnovnih rezultata rada. U prethodnim potpoglavljima pokazano je da virtuelni bolus može poboljšati pokrivenost i robusnost CTV-a koji se nalazi uz površinu tijela. Analiza D0,1cc kože pokazuje da to poboljšanje nije praćeno jasnim globalnim povećanjem površinske doze. Drugim riječima, u ovom skupu pacijenata virtuelni bolus se ponašao prije svega kao RT planerski alat za usmjeravanje optimizacije prema površinskom dijelu ciljnog volumena, a ne kao postupak koji automatski povećava dozu u koži.

Ipak, ovu analizu treba tumačiti kao dopunsku. Struktura kože definisana je geometrijski kao površinski sloj debljine 2 mm, a izračunata doza u tom području zavisi od rezolucije proračunske mreže, načina definisanja spoljašnje konture i poznatih ograničenja TPS proračuna u build-up regiji. Zbog toga D0,1cc kože ne treba posmatrati kao direktnu zamjenu za mjerenje površinske doze, nego kao konzistentan DVH pokazatelj za poređenje tri RT planerske varijante u istim anatomskim uslovima.

9. Diskusija

Rezultati ovog rada pokazuju da uvođenje virtuelnog bolusa u RT planiranje radioterapije karcinoma glave i vrata može poboljšati pokrivenost CTV-a koji se nalazi uz površinu tijela i istovremeno povećati robusnost RT plana na geometrijske perturbacije. U odnosu na kliničke RT planove bez virtuelnog bolusa, obje bolusne varijante pokazale su bolji nominalni CTV V98, veći najniži V98 kroz perturbacione scenarije, manji najveći pad V98 u odnosu na nominalni scenario i veći procenat scenarija u kojima CTV V98 ostaje iznad 95%. Ovi nalazi su važni zato što se problem površinskog CTV-a ne iscrpljuje u idealnom, nominalnom proračunu doze, nego se naročito pokazuje u situacijama kada se uvede pomjeraj pacijenta, promjena odnosa između konture tijela i ciljnog volumena ili gubitak dijela predviđene površinske pokrivenosti.

U diskusiji se rezultati tumače kroz četiri povezana nivoa. Prvi nivo je fizički: virtuelni bolus mijenja uslove optimizacije u području build-up regije i time utiče na raspodjelu fluencije prema površinskom dijelu CTV-a. Drugi nivo je geometrijski: površinski CTV je posebno osjetljiv na male translacione pomjeraje, jer se i mali pomjeraj može pretvoriti u značajnu promjenu odnosa između ciljnog volumena, površine pacijenta i doznih gradijenata. Treći nivo je klinički: poboljšanje V98 i robusnosti ima smisla samo ako nije praćeno neprihvatljivim povećanjem doze na kožu ili kompromitovanjem opšteg kvaliteta RT plana. Četvrti nivo je metodološki: rezultati su dobijeni na retrospektivnom uzorku, u jednom sistemu za RT planiranje i uz jasno definisan skup perturbacija, pa ih treba tumačiti kao dokaz dozimetrijske korisnosti izabranog postupka, ali ne kao definitivni klinički standard za sve bolesnike i sve tehnike.

9.1. Tumačenje glavnog rezultata

Najdirektniji rezultat rada jeste porast nominalnog CTV V98 nakon uvođenja virtuelnog bolusa. Medijan nominalnog V98 iznosio je 94,149% za RT planove bez bolusa, 96,484% za RT planove sa bolusom 0 HU i 97,607% za RT planove sa bolusom -491 HU. Razlike su bile statistički značajne, pri čemu su oba bolusna RT plana bila bolja od RT plana bez bolusa, a bolus -491 HU je pokazao dodatno poboljšanje u odnosu na bolus 0 HU. Ovaj nalaz pokazuje da virtuelni bolus ne utiče samo na ponašanje RT plana u perturbovanim scenarijima, nego već u nominalnom proračunu mijenja način na koji sistem za RT planiranje raspoređuje dozu prema dijelu CTV-a koji se nalazi uz spoljašnju konturu.

Ipak, nominalna pokrivenost nije najvažniji nalaz ovog rada. Kod površinskog CTV-a problem nije samo da li je RT plan dobar u idealnom položaju, nego da li ostaje dovoljno dobar kada se uvedu realistične geometrijske neodređenosti. Zbog toga su posebno značajni robusnosni pokazatelji. Medijan V98min, odnosno najniži CTV V98 kroz perturbovane scenarije, porastao je sa 81,823% bez bolusa na 87,101% za bolus 0 HU i 88,265% za bolus -491 HU. Drugim riječima, najnepovoljniji scenariji bili su znatno manje nepovoljni kada je RT plan optimizovan uz virtuelni bolus. Ovo je praktično važnije od samog porasta nominalnog V98, jer u radioterapiji pacijent nije apstraktno tijelo u idealnom koordinatnom sistemu, nego anatomske promjenjiva struktura koja se svakog dana ponovo postavlja u terapijski položaj.

Dodatno, najveći pad V98 u odnosu na nominalni scenario bio je manji kod bolusnih RT planova. Medijan najvećeg pada iznosio je 13,085 procentnih poena kod RT planova bez bolusa, 8,155 procentnih poena kod bolusa 0 HU i 8,277 procentnih poena kod bolusa -491 HU. Ovaj rezultat pokazuje da virtuelni bolus ne samo da podiže početni nivo pokrivenosti, nego smanjuje amplitudu gubitka pokrivenosti u nepovoljnim geometrijskim scenarijima. Takav nalaz je u skladu sa osnovnom hipotezom rada: kada je dio CTV-a smješten u površinskom području, optimizacija bez dodatnog RT planerskog mehanizma može dovesti do RT plana koji je osjetljiv na male promjene položaja, dok virtuelni bolus stabilizuje odnos između optimizovane fluencije i površinskog dijela ciljnog volumena.

Posebno je izražen podatak o procentu scenarija u kojima je CTV V98 ostao najmanje 95%. Medijan ovog procenta bio je 5,682% za RT planove bez bolusa, 71,591% za bolus 0 HU i 79,545% za bolus -491 HU. Ovaj pokazatelj je klinički intuitivan jer ne govori samo o jednom najgorem scenariju, nego opisuje koliko često RT plan ostaje iznad izabranog praga pokrivenosti. U tom smislu, virtuelni bolus je pokazao efekat koji se može opisati kao povećanje funkcionalne sigurnosti RT plana: RT plan nije samo bolji u prosjeku, nego češće ostaje u prihvatljivom području pokrivenosti kada se uvedu pomjeraji.

9.2. Razlika između virtuelnog bolusa 0 HU i -491 HU

Jedno od posebnih pitanja ovog rada bilo je da li se RT planerski efekat virtuelnog bolusa mijenja kada se mijenja njegova HU vrijednost, odnosno njegova efektivna elektronska gustina u sistemu za RT planiranje. Poređene su dvije varijante: bolus 0 HU, koji približno odgovara vodi ili mekom tkivu, i bolus -491 HU, koji predstavlja sloj niže elektronske gustine. Rezultati pokazuju da obje varijante poboljšavaju pokrivenost i robusnost u odnosu na RT plan bez bolusa, ali se ne ponašaju potpuno identično.

Kod nominalnog V98 bolus -491 HU imao je viši medijan od bolusa 0 HU, a razlika je bila statistički značajna. Sličan odnos vidi se i kod medijana V98 kroz perturbacije i procenta scenarija sa $V98 \geq 95\%$, gdje je bolus -491 HU također pokazao povoljnije vrijednosti. Kod V98min razlika između dvije bolusne varijante bila je manja i nije dostigla statističku značajnost nakon Holmove korekcije ($p = 0,0583$), dok se kod najvećeg pada V98 dvije bolusne varijante praktično nisu jasno razdvojile. Prema tome, rezultati ne znače da je -491 HU apsolutno bolji u svakom pojedinačnom aspektu, ali pokazuju da je u ukupnoj slici imao povoljniju nominalnu i medijalnu pokrivenost, uz robusnost najmanje uporedivu sa 0 HU.

Moguće fizičko objašnjenje ovog nalaza jeste da virtuelni bolus manje gustine predstavlja blaži RT planerski kompromis. Bolus 0 HU u optimizaciji se ponaša kao puni tkivno ekvivalentni sloj debljine 5 mm. Takav sloj može snažnije prisiliti optimizator da zadovolji pokrivenost u površinskom području, ali istovremeno može proizvesti rješenje koje je više zavisno od pretpostavljenog virtuelnog materijala. Kada se RT plan zatim posmatra u realnoj anatomiji bez fizičkog bolusa, dio te optimizacije prednosti može biti manje efikasan ili može biti raspoređen na način koji ne daje optimalan CTV V98. Bolus -491 HU, zbog niže elektronske gustine, vjerovatno predstavlja manje agresivan signal optimizatoru: dovoljno mijenja geometrijske i dozimetrijske uslove da optimizator ne ignoriše površinski dio CTV-a, ali ne nameće punu tkivnu ekvivalenciju kao 0 HU bolus.

Ovo tumačenje treba uzeti kao hipotezu, a ne kao definitivan dokaz mehanizma. U ovom radu nisu analizirani fluence maps, kompleksnost RT plana, monitorske jedinice, segmentna modulacija niti prostorna raspodjela vrućih tačaka u odnosu na virtuelni bolus. Ipak, dobijeni rezultati sugerišu da HU vrijednost virtuelnog bolusa nije samo tehnički detalj, nego parametar koji može uticati na ravnotežu između pokrivenosti, robusnosti i eventualnog pretjeranog forsiranja površinskog regiona. Zbog toga bi u budućim istraživanjima bilo korisno sistematski porediti više gustina i debljina virtuelnog bolusa, a ne samo dvije izabrane vrijednosti.

9.3. Robusnost i geometrijske neodređenosti

Robusnosna analiza predstavlja centralni dio ovog rada jer direktno ispituje šta se dešava kada se RT plan ne posmatra samo u idealnom položaju. U radioterapiji glave i vrata geometrijske neodređenosti nastaju zbog dnevnog postavljanja pacijenta, ograničenja imobilizacije, malih promjena položaja glave i vrata, promjena tjelesne konture, gubitka težine, otoka ili regresije tumora. PTV koncept je klasičan način da se dio tih neodređenosti uključi u RT planiranje, ali kod površinskog CTV-a PTV ekspanzija može izaći van tijela i time otvoriti specifičan problem koji nije prisutan kod dublje smještenih ciljeva [4,10].

Rezultati po veličini pomjeraja pokazuju očekivanu zavisnost: što je pomjeraj veći, to je pad V98 veći. Kod pomjeraja od 1 mm medijan pada bio je mali u svim grupama, ali je već tada RT plan bez bolusa imao nepovoljniji rezultat. Kod 2 mm razlike su postajale uočljivije, a kod 3 mm i 5 mm jasno izražene. Za pomjeraj od 5 mm medijan pada V98 iznosio je 3,050 procentnih poena bez bolusa, 1,687 procentnih poena za bolus 0 HU i 1,526 procentnih poena za bolus -491 HU. Ovaj nalaz je fizički logičan: veći pomjeraj više mijenja položaj površinskog CTV-a u odnosu na dozni gradijent, ulazne pravce snopa i build-up zonu. Ako je RT plan već u nominalnom stanju osjetljiv na površinsku geometriju, veći pomjeraj tu osjetljivost dodatno pojačava.

Analiza po osama pokazala je da je z osa, odnosno longitudinalni pravac u tehničkoj konvenciji sistema, bila nepovoljnija od x i y ose. Kod RT planova bez bolusa medijan pada V98 za jednoosne pomjeraje po z osi iznosio je 1,535 procentnih poena, dok su za x i y osu vrijednosti bile 0,695 i 0,644 procentna poena. Kod bolusnih RT planova padovi su bili niži u sve tri ose, ali je z osa ostala relativno nepovoljnija. Ovakav rezultat vjerovatno ne treba tumačiti kao univerzalno pravilo za svaku kliniku i svaku koordinatnu konvenciju, nego kao pokazatelj da površinski CTV u glavi i vratu nije geometrijski simetričan problem. Pravac pomjeraja je važan zato što mijenja odnos cilja prema konturi, ramenima, vratu, mandibuli, maski i ulaznim pravcima VMAT snopova.

Dijagonalni scenariji dodatno potvrđuju da realne neodređenosti nisu uvijek jednodimenzionalne. Kod RT planova bez bolusa medijan pada V98 porastao je sa 0,848 procentnih poena za jednoosne scenarije na 2,742 procentna poena za dvoosne i 4,580 procentnih poena za troosne scenarije. Kod bolusa 0 HU odgovarajuće vrijednosti bile su 0,341, 1,323 i 2,285 procentnih poena, a kod bolusa -491 HU 0,369, 1,282 i 2,267 procentnih poena. Ovaj rezultat je važan jer pokazuje da virtuelni bolus nije koristan samo za pojedinačne izolovane pomjeraje, nego zadržava prednost i u složenijim geometrijskim scenarijima. Drugim riječima, bolusni RT planovi nisu samo pomjereni prema boljoj nominalnoj pokrivenosti, nego pokazuju manju degradaciju pokrivenosti kada se perturbacije kombinuju po više osa.

9.4. Fizičko-kliničko značenje analize po anatomskim regijama

Analiza po anatomskim regijama pokazala je da efekat virtuelnog bolusa nije jednak u svim lokalizacijama. To je očekivano, jer se površinski problem ne određuje samo time da li CTV dodiruje ili prilazi koži, nego i oblikom ciljnog volumena, zakrivljenošću površine, blizinom vazdušnih šupljina, položajem vrata i ramenog pojasa, kao i načinom na koji VMAT lukovi ulaze u regiju interesa. U svakoj anatomskoj grupi nalazila su se po četiri pacijenta, pa zaključci po regijama imaju deskriptivni karakter. Ipak, obrazac je dovoljno informativan da dopuni ukupnu analizu.

Najizraženiji dobitak uočen je u neck grupi. U ovoj grupi medijan V98min porastao je sa 70,16% bez bolusa na 84,90% za bolus 0 HU i 86,48% za bolus -491 HU. Medijan najvećeg pada V98 smanjen je sa 15,52 procentna poena bez bolusa na 7,57 procentnih poena za bolus 0 HU i 6,65 procentnih poena za bolus -491 HU. Ovi brojevi pokazuju da je upravo ova grupa imala najizraženiji problem robusnosti bez virtuelnog bolusa, ali i najveću apsolutnu korist nakon njegovog uvođenja. Fizički, to se može objasniti time što limfni čvorovi i površinski dijelovi vrata često imaju složen odnos prema spoljašnjoj konturi, a male promjene položaja mogu dovesti do značajne promjene pokrivenosti površinskih ili perifernih dijelova CTV-a.

Hipofarinks i larinks takođe su pokazali poboljšanje robusnosti, ali sa drugačijom strukturom rezultata. Kod hipofarinksa je V98min porastao sa 79,86% na 86,69%, odnosno 88,61%, dok je najveći pad smanjen sa 15,42 na 10,87 i 9,62 procentna poena. Kod larinksa je V98min porastao sa 80,41% na 90,02% i 91,47%, uz smanjenje najvećeg pada sa 11,12 na 6,46 i 6,29 procentnih poena. Ovi rezultati ukazuju da je virtuelni bolus koristan i u primarnim tumorskim regijama kada se cilj približava površini ili kada je geometrija vrata takva da se površinski dio volumena nalazi u osjetljivoj zoni.

Kod nazofarinksa i orofarinksa efekat je bio prisutan, ali manje homogen. To ne umanjuje opšti zaključak, nego pokazuje da korist virtuelnog bolusa zavisi od individualne anatomije. Kod pacijenata kod kojih je CTV

već relativno dobro pokriven i manje izložen površinskom build-up problemu, apsolutna korist može biti manja. Nasuprot tome, kada je RT plan bez bolusa izraženo osjetljiv na perturbacije, virtualni bolus može dati veliki dobitak. Ovaj nalaz ima praktičnu vrijednost: virtualni bolus ne treba shvatiti kao mehanički dodatak svakom RT planu glave i vrata, nego kao alat čija je vrijednost najveća kada postoji konkretan geometrijski i dozimetrijski razlog - površinski CTV, PTV koji izlazi van konture, ili značajna degradacija V98 u perturbacionoj analizi.

9.5. Doza na kožu i odnos koristi i rizika

Analiza doze na kožu bila je važna zato što svako poboljšanje pokrivenosti površinskog CTV-a mora biti tumačeno u odnosu na moguće povećanje površinske doze. U radioterapiji glave i vrata koža nije uvijek primarni organ od rizika u istom smislu kao kičmena moždina, moždano stablo ili parotidne žlijezde, ali akutna kožna toksičnost može značajno uticati na kvalitet života, prekide terapije i toleranciju liječenja. Zbog toga nije dovoljno pokazati da je CTV bolje pokriven; potrebno je provjeriti da li se ta dobit plaća povećanjem doze u površinskom sloju.

U ovom radu za tu procjenu korišćen je D0,1cc kože. Ovaj parametar je prikladniji od apsolutnog maksimuma jer smanjuje osjetljivost na pojedinačne voxele i numeričke fluktuacije, ali je i dalje dovoljno blizak maksimalnoj dozi da opiše lokalno najopterećeniji mali volumen. Rezultati nisu pokazali sistematsko povećanje D0,1cc kože nakon uvođenja virtualnog bolusa. Medijani su bili gotovo identični između tri RT planerske varijante (48,502 Gy bez bolusa, 48,773 Gy za bolus 0 HU i 48,687 Gy za bolus -491 HU), a Fridmanov test nije pokazao statistički značajnu razliku ($p = 0,861$). To znači da poboljšanje CTV pokrivenosti nije bilo praćeno globalnim porastom najviše doze u malom volumenu kože. Fizički gledano, virtualni bolus je djelovao kao alat za preraspodjelu i stabilizaciju optimizacije, a ne kao postupak koji automatski povećava kožnu dozu. Parna poređenja su takođe bila nesignifikantna nakon korekcije.

Ovaj nalaz je ključno ograničenje mogućeg pogrešnog tumačenja rada. Virtualni bolus u ovom postupku nije korišćen kao način da se koža više ozrači, nego kao način da se površinski CTV bolje uključi u optimizaciju. Da je bolusni pristup samo povećavao ulaznu ili površinsku dozu, očekivalo bi se povećanje D0,1cc kože. To se nije desilo. Prema tome, poboljšanje CTV V98 i robusnosti u analiziranom uzorku ostvareno je bez dokaza o sistematskom povećanju doze u najopterećenijem malom volumenu kože.

Ipak, ovu analizu treba tumačiti oprezno. Struktura kože je geometrijski definisana kao površinski sloj debljine 2 mm, pa vrijednosti zavise od načina konturisanja spoljašnje konture, proračunske mreže i sposobnosti algoritma da modeluje dozu u build-up regiji. D0,1cc kože nije direktno mjerenje površinske doze i ne može zamijeniti film, TLD, OSLD ili drugi dozimetrijski metod kada je stvarna površinska doza glavni klinički interes. Ipak, za poređenje tri RT planerske varijante u istim anatomskim uslovima, ovaj parametar je koristan jer je konzistentan i omogućava relativnu procjenu da li jedan RT plan sistematski opterećuje kožu više od drugog.

9.6. Klinički značaj rezultata

Klinički značaj rezultata leži u činjenici da je CTV, za razliku od PTV-a, volumen koji nosi neposrednu onkološku interpretaciju. fokusiran na CTV V98, jer se time direktno mjeri pokrivenost klinički relevantnog volumena. Poboljšanje nominalnog V98 ima očigledan dozimetrijski značaj, ali povećanje robusnosti ima još veći praktični značaj. RT plan koji u nominalnom scenariju izgleda prihvatljivo može biti ranjiv ako se pri pomjeraju od nekoliko milimetara površinski dio CTV-a nađe u nepovoljnijem odnosu prema doznoj raspodjeli. Kod glave i vrata, gdje su imobilizacija, svakodnevna reprodukcija položaja i anatomske promjene tokom terapije stalni izazov, smanjenje osjetljivosti RT plana na perturbacije može imati jasnu kliničku vrijednost. U

ovom radu bolusni RT planovi nisu samo povećali V98, nego su značajno povećali broj scenarija u kojima V98 ostaje iznad 95%. To je praktičan izraz stabilnijeg RT plana.

U kliničkom smislu, rezultati podržavaju upotrebu virtuelnog bolusa kao RT planerskog alata u slučajevima kada se CTV nalazi uz površinu tijela, naročito kada RT plan bez bolusa pokazuje loš V98min ili veliki pad V98 u perturbacionim scenarijima. Takav alat može pomoći fizičaru i RT planeru da smanje zavisnost RT plana od idealnog položaja i da poboljšaju pokrivenost površinskog dijela CTV-a bez uvođenja fizičkog bolusa u svakodnevni tretman. Time se izbjegavaju praktični problemi fizičkog bolusa, kao što su neprijanjanje, vazdušni džepovi, promjenjivost postavljanja i dodatna složenost u radu sa termoplastičnom maskom.

Istovremeno, rezultati ne znače da virtuelni bolus može zamijeniti fizički bolus u svim situacijama. Ako je klinički cilj namjerno povećanje stvarne površinske doze, na primjer kod direktne infiltracije kože, ulcerirajuće lezije ili tumorskog procesa koji zahtijeva punu dozu na samoj površini, fizički bolus može ostati neophodan. Virtuelni bolus može poboljšati RT planersku raspodjelu fluencije, ali ne može sam po sebi promijeniti stvarni build-up tokom isporuke ako se materijal ne nalazi na pacijentu. Zato klinička odluka mora razlikovati dva pitanja: da li je potrebno RT planerski bolje pokriti površinski CTV i da li je potrebno fizički povećati površinsku dozu. Ovaj rad se prvenstveno odnosi na prvo pitanje.

9.7. Poređenje sa literaturom

Rezultati ovog rada su u skladu sa osnovnim nalazima literature koja se bavi problemom površinskog CTV-a, PTV ekspanzije do kože i upotrebom virtuelnog ili RT planerskog bolusa. Thomas i Hoole su još 2004. godine pokazali da inverse RT planning u IMRT-u može dovesti do povećane fluencije u tangencijalnim segmentima blizu površine kada optimizator pokušava da kompenzuje build-up regiju, naročito kada PTV dopire do kože ili izlazi van pacijenta. Autori su među mogućim strategijama naveli modifikaciju PTV-a, tretiranje kože kao organa od rizika i upotrebu tzv. „pretend bolus” pristupa, koji je RT planerski blizak konceptu virtuelnog bolusa [28]. Nalazi ovog rada nastavljaju istu logiku, ali je primjenjuju na konkretan skup pacijenata glave i vrata uz sistematsku robusnosnu analizu CTV V98.

Najdirektnije poređenje moguće je sa radom Kirk i Rowbottom iz 2024. godine, koji je takođe analizirao radioterapijsko RT planiranje kod pacijenata glave i vrata sa CTV-om koji se pruža do kože. U toj studiji poređene su različite metode modifikacije PTV-a i metoda virtuelnog bolusa. Autori su pokazali da virtuelni bolus poboljšava CTV pokrivenost i daje najrobusnije RT planove na promjene položaja i anatomije, uz zaključak da ne povećava fluenciju na površini pacijenta [29]. Rezultati ovog rada su veoma saglasni sa tim nalazom: bolusni RT planovi su imali bolji nominalni V98, bolji V98min i manji pad V98 kroz perturbacije, dok analiza D0,1cc kože nije pokazala sistematsko povećanje površinske doze.

Postoje i bitne razlike između ovog rada i studije Kirk i Rowbottom. U njihovom radu analizirano je deset pacijenata, perturbacije su obuhvatale pomjeraje od ± 3 mm u glavnim osama, a poređene su metode kropovanja PTV-a i virtuelnog bolusa. U ovom radu analizirano je 20 pacijenata, tri RT planerske varijante i 45 scenarija po RT planu, uključujući nominalni scenario, jednoosne pomjeraje različitih veličina i dijagonalne kombinacije. Pored toga, ovdje su direktno poređene dvije HU vrijednosti virtuelnog bolusa, 0 HU i -491 HU. Time ovaj rad daje dodatnu informaciju o tome da sama gustina virtuelnog bolusa može uticati na RT planerski rezultat, što nije uvijek detaljno razrađeno u dostupnoj literaturi.

Nalazi su takođe kompatibilni sa radom Luu i saradnika, koji su upoređivali klinički dizajn bolusa sa CT-zasnovanim pristupom kod pacijenata sa tumorima glave i vrata. Njihov rad je pokazao da bolus dizajn zasnovan na CT podacima može bolje balansirati pokrivenost superficialnog CTV-a i opterećenje normalne kože [30]. Iako se taj rad bavi fizičkim bolusom i njegovim dizajnom, a ovaj rad virtuelnim bolusom u optimizaciji, zajednička ideja je ista: površinski CTV ne treba tretirati grubim ili isključivo klinički procijenjenim dodatkom, nego geometrijski precizno, na osnovu odnosa CTV-a, kože i spoljašnje konture.

Literatura o fizičkom bolusu dodatno objašnjava zašto virtuelni bolus može biti praktično privlačan. Fizički bolus može biti neophodan za povećanje površinske doze, ali njegova klinička primjena nosi problem nepravilnog kontakta sa kožom, vazdušnih džepova i promjenjive dnevne reprodukcije, posebno u regiji glave i vrata gdje su površine zakrivljene, nepravilne i često pokrivene imobilizacionom maskom [12]. Virtuelni bolus izbjegava dio tih praktičnih problema jer se ne postavlja na pacijenta, ali upravo zbog toga ne smije biti shvaćen kao fizički ekvivalent bolusa. On je stabilan RT planerski alat, a ne materijalni modifikator površinske doze tokom isporuke.

U širem kontekstu, rezultati se uklapaju i u opšte principe izvještavanja i vrednovanja IMRT RT planova. ICRU 83 naglašava značaj jasnog izvještavanja volumnih parametara i razlikovanja ciljnog volumena od pomoćnih RT planerskih struktura [4]. Ovaj rad se oslanja na tu logiku jer ne zaključuje samo na osnovu PTV-a, nego posebno analizira CTV V98. Takođe, koncept geometrijskih neodređenosti i margina, razrađen u radovima o greškama i marginama u radioterapiji, podržava potrebu da se RT plan ne vrednuje samo u nominalnom položaju, nego kroz scenarije koji simuliraju moguća odstupanja [10]. U tom smislu, robusnosna analiza u ovom radu predstavlja praktičnu primjenu osnovnog principa: kvalitet RT plana zavisi od toga kako se ponaša u uslovima realne neodređenosti, a ne samo od nominalne DVH krive.

9.8. Ograničenja rada

1. **Veličina uzorka.** Analizirano je 20 pacijenata, što je dovoljno za upareno dozimetrijsko poređenje tri RT planerske varijante i za osnovnu statističku analizu, ali nije dovoljno za snažne zaključke po podgrupama. Analiza po anatomskim regijama imala je po četiri pacijenta u svakoj grupi, pa su regionalni rezultati tumačeni deskriptivno. To je posebno važno jer je efekat virtuelnog bolusa očigledno zavisao od anatomije. Veći uzorak bi omogućio pouzdanije poređenje hipofarinksa, larinksa, nazofarinksa, vrata i orofarinksa, kao i identifikaciju anatomskih faktora koji predviđaju najveću korist od virtuelnog bolusa.
2. **Retrospektivni karakter rada.** RT planovi su analizirani na osnovu postojećih pacijenata i simuliranih perturbacija, a ne kroz prospektivno kliničko praćenje. Zbog toga se rezultati mogu tumačiti kao dozimetrijski i RT planerski dokaz korisnosti metode, ali ne kao direktan dokaz boljeg lokalnog kontrolisanja bolesti ili manje toksičnosti. Za kliničku validaciju bilo bi potrebno povezati poboljšanje CTV V98 i robusnosti sa stvarnim ishodima, što zahtijeva duže praćenje, veći broj pacijenata i standardizovano bilježenje toksičnosti i kontrole bolesti.
3. **Sistem za RT planiranje i tehnika zračenja.** Svi RT planovi su rađeni u istom RT planerskom okruženju, sa istim algoritmom proračuna, istom energijom i istom osnovnom VMAT tehnikom sa dva puna luka. To je metodološka prednost jer smanjuje varijabilnost, ali istovremeno ograničava generalizaciju. Drugi sistemi za RT planiranje, drugi algoritmi optimizacije, drugačiji način rukovanja spoljašnjom konturom, različiti kriterijumi normalizacije ili druga energija snopa mogu dati djelimično drugačije rezultate. Zato se numeričke vrijednosti dobijene u ovom radu ne mogu automatski prenijeti na sve kliničke sisteme bez lokalne provjere.
4. **Izbor analiziranih scenarija.** U radu su korišćeni translacioni pomjeraji po glavnim osama i dijagonalnim kombinacijama, što daje bogatu sliku geometrijske robusnosti. Međutim, realne promjene tokom radioterapije glave i vrata uključuju i rotacije, deformacije mekih tkiva, promjene tjelesne mase, promjene položaja ramena, promjene volumena tumora i žlijezda, kao i razlike između frakcija. Translacioni scenariji su zato aproksimacija, a ne potpuna reprezentacija svih kliničkih neodređenosti. U

budućim analizama bilo bi korisno uključiti deformabilnu registraciju, ponovljene CT ili CBCT snimke i akumulaciju doze kroz frakcije.

5. **Aanalize doze na kožu.** Iako D0,1cc daje koristan relativni pokazatelj, koža je definisana geometrijski kao sloj od 2 mm, a doza u tom području je osjetljiva na proračunsku mrežu, konturisanje i ograničenja TPS algoritama u build-up regiji. Mjerenje površinske doze nije rađeno, pa se ne može zaključiti da su izračunate vrijednosti apsolutno tačne kao stvarna doza na površini kože. Zaključak je uži: unutar istog TPS-a, istog načina konturisanja i istih pacijenata, virtuelni bolus nije doveo do sistematskog povećanja DVH parametra D0,1cc kože.
6. **OAR i drugi RT planerski pokazatelji.** U ovom radu fokus je bio na CTV V98, robusnosti i dopunskoj analizi kože. RT planovi su klinički pregledani i prihvatljivi, ali detaljna statistička analiza svih organa od rizika nije bila centralni predmet rada. To je opravdano s obzirom na cilj istraživanja, ali znači da se zaključak ne smije proširiti na tvrdnju da su svi aspekti RT plana jednaki ili bolji kod virtuelnog bolusa. Za potpunu kliničku procjenu trebalo bi sistematski analizirati parotidne žlijezde, kičmenu moždinu, moždano stablo, usnu duplju, konstriktore, mandibulu i druge relevantne strukture, zavisno od lokalizacije bolesti.
7. **Analiza parametara složenosti i isporučivosti RT plana.** Virtuelni bolus može promijeniti optimizaciju fluencije, ali u ovom radu nisu sistematski analizirani monitor units, modulacioni indeksi, MLC sekvence, fluence maps, gamma prolaznost ili patient-specific QA. Ako virtuelni bolus značajno povećava složenost RT plana, to bi moglo imati klinički i tehnički značaj čak i kada je DVH rezultat bolji. U ovom radu takav zaključak nije moguć, pa bi buduća istraživanja trebalo da uključe i mjere isporučivosti i kvaliteta fluencije.

9.9. Pravci za dalji rad

Na osnovu rezultata ovog rada može se predložiti nekoliko pravaca daljeg istraživanja.

1. Potrebno je proširiti uzorak pacijenata i posebno povećati broj pacijenata u pojedinim anatomskim regijama. Time bi se moglo preciznije odrediti u kojim lokalizacijama virtuelni bolus daje najveću korist i da li postoje geometrijski prediktori odgovora, na primjer procenat CTV-a u prvih nekoliko milimetara od površine, zapremina PTV-a van BODY konture, zakrivljenost površine ili odnos cilja prema vazдушnim šupljinama.
2. Trebalo bi sistematski ispitati više debljina i gustina virtuelnog bolusa. Ovaj rad je pokazao razliku između 0 HU i -491 HU, ali ne određuje optimalnu vrijednost. Moguće je da optimalni bolus zavisi od anatomije, debljine površinskog CTV-a, energije snopa i načina normalizacije. Buduća studija mogla bi uključiti seriju HU vrijednosti i debljina, uz analizu CTV V98, V98min, kože, OAR-a i kompleksnosti RT plana.
3. Korisno bi bilo uključiti akumulaciju doze na osnovu stvarnih CBCT ili ponovljenih CT snimaka. Perturbaciona analiza je kontrolisana i reproduktivna, ali stvarni tok terapije uključuje deformacije koje translacioni pomjeraji ne mogu potpuno opisati. Ako bi se pokazalo da virtuelni bolus poboljšava ne samo simuliranu, nego i akumuliranu CTV pokrivenost kroz frakcije, klinička vrijednost metode bila bi snažnije potvrđena.
4. Potrebno je proširiti analizu na sigurnost i isporučivost. To uključuje provjeru patient-specific QA, monitor units, modulaciju, fluence smoothing, kontrolu vrućih tačaka i eventualni uticaj na organe od rizika. Posebno bi bilo važno utvrditi da li poboljšanje površinskog CTV-a dolazi bez povećanja doze u

usnoj duplji, parotidnim žlijezdama, konstriktorima i drugim strukturama koje određuju akutnu i kasnu toksičnost kod pacijenata glave i vrata.

9.10. Zaključno tumačenje diskusije

Ukupno posmatrano, rezultati rada podržavaju upotrebu virtuelnog bolusa kao korisnog RT planerskog alata kod pacijenata sa karcinomima glave i vrata kada CTV zahvata ili se neposredno približava površini tijela. U odnosu na RT plan bez bolusa, virtuelni bolus je poboljšao nominalnu pokrivenost, povećao najniži V98 kroz perturbovane scenarije, smanjio najveći pad V98 i značajno povećao procenat scenarija u kojima CTV V98 ostaje iznad 95%. Ovi nalazi su fizički smisleni jer virtuelni bolus smanjuje problem optimizacije na granici pacijent-vazduh i pomaže optimizeru da bolje tretira površinski dio ciljnog volumena.

Klinički najvažniji aspekt nije samo porast nominalnog V98, nego poboljšanje robusnosti. Površinski CTV je osjetljiv na male promjene položaja, a RT plan bez bolusa može izgledati prihvatljivo u nominalnom scenariju, ali izgubiti pokrivenost u nepovoljnim perturbacijama. Virtuelni bolus je u ovom radu smanjio tu osjetljivost. Istovremeno, analiza D0,1cc kože nije pokazala sistematsko povećanje površinske doze, što ukazuje da dobitak u CTV pokrivenosti nije ostvaren po cijenu mjerljivog globalnog porasta doze na kožu u analiziranom DVH parametru.

Poređenje dvije bolusne varijante pokazalo je da je bolus -491 HU u više pokazatelja imao nešto povoljniji rezultat od bolusa 0 HU, naročito u nominalnom V98, medijanu V98 kroz perturbacije i procentu scenarija sa V98 $\geq$ 95%. Ipak, razlika između dvije bolusne varijante nije bila jednako izražena u svim robusnosnim parametrima. Zato se može zaključiti da oba virtuelna bolusa imaju jasan pozitivan efekat u odnosu na RT plan bez bolusa, dok izbor gustine bolusa zahtijeva dodatnu optimizaciju i lokalnu validaciju.

Najrazumniji praktični zaključak je da virtuelni bolus treba razmatrati kod površinskih CTV-a kao dio RT planerskog postupka, posebno kada postoje dokazi o slaboj nominalnoj pokrivenosti ili lošoj robusnosti bez bolusa. Metoda ne treba da bude automatska zamjena za fizički bolus, niti univerzalno pravilo za sve pacijente glave i vrata. Njena vrijednost je najveća kada se koristi selektivno, uz provjeru CTV pokrivenosti, robusnosti, kože, organa od rizika i isporučivosti RT plana. U tom okviru, rezultati ovog rada daju jasnu dozimetrijsku osnovu za dalju kliničku primjenu i dodatno istraživanje virtuelnog bolusa u RT planiranju radioterapije karcinoma glave i vrata.

10. Zaključak

U ovom radu analizirana je primjena virtuelnog bolusa u RT planiranju radioterapije karcinoma glave i vrata kod pacijenata kod kojih se CTV nalazi uz površinu tijela ili joj se neposredno približava. Polazni problem bio je dozimetrijski specifičan: zbog build-up efekta i odnosa ciljnog volumena prema spoljašnjoj konturi, površinski dio CTV-a može ostati nedovoljno pokriven ili postati osjetljiv na male geometrijske promjene. Zbog toga kvalitet RT plana nije procjenjivan samo kroz nominalni proračun, nego i kroz perturbacione scenarije koji simuliraju pomjeraje pacijenta.

Glavni nalaz rada jeste da obje varijante virtuelnog bolusa poboljšavaju pokrivenost CTV-a u odnosu na RT planove bez bolusa. Medijan nominalnog CTV V98 porastao je sa 94,149% kod RT planova bez bolusa na 96,484% kod bolusa 0 HU i 97,607% kod bolusa -491 HU. Time je pokazano da virtuelni bolus već u nominalnom RT planu mijenja način optimizacije i doprinosi boljoj pokrivenosti površinskog dijela ciljnog volumena.

Još važniji rezultat odnosi se na robusnost. Medijan V98min, odnosno najniži CTV V98 kroz perturbacione scenarije, povećan je sa 81,823% bez bolusa na 87,101% za bolus 0 HU i 88,265% za bolus -491 HU. Istovremeno je najveći pad V98 u odnosu na nominalni scenario bio manji kod bolusnih RT planova. Ovi rezultati pokazuju da virtuelni bolus ne djeluje samo kao korekcija idealnog RT plana, nego smanjuje osjetljivost pokrivenosti CTV-a na geometrijske neodređenosti.

Poređenje dvije bolusne varijante pokazalo je da je bolus -491 HU u više pokazatelja imao nešto povoljniji rezultat, naročito za nominalni V98, medijan V98 kroz perturbacije i procenat scenarija u kojima je V98 ostao najmanje 95%. Ipak, razlike između bolusa 0 HU i bolusa -491 HU nisu bile jednako izražene u svim robusnosnim parametrima. Zato se može zaključiti da su obje varijante korisne u odnosu na RT plan bez bolusa, dok izbor optimalne gustine virtuelnog bolusa zahtijeva dodatnu validaciju.

Analiza po anatomskim regijama pokazala je da efekat virtuelnog bolusa nije jednak kod svih lokalizacija. Najizraženija korist uočena je u grupi vrata, gdje su RT planovi bez bolusa pokazali najveću osjetljivost na perturbacije, ali i najveće poboljšanje nakon uvođenja virtuelnog bolusa. Kod ostalih regija trend je uglavnom bio isti, ali manje homogen. Zbog malog broja pacijenata po regiji, ovi nalazi se ne mogu tumačiti kao konačan dokaz razlika između lokalizacija, nego kao pokazatelj da korist virtuelnog bolusa zavisi od konkretne anatomije i odnosa CTV-a prema površini tijela.

Dopunska analiza doze na kožu pokazala je da poboljšanje CTV pokrivenosti nije bilo praćeno sistematskim povećanjem D0,1cc kože. Medijani ovog parametra bili su vrlo bliski između tri RT planerske varijante, a statističko poređenje nije pokazalo značajnu razliku. Ovaj nalaz je važan jer podržava tumačenje da je virtuelni bolus u ovom radu prvenstveno djelovao kao RT planerski alat za usmjeravanje optimizacije, a ne kao postupak koji automatski povećava dozu u površinskom sloju kože.

Na osnovu dobijenih rezultata, primjena virtuelnog bolusa je opravdana kod pacijenata kod kojih površinski položaj CTV-a dovodi do slabije pokrivenosti ili lošije robusnosti RT plana. Metodu treba koristiti selektivno, uz obaveznu provjeru CTV pokrivenosti, robusnosti, kože, organa od rizika i ukupne kliničke prihvatljivosti RT plana. Virtuelni bolus ne treba posmatrati kao univerzalnu zamjenu za fizički bolus, jer ne mijenja stvarne uslove build-up regije tokom isporuke zračenja ako se materijal ne nalazi na pacijentu. Njegova vrijednost je prije svega u tome što omogućava povoljniju optimizaciju fluencije za površinski dio ciljnog volumena.

Dalja istraživanja treba usmjeriti na veći broj pacijenata, detaljniju analizu po anatomskim regijama, poređenje više debljina i HU vrijednosti virtuelnog bolusa, kao i na uključivanje dodatnih pokazatelja kvaliteta RT plana. Posebno bi bilo korisno analizirati organe od rizika, kompleksnost RT plana, patient-specific QA, stvarnu ili akumuliranu dozu kroz frakcije i, kada je moguće, direktna mjerenja površinske doze. Time bi se

preciznije odredilo u kojim kliničkim situacijama virtuelni bolus donosi najveću korist i koji parametri njegove primjene daju najbolji odnos između pokrivenosti, robusnosti i sigurnosti RT plana.

Zaključno, rezultati ovog rada pokazuju da virtuelni bolus predstavlja koristan i dozimetrijski opravdan RT planerski alat u radioterapiji karcinoma glave i vrata kada je CTV smješten uz površinu tijela. Njegova primjena može poboljšati pokrivenost i robusnost cilnog volumena, bez dokaza o sistematskom povećanju analizirane doze na kožu. Time virtuelni bolus dobija jasno mjesto kao selektivna metoda za rješavanje jednog od specifičnih problema površinskog CTV-a u savremenom VMAT RT planiranju.

Literatura

- [1] Podgorsak EB, editor. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2005.
- [2] International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 50. Bethesda (MD): ICRU; 1993.
- [3] International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda (MD): ICRU; 1999.
- [4] International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report 83. J ICRU. 2010;10(1).
- [5] Khan FM, Gibbons JP. Khan's The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- [6] Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, editors. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007.
- [7] Johns HE, Cunningham JR. The Physics of Radiology. 4th ed. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1983.
- [8] Akbas U, Donmez Kesen N, Koksall C, Bilge H. Surface and buildup region dose measurements with Markus parallel-plate ionization chamber, GafChromic EBT3 film, and MOSFET detector for high-energy photon beams. Adv High Energy Phys. 2016;2016:8361028. doi:10.1155/2016/8361028.
- [9] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. Radiother Oncol. 2014;110(1):172-181. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010.
- [10] van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. Semin Radiat Oncol. 2004;14(1):52-64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003.
- [11] Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, et al. Dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(1):71-78. doi:10.1016/0360-3016(91)90168-4.
- [12] Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, et al. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment RT planning. Med Phys. 1998;25(10):1773-1829. doi:10.1118/1.598373.
- [13] Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2015;117(1):83-90. doi:10.1016/j.radonc.2015.07.041.
- [14] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Guerrero Urbano T, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011;12(2):127-136. doi:10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
- [15] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S58-S63. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.090.
- [16] Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(5):1425-1439. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.050.
- [17] Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(5):1289-1298. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.049.
- [18] Bortfeld T. IMRT: a review and preview. Phys Med Biol. 2006;51(13):R363-R379. doi:10.1088/0031-9155/51/13/R21.

- [19] Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35(1):310-317. doi:10.1118/1.2818738.
- [20] Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative RT planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):252-259. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.033.
- [21] Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment RT planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):111-117. doi:10.1016/j.radonc.2008.12.008.
- [22] Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, et al. IMRT commissioning: multiple institution RT planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys*. 2009;36(11):5359-5373. doi:10.1118/1.3238104.
- [23] Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, Failla G, Salehpour MR, Mourtada F. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol*. 2010;55(3):581-598. doi:10.1088/0031-9155/55/3/002.
- [24] Han T, Mikell JK, Salehpour M, Mourtada F. Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media. *Med Phys*. 2011;38(5):2651-2664. doi:10.1118/1.3582690.
- [25] Friedman M. The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. *J Am Stat Assoc*. 1937;32(200):675-701. doi:10.1080/01621459.1937.10503522.
- [26] Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bull*. 1945;1(6):80-83. doi:10.2307/3001968.
- [27] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat*. 1979;6(2):65-70. doi:10.2307/4615733.
- [28] Thomas SJ, Hoole ACF. The effect of optimization on surface dose in intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Phys Med Biol*. 2004;49(21):4919-4928. doi:10.1088/0031-9155/49/21/005.
- [29] Kirk JS, Rowbottom CG. Evaluation of radiotherapy RT planning approaches for head and neck patients with tumors close to the skin surface. *J Appl Clin Med Phys*. 2024;25(10):e14473. doi:10.1002/acm2.14473.
- [30] Luu A, Doerwald-Munoz L, Ostapiak O. An evaluation of two approaches to skin bolus design for patients receiving radiotherapy for head and neck cancers. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2015;46(3 Suppl):S37-S42. doi:10.1016/j.jmir.2014.08.001.

Prilozi

Prilog A. Tabela perturbacionih scenarija U0-U44

U tabeli su prikazani nominalni i perturbovani scenariji korišćeni za robusnosnu analizu. Vrijednosti x, y i z date su u milimetrima. Kod dijagonalnih scenarija svaka navedena komponenta pomjeraja iznosi 3 mm; zato se kolona „veličina komponente” ne tumači kao euklidska dužina ukupnog vektora pomjeraja, nego kao apsolutna vrijednost pojedinačne komponente po aktivnoj osi.

Tabela A1. Perturbacioni scenariji korišćeni u robusnosnoj analizi

Scenarij	Opis u TPS-u	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Osa(e)	Tip
U0	nominal	0,0	0,0	0,0	Nominalni	Nominalni
U1	x -0.5 y 0 z 0	-5,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U2	x -0.3 y 0 z 0	-3,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U3	x -0.2 y 0 z 0	-2,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U4	x -0.1 y 0 z 0	-1,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U5	x 0 y -0.5 z 0	0,0	-5,0	0,0	y	Jedna osa
U6	x 0 y -0.3 z 0	0,0	-3,0	0,0	y	Jedna osa
U7	x 0 y -0.2 z 0	0,0	-2,0	0,0	y	Jedna osa
U8	x 0 y -0.1 z 0	0,0	-1,0	0,0	y	Jedna osa
U9	x 0 y 0 z -0.5	0,0	0,0	-5,0	z	Jedna osa
U10	x 0 y 0 z -0.3	0,0	0,0	-3,0	z	Jedna osa
U11	x 0 y 0 z -0.2	0,0	0,0	-2,0	z	Jedna osa
U12	x 0 y 0 z -0.1	0,0	0,0	-1,0	z	Jedna osa
U13	x 0 y 0 z +0.1	0,0	0,0	1,0	z	Jedna osa
U14	x 0 y 0 z +0.2	0,0	0,0	2,0	z	Jedna osa
U15	x 0 y 0 z +0.3	0,0	0,0	3,0	z	Jedna osa
U16	x 0 y 0 z +0.5	0,0	0,0	5,0	z	Jedna osa
U17	x 0 y +0.1 z 0	0,0	1,0	0,0	y	Jedna osa
U18	x 0 y +0.2 z 0	0,0	2,0	0,0	y	Jedna osa
U19	x 0 y +0.3 z 0	0,0	3,0	0,0	y	Jedna osa
U20	x 0 y +0.5 z 0	0,0	5,0	0,0	y	Jedna osa
U21	x +0.1 y 0 z 0	1,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U22	x +0.2 y 0 z 0	2,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U23	x +0.3 y 0 z 0	3,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U24	x +0.5 y 0 z 0	5,0	0,0	0,0	x	Jedna osa
U25	x -0.3 y -0.3 z 0	-3,0	-3,0	0,0	xy	Dvije ose
U26	x -0.3 y 0 z -0.3	-3,0	0,0	-3,0	xz	Dvije ose

Scenarij	Opis u TPS-u	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Osa(e)	Tip
U27	x -0.3 y 0 z +0.3	-3,0	0,0	3,0	xz	Dvije ose
U28	x -0.3 y +0.3 z 0	-3,0	3,0	0,0	xy	Dvije ose
U29	x 0 y -0.3 z -0.3	0,0	-3,0	-3,0	yz	Dvije ose
U30	x 0 y -0.3 z +0.3	0,0	-3,0	3,0	yz	Dvije ose
U31	x 0 y +0.3 z -0.3	0,0	3,0	-3,0	yz	Dvije ose
U32	x 0 y +0.3 z +0.3	0,0	3,0	3,0	yz	Dvije ose
U33	x +0.3 y -0.3 z 0	3,0	-3,0	0,0	xy	Dvije ose
U34	x +0.3 y 0 z -0.3	3,0	0,0	-3,0	xz	Dvije ose
U35	x +0.3 y 0 z +0.3	3,0	0,0	3,0	xz	Dvije ose
U36	x +0.3 y +0.3 z 0	3,0	3,0	0,0	xy	Dvije ose
U37	x -0.3 y -0.3 z -0.3	-3,0	-3,0	-3,0	xyz	Tri ose
U38	x -0.3 y -0.3 z +0.3	-3,0	-3,0	3,0	xyz	Tri ose
U39	x -0.3 y +0.3 z -0.3	-3,0	3,0	-3,0	xyz	Tri ose
U40	x -0.3 y +0.3 z +0.3	-3,0	3,0	3,0	xyz	Tri ose
U41	x +0.3 y -0.3 z -0.3	3,0	-3,0	-3,0	xyz	Tri ose
U42	x +0.3 y -0.3 z +0.3	3,0	-3,0	3,0	xyz	Tri ose
U43	x +0.3 y +0.3 z -0.3	3,0	3,0	-3,0	xyz	Tri ose
U44	x +0.3 y +0.3 z +0.3	3,0	3,0	3,0	xyz	Tri ose

Prilog B. Prošireni pokazatelji CTV V98 po pacijentima

Tabela B1 prikazuje sažete pokazatelje za svakog pacijenta i svaku RT planersku varijantu. Za svakog pacijenta postoje tri reda: RT plan bez bolusa, RT plan sa virtuelnim bolusom 0 HU i RT plan sa virtuelnim bolusom -491 HU.

Tabela B1. Prošireni V98 pokazatelji po pacijentima i RT planerskim varijantama

Redni broj pacijenta	RT plan	Nominalni V98 (%)	V98min (%)	Najveći pad V98 (p.p.)	Medijan V98 kroz perturb. (%)	Medijan pad V98 (p.p.)	Scenariji V98 >= 95% (%)
1	Bez bolusa	93,132	85,356	7,776	91,158	1,974	0,000
1	Bolus 0 HU	97,185	94,329	2,856	96,973	0,212	97,727
1	Bolus -491 HU	98,113	95,588	2,525	97,834	0,279	100,000
2	Bez bolusa	86,254	70,681	15,572	82,972	3,281	0,000
2	Bolus 0 HU	87,186	82,921	4,265	87,046	0,140	0,000
2	Bolus -491 HU	87,694	82,709	4,985	87,323	0,370	0,000

Redni broj pacijenta	RT plan	Nominalni V98 (%)	V98min (%)	Najveći pad V98 (p.p.)	Medijan V98 kroz perturb. (%)	Medijan pad V98 (p.p.)	Scenariji V98 >= 95% (%)
3	Bez bolusa	94,358	85,004	9,354	92,611	1,747	0,000
3	Bolus 0 HU	93,868	84,046	9,822	92,633	1,235	0,000
3	Bolus -491 HU	93,744	84,213	9,532	92,195	1,550	0,000
4	Bez bolusa	95,787	87,869	7,917	94,426	1,361	40,909
4	Bolus 0 HU	96,269	90,866	5,403	95,951	0,318	75,000
4	Bolus -491 HU	97,581	92,778	4,803	97,034	0,548	95,455
5	Bez bolusa	90,476	75,008	15,468	89,074	1,402	0,000
5	Bolus 0 HU	96,281	94,606	1,675	96,199	0,082	93,182
5	Bolus -491 HU	96,489	94,134	2,355	96,246	0,243	90,909
6	Bez bolusa	96,511	81,853	14,658	93,140	3,371	31,818
6	Bolus 0 HU	96,687	84,013	12,674	94,255	2,432	40,909
6	Bolus -491 HU	98,254	83,721	14,533	95,591	2,663	59,091
7	Bez bolusa	96,715	83,242	13,473	94,994	1,721	50,000
7	Bolus 0 HU	97,342	87,326	10,016	96,255	1,087	75,000
7	Bolus -491 HU	98,731	87,684	11,047	97,874	0,857	88,636
8	Bez bolusa	89,049	74,727	14,322	87,936	1,112	0,000
8	Bolus 0 HU	96,688	89,168	7,520	96,317	0,371	72,727
8	Bolus -491 HU	97,947	90,161	7,785	97,331	0,616	79,545
9	Bez bolusa	92,760	86,101	6,659	90,903	1,858	0,000
9	Bolus 0 HU	95,772	94,265	1,507	95,650	0,121	84,091
9	Bolus -491 HU	97,152	95,413	1,739	96,930	0,222	100,000
10	Bez bolusa	93,939	81,793	12,147	92,609	1,331	0,000
10	Bolus 0 HU	97,812	88,833	8,978	97,596	0,215	77,273
10	Bolus -491 HU	98,912	91,564	7,348	98,632	0,280	95,455
11	Bez bolusa	93,104	73,641	19,463	91,316	1,788	11,364
11	Bolus 0 HU	97,297	84,544	12,754	96,973	0,324	72,727
11	Bolus -491 HU	98,397	85,658	12,739	97,783	0,614	81,818
12	Bez bolusa	96,605	77,921	18,684	94,882	1,723	47,727

Redni broj pacijenta	RT plan	Nominalni V98 (%)	V98min (%)	Najveći pad V98 (p.p.)	Medijan V98 kroz perturb. (%)	Medijan pad V98 (p.p.)	Scenariji V98 >= 95% (%)
12	Bolus 0 HU	98,046	83,686	14,361	96,465	1,581	70,455
12	Bolus -491 HU	97,373	85,484	11,889	96,264	1,109	72,727
13	Bez bolusa	88,216	76,490	11,725	86,117	2,099	0,000
13	Bolus 0 HU	89,253	83,169	6,084	87,681	1,572	0,000
13	Bolus -491 HU	92,073	81,558	10,515	90,253	1,820	0,000
14	Bez bolusa	94,623	69,056	25,567	93,741	0,882	34,091
14	Bolus 0 HU	96,739	76,399	20,340	95,590	1,149	59,091
14	Bolus -491 HU	97,394	75,680	21,714	96,344	1,050	65,909
15	Bez bolusa	79,914	65,241	14,673	79,223	0,690	0,000
15	Bolus 0 HU	85,383	73,446	11,937	82,558	2,825	0,000
15	Bolus -491 HU	85,524	71,778	13,746	84,577	0,948	0,000
16	Bez bolusa	95,395	82,698	12,697	92,985	2,410	18,182
16	Bolus 0 HU	96,015	89,868	6,148	94,289	1,726	34,091
16	Bolus -491 HU	97,912	89,956	7,956	96,302	1,610	79,545
17	Bez bolusa	92,846	88,151	4,694	90,793	2,053	0,000
17	Bolus 0 HU	96,319	86,425	9,895	93,528	2,791	29,545
17	Bolus -491 HU	96,144	87,895	8,249	93,322	2,822	27,273
18	Bez bolusa	96,177	69,640	26,538	94,914	1,264	47,727
18	Bolus 0 HU	97,753	86,875	10,878	97,566	0,187	86,364
18	Bolus -491 HU	98,555	90,250	8,305	98,297	0,258	95,455
19	Bez bolusa	91,705	82,449	9,256	89,966	1,739	0,000
19	Bolus 0 HU	94,992	86,202	8,791	94,244	0,748	9,091
19	Bolus -491 HU	97,633	88,634	8,999	96,063	1,570	70,455
20	Bez bolusa	96,515	87,953	8,562	94,743	1,772	43,182
20	Bolus 0 HU	97,278	92,327	4,951	96,627	0,651	86,364
20	Bolus -491 HU	98,372	94,082	4,290	97,662	0,710	95,455

Prilog C. Dodatne tabele robusnosne analize

U ovom prilogu prikazani su dodatni sažeci pada CTV V98. Pad V98 definisan je kao razlika između nominalnog V98 i V98 u perturbovanom scenariju. Pozitivna vrijednost označava gubitak pokrivenosti u odnosu na nominalni scenario, dok negativna vrijednost znači da je u tom scenariju V98 bio veći nego nominalno.

Tabela C1. Medijan pada CTV V98 po pojedinačnom perturbacionom scenariju

Scenarij	Bez bolusa	Bolus 0 HU	Bolus -491 HU
U1	3,050	1,871	1,655
U2	1,223	0,650	0,578
U3	0,686	0,330	0,294
U4	0,323	0,160	0,123
U5	1,292	0,556	0,903
U6	-0,101	0,014	0,281
U7	-0,242	-0,074	0,127
U8	-0,110	-0,036	0,043
U9	12,422	8,885	8,277
U10	5,461	2,906	2,796
U11	2,737	1,376	1,380
U12	1,132	0,632	0,518
U13	-0,084	-0,085	-0,038
U14	0,174	-0,160	-0,050
U15	0,554	-0,244	0,015
U16	2,179	-0,010	0,542
U17	0,658	0,286	0,139
U18	1,318	0,598	0,385
U19	2,116	1,000	0,663
U20	4,487	3,017	2,096
U21	0,230	0,048	0,046
U22	0,441	0,111	0,114
U23	0,845	0,287	0,293
U24	2,491	1,145	1,041
U25	0,732	0,454	0,637
U26	7,187	3,787	3,996
U27	1,600	0,160	0,368
U28	3,598	1,911	1,474
U29	4,967	3,114	2,896

Scenarij	Bez bolusa	Bolus 0 HU	Bolus -491 HU
U30	0,831	-0,198	0,160
U31	7,552	4,827	4,247
U32	2,084	0,448	0,871
U33	0,720	0,209	0,567
U34	6,113	3,598	3,267
U35	1,371	0,008	0,403
U36	2,874	1,273	1,168
U37	6,387	3,755	4,001
U38	1,699	0,155	0,647
U39	9,079	6,101	6,030
U40	3,134	1,450	1,801
U41	5,554	3,108	3,357
U42	1,818	0,229	0,654
U43	7,829	5,341	5,397
U44	2,997	1,109	1,248

Tabela C2. Pad CTV V98 prema veličini pomjeraja

Pomjeraj (mm)	Bez bolusa medijan [IQR]	Bez bolusa min-max	Bolus 0 HU medijan [IQR]	Bolus 0 HU min-max	Bolus -491 HU medijan [IQR]	Bolus -491 HU min-max
1,0	0,31 [-0,07-0,70]	-1,46-2,83	0,10 [-0,04-0,32]	-0,64-1,57	0,09 [-0,03-0,26]	-0,53-1,34
2,0	0,58 [0,02-1,55]	-2,13-7,98	0,22 [-0,05-0,74]	-1,19-5,35	0,25 [-0,04-0,64]	-0,93-5,20
3,0	2,71 [0,91-5,57]	-3,80-25,57	1,24 [0,16-3,39]	-2,16-20,34	1,20 [0,34-3,10]	-2,45-21,71
5,0	3,04 [1,65-5,76]	-2,46-26,54	1,69 [0,41-3,81]	-2,18-19,82	1,53 [0,62-3,51]	-2,23-21,09

Tabela C3. Pad CTV V98 prema osi pomjeraja

Osa	Bez bolusa medijan [IQR]	Bez bolusa min-max	Bolus 0 HU medijan [IQR]	Bolus 0 HU min-max	Bolus -491 HU medijan [IQR]	Bolus -491 HU min-max
x	0,72 [0,30-1,98]	-2,13-15,47	0,30 [0,09-0,88]	-0,49-8,27	0,30 [0,07-0,83]	-0,27-4,46
y	0,62 [-0,19-1,81]	-2,46-11,47	0,26 [-0,05-0,88]	-1,45-9,43	0,27 [-0,01-1,04]	-1,62-9,20
z	1,46 [0,24-4,26]	-2,54-26,54	0,72 [-0,14-2,50]	-2,18-19,82	0,64 [0,01-2,39]	-2,23-21,09

Tabela C4. Pad CTV V98 prema tipu scenarija

Tip scenarija	Bez bolusa medijan [IQR]	Bez bolusa min-max	Bolus 0 HU medijan [IQR]	Bolus 0 HU min-max	Bolus -491 HU medijan [IQR]	Bolus -491 HU min-max
Jedna osa	0,83 [0,12-2,49]	-2,54-26,54	0,34 [-0,00-1,26]	-2,18-19,82	0,37 [0,03-1,24]	-2,23-21,09
Dvije ose	2,63 [1,02-5,57]	-3,80-23,34	1,35 [0,12-3,25]	-2,10-18,60	1,28 [0,37-3,07]	-2,44-19,51
Tri ose	4,32 [2,29-7,22]	-3,41-25,57	2,29 [0,59-4,44]	-2,16-20,34	2,27 [0,72-4,64]	-2,45-21,71

Kratka biografija



Mihajlo Tovilović rođen je 23.10.1996. u Banjoj Luci. Osnovne studije fizike završio je na Prirodno – matematičkom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, nakon čega je upisao master studije medicinske fizike na PMF-u u Novom Sadu.

Profesionalno iskustvo sticao je najprije na Odjeljenju medicinske fizike i zaštite od jonizujućeg zračenja (UKC RS), a od 2023. radi u *Affidea IMC Banja Luka* kao medicinski fizičar. U svom stručnom radu bavi se RT planiranjem radioterapije, dozimetrijom, kontrolom kvaliteta radioterapijske opreme i primjenom računarskih metoda u medicinskoj fizici.

PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: <i>RBR</i>	
Identifikacioni broj: <i>IBR</i>	
Tip dokumentacije: <i>TD</i>	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: <i>TZ</i>	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: <i>VR</i>	Master rad
Autor: <i>AU</i>	Mihajlo Tovilović
Mentor: <i>MN</i>	prof. dr Jovana Nikolov; doc. dr Dražan Jaroš
Naslov rada: <i>NR</i>	Korišćenje virtuelnog bolusa za poboljšanje dozimetrijske pokrivenosti CTV-a u RT planiranju radioterapije karcinoma glave i vrata
Jezik publikacije: <i>JP</i>	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: <i>Jl</i>	Srpski
Zemlja publikovanja: <i>ZP</i>	Srbija
Uže geografsko područje: <i>UGP</i>	Vojvodina
Godina: <i>GO</i>	2026.
Izdavač: <i>IZ</i>	Autorski reprint
Mjesto i adresa: <i>MA</i>	Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
Fizički opis rada: <i>FO</i>	10 poglavlja / 74 strana / 28 tabela / 34 slike / 1 dijagram
Naučna oblast: <i>NO</i>	Fizika
Naučna disciplina: <i>ND</i>	Medicinska fizika

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA – nastavak

Predmetna odrednica / ključne riječi: <i>PO</i>	radioterapija; karcinom glave i vrata; virtuelni bolus; RT planiranje radioterapije; dozimetrijska pokrivenost CTV-a; VMAT; robusnost RT plana; Acuros algoritam
Čuva se: <i>ČU</i>	Biblioteka Departmana za fiziku, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad
Važna napomena: <i>VN</i>	Nema.
Izvod: <i>IZ</i>	Ovaj rad bavi se primjenom virtuelnog bolusa u cilju poboljšanja dozimetrijske pokrivenosti kliničkog ciljnog volumena (CTV) pri RT planiranju VMAT radioterapije karcinoma glave i vrata. Analiza je sprovedena na dvadeset pacijenata korišćenjem sistema Eclipse 18.1 i Acuros algoritma za proračun doze. Za svakog pacijenta izrađena su tri RT plana zračenja: bez bolusa, sa virtuelnim bolusom gustine 0 HU i sa virtuelnim bolusom gustine –491 HU, pri čemu je virtuelni bolus korišćen isključivo tokom optimizacije RT plana. Procjena kvaliteta RT planova izvršena je analizom dozimetrijskih parametara, uz statističku obradu Friedmanovim i Wilcoxonovim testom. Rezultati ukazuju da primjena virtuelnog bolusa može značajno poboljšati pokrivenost CTV-a i povećati robusnost RT plana u odnosu na RT planove izrađene bez virtuelnog bolusa.
Datum prihvatanja teme od strane NN vijeća: <i>DP</i>	05.03.2026.
Datum odbrane: <i>DO</i>	19.08.2026.
Članovi komisije: <i>KO</i>	1. dr Nataša Todorović, redovni profesor, predsjednik 2. dr Jovana Nikolov, redovni profesor, mentor 3. dr Dražan Jaroš, docent (Prirodno-matematički fakultet Univerziteta u Banjoj Luci), mentor 4. dr Olivera Klisurić, redovni profesor, član

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF SCIENCES
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number: <i>ANO</i>	
Identification number: <i>INO</i>	
Document type: <i>DT</i>	Monograph documentation
Type of record: <i>TR</i>	Textual printed material
Contents code: <i>CC</i>	Master thesis
Author: <i>AU</i>	Mihajlo Tovilović
Mentor: <i>MN</i>	Prof. Dr Jovana Nikolov; Assist. Prof. Dr Dražan Jaroš
Title: <i>TI</i>	Use of Virtual Bolus for Improving CTV Dosimetric Coverage in Radiotherapy RT planning for Head and Neck Cancer
Language of text: <i>LT</i>	Serbian (Latin)
Language of abstract: <i>LA</i>	Serbian
Country of publication: <i>CP</i>	Serbia
Locality of publication: <i>LP</i>	Vojvodina
Publication year: <i>PY</i>	2026.
Publisher: <i>PU</i>	Author's reprint
Publication place: <i>PP</i>	Faculty of Sciences, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
Physical description: <i>PD</i>	10 chapters / 74 pages / 28 tables / 34 pictures / 1 diagram
Scientific field: <i>SF</i>	Physics
Scientific discipline: <i>SD</i>	Medical physics

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF SCIENCES
KEY WORDS DOCUMENTATION – continued

Subject / Key words: <i>SKW</i>	
Holding data: <i>HD</i>	Library of the Department of Physics, Faculty of Sciences, Novi Sad
Note: <i>N</i>	None.
Abstract: <i>AB</i>	This thesis investigates the use of a virtual bolus to improve clinical target volume (CTV) dosimetric coverage in VMAT treatment RT planning for head and neck cancer. The analysis was performed on twenty patients using the Eclipse 18.1 treatment RT planning system with the Acuros dose calculation algorithm. Three treatment RT plans were generated for each patient: without a bolus, with a virtual bolus of 0 HU, and with a virtual bolus of -491 HU, where the virtual bolus was applied exclusively during RT plan optimization. RT plan quality was evaluated using dosimetric parameters, while statistical analysis was performed using the Friedman and Wilcoxon tests. The results indicate that the use of a virtual bolus can significantly improve CTV coverage and increase RT plan robustness compared with treatment RT plans generated without a virtual bolus.
Accepted by the Scientific Board: <i>ASB</i>	05.03.2026.
Defended on: <i>DE</i>	19.08.2026.
Thesis defend board: <i>DB</i>	1. Prof. Nataša Todorović, PhD, Full Professor, Chair 2. Prof. Jovana Nikolov, PhD, Full Professor, Supervisor 3. Dražan Jaroš, PhD, Assistant Professor (Faculty of Natural Sciences and Mathematics, University of Banja Luka), Co-supervisor 4. Prof. Olivera Klisurić, PhD, Full Professor, Member