

UNIVERZITET U NOVOM SADU PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET DEPARTMAN ZA FIZIKU



Dozimetrijska verifikacija izlazne doze linearnog akceleratora u režimu rada respiratorni gating

- master rad -

Mentor :

Kandidat :

Prof. dr Miodrag Krmar

Milovan Savanović

Novi Sad, 2016

Pour mon épouse, qui avait beaucoup de force, de patience et qui a été compréhensive et, a su

supporter tous mes caprices.

Za izradu ovog Master rada veliku zahvlnost dugujem Radioterapijskom centru IMC iz Banja Luke. Zahvaljujući razumijevanju i velikodušnosti rukovodećeg kadra RT IMC Banja Luka, direktora Marjana Bilića, izvršnog direktora Dijane Stričić, medicinskog direktora Dušana Mileusnića i šefa fizičara Gorana Kolarevića, koji su mi omogućili višemjesečni boravak u RT centru, uspio sam da steknem odgovarajuće znanje koje je bilo neophodno za izradu ovog rad. Dobio sam priliku da se upoznam sa radom jednog savremenog RT centra, koji posjeduje najmoderniju opremu koja se koristi pri radioterapijskim tretmanima za liječenje kancerogenih oboljenja. Saradnja sa kompetentnim osobljem koje profesionalno pristupa i krajnje ozbiljno shvata svoj posao, tehničarima na CT simulatoru, linearnim akceleratorima i brahiterapiji, inženjerima, ljekarima i fizičarima, omogućilo mi je da shvatim koliki je značaj radioterapije kao grane medicine, koja u sve većoj mjeri postaje dio naše svakodnevnice.

Neizmjerno sam zahvalan ekipi fizičara, Bojanu Štrbcu, Dražanu Jarošu, Goranu Kolareviću, Milomiru Milakoviću i Zoranu Kuzmanoviću, i inženjeru Bojanu Mihajloviću, koji su me ljubazno prihvatili u svoju ekipu i imali veliko razumijevanje prema meni i pomogli mi da se što lakše i brže prilagodim u novoj sredini. Zahvalan sam im što su imali volje, želje, strpljenja i pronašli riječi da mi objasne, pojednostave i prenesu njihovo znanje od jednostavnih pa do najkompleksnijih manipulacija prilikom planiranja tretmana, dozimetrije, QA procedura itd. Zahvaljujući njima, shvatio sam kolika je uloga i doprinos jednog medicinskog fizičara u radioterapiji.

Takođe bih izrazio veliku zahvalnost Prof. dr Miodragu Krmaru što je prihvatio mentorstvo, i zato što je svojim stručnim savjetima, predlozima i korekcijama pomogao da u što kraćem roku napravim jedan kvalitetan Master rad.

SADRŽAJ

1. UVOD	4
1.1. Interakcija fotona sa materijom	5
1.1.1. Fotoelektrični efekat	6
1.1.2. Komptonovo rasijanje	7
1.1.3. Koherentno rasijanje	8
1.1.4. Stvaranje elektronskog para	8
1.2. Biološki efekti zračenja	9
1.2.1. Indirektno djelovanje jonizujućeg zračenja	10
1.2.2. Direktno djelovanje jonizujućeg zračenja	10
1.3. Definisanje kliničkih parametara kod sprovođenja eksterne radioterapije	11
1.3.1. Vidljivi volumen tumora (GTV)	11
1.3.2. Kliničko ciljni volumen (CTV)	12
1.3.3. Interni ciljni volumen (ITV)	13
1.3.4. Planirani ciljni volumen (PTV)	13
1.3.5. Organi od rizika (OAR)	13
1.4. Dozno volumenski histogram (DVH)	14
1.5. Linearni akcelerator	15
1.5.1. Princip rada	16
1.6. Medicinski linearni akcelerator	17
1.6.1. Elektronski top	18
1.6.2. Akceleratorski talasovod	19
1.6.3. Izvor visokofrekventnog talasa	20
1.6.4. Magnet zakretanja elektronskog snopa	22
1.6.5. Glava akceleratora	23
1.6.6. Terapijski sto	25
1.6.7. Komandni pult i sistem za monitoring	26
1.7. Tehnike planiranja tretmana u radioterapiji	27
1.7.1. 2D i 3D konformalna terapija	27
1.7.2. Intenzitetom modulisana radioterapija (IMRT)	27
1.7.3. Volumenski modulisana lučna terapija (VMAT ili RapidArc)	28
1.7.4. Slikom vođena radioterapija (IGRT)	29

2. RESPIRATORNO POMJERANJE PRI RADIOTERAPIJSKOM TRETMA	NU31
2.1. Problemi respiratornog pomjeranja pri radioterapijskom tretmanu	31
2.2. Tehnike disanja pri respiratornom pomjeranju	32
2.2.1. Tehnika zadržavanja daha	32
2.2.2. Tehnika plitkog disanja	32
2.2.3. Tehnika respiratornog gating	33
2.2.4. Tehika praćenja tumora u realnom vremenu	
2.3. Respiracijom vođena radioterapija (respiratory gated radiotherapy - RGRZ	Г)33
2.3.1. Akvizicija podataka za RGRT	34
2.3.2. Planiranje tretmana za RGRT	35
2.3.3. Sistem za praćenje funkcije disanja u realnom vremenu (RPM)	
3. METODE I MATERIJALI	
3.1. Dozimetrijska verifikacija u režimu rada resiratorni gating	
3.1.1. Dozimetrija	
3.1.2. Profil distribucije doze	40
3.2. Klinička primijena tehnike resiratorni gating u IMC Banja Luka	42
4. REZULTATI MJERENJA	45
4.1. Dozimetrijska verifikacija u režimu rada resiratorni gating	45
4.1.1. Dozimetrija	45
4.1.2. Profil distribucije doze	51
4.2. Klinička primijena tehnike resiratorni gating u IMC Banja Luka	54
5. Zaključak	59

6. Literatura	53
---------------	----

Lista slika:

1.1: Interakcije fotona sa materijom	2
1.2: Prikaz fotoelektričnog efekta	3
1.3: Komptonovo rasijanje	4
1.4: Rejlijevo (Rayleigh) rasijanje	5
1.5: Stvaranje elektronskog para	6
1.6: Grafički prikaz ciljnog volumena definisanog na osnovu ICRU izvješaja 50 i 62	9
1.7: Prikaz kumulativnog DVH-a	11
1.8: Poređenje PDD (procentne dubinske doze) fotonskog i elektronskog zračenja	13
1.9: Osnovna geometrija i glavne komponente LINAC-a	14
1.10: Shematski prikaz elektronskog topa Varian-ovog linearnog akceleratora	15
1.11: Shematski prikaz talasovoda sa stojećim talasom	17
1.12: Shematski prikaz klistrona	18
1.13: Zakretanje elektronskog snopa u glavi akceleratora	19
1.14: Prikaz tretmanske glave linearnog akceleratora	20
1.15: Funkcija mete: a) fotonsko zračenje i b) elektronsko zračenje	21
1.16: Terapijski sto sa pločom od karbonskih vlakana	22
1.17: Komandni pult informacionog sistema za kontrolulinearnog akceleratora	23
2.1: Simuliranje pacijenta sa 16 slajsnim Speed Light CT simulatorom	32
2.2: Prikupljanje podataka sa RPM sistemom pri tehnici disanja DIBH	34
3.1: Predstavlja različite vrijednosti radnih ciklusa, za istu brzinu doze i vrijeme disanja	36
3.2:Verifikacija profila distribucije doze na MapCHECK2	39
4.2: Razlika u širenju grudnog koša između FB (lijevo) i DIBH (desno)	55
4.3: Verifikacija apsolutne doze za lateralno polje	56
4.4: Verifikacija relativne doze za lateralno polje	57
4.5: Verifikacija apsolutne doze za medijalno polje	58
4.6: Verifikacija relativne doze za medijalno polje	59
5.1: Benefit i prednosti DIBH tehnike nad FB tehnikom uz poštedu srca	61
5.2: Benefit i prednosti DIBH tehnike nad FB tehnikom uz poštedu LAD-a	62

Lista tabela:

3.1: Različite parametri i režimi rada lineranog akceleratora	37
4.1: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.125 Hz	43
4.2: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.2 Hz	44
4.3: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.5 Hz	45
4.4: Predstavljanje rezultata za neprekinut (nongated) režim rada	46
4.5: Verifikacija konstantnosti izlazne doze između prekinutog (gated) i nepre	kinutog
(nongated) režima rada linearnog akceleratora, za različite radne cikluse	47
4.6: Dobijene vrijednosti su očitane na DVH-u za srce	52
4.7: Dobijene vrijednosti su očitane na DVH-u za lijevo plućno krilo	53
4.8: Dobijene vrijednosti su očitane na DVH-u za LAD	53
4.9: Date vrijednosti predstavljaju razlike između serija FB i DIBH na nivou mamile	54

Lista grafika:

4.1: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.125 Hz	43
4.2: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.2 Hz	44
4.3: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.5 Hz	45
4.4: Predstavljanje rezultata za neprekinut (nongated) režim rada	46
4.5: Prikazuje veća odstupanja mjerenih vrijednosti za manji broj MU	47
4.6: Profili distribucije doze sa dinamičkim klinovima	49
4.7: Profil distribucije doze za tehniku polje u polju	50
4.8: DVH jednog od tretiranih pacijenata sa kojeg su očitane date vrijednosti	51

Lista akronima:

1	
Akronim	Definicija
3DCRT	3 Dimensional Conformal Radiation Therapy
AAA	Anisotropic Analytical Algorithm
ARIA	Accessible Rich Internet Applications
CCD	Charge Coupled Device
CRT	Conformal Radiation Therapy
СТ	Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMLC	Dynamic Multileaf Collimator
DVH	Dose Volume Histogram
FB	Free Breathing
GTV	Gross Tumour Volume
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
ICS	Imager Calibration Summary
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IL	Ipsilateral Lung
IM	Internal Margine
IMC	International Medical Centers
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy

ITV	Internal Target Volume
LAD	Left Anterior Descending artery
LINAC	Linear Accelerator
MLC	Multileaf Collimator
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MU	Monitor Unit
MV	Megavolts
NDI	Network Device Interface
OAR	Organ at Risk
OIS	Oncology Information System
PDD	Percent Depht Dose
PET	Positron Emission Tomography
PSQA	Patient Specific Quality Assurance
PTV	Planning Target Volume
QA	Quality Assurance
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RGRT	Respiratory Gated Radiation Therapy
RPM	Real-time Position Manegament
SSD	Source Surface Distance
TPS	Treatment Planning System
VMAT	Volumetric Arc Therapy

1. UVOD

Radioterapija je grana medicine koja koristi jonizujuće zračenje za uništavanje malignih tumora ili usporavanje njihovog daljeg napredovanja, u svrhu kontrole rasta tumora ili potpunog izliječenja. Cilj radioterapije je isporuka odgovarajuće doze na volumen tumora uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva. Radioterapijski proces se sastoji od planiranja terapije i isporuke doze u skladu sa planom. Da bi se isporučila propisana doza na klinički ciljni volumen (CTV) dodaju se margine, tj. novi volumeni kojima se kompenzuju greške pozicioniranja pacijenta i greške nastale uslijed pomjeranja organa. Na ovaj način tj. dodavanjem novih margina, isporučuje se propisana doza na tumor, ali isto tako se isporučuje veća doza na okolno zdravo tkivo. U svrhu optimizacije tretmana planirani ciljni volumen (PTV) treba da se precizno kvantifikuje u svakom radioterapijskom centru da ne bi došlo do nepotrebnog izlaganja zračenju zdravog tkiva, i da ne dođe do podzračivanja tumora. To se postiže različitim tehnikama planiranja tretmana, kao što su 3D konformalna radioterapija (CRT), intenzitetom modulisana radioterapija (IMRT), volumenski modulisana lučna terapija (VMAT), u zavisnosti od ciljnog volumena. Savremene metode imidžinga nam daju više informacija o položaju tumora, a pomoću slikom vođene radioterapije (IGRT) možemo smanjiti PTV marginu i poštedili okolno zdravo tkivo. Kod pokretnih meta koje su zavisne od respiratornog pomjeranja, smanjenje PTV margine, a da se ne kompromituje tretman, je moguće postići respiracijom vođenom radioterapijom (respiratory gating - RGRT). Kod planiranja tretmana za dojku (lijevu) koristi se tehnika zadržavanja daha pri dubokom udisaju (DIBH), da bi se sa naprednom IMRT tehnikom što bolje ozračio ciljni volumen, u što kraćem vremenskom intervalu, na uštedu organa od rizika.

Za primijenu pomenutih tehnika neophodno je napraviti osiguranje kvaliteta (*QA*) za isporuku zračenja i za linearni akcelerator i za tehniku respiratorni *gating*. Prije upotrebe je neophodno podesiti određen broj parametara, da bi se ustanovila sama funkcionalnost aparature, kao i način isporuke tretmana. Zato je potrebno provjeriti konstantnost izlazne doze, kako bi se ustanovilo da li postoje odstupanja između planirane i isporučene doze.

Centar za radioterapiju u Banja Luci posjeduje linerani medicinski akcelerator (*Varian DHX 5711*) koji ima tehničke mogućnosti isporuke snopova zračenja uslovljenog respiratornim pomjeranjem (*RGRT*), tj. prekidanje zračenja u određenim fazama respiracije.

1.1. Interakcija fotona sa materijom

Prolazeći kroz materiju, zračenje stupa u interakciju s atomima materije, i kao rezultat interakcije dolazi do izmjene stanja i jednog i drugog. Zračenje se može podijeliti na jonizujuće (jonizuje materiju direktno i indirektno) i nejonizujuće zračenje. Do direktnog jonizujućeg zračenja materije dolazi upotrebom naelektrisanih čestica (elektrona, protona, alfa čestica, teških jona). Dok indirektno jonizujuće zračenje materije potiče od neutralnih čestica (fotona, neutrona).

Sudari elektrona s orbitalnim elektronima ili jezgrom mogu biti elestični i neelastični. Prilikom elastičnog sudara elektroni skreću sa prvobitnog pravca ne predajući energiju, za razliku od neelastičnog sudara, gdje elektroni skreću sa prvobitnog pravca i pri tome predaju dio energije orbitalnom elektronu ili emituju zakočno zračenje. Na manjim energijama elektron uglavnom gubi energiju na jonizaciju i eksitaciju, a manji dio na zračenje, a na većim energijama elektron gubi energiju zračenjem (Slika 1.1). Ustanovljeno je da zakočno zračenja raste sa energijom čestice. Jedan dio snopa x-zraka biva atenuiran u tkivu, a drugi dio prolazi kroz tkivo nepromjenjen. U slučaju valentnih elektrona, koji povezuju atome u molekule, pod uticajem fotona x-zraka, ove veze se kidaju i time se mjenja molekularna struktura ozračene materije.



Slika 1.1: Interakcije fotona sa materijom

Fotoni velikih energija, kakvi se koriste u radioterapiji, stupaju u interakciju sa jezgrima atoma materije. Postoji nekoliko vidova interakcije: fotoelektrični efekt, Komptonovo rasijanje, koherentno rasijanje i stvaranje elektronskih parova.

1.1.1. Fotoelektrični efekt

Fotoelektrični efekt predstavlja interakciju fotona sa čvrsto vezanim elektronom, pri čemu foton predaje svu svoju energiju elektronu i nestaje (Slika 1.2). Elektron potom biva izbačen iz atoma sa energijom koja je izražena preko zakona održanja enregije:

$$E = 1/2 m_e v^2 + E_{veze}$$
(1.1)

gdje je E_{veze} energija veze elektrona. Izbačeni elektron pripada jednom od unutrašnjih K ili L slojeva. Kad elektron bude izbačen, na njegovo mjesto dolazi drugi elektron iz jednog od gornjih slojeva i popunjava šupljinu, dok se atom nalazi u pobuđenom stanju.



Slika 1.2: Prikaz fotoelektričnog efekta

Nakon fotoelektričnog efekta dolazi do reorganizacije elektrona unutar elektronskog omotača atoma, koje je praćeno emisijom x-zračenja, odnoseći sa sobom energiju eksitacije. Ono se brzo apsorbuje u medijumu, zbog vrlo male energije. Fotoni, sa energijama manjim od 100 keV, koji se nađu u ljudskom organizmu podliježu fotoelektričnom efektu.

1.1.2. Komptonovo rasijanje

Komptonovo rasijanje se opisuje interakcijom fotona sa slobodnim orbitalnim elektronom, koji mu predaje jedan dio svoje energije. Upadni foton gubi dio svoje energije i biva rasijan pod uglom θ , zbog uzmaka (Komptonovog) elektrona. Dok ϕ predstavlja ugao između pravca kretanja incidentnog fotona i pravca kretanja uzmaknutog elektrona, koji omogućava da se sačuva količina kretanja (Slika 1.3).



Slika 1.3: Komptonovo rasijanje

Zakoni održanja impulsa i energije omogućavaju da se preko ugla θ dobije vrijednost energije Komptonovih fotona:

$$E_C = \frac{E_{\gamma}}{1 + \frac{E_{\gamma}}{m_0 c^2} (1 - \cos \theta)}$$
(1.2)

gdje je m_0 masa mirovanja elektrona. Ukoliko je ugao rasijanja malen, energija elektrona postaje zanemarljivo mala, a energija fotona je praktično jednaka energiji upadnog fotona. Pošto foton ne gubi svu svoju energiju prilikom prve interakcije, on će nastaviti sa daljim interakcijama proizvodeći čitav niz Komptonovih rasijanja, gubeći pritom energiju postepeno. Pri čemu će se taj proces završiti fotoelektričnom apsorpcijom, na osnovu čega se energija fotona raspoređuje po zapremini materijala. Komptonovo rasijanje u interakcijama sa mekim tkivima dominira na energijama od 40 keV do 10 MeV.

1.1.3. Koherentno rasijanje

Koherentno rasijanje je elastično rasijanje elektromagnetnog zračenje koje se dešava sa čvrsto vezanim atomom. Ovo rasijanje podrazumijeva promjenu putanje nisko energetskog fotona koji prolazi pored čvrsto vezanog elektrona s atomom (Slika 1.4). Pobuđujući na oscilovanje vezane elektrone, koji potom emituju novo zračenje iste talasne dužine. Pravac emitovanog zračenja je generalno usmjeren u pravcu upadnog snopa, što znači da uglovi koherentnog rasijanja imaju male vrijednosti. Pri čemu se prenos energije fotona na atom smatra zanemarljivim, a ova interakcija se naziva nemodifikovano ili nepromijenjeno rasijanje. Ovaj proces je manje važan, zato što je mala vjerovatnoća da se on dogodi.



Slika 1.4: Rejlijevo (Rayleigh) rasijanje

1.1.4. Stvaranje elektronskog para

Fotoni vrlo velikih energija interaguje sa materijom preko procesa proizvodnje parova. U tom procesu, foton snažno interaguje s elektromagnetnim poljem atomskog jezgra i predaje mu svu svoju energiju u procesu stvaranja elektronskog para koji se sastoji od negativnog elektrona (e⁻) i pozitivnog elektrona (e⁺) (Slika 1.5). Da bi došlo do procesa proizvodnje parova, fotonu je potrebna minimalna energija, energija praga od 1,022 MeV, što predstavlja dvostruku vrijednost mase elektrona koja je ekvivalentna energiji od 0,511 MeV. Svaki višak energije se pretvara u kinetičku energiju novo nastalog elektronskog para, koji će se na svom putu trošiti energiju na pobuđivanje i jonizaciju atoma materije.



Slika 1.5: Stvaranje elektronskog para

1.2. Biološki efekti zračenja

Zračenje prolaskom kroz materiju, bez obzira da li se radi o živoj ili mrtvoj materiji, izaziva efekt jonizacije. Dio energije zračenja koji biva apsorbovan u materiji troši se na izbacivanje elektrona iz atoma i stvaranje jonskih parova. U neživoj materiji proces jonizacije ne ostavlja nikakve posljedice. Medjutim, jonizacija u zdravom tkivu izaziva duboke biološke promjene, koje nastaju ubrzo nakon ozračivanja. Biološki efekti zračenja zavise i od trajanja i od učestalosti zračenja, kao i od distribucije doze u tijelu. U zavisnosti od toga kolikoj dozi je bio izložen neki organizam, efekti se mogu podijeliti u determinističke i stohastičke. Deteministički efekti se pojavljuju nakon što su organizmi primili velike doze, tako da se relativno pouzdano znaju posledice po zdravlje. Ovi se efekti nakon izlaganja velikoj dozi mogu pojaviti kao različiti simptomi radijacione bolesti ili akutni radijacioni sindromi. Akutni radijacioni sindromi se mogu svrstati u tri grupe: hematopoetske, gastrointenstinalne i celebrovaskularne. Ova podijela predstavlja relativnu osetljivost raznih sistema organa na zračenje i vrijeme koje je neophodno da se uoče promjene koje nastaju unutar organizma. Na zračenje su najosetljivije ćelije koje imaju živu mitotičku aktivnost. Stohastički efekti se mogu pojaviti nakon izlaganja manjim dozama zračenja, ali se za njih ne može sa sigurnošću tvrditi kada i u kom obliku će se pojaviti. Oni se mogu pratiti na osnovu statistike na većoj populaciji, ali ne posjeduju prag preko koga možemo očekivati da će do ovog efekta doći. Ukoliko dođe do mutacije na nekoj od polnih ćelija, koje učestvuju u reprodukciji, ove se mutacije nazivaju genetskim, i one ostavljaju posledice na potomstvo. Jonizujuće zračenje, nakon apsorpcije u materiji, izaziva čitav niz jonizacija koje u živim sistemima izazivaju biohemijske promjene. Smatra se da jonizujuće zračenje u materiji može djelovati na dva načina, kao direktno i indirektno jonizujuće zračenje.

1.2.1. Indirektno djelovanje jonizujućeg zračenja

Djelovanjem jonizujućeg zračenja na ljudski organizam (koji se u velikoj mjeri sastoji od vode) dolazi do stvaranja sekundarnih elektrona iz molekula vode, čija je energija reda 10-70 eV. Izbijeni elektroni predaju svoju energiju drugim molekulama vode prilikom njihove interakcije, stvarajući druge jonske parove, sve dok im energija ne padne ispod 7,4 eV (energija eksitacije tekuće vode). Što dovodi do stvaranja jona preko sljedećih reakcija:

$$H_2 O \to H_2 O^+ + e^- \tag{1.3}$$

$$H_2O + e^- \to H_2O^- \tag{1.4}$$

Ovako nestabilne molekule u vrlo kratkom vremenskom intervalu disociraju na:

$$H_2 O^+ \to H^+ + OH \tag{1.5}$$

$$H_2 O \rightarrow H + OH$$
 (1.6)

a zatim se brzo raspadaju formirajući radikale. Od normalnih jona nastaje voda, dok radikali H i OH mogu biti aktivni i nestabilni ukoliko imaju slobodne valencije stvarajući slobodne radikale HO_2 i H_2O_2 . Nakon čega dolazi do difuzije jona i radikala koji se rekombinuju ili udaljavaju od mjesta interakcije zračenja, pri čemu slobodni radikali mogu djelovati, prije svega, na –*SH* enzimske grupe.

1.2.2. Direktno djelovanje jonizujućeg zračenja

Čelijske strukture mogu biti oštećene samo u slučaju kada su direktno pogođene jonizujućim zračenjem. Djelovanje zračenja na organske makromolekule, deoksiribonukleinskih kiselina (*DNK*) i ribonukleinskih kiselina (*RNK*), može mati velike posljedice na normalan razvoj ćelija i funkcionisanje organizma. Direktno djelovanje zračenja utiče na redoslijed purinskih i pirimidinskih baza u molekulama *DNK* i *RNK*, narušava sintezu proteina i remeti genetski kod, dovođeći do vidljivih lomova na hromozomima. U ćelijama postoje enzimi koji imaju sposobnost obnove molekula *DNK*, međutim ukoliko zračenje pogodi taj gen koji se bavi

procesom obnove, tada dolazi do trajnog oštećena ćelija. Ovo je vrlo važno u radioterapiji, kada doza nije dovoljna da ošteti gen koji je u procesu obnavljanja, dovodeći do suprotnog efekta, čime se ubrzava rast tumora nakon zračenja.

Osjetljivost ćelija i tkiva na jonizujuće zračenje se može opisati Bergonie–Tribondo-ovim zakonom, koji kaže da je neko tkivo radioosjetljivije, ukoliko je njegova aktivnost veća, a ćelije su manje diferencirane u pogledu morfologije i funkcije. Spoljašnji faktori koji mogu uticati na radioosjetljivost tkiva su tijelesna temperatura (povišena temparatura ubrzava hemijske procese i tkiva postaju radioosjetljiva) i količina kiseonika u tkivima (hemijski procesi su intenzivniji sa većom količinom kiseonika u tkivu). Morfološke promjene ćelija i tkiva izloženih zračenju se na osnovu njihove radioosjetljivosti dijele na slabo osjetljive, srednje osjetljive i izrazito osjetljive. Najosjetljivija ćelija u ljudskom organizmu je limfocit, tj. njegova matična ćelija limfoblast za koga je dovoljna doza od 25 C/kg pa da dovede do oštećenja, dok je za nervnu ćeliju potrebno od 1 000 do 4 000 C/kg da bi došlo do oštećenja.

1.3. Definisanje kliničkih parametara kod sprovođenja eksterne radioterapije

Da bi se radioterapija sprovodila u skladu s osnovnim principima, potrebno je aplikovati dozu na regiju od interesa, a da se pri tome maksimalno poštede okolni kritični organi. Ovo je definisano na osnovu međunarodnih preporuka (*ICRU* izvještaj broj 50), koje opet definišu određene kliničke parametre kojih se moramo pridržavati. Definisanje volumena je preduslov za kvalitetno planiranje tretmana i precizno određivanje doze. Na osnovu *ICRU* izvještaja 50 i 62 može se definisati i opisati nekoliko ciljnih i kritičnih struktura volumena, koji mogu pomoći u procesu planiranja tretmana i na kojima se zasniva ishod tretmana. Volumeni koji se primijenjuju pri 3D planiranju tretmana su sljedeći: vidljivi volumen (*GTV*), kliničko ciljni volumen (*ITV*) i planirani ciljni volumen (*PTV*).

1.3.1. Vidljivi volumen tumora (GTV)

Vidljivi volumen tumora (GTV - Gross Tumour Volume) predstavlja položaj i veličinu vidljivog tumora, odnosno ono što se može vidjeti, opipati i dijagnostikovati. Razvoj dijagnostičkih uređaja je omogućio definisanje GTV-a, kao tkivo u kojem je lokalizovan porast maligniteta (ICRU izvještaj broj 50.). Informacije za GTV se mogu dobiti na više načina:

- slikovni imidžing: kompjuterskom tomografijom (*CT*), pozitronsko emisionom tomografijom u kombinaciji sa kompjuterskom tomografijom (*PET/CT*), magnetnom rezonancom (*MRI*), ultrazvukom itd.,

- dijagnostičkim putem: patološki i histološki izvještaji, itd.,

- kliničkim ispitivanjima.



Slika 1.6: Grafički prikaz ciljnog volumena definisanog na osnovu ICRU izvješaja 50 i 62.

1.3.2. Klinički ciljni volumen (CTV)

Klinički ciljni volumen (CTV - Clinical Target Volume) se definiše kao obim tkiva koji sadrži postojani GTV i/ili sub-kliničke mikroskopske maligne bolesti, koje se moraju eliminisati (ICRU izvještaj broj 50.). Ovaj volumen se mora adekvatno definisati kako bi se postigao cilj terapije, liječenje ili palijacija. U nekim slučajevima CTV uzima u obzir neposredno područje GTV-a, koje može sadržati mikroskopske bolesti i druga područja za koja se smatra da mogu biti rizična i koja zahtjevaju određeni tretman (kao što su pozitivni limfni čvorovi). Pošto je CTV anatomsko-klinički volumen, zračenje određuje onkolog, pomoću fiksnih ili promjenljivih margina oko GTV-a (CTV = GTV + 1 cm margine), a u nekim slučajevima CTV i GTV se preklapaju (kod prostate). Takođe, može postojati nekoliko CTV-a koji se ne dodiruju, sa različitim dozama tokom tretmana.

Interni ciljni volumen (*ITV – Internal Target Volume*) se definiše kao *CTV* plus interne margine. Interne margine su uvedene da bi se u obzir uzele varijacije veličine i pozicioniranja u odnosu na referentne *CTV* konture pacijenta (definiše se anatomija kostiju), tj. varijacije uslijed pomjeranja organa kao što su respiracija, punjenje mokraćnog mjehura ili rektalnog sadržaja (*ICRU* izvještaj broj 62.).

1.3.4. Planirani ciljni volumen (PTV)

Planirani ciljni volumen (PTV - Planning Target Volume) je geometrijski koncept, koji je definisan tako da odabere odgovarajući raspored snopova (polja), uzimajući u obzir sve moguće geometrijske varijacije, kako bi sa sigurnošću sva propisana doza bila isporučena na CTV (ICRU izvještaj broj 50.). U PTV su uključene interne ciljne margine i dodatne margine za nesigurnost oko pozicioniranja pacijenta (set-up), toleranciju uređaja i intratretmanske varijacije, i opisuje se kao CTV plus fiksne i promjenljive margine (PTV = CTV + 1 cm). Jednim PTV-ijem se može obuhvatiti jedan ili više CTV-a ciljanih sa grupom polja. Preciznost PTV-a zavisi od alata za imobilizaciju uređaja i lasera, ali ne uključuje margine za dozimetijske karakterisitike snopa zračenja (područje polusjene i *buildup* područje), jer one zahtjevaju dodatne margine tokom planiranja tretmana.

1.3.5. Organ od rizika (OAR)

Organ od rizika je organ koji je osjetljiv na doze zračenja kojima može biti izložen tokom propisanog tretmana, ukoliko postoji značajno odstupanje od tolerisane doze. Zbog čega je potrebno napraviti korekcije u rasporedu snopova (polja) ili promjeniti dozu. Posebno treba obratiti pažnju na organe koji, iako nisu u blizini *CTV*-a, imaju vrlo malu toleranciju doze (kao što su oči, sočiva i kičmena moždina, kod tumora glave). Organi, čija tolerancija zračenja zavisi od načina frakcionisanja trebaju biti navedeni da bi se spriječilo pomjeranje tokom procjene planiranja tretmana. Na osnovu *ICRU* izvještaja 62 preporučeno je da se dodaju margine i na organe od rizika (*OAR*) da bi se uračunale geometrijske nesigurnosti, tj. kretanje organa i set-up greške. Ove margine nazivamo planirani volumen organa od rizika (*PRV*), prema analogijji sa *PTV*. Generalni pristup za definisanje *OAR-PRV* margine je isti kao i za definisanje *CTV-PTV* margine.

1.4. Dozno volumenski histogram (DVH)

Dozno volumenski histogram (*DVH*) predstavlja histogram doze zračenja po volumenu tkiva, koji se dobija planiranjem tretmana. *DVH* sabira 3D distribucije doza i predstavlja ih na 2D grafiku. U savremenoj radioterapiji, 3D distribucije doze obično nastaju kompjuterski u *TPS* (sistem za planiranje tretmana) na temelju 3D *CT* rekonstrukcije. "Volumeni" koji su prisutni u *DVH* analizi su ciljni volumen zračenja i zdravi organi koji su najbliži datom volumenu. *DVH*-i se mogu prikazati na dva načina: diferencijalni *DVH*-i ili kumulativni *DVH*-i. *DVH* se dobija prvim određivanjem veličine doze za binove na histogramu.



Slika 1.7: Prikaz kumulativnog DVH-a

Na slici 1.7 vrijednost doze se nalazi na horizontalnoj osi, a strukture volumena (u postotcima ili apsolutnom volumenu) na vertikalnoj osi. Diferencijalni *DVH* se predstavlja tipičnim histogramom.

Kumulativni *DVH* je isertan sa bin dozama duž horizontalne ose, koji se odnosi na primanje veće ili jednake doze od predviđene. Visina stupca prvog bina (0 - 1 Gy) predstavlja strukture volumena koje primaju veću ili jednaku toj dozi, visina stupca drugog bina (1,001 do 2 Gy)

predstavlja strukturu volumena koja prima istu ili veću dozu od propisane, itd. Sa vrlo finom (malom) veličinom bina, kumulativni *DVH* poprima izgled ravne (smutovane) linije na grafiku. Linije uvijek imaju nagib i kreću iz gornjeg lijevog prema donjem desnom uglu grafika, ako se radi o relativnoj zapremini. Za strukture koje primaju vrlo homogenu dozu (100 % volumena prima točno 10 Gy) kumulativni *DVH* će se predstaviti horizontalnom linijom na vrhu grafika sa 100 % volumena i kao vertikalna linija se spušta i završava u 10 Gy na horizontalnoj osi.

DVH koji se koristi u kliničke svrhe uzima u obzir sve strukture i ciljne volumene iz radioterapijskog plana, gdje je svaka linija nacrtana u različitoj boji, predstavljajući različitu strukturu.

1.5. Linearni akcelerator

Konstrukcija akceleratora naelektrisanih subatomskih čestica se javila zbog potrebe proučavanja strukture atomskog jezgra, sredinom prošlog vijeka. Akceleratori koji ubrzavaju naelektrisane čestice po kružnoj putanji, pomoću visokofrekventnog električnog polja nazivaju se ciklotroni. A akceleratori čiji se intenzitet homogenog magnetnog polja povećava sinhronizovano sa kinetičkom energijom čestica koje se ubrzavaju nazivaju se sinhrociklotroni. Ciklotroni koji ubrzavaju elektrone (β čestice), tako zvani betatroni, su proizvedeni šezdesetih godina prošog vijeka. Oni su našli svoju primjenu u medicini, tačnije u radioterapiji za liječenje kancerogenih oboljenja, da bi zbog boljih karakteristika snopa zračenja postali konkurentniji uređajima koji koriste radioaktivne izvore (¹³⁷Cs i ⁶⁰Co).

Napredak u nauci i tehnologoji doveo je do stvaranja novog medicinskog akceleratora koji umjesto, radioaktivnih izvora, proizvodi zračenje u uređaju, ubrzavajući elektrone pomoću elektromagnetnog talasa duž vakuumske cijevi (talasovoda). Ovako konstruisan linearni akcelerator (*LINAC*) se pokazao dosta naprednijim od betatrona, sa boljim kvalitetom snopa zračenja, kao i njegovom primijenom u terapijske svrhe (precizna kontrola intenziteta i prostorna homogenost snopa zračenja). Poboljšanje tehničkih karakteristika linearnih akceleratora omogućilo je primijenu složenijih tehnika zračenja sa velikim nivoom preciznosti, kolimacije i kontrole svih parametara snopa zračenja, što nije bilo izvodljivo sa uređajima koji koriste radioaktivne izvore zračenja.

1.5.1. Princip rada linearnog akceleratora

Linearni akcelerator je sistem koji koristi elektromagnetne talase visokih frekvencija (oko 3 000 MHz) za ubrzavanje elektrona do vrlo velikih energija od 4 do 25 MeV-a. Rezultujući elektronski snop se može koristiti kao fotonsko x-zračenje energija od 4 do 20 MeV-a, tako što će ubrzani elektroni pogađati metu (volframa) koja proizvodi visokoenergetsko zakočno x-zračenje (kojima se mogu liječiti tumori na većoj dubini). I elektronsko zračenje energija od 4 do 25 MeV-a, kada se ukloni meta i elektronski snop se direktno usmjeri na tumorsko tkivo pacijenta koje treba da se zrači (koristi se za tumore blizu površine tijela).



Slika 1.8: Poređenje PDD (procentne dubinske doze) fotonskog i elektronskog zračenja

Po svojim fizičkim svojstvima fotonski i elektronski snopovi zračenja se mnogo razlikuju prilikom korišćenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Osnovna razlika je u načinu predavanja energije fotona ili elektrona atomima površine tkiva koje se posmatra. Doza fotonskog snopa u posmatranom tkivu opada približno eksponencijalno sa dubinom tkiva, dok u slučaju elektronskog snopa, pada naglo i brzo do zanemarljive vrijednosti, tj. manje od 5 % od krajnje vrijednosti (Slika 1.8). Od veličine energije zavisi prodornost i x-zračenja i elektrona.

1.6. Mediciski linearni akcelerator

Za liječenje pacijenata oboljelih od karcinoma najčešće se primijenjuju operacija, hemoterapija i radioterapija. S tim da se skoro polovina pacijenata liječi eksternom radioterapijom, koja se izvodi pomoću linearnog akceleratora. Medicinski linearni akcelerator je uređaj napravljan za proizvodnju elektronskih i fotonskih snopova zračenja koji se primijenjuje u radioterapiji. Linearni akceleratori se sastoje od više odvojenih tehnoloških komponenti koje funkcionišu kao jedna cjelina za ubrzavanje elektrona do velikih energija sa visokofrekventnim talasima, pogađajući metu i proizvodeći fotonski snop, koji se potom ravna, oblikuje i mjeri prije kliničke upotrebe. Elektronski snopovi imaju isti postupak, ali oni ne prolaze kroz metu. Da bi se linearni akcelerator koristio za sprovođenje složenijih tehnika zračenja, potrebno je da se ispune određeni konstrukcioni zahtjevi.



Slika 1.9: Osnovna geometrija i glavne komponente LINAC-a

Zbog velike težine *LINAC*–a, stativ akceleratora bi trebao biti pričvršćen za fiksno postolje, zajedno sa kolimatorom i terapijskim stolom koji rotiraju oko zajedničke tačke koja se zove

izocentar. Izocentar je od velikog značaja za radioterpiju, zato što se meta (sredina tumora) postavlja u izocentar da bi snop zračenja uvijek bio usmjeren ka meti bez obzira na ugao stativa, kolimatora ili terapijskog stola. Na slici 1.9 su prikazane glavne komponente akceleratora:

- elektronski top,

- akceleratorski talasovod,
- izvor visokofrekventnog talasa (klistron ili magnetron),
- magnet zakretanja elektronskog snopa,
- glava akceleratora,
- terapijski sto,
- komandni pult i sistem za monitoring.

1.6.1. Elektronski top

Elektronski top proizvodi elektrone i ubacuje ih u talasovod. Postoje dva tipa elektronskog topa: diodni i triodni top. Najviše se koriste triodni topovi (anoda, katoda i rešetka), kod kojih se elektroni termojonskom emisijom emituju iz katode u obliku tankog snopa (*pencil beam*) i ubrzavaju se ka anodi kroz koju se ubacuju u talasovod.



Slika 1.10: Shematski prikaz elektronskog topa Varian-ovog linearnog akceleratora

Rešetka može kontrolisati frekvenciju elektronskih pulseva koji ulaze u akceleratorsku strukturu. Od količine ubačenih elektrona zavisi intenzitet doze izlaznog snopa zračenja. Na slici 1.10 je predstavljen shematski prikaz Varian-ovog elektronskog topa s osnovnim komponentama.

1.6.2. Akceleratorski talasovod

Talasovod služi za ubrzavanje ubačenih elektrona iz elektronskog topa do megavoltažnih kinetičkih energija pomoću radiofrekventnih elektromagnetnih talasa. Na jednom kraju talasovoda se nalazi elektronski top, a na drugom kraju se nalazi magnet zakretanja elektronskog snopa. Elektroni se ubrzavaju unutar cijevi sa šupljinama (bakarnim) pod vrlo visokim vakuumom. Unutar talasovoda dolazi do progresivnog skraćivanja rezonantnih šupljina duž cijevi u skladu sa ubrzavanjem elektrona. Šupljine služe za distribuciju naizmjeničnog elektromagnetnog polja koga izaziva stojeći mikrotalas, ubrzavajući ubačene elektrone, čime se povećava intenzitet mikrotalasa.

Medicinski akceleratori koji se primijenjuju u radioterapiji, sa fotonskim i elektronskim snopom, mogu da koriste dva tipa talasovoda: talasovod sa putujućim talasom i talasovod sa stojećim talasom. Linearni akcelerator *Varian* koristi talasovod sa stojećim talasom koji ćemo ukratko opisati.

Talas, kod talasovoda sa stojećim talasom, se reflektuje na oba kraja talsovoda, pa interferencijom upadnog i reflektujućeg talasa nastaje stojeći talas. Princip rada akceleratora se zasniva na tome da jedan od talasa putuje sa elektronima koji se kontinuirano ubrzavaju progresivnim talasom. Kontrolisanje brzine prenosa energije talasa duž željenog pravca se postiže opterećivanjem talasovoda nizom dijafragmi. Mjenjanjem kapaciteta po jedinici dužine puta omogućava se podešavanje brzine prostiranja električnog polja i može se podesiti tako da u svakom trenutku bude jednaka brzini elektrona. Ako uzmemo da je *E* jačina električnog polja, a *d* rastojanje duž ose u talasovodu izdjeljenom dijafragmama, elektromagnetni talas će se odbiti na jednom kraju talasovoda i promjeniti fazu za $\pi/2$. Ovi reflektujući talasi će se superponirati sa upadnim talasima, i formiraće se stojeći talas (slika 1.11.a). Smjer električnog polja u pojedinim šupljinama talosovoda je prikazan na slici 1.11.b. U šupljinama 2, 4 i 6 se nalaze čvorovi stojećeg talasa, u kojima elektroni ne dobijaju energiju, zato što je vrijednost polja jednaka nuli. Dok se u šupljinama 1 i 3 elektroni

ubrzavaju u istom smjeru, ako je vrijeme prelaska puta od 1. do 3. šupljine jednak polovini perioda elektromagnetnog polja. Šupljine u kojima je električno polje jednako nuli (E=0), izvlače se izvan ose talasovoda (*coupling cavities*), da povežu dvije šupljine, kako bi elektroni dobili potrebnu energiju u što kraćem talasovodu (slika 1.11.c)



Slika 1.11: Shematski prikaz talasovoda sa stojećim talasom

Akcelerator koji ima talasovod sa stojećim talasom je visokorezonantni sistem koji funkcioniše na određenim frekvencijama. Energija ubrzanih elektrona zavisi od frekvencije elektromagnetnog talasa u talasovodu i od faze elektronskog snopa u odnosu na stojeće talase. Na promjenu faze se može uticati promjenom energije elektrona koji iz elektronskog topa ulaze u talasovod. Dok intenzitet snopa ubrzanih elektrona zavisi od jačine struje.

1.6.3. Izvor visokofrekventnog talasa

Da bi se elektroni ubrzali do određene energije potreban im je radiofrekventni talas, koji se kod medicinskih linearnih akceleratora dobija pomoću magnetrona i klistrona. Linearni

akceleratori marke *Varian* koriste klistron tehnologiju, tj. radiofrekventno pojačalo koje pojačava radiofrekventne talase proizvedene radiofrekventnim oscilatorom (Slika 1.12.). Zbog visoke frekvencije maksimalna snaga klistrona (elektronske cijevi velike snage) može dostići vrijednost do 7 MW, na mikrotalasnim frekvencijama (1 GHz-300 GHz) na talasnoj dužini od 30 cm do 1 m, uz mogućnost kontrole amplitude, frekvencije i faze.



Slika 1.12: Shematski prikaz klistrona

Osim klistrona, mikrotalasi se mogu proizvoditi pomoću magnetrona. Magnetron je izvor visokoenergetskog radiofrekventnog polja pomoć kojeg se ubrzavaju elektroni. Koja se predstavlja kao vakuumska cijev koja proizvodi koherentne mikrotalase, preko užarenog vlakna (katode) i okomitog magnetnog polja, sa posebno napravljenom šupljinom u homogenom magnetnom polju konstantnog intenziteta. Elektroni nastali termičkom emisijom se kreću po kružnoj putanji indukujući elektromagnetne talase (mikrotalase), koji se potom uvode u ubrzavajući talasovod.

1.6.4. Magnet zakretanja elektronskog snopa

Nakon ubrzavanja kroz talasovod elektroni dolaze do glave akceleratora u kojoj se nalazi magnet zakretanja elektronskog snopa (*bending magnet*). On služi za energetsko filtriranje ubrzanih elektrona, koje zatim usmjerava ka modifikatorima snopa zračenja. Ovaj sistem može da zakreće snop za 90° ili 270°. On se sastoji od tri magnetna polja od kojih je jedno polje nehomogeno, a intenzitet mu raste ka periferiji u odnosu na sredinu zakrivljene putanje kretanja elektrona, a okružen je sa dva homogena polja (Slika 1.3).



Slika 1.13: Zakretanje elektronskog snopa u glavi akceleratora

Regulacijom struje elektromagneta mogu se izdvojiti samo oni elektroni čija energija odgovara odabranom uglu zakretanja. Elektroni sa znatno manjom ili znatno većom energijom od potrebne se mehanički uklanjaju iz snopa pomoću pukotina (*energy selection slits*). Ugao zakretanja elektrona sa manjim energijama će biti veći, a sa većim energijama će biti manji, tako da neće proći kroz tanki prozor od titanijuma, nego će se apsorbovati u glavi akceleratora. Dobijeni izlazni rezultat je približno jednak monoenergetskom obliku snopa elektrona sa željnom kinetičkom energijom.

Glava akceleratora je jedna od najvažnijih komponenti lineranog akceleratora, koja monoenergetski elektronski snop modeluje za terapijske svrhe i usmjerava ga prema izocentru. Najvažnije komponente glave akceleratora su: primarni i podesivi sekundarni kolimatori, meta za proizvodnju x-zračenja, filteri za ravnanje snopa zračenja, jonizaciona komora, višelamelarni kolimatori, svjetlosni indikator polja i klinasti filteri (Slika 1.14).



Slika 1.14: Prikaz tretmanske glave linearnog akceleratora

Elektroni iz elektronskog topa se ubrzavaju u talasovodu, zakreću na *bending* magnetu, filtriraju i dovode u formi *pencil beam* na glavu akceleratora gdje se proizvode klinički elektronski (filtriranje i kolimisanje) i fotonski (postavlja se odgovarajuća meta ispred primarnog kolimatora na kojoj nastaje zakočno x-zračenje) snopovi (Slika 1.15). Porastom energije upadnog snopa elektrona neuniformnost krive distribucije doze je još izraženija. Da

bi se dobio snop koji ima ravnomjeran intenzitet na cijelom presjeku koristi se konusni čelični filter ravnanja (*flattening filter*) snopa zračenja u karuselu. Kružno polje sa primarnog kolimatora se zarubljuje u podesivom sekundarnom kolimatoru, koji se sastoji od dva para čeljusti (*jaws*), dva gornja i dva donja, formirajući pravougaono i kvadratno polje maksimalnih dimenzija 40x40 cm. Kalibracija sekundarnog kolimatora se vrši prikazivanjem polja na udaljenosti 100 cm od izvora (u izocentru). Transmisijska polusjenka predstavlja potencijalni problem prolaskom snopa zračenja samo kroz dio kolimatora. Da bi se to spriječilo blokovi kolimatora se pomiču naprijed i nazad pod određenim uglom, da bi ivice polja bile paralelne sa ivicama kolimatora. Na osnovu čega bi transmisija kroz kolimator za otvoreno polje trebala biti manja od 2 %.



Slika 1.15: Funkcija mete: a) fotonsko zračenje i b) elektronsko zračenje

Nakon ravnanja fotonskog snopa, snop zračenja prolazi kroz jonizacionu komoru koja kontroliše izlazni intenzitet zračenja i eventaulni poremećaj polja zračenja. Da bi se zatim fotonsko polje zračenja kolimisalo parom ortogonalnih kolimatora *X* i *Y*. Kod novijih *Varian* akceleratora postoji još jedan kolimator postavljen iza sekundarnog kolimatora koji se naziva

višelamelarni kolimator (*MLC*), napravljen od volframovih lamela koje oblikuju fotonsko polje prema konturama tumora. Elektronski snop se kolimiše primarnim kolimatorom i ravna rasijavajućim folijama koje se nalaze u karuselu. Prolaskom kroz jonizacionu komoru elektronski snop se kolimiše *X* i *Y* ortogonalnim kolimatorima i na kraju tubusima. Osim kolimatora, oblik izlaznog polja se može mijenjati pomoću klinova. *Varian* je opremljen sa dvije vrste klinova fizičkim i dinamičkim. Klin služi da bi smanjio distribuciju doze na jednoj strani, u zavisnosti od njegovom položaja. Fizički klinovi su napravljeni od olova i čelika sa uglovima od 10°, 15°, 30°, 45° i 60°, koji se postavljaju na dnu akceleratorske glave na već predviđene nosače. Dok se za dinamički klin koristi jedna od čeljusti kolimatora, koja se tokom zračenja pomjera stvarajući određeni nagib pod kojim se vrši raspodjela doze.

1.6.6. Terapijski sto

Terapijski sto se sastoji od postolja i pokretne ravne ploče koja ima translacije u tri ose: lijevo-desno (x-osa), gore-dole (y-osa) i rotacija oko vertikalne ose (z-ose) koja prolazi kroz izocentar aparata (Slika 1.16). Kretanje terapijskog stola omogućava izvođenje više vrsta tehnika zračenja, a takođe može poslužiti za prilagođavanje položaja pacijenta kako bi se što bolje ozračili tumori, a poštedila zdrava tkiva. A da pri tom glava aparata ne dolazi u kontakt sa pločom ili postoljem stola, a ni tijelom pacijenta. Ploča terapijskog stola je napravljena od materijala koji minimalno atenuira zračenje (karbonska vlakna), koji omogućava izradu snimaka dobrog kvaliteta tokom verifikacije i periodične kontrole pozicioniranja pacijenta.



Slika 1.16: Terapijski sto sa pločom od karbonskih vlakana

Takođe, može poslužiti za smanjenje atenuacije snopa zračenja na minimalnu vrijednost, prilikom izvođenja određnih tehnika zračenja kod kojih zračenje na svom putu prolazi kroz ploču stola do ciljnog volumena koji je predviđen da se zrači. Pozicioniranje stola se vrši pomoću laserskog sistema koji pokazuje izocentar u radioterapijskom bunkeru, povezujući geometriju *LINAC*-a i snopa zračenja sa geometrijom pacijenta, čime se radiološkom tehničaru omogućava lakše pozicioniranje pacijenta u terapijski položaj na ploči stola.

1.6.7. Komandni pult i sistem za monitoring

Informacioni sistem koji se nalazi u komandnoj sobi ispred terapijskog bunkera prati sve parametre funkcionisanja akceleratora, parametre plana za sprovođenje terapije: ugao gentrija, ugao kolimatora, veličina polja, pozicioniranje stola, položaj lamela višelamelarnog kolimatora, statički ili dinamički režim rada, vrsta i kvalitet zračenja, primijenjena doza, intenzitet snopa zračenja, itd. (Slika 1.17). Komandna soba je takođe opremljena sa audio-vizuelnim nadzorom pacijenta u terapijskoj sobi (bunkeru).



Slika 1.17: Komandni pult informacionog sistema za kontrolulinearnog akceleratora

Instalacija ovakvog medicinskog linearnog akceleratora zahtjeva posebno projektovanje prostorija u skladu sa lokalnim i međunarodnim preporukama za zaštitu od jonizujućeg

zračenja, koje nastaje tokom terapijske primijene akceleratora. Što podrazumijeva smještanje uređaja u prostoriju (bunker) sa betonskim zidovima određene debljine, da bi se što više atenuirao primarni snop zračenja i sekundarno rasijanje fotona.

1.7. Tehnike planiranja tretmana u radioterapiji

1.7.1. 2D i 3D konformalna radioterapija

Konformalna radioterapija podrazumijeva tehnike zračenja čijom se primijenom dobija distribucija doze zračenja koja je svojim oblikom prilagođena obliku ciljnog volumena, čime se obezbjeđuje precizna primijena propisane doze na tumor, uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva. Tradicionalno planiranje tretmana, takođe se naziva i dvo-dimenzionalno (2D) planiranje, koristeći 2D x-zračne filmove za snimanje i služi kao osnova za oblikovanje kolimisanog snopa. Sprovođenje 2D planiranja tretmana ili konvencionalne radioterapije koriste se dva polja zračenja, čiji se parametri (ugao snopa zračenja, dimenzije i oblik polja zračenja) određuju klasičnim *CT* simulatorom ili na *Acuity*-ju. Proračun distribucije doze se dobija na osnovu prikaza kontura tijela, tumora i organa od rizika, pomoću referentnog *CT* presjeka. Napretkom tehnologije, sve više se koriste višelamelarni kolimatori (*MLC*), nego uobičajeni blokovi i čeljusti (*jaws*), koji se još manje koriste.

3D konformalna radijaciona terapija (3D *CRT*) se razlikuje od tradicionalnog 2D planiranja tretmana na mnogo načina. Za 3D *CRT* planiranje se koristi mnogo više softverskih opcija, koje objedinjuju sve procedure procesa planiranja i izvođenja konformalnih tehnika zračenja, koji nisu bile dostupne prije njegovog uvođenja. Ciljni volumen i organi od rizika su konturisane i identifikovane kao područja od interesa (*ROI*). Doze ovih *ROI*-a se mogu izračunati i prikazani bilo kao izodozne superponirane linije na *CT*-u ili grafički predstaviti u obliku dozno volumenskog histograma (*DVH*).

1.7.2. Intenzitetom modulisana radioterapija (IMRT)

Intenzitetom modulisana radioterapija (*IMRT*) je model napravljen na osnovu 3D *CRT*. To je radioterapijska tehnika koja koristi novije i naprednije alate tokom pripreme i sprovođenja tretmana, koji su prvi put korišćeni u radijacionoj onkologiji. Veći stepen usklađenosti se može postići mjenjanjem ili modulisanjem intenziteta za svako polje. *IMRT* zahtijeva metodu

inverznog planiranja koji počinje dijeljenjem svakog polja u vrlo male segmente, obično nazvane "*beamlets*". Svaki od ovih "*beamlets*" je predstavljen različitim intenzitetom, kako bi se modulisanjem doze dobio kvalitetniji plan, nego što je to bilo moguće postići sa 3D *CRT*.

Intenzitet svakog *beamlet*-a se automatski određuje optimizacijom algoritma. Korisnik bira broj i geometriju snopa, ciljni volumen, organe od rizika i postavlja ograničenja (konstrejne). Zadatak je dobiti zadovoljavajuću pokrivenost tumora propisanom dozom, a da se ne prekorače granične vrijednosti za organe od rizika. Algoritam sa automatskom optimizacijom pokušava stvoriti najbolju distribuciju doze s obzirom na informacije koje korisnik pruža. Iako trodimenzionalna konformalna radioterapija sa svojim pažljivim razgraničenjem ciljnog volumena od normalnog tkiva i volumetrijske procjene doze, olakšala povećanje doze na metu i/ili smanjuje dozu na normalna tkiva u određenim lokacijama, primjena *IMRT* je dovela do znatno većeg poboljšanja u terapijskom odnosu. U *IMRT* tretmanskom planu, optimizacija parametara i struktura su primarne promjenljive koje se koriste za kontrolu distribucije doza, za razliku od veličine ili oblika snopa kao kod 3D *CRT* planiranja tretmana.

Specifikacije optimizacije parametara i postavljanja snopa zahtijeva poznavanje detalja o algoritmu za proračun doze i anatomske karakteristike pacijenta, kao što su blizina normalnog tkiva i ciljnog volumena, može uticati na ishod optimizacije. Stoga, kombinacija snopa, optimizacija parametara i strukture su neophodni kako bi se postigao najbolji tretmanski plan pri liječenju za svakog pacijenta pojedinačno.

1.7.3. Volumenski modulisana lučna terapija (VMAT ili RapidArc)

Volumenski modulisana lučna terapija (VMAT) ili RapidArc radioterapija je tehnologija koja predstavlja napredni oblik IMRT-a koji pruža precizno-izvajanu 3D distribuciju doze sa rotacijom gentrija za 360 stepeni u jednom ili više lučnom tretmanu. Za razliku od konvencionalnih IMRT tretmana, tokom kojeg mašina mora rotirati nekoliko puta oko pacijenta, tako što počinje i prekida tretmana tumora iz više različitih uglova, VMAT ili RapidArc može isporučiti dozu na cijeli tumor u rotaciji od 360 stepeni, obično za manje od dvije minute. RapidArc koristi poseban softver i napredni linearni akceleratori tipa Varian isporučuju IMRT tretmane do osam puta brže nego što je to ranije bilo moguće. Algoritam osigurava tačan tretman, i pomaže da se poštedi okolno zdravo tkivo. RapidArc je moguće koristiti uz softverske inovacije koje su urađene na Varian tehnologiji za radioterapijski

tretman. Volumenski modulisana lučna terapije se razlikuje od postojećih tehnika kao što su spiralni *IMRT* ili intenzitetom modulisana lučna terapija (*IMAT*) jer ne predaje dozu na cijeli volumen, nego presjek po presjek. Dok algoritam za planiranje tretmana osigurava preciznost tretmana, i pomaže da se smanji doza na okolna zdrava tkiva.

Primijena *RapidArc* tehnike predstavlja tehnološki veliki napredak *Varian Medical Systems* koji poboljšava konformalnost doze i skraćuje vrijeme tretmana. *RapidArc* koristi dinamičke višelamelarne kolimatore (*MLC*), promjenjive brzine doze, i promjenjive brzine gentrija za generisanje *IMRT*-kvalitetne distribucije doze. *RapidArc* planiranje pomoću *Eclipse* sistema za planiranje tretmana je brže, jednostavnije i preciznije. Sa minimalnim očitavanjem krivih, može se brzo planirati kvalitetniji tretman od *IMRT*-a, i isporučiti *RapidArc* tehnikom u vrlo kratkom vremenskom intervalu.

1.7.4. Slikom vođena radioterapija (IGRT)

Različite tehnike snimanja se koriste kako bi se lokalizovao ciljni volumen za vrijeme tretmana i provjerilo poklapanje sa planiranim položajem anatomije pacijenta. Razvoj *IMRT* tehnike omogućio je značajnu prednost u poštedi normalnog okolnog zdravog tkiva i eskalacije ciljne doze, gdje slikom vođena radioterapija pruža tačnu lokalizaciju u trenutku isporuke doze. Preciznost isporuke tretmana je ograničena sposobnošću da se precizno postavi pacijenta u tačan položaj za tretman koji je unaprijed planiran. Slikom vođena radioterapija koristi slike pacijenata snimljene u tretmanskoj poziciji pomoću koje se može provjeriti tačnost u pozicioniranju pacijenta, prije i za vrijeme isporuke tretmana.

Neki linearni akceleratori su opremljeni samo tretmanskom glavom sa MV izvorom koji se može koristiti za snimanje kada je u paru sa elektronsko portalnim imidžing detektorom (*EPID*). Međutim, moderni linearni akceleratori imaju kV izvor i detektorski par koji su zakrenuti za 90 stepeni od MV izvora, a detektorski par proizvodi mnogo bolji kvalitet slike u odnosu na *EPID*. Slike dobijene pomoću kV omogućava vizualizaciju mekog tkiva, slično kao dijagnostičko radiološko *CT* snimanje, čime se potvrđuje korektnost tretmanskog područja. Slike dobijene sa MV izvorom imaju manje detalja, jer teže identifikuju anatomske granice, ali nude bolji prikaz koštane anatomske strukture u odnosu na kV slike.
Današnji linearni akceleratori imaju On-Board Imagers (*OBI*), uređaje koji omogućavaju brz i jednostavan način za obavljanje provjere pozicioniranja pomoću kV izvora i detektor za akviziciju *Cone Beam CT* (*CBCT*). Dobijena trodimenzionalna *CT* verifikacija skupa podataka je registrovana sa referentnim *CT* planiranjem, po mogućnosti automatskom registracijom slike, za obračun relativne pozicije mete u odnosu na planiranu referentnu tačku. Sa visokom prostornom rezolucijom i dovoljnim kontrastom mekog tkiva za *CBCT*, potreba za ugrađivanjem markera se takođe u velikoj mjeri smanjuje i izbacuje iz upotrebe.

2. RESPIRATORNO POMJERANJE PRI RADIOTERAPIJSKOM TRETMANU

Cilj radioterapijskog tretmana je isporuka maksimalne doze na ciljni volumen, odnosno tumor, i minimalnu isporuku doze na okolno zdravo tkivo. Pod pojmom pomjeranja u radioterapiji (motion) se podrazumijeva neslaganje između planirane i aktuelne pozicije isporučene doze, što dovodi do nehomogene isporuke na CTV tokom radioterapijskog tretmana. CTV može da varira u lokaciji, veličini i obliku što se kompenzuje internom marginom (IM) te nesigurnostima u pozicioniranju pacijenta (set-up margina). Ovakve promjene nastaju između frakcija. Pored takvih nesigurnosti postoje i intrafrakcijska pomjeranja organa, tj. u toku jedne frakcije zračenja. Intrafrakcijsko pomjeranje dolazi do izražaja kada se počela koristiti metoda slikom vođenene radioterapije (IGRT-a). Ono može biti uzrokovano respiratornim, skeletno mišićnim, srčanim, i gastrointestinalnim sistemom. Pomjeranje izazvano respiracijom podrazumijeva sve tumore lokalizovane u grudnom košu i abdomenu (čak i u karlici). Važno je napomenuti da je respiratorno pomjeranje samo jedan potencijalni izvor grešaka u radioterapiji. Druge važne greške su delineacija, pozicija i oblik organa prilikom simulacije, greške imidžinga, greške transfera podataka, greške sistema planiranja, geometrijske greške LINAC-a, kao i greške pozicioniranja pacijenta. Dozimetrijske posljedice ove varijacije su gotovo reda veličine veće od one uzrokovane pomjeranjem izazvanim respiracijom.

2.1. Problemi respiratornog pomjeranja pri radioterapijskom tretmanu

Kao što je već napomenuto, pomjeranje organa može biti uzrokovano respiratornim, skeletno mišićnim, srčanim i gastointestinalnim sistemom, kako unutar jedne frakcije, tako i između dvije ili više frakcija. Komopenzovanje pomjeranja se vrši dodavanjem margina koje mogu dovesti do porasta doze na okolna zdrava tkiva. Prevelike margine dodaju nepotrebnu dozu na organe od rizika dok će premale margine povećati vjerovatnoću geometrijskih promašaja, tj. tumor se može pomjeriti izvan polja zračenja dobijajući manju dozu od propisane, čime se smanjuje vjerovatnoća kontrole rasta tumora, i postoji mogućnost pojave recidiva.

Sa sadašnjom geometrijskom preciznošću dobijenom sa višelamelarnim kolimatorima (*MLC*), pomjeranje organa izazvano respiracijom može biti glavni izvor grešaka u distribuciji isporučene doze. Pomjeranje, koje može imati amplitude do nekoliko centimetara pri normalnom disanju, dovodi do zamućenja i deformacije distribucije doze.

2.2. Tehnike disanja pri respiratornom pomjeranju

Metode koje su razvijene kako bi se smanjio uticaj respiratornog pomjeranja u radioterapiji mogu se podijeliti u nekoliko glavnih kategorija: tehnika zadržavanja daha, tehnika plitkog disanja, tehnika respiratornog *gating* i tehnika praćenja tumora u realnom vremenu. Ove tehnike će biti opisane u nastavku ovog poglavlja.

2.2.1. Tehnika zadržavanja daha

Tehnikom zadržavanja daha se pokušava kontrolisati pomjeranje organa kada je snop uključen (*beam on*), u trenutku kada pacijent zadrži dah. Kao što je slučaj za sve tehnike, tehnika zadržavanja daha se obično koristi za tumore u plućima. Druga prednost ove tehnike je pri liječenju tumora dojke. Ako pacijent duboko udahne, dijafragma odvuče srce i pluća od grudnog koša, što potencijalno smanjuje nepotrebnu izloženost zračenju srce, lijevu silaznu koronarnu arteriju i pluća. Primijena tehnike zadržavanja daha zahtijeva striktnu obuku i ponašanje pacijenta tokom simulacije, kao i samog tretmana. To je često teško zbog loše funkcije pluća kod pacijenata s ovom vrstom karcionoma. Iako je koncept vrlo učinkovit i poželjan zbog smanjenja toksičnosti na organe od rizika, stvarna primijena ove tehnike je teško izvodljiva za one pacijente koji nisu u stanju da zadovolje odgovrajuće fizičke zahtjeve tokom priprema i edukacije prije simulacije.

2.2.2. Tehnika plitkog disanja

Tehnikom plitkog disanja se pokušava smanjiti pomjeranje tumora dok je snop uključen (*beam on*), kako bi se smanjilo pomjeranje tumora tokom tretmana. Glavni problem prilikom odlučivanja o veličini margine koja treba da se postavi na *CTV* za dobijanje *PTV-a* kako bi bili sigurni da će cijela putanja pomjeranja mete biti pokrivena. Stoga je korisno da se ograniči opseg pomjeranja kako bi se smanjila ukupna veličina *PTV* margine i poštedi što više zdravog tkiva. Najčešći način plitkog disanja je abdominalna kompresija. Kompresijom abdomena pacijenta bilo ravnom pločom ili pojasem, abdomino-torakalna šupljina širenja pluća je ograničena i svedena na minimalno pomjeranje. Kao i kod tehnike zadržavanja daha, postoje mnogi pacijenti koji nisu u mogućnosti da izvrše potrebne fizičke zahtjeve za navedenu tehniku.

2.2.3. *Tehnika respiratornog gating*

Respiratorni *gating* podrazumijeva isporuku zračenja unutar određenog dijela respiratornog ciklusa pacijenta, koji se naziva *gate* (prozor). Položaj i širina prozora unutar respiratornog ciklusa su određeni monitoringom respiratornog pomjeranja pacijenta, korišćenjem ili vanjskog respiratornog signala ili unutrašnjih pouzdanih markera. Budući da se snop ne isporučuje kontinuirano, *gated* procedure su duže od *non gated* procedura.

2.2.4. Tehnika praćenja tumora u realnom vremenu

Najbolji način da se definiše respiratorno pomjeranje je mogućnost da se doza dinamički prebaci u prostor i tako prati promjena položaja tumora pri slobodnom disanju. Ovu tehniku možemo nazvati respiratorno-sinhronizovano praćenje tumora u realnom vremenu. U idealnim uslovima, kontinuirano praćenje u realnom vremenu može zanemariti margine koje su posljedica pomjeranja tumora pri distribuciji doze, uz zadržavanje 100 % radnog ciklusa za efikasnu isporuku doze. Da bi se ova metoda mogla primijeniti potrebno je zadovoljiti četiri uslova: (1) odrediti položaj tumora u realnom vremenu; (2) predvidjeti pomjeranje tumora kako bi se omogućio pravovremeni odgovor sistema pozicioniranja snopa; (3) repozicionirati snop; i (4) prilagoditi dozimetriju ukoliko dođe do promjene ciljnog volumena i lokacija kritičnih struktura tokom ciklusa disanja.

2.3. Respiracijom vođena radioterapija (respiratory gated radiotherapy - RGRT)

Respiratorno pomjeranje se može karakterisati sa dvije promjenljive koje su snimljene kao dio respiratornog signala ili interno pomjeranje anatomije. To se odnosi na: (a) pomjeranje i (b) fazu. U skladu s tim, metoda *gating* se naziva ili pomjereni *gating* ili fazni *gating*. Pomjereni respiratorni signal mjeri svoj relativni položaj između dva ekstremna pomjeranja tokom disanja, tj. udisaja i izdisaja. U bazi pomjerenog *gating*, snop zračenja se aktivira kad god se amplituda disanje nalazi unutar prozora relativnog položaja. Druga promjenljiva, faza, se izračunava pomoću algoritma iz respiratornog signala koji moraju zadovoljiti kriterijume periodičnosti. Kompletan ciklus disanja odgovara faznom intervalu od 0 do 2π (za potpuno periodično kretanje, 0 se nalazi na nivou udisaja). U bazi faznog *gating*, snop zračenja se aktivira kada je faza respiratornog signala unutar faznog prozora. Tipično, prozor se proteže preko regije ciklusa disanja, gdje se procjenjuje najmanje pomjeranje tumora, u odnosu na

ostatak respiratornog ciklusa (prilikom izdisaja), ili kada je volumen pluća maksimalan (prilikom udisaja). Odnos provedenog vremena signala unutar definisanog prozora u odnosu na ukupno vrijeme tretmana se naziva radni ciklus (*duty cycle*) i predstavlja mjeru efikasnosti metode. Pragovi za ovaj prozor su ručno određeni na osnovu pomjeranja tumora. Preciznost tretmanskog plana može biti efikasan samo ako se svaki korak u procesu isporuke zračenja obavlja baš onako kao što je planirano. Ono počinje pravilnim podešavanjem pacijenta, a još je preciznije kada se koristi specifični sistemi za imobilizaciju pacijenta (fiksacione maske, držači, fiksatori, anatomski modelirani podmetači za različite dijelove tijela, i sl.). To je posebno važno u slučajevima kada se tumor nalazi u neposrednoj blizini kritične strukture. Takav je slučaj sa tumorima dojke. Praveći male greške u podešavanju pacijenta, gradijent velikih doza može izaći iz područja *PTV* na normalno tkivo. Za primijenu respiratornog *gating* potrebno je zadovoljiti nekoliko uslova: akvizicija podataka, planiranje tretmana i kalibracija *RPM* (*Real-time Position Menagement*) sistema.

2.3.1. Akvizicija podataka za RGRT

Da bi se pravilno proračunalo pomjeranje tumora dodaje se određena margina na CTV tako da PTV može obuhvatiti ciljani maligni tumor. Kada se primijenjuje RGRT tehnika prvo se vrši planiranje tretmana sa CT-om (Slika 2.1), s kojim se dobija "virtuelni" pacijent. Sa CT-om se fokusira ciljni volumen sa proširenim vidnim poljem kako bi se prikazala sva okolna anatomska struktura. Time se uviđa koja kritična struktura može primiti dozu tokom tretmana, koja se proračunava pomoću softvera za planiranje tretmana. U slučaju kada se primijenjuju konvencionalne tehnike radioterapije u torakalnom i abdominalnom dijelu, dolazi do pojave artefakata tokom akvizicije slike. Artefakti dovode do distorzije ciljnog volumena i pogrešnog pozicioniranja, a samim tim i do pogrešnih informacija o volumenu. Ovi artefakti pomjeranja se dešavaju zbog različitih dijelova organa u pokretu koji ulaze i izlaze iz presjeka prozora kompjuterske tomografije (CT) tokom akvizicije slike. Artefakti mogu biti generisani unutar presjeka, jer algoritmi rekonstrukcije CT pretpostavljaju da je snimljena anatomija invarijantna tokom akvizicije podataka. Artefakti pomjeranja se najčešće vide na torakalnim CT slikama. Uočavaju se jasne razlike pri CT skeniranju pacijenta između normalnog disanja (FB) i tehnike zadržavanja daha nakon dubokog udisaja (DIBH). Artefakti sa CT skenova se manifestuju kao razgraničavanje grešaka ciljno/normalno tkivo i negativno utiče na tačan proračun doze.



Slika 2.1: Simuliranje pacijenta sa 16 slajsnim Speed Light CT simulatorom pomoću infracrvene kamere (a) i blok markera (b)

2.3.2. Planiranje tretmana za RGRT

Prilikom planiranja tretmana, margine moraju biti dovoljno velike da bi se osiguralo pokrivanje ciljnog volumena za većinu isporučenog tretmana. Generalno, za *CT* planiranje tretmana, *GTV* je navedeno, a margine se dodaju zbog mikroskopskog širenja (kada se na *GTV* dodaju margine dobija se *CTV*). Dakle, koristeći preporuke Međunarodne komisije o radijacijskim jedinicama i mjerenjima (*ICRU*) izveštaj broj 62, da dobijanje planiranog ciljnog volumena (*PTV*) iz *CTV* podrazumijeva dodavanjem margina za računanje intrafrakcijskog (unutarfrakcijskog) pomjeranja zbog disanja, interfrakcijskog (međufrakcijskog) pomjeranja, i grešaka pri pozicioniranju.

Računanje za respiratorno pomjeranje dodavanjem margina tumoru za pokrivanje granica pomjeranja tumora nije optimalno, jer se time povećava veličina polja zračenja, i izlaže značajan volumen zdravog tkiva visokim dozama. Ovo povećanje tretmanskog volumena povećava vjerovatnoću komplikacija vezanih za tretman. Međutim, ako margine nisu dovoljno velike, dio *CTV* neće biti pokriven a samim tim neće dobiti predviđenu dozu. Zbog artefakata posmatranih na *CT* slikama u kojima respiratorno pomjeranje nije računato za veličine margina, a koje dopuštaju respiratorno pomjeranje, teško je kvantifikovati, posebno

za pojedine pacijente kod kojih je posmatran širokog spektra pomjeranja tumora. Proces planiranja tretmana za respiratorni *gating* je vrlo sličan standardnom planiranju tretmana uz uključivanje margina koja obuhvataju pomjeranje.

2.3.3. Sistem za praćenje funkcije disanja u realnom vremenu (RPM)

Varian RPM (Real-Time position manegament) sistem je neinvazivna metoda koja se zasniva na video sistemu, kojim možemo napraviti imidžing i tretman dojke, pluća i gornjih abdominalnih lokalizacija. *RPM* sistem koreliše funkciju disanja pacijenta u relaciji sa respiratornim ciklusom. Korišćenjem *CCD* kamere registruju se infracrveni signali koji se reflektuju sa fluoroscentnih tačaka blok markera dajući obrazac (šablon) disanja koji je različit za svakog pacijenta i interval pomjeranja prilikom respiracije, prikazujući ga u obliku sinusoide. *Gating* je interval kada se pušta snop zračenja (*beam on*) i on se postavlja za željeni interval respiratornog ciklusa. Izvan tog intervala snop zračenja je isključen (*beam off*).

RPM sistem prati ciklus disanja pacijenta pomoću reflektujućeg blok markera. Blok marker (kockica) mora uvijek biti postavljena na istom mjestu, obično na donjem rubu grudnog koša, xiphoidi, što predstavlja vanjski dio grudnog koša sa najvećom amplitudom disanja. Markeri sa kockice reflektuju infracrvenu svjetlost koja se vraća na fotoosjetljivi sloj videokamere (*CCD*). Kamera je fiksirana na zid, nasuprot *CT* simulatoru, kako bi pratila disanje pacijenta, i spojena je na računar na kojem se prikupljaju podaci. *RPM* sistem se koristiti za praćenje ciklusa disanja tokom akvizicije *CT* podataka prilikom skeniranja, uz odabir unaprijed definisanog prozora respiratorne faze. Pomjeranje blok markera, izazvano disanjem, se analizira u realnom vremenu od strane softvera koji kontroliše aktiviranje akceleratora, na osnovu unaprijed definisanog *gating* prozora. Tako da se snop zračenja prekida tokom disanja, a ukupna doza se isporučuje u malim frakcijama sa nekoliko monitorskih jedinica.



Slika 2.2: Prikupljanje podataka sa RPM sistemom pri tehnici disanja DIBH

Sa slike 2.2 se vidi da je ekran računara podijeljen na četiri prozora. U gornjem lijevom prozoru se prikazuje pomjeranje blok markera, a u gornjem desnom prozoru se nalazi definisan prag u kojem pacijent mora da održi svoje disanje koje prati na monitoru. U donjem lijevom prozoru se nalaze podaci o pacijentu, dok se u desnom donjem prozoru prikazuje oblik krive disanja pacijenta, kao i sat koji pokazuje vrijeme jednog ciklusa disanja. Sistem gating stereo-skopične kamere je instaliran od strane proizvođača Varian Service tako da nema potrebe za dodatnim podešavanjima. Međutim, prije svake simulacije je neophodno kalibrisati stereo kameru podešavanjem koordinatnog sistema kamere. Nakon što je kamera uključena i spremna, blok marker (kockica) se postavlja na terapijski sto i označeni izocentri se moraju uskladiti sa izocentrom koristeći laser sa zida. Na računaru se u servisnom modu Imager Calibration Summary (ICS), na ekranu pojavljuje padajući meni koji podrazumijeva selekciju NDI kalibracije kamere. Odabiranjem date funkcije otvara se prozor sa statusom i datumom zadnje kalibracije kamere. Nakon što je blok marker uspješno detektovan u devet različitih položaja na stolu, rezultati kamere će se promjeniti iz crvene u crnu. Tehničar zatim pritisne dugme *Calibrate* koji omogućava ažuriranje statusa i promjenu datuma, čime je *RPM* sistem kalibrisan i spreman za primijenu.

3. METODE I MATERIJALI

3.1. Dozimetrijska verifikacija u režimu rada za resiratorni gating

Za dozimetrijsku verifikaciju je potrebno da se uporedi isporučena doza u režimu rada akceleratora sa prekidanjem zračenja u određenim predefnisanim fazama sa isporučenom dozom u režimu rada akceleratora sa neprekinutim zračenjem. Razlika isporučenih doza u režimima rada akceleratora sa prekinutim (*beam off*) i neprekinutim (*beam on*) zračenjem ne bi treba da bude veća od 2 %. Na ovaj način verifikujemo isporuku propisane doze na tumorsko tkivo u režimu rada respiratorni *gating* tokom radioterapijskog tretmana. Vrlo je važno da generisano zračenje u režimu prekidanja zračenja ostaje stabilno i konstantno tokom čitave isporuke doze.

Da bi verifikovali rad akceleratora u različitim režimima rada treba uraditi:

1. Verifikaciju konstantnosti izlazne doze: da bi verifikovali da linearni akcelerator može da održava konstantan izlaz doze pod režimom prekidanja snopa kao i u režimu normalnog rada koristićemo jonizacionu komoru tipa *Farmer*, sa kolekcionim volumenom 0,6 cm³, na dubini od 5 cm i rastojanju *SSD* = 100 cm,

2. Verifikaciju izlazne doze pri korišćenju dinamičkih klinova u različitim režimima rada,

3. Provjeru specifičnog tretmanskog plana pomoću 2D niza poluprovodničkih detektora (*MapCHECK2*) u skladu sa procedurom kontrole kvaliteta (*QA*) *IMRT* planova za određenog pacijenta u radioterapijskom centru u Banja Luci.

3.1.1. Dozimetrija

Naelektrisanje koje nastaje jonizacijom vazduha u osjetljivoj zapremini jonizacione komore se prikuplja i mjeri kako bi se izračunala doza u zapremini u dinamičkom respiratornom fantomu. Naelektrisanje prikupljeno u toj zapremini mora biti povezano sa dozom za uspostavljanje faktora kalibracije. Dozimetrijski podaci su prikupljeni pomoću *Farmer* jonizacione komore, sa kolekcionim volumenom od 0,6 cm³ i digitalnim elektrometrom *SuperMax*. Mjerenja su provedena na dubini od 5 cm u materijalu ekvivalentnom vodi s izvorom na udaljenosti (*SSD*) od 100 cm od površine. Očitavanje za prekinutu (*gated*) isporuku su upoređeni s onima za neprekinutu (*nongated*) isporuku zračenja. Zbog relativnog karaktera mjerenja, korišćeni su neobrađeni podaci iz jonske komore. Svako mjerenje je

ponovljeno više puta kako bi se procijenile statističke greške, koje se izračunavaju preko standardne konvencije:

$$\delta C = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} \frac{(C_i - C)^2}{n - 1}}, \qquad C = \sum_{i=1}^{n} \frac{C_i}{n}, \qquad (3.1)$$

gdje je C_i izmjereno naelektrisanje, a *n* je broj mjerenja. Greška odgovara standardnoj devijaciji jednog mjerenja. Ovdje je od interesa samo poređenje *gated* i *nongated* isporuke zračenja, zbog čega se uvodi faktor normalizacione razlike ε_g između njih:

$$\varepsilon_g = \left(C_g - C_{ng}\right) / C_{ng}, \qquad \delta \varepsilon_g = \sqrt{\delta C_g^2 + \delta C_{ng}^2} / C_{ng}, \qquad (3.2)$$

gdje indeks "g" označava prekinutu (*gated*) isporuku i "ng" neprekinutu (*nongated*) isporuku. Radni ciklus (*duty cycle*) predstavlja odnos vremena kada je snop prekinut i zbira vremena prekinutog i neprekinutog snopa (Slika 3.1).



Slika 3.1: Predstavlja različite vrijednosti radnih ciklusa, za istu brzinu doze i vrijeme disanja

Verifikacija konstantnosti izlazne doze je važna kako bi bili sigurni da je izlazna doza iz lineranog akceleratora stabilna i da ostaje konstantna tokom prekinute isporuke zračenja. Kako bi se uvjerili da je *LINAC* u mogućnosti da održava konstantnu izlaznu dozu pod prekinutom isporukom, naelektrisanje kolektovano sa jonizacionom komorom se mjeri pod istim uslovima u prekinutom i neprekinutom režimu rada. Izvršena su mjerenja za različit broj monitorskih jedinica (MU) i za različite brzine doze (MU/min). Takođe su izvršena mjerenja izlazne doze u prekinutom i neprekinutom režimu rada linearnog akceleratora sa energijom od 6 MV pod sljedećim postavkama: monitorske jedinice od 10 do 200 MU, brzina doze od 100 do 600 MU/min i frekvencija 0,125 Hz ; 0,2 Hz ; 0,5 Hz.

Doza (MU)	Brzina doze (MU/min)
10	100, 300, 400, 600
50	100, 300, 400, 600
100	100, 300, 400, 600
200	100, 300, 400, 600

Tabela 3.1: Različiti parametri i režimi rada lineranog akceleratora

Doze na izocentru dinamičkog respiratornog fantoma se mjere prekinutim režimom rada koristeći jonizacionu komoru. Brzina disanja je odabrana pod istim uslovima koji su korišćeni tokom *CT* simulacije. Važno je provjerite da je sam plan tretmana korektan i da se može isporučiti prekinutim režimom rada. Za provjeru adekvatnosti plana korišćen je *MapCHECK2* 2D detektorske diode sa specifičnom *QA* procedurom za pacijente, koja se koristi u radijacionoj terapiji za sve *IMRT* planove. Prvo se *MapCHECK2* koristiti za provjeru da *LINAC* pravilno moduliše *MLC*. To je učinjeno tako što *MapCHECK2* ostaje stacionaran, dopuštajući *RPM* sistemu da prati disanje blok markerom, i da uključuje i isključuje snop dok se blok marker kreće unutar i izvan predviđenog prozora. Na kraju se *MapCHECK2* koristi kao dinamički prekinut režim rada za verifikaciju planirane distribucije doze, i da li se ta doza slaže sa isporučenom distribucijom doze.

3.1.2. Profil distribucije doze

Profili distribucije doze se dobijaju pomoću *MapCHECK2* (Slika 3.2). *MapCHECK2* softver importuje strukture pacijenta iz *DICOM RT* seta podataka, filtrira ih i analizira na osnovu određnih struktura pacijenta. *MapCHECK2* softver omogućava automatsko širenje velike

gustine unutar polja $10 \times 10 \text{ cm}^2$, zbog velikog broja silicijumskih detektora. Učitani šabloni koncentrišu detektore gdje je najpotrebnije, te povećavaju ukupnu veličinu i gustinu polja. Kombinovanjem više pozicija mjerenih područja, moguće je duplirati gustinu detektora. Za analizu rezultata i njihovo tumačenje napravljeni su neki alati, kao što su histogrami i gama analiza. *MapCHECK* softver se može koristiti za poređenje dve mjerene baze podataka kako bi se uporedile tehnike isporuke doze i potencijalno utvrdilo: da li je *gating* neophodan, i ako je potrebno koristiti *gating*, koji je optimalan radni ciklus. *Gating* surogat (*RPM* blok marker) je povezan sa pomjeranjem spoljašnjeg dijela grudnog koša i propisanim radnim ciklusom dajući signal koji govori sistemu kada da uključi, a kada da isključi snop. *MapCHECK*-om se može predvidjeti pomjeranje mete, jedinstveno za svaku putanju pomjeranja mete (prema pacijentu) i za svaki snop (prema gentriju i uglu terapijskog stola), može mjeriti obe, ograničene i neograničene isporuke doze na pokretne mete. Grafički prikaz i korišćeni analitički alati su pripojeni *MapCHECK* softveru.

MapCHECK2 se može koristiti za kvalitativno i kvantitativno poređenje između prekinute i neprekinute isporuke doze (Slika 3.2). Prekinuta isporuka doze nije samo "manje zamućena" od neprekinute isporuke doze, nego su i varijacije između prekinutih mjerenja manje od varijacija između neprekinutih mjerenja. Varijacije između frakcija su klinički nepoželjne (posebno kada nisu predvidljive), jer mogu dovesti do podzračivanja tumorskih ćelija. Planovi rađeni 3D konformalno ili *IMRT* tehnikom mogu biti mjereni sa i bez prekinute isporuke. Poređenje između mjerenih vrijednosti prekinutog i neprekinutog režima rada se vrši konvencionalnim *MapCHECK2*, koristeći odgovarajuće alate za analizu (profile, različite mape doze, uzorkovanje na diodama, toplo/hladni prikaz dioda, razlike u postocima, idr.).

Klinovi imaju veliku primijenu u radioterapiji za dobijanje homogene distribucije doze. Profili sa klinovima se mogu dobiti sa dvije metode: metalni klin i dinamički klin (kompjuter kontroliše kretanje kolimatora koji stvara bočni klinasti gradijent). Mjerenja su jednostavnija sa metalnim klinovima jer se cijeli profili isporučuju sa svakom monitorskom jedinicom. Sa pokretnim kolimatorima finalni profil nije završen sve dok i posljednja monitorska jedinica nije isporučena. Kada se profili ditribucije doze sa klinovima mjere sa detektorima skeniranja, potreban je jedan puni ciklus isporuke za svaku poziciju detektora. Određivanje profila distribucije doze sa dinamičkim klinovima će se raditi za različite uglove $(10^\circ, 15^\circ, 30^\circ, 45^\circ i$ 60°), režime rada (prekinute i neprekinute) isporuke doze sa fotonskim snopovima energije od 6 MV u polju 10×10 cm², sa radnim ciklusom od 25 % i periodom disanja od 5 s.



Slika 3.2:Verifikacija profila distribucije doze na MapCHECK2

3.2. Klinička primijena tehnike resiratorni gating u IMC Banja Luka

Sa sadašnjom geometrijskom preciznošću dobijenom sa višelamelarnih kolimatora (*MLC*), pomjeranje organa izazvano respiracijom može biti glavni izvor grešaka u distribuciji isporučene doze. Pomjeranje može imati amplitude do nekoliko centimetara pri normalnom disanju, što dovodi do zamućenja i deformacije distribucije doze. Glavni zadatak planiranja tretmana je da poveže idealnu doznu raspodjelu sa raspodjelom koju je moguće postići, a zato se metoda ograničene optimizacije pokazala najkorisnijom. Ideja je da se maksimalna doza isporuči planiranom ciljnom volumenu (*PTV*), a da organi od rizika (*OAR*) ne budu ozračeni sa dozom većom od one koja je predviđena određenim pragom (konstrejnima) za svaki organ posebno. Iako se uglavnom primijenjuje za radioterapiju raka pluća, radioterapija raka dojke je takođe oblast od interesa za tehniku disanja zadržavanjem daha (*DIBH*) u kombinaciji sa

RGRT. Iako je intrafrakcijsko pomijeranje malo pri normalnom disanju, tokom dubokog udisaja dijafragma vuče srce unazad i inferiorno od dojke, a time i potencijalno smanjuje toksičnost na srce i pluća. Za tehniku zadržavanju daha pri dubokom udisaju (*DIBH*) potrebno je obratiti pažnju na izbor pacijenata, njihovu pripremu za simulaciju i za tretman, kao i planiranje budućeg tretmana.

a) Izbor pacijenata

Primijenljivost *DIBH* tehnike je ograničena sa izborom pacijenata koji moraju biti u stanju da reprodukuju (ponove) isto disanje, kako na treningu i simulaciji, tako i tokom tretmana, da bi se omogućila upotreba ove tehnike. Zato što je *DIBH* relativno zahtjevna tehnika za pacijente, primijenjuje se samo na one pacijente kod kojih postoji značajno širenje grudnog koša. Upoznavanje pacijenta sa *DIBH* tehnikom disanja, podrazumijeva edukaciju pacijenta o disanju koje ga očekuje tokom simulacije i tretmana. Pacijent treba da duboko udahne i da zadrži dah kako bi se mogao definisati prag disanja, a onda će pacijent morati da pokuša da reprodukuje isto disanje u tako predefinisanom pragu koji će biti prikazan na ekranu, kako bi pacijent imao uvid u način disanja, da bi što duže zadržao dah u željenom opsegu. Ukoliko pacijent nije u stanju da zadrži dah u željenom opsegu ili nije u stanju da ponovi isto disanje, odustaje se od pomenute tehnike.

b) Simulacija

Za *CT* simulaciju je neophodno informisati pacijenta o njegovoj saradnji tokom simulacije. To podrazumijeva obuku disanja pacijenata i primijenu *RPM* sistema. Da bi se napravila simulacija za tehniku zadržavanja daha pri dubokom udisaju, potrebno je da pacijent duboko udahne i zadrži dah u određenom pragu i vremenskom intervalu, koji pacijent vidi na ekranu. Potom je potrebno pacijentu pravilno pozicionirati blok marker, koji se postavlja na donji dio grudnog koša u predjelu dijafragme, xiphoidi. Disanjem pacijenta dolazi do pomjeranja blok markera koji biva registrovan kamerom, koja je postavljena na zidu nasuprot *CT* simulatoru. Pomjeranje blok markera prikazuje krivu disanja pacijenta, čije se amplitude bilježe u sistemu u određenom vremenskom intervalu. Rezultati potom bivaju iz *DICOM* formata eksportovani na programsku mrežu *ARIA OIS 10*, sa koje i ljekari i fizičari mogu da pogledaju slike i očitaju rezultate u bilo kojem trenutku. Skeniranje pri normalnom disanju (*FB*) služi kao alternativa za planiranje tretmana, ukoliko pacijent ne može u potpunosti da zadovolji uslove *DIBH* tehnike disanja.

c) Planiranje tretmana

Planiranje tretmana za FB i DIBH skenove se vrši pomoću forward IMRT planiranja sa dva suprotna tangencijalna medio-lateralna segmentna polja i jednim normalnim direktnim poljem s malim doprinosom (<10%). Koristili smo 6 MV fotonski snop i polja su oblikovana sa Varian Millenium 120 višelamelarnim kolimatorom (MLC). Propisana doza je 50 Gy u 25 frakcija. Planirani tretman je sproveden s Varian Eclipse 10,0 sistemom za planiranje i izračunato je pomoću algoritma Anizotropno Analitički Algoritam (AAA). Debljina CT presjeka za obe FB i DIBH serije je 2,5 mm, na kojima su ocrtane strukture kao što su tijelovanjska kontura (BODY), planirani ciljni volumen (PTV), klinički ciljni volumen (CTV), lijevo plućno krilo (IL), srce (HEART) i lijeva silazna koronarna arterije (LAD). Tretmanski planovi su napravljeni za FB i DIBH skupove CT podataka za svakog pacijenta posebno. Nakon završetka planiranje tretmana, a prije same isporuke tretmana pacijentu, potrebno je stvoriti specifično osiguranje kvalitete za datog pacijenta (PSQA), da bi se verifikovala distribucije doze na MapCHECK2 (Sun Nuclear, Melbourne, FL). Zatim se porede mjerena i isporučena doza za dva forward IMRT tangencijalna polja, i relativna i apsolutna doza nakon preklapanja moraju imati prolaznost iznad 95 % tačaka, a odstupanje preklopljenih vrijednosti za dozu i rastojanje mora biti manje od 3 %, odnosno 3 mm, respektivno.

d) Tretman

Prije samog tretmana, tehničari prvo vrše dnevnu kalibraciju kamere za respiratorni *gating*, potom pozicioniraju pacijenta i ekran na kojem će pacijent pratiti prag u kojem treba zadržati disanje. Nakon čega se vrši portalno slikanje sa dva *set-up* polja i jednim tretmanskim poljem, pomoću kojih se provjerava pravilno pozicioniranje pacijenta. Kada je sve podešeno, pacijentu se audio putem daje signal da udahne i da počinje snimanje. Pošto linearni akcelerator *Varian DHX 5711*, ima opciju trigerovanja (zaustavlja snop u nekoliko mili sekundi), snop se uključe samo kada je postignut ciljni nivo zadržavanja daha, a isključuje se kada disanje opadne ispod definisanog praga tolerancije. Za statički konformalni tretmana sa 2 Gy po frakciji po jednom zadržavanju daha obično je dovoljna brzina doze od 500-600 MU/min za svako polje. U novije vrijeme, uveden je *IMRT* u kombinaciji sa *DIBH* tehnikom disanja, gdje se uz dovoljno dugo zadržavanja daha kompletira polje za oko 20 sekundi za vrijeme uključivanja snopa od 200 MU isporučenih sa 600 MU/min sa tehnikom kliznog prozora, koji podrazumijeva pomjeranje lamela (na višelamelarnom kolimatoru - *MLC*) tokom tretmana.

4. REZULTATI MJERENJA

4.1. Dozimetrijska verifikacija u režimu rada za resiratorni gating

4.1.1. Dozimetrija

Da bi izvršili dozimetrijsku verifikaciju linearnog akceleratora koristili smo dinamički fantom koji pomjeranjem po z-osi simulira disanje pacijenta. Na fantom smo postavili blok marker, čije pomjeranje je detektovano *CCD* kamerom. Promjenom brzine rotacije fantoma dobili smo više radnih ciklusa i različite frekvencije, za koje smo napravili simulacije na *CT* simulatoru. Dobijeni podaci su iz *DICOM* formata eksportovani na programsku mrežu *ARIA OIS 10* (kao i za pacijente), da bi potom napravili više tretmanskih planova za različite karakteristike fantoma. Napravljene tretmanske planove za fantom smo takođe eksportovali na programsku mrežu *ARIA OIS 10*, da bi smo pristupili isporuci tretmana na linearnom akceleratoru. Podešavanjem vrijednosti na fantomu da budu identični zadanim uslovima na *CT* simulatoru za svaki plan posebno, pokušavamo da stvorimo realnu situaciju koju bi pacijent prilikom skeniranja sa *CT* simulatora trebao da reprodukuje na *LINAC*-u.

Dozimetrijska verifikacija prekinutog i neprekinutog režima rada linearnog akceleratora je urađena na energijama fotona od 6 MV, sa monitirskim jedinicama (MU) u vrijednosti od 10 MU, 50 MU, 100 MU i 200 MU, za frekvencije 0,125 Hz, 0,2 Hz i 0,5 Hz, i za radne cikluse (*duty cycle*) od 25 % i 50 %. Dobijeni rezultati za prekinuti režim rada su predstavljeni u tabelama i na graficima, za sve predložene periode (frekvencije). Dok se rezultati za neprekinuti režim rada nalaze u posebnoj tabeli, čije vrijednosti su takođe predstavljene grafikom. Izvršeno je dozimetrijsko poređenje rezultata prekinutog i neprekinutog režima rada linearnog akceleratora, i predstavljeno je tabelama (ε_g (%)). Urađena je verifikacija konstantnosti izlazne doze i upoređene su vrijednosti između prekinutog i neprekinutog režima rada linearnog akceleratora. Vrijednosti u tabelama su mjerene pomoću digitalnog elektrometra *SupeMax*, i izražene su u nano kulonima (nC).

			Breathing period =	8 s			٤g	(%)	
Gated = 0.125	5 Hz	DC = 50%	Expiration = 4 sec	Inspiration = 4 sec					
Broi MU/	•	C(100MU/min)	C(300MU/min)	C(400MU/min)	C(600MU/min) 🔻	 C(100MU/min)	C(300MU/min)	C(400MU/min)	C(600MU/min)
brojinoj	10	1.293	1.311	1.316	1.319	 e(reente) min	c(sconto) minj		clocomo, min,
	10	1.293	1,300	1,314	1,320				
	10	1,293	1.297	1.316	1.321				
	10	1,293	1,303	1,316	1,320				
	10	1,293	1,303	1,315	1,320				
		1,293	1,303	1,315	1,320	-1,44%	-1,00%	-0,15%	-0,04%
Broj MU/	٣	C(100MU/min) 🔽	C(300MU/min) 💌	C(400MU/min) 💌	C(600MU/min) 💌	C(100MU/min)	C(300MU/min)	C(400MU/min)	C(600MU/min)
	50	6,549	6,556	6,564	6,565				
	50	6,549	6,565	6,565	6 <mark>,</mark> 567				
	50	6,549	6,565	6,565	6,568				
	50	6,549	6,556	6,565	6,568				
	50	6,549	6,561	6,565	6,567				
		6,549	6,561	6,565	6,567	-0,26%	-0,16%	-0,04%	<mark>0,</mark> 05%
Broj MU/	-	C(100MU/min) 💌	C(300MU/min) 💌	C(400MU/min) 💌	C(600MU/min) 💌	C(100MU/min)	C(300MU/min)	C(400MU/min)	C(600MU/min)
	100	13,11	13,13	13,11	13,12				
	100	13,11	13,12	13,11	13,12				
	100	13,11	13,13	13,11	13,12				
	100	13,11	13,13	13,11	13,12				
	100	13,11	13,13	13,11	13,12				
		13,11	13,13	13,11	13,12	-0,08%	0,00%	-0,15%	-0,04%
Broj MU/	*	C(100MU/min) 🔽	C(300MU/min) 💌	C(400MU/min) 💌	C(600MU/min) 💌	C(100MU/min)	C(300MU/min)	C(400MU/min)	C(600MU/min)
	200	26,19	26,23	26,23	26,23				
	200	26,20	26,23	26,23	26,23				
	200	26,19	26,24	26,23	26,23				
	200	26,19	26,23	26,23	26,23				
	200	26,19	26,23	26,23	26,23				
		26,19	26,23	26,23	26,23	-0,23%	-0,08%	-0,04%	-0,04%

Tabela 4.1: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.125 Hz



Grafik 4.1: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.125 Hz

			Breathing period =	5 .			E.	(%)	
Gated=0.2 Hz		DC=50%	Expiration=2.5 s	Inspiratio = 2.5 s				(//)	
outou oiz iiz		50 501	Expiration 210 0						
Broj MU/	Ŧ	C(100MU/min) 🔽	C(300MU/min) 💌	C(400MU/min) 💌	C(600MU/min) 💌	C(100MU/min) C(300MU/min	C(400MU/min)	C(600MU/min)
	10	1,313	1,317	1,318	1,318				
	10	1,319	1,317	1,319	1,321				
	10	1,321	1,317	1,320	1,319				
	10	1,320	1,317	1,320	1,320				
	10	1,320	1,317	1,320	1,320				
		1,32	1,32	1,32	1,32	. 0,46	% 0,10%	5 0,13%	-0,09%
Broj MU/	٣	C(100MU/min) 💌	C(300MU/min) 💌	C(400MU/min) 🔽	C(600mMU/mir 🔻	C(100MU/min) C(300Mu/min)	C(400MU/min)	C(600MU/min)
	50	6,579	6,574	6,573	6,573				
	50	6,580	6,574	6,573	6,571				
	50	6,591	6,574	6,572	6,571				
	50	6,580	6,574	6,572	6,572				
	50	6,580	6,574	6,572	6,572				
		6,58	6,57	6,57	6,57	0,26	% 0,05%	0,14%	0,13%
Broi MIL	-	C(100MII/min) -	C(300M11/min) -	C(400MII/min)	C(600MII/min)	C/100MUL/min) C(300MII/min)	C(400MU/min)	C(600M11/min)
	100	13 16	13 14	13 13	13 13	C(100MO/IIII		C(40010/1111)	
	100	13,10	13,14	13,13	13,15				
	100	13,15	13,14	13,14	13,30				
	100	13,15	13,14	13,11	13,22				
	100	13.15	13.14	13.14	13.22				
		13,15	13,14	13,14	13,22	0,25	% 0,08%	0,04%	0,68%
Broj MU/	•	C(100MU/min) 🔽	C(300MU/min) 🔽	C(400MU/min) 🔽	C(600MU/min) 💌	C(100MU/min) C(300MU/min	C(400MU/min)	C(600MU/min)
	200	26,28	26,28	26,27	26,26				
	200	26,27	26,27	26,27	26,27				
	200	26,28	26,27	26,27	26,26				
	200	26,28	26,28	26,27	26,27				
	200	26,28	26,28	26,27	26,27				
		26,28	26,28	26,27	26,27	0,10	% 0,10%	0,11%	0,10%

Tabela 4.2: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.2 Hz



Grafik 4.2: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.2 Hz

	(%)	εg			s	Breathing period =		
					Inspiration = 1 sec	Expiration = 1 sec	DC = 50%	ated = 0.5 Hz
(600MII/min)	C(400MII/min)	C(300MLL/min)	C(100MUL/min)	C(600MLL/min)	C(400MUI/min)	C(300MU/min)	C(100MU/min)	oi MII/
		c(scono/min)	c(100mo/mm)	1 312	1 302	1 308	1 274	10
				1 310	1 306	1 305	1 278	10
				1,311	1,302	1,303	1,280	10
				1,313	1,304	1,293	1,278	10
				1,312	1,302	1,302	1,277	10
-0.69%	-1.07%	-1.03%	-2.69%	1,312	1,303	1,302	1,277	
-,		_,	_,	-/	-,	_,	_,	
(600MU/min)	C(400MU/min)	C(300MU/min)	C(100MU/min)	C(600MU/min) 🔽	C(400MU/min) 🔽	C(300MU/min) 💌	C(100MU/min)	oj MU/ 🛛 🔽
				6,536	6,523	6,501	6,395	50
				6,538	6,517	6,509	6,402	50
				6,539	6,523	6,505	6,399	50
				6,538	6,521	6,505	6,399	50
				6,539	6,521	6,505	6,399	50
-0,40%	-0,71%	-1,01%	-2,62%	6,538	6,521	6,505	6,399	
/ X								
(600MU/min)	C(400MU/min)	C(300MU/min)	C(100MU/min)	C(600MU/min)	C(400MU/min)	C(300MU/min)	C(100MU/min)	roj MU/
				13,05	13,03	13,00	12,80	100
				13,05	12,95	13,02	12,//	100
				13,05	12,99	13,00	12,79	100
				13,05	12,99	13,01	12,79	100
0.570/	1.00%	0.00%	2.62%	13,05	12,99	13,01	12,79	100
-0,57%	-1,08%	-0,92%	-2,62%	13,05	12,99	13,01	12,79	
(600MU/min)	C(400MU/min)	C(300MU/min)	C(100MU/min)	C(600MU/min)	C(400MU/min) 💌	C(300MU/min)	C(100MU/min)	oi MU/
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,				26.11	26.05	26.00	25.48	200
				26.11	26.05	26.00	25.48	200
				26,11	26.05	26.00	25.48	200
				26.11	26.05	26.00	25.48	200
				20,11			/	
				26,11	26.05	26.00	25.48	200



Grafik 4.3: Predstavljanje rezultata za prekinut (gated) režim rada za period od 0.5 Hz

NonGated					
Broj MU/	-	C(100MU/min) -	C(300MU/min) -	C(400MU/min	C(600MU/min) -
	10	1,300	1,311	1,317	1,315
	10	1,309	1,314	1,330	1,329
	10	1,310	1,323	1,329	1,330
	10	1,310	1,321	1,328	1,329
	10	1,305	1,321	1,327	1,333
		1,307	1,318	1,326	1,327
Broi MU/	-	C(100MU/min) -	C(300MU/min)	C(400MU/min	C(600MU/min)
	50	6,51	6,553	6,542	6,542
	50	6,529	6,541	6,572	6,568
	50	6,523	6,537	6,558	6,548
	50	6,52	6,546	6,556	6,543
	50	6,518	6,554	6,56	6,586
		6,520	6,546	6,558	6,557
Broj MU/	T	C(100MU/min)	C(300MU/min)	C(400MU/min	C(600MU/min)
	100	12,99	13,07	13,08	13,08
	100	13,01	13,07	13,08	13,12
	100	13,01	13,09	13,11	13,12
	100	13,01	13,08	13,1	13,12
	100	13 00	13,07	13,1	13,11
		13,00	13,08	13,03	13,11
Broj MU/	-	C(100MU/min) -	C(300MU/min)	C(400MU/min	C(600MU/min) 🔽
	200	25,96	26,1	26,12	26,14
	200	25,98	26,11	26,16	26,17
	200	25,98	26,1	26,14	26,16
	200	25,96	26,13	26,15	26,2
	200	25,96	26,14	26,15	26,15
		25,97	26,12	26,14	26,16

Tabela 4.4: Predstavljanje rezultata za neprekinut (nongated) režim rada



Grafik 4.4: Predstavljanje rezultata za neprekinut (nongated) režim rada

Na grafiku 4.4 se prikazuje zavisnost odstupanja doze od postotka vremena kada je snop prekinut (*nongated*), a zadržava istu frekvenciju ponavljanja. Sa grafika se vidi da nema varijacija i da je izlazna doza konstantna. Na osnovu rezultata sa radnim ciklusom od 50 %, ne očekujemo značajne devijacije za frekvencije ispod 0,2 Hz.

Tabela 4.5: Verifikacija konstantnosti izlazne doze između prekinutog (gated) i neprekinutog (nongated) režima rada linearnog akceleratora, za različite radne cikluse

Radni ciklus [%]	25	50	75	100
Naelektrisanje za Gated [nC]	13.12	13.12	13.11	13.12
Naelektrisanje za Nongated [nC]	13.12	13.13	13.13	13.13
ε _g [%]	0	0.08	0.15	0.08

Takođe smo uradili verifikaciju konstantnosti izlazne doze između prekinutog (*gated*) i neprekinutog (*nongated*) režima rada linearnog akceleratora, za više radnih ciklusa (25, 50, 75 i 100%), sa brzinom doze od 600 MU/min i 100 MU. Rezultati pokazuju da postoje zanemarljiva odstupanja između oba režima rada. Za manji broj monitorskih jedinica javljaju se veća odstupanja u mjerenim rezultatima, što se vidi na Grafiku 4.5.



Grafik 4.5: Prikazuje veća odstupanja mjerenih vrijednosti za manji broj MU

U tabelama 4.1, 4.2 i 4.3 se uočavaju odstupanja u dozi tokom prekinute (*gated*) isporuke, ε_g , od doze u neprekinutom (*nongated*) režimu, normalizovanom na neprekinutim dozama za 6

MV fotonski snop na radnom ciklusu od 50 %. Može se primijetiti da su sve doze unutar 1 %, osim za prekinutu isporuku doze na 10 MU, pri brzini doze od 100 MU/min i na frekvenciji od 0,5 Hz. Frekvencija od 0,5 Hz je nerealno velika za ljudsko disanje, ali čak i u tom slučaju prosiječno odstupanje doze je malo, ispod 1,5 %. Treba naglasiti da su odstupanja od 1,5 % uočena za ekstremne isprekidane režime odabrane za testiranje ograničenosti (limita) akceleratora. Tipične ljudske respiratorne frekvencije su u rasponu od 0,13 Hz do 0,25 Hz. U ovom rasponu frekvencija, odstupanje između prekinute i neprekinute isporuke za 6 MV fotonski snop je bolja nego za 0,5 %. Za isporuku 50 MU ili više, odstupanje u tom području frekvencija je bolje nego za 0,2 %. U prekinutom režimu snop je bio isključen pola vremena (radni ciklus od 50 %). Jasno se vidi da za konstantnu ograničenu frekvenciju, relativno odstupanje isporučene doze je veće za manje brojeve monitorskih jedinica i relativno konstantan oko 100 MU. Takođe se može vidjeti da je za 6 MV odstupanje doze veće za višu graničnu frekvenciju.

4.1.2. Profil distribucije doze

Zapaženo je dobro slaganje između profila distribucije doze u prekinutim i neprekinutim isporukama doze. Za polja $20 \times 20 \text{ cm}^2$ sa fotonskim snopom od 6 MV, ako je razlika između doza prekinute i neprekinute isporuke veća od 1 % (od najveće vrijednosti na kojoj su i prekinuti i neprekinuti profili bili normalizovani). U ovom poređenju profila distribucije doze samo je posmatrano područje iznad 20 %. Duž središnje (centralne) ose u smjeru *in-plane* (u ravni) i *cross-plane* (u poprečnoj ravni) unutar 80 % od veličine polja maksimalno odstupanje je ispod 0,4 % za polja 20×20 cm². Za određivanje profila distribucije doze sa dinamičkim klinovima za različite uglove (10°, 15°, 30°, 45° i 60°) prekinute i neprekinute isporuke doze za fotonske snopove energije 6 MV korišćeno je polje 10×10 cm² sa radnim ciklusom od 25 % i periodom disanja od 5 s, koji su provjereni pomoću *MapCHECK2*.

Na grafiku 4.6 su predstavljeni profili distribucije doze sa poboljšanim dinamičkim klinovima za različite uglove (10°, 15°, 30°, 45° i 60°) prekinute i neprekinute isporuke doze za fotonske snopove energije 6 MV za polja 10×10 cm² sa radnim ciklusom od 25 % i periodom disanja od 5 s. Puna crna linija na grafiku predstavlja planiranu isporuku doze za dati tretman, žute tačke predstavljaju mjerene vrijednosti dobijene na *MapCHECK2*, plava linija predstavlja razliku između planiranog tretmana i mjerene vrijednosti na *MapCHECK2*.



Grafik 4.6: Profili distribucije doze sa dinamičkim klinovima

Na grafiku 4.7 su poređeni grafici profila distribucije doze za prekinutu isporuku zračenja za fotonske snopove energije 6 MV unutar polja 20x20 cm², sa radnim ciklusom od 25 % i 50 %, sa periodom disanja od 5 s i tehnikom planiranja polje u polju (*field in field*). Puna crna linija na grafiku predstavlja planiranu isporuku doze za dati tretman, žute tačke predstavljaju mjerene vrijednosti dobijene na *MapCHECK2*, plava linija predstavlja razliku između planiranog tretmana i mjerene vrijednosti na *MapCHECK2*. Za različite radne cikluse, tehnike planiranja i veličine polja dobijamo različite profile distribucije doze.



Grafik 4.7: Profil distribucije doze za tehniku polje u polju

4.2. Klinička primijena tehnike resiratorni gating u IMC Banja Luka

U radioterapijskom centru *IMC* u Banja Luci, odabrali smo 9 pacijentica sa kancerom lijeve dojke za primijenu *DIBH* tehnike, pomoću *Varian RPM* sistema. Za sve pacijentice je urađena poštedna operacija. Prosječna starosna dob pacijentica uključenih u studiju je 48 godina (u rasponu 35-55 godina). Sve pacijentice su skeniranje u ležećem položaju sa rukama iznad glave (bez kontrasta) na *GE Lightspeed CT* pomoću *RPM* sistema. Na *CT* uređaju su napravljeni skenovi za obe *FB* i *DIBH* tehnike disanja. A potom su napravljeni *IMRT* planovi za *FB* i *DIBH* skenove, koristeći *forward IMRT* planiranje sa dva suprotna tangencijalna medio-latelarna suprotna polja i jednim direktnim poljem (bez segmenata) sa malim doprinosom (<10 %). Korišćen je 6 MV fotonski snop, a polja su oblikovana pomoću *Varian Millenium* 120 višelamelarnim kolimatorom. Prepisana doza za date tretmane je iznosila 50 Gy u 25 frakcija. Planiranje tretmana je urađeno na *Varian Eclipse 10.0* sistemu za planiranje, a distribucija doze je izračunata pomoću algoritma Anisotropic Analytical Algorithm (AAA). Rezultati su predstavljeni na kumulativnom *DVH*-u (Slika 4.1).



Grafik 4.8: DVH jednog od tretiranih pacijenata sa kojeg su očitane date vrijednosti

Na osnovu *ICRU* izvještaja 60, klinički ciljni volumen (*CTV*) treba da bude dobro iscrtan oko tumora (da bi tumor primio propisanu dozu), kako bi bio odgovarajuće ozračen (da bi se

dobio što bolji odgovor na dati tretman) a da se pri tom zadovolje zadani uslovi, koji zahtjevaju da 95 % volumena tumora primi najmanje 95 % od propisane doze, a 107 % od propisane doze treba da primi manje od 2 % volumena. Isto vrijedi i za *PTV*.

Vrijednosti *CTV*-a za posmatrane pacijente sa *FB* tehnikom su se kretale u intervalu 98,95-99,82 %, dok se maksimum od 107 % nalazio u intervalu 0-0,35 %, a *CTV* za *DIBH* tehniku je bio u intervalu 96-99,37 %, a maksimum od 107 % u intervalu 0-0,73 %. Iako rezultati imaju zadovoljavajuće vrijednosti, posljedica njihovih varijacija su veličine tumora i njihova delineacija. Za sve pacijente su zadovoljeni dati uslovi, i *PTV* je dobro pokriven propisanom dozom čije vrijednosti za *FB* su se kretale u intervalu 95,40-98,16 %, dok je maksimum od 107 % u intervalu 0-0,84 %, a za *DIBH* su se kretale u intervalu 95,51-97,68 %, a maksimum od 107 % u intervalu 0-1,35 %.

Broj pacijenata	FB	DIBH	FB	DIBH	FB	DIBH
pacifenata	V25<10%	V25<10%	D _{mean} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V25 (cm ³)	V25 (cm ³)
1.	10,06	1,80	6,73	3,48	53,60	7,15
2.	1,70	0,10	1,82	1,27	8,45	0,35
3.	3,56	0,49	3,12	2,16	24,87	2,91
4.	5,74	4,19	3,96	3,32	39,28	28,75
5.	7,55	1,21	6,88	4,45	59,20	7,80
6.	0,37	0	2,55	2,40	2,40	0
7.	2,64	0,32	3,26	1,93	18,45	2,07
8.	8,23	3,48	5,36	4,35	67,09	25,43
9.	5,68	0,28	4,51	2,99	30,54	1,36
Srednja vrijednost	5,06	1,32	4,24	2,93	33,76	8.42

Tabela 4.6: Dobijene vrijednosti su očitane na DVH-u za srce

U tabeli 4.6 su prikazane vrijednosti za srce, koje moraju da zadovolje gornje granice (konstrejne), propisane od strane *QUANTEC*-a, koje kažu da dozu od 25 Gy ne bi trebalo da primi više od 10 % volumena srca, čime se smanjuje rizik smrtnosti od srčanih tegoba (< 1 %). Za prosječnu vrijednost za V25 < 10 %, uočena je drastična razlika između *FB* (0,37-10,06 %) i *DIBH* (0-4,19 %). Takođe, postoji razlika u srednjoj dozi između *FB* (1,82-6,88 Gy) i *DIBH* (1,27-4,45 Gy) tehnika, što pokazuje da se *DIBH* (0-28,75 cm³) tehnikom disanja manji volumen srca izlaže zračenju za razliku od *FB* (2,4-67,09 cm³), čime se smanjuje toksičnost na srce i vjerovatnoća rane pojave srčanih smetnji.

Broj	FB	DIBH	FB	DIBH
pacijenata	V20<30%	V20<30%	V20 (cm3)	V20 (cm3)
1.	18,50	17,90	219,20	388,10
2.	15,75	11,85	198,70	272,90
3.	17,76	13,97	296,20	441,10
4.	13,56	13,37	228,40	365,60
5.	22,68	20,85	307,70	502,10
6.	15,82	13,27	253,00	380,10
7.	15,22	12,98	228,20	360,00
8.	13,97	12,73	132,50	331,70
9.	13,84	12,38	163,10	286,50
Srednja vrijednost	16,34	14,37	225,22	369,79

Tabela 4.7: Dobijene vrijednosti su očitane na DVH-u za lijevo plućno krilo

U tabeli 4.7 su prikazane vrijednosti za lijevo plućno krilo za *FB* i *DIBH* tehniku disanja, koje moraju da zadovolje određene konstrejne, tj. da za izodoznu raspodjelu od 20 Gy volumen lijevog plućnog krila ne bi trebalo da pređe više od 30 %. Svi rezultati su zadovoljili zadane konstrejne. Poređenjem srednjih vrijednosti dobijenih rezultata za V20 < 30 % između *FB* (13,56-18,50 %) i *DIBH* (11,85-20,85 %) uviđa se razlika, koja opravdava primjenu *DIBH* tehnike disanja na uštedu volumena lijevog plućnog krila, čime je smanjena toksičnost na ovaj organ. Najveće razlike između ove dve tehnike disanja se vide na razlici između apsolutnog volumena za *FB* (132,50-307,70 cm³) i *DIBH* (272,90-502,10 cm³).

Broj	FB	DIBH	FB	DIBH
pacijenata	$D_{\text{mean}}(Gy)$	D _{mean} (Gy)	$V (cm^3)$	$V(cm^3)$
1.	38,96	22,17	0,90	0,80
2.	20,43	2,95	0,50	0,40
3.	35,92	6,99	0,70	0,90
4.	26,93	31,69	0,80	0,80
5.	33,36	18,09	1,10	1,20
6.	14,01	6,20	0,60	0,50
7.	28,93	8,06	0,60	0,50
8.	45,97	37,88	0,80	0,80
9.	35,83	17,13	0,50	0,60
Srednja vrijednost	31,15	16,80	0,72	0,72

Tabela 4.8: Dobijene vrijednosti su očitane na DVH-u za LAD

U tabeli 4.8 su prikazani podaci o lijevoj koronarnoj silaznoj arteriji (*LAD*), koja treba da se zaštiti od zračenja (ili manje izloži zračenju) tokom tretmana. Na osnovu nordijskih fizičara, izodozna raspodjela za *LAD* bi trebala da zadovoljava sljedeće konstrejne: V20 Gy treba da bude jednako nuli, V10 Gy treba da pokrije 5 % volumena, dok V5 Gy treba da pokrije 10 % volumena. Dok se u *SAD*-u preporučuje da srednja doza za *LAD* ne bi trebala da bude već od 20 Gy. Međutim, u literaturi još ne postoje zvanične preporuke kojih bi trebalo da se pridržavamo prilikom izračunavanja vrijednosti za *LAD* tokom tretmana. Mi smo se bazirali na preporuke koje smo našli u drugim naučnim radovima, tj. da srednja doza za *LAD* bude manja od 20 Gy. Na osnovu *ICRU* izvještaja 83, prekomjerna izloženost zračenju ne samo da dovodi do toksičnosti *LAD*-a, nego u 10-o godišnjem periodu života nakon zračenja može predstavljati uzrok infarkta miokarda ili drugih srčanih tegoba.

Broj pacijenata	Mamila-Mamila	Dijagonalno širenje	X	Y
	(cm)	(cm)	(cm)	(cm)
1.	2,51	1,80	1,95	2,98
2.	1,23	1,50	1,49	2,35
3.	2,70	2,45	2,38	3,51
4.	1,04	1,24	1,53	1,94
5.	2,46	2,60	2,94	3,25
6.	2,40	1,90	1,90	2,70
7.	1,97	1,62	1,49	3,27
8.	2,56	1,92	2,68	2,12
9.	2,57	2,20	2,03	3,60
Srednja vrijednost	2,16	1,91	2,04	2,86

Tabela 4.9: Date vrijednosti predstavljaju razlike između serija FB i DIBH na nivou mamile

U tabeli 4.9 su prikazani rezultati koji predstavljaju razlike između *FB* i *DIBH* tehnika na nivou mamile, za dijagonalno širenje grudnog koša, kao i rastojanja između mamila. Mjerene vrijednosti između *FB* i *DIBH* tehnika pri širenju grudnog koša, dobijene na nivou mamile su iznosile 1,04-2,70 cm, a dijagonalno širenje od izodoznog centra do rebarnog luka se kretalo u intervalu 1,24-2,60 cm. Širenje grudnog koša po x-osi je bilo u intervalu 1,49-2,94 cm, a za y- osu 1,94-3,60 cm. Uočene razlike pokazuju da je *DIBH* tehnika disanja pogodnija metoda za zračenje volumena dojke, zbog širenja grudnog koša, čime se smanjuje toksičnost na organe od rizika, kao što su srce, lijeva koronarna silazna arterija i lijevo plućno krilo.



Slika 4.2: Razlika u širenju grudnog koša između FB (lijevo) i DIBH (desno)

Na slici 4.2 su prikazane dve tehnike disanja FB (lijevo) i DIBH (desno) snimljene na CT simulatoru, na kojima je vršeno konturisanje, a potom planiranje tretmana. Zatim su te dve serije međusobno poređene, tako što je odabrana tačka na rebarnom luku, koja odgovara koordinatama izocentra na sistemu za planiranje (na FB seriji), a njena distnca je mjerena od referentne tačke. Na tom istom presjeku je posmatrana i DIBH serija (desno). Iz referentne tačke je povučena linija cijelom dužinom do rebarnog luka, prolazeći kroz mjesto gdje se sijeku x i y koordinate na FB seriji. Iz tačke u kojoj se sijeku x i y koordinate na FB seriji, mjereno je širenje grudnog koša nakon DIBH serije, po x-osi, y-osi, kao i dijagonalno širenje.

Da bi bili sigurni da će planirana doza na *TPS*-u biti upotpunosti isporučena pacijentu napravili smo verifikacione *PSQA* planove za oba segmenta polja, čiji su segmenti bili spojeni (*merge*) da bi se lakše verifikovali. Nakon portalne dozimetrije, pristupili smo poređenju mjerene i izračunate vrijednosti za oba polja (medijalno i latelralno), i za apsolutnu i za relativnu dozu. Rezultati poređenja su imali prolaz,ost iznad 95 % tačaka, a odstupanje od doze i rastojanje su bili ispod dozvoljenog praga, tj. manje od 3 %, odnosno 3 mm, respektivno. Na slikama 4.3-4.6 su predstavljeni verifikacioni planovi za medijalno i latelarno polje (apsolutnu i relativnu dozu), sa njihovim karakteristikama.



Slika 4.3: Verifikacija apsolutne doze za lateralno polje



Slika 4.4: Verifikacija relativne doze za lateralno polje



Slika 4.5: Verifikacija apsolutne doze za medijalno polje



Slika 4.6: Verifikacija relativne doze za medijalno polje

5. Zaključak

Urađena je dozimetrijska verifikacija na linearnom akceleratoru *Varian DHX 5711* sa režimom rada respiratorni *gating* za karakteristične prekinute (*gated*) i neprekinute (*nongated*) isporuke doze za fotonske snopove energije 6 MV za doze 10 MU, 50 MU, 100 MU i 200 MU, brzine doze 100 MU/min, 300 MU/min, 400 MU/min i 600 MU/min, i za nekoliko graničnih režima rada: 0,125 Hz, 0,2 Hz i 0,5 Hz, koristeći jonizacionu komoru. Takođe je sprovedeno ispitivanje za dinamičku isporuku doze, za koju su korišćeni dinamički virtuelni klinovi.

Rezultati mjerenja doza su prikazani u tabelama 4.1, 4.2, 4.3, i 4.4. Treba napomenuti da je odstupanje doza manje od 2 %, osim na frekvenciji od 0,5 Hz, na brzini doze od 100 MU/min za sve vrijednosti monitorskih jedinica (10 MU, 50 MU, 100 MU, 200 MU). Za kliničku relevantnu graničnu frekvenciju (0.125 Hz do 0.25 Hz) i isporuku doze od 50 MU ili više, odstupanja su manja od 0,3 %. Nije uočena nikakva razlika u očitavanju rezultata sa jonskih komora između prekinute i neprekinute isporuke doze uzrokovane efektom brzine doze.

Profili distribucije doze su prikazani na graficima 4.6 (sa poboljšanim dinamičkim klinovima) i 4.7 (sa tehnikom polje u polju), za fotonske snopove energije 6 MV i period disanja od 5 s, sa različitim radnim ciklusima. Na graficima su predstavljeni rezultati između planirane distribucije doze i mjerene vrijednosti pomoću *MapCHECK2*. Puna crna linija na grafiku predstavlja planiranu isporuku doze za dati tretman, žute tačke predstavljaju mjerene vrijednosti dobijene na *MapCHECK2*, a plava linija predstavlja razliku između planiranog tretmana i mjerene vrijednosti na *MapCHECK2*. Pošto na krajevima (ivicama) polja nije dobro definisan pad doze, zbog velikog gradijenta doze i efekta polusjenke, koji je posljedica relativno malenog rastojanja između detektora na *MapCHECK2*, greška na grafiku će biti utoliko veća što je veće odstupanje između planirane i mjerene vrijednosti.

Pomjeranje tokom isporuke doze dovodi do dodatnih poteškoća u prekinutoj isporuci kad se koristi dinamički višelamelarni kolimator (*DMLC*) ili virtuelni klin. Za model *Varian 2100C* sa 80 lamelarnim *MLC* pomoću oba *DMLC* i virtualnog klina, maksimalno odstupanje doze je manje od 2 %. Procjena odstupanja granične *IMRT* isporuke doze za Novalis *LINAC* prelaze 3 % između prekinutog i neprekinutog režima rada. A za *Varian 21EX LINAC* sa *Millennium* 120 lamelarnim *MLC*, greška uzrokovana graničnom isporukom *DMLC* može biti 3,7 % ili

čak i veća. Poređenje sa trenutnim standardima u preciznosti doze, kao i rezultatima drugih *LINAC*-a dolazi se do zaključka da je *Varian DHX 5711* dobro prilagođen za prekinutu isporuku statičnih polja za 50 MU ili više. Takođe, istovremena primijena dinamičkog područja, kao što su virtuelni klin ili *IMRT*, sa prekinutom isporukom doze može dovesti do dodatnih grešaka koje mogu zahtijevati nižu brzinu doze, čime se produžava vrijeme trajanja tretmana.

Rezultati kliničkog istraživanja na pacijentima su pokazali razlike u primijeni *FB* i *DIBH* tehnika disanja. Prosječna vrijednost za klinički ciljni volumen (*CTV*) za posmatrane pacijente *FB* tehnikom je iznosila 98,59 %, a za maksimum od 107 % na 0,08 % volumena, dok je za *DIBH* tehniku iznosila 98,20 %, a maksimum od 107 % na 0,18 % volumena. Srednje vrijednosti za planirani ciljni volumen (*PTV*) za *FB* tehniku je iznosila 96,77 %, maksimum 107 % na 0,18 %, dok je za *DIBH* tehniku iznosila 96,54 %, a maksimum od 107 % na 0,42 %. Razlikama između *FB* i *DIBH* tehniku disanja za *CTV*, kao i za *PTV* su pokazala vrlo mala odstupanja, čime se može zaključiti da je dobro definisana regija tumora, da je tumoru isporučena propisana doza i da nema vrućih i hladnih tačaka, tj. da nije došlo ni do podzračivanja, a ni do prezračivanja tumora. Međutim, uočene su razlike u prosječnim vrijednostima doza za srce (V25 < 10 %) između *FB* (5,06 Gy) i *DIBH* (1,32 Gy), kao i razlike u srednjoj vrijednosti doze između *FB* (4,24 Gy) i *DIBH* (2,93 Gy) tehnika. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se *DIBH* tehnikom disanja smanjuje toksičnost zračenja na srce i smanjuje se rizik pojave srčanih tegoba koje mogu biti izazvane zračenjem, što se vidi na donjoj slici, *FB* (lijevo), a *DIBH* (desno).



Slika 5.1: Benefit i prednosti DIBH tehnike nad FB tehnikom uz poštedu srca

Primijena *DIBH* tehnike disanja ima veliku ulogu u zaštiti od zračenja lijeve koronarne silazne arterije (*LAD*) tokom tretmana. Za *LAD* je od velike važnosti srednje doza D_{mean} , čije su vrijednosti za *FB* ($D_{mean} = 31,15$ Gy) i *DIBH* ($D_{mean} = 16,80$ Gy), na osnovu kojih se *DIBH* tehnika pokazala mnogo boljom i u velikoj mjeri zaštitila *LAD* od zračenja. Na slici 5.2 se vidi superiornost u primjeni *DIBH* (desno) tehnike disanja nad *FB* (lijevo) tehnikom disanja, gdje je *LAD* kompletno zaštićen od zračenja. Smanjenjem toksičnosti na *LAD* izbjegavaju se neželjeni efekti koji mogu imati dugoročne posljedice na srce i srčane mišiće.



Slika 5.2: Benefit i prednosti DIBH tehnike nad FB tehnikom uz poštedu LAD-a

Poređenjem rezultata srednjih vrijednosti za lijevo plućno krilo (V20 < 30 %) dobijaju se razlike između *FB* (16,34 %) i *DIBH* (14,37 %) smanjujući toksičnost na lijevo plućno krilo. Najveće razlike između ove dve tehnike disanja se vide na razlici između apsolutnog volumena lijevog plućog krila, 225,22 cm³ (*FB*) i 369,79 cm³ (*DIBH*).

Takođe su određene razlike između *FB* i *DIBH* na nivou mamile, da bi se ustanovilo da li postoji i koliko je širenje grudnog koša u ravni, kao i rastojanja između mamila u odnosu na *FB* i *DIBH* tehniku. Prosječne vrijednosti mjerene između *FB* i *DIBH* tehnika disanja prikazuju razlike u širenju grudnog koša, koje je na nivou mamile iznosilo 2,16 cm, a dijagonalno širenje od izodoznog centra do rebarnog luka iznosilo je 1,91 cm. Širenje grudnog koša po *x*-osi (in plane) iznosilo je 2,04 cm, dok je širenje po *y*-osi (cross plane) iznosilo 2,86 cm. Dobijene vrijednosti nam ukazuju da svaki pacijent različito diše, a samim time ima i različito širenje grudnog koša tokom disanja. To u velikoj mjeri zavisi od zdravstvenog stanja
pacijenta, njegove kondicije, straha od zračenja i mnogih drugih faktora, da bi se primijenila *DIBH* tehnika disanja. *DIBH* tehnika disanja se u suštini pokazala boljom i učinkovitijom od *FB* tehnike, za zračenje tumora dojke, kojom se znatno smanjuje toksičnost na organe od rizika. Koliko je *DIBH* tehnika disanja zahtjevna, u odnosu na opšte stanje pacijenta, ogleda se u veoma malom broju pacijenata koje smo uspjeli tretirati, a koji su bili u stanju da u potpunosti ispoštuju zahtjeve *DIBH* tehnike disanja, da bi njihovi organi od rizika bili znatno pošteđeni, nego da je primijenjena *FB* tehnika disanja. Među promatranim pacijentima možemo izdvojiti 1. i 8. pacijenta, zato što imamo puno veće devijacije vrijednosti za *LAD*. Iako su ti pacijenti bili u stanju da u potpunosti ispue zahtjeve *DIBH* tehnike disanja, njihovi *OAR* su značajno pošteđeni, ali nisu uspjeli da zadovolje propisane konstrejne. Rezultat za *LAD* kod 4. pacijenta je lošiji za *DIBH* nego za *FB* seriju, zbog anatomske strukture pacijenta i zakrivljenosti unutrašnjeg dijela grudnog koša.

Literatura

1. Almond PR, Biggs PG, Coursey BM, et al. "AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high energy photon and electron beams", Med Phys., no. 26, pp. 1847–1870, 1999.

2. American Association of Physicist in Medicine, "The management of Respiratory Motion in Radiation Oncology", *Report of AAPM Task Group 76*, no. 91, 2006.

3. Boopathy, Raghavendiran, et al. "Effects of lung tumor motion on delivered dose distribution during RapidArc treatment technique", Journal of Medical and Biological Engineering, vol. 30, no. 3, pp. 189-192, 2010.

4. Colgan R et all, "Planning lung radiotherapy using 4DCT data and a motion model" Physics in Medicine and Biology, vol. 53, no. 20, pp. 5815-30, 2008.

5. Diplomski rad: "Analiza prisutnosti neutrona u prostoru pored linearnog terapijskog akceleratora", Kuzmanović A., Novi Sad, 2012.

6. Giraud P, Houle A, "Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects and Clinical Benefits, " ISRN Pulmonology, Hindawi Publishing Corporation, p. 13, 2013.

7. Handbook of Radiotherapy Physics, Theory and Practice, P. Mayles, A. Nahum, J. C. Rosenwald, 2007.

8. Heijmen BJM Stroom JC, "Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report," *Radiother Oncol*, vol. 64, pp. 75-83, 2002.

9. Hill NL, "Dosimetric verification of respiratory-gated radiation therapy using a dynamic phantom for commissioning the Varian real-time position management system," Theses and Dissertations, Paper 97, 2013.

10. Hugo GD, Agazaryan N, Solberg TD, "An evaluation of gating window size, delivery method, and composite field dosimetry of respiratory-gated IMRT," Med Phys, vol. 29, pp. 2517–2525, 2002.

11. IAEA International atomic energy agency, Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An International code of practice for dosimetry based standards of absorbed dose to water, Technical Report Series no. 398, IAEA, Vienna, 2000.

 IAEA International atomic energy agency, Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer, Technical Report Series no.
IAEA, Vienna, 2004.

13. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda : International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.

14. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda : International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.

15. International Commission on Radiation Units and Measurements, "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy," *ICRU publication*, vol. Report 62, supplement to ICRU 50, 2000.

16. IAEA-TECDOC-1540, Specification and acceptance testing of radiotherapy treatment planning systems, International atomic energy agency, Vienna, 2007.

17. IAEA-TECDOC-1583, Commissioning of radiotherapy treatment planning systems: testing for typical external beam treatment techniques, International atomic energy agency, Vienna, 2008.

18. Khan, Faiz M. The Physics of Radiation Therapy. 3rd. s.l. : Williams & Wilkins, 2003.

19. Khan FM, "The physics of radiation therapy," vol. 4, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

20. Langen KM and Jones DT, "Organ motion and its management," International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, vol. 50, no. 1, pp. 265–278, 2001.

21. Levitt, S.H; Purdy, J.A; Perez, C.A; Vijayakumar, S; Clane , Eric;. Quality Assurance in Radiation Oncology. [aut. knjige] Levitt S. H. *Technical Basis of Radiation Therapy.* 4. s.l. : Springer, 2006.

22. Podgorsak, E.B. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna : IAEA, 2005.

23. Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV van Herk M, "The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 47, no. 4, pp. 1121-35, 2000.

24. Ramsey CR, Cordrey IL, Oliver AL. A comparison of beam characteristics for gated and nongated clinical x-ray beams. Med Phys., no. 26, pp. 2086–2091, 1999.

25. Sawkey D, Svatos M, Zankowski C, "Evaluation of motion management strategies based on required margins," Physics in Medicine and Biology, vol. 57, pp. 6347-69, 2012.

26. Sergey Kriminski, Alex N. Li and Timothy D. Solberg, "Dosimetric characteristic of a new linear accelerator under gated operation," *J Appl Clin Med Phys.*, vol. 7, no. 1, 2006.

27. Varian medical system, "RPM Respiratory Gating System, Reference Guide," Version 1.7, 2012.

28. Yu CH, Jaffray DA, Wong JW. The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of dynamic intensity modulation. *Phys Med Biol.*, T. 43, pp. 91-104, 1998.

Biografija



Milovan Savanović je rođen 06 februara 1982. godine u Banja Luci. Gdje je pohađao osnovnu školu "Sveti Sava", a potom srednju Elektrotehničku školu "Nikola Tesla" u kojoj je 2002. godine stekao zvanje "Elektrotehničar energetike". Uporedo je u Školi Učenika u Privredi stekao zvanje "Elektromehaničar za mašine i postrojenja".

Zatim se 2002. godine upisuje na studije fizike na Prirodno-Matematičkom Fakultetu u Banja Luci, gdje je diplomirao 2008. godine stekavši zvanje « Profesora fizike ». Za diplomski rad je napravio naučni rad "Mjerenje radioaktivnosti izvorišta voda i zemljišta oko izvorišta u

Republici Srpskoj", sa mentorom Prof. dr Draganom Todorović u laboratoriji za zaštitu zračenja i životne sredine u Institutu za nuklearne nauke u Vinči. Rad je objavljen u časopisu ELSEVIER, Radiation Measurements 43 (2008) 1448 – 1452.

Na doktorske studije iz medicinske fizike se upisuje 2008. godine na ACIMSI, Univerziteta u Novom Sadu, na kojima je bio onemogućen da odbrani doktorsku disertaciju.

Zatim se 2010. godine upisuje na INALCO, Institut za strane jezike u Parizu, na kojem stiče diplomu trogodišnjih studija 2012. godine, nakon čega se upisuje na master studije, da bi 2013. godine stekao diplomu Master1 iz literature.

Na master studije iz medicinske fizike se upisuje 2015. godine na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu.

UNIVERZITET U NOVOM SADU PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:

IZ

RBR Identifikacioni broj: IBR *Tip dokumentacije:* Monografska dokumentacija TD Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal TZ Vrsta rada: Master rad VR Autor: Milovan Savanović AU Mentor: Prof. dr Miodrag Krmar MN Naslov rada: Dozimetrijska verifikacija izlazne doze linearnog akceleratora u režimu rada NR respiratorni gating Srpski (latinica) Jezik publikacije: JP Srpski/engleski Jezik izvoda: II Zemlja publikovanja: Srbija ZP Uže geografsko područje: Vojvodina UGP Godina: 2016 GO Izdavač:

Autorski reprint

Mesto i adresa:	Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja
MA	Obradovića 4, Novi Sad
Fizički opis rada:	
FO	
Naučna oblast:	Fizika
NO	
Naučna disciplina:	Medicinska fizika
ND	
Predmetna odrednica/ključe riječi:	Respiratorni gating, DIBH, FB, CTV,
РО	PTV, dozimetrijska verifikacija
UDK	
Čuva se:	Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u
ČU	Novom Sadu
Važna napomena:	Nema
VN	
Izvod:	U ovom radu je napravljena dozimetrijska
IZ	verifikcija izlazne doze linearnog
	akceleratora u režimu rada respiratorni
	gating, tj. ograničenom i neograničenom
	režima rada, linearnog akceleratora
	Varian DHX 5711 u Radioterapijskom
	centru u Banja Luci, čime je pokazano
	da će planirano zračenje biti isporučeno
	sa velikom preciznošću
Datum prihvatanja teme od NN vijeća:	
DP	
Datum odbrane:	
DO	
Članovi komisije:	Prof. dr Miodrag Krmar
ČK	Prof. dr Nataša Todorović
	Prof. dr Srđan Rakić
Predsednik:	Prof. dr Nataša Todorović
Član:	Prof. dr Miodrag Krmar
Član:	Prof. dr Srđan Rakić

UNIVERSITY OF NOVI SAD FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:	
ANO	
Identification number:	
INO	
Document type:	Monograph publication
DT	
Type of record:	Textual printed material
ТР	
Content code:	Final paper
CC	
Author:	Milovan Savanović
AU	
Mentor/comentor:	Prof. dr Miodrag Krmar
MN	
Title:	Dosimetric verification of output dose of
TI	linear accelerator in respiratory gating mode
Language of text:	Serbian (Latin)
LT	
Language of abstract:	English
LA	
Country of publication:	Serbia
СР	
Locality of publication:	Vojvodina
LP	
Publication year:	2016
PY	
Publisher:	Author's reprint
PU	
Publication place:	Faculty of Science and Mathematics, Trg

PP	Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
Physical description:	
PD	
Scientific field:	Physics
SF	
Scientific discipline:	Medical physics
SD	
Subject/Key words:	Respiratory gating, FB, DIBH, CTV, PTV,
SKW	dosimetric verification
UC	
Holding data:	Library of Department of Physics, Trg
HD	Dositeja Obradović 4, Novi Sad
Note:	None
Ν	
Abstract:	In this paper is made dosimetric
AB	verification and consistency of output dose
	for linear accelerator in respiratory gating
	mode, ie. gate and nongated mode, for
	linear accelarator Varian DHX 5711 in
	Radiotherapy center of Banja Luka, where
	is prove that the planned radiation to be
	delivery with large precision
Accepted by the Scientific Board:	
ASB	
Defended on:	
DE	
Thesis defended board:	Prof. dr Miodrag Krmar
DB	Prof. dr Nataša Todorović
	Prof. dr Srđan Rakić
President:	Prof. dr Nataša Todorović
Member:	Prof. dr Miodrag Krmar
Member:	Prof. dr Srđan Rakić