



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
ACIMSI- Asocijacija centara za interdisciplinarne i  
multidisciplinarne studije i istraživanja

# **Osiguranje kvaliteta u radioterapiji- verifikacija sistema za planiranje i klinička implementacija *in vivo* dozimetrije**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: doc. dr Borislava Petrović

Kandidat: mr Laza Rutonjski

Novi Sad, 2015. godine



Milici, Andriji i Isidori



## *Predgovor*

*U poslednjih desetak godina došlo je do veoma ubrzanog razvoja tehnologije u radijacionoj onkologiji. Prilikom implementacije sve složenije opreme u kliničku praksu važno je shvatiti da ovakva tehnologija nosi sa sobom i veliki rizik ako nije uvedena ili se ne sprovodi pravilno. Zbog toga je neophodno razviti efikasan i sveobuhvatan sistem osiguranja kvaliteta. Cilj ove doktorske disertacije je da doprinese razvoju i unapređivanju procesa osiguranja i kontrole kvaliteta u radioterapiji na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, kao i u drugim radioterapijskim centrima u Srbiji.*

*Jednu od najznačajnijih procedura u osiguranju kvaliteta radioterapijskog procesa predstavlja verifikacija sistema za planiranje terapije koji predstavlja ključnu komponentu u tom procesu. Verifikacija sistema za planiranje terapije je izvedena u četiri najveća radioterapijska centra u Srbiji i nakon audita su otklonjeni nedostaci i date preporuke.*

*Dalje istraživanje je sprovedeno u cilju implementacije in vivo dozimetrije u kliničku praksu kao procedure za osiguranje kvaliteta radioterapijskog procesa, od preskripcije do isporuke doze. Na osnovu dobijenih rezultata su određeni nivoi tolerancije/akcije za određene radioterapijske tehnike i procenjena ukupna nesigurnost u radioterapijskom procesu na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici.*

*Najveću zahvalnost za pomoć u izradi ove doktorske disertacije dugujem timu medicinskih fizičara sa Instituta za onkologiju Vojvodine koji su mi svojom predanošću za rad i brojnim korisnim savetima davali podstreka da istrajem. Posebno se zahvaljujem mom mentoru docentu Borislavi Petrović na velikoj pomoći, koja se ogledala kako u izboru teme, tako i u kritičkom pristupu, brojnim savetima i neumornom praćenju izrade ove teze. Bez njenog svesrdnog zalaganja ne bi bili realizovani projekti IAEA kojima je omogućena verifikacija sistema za planiranje u Srbiji, kao i donacija opreme za in vivo dozimetriju na Institutu za onkologiju Vojvodine. Bez toga, izrada ove disertacije ne bi bila moguća.*

*Novi Sad , januar 2015.*

*mr Laza Rutonjski*



## Sadržaj:

Uvod .....	3
<b>1. Dozimetrijska verifikacija sistema za planiranje radioterapije - nacionalni audit .....</b>	<b>7</b>
1.1. Terapija jonizujućim zračenjem .....	7
<b>1.1.1. Osiguranje kvaliteta u radioterapiji .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.2. Osiguranje kvaliteta sistema za planiranje radioterapije .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.3. Tačnost kalkulacije doze u TPS-u .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.4. Algoritmi za kalkulaciju doze .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.5. Nezavisna kalkulacija doze .....</b>	<b>18</b>
1.2. Dozimetrijski audit .....	21
<b>1.2.1. Glavni principi i procedure nacionalnog audita .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2.2. Fantomi za određivanje krive konverzije CT brojeva u RED .....</b>	<b>23</b>
<b>1.2.3. Test slučajevi za klinički "commissioning" test .....</b>	<b>26</b>
<b>1.2.4. Verifikacija krive konverzije CT brojeva u RED .....</b>	<b>29</b>
1.3. Rezultati i diskusija .....	31
<b>1.3.1. Konverzija HU u RED .....</b>	<b>32</b>
<b>1.3.2. Klinički test slučajevi .....</b>	<b>34</b>
<b>1.3.3. Diskusija .....</b>	<b>39</b>
1.4. Zaključak .....	41
<b>2. Klinička implementacija <i>in vivo</i> dozimetrije .....</b>	<b>43</b>
2.1. <i>In vivo</i> dozimetrija kao deo QA programa u radioterapiji .....	43
<b>2.1.1. Definisane nivoa tolerancije i nivoa akcije pri <i>in vivo</i> dozimetriji .....</b>	<b>43</b>
<b>2.1.2. Greške koje se mogu otkriti pomoću <i>in vivo</i> dozimetrije .....</b>	<b>44</b>
<b>2.1.3. Evaluacija rezultata dobijenih <i>in vivo</i> dozimetrijom .....</b>	<b>46</b>
2.2. Određivanje kalibracionih i korekcionih faktora .....	49
<b>2.2.1. Dozimetrijska oprema .....</b>	<b>49</b>
<b>2.2.2. Inicijalni testovi koji se izvode pre kalibracije dioda .....</b>	<b>53</b>
<b>2.2.3. Kalibracija dioda .....</b>	<b>54</b>
<b>2.2.4. Određivanje korekcionih faktora diode .....</b>	<b>56</b>
2.2.4.1. Korekcionni faktor za veličinu polja .....	57
2.2.4.2. Korekcionni faktor za SSD .....	57
2.2.4.3. Korekcionni faktor za klin .....	58
2.2.4.4. Korekcionni faktor za aksijalni i transverzalni ugao .....	59
2.2.4.5. Korekcionni faktor za temperaturu .....	60
2.3. Verifikacija <i>in vivo</i> dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma .....	63
2.4. Rezultati i diskusija .....	64
<b>2.4.1. Inicijalni testovi .....</b>	<b>64</b>
<b>2.4.2. Određivanje korekcionih faktora za 6 MV i 15 MV .....</b>	<b>66</b>
2.4.2.1. Korekcionni faktori za veličinu polja .....	66
2.4.2.2. Korekcionni faktori za SSD .....	67
2.4.2.3. Korekcionni faktori za klin .....	69
2.4.2.4. Korekcionni faktori za aksijalni i transverzalni ugao .....	72
2.4.2.5. Korekcionni faktori za temperaturu .....	74
<b>2.4.3. Verifikacija <i>in vivo</i> dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma .....</b>	<b>75</b>

2.5. Zaključak .....	77
<b>3. QA/QC pacijenta - <i>in vivo</i> dozimetrija u kliničkoj praksi.....</b>	<b>79</b>
3.1. Merenje ulazne doze na pacijentima .....	79
<b>3.1.1. Iradijacija karcinoma dojke .....</b>	<b>80</b>
<b>3.1.2. Iradijacija karcinoma mozga i glave i vrata.....</b>	<b>82</b>
<b>3.1.3. Iradijacija karcinoma karlice .....</b>	<b>85</b>
3.2. Rezultati i diskusija .....	88
3.3. Zaključak .....	96
<b>Zaključna razmatranja .....</b>	<b>99</b>
Prilog 1.....	102
Prilog 2.....	103
<b>Literatura.....</b>	<b>104</b>
<b>Biografija .....</b>	<b>111</b>



## Uvod

Radioterapija, hirurgija i hemoterapija predstavljaju tri osnovna načina terapije u borbi protiv karcinoma. Veoma često se ova tri načina terapije mogu koristiti zajedno u zavisnosti od kliničkog stadijuma bolesti i pacijentovog opšteg stanja. Oko 50 % pacijenata u nekom stadijumu ove bolesti bude podvrgnuto terapiji jonizujućim zračenjem. Sam proces radioterapije je veoma kompleksan i za njegovo razumevanje je potrebno poznavanje osnovnih principa medicinske fizike, radiobiologije, dozimetrije, radiološke bezbednosti, planiranja terapije i simulacije, kao i interakcije radioterapije sa drugim modalitetima u borbi protiv raka.

Poslednje dve decenije je došlo do veoma ubrzanog razvoja tehnologije u radijacionoj onkologiji. Jedan od osnovnih razloga za to je evolucija kompjuterske tehnologije i njena primena u: 1) dijagnostici pacijenta uz pomoć sofisticirane kompjuterske opreme koja se koristi u dijagnostičkom imidžingu, 2) planiranju tretmana uz pomoć kompjuterskih sistema za planiranje (TPS) koji koriste podatke dobijene sa dijagnostičkog imidžinga, 3) linearnim akceleratorima sa kompjuterski kontrolisanom isporukom doze koja uključuje multilamelarni kolimator (MLC) za iregularna, kao i dinamička polja. Radioterapija u borbi protiv kancera koristi veoma složenu tehnologiju koja, ako se ne koristi pravilno, može dovesti do značajnih grešaka u tretmanu pacijenta, a čak i do ekspaniranja osoblja.

Prilikom implementacije ovako sofisticirane opreme u kliničku praksu važno je shvatiti da ovakva tehnologija nosi sa sobom i veliki rizik ako nije uvedena ili se ne sprovedi pravilno. Prema istraživanju Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization-WHO*) [1] koje je sprovedeno u radioterapiji u periodu od 1976-2007 u Sjedinjenim Američkim Državama, Latinskoj Americi, Evropi i Aziji se dogodili incidenti koji su uticali na 3125 pacijenta. Od toga broja, sa smrtnim ishodom je završilo 38 pacijenata (1,2 %) zbog dobijene prevelike doze. Daljom analizom tih akcidenata došlo se do zaključka da 55 % slučajeva potiče iz procesa planiranja, 25 % od grešaka nastalih pri uvođenju novih sistema i opreme, 10 % potiče od grešaka u isporuci doze, 9 % grešaka nastaje u prenosu informacija i 1 % predstavlja kombinaciju grešaka iz više procesa.

Na osnovu ovoga se može zaključiti da je u čitavom procesu radioterapije ključnu komponentu predstavlja proces planiranja radioterapije. Greške koje se javljaju kod sistema za planiranje terapije su sistematske i obuhvataju sve pacijente koji prolaze kroz sistem. Sa evolucijom sistema za planiranje terapije, a naročito sa prelaskom na 3D konformalnu terapiju i korišćenje dinamičkog klina, medicinski fizičari imaju dužnost da obezbede da uvedene inovacije TPS - a ispunjavaju standarde predviđene procedurama osiguravanja kvaliteta (*Quality assurance - QA*). Nepostojanje odgovarajućih procedura za QA TPS-a je u prošlosti rezultovalo veoma ozbiljnim incidentima. Verifikacija sistema za planiranje terapije predstavlja jednu od najznačajnijih procedura u osiguravanju kvaliteta radioterapijskog procesa.

Zbog nepostojanja usaglašenih QA procedura, IAEA (*International Atomic Energy Agency*) u svojoj publikaciji *IAEA Technical Reports Series No. 430 (TRS-430)* [2] daje opšte okvire i opisuje veliki broj testova i procedura koji se preporučuju korisnicima TPS-a prilikom prijema novog softvera u kliničku upotrebu. Verifikacija kalkulacije doze u TPS predstavlja veoma značajan deo osiguravanja kvaliteta kod prijema i puštanja u rad sistema za planiranje. Prema *IAEA Safety Reports Series No.17* [3] planiranje terapije i kalibracija snopa predstavljaju glavne uzročnike grešaka u eksternoj radioterapiji. Međutim, preporučene

procedure su veoma obimne i zahtevaju daleko više zaposlenih i opreme nego što je to moguće u većini ustanova, naročito u manjim bolnicama.

Da bi se napravilo praktično uputstvo za implementaciju *IAEA TRS-430* u bolnicama sa ograničenim resursima, u smislu opreme i osoblja, pokrenut je projekat (CRP E2.40.13) "*Development of procedures for dosimetry calculation in radiotherapy*" iz koga su proizašla dva dokumenta. Prvi dokument, "*Specification and acceptance testing of radiotherapy treatment planning systems*", *IAEA-TECDOC-1540* [4] koristi *International Electrotechnical Commission* (IEC) standard IEC 62083 [5] kao osnovu i koristi se kao protokol za specifikaciju, prijem opreme i testove prihvatljivosti (*acceptance testing*) sistema za planiranje koji mogu biti korišteni i od strane proizvođača i od strane finalnog korisnika - bolnice. Drugi dokument, "*Commissioning of Radiotherapy Planning Systems: Testing for Typical External Beam Treatment Techniques*", *IAEA-TECDOC-1583* [6], daje proceduru za testiranje funkcija sistema i verifikaciju različitih mogućnosti algoritama za kalkulaciju doze da reprodukuju merenu dozu kroz niz testova koji simuliraju tretman za uobičajene tehnike koje se koriste za spoljašnje visokoenergetsko fotonsko zračenje i koje treba da se urade pre kliničke upotrebe TPS-a. Ovaj dokument je testiran kroz pilot studiju koja je sprovedena u radioterapijskim ustanovama različitih kapaciteta za učesnike projekta sprovedenog od strane *IAEA* (*IAEA Coordinated research project E2.40.13*) pod nazivom "*Development of procedures for quality assurance for dosimetry calculation in radiotherapy*". Za države članice *IAEA* je pokrenula dozimetrijski audit sa ciljem optimalnog korišćenja TPS-a i bezbedne radioterapije. Ovaj dozimetrijski audit se radi na osnovu *IAEA TECDOC-1583*, a u skladu sa *IAEA TRS-430*. U okviru rada na ovoj doktorskoj disertaciji će biti urađen nacionalni dozimetrijski audit u Srbiji koji će biti sproveden u većim radioterapijskim centrima. Nezavisne spoljašnje provere kvaliteta (auditi) su neophodan deo opsežnog programa osiguranja kvaliteta (QA) u radijacionoj onkologiji. Proveru kvaliteta sprovode osobe koje nisu zaposlene u instituciji u kojoj se proveru radi, ali mogu da je sprovedu i osobe iz institucije pod uslovom da inače nisu direktno odgovorne za ono što je cilj provere.

Na osnovu izveštaja *International Commission for Radiation Protection* (ICRP) [7] je zaključeno da bi broj incidenata koji se dešavaju u radioterapiji bio značajno smanjen sa uvođenjem nezavisne verifikacije TPS-a i sistematskim korišćenjem *in vivo* dozimetrije. Do skoro nije postojao konsenzus među radioterapijskim centrima o upotrebi i ekonomskoj opravdanosti korišćenja *in vivo* dozimetrije, te ovaj vid dozimetrije nije bio široko rasprostranjen. Obrazloženje za to je bilo da se velika većina tretmana obavi bez problema i da se samo kod malog broja pacijenata otkrije neka greška. Međutim, zbog serije veoma ozbiljnih incidenata koji su se desili u poslednjih desetak godina u radioterapiji, opisanih u raznim izveštajima [3,7,8], a koji su mogli biti sprečeni upotrebom *in vivo* dozimetrije, ojačalo je argumente za njenu rutinsku upotrebu. Na osnovu preporuka *WHO*, *ICRP*, *IAEA* [5,8,9] i drugih organizacija [10-12] *in vivo* dozimetrija postaje sve zastupljenija kao obavezan deo QA radioterapijskog procesa.

*In vivo* dozimetrija predstavlja metod direktnog merenja doze koju pacijent prima pri radioterapijskom tretmanu. Korišćenjem *in vivo* dozimetrije istovremeno se proverava doza u određenom tretmanu i omogućava otkrivanje potencijalnih grešaka u ranoj fazi tretmana. Na taj način se izbegavaju sistematske greške koje bi mogle uticati na veliki broj pacijenata i sprečava se eskalacija greške kod određenog pacijenta njenim ponavljanjem kroz frakcije tretmana. U slučaju da nikakva greška nije uočena, *in vivo* dozimetrija obezbeđuje potvrdu da je pacijentu isporučena doza u okviru dozvoljenih tolerancija.

Kako se dozimetar pri *in vivo* dozimetriji ne može staviti u volumen koji treba da se ozrači, merenje se obavlja na površini pacijenta. Princip ovakvog merenja nije nov, Sivert je još 1932. godine uveo *in vivo* dozimetriju u kliničku praksu kada je merio dozu na pacijentu uz pomoć malih jonizacionih komora. Danas se u tu svrhu koriste poluprovodničke diode zbog svoje visoke osetljivosti, veličine, izdržljivosti, jednostavnog postavljanja, kao i zbog toga što ne rade pod naponom i nisu osetljive na promenu pritiska. Pri merenju sa poluprovodničkim diodama omogućeno je praktično istovremeno očitavanje rezultata merenja što pruža mogućnost direktne reakcije i otklanjanja potencijalnih problema. *In vivo* merenja se mogu raditi na pozicijama ulaza polja, izlaza polja i zajedno. Merenja ulazne doze omogućavaju proveru parametara snopa kao što su: energija, broj monitorskih jedinica (MJ), rastojanje između izvora i površine pacijenta (SSD), prisustvo nosača zaštite, prisustvo klina i kompenzatora. Na izlaznu dozu utiču isti parametri kao i kod ulazne doze, ali i debljina pacijenta i nehomogenosti tkiva kroz koje snop prolazi. Merenjem izlazne doze se može proveriti kriva konverzije Haunsfieldovih brojeva (HU) u relativne elektronske gustine (RED), konture pacijenta, kao i ispravnost algoritma za kalkulaciju doze. U ovoj disertaciji će se meriti doza na ulazu polja.

Ostvarivanje veze između doze izmerene na površini pacijenta i doze unutar zračenog volumena se ostvaruje preko dva procesa: 1) tačnog merenja doze na površini, i 2) tačnog proračuna doze unutar zračenog volumena, ručno ili pomoću sistema za planiranje. Dioda se kalibriše da meri ulaznu dozu, tj. kada se stavi na površinu pacijenta, izmerena doza treba da pokazuje dozu u tkivu na dubini maksimuma za merenu energiju snopa. Kalibracija podrazumeva određivanje kalibracionih faktora za svaku diodu koja se koristi, kao i za svaku energiju snopa. Pored određivanja kalibracionih faktora, potrebno je odrediti i skup korekcionih faktora za svaku diodu za uslove različite od referentnih. Korekcionni faktori se određuju za uticaj veličine polja, rastojanja između izvora i površine pacijenta, prisustva modifikatora polja i klinova, prisustva nosača zaštite i samih zaštite, kao i ugla ulaska polja. Takođe, biće određen uticaj jačine doze na osetljivost diode, promena osetljivosti diode sa akumulisanom dozom i uticaj temperature.

*In vivo* dozimetrija se pokazala kao veoma koristan i praktičan način za proveru doze koja je isporučena određenom pacijentu. Ova provera se može raditi svaki dan za sve pacijente ili samo kod određenog broja pacijenata koji se tretiraju određenom tehnikom. Na prvi način se mogu otkriti greške kod svake tehnike zračenja, ali se na taj način značajno povećava obim posla. Na drugi način se otkrivaju greške samo za određene tehnike zračenja, dok potencijalne greške kod pacijenata koji se zrače drugim tehnikama ostaju neprimećene. Najbolji pristup bi bio da se merenja rade kod svih pacijenata u prvoj frakciji zračenja i taj pristup će biti primenjen i u ovom radu.

Ova doktorska disertacija će se sastojati iz tri dela: u prvom delu će biti prikazane procedure, rezultati i zaključci nacionalnog dozimetrijskog audita koji će biti urađen u našim najvećim radioterapijskim centrima u saradnji sa IAEA. Prikazana verifikacija sistema za planiranje u Srbiji predstavlja jednu od najvažnijih procedura u osiguravanju kvaliteta radioterapijskog procesa. Detaljan opis kalibracije poluprovodničkih dioda i određivanja korekcionih faktora za fotonske energije od 6 i 15 MV će biti dat u drugom delu ove disertacije. U trećem delu će biti prikazani rezultati jednogodišnjeg merenja na osnovu kojih je procenjena tačnost kompletnog procesa koji čini radioterapijski tretman na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Takođe, biće određeni nivoi akcije za određene radioterapijske tehnike, u cilju obezbeđivanja blagovremene i efikasne reakcije u slučaju otkrivanja neke nepravilnosti u tretmanu.



## 1. Dozimetrijska verifikacija sistema za planiranje radioterapije - nacionalni audit

### 1.1. Terapija jonizujućim zračenjem

Terapija jonizujućim zračenjem (radioterapija) je kompleksan, multidisciplinarni proces koji angažuje znanja i veštine iz medicine, biologije, fizike, matematike, mehanike, elektronike i nauke o kompjuterima i zato se može smatrati jednom od najkompleksnijih terapijskih tehnika. Radioterapija se sastoji iz relativno velikog broja zasebnih, ali međusobno povezanih koraka. Zbog toga je svaki od postupaka koji se preduzima u bilo kojem koraku, podjednako važan i propust ili greška načinjena u nekom od njih može značajno da utiče na krajnji klinički ishod. Objedinjavanje ovako raznovrsnog niza medicinskih i tehničkih disciplina i procedura, uz upotrebu kompleksnih uređaja u terapiji pacijenata je jedan od razloga koji upućuju na zaključak da je u radioterapiji neophodno razviti efikasan i sveobuhvatan sistem osiguranja kvaliteta.

#### 1.1.1. Osiguranje kvaliteta u radioterapiji

Osiguranje kvaliteta (*Quality Assurance-QA*), prema definiciji ISO 9000, podrazumeva sve planirane i sistematske radnje neophodne da bi se obezbedio adekvatan nivo poverenja da će proizvod ili usluga zadovoljiti zadane kriterijume kvaliteta. Osiguranje kvaliteta treba da obezbedi da postignuti rezultati odgovaraju postavljenim ciljevima, odnosno da ispunjavaju unapred zadate standarde. Nadzorni proces kojim se meri kvalitet vršenja rada i upoređuje sa postojećim standardom se naziva kontrola kvaliteta (*Quality Control-QC*).

Prema definiciji WHO iz 1988. godine, osiguranje kvaliteta u radioterapiji podrazumeva sve procedure koje obezbeđuju doslednost medicinske preskripcije i njeno bezbedno ispunjenje, u smislu doze koju treba dati na ciljnu zapreminu uz istovremeno davanje minimalne doze na normalno tkivo i adekvatno praćenje pacijenta u cilju određivanja rezultata tretmana. Postoje dva razmišljanja kada se govori o potrebi osiguranja kvaliteta: prvo se odnosi na smanjivanje mogućnosti dešavanja akcidenata i grešaka, i obezbeđivanja da će greške ukoliko se dogode, biti prepoznate i u najkraćem roku otklonjene, a drugo se odnosi na obezbeđivanje potrebnog nivoa tačnosti.

QA u radioterapijskom procesu ima za cilj da obezbedi što viši kvalitet za svakog pacijenta, ali i visok nivo bezbednosti za pacijenta i osoblje. Njegova važnost u smislu preventive nastanka greške, ranijeg uočavanja načinjene greške ili minimizacije greške je posebno očigledna kada se ima na umu da je potencijalna šteta koja može biti naneta pacijentu (ili osoblju) ireverzibilna i da je efekat prouzrokovan greškom vidljiv često tek nakon određenog vremenskog perioda.

U Tabeli 1. je data lista najvećih akcidenata u radioterapiji u 21. veku, gde se može videti gde i kada se akcident dogodio, šta se dogodilo i kakve su posledice tog akcidenta.

Tabela 1. Lista najvećih akcidenata u radioterapiji u 21. veku [13]

Gde?	Kada?	Šta se dogodilo?
Epinal, France	2001-2006	Prevelika upotreba portal imidžinga. Oko 400 pacijenata je ozračeno dozom većom za oko 8 %.
Glasgow, Scotland, United Kingdom	2006	Greška prilikom manuelne kalkulacije doze, jedan pacijent preminuo [14].
Epinal, France	2004-2005	Do greške je došlo prilikom prelaska sa fizičkog na dinamički klin, nekoliko pacijenata je teže povređeno, a nekoliko je preminulo [15,16].
Lyon, France	2004	Greška u jedinici kod veličine polja, jedan pacijent preminuo.
Bialystok Oncology Center, Poland	2001	Greška se desila usled kvara na akceleratoru, nekoliko pacijenata je teže povređeno[17].
Instituto Oncologico Nacional, Panama City, Panama	2000-2001	Greška pri korišćenju TPS-a, 28 pacijenata povređeno, a 5 preminulo direktno od posledica zračenja [8].

Jedan od najozbiljnijih akcidenata koji se može naći na ovoj listi se desio u Panami tokom 2000. i 2001. godine, a rezultat je nedovoljnog razumevanja TPS-a [8]. Greška se desila zbog pogrešne metode unošenja zaštite u TPS i zbog toga pogrešne kalkulacije ukupnog broja *MU*. Ova greška je pogodila na 28 pacijenata, od kojih je 12 umrlo, a 5 zbog direktnih posledica ove greške u TPS-u. Nakon revizije čitavog slučaja došlo se do zaključka da je kombinacija greške u TPS-u i nedostatak nezavisne provere kalkulacije dovelo do značajnog prezračivanja pacijenata. Ekspozicija je bila veća za skoro 100 % od planirane, sa biološkim efektom koji je još veći.

Kada se govori o obezbeđivanju potrebnog nivoa tačnosti u radioterapijskom procesu mora se uzeti u obzir da terapija jonizujućim zračenjem predstavlja veoma kompleksan proces koji se sastoji od većeg broja koraka i koristi različite tehnologije i obavljaju je ljudi različitih profesija. Tačnost svakog koraka u tom procesu mora biti najveća moguća da bi se obezbedila maksimalna kontrola doze koju prima tumor uz minimalan rizik za zdravo tkivo. Svaki od koraka u radioterapijskom procesu sa sobom nosi i određenu nesigurnost. Poznato je da biološki efekti radijacije tumora i normalnog tkiva prate sigmoidne krive odzivne doze. Kako su krive odzivne doze veoma strme, promena doze od 5 % rezultuje u promeni odgovora na zračenje za 10 do 30 %. Nivo tačnosti koji se može praktično postići se mora sagledati u svetlu tačnosti svakog koraka koji ulazi u proces radioterapije, Tabela 2.

Tabela 2. Procene nesigurnosti apsolutne doze u pacijentu za ukupan radioterapijski tretman, danas i u budućnosti [18]

izvor nesigurnosti	trenutne nesigurnosti (%)	nesigurnosti u budućnosti (%)
doza u kalibracionoj tački u vodi	2,5	1,0
dodatna nesigurnost u drugim tačkama	0,6	0,3
stabilost beam monitora	1,0	0,5
ravnoća snopa	1,5	0,5
podaci o pacijentu	1,5	1,0
nameštanje pacijenta i pomeranje organa	2,5	2,0
ukupno (bez kalkulacije doze)	4,3	2,5
algoritam za kalkulaciju doze (različiti tipovi)	1,0 / 2,0 / 3,0 / 5,0	1,0 / 2,0 / 3,0
sve zajedno	4,4 / 4,7 / 5,2 / 6,6	2,7 / 3,2 / 3,9

Na osnovu ovih podataka *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)* preporučuje da ukupna tačnost prilikom isporuke doze zračenja pacijentu bude 5 %. Da bi se to zadovoljilo došlo se do zaključka da tačnost algoritma za kalkulaciju doze mora biti u okvirima od 3 %.

QA u radioterapiji zahteva sistematski pristup kako u pogledu postavljanja zahteva i kriterijuma, tako i u pogledu kreiranja procedura i protokola. Procedure za osiguravanje kvaliteta u radioterapiji su date od velikog broja organizacija, kao što su *WHO*, *IAEA* i *ICRP* [19-21]. Moraju postojati QA protokoli za sve faze koje ulaze u proces zračenja pacijenta, od prikupljanja anatomskih podataka pacijenta, preko imobilizacije pacijenta, delinacije tumora i organa od rizika, do planiranja na sistemu na planiranje i pozicioniranja pacijenta na linearnom akceleratoru, verifikacije plana i isporuke doze.

Program osiguranja kvaliteta u radioterapiji podrazumeva sve postupke koji su neophodni da bi se radioterapijski tretman kvalitetno i bezbedno sproveo. Takođe, razvoj i dosledna primena sistema osiguranja kvaliteta je posebno važna kada je reč o daljem napretku. Savladavanje i bezbedno primenjivanje novih, naprednijih, ali i istovremeno i kompleksnijih tehnika ozračivanja je praktično nemoguće bez dobro definisanog i razrađenog programa osiguranja kvaliteta.

### 1.1.2. Osiguranje kvaliteta sistema za planiranje radioterapije

Prema istraživanju *WHO* [1] koje je sprovedeno u radioterapiji došlo se do zaključka da 55 % akcidentalnih situacija potiče iz procesa planiranja, 25 % od grešaka nastalih pri uvođenju novih sistema i opreme, 10 % potiče od grešaka u isporuci doze, 9 % grešaka nastaje u prenosu informacija i 1 % predstavlja kombinaciju grešaka iz više procesa.

U *IAEA Safety Reports Series No. 17* [3] su prikazana 92 slučaja akcidentalnih ekspozicija u radijacionoj terapiji i lekcije koje treba naučiti na osnovu navedenih akcidenata. Od toga 26 slučajeva, ili 28 %, se odnosi na greške koje potiču od procesa planiranja terapije. Prikazani slučajevi su opisani veoma detaljno da bi se skrenula pažnja na tip greške koja se desila i naglasila važnost pravilnog "commissioning"-a i QA procedura za implementaciju i dalju upotrebu sistema za planiranje. Takođe, najveći akcident u 21. veku, akcident koji se dogodio u Panami, je posledica greške u sistemu za planiranje terapije. Na osnovu ovoga se

može zaključiti da najosetljiviju i najznačajniju komponentu u čitavom procesu radioterapije predstavlja proces planiranja radioterapije.

*The International Commission on Radiological Protection (ICRP)* je napravio izveštaj o prevenciji akcidentalnih ekspozicija pacijenata podvrgnutih radijacionoj terapiji [7] u kome je opisana serija veoma ozbiljnih akcidenata, diskutuje se o uzrocima i faktorima koji su doveli do toga i sumiraju posledice i daju preporuke za prevenciju takvih slučajeva. Došlo se do zaključka da su glavni faktori koji doprinose akcidentima koji su vezani za TPS :

1. nedovoljno razumevanje TPS,
2. nedovoljno dobro urađen “*commissioning*”,
3. nedostatak nezavisne provere kalkulacije doze.

Na osnovu svega ovoga se može zaključiti da se greške koje potiču od sistema za planiranje mogu vezati za četiri ključne reči: 1) edukacija, 2) verifikacija, 3) dokumentacija, 4) komunikacija.

### **Edukacija**

Edukacija je potrebna i na tehničkom i na profesionalnom nivou u pogledu upotrebe TPS, kao i na organizacionom nivou, u pogledu politike i procedura ustanove. Veoma važna komponenta edukacije se odnosi na razumevanje mogućnosti i ograničenja softvera. To je veoma važno kod pitanja koja se odnose na kalkulaciju doze, normalizaciju doze, geometrijskih ograničenja akceleratora o kojima treba misliti pri planiranju i korekcija zbog nehomogenosti. Pogrešna interpretacija bilo kojeg od ovih parametara može dovesti do značajnih grešaka u tretmanu.

### **Verifikacija**

Skoro 60 % prijavljenih grešaka je nastalo zbog nepostojanja nezavisne sekundarne kontrole plana ili kalkulacije doze.

### **Dokumentovanje**

Dokumentovanje je obavezno za svaki individualni plan pacijenta kao i za protokole i procedure ustanove.

### **Komunikacija**

Komunikacija među članovima tima je od ključnog značaja za sve aspekte tretmana zato što su u proces tretmana uključeni ljudi različitih struka i nivoa obrazovanja. Loša komunikacija je navedena kao veoma značajan faktor u velikom broju prijavljenih grešaka.

Greške koje se mogu javiti u sistemu za planiranje terapije su sistematske i pogađaju sve pacijente koji prolaze kroz sistem. Zbog toga QA procedure za TPS moraju biti naročito precizne i striktno definisane.

Postojeće QA procedure za sistem za planiranje radioterapije koje su date od brojnih organizacija su veoma obimne i zahtevaju daleko više zaposlenih i opreme nego što je to moguće u većini ustanova, naročito u manjim bolnicama. Manje bolnice često nisu u mogućnosti da izvrše kompletnu verifikaciju TPS-a koja uključuje pored geometrijskog i dozimetrijskog modelovanja mašine i snopova i validaciju algoritama koji postoje u TPS. Zbog toga se pojavila potreba za jednim “praktičnim” dokumentom koji će sadržati ograničen broj



test slučajeva koji mogu biti sprovedeni od strane zaposlenih u bolnici za prihvatljivo vreme i koji treba da se urade pre kliničke upotrebe TPS-a. Na taj način se izbegavaju ozbiljnije greške u procesu planiranja terapije na TPS.

Zbog toga je IAEA napravila jedno praktično uputstvo, *IAEA-TECDOC-1583* [6], u kome je data procedura za klinički “*commissioning*” test u okviru koga se obavlja testiranje funkcija sistema i verifikacija različitih algoritama za kalkulaciju doze kroz niz testova koji simuliraju tretman za uobičajene tehnike koje se koriste pri konformalnoj radioterapiji. U skladu sa tim, IAEA je za države članice pokrenula dozimetrijski audit čiji je cilj optimalno korišćenje TPS-a i bezbedna radioterapija.

Na taj način se verifikuje da kalkulacija doze obavljena u sistemu za planiranje na osnovu ubačenih podataka koji su izmereni na linearnom akceleratoru odgovara dozi koja je isporučena. Tako se obavlja klinička verifikacija TPS-a na brz i pojednostavljen način u bolnicama gde zbog malog broja fizičara i velikog broja pacijenata izvođenje komplikovanijih QA procedura nije moguće. Praktično, na osnovu podataka iz Tabele 2., može se videti da je dužnost medicinskog fizičara da obezbedi tačnost proračuna doze od strane TPS-a u granicama od 3 %.

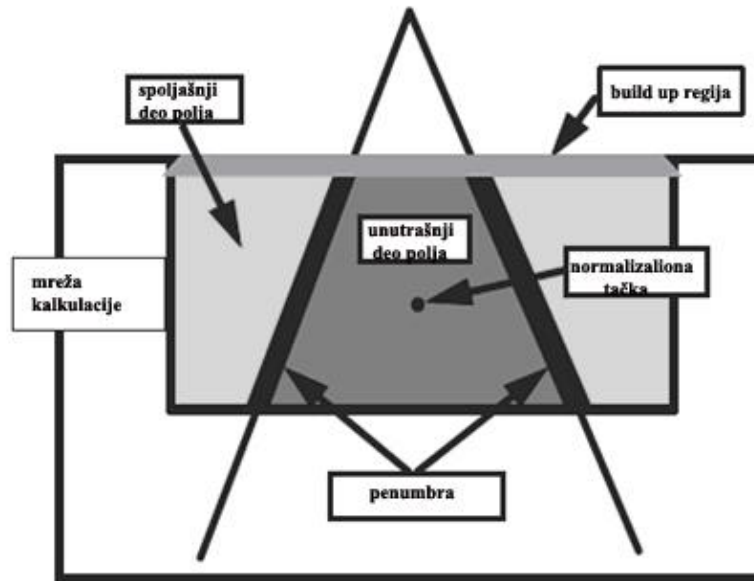
Takođe, veoma važan deo u QA sistema za planiranje predstavlja nezavisna verifikacija proračuna broja monitorskih jedinica koja se vrši pomoću: drugog sistema za planiranje, nezavisnog softvera koji je razvijen za tu svrhu ili ručno od strane medicinskog fizičara.

### 1.1.3. Tačnost kalkulacije doze u TPS-u

Nijedno merenje ili procedura u radijacionom tretmanu, uključujući kalkulaciju doze, se ne može izvesti savršeno tj. bez greške, te svako merenje ili procedura imaju odgovarajuću mernu nesigurnost. Merna nesigurnost je parametar koji karakteriše disperziju vrednosti koja odgovara standardnoj devijaciji za koju se definiše nesigurnost. Merna nesigurnost mora biti manja od nivoa tolerancije. Tolerancija je maksimalno prihvatljivo odstupanje izmerene vrednosti fizičke veličine u odnosu na referentnu. Tolerancija može biti izražena kao procentualno odstupanje ili kao prostorno odstupanje. Ukupna dozimetrijska nesigurnost celokupnog procesa u teleterapiji ne bi trebalo da pređe 5 %, a ukupna prostorna nesigurnost ne bi trebalo da bude veća od 5 mm. Ove vrednosti su usvojene kao klinički prihvatljive i tehnički izvodljive. Nivo tolerancije predstavlja vrednosti koje parametar ne sme da prekorači. Ukoliko dođe do prekoračenja nivoa tolerancije zahteva se određena akcija. Akcija može da bude ili podešavanje parametara, ili, u slučaju da je odstupanje vrlo malo, prihvatanje prekoračenja (tolerisanje), uz odgovarajuće dokumentovanje i pažljivo praćenje ponašanja parametara u narednom periodu. Nivo akcije predstavlja odstupanje merene od referentne vrednosti koja je neprihvatljiva i kada se nešto mora preduzeti.

Prilikom određivanja tolerancija za kalkulaciju doze mora se voditi računa o sledećim činjenicama:

- postoje razlike između merenih i izračunatih vrednosti,
- razlike zavise od mesta određivanja doze unutar snopa i od geometrije pacijenta,
- tolerancija se ne može se odrediti jednostavno, već se pri tome mora voditi računa o primenjenom algoritmu, mestu u snopu i mestu u pacijentu, Slika 1.



Slika 1. Regije za analizu kalkulacije doze kod fotonskog snopa na osnovu AAPM TG 53 [22]

- prilikom pravljenja bilo koje uopštene tabele tolerancija mora se voditi računa o algoritmu za kalkulaciju i aktuelnoj situaciji (snopovi, pacijent). Različiti korisnici mogu imati iste informacije, a odlučiti se za različite vrednosti tolerancija. Dva različita primera metoda za definisanje kriterijuma prihvatljivosti su data u Tabelama 3. i 4.

Razlika između kalkuliranih i merenih podataka može biti prikazana preko devijacije  $\delta$  na osnovu sledećeg izraza:

$$\delta = 100x \frac{D_{calc} - D_{meas}}{D_{meas}}$$

gde je:

$\delta$  - devijacija u procentima,

$D_{calc}$  - kalkulirana doza u određenoj tački u fantomu,

$D_{meas}$  - merena doza u istoj tački u fantomu koja se smatra referentnom.

Prilikom procene razlike između kalkuliranih i merenih vrednosti dozna raspodela snopa je podeljena na nekoliko regija, Slika 1.:

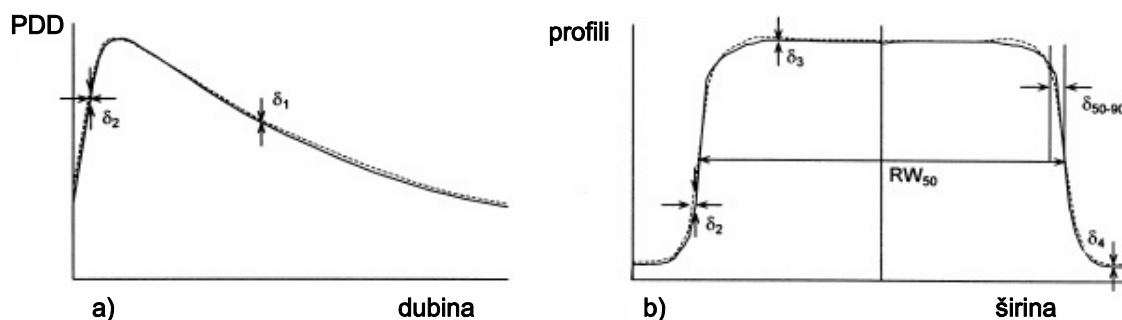
- unutrašnji deo snopa (centralni deo snopa),
- regija penumbre (0,5 cm unutar i izvan snopa),
- spoljašnji deo snopa (regija izvan penumbre),
- *build-up* regija,
- centralna osa,
- apsolutna doza u normalizacionoj tački snopa.

Svaka od ovih regija se mora posmatrati odvojeno, bez kombinovanja regija sa velikim i malim gradijentom doze. U Tabeli 3. su date vrednosti prihvatljivih odstupanja pri kalkulaciji doze u različitim delovima snopa pomoću sofisticiranijeg algoritma na osnovu zajedničkih zaključaka TG 53.

Tabela 3. Vrednosti prihvatljivih odstupanja pri kalkulaciji doze u različitim delovima snopa [22]

deo snopa	apsolutna doza u normalizacionoj tački (%)	centralni deo snopa (%)	unutrašnji deo snopa (%)	penumbra (mm)	spoljašnji deo polja (%)	build-up regija (%)
<b>homogeni fantom</b>						
kvadratna polja	0,5	1	1,5	2	2	20
pravougaona polja	0,5	1,5	2	2	2	20
asimetrična polja	1	2	3	2	3	20
blokirana polja	1	2	3	2	5	50
polja oblikovana MLC-om	1	2	3	3	5	20
polja sa klinom	2	2	5	3	5	50
varijacije spoljašnje površine	0,5	1	3	2	5	20
SSD varijacije	1	1	1,5	2	2	40
<b>nehomogeni fantom</b>						
nehomogenosti u vidu ploča	3	3	5	5	5	--
3D nehomogenosti	5	5	7	7	7	--

U referenci *Venselaar et al.* [23] definisan je skup kriterijuma prihvatljivosti za devijaciju  $\delta$  na osnovu studije da određeni algoritmi za kalkulisanje doze daju bolje rezultate u određenim delovima snopa, Slika 1. Izvršeno je poređenje doze u ovim regijama snopa prikazujući zavisnost doze od dubine, Slika 2.(a) i zavisnost doze od rastojanja od centra polja, Slika 2.(b)



Slika 2. Regije različite tolerancija pri kalkulaciji doze za fotonski snop a) zavisnost doze od dubine, b) zavisnost doze od rastojanja od centra polja [23]

Sažetak svih vrednosti tolerancija za različite devijacije  $\delta$  u zavisnosti od regije snopa određene u referenci *Venselaar et al.* date su u Tabeli 4.

Tabela 4. Vrednosti tolerancija za različite devijacije  $\delta$  u zavisnosti od regije snopa [23]

	lokacija u snopu	tip regije	1. jednostavna geometrija (homogena)	2. kompleksna geometrija (klin, nehomogenosti, asimetrija)	kompleksnija geometrija (kombinacija 1. i 2.)
$\delta_1$	centralna osa snopa	visoka doza, mali gradijent doze	2 %	3 %	4 %
$\delta_2$	build up regija na centralnoj osi i penumbra regija kod profila	visoka doza, veliki gradijent doze	2 mm ili 10 %	3 mm ili 15 %	3 mm ili 15 %
$\delta_3$	izvan regije centralne ose snopa	visoka doza, mali gradijent doze	3 %	3 %	4 %
$\delta_4$	van granica polja	niska doza, mali gradijent doze	30 %	40 %	50 %
$RW_{50}$	radiološka širina		2 mm ili 1 %	2 mm ili 1 %	2 mm ili 1 %
$\delta_{50-90}$	granica polja		2 mm	3 mm	3 mm

#### 1.1.4. Algoritmi za kalkulaciju doze

Jedan od najznačajnijih procesa u savremenoj zračnoj terapiji je brz i precizan proračun 3D izodozne raspodele unutar pacijenta. Prvo, kalkulacija doze mora da bude dovoljno brza da bi proces planiranja tretmana bio završen u klinički prihvatljivom vremenskom okviru. Takođe, tačan proračun doze je neophodan u cilju daljeg unapređenja našeg razumevanja bioloških mehanizama odgovora tumora i drugih tkiva u radioterapiji, pošto se izračunata doza mora koristiti za izveštavanje i dalje korelaciju odgovora tumora i okolnih tkiva na određene nivoe doze. Doza koju prima tumor treba da bude blizu prepisanog nivoa doze, koja se određuje na osnovu iskustva i koja je pokazano da ima najbolji ishod za određeni tip kancera. Takođe, određeni organi koji se nalaze u blizini mesta iradijacije imaju kritične nivoe doza čije prekoračenje može da dovede do ozbiljnih sporednih efekata.

Zbog toga je od najveće važnosti da korisnici sistema za planiranje znaju osnovne stvari o algoritmima za kalkulaciju koje koriste, kao i da razumeju šta zapravo njihov algoritam za kalkulaciju radi i koje su njegove prednosti i ograničenja. Za svaki algoritam, kvalitet reprezentacije doze, odnosno tačnost kalkulacije, u najvećoj meri zavisi od parametara i aproksimacija koje se koriste.

Algoritmi se mogu podeliti na one koji su zasnovani na korekcionim faktorima koji se dobijaju na osnovu merenja (*correction-based*) ili na modelovanju fizičkih interakcija u snopu (*model-based*) [24-28]. Kod algoritama zasnovanih na korekcijama, kalkulacija doze se vrši u vodi na osnovu otvorenih polja, a zatim se vrši korekcija za modifikatore polja i karakteristike pacijenta. Kod algoritama zasnovanih na modelu se interakcije u pacijentu, odnosno doza, računaju direktno.

Rani sistemi za planiranje terapije za visoko-energetske fotone su kalkulisali dozu u "homogenom" pacijentu tj. u pacijentu koji se u potpunosti sastoji od materijala ekvivalentnog vodi. Osnovni parametri snopa, odnos tkivo-vazduh (*tissue air ratios- TAR*), odnos tkivo-fantom (*tissue phantom ratios - TPR*), *output* faktori, i *off-axis* faktor, su mereni u vodenom fantomu za polja pod referentnim uslovima, a zatim se radila ekstrapolacija ovih merenja za određeni tretman. Prilikom kalkulacije doze kod algoritama zasnovanih na korekcionim faktorima se primarna i rasejana komponenta zračenja tretiraju odvojeno pošto imaju različito fizičko ponašanje u materijalu. Primarna komponenta opisuje raspodelu energije fotona prilikom prve interakcije u materijalu, dok rasejana komponenta opisuje raspodelu energije u narednim interakcijama, dalje od mesta prve interakcije. U postupku koji je predstavio *J.R. Cunningham* [29], rasejana komponenta se izračunava pomoću odnosa rasejanje - vazduh (*scatter-air ratio - SAR*), koji je izveden iz izmerenog odnosa tkivo - vazduh *TAR* i njegove ekstrapolacije na nultu veličinu snopa. Kalkulacija kod iregularnih oblika polja se zasniva na postupku integracije koji je razvio *J.R. Clarkson* [30], gde se polje oko tačke obračuna deli na određeni broj ugaonih segmenata. Dozni doprinos svakog segmenta se procenjuje na osnovu *SAR* odnosa, a doprinosi svakog segmenta se na kraju sumiraju. Kasnije su razvijene složenije polu-empirijske metode koje izvode podatke o rasejanju iz izmerenih snopa podataka [31,32]. Međutim, empirijske i polu-empirijske metode imaju poteškoća da modeluju komplikovanije postavke polja.

Do sada je bilo pretpostavljeno da je doza kalkulisana pod referentnim uslovima, tj. da je ulaz snopa bio pod pravim uglom na idealnu ravnu površinu materijala koji ima gustinu ekvivalentnu vodi. Međutim, kod realnog pacijenta je situacija drugačija, te se pri kalkulaciji doze moraju uključiti faktori korekcije za oblik pacijenta, kao i za nehomogenosti u pacijentu. Tačnost i složenost primenjenog korekcionog metoda zavisi od mnogo parametara, ali kalkulacija doze se obično vrši u sredini ekvivalentnoj vodi, a zatim se vrši korekcija za nehomogenost, tačku po tačku.

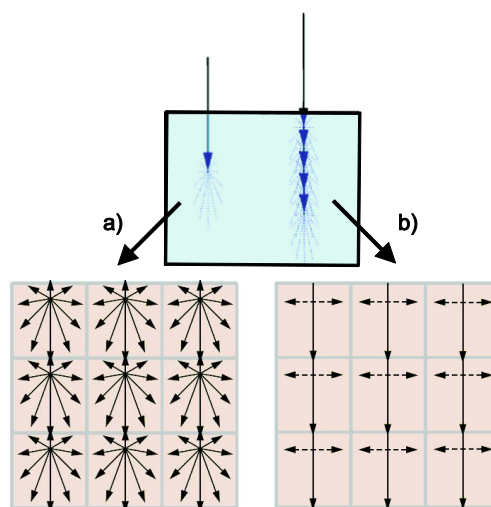
Većina metoda koji se koriste za korekciju nehomogenosti, kao što su *equivalent path-length method* ili *Batho power-law* metod, određuju korekzione faktore direktnim praćenjem zraka od izvora zračenja do tačke interesa. Nedostatak ove metode je nedovoljna korekcija kada je gustina manja od gustine vode, a prevelika korekcija kada je gustina veća od vode. Sofisticiranije tehnike, kao što je ekvivalentni *TAR (ETAR)* metod, koriste CT slike za dobijanje informacija o elektronskim gustinama prilikom određivanja korekcionih faktora. Dakle, *ETAR* uključuje 3D informaciju o gustini prilikom kalkulacije rasejane komponente fotonske doze, ali pri kalkulaciji pretpostavlja elektronski ekvilibrijum. Kalkulacija doze na ovaj način uvek pretpostavlja smanjivanje rasejane komponente kada je gustina manja od jedinice, a povećanje kada je gustina veća od jedinice. Dakle, glavni problem kod "*correction-based*" algoritama je nedovoljna tačnost kalkulacije kod nehomogenih sredina, naročito na prelazu dve sredine koje su različite gustine, zbog ograničenog modelovanja rasejane komponente doze. Međutim, u složenijim situacijama, kod polja iregularnog oblika ili kod polja koja se koriste kod intenzitetom modulisanе terapije (*IMRT*), kada je potrebna veća tačnost, upotreba "*correction-based*" algoritama više nije adekvatna.

“*Model-based*” algoritmi predstavljaju standardne algoritme u trenutno dostupnim komercijalnim sistemima za planiranje terapije. “*Pencil beam*” algoritam predstavlja najjednostavniji algoritam te vrste koji je ujedno i najbrži, ali se danas najčešće koristi kao algoritam za grubu kalkulaciju pre primene tačnijeg algoritma [33-35]. Sofisticiraniji i tačniji su superpozicioni algoritmi koji su najzastupljeniji kod nas i koji ne opisuju u potpunosti fizičke procese koji su uključeni u apsorpciju energije u pacijentu [36-39]. Najsofisticiraniji pristup koji obuhvata gotovo sve poznate fizičke procese u mikroskopskim interakcijama zračenja i tkiva je Monte Karlo pristup.

Kod algoritama koji su zasnovani na modelovanju fizičkih inerakcija, radijaciono polje koje potiče od glave linearnog akceleratora, koje se često naziva „fazni“ prostor linearnog akceleratora, se razdvaja od procesa transporta energije koji se odigrava u pacijentu pomoću fotona i elektrona.

Pre razmatranja procesa apsorpcije doze u pacijentu prvo se mora modelovati radijacioni „output“ mašine koja se koristi za zračenje. To zahteva informacije o energetskom spektru i fluksu primarnog snopa, kao i o rasejanom zračenju koje potiče od glave linearnog akceleratora. Takođe, mora se modelirati prisustvo kontaminirajućih elektrona u fotonom snopu. Precizan način da se okarakteriše snop zračenja je da se izvrši potpuna Monte Karlo simulacija procesa nastajanja fotona kao i njihova atenuacija i rasejanje u glavi linearnog akceleratora [40,41]. Da bi se to moglo uraditi potrebno je poznavanje detaljnih informacija o geometriji i sastavu različitih komponenti glave linearnog akceleratora koje se ne mogu lako dobiti od proizvođača. Drugi, direktniji pristup se zasniva na poređenju podataka koji su dobijeni merenjima sa predefinisanim energetskim spektrima. Nakon poređenja se izabira jedan energetski spektar primarnog fotonog snopa koji je kompatibilan sa eksperimentalnim podacima.

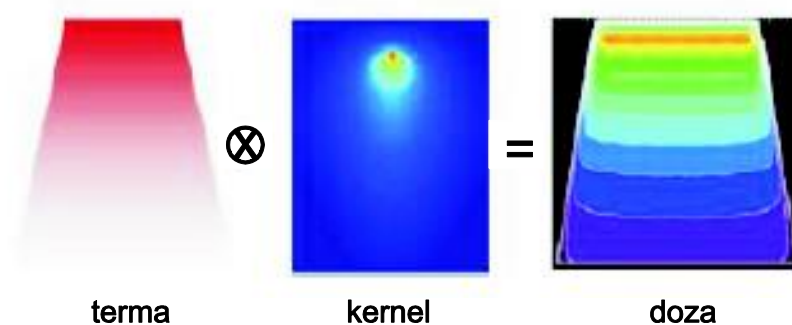
Tako određeni energetski fluks za primarne fotone služi kao ulazna informacija za kalkulaciju apsorpcije i transporta energije unutar pacijenta. Obim primarne fotonke interakcije u pacijentu se prikazuje oslobođenom energijom na mestu interakcije ili ukupnom energijom oslobođenom po jedinici mase (*total energy released per unit mass - TERMA*) i zavisi od primarnog fotonog fluksa. Način na koji će se energija širiti od mesta primarne interakcije, po jedinici TERMA, je funkcija prostiranja doze ili *kernel*. Kod “*model based*” algoritama se obično koriste dve osnovne vrste kernela: “*pencil-beam*” i “*point*” kerneli ili tačkasti kerneli, Slika 3.



Slika 3. a) “*Point*” kerneli i b) “*pencil-beam*” kerneli, i prikaz energetskog transporta u materijalu

Kod *“pencil-beam”* algoritama se pretpostavlja da je ulazni fotonski snop konglomerat velikog broja manjih *“pencil-beam”*-ova. Svaki od tih *“pencil-beam”*-ova deponuje neku dozu duž svoje centralne ose. Integracijom diferencijalnih elemenata doze, odnosno integracijom doprinosa doze duž centralne ose svakog *“pencil-beam”* kernela se dobija dozna distribucija čitavog ulaznog snopa zračenja. Ovaj proces se naziva superpozicija. U najjednostavnijem slučaju se pretpostavlja da su svi kerneli doze jednaki, tj. dozni kerneli ne računavaju promene u fotonskom spektru u različitim tačkama snopa, a gustina tkiva pacijenta se smatra homogenom. Tada su kerneli samo funkcije rastojanja između mesta interakcije i mesta gde se doza određuje. U ovoj situaciji se za kalkulaciju doze može primeniti *“Fourier transform convolution”*, tj. konvolucija, koja predstavlja specijalni slučaj superpozicije. Kalkulacijom pomoću ovog algoritma dolazi do značajnog ubrzanja procesa kalkulacije. Međutim, u realnom slučaju se moraju računavati nehomogenosti, a to se postiže promenom veličine kernela srazmerno lokalnoj gustini tkiva. Ove korekcije se primenjuju na kernel doze svakog *“pencil-beam”* -a u zavisnosti od lokalnih varijacija gustine koje utiču na odgovarajući *“pencil-beam”*. Nakon toga se koristi isti proces superpozicije koji sabira doprinose doze u svakoj tački od okolnih *“pencil-beam”* kernela. Uprkos ovoj korekciji *“pencil-beam”* algoritmi imaju teškoća pri kalkulaciji oko nehomogenosti tj. varijacije u elektronskim gustinama normalno na centralnu osu *“pencil-beam”* -a se ne računavaju.

Kod algoritama zasnovanih na *“point”* kernelima inicijalna mesta fotonskih interakcija se mogu shvatiti kao *“izvori”* energije, dok *“point kernels”* predstavljaju funkcije prostiranja energije, Slika 4.



Slika 4. Šematski prikaz kalkulacije doze preko metoda superpozicije

Korekcije za nehomogenosti zapravo predstavljaju modifikacije primarne TERME na osnovu funkcije prostiranja doze od mesta ulaska fotona do mesta kalkulacije doze u nekoj tački pacijenta. Korišćenjem tačkastih kernela se dobija bolja rezolucija nego kod *“pencil-beam”* kernela. Takođe, kod tačkastih kernela se u obzir uzimaju nehomogenosti u svim smerovima, a ne samo u pravcu centralne ose kao kod *“pencil-beam”* kernela, Slika 3.

Kako bi se prevazišao ovaj problem, razvijene su i druge metode zasnovane na superpoziciji 2D *“pencil-beam”* kernela [42-44]. Kada se koriste 2D *“pencil-beam”* kerneli korekcija na nehomogenosti nije potpuna ali je vreme kalkulacije znatno kraće nego kod kalkulacije pomoću 3D *“point”* kernela. Oba ova kernela su obično izvedeni iz Monte Karlo simulacije. Metode zasnovane na kernelima su tačnije od empirijskih metoda, ali i dalje imaju ograničenja u modeliranju situacija sa većim lateralnim odstupanjem u elektronskim gustinama, kao što je kod malih veličina polja sa velikom fotonskom energijom snopa u sredini sa manjom elektronskom gustinom (pluća) [45].

Monte Karlo metode se generalno smatraju najpreciznijim metodama koje su trenutno na raspolaganju za kalkulaciju doze. Ova metoda modeluje svaku fotonsku interakciju u pacijentu. Monte Karlo metode se koriste za proučavanje svojstva snopa zračenja ali i istovremeno kao reper za druge metode kalkulacije doze. Njihov glavni nedostatak do nedavno je bilo predugačko vreme kalkulacije da bi se koristile u rutinskom planiranju zračenja ali stalni napredak u kompjuterskoj tehnologiji može promeniti situaciju u bliskoj budućnosti.

U ovoj doktorskoj disertaciji je vršena verifikacija sistema za planiranje koji koriste različite algoritme za kalkulaciju doze, od najjednostavnijeg Klarkson algoritma, preko konvolucije, do superpozicije.

### 1.1.5. Nezavisna kalkulacija doze

Nezavisna kontrola kalkulacije doze se sprovodi rutinski već dugo vremena kao deo QA/QC u konvencionalnoj radioterapiji za verifikaciju kalkulacije broja monitorskih jedinica. Međutim, radioterapija se značajno promenila u poslednjoj deceniji i ručna kalkulacija doze je zamenjena sistemima za planiranje. U prošlosti, i primarna kalkulacija doze i verifikacija kalkulacije su se radile manuelno uz pomoć tablica. Tada je potreba za proverom bila očigledna da bi se otklonile potencijalne greške u zapisivanju ili očitavanju parametara iz tablice. Verifikaciju kalkulacije je nezavisno radila druga osoba koja je proveravala SSD, dubinu, TMR ili PDD, „output“ faktor i samu kalkulaciju. Ovakva verifikacija se izvodila sa ciljem da se otklone greške koje nastaju prvenstveno zbog ljudskog faktora [46,47]. Tolerancija za verifikaciju ovog tipa je morala biti veoma mala pošto se koriste praktično iste metode za obe kalkulacije. Sa tehničkim razvojem radioterapije, kompjuterizacijom imidžinga i kalkulacije doze, došlo je i do promene načina kako se nezavisna verifikacija kalkulacije izvodi. Danas se verifikacija broja monitorskih jedinica izvodi pomoću kompjuterskih programa koji mogu koristiti i odgovarajuću geometriju pacijenta za kalkulaciju, kao i korekcije za nehomogenosti. Međutim, mnoge međunarodne organizacije, uključujući IAEA, ICRU i AAPM, [3,8,48] i dalje preporučuju jednostavne kontrole kalkulacije doze u jednoj tački kao deo QA/QC programa u cilju sprečavanja dešavanja većih akcidenata. Dodatnu nesigurnost pri proveru unosi postavljanje tačke za proveru u regiju gde nije uspostavljen elektronski ekvilibrijum, gde postoji veliki gradijent doze, ili u blizini ivice polja. Zbog toga je pravi izbor tačke za proveru od velikog značaja i mora biti u skladu sa ICRU preporukama [49,50]. Ukoliko je moguće, izbor dozne tačke koja se koristi za nezavisnu verifikaciju broja MJ treba da se poklapa sa normalizacionom tačkom plana. Međutim, ukoliko to nije moguće može se za svrhu verifikacije izabrati i neka druga tačka koja će bolje zadovoljiti preporučene kriterijume.

Cilj nezavisne kalkulacije doze je da osigura da primarna kalkulacija monitorskih jedinica bude tačna u toj meri da obezbedi siguran i efikasan tretman pacijenta. Tačnost sistema za planiranje je u najvećoj meri verifikovana pomoću različitih testova u okviru prijema i „commissioning“ - a sistema, ali ti testovi ne mogu pokriti sve situacije koje se mogu naći u kliničkoj praksi. Zbog toga se koristi nezavisna kalkulacije doze koja osigurava zadovoljavajuću tačnost TPS u svakoj prilici.

Osiguranje „nezavisnosti“ procesa verifikacije kalkulacije je od najvećeg značaja u čitavom procesu provere. Zbog toga je važno da se ne koristi isti program za primarnu i sekundarnu (nezavisnu) kalkulaciju. Čak i kada se u okviru TPS-a nalazi više kalkulacionih



modela, ne preporučuje se provera na nekom od njih jer postoji mogućnost da koriste neke zajedničke parametre koji bi ugrozili nezavisnost. Program za verifikaciju broja MJ obično koristi različite modele za snop i pacijenta od onoga koji se koristi pri primarnoj kalkulaciji. Fajlovi koji sadrže parametre snopa ne smeju biti zajednički za primarnu i nezavisnu kalkulaciju čak i ako potiču od istih merenih podataka [51]. Pri elektronskom transferu podataka sa primarnog TPS-a na program za verifikaciju mora se izvršiti pažljiva kontrola svih parametara plana i procena da li ti prebačeni parametri odgovaraju polaznim parametrima.

Program za nezavisnu kalkulaciju doze ne može da postigne tačnost koju ima primarni TPS, pa će se u nekim slučajevima dobijati rezultati koji će odstupati od vrednosti koje su dobijene primarnom kalkulacijom. Ukoliko je to odstupanje malo (2-3 %) to ne mora značiti da je u pitanju neka greška u kalkulaciji već moguća razlika u korišćenim algoritmima, geometrijskoj reprezentaciji pacijenta ili maloj varijaciji u parametrima snopa. Veća odstupanja mogu ukazivati na postojanje greške.

Radi lakšeg nalaženja potencijalne greške vrši se podela grešaka na dva tipa, slučajne i sistematske. Slučajne greške se uglavnom odnose na grešku u energiji snopa, dozi, očitavanju podataka iz tabele, postavljanje bolusa pogrešne debljine ili pogrešnog upisivanja veličine polja. Ovakve greške se mogu otkloniti jednostavnim ponavljanjem kalkulacije od strane druge osobe gde je verovatnoća ponavljanja iste greške od strane druge osobe veoma mala. Slučajne greške se veoma efikasno mogu otkloniti i pomoću nezavisne kalkulacije doze zbog male verovatnoće ponavljanja iste greške u primarnoj i u nezavisnoj kalkulaciji. Drugi tip grešaka su sistematske greške i one se najčešće odnose na nepravilnost u jednom delu kalkulacionog postupka [52]. Sistematske greške se ne mogu otkriti jednostavnim ponavljanjem postupka od strane druge osobe već se mora koristiti nezavisan program za kalkulaciju doze. Ovakve greške se najčešće javljaju zbog nerazumevanja nekog dela postupka, npr. normalizacija plana, kalibracija snopa ( $d_{max}$  ili dubina od 10cm), SSD ili SAD; netačnog unosa TPR tabela (*tissue phantom ratio table*) ili pogrešnog korišćenja softvera koji se koristi za kalkulaciju doze (to se najčešće dešava kod novoinstaliranih softvera ili „*upgrade*“ starog softvera). Takođe se preporučuju i nezavisni spoljašnji audit za otkrivanje grešaka ovog tipa.

Osim „*commissioning*“ - a TPS-a, potrebno je uraditi i „*commissioning*“ programa za nezavisnu kalkulaciju doze da bi se definisao nivo tačnosti u različitim kliničkim situacijama i postavili odgovarajući nivoi akcije pri proveru. Veliki broj parametara se mora uzeti u obzir prilikom određivanja nivoa tačnosti koji se može očekivati između primarne i nezavisne kalkulacije. Na osnovu tih parametara su u Tabeli 5. i 6. dati preporučeni nivoi akcije za kalkulacije sa i bez korekcije za nehomogenost.

Tabela 5. Preporučeni nivoi akcije za razlike između primarne i nezavisne kalkulacije bez korekcije za nehomogenost [53]

geometrija pri primarnoj kalkulaciji	slični algoritmi za kalkulaciju			različiti algoritmi za kalkulaciju		
	geometrija ista kao kod pacijenta (%)	geometrija približna pacijentu (%)	uniformni fantom u obliku kocke (%)	geometrija ista kao kod pacijenta (%)	geometrija približna pacijentu (%)	uniformni fantom u obliku kocke (%)
minimalno oblikovanje polja	2	2,5	3	2,5	3	3
značajno oblikovanje polja i/ili nepravilna kontura pacijenta	2,5	3	4	3	3,5	4
polja sa klinovima, <i>off axis</i>	2	2,5	3	3,5	4	5

Prilikom korišćenja algoritama koji koriste sličnu metodologiju se očekuje bolje poklapanje dobijenih rezultata, dok se kod različitih algoritama npr. „*pencil beam*“ i „*convolution*“ ili „*convolution*“ i „*Monte Carlo*“, očekuje lošije poklapanje rezultata. Upravo u zavisnosti od korišćenog algoritma je izvršena glavna podela u obe tabele. Sledeći bitan parametar pri određivanju nivoa akcije je način na koji je prikazana geometrija pacijenta. Što je sličniji geometrijski prikaz pacijenta kod primarne i nezavisne kalkulacije to se očekuje bolje poklapanje rezultata, tj. ukoliko obe kalkulacije koriste isti model pacijenta, bilo da je to uniformni fantom u obliku kocke ili skup CT preseka, očekuju se približniji rezultati nego kada se u jednoj kalkulaciji koriste CT preseki, a u drugoj uniformni fantom u obliku kocke. Takođe, u Tabelama 5. i 6. je prikazan uticaj kompleksnosti plana na očekivano poklapanje rezultata.

Kod polja sa malim odbrojem MJ je ispravnije uzeti kriterijum prihvatljivosti od 1 - 3 MJ za razliku između primarne i nezavisne kalkulacije zbog toga što će mala razlika u MJ pokazati veliku procentualnu razliku koja nema nikakav klinički značaj [53].

Tabela 6. Preporučeni nivoi akcije za razlike između primarne i nezavisne kalkulacije sa korekcijom za nehomogenost [53]

geometrija pri primarnoj kalkulaciji	slični algoritmi za kalkulaciju		različiti algoritmi za kalkulaciju	
	geometrija ista kao kod pacijenta (%)	geometrija približna pacijentu (%)	geometrija ista kao kod pacijenta (%)	geometrija približna pacijentu (%)
velika polja	2	3	2,5	3,5
polja sa klinovima, <i>off axis</i>	2	3	3,5	4,5
mala polja i/ili heterogenosti male gustine	3	3,5	4	5

Ukoliko se kao nakon povere kalkulacije dobije rezultat koji odstupa od dozvoljenih vrednosti mora se ispitati odakle potiče ta greška. Prvo se moraju proveriti i uporediti parametri koji su se koristili prilikom obe kalkulacije. Veličina odstupanja može ukazivati na poreklo greške. Ako je odstupanje veće to može ukazivati na pogrešan klin, pogrešno upisanu prepisanu dozu ili pogrešno korišćenje inverznog kvadratnog zakona. Nešto manja odstupanja mogu ukazivati na bolus pogrešne debljine ili pogrešno uračunavanje faktora nosača zaštite. Ukoliko se nakon upoređivanja parametara kalkulacije ne nađe uzrok greške treba proveriti izbor tačke kalkulacije. U situacijama gde se dođe do zaključka da je izbor pozicije tačke kalkulacije problem treba postaviti tačku kalkulacije na mesto u skladu sa ICRU preporukama i zatim ponoviti kalkulaciju.

Na Institutu za onkologije Vojvodine postoji program za nezavisnu proveru kalkulacije koji je napravljen od strane medicinskih fizičara koji su zaposleni na Institutu. Program za nezavisnu proveru je napravljen u *Microsoft Excel* programu i koristi podatke iz tablica koje su generisane iz merenih podataka. Iz sistema za planiranje se uzimaju podaci o veličini polja, vrednost faktora klina, dubina, doza po frakciji i odbroj MJ koji se i poredi sa rezultatom dobijenim nezavisnom kalkulacijom. Pošto se za model geometrije pacijenta koristi uniformni fantom u obliku kocke bez korekcije za nehomogenost, nivo akcije je postavljen na 5 %. Izgled „*printout*“ - a nezavisnog programa za kalkulaciju doze je dat u Prilogu 1.

## 1.2. Dozimetrijski audit

Provera kvaliteta (*Quality Audit*) je sistematska i nezavisna provera (pregled ili ocena) sistema za osiguranje kvaliteta. Proverom kvaliteta se ispituje da li se i u kolikoj meri, preduzete aktivnosti i dobijeni rezultati u postizanju osiguranja kvaliteta slažu sa planiranim ciljevima i da li se sistem osiguranja efikasno primenjuje. Nezavisne spoljašnje provere

(auditi) su neophodan deo opsežnog programa osiguranja kvaliteta (QA) u radijacionoj onkologiji.

Nacionalne i internacionalne QA smernice preporučuju dozimetrijske interkomparacije i šire eksterne provere radioterapijske opreme i njenih performansi, koje su se pokazale kao veoma efikasne u otkrivanju i isticanju potencijalnog problema i poboljšanja kvaliteta [54-57]. Prema tome, QA program ne podrazumeva samo detaljne provere od strane lokalnih medicinskih fizičara u njihovim radioterapijskim centrima (redovne kontrole opreme, dozimetrije snopova zračenja, provere procedura za planiranje zračenja i isporuke zračenja), nego i spoljašnje provere od strane nezavisnog tela, nacionalne ili internacionalne organizacije. Postoji opravdana zabrinutost da ustanove u kojima se ne sprovode spoljašnje provere kvaliteta ne sprovode radioterapiju na dovoljno visokom nivou zbog neadekvatnih QA procedura [58]. Nezavisna verifikacija QA sistema se može raditi posetama na licu mesta (*on-site visits*) [56,59,60] ili sistemom poštanskih provera (*postal audit systems*) [29,30,33]. Posetama na licu mesta se mogu izvršiti detaljne provere bolničkih QA sistema koje uključuju provere lokalnih dozimetrijskih sistema, dozimetrijski, električni, mehanički i bezbednosni testovi radioterapijske opreme i testiranje sistema za planiranje. Ovakve posete na licu mesta imaju prednost u odnosu na sistem poštanskih provera zbog toga što omogućavaju veću preciznost i fleksibilnost u pristupu.

Na osnovu *IAEA TECDOC-1583* [6], a u skladu sa *IAEA TRS-430* [2], pod pokroviteljstvom *IAEA* pokrenut je nacionalni dozimetrijski audit za države članice *IAEA* u cilju optimalnog korišćenja *TPS* i bezbedne radioterapije. U ovom projektu je učestvovala i Srbija, a audit je urađen u našim najvećim radioterapijskim centrima.

U metodologiji nacionalnog audita je naglašen dozimetrijski deo planiranja terapije i isporuke doze. U auditu se simulira kompletan lanac kroz koji pacijent prolazi u radioterapiji, od prikupljanja podataka o pacijentu do planiranja i isporuke doze. U okviru provere kvaliteta se koristi antropomorfni fantom za ozračivanje skupa kliničkih slučajeva odobrenih od strane *IAEA*, koji pokrivaju tipične tehnike koje se koriste u 3D konformalnoj terapiji.

Proveru kvaliteta sprovode osobe koje nisu zaposlene u instituciji u kojoj se provera radi, ali mogu da je sprovedu i osobe iz institucije pod uslovom da inače nisu direktno odgovorne za ono što je cilj provere.

### 1.2.1. Glavni principi i procedure nacionalnog audita

Procedura audita je zasnovana na *CIRS* toraks fantomu koji je opremljen sa skupom referentnih kalibracionih umetaka koji služe za verifikaciju konverzije Haunsfieldovih jedinica u elektronske gustine. Nakon toga se pristupa planiranju i ozračivanju test slučajeva koji pokrivaju uobičajene kliničke slučajeve u 3D konformalnoj radioterapiji.

Audit traje od 10 do 15 časova po teleterapijskoj jedinici (akceleratoru), u zavisnosti od karakteristika samog aparata. Na potrebno vreme utiče broj energija koji se nalazi na raspolaganju po akceleratoru, da li se prenos podataka od *TPS*-a do akceleratora vrši preko „*record and verify*“ sistema, kao i broj algoritama za kalkulaciju u *TPS*-u. Audit obično traje dva dana, pri čemu se prvog dana uradi CT skeniranje i planiranje na *TPS*-u, a drugog dana se fantom ozrači. Tokom prvog dana rad na CT skeneru traje oko 45 min, dok planiranje osam test slučajeva i njihovo prebacivanje na „*record and verify*“ sistem linearnog akceleratora traje oko pet sati u zavisnosti od broja algoritama za kalkulaciju i brzine kalkulacije. Sledeći dan se pristupa ozračivanju fantoma u skladu sa planiranim slučajevima što zahteva oko pet

sati rada na linearnom akceleratoru sa dve fotonske energije. Za merenje se koristi fantom obezbeđen od strane IAEA i jonizaciona komora i elektrometar ustanove gde se audit vrši.

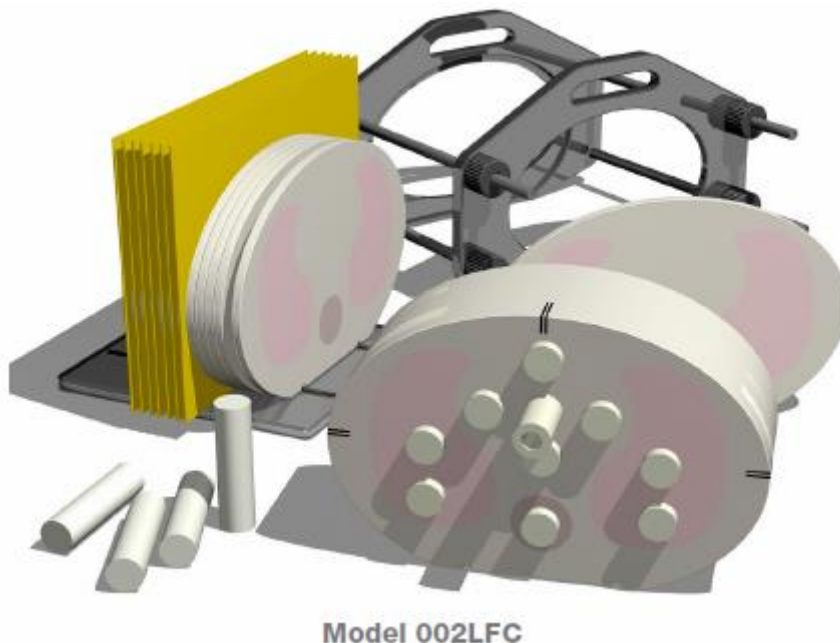
Izveštaj o auditu je poverljiv i dostavlja se samo zaposlenom koji je nadležan, tj. šefu medicinske fizike i članovima osoblja čija je uloga u instituciji značajna za audit. Ukoliko se otkriju neke nepravilnosti tokom audita, odgovornost ustanove u kojoj je audit rađen je da to otkloni.

### 1.2.2. Fantomi za određivanje krive konverzije CT brojeva u RED

U IAEA TRS-430 su navedene osobine koje treba da ima fantom pogodan za klinički "commissioning" test. Prilikom izbora fantoma za audit je razmatrano nekoliko opcija koje fantom mora da ima, tj. mogućnost da se može koristiti kao:

- ❖ CT fantom
  - provera konverzije CT brojeva u relativnu elektronsku gustinu (RED)
  - procena geometrije snopova
  - generisanje digitalno rekonstruisanih radiografa (DRR)
  - multiplanarna rekonstrukcija
- ❖ fantom pločaste geometrije
  - vodi/tkivu ekvivalentan materijal
  - mogućnost za film dozimetriju
  - provera korekcije za nehomogene geometrije
- ❖ antropomorfan fantom
  - dozimetrijska merenja za standardne i specijalne tehnike tretmana

Na osnovu studije koju je radila IAEA došlo se do zaključka da je za ovaj audit najbolji fantom proizvođača *Computerized Imaging Reference Systems Inc. (CIRS) Thorax phantom Model 002LFC*, Norfolk, Virginia, USA, Slika 5.



Slika 5. CIRS Thorax phantom Model 002LFC

*CIRS Thorax phantom* je eliptičnog oblika i predstavlja prosečan ljudski torzo, što se tiče proporcije, gustine i dvodimenzionalne strukture. Dimenzije fantoma su  $(30 \times 30 \times 20)$  cm<sup>3</sup>, težine 11,2 kg, a zajedno sa koferom za transport preko 20 kg. Fantom je sačinjen od dva dela, prvog koji je podeljen na 12 ploča, svaki debljine 1 cm, koji služi za film dozimetriju i drugi deo na kojem se nalaze otvori za postavljanje jonizacionih komora.

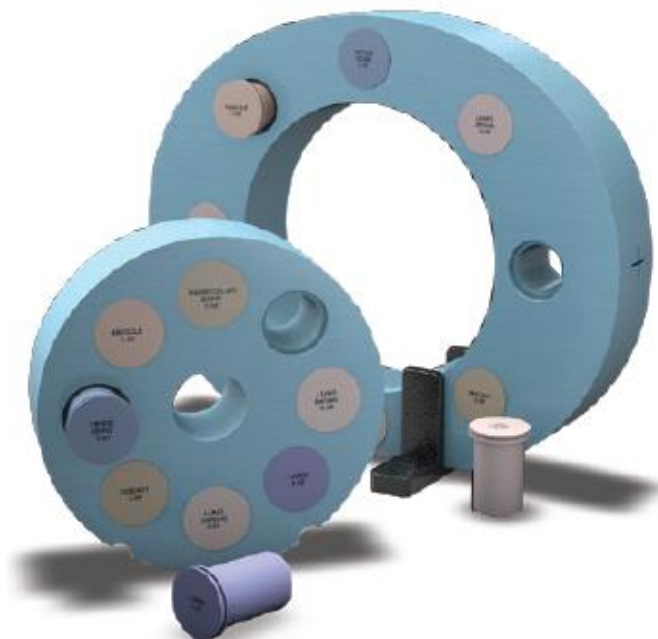
Fantom je napravljen od plastične vode i materijala koji ima gustinu pluća i kosti sa otvorima u koje se mogu stavljati umeci različitih elektronskih gustina. Ti umeci služe za postavljanje jonizacionih komora i omogućavanje merenja doze u tačkama unutar fantoma. Linearni atenuacioni faktori simuliranih tkiva se slažu sa realnim tkivima kod vode i kosti u granicama od  $\pm 1\%$ , a kod pluća u granicama od  $\pm 3\%$  za energije od 50 keV to 25 MeV.

Uz fantom je priložen set od četiri sertifikovana referentna umetka određene elektronske gustine (mišić, kost, pluća i masno tkivo) koji služe za CT kalibraciju, Tabela 7.

Tabela 7. Karakteristike referentnih umetaka koji se nalaze u setu CIRS toraks fantoma 002LFC

materijal	gustina (g/cm <sup>3</sup> )	elektronska gustina (cm <sup>3</sup> × 10 <sup>23</sup> )	relativna elektronska gustina u odnosu na vodu
pluća	0,21	0,69	0,207
kosti	1,60	5,03	1,506
mišići	1,06	3,48	1,042
masno tkivo	0,96	3,17	0,949
plastična voda (telo)	1,04	3,35	1,003

Pored fantoma preporučenog od strane IAEA, prilikom određivanja krive konverzije CT brojeva u RED korišćen je još jedan CIRS fantom, model 062M, koji je predviđen samo za kalibraciju CT-a. Ovaj fantom se sastoji iz dva dela cilindričnog oblika, gde je manji deo prečnika 18 cm i debljine 5 cm i može postaviti u veći šupalj cilindar dimenzija  $(33 \times 27 \times 5)$  cm<sup>3</sup>, Slika 6.



Slika 6. CIRS phantom Model 062M

Težina ovog fantoma od samo 3 kg omogućava lako rukovanje i transport. Fantom je napravljen je od plastične vode i ima 17 otvora u koje se mogu postaviti umetci jedanaest različitih referentnih gustina, čije su vrednosti date u Tabela 8.

Tabela 8. Karakteristike referentnih umetaka koji se nalaze u setu CIRS fantoma 062M

materijal	gustina ( $g/cm^3$ )	elektronska gustina ( $cm^3 \times 10^{23}$ )	relativna elektronska gustina u odnosu na vodu
pluća (udisaj)	0,20	0,634	0,190
kosti (izdisaj)	0,50	1,632	0,489
dojka (50% žlezdano, 50% masno tkivo)	0,99	3,261	0,976
trabekularna kost	1,16	3,730	1,117
jetra	1,07	3,516	1,052
mišićno tkivo	1,06	3,483	1,043
masno tkivo	0,96	3,171	0,949
kortikalna kost manje gustine	1,53	4,862	1,456
kortikalna kost veće gustine	1,82	5,663	1,695
jezgro od titanijuma	4,51	12,475	3,735
voda	1,00	3,340	1,000
plastična voda (telo fantoma)	1,029	3,333	0,998

Jedan od umetaka se može napuniti tečnošću zapremine  $5 \text{ cm}^3$  što omogućava određivanje RED za vodu ili za tečnost sa kontrastom različite koncentracije. Takođe, jedan umetak ima titanijumsko jezgro te može simulirati RED za pacijente koji imaju veštački kuk ili

neki drugi ortopedski dodatak. Veliki broj umetaka pruža mogućnost određivanja preciznije krive konverzije.

Prvi fantom, CIRS toraks, može da služi i za određivanje konverzije krive i za ozračivanje test slučajeva, dok drugi fantom, CIRS 062M služi samo za određivanje konverzije krive.

### 1.2.3. Test slučajevi za klinički “commissioning” test

Test slučajevi za klinički “*commissioning*” test su odabrani tako da prate procedure tokom procesa planiranja tretmana. Dozimetrijski testovi, koji pokrivaju tipične tehnike korišćene tokom tretmana u kliničkoj praksi, treba da se sprovedu za sve algoritme koji se nalaze na raspolaganju i za “*grid size*” koji je u upotrebi u kliničkoj praksi.

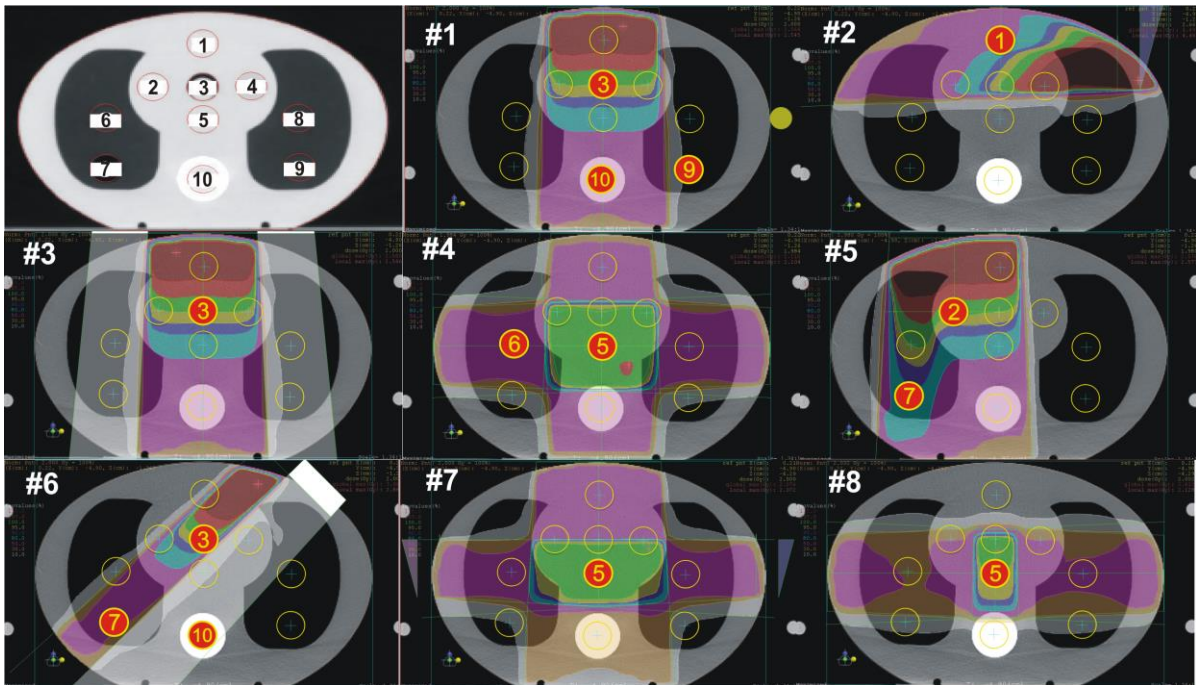
Test slučajevi su koncipirani tako da se prvo rade jednostavniji slučajevi sa jednim poljem, zatim standardne tehnike sa više polja, a na kraju kompleksne tehnike sa više polja. Ove provere su primarno namenjene da potvrde da li se planirane apsolutne doze poklapaju sa onim koje su izmerene. Ovaj postupak se može smatrati **kliničkim “*commissioning*” testom** [6]. Opis test slučajeva, referentne tačke i tačke merenja, kao i dozvoljena odstupanja su dati u Tabeli 9.



Tabela 9. Opis test slučajeva, pregled referentnih tačaka i tačaka merenja i dozvoljena odstupanja [61]

Opis slučaja	broj slučaja	referentna tačka	tačka merenja/ polje	dozvoljeno odstupanje (%)	
<b>Testiranje referentnih uslova na osnovu CT podataka:</b> SSD=100cm, polje (10 x10) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 0° i uglom kolimacije od 0° se koristi za proveru osnovnih podataka snopa.	1	3	3 5 10	2 2 3	
<b>Bočni ulaz polja, manjak rasejanja i tangencijalna polja:</b> Koristi se polje (10 x15) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 90° i uglom kolimacije u zavisnosti od orijentacije klina od 45°, izocentar u centru otvora 1.	2	1	1	3	
<b>Blokiranje uglova polja:</b> SSD=100cm, koristi se polje (14 x14) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 0° i uglom kolimacije od 45° sa standarnim blokom ili MLC-om.	3	3	3	3	
<b>Boks tehnika - četiri polja:</b> Koriste se dva polja (15x10) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 0° i 180° i dva polja (15 x8) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 90° i 270°, sa uglom kolimacije od 0°, izocentar u centru otvora 5.	4	5	5	F1:0°	2
				F1:90°	3
				F1:270°	3
				F1:180°	3
				Σ	3
		6	F1:0°	4	
			F1:90°	3	
			F1:270°	4	
			F1:180°	3	
			Σ	4	
		10	F1:0°	3	
			F1:90°	4	
			F1:270°	3	
			F1:180°	4	
			Σ	4	
<b>Automatsko proširenje i blokiranje polja:</b> Cilindar dužine 8 cm i dijametra 8 cm sa centrom u otvoru 2, treba da se proširi sa automatskom marginom od 1cm u svim smerovima sa raspoloživom opcijom u TPS-u. <i>Gantry</i> uglao je 0°, a ugao kolimacije od 0°. Nakon toga MLC treba konformirati na tako prošireni volumen. Izocentar se nalazi u centru otvora 2	5	2	2 7	3 4	
<b>Ulaz iregularnog polja sa bočne strane i blokiranjem centra polja:</b> Koristi se polje (20 x10) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 45° i uglom kolimacije od 90°. Polje L-oblika se postiže blokiranjem dela osnovnog polja poljem (6 x12) cm <sup>2</sup> uz pomoć bloka ili MLC-a. Izocentar se nalazi u sredini otvora 5.	6	3	3 7 10	3 5 5	
<b>Tri polja sa dva uparena klina i asimetričnom kolimacijom:</b> Koriste se tri polja, prvo polje (4 x4) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 30° i uglom kolimacije od 0°, drugo polje, asimetrično (10 x 6) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 90° i i uglom kolimacije od 90° i fizičkim klinom od 30°, i treće polje, asimetrično (10 x 6) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 270° i i uglom kolimacije od 270° i dinamičkim klinom od 30°. Izocentar se nalazi u centru otvora 5.	7	5	5	F1:0° 2 F2:90° 4 F3:270° 4 Σ 3	
<b>Nekomplanarna polja sa kolimacijom i rotacijom stola:</b> Koriste se tri polja, prvo polje (10 x12) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 0° i uglom kolimacije od 0° i rotacijom stola od 270°, drugo polje (4 x16) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 90° i i uglom kolimacije od 330° i rotacijom stola od 0°, i treće polje (4 x16) cm <sup>2</sup> sa <i>gantry</i> uglom od 270° i i uglom kolimacije od 30° i rotacijom stola od 0°. Izocentar se nalazi u centru otvora 5.	8	5	5	F1:0° 3 F2:90° 3 F3:270° 3 Σ 3	

Mesta za tačke merenja su izabrane tako da se izbegnu mesta sa velikim gradijentom doze i mesta u penumbra oblasti. Na Slici 7. je prikazan položaj tačaka merenja, geometrija snopova i izgled izodozne raspodele za sve test slučajeve. Isti skup test slučajeva se primenjuje u svim bolnicama koje su predmet provere.



Slika 7. Prikazan položaj tačaka merenja u CIRS toraks fantomu, kao i geometrija snopova i izgled izodozne raspodele za sve test slučajeve [62]

Za evaluaciju merenih i izračunatih vrednosti od strane TPS-a koristi se izraz za devijaciju  $\delta$  koji je naveden u TRS-430. Međutim, zbog ograničenog broja otvora u CIRS fantomu u kojima se može meriti, kao i zbog konzistencije prilikom interpretacije rezultata za različite tačke razlika doza se normalizuje na dozu merenu u referentnoj tački za svaki test slučaj. Za određivanje devijacije  $\delta$  se koristi sledeći izraz:

$$\delta(\%) = 100 \times \frac{(D_{calc} - D_{meas})}{D_{meas,ref}}$$

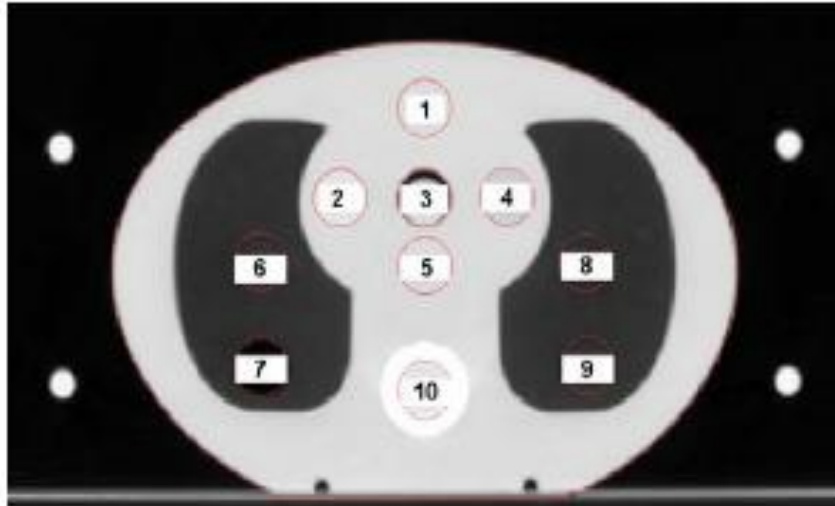
gde je  $D_{meas,ref}$  doza merena u referentnoj tački.

Referentna tačka je tačka za koju se očekuje da će primiti 2 Gy i biće navedena za svaki test slučaj. Za slučaj sa više polja razlika između merene i kalkulisane doze za određeno polje treba da bude normalizovana na dozu merenu u referentnoj tački za to polje. Dozvoljeno odstupanje za test slučajeve je određeno u skladu sa kompleksnošću svakog slučaja.

U auditu su ispitani različiti algoritmi/korekcije za nehomogenosti u sistemima za planiranje. Sve institucije koriste korekcije za nehomogenosti u kliničkoj praksi. Ispitivani algoritmi su podeljeni na tri grupe [61,62]:



gustina ekvivalentna elektronskoj gustini vode, odnosno mišića, u otvoru 3 nalazi se špric sa vodom, u otvoru 4, 5, 6 umetci čija je elektronska gustina ekvivalentna elektronskoj gustini masnog tkiva, vode i pluća, respektivno; otvor 7 je prazan (predstavlja vazduh), dok su u otvorima 8 i 9 umetci čija je elektronska gustina ekvivalentna elektronskoj gustini pluća, odnosno, kosti.



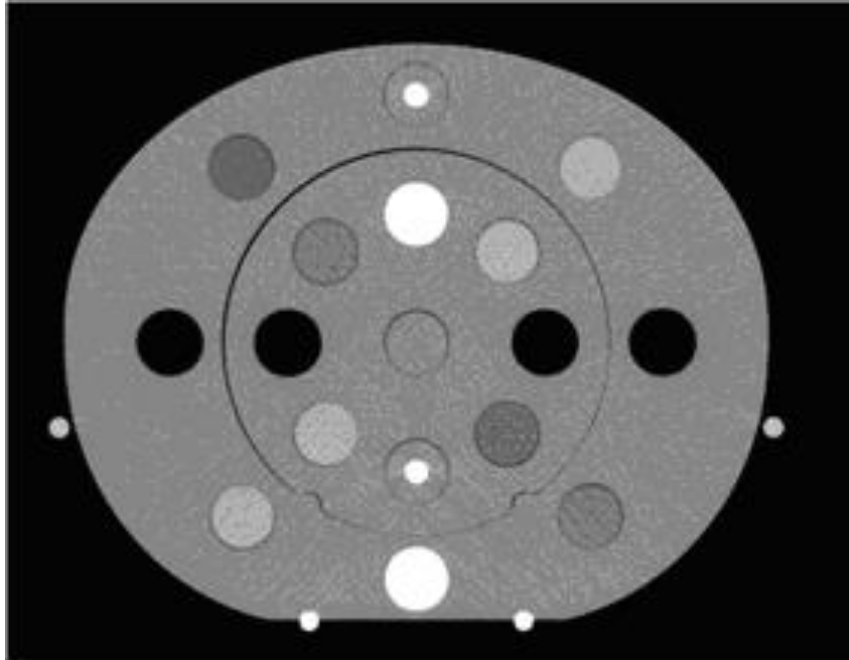
Slika 9. Obeležavanje otvora na CIRS toraks fantomu i preporučeni aranžman referentnih umetaka [5]

Nakon CT skeniranja i dobijanja slike, CT brojevi svake nehomogenosti, vode i vazduha treba da se odrede na CT-u, pre dodeljivanja bilo kakve krive konverzije tim CT brojevima. Te vrednosti treba da se porede sa CT brojevima iz krive konverzije CT brojeva u RED koja se nalazi u TPS-u koji se usrednje unutar regije fiksnog radijusa (dijametar usrednjene regije od interesa treba da bude oko 0,5 radijusa umetka). Isti postupak se ponavlja i prilikom skeniranja CIRS fantoma 062M, Slika 10.



Slika 10. Postavka CIRS fantoma 062M na CT skeneru

U ovom slučaju raspored umetaka može biti proizvoljan, ali se mora voditi računa o tome gde je koji umetak da se ne bi dogodila greška prilikom očitavanja vrednosti CT brojeva, Slika 11.



Slika 11. Prikaz CT preseka CIRS fantoma 062M

Slaganje od 0,02 za RED je prihvatljivo, tj. CT brojevi za izabrani otvor ne bi trebalo da variraju više od  $\pm 20$  HU [2]. Ukoliko je uočeno značajno odstupanje CT brojeva koje ne može da se otkloni ponovnim kalibrisanjem CT skenera onda treba da se ubaci nova kriva konverzije CT brojeva u RED u TPS.

### 1.3. Rezultati i diskusija

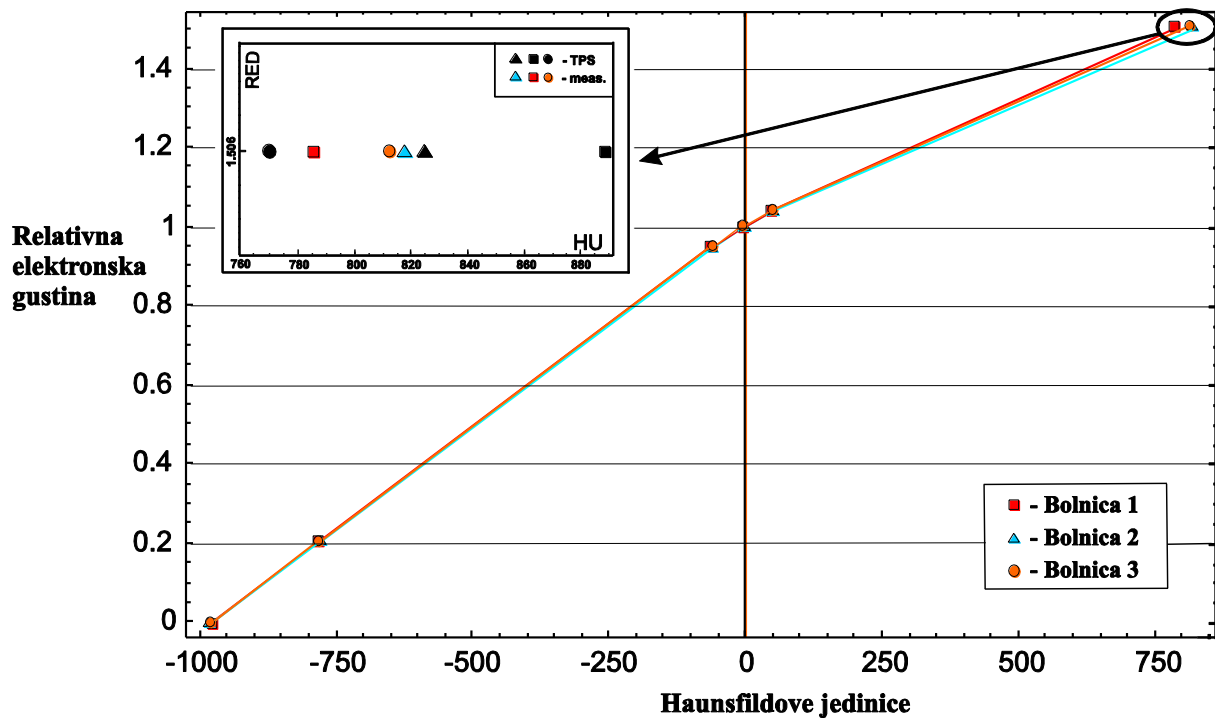
Merenja su vršena na fotonskim energijama 6 MV i 15 MV na tri akceleratora: *Varian Clinac* akceleratoru (*Varian Medical System, Palo Alto*), *Siemens Oncor* akceleratoru (*Siemens Medical Solutions, Erlagen*) i na *Elekta Synergy* akceleratoru (*Elekta Oncology Systems, Crawley*), kao i na fotonskim energijama 4 MV i 18 MV na *Elekta Synergy* akceleratoru (*Elekta Oncology Systems, Crawley*).

U tri seta merenja su korištene jonizacione komore *Farmer* tipa *FC65-G* (*IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany*), a u dva *NE FC2571* (*Nuclear Enterprise Technology, U.K.*). Korišćen je elektrometar *Dose 1* (*IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany*) i elektrometar *NE2670* (*Thermo Scientific, Erlangen, Germany*). Komore su pozicionirane u centar otvora sa umetkom odgovarajuće elektronske gustine. Sve jonizacione komore i elektrometri su kalibrisane u nacionalnim laboratorijama. Sve merene doze su kalkulisane u skladu sa protokolom *IAEA TRS 398* [63].

### 1.3.1. Konverzija HU u RED

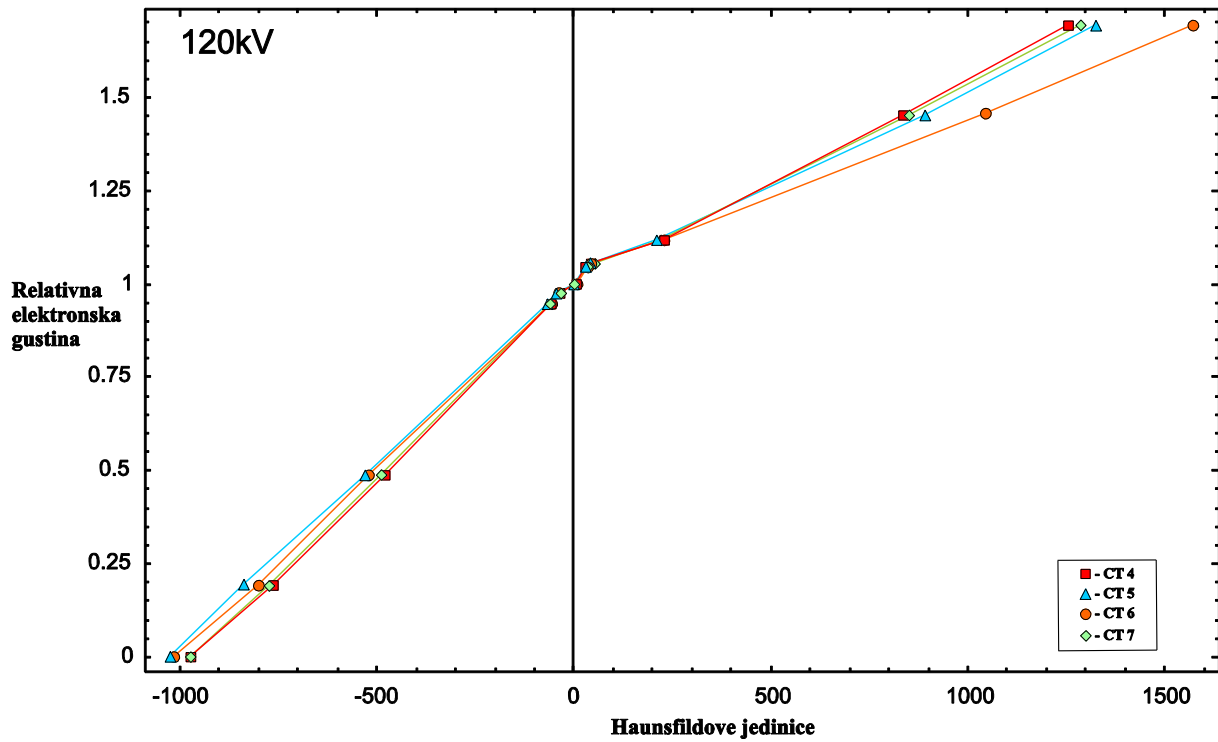
Svi sistemi za planiranje su imali konverzione krive koje su dobijene od proizvođača CT skenera. Ukoliko je uočeno značajno odstupanje CT brojeva koje ne može da se otkloni ponovnim kalibrisanjem CT skenera onda je potrebno da se ubaci nova kriva konverzije CT brojeva u RED u TPS.

Skeniranje CIRS toraks fantoma je rađeno na tri CT skenera, od čega su dva proizvođača *Siemens* model *Somatom 4 Plus*, a jedan proizvođača *General Electric* model *Light speed RT*. Na osnovu merenja dolazimo do zaključka da postoje odstupanja od 6 - 12 % za veće elektronske gustine u dva od tri slučaja, Slika 12. Međutim, procenjeno je da ova razlika u relativnoj elektronskoj gustini utiče na tačnost u kalkulaciji doze manje od 2 % [6,64]. Zbog toga nismo pristupili ponovnom kalibrisanju CT skenera jer je procenjeno da tako visoke vrednosti relativnih elektronskih gustina nemaju velik uticaj u kliničkoj praksi.

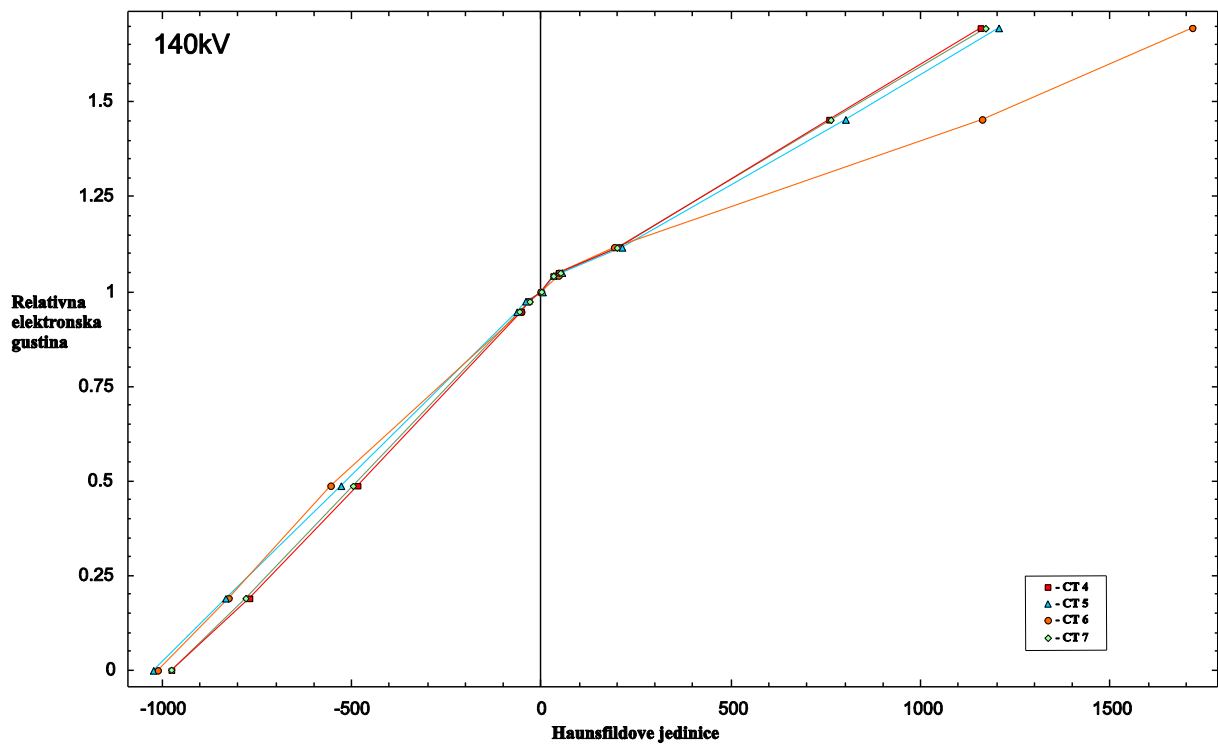


Slika 12. Krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine za sve tri bolnice [62]

Skeniranje CIRS fantoma 062M je rađeno na četiri CT skenera. Dva CT skenera su od proizvođača *Siemens*, modeli *Sensation* i *Definition*, a treći je PET-CT od istog proizvođača, model *Biograph*. Četvrti CT skener je od proizvođača *Toshiba* model *Equilion LB*. Skeniranje je rađeno na 120 kV i 140 kV. Kod ovih merenja u tri slučaja su u pitanju bili novi skeneri ili skeneri koji se nisu koristili za potrebe radioterapije, tako da u TPS-u nisu postojale njihove krive konverzije CT brojeva u RED. Iz tog razloga su u tri slučaja formirane nove krive konverzije CT brojeva u RED. U četvrtom slučaju je postojala kriva konverzije CT brojeva u RED u sistemu za planiranje, ali su razlike za veće relativne elektronske gustine bile do 60 %, te je urađena nova kriva konverzije. Rezultati merenja su prikazani na Slici 12.

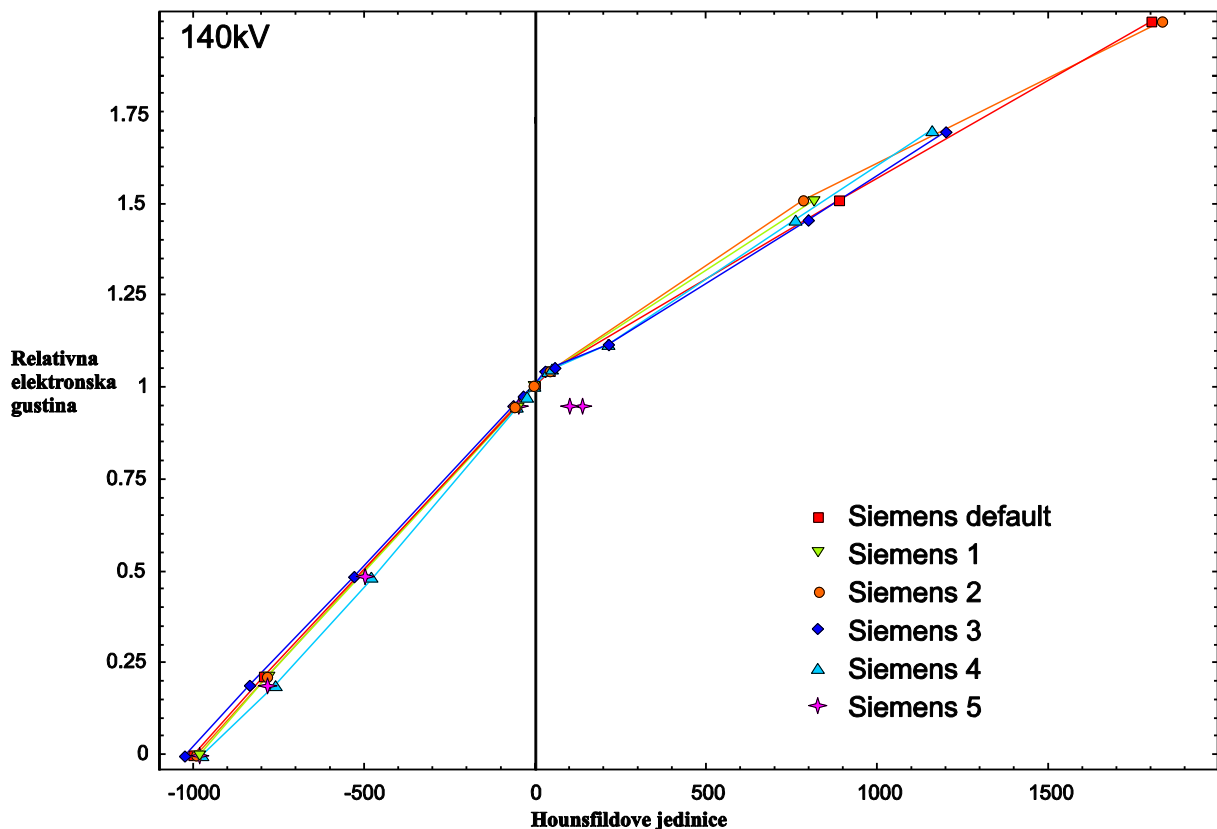


Slika 13. Krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine za sva četiri CT-a za 120kV



Slika 14. Krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine za sva četiri CT-a za 140kV

Sa Slika 13. i 14. se može primetiti da krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine veoma zavise od napona na kojem se radi skeniranje, tj. za različite napone postoje različite krive konverzije. To naročito dolazi do izražaja za veće relativne elektronske gustine. Prilikom merenja posebnu pažnju treba obratiti na tu činjenicu i u skladu sa tim izabrati odgovarajuću krivu konverzije u sistemu za planiranje. Poželjno je imati stroge protokole za korišćeni napon kod određenih regija koje se skeniraju, i u skladu sa tim i odgovarajuće krive konverzije, ili raditi sve na istom naponu i imati samo jednu krivu konverzije. Takođe, primećeno je da su krive konverzije CT brojeva u RED kod skenera istog proizvođača veoma slične i da se malo razlikuju od generičke krive konverzije koja je obezbeđena od strane proizvođača, Slika 15.



Slika 15. Poređenje krivih konverzije CT brojeva u RED za pet skenera istog proizvođača zajedno sa generičkom krivom koju obezbeđuje proizvođač

### 1.3.2. Klinički test slučajevi

Slučajevi su planirani na sistemima za planiranje *CMS XIO* verzije 4.33., 4.40. i 4.50. sa različitim algoritmima (konvolucija, superpozicija) i *Elekta Precise* verzija 2.15. sa Klarkson algoritmom. Razlike između merene i kalkulisane doze za različite tačke merenja i različite test slučajeve su prikazane na Slikama 16. 17. i 18. Prikazani rezultati su grupisani po energijama i primenjenim algoritmima za planiranje (Klarkson, konvolucija i superpozicija). Takođe, prikazano je i dozvoljeno odstupanje (ljubičasta linija) za sve slučajeve, kao i za sve tačke merenja i njihovu sumu. Primećene razlike u rezultatima između ispitivanih centara sa



sličnim algoritmima za kalkulaciju se delimično može pripisati procesu fitovanja snopova i *CMS XIO TPS* ograničenjima pri modelovanju glave različitih akceleratora.

Rezultati za test sa referentnim uslovima (**slučaj 1**) su unutar granica tolerancije za tačku 3 unutar plastične vode, kako za Klarkson algoritam, tako i za algoritme sa i bez lateralnog transporta. Rezultati za tačku 9 za algoritme tipa 1 su u granicama tolerancije, dok su za algoritme tipa 2 pokazali veća odstupanja koja rastu do 5,5 % sa porastom energije. Algoritmi tipa 3 ne pokazuju veća odstupanja zbog toga što računavaju širenje snopa u materijalu ekvivalentnom plućima. Rezultati za tačku 10 koja se nalazi u materijalu ekvivalentnom kosti nisu pokazali veća odstupanja za sva tri tipa algoritma.

Rezultati za test sa tangencijalnim ulazom polja (**slučaj 2**) su bili unutar granica od 3 % za sve energije i za sva tri tipa algoritma. Rezultati za test sa blokiranjem polja (**slučaj 3**) su unutar granica tolerancije za tačku 3 unutar plastične vode za Klarkson algoritam, kao i za algoritme sa i bez lateralnog transporta.

Test sa boks tehnikom (**slučaj 4**) ima tri tačke merenja: jedna je u izocentru u plastičnoj vodi (tačka 5), druga je u materijalu ekvivalentnom plućima na centralnoj osi lateralnih polja (tačka 6), a treća tačka je u materijalu ekvivalentnom kostima na centralnoj osi za vertikalna polja (tačka 10). Kod Klarkson algoritma je primećeno veće odstupanje za tačku 6 koje ide do 12,2 % za višu energiju. Odstupanja izvan granica tolerancije su primećena za tačke 6 (pluća) i 10 (kost) za algoritme tipa 2 za sve energije. Odstupanja do 9% su primećena za niže energije, a do 14,8 % za više energije za merenja u tački 6. Doza u tački 10 je manja za 6 % za niže energije, a 7,2 % za više energije. Za algoritme tipa 3 rezultati u svim tačkama merenja su unutar granica tolerancije.

Najveća odstupanja za algoritam tipa 2 su primećena za test sa blokiranjem polja (**slučaj 5**) u tački 7 koja se nalazi u materijalu ekvivalentnom plućima na dubini od 11 cm unutar tog materijala. Primećena odstupanja za te algoritme iznose do 9 % za niže, a do 15 % za više energije. Za Klarkson algoritam za nižu energiju je izmereno odstupanje 7,4 %, a za više energije je izmereno odstupanje 9,7 %. Rezultati za algoritme tipa 3 su unutar granica tolerancije za sve energije.

Test sa iregularnim poljem L-oblika (**slučaj 6**) ima tri tačke merenja: prva je u izocentru u plastičnoj vodi (tačka 3), druga je u materijalu ekvivalentnom plućima (tačka 7), a treća tačka je u materijalu ekvivalentnom kostima (tačka 10). U ovom slučaju su primećena najveća odstupanja za algoritam tipa 1 i ona su 7,7 % za nižu, a 13,1 % za višu energiju za tačku 7. Takođe, izmerena su odstupanja do 9 % za niže energije, a do 12 % za više energije za merenja u tački 7 za algoritme tipa 2. Rezultati za algoritme tipa 3 u svim tačkama merenja su unutar granica tolerancije.

U testu sa asimetričnim poljima sa klinovima (**slučaj 7**) razlike između izmerenih i kalkuliranih vrednosti su unutar granica tolerancije za sve tačke i za algoritme 2 i 3. Za algoritam tipa 1 su primećena manja odstupanja.

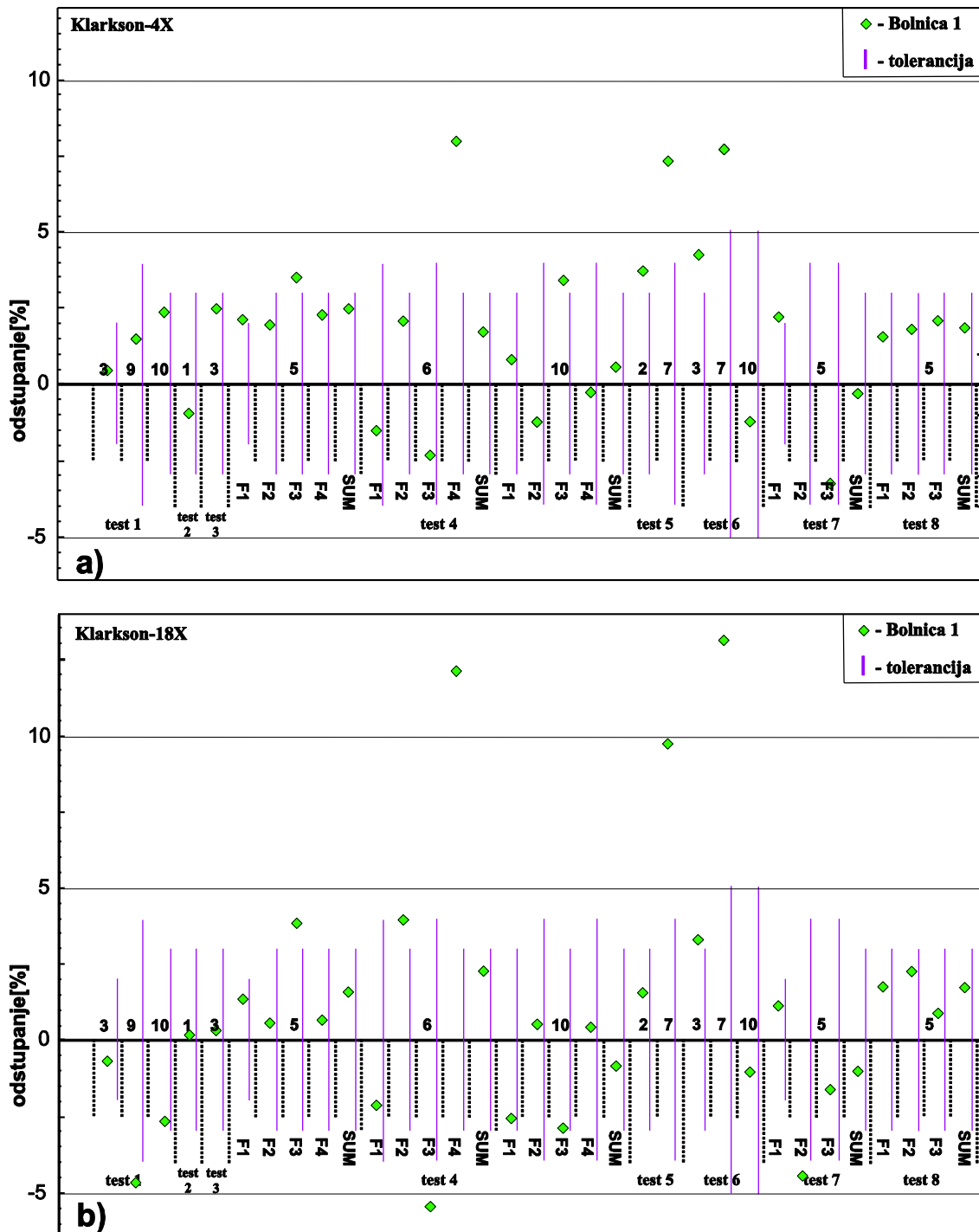
Kod testa sa kolimiranim nekoplanarnim poljima i rotacijom stola (**slučaj 8**) nisu primećena odstupanja van granica tolerancije za sva tri tipa algoritama.

Na osnovu ove analize zaključujemo da broj rezultata van granica tolerancije raste sa energijom zračenja, a opada sa većim stepenom sofisticiranosti algoritma.

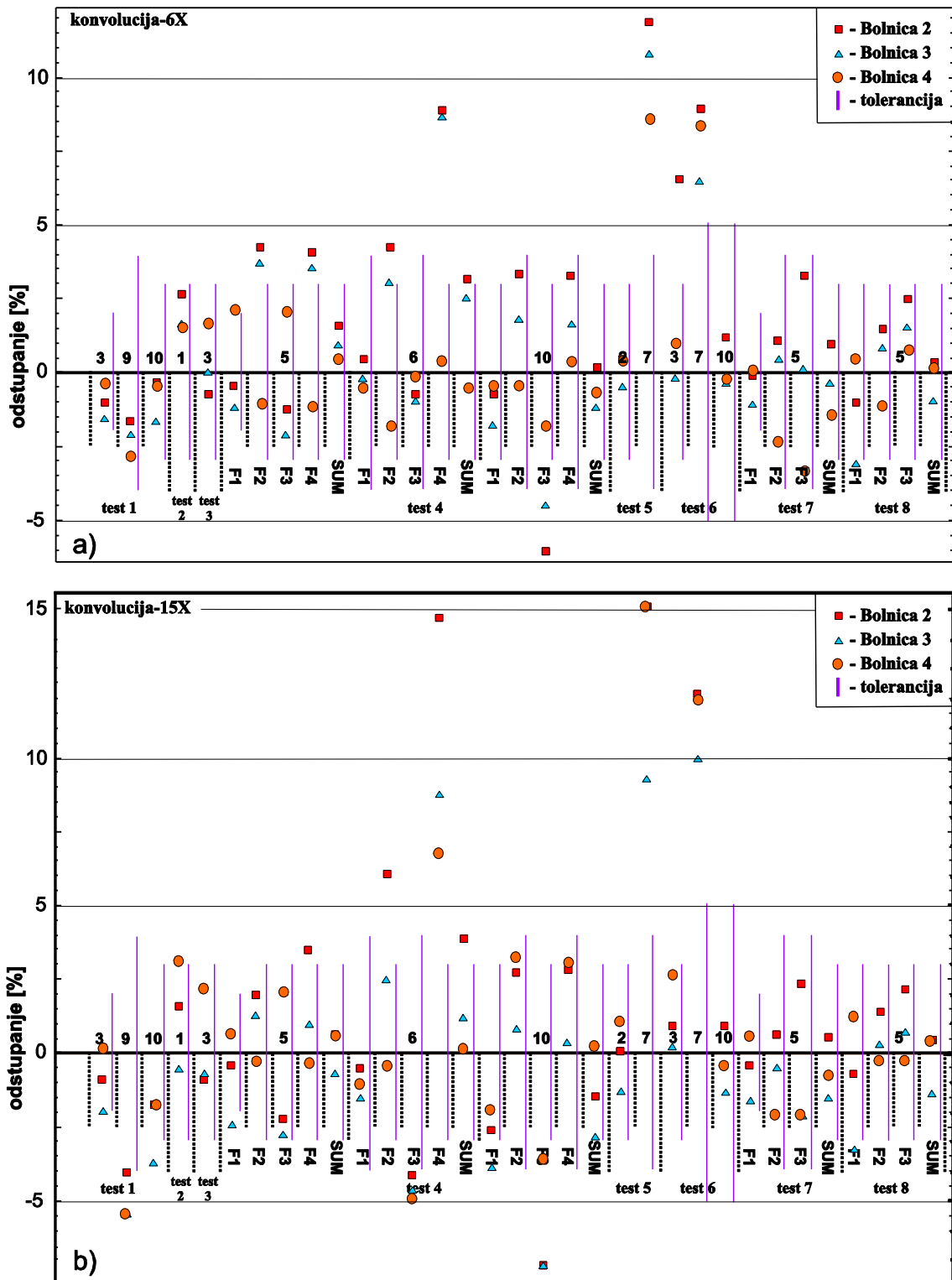
Prilikom merenja jonizacionom komorom u materijalu ekvivalentnom plućima i kosti se pretpostavlja da je doza merena u malim vodenim šupljinama unutar ovih materijala. Kako se ove šupljine ne vide na CT slici pri kalkulaciji doze, izračunate doze u ovim materijalima imaju veću nesigurnost nego one izračunate u plastičnoj vodi. Uticaj tih malih vodenih šupljina je u najgorem slučaju procenjena da poveća kalkuliranu dozu za 2 % u

materijalu ekvivalentnom plućima, a za 0,3 % za materijal ekvivalentan kosti. Pre audita, tri centra su koristila algoritme tipa 2 za kalkulaciju planova za sve lokalizacije tumora. Nakon audita je urađena komparacija planova pacijenata koji su kalkulisani pomoću algoritama tipa 2 i 3 i najveće devijacije su uočene kod planova pacijenata koji tretiraju karcinom pluća sa većim energijama. Primećeno je da kod planova kalkulisanih sa algoritmima tipa 2 za pacijente koji tretiraju tumore pluća sa snopovima viših energija dolazi do pokrivenosti PTV-a sa 95 % dozom za do 18 % više nego pri kalkulaciji sa algoritmima tipa 3. Na taj način se dobija lažna slika o pokrivenosti PTV-a što može voditi do poddoziranosti tumora i pogrešne kliničke slike. Zbog ovoga je nakon audita promenjena klinička praksa u tri ustanove koje su koristile algoritme tipa 2 pa se kalkulacija doze se za sve kliničke slučajeve obavlja pomoću algoritama tipa 3.

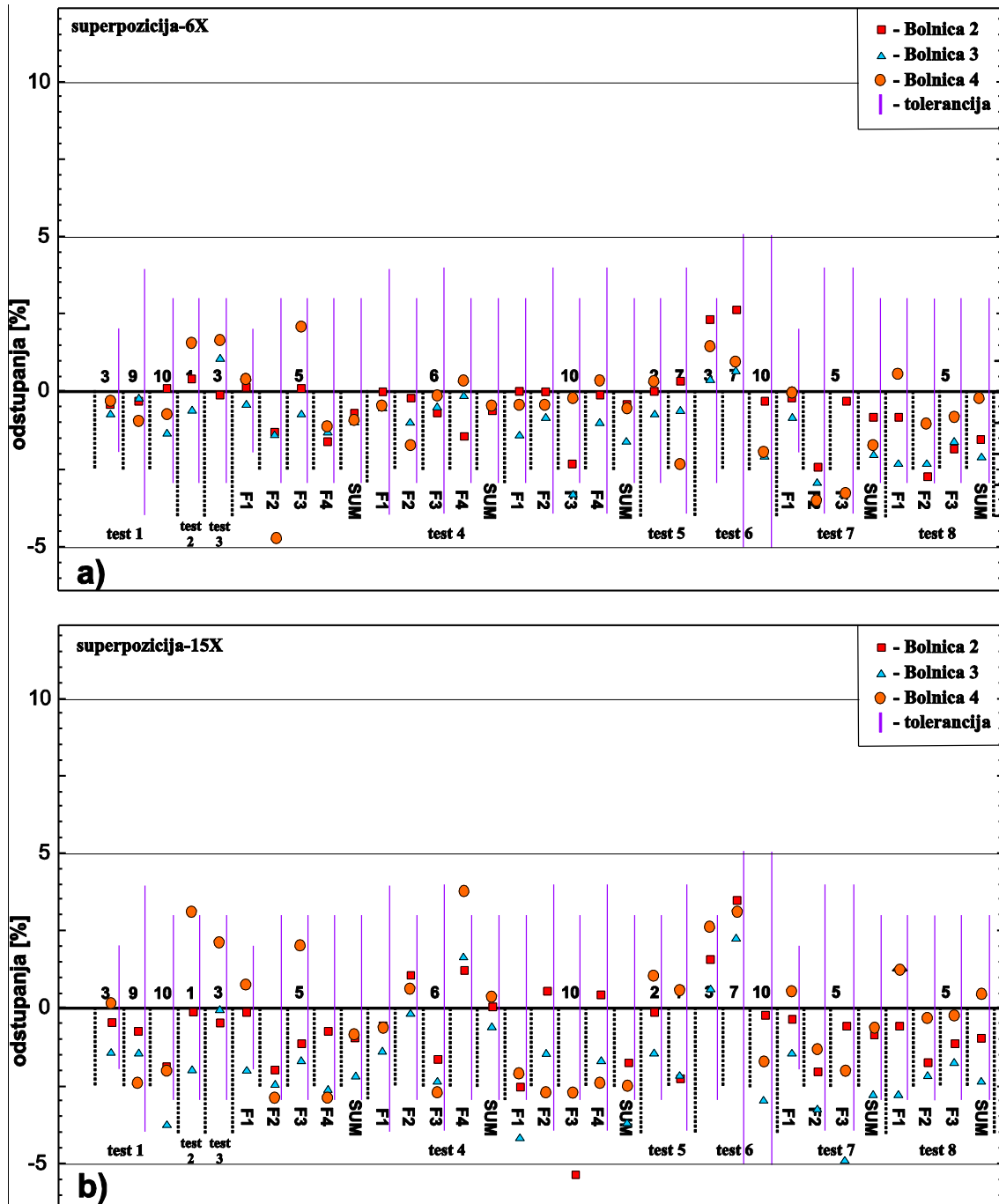
U okviru audita je urađena i verifikacija osnovnih dozimetrijskih podataka koji se nalaze u TPS-u. Nakon provere dozimetrijskih podataka koji se nalaze u TPS-u je ustanovljeno da faktori rasejanja od glave akceleratora (*head scatter factors*) za 15 MV u jednoj bolnici nisu bili tačni, te je urađeno merenje pomoću mini fantoma i novi podaci su ubačeni u TPS. U drugoj bolnici, primećena je i otklonjena greška za vrednost faktora klina za fizički klin od 15<sup>0</sup> polje (15x15) cm<sup>2</sup> za više energije snopa.



Slika 16. Razlike između merene i kalkulisane doze za različite tačke merenja i sve test slučajeve za Klarkson algoritam: a) za fotonsku energiju od 4 MV, b) za fotonsku energiju od 18 MV



Slika 17. Razlike između merene i kalkulisane doze za različite tačke merenja i sve test slučajeve za algoritme bez lateralnog transporta: a) za fotonsku energiju od 6 MV, b) za fotonsku energiju od 15 MV [62]



Slika 18. Razlike između merene i kalkulisane doze za različite tačke merenja i sve test slučajeve za algoritme sa lateralnim transportom: a) za fotonsku energiju od 6 MV, b) za fotonsku energiju od 15 MV [62]

### 1.3.3. Diskusija

Podешavanje krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine uz pomoć CIRS toraks fantoma bi bilo potrebno u dve od tri institucije u oblasti većih elektronskih gustina prema kriterijumu iz TRS-430. Nađena su odstupanja od 6 - 12 % u oblasti većih elektronskih gustina, ali je procenjeno da greška pri kalkulaciji doze manja od 2 % za energiju

snopa od 6 MV kada prolazi kroz materijal debeo 5 cm sa RED od 1,5 [6,64]. Prema tome, nisu izvršena nikakva podešavanja konverzije krive. Prilikom podešavanja krive konverzije CT brojeva u RED uz pomoć CIRS fantoma 062M ustanovljeno je da je na tri CT skenera potrebno određivanje krive konverzije CT brojeva u RED pošto su dva skenera nova, a jedan nije korišćen za potrebe radioterapije. Kod četvrtog CT skenera je postojala kriva konverzije CT brojeva u RED u sistemu za planiranje, ali su razlike za veće relativne elektronske gustine bile do 60 % te je urađena nova kriva konverzije. Takođe, ustanovljeno se da su krive konverzije kod CT skenera istog proizvođača veoma slične, sa razlikom do 3 %, i da se vrlo malo razlikuju od generičke krive koja je predefinisana od strane proizvođača.

Iako testiranje algoritma nije bio predmet ovog audita, može se izvesti nekoliko opštih zaključaka. Primećeno je sistematsko precenjivanje doze čak do 15 % kod algoritama tipa 1 i 2 u svim tačkama merenja koje se nalaze u materijalu ekvivalentnom plućima. Takođe, primećeno je da je veličina odstupanja povezana sa energijom zračenja, tj. veća odstupanja su primećena za veće energije [65]. Kod algoritama tipa 1 odstupanja su manja po apsolutnim vrednostima od odstupanja kod algoritama tipa 2, ali se pojavljuju kod većeg broja tačaka nego kod algoritma tipa 2. Kod merenja u materijalu ekvivalentnom kosti je primećeno sistematsko potcenjivanje doze za do 7 % za 6 i 15 MV za sva tri tipa algoritama [66]. U opštem slučaju može se zaključiti da algoritmi tipa 1 i 2 nisu pogodni za kalkulaciju doze u materijalima manjih relativnih elektronskih gustina, dok su algoritmi tipa 3 pokazali dobre rezultate za sve test slučajeve.

Zbog primećene razlike u kalkulaciji između algoritama tipa 2 i 3 kod slučajeva prolaska snopova kroz tkiva manje gustine je urađena kalkulacija pomoću oba tipa algoritma za pacijente koji tretiraju karcinom pluća, a zatim je urađena komparacija ta dva plana. Ukupno vreme trajanja tretmana kada se doza kalkuliše pomoću algoritama tipa 3 je 5-7 % duže nego kada se kalkuliše pomoću algoritama tipa 2, a pokrivenost PTV-a, u smislu 95 % izodoze je bolja (do 18 %). To znači da je pri kalkulaciji doze pomoću jednostavnijih algoritama precenjena isporučena doza što je u realnosti rezultovalo manjom pokrivenošću PTV-a. Ova pojava je izražena kod nižih energija, a još u većoj meri kod viših energija.

Razlike između doza kalkuliranih pomoću ova dva tipa algoritma kod pacijenata koji tretiraju karcinom pluća potiče na prvom mestu od uticaja lateralnog elektronskog transporta u plućima koji kod algoritama tipa 2 nije adekvatno uzet u obzir. Tvrdnja da jednostavniji algoritmi mogu da precene dozu u slučajevima zračenja u tkivima manje gustine i time daju klinički lažnu sliku je bila predmet mnogih radova [67-70]. Na osnovu rezultata audita i preporuka iz literature [18], preporučene energije za zračenje tumora pluća su prešle sa viših na niže energije za većinu slučajeva zračenja toraksa u bolnicama koje su učestvovala u auditu. U nekim slučajevima se koristi kombinacija snopova više i niže energije zbog bolje izodozne raspodele. Prelazak na sofisticiranije algoritme omogućava bolje poklapanje izračunate i isporučene doze, što otvara mogućnosti za uspostavljanje bolje veze doza - volumen za tumore i normalna tkiva i obezbeđuje bolju kontrolu bolesti [71].

Opseg grešaka koje su primećene u različitim bolnicama koje obavljaju 3D konformalnu terapiju oslikava dozimetrijsku tačnost čitavog procesa planiranja terapije, od CT skeniranja do isporuke doze [61]. Razlike između merenih i kalkuliranih vrednosti mogu poticati od velikog broja faktora. Ovi faktori prikazuju uticaj: 1. ulaznih podataka koji se unese u TPS, 2. modelovanja snopa, 3. izbora algoritma za kalkulaciju i 4. postavke pri merenju. Tačnost algoritma za kalkulaciju doze je jedan od glavnih faktora koji utiču na tačnost isporučene doze pacijentu, te je veoma značajno obaviti određene testove kako bi se bolje razumela njegova ograničenja. Test slučajevi koji se nalaze u okviru ovog audita su

veoma korisni za dozimetrijsku verifikaciju procesa planiranja, iako se mora uzeti u obzir da broj i vrsta testova koji se mogu sprovesti u tu svrhu veoma zavise od lokalne prakse određene ustanove. Obim utvrđenih devijacija se može koristiti od strane korisnika različitih sistema za planiranje kao relativna provera njihovih sistema, iako se moraju uzeti u obzir mnogi faktori koji mogu uticati na rezultate: nedovoljno precizno ubačeni podaci, različiti "dose calculation grid" kao i izbor fantoma koji se koristi.

Dozimetrija pomoću jonizacionih komora sa ograničenim brojem tačaka ima određena ograničenja zato što rezultati zavise od izbora tačaka merenja. Međutim, to se ipak smatra dovoljnim za sveukupnu ocenu kvaliteta pri proveri kalkulacije doze i pri ispitivanju ograničenja sistema za planiranje [6,72]. Neke slučajeve kao što je širenje snopa u oblasti penumbre u materijalu manje gustine sa snopom više energije (test 1, tačka 9) bi verovatno bilo bolje ispitano pomoću film dozimetrije, ali to nije predmet ovog rada [61].

Jedna od najvećih prednosti ovog audita je što se može sprovesti relativno brzo i na taj način se omogućava da se u bolnicama sa velikim brojem pacijenata, a malim brojem osoblja uradi nezavisna verifikacija sistema za planiranje.

#### 1.4. Zaključak

Može se zaključiti da u čitavom procesu radioterapije ključnu komponentu ima proces planiranja radioterapije. Nepostojanje odgovarajućih procedura za QA TPS-a je u prošlosti rezultovalo veoma ozbiljnim incidentima. Greške koje se javljaju kod sistema za planiranje terapije su sistematske i obuhvataju sve pacijente koji prolaze kroz sistem te je verifikacija sistema za planiranje terapije jedna od najznačajnijih procedura u osiguravanju kvaliteta radioterapijskog procesa. Za države članice, IAEA je pokrenula dozimetrijski audit sa ciljem optimalnog korišćenja TPS-a i bezbedne radioterapije. Ovaj dozimetrijski audit je urađen na osnovu IAEA TECDOC-1583, a u skladu sa IAEA TRS-430. U dozimetrijskom auditu koji je izvršen u većim radioterapijskim centrima u Srbiji se simulira kompletan lanac kroz koji pacijent prolazi u radioterapiji i na taj način se vrši kompletna provera tretmana pacijenta, od CT skeniranja do isporuke doze pacijentu. Audit je moguće izvesti brzo, u roku od dva dana, i omogućava da se od strane nezavisne osobe izvrši uvid u kvalitet rada koji korisnik obavlja. Takođe, dobijeni rezultati ukazuju na nedostatke algoritama za kalkulaciju tipa 1 i 2, nameće se zaključak da je poželjno preći na kalkulaciju sa naprednijim algoritmima, tj. algoritmima tipa 3 [62,73]. Takođe, nakon izvršenog audita je donesena odluka da se pacijenti koji zrače tumor pluća zrače sa snopovima nižih energijama, ako je to moguće zbog toga što je kalkulacija doze od strane sistema za planiranje tačnija za niže energije. Na kraju može se izvesti i zaključak da ovaj audit ima za svrhu i to da korisnici u većoj meri ocene mogućnosti njihovih sistema, ali i da razumeju njihova ograničenja.





## 2. Klinička implementacija *in vivo* dozimetrije

### 2.1. *In vivo* dozimetrija kao deo QA programa u radioterapiji

*In vivo* dozimetrija predstavlja merenje doze direktno na pacijentu u toku radioterapijskog tretmana. Ovom vrstom dozimetrije se obezbeđuje potvrda da će tretman biti sproveden onako kako je prepisan. Naime, merenjem doze na površini pacijenta se omogućava indirektno poređenje prepisane i isporučene doze za određeno polje pri tretmanu, i ova vrsta provere se koristi se kao značajan deo QA programa u radioterapiji. Na taj način se obezbeđuje da ne dođe do većih grešaka koje su promakle inicijalnoj proveru pacijentovih podataka pri preskripciji, pozicioniranju ili kalkulaciji doze [9-12]. Takođe, *in vivo* dozimetrija je veoma korisna i kod naprednijih tehnika zračenja, kao što je konformalna terapija, gde je potrebno obezbediti veću preciznost zbog eskalacije doza kojima se zrači [9, 75-77]. *AAPM Report No. 46* preporučuje da svaka klinika „treba da ima TLD ili druge *in vivo* sisteme“ [74]. Takođe, *IAEA* je u svom izveštaju zaključila da bi postojanje *in vivo* dozimetrije sprečilo prezračivanje 28 pacijenata u Panami [8]. Dakle, uz pomoć dobro postavljenog *in vivo* dozimetrijskog sistema većina potencijalnih grešaka bi trebalo da bude primećena bez značajnog povećanja vremena tretmana. Čak i u slučaju da nisu otkrivene nikakve greške, *in vivo* dozimetrija obezbeđuje potvrdu da je isporučena doza unutar propisanih tolerancija.

#### 2.1.1. Definisane nivoa tolerancije i nivoa akcije pri *in vivo* dozimetriji

Pravilno definisanje nivoa tolerancije i nivoa akcije je veoma značajno zato što se time određuje broj evidentiranih potencijalnih „grešaka“ tj. time se određuje obim posla koji se pojavljuje pri merenju. Ukoliko se opsezi nivoa tolerancije i akcije postavljaju preširoko, može se desiti da neke greške u tretmanu prođu neopaženo. Sa druge strane ako su ti opsezi preuski, to može da vodi velikom povećanju broja drugih merenja, zastoja u radu zbog otkrivanja potencijalne greške, pa čak i do previđanja greške zbog povećanog obima posla. Veličina opsega, kao i značenje pojmova „nivo tolerancije“ i „nivo akcije“ zavise od pristupa svake ustanove u pogledu ovog tipa dozimetrije. U nekim ustanovama gde se *in vivo* dozimetrija koristi rutinski za sve pacijente postavljaju se dva nivoa, prvi, nivo tolerancije, i drugi, nivo akcije. Ako je rezultat merenja iznad nivoa tolerancije, ali još uvek unutar nivoa akcije, to se smatra upozorenjem, ali se ne preduzimaju posebni postupci nego se prate dalja merenja sa povećanom pažnjom. U ustanovama gde se *in vivo* dozimetrija koristi za proveru određenih tretmana, nivoi tolerancije i akcije se menjaju u zavisnosti od vrste tretmana. Ako se radi o tretmanima sa visokim dozama i visokom preciznošću, nivoi tolerancije/akcije se postavljaju niže, a ako se radi o palijativnim slučajevima nivoi tolerancije/akcije se postavljaju više.

Prilikom određivanja ovih nivoa se mora voditi računa o velikom broju faktora, pre svega se mora proceniti nesigurnost samog merenja pomoću diode. Procenjena teorijska nesigurnost pri merenju ulazne doze pomoću diode kada se uzme u obzir nesigurnost pri određivanju kalibracionih i korekcionih faktora i pozicioniranja same diode je 1,6 % [78]. Međutim, ovako malu nesigurnost je teško postići u praksi u manjim ustanovama sa ograničenim brojem fizičara. Zbog toga se u praksi postavljaju veći nivoi tolerancije/akcije. Takođe, prilikom definisanja nivoa tolerancije/akcije se mora voditi i o sledećim izvorima nesigurnosti:

- moguće pokretanje pacijenata u toku zračenja, kao i fiziološko pokretanje zbog disanja; nemogućnost dobrog pričvršćivanja diode zbog prisustva dlaka.
- prisustvo sredstava za imobilizaciju pacijenta (maske, držači...) [79]. U ovom slučaju se prilikom merenja mora uzeti u obzir pravi SSD koji je u nekim situacijama veoma teško odrediti. Takođe, pri postavljanju diode na imobilizacijsku masku dolazi do povećanja nesigurnosti zbog gubitka „backscatter“ zračenja koji nije uračunat od strane TPS-a.
- korišćenje asimetričnih polja, npr. tangencijalna polja pri zračenju dojke,
- moguće fluktuacije „output“-a akceleratora.

Izmereni rezultati pri merenju ulazne doze se porede sa očekivanim vrednostima, kalkuliranim pomoću sistema za planiranje ili ručno. Prilikom određivanja nivoa tolerancije/akcije se mora uzeti u obzir i nesigurnost pri određivanju očekivane vrednosti (vrednosti koja se očitava na TPS-u). Veličina nesigurnosti zavisi od sledećih parametara:

- algoritama koji se koriste pri kalkulaciji,
- metoda koji se koristi za kalkulaciju broja monitorskih jedinica,
- načina na koji se nehomogenosti uzimaju u obzir,
- načina na koji je određen  $D_{max}$ .

U većini radioterapijskih centara koji koriste *in vivo* dozimetriju za merenje ulazne doze nivo tolerancije i nivo akcije se poklapa i određen je na  $\pm 5\%$ . U nekim centrima se postavljaju jedan nivo tolerancije i dva nivoa akcije, gde se nivo tolerancije i prvi nivo akcije poklapaju i iznose  $\pm 5\%$  za većinu tipova tretmana. Odstupanje veće od te vrednosti, a manje od drugog nivoa akcije koji je postavljen na  $\pm 10\%$ , deluje kao upozorenje i rezultuje povećanjem pažnje i praćenjem šta će se dalje dešavati. Odstupanje izmerene vrednosti veće od  $\pm 10\%$  rezultuje trenutnom akcijom.

Kada se postavje nivoi tolerancije/akcije treba pratiti da li su ti nivoi adekvatni u kliničkoj praksi. Dobar pokazatelj toga je broj drugih merenja, tj. broj ponovljenih merenja. Ukoliko je broj drugih merenja previše mali (2-3 %), to može da ukazuje da je nivo akcije prevelik. Ako je broj ponovljenih merenja prevelik (15-20 %), to može ukazivati da je postavljeni nivo akcije suviše mali. Velik broj drugih merenja može izazvati nepoverenje u opravdanost korišćenja *in vivo* dozimetrije kod medicinskog osoblja. Takođe, veoma je značajno konstantno praćenje rezultata *in vivo* dozimetrije u cilju otkrivanja potencijalnih sistematskih grešaka, ali i podešavanja nivoa tolerancije/akcije kroz vreme u zavisnosti od primenjene tehnike i osposobljenosti osoblja koje sprovodi merenja. Na početku korišćenja ove vrste dozimetrije se preporučuju nešto veći nivoi tolerancije/akcije koji će se vremenom smanjivati.

### 2.1.2. Greške koje se mogu otkriti pomoću *in vivo* dozimetrije

Da bi se *in vivo* dozimetrija mogla pouzdano koristiti za obezbeđivanje kontrole kvaliteta mora se obezbediti pravilno funkcionisanje svih faza procesa kontrole kvaliteta. Postojanje greške u nekoj fazi procesa kontrole kvaliteta može voditi do gubitka poverenja u *in vivo* dozimetriju ili u ispravnost dobijenog tretmana. Postojanje greške u procesu kontrole kvaliteta može biti na nivou departmana ili na individualnom nivou.

Greška koja se javlja na nivou departmana je sistematska greška tj. utiče na sve pacijente i najčešće se javlja kod određivanja kalibracionih i korekcionih faktora dioda. Takođe, sistematska greška može da se javi zbog pogrešne kalkulacije ulazne doze, ručno ili pomoću TPS-a. Potencijalno postojanje ovakvih sistematskih grešaka može značajno povećati obim posla što može voditi maskiranju pravih grešaka.

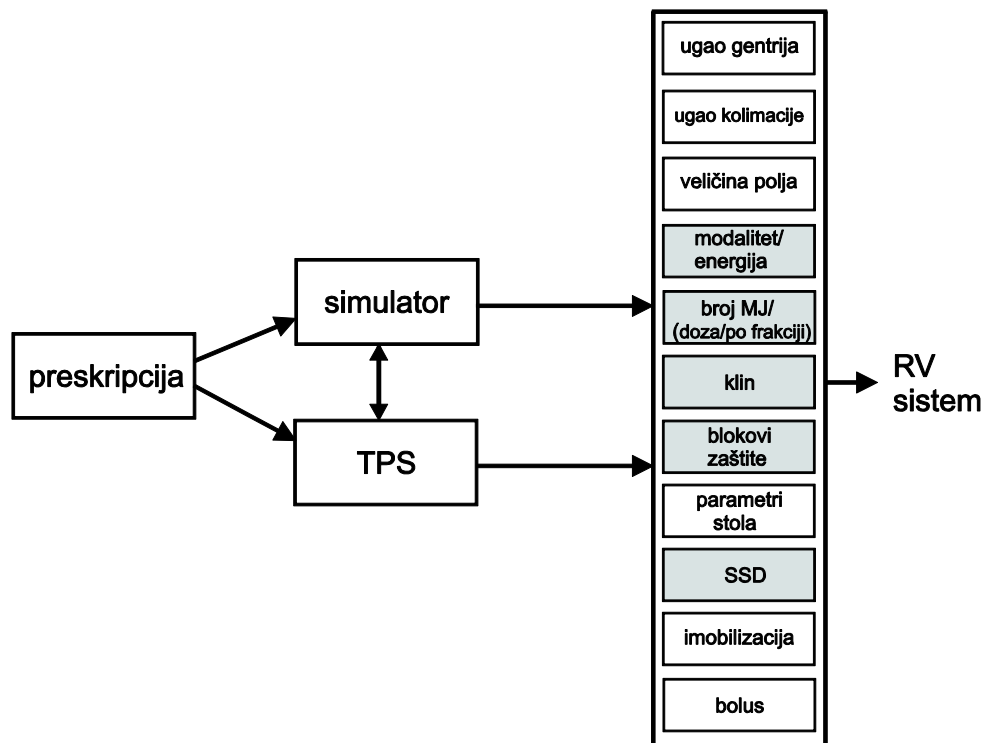
Greške koja se javljaju na individualnom nivou u procesu kontrole kvaliteta mogu biti neke od sledećih: pogrešna kalkulacija očekivanog signala diode, pogrešno očitavanje SSD-a, netačno očitavanje ili zapisivanje izmerenog signala diode, loše postavljanje diode (netačno postavljanje, postavljanje blizu zaštite) ili loše fiksiranje diode.

Dakle, tek kada se obezbedi pouzdano funkcionisanje procesa kontrole kvaliteta može se pristupiti merenjima i postupku otkrivanja potencijalnih grešaka u tretmanu.

Da bi se ubrzalo otkrivanje i analiza potencijalnih grešaka u tretmanu, najbolje je greške podeliti u tri kategorije:

- greške koje nastaju zbog ljudskog faktora,
- greške koje su prouzrokovane kvarom ili lošim funkcionisanjem opreme i,
- greške koje potiču od razlike u položaju pacijenta između planiranja i isporuke tretmana.

Greške koje nastaju zbog ljudskog faktora su vezane za generisanje i transfer podataka koji se odnose na tretman pacijenta. Na Slici 19. je dat šematski prikaz radioterapijskog procesa.



Slika 19. Šematski prikaz radioterapijskog procesa [10]

Nakon određivanja da li je pacijent za konvencionalnu (obrada na simulatoru) ili konformalnu (skeniranje na CT-u) terapiju, vrši se kalkulacija doze, ručno ili pomoću TPS-a. Kalkulacija doze kod obrade na simulatoru je uglavnom manuelna, pomoću tablica, ili, kod

manjeg broja slučajeva, pomoću TPS-a. Kod konformalne terapije, pacijent se prvo skenira na CT-u, a zatim se vrši kalkulacija doze pomoću TPS-a. Pomoću strelica je prikazan smer mogućeg transfera podataka u radioterapijskom procesu, od preskripcije do isporuke tretmanske doze. Transfer pogrešnih podataka iz polja „preskripcija“ na TPS se može otkriti pomoću *in vivo* dozimetrije jedino ako se ulazna doza kalkuliše nezavisno, manuelno ili pomoću nekog programa.

Osenčena polja na Slici 19. predstavljaju parametre kod kojih se greška može otkriti merenjem ulazne doze pomoću *in vivo* dozimetrije, sa ili bez korišćenja TPS-a za kalkulaciju ulazne doze.

Greške mogu biti prouzrokovane kvarom ili lošim funkcionisanjem opreme koja se koristi pri obradi, planiranju ili zračenju pacijenta i mogu poticati od simulatora, TPS-a, RV sistema ili akceleratora. Kvar ili loše funkcionisanje simulatora se najverovatnije neće moći detektovati pomoću *in vivo* dozimetrije. Kod sistema za planiranje terapije se loše funkcionisanje javlja najčešće nakon instaliranja novog ili *upgrade*-a starog softvera, a ovakve greške se mogu otkriti pomoću *in vivo* dozimetrije ako postoji nezavistan sistem za proveru kalkulisanja doze [80,81]. Loše funkcionisanje RV sistema može biti potencijalno veoma opasno, naročito ako se koristi i za nameštanje pacijenta na parametre za zračenje (uključujući i parametre stola), ali se takve greške mogu otkriti pomoću *in vivo* dozimetrije. Kvarovi i loše funkcionisanje akceleratora se može otkriti ovom vrstom dozimetrije, naročito ako se ispoljavaju varijacijama u *output*-u snopa.

Greške koji nastaju zbog razlike u položaju pacijenta između planiranja i isporuke tretmana mogu poticati od slučajnih ljudskih grešaka ili sistematskih grešaka koje potiču od aparata, npr. loše „nulovanje“ stola simulatora. Greške ovog tipa mogu poticati i od pomeranja pacijenta ili promene debljine pacijenta zbog mršavljenja ili oticanja. Merenjem ulazne doze pomoću *in vivo* dozimetrije se mogu otkriti greške koje potiču od loše postavke pacijenta, kao i greške koje potiču od promene debljine pacijenta (preko SSD-a). Promena debljine pacijenta se može otkriti i merenjem izlazne doze, ali to nije predviđeno da se radi u ovom radu.

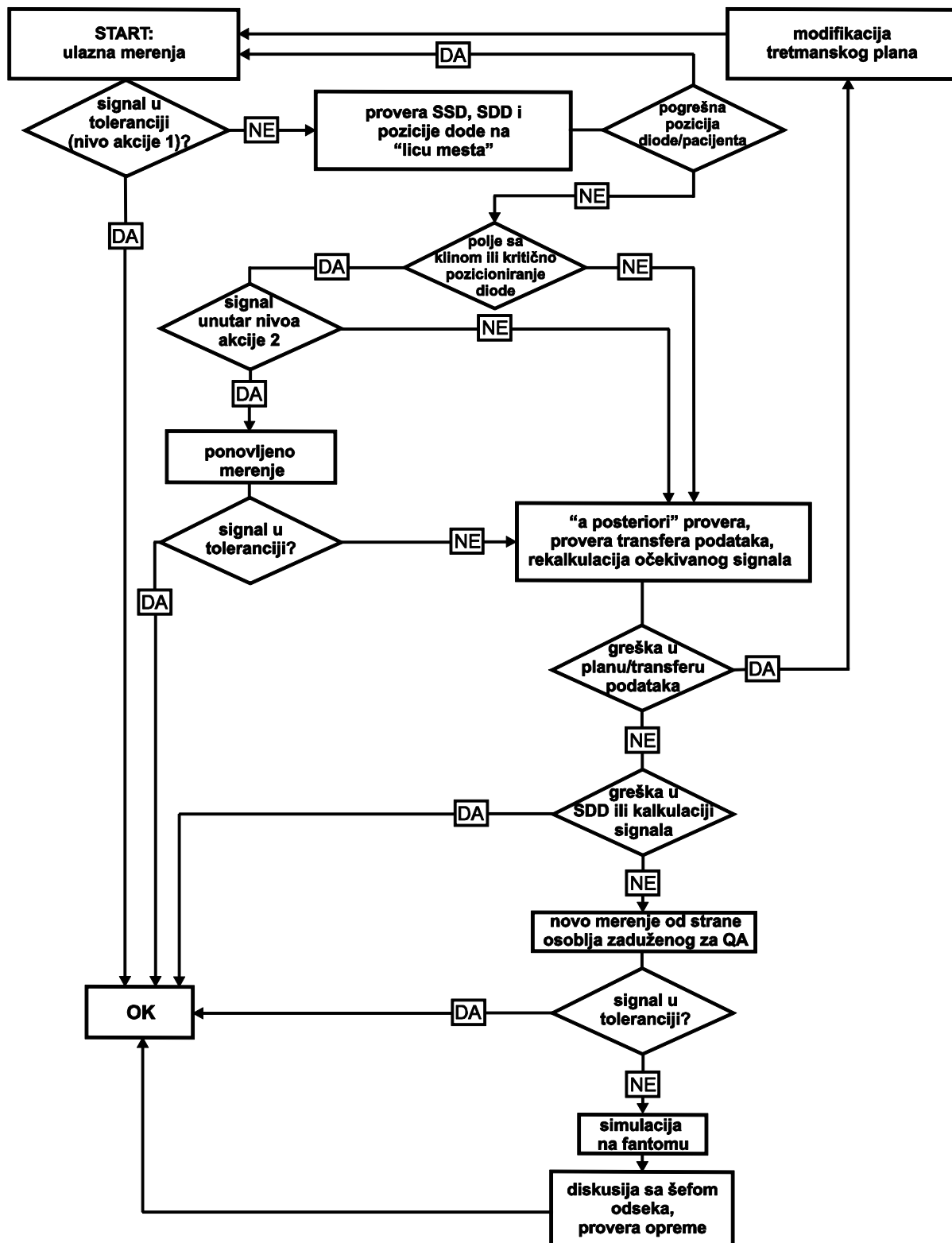
### 2.1.3. Evaluacija rezultata dobijenih *in vivo* dozimetrijom

Ukoliko se rezultat dobijen *in vivo* dozimetrijom nalazi izvan nivoa tolerancije/akcije treba pokrenuti lanac provere sa ciljem otkrivanja problema. U takvim slučajevima se postupa u skladu sa dijagramom datim na Slici 20.

Ako se nakon prvog merenja pojavi signal van tolerancije, prvo se „na licu mesta“ proverava položaj pacijenta i parametri tretmana. Najčešće greške se javljaju usled razlika u SSD-u i pogrešnom pozicioniranju diode i to se proverava odmah od strane osoblja koje vrši merenja. Procena položaja diode pri *in vivo* dozimetriji se veoma efikasno može proveriti i pomoću portal imidžinga [79,81].

„A posteriori“ provera se sprovodi ako se pri proveru SSD-a i položaja diode ne uoči razlog odstupanja rezultata. Ova provera uključuje proveru transfera podataka, proveru poklapanja podataka sa simulatora/TPS-a sa podacima na akceleratoru, provera isporučenog i izračunatog broja MJ, provera kalkulacije i ispravnosti korišćenih korekcionih faktora. Ukoliko se i dalje ne uoči poreklo greške, merenje treba da bude ponovljeno od strane

osoblja zaduženog za QA. Ako se greška i dalje pojavljuje treba pristupiti simulaciji na fantomu sa jonizacionom komorom i diodom u istim kliničkim uslovima (SSD, veličina polja, rotacija *gantry*-ja i kolimatora, blokovi, klinovi...). Simulacija na fantomu je posebno značajna prilikom prvih faza implementacije *in vivo* dozimetrije, kada još uvek nisu uspostavljene procedure za sve kliničke situacije. Ako se doza izmerena pomoću jonizacione komore ne slaže sa izračunatom dozom tada je moguće da postoji greška u kalkulaciji doze. Ukoliko se doza izmerena pomoću jonizacione komore slaže sa izračunatom dozom, ali se ne slaže sa dozom izmerenom pomoću diode, tada je moguće da postoji greška u određivanju kalibracionog ili korekcionih faktora. Ako se nakon svega ne otkrije poreklo greške, tretman se prekida i pristupa se diskusiji i analizi problema i proveru opreme.



Slika 20. Prikaz dijagrama akcije ukoliko se rezultat dobijen *in vivo* dozimetrijom nalazi izvan nivoa tolerancije/akcije (napravljen na osnovu iskustava iz *Leuven-a*). Nivo tolerancije i prvi nivo akcije u ovom dijagramu se poklapaju [10]

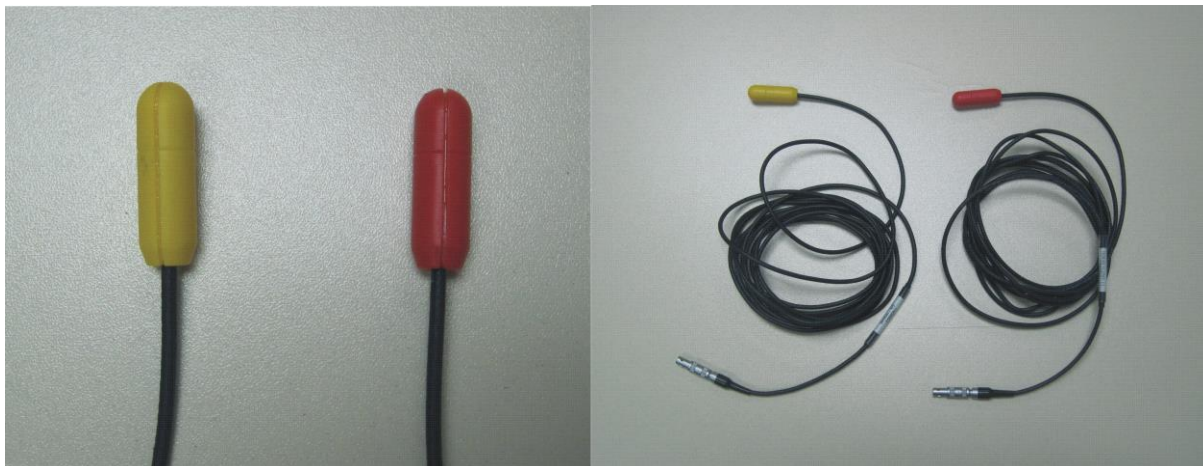
Nakon implementacije *in vivo* dozimetrije u kliničku praksu veoma značajan deo čini kontrola adekvatnosti i efikasnosti čitavog procesa. Periodičan pregled dobijenih rezultata uz korišćenje određenih statističkih analiza može biti vrlo koristan lekarima i fizičarima u cilju prilagođavanja nekih procedura stvarnim kliničkim uslovima. Takođe, značajan cilj periodičnih pregleda je provera da li je nivo tolerancije/akcije adekvatan, tj. da li je broj drugih merenja veoma mali ili veoma velik? Statističkom analizom dobijenih rezultata se mogu dobiti informacije na osnovu kojih se mogu uočiti nedostaci kao i potencijalno poboljšanje procesa kontrole kvaliteta. Iako se neke greške uočene ovom vrstom dozimetrije mogu otkloniti i individualnim pristupom, statistički pristup čini stvari mnogo jasnijim pošto su tako otklonjene fluktuacije rezultata nastale zbog postupka merenja. Takođe, podela pacijenata po lokalizacijama koje se zrače (dojka, mozak i glava i vrat, karlica, pluća...) može biti veoma korisna zato što može ukazati na sistematske greške koje se javljaju kod određenih tehnika ili metoda kalkulacije [82-86]. Podelom pacijenata po lokalizacijama zračenja se mogu definisati različiti nivoi tolerancije/akcije u zavisnosti od fiksacije i tehnike zračenja.

## 2.2. Određivanje kalibracionih i korekcionih faktora

Implementacija *in vivo* dozimetrije u kliničku praksu se sastoji iz dva dela: kalibracije uz pomoć jonizacione komore u cilju određivanja kalibracionog faktora diode za dozu apsorbovanu u vodi  $N_{w,diode}$ , i određivanja skupa korekcionih faktora koji bi uračunali razlike kada se merenja izvode u uslovima koji nisu referentni. Vrednosti za  $N_{w,diode}$  mogu se značajno razlikovati od diode do diode, dok su vrednosti korekcionih faktora uglavnom oko jedinice i veoma su bliske po vrednostima kod dioda istog tipa.

### 2.2.1. Dozimetrijska oprema

U ovom radu je korišćeno 4 Isorad™ diode n-tipa (*Sun Nuclear, Melbourne, Florida*) za raspon energija od 6-12 MV i 2 Isorad™ diode n-tipa za raspon energija 15-25 MV. Isorad™ diode predstavljaju poboljšanu verziju predhodne serije Isorad dioda. Novija verzija dioda takođe ima cilindričan oblik i *build-up* kao predhodna verzije, ali je novija verzija napravljena od poluprovodnika n-tipa. Korišćeni poluprovodnik je dopiran sa platinom tako da ima veoma kratak život manjinskih nosioca naelektrisanja. Ta osobina ovih dioda smanjuje njihovu promenu osetljivosti sa akumulisanom dozom što smanjuje potrebu za periodičnom kalibracijom dioda. Cilindričan oblik ovih dioda obezbeđuje uniforman odgovor diode pri rotaciji oko ose diode, što ih čini veoma pogodnim za korišćenje na tangencijalnim poljima npr. iradijacija dojke. Dioda koje se koriste za različite energetske opsege su različitih boja i imaju na sebi usek koji pokazuje mesto gde se nalazi detektor, tj. mesto najveće osetljivosti, Slika 21.



Slika 21. Isorad™ diode n-tipa: dioda žute boje koja se koristi za opseg energija 6-12 MV i dioda crvene boje koja se koristi za opseg energija 15-25 MV

Korišćenjem različitih materijala za *build-up* je omogućena upotreba dioda istih dimenzija za različite energetske opsege. Ove diode imaju veoma veliku otpornost na oštećenja koja nastaju usled zračenja, veličina degradacije je 0,5 %/kGy za energiju od 6 MV. Varijacija osetljivosti kod ovih dioda sa promenom temperature je 0,5 %/°C. Takođe, ove diode imaju veliku stabilnost sa promenom SSD. Specifikacija za Isorad™ diode n-tipa je data u Tabeli 10.

Tabela 10. Specifikacija za Isorad™ diode n-tipa

Isorad™ dioda	6-12MV (#d1, #d2, #d3 #d4)	15-25MV (#d5, #d6)
boja	žuta	crvena
tip poluprovodnika	n-tip	n-tip
materijal <i>build-up-a</i>	molibden	wolfram
debljina <i>build-up-a</i> (g/cm <sup>2</sup> )	1,6	2,6
prečnik detektora (mm)	9,7	9,7
osetljivost (nC/Gy)	27	27
debljina kabela (mm)	2,5	2,5
dužina kabela (m)	3	3

Određivanje kalibracionih i korekcionih faktora je rađeno na fantomu od materijala ekvivalentnom vodi RW3 (*PTW Dosimetry, Freiburg, Germany*), Slika 22. Fantom je opremljen pločama različitih debljina: jedna ploča od 1 mm, dve ploče od 2 mm, jedna ploča od 5 mm i 29 ploča od 10 mm debljine. Ovakva kombinacija debljina ploča omogućava varijaciju dubine merenja od po 1 mm. Takođe, fantom sadrži ploču debljine 20 mm sa



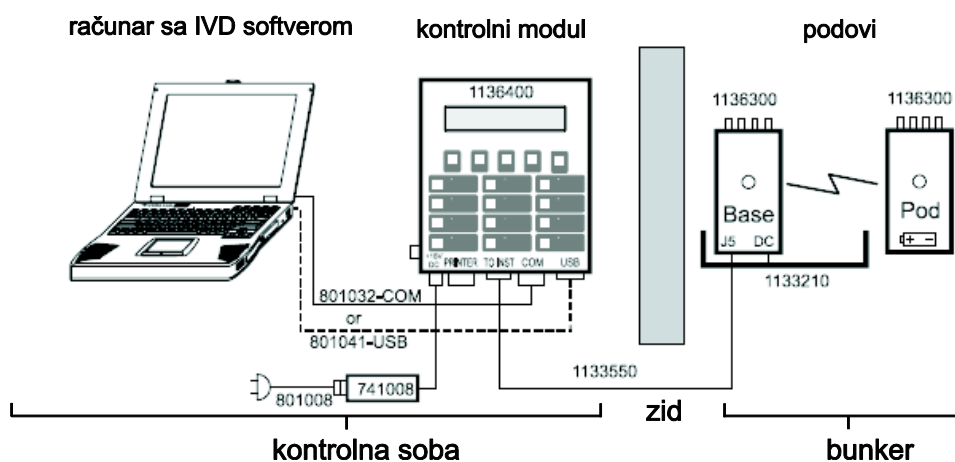
otvorom za odgovarajuću jonizacionu komoru, u našem slučaju za komoru *Farmer* tipa *FC65-G* (*IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany*).



Slika 22. Fantom od materijala ekvivalentnom vodi RW3 (*PTW Dosimetry, Freiburg, Germany*)

RW3 fantom je načinjen od materijala koji je ekvivalentan vodi u rasponu energija od  $^{60}\text{Co}$  do fotonske energije od 25 MV i od 4 MeV do 25 MeV za elektronske energije. Debljina svake ploče je izrađena sa preciznošću od  $\pm 0,1$  mm.

Očitavanje diode se meri pomoću IVD sistema Model 1136 (*Sun Nuclear Corporation, Melbourne, FL*) koji se sastoji od dva poda, kontrolnog modula i kompjutera sa odgovarajućim IVD softverom, Slika 23.



Slika 23. Šematski prikaz sistema za *in vivo* dozimetriju

Podovi predstavljaju uređaje za merenje koji sadrže elektrometar, memorisane kalibracione faktore i imaju sposobnost bežičnog prenosa podataka. Na pod se mogu postaviti maksimalno četiri diode. Sistem za *in vivo* dozimetriju omogućava dva načina kontrolisanja podova i prikaza izmerene doze: pomoću kontrolnog modula i pomoću računara sa IVD softverom.

*In vivo* dozimetrija uz pomoć IVD softvera daje mogućnost: merenja doze bez korekcija (jezičak *Single measurement*), određivanje kalibracionih faktora za svaku diodu (*Dose Calibration*), ubacivanje korekcionih faktora za svaku diodu (jezičak *Corrections Factors*), definisanje parametara za određeno polje pacijenta na kome će se vršiti merenje doze (jezičak *Patient Plans*), merenje doze za predefinisano polje pacijenta (jezičak *Patient Dose*), određivanje temperaturnih koeficijenata koji omogućavaju kompenzaciju za temperaturu u toku merenja (jezičak *Temperature Calibration*).

Softversko određivanje kalibracionih faktora i mogućnost ubacivanja korekcionih faktora u bazu podataka za svaku diodu omogućava da se za parametre terapijskog polja nekog pacijenta automatski izračunava ukupan korekcionni faktor, i da se nakon merenja prikaže da li je rezultat merenja u granicama tolerancije ili ne. Na slici 24. je prikazan izgled prozora u kome se unose parametri plana pacijenta „*Patient plans*“. U tom prozoru se mogu videti korekcionni faktori za parametre polja, očekivana i izmerena doza sa uračunatim korekcijama, kao i razlika između te dve vrednosti. Na istoj slici, u crvenom pravougaoniku se vidi izgled prozora za merenje doze „*Patient dose*“ gde se vide sva četiri kanala na koje su vezane diode i gde se očitava izmerena doza.

The screenshot displays the IVD software interface. The main window is titled "Setup Patient" and shows a table of measurement data. A red box highlights a smaller window titled "Patient Dose" which shows a table of diode measurements.

**Main Window Data:**

DIODE LOCATION	EXP DOSE	MEASURED	% DIFF	AVG NEXT	DIODE SERIAL	ACCEPTED BY	ACCEPTED TIME
tumor location	64.0	65.2	+1.9		1697007	dave	4/23/2009 9:1

**Highlighted Window Data (Patient Dose):**

Pod	A	B	C	D	Bat	E
2	0.0	0.0	0.0	0.0		
D					None	

**Field Correction Parameters:**

Block	Value	Factor
Dynamic Wedge	0	1
Dyn. Wedge %MU	0	
Fixed Wedge	30	0.995025
Square Field Equiv	13.7	0.9889185
Tray		1
Block		1

**Diode Correction Parameters:**

Block	Value	Factor
Axial Incident Angle	0	1
Off Axis	0	1
SSD	104	1.0049384
Expect SSD	104	
Trans Incident Angle	0	1
User Define		1

Total Factor: 0.956

Slika 24. Izgled prozora IVD softvera

Takođe, u bazi podataka se sem kalibracionih i korekcionih faktora nalaze i parametri polja kao i rezultati merenja za sve pacijente na kojima je rađena *in vivo* dozimetrija. To omogućava lakši pregled podataka i otkrivanje potencijalnih sistematskih grešaka kod nekih lokalizacija.

### 2.2.2. Inicijalni testovi koji se izvode pre kalibracije dioda

Prva stvar koja se mora uraditi pri „*commissioning*“-u novog sistema *in vivo* dozimetrije ili upotrebe nove diode je sprovođenje inicijalnih testova. Zbog načina izrade dioda, čak i dve diode iz iste serije mogu imati različite karakteristike pri ozračivanju. Zbog toga se preporučuje izvođenje određenih testova pre njihove upotrebe, a zatim se rezultati tih testova porede sa tehničkom specifikacijom proizvođača. Preporučeni testovi obuhvataju:

- stabilnost signala posle iradijacije,
- unutrašnja preciznost,
- provera linearnosti sa promenom doze,
- verifikacija ekvivalentne dubine tačke merenja (provera debljine *build-up* kape),
- perturbacija zračnog polja zbog prisustva diode.

Diode koje se proveravaju se vezuju na isti kanal elektrometra da bi se izbegao drift i gubitak signala koji se može javiti korišćenjem različitih kanala. Inicijalna merenja se izvode pri referentnim uslovima (veličina polja (10x10) cm<sup>2</sup> i SSD=100 cm), a dioda je pri većini testova postavljena na površinu fantoma izrađenog od materijala ekvivalentnom vodi.

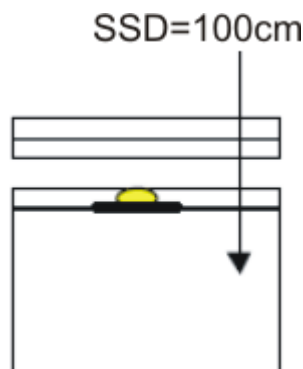
*Stabilnost signala posle iradijacije:* stabilnost signala diode, tj. struja curenja kada nema zračenja se proverava nakon adekvatnog vremena koje je potrebno za zagrevanje kada su dioda i elektrometar povezani, a struja curenja je kompenzovana. Struja curenja bi trebala da bude zanemarljiva u poređenju sa merenim vrednostima i ne bi trebala da pređe 1 % nakon jednog sata [12]. Test provere stabilnosti signala se vrši tako što se očita signal diode odmah nakon ozračivanja i 5 min kasnije. Standardna devijacija ovih signala bi trebala da bude manje od 0,5 %.

*Unutrašnja preciznost:* računa se standardna devijacija za očitane vrednosti nakon 10 ozračivanja po 100 MJ.

*Provera linearnosti sa promenom doze:* vrši se provera da li je izmerena vrednost proporcionalna apsorbovanoj dozi za klinički relevantne doze. Proverava se linearnost doze sa promenom broja MJ od 15-600 MJ.

*Verifikacija ekvivalentne dubine tačke merenja:* ovom proverom se određuje debljina *build-up* kape diode. Prilikom određivanja ekvivalentne dubine tačke merenja dioda se stavlja na fantom od materijala ekvivalentnom vodi RW3 u otvor prilagođen za to kako bi bili izbegnuti vazdušni džepovi. Nakon toga se dioda prekriva pločama od istog materijala. Posle stavljanja svake ploče pristupa se ozračivanju diode i očitavanju rezultata sve dok se ne očita maksimalna vrednost. Kako je dubina maksimalne doze (*build-up*) za korišćenu energiju

poznata može se izračunati ekvivalentna debljina *build-up* kape. Prikaz eksperimentalne postavke je dat na Slici 25.



Slika 25. Prikaz eksperimentalne postavke za verifikaciju ekvivalentne dubine tačke merenja [10]

Konstrukcija diode je takva da odgovara određenom energetsom opsegu zračenja. Naime, materijal od koga je napravljena *build-up* kapa diode je od različitih materijala visokog  $Z$  tako da je merena doza na dubini maksimuma za određenu energiju. Ustanovljeno je da energetska zavisnost očitavanja diode potiče od materijala koji je korišćen za pravljenje *build-up* kape [87]. Energetska zavisnost očitavanja diode dolazi još više do izražaja ukoliko debljina *build-up* kape diode nije adekvatna. Promena osetljivosti očitavanja diode u zavisnosti od energije zračenja ide i do 39 % za određene komercijalne diode. Ta zavisnost je više izražena kod dioda n-tipa [87].

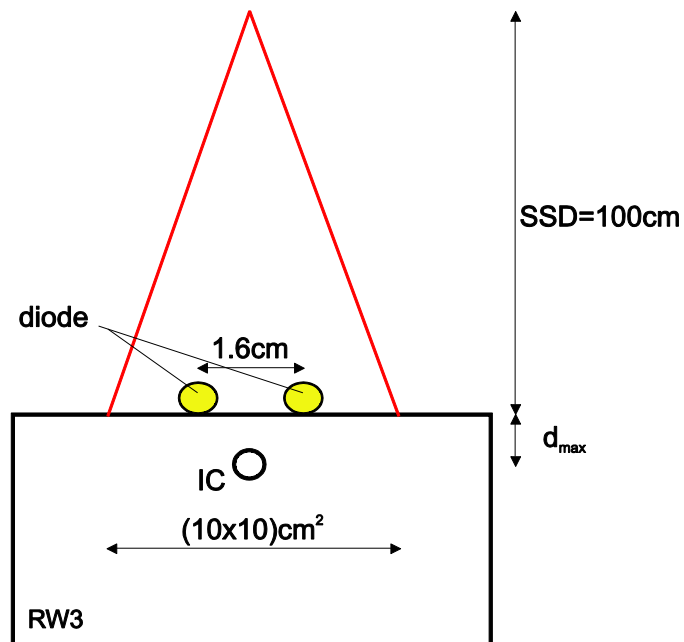
*Perturbacija zračnog polja zbog prisustva diode:* pri ovoj proveru jonizaciona komora se postavlja pri referentnim uslovima na dubinu od 5 cm u fantomu od materijala ekvivalentnom vodi, a zatim se vrše merenja sa i bez postavljene diode pri zračenju sa dozom od 100 MJ.

### 2.2.3. Kalibracija dioda

Kalibracija podrazumeva određivanje kalibracionog faktora za diodu i elektrometar zajedno. Promena diode ili elektrometra zahteva određivanje novog kalibracionog faktora. Kalibracija diode se vrši u odnosu na očitavanje jonizacione komore koja se nalazi smeštena na dubini maksimuma unutar fantoma.

Prilikom određivanja kalibracionog faktora za merenje ulazne doze dioda se postavlja na čvrsti fantom, napravljen od plastike ili od nekog materijala čija je elektronska gustina približno jednaka gustini vode (tkiva). Ako se koristi fantom čija gustina nije ekvivalentna vodi mora se odrediti konverzioni faktor za odnos doze u tom materijalu i u vodi. Dimenzije fantoma potrebne za tu svrhu su ploče površine (30x30) cm<sup>2</sup> različitih debljina (10 mm, 5 mm, 2 mm i 1 mm), ukupne debljine koja je dovoljna da bi se obezbedilo odgovarajuće povratno rasejanje [78,82,88,89]. Dioda se kalibriše tako da očitavanje diode odgovara dozi na dubini maksimuma tj. dozi koju očitava jonizaciona komora. Debljina *build-up* kape iznad čipa diode se razlikuje u zavisnosti od fotonske energije za koju se dioda koristi i odgovara

približno dubini maksimuma za taj raspon energija zračenja. Eksperimentalna postavka za kalibraciju dioda za merenje ulazne doze je data na Slici 26.



Slika 26. Prikaz eksperimentalne postavke za kalibraciju dioda za merenje ulazne doze

Kalibracioni faktor diode  $F_{cal}$  se definiše kao odnos doze izmerene pomoću jonizacione komore na dubini maksimuma pri referentnim uslovima  $D_{ic}(cal)$  i očitavanja diode pri referentnim uslovima  $R(cal)$ . Kalibracioni faktor je dat sledećim izrazom:

$$F_{cal} = \frac{D_{ic}(cal)}{R(cal)}$$

Kalibracija više dioda istovremeno se može izvesti postavljanjem dioda u krug oko centralne ose na dovoljnom rastojanju od centra da ne utiču na rezultat merenja jonizacione komore. Kalibracija više dioda na ovaj način se može izvesti kada se proveru *flatness* polja oko dubine maksimuma. Provera se jednostavno može uraditi proverom očitavanja dioda u krugu oko centra polja i na samom centru. U našoj ustanovi kalibracija je rađena za po dve diode koje su postavljane na rastojanju od 1,6 cm, kao na Slici 26.

Fotonsko zračenje tokom vremena izaziva oštećenja u kristalnoj rešetci poluprovodnika. Naime, oštećenja u kristalnoj rešetci izazivaju sekundarni elektroni povećavajući broj RG centara i time izazivaju skraćanje života nosioca naelektrisanja, što rezultuje smanjenjem osetljivosti i promenom SSD zavisnosti. Broj oštećenja u kristalnoj rešetci se različito menja u snopovima različite energije te se i osetljivost diode menja u skladu sa tim [90]. Zbog toga je potrebno vršiti periodične rekalkibracije dioda kako njihova osetljivost opada sa akumulisanom dozom *SVWAD* (*sensitivity variation with accumulated dose*).

Takođe, veoma je važno voditi evidenciju o promeni faktora kalibracije u toku vremena da bi se moglo proceniti koliko često je potrebno raditi rekalkibraciju. Na početku se preporučuju nedeljne kalibracije, a zatim se kalibracioni interval podešava na osnovu

evidentirane akumulisane doze i promene kalibracionog faktora između kalibracija [10]. Brz i efikasan test dugoročne stabilnosti diode se vrši merenjem očitavanja dioda na dva različita SSD - a, a zatim se određuje njihov odnos. Ako je taj odnos nakon korišćenja diode tokom nekog vremenskog intervala ostao isti, to znači da dioda radi ispravno i da su korekcionni faktori i dalje tačni [10]. Takođe, može se pratiti trend rezultata dobijenih merenjima, pa ukoliko se utvrdi da vrednost dobijenih rezultata ima tendenciju opadanja mora se izvršiti rekalkibracija.

Proizvođači dioda su dužni da navedu procenu vrednosti *SVWAD* za određenu energiju snopa u kome će se dioda koristiti. Ta vrednost se može menjati od <0,1 %/kGy u fotonskom snopu od 6 MV do 16 %/kGy za diodu sa nedovoljnom *build up* kapom u fotonskom snopu od 21 MV. U tehničkoj specifikaciji za Isorad diode koje su korišćene u ovom radu je za *SVWAD* navedena vrednost od 0,5 %/kGy za fotonski snop od 6 MV. Uprkos tome što proizvođači dioda u specifikaciji diode navedu vrednosti za *SVWAD*, potrebno je periodično proveravati osetljivost diode i SSD zavisnost kao deo kliničkog QA procesa [81]. Različiti centri vrše periodične kalibracije u različitim vremenskim intervalima koji se kreću od na nedelju dana do na tri meseca [10].

#### 2.2.4. Određivanje korekcionnih faktora diode

Kada se vrše *in vivo* merenja u uslovima koji se razlikuju od referentnih, na očitavanje diode se moraju primeniti odgovarajući korekcionni faktori koji bi uračunali te razlike. Prilikom merenja ulazne doze u kliničkim situacijama ulazna doza  $D_{ul}$  je proizvod očitavanja diode  $R_{ul,diode}$ , kalibracionog faktora  $F_{cal}$  i različitih korekcionnih faktora  $CF_i$ :

$$D_{ul} = R_{ul,diode} F_{cal} \prod_{i=1}^n CF_i$$

Korekcionni faktor  $CF_x$  za odstupanje parametra  $X$  od referentnih (kalibracionih) uslova se definiše na sledeći način:

$$CF_x = \frac{\frac{D_{ic}(X)}{R(X)}}{\frac{D_{ic}(cal)}{R(cal)}}$$

gde je:

$D_{ic}(X)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  pod uslovima koji se razlikuju od referentnih,

$R(X)$  - očitavanje diode pod uslovima koji se razlikuju od referentnih,

$D_{ic}(cal)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  pod referentnim uslovima,

$R(cal)$  - očitavanje diode pod referentnim uslovima.

Aproksimativno se može pretpostaviti da su korekcionni faktori nezavisni jedni od drugih [11]. Korekcionni faktori se mogu podeliti na dve grupe: faktori koji zavise od parametara polja i faktori koji zavise od unutrašnjih karakteristika diode.

Korekzioni faktori koji zavise od parametara polja su:

- korekzioni faktor za veličinu polja,
- korekzioni faktor za SSD,
- korekzioni faktor za klin.

Korekzioni faktori koji zavise od unutrašnjih karakteristika diode su:

- korekzioni faktor za aksijalni i transverzalni ugao,
- korekzioni faktor za temperaturu.

Proizvođači dioda u specifikaciji diode daju detaljne informacije o karakteristikama dioda. Međutim, korekzioni faktori za diode koje se koriste u kliničkoj praksi se moraju izmeriti jer se mogu razlikovati od diode do diode, čak i kod dioda koje pripadaju istoj seriji [81,91,92].

#### 2.2.4.1. Korekzioni faktor za veličinu polja

Kod određivanja korekcionog faktora za veličinu polja do izražaja dolazi uticaj rasejanog zračenja od fantoma i glave aparata. Naime, rasejano zračenje koje dolazi do diode koja se nalazi na površini fantoma od materijala ekvivalentnom vodi i jonizacione komore na dubini maksimuma u fantomu nije isto. Kod diode je veći doprinos rasejanog zračenja od glave aparata  $S_c$  (*collimator scatter*), a kod jonizacione komore je veći doprinos rasejanog zračenja od fantoma  $S_p$  (*phantom scatter*). Zbog toga, čak i kod dioda koje imaju dovoljnu debljinu *build-up* kape se mora primeniti korekzioni faktor.

Eksperimentalna postavka pri određivanju korekcionog faktora za veličinu polja je ista kao na Slici 26. Korekzioni faktor za veličinu polja  $CF_{FS}$  se određuje pomoću sledećeg izraza:

$$CF_{FS} = \frac{\frac{D_{ic}(FS)}{R(FS)}}{\frac{D_{ic}(cal)}{R(cal)}}$$

gde je:

$D_{ic}(FS)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  na veličini polja koja se razlikuje od referentne veličine polja,

$R(FS)$  - očitavanje diode na veličini polja koja se razlikuje od referentne veličine polja,

$D_{ic}(cal)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  za polje referentne veličine  $(10 \times 10) \text{ cm}^2$ ,

$R(cal)$  - očitavanje diode za polje referentne veličine  $(10 \times 10) \text{ cm}^2$ .

#### 2.2.4.2. Korekzioni faktor za SSD

Prilikom određivanja korekcionog faktora za SSD do izražaja dolazi uticaj tri efekta. Prvi je čisto geometrijski efekat zbog uticaja različitih rastojanja od izvora do jonizacione

komore, i od izvora do diode. Pri merenju na manjem SSD-u kod dioda koje nemaju adekvatnu debljinu *build-up* kape do izražaja dolazi drugi efekat koji nastaje zbog uticaja kontaminirajućih elektrona koji dolaze od glave aparata do diode, ali ne i do jonizacione komore [93-96]. Treći efekat dolazi do izražaja zbog promene jačine doze koja nastaje sa promenom SSD-a. Naime, prilikom smanjivanja SSD dolazi do povećanja jačine doze što izaziva povećanje broja manjinskih nosioca naelektrisanja koji prevazilazi broj RG (rekombinacionih-generacionih) centara i prouzrokuje veće naelektrisanje u elektrometru i na taj način povećava osetljivost diode u odnosu na jonizacionu komoru. Zavisnost od promene jačine doze više dolazi do izražaja kod dioda n-tipa nego kod dioda p-tipa [96]. Prilikom određivanja korekcionog faktora za SSD koji će se koristiti u kliničke svrhe, ta tri efekta se ne razdvajaju nego se određuje jedan sveobuhvatan korekcionni faktor.

Eksperimentalna postavka pri određivanju korekcionog faktora za SSD je ista kao na Slici 26. Korekcionni faktor za SSD  $CF_{SSD}$  se određuje pomoću sledećeg izraza:

$$CF_{SSD} = \frac{\frac{D_{ic}(SSD)}{R(SSD)}}{\frac{D_{ic}(cal)}{R(cal)}}$$

gde je:

$D_{ic}(SSD)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  na SSD-u koji se razlikuje od referentnog,

$R(SSD)$  - očitavanje diode na SSD-u koji se razlikuje od referentnog,

$D_{ic}(cal)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  na referentnom SSD-u,

$R(cal)$  - očitavanje diode na referentnom SSD-u.

### 2.2.4.3. Korekcionni faktor za klin

Prilikom postavljanja fizičkog klina u snop zračenja dolazi do promene jačine doze i *beam hardening*-a, tj. srednja energija snopa raste posle prolaska kroz fizički klin. Pošto ova pojava utiče na osetljivost diode potrebno je odrediti korekcionni faktor za fizički klin.

Korekcionni faktor za klin  $CF_{klina}$  se određuje pomoću sledećeg izraza:

$$CF_{klina} = \frac{\frac{D_{ic}(sa\_klinom)}{R(sa\_klinom)}}{\frac{D_{ic}(bez\_klina)}{R(bez\_klina)}}$$

gde je:

$D_{ic}(sa\_klinom)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  za veličinu polja  $(10 \times 10) \text{cm}^2$  sa klinom,

$R(sa\_klinom)$  - očitavanje diode za veličinu polja  $(10 \times 10) \text{cm}^2$  sa klinom,

$D_{ic}(bez\_klina)$  - očitavanje jonizacione komore na  $d_{max}$  za veličinu polja  $(10 \times 10) \text{cm}^2$  bez klina,



$R(\text{bez\_klina})$  - očitavanje diode za veličinu polja  $(10 \times 10) \text{ cm}^2$  bez klina.

Prilikom određivanja  $CF_{klina}$  za cilindričnu diodu se centar diode se mora postaviti u centar polja, a dioda se orijentiše tako da duža osa diode bude u smeru normalnom na gradijent klina. Korekcionni faktor za klin se smatra nezavisnim od veličine polja, pa se određuje samo za veličinu polja od  $(10 \times 10) \text{ cm}^2$  [10].

#### 2.2.4.4. Korekcionni faktor za aksijalni i transversalni ugao

Korekcionni faktor za ugao je potrebno odrediti zbog zavisnosti očitavanja diode od ugla ulaska snopa koje se javlja zbog konstrukcije *build-up* kape diode i povratnog rasejanja od fantoma ili pacijenta. Za određivanje ovog korekcionnog faktora dioda se postavlja na fantom od materijala ekvivalentnom vodi, minimalne debljine od 6 cm, da bi bilo obezbeđeno adekvatno povratno rastojanje. Korekcionni faktor za ugao  $CF_{\vartheta}$  se određuje pomoću sledećeg izraza:

$$CF_{\vartheta} = \frac{R(\vartheta = 0)}{R(\vartheta)}$$

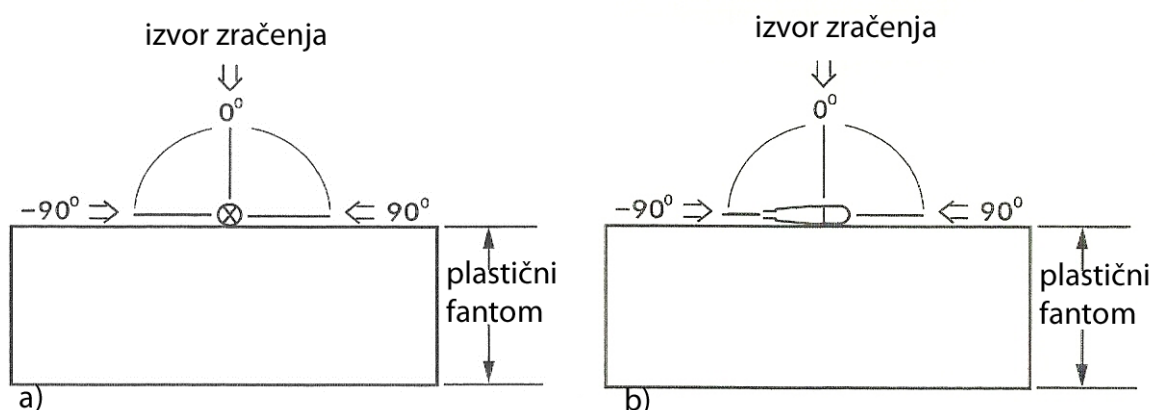
gde je:

$\vartheta$  – ugao između centralnih osa snopa prilikom kalibracije i prilikom merenja,

$R(\vartheta = 0)$  - očitavanje diode pri  $\vartheta = 0$ , tj. prilikom kalibracije,

$R(\vartheta)$  - očitavanje diode pri uglu različitom od kalibracionog.

Korekcionni faktor za ugao se određuje za promenu ugla u aksijalnoj i transversalnoj ravni. Prilikom određivanja korekcionnog faktora za aksijalni ugao, osa snopa rotira u ravni normalnoj na osu diode, dok kod određivanja korekcionnog faktora za transversalni ugao osa snopa rotira u ravni paralelnoj osi diode, Slika 27.



Slika 27. Prikaz eksperimentalne postavke za određivanje korekcionnog faktora za aksijalni ugao (a) i transversalni ugao (b)

U ovom radu su korišćene cilindrične diode za *in vivo* dozimetriju koje pokazuju manju zavisnost od ugla od hemisferičnih dioda [11,93,97]. Zavisnost od ugla kod cilindričnih dioda nije velika, do 2 % za uglove  $\pm 70^\circ$  [11,97]. Kod hemisferičnih dioda ta zavisnost može biti i više od 5 % za uglove  $\pm 40^\circ$ .

#### 2.2.4.5. Korekcionni faktor za temperaturu

Prilikom postavljanja diode na pacijenta temperatura diode se izjednačava sa temperaturom kože pacijenta u roku od samo nekoliko minuta [98]. U radu *Welsh-a* i *Reinstein-a* su određena vremena postizanja temperature ekvilibrijuma, kao i sama temperatura ekvilibrijuma za mnoge tipove komercijalnih dioda različitih proizvođača [98]. Takođe, u tom radu je pokazano da greška u merenju može biti i do 9 % u zavisnosti od tipa diode, energije, jačine doze i preiradijacije diode. Upravo zbog toga što se određivanje kalibracionog faktora izvodi na sobnoj temperaturi, a merenje na pacijentu na nekoj drugoj temperaturi, potrebno je odrediti korekcionni faktor za temperaturu. Struja u diodi koja se generiše zračenjem se može smanjivati ili povećavati sa povećavanjem temperature zbog promene osetljivosti diode sa temperaturom *SVWT* (*sensitivity variation with temperature*) [99]. Promena osetljivosti diode u procentima sa stepenom promene temperature je opisana temperaturnim koeficijentom (%/°C). Promena osetljivosti sa temperaturom se teško određuje pošto zavisi od pokretljivosti nosioca naelektrisanja i njihovog vremena života koji imaju različite trendove porasta [100]. Naime, pokretljivost nosioca naelektrisanja opada sa porastom temperature zbog velikog rasejanja na kristalnoj rešetki, dok vremena života nosilaca rastu sa porastom temperature zbog veće verovatnoće oslobađanja nosilaca iz RG centara [99,101]. Većina dioda koja se koristi u *in vivo* dozimetriji ima pozitivan temperaturni koeficijent, tj. osetljivost diode raste sa porastom temperature. To je pokazatelj da kod ovih dioda dominantni efekat predstavlja zavisnost vremena života nosilaca naelektrisanja od temperature. Promena u osetljivosti kod komercijalnih metoda koje se koriste u *in vivo* dozimetriji je od +0,1 do +0,54 %/°C [96,102-104].

Korekcionni faktor za temperaturu  $CF_T$  se određuje pomoću sledećeg izraza:

$$CF_T = \frac{R(T_c)}{R(T)}$$

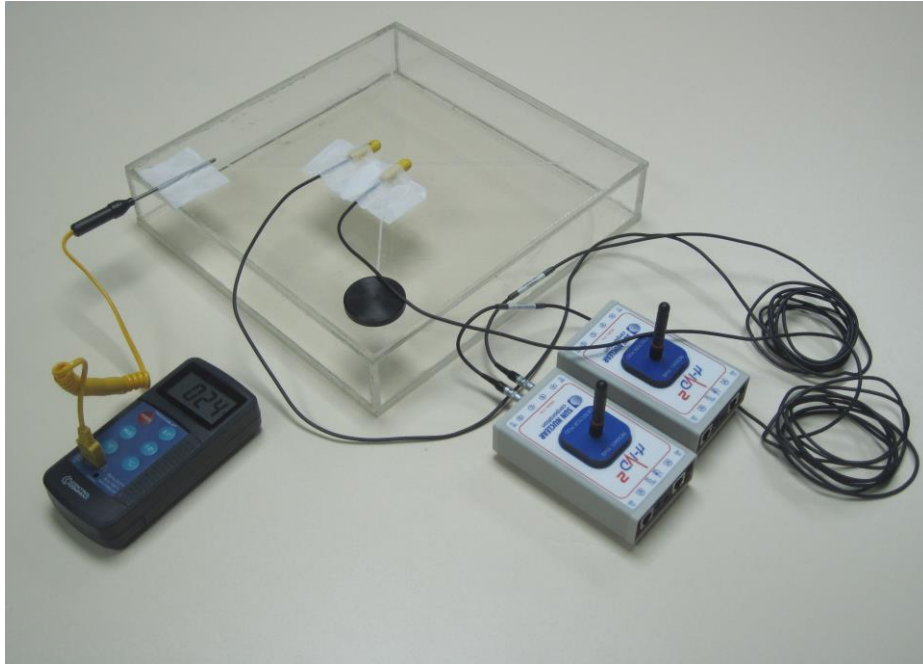
gde je:

$R(T_c)$  - očitavanje diode na temperaturi kalibracije,

$R(T)$  - očitavanje diode na drugoj temperaturi.

Efekat promene osetljivosti diode sa temperaturom se može delimično kompenzovati kalibracijom na višoj temperaturi ili merenjem odmah po postavljanju diode na pacijenta, dok se ne uspostavi temperaturni ekvilibrijum. Diodi je potrebno od 3 do 5 min da uspostavi 90 % temperaturnog ekvilibrijuma, u zavisnosti od konstrukcije diode, temperature sobe i pacijenta [98].

Eksperimentalno određivanje korekcionnog faktora za temperaturu je izvedeno na dva različita načina: pomoću vodenog fantoma i termometra, Slika 28., i uz pomoć softvera za *in vivo* dozimetriju i dioda koje rade kao termistori, Slika 29.



Slika 28. Ekperimentalna postavka za određivanje korekcionog faktora za temperaturu uz pomoć vodenog fantoma i termometra

Prilikom određivanja korekcionog faktora za temperaturu, na prvi način, korišćen je fantom dimenzija  $(30 \times 30 \times 5) \text{ cm}^3$ , napravljen od tankih plastičnih ploča, na čiju površinu se postavljaju diode kojima se određuje korekcioni faktor. Fantom se puni vodom zagrejanom do temperature od  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ , a zatim se meri očitavanje diode prilikom ozračivanja sa dozom od  $100 \text{ MJ}$  na svakih  $15 \text{ min.}$ , odnosno sa opadanjem temperature za  $2\text{-}3 \text{ }^\circ\text{C}$ . Temperatura se meri na površini fantoma uz pomoć digitalnog termometra koji je pričvršćen za fantom, Slika 28.

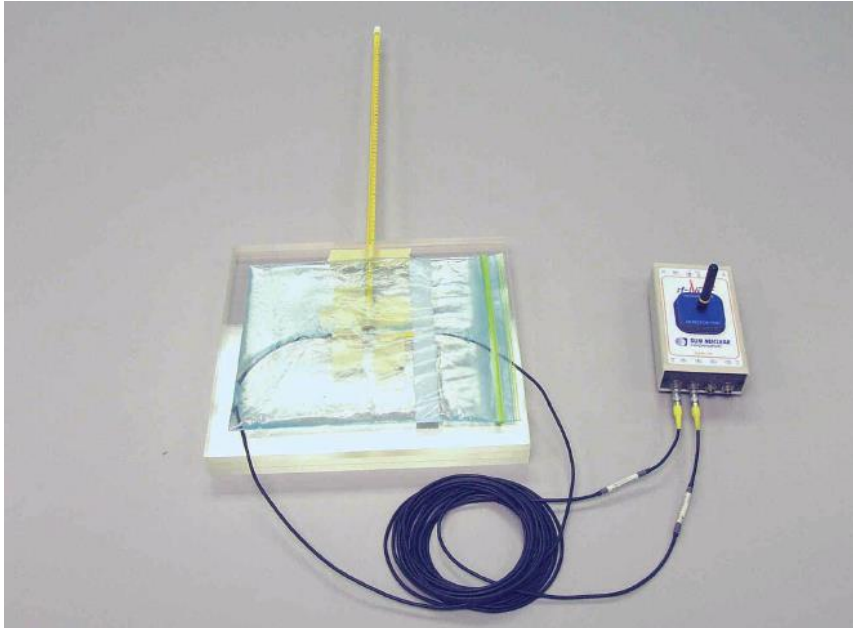
Temperaturni koeficijent dobijen merenjem pokazuje promenu osetljivosti diode sa temperaturom ( $SVWT$ ) i na osnovu njega se izračunava korekcioni faktor za temperaturu pomoću sledećeg izraza:

$$CF_T = 1 - (SVWT(T(^{\circ}\text{C}) - T_{cal} (^{\circ}\text{C})))$$

gde je:

$SVWT$ - promena osetljivosti sa temperaturom,  
 $T_{cal}$  – temperatura na koju se dioda kalibriše, tj.  $22,5 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Kod određivanja korekcionog faktora za temperaturu na drugi način, potrebne su sledeće stvari: čvrsti fantom dovoljne debljine da obezbedi povratno rastojanje, kesa dimenzija oko  $(20 \times 20) \text{ cm}^2$  koja može primiti oko  $400 \text{ ml}$  vode i koja se može hermetički zatvoriti, termometar i softver za *in vivo* dozimetriju. Dioda se postavljaju na fantom i preklapaju se kesom sa vodom i vrše se dva merenja, Slika 29.



Slika 29. Eksperimentalna postavka za određivanje korekcionog faktora za temperaturu uz pomoć softvera za *in vivo* dozimetriju i dioda koje rade kao termistori

Pri prvom merenju, diode se poklapaju kesom sa vodom koja se nalazi na sobnoj temperaturi od 22 °C, drži se 7 min da bi se uspostavio temperaturni ekvilibrijum, a zatim se meri očitavanje dioda nakon ozračivanja dozom od 100 MJ. Nakon toga se voda u kesi zagreva na temperaturu od 40 °C i ponovo se postavlja preko dioda do uspostavljanja temperaturnog ekvilibrijuma, zatim se ponovo ozrači sa 100 MJ. Na osnovu rezultata ova dva merenja softver za *in vivo* dozimetriju korekcionni faktor za temperaturu.

Naime, u novijim sistemima za *in vivo* dozimetriju je moguće odrediti temperaturu uz pomoć same diode koja radi i kao termistor [98,104]. Kod sistema za *in vivo* dozimetriju koji je korišćen u ovom radu je moguće određivanje temperature diode preko pada napona koji se javlja na pn-spoju diode. Naime, taj pad napona je inverzno proporcionalan temperaturi. Pad napona i temperatura se mere pre i posle svakog merenja, a zatim se određuju koeficijenti  $T_C$  i  $V'$  i ubacuju u sledeći izraz za korekciju očitavanja diode:

$$R_{kor} = \frac{R_{mer}}{(1 + T_C / 100) * (T_{mer} - T_{kal}) * 0,2265 / V'}$$

gde je:

$T_C$  - promena osetljivosti diode sa temperaturom u %/°C, uobičajena vrednost je 0,5 %/°C,

$V'$  - pad napona na pn- spoju, izražava se u mV/°C, uobičajena vrednost je -2,0 mV/°C,

0,2265 - faktor za konvertovanje napona na pn-spoju u mV,

$T_{mer}$  - temperatura na kojoj se radi merenje,

$T_{kal}$  - temperatura na kojoj je dioda kalibrisana,

$R_{mer}$  - očitavanje diode bez korekcije na temperaturu,

$R_{kor}$  - očitavanje diode sa korekcijom na temperaturu.

Takođe, pokazano je da promena osetljivosti sa temperaturom zavisi od akumulisane doze u diodi. *SVWT* prvo raste sa velikom akumulisanom dozom ( $>kGy$ ), a zatim se stabilizuje sa daljom iradijacijom [102,103]. Mnogi proizvođači zbog toga pristupaju preiradijaciji dioda kako bi smanjili *SVWT* sa akumulisanom dozom i time smanjuju inicijalnu osetljivost diode, ali se time postiže njena manja promena pri kliničkoj upotrebi.

### 2.3. Verifikacija *in vivo* dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma

Nakon sprovedene kalibracije dioda i određivanja njihovih korekcionih faktora, a pre puštanja u kliničku praksu, urađena je verifikacija *in vivo* dozimetrijskog sistema pomoću CIRS toraks fantoma. Za verifikaciju *in vivo* dozimetrije je korišćen skup testova koji simuliraju tretman za uobičajene tehnike koje se koriste pri konformalnoj radioterapiji, a koji su preporučeni od strane IAEA u okviru IAEA-TECDOC-1583 [6] u kome je data procedura za klinički “*commissioning*” test.



Slika 30. Prikaz postavke za merenje za verifikaciju *in vivo* dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma

U okviru verifikacije TPS-a se mere doze pomoću jonizacione komore i upoređuju sa dozama u interesnim tačkama, a zatim se doze na *build-up* dubini koje su određene sa TPS-a upoređene sa dozom izmerenom pomoću *in vivo* dioda, Slika 30. Na taj način je posredno urađena i verifikacija *in vivo* dozimetrije poređenjem rezultata dobijenih merenjem jonizacionom komorom i diodama sa očekivanim vrednostima sa TPS-a.

Test slučajevi su tako koncipirani da pokrivaju većinu standardnih kliničkih situacija te su zbog toga pogodni i za verifikaciju *in vivo* dozimetrije. Pri tome u kalkulaciju ulazi većina korekcionih faktora koje smo odredili. U prvom test slučaju se proverava kalibracija, u drugom se proverava uticaj korekcionih faktora za veličinu polja, za klin i udaljenost od centralne ose. U trećem, četvrtom i petom test slučaju se proverava uticaj korekcionog faktora za veličinu polja pri različitoj postavci dioda. Uticaj korekcionih faktora za veličinu polja, transverzalni ugao i udaljenost od centralne ose se proverava u šestom test slučaju. Kod sedmog test slučaja se proverava uticaj korekcionog faktora za veličinu polja i klin. Uticaj korekcionih faktora za veličinu polja, aksijalni i transverzalni ugao se proverava u osmom test slučaju.

## 2.4. Rezultati i diskusija

Implementacija *in vivo* dozimetrije u kliničku praksu je urađena na dva linearna akceleratora tipa *Varian Clinac 600DBX* i *2100C* (*Varian Medical System, Palo Alto*) sa fotonским energijama 6 MV, i 6 i 15 MV, respektivno.

Korištena je jonizaciona komora *Farmer* tipa *FC65-G* (*IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany*), i elektrometar *Dose 1* (*IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany*). Jonizaciona komora i elektrometar su kalibrisani u nacionalnim laboratorijama. Za *in vivo* merenja su korišćene *Isorad* diode n-tipa (*Sun Nuclear, Melbourne, Florida*) za raspon energija od 6-12 MV i 15-25 MV. Korišćen je i fantom od materijala ekvivalentnom vodi *RW3* (*PTW Dosimetry, Freiburg, Germany*). Za merenje i obradu dozimetrijskih podataka dobijenih *in vivo* dozimetrijom je korišćena odgovarajuća *IVD* softverska aplikacija.

### 2.4.1. Inicijalni testovi

Pre upotrebe novih dioda potrebno je uraditi inicijalne testove kako bi se proverile njihove osnovne karakteristike. Rezultati tih testova se porede sa vrednostima navedenim u tehničkoj specifikaciji proizvođača [10]. Ovakve provere je potrebno izvršiti za svaku novu diodu, pošto se čak i karakteristike dioda iz iste serije mogu značajno razlikovati, Tabela 11.

Sve diode su imale prihvatljivu stabilnost 5 minuta posle iradijacije, tj. promena signala je bila ispod 1 %. Unutrašnja preciznost za sve diode nakon 10 merenja je bila zadovoljavajuća, tj. bolja od 0,5 %.

Linearnost sa promenom doze kod svih dioda je bila odlična u opsegu ispitanih doza od 20 do 700 MJ, pri referentnoj veličini polja od (10x10) cm<sup>2</sup> i konstantnom jačinom doze od 400 MJ/min.

Tabela 11. Poređenje rezultata inicijalnih testova za *Isorad* diode n-tipa

	#d1	#d2	#d3	#d4	#d5	#d6
stabilnost signala posle iradijacije (%)	0	0	0	0	0	0,03
unutrašnja preciznost (SD%)	0,09	0,06	0,18	0,13	0,11	0,12
provera linearnosti sa promenom doze	1	1	1	1	1	1
verifikacija ekvivalentne dubine tačke merenja (cm)	1,6	1,6	1,6	1,6	2,6	2,6
perturbacija zračnog polja zbog prisustva diode (%)	5,2	5,3	5,1	5,2	3,9	3,8

Pomoću verifikacije ekvivalentne dubine tačke merenja se proverava adekvatnost debljine *build-up* kape diode za određene energije. U našim merenjima je proveravana adekvatnost debljine *build-up* kape *Isorad* diode koja se koristi za raspon energija 6 - 12 MV i 15 - 25 MV. Za diode koje se koriste za energije od 6 - 12 MV smo došli do zaključka da je dioda konstruisana tako da njena debljina *build-up* kape bude optimalna za energiju od 6

MV, odnosno maksimum signala je dobijen za merenje bez dodavanja ploča od materijala ekvivalentnom vodi. Za diode koje se koriste za energije od 15 - 25 MV smo došli do zaključka da dioda nema adekvatnu debljinu *build-up* kape.

Perturbacija zračnog polja zbog prisustva diode se proverava pomoću jonizacione komore na dubini od 5 cm u fantomu od materijala ekvivalentnom vodi. Naša merenja pokazuju da dioda pri *in vivo* dozimetriji na 6 MV apsorbuje oko 5 % doze, oko 4 % na energiji od 15 MV. Ova provera je značajna zbog uticaja merenja pomoću diode na izodoznu raspodelu terapijskog plana, tj. zbog toga se provera pomoću *in vivo* dozimetrije ograničava na manji broj frakcija i ako je moguće za različita polja.

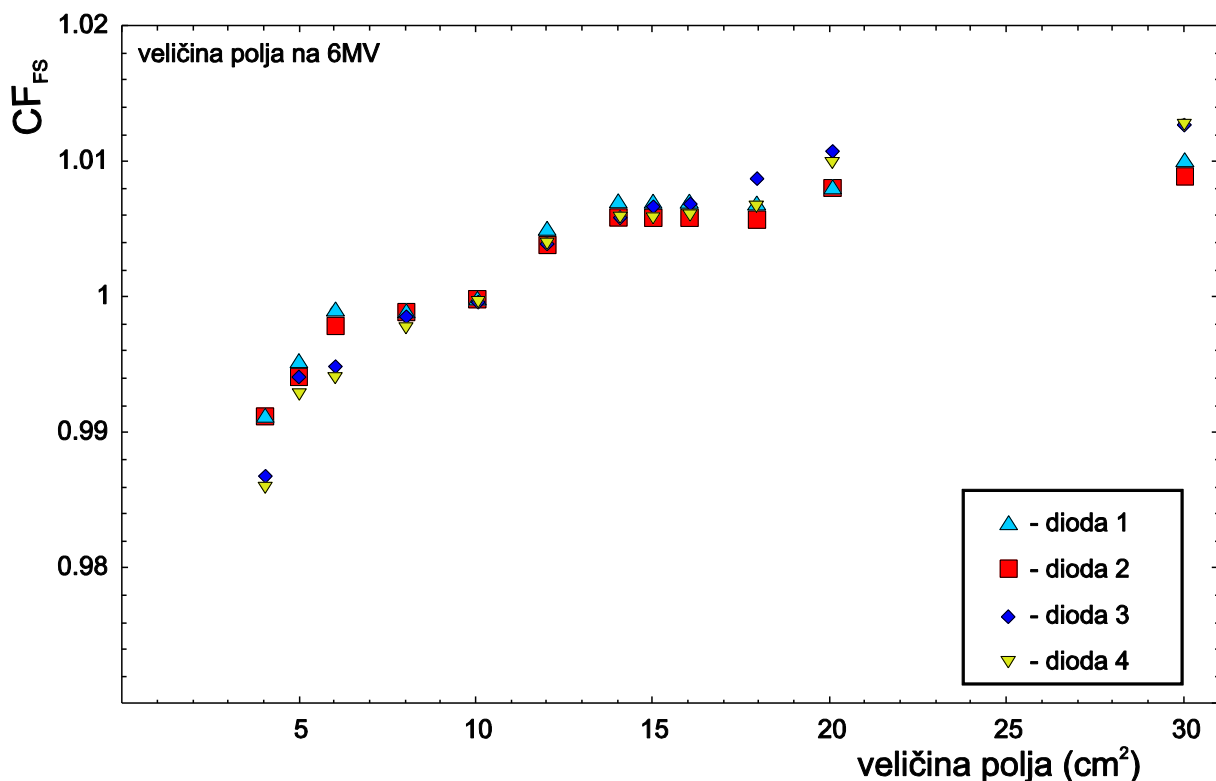
Pri kliničkom korišćenju dioda praćena je tendencija izmerenih rezultata i u zavisnosti od toga da li rezultati počnu da pokazuju tendenciju opadanja vršena je ponovna kalibracija. Pokazalo se da je rekalibracija bila potrebna svaka 2-3 meseca, ili svakih 200-250Gy. Utvrđeno je opadanje osetljivosti oko 1 %.

## 2.4.2. Određivanje korekcionih faktora za 6 MV i 15 MV

### 2.4.2.1. Korekzioni faktori za veličinu polja

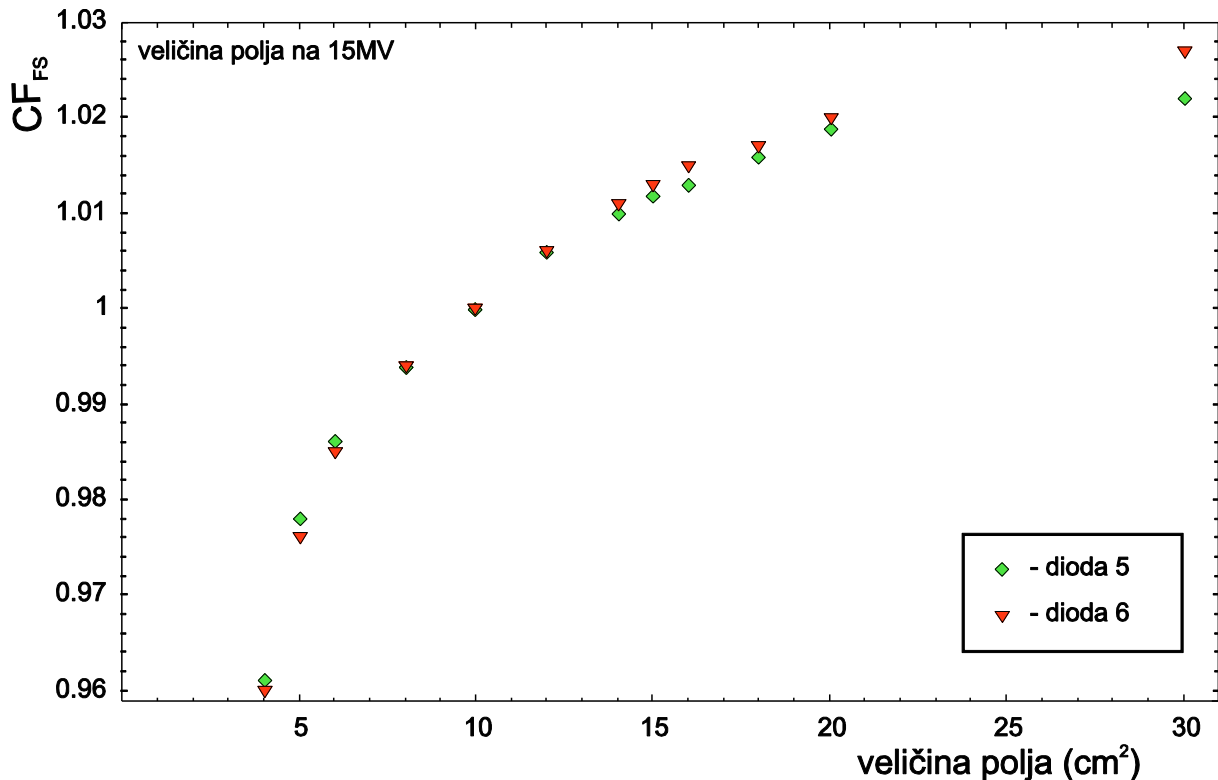
Korekzioni faktor za veličinu polja se određuje zbog različitih uslova pri iradijaciji jonizacione komore i diode. Naime, pošto se pri merenju dioda postavlja na površinu fantoma doprinos rasejanog zračenja od glave aparata je veći nego doprinos rasejanog zračenja od fantoma, dok je kod jonizacione komore veći doprinos rasejanog zračenja od fantoma. Zbog toga korekzioni faktor za veličinu polja  $CF_{FS}$  raste sa povećavanjem veličine polja zbog povećanja doprinosa rasejanog zračenja od glave aparata na očitavanje diode [105].

Merenja se izvode za fotonske energije snopa od 6 MV i 15 MV pri referentnim uslovima uz promenu veličine polja u rasponu od (4x4) cm<sup>2</sup> do (30x30) cm<sup>2</sup>, Slika 31. i 32.



Slika 31. Korekzioni faktor za veličinu polja  $CF_{FS}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 6 MV





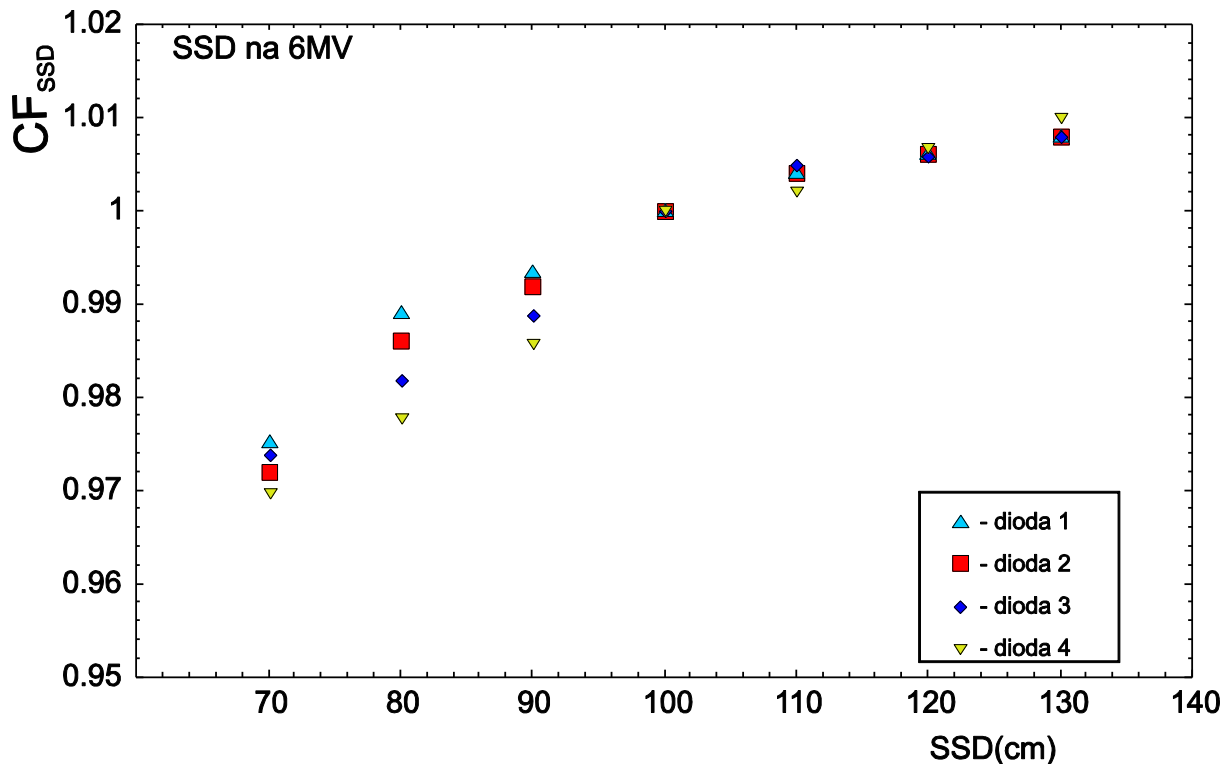
Slika 32. Korekcionni faktor za veličinu polja  $CF_{FS}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 15 MV

Za veličinu polja ispod  $(5 \times 5)$  cm<sup>2</sup>  $CF_{FS}$  ima manju vrednost zbog toga što na očitavanje jonizacione komore utiče samo primarni snop, bez doprinosa rasejanih fotona od fantoma i kontaminirajućih elektrona. Sa povećavanjem veličine polja doprinos rasejane komponente snopa ukupnoj dozi koju očitava jonizaciona komora se povećava. Istovremeno se sa povećanjem polja povećava i količina niskoenergetskog zračenja od glave aparata, te se doza očitana diodom povećava. Zbog toga, uprkos manjoj osetljivosti diode u odnosu na jonizacionu komoru, očitavanje diode prati očitavanje jonizacione komore pri povećanju polja [106].

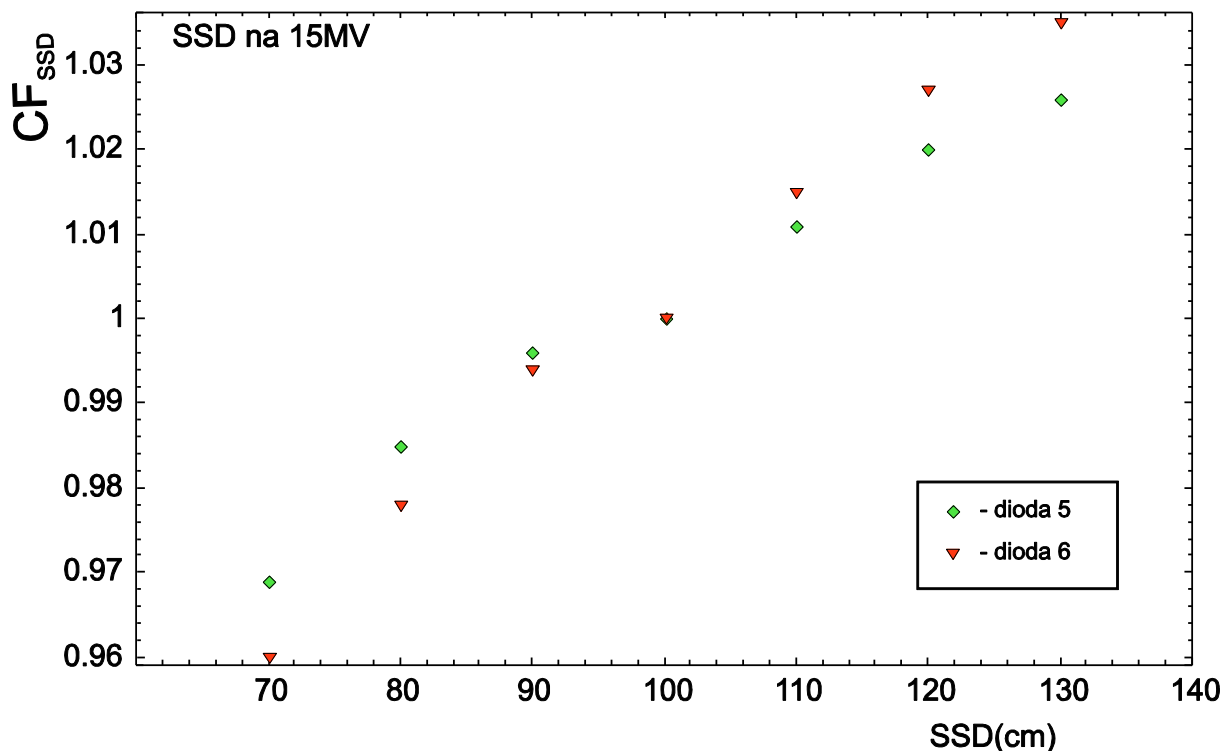
Korekcionni faktori za fotonsku energiju od 15 MV su veći nego kod fotonske energije od 6 MV. Do toga dolazi zbog povećanja osetljivosti dioda na većim fotonskim energijama, kao i zbog neadekvatne debljine *build-up* kape kod diode koja se koristi za merenje na energiji od 15 MV.

#### 2.4.2.2. Korekcionni faktori za SSD

Određivanje korekcionnog faktora za SSD se vrši pri referentnim uslovima uz promenu SSD u rasponu od 70 cm do 130 cm. Prilikom promene SSD-a dolazi do povećanja očitane doze od strane diode zbog uticaja kontaminirajućih elektrona koji dolaze do diode, ali ne i do jonizacione komore. Takođe, sa promenom SSD-a dolazi i do promene jačine doze, a time i do promene osetljivosti diode. Sa Slike 33. i 34. se može primetiti da korekcionni faktor za SSD ( $CF_{SSD}$ ) raste sa povećanjem rastojanja.



Slika 33. Korekcionni faktor za SSD  $CF_{SSD}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 6 MV



Slika 34. Korekcionni faktor za SSD  $CF_{SSD}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 15 MV

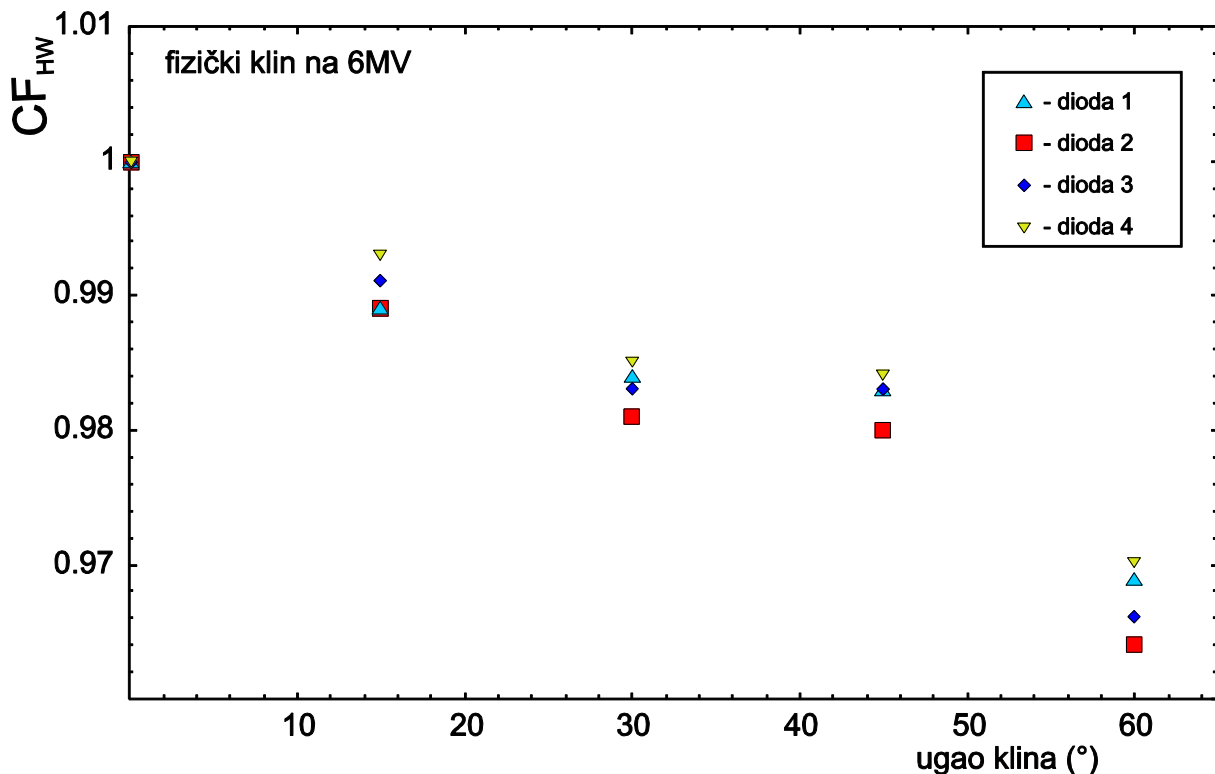
Ovakvo ponašanje  $CF_{SSD}$  se objašnjava na sledeći način: na manjem SSD-u je prisustvo kontaminirajućih elektrona i niskoenergetskih fotona mnogo veće. Čak i kada je *build-up* kapa odgovarajuća, njihov uticaj na očitavanje diode na površini fantoma je mnogo

veći nego na očitavanje jonizacione komore. Sa povećavanjem SSD-a broj kontaminirajućih elektrona rasejanih na kolimatoru, kao i niskoenergetskih fotona se smanjuje zbog široke ugaone distribucije tj. njihov uticaj na očitavanje diode je mnogo manji zbog njihovog raspršivanja. Kako korekcionni faktor za SSD predstavlja odnos očitavanja doze na jonizacionoj komori i na diodi može se zaključiti da korekcionni faktor za SSD raste sa povećavanjem SSD-a. To se dešava zbog toga što je očitavanje diode na većem SSD-u umanjeno za doprinos kontaminirajućih elektrona rasejanih na kolimatoru i niskoenergetskih fotona. Zavisnost od SSD-a kod dioda n-tipa više dolazi do izražaja nego kod dioda p-tipa [106]. Osim promene osetljivosti diode zbog promene jačine doze, dolazi i do promene osetljivosti diode zbog energetske zavisnosti odgovora diode. Zbog te zavisnosti, kao i zbog neadekvatne debljine *build-up* kape korekcionni faktori za SSD za fotonsku energiju od 15 MV su veći nego kod fotonske energije od 6 MV.

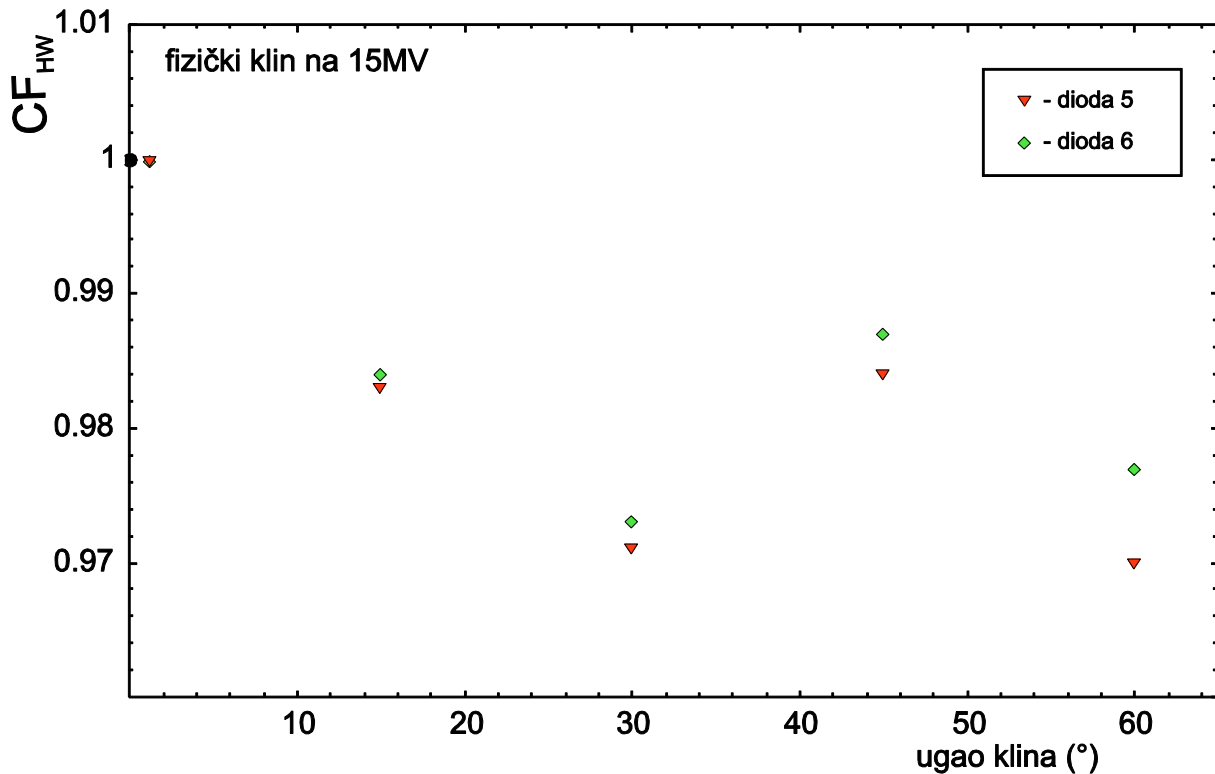
### 2.4.2.3. Korekcionni faktori za klin

Korekcionni faktor za klin se određuje pri referentnoj veličini polja od  $(10 \times 10)$  cm<sup>2</sup> pošto se ovaj faktor smatra nezavisnim od veličine polja. Korekcionni faktor se određuje za fizičke i dinamičke klinove.

Kod fizičkih klinova snop zračenja prolazi kroz attenuator koji pravi klinastu izodoznu raspodelu i pri tome dolazi do promene jačine doze i menjanja energetske spektra snopa, tj. snop postaje „tvrđi“ u energetske smislu. Pošto osetljivost diode zavisi od jačine doze i od energije snopa, očekujemo da će korekcionni faktor biti različit od 1 kad se koristi fizički klin. Određivanje korekcionnog faktora za fizički klin  $CF_{kлина}$  se vrši pri referentnim uslovima za fizičke klinove sa uglom od 15°, 30°, 45° i 60°, Slika 35. i 36.



Slika 35. Korekcionni faktor za fizički klin  $CF_{kлина}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 6 MV

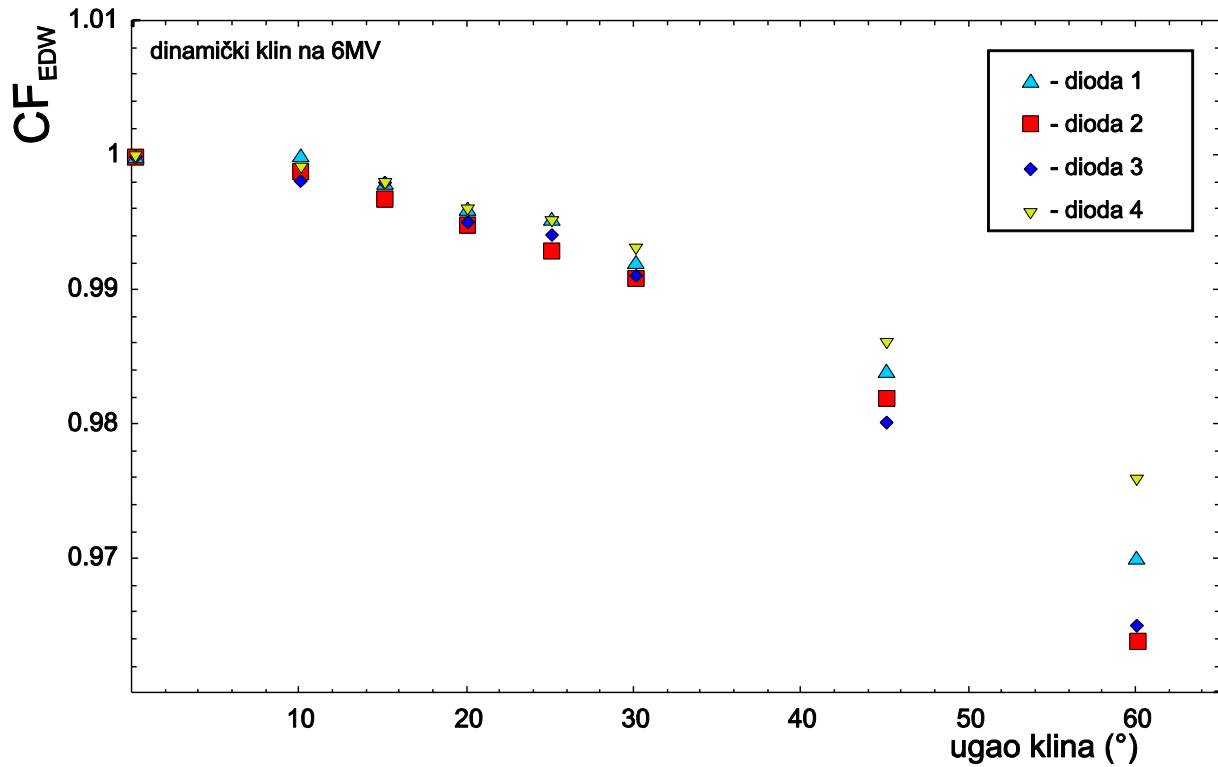


Slika 36. Korekcionni faktor za fizički klin  $CF_{kлина}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 15 MV

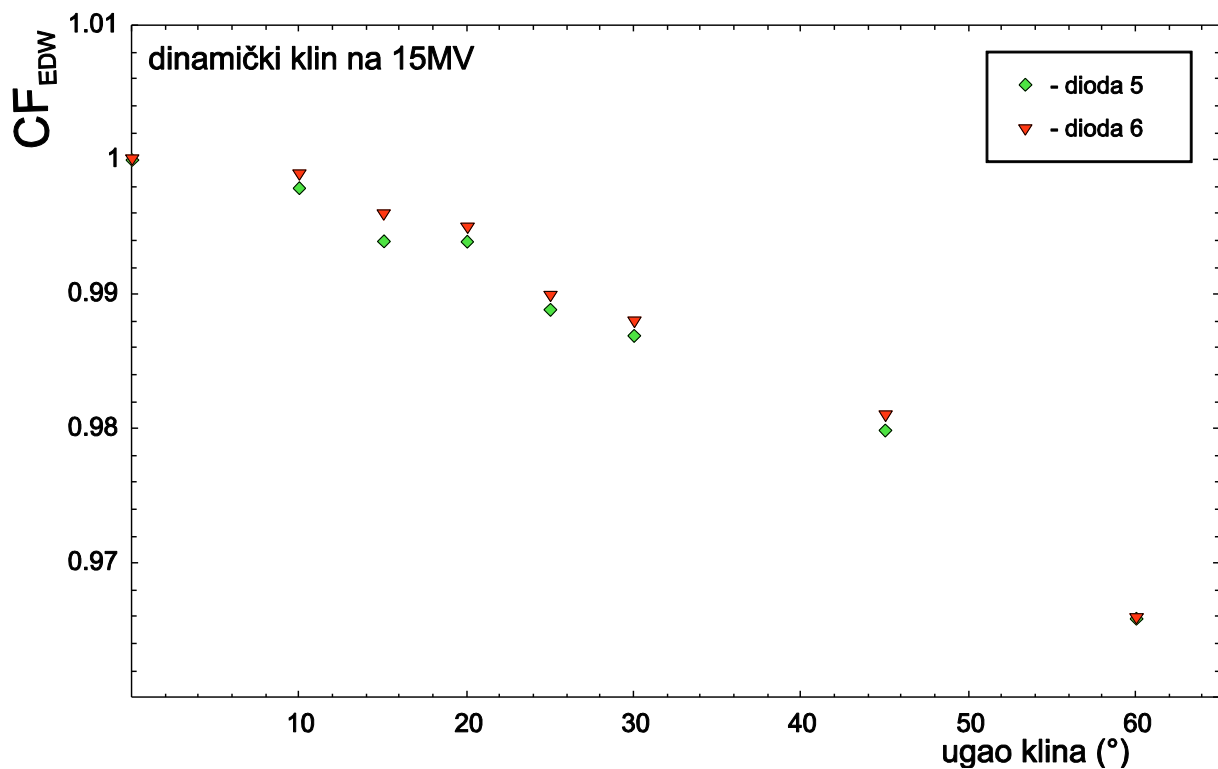
Može se primetiti da korekcionni faktor za fizički klin opada sa povećavanjem ugla klina što se objašnjava sa povećavanjem osetljivosti diode sa promenom jačine doze, kao i doprinosom rasejanih fotona od metalnog klina. Zbog ovoga se očitavanje diode povećava u odnosu na očitavanje jonizacione komore pa se korekcionni faktor diode za ugao fizičkog klina od  $60^{\circ}$  se razlikuje do 4 % u odnosu na merenje pomoću jonizacione komore. Takođe, sa Slika 35. i 36. se može videti da je korekcionni faktor za fizički klin za energiju od 15 MV ima manju vrednost, što znači da je očitavanje diode veće zbog veće osetljivosti. Može se uočiti i porast vrednosti korekcionnog faktora kod klina od  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$ , koji naročito dolazi do izražaja za energiju od 15 MV, što je verovatno povezano sa različitim rasejanjem na klinovima, pošto su klinovi od  $15^{\circ}$  i  $30^{\circ}$  napravljeni od *varisteel* legure, a  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$  od *varilead* legure.

Kod poboljšanog dinamičkog klina generisanje klinaste izodozne raspodele se sastoji iz dve faze: prve, kod koje je polje otvoreno, kolimator miruje i jačina doze je konstantna, i druge, prilikom koje se otvor kolimatora kreće uz kontinualno zračenje i promenu jačine doze. Sabiranjem doze koja se izrači u toku ove dve faze dobija se klinasta izodozna raspodela. Dakle, kod klinova ovog tipa nema doprinosa na dozu zbog „*beam hardening*“-a i fotona rasejanih na metalnom klinu.

Određivanje korekcionnog faktora za poboljšani dinamički klin  $CF_{kлина}$  se vrši pri referentnim uslovima za dinamičke klinove sa uglom od  $10^{\circ}$ ,  $15^{\circ}$ ,  $20^{\circ}$ ,  $25^{\circ}$ ,  $30^{\circ}$ ,  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$ , Slika 37. i 38.



Slika 37. Korekcionni faktor za poboljšani dinamički klin  $CF_{klina}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 6 MV



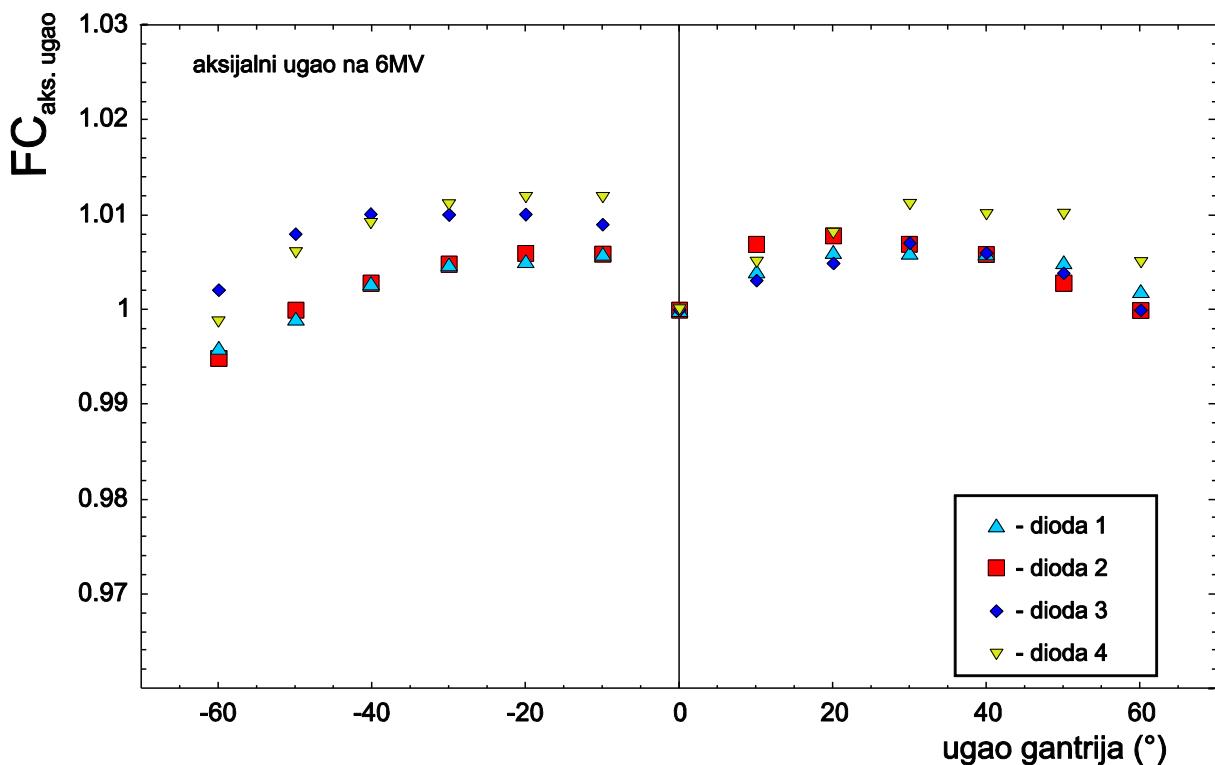
Slika 38. Korekcionni faktor za poboljšani dinamički klin  $CF_{klina}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 15 MV

Sa Slike 37. i 38. se može primetiti da korekcionni faktor za poboljšani dinamički klin vrlo malo opada sa povećavanjem ugla klina za manje uglove klina zato što kod ove vrste klina samo promena jačine doze u toku druge faze isporuke doze utiče na povećanje osetljivosti diode. Očitavanje diode se značajnije povećava u odnosu na očitavanje jonizacione komore tek za dinamičke klinove od  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$  pa se korekcionni faktor diode za ugao poboljšanog dinamičkog klina od  $60^{\circ}$  razlikuje do 4 % u odnosu na merenje pomoću jonizacione komore. Korekcionni faktori za poboljšani dinamički klin su nešto manji zbog veće osetljivosti diode na energiji od 15 MV.

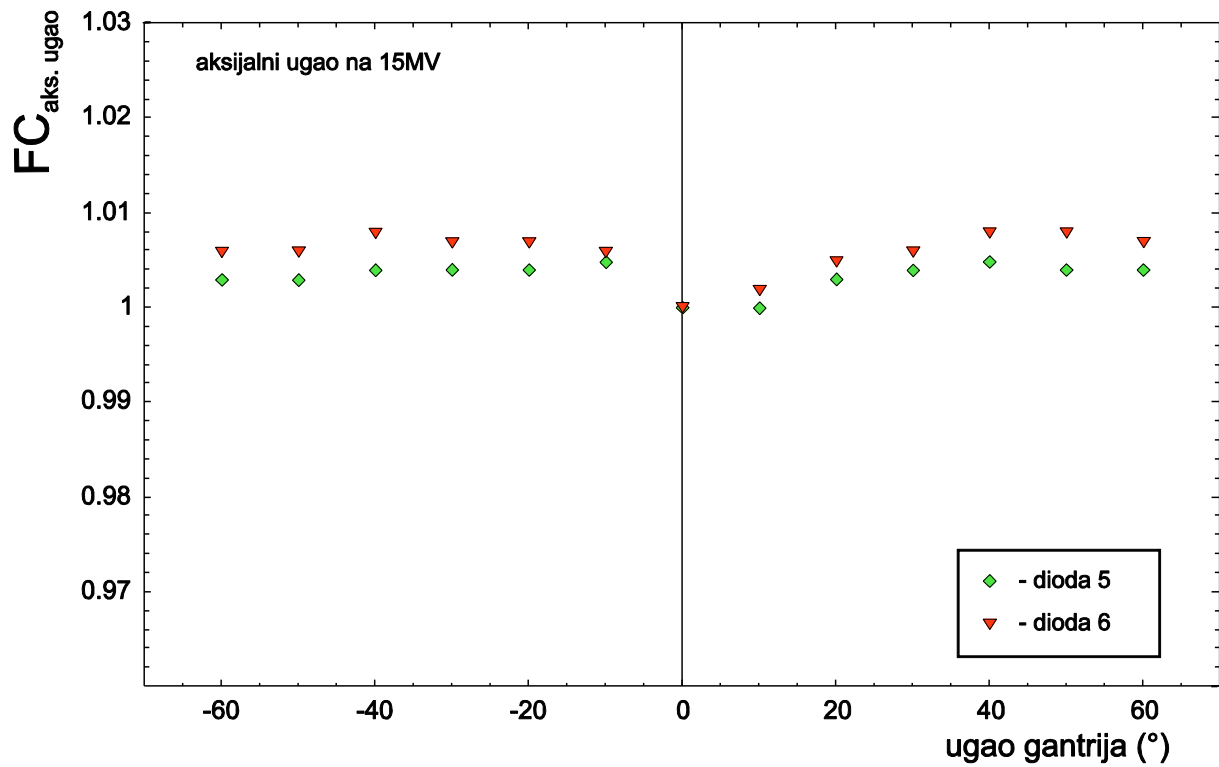
#### 2.4.2.4. Korekcionni faktori za aksijalni i transverzalni ugao

Merenje ugaone zavisnosti diode (aksijalne i transverzalne) u odnosu na rotaciju glave aparata vrši se na taj način što se dioda postavlja u izocentar akceleratora na fantom od materijala ekvivalentnom vodi, minimalne debljine od 6 cm, da bi bilo obezbeđeno adekvatno povratno rastojanje. Korekcionni faktor za aksijalni  $CF_{\vartheta_{aks}}$  i transverzalni ugao  $CF_{\vartheta_{trans}}$  se određuje pri veličini polja od  $(10 \times 10)$  cm<sup>2</sup> za uglove od  $\pm 60^{\circ}$ . Korekcionni faktor za aksijalni ugao  $CF_{\vartheta_{aks}}$  su prikazani na Slikama 39. i 40., a korekcionni faktor za transverzalni ugao  $CF_{\vartheta_{trans}}$  je prikazan na Slikama 41. i 42.

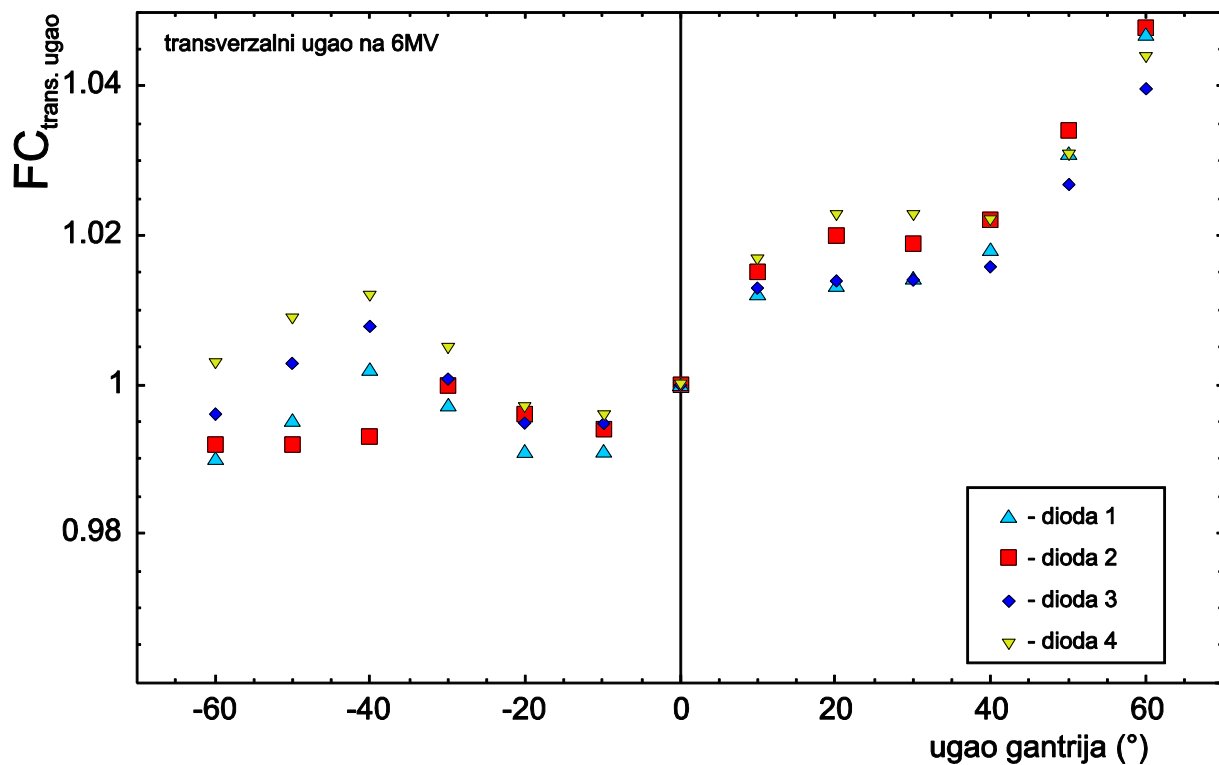
Zavisnost očitavanja diode od ugla ulaska snopa u najvećoj meri potiče od konstrukcije *build-up* kape diode. Kod cilindričnih dioda se iz literature može videti da je promena osetljivosti za aksijalni ugao ispod 2 % [11,97]. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima naših merenja.



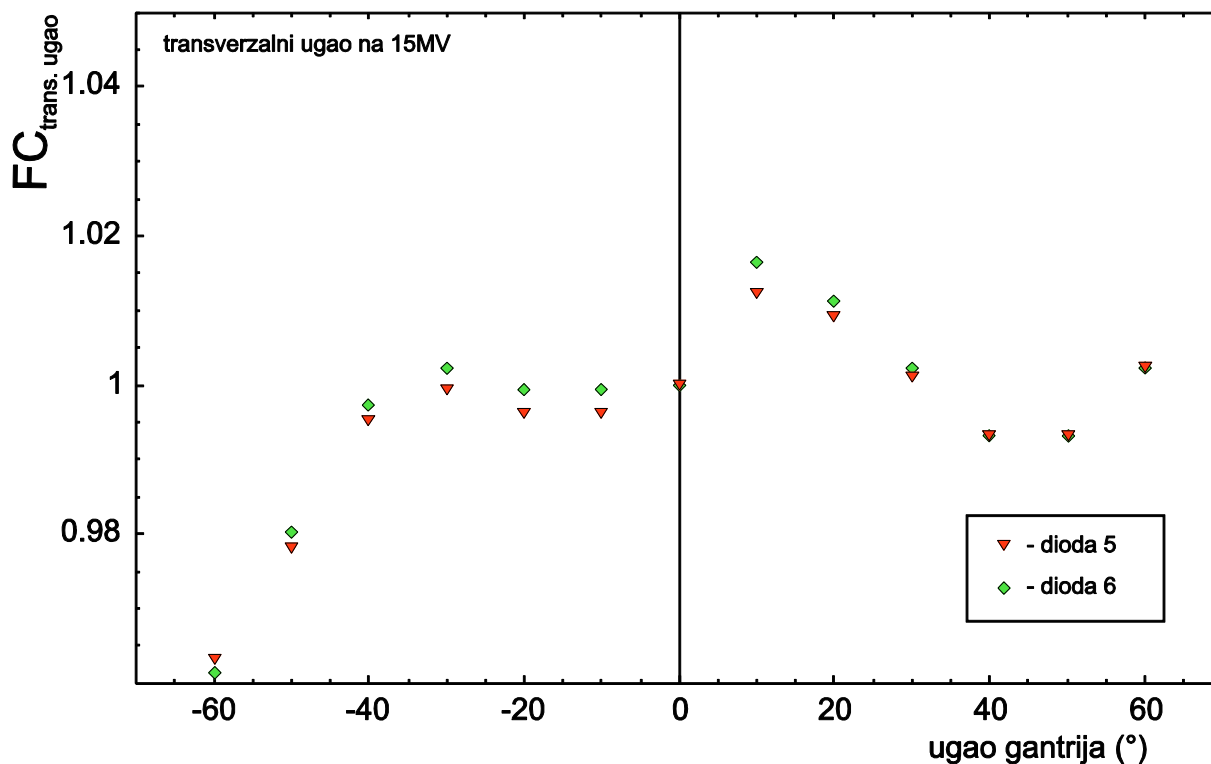
Slika 39. Korekcionni faktor za aksijalni ugao  $CF_{\vartheta_{aks}}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 6 MV



Slika 40. Korekcionni faktor za aksijalni ugao  $CF_{\theta_{aks}}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 15 MV



Slika 41. Korekcionni faktor za transverzalni ugao  $CF_{\theta_{trans}}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 6 MV



Slika 42. Korekcionni faktor za transverzalni ugao  $CF_{\theta_{trans}}$  za *Isorad* diodu n-tipa za fotonsku energiju snopa od 15 MV

Prilikom promene transverzalnog ugla osetljivost diode se smanjuje za 5% za veće uglove, ali to nije od većeg kliničkog značaja pošto u kliničkoj praksi nemamo rotaciju *gantry*-ja u transverzalnoj ravni u odnosu na diodu.

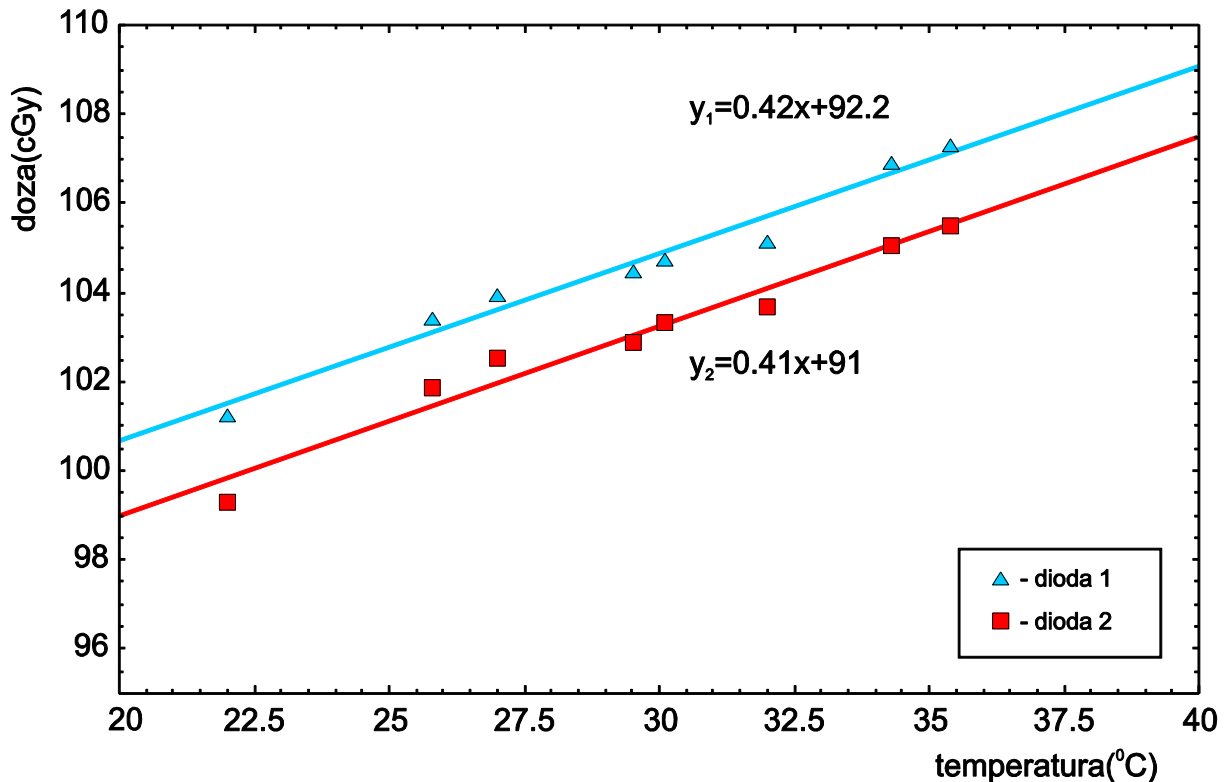
#### 2.4.2.5. Korekcionni faktori za temperaturu

Uticaj temperature na očitavanje diode se može uračunati uzimanjem tabelarne vrednosti iz specifikacije proizvođača dioda ili eksperimentalno. Promena osetljivosti sa temperaturom koja je navedena od strane proizvođača za ovaj tip diode je 0,5 %/°C. Međutim, preporučuje se i eksperimentalna provera tog faktora. Eksperimentalna provera je izvedena na dva načina.

#### Određivanje korekcionog faktora za temperaturu uz pomoć vodenog fantoma i termometra

Fantom se puni vodom zagrejanom do temperature od 40 °C, sačeka se 15 min da se uspostavi temperaturni ekvilibrijum, a zatim se ozrači dozom od 100 MJ i očitava izmereni rezultat sa diode. Postupak se ponavlja svakih 15-20 min., odnosno sa opadanjem temperature fantoma za oko 2 °C, do izjednačavanja sa sobnom temperaturom. Na Slici 43. je prikazana zavisnost očitavanja dioda sa promenom temperature.





Slika 43. Zavisnost očitavanja dioda sa promenom temperature uz pomoć vodenog fantoma i termometra

Na osnovu fitovanja rezultata merenja linearnom funkcijom određena je osetljivost merenja dioda sa promenom temperature. Ustanovljena je promena osetljivosti od 0,42%/°C i 0,41 %/°C, što je veoma blisko očekivanim rezultatima.

#### Određivanje korekcionog faktora za temperaturu uz pomoć softvera za *in vivo* dozimetriju i dioda koje rade kao termistori

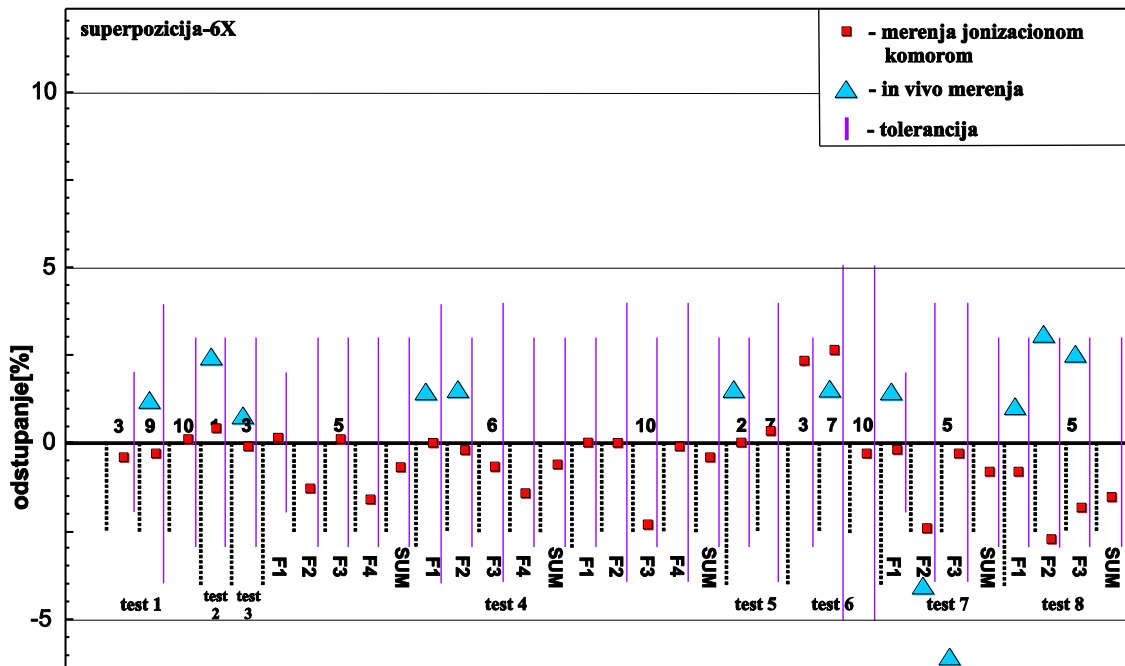
Prilikom određivanja korekcionog faktora na ovaj način, meri se očitavanje diode na temperaturi od 40 °C i na sobnoj temperaturi od 22 °C. Na osnovu ovih merenja se određuju koeficijenti  $T_c$  i  $V'$  za svaku diodu, a na osnovu njih se softverski obračunava korekcioni faktor za temperaturu. Izmereni koeficijent  $T_c$  za diodu 1 i 2 su 0,43 %/°C i 0,44 %/°C, respektivno. Za koeficijent  $V'$  za diodu 1 i 2 su -1,68 mV/°C i -1,76 mV/°C, respektivno.

Promena osetljivosti sa temperaturom određena na drugi način je nešto bliža vrednosti koja je navedena od strane proizvođača, te smo se odlučili za prihvatanje korekcionog faktora za temperaturu određenog pomoću *in vivo* softvera.

#### 2.4.3. Verifikacija *in vivo* dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma

Nakon verifikacije TPS-a pomoću CIRS toraks fantoma na osnovu poređenja doze u interesnim tačkama i doze merene u tim tačkama na fantomu iz pomoć jonizacione komore, pristupili smo verifikaciji *in vivo* dozimetrije na istim test slučajevima. Prilikom verifikacije *in*

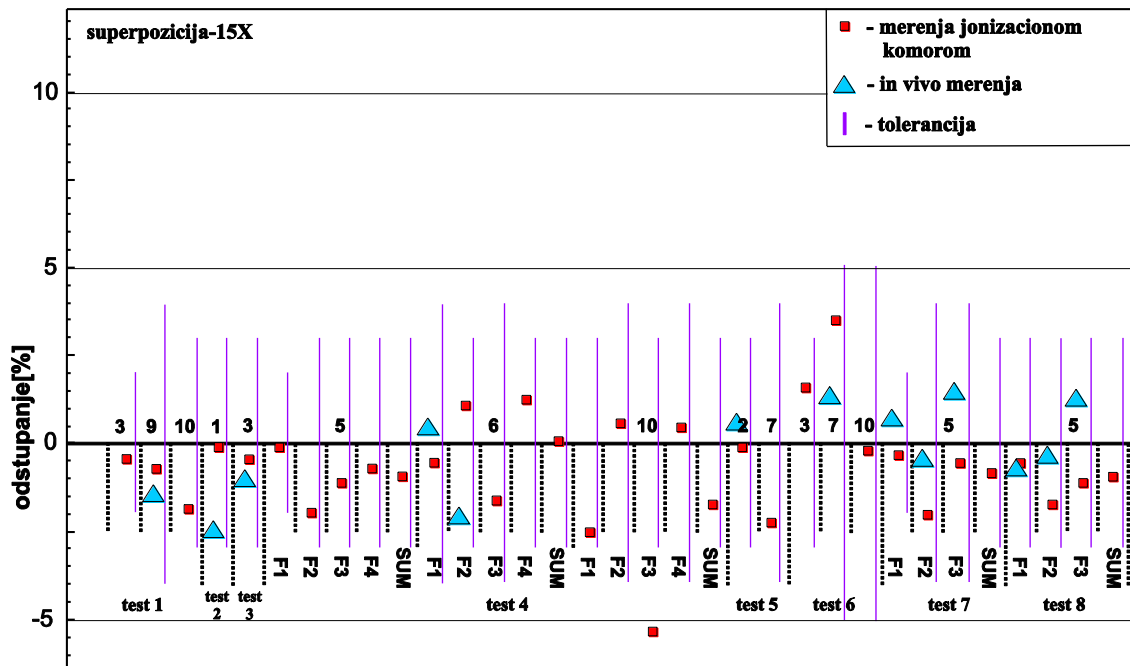
*vivo* dozimetrije određuje se doza na *build-up* dubini sa TPS-a i poredi se sa dozom izmerenom pomoću dioda. Na taj način se proveravaju korekcionni faktori koji je koriste pri kalkulaciji izmerene doze, ručno ili pomoću softvera.



Slika 44. Prikazane su razlike između kalkulirane i merene doze za različite tačke merenja pomoću jonizacione komore, kao i razlike između očekivane i merene doze pomoću *in vivo* dozimetrije sve test slučajeve za fotonsku energiju od 6 MV

U svim test slučajevima za 6 MV su dobijeni rezultati koji su granicama tolerancije, Slika 44., sem za sedmi test slučaj gde je izmerena vrednost sa softverskim korekcijama bila -5,3%. Ponovnim merenjem je ustanovljeno da ta greška potiče od lošeg pozicioniranja diode kod strme izodozne raspodele sa klinom gde malo pomeranje unosi veliku grešku.

Kod verifikacije *in vivo* dozimetrije za energiju od 15 MV su svi dobijeni rezultati za test slučajeve u granicama tolerancije, Slika 45.



Slika 45. Prikazane su razlike između kalkulisane i merene doze za različite tačke merenja pomoću jonizacione komore, kao i razlike između očekivane i merene doze pomoću *in vivo* dozimetrije sve test slučajeve za fotonsku energiju od 15 MV

## 2.5. Zaključak

*In vivo* dozimetrija predstavlja relativno jednostavan i brz način provere čitavog radioterapijskog procesa od imobilizacije pacijenta do isporuke doze. Na ovaj način se doza koju pacijent prima pri radioterapijskom tretmanu meri direktno na pacijentu što pruža mogućnost direktne reakcije i otklanjanja potencijalnih problema.

Za *in vivo* dozimetriju se veoma često koriste poluprovodničke diode zbog svoje visoke osetljivosti, veličine, izdržljivosti, jednostavnog postavljanja. U ovom radu je korišćeno 4 Isorad™ diode n-tipa za raspon energija od 6-12 MV i 2 Isorad™ diode n-tipa za raspon energija 15-25 MV. Pre upotrebe novih dioda potrebno je uraditi inicijalne testove kako bi se proverile njihove osnovne karakteristike. Nakon urađenih testova smo ustanovili da su izmereni parametri za sve diode u skladu sa specifikacijom proizvođača. Prilikom proveravanja adekvatnosti debljine *build-up* kape dioda koje se koriste za raspon energija od 6-12 MV smo ustanovili da te diode imaju adekvatnu debljinu *build-up* kape za energiju od 6 MV na kojoj smo mi merili. Međutim, prilikom iste provere za diode koje se koriste za raspon energija 15-25 MV smo ustanovili da nemaju adekvatnu debljinu *build-up* kape za energiju od 15 MV na kojoj smo mi merili. Zbog toga dolazi do promene osetljivosti diode u zavisnosti od energije zračenja, naročito kod dioda n-tipa. Merenjem perturbacija zračnog polja zbog prisustva diode je ustanovljeno da dioda pri *in vivo* dozimetriji apsorbuje 4-5 % doze. Zbog toga se provera pomoću *in vivo* dozimetrije ograničava na manji broj frakcija i ako je moguće za različita polja.

Da bi se dioda koristila za merenje ulazne doze na pacijentu mora se kalibrisati tako da pokazuje dozu u tkivu na dubini maksimuma za merenu energiju snopa. Pored određivanja kalibracionih faktora, potrebno je odrediti i skup korekcionih faktora za uslove

različite od referentnih. Kalibracioni faktor i skup korekcionih faktora se moraju odrediti za svaku diodu, pošto čak i diode iz iste serije mogu imati različite karakteristike.

Prilikom određivanja korekcionog faktora za veličinu polja je ustanovljeno da  $CF_{FS}$  za energiju od 6 MV se kreće od 0,992 do 1,013, a za energiju od 15 MV od 0,960 do 1,027. Korekcionni faktori za fotonsku energiju od 15 MV su veći nego kod fotonske energije od 6 MV. Do toga dolazi zbog povećanja osetljivosti dioda na većim fotonskim energijama, kao i zbog neadekvatne debljine *build-up* kape kod diode koja se koristi za merenje na energiji od 15 MV. Povećavanjem veličine polja doprinos rasejane komponente snopa se povećava, kod jonizacione komore zbog rasejanja od fantoma, a kod diode zbog rasejanja od glave aparata. Kako je doprinos rasejanja od glave aparata veći, očitavanje diode prati očitavanje jonizacione komore pri povećanju polja uprkos manjoj osetljivosti diode.

Korekcionni faktor za SSD ima vrednosti od 0,970 do 1,010 za energiju od 6 MV, odnosno 0,960 do 1,035 za energiju od 15 MV. Korekcionni faktor za SSD raste sa povećavanjem SSD-a zbog toga što je očitavanje diode na većem SSD-u umanjeno za doprinos kontaminirajućih elektrona rasejanih na kolimatoru i niskoenergetskih fotona. Može se primetiti da su korekcionni faktori za SSD za fotonsku energiju od 15 MV veći nego kod fotonske energije od 6 MV zbog energetske zavisnosti odgovora diode, kao i zbog neadekvatne debljine *build-up* kape za energiju od 15 MV.

Korekcionni faktori su određeni za fizički klin i poboljšani dinamički klin. Korekcionni faktor za fizički klin od  $60^{\circ}$  se do 4 % u odnosu na merenje pomoću jonizacione komore za energiju od 6 MV. Za energiju od 15 MV korekcionni faktor za fizički klin je manji zbog povećanja osetljivosti diode na većoj energiji. Takođe, može se uočiti i porast vrednosti korekcionnog faktora kod klina od  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$ , koji naročito dolazi do izražaja za energiju od 15 MV, što je verovatno povezano sa različitim rasejanjem na klinovima, pošto su klinovi od  $15^{\circ}$  i  $30^{\circ}$  napravljeni od *varisteel* legure, a  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$  od *varilead* legure. Kod poboljšanog dinamičkog klina korekcionni faktor se značajnije povećava, do 4 %, tek za dinamičke klinove od  $45^{\circ}$  i  $60^{\circ}$ . Korekcionni faktori za poboljšani dinamički klin su nešto manji zbog veće osetljivosti diode na energiji od 15 MV.

Ustanovljeno je da je korekcionni faktor za aksijalni ugao kod cilindričnih dioda koje su korišćene u ovom radu manji od 2 %. Ove diode su se pokazale naročito pogodnim za korišćenje na tangencijalnim poljima, kod iradijacije dojke.

Eksperimentalno je utvrđena varijacija osetljivosti sa promenom temperature kod ovih dioda od oko  $0,5 \%/^{\circ}\text{C}$ , što je u skladu sa specifikacijom dioda.

Takođe, izvršena je verifikacija *in vivo* dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma na istim test slučajevima kojima je urađena verifikacije TPS-a. Na taj način su provereni korekcionni faktori koji se koriste pri kalkulaciji izmerene doze, ručno ili pomoću softvera. U svim test slučajevima za energije od 6 MV i 15 MV su dobijeni rezultati koji su granicama tolerancije od 5 %.

### 3. QA/QC pacijenta - *in vivo* dozimetrija u kliničkoj praksi

O ovom delu doktorske disertacije će biti prikazani rezultati jednogodišnjeg merenja na pacijentima pomoću *in vivo* dozimetrije na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. *In vivo* dozimetrija je u kliničkoj praksi rađena na dva linearna akceleratora tipa *Varian Clinac 600DBX* i *2100C* sa fotonskim energijama, 6 MV, i 6 MV i 15 MV, respektivno. Oba linearna akceleratora su kalibrisana da daju 1 cGy/MU na dubini maksimuma za datu energiju pri referentnim uslovima iradijacije ( $d_{max}$ , SSD=100 cm, veličina polja (10 x 10) cm<sup>2</sup>) i opremljeni su sistemom „*record and verify*“ (*Varian Vision/Varis*). Svi pacijenti su planirani na sistemu za planiranje *CMS XiO* verzija 4.62 (*Elekta CMS Software, St. Louis, Missouri*). Broj monitorskih jedinica i očekivana ulazna doza su određeni uz pomoć sistema za planiranje. Za merenje ulazne doze na pacijentima korišćene su četiri *Isorad* diode n-tipa za raspon energija od 6-12 MV (žute diode) i dve *Isorad* diode n-tipa za raspon energija 15-25 MV (crvene diode).

U toku tog perioda su izvršena merenja na 451 polja na 338 pacijenata na različitim lokalizacijama.

Na osnovu tih merenja je:

- procenjena je tačnost radioterapijskog procesa u celini, u zavisnosti od lokalizacije i tehnike zračenja,
- ispitana je potreba uvođenja različitih nivoa tolerancije/akcije za različite lokalizacije i tehnike zračenja [107,108].

Periodičan pregled rezultata nakon kliničke implementacije *in vivo* dozimetrije uz korišćenje određenih statističkih analiza može biti veoma koristan u cilju kontrole adekvatnosti nivoa tolerancije/akcije i efikasnosti čitavog procesa u stvarnim kliničkim uslovima. Takođe, podela pacijenata po lokalizacijama koje se zrače može biti veoma korisna zato što može ukazati na sistematske greške koje se javljaju kod određenih tehnika ili metoda kalkulacije [82-86].

#### 3.1. Merenje ulazne doze na pacijentima

Na Institutu za onkologiju Vojvodine ulazna doza pomoću *in vivo* dozimetrije se meri na jednom ili dva tretmanska polja, u toku prve ili druge frakcije zračenja ili posle bilo kakve promene parametara tretmana. Na početku korišćenja ove vrste dozimetrije preporučuju se nešto veći nivoi tolerancije/akcije koji su inicijalno postavljeni tako da budu isti za sve pacijente, nezavisno od lokalizacije tumora i fiksacije. Nivo tolerancije/akcije u našoj ustanovi je za sve lokalizacije inicijalno postavljen na 5 %. Nakon kliničke implementacije preporučuje se periodičan pregled rezultata *in vivo* dozimetrije sa ciljem da se evaluira koliko su adekvatni postavljeni nivoi u kliničkoj praksi.

Očitavanje diode se množi sa odgovarajućim kalibracionim i korekcionim faktorima u IVD softveru i poredi sa vrednostima izračunatim na sistemu za planiranje. Ako razlika između te dve vrednosti ne prelazi nivo tolerancije/akcije od 5 %, razlika se upisuje na dokument koji se nalazi u Prilogu 2. koji se prilaže uz pacijentov karton kao dokaz da je terapijska doza verifikovana i da je tretman sproveden na odgovarajući način. Ako razlika između te dve vrednosti prelazi nivo tolerancije/akcije od 5 % za ulaznu dozu pristupa se

temeljnomo pregledu parametara tretmana i parametara plana. Nakon toga se tokom sledeće frakcije zračenja ponavlja *in vivo* dozimetrija uz pažljivo proveravanje SSD i pozicije diode. Ako problem i dalje postoji, konsultuje se nadležni onkolog i radi se vanredna portal verifikacija tretmanskog plana.

Radi lakše evaluacije pacijenti su podeljeni u grupe u zavisnosti od lokalizacije tumora i korišćene imobilizacije pri zračenju. Na osnovu analize procenjena je adekvatnost nivoa tolerancije/akcije i određeni su nivoi tolerancije/akcije za različite grupe pacijenata.

Pacijenti su podeljeni u sledeće grupe:

- iradijacija karcinoma dojke
- iradijacija karcinoma glave i vrata
- iradijacija karcinoma karlice (ginekološki tumori, rektumi, prostata, bešika)

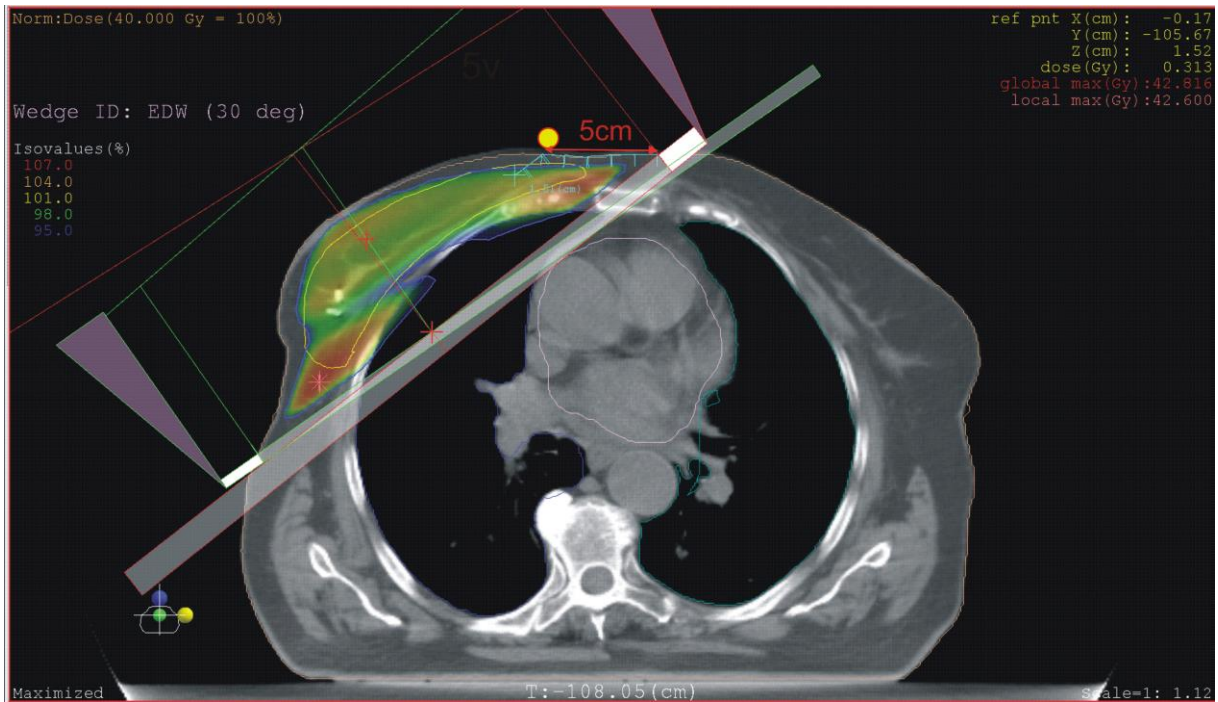
Nivoi tolerancije/akcije će se vremenom smanjivati u zavisnosti od primenjene tehnike i osposobljenosti osoblja koje sprovodi merenja. Konstantno praćenje rezultata *in vivo* dozimetrije veoma je značajno u cilju otkrivanja potencijalnih sistematskih grešaka, ali i podešavanja nivoa tolerancije/akcije kroz vreme.

### 3.1.1. Iradijacija karcinoma dojke

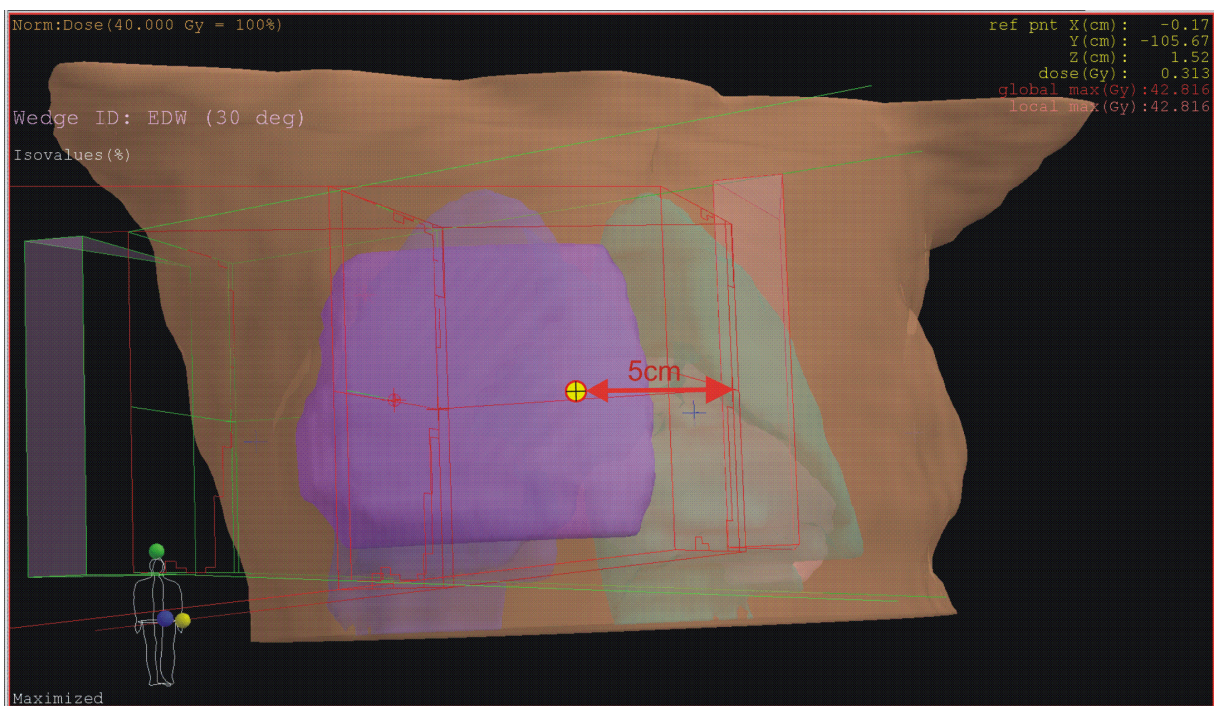
Prilikom lokalne iradijacije dojke pacijent se može postaviti u dva položaja: u prvom, pacijent se postavlja u u imobilizacijski uređaj *Wing-Board (CIVCO Medical Solutions)* u supinacioni položaj na ravnoj podlozi sa obe ruke podignute iznad glave, ili u drugom, pacijent se postavlja u imobilizacijski uređaj *Thorawedge (CIVCO Medical Solutions)* u supinacioni položaj na kosoj podlozi sa jednom ili obe ruke podignute iznad glave.

Kod planiranja karcinoma dojke se koristi standardna tehnika sa dva suprotna tangencijalna (flankirana) polja sa dinamičkim klinom, sa fotonskim energijama snopa od 6 MV, tj. ovi pacijenti se mogu zračiti i na Varianu 600DBX i 2100C, Slika 46. Otvori polja UL i LL su zatvoreni zbog divergencije snopa (tehnika polu-polja). Izocentar se postavlja ispod rebarnog zida, a 95 % zapremine CTV-a treba da bude pokriveno sa 95 % do 107 % prepisane doze [49]. Ako izodozna raspodela nije homogena duž cele zapremine CTV-a može se popraviti dodavanjem malih polja čija doza može biti najviše 5 % prepisane doze. Kod pacijenata sa silikonskim implantatom i pacijenata sa amputiranom dojkom se postavlja bolus od 0.5 cm na zračenu regiju.

Nakon što je pacijent postavljen na tretmanski sto u položaj za zračenje, diode se postavljaju na kožu pacijenta na medijalnom polju, na 3-5 cm od ulaza polja, Slika 47. SSD se određuje na mestu postavljanja diode. Kod pacijenata sa bolusom, SSD se očitava na bolusu na mestu gde se postavlja dioda. Kod planova za iradijaciju dojke izmerena doza se softverski množi sa korekcionim faktorima za veličinu polja, SSD, dinamički klin, aksijalni ugao i *off-axis*, kao i sa korekcijom za temperaturu.



Slika 46. Transverzalni presek pacijenta pri iradijaciji karcinoma dojke sa prikazanim aranžmanom polja i izodoznom raspodelom, kao i mestom gde je postavljene dioda za *in vivo* dozimetriju (žuti kružić)



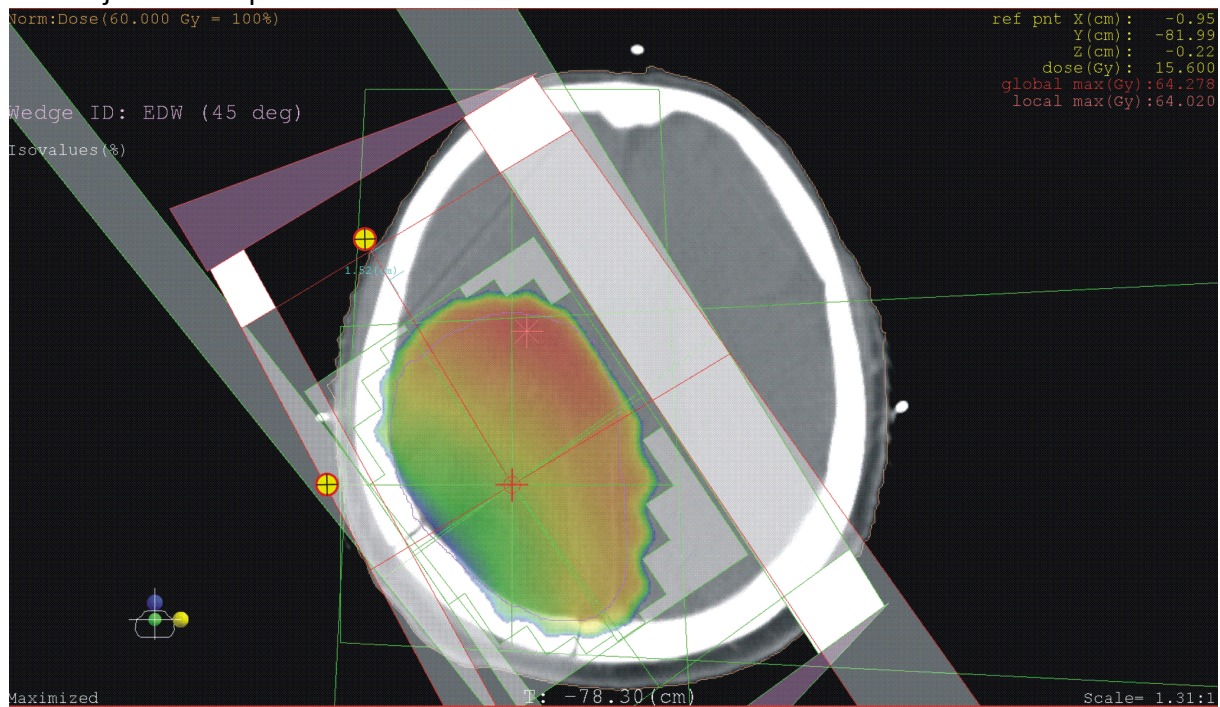
Slika 47. 3D prikaz pacijenta pri iradijaciji karcinoma dojke sa prikazanim CTV-ijem i organima od rizika. Može se videti i postavka polja u 3D prostoru, kao i mesta gde je postavljena dioda za *in vivo* dozimetriju (žuti kružić)

### 3.1.2. Iradijacija karcinoma mozga i glave i vrata

Pacijenti koji treba da zrače tumor mozga se postavljaju u supinacioni položaj ako je tumor lokalizovan u frontalnom i temporoparijetalnom delu mozga, ili u pronacioni položaj ako je tumor lokalizovan u okcipitalnom i infratentorijalnom delu mozga. Pacijent se imobilise tako što mu se glava postavlja na osnovnu ploču sa podmetačem za glavu, a zatim se fiksira za ploču pomoću termoplastične maske. Kod pacijenata koji zrače tumore mozga se postavlja manja termoplastična maska koja pokriva samo glavu. Takvom imobilizacijom se obezbeđuje da položaj koji je pacijent zauzima na CT-u prilikom imidžinga bude identičan položaju na tretmanskome stolu u bunkeru tokom zračenja.

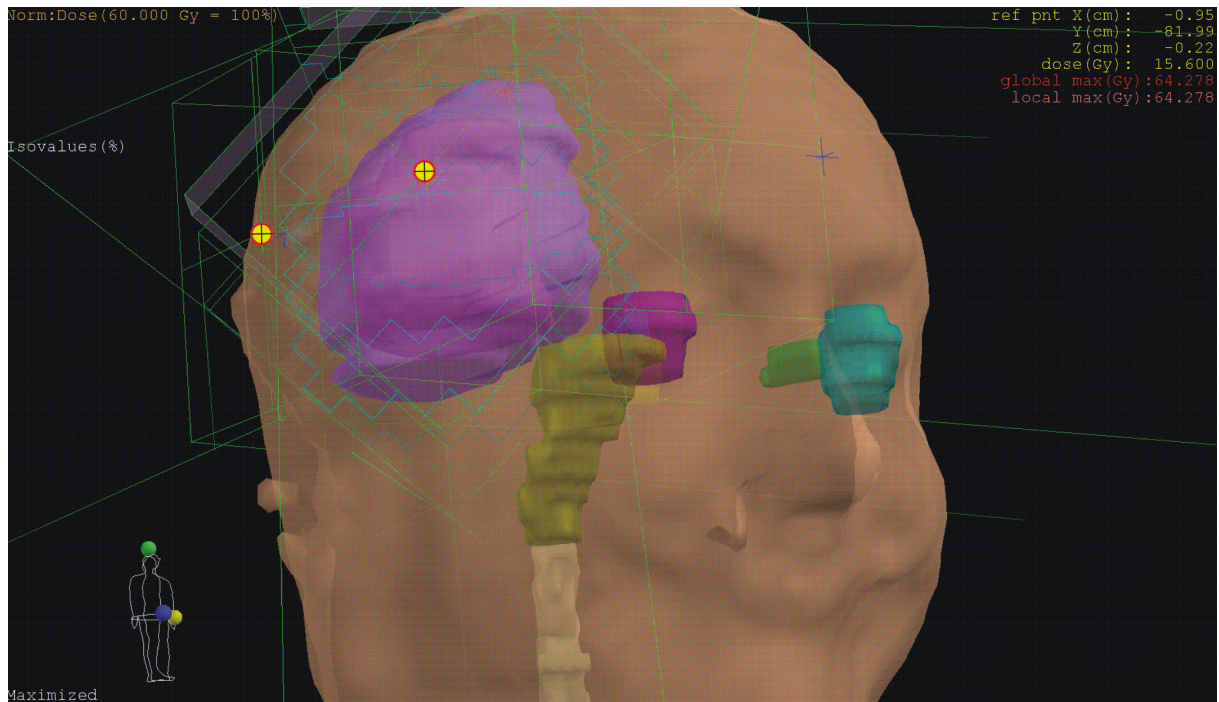
Kod iradijacije karcinoma mozga se koristi kombinacija dva i više komplanarna polja, kao i verteks polja, Slika 48. Kod ovih lokalizacija tumora se planiraju polja sa fotonskim energijama od 6 MV, tj. ovi pacijenti se mogu zračiti i na Varianu 600DBX i 2100C. Za izocentar se odabira centar PTV-a, a 95 % njegove zapremine treba da bude pokriveno sa 95% do 107 % prepisane doze [49]. Kada izodozna raspodela nije homogena duž cele zapremine PTV-a može se popraviti dodavanjem malih polja čija doza može biti najviše 5 % prepisane doze.

Nakon postavljanja pacijenta na tretmanski sto u položaj za zračenje, vrši se postavljanje diode na termoplastičnu masku na pacijentu na centralnoj osi ulaza polja. Diode se kod iradijacije tumora mozga postavljaju na lateralna polja, ili na AP i lateralno polje, ako je moguće. Međutim, često se zbog položaja tumora u odnosu na okolne organe od rizika pribegava i poljima pod drugim uglom *gantry* - ja. U tom slučaju se diode postavljaju na polja koja su na raspolaganju, kao npr. na Slici 49., gde su diode postavljene na polja pod uglom od  $270^{\circ}$  i  $330^{\circ}$ . Kod planova za ove lokalizacije tumora izmerena doza se softverski množi sa korekcionim faktorima za veličinu polja, SSD, dinamički klin i aksijalni ugao, kao i sa korekcijom za temperaturu.



Slika 48. Transverzalni presek pacijenta pri iradijaciji karcinoma mozga sa prikazanim aranžmanom polja i izodoznom raspodelom, kao i mestima gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)



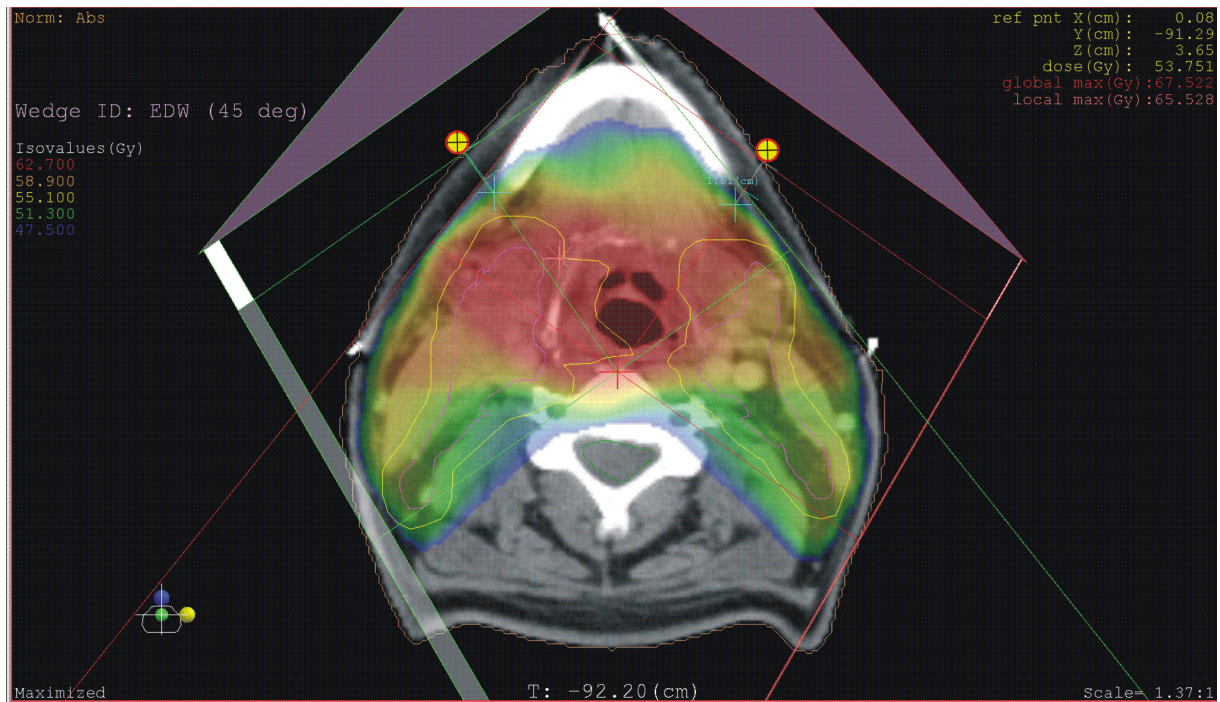


Slika 49. 3D prikaz pacijenta pri iradijaciji karcinoma mozga sa prikazanim PTV-jem i organima od rizika. Može se videti i postavka polja u 3D prostoru, kao i mesta gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)

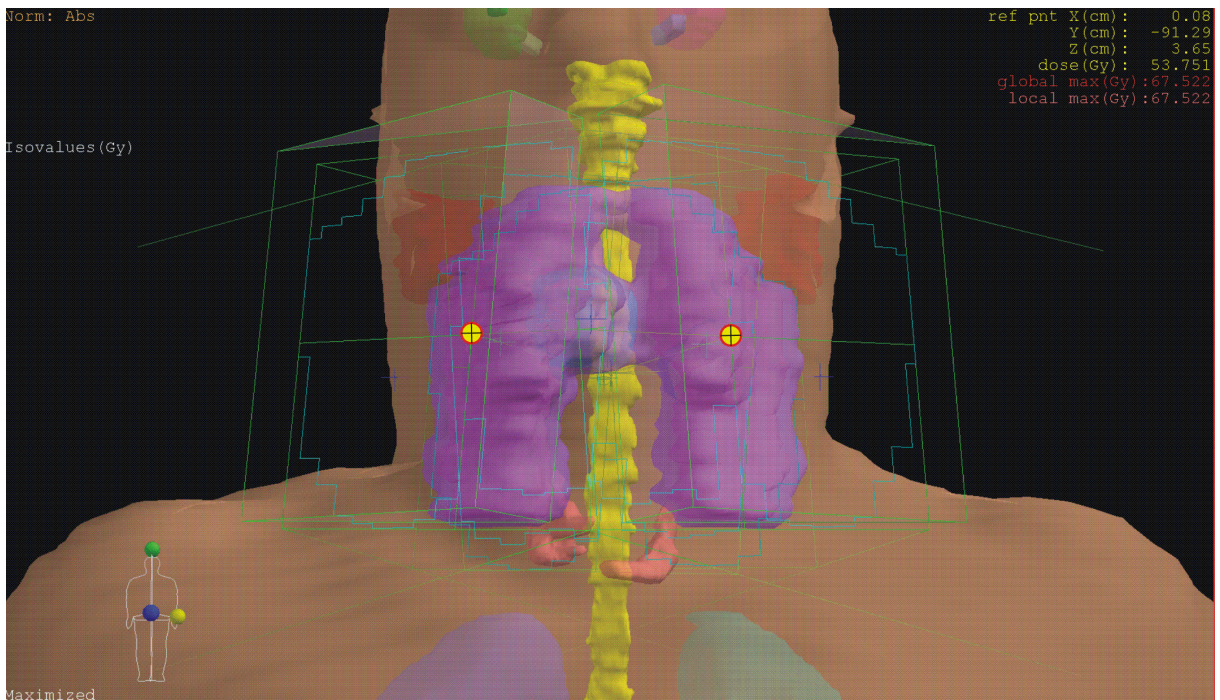
Pacijenti koji treba da zrače karcinom glave i vrata tj. ORL regije se postavljaju u supinacioni položaj tako što se glava pacijenta postavlja na osnovnu ploču sa podmetačem za glavu, a zatim se fiksira za ploču pomoću termoplastične maske. Kod pacijenata koji zrače tumore ORL regije se koristi veća termoplastična maska koja osim glave, fiksira i vrat i ramena pacijenta. Ovakva imobilizacija se koristi da bi se obezbedilo da pacijent zauzima isti položaj na CT-u prilikom imidžinga i na tretmanskome stolu u bunkeru tokom zračenja.

Regija glave i vrata predstavlja najkompleksniju oblast za planiranje radioterapije kako zbog složenosti anatomskih struktura, tako i zbog nepravilnog oblika spoljašnjih struktura pacijenta. Kod ovih lokalizacija se planira četiri i više komplarnih polja sa fotonskim energijama od 6 MV, tj. ovi pacijenti se mogu zračiti i na Varianu 600DBX i 2100C. Najčešće se koristi kombinacija dva kosa polja sa prednje strane pod uglovima *gantry*-ja od  $325^{\circ}$  i  $35^{\circ}$  sa dinamičkim klinom od  $45^{\circ}$ , i dva kosa sa zadnje strane pod uglovima *gantry*-ja postavljenim tako da izbegavaju kičmenu moždinu, Slika 50. Često se dodaju i polja pod pod uglovima *gantry* - ja od  $0^{\circ}$  i  $180^{\circ}$  sa delimično pokrivenom kičmenom moždinom sa MLC - om (*multileaf collimator*). Izocentar se postavlja u centar PTV-a, a 95 % njegove zapremine treba da bude pokriveno sa 95 % do 107 % prepisane doze [49]. Kod ove lokalizacije se homogenost izodozne raspodele duž cele zapremine PTV-a veoma često mora postizati dodavanjem malih polja čija doza može biti najviše 5 % prepisane doze.

Nakon postavljanja pacijenta na tretmanski sto u položaj za zračenje, vrši se postavljanje diode na termoplastičnu masku na pacijentu na centralnoj osi ulaza polja. Kod iradijacije tumora glave i vrata diode se najčešće postavljaju na prednja kosa polja, pod uglovima *gantry*-ja od  $325^{\circ}$  i  $35^{\circ}$ , Slika 51. Kod planova za iradijaciju tumora glave i vrata izmerena doza se softverski množi sa korekcionim faktorima za veličinu polja, SSD, dinamički klin i aksijalni ugao, kao i sa korekcijom za temperaturu.



Slika 50. Transverzalni presek pacijenta pri iradijaciji karcinoma glave i vrata sa prikazanim aranžmanom polja i izodoznom raspodelom, kao i mestima gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)

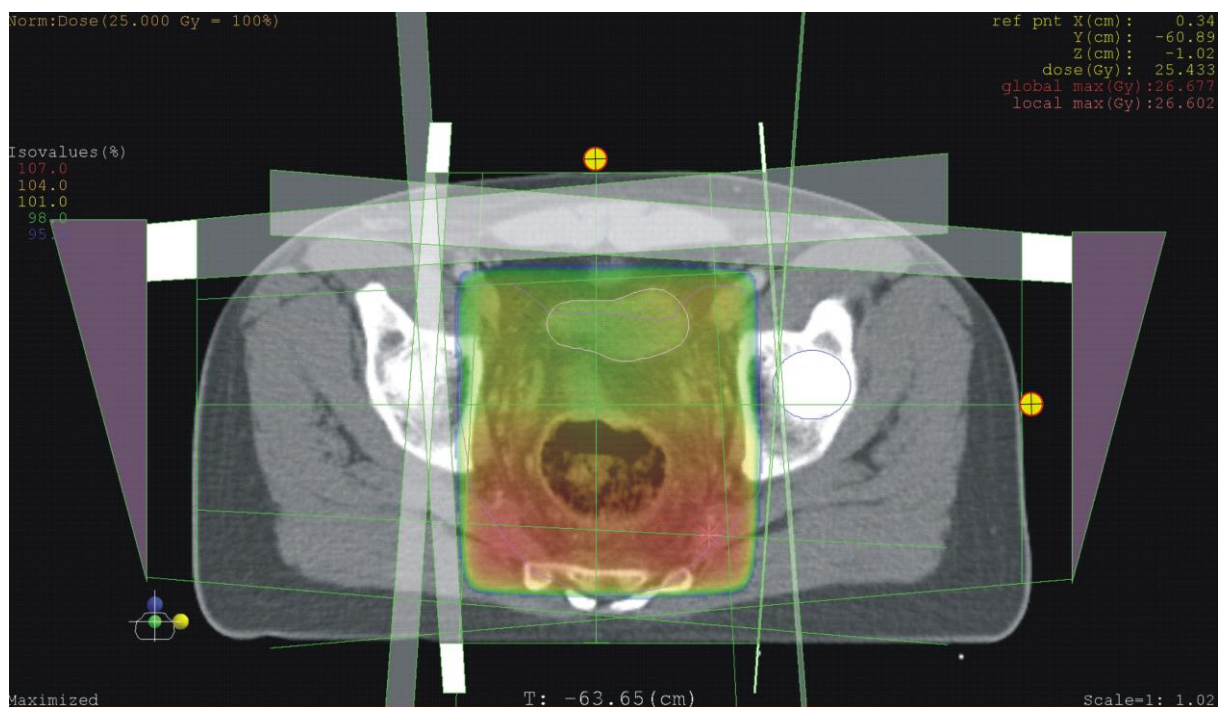


Slika 51. 3D prikaz pacijenta pri iradijaciji karcinoma glave i vrata sa prikazanim PTV-jem i organima od rizika. Može se videti i postavka polja u 3D prostoru, kao i mesta gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)

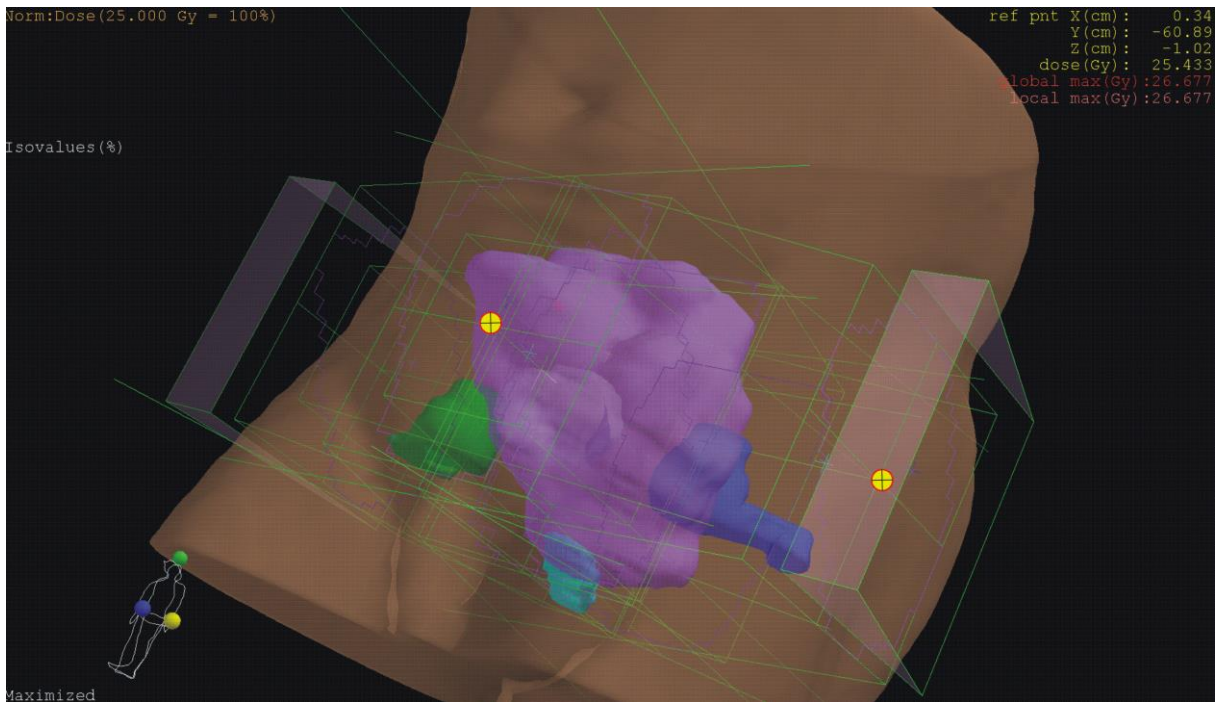
### 3.1.3. Iradijacija karcinoma karlice

Pacijenti se prilikom iradijacije tumora karlice (rektum, prostata, ginekološki tumori) postavljaju da leže u supinacionom položaju, sa rukama na grudima i nogama postavljenim na fiksator za kolena i stopala. Pacijenti sa velikim i pendulirajućim stomakom se postavljaju da leže u pronacionom položaju sa stomakom u *bellyboard* - u i nogama postavljenim na fiksator za kolena. Pacijent se postavlja na tretmanski sto u bunkeru u isti položaj kao na CT - u prilikom imidžinga.

Prilikom iradijacije karcinoma rektuma ili ginekoloških tumora se koristi standardna boks tehnika sa fotonskim energijama snopa od 15 MV, tj. ovi pacijenti se zrače na Varianu 2100C. Ovom tehnikom se tumor zrači iz četiri pravca, pod uglovima gentrija od  $270^{\circ}$ ,  $0^{\circ}$ ,  $90^{\circ}$ ,  $180^{\circ}$ , Slika 52. Za izocentar se odabira centar PTV-a, a 95 % njegove zapremine treba da bude pokriveno sa 95 % do 107 % prepisane doze [49]. Kada izodозна raspodela nije homogena duž cele zapremine PTV-a može se popraviti postavljanjem klinova (EDW) ili dodavanjem malih polja čija doza može biti najviše 5 % prepisane doze. Ukoliko pacijent ima veštački kuk vrši se modifikacija uglova polja da bi veštački kuk bio što manje obuhvaćen. Nakon što je pacijent precizno postavljen na tretmanski sto u položaj za zračenje, diode se postavljaju na kožu pacijenta na centralnoj osi ulaza polja. Diode se kod iradijacije ginekoloških karcinoma i karcinoma rektuma postavljaju na polja pod uglom *gantry*-ja od  $0^{\circ}$  i  $90^{\circ}$ , Slika 53. Kod planova za ove lokalizacije izmerena doza se softverski množi sa korekcionim faktorima za veličinu polja, SSD i sa korekcijom za temperaturu, a u nekim slučajevima i sa korekcionim faktorima za dinamički klin i aksijalni ugao.

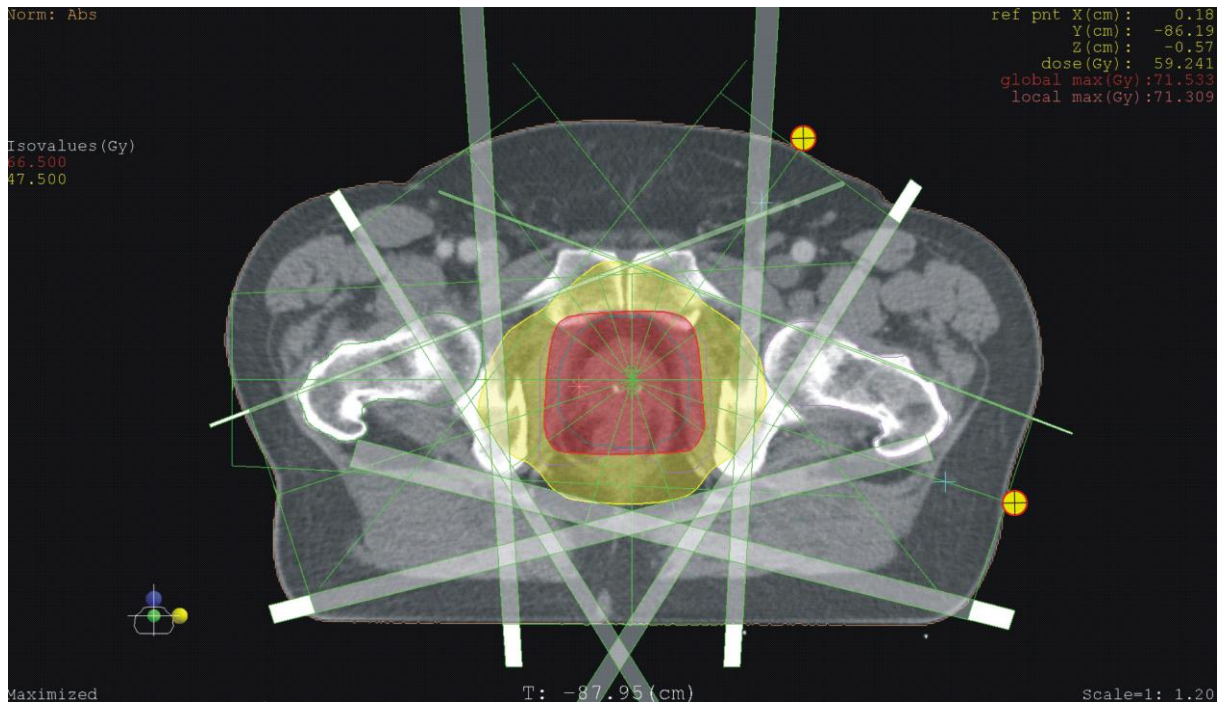


Slika 52. Transverzalni presek pacijenta pri iradijaciji karcinoma rektuma sa prikazanim aranžmanom polja i izodoznom raspodelom, kao i mestima gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)

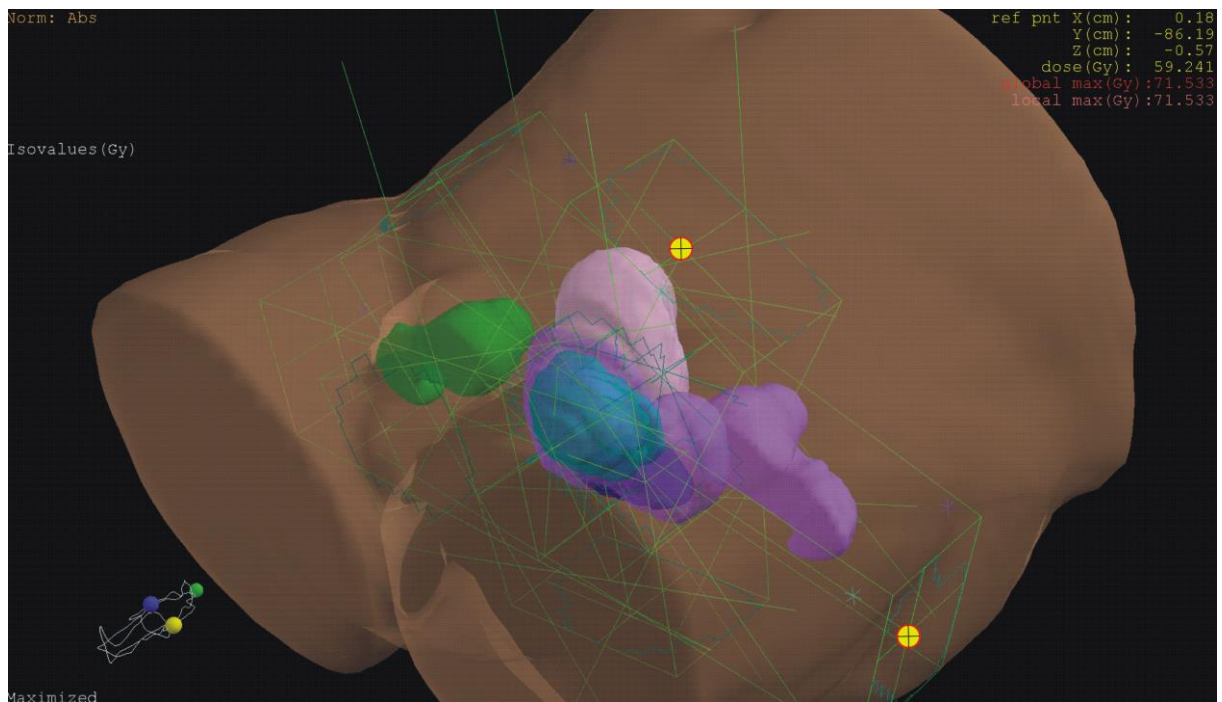


Slika 53. 3D prikaz pacijenta pri iradijaciji karcinoma rektuma sa prikazanim PTV-jem i organima od rizika. Može se videti i postavka polja u 3D prostoru, kao i mesta gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)

Prilikom iradijacije karcinoma prostate se koristi tehnika zračenja sa pet polja sa fotonskim energijama od 15 MV, tj. ovi pacijenti se zrače na Varianu 2100C. Ovom tehnikom se tumor zrači pod uglovima gentryja od  $324^{\circ}$ ,  $36^{\circ}$ ,  $108^{\circ}$ ,  $180^{\circ}$  i  $252^{\circ}$ , Slika 54. Izocentar se postavlja u centar GTV-a zbog mogućeg postojanja dodatka zračenja (boost) na ležište tumora. Ukoliko izodozna raspodela nije homogena duž cele zapremine PTV-a može se popraviti dodavanjem malih polja čija doza može biti najviše 5 % prepisane doze. Kod pacijenata sa veštačkim kukom se vrši modifikacija uglova polja da bi veštački kuk bio što manje obuhvaćen. Dioda se kod iradijacije karcinoma prostate postavljaju na centralnoj osi ulaza polja pod uglovima *gantry*-ja od  $36^{\circ}$  i  $108^{\circ}$  Slika 55. Izmerena doza se softverski množi sa korekcionim faktorima za veličinu polja, aksijalni ugao i SSD, kao i sa korekcijom za temperaturu.



Slika 54. Transverzalni presek pacijenta pri iradijaciji karcinoma prostate sa prikazanim aranžmanom polja i izodoznom raspodelom, kao i mestima gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)



Slika 55. 3D prikaz pacijenta pri iradijaciji karcinoma prostate sa prikazanim PTV-jem i organima od rizika. Može se videti i aranžman polja u 3D prostoru, kao i mesta gde su postavljene diode za *in vivo* dozimetriju (žuti kružići)

### 3.2. Rezultati i diskusija

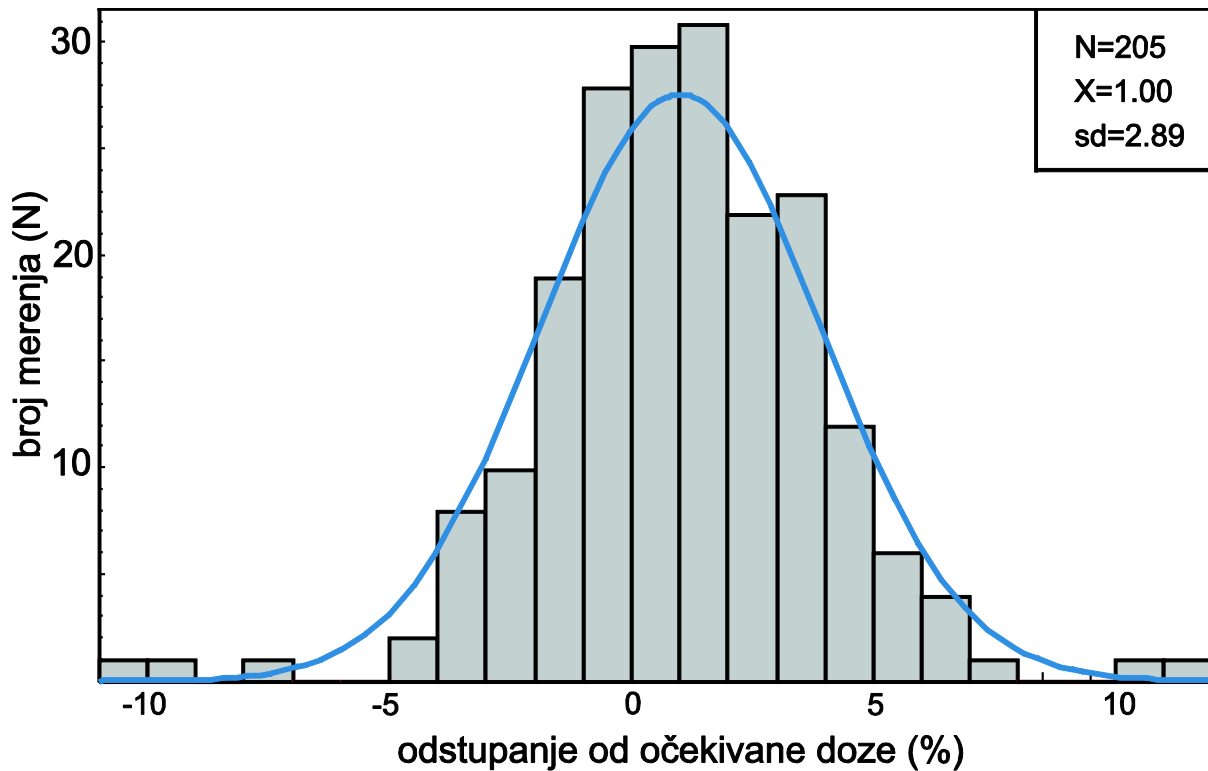
Na Institutu za onkologiju Vojvodine u periodu od godinu dana je merena ulazna doza pomoću *in vivo* dozimetrije na 451 tretmanskom polju, odnosno na 338 pacijenta. Ulazna doza je merena na jednom ili dva tretmanska polja, u toku prve ili druge frakcije zračenja. Pacijenti su podeljeni na nekoliko grupa prema lokalizaciji/tehnicu zračenja u cilju lakšeg otkrivanja grupa pacijenata kod kojih je odstupanje od očekivane vrednosti veće ili se pojavljuje neka sistematska greška. Nivo tolerancije/akcije za sve grupe pacijenata je inicijalno postavljen na 5 %. Rezultati merenja ulazne doze pomoću *in vivo* dozimetrije podeljeni prema lokalizaciji/tehnicu zračenja su dati u Tabeli 12.

Tabela 12. Sumarni prikaz rezultata merenja ulazne doze pomoću *in vivo* dozimetrije prema lokalizaciji/tehnicu zračenja

Lokalizacija/tehnika zračenja	N	X (%)	SD (%)	$N_{\geq 4\%}$ (%)	$N_{\geq 5\%}$ (%)
Sva polja bez korekcije	451	0,72	2,64	10,4	4,2
Sva polja nakon korekcije	451	0,94	2,27	7,8	0,0
Dojka	205	1,00	2,89	13,6	7,8
Dojka nakon korekcije	205	0,94	2,27	9,3	0,0
Mozak i glava i vrat	156	0,74	2,04	5,8	0,0
Karlica	90	0,10	2,86	11,1	3,3
Karlica nakon korekcije	90	0,24	2,18	6,7	0,0

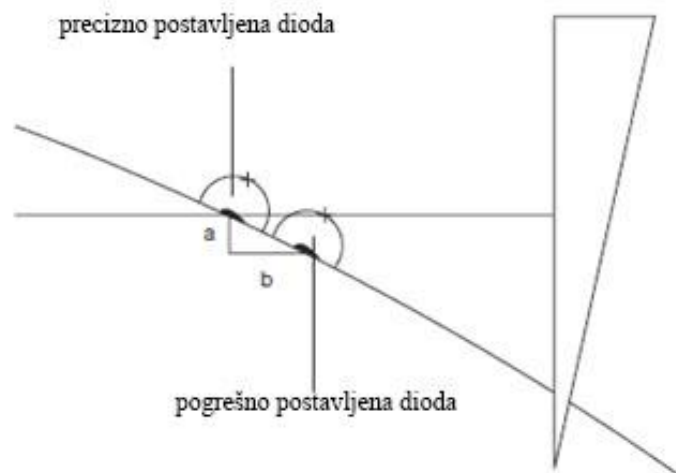
U Tabeli 12. su prikazani sledeći podaci: broj polja na kojima je merena ulazna doza (N), srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze (X), standardna devijacija odstupanja izmerene od izračunate doze (SD) i rezultati kojima je odstupanje od izračunate doze jednako i veće od 4 % ( $N_{\geq 4\%}$ ) i od 5 % ( $N_{\geq 5\%}$ ). Granica od 4 % je postavljena da bi se proverila raspodela rezultata meranja zbog eventualnog smanjivanja inicijalnog nivoa tolerancije/akcije kod nekih lokalizacija/tehnika. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za različite grupe pacijenata fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima je prikazana na Slikama 56. i od 58. do 63.

Srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze za prva merenja za iradijaciju dojke sa uključenim rezultatima merenja preko 5 % (bez korekcije) je 1,0 %, a standardna devijacija je 2,89 % (1SD). Standardna devijacija za ovu grupu pacijenata je najveća u poređenju sa ostalim grupama na kojima su vršena merenja. U toku jednogodišnjeg merenja izmereno je 19 slučajeva (4,2 %) sa odstupanjima većim od 5 % od čega čak 16 (84 %) slučajeva pripada grupi pacijenata koji zrače dojku. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju dojke bez korekcija fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima je prikazana na Slici 56.



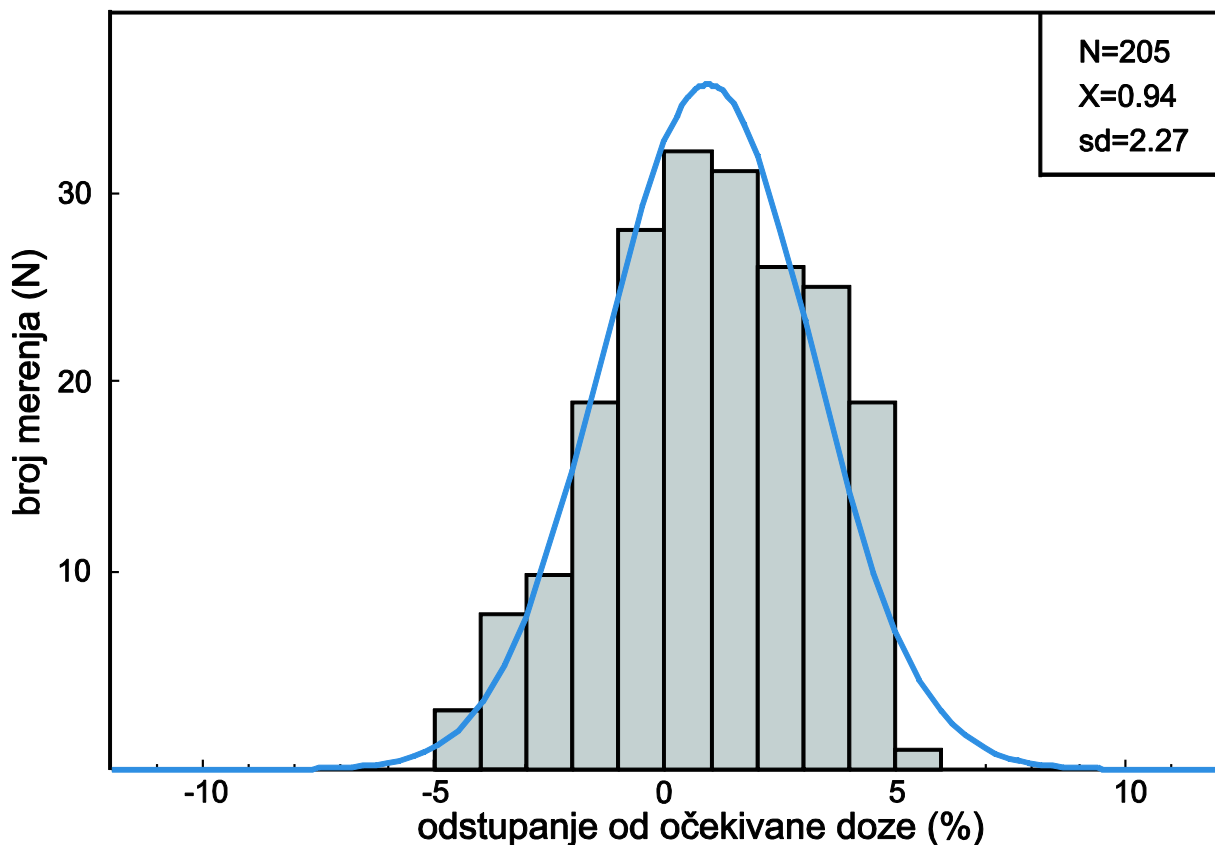
Slika 56. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju dojke bez korekcija fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

Prilikom iradijacije dojke se koristi tehnika polu - polja tako da se dioda ne može postaviti na centar polja već se stavlja 3-5 cm duž profila polja u nivou centra polja. Zbog toga je veoma teško odrediti tačno mesto za postavljanje diode za merenje ulazne doze. Takođe, zbog postojanja velikog gradijenta polja zbog klinova koji se koriste kog iradijacije dojke, male nepreciznosti u postavljanju diode mogu da pokažu pogrešno očitavanje, Slika 57.



Slika 57. Primer uticaja preciznog postavljanja diode kod iradijacije dojke sa klinovima

Prilikom otkrivanja potencijalne greške kod 16 merenja koja su premašila nivo tolerancije/akcije od 5 %, a pripadaju grupi pacijenata koji zrače dojku, ustanovljeno je da je u većini slučajeva uzrok greške pogrešno pozicioniranje diode ili pogrešan SSD (80 %). U jednom slučaju je sprečen veći akcident pošto je pomoću *in vivo* dozimetrije otkriveno da je pogrešan broj MJ ubačen u RV sistem. Na taj način bi pacijent sa jedne strane dobio 10 % veću dozu što bi uticalo na ishod zračenja i potencijalne komplikacije u toku i nakon zračenja. Standardna devijacija kod grupe pacijenata koji zrače dojku od 2,89 % je najveća od sve četiri grupe pacijenata koje su proveravane. Ovako velika standardna devijacija ukazuje na velik broj slučajnih grešaka i u postavci pacijenta za zračenje i u samoj tehnici merenja doze pomoću *in vivo* dozimetrije. Takođe, broj ponovljenih merenja je značajno veći kod iradijacije dojke (16/205, 7,8 %) u poređenju sa drugim grupama (3/246, 1,2 %). Nakon korekcije 16 slučajeva koji su bili iznad granica tolerancije/akcije od 5 % pri prvom merenju srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze je 0,94 %, a standardna devijacija je 2,27%(1SD). Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju dojke posle korekcije fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima je prikazana na Slici 58.



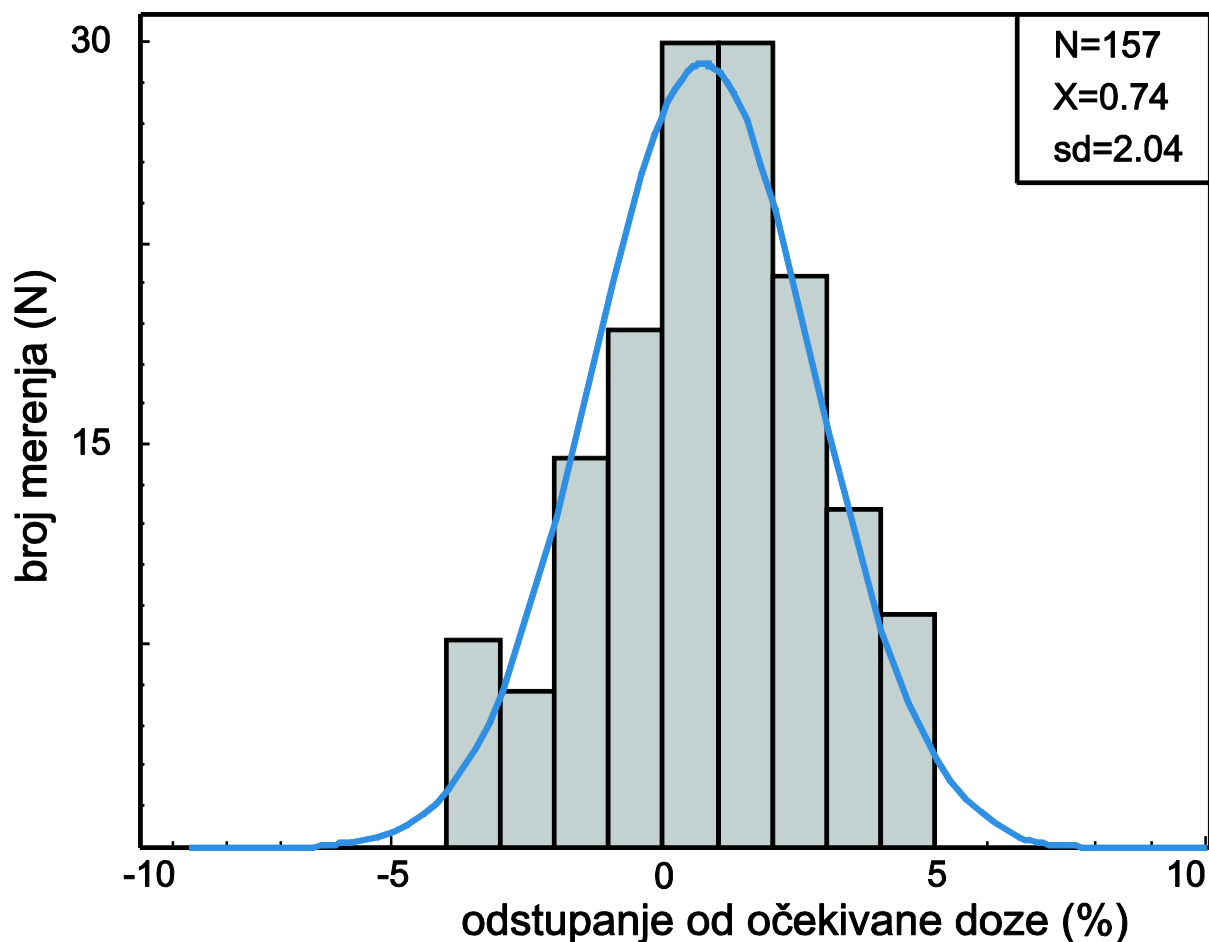
Slika 58. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju dojke posle korekcije fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

U većini radova o merenju ulazne doze pomoću *in vivo* dozimetrije kod iradijacije dojke su dobijeni rezultati slični našima [86,89,107-111]. Rezultate slične našima su prikazali *Fiorino et al.* [86] koji su za 506 merenja dobili srednju vrednost 0,1 % i standardnu devijaciju 3,5 %. U referenci [89] *Voordeckers et al.* su kod iradijacije dojke za 156 polja dobili srednju vrednost -2,5 % i standardnu devijaciju 3,6 %. *Appleyard et al.* [107,108] su nakon 1073 merenja na pacijentima koji su zračili dojku došli do srednje vrednosti od 1,15 % i standardne



devijacije od 3,04 %. Takođe, slične rezultate za ovu lokalizaciju su prikazali i *Cozzi et al.* [109] koji su za 421 merenje dobili srednju vrednost od -1,33 % i standardnu devijaciju od 2,7 %. *Vasile et al.* [111] su prilikom merenja na 160 pacijenata koji zrače dojku, odnosno 634 polja, dobili srednju vrednost -0,6 % i standardnu devijaciju 2,21 %. Tokom merenja u trajanju od dve godine na 278 pacijenta koji su zračili dojku *Shakeshaft et al.* [112] su naveli srednju vrednost od -2,9 % i standardnu devijaciju od 3,5 %.

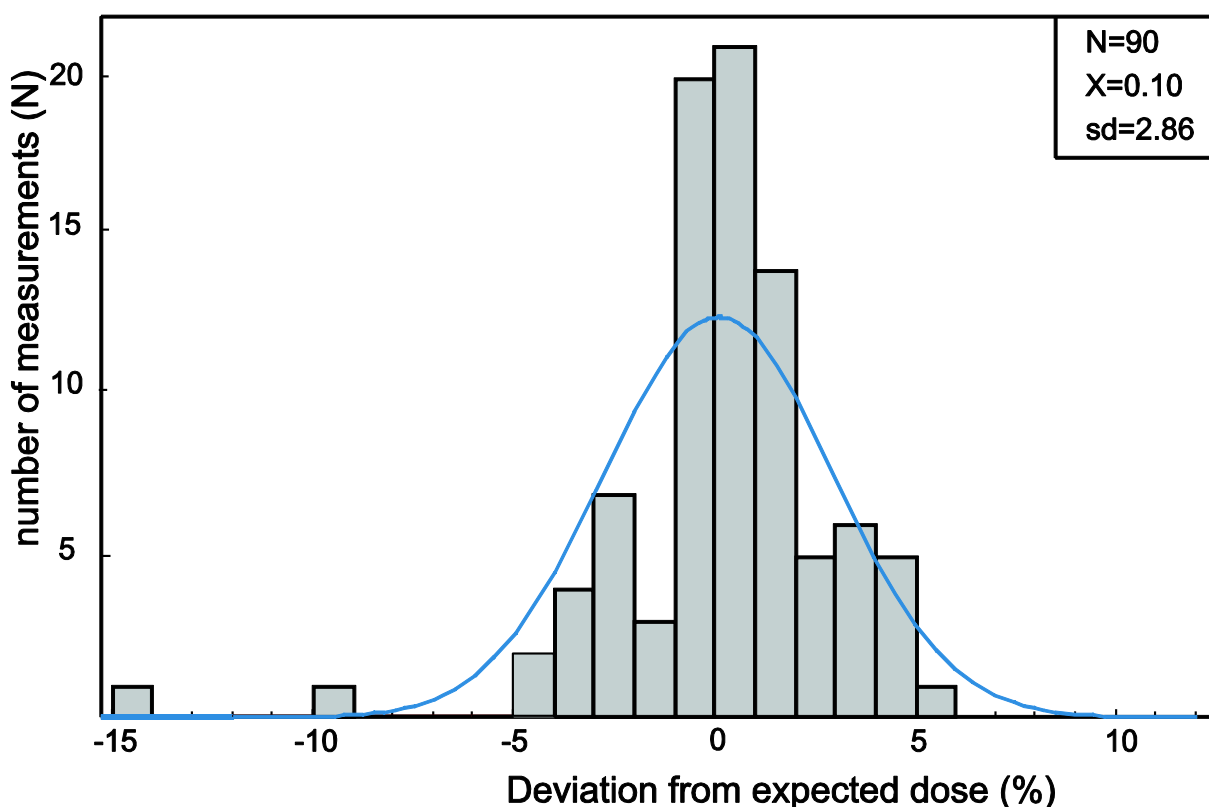
Srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze za iradijaciju mozga i glave i vrata sa uključenim rezultatima merenja preko 5 % (bez korekcije) je 0,94 %, a standardna devijacija je 2,04 % (1SD). Standardna devijacija za ovu grupu pacijenata je najmanja u poređenju sa ostalim grupama na kojima su vršena merenja i na osnovu toga se može zaključiti da kod ove grupe pacijenata postoji visoka reproducibilnost pri postavci pacijenata u položaj za zračenje, kao i u samoj tehnici merenja doze pomoću *in vivo* dozimetrije. Veća odstupanja koja su se pojavljivala u toku *in vivo* dozimetrije kod ove grupe pacijenata se mogu pripisati merenjima na veoma kosim poljima sa klinom, kao i teškoćama postavljanja diode u pravilan položaj za merenje zbog iregularnosti spoljašnjih kontura pacijenta u regiji glave i vrata. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju mozga i glave i vrata bez korekcije fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima je prikazana na Slici 59.



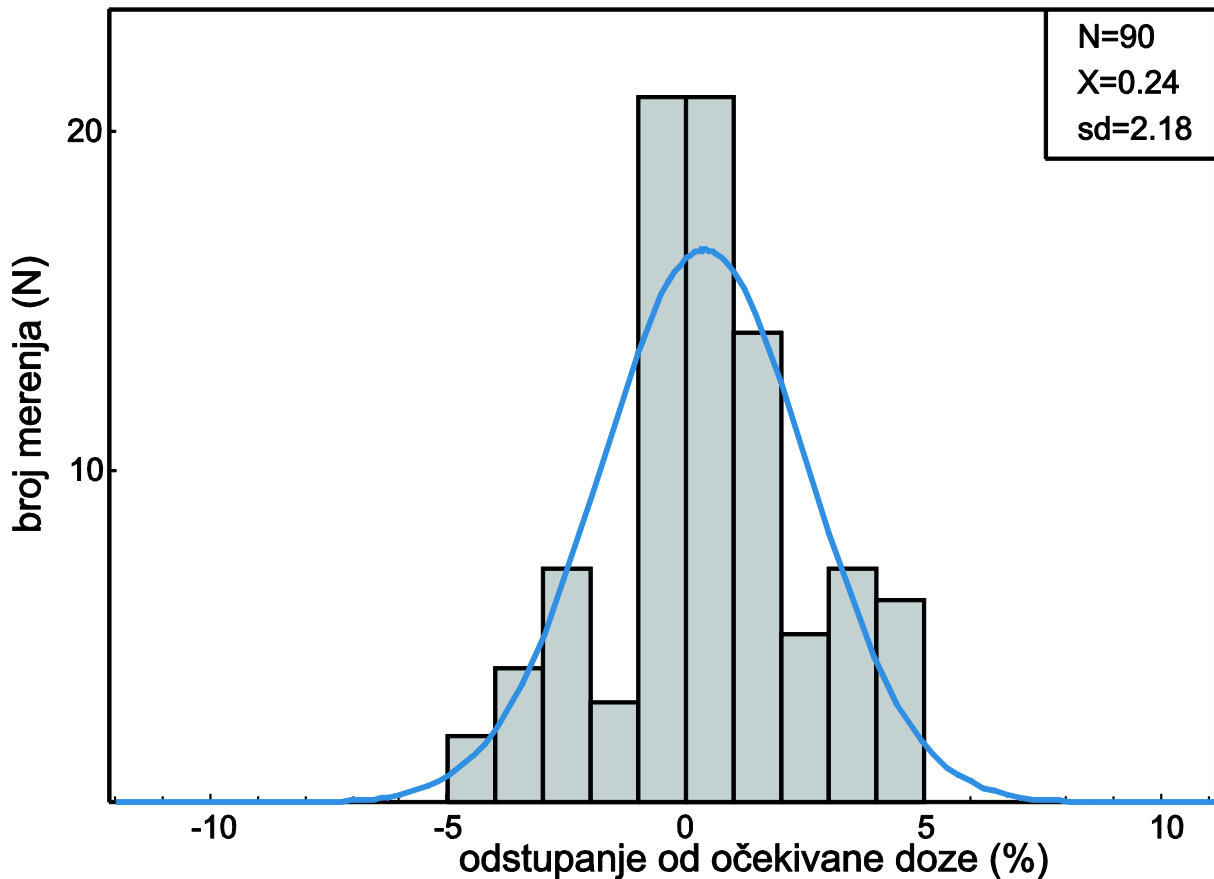
Slika 59. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju mozga i glave i vrata bez korekcije fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

U radovima koji se bave temom *in vivo* dozimetrije kod iradijacije pacijenata sa tumorima mozga i glave i vrata se mogu naći rezultati koji su približni našim [82,86,89,107,108,112]. *Leunens et al.* [82] su prilikom 364 *in vivo* merenja na 47 pacijenata koji su zračili glavu ili glavu i vrat dobili rezultat sa srednjom vrednošću od 0,3 % i standardnom devijacijom od 2,3 %. Rezultate slične našima su dobili i *Fiorino et al.* [86] koji su kod pacijenata kojima se zrače tumori ove lokalizacije dobili srednju vrednost 2,8 % i standardnu devijaciju 2,8 %. *Voordeckers et al.* [89] su nakon merenja ulazne doze na 98 polja pomoću *in vivo* dozimetrije dobili srednju vrednost od 1,6 % i standardnu devijaciju od 1,9 %. Takođe, naši rezultati su približni rezultatima prikazanim od strane *Appleyard et al.* [107,108] koji su merili ulaznu dozu na 326 zračna polja i dobili srednju vrednost 0,35 % i standardnu devijaciju 2,2 %. *Shakeshaft et al.* [112] su prijavili srednju vrednost od -0,6 % i standardnu devijaciju od 2,8 % nakon merenja na 246 pacijenata.

Najmanja grupa pacijenata od svih analiziranih grupa je grupa pacijenata koji zrače tumore karlice. Srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze za iradijaciju tumora karlice bez korekcije je 0,10 %, a standardna devijacija je 2,86 %(1SD). Nakon korekcije tri merenja koja su prešla nivo tolerancije/akcije od 5 %, srednja vrednost odstupanja je 0,24%, a standardna devijacija je 2,18 %(1SD). Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju tumora karlice bez i sa korekcijom fitovane sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima je prikazana na Slici 60. i 61.



Slika 60. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju karlice bez korekcije fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

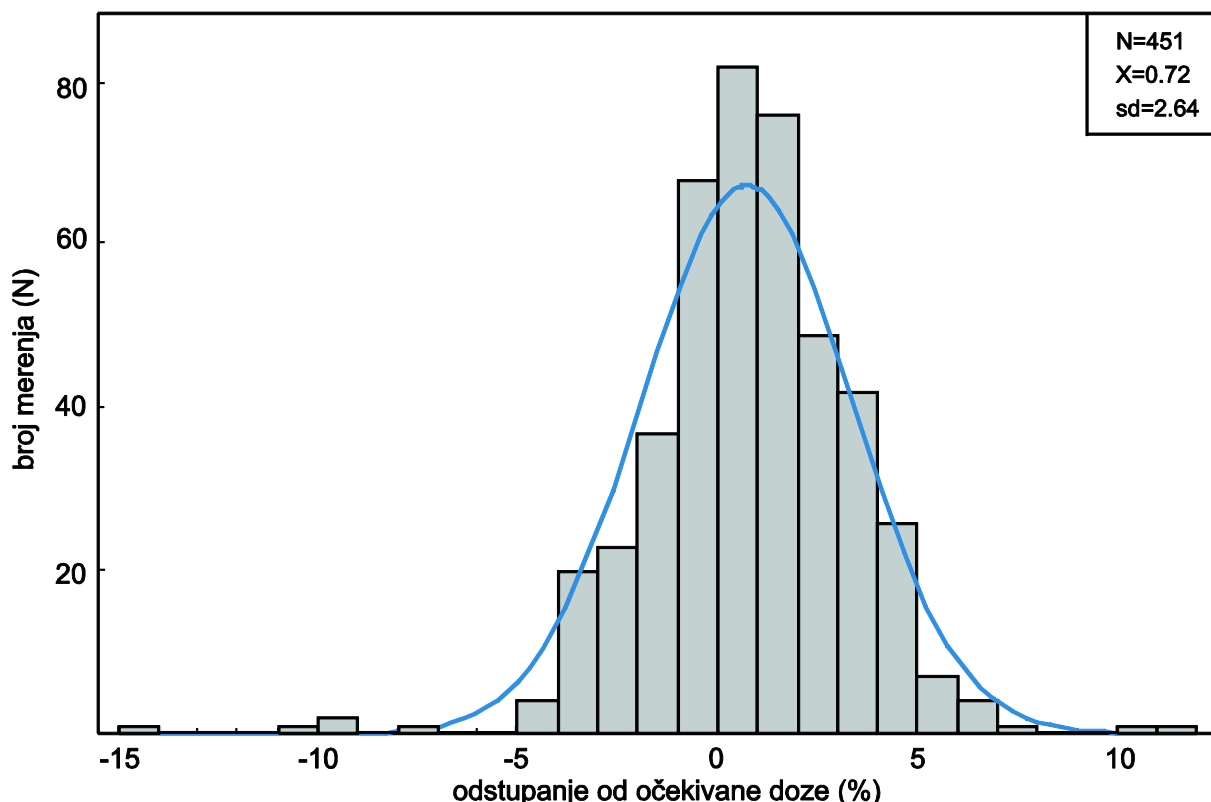


Slika 61. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za iradijaciju karlice sa korekcijom fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

U većini slučajeva kod pacijenata koji zrače tumore karlice se javlja problem prilikom postavljanja diode na AP polje ( $0^0$  ili  $36^0$ ) zbog prisustva dlaka koje otežavaju lepljenje diode za kožu pacijenta. Takođe, prisustvo dlaka istovremeno "diže" diodu prema glavi akceleratora što često rezultuje većim očitavanjem signala. Od 46 pacijenata koji su zračili tumore smeštene u karlici kod 2 pacijenta (4,3 %), odnosno na tri polja je očitani rezultat prešao nivo tolerancije/akcije od 5 %. U prvom od ta dva slučaja je nakon pažljive provere ustanovljeno da je pacijent započeo zračenje po planu od čije se realizacije odustalo. Naime, nakon pravljenja plana za tog pacijenta je odlučeno da se pacijent ponovo obradi, ali ta informacija usled greške u vertikalnoj komunikaciji nije došla do fizičara i pacijent zbog toga nije bio preplaniran. Na taj način bi tumor bio podzračen za 10-15 % što bi značajno uticalo na ishod zračenja. Nakon otkrivanja greške, tom pacijentu je odmah napravljen novi plan i veći akcident je sprečen. U drugom slučaju je u pitanju bila pogrešna postavka pacijenta koja je prouzrokovana nemogućnošću verifikacije na tretmanskome stolu zbog kvara portal imidžinga. Pacijent je vraćen na simulator i urađena mu je ponovo verifikacija plana. U oba slučaja je nakon korekcije ponovo urađena *in vivo* dozimetrija i rezultati su bili u granicama tolerancije/akcije. Na taj način su pomoću *in vivo* dozimetrije sprečena dva veća akcidenta. U radovima čija je tema *in vivo* dozimetrija pri iradijaciji karcinoma smeštenih u karlici se mogu naći rezultati saglasni našima [86,89,107,108,112-115]. Fiorino *et al.* [86] su objavili rezultate slične našima sa prijavljenom srednjom vrednošću od 0,8 % i standardnom devijacijom od 3,0 %. U referenci [89] Voordeckers *et al.* su kod iradijacije karcinoma smeštenih u karlici razdvojili rezultate za AP i LAT polja, te su dobijene srednje vrednosti

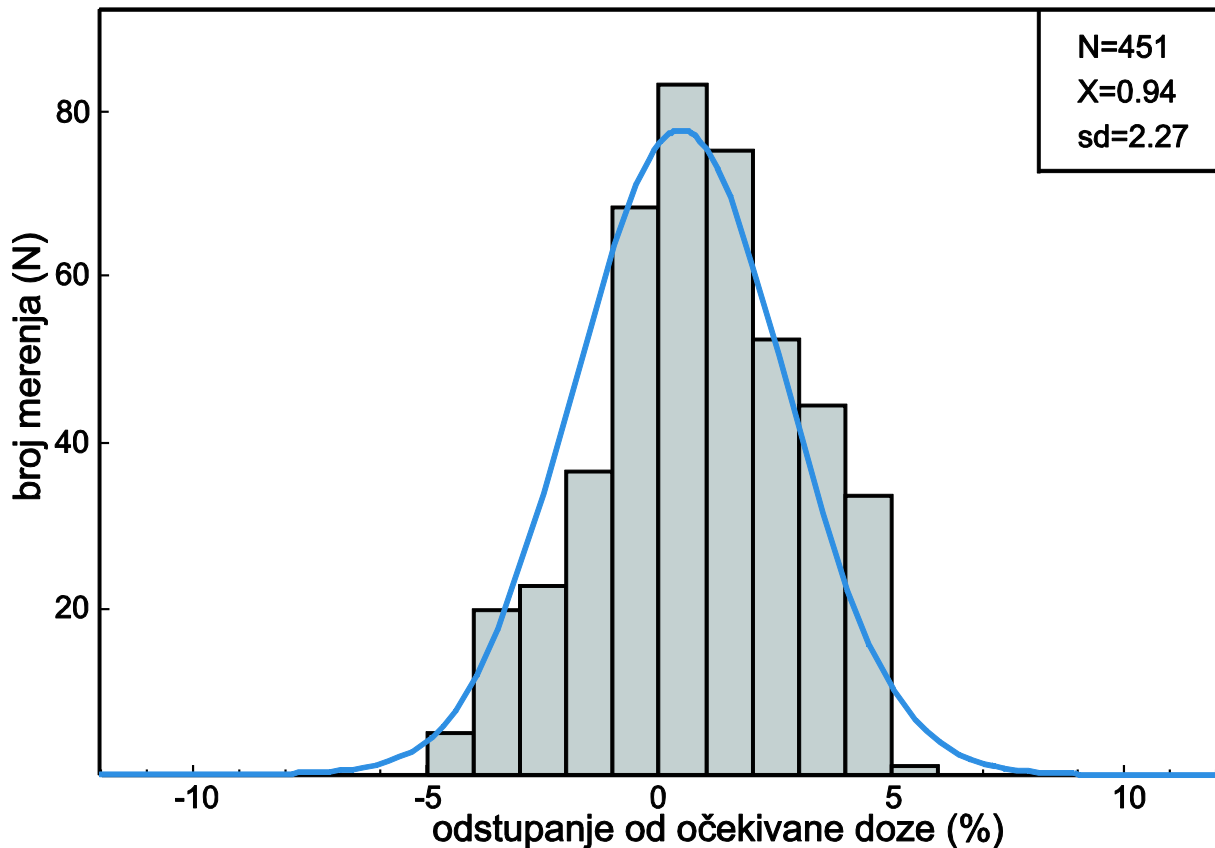
0,2% i 0,43 %, a standardne devijacije 2,3 % i 3,2 %, respektivno. U radovima objavljenim od strane *Appleyard et al.* [107,108] su nakon 712 merenja na pacijentima koji zrače tumore smeštene u karlici došli do srednje vrednosti od 0,52 % i standardne devijacije od 2,75 %. *Shakeshaft et al.* [112] su nakon merenja na 527 polja pri zračenju ove regije prijavili srednju vrednost 0,1 % i standardnu devijaciju od 4,2 %. *Rodríguez et al.* [113] su prikazali rezultate *in vivo* dozimetrije pri zračenju tumora smeštenih u karlici koristeći isti tip dioda kao i mi i dobili su srednju vrednost -0,09 % i standardnu devijaciju 2,18 %. *A. Strojnik* [114] je za 421 *in vivo* merenje na pacijentima koji zrače tumore rektuma sa boks tehnikom pomoću četiri polja dobio srednju vrednost od 0,9 % i standardnu devijaciju od 2,1 %. Takođe, isti autor u referenci [115] navodi srednju vrednost 0,0-1,0% i standardnu devijaciju 2,7-3,0 % nakon velikog uzorka od 1243 merenja na pacijentima koji zrače rektum ili prostatu pomoću boks tehnike sa četiri polja.

Srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze za sva prva merenja za sve lokalizacije sa uključenim rezultatima merenja preko 5 % (bez korekcije) je 0,72 %, a standardna devijacija je 2,64 %(1SD). Za godinu dana je bilo 19 merenja iznad 5 %, što je 4,2% svih merenja. Nakon korekcije i ponovljenih merenja sva merenja su bila u granicama tolerancije od 5 %. Od 19 merenja koja su bila iznad nivoa tolerancije/akcije od 5 %, na tri pacijenta su otkriveni i sprečeni veći akcidenti. Kod sva tri pacijenta se pokazalo da je uzrok ljudska greška. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za sve lokalizacije/tehnike bez korekcija fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima je prikazana na Slici 62.



Slika 62. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za sve lokalizacije/tehnike bez korekcija fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

Nakon korekcija je srednja vrednost odstupanja izmerene od izračunate doze pri iradijaciji pacijenata iz svih grupa zajedno je 0,94 %, a standardna devijacija je 2,27 %(1SD). Na slici 63. je prikazana distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za sve lokalizacije/tehnike nakon korekcija fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima.



Slika 63. Distribucija frekvencija odstupanja izmerene od izračunate doze za *in vivo* merenja za sve lokalizacije/tehnike sa korekcijama fitovano sa Gausovom raspodelom sa istim parametrima

U toku kliničke implementacije *in vivo* dozimetrije je primećeno da se broj drugih merenja tokom vremena smanjivao kako je osoblje koje izvodi ovaj tip dozimetrije postajalo sve osposobljenije i kako je to postajalo rutinski posao.

Analizom dobijenih rezultata nakon jednogodišnjeg merenja na pacijentima svih lokalizacija je ustanovljeno da su saglasni sa rezultatima koji se mogu naći u radovima te tematike [89,107,108,112,116]. *Voordeckers et al.* [89] su za 650 *in vivo* merenja za sve lokalizacije dobili srednju vrednost -1,3 % i standardnu devijaciju 4,0 %. *Appleyard et al.* [107,108] su za merenje ulazne doze na čak 2230 polja dobili srednju vrednost 0,77 % i standardnu devijaciju 2,85 %. Takođe, na velikom uzorku od 2208 polja u referenci *Shakeshaft et al.* [112] su dobili srednju vrednost -0,5 % i nešto veću standardnu devijaciju 4,0 %. U referenci [116] su merenjem na 246 polja pri zračenju tumora svih lokalizacija dobili srednju vrednost 1,0 % i standardnu devijaciju 2,8 %.

Inicijalni nivo tolerancije/akcije je postavljen na 5 %, ali je istovremeno posmatran i nivo od 4 % zbog potencijalnog smanjenja nivoa tolerancije/akcije za neke grupe pacijenata. Ustanovljeno je da je smanjenje moguće samo kod grupe pacijenata koji zrače mozak i glavu

i vrat zato što tu nije bilo rezultata van granice tolerancije/akcije od 5 %, a samo 5,8 % rezultata je prelazilo nivo od 4 %. Zbog toga je nivo tolerancije/akcije smanjen na 4 % za grupu pacijenata koji zrače mozak i glavu i vrat. Kod pacijenata koji zrače dojku je ustanovljeno da 7,8 % pacijenata ima rezultate koji su iznad granice tolerancije od 5 % i standardnu devijaciju od 2,89 % što ukazuje na velik broj slučajnih grešaka i u postavci pacijenta za zračenje i u samoj tehnici merenja doze pomoću *in vivo* dozimetrije. Teškoće prilikom postavljanja diode i određivanja SSD-a kod tangencijalnih polja, naročito dolaze do izražaja kod pacientkinja sa amputiranom dojkom i postavljenim bolusom. Zbog svega toga je odlučeno da se inicijalni nivo tolerancije/akcije od 5 % poveća na 6 %. Nivo tolerancije/akcije veći od 5 % se može naći u literaturi, a u nekim centrima se kreće i do 8 % [10,108].

Pomeranja nivoa tolerancije/akcije se mora izvoditi veoma pažljivo jer preveliko smanjenje granice tolerancije/akcije bi vodilo ka povećanom broju drugih merenja i potencijalno dovelo do gubitka poverenja u *in vivo* dozimetriju od strane lekara i drugog medicinskog osoblja.

### 3.3. Zaključak

Na osnovu jednogodišnjeg iskustva se pokazalo da *in vivo* dozimetrija predstavlja veoma koristan alat u programu osiguranja kvaliteta u radioterapiji. Pomoću *in vivo* dozimetrije se dobija potvrda da će tretman biti sproveden onako kako je i prepisan. Na taj način se obezbeđuje da ne dođe do većih grešaka pri preskripciji, pozicioniranju ili kalkulaciji doze. Radi lakše evaluacije pacijenti su podeljeni u grupe u zavisnosti od lokalizacije tumora i korišćene imobilizacije pri zračenju. Procenjena je tačnost radioterapijskog procesa u celini, u zavisnosti od lokalizacije i tehnike zračenja, a ispitana je i potreba uvođenja različitih nivoa tolerancije/akcije za različite lokalizacije i tehnike zračenja [117]. Urađena je evaluacija inicijalnog nivoa tolerancije/akcije koji je postavljen na 5 % sa sve grupe pacijenata.

U toku jedne godine je izvršeno merenje na 338 pacijenata, odnosno na 451 polju, i otkriveno je 19 slučajeva mogućeg sprovođenja pogrešnog tretmana, što iznosi 4,2 % od ukupnog broja merenja. Od tog broja, 16 (84 %) otkrivenih slučajeva je izmereno na grupi pacijenata koji zrače dojku. Kod ove grupe pacijenata je izmerena najveća standardna devijacija (2,89 %) što ukazuje na velik broj slučajnih grešaka, i u postavci pacijenta za zračenje i u samoj tehnici merenja doze pomoću *in vivo* dozimetrije. Takođe, broj ponovljenih merenja je značajno veći kod iradijacije dojke (16/205, 7,8 %) u poređenju sa drugim grupama (3/246, 1,2 %). Zbog toga je odlučeno da se inicijalni nivo tolerancije/akcije od 5 % za pacijente koji zrače dojku poveća na 6 %.

Standardna devijacija od 2.04 %(1SD) za grupu pacijenata koji zrače mozak i glavu i vrat je najmanja u poređenju sa ostalim grupama na kojima su vršena merenja i na osnovu toga se može zaključiti da kod ove grupe pacijenata postoji visoka reproducibilnost pri postavci pacijenata u položaj za zračenje, kao i u samoj tehnici merenja doze pomoću *in vivo* dozimetrije. Kod ove grupe pacijenata nije bilo rezultata van granice tolerancije/akcije od 5%, a samo 5,8 % rezultata je prelazilo nivo od 4 %. Zbog toga je nivo tolerancije/akcije za grupu pacijenata koji zrače mozak i glavu i vrat smanjen sa inicijalnog nivoa na 4 %.

Grupa pacijenata koji zrače tumore karlice je imala standardnu devijaciju od 2,86%(1SD). Standardna devijacija za ovu grupu pacijenata je tako velika zbog dva pacijenta,

odnosno tri merenja, na kojima su otkrivene velike greške, od 10-15 %. Nakon korekcije standardna devijacija se smanjila na 2,27 %. Kod ove grupe pacijenata je zadržan inicijalni nivo tolerancije/akcije od 5 %. Taj nivo tolerancije je zadržan zbog objektivnih teškoća prilikom postavljanja diode (prisustvo dlaka, teže pristupačne regije, kosa polja sa klinom itd.), kao i zbog činjenice da ako se izuzmu velike greške koje bi svakako bile otkrivene *in vivo* dozimetrijom, standardna devijacija nije velika.

Tako su određeni nivoi tolerancije/akcije za svaku grupu pacijenata u zavisnosti od imobilizacije pacijenta za zračenje, tehnike zračenja, kao i u tehnike merenja doze pomoću *in vivo* dozimetrije. To je smanjilo broj drugih merenja i povećalo poverenje osoblja u *in vivo* dozimetriju.

Postavljanje dioda na kožu pacijenta u položaj za merenje traje oko 1 min po polju, što znači da *in vivo* merenja oduzimaju u proseku oko 15 min dnevno po aparatu, što ne predstavlja značajno povećanje obima posla.

Sistematsko sprovođenje *in vivo* dozimetrije se pokazalo kao efikasan alat u sprovođenju QA i otkrivanju slučajnih grešaka. Takođe, ova vrsta dozimetrije je veoma korisna za otkrivanje ozbiljnih sistematskih grešaka koji mogu uticati na ispravnost tretmana pacijenta. Tokom perioda koji je obuhvaćen ovim radom nisu promećene sistematske greške što i može ukazati na visoku efikasnost drugih kontrola kvaliteta koje su implementirane (verifikacija TPS-a, nezavisna kalkulacija doze, relativna i apsolutna dozimetrija, dnevne provere itd.). Međutim, otkriveno je nekoliko ozbiljnih slučajnih grešaka koje su uglavnom bile posledica ljudskih grešaka u transferu i upisivanju podataka, kao i pri pozicioniranju pacijenata.





## Zaključna razmatranja

Terapija jonizujućim zračenjem je kompleksan, multidisciplinarni proces koji se sastoji iz relativno velikog broja zasebnih, ali međusobno povezanih koraka. Zbog toga je svaki od postupaka koji se preuzima u bilo kojem koraku može značajno da utiče na krajnji klinički ishod. Zbog toga je u radioterapiji neophodno razviti efikasan i sveobuhvatan sistem osiguranja kvaliteta koji bi osigurao da pacijent dobije prepisanu dozu na tumor uz maksimalnu poštedu okolnih tkiva.

U čitavom procesu radioterapije ključnu komponentu predstavlja proces planiranja radioterapije. Greške koje se javljaju kod sistema za planiranje terapije su sistematske i obuhvataju sve pacijente koji prolaze kroz sistem. Nepostojanje odgovarajućih procedura za QA TPS-a je u prošlosti rezultovalo veoma ozbiljnim incidentima, te zbog toga verifikacija sistema za planiranje terapije predstavlja jednu od najznačajnijih procedura u osiguravanju kvaliteta radioterapijskog procesa.

U okviru rada na ovoj doktorskoj disertaciji je urađen nacionalni dozimetrijski audit u Srbiji sa ciljem optimalnog korišćenja TPS-a i bezbedne radioterapije koji je sproveden u četiri najveća radioterapijska centra. Ovaj dozimetrijski audit je pokrenula IAEA za države članice i on je urađen na osnovu IAEA TECDOC-1583, a u skladu sa IAEA TRS-430. U IAEA-TECDOC-1583 je data procedura za testiranje funkcija sistema i verifikaciju različitih mogućnosti algoritama za kalkulaciju doze da reprodukuju merenu dozu kroz niz testova koji simuliraju tretman za uobičajene tehnike koje se koriste za spoljašnje visokoenergetsko fotonsko zračenje.

U okviru dozimetrijskog audita je izvršena provera i podešavanje krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine uz pomoć CIRS toraks fantoma i CIRS fantoma 062M. Kod tri CT skenera su otkrivena odstupanja u oblasti većih elektronskih gustina, ali nisu izvršena nikakva podešavanja konverzije krive pošto je ustanovljeno da to nema kliničkog značaja. Kod dva nova CT skenera je bilo potrebno određivanje krive konverzije CT brojeva u relativne elektronske gustine za klinički rad, a kod jednog CT skenera koji je već korišćen za potrebe radioterapije je ustanovljena razlika za veće relativne elektronske gustine do 60 % te je urađena nova kriva konverzije. Takođe, ustanovljeno se da su krive konverzije kod CT skenera istog proizvođača veoma slične, i da se vrlo malo razlikuju od generičke krive koja je data od strane proizvođača.

Pri verifikaciji sistema za planiranje je primećeno je sistematsko precenjivanje doze čak do 15 % kod algoritama tipa 1 i 2 u svim tačkama merenja koje se nalaze u materijalu ekvivalentnom plućima. Takođe, primećeno je da je veličina odstupanja povezana sa energijom zračenja, tj. veća odstupanja su primećena za veće energije. Kod algoritama tipa 1 odstupanja su manja po apsolutnim vrednostima od odstupanja kod algoritama tipa 2, ali se pojavljuju kod većeg broja tačaka nego kod algoritma tipa 2. Može se zaključiti da algoritmi tipa 1 i 2 nisu pogodni za kalkulaciju doze u materijalima manjih relativnih elektronskih gustina, dok su algoritmi tipa 3 pokazali dobre rezultate za sve test slučajeve. Na osnovu dobijenih rezultata je preporučeno da se pri kalkulaciji doze u sistemu za planiranje pređe na algoritme tipa 3 u svim bolnicama gde je to moguće. Takođe, na osnovu rezultata audita su preporučene energije za zračenje tumora pluća prešle sa viših na niže energije za većinu slučajeva zračenja toraksa u bolnicama koje su učestvovala u auditu.

Opseg grešaka koje su primećene u različitim bolnicama koje obavljaju 3D konformalnu terapiju oslikava dozimetrijsku tačnost čitavog procesa planiranja terapije, od CT skeniranja do isporuke doze. Takođe, značajna prednost ovog audita je što se može

sprovести relativno brzo te se na taj način se omogućava da se u bolnicama sa velikim brojem pacijenata, a malim brojem osoblja uradi nezavisna verifikacija sistema za planiranje.

Nezavisna verifikacija TPS-a zajedno sa sistematskim korišćenjem *in vivo* dozimetrije se u izveštaju *International Commission for Radiation Protection* (ICRP) navode kao obavezan deo QA radioterapijskog procesa. Na osnovu preporuka WHO, ICRP i IAEA *in vivo* dozimetrija se navodi kao veoma koristan i praktičan način za proveru doze koja je isporučena određenom pacijentu i efikasan aparat za prevenciju potencijalnih akcidenata koji se dešavaju u radioterapiji.

*In vivo* dozimetrija predstavlja metod direktnog merenja doze koju pacijent prima pri radioterapijskom tretmanu. U slučaju da nikakva greška nije uočena, *in vivo* dozimetrija obezbeđuje potvrdu da je pacijentu isporučena doza u okviru dozvoljenih tolerancija.

U okviru drugog dela ovog rada su određeni kalibracioni i korekcionni faktori za 4 Isorad™ diode n-tipa za raspon energija od 6-12 MV i 2 Isorad™ diode n-tipa za raspon energija 15-25 MV. Da bi se izvršila klinička implementacija ove vrste dozimetrije mora se izvršiti kalibracija dioda i odrediti korekcionni faktori za uslove različite od referentnih za svaku diodu koja se koristi. Pre upotrebe dioda su urađeni inicijalni testovi da bi se proverile njihove osnovne karakteristike. Nakon urađenih testova smo ustanovili da su izmereni parametri za sve diode u skladu sa specifikacijom proizvođača. Međutim, prilikom provere adekvatnosti debljine *build-up* kape za diode koje se koriste za raspon energija 15-25 MV smo ustanovili da nemaju adekvatnu debljinu *build-up* kape za energiju od 15 MV na kojoj smo mi merili. Zbog toga dolazi do promene osetljivosti diode u zavisnosti od energije zračenja, naročito kod dioda n-tipa.

Nakon toga su određeni korekcionni faktori za uticaj veličine polja, rastojanja između izvora i površine pacijenta, prisustva modifikatora polja i klinova, ugla ulaska polja, kao i uticaj temperature i promena osetljivosti diode sa akumulisanom dozom. Izmereni korekcionni faktori su u skladu sa specifikacijom proizvođača. Ustanovljeno je povećanje korekcionnih faktora za energiju od 15 MV u odnosu na energiju od 6 MV za veličinu polja i SSD zbog energetske zavisnosti odgovora diode, kao i zbog neadekvatne debljine *build-up* kape za energiju od 15 MV. Takođe, ustanovljen je uniforman odgovor diode u zavisnosti od promene aksijalnog ugla za obe energije snopa što je naročito pogodno kod tangencijalnih polja. Kod poboljšanog dinamičkog klina korekcionni faktor dinamički klin se značajnije povećava tek za dinamičke klinove od 45° i 60°.

Takođe, izvršena je verifikacija *in vivo* dozimetrije pomoću CIRS toraks fantoma na istim test slučajevima kojima je urađena verifikacije TPS-a. Na taj način su provereni korekcionni faktori koji se koriste pri kalkulaciji izmerene doze, ručno ili pomoću softvera. U svim test slučajevima za energije od 6 MV i 15 MV su dobijeni rezultati koji su granicama tolerancije od 5 %.

Nakon određivanja kalibracionih i korekcionnih faktora je izvršena klinička implementacija *in vivo* dozimetrije. U trećem delu ovog rada su prikazani jednogodišnji rezultati *in vivo* merenja na pacijentima na Institutu za onkologiju Vojvodine. Pacijenti su podeljeni u grupe u zavisnosti od lokalizacije tumora i korišćene imobilizacije pri zračenju radi lakše evaluaciji. Određeni su različiti nivoi tolerancije/akcije za svaku grupu pacijenata, a procenjena je i tačnost kompletnog radioterapijskog procesa.

Na osnovu rezultata merenja se može zaključiti da sistematska *in vivo* dozimetrija povećava sigurnost da su pacijenti ozračeni sa odgovarajućom dozom i da je tretman sproveden kako je i prepisano. Rutinsko sprovođenje *in vivo* dozimetrije se pokazalo kao

efikasan alat u sprovođenju QA i otkrivanju slučajnih grešaka koje su promakle drugim kontrolama. Takođe, ova vrsta dozimetrije je veoma korisna za otkrivanje ozbiljnih sistematskih grešaka koji mogu uticati na ispravnost tretmana pacijenta. Otkriveno je nekoliko ozbiljnih slučajnih grešaka koje su ukazale na koje delove QA procesa treba obratiti povećanu pažnju.

Na osnovu rada u okviru ove doktorske disertacije smo došli do zaključka da je uvođenje *in vivo* dozimetrije u kliničku praksu kao deo QA procesa u potpunosti opravdano. Takođe, vreme koje je potrebno na aparatu za izvođenje *in vivo* dozimetrije, kao i broj osoba angažovanih za merenje nije velik, tako da implementacija *in vivo* dozimetrije u našim uslovima (velik broja pacijenata, a malog broja aparata) je moguća, a čak i poželjna. Precizno definisanje nivoa tolerancije/akcije za svaku grupu pacijenata smanjuje broj drugih merenja, ubrzava postupak i pozitivno utiče na osoblje, povećavajući poverenje u primenjenu QA proceduru.

U ovoj doktorskoj disertaciji je prikazana QA procedura za verifikaciju sistema za planiranje koji predstavlja najvažniji i najosetljiviji deo radioterapijskog procesa, a zatim je pomoću *in vivo* dozimetrije provereno da li pacijenti zaista dobijaju dozu koja je prepisana i na taj način je procenjena tačnost čitavog radioterapijskog procesa na Institutu za onkologiju Vojvodine. U budućnosti se ova vrsta dozimetrije može podići na viši nivo implementacijom EPID *in vivo* dozimetrije. Implementacijom EPID *in vivo* dozimetrije se dobija mogućnost verifikacije planova kod naprednijih radioterapijskih tehnika kao što su IMRT i VMAT. Verifikacija plana je moguća pre samog tretmana ili u toku tretmana i predstavlja veoma brz i precizan QA alat za verifikaciju složenih planova. EPID *in vivo* dozimetrija se za sada radi samo u ograničenom broju institucija. Glavni razlog za to što 2D i 3D *in vivo* verifikacija doze nije više zastupljena je što je softver za rekonstrukciju tek nedavno postao komercijalno dostupan, ali još uvek samo za pretretmansku verifikaciju, ne i za *in vivo* verifikaciju plana. Daljim razvojem se očekuje potpuna automatizacija prikupljanja slika i analiza dobijenih podataka u roku od nekoliko minuta nakon isporuke tretmana.

Prilog 1.



Ime i prezime pacijenta

XXXX XXXXXX

Birpis br.:

XXXXXX

Opis polja:

fl.med.dex.

Varian 2100C 15x=1  
 Varian 2100C 06x=2  
 Varian 600DBX 06x=3

3

$E_x = 6$  [MV]

$d_e = 1,5$  [cm]

APD (LLD) = 7 [cm]

$A = 12,2$  [cmxcm]

$B_1 = 14,8$  [cmxcm]

WF(Beq) = 0,964

$TMR_{(d,Beq)} = 0,968$

$PEF_{(A)} = 1,013$

Broj seansi = 15

TD = 22 [Gy]

Broj polja = 1

SCD = 101,5 [cm]

$d = 3,5$  [cm]

SSD = 96,5 [cm]

$B_2 = 11$  [cmxcm]  $B_{eq} = 12,62$  [cmxcm]

$PDD_{(d,A,SSD)} = 93,0$  [%]

$D^o_{(A)} = 1,087$  [cGy/MJ]

DD = 23,67 [Gy]

DDD = 1,58 [Gy]

Broj MJ<sub>kal</sub> = 151 [MJ]

$\Delta = 0,7$  [%]

Broj MJ<sub>TPS</sub> = 152 [MJ]

1. fl.med.dex. \_\_\_\_\_
2. fl.lat.dex. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_
8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_
10. \_\_\_\_\_

0,7	[%]
1,0	[%]
	[%]
	[%]
	[%]
	[%]
	[%]
	[%]
	[%]
	[%]
	[%]

Napomena:

Datum: 29.4.2013

Fizičar: \_\_\_\_\_

## Prilog 2.



## IN VIVO dozimetrija

Ime i prezime pacijenta: .....

ID pacijenta: .....

Regija zračenja: .....

CT planiranje:  DA  NEAkcelerator:  600DBX  2100CEnergija:  6X  15X

<p>Naziv polja: ..... Frakcija: .....</p> <p>Vel. polja: ..... X ..... cm<sup>2</sup> Ekv. Polje: ..... cm<sup>2</sup></p> <p>SSD: ..... cm</p> <p>Gantry: ..... Kolimacija: ..... Rot. Stola: .....</p> <p>Klin: <input type="checkbox"/> EDW <input type="checkbox"/> Fiz. Ugao: .....</p> <p>Merenje na CAX: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE → Dist: ..... cm</p> <p>Maska: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE MLC: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>Broj MJ: [ ] MJ</p> <p>Korišćenje softvera: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>Kalkulacija:</p> <p>Kalkulisana vrednost: [ ] cGy</p> <p>Izmerena vrednost: [ ] cGy</p> <p>Razlika: [ ] %</p> <p>Korekcija:</p>	<p>Naziv polja: ..... Frakcija: .....</p> <p>Vel. polja: ..... X ..... cm<sup>2</sup> Ekv. Polje: ..... cm<sup>2</sup></p> <p>SSD: ..... cm</p> <p>Gantry: ..... Kolimacija: ..... Rot. Stola: .....</p> <p>Klin: <input type="checkbox"/> EDW <input type="checkbox"/> Fiz. Ugao: .....</p> <p>Merenje na CAX: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE → Dist: ..... cm</p> <p>Maska: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE MLC: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>Broj MJ: [ ] MJ</p> <p>Korišćenje softvera: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>Kalkulacija:</p> <p>Kalkulisana vrednost: [ ] cGy</p> <p>Izmerena vrednost: [ ] cGy</p> <p>Razlika: [ ] %</p> <p>Korekcija:</p>
---	---

Medicinski fizičar: .....

Datum: .....

## Literatura

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Radiotherapy Risk Profile - Technical Manual. Geneva, Switzerland 2008
2. IAEA Technical Report Series 430 Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer. Vienna: IAEA 2005.
3. IAEA, Lessons Learned from Accidental Exposures in Radiotherapy, Safety Reports Series No. 17, IAEA, Vienna (2000).
4. IAEA TECDOC 1540. Specification and Acceptance Testing of Radiotherapy Treatment Planning Systems, Vienna, IAEA 2007.
5. INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION, Medical Electrical Equipment - Requirements for the Safety of Radiotherapy Treatment Planning Systems, REP. IEC 62083, IEC, GENEVA (2000).
6. IAEA TECDOC 1583. Commissioning of radiotherapy treatment planning systems: testing for typical external beam treatment techniques. Vienna: IAEA 2008.
7. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Prevention of Accidental Exposures to Patients Undergoing Radiation Therapy, Publication 86, Pergamon Press, Oxford and New York (2000).
8. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Investigation of an Accidental Exposure of Radiotherapy Patients in Panama, IAEA, Vienna (2001).
9. World Health Organization (WHO). Quality Assurance in Radiotherapy. Geneva: WHO, 1988.
10. EUROPEAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY, Practical guidelines for the implementation of in vivo dosimetry with diodes in external radiotherapy with photon beams (entrance dose), Physics for Clinical Radiotherapy, Booklet No. 5, ESTRO, Brussels (2004).
11. AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE, Diode In vivo Dosimetry for Patients Receiving External Beam Radiation Therapy, AAPM Task Group 62, Report No. 87, M.P. Publishing, Madison, WI (2005).
12. Van Dam J., Marinello G., Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO Booklet 1), ESTRO, Brussels (2006).
13. Tufve Nyholm, Verification of dose calculations in radiotherapy, PhD thesis, Department of Radiation Sciences, Radiation Physics, Umeå University, Sweden, 2008
14. Unintended overexposure of patient Lisa Norris during radiotherapy treatment at the Beatson Oncology Centre, Glasgow in January 2006., Report of the investigation by an inspector appointed by the Scottish Ministers for the Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000
15. Peiffert, D., J.M. Simon, and F. Eschwege, Epinal radiotherapy accident: passed, present, future. *Cancer Radiother*, 2007. 11(6-7): p. 309-12.
16. Ash, D., Lessons from Epinal. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007.19(8): p. 614-5.
17. IAEA, Accidental overexposure of radiotherapy patients in Białystok. 2004: Vienna.
18. AAPM REPORT NO. 85, Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. Report of Task Group No. 65 of the Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine, August 2004.

19. Comprehensive audits of radiotherapy practices: a tool for quality improvement: Quality Assurance Team for Radiation Oncology (QUATRO) - Vienna: International Atomic Energy Agency, 2007.
20. Setting up a radiotherapy programme: clinical, medical physics, radiation protection and safety aspects. - Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA), 2008.
21. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Radiological Protection and Safety in Medicine. ICRP 73. Annals of the ICRP, Vol. 26, Num. 2. (1996)
22. American Association of Physicists in medicine radiation therapy committee Task group 53, Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning, Med. Phys. 25 (1998) 1773–1829.
23. Venselaar, J., Welleweerd, H., Mijnheer, B., Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems, Radiother. Oncol. 60 (2001) 191–201.
24. Van Dyk, J., Barnett, R.B., Battista, J.J., “Computerized radiation treatment planning systems”, The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists (van Dyk, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (1999), Ch. 8.
25. International commission on radiation units and measurements, Use of Computers in External Beam Radiotherapy Procedures with High-energy Photons and Electrons, Rep. 42, ICRU, Bethesda, MD (1987).
26. Ahnesjö, A., Aspradakis, M.M., Dose calculations for external photon beams in radiotherapy, Phys. Med. Biol. 44 (1999) R99–R155.
27. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J. C., Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice, Taylor & Francis Group, 2007.
28. Laura Korhonen, Methods for dose calculation and beam characterization in external photon beam radiotherapy, PhD Thesis, 2010.
29. J. R. Cunningham. Scatter-air ratios. Phys. Med. Biol., 17:42–51, 1972.
30. J. R. Clarkson. A note on depth doses in fields of irregular shape. Br. J. Radiol., 14:265–268, 1941.
31. P. Storchi and E. Woudstra. Calculation of the absorbed dose distribution due to irregularly shaped photon beams using pencil beam kernels derived from basic beam data. Phys. Med. Biol., 41:637–656, 1996.
32. P. R. M. Storchi, L. J. van Battum, and E. Woudstra. Calculation of a pencil beam kernel from measured photon beam data. Phys. Med. Biol., 44:2917–2928, 1999.
33. Mackie TR, Scrimger JW, Battista JJ A. convolution method of calculating dose for 15 MV X-ray. Med Phys 12:188–197, 1985
34. Mohan R, Chui C, Lidofsky L. Differential pencil beam dose computation model for photons. Med Phys 13:64–73, 1986
35. Bortfeld T, Schlegel W, Rhein B. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in threedimensional treatment planning. Med Phys 20:311–318, 1993
36. Ahnesjo A, Andreo P, Brahme A. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. Acta Oncol 26:49–56, 1987
37. Mackie TR, Bielajew AF, Rogers DW, Battista JJ. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. Phys Med Biol 33:1–20, 1988
38. Ahnesjo A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. Med Phys 16:577–592, 1989

39. Scholz C, Schulze C, Oelfke U, Bortfeld T (2003b) Development and clinical application of a fast superposition algorithm in radiation therapy. *Radiother Oncol* 69:79–90
40. D.W. Rogers, B. A. Faddegon, G. X. Ding, C. M. Ma, J. We, and T. R. Mackie. Beam: a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med. Phys.*, 22:503–524, 1995
41. S. A. Naqvi, W. D. D'Souza, M. A. Earl, S. J. Ye, R. Shih, and X. A. Li. Using a photon phase-space source for convolution/superposition dose calculations in radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 50:4111–4124, 2005.
42. A. Ahnesjo, M. Saxner, and A. Trepp. A pencil beam model for photon dose calculation. *Med. Phys.*, 19:263–73, 1992.
43. J. D. Bourland and E. L. Chaney. A finite-size pencil beam model for photon dose calculations in three dimensions. *Med. Phys.*, 19:1401–1412, 1992
44. O. Z. Ostapiak, Y. Zhu, and J. Van Dyk. Refinements of the finite-size pencil beam model of three-dimensional photon dose calculation. *Med. Phys.*, 24:743–750, 1997.
45. M. R. Arnfield, C. Hartmann Siantar, J. Siebers, P. Garmon, L. Cox, and R. Mohan. The impact of electron transport on the accuracy of computed dose. *Med. Phys.*, 27:1266–1274, 2000
46. Calandrino, R., et al., Detection of systematic errors in external radiotherapy before treatment delivery. *Radiother Oncol*, 1997. 45(3): p. 271-4.
47. Calandrino, R., et al., Human errors in the calculation of monitor units in clinical radiotherapy practice. *Radiother Oncol*, 1993. 28(1): p. 86-8.
48. P. Ortiz, J. M. Cosset, O. Holmberg, J. C. Rosenwald, and P. Dunscombe, Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies \_International Commission on Radiological Protection Publication 112, Ann. ICRP 39, 2009\_, <http://www.icrp.org/>.
49. International Commission on Radiation Units, "Prescribing, recording and reporting photon beam therapy," ICRU Report No. 50, 1993.
50. International Commission on Radiation Units, "Prescribing, recording and reporting photon beam therapy," ICRU Report No. 62, 1999.
51. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine and National Patient Safety Agency and British Institute of Radiology, *Towards Safer Radiotherapy* \_The Royal College of Radiologists, London, 2008., [http:// www.rcr.ac.uk](http://www.rcr.ac.uk).
52. T. K. Yeung, K. Bortolotto, S. Cosby, M. Hoar, and E. Lederer, "Quality assurance in radiotherapy: Evaluation of errors and incidents recorded over a 10 year period," *Radiother. Oncol.* 74, 283–291, 2005
53. R. L. Sterna, R. Heaton, M. W. Fraser, S. M. Goddu, T. H. Kirby, K. L. Lam, A. Molineu, T. C. Zhu Verification of monitor unit calculations for non-IMRT clinical radiotherapy: Report of AAPM Task Group 114. *Med. Phys.* 38 (1), January 2011
54. Davis, B., Faessler, P. Quality audit of megavoltage radiotherapy units : intercomparison of dose at a reference point using mailed TL-dosimetry system. *Radiother. Oncol.* 1993; 28(1):79-81.
55. Dutreix, A., Derremaux, S., Chavaudra, J., van der Schueren, E. Quality control of radiotherapy centres in Europe: beam calibration. *Radiother. Oncol.* 1994; 32:256-264.
56. Hoornaert, M.-T., Van Dam, J., Vynckier, S., Bouiller, A. A dosimetric quality audit of photon beams by the Belgian Physicist Association, *Radioth. Oncol.* 1993; 28:37-43.



57. Thwaites D. A minimum quality assurance programme of the treatment unit. In: Radiation dose in radiotherapy from prescription to delivery, IAEA TECDOC-734, IAEA, Vienna, pp 201-208.
58. Izewska, J., Andreo, P., Vatnitsky, S., Shortt, K.R. The IAEA/WHO TLD postal dose quality audits for radiotherapy: a perspective of dosimetry practices at hospitals in developing countries. *Radiother. Oncol.* 2003; 69:91-97.
59. Nisbet, A., Thwaites, D.I. A dosimetric intercomparison of electron beams in UK radiotherapy centres. *Phys. Med. Biol.* 1997;42(12):2393-2409
60. Nisbet, A., Thwaites, D.I., Sheridan, M.E. A dosimetric intercomparison of kilovoltage X-rays, megavoltage photons and electrons in the Republic of Ireland. *Radioth. Oncol.* 1998;48(1):95-101.
61. Eduard Gershkevitsh, Rainer Schmid, Graciela Velez, Dan Miller, Erhardt Korf, Fernando Yip, Somsak Wanwilairat, Stanislav Vatnitsky. Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems: Results of IAEA pilot study, *Radiotherapy and Oncology* 89 (2009) 338–346
62. Rutonjski L., Petrović B., Baucal M., Teodorović M., Čudić O., Gershkevitsh E. and Izewska J.: Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems in Serbia: national audit. *Radiation Oncology* 2012, 7:155
63. IAEA Technical Report Series 398: Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. Vienna, IAEA 2000.
64. Chu JCH, Ni B, Kriz R, Saxena VA: Applications of simulator computed tomography number for photon dose calculations during radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2000, 55:65–73.
65. Alam R, Ibbott GS, Pourang R, Nath R: Application of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 23 test package for comparison of two treatment planning systems for photon external beam radiotherapy. *Med Phys* 1997, 24:2043–2054.
66. Carrasco P, Jornet N, Duch MA, et al: Comparison of dose calculation algorithms in slab phantoms with cortical bone equivalent heterogeneities. *Med Phys* 2007, 34:3323–3333.
67. Orton CG, Chungbin S, Klein EE, Gillin MT, Schultheiss TE, Sause WT: Study of lung density corrections in a clinical trial (RTOG 88–08). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 41(4):787–794.
68. Yorke E, Harisiadis L, Wessels B, Aghdam H, Altemus R: Dosimetric considerations in radiation therapy of coin lesions of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 34(2):481–487.
69. Zhu XR, Low DA, Harms WB, Purdy JA: A convolution-adapted ratio-TAR algorithm for 3D photon beam treatment planning. *Med Phys* 1995, 22:1315–1327.
70. Klein E.E., Morrison A., Purdy J.A., Graham M.V., Matthews J.: A volumetric study of measurements and calculations of lung density corrections for 6 MV and 18 MV photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37:1163–1170
71. Pettersen MN, Aird E, Olsen DR: Quality assurance of dosimetry and the impact on sample size. *Radiother Oncol* 2008, 86:195–199.
72. Schiefer H, Fogliata A, Nicolini G, et al: The Swiss IMRT dosimetry intercomparison using a thorax phantom. *Med Phys* 2010, 37(8):4424–4431.
73. Petrovic B, Rutonjski L, Baucal M, Teodorovic M, Gershkevitsh E: Verification of newly upgraded radiation therapy treatment planning system XIO CMS at the Institute of oncology Vojvodina, International Symposium on Standards, Applications and Quality

- Assurance in Medical radiation Dosimetry (IDOS). Book of extended synopses. Vienna: IAEA; 2010:435–436.
74. AAPM Report No. 46. Comprehensive QA for radiation oncology. Medical Physics, Volume 21, Issue 4, 1994
  75. Mijnheer BJ, Battermann JJ, Wambersie A. What degree of accuracy is required and can be achieved in photon and neutron therapy? *Radiother Oncol* 1987;9:33–44.
  76. Brahme A, Chavaudra J, Landberg T, et al. Accuracy requirements and quality assurance of external beam therapy with photons and electrons. *Acta Oncol* 1988; (Suppl 1):1–76.
  77. Thames HD, Schultheiss TE, Hendry JH, et al. Can modest escalations of dose be detected as increased tumor control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;22:241–246. 1991
  78. Marion Essers and Ben J. Mijnheer. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 43, No. 2, pp. 245–259, 1999
  79. M. Essers, R. Keus, J.H. Lanson and B.J. Mijnheer. Dosimetric control of conformal treatment of parotid gland tumours. *Radiother. Oncol.* 32: 154-162 (1994)
  80. G. Leunens, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren. Importance of in vivo dosimetry as part of a quality assurance program in tangential breast treatments. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 28: 285-296 (1993)
  81. J.H. Lanson, M. Essers, G.J. Meijer, A.W.H. Mincken, G.J. Uiterwaal and B.J. Mijnheer. “In vivo dosimetry during conformal radiotherapy: Requirements for and findings of a routine procedure.”. *Radiother. Oncol.* 52: 51-59 (1999)
  82. G. Leunens, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren. Quality assurance in radiotherapy by in vivo dosimetry. 1. Entrance dose measurements, a reliable procedure. *Radiother. Oncol.* 17: 141-151 (1990)
  83. G. Leunens, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren. Quality assurance in radiotherapy by in vivo dosimetry. 2. Determination of the target absorbed dose. *Radiother. Oncol.* 19: 73-87 (1990)
  84. G. Leunens, J. Verstraete, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren. In vivo dosimetry for tangential breast irradiation: role of the equipment in the accuracy of dose delivery *Radiother. Oncol.* 22: 285-289 (1991)
  85. A. Noel, P. Aletti, P. Bey and L. Malissard. Detection of errors in individual patients in radiotherapy by systematic in vivo dosimetry. *Radiother. Oncol.* 34: 144-151 (1995)
  86. C. Fiorino, D. Corletto, P. Mangili, S. Broggi, A. Bonini, G.M. Cattaneo, R. Parisi, A. Rosso, P. Signorotto, E. Villa, R. Calandrino. Quality Assurance by systematic in vivo dosimetry: results on a large cohort of patients. *Radiother. Oncol.* 56: 85-95 (2000)
  87. Amarjit S. Saini and Timothy C. Zhu. Energy dependence of commercially available diode detectors for in-vivo dosimetry. *Med. Phys.* 34, 1704 (2007)
  88. D. P. Fontenla, R. Yaparpalvi, C.-S. Chui, E. Briot. “The use of diode dosimetry in quality improvement of patient care in radiation therapy.” *Med Dosim* 21:235–241 (1996).
  89. M. Voordeckers, H. Goossens, J. Rutten, W. Van den Bogaert. “The implementation of in vivo dosimetry in a small radiotherapy department.” *Radiother Oncol* 47:45–48 (1998).
  90. J. Shi, W. E. Simon, S. Johnsen. “A study of n and p type diode detectors after very high radiation dose from electron and photon beams.” *Med Phys* 25:A192 (1998)

91. R. Alecu, T. Loomis, J. Alecu, T. Ochran. "Guidelines on the implementation of diode in vivo dosimetry programs for photon and electron external beam therapy." *Med Dosim* 24:5–12 (1999)
92. S. Heukelom, J. H. Lanson and B. J. Mijnheer. "Comparison of entrance and exit dose measurements using ionization chambers and silicon diodes." *Phys Med Biol* 36:47–59 (1991)
93. R. Alecu, M. Alecu, T. G. Ochran. "A method to improve the effectiveness of diode in vivo dosimetry." *Med Phys* 25:746–749 (1998)
94. J. Shi, W. E. Simon, T. C. Zhu, and S. Johnsen. "Investigation of scatter contribution to the diode detector SSD dependence by changing accelerator gun current." *Med Phys* 24:1066 (1997)
95. J. Shi, W. E. Simon, L. Ding, D. Saini, S. Rose. "Effects of buildup thickness and material to diode detector SSD dependence." *Med Phys* 26:1127 (1999)
96. N. Jornet, M. Ribas, T. Eudaldo. "In vivo dosimetry: Intercomparison between p type based and n-type based diodes for the 16-25 MV energy range." *Med Phys* 27:1287–1293 (2000)
97. X. R. Zhu, "Entrance dose measurements for in-vivo diode dosimetry: Comparison of correction factors for two types of commercial silicon diode detectors." *J. App. Clin. Med. Phys.* 1, 100-107 (2000)
98. K. T. Welsh and L. E. Reinstein, "The thermal characteristics of different diodes on in vivo patient dosimetry." *Med. Phys.* 28 (5), 844-849 (2001)
99. S. C. Klevenhagen. "Temperature response of silicon surface barrier semiconductor detector operated in the dc-short circuit configuration." *Acta Radiol* 12:124–144, (1973)
100. J. Shi. "Characteristics of the Si diode as a radiation detector for the application of in vivo dosimetry." Thesis, Florida Institute of Technology (May 1995)
101. Robert F. Pierret. *Advanced Semiconductor Fundamentals*. 2nd Ed., New York: Prentice Hall, 2002
102. J. Van Dam, G. Leunens, and A. Dutreix. "Correlation between temperature and dose rate dependence of semiconductor response: influence of accumulated dose." *Radiother Oncol* 19:345–351 (1990)
103. A. S. Saini and T. C. Zhu. "Temperature dependence of commercially available diode detectors." *Med Phys* 29:622–630 (2002)
104. P. A. Jursinic. "Implementation of an in vivo diode dosimetry program and changes in diode characteristics over a four-year clinical history." *Med Phys* 28:1718–1726 (2001)
105. Meiler R.J. and Podgorsak, M.B.(1997), "Characterisation of the response of commercial diode detectors used for in vivo dosimetry", *Journal of Medical Dosimetry*, Vol.22, pp. 31-97
106. Howlett, S., Duggan, L, Bazley, S., and Kron, T. (1999), "Selective in vivo dosimetry in radiotherapy using p-type semiconductor diodes: a reliable quality assurance procedure", *Journal of Medical Dosimetry*, vol. 24, pp. 53-56
107. R.Appleyard, K. Ball, F.E. Hughes,W. Kilby, S. Lassen, R. Nicholls,V. Rabett, J. Sage, M. Smith, E.Thomson. Systematic in vivo dosimetry for quality assurance using diodes. Part 1: Experiences and results of the implementation of entrance dose measurements. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2003, 3, 185–196

108. R.Appleyard, K. Ball, F. E. Hughes,W. Kilby, R. Nicholls,V. Rabett, J. Sage,M. Smith, E.Thomson. Systematic in vivo dosimetry for quality assurance using diodes 2: Assessing radiotherapy techniques and developing an appropriate action protocol. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2005(4), 143–154
109. Luca Cozzi, Antonella Fogliata-Cozzi. Quality assurance in radiation oncology. A study of feasibility and impact on action levels of an in vivo dosimetry program during breast cancer irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 47 (1998) 29–36
110. S. Heukelom, J. H. Lanson, G. van Tienhoven and B. J. Mijnheer. In vivo dosimetry during tangential breast treatment. *Radiotherapy and Oncology*, 22 (1991) 269-279
111. G. Vasile, Madalina Vasile, O.G. Dului. In vivo dosimetry measurements for breast radiation treatments. *Romanian Reports in Physics*, Vol. 64, No. 3, P. 728–736, 2012
112. J T Shakeshaft, H M Morgan, P D Simpson. In vivo dosimetry using diodes as a quality control tool-experience of 2 year an 2000 patients. *The British Journal of Radiology*, 72 (1999), 891-895
113. Miguel L. Rodríguez., Eladio Abrego And Amalia Pineda. Implementation of in vivo dosimetry with Isorad semiconductor diodes in radiotherapy treatments of the pelvis. *Medical Dosimetry*, Vol. 33, No. 1, pp. 14-21, 2008
114. A. Strojnik. In vivo dosimetry with diodes in rectal cancer patients. *Radiol Oncol* 2007; 41(4): 196-202.
115. A. Strojnik. In vivo dosimetry with diodes in radiotherapy patients treated with four field box technique. 11th Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing, 26-30 June 2007, Ljubljana, Slovenia. *IFMBE Proceedings* 16, pp. 891–894
116. Th. Loncol, J.L. Greffe, S. Vynckier, P. Scalliet. Entrance and exit dose measurements with semiconductors and thermoluminescent dosimeters: a comparison of methods and in vivo results. *Radiotherapy and Oncology* 41 (1996) 179-187
117. L. Rutonjski et al. Clinical implementation of in vivo dosimetry with n-type Isorad semiconductor diodes. *Nuclear technology & radiation protection* Vol. XXIX, No. 4 (December 2014)

## Biografija



Laza Rutonjski je rođen 15.10.1976. godine u Novom Sadu, gde je završio srednju elektrotehničku školu „Mihajlo Pupin” 1995. godine. Osnovne studije je upisao 1996. godine na Departmanu za fiziku, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, smer Diplomirani fizičar. Diplomirao je 4. avgusta 2003. godine sa prosekom 8.62. Od jula 2004. zaposlen je na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, na radnom mestu medicinskog fizičara. Postdiplomske studije iz Medicinske fizike u Centru za interdisciplinarnu studije ACIMSI na Univerzitetu u Novom

Sadu upisuje 2003. godine. Nakon što je sve ispite položio sa prosekom 10.00, akademsko zvanje magistra medicinske fizike stekao je 9. marta 2009. godine na Univerzitetu u Novom Sadu, odbranivši magistarski rad pod nazivom „Uticaj poboljšanog dinamičkog klina na izodoznu raspodelu polja zračenja-implementacija u kliničku praksu”. Aprila 2008. godine upisuje specijalizaciju iz medicinske nuklearne fizike na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. Nakon što je obavio specijalistički staž i položio sve ispite, zvanje specijaliste medicinske nuklearne fizike je stekao u avgustu 2011. godine.

Univerzitet u Novom Sadu  
Asocijacija centara za interdisciplinarne i  
multidisciplinarne studije i istraživanja – ACIMSI  
Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Laza Rutonjski
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	dr Borislava Petrović, docent
Naslov rada: NR	Osiguranje kvaliteta u radioterapiji - verifikacija sistema za planiranje i klinička implementacija <i>in vivo</i> dozimetrije
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	ACIMSI- Centar za medicinsku fiziku, Trg D. Obradovića 4, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	(4 poglavlja/ 110 stranica/ 63 slike / 12 tabela/ 117 referenci/ 2 priloga)
Naučna oblast: NO	fizika
Naučna disciplina: ND	medicinska fizika
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	kontrola kvaliteta u radioterapiji, sistem za planiranje, <i>in vivo</i> dozimetrija
UDK	
Čuva se: ČU	Biblioteka Univerziteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	Ova doktorska disertacija je realizovana u okviru regionalnog projekta tehničke saradnje sa Međunarodnom agencijom za atomsku energiju RER6023 „Strengthening Medical Physics in Radiation Medicine“ i nacionalnog projekta tehničke saradnje sa Međunarodnom agencijom za atomsku energiju SRB6006 „Strengthening 3D Conformal Therapy“
Izvod: IZ	Predmet istraživanja ove doktorske disertacije je osiguranje kvaliteta u radioterapiji. U okviru rada na disertaciji je sprovedena klinička verifikacija sistema za planiranje terapije u većim radioterapijskim centrima u Srbiji sa ciljem obezbeđivanja optimalnog korišćenja TPS i bezbedne radioterapije. Ova verifikacija predstavlja bitan deo QA radioterapijskog procesa, gde se nakon početne verifikacije prikupljeni podaci koriste i za dalje periodične provere u okviru osiguranja kvaliteta. Dalje istraživanje je sprovedeno u cilju implementacije <i>in vivo</i> dozimetrije u kliničku praksu kao veoma bitne procedure za osiguranje kvaliteta čitavog radioterapijskog procesa, od preskripcije do isporuke doze. Na taj način su određeni nivoi tolerancije/akcije za različite grupe pacijenata i određene radioterapijske tehnike. Takođe, procenjena je tačnost radioterapijskog procesa na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	22.01.2015.godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: prof. dr Nataša Todorović, vanredni profesor na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Olivera Klisurić, vanredni profesor na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Olivera Ciraj-Bjelac, vanredni profesor na Elektrotehničkom fakultetu, Univerzitet u Beogradu član: prof. dr Marko Erak, redovni profesor na Medicinskom fakultetu, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Borislava Petrović, docent na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerzitet u Novom Sadu, mentor



University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	doctoral dissertation
Author: AU	Laza Rutonjski
Mentor: MN	dr Borislava Petrović, assistant professor
Title: TI	Quality assurance in radiotherapy - verification of treatment planning system and clinical implementation of <i>in vivo</i> dosimetry
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	ACIMSI- Center for Medical Physics, Trg D. Obradovic 4, Novi Sad

Physical description: PD	(4 chapters/ 110 pages/ 63 pictures / 12 tables/ 117 references/ 2 annexes)
Scientific field SF	Physics
Scientific discipline SD	Medical Physics
Subject, Key words SKW	quality control in radiotherapy, treatment planning system, in vivo dosimetry
UC	
Holding data: HD	University of Novi Sad (library)
Note: N	This doctoral thesis was realized under the regional technical cooperation project with the IAEA RER6023 „Strengthening Medical Physics in Radiation Medicine“ and under the national technical cooperation project with the IAEA SRB6006 „Strengthening 3D Conformal Therapy“
Abstract: AB	The subject of this dissertation is quality assurance (QA) in radiotherapy. As part of the thesis was conducted clinical verification of treatment planning systems (TPS) in major radiotherapy centers in Serbia in order to ensure the optimal usage of TPS and safe radiotherapy. This TPS verification is an important part of radiotherapy QA process, where after an initial verification of the data collected and then used for further periodic checks as part of quality assurance. Further research was conducted in order to implement in vivo dosimetry in clinical practice as a very important procedure for quality assurance of the entire radiotherapy process, from prescription to dose delivery. In this way, tolerance/actions levels for different groups of patients and specific radiation technique were determined. Also, the accuracy of the radiotherapy process at the Institute of oncology of Vojvodina in Sremska Kamenica was estimated.
Accepted on Scientific Board on: AS	22.01.2015.

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: prof. dr Nataša Todorović, associate professor at Faculty of Sciences, University of Novi Sad member: prof. dr Olivera Klisurić, associate professor at Faculty of Sciences, University of Novi Sad member: prof. dr Olivera Ciraj-Bjelac, associate professor at Faculty of Electrical Engineering, University of Belgrade member: prof. dr Marko Erak, full professor at Medical Faculty, University of Novi Sad member: prof. dr Borislava Petrović, assistant professor at Faculty of Sciences, University of Novi Sad, mentor