



**UNIwersytet Opolski**

**Instytut Fizyki**

**PRACA DOKTORSKA**

mgr Agnieszka Bartnikowska

**BADANIE MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA  
ALTERNATYWNEJ PROCEDURY RADIOTERAPII  
ADAPTACYJNEJ W NOWOTWORACH MIEDNICY  
Z ZASTOSOWANIEM OPRACOWANEGO FANTOMU**

**INVESTIGATING THE FEASIBILITY OF AN ALTERNATIVE  
ADAPTIVE RADIOTHERAPY PROCEDURE IN PELVIC CANCER  
USING A DEVELOPED PHANTOM**

Praca napisana pod kierunkiem  
dr hab. Dariusz Man, prof. UO

**Opole 2022**



*“Wisdom is not a product of schooling but of the lifelong attempt to acquire it.”*

*— Albert Einstein*

*Rozprawę doktorską dedykuję w całości mojemu ukochanemu Dziadkowi,  
**dr. n. wet. Andrzejowi Siewińskiemu.***

*Dziękuję Panu promotorowi **dr. hab. Dariuszowi Manowi, prof. UO** za pomoc  
w przygotowaniu rozprawy, cenne rady i życzliwość.*

*Dziękuję Panu **dr. inż. Mariuszowi Sobolowi** za profesjonalne techniczne wsparcie  
w przygotowaniu fantomu w technice druku 3D.*

*Dziękuję **dr. Grzegorzowi Cieślikowi** za pomysł, mobilizację i możliwość realizacji  
studiów doktoranckich.*

*Serdeczne podziękowania kieruję **Koleżankom** oraz **Kolegom** z Pracowni Fizyki  
Medycznej Opolskiego Centrum Onkologii za wyrozumiałość, życzliwość oraz cenne rady  
i pomysły.*

*Dziękuję również najbliższym **Przyjaciołom** za wyrozumiałość i ciągłą motywację.*

*Ogromne podziękowania składam wszystkim najbliższym mojemu sercu, **Rodzinie**, za ich  
mobilizację, zachętę do pracy i bezgraniczną wiarę we mnie.*

*Bez Waszego wsparcia nie byłoby mnie tu, gdzie jestem.*

*Dziękuję!*



# SPIS TREŚCI

<b>WSTĘP</b> .....	<b>7</b>
<b>PODSTAWY FIZYCZNE RADIOTERAPII:</b> .....	<b>7</b>
<b>PROMIENIOWANIE X</b> .....	<b>9</b>
<b>ODDZIAŁYWANIE FIZYCZNE</b> .....	<b>10</b>
EFEKT FOTOELEKTRYCZNY .....	11
EFEKT COMPTONA.....	13
TWORZENIE PAR.....	15
<b>ODDZIAŁYWANIE CHEMICZNE</b> .....	<b>17</b>
<b>ODDZIAŁYWANIE BIOLOGICZNE</b> .....	<b>17</b>
<b>ODDZIAŁYWANIE PROMIENIOWANIA X Z MATERIAŁ OŻYWIONĄ – HORMEZA RADIACYJNA</b> .....	<b>18</b>
<b>TECHNIKI RADIOTERAPII NOWOTWORÓW MIEDNICY</b> .....	<b>19</b>
<b>RADIOTERAPIA ADAPTACYJNA NOWOTWORÓW MIEDNICY - PRZEGLĄD LITERATUROWY</b> .....	<b>22</b>
<b>PROCES PRZYGOTOWANIA PLANU LECZENIA W RADIOTERAPII</b> .....	<b>27</b>
<b>KALIBRACJA KRZYWEJ CT [HU] DO ED</b> .....	<b>27</b>
<b>DEFINIOWANIE OBSZARU TARCZOWEGO</b> .....	<b>29</b>
<b>BŁĘDY ORAZ ICH WPŁYW NA ROZKŁAD DAWKI</b> .....	<b>29</b>
<b>ALGORYTMY KALKULACJI DAWKI W SYSTEMIE PLANOWANIA LECZENIA</b> .....	<b>33</b>
<b>WERYFIKACJA ORAZ KONTROLA JAKOŚCI DAWKI</b> .....	<b>40</b>
<b>METODA I WSPÓŁCZYNNIK GAMMA</b> .....	<b>41</b>
MATRIX.....	43
<b>DOZYMETRIA EPID</b> .....	<b>44</b>
EPIGRAY.....	46
EPIBEAM.....	47
<b>CEL BADAŃ</b> .....	<b>49</b>
<b>CEL GŁÓWNY</b> .....	<b>49</b>
<b>CELE POŚREDNIE</b> .....	<b>50</b>
<b>MATERIAŁ BADAWCZY</b> .....	<b>52</b>
<b>FANTOM WŁASNY</b> .....	<b>52</b>
<b>BUDOWA SZKIELETU FANTOMU</b> .....	<b>52</b>
<b>MATERIAŁ FANTOMU</b> .....	<b>60</b>
<b>METODYKA BADAŃ</b> .....	<b>66</b>
<b>ETAPY BADAŃ</b> .....	<b>66</b>
<b>ANALIZOWANE PLANY LECZENIA</b> .....	<b>79</b>
<b>WYNIKI</b> .....	<b>81</b>

DYSKUSJA.....	106
WNIOSKI .....	128
LITERATURA .....	130
SPIS SKRÓTÓW .....	135
SPIS RYSUNKÓW.....	137
SPIS TABEL.....	139
SPIS WYKRESÓW .....	140
SPIS RÓWNAŃ .....	141

# WSTĘP

## PODSTAWY FIZYCZNE RADIOTERAPII:

Podczas radioterapii fotonowym promieniowaniem jonizującym, gdzie napromieniane są: tkanki miękkie, kości lub inne struktury pacjenta, mogą zachodzić różne interakcje pierwotnych fotonów X z atomami ośrodka. Względna przewaga każdego konkretnego rodzaju interakcji zależy od dwóch głównych czynników, energii oddziałującego fotonu i składu atomowego ośrodka. W niektórych interakcjach część energii fotonu jest przekazywana elektronom należącym do atomów cząsteczek budujących tkanki. Elektrony te, ze względu na swój krótki zasięg (w porównaniu z fotonami), rozpraszają swoją energię lokalnie wokół miejsc oddziaływania. Taka lokalnie zaabsorbowana energia staje się przyczyną efektów promieniowania lub uszkodzeń. Jeśli foton wchodzi i wychodzi z ośrodka absorbującego z całą swoją energią lub jeśli tylko zmienia swój kierunek w oddziaływaniu, to do ośrodka absorbującego nie jest dostarczana dawka promieniowania [1].

Promieniowanie dzieli się na dwie główne kategorie, niejonizujące i jonizujące, w zależności od jego zdolności do jonizacji materii. Promieniowanie niejonizujące nie może zjonizować materii w odróżnieniu od jonizującego, na drodze którego może dojść w sposób bezpośredni (cząstki naładowane: elektrony, protony, ciężkie jony) lub pośredni tj. cząstki neutralne np. fotony (promienie X i gamma), neutrony. Promieniowanie jonizujące pośrednio deponuje energię w ośrodku poprzez dwuetapowy proces. W pierwszym etapie uwalniana jest cząstka naładowana (np. fotony uwalniają elektrony), a następnie w drugim etapie uwolnione cząstki naładowane przekazują energię do ośrodka poprzez bezpośrednie oddziaływania kolumbowskie z elektronami orbitali atomów danego ośrodka. Promieniowanie jonizujące, zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie, jest stosowane w leczeniu chorób głównie – lecz niewyłącznie – nowotworowych. Radiologia diagnostyczna i medycyna nuklearna są gałęziami medycyny wykorzystującymi promieniowanie jonizujące w diagnostyce choroby [1, 2].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat medyczne akceleratory liniowe stały się dominującym urządzeniem w leczeniu nowotworów za pomocą promieniowania jonizującego. W przeciwieństwie do akceleratorów używanych do badań w zakresie fizyki wysokich energii, akceleratory medyczne są kompaktowymi urządzeniami zamontowanymi izocentrycznie, co pozwala na leczenie promieniowaniem, prowadząc

wiązkę w stronę pacjenta z różnych kierunków, tak aby skoncentrować dawkę w guzie i oszczędzić zdrowe tkanki w jak największym stopniu. Medyczne akceleratory liniowe przyspieszają elektrony do energii kinetycznych od 4 MeV do 25 MeV, wykorzystując mikrofalowe pola o częstotliwości radiowej RF (ang. Radio Frequency) w zakresie od 103 MHz (pasmo L) do 104 MHz (pasmo X), przy czym zdecydowana większość pracuje na częstotliwości 2856 MHz (pasmo S). W akceleratorze liniowym elektrony są przyspieszane po prostych trajektoriach w specjalnych, opróżnionych strukturach zwanych falowodami akceleracyjnymi. Elektrony podążają liniową ścieżką przez tę samą, stosunkowo niską, różnicę potencjałów kilka razy; dlatego też akceleratory liniowe należą do klasy akceleratorów cyklicznych, podobnie jak inne urządzenia cykliczne, które zapewniają zakrzywione tory dla przyspieszanych cząstek (np. betatron i cyklotron) [3].

Do użytku klinicznego dostępne są różne typy akceleratorów. Niektóre wytwarzają promieniowanie rentgenowskie tylko w niskim zakresie megawoltowym (4 MV lub 6 MV), inne wytwarzają zarówno promieniowanie rentgenowskie jak i elektronowe przy różnych energiach megawoltowych. Typowy nowoczesny wysokoenergetyczny akcelerator wytwarza dwie energie fotonów (np. 6 MV i 18 MV) oraz kilka energii elektronów w zakresie od 4 MeV do 22 MeV. Formowanie wiązki w akceleratorze medycznym jest procesem wieloetapowym, gdzie źródłem elektronów jest działło elektronowe składające się z katody oraz uziemionej anody. Elektrony są termicznie emitowane z podgrzewanej katody, skupiane w wiązkę ołówkową i przyspieszane w kierunku perforowanej anody, przez którą dryfują do falowodu akceleracyjnego. System generowania mocy o częstotliwości radiowej RF wytwarza promieniowanie mikrofalowe o wysokiej mocy wykorzystywane do przyspieszania elektronów w falowodzie przyspieszającym i składa się z dwóch elementów: źródła mocy RF i modulatora impulsowego. Źródłem mocy RF, w akceleratorze medycznym jest magnetron, natomiast modulator impulsowy wytwarza impulsy o wysokim napięciu, wysokim natężeniu i krótkim czasie trwania, wymagane do „wstrzykiwania elektronów”. Elektrony są przyspieszane w falowodzie przyspieszającym za pomocą transferu energii z pola wysokiej mocy RF. Następnie wysokoenergetyczna wiązka przyspieszonych elektronów kierowana jest do głowicy na tarczę (w trybie terapii rentgenowskiej) lub na folie rozpraszającą (w trybie terapii elektronowej). Intensywność wiązki promieniowania rentgenowskiego wytwarzanej w tarczy, z której niewielka część (rzędu 10%) energii kinetycznej wiązki elektronów jest przekształcana w promieniowanie rentgenowskie, jest głównie szczytowa w kierunku do przodu, a filtr spłaszczający jest



używany do spłaszczenia wiązki i uczynienia jej użyteczną dla zastosowań klinicznych. Każda kliniczna wiązka fotonów wytwarzana przez daną energię kinetyczną elektronu ma swój własny specyficzny filtr spłaszczający. Kolimacja wiązki fotonów w typowym nowoczesnym akceleratorze medycznym jest realizowana za pomocą trzech urządzeń kolimacyjnych: kolimatora głównego, wtórnego ruchomego kolimatora definiującego wiązkę i kolimatora wielolistkowego MLC (ang. Multileaf collimator). Kolimator główny definiuje maksymalnie okrągłe pole, które jest następnie zmniejszane za pomocą regulowanego kolimatora prostokątnego, składającego się z dwóch górnych niezależnych szczęk i dwóch dolnych niezależnych szczęk, wytwarzającego prostokątne lub kwadratowe pola o maksymalnych wymiarach  $40 \times 40$  cm<sup>2</sup> w izocentrum akceleratora tj. w odległości 100 cm od tarczy rentgenowskiej. Kolimator wielolistkowy MLC to stosunkowo nowy dodatek do nowoczesnej technologii dostarczania dawki za pośrednictwem akceleratora medycznego, który umożliwia wytwarzanie pól promieniowania o nieregularnych kształtach z dokładnością i wydajnością, a opiera się on na układzie par wąskich listków kolimatora, z których każdy sterowany jest własnym miniaturowym silnikiem. Obecne modele zawierają do 160 listków (80 par) pokrywających pola promieniowania do  $40 \times 40$  cm<sup>2</sup> i wymagających 160 indywidualnie sterowanych komputerowo silników i obwodów sterujących. System monitorowania wiązki i system kolimacji wiązki tworzą zasadniczy system w akceleratorze medycznym, zapewniający dostarczenie pacjentowi dawki promieniowania zgodnie z zaleceniami, z dużą dokładnością numeryczną i przestrzenną [3].

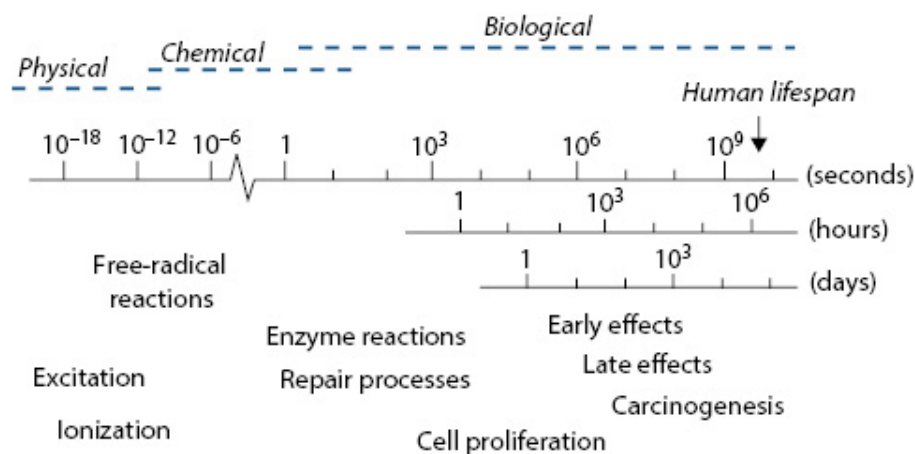
Układ pomocniczy akceleratora medycznego składa się z kilku podstawowych układów, które nie są bezpośrednio związane z przyspieszaniem elektronów, ale umożliwiają funkcjonowanie akceleratora medycznego w warunkach klinicznych np. układ pomp próżniowych, układ chłodzenia wodą, układ sprężonego powietrza oraz osłona przed promieniowaniem [3].

## PROMIENIOWANIE X

Promieniowanie X (hamowania) scharakteryzowane jest poprzez widmo ciągłe (niem. Bremsstrahlung) emitowane w wyniku oddziaływań elektron-jądro i powstające na skutek utraty energii przez elektrony o wysokiej energii kinetycznej hamowane w polu jądra atomowego materiału absorbującego. Jest to procesie radiacyjny. Również w przypadku promieniowania X występuje widmo dyskretne charakterystyczne dla przejść elektronów z jednego dozwolonego orbitalu na drugi [4].

Oddziaływania fotonów mogą być silnie związane z elektronem (np. efekt fotoelektryczny), z polem elektrycznym jądra (produkcja par elektron i pozyton) lub z elektronem na swobodnym orbitalu (efekt Comptona). Podczas oddziaływania, foton może całkowicie zniknąć lub może być rozproszony spójnie lub niespójnie [2]. Ważne procesy oddziaływania sklasyfikowane jako procesy rozpraszania niekoherentnego, w których energia jest przekazywana w tkankach lub układach równoważnych tkankom, są następujące: proces fotoelektryczny, rozpraszania Comptonowskiego oraz produkcja par elektron i pozyton. Po absorpcji energii związanej z w/w procesami niekoherentnymi, następuje kolejny łańcuch zdarzeń, który ostatecznie prowadzi do uszkodzenia tkanki, zarówno odwracalnego jak i nieodwracalnego [4].

Napromienienie dowolnego układu biologicznego powoduje szereg procesów, które różnią się znacznie pod względem skali czasowej (Rysunek 1). Procesy te można podzielić na trzy fazy: fizyczną, chemiczną i biologiczną [5].



Rysunek 1. Skala czasowa skutków oddziaływania promieniowania na układy biologiczne [5]

## ODDZIAŁYWANIE FIZYCZNE

Faza fizyczna składa się z oddziaływań pomiędzy naładowanymi cząsteczkami a atomami, z których zbudowana jest tkanka biologiczna. Elektron o dużej prędkości potrzebuje około 10<sup>-18</sup> sekundy na dotarcie do cząsteczki DNA i około 10<sup>-14</sup> sekundy na przejście przez komórkę ssaka. W tym czasie oddziałuje on głównie z elektronami orbitalnymi, wyrzucając niektóre z nich z atomów (jonizacja) i podnosząc inne na wyższe poziomy energetyczne w atomie lub cząsteczce (wzbudzenie). Jeśli są wystarczająco energetyczne, te wtórne elektrony mogą wzbudzać lub jonizować inne atomy, w pobliżu

których przechodzą, dając początek kaskadzie zdarzeń jonizacyjnych. Na 1 Gy pochłoniętej dawki promieniowania, w objętości każdej komórki o średnicy 10  $\mu\text{m}$  zachodzi ponad 105 jonizacji [5].

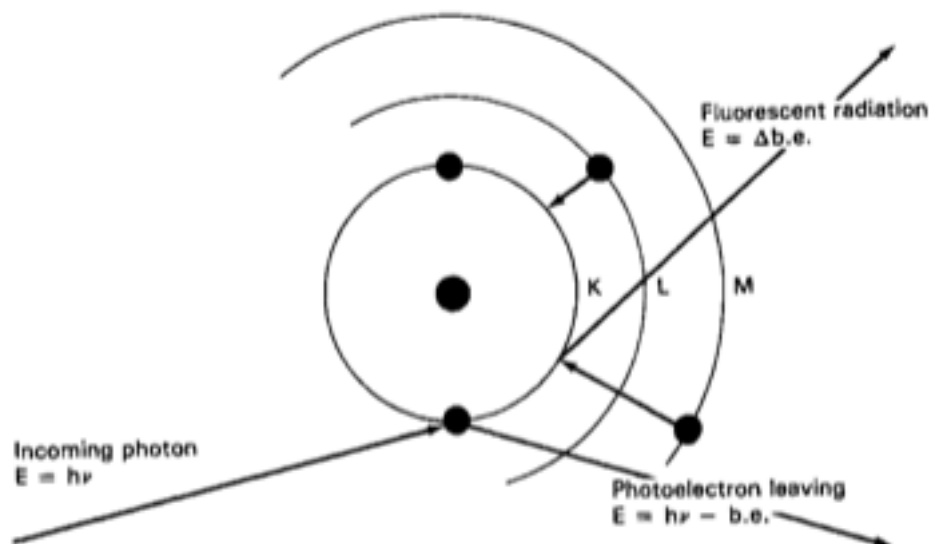
Gdy wiązka promieniowania przechodzi przez tkankę lub inne ośrodki pochłaniające, następuje utrata jej energii. Część jest przekazywana do ośrodka, w którym zachodzą interakcje, podczas gdy inna część opuszcza tę objętość. Energie te nazywane są odpowiednio energią zaabsorbowaną,  $\Delta E_{ab}$  (czasami nazywaną energią przekazaną) i energią utraconą,  $\Delta E_L$ . Całkowita energia opuszczająca wiązkę przychodzącą nazywana jest energią przekazaną,  $\Delta E_{tr}$ . Różnica pomiędzy energią zaabsorbowaną  $E_{ab}$  a przekazaną:

$$\Delta E_{ab} = \Delta E_{tr} - \Delta E_L, \quad (1)$$

gdzie  $E_{tr}$  to energia przekazana w procesach rozpraszania pomniejszona o energię  $E_L$ , która opuszcza badany układ, zazwyczaj, ale nie zawsze, w rozproszonym fotonie, jonie lub nukleonie [4].

## EFEKT FOTOELEKTRYCZNY

Proces absorpcji fotoelektrycznej to proces, w którym przychodzący foton oddziałuje z elektronem związanym z jądrem atomowym na orbitalu rozpraszającego atomu [6]. Foton padający zanika, a fotoelektron zostaje wyrzucony ze swojego orbitalnego położenia w powłoce K, L lub M atomu. Miejsce orbitalne opuszczone przez fotoelektron zostaje wypełnione elektronem z zewnętrznego orbitalu. Wynikiem tego przesunięcia orbitalnego jest emisja charakterystycznego promieniowania rentgenowskiego, którego energia jest różnicą orbitalnej energii wiązania fotoelektronu i orbitalnej energii wiązania elektronu wypełniającego zwolniony orbital [1, 3, 4].



Rysunek 2. Schemat przedstawia efekt fotoelektryczny. Padający foton (ang. Incoming photon) wyrzucający fotoelektron (ang. Photoelectron leaving), w wyniku czego następuje ruch elektronu z zewnętrznego orbitalu w celu zapelnienia tej luki. Na rysunku pokazane jest przemieszczenie elektronu z orbitalu M do pozycji orbitalu K z emisją fotonu fluorescencyjnego (ang. Fluorescent radiation) [4]

Energia padającego fotonu wynosi  $h\nu$ . Jeśli ten foton ma oddziaływać z elektronem na orbitalu, energia fotonu musi być równa lub przekraczać energię wiązania przemieszczanego elektronu b.e. (ang. the binding energy). Jeżeli zachodzi oddziaływanie, energia kinetyczna fotoelektronu, który się pojawia jest równa energii padającego fotonu i jest pomniejszona o energię wiązania elektronu, który uległ przemieszczeniu:

$$E_k \text{ fotoelektronu} = h\nu - b.e., \quad (2)$$

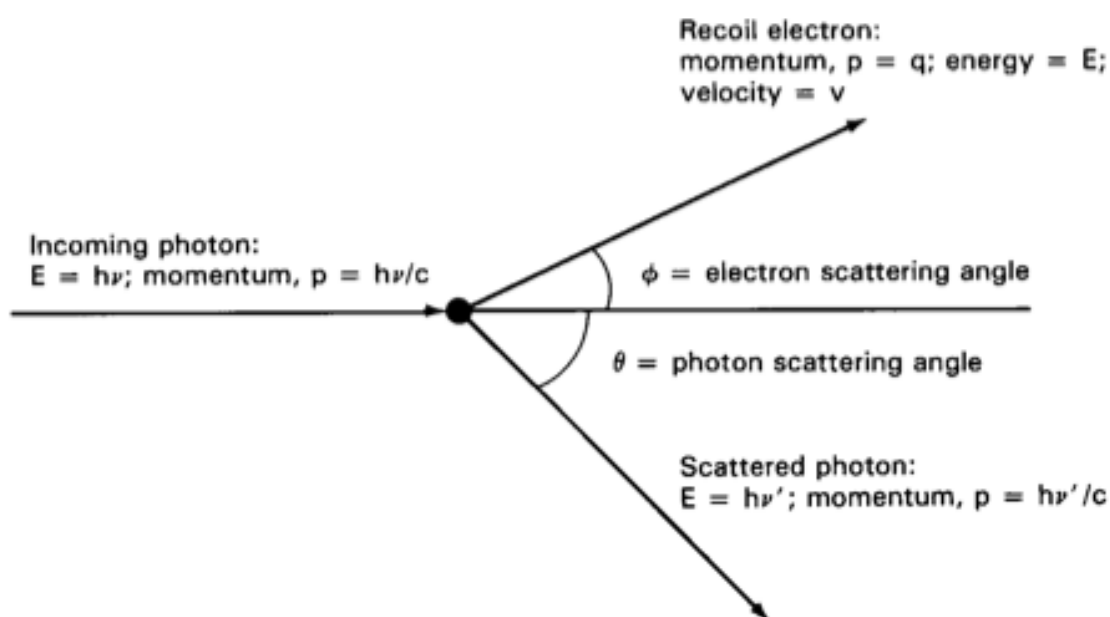
Podczas wypełniania wolnego miejsca na orbitalu, energia wiązania będąca różnicą energii wiązania dwóch zaangażowanych orbitali, jest emitowana jako foton fluorescencyjny. Dla pierwiastków tkankowych (tych o niskim  $Z$ ) wartości energii wiązania są tak małe (500 eV lub mniej), że w zasadzie cała energia padającego fotonu zostanie zamieniona na energię kinetyczną. Energia fotoelektronu zostanie zdeponowana lokalnie. Foton fluorescencyjny będzie miał tak niską energię, tzn. równą różnicy energii wiązania obu powłok, że cała jego energia również zostanie zdeponowana lokalnie, tak więc energia przekazana jest energią pochłoniętą w układzie o niskim  $Z$ , takim jak tkanka [1, 3, 4].

W przypadku procesu fotoelektrycznego bardzo wydajna jest absorpcja przekazanej energii w układach tkankowych, gdzie można założyć, że fotoelektron lokalnie deponuje większość swojej energii. Proces fotoelektryczny wnosi jednak jedynie niewielki wkład do energii pochłoniętej dla fotonów z zakresu energii, który jest interesujący dla uszkodzeń biologicznych [4]. Oddziaływanie fotoelektryczne jest najbardziej prawdopodobne, gdy energia padającego fotonu jest nieco większa od energii wiązania elektronu, z którym on oddziałuje. W rezultacie, wykres funkcji energii fotonu jest skomplikowaną zależnością. Ma on ostre piki przy energiach wiązania różnych powłok orbitalnych i silną zależnością od liczby atomowej atomu [1, 3, 4].

## EFEKT COMPTONA

Opisany przed chwilą proces, rozpraszanie fotoelektryczne, jest zjawiskiem dotyczącym atomu i związanych z nim elektronów. Nie może ono zachodzić w przypadku elektronów niezwiązanych (swobodnych). Fotony mogą również oddziaływać z elektronami swobodnymi poprzez dwa mechanizmy: albo poprzez proces rozpraszania koherentnego (rozpraszanie Rayleigha) albo poprzez rozpraszanie niekoherentne (efekt Comptona). Rozpraszanie koherentne jest procesem, w którym żadna energia padającego fotonu nie jest zamieniana na energię kinetyczną w ośrodku. Fala elektromagnetyczna padającego fotonu oddziałuje z elektronami ośrodka, powodując ich drgania o tej samej częstotliwości,  $h\nu$ , a te z kolei jako drgające ładunki, emitują promieniowanie elektromagnetyczne o tej samej częstotliwości, co padający foton. Ponieważ rozpraszanie jest zjawiskiem kooperatywnym, w którym uczestniczą wszystkie elektrony ośrodka, nazywa się je rozpraszaniem koherentnym. Emitowane promieniowanie elektromagnetyczne od każdego z elektronów łączy się i/lub interferuje ze sobą, dając w efekcie falę o częstotliwości  $h\nu$  i kierunku różnym od kierunku padającego fotonu. Ponieważ nie dochodzi do przeniesienia energii kinetycznej proces ten nie ma znaczenia dla zdarzeń biologicznych lub chemicznych w ośrodku. Warunki, gdzie elektrony mogą rozpraszać się niezależnie nazywany jest rozpraszaniem niespójnym lub rozpraszaniem Comptona. Jest to jeden z najważniejszych mechanizmów oddziaływania dla materiałów równoważnych tkankom, ze względu na rozważania dotyczące przekroju energetycznego, w którym te procesy zachodzą [4]. W efekcie tym powstaje foton rozproszony, o energii  $h\nu'$  mniejszej od energii fotonu padającego  $h\nu$ , a z atomu wyrzucany jest elektron, zwany elektronem Comptona (odrzutowym) posiadający energię kinetyczną  $E$  [3]. Ponieważ w procesie Comptona energie wiążące są bardzo małe (elektron swobodny lub prawie

swobodny), w zasadzie można stosować obliczenia mechaniki klasycznej z zachowaniem energii i pędu [4].



Rysunek 3. Schemat przedstawia rozpraszanie niekoherentne Comptona fotonu o energii  $h\nu$  i pędzie  $p = h\nu/c$ , z elektronem swobodnym. Gdy padający foton jest rozpraszany przez luźno związany elektron to zostaje on wprowadzony w ruch z energią kinetyczną i pędem [4]

Energia elektronu odbitego ( $E$ ) jest równa różnicy energii fotonu padającego  $h\nu$  oraz energii fotonu odbitego ( $h\nu'$ ):

$$\Delta E = h\nu - h\nu' \quad (3)$$

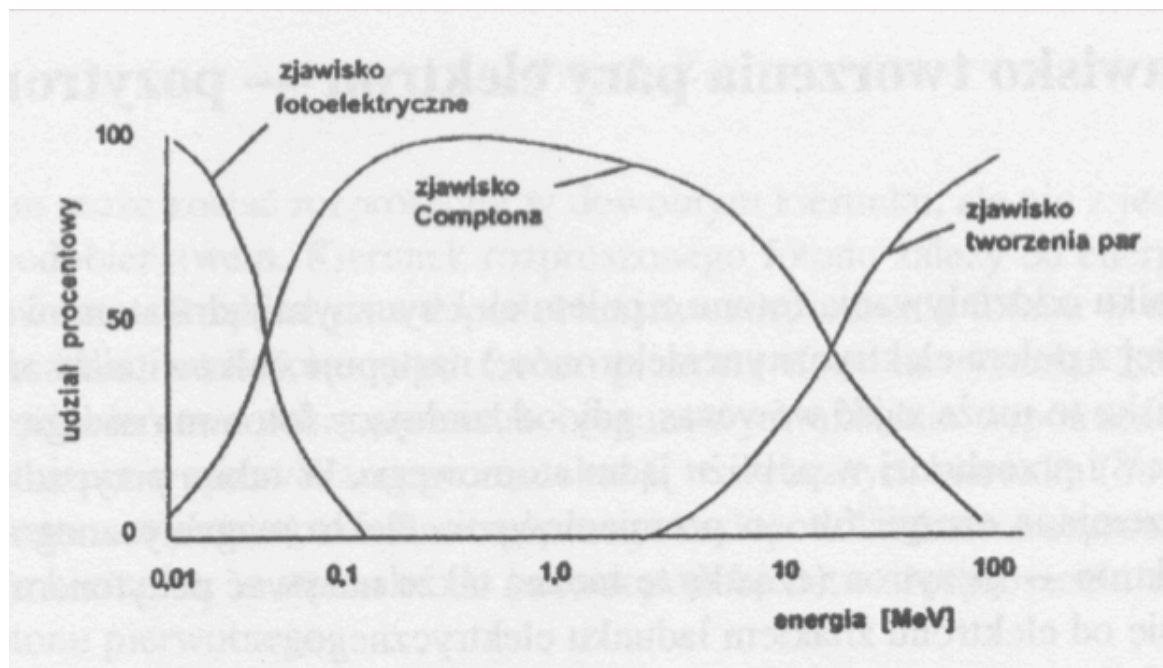
Rozproszony foton będzie miał mniejszą energię niż foton padający i dlatego jego długość fali będzie większa. Ponieważ pęd musi być zachowany, kąt odrzutu elektronu,  $\phi$ , jest jednoznacznie określony, jeżeli znany jest kąt rozproszenia fotonu,  $\theta$ :

$$E = h\nu \frac{\alpha(1-\cos\theta)}{1+\alpha(1-\cos\theta)} \quad (4)$$

gdzie,  $\alpha$  zastąpione jest przez iloraz  $h\nu$  oraz  $m_0c^2 \sim 0.511 \text{ MeV}$ .

Po zdarzeniu rozpraszania Comptona można założyć, że cała energia rozproszonego fotonu opuści układ absorbujący. Przekazana energia będzie energią kinetyczną nadaną elektronowi. Efektywność rozpraszania Comptona dla przekazywania

energii w tkankach biologicznych nie jest duża, dopóki energia fotonu padającego nie przekroczy 100 keV lub więcej [4].



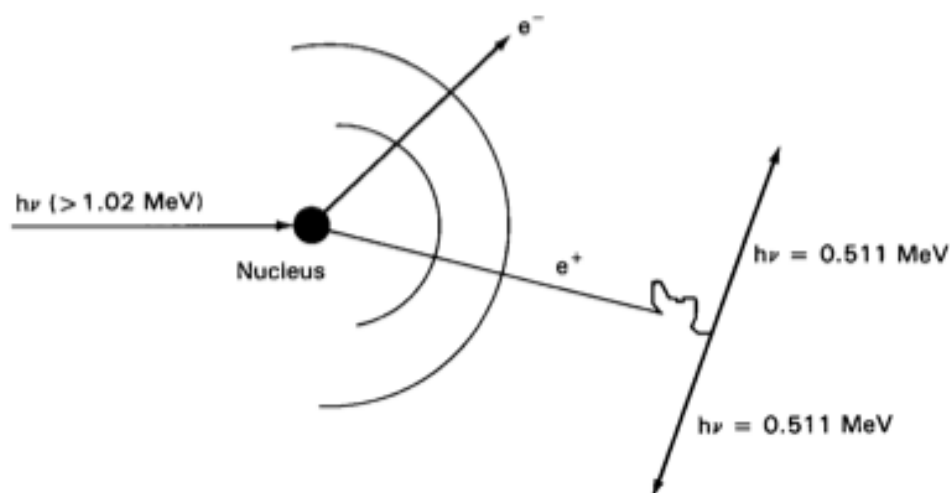
Rysunek 4. Procentowy udział trzech głównych zjawisk oddziaływania fotonów w wodzie oraz ich zależność od energii. W ośrodku zbliżonym składem ciała człowieka udział procesu oddziaływania Comptona jest przeważający dla energii fotonów wykorzystywanych w radioterapii [7]

Podsumowując, w procesie tym następuje oddziaływanie fotonu i elektronu (słabo związanego), ale oryginalny foton pojawia się ponownie jako foton rozproszony o niższej energii [6]. Proces jest prawie niezależny od liczby atomowej i ma największe znaczenie dla absorpcji energii w tkankach miękkich dla energii w zakresie od 100 keV do 10 MeV [1, 4].

## TWORZENIE PAR

Jeżeli do materii dostanie się energetyczny foton o energii  $h\nu$  przekraczającej 1,02 MeV, to może on oddziaływać w procesie zwanym produkcją par elektron i pozyton [3, 6]. Aby proces ten mógł zajść muszą być zachowane trzy wielkości: energia, ładunek i pęd [3]. W tym mechanizmie przekazywania energii foton, przechodząc w pobliżu jądra atomu, poddawany jest oddziaływaniom silnego pola pochodzącego od jądra i może zaniknąć jako foton i pojawiać się ponownie jako dodatnia i ujemna para elektronowa. W tym mechanizmie jądro rozpraszające odgrywa mniej lub bardziej pasywną rolę. Stan jądra rozpraszającego przed i po zdarzeniu jest taki sam, z wyjątkiem pewnej zmiany

w jego energii kinetycznej i pędzie. Nie dochodzi do żadnego innego wzbudzenia jądra rozpraszającego. Dochodzi zatem do zamiany fotonu na parę: elektron dodatni i elektron ujemny. Energia kinetyczna przekazana jądru jest w zasadzie nieznacząca, ale ponieważ występuje pewny odrzut jądra, energia i pęd nie są przekazywane w układzie znikającego fotonu i dwóch pojawiających się elektronów. Należy wyjaśnić, że dwa powstające elektrony,  $e^-$  i  $e^+$ , nie są rozproszonymi elektronami orbitalnymi, ale są one nowo utworzone w wyniku przemiany energii i masy znikającego fotonu [1, 4].



Rysunek 5. Zdarzenia zachodzące podczas procesu produkcji par [4]

Energia kinetyczna elektronów wyprodukowanych w tym procesie będzie równa różnicy pomiędzy energią padającego fotonu a sumie dwóch energii: elektronu i pozytonu tj. 1.022 MeV:

$$h\nu - 1.022 = E_{\text{pozyton}} - E_{\text{elektron}} \quad (5)$$

W miarę jak pozyton będzie tracił energię i w końcu osiągnie energię Fermiego, będzie przekazywał swoją energię kinetyczną do ośrodka w taki sam sposób, jak to ma miejsce w przypadku elektronu ujemnego. Jednakże, gdy spowolni do energii bliskiej spoczynkowej, pozyton będzie oddziaływał z elektronem swobodnym wytwarzając dwa fotony anihilacyjne o energii 0,511 MeV, o wektorach przeciwnie skierowanych. Wyzwolenie całkowitej energii 1,022 MeV odpowiada równoważności energetycznej masy dwóch elektronów, które zniknęły. Jeżeli pęd układu dwóch ciał, elektronu i pozytonu, w układzie laboratoryjnym wynosi zero, to dwa kwanty promieniowania elektromagnetycznego pojawią się z dokładnie przeciwnymi wektorami kierunkowymi.



Fotony anihilacyjne pełnią taką samą rolę jak foton rozproszony w procesie Comptona i foton fluorescencyjny w procesie fotoelektrycznym, gdyż są uważane za energię traconą do układu (czyli nie przekazywaną) [4].

## ODDZIAŁYWANIE CHEMICZNE

Faza chemiczna opisuje okres, w którym uszkodzone atomy i cząsteczki reagują z innymi składnikami komórki w gwałtownych reakcjach chemicznych. Jonizacja i wzbudzenie prowadzą do zerwania wiązań chemicznych i powstania rozbitych cząsteczek, zwanych "wolnymi rodnikami". Są one bardzo reaktywne i angażują się w szereg reakcji, które ostatecznie prowadzą do przywrócenia równowagi ładunku elektronowego. Reakcje wolnorodnikowe kończą się w ciągu około 1 ms od ekspozycji na promieniowanie. Ważną cechą fazy chemicznej jest konkurencja między reakcjami, które unieszkodliwiają wolne rodniki, a reakcjami wiązania prowadzącymi do trwałych zmian chemicznych w ważnych biologicznie cząsteczkach [5].

## ODDZIAŁYWANIE BIOLOGICZNE

Faza biologiczna obejmuje wszystkie kolejne procesy. Zaczynają się one od reakcji enzymatycznych, które działają na resztkowe uszkodzenia chemiczne. Zdecydowana większość uszkodzeń, na przykład w DNA, jest skutecznie naprawiana. Niektóre rzadkie uszkodzenia nie udaje się naprawić i to właśnie one prowadzą w końcu do śmierci komórki. Komórki potrzebują czasu, aby umrzeć; w rzeczywistości po małych dawkach promieniowania mogą one przejść kilka podziałów mitotycznych zanim umrą. To właśnie zabicie komórek macierzystych i późniejsza utrata komórek, które mogłyby z nich powstać, jest przyczyną wczesnych objawów uszkodzenia normalnej tkanki w pierwszych tygodniach i miesiącach po napromieniowaniu. Przykładem może być rozpad skóry lub błony śluzowej, denudacja jelita i uszkodzenie układu krwiotwórczego. Wtórny efekt zabijania komórek jest kompensacyjna proliferacja komórek, która występuje zarówno w tkankach prawidłowych, jak i w nowotworach. W późniejszym okresie po napromieniowaniu normalnych tkanek pojawiają się "późne reakcje". Należą do nich zwłóknienia i teleangiektazje skóry, uszkodzenia rdzenia kręgowego i naczyń krwionośnych. Jeszcze późniejszym przejawem uszkodzeń popromiennych jest pojawienie się wtórnych nowotworów (tj. kancerogeneza popromienna). Skala czasowa obserwowalnych skutków promieniowania jonizującego może zatem sięgać nawet wielu lat po ekspozycji [5].

## ODDZIAŁYWANIE PROMIENIOWANIA X Z MATERIAŁ OŻYWIENIĄ – HORMEZA RADIACYJNA

Narażenie na promieniowanie w wysokich dawkach jest uważane za szkodliwe i zwiększające częstość występowania nowotworów podczas gdy z drugiej strony uważa się, że narażenie na niskie dawki ma korzystne skutki, znane jako hormeza radiacyjna i odpowiedź radioadaptacyjna. Przeprowadzono liczne badania nad skutkami niskich dawek promieniowania; wiele z nich sugeruje korzystne skutki lub ich brak, podczas gdy inne sugerują skutki szkodliwe. Skutki napromieniowania małymi dawkami są ściśle związane z tym, czy hipoteza LNT (ang. Linear-no-threshold) jest prawdziwa. W tej hipotezie zakłada się, że związek między dawkami promieniowania a prawdopodobieństwem wystąpienia stochastycznych skutków promieniowania, tj. zachorowalności na raka i skutków genetycznych, jest liniowy, a zatem nie ma progów dla takich skutków a promieniowanie zwiększa zachorowalność na raka nawet przy niskich dawkach. Hipotezę tę zaproponowano w latach 40. i 50. XX wieku, a do jej ugruntowania w znacznym stopniu przyczynił się laureat Nagrody Nobla Hermann Muller. W związku z tym wysunięto hipotezę, że promieniowanie jest niebezpieczne nawet przy dawkach poniżej 100 mGy. W tym czasie istniały jednak dane sugerujące istnienie wartości progowych w zakresie niskich dawek dla biologicznych skutków promieniowania, niektóre kolejne badania również potwierdzały liniową zależność, ale ostatnio wykazano, że zdolność do naprawy DNA jest ściśle związana z istnieniem progów na krzywej dawka-odpowiedź, która to przyjmuje kształt litery U, ze spadkiem częstości mutacji przy niskich dawkach. Ponieważ większość komórek ssaków posiada zdolność naprawy DNA, sugerowano, że teoria LNT nie ma zastosowania do ludzi. Hormeza jest terminem używanym w toksykologii, gdyż nawet silnie toksyczne substancje mogą wywierać stymulujące i korzystne działanie przy małych dawkach lub stężeniach. Wszystkie związki toksyczne mogą mieć takie działanie hormetyczne, a stwierdzono, że substancje rakotwórcze mają działanie hamujące rozwój nowotworów przy niskich dawkach leków. Według ostatniego przeglądu koncepcja hormezy została uogólniona w dziedzinie biologii molekularnej, a łagodne do umiarkowanych przerywane czynniki stresogenne z dowolnego źródła mogą wywoływać reakcje hormetyczne. Nie tylko promieniowanie i toksyny, ale także wszystkie substancje chemiczne, materia i zdarzenia we wszechświecie mogą mieć podobne właściwości. Witaminy i hormony są niezbędne w małych dawkach, ale mają niekorzystne działanie, gdy dawki przekraczają pewien poziom. Wszystkie leki stają się

toksyczne, gdy są podawane w zbyt dużych ilościach. Ponieważ człowiek i inne organizmy żywe żyją w warunkach naturalnego promieniowania, należy sądzić, że odpowiednia ilość promieniowania jest im niezbędna, a jeśli poziom promieniowania spadnie niemal do zera, mogą pojawić się różne zaburzenia. Wiadomo już, że niektóre organizmy żywe, w tym bakterie i rośliny, nie mogą rozwijać się bez promieniowania na poziomie tła. Odpowiedź radioadaptacyjna jest zjawiskiem, w którym małe dawki promieniowania jonizującego zmniejszają szkodliwe skutki kolejnych większych dawek promieniowania. Większość biologów zdaje się akceptować istnienie odpowiedzi adaptacyjnej. Objawy tej odpowiedzi zależą jednak od rodzaju komórek, tkanek i zwierząt, podłoża genetycznego, metody napromieniania itp. Rozróznilo trzy główne mechanizmy obrony komórkowej wchodzące w skład procesu odpowiedzi adaptacyjnej: ochrona przed reaktywnymi formami tlenu poprzez związki przeciwutleniające tj. glutation oraz enzymy detoksykujące, naprawa nici DNA w przypadku przerwania jej podwójnej nici i eliminacja komórek uszkodzonych poprzez mechanizmy obrony immunologicznej i apoptozy. Eliminują one rodniki hydroksylowe i działają jako środki promieniochronne. Zdolność do naprawy DNA zwiększa się pod wpływem napromieniowania dzięki indukcji enzymów naprawczych DNA. Przy niskich poziomach dawek korzyści wynikające ze zwiększonej zdolności do naprawy DNA mogą przewyższać uszkodzenia spowodowane promieniowaniem [8, 9].

Od czasu odkrycia promieniowania rentgenowskiego naukowcy starają się ustalić, czy istnieje bezpieczny poziom promieniowania i jakie są jego skutki przy różnych poziomach. Liniowy model bezprogowy, oparty na ekspozycji na wysoką dawkę, został zaakceptowany do zastosowań w dziedzinie bezpieczeństwa promieniowania i efektów dawki. Jednak sprzeczne wyniki uzyskane przez obie strony sporu dotyczącego hormezy radiacyjnej dowodzą, że skutki działania niskich dawek promieniowania nie są dokładnie znane. W miarę postępów w nauce o promieniowaniu potrzebne są dalsze badania nad teorią hormezy oraz kwestionowanie zasadności liniowego modelu bezprogowego przy niższych dawkach promieniowania [8, 9].

## TECHNIKI RADIOTERAPII NOWOTWORÓW MIEDNICY

Rak szyjki macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie, przy czym 60% pacjentek jest diagnozowanych poniżej 50 roku życia. Większość chorych ma miejscowo zaawansowaną chorobę, gdzie standardowym leczeniem jest chemioterapia, a następnie brachyterapia, z oczekiwanym odsetkiem wyleczeń

wynoszącym 30-90% w zależności od stopnia zaawansowania. Chemioradioterapia miednicy wiąże się z poważną późną toksycznością żołądkowo-jelitową i moczowo-płciową. Standardowe postępowanie radioterapeutyczne w przypadku guzów miednicy, takich jak rak odbytnicy, prostaty, szyjki macicy i endometrium czy jajnika opiera się na napromienianiu dużego fragmentu ciała obejmującego dotknięty chorobą obszar. Wskazanie do operacji jest często ograniczone przez naciek na ściany miednicy, bliskość naczyń biodrowych lub struktur nerwowych [10, 11].

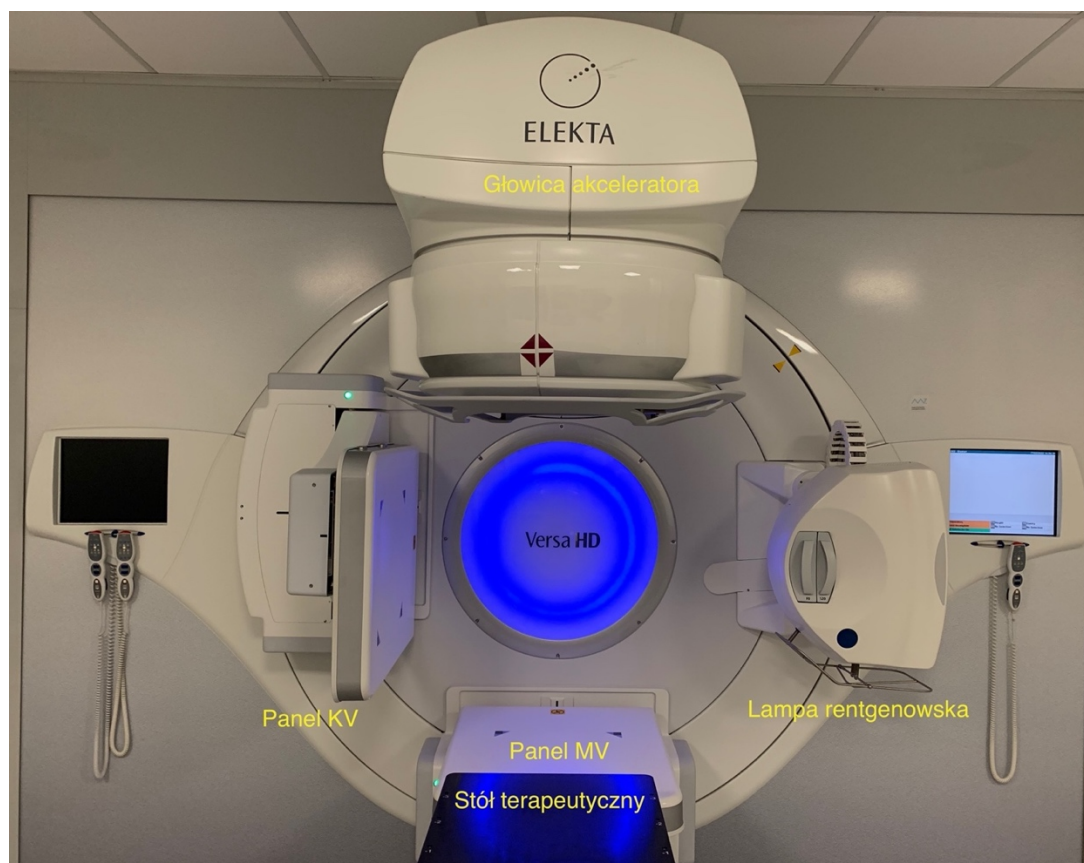
Komputerowe planowanie radioterapii zostało po raz pierwszy opisane ponad 40 lat temu. Wczesne dedykowane systemy planowania opierały się na dwuwymiarowych informacjach o konturach i obliczały dawkę na podstawie stosunkowo prostych dwuwymiarowych modeli dawek. Wprowadzenie tomografii komputerowej i jej wykorzystanie w radioterapii znacznie poprawiło sposób określenia anatomii pacjenta w planowaniu leczenia. Dostępność komercyjnych systemów planowania 3D doprowadziło do powszechnego przyjęcia takiej właśnie techniki planowania radioterapii w wielu klinikach. W ostatnich latach radioterapię konformalną z modulacją intensywności – IMRT (ang. Intensity Modulated Radiation Therapy) zaczęto powszechnie wykorzystywać również w przypadku nowotworów ginekologicznych. Główną przewagą IMRT nad radioterapią pól statycznych 3D jest dostarczenie niższej dawki do otaczających tkanek zdrowych, dzięki dynamicznej zmianie kształtu pola napromieniania w czasie każdorazowej sesji terapeutycznej dzięki zastosowaniu systemu dynamicznie poruszających się listków kolimatora MLC. Przeważającą korzyścią kliniczną jest zmniejszenie ostrych i późnych skutków leczenia promieniowaniem. Pierwsze różnice pomiędzy technikami 3D a IMRT ukazały zmniejszenie występowania przewlekłej toksyczności żołądkowo-jelitowej aż o 30% [11–16]. Badania przeprowadzone, w szpitalu William Beaumont w Michigan, na grupie 728 pacjentów z nowotworem prostaty również potwierdziły nasilone skutki uboczne po leczeniu techniką 3D. Przewlekłe krwawienie z odbytu, ostre zatrzymanie moczu oraz ostry ból odbytnicy występowało u odpowiednio 16%, 7% oraz 19% pacjentów leczonych polami statycznymi 3D, natomiast tylko u 4%, 2% i 5% leczonych techniką IMRT [17].

Rozwój technologiczny urządzeń do radioterapii i komputerowych systemów planowania pozwolił na wprowadzenie do leczenia klinicznego techniki wolumetrycznej – VMAT (ang. Volumetric Modulated Arc Therapy), która będąc jednym z rodzajów techniki IMRT zachowując jej korzyści kliniczne pozwoliła na skrócenie czasu

napromieniania [18]. Wysoce specjalistyczne techniki radioterapii tj. IMRT czy VMAT charakteryzujące się wysoką modulacją dawki oraz konformalnością, co skutkuje otrzymaniem wysokiego gradientu dawki na brzegu obszaru tarczowego. Stąd też tak istotna stała się codzienna kontrola ruchomości struktur anatomicznych podlegających ciągłym zmianom objętości lub przemieszczeniom. Istotna stała się również ocena samego guza, który w ciągu kolejnych frakcji radioterapii może ulec regresji, co również może wpłynąć na przemieszczenie się tkanek otaczających go [10]. Wczesne dane kliniczne sugerują, że te obserwacje ruchomości struktur i kalkulacje dozymetryczne przekładają się na mniejszą toksyczność dla pacjentów [13, 14, 19–21].

Procedura przygotowania pacjenta do teleradioterapii okolicy miednicy jest różna i zależy od postępowania przyjętego w danym ośrodku medycznym. Część ośrodków posiłkuje się protokołem z umiarkowanie wypełnionym pęcherzem oraz pustą bańką odbytnicy, a za kryterium akceptacji przyjmuje średnicę poprzeczną odbytnicy mniejszą niż 4 cm. Kontrolę ułożenia pacjenta – IGRT (ang. Image Guided Radiotherapy) a tym samym ocenę powtarzalności położenia struktur anatomicznych wykonywano dotychczas przy pomocy obrazowania portalowego, jednak wdrożenie do użytku klinicznego tomografii wiązki stożkowej – CBCT (ang. Cone Beam Computed Therapy) spowodowało praktycznie całkowite wyparcie obrazowania portalowego na korzyść CBCT. Metoda obrazowania CBCT wykorzystuje zasady tomografii komputerowej w połączeniu z płaskim detektorem o dużej powierzchni do generowania zbioru danych wolumetrycznej tomografii komputerowej poprzez pojedynczy obrót systemu wokół pacjenta. Konieczność wykonania tylko jednego obrotu sprawia, że system ten można łatwo dostosować do struktury akceleratorów medycznych i obrotem gantry stosowanych w radioterapii. Ogólnie rzecz biorąc, systemy te są w stanie wytwarzać wysokiej rozdzielczości obrazy objętościowe struktur tkanek miękkich w obrębie pacjenta przy rozsądnych dawkach (< 5 cGy). Urządzenie CBCT pozwala generować obrazy objętościowe ciała pacjentów poddawanych radioterapii w pozycji leczenia przy akceptowalnych dawkach obrazowania. Uzyskane obrazy charakteryzują się doskonałą szczegółowością przestrzenną i umiarkowanym kontrastem tkanek miękkich. W zależności od miejsca anatomicznego, obrazy tkanek miękkich są więcej niż wystarczające do kierowania położeniem pola radioterapii [22]. To właśnie ta metoda obrazowa stała się jedną z najczęstszych metod obrazowania dostarczającą informacje o objętościach anatomicznych narządów wewnętrznych pacjenta, wykorzystywana w celu zmniejszenia niepewności

geometrycznych związanych z ułożeniem pacjenta w trakcie seansu terapeutycznego radioterapią [12, 14, 23].



Rysunek 6. Zdjęcie przedstawiające układ lampy rentgenowskiej oraz naprzeciwległego płaskiego detektora zamontowanego w akceleratorze medycznym [Materiał własny]

## RADIOTERAPIA ADAPTACYJNA NOWOTWORÓW MIEDNICY - PRZEGLĄD LITERATUROWY

Na podstawie przeglądu opublikowanej literatury dotyczącej anatomii, fizjologii i obrazowania miednicy i dróg moczowych zidentyfikowano struktury oraz obszary mogące ulec potencjalnemu uszkodzeniu w wyniku działania promieniowania. Dolne drogi moczowe u kobiet obejmują pęcherz moczowy i cewkę moczową. Natomiast sam pęcherz moczowy dzieli się na część górną zwana kopułą – najbardziej rozciągliwa i elastyczna niż część dolna zwana podstawą. W przebiegu budowy pęcherza, mięśniówka spełnia funkcję wewnętrznego zwieracza cewki moczowej. Sama cewka moczowa jest strukturą o długości około 4 cm i rurkowatym kształcie, której przebieg rozpoczyna się od szyi pęcherza i kończy w przedsionku pochwy. W prawidłowej fizjologii układu moczowego biorą udział elastyczne mięśnie gładkie, mimowolny układ nerwowy

odpowiedzialny za hamowanie/aktywację odruchu mikcji oraz dobrowolny układ nerwowy odpowiedzialny za odruch jego opróżniania. Uszkodzenie jednej lub kilku składowych całego układu moczowego powoduje dysfunkcje, które mogą powodować nakładające się na siebie objawy tj. niekontrolowane wyciekanie moczu, przetoki czy krwawienia [24].

Powikłania układu moczowego po przebytej radioterapii okolicy miednicy mniejszej wpływają na jakość życia pacjentek. Późna zapadalność na choroby układu moczowego jest związana z miejscowym lub globalnym uszkodzeniem popromiennym. Powszechnie znanymi efektami niepożądanymi mogą być zwłóknienia w tkankach podśluzówkowych i mięśniowych co może skutkować zmniejszeniem, zwężeniem, wytworzeniem przetok oraz zapaleniem pęcherza moczowego. Skutki niepożądane, takie jak nagłe parcie, częstość i nietrzymanie moczu mogą być spowodowane przyczynami neurologicznymi lub mechanicznymi. W tych aspektach zakumulowana dawka promieniowania w podstawie pęcherza oraz w cewce moczowej może odgrywać znaczącą rolę. Pomimo braku jednoznacznych dowodów klinicznych związanych z identyfikacją wysokości dawki i jej efektu popromiennego, badania u chorych na nowotwór prostaty leczonych teleradioterapią oraz brachyterapią wykazały związek pomiędzy wysokością dawki a objawami ze strony podstawy pęcherza moczowego, w szczególności cewki moczowej. Objawami były trudności w oddawaniu moczu, częstomocz, parcia nagłace, dysuria oraz nietrzymanie moczu. Podjęto zatem próby powiązania punktów wysokiej dawki (ang. hot spot) z anatomicznym układem pęcherza moczowego, badania te przeprowadzone na pacjentkach chorych miejscowo z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, leczonych za pomocą zewnętrznej wiązki promieniowania jonizującego oraz sterowanym obrazem adaptacyjnej brachyterapii. Następne badania przedstawiły korelację pomiędzy punktami wysokiej dawki w podstawie pęcherza moczowego a nietrzymaniem moczu. Ku potwierdzeniu powyższych doniesień, kolejna grupa badawcza wykazała związek pomiędzy późnymi odczynami ze strony pęcherza moczowego a otrzymaną dawką na grupie 300 pacjentów z miejscowym zaawansowanym rakiem szyjki macicy – LACC (ang. Locally Advanced Cervical Cancer) [24].

Objawy popromienne ze strony układu moczowego to nie jedyne jakie są obserwowane. Późne objawy toksyczności żołądkowo – jelitowej, prowadzące czasem do niedrożności jelita cienkiego mogą być związane z przebytych leczeniem radioterapii, jednak w związku z częstą, równoległe prowadzoną, chemioterapią – nie można jednoznacznie stwierdzić co jest główną przyczyną tych dolegliwości. W związku z coraz

lepszą możliwością detekcji i dozymetrii dawki promieniowania, korzyści przeprowadzenia radioterapii znacznie przewyższają ewentualne skutki uboczne [19, 21].

Anatomiczne struktury i narządy w ciele człowieka podlegają ciągłej modyfikacji w zakresie zmiany położenia i deformacji ich kształtu. W związku z tym anatomia miednicy w momencie tworzenia planu leczenia w radioterapii może różnić się od tej w trakcie leczenia. Badania wykazały, że międzyfrakcyjne ruchy szyjki macicy obrazowane przy pomocy wiązki stożkowej tomografii komputerowej CBCT są istotne i wahają się od 2,4 – 16 mm, 1,5 – 8 mm oraz 0,3 – 10 mm odpowiednio w kierunku przednio-tylnym, górnoprzodnym oraz lewo-prawym. Dodatkowo sama macica podlega niezależnej rotacji nawet do 30 stopni nachylenia w stosunku do obrazu referencyjnego [14]. Co więcej amplituda ruchów może być zmienna i zmieniać się w czasie leczenia. Kontrolne badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego – MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging) pokazało, że rozmiar węzłów chłonnych, zlokalizowanych w miednicy, w pierwszych trzech tygodniach radioterapii zwiększył się a następnie zmniejszył. Co więcej ruchy macicy są zależne przede wszystkim od stopnia wypełnienia pęcherza moczowego, podczas gdy ruchy pochwy i szyjki macicy od prawidłowego wypróżnienia – pusta bańka odbytnicy. Ponadto wykazano, iż stopień wypełnienia pęcherza ma wpływ na otrzymaną dawkę w jelicie cienkim, którego to objętość zmniejsza się wraz ze wzrostem objętości pęcherza moczowego. Kolejnym kryterium mającym wpływ na ruchomość narządów rodnych u kobiet ma otyłość [12].

Zmiana rozmiaru, kształtu lub położenia obszaru tarczowego jest jednym z głównych wyzwań nowoczesnej radioterapii. By temu sprostać wykorzystuje się dostępne narzędzia takie jak codzienne obrazowanie ułożenia pacjenta wiązką CBCT oraz zastosowanie marginesów podczas konturowania obszarów tarczowych. Ma to na celu jak najcelniejsze dostarczenie całkowitej dawki promieniowania poprzez wiązkę terapeutyczną do obszaru tarczowego. Jednak ruchomość i/lub zmiana objętości napromienianego obszaru tarczowego może spowodować, że planowany rozkład dawki podczas każdej frakcji będzie nieoptymalny w stosunku to pierwotnie zaplanowanego [25]. Radioterapia adaptacyjna – ART (ang. Adaptive Radiotherapy) umożliwia codzienną optymalizację dawki, dostosowanie do aktualnej deformacji anatomicznej lub zmian objętości guza jak również korekcję przypadkowych lub systematycznych niepewności pozycjonowania [26]. Została zaproponowana jako użyteczne narzędzie do codziennej kontroli obrazów tkanek miękkich, ich analizy oraz ewentualnej decyzji o konieczności



zastosowania adaptacji planu leczenia. Niezbędnym zatem wydaje się doprecyzowanie kryteriów decydujących i kierujących do adaptacji jak również wszelkie modyfikacje zaleceń dotyczących dawkowania. W literaturze można znaleźć zastosowanie radioterapii adaptacyjnej w przypadku nowotworów prostaty, narządu rodowego, pęcherza moczowego oraz odbytnicy. Dotychczas opublikowano 36 różnych schematów postępowania dla leczenia teleradioterapią – EBRT (ang. External Beam Radiation Therapy) oraz skojarzonego z brachyterapią (ang. Internal Radiation Therapy) dla nowotworów ginekologicznych. Powyższe schematy można pogrupować wg różnych strategii opartych na czasie oraz rodzaju adaptacji planu tj. ponownego replanu oraz reoptymalizacji on- lub offline, wybór odpowiedniego planu leczenia spośród wcześniej przygotowanej biblioteki czy dostosowanie lub korekty kolimatora MLC lub/i pola on- lub offline. U większość pacjentów leczonych za pomocą teleradioterapii radioterapia adaptacyjna wykonywana była w trybie replanningu oraz reoptymalizacji offline. W wyniku czego zaadoptowany plan leczenia u 98% pacjentów związany był z geometryczną korekcją ruchomości obszaru tarczowego, a dla 2% była to biologiczna adaptacja dostosowana do regresji guza. Dla przypadków nowotworów narządu rodowego oraz pęcherza moczowego biblioteki planów zostały stworzone na podstawie wykrywanych zmian w wypełnieniu pęcherza moczowego. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiają, że w wyniku zastosowania ART dla nowotworów ginekologicznych oraz pęcherza moczowego uzyskano lepsze pokrycie obszaru tarczowego wraz z oszczędzaniem jelit, odbytnicy oraz tkanek miękkich dla dawek całkowitych większych niż 45Gy [27].

Grupa badawcza ze Szpitala Ogólnego w Wiedniu (Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien) wykorzystywała obrazy pochodzące z badania rezonansem magnetycznym do adaptacji planu leczenia brachyterapią, jednak ze względu na ograniczony dostęp do MRI w jednym z ośrodków leczniczych, zaczęto wykorzystywać również obrazowanie tomografii komputerowej – TK (ang. Computed tomography). Dla porównania, trzyletnia kontrola nowotworów miednicy pokazała poprawę w 91%, toksyczność stopnia 3 w skali LENT SOMA została zmniejszona do 4% dla przewodu pokarmowego, 2% dla pęcherza moczowego oraz 1% dla pochwy [27].

W przypadku radioterapii adaptacyjnej porównania dozymetryczne przeprowadzone w Centrum medycznym w Rotterdamie wskazują na redukcję wysokiej dawki promieniowania w jamie jelitowej. Metodyka opierała się na przygotowaniu biblioteki planów leczenia – głównego IMRT oraz rezerwowego 3D-CRT (ang. 3-

Dimensional Conformal Radiotherapy). Dzięki deformacji dwóch tomografii komputerowych z pełnym oraz pustym pęcherzem moczowym zdefiniowano zindywidualizowane wewnętrzne obszary tarczowe wykorzystując korelację wypełnienia pęcherza moczowego oraz kształt szyjki macicy. Codzienny wybór planu leczenia dokonywany był na podstawie obrazowania wiązką stożkową tomografii komputerowej CBCT [27].

Zaprezentowano również inną procedurę adaptacyjnej radioterapii, polegającej na ocenie codziennego ułożenia pacjenta oraz tkanek miękkich w odniesieniu do tomografii referencyjnej. W tym podejściu wykorzystuje się dane o ułożeniu pacjenta pozyskane z portali w trybie on-line, na podstawie których dokonuje się korekcji napromienianego pola, w trybie off-line, przy użyciu zmian kolimatora MLC. Zwiększenie pola napromieniania pozwala na eskalację dawki w większym obszarze, natomiast zmniejszenie będzie powodowało odwrotny efekt [20, 28]. Porównując leczoną objętość z objętością referencyjną obszaru tarczowego uzyskano średnią redukcję objętości leczonej o 24% co jest niezwykle osiągnięciem, gdyż pozwala na dokładniejszą i bardziej precyzyjną eskalację dawki [20].

Inna praca przedstawia codzienną ocenę błędu ułożenia pacjenta oraz szacuje jego trend miejscowy i czasowy, co w połączeniu z odpowiednim oprogramowaniem pozwala uzyskać prognozę na poziomie 95% czułości. Następnie na jej podstawie podejmuje się decyzję kliniczną czy rzeczywiste pole leczenia wymaga korekcji. Badanie to pokazało, że co najmniej 95% marginesów specyficznych dla ułożenia pacjenta można przewidzieć do 1 mm w pierwszych czterech do dziewięciu frakcjach leczenia [29].

Zmiana wielkości pola leczenia, na podstawie zmian geometrycznych i trendu zmienności podczas każdej frakcji radioterapii, może powodować nie tylko zwiększenie go, lecz także zmniejszenie, powodując zmniejszenie marginesu dodanego do struktury guza, pozwalające lepszą kontrolę miejscową z eskalacją dawki w obrębie zajętych tkanek. W dalszym ciągu jednak najważniejsze jest by utrzymać niski wskaźnik powikłań a tym samym poprawić współczynnik terapeutyczny [30].

## PROCES PRZYGOTOWANIA PLANU LECZENIA W RADIOTERAPII

Proces planowanie leczenia rozpoczyna się od wykonania tzw. symulacji z wykorzystaniem tomografu komputerowego. Zastosowanie TK w procesie planowania leczenia pozwoliło na wprowadzenie korekcji niejednorodności mającej wpływ na dokładniejsze obliczenie dawki w narządach o różnej gęstości. Nowoczesne systemy planowania leczenia – TPS (ang. Treatment Planning System) wykorzystujące algorytmy obliczeniowe bazujące na modelach Monte Carlo (MC) oraz Collapse Cone (CC) pozwalają uzyskać wysoką dokładność obliczenia dawki względem pomiaru dawki. Do obliczeń przestrzennego rozkładu dawki w określonej objętości fantomu lub pacjenta, systemy planowania wykorzystują wartości gęstości elektronowej – ED (ang. Electron Density) materii, która wchodzi w skład fantomu lub pacjenta. Każdy narząd posiadający swoją gęstość charakteryzuje się inną skalą szarości – jednostek HU (ang. Hounsfield's Units) w obrazie TK. Wartość jednostki HU dla danego materiału jest również zależna od napięcia lampy rentgenowskiej w tomografie komputerowym, wielkości pola widzenia – FOV (ang. Field of View), warunków rozproszenia i specyficznych dla danego producenta algorytmów rekonstrukcji obrazu TK. Aby skorelować wartości skali szarości HU z gęstością elektronową, wykonuje się krzywą kalibracji CT [HU] do ED [ $e/cm^3$ ]. Przy pomocy narzędzi systemu planowania leczenia TPS definiuje się wirtualne organy krytyczne – OARs (ang. Organs At Risk) oraz obszar tarczowy obejmujący nowotwór i marginesy związane z jego ruchomością, przypisując obszary szarości konkretnym strukturom anatomicznym [17, 19, 31].

### KALIBRACJA KRZYWEJ CT [HU] DO ED

Systemy planowania (TPS) leczenia ewoluowały od wykorzystywania danych rzeczywistych do podejść analitycznych opartych na wiązках promieniowania o kształcie ołówkowym. Starsze generacje TPS zapewniały dozymetrię wyłącznie w środowisku wodnym (bez korekcji niejednorodności). Jednak ciało pacjenta nie jest ośrodkiem jednorodnym i nie jest równoważne wodzie. Składa się ono z wielu niejednorodnych tkanek takich jak płuca, chrząstki, kości i wszczepione materiały o dużej gęstości i liczbie atomowej np. wypełnienia dentystyczne, rozruszniki serca i protezy. Zatem korekcja niejednorodności stała się istotną częścią planowania leczenia w nowoczesnej terapii i jest wymagana w przypadku zastosowania radioterapii z modulacją intensywności (IMRT) lub innych bardziej zaawansowanych metod leczenia [31–35].

Zaawansowane algorytmy obliczeniowe dawki wymagają danych o gęstości elektronowej ED pozyskanych z obrazów tomografii komputerowej TK w celu uwzględnienia niejednorodności tkanek. Aby skorelować wartości skali szarości jednostek HU w obrazie TK z odpowiadającymi im gęstościami elektronowymi należy wykonać krzywą kalibracji CT- ED. Informacje o danym wokselu opisane są wg poniższego wzoru:

$$CT_{number}(HU(x, y, z)) = 1000 \left( \frac{\mu_t(x, y, z) - \mu_w}{\mu_w} \right), \quad (6)$$

gdzie  $x, y, z$  - współrzędne woksela,  $\mu_t$  - liniowy współczynnik tłumienia tkanki w wokselu,  $\mu_w$  - liniowy współczynnik tłumienia w wodzie.

Z definicji, HU dla wody wynosi 0 oraz 1000 dla powietrza w standardowej temperaturze i ciśnieniu. Jest oczywiste, że liczba CT [HU] zależy od właściwości tłumienia ośrodka i powinna być zależna od energii wiązki, gęstości i liczby atomowej. Wynika z tego, że liczba CT [HU] danej tkanki nie jest stała i zależy od napięcia lampy [kVp], pola widzenia (FOV), warunków rozpraszania i specyficznych dla producenta algorytmów rekonstrukcji. Określenie odchyłek standardowych średnich liczb CT [HU] wymagane jest do przeprowadzenia obliczeń dawki przy użyciu algorytmu obliczeniowego Monte Carlo z racji tego, iż algorytm ten bazuje na kalibracji stechiometrycznej. Krzywa kalibracji jest przechowywana w bazie danych TPS do celów obliczania dawki [31, 32, 35]. Dla korekcji niejednorodności w tkankach system planowania leczenia wykorzystuje się dane o głębokości efektywnej oraz jej zależności z dawką:

$$D(d) \propto TMR(d_{eff}), \quad (7)$$

gdzie  $D$  oznacza dawkę,  $d$  - głębokość,  $TMR$  - maksymalny współczynnik tkankowy  $d_{eff}$  - głębokość efektywną.

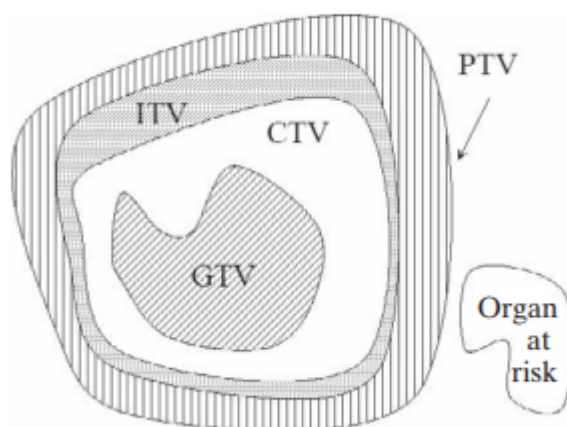
$$d_{eff} = \sum_{all i} t_i \rho_{e,i}, \quad (8)$$

gdzie  $t_i$  oznacza grubość tkanki,  $\rho_{e,i}$  - gęstość elektronowe ED względem wody.

Dane  $TMR$  (ang. Tissue Maximum Ratio) są pozyskiwane podczas pomiarów w fantomie wodnym z wykorzystaniem promieniowania pochodzącego z akceleratora medycznego. Grubość tkanki wymagana do oszacowania błędu dawki spowodowanego kalibracją CT- ED zdefiniowane jest przy pomocy antropomorficznego fantomu [34].

## DEFINIOWANIE OBSZARU TARCZOWEGO

W procesie konturowania obszarów tarczowych wyróżnia się takie struktury jak: GTV (ang. Gross Target Volume) obejmujący obszar guza nowotworowego (jeżeli struktura ta została usunięta podczas zabiegu chirurgicznego, wtedy obszar po niej określany jest jako CTV (ang. Clinical Target Volume)). CTV to obszar zawierający obszar GTV wraz z marginesem zakładającym mikrorozsiew komórek nowotworowych lub grupy węzłowe oraz PTV (ang. Planning Target Volume) czyli dodatkowe powiększenie obszaru tarczowego o niepewność ułożenia pacjenta podczas radioterapii związaną z ruchomością międzyfrakcyjną i wewnątrzfrakcyjną. W przypadku nowotworów umiejscowionych w narządach o dużej ruchomości, w szczególności płucach lub wątrobie, wykonanie tomografii komputerowej 4D umożliwia wyizolowanie obszaru ITV (ang. Internal Target Volume), który to zawiera dodatkowo margines związany z maksymalnym oraz minimalnym położeniem nowotworu w czasie jego cyklu oddechowego [16, 25, 36, 37].



Rysunek 7. Graficzne przedstawienie objętości tarczowych: GTV, CTV, ITV, określonych w raportach ICRU Nr 50 i 62 [2]

## BŁĘDY ORAZ ICH WPŁYW NA ROZKŁAD DAWKI

Kliniczne procedury radioterapii dążą do wysokiej dokładności, jednakże istnieje wiele źródeł błędów podczas przygotowania oraz przebiegu leczenia, które wpływają na jego precyzję. W związku z tym wymagany jest margines bezpieczeństwa zapewniający, że zaplanowana dawka jest rzeczywiście dostarczona do miejsca docelowego [37]. Ruchy powłok brzusznych w stosunku do anatomii wewnętrznej ograniczają niejako możliwość idealnej odtwarzalności ułożenia pacjenta w trakcie radioterapii. Ważnym źródłem

systematycznych błędów jest ruch narządów wraz z guzem, który to obrazowany w swojej losowej pozycji, będzie podlegał modyfikacjom ułożenia względem motoryki tkanek otaczających go. Obraz TK może być również zniekształcony z powodu interferencji procesu skanowania i ruchu narządu. Podczas leczenia natomiast główną składową błędu jest ruch narządów wewnętrznych i ich codzienne fluktuacje. Ważnym źródłem niepewności są również niedokładności w wyznaczeniu objętości guza nowotworowego oraz dokładnego jego zasięgu mikroskopowego.

Poza błędami, które różnią się w zależności od pacjenta lub z frakcji terapeutycznej na frakcję terapeutyczną, istnieją również ruchy, które występują w obrębie jednej frakcji terapeutycznej, w szczególności ruchy oddechowe i perystaltyczne. Liczne badania pokazują, iż staranne unieruchomienie pacjenta pozwala osiągać dokładność ustawień dla każdej osi głównej stanowiącej przestrzenny układ ułożenia pacjenta na stole terapeutycznym do maksymalnie 2 mm różnicy między wartością zadaną a uzyskaną. Dotyczy to szczególnie regionów i protokołów, w których wykorzystuje się stabilizacyjne maski termoplastyczne [37].

Wpływ błędów losowych i systematycznych na rozkład dawki jest różny. Błędy przypadkowe powodują rozmycie rozkładu dawki podczas gdy błędy systematyczne prowadzą do przesunięcia rozkładu dawki skumulowanej w stosunku do wstępnie zaplanowanego. Stwierdzono, że błąd ten jest funkcją prawdopodobieństwa błędu losowego. W literaturze opisano różne procedury służące ocenie i ewentualnej korekcji błędów statystycznych. Stroom i inni wykazali, że informacje pochodzące z obrazowania mogą prowadzić do uzyskania prawdopodobieństwa pokrycia danej objętości przepisaną dawką [38]. Van Herk zaproponował wzory rozkładu prawdopodobieństwa dostarczenia odpowiedniej dawki dla danego planu leczenia [37]. Pełna charakterystyka wszystkich geometrycznych przesunięć powinna prowadzić do obiektywnych wyborów marginesów obszaru tarczowego i struktur krytycznych dla wybranego regionu nowotworowego leczonego radioterapią. Zmienność ułożenia w czasie całego cyklu leczenia jest błędem systematycznym charakterystycznym dla konkretnego pacjenta. Różnice te dzielą się na dzienne zmiany ułożenia oraz zmienność przygotowania [36]. W zaleceniach Nordyckiego Stowarzyszenia Fizyki Klinicznej – NACP (ang. Northern Association of Clinical Physics) zaproponowano oddzielne marginesy dla niedokładności pozycjonowania i dla ruchu wewnętrznego narządów, nazwane odpowiednio marginesem ustawienia i marginesem wewnętrznym [39]. Ta koncepcja oddzielnych marginesów sugeruje, iż liniowe

rozdzielenie wewnętrznych błędów (ruchu narządu) i błędów ustawienia jest możliwe. Jednakże źródła zewnętrznych i wewnętrznych błędów nie są ze sobą skorelowane, liniowe dodawanie ich odchyleń standardowych jest nieprawidłowe. Hunt i inni wykazali, że wymagany margines dla przypadkowych błędów zależy od techniki leczenia i kształtu pola [40]. Bel i inni wykazali, że za pomocą symulacji radioterapii, że margines dla przypadkowych odchyleń wynoszący  $0,7SD$  jest odpowiedni do utrzymania pokrycia zadaną dawką 95% zadanej objętości [41]. Aalton i inni określili margines dla błędów losowych wynoszący od  $0,5 - 0,7SD$  w oparciu o modele biologiczne [39]. Wpływ błędów przygotowania (systematycznych) został sprawdzony wykorzystując do obliczeń histogram zależności dawki i objętości – DVH (ang. Dose Volume Histogram) dla kilku możliwych przesunięć, co potwierdziło, że błędy te są znacznie ważniejsze niż błędy losowe. Van Herk i inni na podstawie histogramów dawek wyprowadzili równanie na rozmiar marginesu gwarantujący, że 90% pacjentów w danej grupie badanej otrzyma minimalną dawkę w obszarze CTV wynoszącą co najmniej 95% dawki zalecanej. Margines ten jest opisany wzorem:

$$PTV_{\text{margines}} = 2,5SD_{\text{Systematyczne}} + 0,7SD_{\text{Losowe}}, \quad (9)$$

Błędy systematyczne wymagają 3 do 4 razy większego marginesu niż błędy losowe, a powodują stosunkowo duże chybień geograficzne. Ponadto uznaje się, że wszystkie błędy systematyczne są mierzalne i możliwe do korygowania [36, 37]. Wszystkie frakcje, w jednym cyklu leczenia, są pod tym samym wpływem błędów systematycznych, podczas gdy błędy losowe będą skierowane w różnych kierunkach dla różnych frakcji. Efekt rozmycia błędów losowych prowadzi do niewielkiego zmniejszenia dawki na obrzeżu regionu wysokiej dawki, co umiarkowanie wpływa na wszystkich pacjentów. Natomiast błędy systematyczne prowadzą do przesunięcia dawki, które będzie miało silny wpływ na niektórych pacjentów (tj., gdy przesunięcie jest takie, że obszar tarczowy przesuwa się poza region wysokiej dawki) [25, 37].

Bazując na wzorach Van Herka [37] Killoran i inni podjęli próbę symulacji błędów metodą Monte Carlo poprzez wrywkowe kontrole ruchu narządu (w tym badaniu prostaty) oraz błędów ułożenia poprzez użycie losowego generatora liczbowego. Zastosowana metoda Boxa-Mullera używana do symulacji przesunięć prowadzi do otrzymania tych samych wartości co zaproponowane przez Van Herka. Na podstawie badania tomografii komputerowej nie jest możliwe określenie średniej pozycji danego narządu, a jedynie oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia odchylenia od danej wielkości. Całkowite

przemieszczenie wynikające z połączonych efektów błędu ustawienia oraz ruchu danego narządu jest stosowane jako przesunięcie anatomiczne w stosunku do statycznego rozkładu dawki. Zaproponowana metoda przypisuje dawkę obliczoną do każdego woksela, dla każdej frakcji. Wynik końcowy jest określany ilościowo jako histogram dawka-objętość DVH dla każdego z narządów jako komplet danych objętościowych, które voksele otrzymały dawkę na poziomie dawki przepisanej. Taki zestaw danych wolumetrycznych jest podstawą rozkładu prawdopodobieństwa dawki przepisanej. Wyniki symulacji wielofrakcyjnego przebiegu terapii reprezentują jeden wynik z możliwego rozkładu. Aby określić zakres możliwości, każdy cykl leczenia był symulowany wielokrotnie, minimum 100-krotnie. Dla dużej liczby symulacji możliwe jest oszacowanie prawdopodobieństwa, że dany woksel otrzyma pełną lub wyższą przepisaną dawkę. W efekcie przeprowadzonych badań obserwowane trendy fluktuacji dawki były równoważne dla pęcherza moczowego jak i odbytnicy. Wykazano ponadto, iż prawdopodobieństwo dawki przypisanej do danej objętości może być skorygowane poprzez ręczną korekcję przy pomocy portali obrazowych [42].

Obecnie używane marginesy (struktura PTV) dodawane do struktury CTV określającej obszar potencjalnych rozsiewów komórek nowotworowych na poziomie komórkowym mają pozwolić na dostarczenie 95% dawki zadanej w minimum 98% objętości docelowej PTV. Poprzez poszukiwanie najmniejszego akceptowalnego marginesu wokół CTV, zakłada się, że uszkodzenia zagrożonych narządów są zminimalizowane. Kompromis pomiędzy ryzykiem powikłań a ryzykiem miejscowego niepowodzenia jest wyrażony w prawdopodobieństwie podania zbyt małej dawki do struktury CTV [36]. Praktyka pokazuje, że pomimo iż dodawane marginesy są znacznie większe niż jest to konieczne to wciąż znajdują się przypadki niedostatecznego napromienienia obszaru tarczowego związane właśnie z dużą ruchomością tkanek zdrowych jak i samego guza [10]. Z drugiej strony jednak nawet niewielkie zwiększenie marginesów może spowodować znaczne zmniejszenie ochrony zdrowych tkanek. W związku z tym nie ma jasnego środka, jakie marginesy PTV powinny być stosowane w praktyce klinicznej [43].



## ALGORYTMY KALKULACJI DAWKI W SYSTEMIE PLANOWANIA LECZENIA.

Bezpośredni i realny pomiar trójwymiarowych rozkładów dawki w obrębie ciała pacjenta praktycznie nie jest możliwy, zatem każda metoda obliczeniowa, która może poprawić dokładność przewidywania rozkładu dawki, nawet w niewielkim stopniu, będzie miała istotne znaczenie dla osiągnięcia celu terapeutycznego w postaci wyleczenia pacjenta. Jednym z głównych źródeł niepewności w wyznaczaniu dawki pochłoniętej przez pacjenta jest metoda obliczania dawki oraz przybliżenia stosowane w korekcji niejednorodności. Dlatego też różne komercyjne systemy planowania leczenia pozwalają na wykorzystanie wielu algorytmów (z własnymi zaletami lub wadami) w procesie obliczania dawki [44, 45].

Systemy planowania leczenia – TPS stanowią jedną z najważniejszych części w linii terapeutycznej radioterapii. Zastosowanie niezawodnych TPS przyczynia się do poprawy dokładności dawki podawanej pacjentowi w trakcie radioterapii. Względna dokładność  $\leq 5\%$  powinna być uzyskana w procesie realizacji napromieniania. Algorytmy obliczeniowe odgrywają kluczową rolę w dokładności szacowania dawki, szczególnie w przypadku małych pól a ich wpływ na rozkład dawki jest bardzo silny, szczególnie w środowisku o dużej zmienności gęstości elektronowej oraz w zastosowaniach takich jak stereotaktyczna radioterapia ciała i radioterapia z modulacją intensywności, gdzie stosowane są właśnie wcześniej wspomniane małe pola promieniowania. Dokładność algorytmów w TPS nie powinna być lekceważona, szczególnie w przypadku skomplikowanych zabiegów radioterapeutycznych. Różne TPS wykorzystują zróżnicowane algorytmy np. wiązki ołówkowej – PB (ang. Pencil Beam) i algorytm Collapse Cone (CC). W skład Monaco TPS wchodzi natomiast algorytm Photon Monte Carlo (MC) [45, 46].

Algorytm PB jest oparty na modelach przybliżeń, które tylko częściowo opisują procesy fizyczne zachodzące w mikroskopowej absorpcji energii dostarczonej wraz z wiązką promieniowania [45]. Dawka jest szacowana na podstawie energii poszczególnych oddziaływań, które określa akumulację dawki wokół głównego fotonu w osi centralnej wiązki. W środowisku heterogenicznym algorytm PB stosuje współczynnik korekcyjny. Jednakże, algorytm PB zawiera poważne braki w obecności niejednorodności, ponieważ używa jednowymiarowej korekcji gęstości. Znaczenie

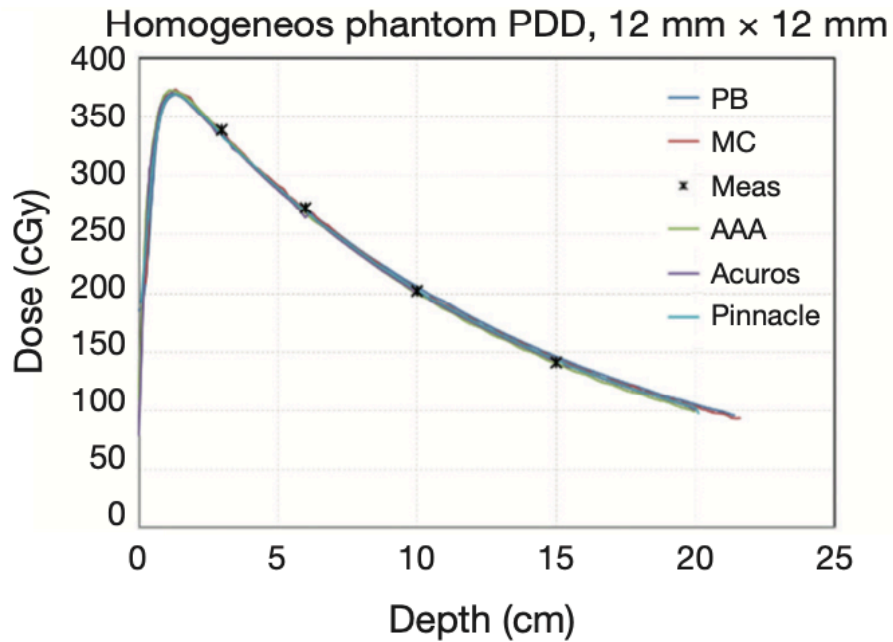
algorytmów stosowanych w TPS staje się bardziej wyraźne, gdy planowanie radioterapii jest realizowane w środowiskach o bardzo różnej gęstości i małych polach promieniowania [46].

Aktualnie stosowanym algorytmem w systemach planowania leczenia, np. w systemie Raystation, jest algorytm Collapse Cone (CC). Wykorzystuje on dwie metody obliczania rozkładu dawki w obrębie tkanek ciała pacjenta: metodę opartą na korekcji równoważnego stosunku tkanka-powietrze oraz wcześniej wspomniany algorytm Collapse Cone [44]. Najnowsza wersja algorytmu CC modeluje bezpośrednią część strumienia energii z większą liczbą szczegółów, głównie poprzez zastosowanie wysokiej rozdzielczości przestrzennej oraz wyraźne uwzględnienie listków kolimatora akceleratora i przecieku między nimi w przypadku modelowania strumienia promieniowania przechodzącego przez kolimator MLC. Ponadto w technice IMRT fluencje promieniowania dla wszystkich segmentów wiązki są dodawane przed obliczeniem dawki dzięki czemu obliczenia są znacznie szybsze [47, 48]. Algorytm CC jest bardziej niedokładny w punktach wejściowych i bardziej dokładny w punktach wyjścia z tkanki płucnej. Dzieje się to odpowiednio na głębokościach 4-8 i 8-12 cm, ze względu na wzrost i spadek ilości fotonów rozproszonych w wyniku zastępowania płuc tkanką miękką i odwrotnie [44]. W środowisku niejednorodnym o małej gęstości zwiększa się zasięg, do którego może dotrzeć elektron i zmniejsza się równowaga cząstek naładowanych. Efekt transportu elektronów zwiększa się, gdy maleje gęstość elektronowa ośrodka, szczególnie dla małych rozmiarów pól promieniowania [46].

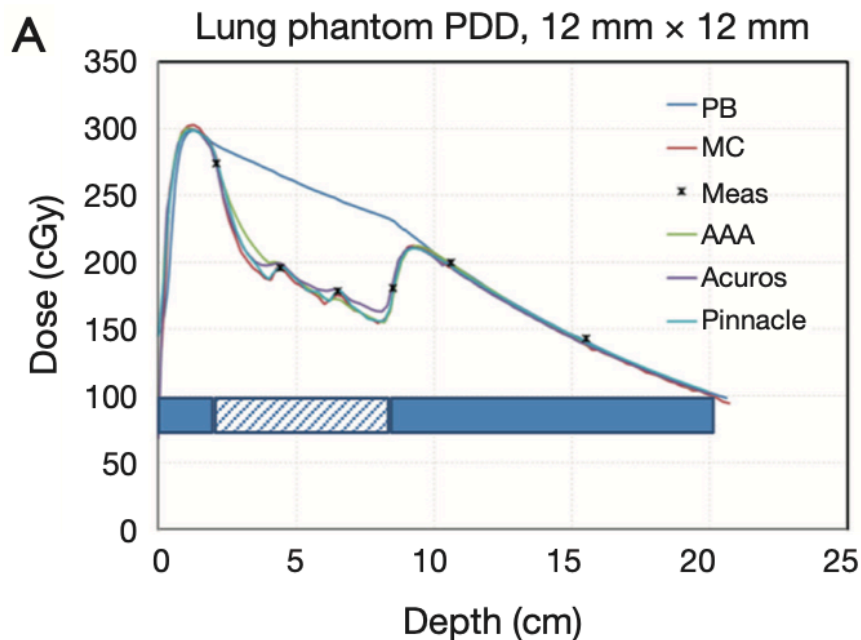
Algorytm CC jest jednym z algorytmów konwolucyjno-superpozycyjnych, które to rozpatrują oddzielnie oddziaływania fotonów pierwotnych od rozproszonych [49]. W przeciwieństwie do algorytmu PB, algorytm CC uwzględnia również wkład do fotonu pierwotnego zanieczyszczającego foton i elektron. Każdy wkład jest związany z akumulacją i płynnością energii jądra rozpraszającego. Używając gęstości elektronowej (ED), algorytm CC może obliczyć dawkę końcową zawierającą całkowitą zdeponowaną energię. Przewidywana dawka przy użyciu algorytmów konwolucyjno-superpozycyjnych jest bardzo bliska prawidłowej dawce występującej w ośrodku oddziaływania promieniowania. Powodem, dla którego algorytm CC zawyża dawkę w obszarach o małej gęstości (szczególnie dla małych pól) jest fakt, że algorytm ten w prosty sposób modeluje transport elektronów [46].

Technika Monte Carlo (MC) transportu promieniowania polega na wykorzystaniu dobrze znanych rozkładów prawdopodobieństwa rządzących indywidualnymi oddziaływaniami elektronów i fotonów do symulacji ich transportu przez materię. Metody MC są stosowane do wykonywania obliczeń we wszystkich dziedzinach fizyki i matematyki dla wszelkich problemów, które mają charakter probabilistyczny [49]. Metoda MC zastosowana do symulacji radioterapii zewnętrzną wiązką fotonów jest w stanie obliczyć dokładne rozkłady dawki pochłoniętej. Na ogół dokładność uzyskana dzięki tej symulacji jest lepsza niż uzyskana z systemów planowania leczenia opartych na algorytmach niestochastycznych [48, 50]. Duże błędy dawki mogą wynikać z algorytmów PB (z lub bez korekt heterogeniczności), szczególnie w regionach o heterogeniczności tkanek, gdzie efekty „wybudowania dawki na granicach różnych ośrodków” nie są brane pod uwagę. Algorytmy PB powinny być zatem zastąpione przez algorytmy superpozycji/konwolucji lub Monte Carlo, nawet jeżeli z badań na fantomach jasno wynika, że metoda superpozycji/konwolucji może prowadzić do poważnych błędów (do 10%) [51].

W fantomie płucnym, który stanowi dobry przypadek testowy dla porównania algorytmów obliczeniowych, Kashmiri L. Chopra i inni uzyskali doskonałą zgodność między dawką obliczoną algorytmem MC a zmierzonymi wartościami dla wszystkich rozpatrywanych wielkości pól. Jednakże dla tej samej głębokości obliczenia dawki przy użyciu algorytmu PB znacznie zawiążyły przewidywaną zmierzoną dawkę aż o 34% dla pola o wymiarach 12mm x 12 mm i 6,7% dla pola 60 mm x 60 mm (Rysunek 8 i 9.) [52].



Rysunek 8. Procentowa dawka głęboka PDD (ang. Percentage depth dose). Zależność obliczonej dawki od głębokości w wodnym środowisku homogenicznym (jednorodnym) dla pola 12 mm x 12 mm, przy wykorzystaniu różnych algorytmów obliczeniowych w tym PB i MC [52]



Rysunek 9. Procentowa dawka głęboka PDD (ang. Percentage depth dose). Zależność obliczonej dawki od głębokości w środowisku heterogenicznym dla pola 12 mm x 12 mm, przy wykorzystaniu różnych algorytmów obliczeniowych w tym PB i MC. Obszar przerywanej linii odpowiada obszarowi korka imitującego tkankę płucnej w fantomie, natomiast reszta obszaru odpowiada środowisku wodnemu [52]

Technika obliczeń Monte Carlo stała się wszechobecna w fizyce medycznej w ciągu ostatnich 50-ciu lat i znalazła wiele różnych zastosowań w tym główną – symulację transportu promieniowania, ze szczególnym uwzględnieniem transportu elektronów i fotonów [50]. Szczególnie w ciągu ostatnich kilku dekad zaawansowanie modeli obliczania dawki w systemach planowania leczenia stopniowo rosło wraz z wzrastającą dostępnością komputerów o wysokiej mocy obliczeniowej w szpitalach. Ewolucja ta, od raczej prostych korekcy rozproszenia i niejednorodności przez algorytmy wiązki ołówkowej PB i modele superpozycji doprowadziła do ciągłej poprawy dokładności przewidywanych dawek dla pacjenta. Już od wielu lat doceniano, że pełne symulacje Monte Carlo procesu obliczania dawki radioterapeutycznej powinny dostarczać najwyższą dokładność obliczeń dawki [51]. Obecnie przyjmuje się, że metody MC stanowią najpotężniejsze narzędzie do modelowania transportu promieniowania w zastosowaniach radioterapeutycznych [53]. Analizując wyniki eksperymentalne uzyskane z symulacji MC z wynikami uzyskanymi z algorytmu MC w Monaco TPS, uzyskano wyniki bliskie doskonałości zarówno w środowisku płucnym jak i kostnym, nawet w przejściach pomiędzy gęstościami [46].

Najogólniej rzecz ujmując, metoda Monte Carlo dostarcza numerycznego rozwiązania problemu, który można opisać jako czasową ewolucję (translację lub odbicie) obiektów np. fotonów, elektronów, neutronów, protonów, naładowanych jąder, atomów i cząsteczek oddziałujących z innymi obiektami w oparciu o relacje interakcji obiekt-obiekt. Naśladując naturę, reguły interakcji są przetwarzane losowo i wielokrotnie, aż do momentu, gdy wyniki numeryczne zbiegną się w użyteczny sposób z oszacowanymi. Monte Carlo stanowi próbę modelowania natury poprzez bezpośrednią symulację zasadniczej dynamiki danego systemu. W tym sensie metoda Monte Carlo jest w zasadzie prosta w swoim podejściu - jest to rozwiązanie makroskopowego systemu poprzez symulację jego mikroskopowych interakcji. W tym właśnie tkwi zaleta tej metody. Wszystkie oddziaływania mają charakter mikroskopowy [54].

Symulacja MC przewiduje oddziaływania fotonów i elektronów za pomocą algorytmu MC od momentu pierwszego zderzenia elektronu i wykazuje dokładność bardzo zbliżoną do rzeczywistości w zakresie rozpraszania i pochłaniania dawki, szczególnie w ośrodku niejednorodnym. Algorytm MC przewiduje możliwości interakcji dla różnych procesów fizycznych i uzyskuje doskonały rozkład dawki, ponieważ wykorzystuje

niezawodne funkcje rozkładu, które kontrolują każde oddziaływanie fotonów i elektronów w powietrzu i materii [46].

Znaczenie dokładnego obliczania dawki jest dobrze znane w przypadku zaawansowanych metod leczenia, takich jak radioterapia z modulacją intensywności IMRT, VMAT i stereotaktyczna, gdzie małe pola i heterogeniczność tkanek wskazują mocne ograniczenia dla wiązki ołówkowej PB. Wyższość algorytmu Monte Carlo nad algorytmem PB oraz algorytmem CC została szeroko opisana w literaturze. W niektórych badaniach algorytmy obliczania dawki były porównywane z pomiarami dozymetrycznymi w fantomach, podczas gdy w innych publikacjach porównywano badawcze implementacje metod MC z algorytmami obliczania dawki w sytuacjach klinicznych. Obliczanie dawki metodą MC jest obecnie dostępne w komercyjnych systemach planowania leczenia TPS, gdzie po wcześniejszej walidacji uwzględnia on odpowiedni zakres energii i odpowiednie oddziaływania charakterystyczne dla wykorzystywanej w danym ośrodku maszyny terapeutycznej. Wprowadzenie metody MC do systemu planowania leczenia składa się z trzech komponentów. Pierwszy, opisany jako wirtualny model fluencji energii, oblicza fluencję (promieniowanie hamowania, rozproszenie fotonów przez filtr spłaszczający i zanieczyszczenie cząstkami naładowanymi) nie uwzględniając kolimatora znajdującego się w akceleratorze medycznym. Drugi komponent modeluje interakcje ze szczękami i listkami MLC i jest dostrajany podczas wdrażania do eksploatacji. Ostatni komponent zawiera oddziaływania w obrębie ciała pacjenta (fantomu) obliczane za pomocą algorytmu Monte Carlo, gdzie transport fotonów jest opisywany na drodze oddziaływania fotoelektrycznego, Comptona, kreację par elektron – pozyton oraz symulacje elektronowe, które obejmujące proces promieniowania hamowania (niem. Bremsstrahlung) [47, 48].

Monaco jest szybkim, niezależnym systemem planowania leczenia wykorzystującym metodę algorytmu Monte Carlo. Jest on dystrybuowany przez firmę Elekta (Sztokholm, Szwecja) i zawiera model konwolucji wiązki ołówkowej. Model wiązki ołówkowej jest używany do optymalizacji w odwrotnym planowaniu leczenia ze względu na jego większą szybkość, podczas gdy kod Monte Carlo – XVMC (ang. X-ray Voxel Monte Carlo) może być używany do obliczania końcowego rozkładu dawki pochłoniętej z większą dokładnością [48]. Szczególnie, że czas obliczeń MC nie zależy od liczby wiązek zawartych w planie leczenia [50].

Algorytmy obliczające dawkę metodą Monte Carlo mogą potencjalnie spełnić lub nawet przekroczyć wymóg 3% niepewności (co prowadzi do całkowitej niepewności 5%),

niezależnie od geometrii wiązki i składu pacjenta. Z drugiej strony, niepewność ta nigdy nie zbliży się do 0%, ponieważ pewne niepewności pozostaną w obszarach niezależnych od samego algorytmu tj. dopasowania wiązki Monte Carlo do rzeczywistej wiązki akceleratora, niepewność statystyczna wynikająca z ograniczonej liczby symulacji oraz niepewności w konwersji danych z tomografii komputerowej ze względu na skład i gęstość materiału tj. tkanki [51].

Zalety zastosowania symulacji XVMC w komercyjnych systemach planowania leczenia zostały zauważone szczególnie w heterogenicznych fantomach dla pojedynczych wiązek i małych pól oraz na granicy dwóch ośrodków i regionach o dużych gradientach gęstości masy. Jednakże różnica ta była mniej wyraźna w przypadku planu leczenia z użyciem wielu wiązek zastosowanego do fantomu weryfikującego. Wadą wykorzystywania symulacji MC jest relatywnie długi czas obliczeń, który może być uciążliwy w rutynowej praktyce klinicznej. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń, ulepszony algorytm CC może być uważany za szybki i równie wysoce dokładny algorytm o dużym potencjale np. dla strategii planowania on-line w radioterapii adaptacyjnej (ART) [47, 48].

Istnieją również pewne argumenty stanowiące przeciwko użyciu algorytmu MC w radioterapii powołując się na wpływ szumu, wpływ przybliżeń i technik redukcji wprowadzonych w celu ograniczenia czasu obliczeń oraz ograniczona rozdzielczość (rozmiar wokseli) często wykorzystywana ponownie w celu przyspieszenia obliczeń. Jednak uważa się, że argumenty te mają niewielkie znaczenie: przybliżenia i techniki redukcji nie wprowadzają błędu systematycznego, wpływ szumu jest bardzo ograniczony, a rozdzielczości do 2 lub 3 mm mogą być stosowane w ciągu kilku minut obliczeń. Jedną rzeczą jest jednak jasna, wartość dodana użycia MC w porównaniu z algorytmami superpozycji/konwolucji znacznie przewyższa ewentualne jego słabe strony [51].

## WERYFIKACJA ORAZ KONTROLA JAKOŚCI DAWKI

Koncepcja zaawansowanych technik radioterapii polega na celowym zróżnicowaniu dawki w celu najlepszego napromienienia objętości nowotworowej oraz jednoczesnej ochrony narządów krytycznych. Wiązka IMRT czy VMAT ze względu na zmienny kształt pola promieniowania nie może być weryfikowana używając tradycyjnych procedur kontroli jakości – QA (ang. Quality Assurance) tj. komora jonizacyjna czy dozymetr – TLD (ang. Thermoluminescent dosimeter), gdyż pozwalają one na pomiar dawki tylko w jednym, stałym punkcie lub wzdłuż jednej linii. Istnieje kilka czynników mających wpływ na dawkę punktową rzeczywiście pochłoniętą przez tkankę. Najważniejszą z nich jest dynamiczny kolimator MLC, który pozwala na różnicowanie dawki oraz modulacji jej intensywności. Oczywiście nie można przewidzieć losowych awarii i wypadków, które mają ogromny wpływ na różnicę między dawką oczekiwaną i otrzymaną. Jednak sporadycznie występujące zdarzenia niepożądane, mimo iż powtarzalne, wpływają na lokalną dawkę zakumulowaną przez dany absorbent fantomu lub ciało człowieka nawet podczas prawidłowego wykonywania planu leczenia. Przecieki promieniowania przez szczelinę pomiędzy listkami kolimatora MLC mogą być uwzględnione jedynie statystycznie przez system planowania leczenia TPS [55, 56]. Dwuwymiarowa dokładność dozymetryczna i odtwarzalność MLC może być weryfikowana przy użyciu filmów w fantomie jak również za pomocą elektronicznego portalu do obrazowania – EPID (ang. Electronic Portal Imaging Device). Niezależnie od techniki pomiaru, kluczowe znaczenie dla zapewnienia jakości dostarczenia wysoce modulowanej dawki promieniowania ma wydajne i dokładne porównanie zmierzonego i obliczonego rozkładu dawki [56, 57].

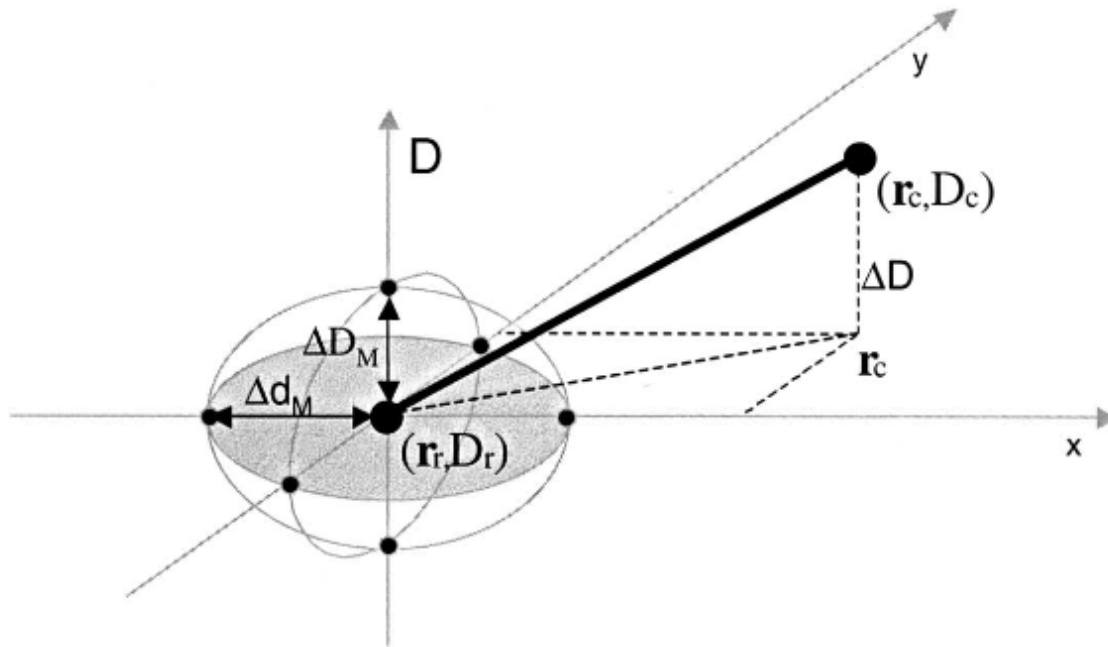
Obecnie bardzo dokładne algorytmy obliczania dawki oparte na modelach oraz nowoczesne metody obrazowania 3D umożliwiają wygenerowanie całego rozkładu dawki pochłoniętej w celu scharakteryzowania dawki w danej objętości a nie tylko w punkcie. W nowoczesnej radioterapii specyfikacja dawki pochłoniętej w odniesieniu do odpowiednich objętości anatomicznych a nie do pojedynczych punktów ma kluczowe znaczenie dla przekazania informacji o możliwym efekcie biologicznych leczenia. Raportowana dawka powinna być przedstawiona w odniesieniu do dawki pochłoniętej w danej objętości. Obliczenia dawki w tkankach o różnej gęstości w zadanej objętości przy użyciu algorytmu Monte Carlo osiągnęte są w znakomity sposób. Podstawowe informacje o relacji dawka – objętość uzyskiwane są na podstawie histogramu – DVH, które to są



rutynowo używane do oceny i raportowania dawki. Wzrokowa kontrola DVH może prowadzić do identyfikacji ważnych z klinicznego punktu widzenia własności rozkładu dawki pochłoniętej, takich jak obecność regionów o wysokiej lub niskiej dawce pochłoniętej. Histogramy dawka – objętość mogą być użyte do określenia wartości takich jak mediana dawki ( $D_{\text{median}}$ ), która jest dawką zaabsorbowana przez 50% objętości, co czyni ją często dobrym wyborem dla reprezentatywnej wartości dawki pochłoniętej dla PTV. Raportowaniu dawki w obszarze tarczowym podlega minimalna dawka terapeutyczna, 95% dawki przypisanej, dostarczona do 98% objętości oraz maksymalna dawka (107%) skupiona w nie więcej niż 2% objętości struktury nowotworowej [25].

## METODA I WSPÓŁCZYNNIK GAMMA

W wielu zakładach radioterapii zaplanowany i rzeczywiście uzyskany rozkład dawki jest porównywany przy użyciu metody oceny gamma. Metoda ta jest miarą ilościowej oceny różnicy dawek, uwzględniająca jednocześnie kryteria dawki i odległości, jako warunek akceptacji zgodności zaplanowanej z obliczoną fluencją dawki. Kryterium to może być stosowane w obszarach o niskim gradiencie, lecz jest nieodpowiednie do oceny obszarów o wysokim gradiencie, w których niewielkie przesunięcie przestrzenne np. niepewność umiejscowienia detektora, skutkować będzie dużą różnicą w dawce. Wartość gamma jest miarą zgodności w regionach, które spełniają kryteriów akceptacji oraz wskazuje poziom niezgodności w regionach poza nią [56]. Współczynnik ten zawiera informację o różnicy wartości dawki pochłoniętej w punkcie referencyjnym  $D_r(r)$  oraz zmierzonej w punkcie  $D_c(r)$ , natomiast kryteria akceptacji opisane są jako  $\Delta D_M$  dla dozwolonej procentowej różnicy dawki w punkcie oraz  $\Delta d_M$  dla zadanej odległości między nimi. Aby porównywany rozkład odpowiadał dawce referencyjnej (zaplanowanej w TPS), musi on zawierać co najmniej jeden punkt  $D_c(r)$  leżący w elipsoidzie akceptacji (Rysunek 10) [55, 56, 58].



Rysunek 10. Schematyczne przedstawienie koncepcji metody oceny współczynnika gamma w funkcji dawki  $D$  i odległości  $x$ . Rozkłady dawki referencyjnej oraz porównywanej (zmierzonej) oznaczone są odpowiednio  $(r_r, D_r)$  oraz  $(r_c, D_c)$ . Kryteria określające elipsoidę akceptacji są oznaczone przez tolerancję różnicy dawek  $\Delta D_M$  i maksymalną dozwoloną odległość między nimi  $\Delta d_M$  [56]

Współczynnik ten opisany jest równaniem 10 poniżej:

$$\gamma = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \quad (10)$$

gdzie  $\Delta r = |r_r - r_c|$  oraz  $\Delta D = |D_c(r_c) - D_r(r_r)|$ .

Ilościową miarą dokładności dawki w punkcie w odniesieniu do punktu referencyjnego jest punkt o najmniejszym odchyleniu pomiędzy nimi. Kryterium zaliczenia zgodności jest spełnione dla  $\gamma(r_r) \leq 1$  oraz nie gdy współczynnik gamma przyjmuje wartość większą niż 1 [25, 58]. Międzynarodowa Komisja ds. Jednostek Promieniowania i Pomiarów – ICRU (ang. International Commission on Radiation Units and Measurements) w swoim raporcie nr 83 określiła, iż minimalny poziom zgodności dawki referencyjnej ze zmierzona przy użyciu metody gamma powinna wynosić minimum 95%, dla kryterium 3% różnicy dawki w odległości 3mm. ICRU przedstawiła również trzy poziomy przepisywania i raportowania dawki. Pierwszy poziom dotyczy raportowania prostych dwuwymiarowych (2D) rozkładów dawki pochłoniętej w osi centralnej. Zalecenia

na poziomie drugim i sprawozdawczość oznaczają, że zabiegi są przeprowadzane z wykorzystaniem dozymetrii obliczeniowej i obrazowania trójwymiarowego (3D). Na tym poziomie zakłada się, że wszystkie objętości np. GTV czy objętość narządu krytycznego są definiowane przy użyciu serii zdjęć obrazowych np. tomografii komputerowej oraz że dostępne są trójwymiarowe rozkłady dawki. Ponadto histogramy dawka-objętość (DVH) dla wszystkich objętości są obliczane rutynowo. Zakłada się również, że wdrożono kompletny program zapewnienia jakości, by zapewnić, że zaplanowane leczenie jest dokładnie przeprowadzone. Zalecenia poziomu 3 dotyczą opcjonalnej sprawozdawczości w zakresie badań i rozwoju, która obejmuje rozwój nowych techniki i metod, dla których takie kryteria nie zostały jeszcze ustalone. Dotyczy to takich pojęć jak np. prawdopodobieństwo kontroli guza – TCP (ang. Tumor Control Probability), prawdopodobieństwo powikłań w tkankach zdrowych – NTCP (ang. Normal Tissue Complication Probability) czy równoważna jednolita dawka – EUD (ang. Equivalent uniform dose) [25].

## MATRIX

Detektor I<sup>m</sup>RT MatriXX składa się z 1020 otwartych komór jonizacyjnych, o odległości pomiędzy środkami wynoszącej 7,62 mm, ułożonych w kwadratowym układzie siatki 32x32. Komory jonizacyjne o całkowitej objętości 0,08 cm<sup>3</sup> mają kształt cylindryczny o średnicy 4,5 mm oraz wysokości 5 mm. Podczas przechodzenia promieniowania, dochodzi do jonizacji powietrza w komorach. Wytworzony w ten sposób ładunek elektryczny jest separowany poprzez naprzeciwległe elektrody. Wytworzony prąd, który jest proporcjonalny do wielkości dawki, prowadzony jest poprzez 1020 kanały prądowe do przetwornika analogowo-cyfrowego zamieniającego sygnał analogowy na cyfrowy. Następnie zmierzone wartości są przekazywane sieciowo do oprogramowania detektora OmniPro I<sup>m</sup>RT, gdzie mogą być poddawane dalszej analizie [57, 59].

I<sup>m</sup>RT MAttriXX jest w stanie jednocześnie mierzyć dawkę bezwzględną jak i jej rozkład. Może być stosowany w rutynowym dynamicznym kolimatorze MLC przy weryfikacyjnej procedurze kontroli jakości planów leczenia. Odpowiedź MatriXX jest zależna od kąta napromieniania, ma również ograniczoną rozdzielczość przestrzenną [57].

Najbardziej oczywistą zaletą matrycowej komory jonowej są jej niewielkie rozmiary oraz niezawodność geometrii - obrazy uzyskane za pomocą tego systemu nie wykazują zniekształceń geometrycznych. Sygnał mierzony przez matrycową komorę

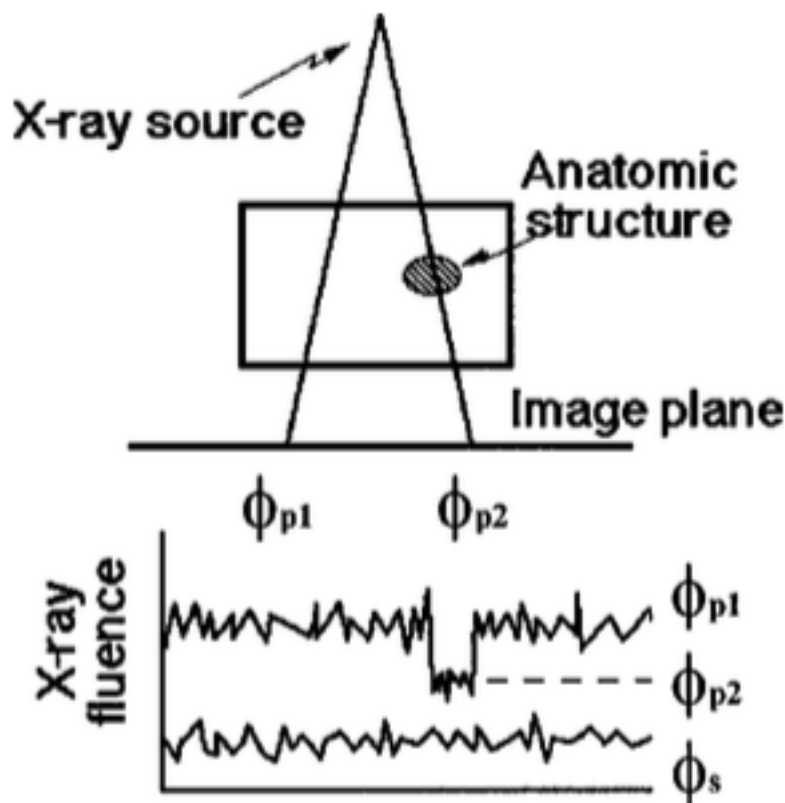
jonizacyjną zależy od szybkości tworzenia i szybkości rekombinacji par jonów, które są generowane w wyniku napromieniania [60].

## DOZYMETRIA EPID

Urządzenie EPID może być potencjalnie wykorzystywane do celów dozymetrycznych i rutynowych kontroli jakości, innych niż weryfikacja ustawień pacjenta, co jest jego pierwotnym przeznaczeniem [60]. Wysoka rozdzielczość, wysoki kontrast i duży stosunek sygnału do szumu oraz wysoka wydajność detektora sprawił, iż EPID stał się alternatywą dla innych detektorów wykorzystywanych w celach weryfikacji [61]. Wykorzystanie elektronicznych urządzeń obrazowania portalowego (EPID) wykonanych z amorficznego krzemu jest łatwe w użyciu i nie wymaga ani dodatkowego czasu ustawiania, ani dodatkowych detektorów [62].

Wiązka promieniowania przechodząca przez pacjenta lub fantom przed pomiarem EPID jest określana jako tranzytowa lub transmisyjna. Porównanie dawek lub obrazów na poziomie EPID może odbywać się przy pomocy metody projekcji w przód lub w tył. Metody projekcji w przód porównują zmierzone obrazy lub rozkłady dawki 2D z przewidywanymi obrazami lub rozkładami dawki 2D na poziomie EPID. Metody projekcji wstecznej mogą dostarczać informacji o dawce punktowej 2D lub 3D, dawce w pacjencie lub w fantomie 2D lub 3D, a rezultaty mogą być porównywane z planowanymi danymi dla konkretnego fantomy/pacjenta. Obraz EPID może również służyć do określenia pozycji listków MLC [60].

Podczas gdy obraz wrotny jest tworzony przez wiązkę megawoltową używaną do leczenia pacjenta, obraz referencyjny może być kilowoltowy, np. film symulacyjny, megawoltowy lub cyfrowo zrekonstruowany radiogram. Czasami pierwszy zatwierdzony obraz wrotny jest również używany jako obraz referencyjny. Przyjmuje się, że jakość obrazów uzyskanych przy użyciu obrazowania megawoltowego jest z natury gorsza niż jakość obrazów kilowoltowych promieni rentgenowskich. Oprócz dobrze znanego spadku kontrastu przedmiotowego, np. różnicy tłumienia pomiędzy kośćmi lub powietrzem a tkankami miękkimi wraz ze wzrostem energii wiązki promieniowania rentgenowskiego, wiele innych czynników przyczynia się do gorszej jakości obrazów portalowych. Należą do nich: wydajność rejestratora obrazu oraz pośrednio jego położenie, rozproszenie promieniowania rentgenowskiego spowodowane grubością pacjenta oraz wielkość źródła promieniowania rentgenowskiego [60].



Rysunek 11. Schemat przedstawiający proces obrazowania z wykorzystaniem EPID, gdzie  $\Phi_{p1}$ ,  $\Phi_{p2}$ , oraz  $\Phi_s$  oznaczają strumienie fotonów pierwotnych oraz rozproszonych docierających do detektora obrazu [60]

W oparciu o akwizycje EPID, oprogramowanie dedykowane do QA specyficznego dla pacjenta pozwala na porównanie, pod względem dozymetrycznym, obrazu wrotnego uzyskanego w aparacie leczniczym z obrazem przewidywanym, obliczonym w warunkach idealnych. Niektóre z nich, oparte na obrazie uzyskanym z EPID, umożliwiają już specyficzną dla pacjenta ocenę jakości poprzez rekonstrukcję rozkładów dawki 3D w obrębie anatomii pacjenta lub fantomu [63].

Rodzaje możliwych do wykrycia błędów obejmują różnice kształtu pola promieniowania oraz błędy rozmieszczenia pacjenta. Istnieją dwie ogólne metodologie wykorzystania EPID do weryfikacji i korekcy ustawień pacjenta: on-line lub off-line. W przypadku korekcy on-line, obraz pozyskany przed zabiegiem powinien być oceniony w taki sposób, że każdy błąd ustawienia zostanie skorygowany przed kontynuacją leczenia. Najbardziej podstawowe wykorzystanie detekcji off-line występuje, gdy obraz wrotny jest badany przed lub po leczeniu i, jeśli to konieczne, korekta jest dokonywana podczas przez rozpoczęciem leczenia lub przed kolejną jego frakcją. Korekcy off-line rozwinęła się

również w strategię, w których wiele okresowych obrazów jest ocenianych w celu zwiększenia statystycznej pewności dla jednej lub więcej korekcji w trakcie całej sesji leczenia [60].

Wstępna kontrola jakości zaawansowanych metod leczenia z wykorzystaniem EPID obejmuje sprawdzenie dawki w ściśle określonych warunkach. Natomiast weryfikacja *in vivo* odbywa się w rzeczywistych codziennych warunkach klinicznych. Metody weryfikacji EPID przed leczeniem nie pozwalają na wykrycie błędów wynikających ze zmian anatomii pacjenta i jego ustawienia lub nieprawidłowego działania urządzenia terapeutycznego podczas rzeczywistego leczenia pacjenta. Podczas weryfikacji *in vivo* wykorzystując podejście „na przód” zmierzone obrazy EPID są porównywane albo z obrazem przewidywanym lub referencyjnym. Porównanie z obrazem referencyjnym pozwoli na śledzenie odchyleń podczas serii zabiegów [64].

Obrazy portalowe EPID uzyskane w akceleratorach liniowych firmy Elekta (Elekta, Crawley, UK) wyposażone są w panel z systemem iViewGT. Warstwa wrażliwa panelu składa się z 1024 x 1024 pikseli o rozmieszczeniu co 400 $\mu$ m, co daje powierzchnię czynną 409,6 x 409,6mm<sup>2</sup> [65].

## EPIGRAY

EPIgray jest oprogramowaniem firmy DOSIsoft (Francja) do kontroli jakości opierającym się na standardzie DICOM (ang. Digital Imaging and Communications) i współpracującym z systemem iViewGT firmy Elekta. Obrazy EPID zarejestrowane przez panel i przechowywane w bazie danych iViewGT są obrazami znormalizowanymi, które wstępnie po akwizycji nie nadają się do bezpośredniego wykorzystania do celów dozymetrycznych, gdyż nie zawierają punktów odniesienia do planu (RTPlan) ani do zastosowanej wiązki. Obrazy te potrzebują pewnych przekształceń by mogły być w tych celach wykorzystywane. Znormalizowana wartość N dla każdego piksela musi zostać zamieniona na wartość surową R z wykorzystaniem odpowiedniej zależności (11):

$$R = 2^{16} - \alpha \times N \quad (11)$$

gdzie R to wartość surowa, współczynnik alpha to współczynnik skalowania zawarty w bazie iViewDose oraz wartość N jako normalizacja dla każdego piksela.

W przypadku powiązania obrazu z planem RT oraz wiązką, pliki segmentów każdej wiązki IMRT zostają zebrane, a następnie zsumowane z zastosowaniem referencyjnych

współczynników skalowania by w efekcie uzyskać złożony obraz IMRT. W przypadku leczenia wiązką VMAT, referencyjne współczynniki skalowania zastosowane są do obrazów każdego segmentu by tym samym utworzyć obraz wieloklatkowy VMAT [66, 67].

EPIgray wykorzystuje sygnał transmitowany przez EPID do rekonstrukcji dawki w punktach zainteresowania w obrębie ciała pacjenta. Metoda ta wykorzystuje wsteczną projekcję tranzytową nakładaną na pierwotną tomografię komputerową pacjenta wykonaną do planowania leczenia. Porównanie dawki zmierzonej z obliczoną można przeprowadzić w wielu punktach, ale nie na całym obszarze EPID. Oprogramowanie to jest w stanie wychwycić szereg zmian anatomicznych i niedokładności ustawienia pacjenta, które mogą prowadzić do niedopuszczalnych błędów w dostarczeniu prawidłowej dawki [64, 66]. Pomiarzy na jednorodnych fantomach wykazały uzyskanie rekonstrukcji dawki w dobrej zgodności z dawką planowaną (błąd względny poniżej 1%). W przypadku badań z udziałem pacjentów średni błąd był wyższy, choć nadal w dobrej zgodności z dawkami planowanymi dla jednorodnych obszarów anatomicznych [66]. Obiecująco zapowiada się zastosowanie EPIgray w technice dozymetrii in-vivo mogłoby zniwelować konieczność wykonywania pomiarów weryfikacyjnych przed rozpoczęciem cyklu leczenia [68].

Oprócz zastosowania w zapewnieniu jakości pacjentów, EPIgray może być z łatwością wykorzystany do przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań określonych przypadków pacjentów lub technik w dłuższych okresach czasu. Ponieważ rejestracja obrazów MV podczas leczenia nie wymaga ani dodatkowego czasu, ani regulacji radiologicznych, badania dozymetryczne mogą być prowadzone przez cały czas trwania leczenia, jeśli jest to konieczne. Takie badania mogą służyć walidacji techniki, potwierdzeniu stabilności planu leczenia lub badaniu zmian anatomicznych i innych, które prowadzą do zmian dozymetrycznych (np. błędów systematycznych) [62].

## EPIBEAM

EPIbeam jest narzędziem umożliwiającym zapewnienie kontroli jakości radioterapii wiązką zewnętrzną EBRT stosowanym razem z elektronicznym portalowym urządzeniem obrazującym EPID, dedykowanym do kontroli wiązki fotonowej przed leczeniem. Zasada działania EPIbeam opiera się na porównaniu dwóch obrazów dawki bezwzględnej. Plan zdefiniowany w TPS jest wykorzystywany do akwizycji rzeczywistego obrazu wrotnego EPID, ale jest również wykorzystywany do obliczenia teoretycznego

obrazu wrotnego (obraz referencyjny) w tych samych warunkach. Specjalne algorytmy są odpowiednio stosowane do wyrażenia obu obrazów jako macierzy dawek bezwzględnych. Macierze te poprzez konwersję surowego obrazu EPID i poprzez obliczenie predykcji dawki mogą być łatwo porównywane ilościowo przy pomocy map fluencji różnicy dawek lub map indexu gamma [69]. Oprogramowanie EPIbeam firmy DOSIsoft jest w stanie wykryć błędy MLC, mogące pojawić się podczas realizacji planu leczenia w radioterapii [70].



## CEL BADAŃ

### CEL GŁÓWNY

Potrzeba radioterapii adaptacyjnej jest bezpośrednio związana z obserwowanymi, w trakcie kursu frakcjonowanej radioterapii, zmianami geometrii pacjenta wynikające z utraty wagi, deformacji narządów oraz kurczenia się guza nowotworowego. Wykonanie nowych planów adaptacyjnych może być również niezbędne, jeśli konieczne przerobienie unieruchomienia stabilizującego pacjenta. Na rynku dostępne są dwa wiodące rozwiązania umożliwiające przeprowadzenie procedury adaptacji radioterapii: zaproponowane przez firmę Elekta oraz Varian. Powszechną praktyką w Zakładach Radioterapii jest posiadanie urządzeń kompatybilnych ze sobą pod kątem terapeutycznym; tj. linia terapeutyczna zawierająca system planowania leczenia, akcelerator medyczny oraz system obrazowania IGRT zazwyczaj dostarczone są przez tego samego producenta. Akcelerator medyczny ze zintegrowaną funkcją rezonansu magnetycznego (Elekta Unity) posiada szerokie możliwości weryfikacji położenia tkanek miękkich i codziennego replanu wstępnie przygotowanego planu radioterapii, jednak ze względu na swój koszt jest on dostępny jedynie dla małej liczby ośrodków w wysoko rozwiniętych i majątnych krajach (koszt około 10 mln euro).

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest badanie możliwości wykorzystania alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej w nowotworach miednicy przy użyciu opracowanego fantomu. Strukturę i kościec fantomu przygotowałam w technice druku 3D i wypełniłam materiałem tkankopodobnym. Badania przeprowadziłam w oparciu o dostępną tradycyjną ścieżkę terapeutyczną tj. tomografię komputerową do planowania leczenia, system planowania leczenia, tomografię komputerową wiązki stożkowej oraz aparaturę dozymetryczną (różne detektory matrycowe) w Zakładzie Radioterapii Opolskiego Centrum Onkologii w Opolu. W niniejszej pracy przeanalizowałam rozkłady fluencji dawki, w objętości obszaru tarczowego i organach krytycznych, pod kątem zmieniającej się objętości organów krytycznych oraz ich naturalnej ruchomości względem obszaru tarczowego (nowotworu). Badanie pod kątem dozymetrycznym przeprowadziłam wykorzystując jeden dotychczas stosowany klinicznie system dozymetrii oraz dwa, nowo zaimplementowane wykorzystywane dotychczas testowo. Pomiary przeprowadziłam z zastosowaniem specjalnie stworzonego do tego celu fantomu wydrukowanego w technice druku 3D przy

współpracy z Katedrą Informatyki Politechniki Opolskiej. Badania prowadziłam w Zakładzie Radioterapii Opolskiego Centrum Onkologii (OCO) w Opolu, a ich analizę wykonałam w Pracowni Fizyki Medycznej Zakładu Radioterapii OCO oraz w Instytucie Fizyki na Wydziale Matematyki, Informatyki i Fizyki Uniwersytetu Opolskiego w ramach studiów doktoranckich z fizyki. Ponadto zrealizowałam cele pośrednie prowadzące do osiągnięcia głównego założenia badań.

## CELE POŚREDNIE

1. Analiza porównawcza krzywych kalibracyjnych CT-ED, dla fantomu Gammex z insertami o różnej gęstości w tym dwa odpowiadające kopolimerowi octanu winylu EVA oraz filamentowi PLA, na stacji opisowej tomografu komputerowego, w systemie planowania leczenia Monaco oraz RayStation.
2. Wykonanie krzywej dopasowania CT-ED na podstawie obrazu tomografii CBCT przy użyciu fantomu Gammex z insertami o różnej gęstości w tym dwa odpowiadające kopolimerowi octanu winylu EVA oraz filamentowi PLA oraz wyznaczenie ich gęstości elektronowej i masowej.
3. Symulacja rozpoczęcia „leczenia” fantomu pierwszą frakcją radioterapii:
  - 3.1. Kontrola ułożenia fantomu (IGRT) względem trzech znaczników przy użyciu tomografii wiązki stożkowej CBCT;
4. Fuzja sztywna badania TK oraz CBCT fantomu miednicy celem przeniesienia anatomicznych konturów z TK na CBCT.
5. Przygotowanie planów leczenia radioterapii, w systemie planowania leczenia RayStation, na bazie tomografii komputerowej oraz CBCT fantomu dla dwóch schematów leczenia dla dawki całkowitej  $D_c = 46$  Gy oraz  $D_c = 50,4$  Gy.
  - 5.1. Na tomografii komputerowej dwa plany referencyjne (REF) dla prawidłowo przygotowanego do leczenia pacjenta: tj. wypełniony pęcherz moczowy (100%) oraz prawidłowa, pusta bańka odbytnicy (0%).
  - 5.2. Na tomografii komputerowej wiązki stożkowej CBCT dla różnych kombinacji objętości pęcherza moczowego i odbytnicy:
    - Niewypełniony pęcherz moczowy (0%) i prawidłowa, pusta bańka odbytnicy (0%);
    - Średnio wypełniony pęcherz moczowy (50%) i prawidłowa, pusta bańka odbytnicy (0%);

- Niewypełniony pęcherz moczowy (0%) i rozdęta, wypełniona treścią pokarmową bańka odbytnicy (100%);
- Średnio wypełniony pęcherz moczowy (50%) i rozdęta, wypełniona treścią pokarmową bańka odbytnicy (100%);
- Niewypełniony pęcherz moczowy (0%) i rozdęta, wypełniona treścią pokarmową bańka odbytnicy (100%);

5.3. Analiza porównawcza dawki względem różnej objętości organów krytycznych.

6. Kontrola jakości i weryfikacja dawki przygotowanych planów przed rozpoczęciem leczenia:

6.1. Detektor MatriXX Evolution

6.2. Detektor EPID – oprogramowanie EPIbeam

7. Weryfikacja dawki w trakcie leczenia (in-vivo):

7.1. Detektor EPID – oprogramowanie EPIgray

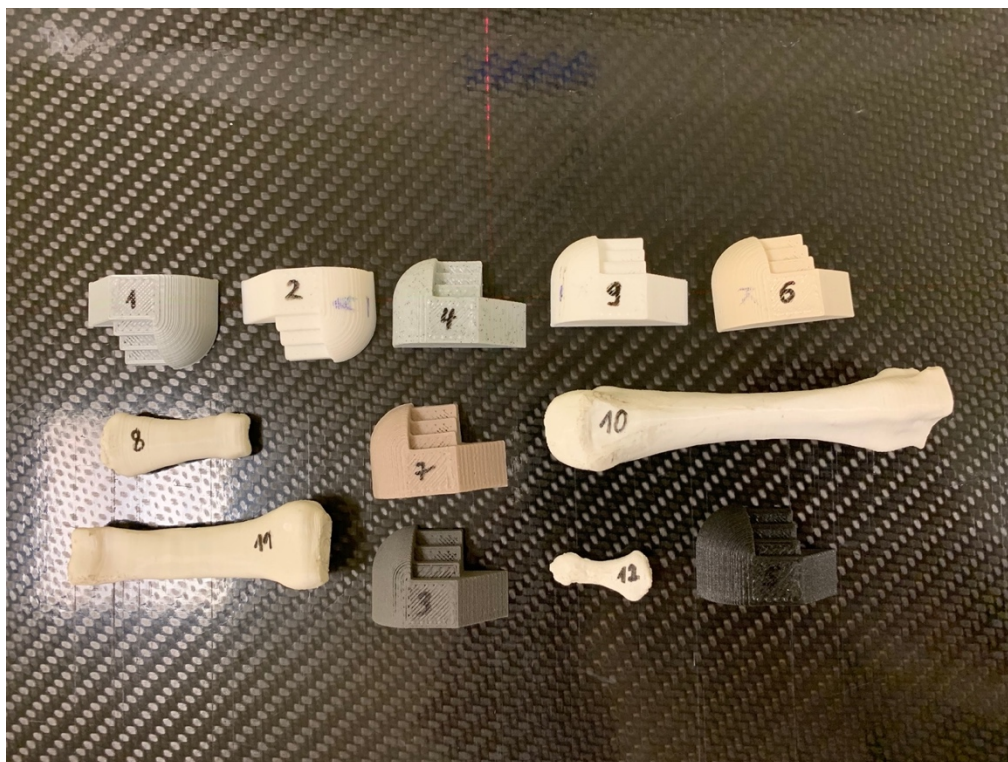
8. Badanie zawartości wolnych rodników w napromienionym materiale kopolimeru octanu winylu (EVA).

# MATERIAŁ BADAWCZY

## FANTOM WŁASNY

### BUDOWA SZKIELETU FANTOMU

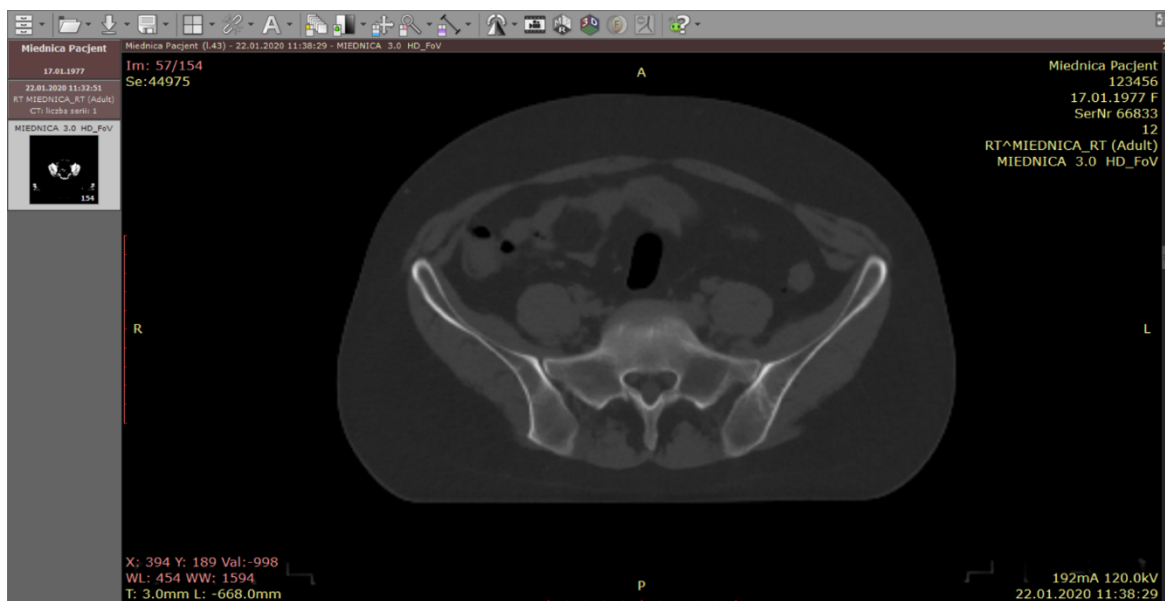
Aby przeprowadzić szereg badań naukowych niezbędnych do analizy postawionych sobie celów tej rozprawy doktorskiej, przygotowałam fantom regionu miednicy odwzorowujący odcinek jamy brzusznej wraz z fragmentem kończyn dolnych zawierający sztuczny kośćce składający się z elementów takich jak: pięć kręgów lędźwiowych, miednicy (składającej się z kości krzyżowej, guzicznej oraz kulszowej) oraz dwóch nasad bliższych kości udowych (głowy kości udowych wraz z krętarzami większym i mniejszym oraz jej bliższą częścią trzonu). Przed wyborem odpowiedniego materiału do wydruku 3D kośćca fantomu przebrałam dwanaście różnych filamentów PLA (Rysunek 12) pod kątem znalezienia odpowiedniego materiału, którego gęstość elektronowa (ED), w badaniu tomografii komputerowej (TK), była najbardziej zbliżona do gęstości kości w miednicy człowieka.



Rysunek 12. Dwanaście różnego kształtu brył wydrukowanych w technice druku 3D wykonanych z różnych materiałów PLA, tuż przez wykonaniem badania TK w celu sprawdzenia ich gęstości elektronowych ED [Materiał własny]

Dokonałam wyboru materiału Ultra PLA (producent: Noctuo), o gęstości elektronowej najbardziej zbliżonej do ludzkiej kości kręgow kręgosłupa, miednicy oraz kości udowej (ŚR: 1,110 ED; SD: 0,005). Jest to materiał łączący prostotę druku PLA wraz z wytrzymałością ABS-u. Jest on szczególnie rekomendowany do starannych i drobiazgowych wydruków, które wymagają doskonałej wytrzymałości mechanicznej zachowując tym samym wysokie tolerancje wymiarowe. Dodatkowo materiał ten pozwala uzyskać doskonale precyzyjne wydruki w stosunkowo krótkim czasie. Mając na względzie graniczną temperaturę rozpadu tego filamentu tj. 250°C, należało kontrolować temperaturę topienia kopolimeru (wypełnienia fantomu) do około 220°C [71]. Dodatkowo zastosowałam przerwy w wypełnianiu kolejnych warstw fantomu z racji zbyt dużej plastyczności najcieńszej i najbardziej zewnętrznej warstwy fantomu pod wpływem temperatury topionego kopolimeru EVA. Porównując rysunki 20 oraz 22 można zauważyć powstałe w wyniku wysokiej temperatury zewnętrzne pofałdowania w strukturze ‘skóry’ fantomu, niemające wpływu na jakość wypełnienia i późniejszego zastosowania pomiarowego fantomu.

Kościec został wydrukowany w technologii FDM (ang. Fused Deposition Modeling) przy pomocy drukarki MonkeyFab przez dr. Inż. Mariusza Sobolę przy współpracy z uczelnią wyższą Politechniką Opolską w Opolu. Łączny czas wydruku całego fantomu to około 170 godzin. Etap preparacji do wydruku polegał na wstępnej obróbce zanonimizowanego pliku DICOM tomografii komputerowej (Rysunek 13) i przygotowaniu modelu 3D w programie RadiAnt, polegające na usunięciu elementów otoczenia i ustawieniu właściwych okien diagnostycznych dla kości i skóry a następnie eksport przygotowanych modeli w formacie STL (Rysunek 14).

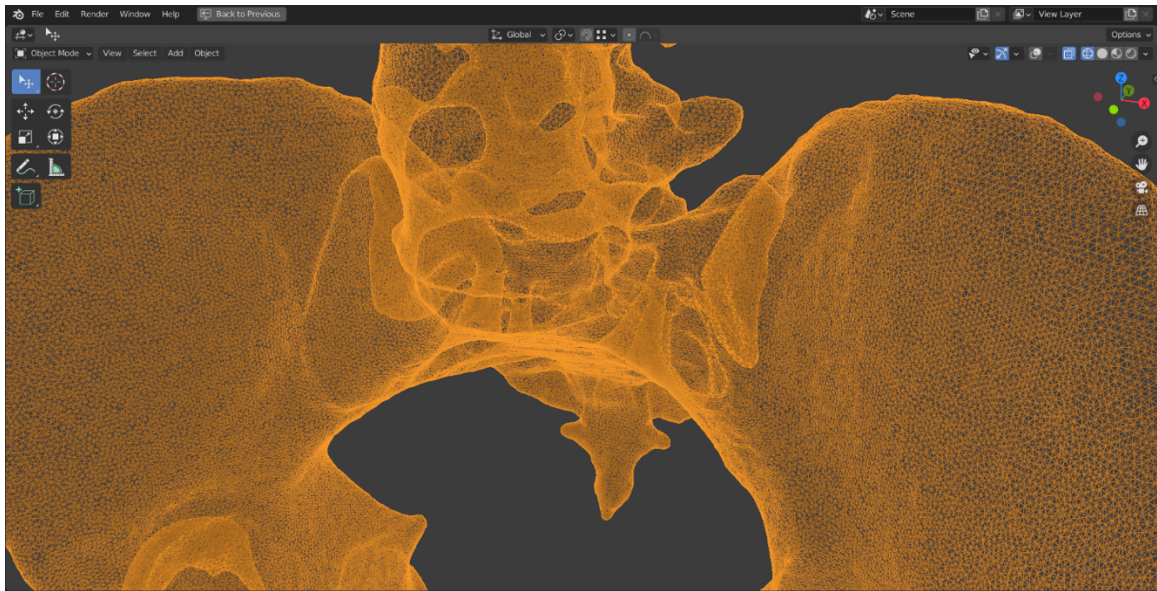


Rysunek 13. Zanonimizowany plik DICOM – jeden z przekrojów osiowych widoczny w programie RadiAnt [Materiał własny]



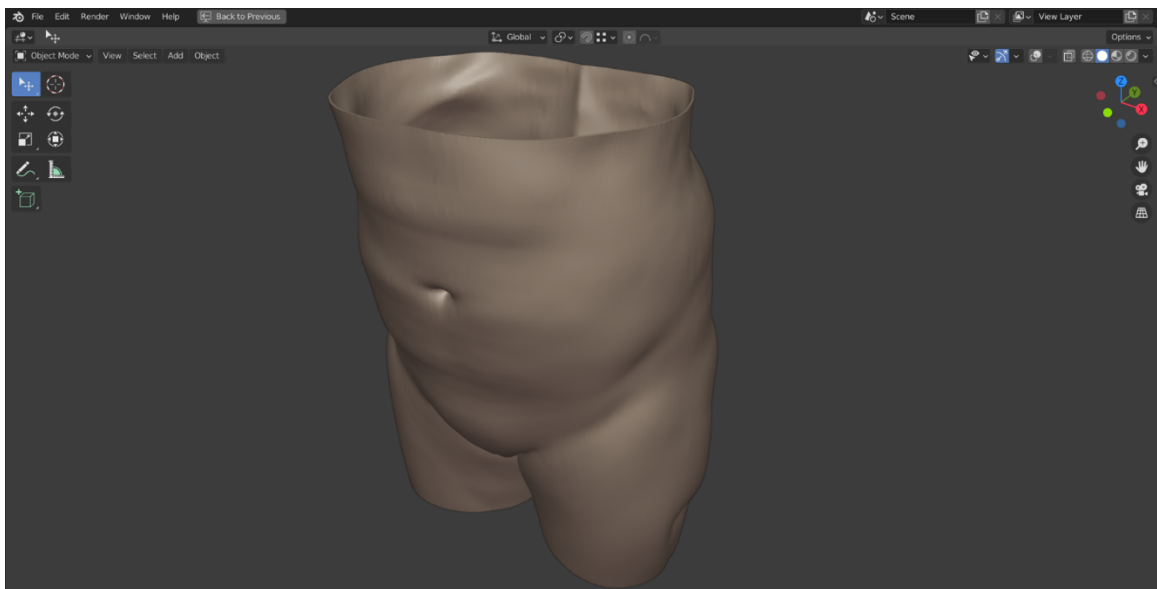
Rysunek 14. Model 3D kości miednicy, kręgosłupa i nóg wygenerowany w programie RadiAnt, usunięte elementy otoczenia [Materiał własny]

Następnie wykorzystując programy Blender i Meshmixer dokonano wygładzenia i wyczyszczenia z błędów siatkę reprezentującej powierzchnię modelu 3D, tak aby miała ona prawidłową konstrukcję w sensie eulerowskim (Rysunek 15).



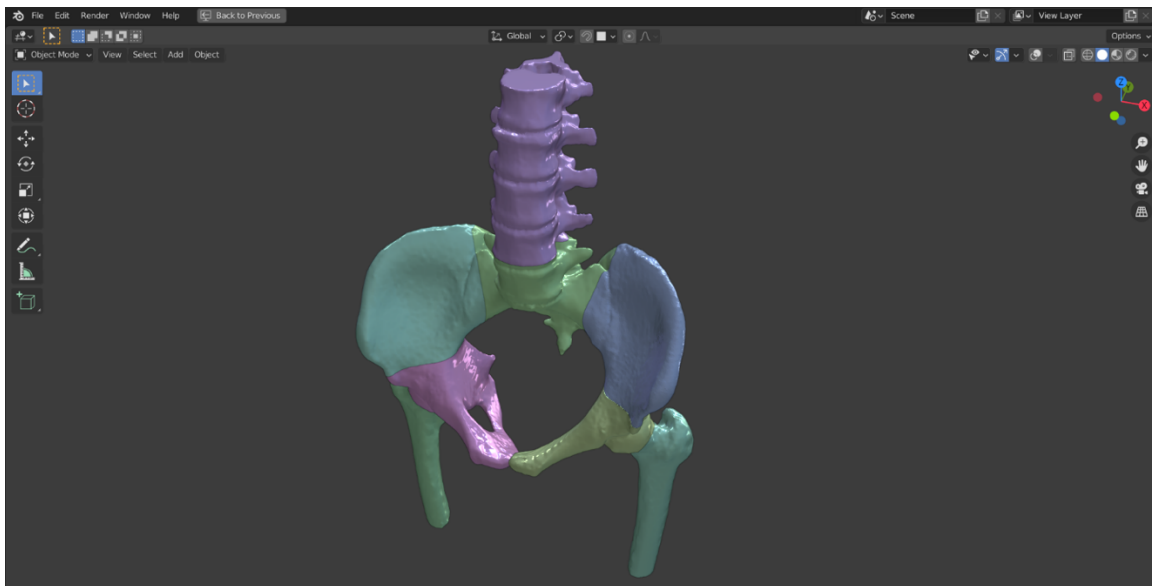
Rysunek 15. Wyczyszczony model 3D [Materiał własny]

Następnym krokiem było opracowanie siatki powłoki skórnej o grubości 1,7 mm, której to wartość była kompromisem między pożądaną sztywnością wydruku, a ilością zużytego filamentu i czasem jego druku (Rysunek 16).

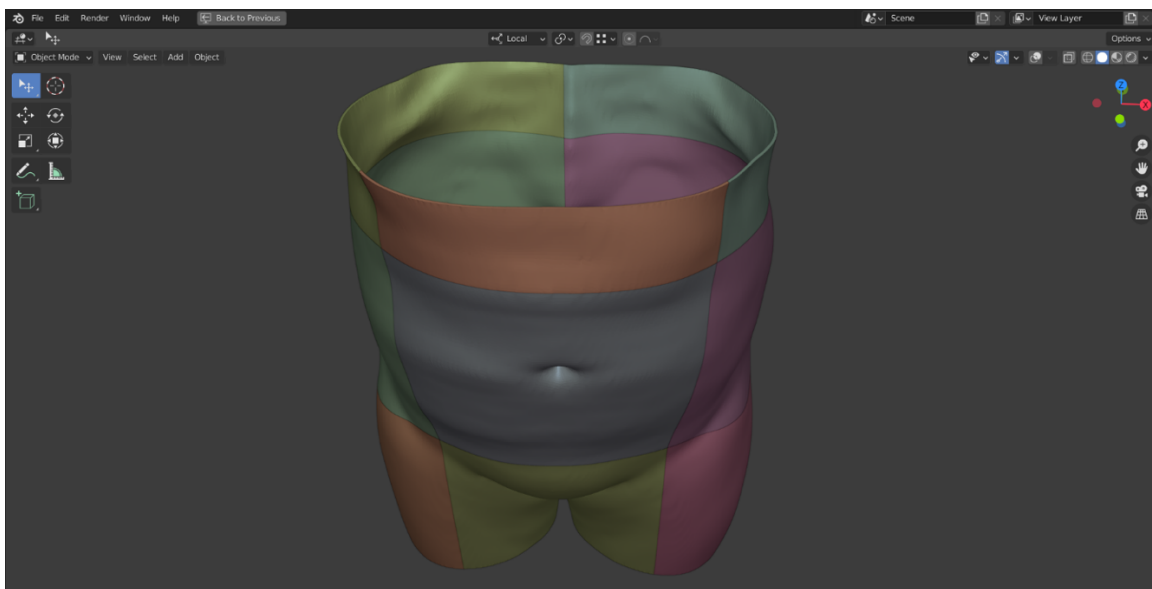


Rysunek 16. Wizualizacja modelu skóry uzyskana po wytłoczeniu powłoki skórnej na grubość 1.7 mm, co pozwoliło na uzyskanie 4-ech warstw w druku 3D [Materiał własny]

Ze względu na obszar roboczy drukarki system kostny podzielony został na osobno drukowane 8 części (Rysunek 17), a powłoka skórna na 9 części (Rysunek 18). Podział na części został ustalony tak, aby zapewnić skuteczne ich sklejenie w przypadku kości, a połączenie w przypadku skóry.



Rysunek 17. Wizualizacja modelu kośćca podzielonego na 8 części - podział na potrzeby druku 3D. Po wydrukowaniu części zostały sklejone klejem do ABS [Materiał własny]

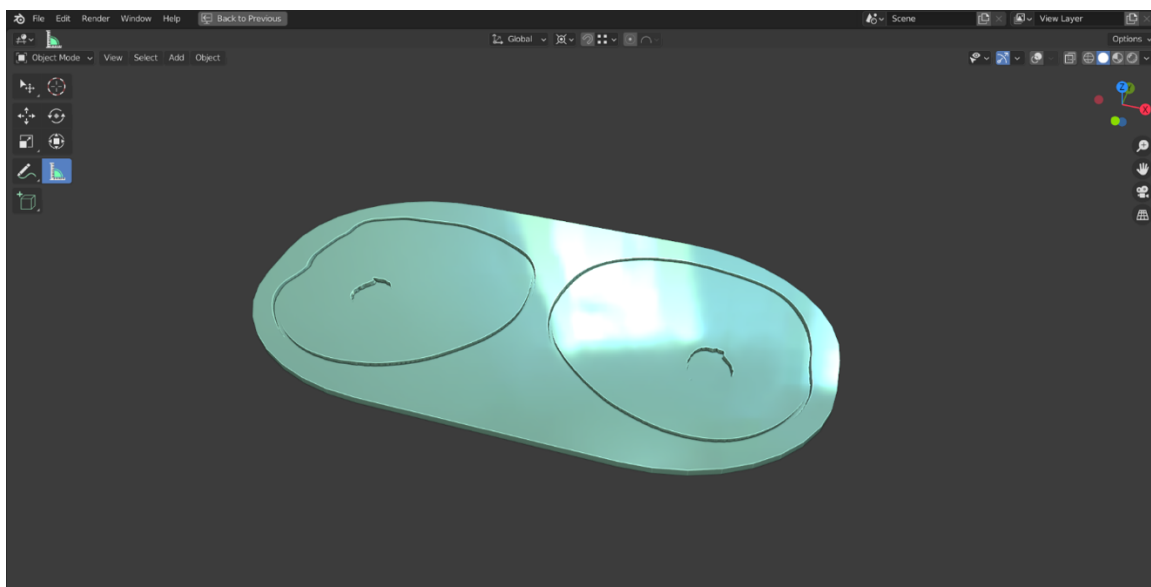


Rysunek 18. Model skóry podzielony na 9 części – podział na potrzeby druku 3D.

Po wydrukowaniu części zostały sklejone klejem elastycznym za pomocą pistoletu do klejenia na gorąco [Materiał własny]

Na koniec opracowano model podstawy fantomu (Rysunek 19), która posłużyła do pozycjonowania kości względem skóry na czas zalewania modelu kopolimerem octanu winylu (EVA) oraz dystansera stabilizującego położenie modelu układu kostnego względem modelu skóry.





Rysunek 19. Podstawa, która posłużyła do pozycjonowania kości względem skóry oraz do zalania modelu kopolimerem EVA [Materiał własny]

Wszystkie przygotowane pliki GCODE wygenerowano w slicerze Cura dla drukarki 3D. Wysokość warstw ustalono na 0,2 mm, a wypełnienie modelu na 100%. W przypadku druku kości zastosowano dyszę 0,8 mm, a w przypadku skóry 0,4 mm. Ze względu na skomplikowaną geometrię modeli 3D wygenerowano także elementy podporowe, które po wydrukowaniu zostały usunięte. Następnym etapem było sklejenie części modelu kostnego klejem do ABS oraz połączenie części modelu skóry klejem elastycznym za pomocą pistoletu do klejenia na gorąco. Złożony fantom zawierał powłokę 'skórną', podstawę oraz kościec stabilizowany dzięki tymczasowo zastosowanemu dystanserowi (Rysunek 20).



Rysunek 20. Przygotowany szkielet oraz skóra wykonana w technice druku trójwymiarowego [Materiał własny]

Ostatnim etapem było uszczelnienie modelu skóry używając kleju termoplastycznego i pistoletu do klejenia na gorąco oraz zalanie wnętrza fantomu roztopionym kopolimerem octanu winylu EVA. Na ten proces zużyłam około 25 kg kopolimeru EVA w formie granulatu topionego w temperaturze około 220°C (Rysunek 21).



Rysunek 21. Kopolimer octanu winylu EVA w formie granualatu [Źródło sprzedawcy: [www.jemnimport.pl](http://www.jemnimport.pl)]

Tak przygotowany fantom zawierający kości oraz tkanki miękkie o gęstościach elektronowych (ED) zbliżonych do ludzkich był gotowy do rozpoczęcia badań (Rysunek 22).



Rysunek 22. Gotowy przygotowany fantom tułowia kobiety [Materiał własny]

## MATERIAŁ FANTOMU

Promieniowanie jonizujące znalazło szerokie zastosowanie w modyfikowaniu struktury i właściwości polimerów, a także właściwości niektórych materiałów o strukturze sypkiej. Pięćdziesiąt lat badań w dziedzinie chemii radiacyjnej polimerów doprowadziło do licznych zastosowań o znaczeniu komercyjnym i ekonomicznym, a prace nad zastosowaniem promieniowania w praktycznych zastosowaniach materiałów polimerowych są nadal aktywne. Minęło około 50 lat od czasu, gdy badacze zaczęli poddawać materiały polimerowe działaniu promieniowania jonizującego i odnotowali występowanie zjawiska sieciowania i innych użytecznych efektów. Obecnie istniejący przemysł komercyjny oparty jest w znaczący sposób na przetwarzaniu polimerów za pomocą promieniowania. Nowe produkty powstałe dzięki technologii radiacyjnej są nadal wprowadzane na rynek, a ekscytujące innowacje w zastosowaniu promieniowania dla materiałów wielkocząsteczkowych są obecnie badane przez instytucje badawcze na całym świecie. Technologie radiacyjne stosowane w przetwarzaniu polimerów stanowią zróżnicowany zestaw, z wieloma różnymi rodzajami promieniowania i źródłami, rodzajami i kombinacjami materiałów oraz wieloma różnymi celami zastosowań [72].

Sieciowanie za pomocą promieniowania to stosunkowo dojrzała technologia, obejmująca wiele zastosowań produktowych o znaczącym wpływie ekonomicznym. Szczególnie duże znaczenie mają branże wykorzystujące promieniowanie do produkcji usieciowanej izolacji przewodów, a także produktów termokurczliwych, takich jak folia spożywcza i rurki do połączeń elektrycznych. Utwardzanie powłok i farb drukarskich jest również uznanym, ważnym z punktu widzenia ekologii przemysłem, a wiele innych zastosowań sieciowania zostało z powodzeniem skomercjalizowanych, jak na przykład produkcja rur, przewodów rurowych i opon samochodowych. Proces odwrotny do sieciowania (rozszczepianie łańcucha) jest podstawą innych metod radiacyjnych, mających na celu poprawę właściwości przetwórczych polimerów. Istnieje rozległy przemysł handlowy zajmujący się napromienianiem teflonu, które zmniejsza wielkość i masę cząsteczkową oraz pozwala na stosowanie tego materiału w powłokach, tuszach, itp. Zmiana rozkładu masy cząsteczkowej polipropylenu (PP) w celu poprawy właściwości płynięcia i umożliwiania alternatywnych sposobów formowania jest coraz częściej stosowanym procesem komercyjnym [72].

Sterylizacja radiacyjna jednorazowych wyrobów medycznych z tworzyw sztucznych (strzykawki, rurki, fiolki, gaziki itp.) zdobyła duży i wciąż rosnący segment

rynku w wielu krajach uprzemysłowionych, ze względu na takie zalety, jak eliminacja toksycznych pozostałości, które są problematyczne w sterylizacji chemicznej. Podobnie jak w przypadku wielu innych technologii obróbki radiacyjnej, kontrola niepożądanych zmian materiału, w tym degradacji właściwości mechanicznych i odbarwień po napromieniowaniu, była integralną częścią komercjalizacji i nadal jest obszarem aktywnym [72].

Sieciowanie łańcuchów polimerowych jest podstawą największych zastosowań komercyjnych z udziałem promieniowania i polimerów. Ogólnie rzecz biorąc, materiały usieciowane mają większą wytrzymałość, lepszą odporność na uderzenia i pękanie naprężeniowe. Mają zwiększoną odporność na pęczanie i w wielu przypadkach zwiększoną odporność chemiczną. Niektóre z zalet sieciowania radiacyjnego w porównaniu do sieciowania konwencjonalnego z dodatkami chemicznymi to: koszt, szybkość, możliwość sieciowania wstępnie uformowanych części w temperaturze pokojowej lub zbliżonej do pokojowej, zmniejszenie ilości składników chemicznych i pozostałości chemicznych ze względów środowiskowych lub toksykologicznych oraz w wielu przypadkach, lepsze właściwości materiału w produkcie końcowym. Napromienianie może być bardzo przydatne w przetwarzaniu mieszanin polimerowych, w których często dochodzi do fizycznego rozdzielania faz składników, ze względu na niekompatybilność materiałów. W wielu układach mieszanin napromienianie stosowano w celu wywołania sieciowania jednego lub większej liczby składników i/lub tworzenia wiązań krzyżowych między różnymi fazami, co prowadziło do poprawy właściwości fizycznych [72].

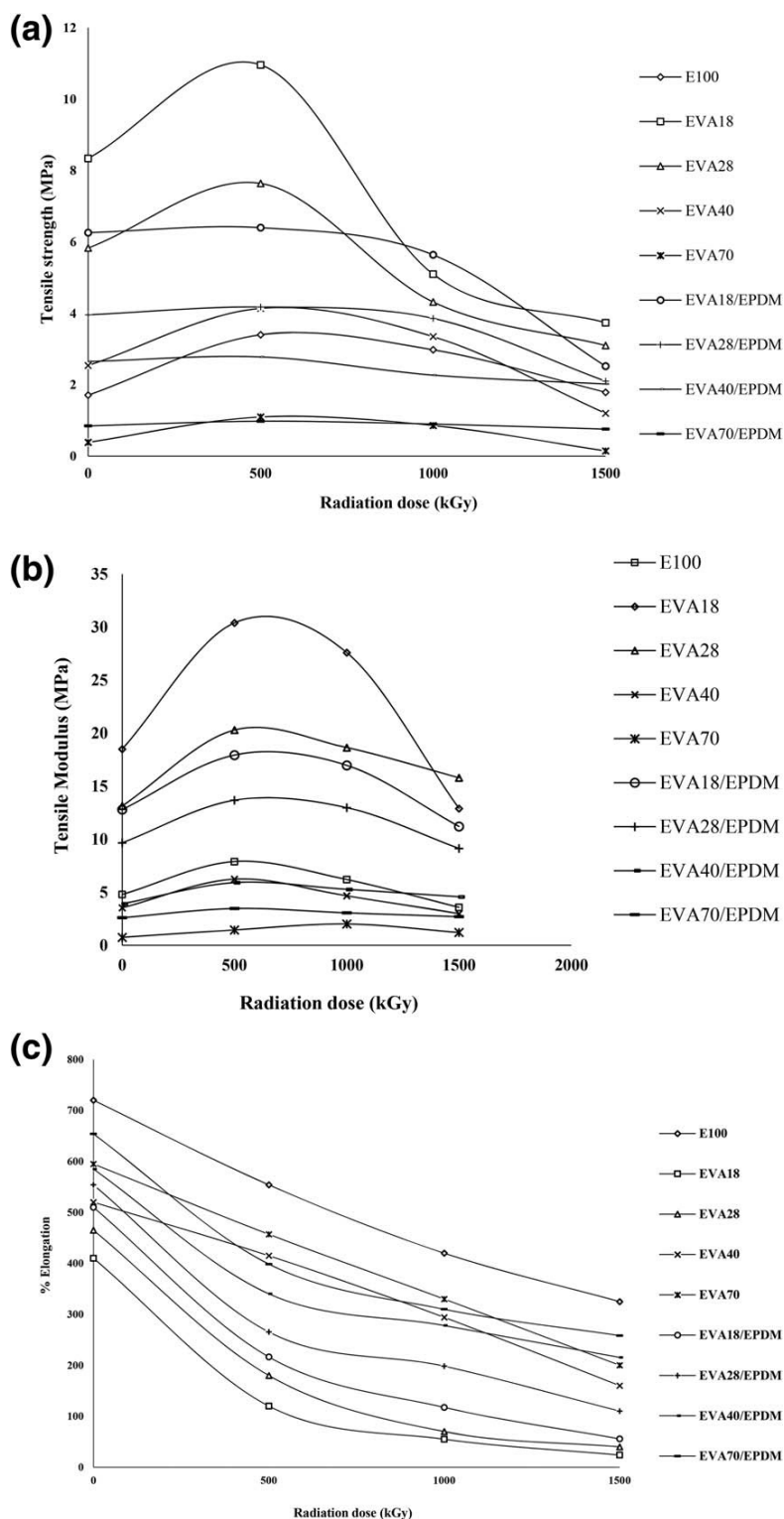
W wyniku ekspozycji promieniowania jonizującego na każdy materiał (biologiczny czy sztuczny) powstaje szereg zmian w jego strukturze wewnętrznej. W wyniku zaabsorbowania pewnej porcji energii dochodzi do wzbudzenia i jonizacji cząstek budujących jego strukturę wewnętrzną oraz powstawanie wolnych rodników o różnej długości życia. W efekcie dochodzi do trwałych zmian w strukturze chemicznej a tym samym do trwałych zmian właściwości fizycznych napromienianego materiału. W materiałach sztucznych tzn. polimerach, w wyniku procesu radiolizy popromiennej, powstające produkty (cząstki wzbudzone para jon i elektron) powodują kaskadę dalszych zmian w strukturze wewnętrznej. Prowadzą do tworzeniu wiązań typu C-C przekształcając polimer w bardziej nierozpuszczalną i nie podlegającą procesowi topnienia strukturę. Uczestniczą również w procesie zniszczenia wiązań co zmniejsza ogólny ciężar cząsteczkowy, przy dodatkowej emisji wodoru lub innych węglowodorów. Dodatkowo

w wyniku napromieniania materiału ulega on utlenianiu, który może przebiegać stosunkowo długo po ekspozycji [73].

Od kilkudziesięciu lat polimery i inne tworzywa sztuczne są wykorzystywane w środowisku promieniowania jonizującego jako np. konstrukcje i izolacje kablowe, ale również jako materiały fantomów do pomiaru dawek i rozproszenia promieniowania w środowisku tkankopodobnym. W tak wymagającym środowisku jakie wytworzone jest w czasie ekspozycji promieniowania jonizującego, istotne jest by materiały te mogły zachować takie parametry jak wytrzymałość, stabilność degradacyjną czy stabilność wymiarową na długi czas, zapewniając długie i efektywne ich wykorzystanie. Za główne kryterium odporności definiuje się zachowanie 50% jej wyjściowych właściwości mechanicznych. Różnica ta może być również wyrażona jako zaabsorbowana dawka powodująca degradację materiału o 50% w odniesieniu do stanu początkowego [74].

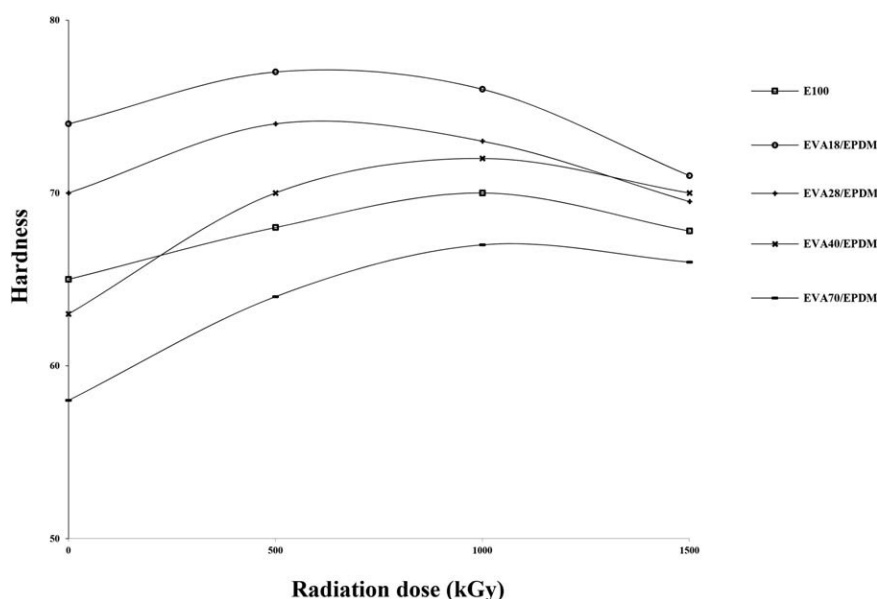
Bhuwanesh Kumar Sharma i in. przeprowadzili badania starzenia się radiacyjnego mieszanek zawierających octan etylenowinyłu (EVA), który jest kopolimerem etyleny i octanu winyłu (VA). Kopolimer EVA dzięki swoim dobrym właściwościom barierowym, doskonałej ciągliwości w niskich temperaturach, odporności na pęknięcia naprężeniowe, promieniowanie ultrafioletowe (UV) oraz ogólnie doskonałe właściwości mechaniczne znalazł głównie zastosowanie w izolacjach elektrycznych, powłokach kabli, wodoodporności a nawet w opakowaniach. Badanie to zakładało przygotowanie czystych polimerów oraz ich mieszanek np. EVA i etylenowo-propylenowy elastomer dieny (EPDM), umieszczenia ich w komorze Gamma – 500 zawierającej źródło promieniowania  $^{60}\text{Co}$ . Próbkę zostały usuwane kolejno po otrzymaniu dawek 500, 1000 i 1500 kGy a następnie badane były ich różne właściwości. Wyniki ukazały rosnącą wytrzymałość czystego kopolimera EVA oraz mieszanek EVA/EPDM na rozciąganie wraz ze wzrostem zaabsorbowanej dawki promieniowania w kopolimerze EVA. Wartości te znacząco wzrosły przy dawce 500kGy oraz wzrastały niezmiennie do 1000kGy, przy której to uzyskały wysycenie. Gwałtowną zmianę zaobserwowano powyżej dawki 1500kGy gdzie wytrzymałość na rozciąganie wszystkich próbek mniej lub bardziej obniżyła się. Badanie to sugeruje zależność stopnia degradacji powstałej w wyniku wysokiej dawki promieniowania (1500kGy) od wysokiego stopnia krystaliczności badanej substancji. Analiza twardości wykazała wzrost twardości badanych materiałów wraz ze wzrostem dawki zaabsorbowanej dla próbek o dużej zawartości procentowej octanu winyłu.

Dla pozostałych materiałów zawierających małe stężenie VA twardość w wyniku napromieniowania malała (Rysunek 23 i 24) [74].



Rysunek 23. a) Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na wytrzymałość na rozciąganie różnych tworzyw EVA i ich mieszanin EVA/EPDM. (b) Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na moduł

sprężystości przy rozciąganiu różnych materiałów EVA i ich mieszanin EVA/EPDM. (c) Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na % wydłużenie różnych materiałów EVA i ich mieszanek EVA/EPDM [74]



Rysunek 24. Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na twardość różnych rodzajów EVA i ich mieszanin EVA/EPDM [74]

Kopolimer etylen-octan winylu (EVA) znalazł również zastosowanie jak składnik poprawiający właściwości polipropylenu izotaktycznego (iPP) szeroko znanego w powszechnym stosowaniu z dobrych właściwości mechanicznych i termicznych, będąc jednocześnie jednym z najbardziej podatnych na degradację w wyniku ekspozycji na promieniowania jonizującego. W badaniu tym przy pomocy spektroskopii EPR scharakteryzowano procesy wolnorodnikowe zachodzące przy różnej zawartości kopolimerów polipropylenu (PP) oraz jego mieszaniny z EVA w celu określenia stopnia jego degradacji. Mieszaniny PP o różnym stężeniu zawartości EVA napromieniono wysokoenergetyczną wiązką elektronów generowaną w liniowym akceleratorze medycznym do określonych dawek, a następnie analizowano ich widma energetyczne przy użyciu EPR. Wyniki badań EPR wskazują, że rodniki alkilowe PP ulegają utlenianiu szybciej w czystym polipropylenie niż w jego mieszaninach z EVA. Wolniejsze utlenianie rodników potwierdzone pomiarami EPR, częściowo hamuje degradację i szybkie zmniejszenie lepkości. Niemniej jednak, długotrwała degradacja oksydacyjna mierzona udziałem grup zawierających tlen jest większa po wprowadzeniu kopolimerów etylen-octan winylu, a efekt ten jest proporcjonalny do zawartości EVA [75].



Powołując się na doskonałe własności kopolimeru EVA charakteryzującego się dużą wytrzymałością na wysokie dawki promieniowania X oraz gęstości elektronowej (ED) zbliżonej do tkanek miękkich człowieka ( $\bar{S}R$ : 0,984 ED; SD: 0,002) wybrałam kopolimer octanu winylu EVA do wypełnienia wnętrza fantomu własnej konstrukcji. Kopolimer ten jest powszechnie dostępny jako klej termotopliwy w formie lasek lub granulatu.

## METODYKA BADAŃ

W toku badań, dokonałam wyznaczenia i sprawdzenia zgodności krzywej kalibracyjnej CT-ED na podstawie danych z tomografu komputerowego oraz systemów planowania leczenia Monaco oraz RayStation w obrazie tomografii komputerowej fantomu Gammex oraz wyznaczenie gęstości elektronowej oraz masowej dla trzech dodatkowych materiałów: kopolimeru octanu winylu EVA, filamentu PLA oraz silikonu. Następnie dokonałam analizy algorytmu automatycznego procesu wyznaczania krzywej CT-gęstości masowej w systemie RayStation dla obrazu oraz CBCT fantomu Gammex. Następnie przygotowałam badania tomografii komputerowej do planowania leczenia oraz CBCT fantomu własnego i porównałam ich krzywe kalibracyjne. Kolejnym etapem było przygotowanie i analiza bazowych i replanowanych planów leczenia pod kątem pokrycia obszaru tarczowego dawką terapeutyczną, ale również dawek jakie otrzymały organy krytyczne. Następnie dokonałam przeglądu i analizy dostępnych w Opolskim Centrum Onkologii programów służących do analizy różnic w dawce pomiędzy obliczoną w systemie planowania leczenia a rzeczywistą dawką dostarczoną w trakcie radioterapii. Dodatkowo przebadalam również materiał, z którego wykonałam „tkankę miękką” fantomu pod kątem obecności wolnych rodników w wyniku poddania go ekspozycji na niewspółmiernie duże w dawki promieniowania w porównaniu do dawek wykorzystywanych w radioterapii.

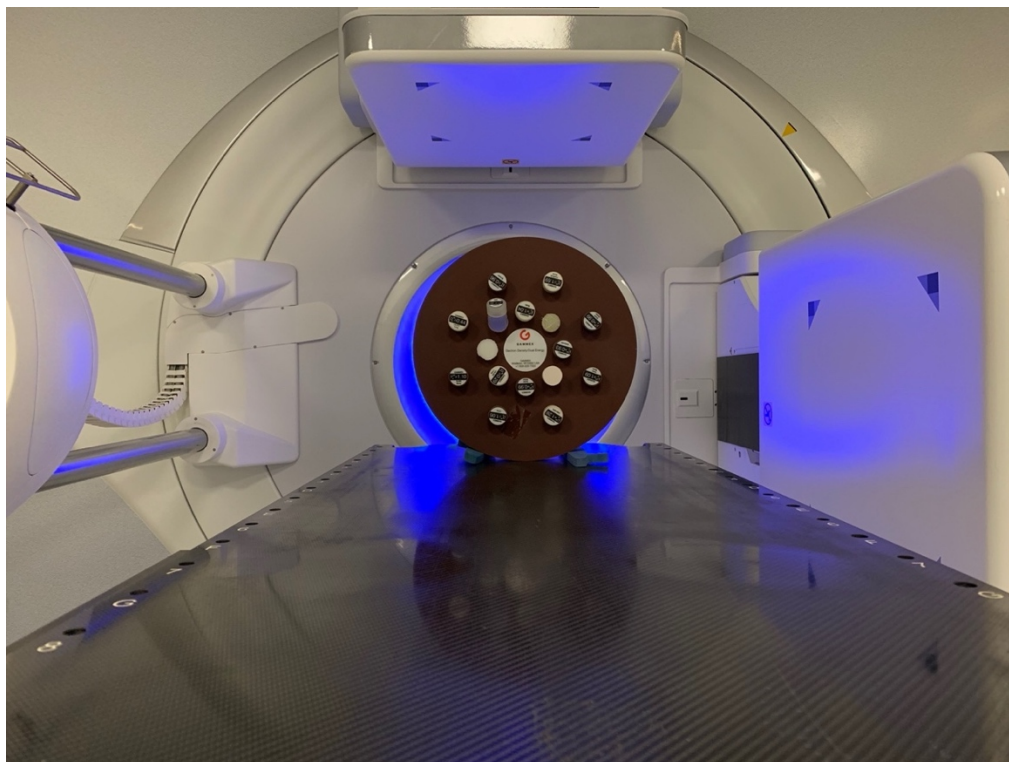
## ETAPY BADAŃ

### **1. Krzywe kalibracyjne CT-ED oraz CT-gęstość masowa:**

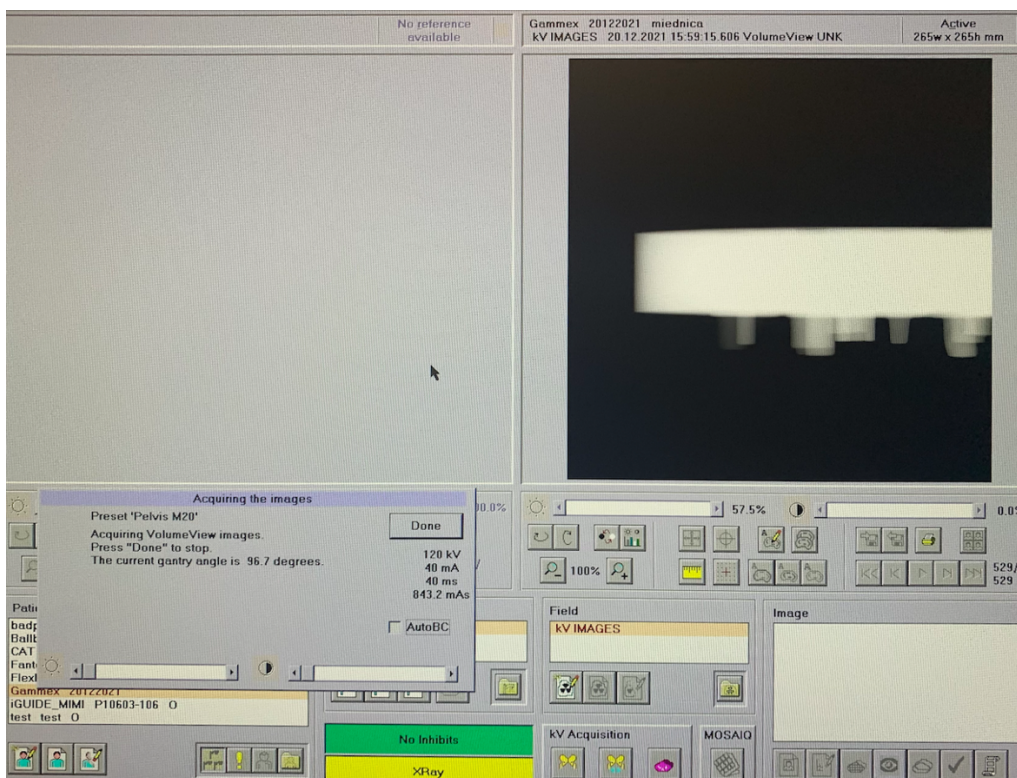
- 1.1. Teoretyczna (Synergiczna) krzywa kalibracyjna CT-ED
- 1.2. Krzywa doświadczalna CT-ED fantomu Gammex dla tomografu komputerowego
- 1.3. Krzywe doświadczalne CT-ED fantomu Gammex dla systemów planowania leczenia: Monaco i RayStation

## 2. Doświadczalna krzywa kalibracyjnej CT-gęstość masowa dla obrazu tomografii komputerowej wiązki stożkowej CBCT fantomu Gammex w systemie planowania leczenia RayStation.

Główną funkcją obrazowania tomografią wiązką stożkową CBCT jest kontrola ułożenia pacjenta oraz jego każdorazowe przygotowanie do radioterapii. Oprogramowanie XVI (Elekta) nie posiada algorytmu korekcji heterogenności tkanek, zatem aby uwzględnić niejednorodności w badanym fantomie w obrazie CBCT, konieczne było wykonanie krzywej kalibracyjnej wykorzystując fantom Gammex (Rysunek 25). W tym celu zobrazowałam w/w fantom zawierający dostarczone przez producenta inserty różnej gęstości w tym przygotowane trzy, własne materiały tj. insert wydrukowany z technice 3D z filamentu PLA, roztopiony kopolimer octanu winylu i odlany kształt insertu oraz silikon. Obrazowanie fantomu Gammex wykonałam wykorzystując parametry ekspozycji takie same jak stosowane podczas obrazowania pacjentów z nowotworami regionu miednicy: 120 kV, 40 mA, 40ms, domyślne ustawienia obrazowania dla obszaru miednicy: Pelvis M20 (Rysunek 26).



Rysunek 25. Ułożenie i stabilizacja fantomu Gammex na stole terapeutycznym z widocznymi insertami o różnej gęstości [Materiał własny]



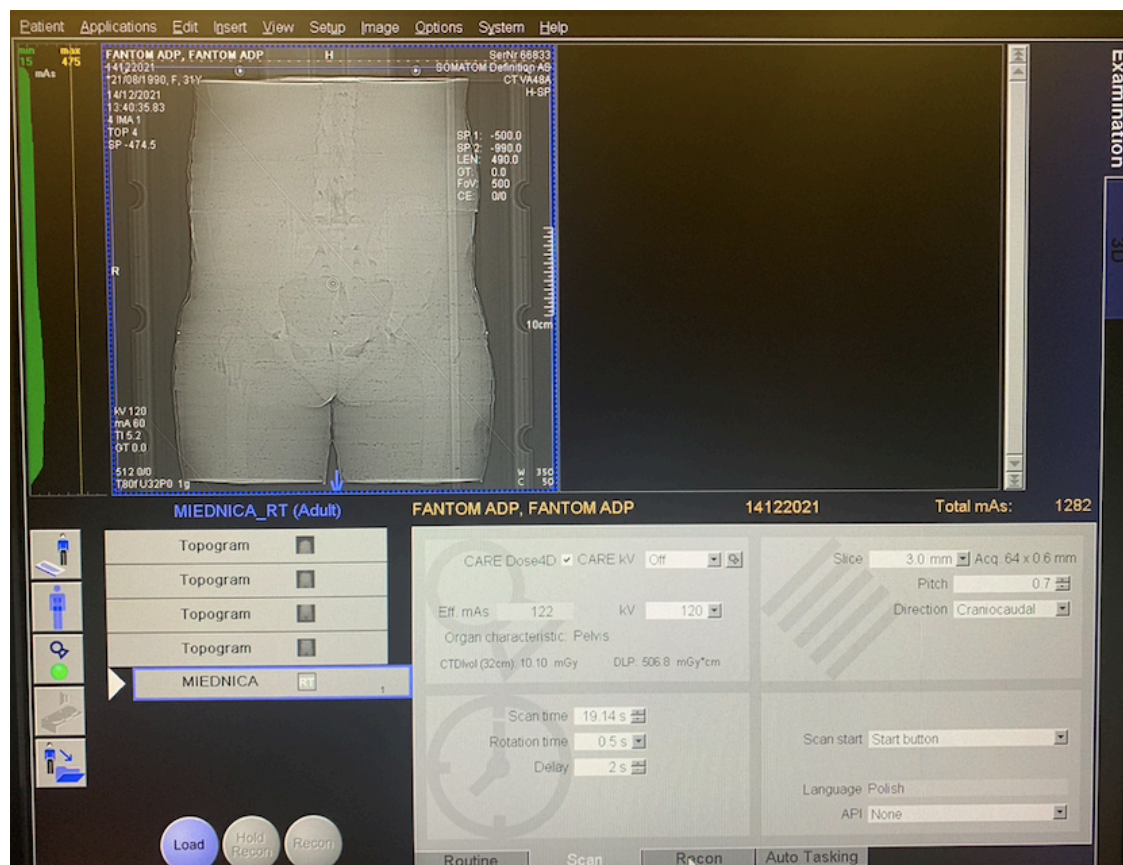
Rysunek 26. Widok programu XVI w trakcie obrazowania CBCT fantomu GammeX  
[Materiał własny]

Następnie plik w formacie DICOM zawierający obraz, rozmiar i format, parametry akwizycji oraz informacje o pacjencie wyeksportowałam do systemu planowania leczenia RayStation. System ten posiada automatyczną funkcję tworzenia krzywej kalibracyjnej dla heterogenicznych obrazów, gdzie po ręcznej korekcji uzyskałam wartości CBCT [HU] oraz odpowiadające im gęstości masowe [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] (Rysunek 33, Tabela 7).

### 3. Wykonanie i przygotowanie tomografii komputerowej własnego fantomu do planowania leczenia.

Przygotowany wcześniej fantom ułożyłam na stole terapeutycznym tomografu komputerowego do planowania leczenia (Siemens, Somatom Definition SE) w pozycji na plecach, „głową do aparatu”. W liniach przecięcia wszystkich trzech laserów pozycjonujących (bocznych oraz strzałkowego) umieszczono trzy metalowe znaczniki w celu oznaczenia punktu zerowego (origin) czyli punktu pierwotnego ułożenia fantomu względem, którego będą wykonywane przesunięcia fantomu do pozycji izocentrum w planie leczenia. Tomografię komputerową wykonałam wg protokołu MIEDNICA\_RT wykorzystywanym do obrazowania

pacjentów regionów miednicy u kobiet oraz u mężczyzn do planowania leczenia radioterapią. Badanie charakteryzowało się szerokością okna FOV 800mm oraz szerokością skanów 3mm (Rysunek 27). Po wykonaniu wstępnego skanu (topogramu) i dostosowaniu odpowiedniego zakresu długości badania TK, wykonałam skanowanie tomografii komputerowej.



Rysunek 27. Topogram fantomu wykonany podczas badania tomografii komputerowej  
[Materiał własny]

W następnym kroku wyeksportowałam tomografię komputerową fantomu do systemu MIM (MIM Software Inc., USA) w celu wykonania wstępnych konturów anatomicznych przy użyciu klinicznie używanych atlasów anatomicznych, posiłkując się bazą danych stworzoną z wielu tomografii komputerowych pacjentów o zaakceptowanych konturach wewnętrznych organów krytycznych w Opolskim Centrum Onkologii. W praktyce klinicznej stworzone zostały cztery typy atlasów anatomicznych w zależności od regionu zainteresowanie: miednica żeńska, miednica męska, głowa/szyja oraz klatka piersiowa. Tak wstępnie zdefiniowane organy krytyczne wraz z tomografią komputerową przesyłam do systemu planowania leczenia RayStation tworząc pacjenta o nazwie

FANTOM ADP w klinicznej bazie pacjentów. Wyeksportowana przez mnie tomografia komputerowa fantomu zawierała objętości struktur krytycznych dla prawidłowo przygotowanego pacjenta (zgodnie z protokołem wewnętrznym obowiązującym w OCO w Opolu).

W kolejnym kroku dokonałam poprawy naniesionych automatycznie struktur z systemu MIM oraz zdefiniowanie nowych wariantów wypełnienia pęcherza i odbytnicy oraz stworzyłam obszar tarczowy (CTV i PTV). Niniejszym uzyskałam, niezmiennie struktury anatomiczne tj. szpik kostny, jelita, kanał kręgowy, głowy kości udowych (lewa i prawa), CTV, PTV oraz najbardziej zewnętrzny kontur pacjenta (External). Tomografia komputerowa prawidłowo przygotowanego pacjenta (REF) zawierała w/w niezmiennie struktury anatomiczne oraz pęcherz moczowy wypełniony na 100% oraz pustą bańkę odbytnicy 0%.

W celu rozpatrzenia wariantów nieprawidłowo, względem wzorca, przygotowanego do radioterapii pacjenta stworzyłam dodatkowo struktury tj. pęcherz wypełniony na 50% oraz 0% oraz poszerzona, wypełniona bańka odbytnicy 100%. Dodatkowo do prawidłowego obliczenia dawki system planowania leczenia wymaga dodania struktur odwzorowujących karbonowy stół terapeutyczny tomografu komputerowego (identyczny z terapeutycznym medycznego akceleratora liniowego). Wymóg ten został spełniony poprzez dodanie struktur „Pianka” oraz „Stół Węglowy” o gęstościach masowych zgodnych z faktycznymi dla stołu terapeutycznego niezbędnymi do prawidłowych obliczeń dawki.

#### **4. Przygotowanie planów leczenia radioterapii, w systemie planowania leczenia RayStation, na bazie tomografii komputerowej fantomu dla dwóch schematów leczenia dla dawki całkowitej $D_c = 46$ Gy oraz $D_c = 50,4$ Gy.**

By ocenić wpływ jak zmieniająca się z frakcji na frakcję objętość organów krytycznych wpływa na zaplanowaną dawkę w danej objętości struktury anatomicznej, wykonałam po pięć symulacji wariantów nieprzygotowanego pacjenta do radioterapii względem tomografii referencyjnej, dla dwóch schematów leczenia nowotworów ginekologicznych. Zgodnie z procedurami wewnętrznymi obowiązującymi w Opolskim Centrum Onkologii pacjent mający rozpocząć leczenie radioterapią na okolicę miednicy powinien być możliwie w pełni wypróżniony, nie spożywać wzdymających posiłków oraz powinien wypełnić pęcherz moczowy wypijając około 300 do 400ml wody. Następnie tak

przygotowany pacjent ma wykonywaną tomografię komputerową do planowania leczenia. Jeżeli w trakcie badania wykonujący je technik elektroradiologii stwierdzi, że pęcherz moczowy jest słabo lub wcale niewypełniony oraz/lub światło odbytnicy jest rozdęte (średnica powyżej 50mm) i pełne treści pokarmowej lub zagazowane, zleca pacjentowi ponowne przygotowanie się i powtórne badanie innego dnia. Należy podkreślić, że każdy dzień opóźnienia rozpoczęcia radioterapii będzie mieć niekorzystny wpływ, dlatego tak istotnym jest uświadomienie pacjenta o istotności prawidłowego przygotowania do badania tomografii komputerowej do planowania leczenia (referencyjnej) jak również utrzymanie podobnego przygotowania przed każdą frakcją leczenia.

Referencyjna tomografia komputerowa fantomu do planowania leczenia (REF) zawierała struktury krytyczne niezmienną objętośći tj. szpik kostny, jelita, kanał kręgowy, głowy kości udowych (lewa i prawa) oraz pęcherz moczowy wypełniony na 100% swojej objętości i o wąskiej średnicy odbytnicę oznaczoną jako 0% wypełnienia rektum. Ponadto na potrzeby niniejszej pracy dokonałam założenia, iż obszary tarczowe CTV i PTV również nie uległy zmianie objętości ani położenia. Struktura PTV została utworzona poprzez dodanie marginesu 4 mm do struktury CTV. We wszystkich przygotowanych planach leczenia zastosowano sztucznie stworzoną strukturę o nazwie PTVext powiększoną o jeden skan powyżej i oraz poniżej obszaru tarczowego PTV. Działanie to miało na celu wybudowanie wyższej dawki na ostatnich, skrajnych skanach obszaru tarczowego.

W związku z tym, iż najczęściej stosowane schematy leczenia to:

- a) 23x200cGy: dawka całkowita 46 Gy w 23 frakcjach po 2 Gy/ frakcję;
- b) 28x180cGy: dawka całkowita 50,4 Gy w 28 frakcjach po 1,8 Gy/ frakcję;

przygotowałam po jednym planie w technice wolumetrycznej VMAT dla każdego schematu leczenia na bazie tomografii komputerowej fantomu (REF). Dawki obliczone zostały w technice odwrotnego planowania (ang, Inverse Planning) przy użyciu algorytmu Monte Carlo w systemie planowania leczenia RayStation.

Celem przygotowanych planów leczenia było pokrycie 98% objętości obszaru tarczowego PTV minimum 95% całkowitej przepisanej dawki leczenia, jednocześnie nie przekraczając 107% dawki w objętości nie większej niż 2% - zgodnie z wytycznymi raportu 83 ICRU. Dawka w organach krytycznych została ograniczona w taki sposób by:

- a) 50% objętości pęcherza moczowego nie przekraczało 55Gy

- b) 50% objętości odbytnicy nie przekraczało 50Gy
- c) Maksymalna, punktowa dawka w jelitach nie przekraczała 52Gy
- d) 5% objętości głowy kości udowej nie przekraczało 50Gy
- e) 75% i 90% objętości szpiku kostnego nie przekraczało odpowiednio 20Gy i 10Gy

Łuki zostały tak dobrane, aby wszystkie segmenty wejściowe i wyjściowe były równomiernie rozmieszczone wokół pacjenta. Zastosowałam dwa łuki pojedyncze o kącie startowym 179 i 181 stopni, kolimatorze 3 stopnie oraz długości 360 stopni. Rozmieszczenie wiązek było takie samo dla wszystkich planów. Podczas optymalizacji planów VMAT o energii 6MV użyłam funkcji kosztów (ang. IMRT constraints), aby zredukować punkty wysokiej dawki (ang. Hot Spots) poza obszarem tarczowym. Plan leczenia został zasymulowany przy użyciu dynamicznego kolimatora wielolistkowego MLC na podstawie rzeczywistych danych z modelu wiązki dla akceleratora Elekta Versa HD wyposażonego w 120 listków MLC.

#### **5. Obrazowanie fantomu tomografią komputerową wiązki stożkowej CBCT w pozycji izocentrycznej.**

Leczenie radioterapią okolicy miednicy wiąże się z koniecznością wdrożenia codziennej kontroli prawidłowego przygotowania pacjenta, co jednocześnie związane jest z codziennym sprawdzeniem i korekcją jego ułożenia w pozycji izocentrycznej planu terapeutycznego. W tym celu dokonywany jest automatyczny przesuw stołu terapeutycznego z pozycji zerowej (origin) do wyznaczonego w planie punktu przecięcia wiązki terapeutycznej z osią obrotu aparatu (izocentrum), a następnie wykonywane jest obrazowanie. Użycie tomografii komputerowej wiązki stożkowej CBCT pozwala na ograniczenie dostarczenia do minimum dodatkowej dawki promieniowania, którą otrzymuje pacjent podczas codziennego obrazowania, jednocześnie uzyskując niezłej jakości obraz. Zważając na fakt, iż oprogramowanie do obrazowania XVI nie posiada algorytmu korekcji niejednorodności w tkankach, konieczne było wyznaczenie krzywej CT-ED dla obrazu CBCT fantomu. Z racji tego, że wszystkie analizy przeprowadziłam w systemie RayStation, w którym to wykonałam automatyczne dopasowanie krzywej kalibracyjnej CT do gęstości masowej materiałów z jakich stworzony został fantom.





Rysunek 28. Ułożenie fantomu w pozycji izocentrycznej przed wykonaniem obrazowania CBCT [Materiał własny]

W celu wykonania adaptacji pierwotnego planu leczenia przygotowanego na tomografii komputerowej (REF) do zmieniającej się anatomii pacjenta, wykonałam fuzję sztywną obrazu CBCT fantomu z tomografią komputerową fantomu w systemie RayStation w celu przekopiowania struktur anatomicznych. Ustawiłam również ten sam punkt zerowy (origin) oraz punkt izocentrum.

**6. Adaptacja pierwotnych planów leczenia przygotowanych na referencyjnej tomografii komputerowej (REF) dla dawki całkowitej  $D_c = 46$  Gy oraz  $D_c = 50,4$  Gy w systemie RayStation.**

Dla obu schematów leczenia, wykonałam ponowne przeliczenie dawki z planów REF z tomografii komputerowej, na plany zawierające zmienione objętości struktur anatomicznych tj. pęcherz moczowy oraz odbytnicę na obrazie CBCT uzyskanym po ocenie „ułożenia i przygotowania pacjenta” (po obrazowaniu fantomu wiązką CBCT). Pięć rozpatrywanych różnic w przygotowania pacjenta obejmowało różne kombinacje wypełnienia odbytnicy oraz pęcherza moczowego (Tabela 1):

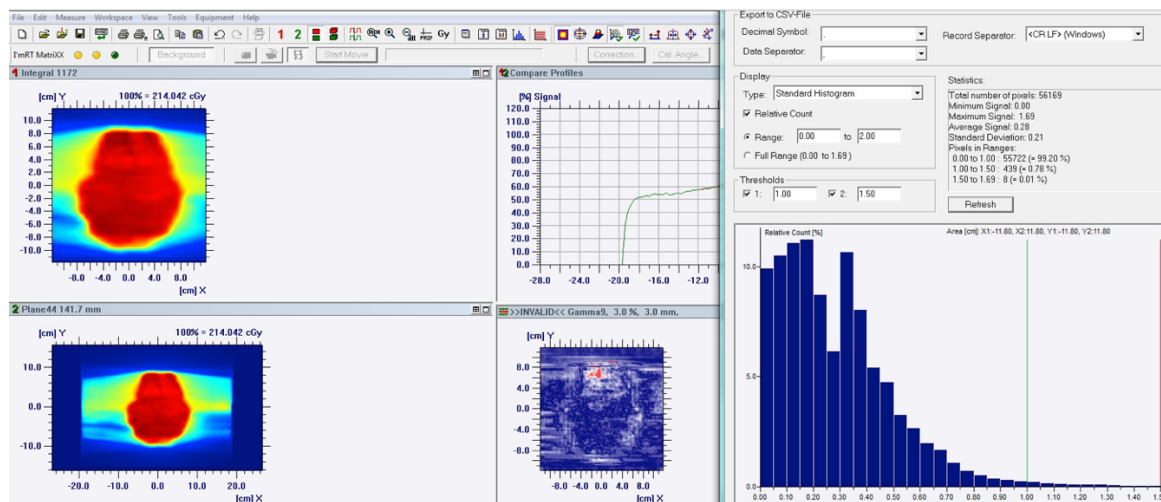
Tabela 1. Przygotowane w toku pracy badawczej plany leczenia radioterapią

<b>Nazwa planu w RayStation</b>	<b>Pęcherz moczowy</b>	<b>Odbytnica</b>
23x200REF 28x180REF	wypełniony na 100%	wypełniona na 0%
23x200v1 28x180v1	wypełniony na 50%	wypełniona na 0%
23x200v2 28x180v2	wypełniony na 0%	wypełniona na 0%
23x200v3 28x180v3	wypełniony na 100%	wypełniona na 100%
23x200v4 28x180v4	wypełniony na 50%	wypełniona na 100%
23x200v5 28x180v5	wypełniony na 0%	wypełniona na 100%

## 7. Kontrola jakości i weryfikacja dawki adaptowanych planów przed rozpoczęciem leczeniem:

### 7.1. Detektor MatriXX Evolution

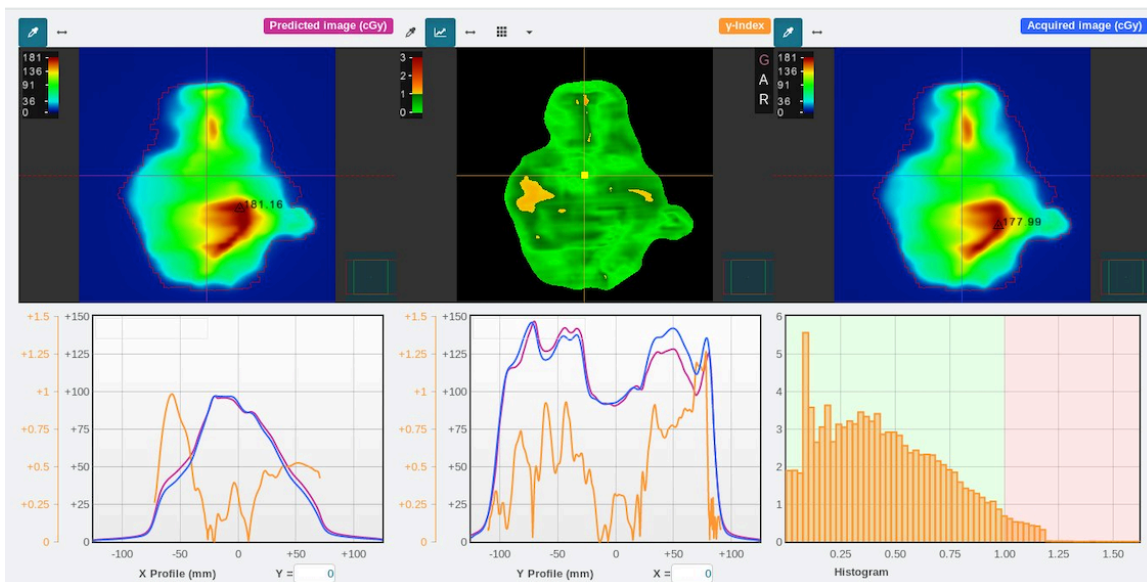
W celu zweryfikowania obliczonej w systemie planowania leczenia fluencji dawki promieniowania jak również samej realizacji planu leczenia np. ustawienia pozycji listków kolimatora MLC oraz prawidłowej zmiany ich pozycji w czasie obrotu gantry wykonałam procedurę kontroli jakości przy użyciu detektora pomiarowego MatriXX Evolution (IBA, Niemcy). W systemie planowania leczenia RayStation, dla każdego przygotowanego planu leczenia, wygenerowałam plany QA przedstawiające rozkład fluencji dawki na tomografii komputerowej fantomu miniPhantom zawierającego detektor MatriXX. Pomiary z wykorzystaniem tego fantomu i dedykowanego detektora wykonywane są jako protokół klinicznej kontroli jakości planów leczenia techniką VMAT przed rozpoczęciem leczenia. Metoda ta wykorzystuje współczynnik gamma w celu przedstawienia zgodności dawki w punkcie w zakresie przyjętych tolerancji.



Rysunek 29. Widok programu OmniPro I'mRT wraz ze zmierzoną (lewy, górny obraz) oraz obliczoną z TPS (lewy, dolny obraz) fluencją dawki oraz automatycznie obliczonym współczynnikiem zgodności gamma [Materiał własny]

## 7.2. Detektor EPID – program EPIbeam

W celu sprawdzenia zgodności dostarczonej dawki promieniowania z planowaną, obliczoną w systemie planowania leczenia, wykorzystałam pomiary na panelu EPID zainstalowanym w konstrukcji akceleratora medycznego. Przygotowane plany leczenia w systemie RayStation posłużyły do akwizycji obrazu wrotnego pochodzącego z panelu EPID oraz do obliczenia ich zgodności względem obrazu referencyjnego. Program też umożliwił porównanie map fluencji dawki przy użyciu współczynnika gamma, jednak bez konieczności wykorzystywania dodatkowego fantomu pomiarowego. Oprogramowanie EPIbeam posiada zaimplementowany model dla każdej wiązki promieniowania dla konkretnego akceleratora medycznego, a rekonstrukcja fluencji odbywa się w wirtualnym fantomie stworzonym na bazie w/w modelu wiązki. Porównałam mapy fluencji dawek referencyjnych i zaadaptowanych planów z rzeczywistą dostarczoną do detektora panelu EPID dla dwóch schematów leczenia przy użyciu oprogramowania EPIbeam, firmy Dosisoft.



Rysunek 30. Widok okna programu ThinkQA, należącego do oprogramowania programu EPIbeam firmy DosiSoft, z przewidywaną fluencją dawki (po lewej) oraz zmierzonym obrazem (po prawej) oraz różnicą pomiędzy nimi w postaci współczynnika gamma (środek) [Materiał własny]

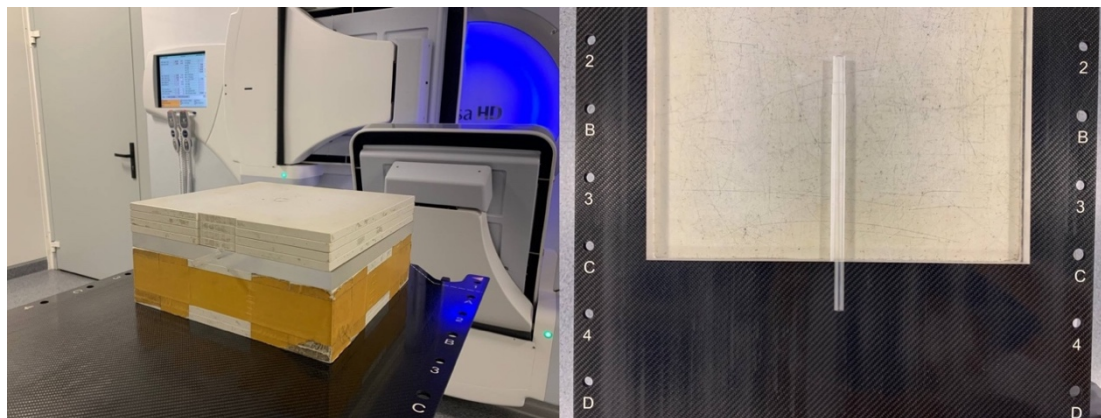
## **8. Weryfikacja dawki w trakcie leczenia (in-vivo)**

### **8.1. Detektor EPID – program EPIgray**

W celu weryfikacji bezwzględnej dawki promieniowania w planie terapeutycznym użyłam oprogramowania EPIgray firmy Dosisoft wykorzystującego obrazowanie portalem EPID w trakcie leczenia. Oprogramowanie programu EPIgray umożliwia wychwycenie odchyleń dawki pacjenta w trakcie jego leczenia i dokładną identyfikację przyczyn ewentualnych błędów. Pozwala zwizualizować różnice pomiędzy dawką przewidywaną a dawką zrekonstruowaną, zgodnie z trójwymiarową anatomią pacjenta, na podstawie losowo wygenerowanych punktów kontrolnych dawki. Pomiary weryfikacji in-vivo wykonane zostały w trakcie jednorazowej frakcji radioterapii fantomu przygotowanymi planami leczenia.

## 9. Badanie zawartości wolnych rodników w napromienionym materiale kopolimeru octanu winylu (EVA).

W celu przebadania materiału wykorzystanego do wypełnienia fantomu miednicy pod kątem wytrzymałości oraz zawartości trwałych wolnych rodników, przygotowałam cztery próbki, z czego trzy zawierające kopolimer EVA umieszczone w plastikowej, przezroczystej pipecie. Pierwsza próbka zawierała jedynie pustą pipetę bez badanego kopolimeru EVA dla zbadania jej tła. Druga próbka nienapromieniona – oznaczona próbką 0 – służąca do wyznaczenia tła kopolimeru EVA i pipety oraz sprawdzenia czy materiał ten wyjściowo nie posiada w swojej strukturze wolnych rodników. Trzecia próbka oznaczona – 0,5kGy napromieniona została zgodnie z opisem dawką promieniowania 0,5kGy w technice izocentrycznej z wykorzystaniem bezfiltrowej energii fotonowej 6MV FFF na akceleratorze medycznym Elekta Versa HD w Opolskim Centrum Onkologii w dniu 28.01.2022r. (Rysunek 31). Czwartą próbkę napromieniłam również dawką 0,5kGy w dniu 14.02.2022r. Wszystkie próbki poddane zostały badaniu EPR na obecność trwałych i krótkotrwałych rodników w dniu 16.02.2022r.



Rysunek 31. Warunki napromienienia próbki kopolimeru EVA. Fantom płytowy RW3 ustawiony w pozycji izocentrycznej tzn. powierzchnia fantomu znajdowała się w odległości 100cm od źródła promieniowania. Próbka umieszczona i napromieniona na głębokości 5cm [Materiał własny]

## ANALIZOWANE PLANY LECZENIA

W celu wykazania różnic w przygotowanych zaadaptowanych planach leczenia, wykonałam dodatkową analizę dla wszystkich rozpatrywanych wariantów niewłaściwego przygotowania pacjenta względem anatomii prawidłowej (REF). Do analizy obszaru tarczowego wykorzystałam wskaźnik homogenności HI (ang. Homogeneity Index) który został zdefiniowany jako stosunek dawki otrzymanej przez 5% objętości i 95% objętości PTV (Równanie 12) [76]:

$$HI = \frac{D_5}{D_{95}} \quad (12)$$

gdzie  $D_5$  i  $D_{95}$  to dawki otrzymane przez 5% i 95% objętości PTV.

Zgodność wysokiej dawki wokół obszaru tarczowego PTV oceniłam poprzez obliczenie wskaźnika zgodności CI (ang. Conformality Index) na poziomie izodozy 98%. Wskaźnik ten definiowany jest jako stosunek objętości tkanki całkowitej otrzymującej dawkę 98% dawki całkowitej i objętości PTV (Równanie 13) [76]:

$$CI = \frac{V_{98\%}}{V} \quad (13)$$

gdzie  $V_{98\%}$  to objętość PTV pokryta dawką równą 98% dawki całkowitej oraz  $V$  jako całkowitą objętość PTV.

Ocenie podlegały również organy krytyczne tj. odbytnica, pęcherz moczowy, głowy kości udowych oraz jelita. W celu porównania dawek dla objętości tkanek prawidłowych poza PTV posiłkowałam się dawką integralną dla tkanek prawidłowych NTID (ang. Normal Tissue Integral Dose) (Równanie 14). NTID zdefiniowane jest jako stosunek średniej dawki i objętość struktury [76]:

$$NTID = \frac{D_{sr}}{V} \quad (14)$$

gdzie  $D_{sr}$  to średnia dawka dla struktury krytycznej oraz  $V$  jej objętość.

Jednak bazując na założeniach pracy badawczej, w której ocenie podlegały nowo stworzone struktury anatomiczne o zmienionej objętości względem struktur REF, analizie poddałam jedynie wartości średnie dawek. Ponadto bazując na doświadczeniu klinicznym w planowaniu radioterapii, porównałam objętości organów krytycznych w adaptowanych planach leczenia względem referencyjnych, otrzymujące dawkę dla izodoz 100%, 95%, 90% oraz 80%.

Analizie nie podlegała struktura szpiku kostnego oraz kanału kręgowego, z racji zmniejszonej objętości tej struktury na obrazie CBCT. Obraz ten obejmował jedynie region obszaru tarczowego, podczas gdy obraz na tomografii referencyjnej obejmował cały fantom (Rysunek 32).



Rysunek 32. Różnica w zakresie obrazowania (długości) pomiędzy badaniem TK a CBCT, w związku z czym zmianie uległy objętości struktur: szpiku kostnego oraz kanału kręgowego [Materiał własny]



# WYNIKI

## 1. Krzywe kalibracyjne CT-ED

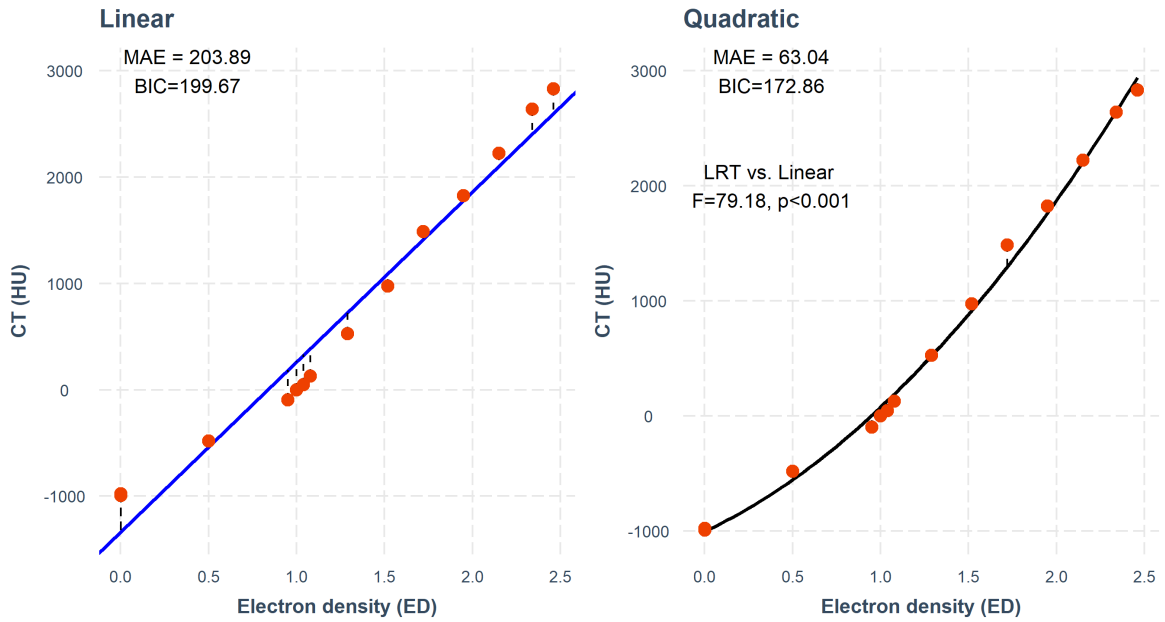
### 1.1. Teoretyczna (Synergiczna) krzywa kalibracyjna CT-ED

W systemie planowania leczenia rozkład tkanek pacjenta jest reprezentowany przez trójwymiarową macierz gęstości, w której właściwości w każdym wokselu pochodzą z wartości pikseli na obrazie TK lub z wartości masy lub gęstości elektronowej określonych przez użytkownika. W systemach planowania leczenia Monaco oraz RayStation wykorzystano odwzorowanie jednostek Hounsfielda (HU) tkanek oraz ich gęstości bazujące na wartościach zaprezentowanych w dokumencie dostarczonym przez firmę Elekta pt. „Validation of Photon Dose using Plastic Phantoms. Oncentra External Beam – Physics and Algorithms” bazujące na danych z raportów ICRU 44 oraz ICRP 23 [77].

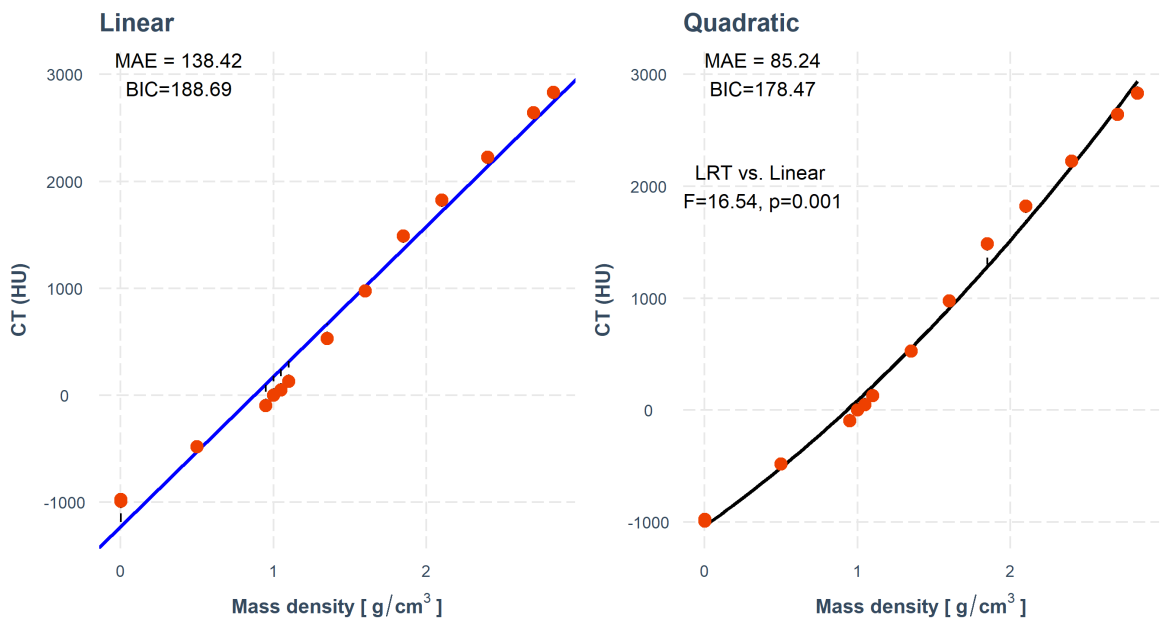
Tabela 2. Odwzorowanie jednostek HU dla różnych tkanek oraz ich gęstości w systemie planowania Monaco i RayStation [77]. Niepewności przedstawionych poniżej wartości tablicowych są równe połowie ostatniej jednostki

Material	CT [HU]	$\Delta$ CT [HU]	Gęstość masowa [g/cm <sup>3</sup> ]	$\Delta$ Gęstości masowej [g/cm <sup>3</sup> ]	Gęstość elektronowa (ED)	$\Delta$ Gęstości elektronowej (ED)
Powietrze (poza pacjentem)	-992	0,5	0,00121	0,00001	0,00109	0,00001
Powietrze (wewnątrz pacjenta)	-976	0,5	0,00121	0,00001	0,00109	0,00001
Płuca	-480	0,5	0,50	0,01	0,50	0,01
Tłuszcz	-96	0,5	0,95	0,01	0,95	0,01
Woda	0,00	0,01	1,00	0,01	1,00	0,01
Mięśnie	48	0,5	1,05	0,01	1,04	0,01
Chrzątka	128	0,5	1,10	0,01	1,08	0,01
2/3 Chrzątka, 1/3 Kości	528	0,5	1,35	0,01	1,29	0,01
2/3 Kości, 1/3 Chrzątka	976	0,5	1,60	0,01	1,52	0,01
Kość	1488	0,5	1,85	0,01	1,72	0,01
Kość	1824	0,5	2,10	0,01	1,95	0,01
½ Kości, ½ Aluminium	2224	0,5	2,40	0,01	2,15	0,01
Aluminium	2640	0,5	2,70	0,01	2,34	0,01
Aluminium	2832	0,5	2,83	0,01	2,46	0,01

Wykorzystując dane zawarte w Tabeli 2, przedstawiłam teoretyczne zależności: liczby CT [HU] i gęstości elektronowej tkanki (ED) dla systemu planowania leczenia Monaco (Wykres 1) oraz liczby CT [HU] i gęstości masowej tkanek dla systemu planowania leczenia RayStation (Wykres 2). Przedstawiłam dopasowanie liniowe oraz kwadratowe wartości zawartych w tabeli 2, a także porównałam dokładność tych dopasowań. Niepewności wartości tablicowych są na tyle małe, że są niewidoczne na przedstawionych wykresach 1 i 2.



Wykres 1. Teoretyczna zależność liczby CT [HU] i gęstości elektronowej tkanki (ED) dla systemu planowania leczenia Monaco; po lewej dopasowanie liniowe, po prawej kwadratowe



Wykres 2. Teoretyczna zależność liczby CT [HU] i gęstości masowej tkanki dla systemu planowania leczenia RayStation; po lewej dopasowanie liniowe, po prawej kwadratowe

## 1.2. Krzywa doświadczalna CT-ED fantomu Gammex dla tomografu komputerowego

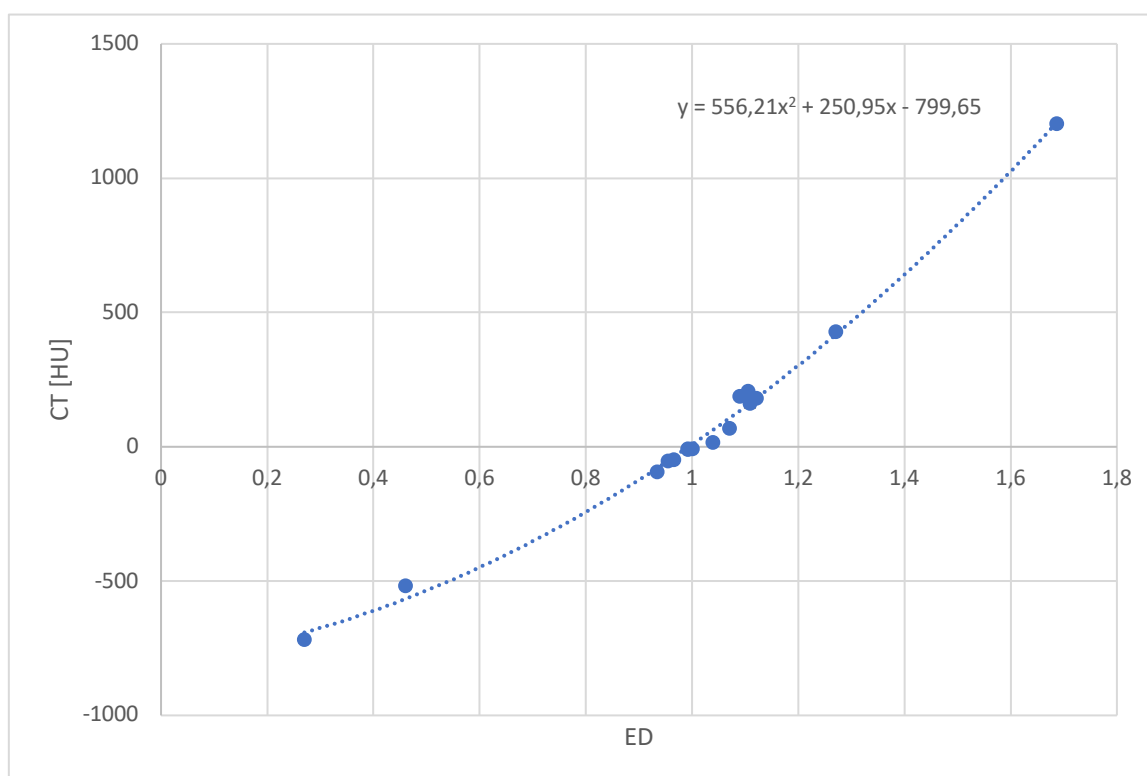
W celu sprawdzenia dopasowania krzywej teoretycznej CT-ED z doświadczalną dla tomografu komputerowego wykorzystywałam fantom Gammex z szesnastoma insertami, przy czym wybrałam trzynaście materiałów dostarczonych przez producenta oraz trzy własne: tj. insert wydrukowany z technice 3D z filamentu PLA, roztopiony i zastygnięty w kształcie i rozmiarze pasującego insertu kopolimer octanu winylu i odlany kształt insertu z silikonu. Aby uzyskać wartości liczb CT [HU] wykonałam odczyt średnich liczb CT dla każdego materiału użytego w fantomie. Liczby te uzyskuje się poprzez wybranie okrągłego obszaru zainteresowania ROI (ang. Region Of Interest), w obrazie fantomu zawierającym się w konturach danego materiału. Odczyt wartości liczby CT [HU] wykonałam dla pięciu kolejnych skanów fantomu Gammex. Tabela 3 przedstawia wartości średnie liczby CT [HU] dla każdego insertu oraz ich wartości gęstości masowej i elektronowej dla insertów dostarczonych przez producenta fantomu. Niepewności przedstawionych poniżej wartości tablicowych są równe połowie ostatniej jednostki. W celu wyznaczenia niepewności pomiaru dla wartości średniej liczby CT [HU] zastosowałam współczynnik korekcyjny dla odchylenia standardowego w związku ze stosunkowo małą liczbą pomiarów ( $<100$ ). Wprowadzona poprawka pozwala założyć, iż wynik pomiaru jest zawarty w przedziale symetrycznym względem wartości rzeczywistej z prawdopodobieństwem około 95%. Wartości odchylenia standardowego pomnożyłam przez współczynnik korekcyjny, dla poziomu ufności 95% ( $2\sigma$ ), o wartości równej 2,869 [78].

Tabela 3. Odczytane średnie wartości HU dla różnych insertów na stacji opisowej tomografu komputerowego Siemens Somatom SE. Gęstości elektronowe oraz masowe zdefiniowane przez producenta fantomu Gammex z wyjątkiem 3 własnych materiałów

Material insertu	CT [HU <sub>sr</sub> ]	2σ	Gęstość elektronowa (ED)	Δ Gęstość elektronowa (ED)	Gęstość masowa [g/cm <sup>3</sup> ]	Δ Gęstość masowa [g/cm <sup>3</sup> ]
Wątroba	67,42	2,47	1,071	0,001	1,097	0,001
Kość - B200	205,88	2,02	1,105	0,001	1,149	0,001
Płuco - 450	-518,58	4,28	0,460	0,001	0,476	0,001
Piers	-47,12	1,31	0,965	0,001	0,983	0,001
Warstwa korowa kości	1203,22	4,82	1,687	0,001	1,822	0,001
Woda stała (polimer gęstości wody)	-6,78	2,38	0,992	0,001	1,016	0,001
Warstwa wewnętrzna kości	187,98	3,41	1,090	0,001	1,133	0,001
Kość (CB2-30%)	427,98	2,78	1,271	0,001	1,335	0,001
Woda stała (polimer gęstości wody)	-9,50	0,84	0,992	0,001	1,016	0,001
Płuco - 300	-717,14	5,75	0,270	0,001	0,279	0,001
Silikon	181,20	5,83	<b>X<sub>1</sub></b>	-	<b>X<sub>2</sub></b>	-
Woda	-8,50	2,37	1,000	0,001	1,000	0,001
Mózg	16,72	1,89	1,039	0,001	1,051	0,001
EVA	-52,98	4,03	<b>Y<sub>1</sub></b>	-	<b>Y<sub>2</sub></b>	-
Tłuszcz	-93,64	0,33	0,934	0,001	0,947	0,001
Filament PLA	162,42	16,67	<b>Z<sub>1</sub></b>	-	<b>Z<sub>2</sub></b>	-

W celu wyznaczenia gęstości elektronowej ED trzech dodatkowych insertów wykreśliłam krzywą zależności  $f(ED) = CT$  (Wykres 3). Z dopasowania funkcji kwadratowej

wyzaczyłam współczynniki kierunkowe a,b oraz c dla tej funkcji, a na ich podstawie obliczyłam brakujące wartości  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Z_1$  gęstości elektronicznej (ED) (Tabela 4). Wartości w/w współczynnika obliczyłam przy użyciu programu R przeznaczonego do analiz statystycznych.

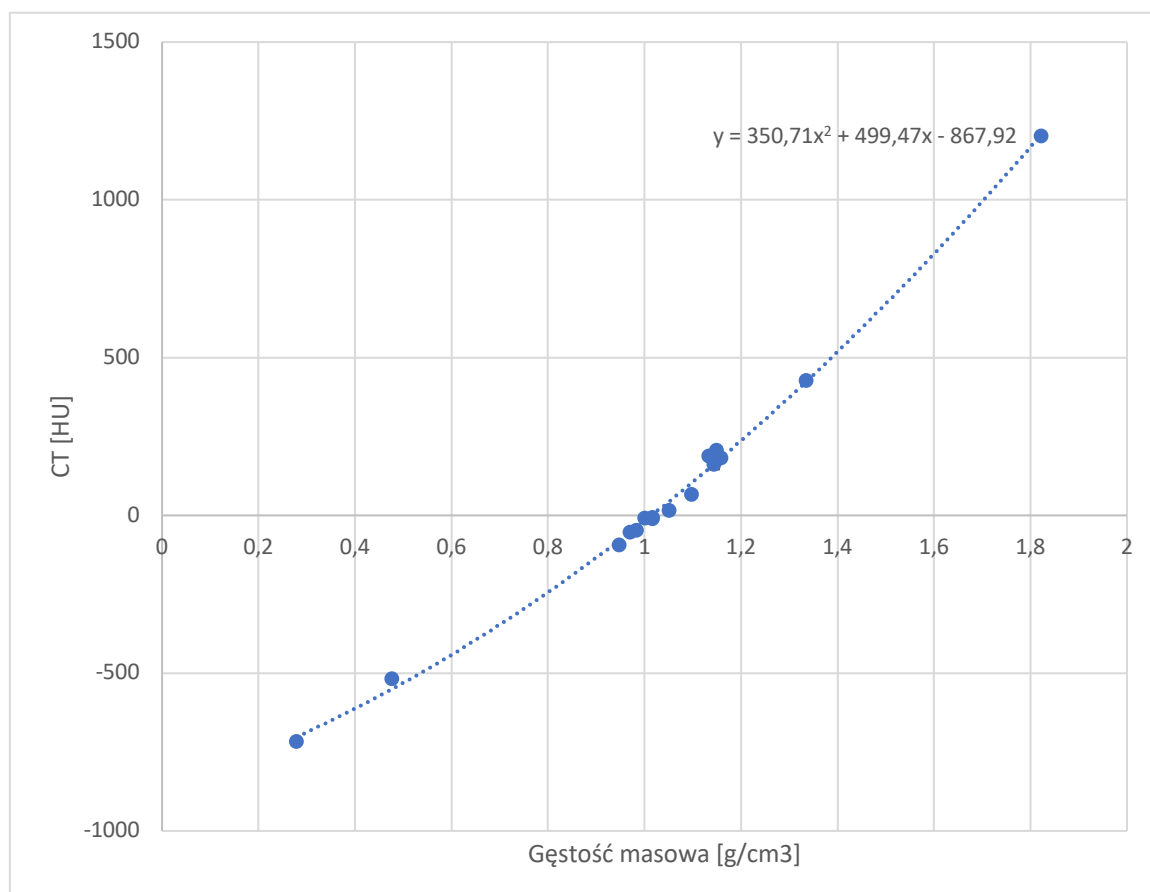


Wykres 3. Krzywa zależności gęstości elektronicznej ED od liczby CT [HU] fantomu Gammex w obrazie TK. Wartości odczytane ze stacji opisowej tomografu komputerowego

Tabela 4. Zestawienie obliczonych wartości gęstości elektronicznych ED dla silikonu, kopolimeru octanu winylu EVA oraz filamentu PLA

Materiał insertu	CT	$y = 556,21x^2 + 250,95x - 799,65$	ED
Silikon	181,2	$X_1$	1,121
EVA	-52,98	$Y_1$	0,955
Filament PLA	162,42	$Z_1$	1,109

Wykorzystując tę samą metodę wyznaczono również wartości  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $Z_2$  gęstości masowej  $[g/cm^3]$  dodatkowych insertów (Wykres 4, Tabela 5).



Wykres 4. Krzywa zależności gęstości masowej [g/cm<sup>3</sup>] od liczby Hounsfielda fantomu Gammex w obrazie TK. Wartości odczytane ze stacji opisowej tomografu komputerowego

Tabela 5. Zestawienie obliczonych wartości gęstości masowych [g/cm<sup>3</sup>] dla silikonu, kopolimeru octanu winylu EVA oraz filamentu PLA

Materiał insertu	CT	$y = 350,71x^2 + 499,47x - 867,92$	Gęstość masowa [g/cm <sup>3</sup> ]
Silikon	181,2	X <sub>2</sub>	1,158
EVA	-52,98	Y <sub>2</sub>	0,970
Filament PLA	162,42	Z <sub>2</sub>	1,144

### 1.3. Krzywe doświadczalne CT-ED fantomu Gammex dla systemów planowania leczenia Monaco i RayStation

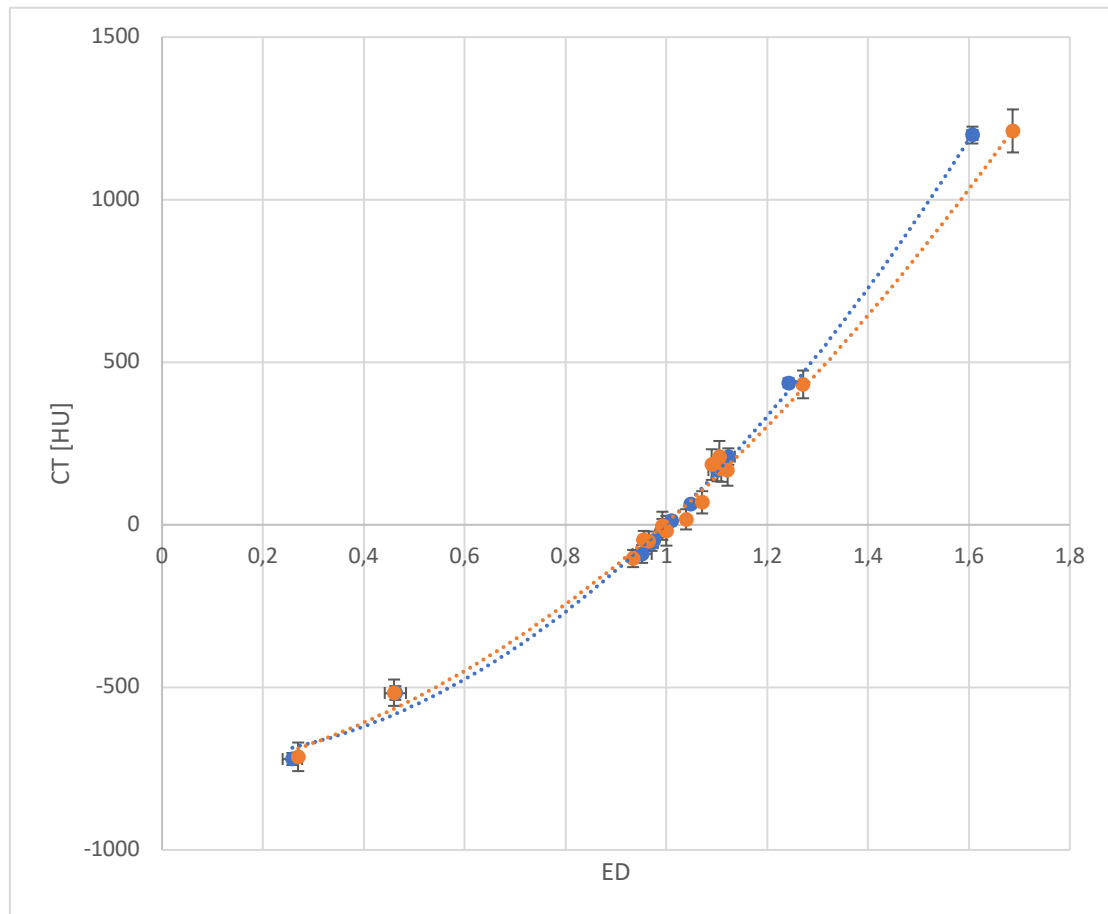
W celu sprawdzenia dopasowania krzywej teoretycznej CT-ED z doświadczalną dla dwóch systemów planowania leczenia Monaco oraz RayStation, odczytałam średnią wartość CT [HU] z pięciu kolejnych skanów tomografii komputerowej fantomu Gammex dla obu TPS (Tabela 6). Wartości pochodziły z zaimportowanego do systemu planowania leczenia obrazu tomografii komputerowej fantomu Gammex. Z systemu Monaco uzyskałam wartości CT [HU] oraz ED, natomiast z systemu RayStation CT [HU] oraz gęstości masowe. W celu przedstawienia krzywej porównawczej CT-ED dla dwóch systemów planowania leczenia, dla wartości gęstości masowej insertów z RayStation dopasowałam ich odpowiednie wartości ED z broszury fantomu Gammex oraz wartości obliczone dla trzech własnych insertów.



Tabela 6. Średnie wartości CT [HU] oraz ED dla insertów o różnych gęstościach w fantomie Gammex w systemie planowania leczenia Monaco oraz RayStation

Materiał insertu	Obraz TK w Monaco				Obraz TK w RayStation		
	HU <sub>sr</sub>	2σ	ED <sub>sr</sub>	2σ	HU <sub>sr</sub>	2σ	Gęstość elektronowa (ED)
Wątroba	64,6	7,4	1,0486	0,0035	69,2	34,2	1,071
Kość - B200	209,8	25,3	1,1228	0,0128	210,2	47,6	1,105
Płuco - 450	-517,4	21,2	0,4626	0,0211	-516,4	40,5	0,46
Piers	-48,8	6,9	0,9744	0,0043	-49,8	29,2	0,965
Warstwa korowa kości	1198,6	25,9	1,6068	0,0100	1211,4	66,2	1,687
Woda stała (polimer gęstości wody)	-8,2	11,3	0,9958	0,0056	-7,4	25,5	0,992
Warstwa wewnętrzna kości	185,4	21,7	1,11	0,0114	185,2	47,1	1,09
Kość (CB2-30%)	436,6	14,1	1,2422	0,0072	431,8	42,7	1,271
Woda stała (polimer gęstości wody)	-8,2	15,2	0,9956	0,0081	-3	43,2	0,992
Płuco - 300	-720,4	18,5	0,2584	0,0193	-713,6	43,9	0,27
Silikon	183,4	9,8	1,1092	0,0056	167,4	47,2	<b>1,121</b>
Woda	-18,2	19,0	0,9906	0,0092	-18,4	45,7	1
Mózg	12,2	9,5	1,0102	0,0080	16,8	31,1	1,039
EVA	-56,4	23,7	0,9706	0,0122	-45,8	27,0	<b>0,955</b>
Tłuszcz	-89,8	27,3	0,9518	0,0190	-103,8	26,4	0,934
Filament PLA	168,2	34,1	1,1012	0,0179	172,8	40,6	<b>1,109</b>

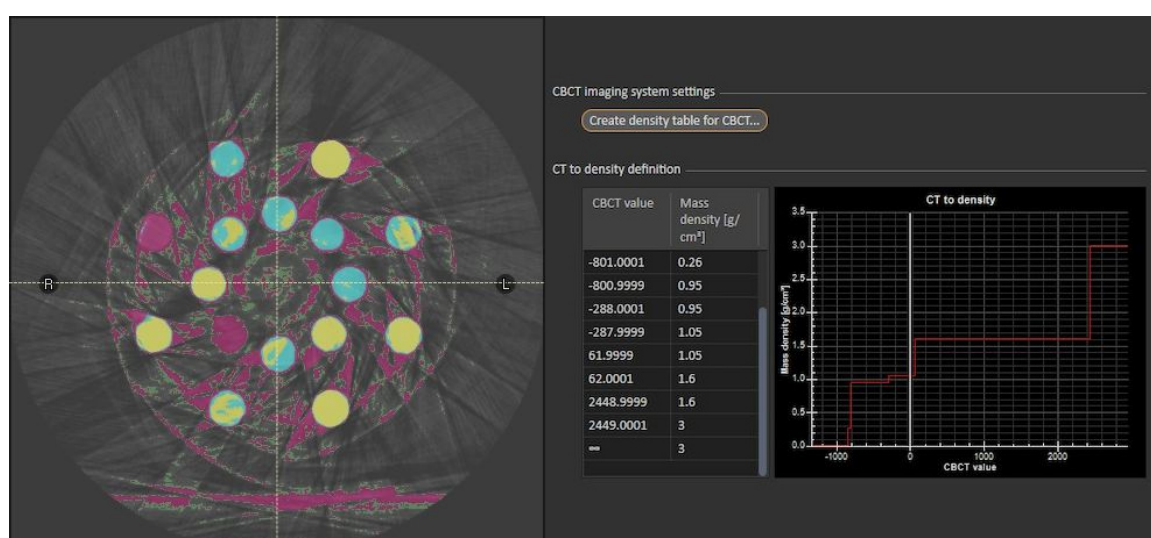
W celu porównania zależności CT-ED dla dwóch systemów planowania leczenia, zestawiałam ich krzywe (Wykres 5).



Wykres 5. Doświadczalne krzywe dopasowania CT-ED dla dwóch systemów planowania leczenia Monaco (niebieska) oraz RayStation (pomarańczowa)

## 2. Krzywa doświadczalna CT-ED fantomu Gammex dla obrazowania CBCT w systemie RayStation

W wyniku automatycznego procesu tworzenia krzywej CT-ED w systemie RayStation uzyskałam pewne przedziały liczb CBCT [HU] oraz odpowiadające im gęstości masowe [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] dla obrazu CBCT fantomu Gammex (Rysunek 33). Wygenerowane wartości porównałam z odczytanymi z obrazu tomografu komputerowego i wybrałam po jednej wartości liczby CBCT dla odpowiadającej jej gęstości masowej danego materiału. W ten sam sposób uzyskałam wartości automatycznej krzywej CBCT dla obrazu CBCT fantomu własnego przeprowadzono dla obrazu CBCT (Tabela 7).

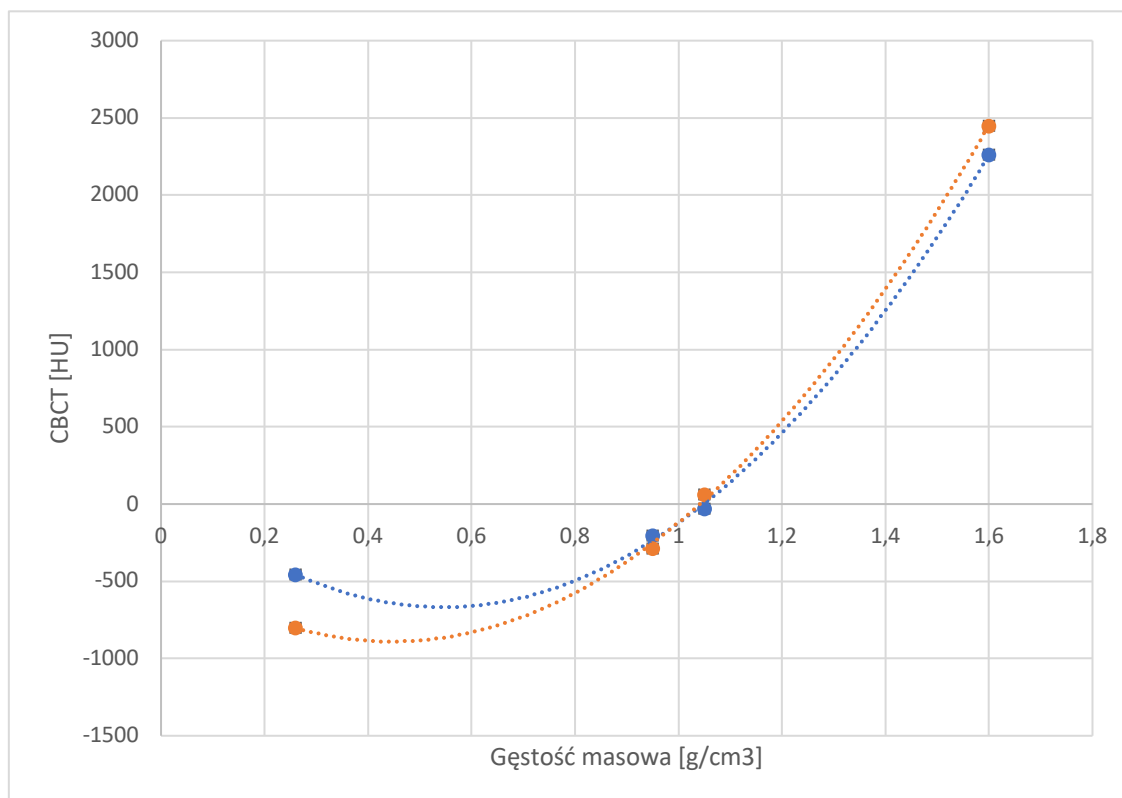


Rysunek 33. Automatyczne wyznaczenie krzywej CT-ED na obrazie CBCT w RayStation  
[Materiał własny]

Tabela 7. Wybrane do analizy wartości liczb CBCT [HU] z wygenerowanej automatycznie krzywej w RayStation dla obrazu CBCT fantomu własnego oraz Gammex

CBCT fantom RayStation				CBCT Gammex RayStation			
CBCT [HU]	$\Delta$ CBCT [HU]	Gęstość masowa [g/cm <sup>3</sup> ]	$\Delta$ Gęstości masowej [g/cm <sup>3</sup> ]	CBCT [HU]	$\Delta$ CBCT [HU]	Gęstość masowa [g/cm <sup>3</sup> ]	$\Delta$ Gęstości masowej [g/cm <sup>3</sup> ]
-456	0,5	0,26	0,01	-801,0001	0,0001	0,26	0,01
-204	0,5	0,95	0,01	-288,0001	0,0001	0,95	0,01
-30	0,5	1,05	0,01	61,9999	0,0001	1,05	0,01
2262	0,5	1,6	0,01	2448,9999	0,0001	1,6	0,01

Z wybranych wartości CBCT [HU] pozyskanych z systemu RayStation pochodzących z obrazu CBCT fantomu Gammex wykreśliłam krzywą kalibracyjną zależności CBCT i gęstości masowych [g/cm<sup>3</sup>] oraz porównałam ją z krzywą kalibracyjną dla wartości uzyskanych w ten sam sposób z obrazu CBCT fantomu własnego (Wykres 6).



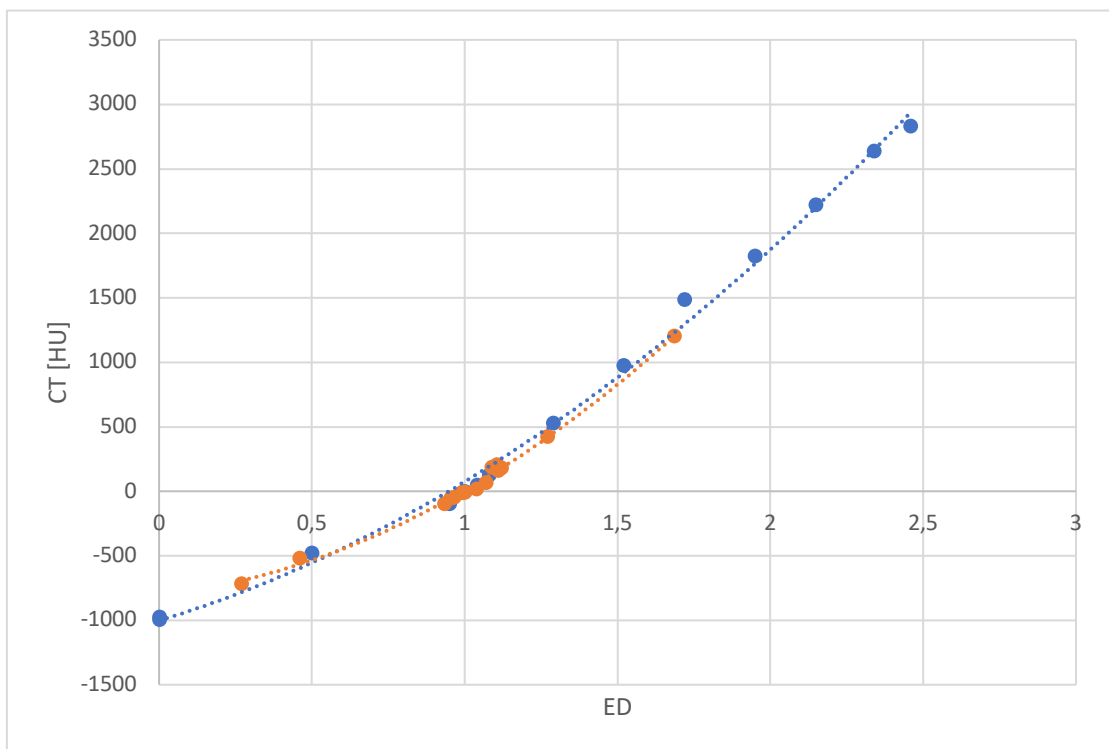
Wykres 6. Zestawienie krzywej kalibracyjnej obrazu CBCT fantomu Gammex (pomarańczowa) oraz fantomu własnego (niebieska)

### 3. Analiza porównawcza krzywych CT-ED teoretycznej i doświadczalnych dla fantomu Gammex oraz fantomu własnego

W celu wizualizacji zgodności a tym samym poprawności krzywych CT-ED dla tomografu komputerowego oraz systemów planowania leczenia wykreśliłam poszczególne krzywe CT-ED:

#### 3.1. Krzywa teoretyczna oraz doświadczalna z obrazu tomografu komputerowego

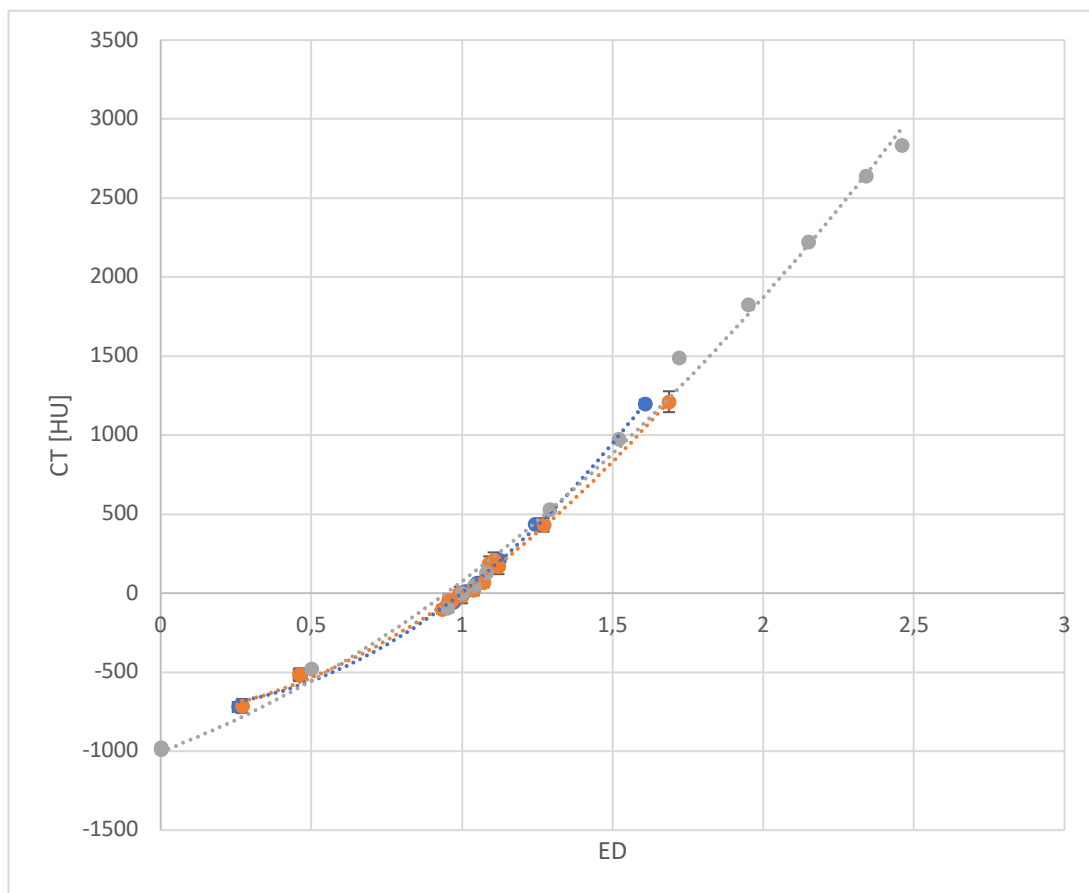
Porównanie krzywych kalibracyjnych CT-ED dla wartości teoretycznych oraz wartości doświadczalnych odczytanych z obrazu tomografii komputerowej fantomu Gammex na stacji opisowej tomografu komputerowego przedstawiłam na wykresie 7.



Wykres 7. Porównanie krzywych CT-ED teoretycznej (niebieska) oraz doświadczalnej (pomarańczowa) fantomu Gammex ze stacji opisowej tomografu komputerowego

### 3.2. Krzywa teoretyczna oraz krzywe doświadczalne z systemów planowania leczenia

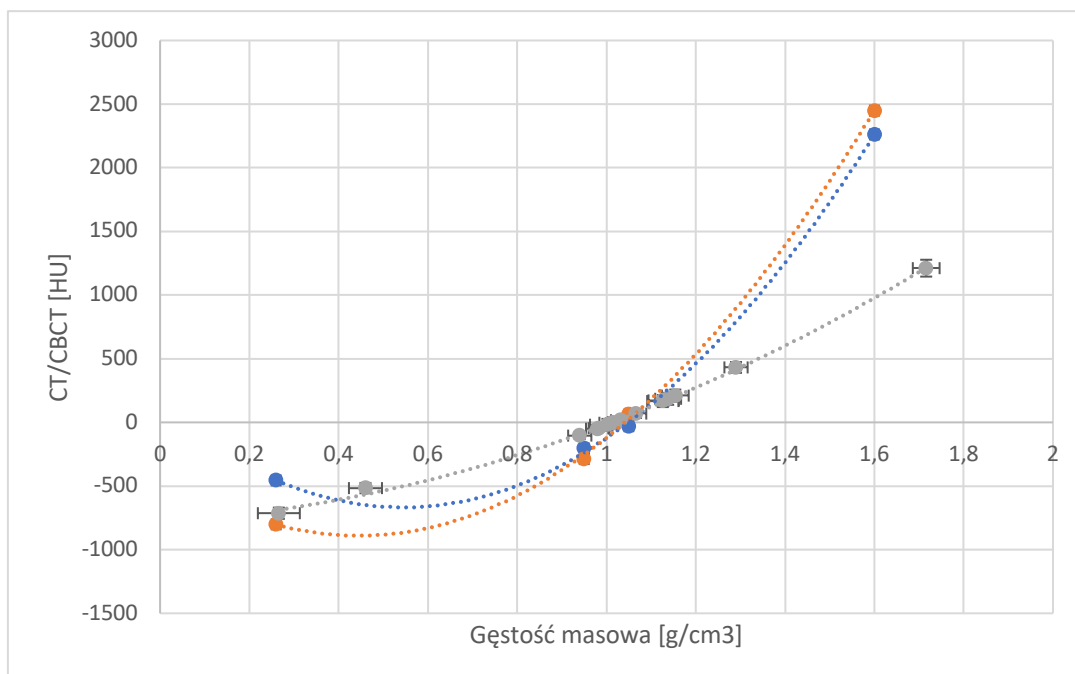
Porównanie krzywych kalibracyjnych CT-ED dla wartości teoretycznych oraz wartości doświadczalnych odczytanych z obrazu tomografii komputerowej fantomu Gammex w systemach planowania leczenia RayStation oraz Monaco przedstawiłam na wykresie 8.



Wykres 8. Zestawienie krzywej CT-ED teoretycznej (szara) wraz z krzywymi doświadczalnymi na podstawie danych z tomografii komputerowej z systemów planowania leczenia Monaco (niebieska) oraz RayStation (pomarańczowa)

### 3.3. Krzywa kalibracyjna obrazu CBCT fantomu własnego oraz fantomu Gammex zestawiona z krzywą doświadczalną z systemu planowania leczenia

Chcąc porównać krzywe kalibracyjne uzyskane w toku automatycznego procesu kalibracji obrazu CBCT w systemie planowania leczenia z krzywą wyznaczoną dla systemu planowania leczenia dla badania tomografii komputerowej przedstawiłam ich zestawienie (Wykres 9). System RayStation wykorzystuje gęstości masowe materiałów stąd też porównałam w tej analizie krzywe CT/CBCT [HU] oraz gęstości masowe [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ].



Wykres 9. Zestawienie zależności liczby CT/CBCT [HU] i gęstości masowej różnych materiałów w RayStation: dla obrazu TK (szara) oraz CBCT fantomu Gammex (pomarańczowa) wraz z krzywą doświadczalną dla obrazu CBCT fantomu własnego (niebieska)

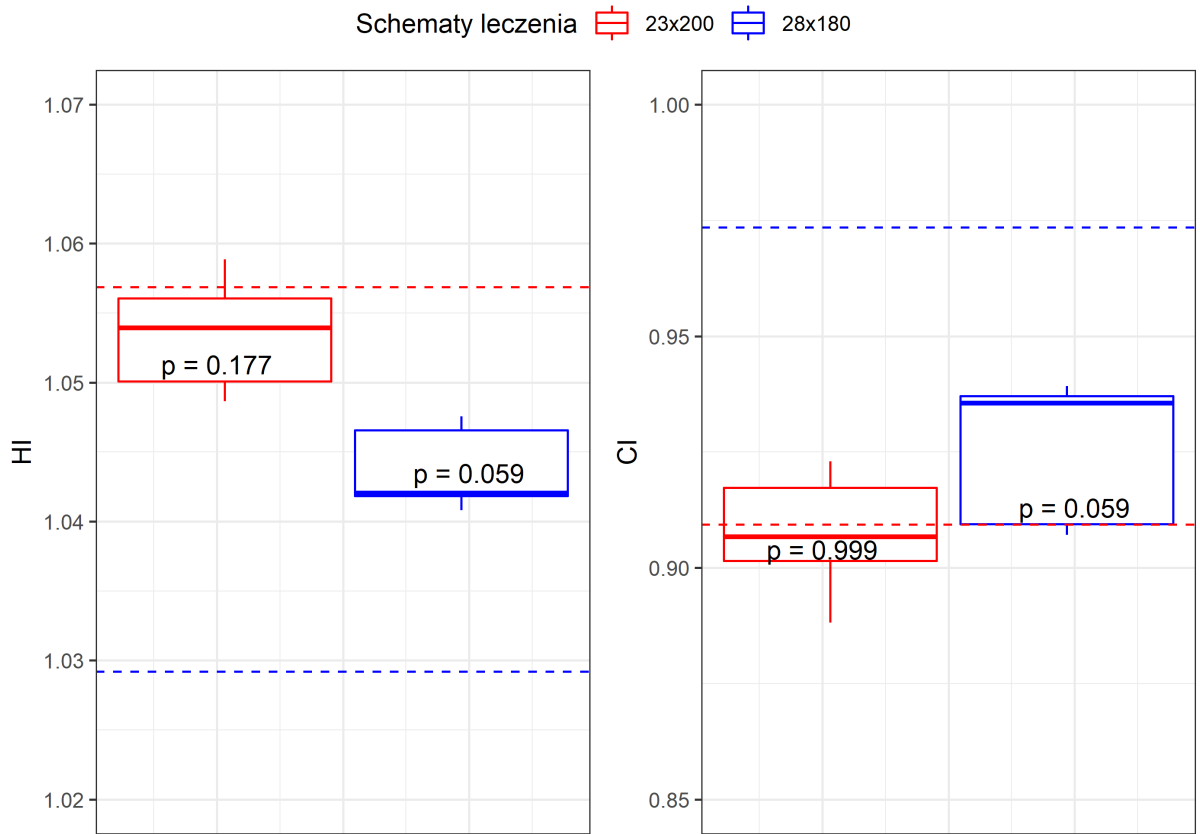
#### 4. Analiza porównawcza zaplanowanej dawki w obszarze tarczowym w referencyjnym oraz adaptowanych planach, dla dwóch schematów leczenia.

Poddałam ocenie wskaźnik homogeniczności (HI), zdefiniowany jako stosunek dawki otrzymanej przez 5% objętości PTV do 95% objętości PTV oraz zgodność pokrycia wysoką dawką obszaru tarczowego na podstawie wskaźnika zgodności (CI) definiowanego jako stosunek objętości tkanki całkowitej otrzymującej dawkę referencyjną do całkowitej objętości PTV (Tabela 8).

Tabela 8. Wartości wskaźnika HI oraz CI dla obszaru tarczowego w planach referencyjnych

Nazwa planu leczenia	HI D5/D95	CI V98%/V
23x200REF	1,057	0,909
23x200v1	1,050	0,917
23x200v2	1,059	0,888
23x200v3	1,049	0,923
23x200v4	1,054	0,907
23x200v5	1,056	0,902
28x180REF	1,029	0,974
28x180v1	1,042	0,937
28x180v2	1,047	0,907
28x180v3	1,041	0,939
28x180v4	1,042	0,936
28x180v5	1,048	0,901





Wykres 10. Wykres pudełkowy mediany wskaźnika homogeniczności HI oraz zgodności CI dla obszaru tarczowego dla wszystkich adaptowanych planów w porównaniu do planów referencyjnych. Linie przerywane reprezentują wartości referencyjne. Wartości p przedstawiają wyniki istotności przy porównywaniu średnich wartości wariantów zaadaptowanych planów radioterapii (v1,v2,v3,v4,v5) z wartościami planów referencyjnych za pomocą testu Wilcoxon

**5. Analiza porównawcza dawki w zaadaptowanych planach leczenia względem referencyjnych dla różnych objętości organów krytycznych, pęcherza i odbytnicy, dla dwóch schematów leczenia: dla dawki całkowitej  $D_c = 46$  Gy oraz  $D_c = 50,4$  Gy.**

Podczas analizy rozpatrywanych w tej pracy organów krytycznych, zmieniających swoją objętość podczas cyklu radioterapii, użyłam parametru wartości średniej dawki. Parametr ten przedstawiłam w wartości procentowej by podkreślić różnice pomiędzy dawką średnią w adaptowanym do nowych warunków anatomicznych planie w porównaniu z dawką z planu referencyjnego (Tabela 9).

Tabela 9. Różnice w dawce średniej w adaptowanych planach leczenia dla pęcherza moczowego, odbytnicy, głów kości udowych oraz jelit względem wartości otrzymanej w planach referencyjnych

$D_{\text{sr}}$	Pęcherz moczowy 100%	Pęcherz moczowy 50%	Pęcherz moczowy 0%	Odbytnica 100%	Odbytnica 0%	Głowa k. udowej L	Głowa k. udowej P	jelita
23x200v1	-	-5,34%	-	-	0%	-10,06%	-7,14%	3,5%
23x200v2	-	-	-5,40%	-	-0,84	-11,27	-7,34%	-1,02%
23x200v3	-3,29%	-	-	-5,54%	-	-2,79%	0,31%	-5,56%
23x200v4	-	-5,63%	-	-1,61%	-	-13,59%	3,39%	-1,56%
23x200v5	-	-	-0,72%	-1,27%	-	-20,22%	10,16%	-1,08%
28x180v1	-	-0,76%	-	-	7,32%	16,38%	14,44%	19,84%
28x180v2	-	-	-2,46%	-	2,71%	15,65%	11,26	19,77
28x180v3	10,86%	-	-	5,35%	-	0%	11,44%	19,71%
28x180v4	-	-2,48%	-	5,38%	-	16,99%	13%	19,65%
28x180v5	-	-	-2,62%	5,30%	-	16,19%	11,11%	19,71%
Skala cieniowania różnic pomiędzy planami REF a adaptowanymi:								
0 → - 4,99%		- 5% → - 9,99%		- 10% → - 14,99%		- 15% → - 25%		
0,1% → 4,99%		5% → 9,99%		10% → 14,99%		15% → 25%		

Dokonałam również porównania pokrycia objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy izodozami 100%, 95%, 90% oraz 80% dawki całkowitej względem dawek z planów referencyjnych (Tabela 10 i 11).

Tabela 10. Zmiana objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy pokrytej dawką 100%, 95%, 90% oraz 80% dawki przepisanej w wyniku adaptacji planu dla schematu leczenia 23x200cGy

23x200	Izodoza	v1	v2	v3	v4	v5
<b>Pęcherz moczowy</b>	100% - 46 Gy	-38,57%	-93,79%	-26,36%	-46,28%	-47,84%
	95% - 43,7 Gy	-13,25%	-0,92%	-6,88%	-11,99%	+0,04%
	90% - 41,4 Gy	-16,02%	-0,08%	-7,61%	-14,85%	0%
	80% - 36,8 Gy	-19,76%	0%	-9,09%	-19,51%	0%
<b>Odbytnica</b>	100% - 46 Gy	-31,81%	+7,53%	-3,61%	-64,63%	-12,20%
	95% - 43,7 Gy	-1,35%	-10,04%	-5,20%	-6,61%	+0,40%
	90% - 41,4 Gy	+0,54%	-6,80%	-6,53%	-4,63%	-0,41%
	80% - 36,8 Gy	+0,26%	-6,29%	-7,14%	-4,22%	+2,04%
Skala cieniowania różnic pomiędzy planami REF a adaptowanymi:						
- 100% → - 50%	- 49,99% → - 20%	- 19,99 % → - 10%	- 9,99% → 0%	0,1% → 9,99%		

Tabela 11. Zmiana objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy pokrytej dawką 100%, 95%, 90% oraz 80% dawki przepisanej w wyniku adaptacji planu dla schematu leczenia 28x180cGy

28x180	Izodoza	v1	v2	v3	v4	v5
<b>Pęcherz moczowy</b>	100% - 50,4 Gy	-18,28%	-93,84%	+17,42%	-20,33%	-95,55%
	95% - 47,88 Gy	-4,07%	-3,25%	+2,64%	-9,41%	-4,97%
	90% - 45,36 Gy	-5,33%	-0,11%	+5,80%	-10,67%	-0,59%
	80% - 40,32 Gy	-3,34%	0%	+11,01%	-10,95%	0%
<b>Odbytnica</b>	100% - 50,4 Gy	+13,48%	+4,65%	+3,47%	+23,11%	+13,32%
	95% - 47,88 Gy	+9,36%	+7,87%	+0,18%	+1,75%	+1,83%
	90% - 45,36 Gy	+12,59%	+11,17%	+4,90%	+5,07%	+4,70%
	80% - 40,32 Gy	+19,84%	+19,06%	+6,47%	+6,91%	+6,77%
Skala cieniowania różnic pomiędzy planami REF a adaptowanymi:						
- 100% → - 30%	- 29,99 %→ - 10%	- 9,99%→ 0%	0,1%→9,99%	10% → 30%		

## 6. Analiza możliwości kontroli jakości obliczonej dawki i jej weryfikacja dla adaptowanych planów leczenia:

W celu porównania dostępnych narzędzi dozymetrycznych, wykorzystałam trzy różne programy porównujące wartość dawki zmierzonej z obliczoną, pochodzącej z systemu planowania leczenia:

### 6.1. Kontrola jakości przed rozpoczęciem leczenia – MatriXX oraz EPIbeam

Tabela 12. Zestawienie współczynników gamma dla kryterium zgodności 3% różnicy dawki w odległości 3mm oraz 2%/2mm dla detektora MatriXX Evolution oraz EPID

Nazwa planu	MatriXX Evolution $\gamma$ [%]	MatriXX Evolution $\gamma$ [%]	EPIbeam $\gamma$ [%]	EPIbeam $\gamma$ [%]
	3%/3mm	2%/2mm	3%/3mm	2%/2mm
23x200REF	99,20	94,90	99,31	96,38
23x200v1	99,79	96,35	99,34	95,33
23x200v2	98,18	90,19	99,40	96,05
23x200v3	98,62	90,88	99,53	95,94
23x200v4	96,77	82,49	98,21	88,35
23x200v5	97,32	83,82	99,92	97,75
28x180REF	99,53	95,49	99,96	99,34
28x180v1	99,42	95,89	100,00	99,08
28x180v2	99,35	96,36	100,00	99,06
28x180v3	99,45	96,59	100,00	99,71
28x180v4	99,30	95,97	100,00	98,95
28x180v5	99,18	95,78	100,00	98,85

## 6.2. Kontrola jakości w trakcie leczenia (in - vivo) – Epigray

Do przeprowadzenia analizy in – vivo konieczne było zdefiniowanie krzywej CT-ED w programie EPIgray osobno dla planów stworzonych na tomografii komputerowej (plany REF) oraz CBCT (plany v1, v2, v3, v4, v5). Analizę przeprowadziłam dla trzech różnych krzywych CT-ED dla obrazu CBCT w celu sprawdzenia ich wpływu na wynik analizy (Tabela 13). Dla planów stworzonych na obrazie TK krzywa ta była niezmienna a jej wartości były zgodnie z zaimplementowanymi w systemie planowania leczenia Monaco/RayStation (Tabela 2). Natomiast dane dla obrazu CBCT przyjąłam inne dla każdej podjętej próby analizy:

**Analiza 1:** dla obrazu CBCT wartości CT (CBCT) [HU] oraz ED automatycznie wygenerowałam poprzez użycie automatycznego algorytmu dopasowania w/w krzywej, do analizy wybrałam wartości dla powietrza, tkanki miękkiej i kości oraz odpowiadające im wartości gęstości elektronowej ED wyznaczone w toku przeprowadzonych badań: dla tkanki miękkiej - gęstości elektronowe dla kopolimeru octanu winylu oraz dla kości – filamentu PLA.

**Analiza 2:** dla obrazu CBCT wprowadziłam te same wartości co z krzywej Monaco TPS dla obrazu tomografii komputerowej. Analizy tej, z założenia nieprawidłowej, użyłam w celu sprawdzenia istotności wprowadzenia prawidłowej krzywej zależnej od analizowanego obrazu.

**Analiza 3:** dla obrazu CBCT przedziały wartości CT (CBCT) [HU] odczytane bezpośrednio z obrazu w RayStation dla powietrza, tkanki miękkiej i kości oraz odpowiadające im wartości gęstości elektronowej ED wyznaczone w toku przeprowadzonych badań.

Tabela 13. Wartości rozpatrywanych krzywych kalibracyjnych CT-ED do trzech analiz w programie EPIgray

Analiza 1				Analiza 2				Analiza 3			
dla obrazu TK		dla obrazu CBCT		dla obrazu TK		dla obrazu CBCT		dla obrazu TK		dla obrazu CBCT	
CT [HU]	ED	CBCT [HU]	ED	CT [HU]	ED	CBCT [HU]	ED	CT [HU]	ED	CBCT [HU]	ED
-992	0,00109	-457,0001 (powietrze)	0	-992	0,00109	-992	0,00109	-992	0,00109	-820	0
-976	0,00109	-204,0001 (tkanka miękka)	0,955	-976	0,00109	-976	0,00109	-976	0,00109	-572	0
-480	0,5	-30,0001 (kość, chrząstka)	1,109	-480	0,5	-480	0,5	-480	0,5	-304	0,955
-96	0,95			-96	0,95	-96	0,95	-96	0,95	-180	0,955
0	1			0	1	0	1	0	1	-163	1,109
48	1,04			48	1,04	48	1,04	48	1,04	-63	1,109
128	1,08			128	1,08	128	1,08	128	1,08		
528	1,29			528	1,29	528	1,29	528	1,29		
976	1,52			976	1,52	976	1,52	976	1,52		
1488	1,72			1488	1,72	1488	1,72	1488	1,72		
1824	1,95			1824	1,95	1824	1,95	1824	1,95		
2224	2,15			2224	2,15	2224	2,15	2224	2,15		
2640	2,34			2640	2,34	2640	2,34	2640	2,34		
2832	2,46			2832	2,46	2832	2,46	2832	2,46		

Na podstawie przygotowanych trzech „zestawów” krzywych CT-ED przeprowadziłam weryfikację in-vivo przy użyciu programu EPIgray (Tabela 14).

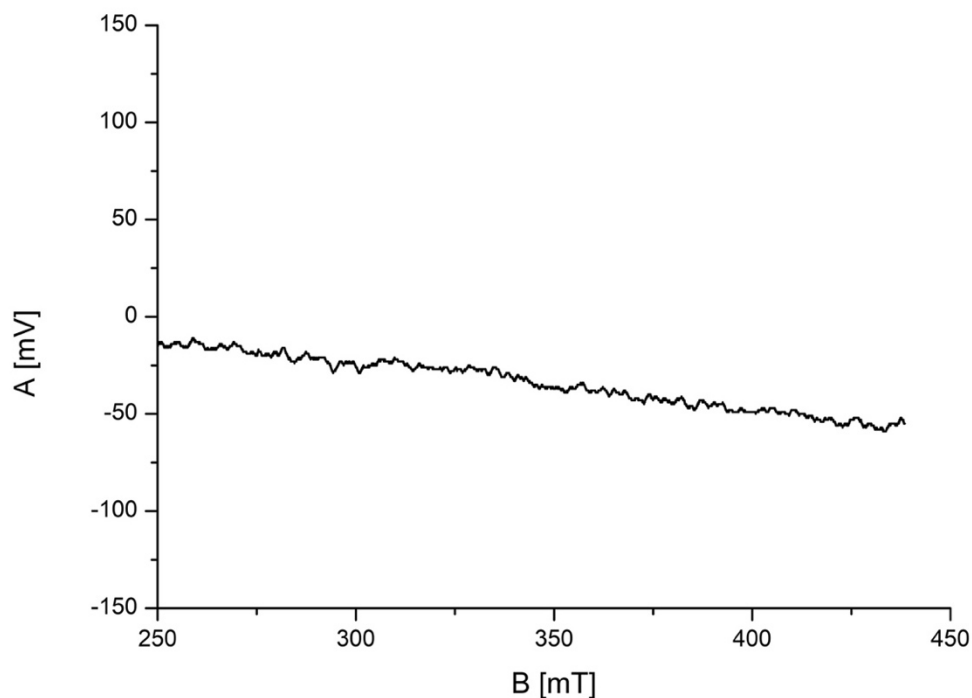
Tabela 14. Średnie względne odchylenie pomiędzy przewidywaną a zrekonstruowaną dawką podczas jednorazowej frakcji uzyskane przy pomocy detektora EPID oraz oprogramowania EPIgray

Rodzaj badania obrazowego	Nazwa planu leczenia	Analiza 1	Analiza 2	Analiza 3
<b>TK</b>	<b>23x200REF</b>	<b>-4,85%</b>	<b>-4,82%</b>	<b>-4,95%</b>
CBCT	23x200v1	-14,17%	-15,86%	-8,88%
CBCT	23x200v2	-14,91%	-16,37%	-9,80%
CBCT	23x200v3	-14,30%	-15,77%	-9,08%
CBCT	23x200v4	-13,38%	-14,84%	-8,14%
CBCT	23x200v5	-14,04%	-15,05%	-8,99%
<b>TK</b>	<b>28x180REF</b>	<b>-3,96%</b>	<b>-3,27%</b>	<b>-3,61%</b>
CBCT	28x180v1	-17,03%	-17,68%	-11,51%
CBCT	28x180v2	-15,40%	-17,00%	-10,83%
CBCT	28x180v3	-15,13%	-16,70%	-10,38%
CBCT	28x180v4	-14,63%	-16,51%	-9,94%
CBCT	28x180v5	-14,98%	-16,05%	-10,28%



## 7. Badanie zawartości wolnych rodników w napromienionym materiale kopolimeru octanu winylu (EVA).

W celu sprawdzenia odporności na wysokie dawki wysokoenergetycznego promieniowania X podjęłam próbę znalezienia potencjalnych wolnych rodników w materiale kopolimeru octanu winylu przeprowadzając badanie EPR.



Rysunek 34. W sygnale EPR badanego materiału EVA. Brak widocznych rodników, widoczny jest tylko szum [Materiał własny]

## DYSKUSJA

1. Ocena dopasowania krzywej CT-ED dla TK, systemów planowania leczenia oraz tomografii wiązki stożkowej CBCT i jej użyteczność jako podstawowe badanie do adaptacji planu leczenia radioterapii.

Zależność między gęstością elektronową materiału (ED) a intensywnością pikseli obrazu w tomografii komputerowej (CT) jest szeroko wykorzystywana przez współczesne algorytmy obliczania dawki w radioterapii. Zależność ta zwykle jest określana doświadczalnie dla określonych ustawień kilowoltażu (kV), natężenia wiązki (mA) i ewentualnie pola widzenia (FOV) skanera oraz algorytmu rekonstrukcji używanego do wyznaczania intensywności pikseli z pomiarów transmisji promieniowania rentgenowskiego. Obrazując fantom zawierający próbki materiałów o znanych gęstościach elektronowych, przy czym gęstości te reprezentują typowe składy anatomiczne, uzyskuje się krzywą CT-ED odpowiednią dla anatomii pacjenta. Uzyskana krzywa CT-ED jest wykorzystywana w planowaniu radioterapii, gdy pacjent jest skanowany przy konkretnych parametrach ustawieniach skanera. Korzystne jest stosowanie tej samej krzywej CT-ED niezależnie od ustawień tomografu komputerowego używanych podczas obrazowania [32].

Przedstawiona na wykresie 1 krzywa teoretyczna zależności CT [HU] i gęstości elektronowej ED dla tkanek o różnej gęstości jest wykorzystywana do obliczenia dawki w systemach planowania Monaco w Opolskim Centrum Onkologii. Dla systemu planowania RayStation, wykorzystującego gęstość masową zamiast elektronowej, krzywa ta przyjmuje wartości przedstawione na wykresie 2. W związku z tym, iż głównym sposobem tłumienia fotonów w tkankach przy energiach kilowoltowych, jakie wykorzystywane są przy badaniu tomografii komputerowej, jest efekt fotoelektryczny to liczba CT [HU] będzie rosła zarówno z gęstością elektronową jak i liczbą atomową materiału, nie oczekuje się zatem zależności CT-ED czy CT-gęstości masowej jako zależności liniowej [79]. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym nieliniowej zależności liczby CT [HU] od gęstości danego materiału jest fakt, iż w tym zakresie energii promieniowanie ulega utwardzeniu, zwłaszcza w pobliżu materiału o gęstości zbliżonej do gęstości kości [80]. Ponadto uważa się również, że problem z kalibracją danych TK bezpośrednio za pomocą substytutów tkanek ma swoje źródło w składzie chemicznym substytutów. Nie jest możliwe bowiem wyprodukowanie substytutów tkanek o dokładnie takim samym składzie i gęstości jak prawdziwe tkanki. Niewielkie zmiany

np. w zawartości wodoru mogą powodować znaczne różnice w mocy zatrzymywania protonów [81]. Zatem zdecydowałam się przedstawić dopasowanie liniowe oraz kwadratowe i wybrać do dalszych analiz dokładniejsze z nich. Na obu wykresach (1 i 2) przedstawiłam dopasowanie liniowe (po lewej) dla przedstawionej zależności oraz dopasowanie kwadratowe (po prawej). Dla zależności CT-ED (Wykres 1) wartość średniego błędu absolutnego jest zdecydowanie mniejszy dla dopasowania kwadratowego (MAE = 63,04) niż liniowego (MAE = 203,89). Ponadto Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) jest kryterium wyboru modelu dopasowania spośród skończonego zbioru modeli; na ogół preferowane są modele o niższym BIC; opiera się ono częściowo na funkcji prawdopodobieństwa. Wykorzystując kryterium dopasowania modelu, dopasowanie kwadratowe charakteryzuje się niższym współczynnikiem (BIC = 172,86) niż liniowe (BIC = 199,67). Ponadto współczynnik prawdopodobieństwa między modelem liniowym i kwadratowym wykazał znacząco lepsze dopasowanie dla modelu kwadratowego ( $F=70,18$ ,  $p<0,001$ ). Taką samą analizę wykonałam dla zależności CT-gęstości masowej (Wykres 2) i również w tym przypadku wykazałam zdecydowanie lepsze dopasowanie kwadratowe (MAE = 85,24, BIC = 178,47,  $F = 16,54$ ,  $p = 0,001$ ) niż liniowe (MAE = 138,42, BIC = 188,69). Zatem, w wyniku przeprowadzonych analiz statystycznych dopasowania modeli, w dalszym ciągu pracy, wykorzystałam dopasowania modelu kwadratowego dla zależności liczby CT [HU] i gęstości materiałów (elektronowej i masowej).

Następnym etapem przeprowadzonych przeze mnie badań, było wyznaczenie gęstości elektronowych i masowych dla trzech nieznanymi materiałami w tym: kopolimeru octanu winylu (EVA) oraz firmamentu PLA użytego do konstrukcji fantomu własnego, a także dodatkowo silikonu. W tym celu wykorzystałam fantom Gammex z szesnastoma insertami o różnych gęstościach – trzynaście insertów dostarczonych przez producenta wraz z gęstościami masowymi i elektronowymi oraz trzy inserty własnych próbek. Odczytane ze stacji opisowej tomografu komputerowego dane o średniej liczbie CT [HU] zawarłam w tabeli 3. Następnie chcąc wyznaczyć nieznanne wartości gęstości elektronowej i masowej materiałów własnych, do danych tworzących zależności CT-ED (Wykres 3) oraz CT-gęstości masowych (Wykres 4) dopasowałam funkcję kwadratową wyznaczając tym samym równanie, z którego obliczyłam brakujące wartości gęstości masowych oraz elektronowych (ED) silikonu, kopolimeru octanu winylu EVA oraz filamentu PLA.

Następnym etapem pracy było sprawdzenie zbieżności krzywych CT-ED dla obrazu Gammex z odczytanych średnich wartości CT [HU] w systemach planowania leczenia RayStation oraz Monaco. Krzywe te wykazują praktycznie identyczny kształt i zbieżność (Wykres 5) co skutkuje wnioskiem, iż oba systemy planowania leczenia kalkulują dawkę w sposób prawidłowy na podstawie zaimplementowanej krzywej teoretycznej CT-ED oraz CT-gęstości masowej w przypadku systemu RayStation.

Fantom Gammex użyłam również do sprawdzenia użyteczności i działania automatycznego algorytmu wyznaczania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu tomografii wiązki stożkowej CBCT w systemie planowania leczenia RayStation. W tym celu plik DICOM obrazu CBCT fantomu Gammex oraz fantomu własnego wysłałam do RayStation TPS i wygenerowałam automatyczną krzywą CBCT [HU] – gęstości masowych. Spośród automatycznie wygenerowanych zakresów wartości do analizy wybrałam te, które z punktu widzenia różnych gęstości tkanek miały zbliżone wartości gęstości masowej oraz liczby CT [HU] w porównaniu z wartościami pozyskanymi z obrazu tomografu komputerowego (Tabela 7). Zestawienie obu krzywych kalibracyjnych dla obrazu CBCT fantomu Gammex oraz fantomu własnego (Wykres. 6) ukazuje podobny ich kształt z niewielkimi odchyleniami co świadczy o pewnej prawidłowości w działaniu automatycznego procesu tworzenia krzywej kalibracyjnej w systemie RayStation dla obrazu CBCT. Zbliżone położenie porównywanych krzywych przedstawiłam również na wykresach 7 i 8 gdzie porównałam krzywe teoretyczne z: doświadczalną dla tomografu komputerowego (Wykres 7) oraz obu systemów planowania leczenia: RayStation oraz Monaco (Wykres 8). Zestawiając jednak krzywe zależności CT/CBCT [HU] i gęstości masowych dla obrazu CBCT fantomu własnego i fantomu Gammex oraz obrazu tomografii komputerowej fantomu Gammex, widoczna jest spora rozbieżność pomiędzy krzywymi dla obrazów CBCT a TK (Wykres 9) co może świadczyć o pewnej niepewności w wyznaczaniu wartości automatycznej kalibracji CBCT [HU] – gęstości masowej niezbędnych do prawidłowego obliczenia dawki w planie.

## 2. Ocena możliwości wykorzystania badania obrazowego CBCT w ocenie zmian anatomicznych

Dynamiczne techniki radioterapii, takie jak radioterapia z modulacją intensywności IMRT lub radioterapia z modulacją objętościową VMAT, stosowane w leczeniu nowotworów, pozwalają na dostarczenie dawki do obszaru tarczowego z większym gradientem dawki wokół celu niż w przypadku klasycznej radioterapii trójwymiarowej. Właściwe wykorzystanie dynamicznych technik radioterapii wymaga zatem spójnej i dokładnej lokalizacji guza przed rozpoczęciem leczenia za pomocą radioterapii sterowanej IGRT. Jednym z głównych źródeł informacji o zmianach anatomicznych podczas IGRT jest kilowoltowa tomografia komputerowa wiązki stożkowej (CBCT). Kontrola ułożenia na podstawie obrazów CBCT, realizowana przed każdą frakcją lub zgodnie z protokołami instytucjonalnymi (np. dla każdej frakcji w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie kontrola jeden lub dwa razy w tygodniu), umożliwia obserwację zmian anatomicznych zachodzących w obrębie objętości napromienianej i podjęcie działań naprawczych jak i zaradczych mających na celu kompensację zaobserwowanych zmian anatomicznych (różnic między anatomią z planu przygotowanego przed leczeniem a rzeczywistą anatomią uwidoczną podczas leczenia).

Procedury kontroli ułożenia i obrazowania pacjenta IGRT realizowane na konwencjonalnych akceleratorach pozwalają na obserwację zmian anatomicznych frakcja po frakcji (zmiany międzyfrakcyjne). Umożliwiają również automatyczne kontrolowanie i reagowanie na zmiany zachodzące w trakcie leczenia (zmiany wewnątrzfrakcyjne). Jest to realizowane na przykład poprzez system śledzenia obszaru tarczowego zaimplementowany na akceleratorach niekonwencjonalnych, takich jak CyberKnife [82].

## 3. Ocena korzyści płynących z adaptacji planu leczenia i jej wpływ na obniżenie dawki w organach krytycznych.

Radioterapia regionu miednicy wiąże się z nieuniknioną toksyczną dawką dla narządów krytycznych w szczególności wysoce wrażliwych tj. jelita, pęcherz moczowy czy odbytnica. Aktualnie wykorzystywane wysoce zaawansowane techniki radioterapii poprzez stromy gradient dawki pozwalają na zmniejszenie dawki w organach krytycznych. Jednakże korzyści te są poniekąd niwelowane poprzez zastosowanie dość dużych marginesów niezbędnych do skompensowania dużych zmian kształtu międzyfrakcyjnych spowodowanych zmianą wypełnienia odbytnicy i pęcherza moczowego. Protokoły picia

jednakowej ilości wody mające na celu stabilizację objętości pęcherza moczowego odniosły jedynie ograniczone powodzenie. Podobnie w przypadku układu pokarmowego, który jest zarówno złożony jak i rozregulowany przez nowotwór, nie ma również narzędzi do stabilizacji objętości odbytnicy, chociaż dieta i środki przeczyszczające wydają się być pomocne. Aby poradzić sobie z międzyfrakcyjnymi anatomicznymi zmianami kształtu u pacjentów z rakiem szyjki macicy oraz pęcherza moczowego niektóre ośrodki wprowadziły adaptacyjne strategie z wyborem planu leczenia. Polegają one na tworzeniu trzech planów dostosowanych dla możliwych kształtów organów krytycznych. Poprzez wykonanie dwóch tomografii komputerowych pełnego oraz pustego pęcherza moczowego, tworzona jest interpolowana struktura pośrednio wypełnionego pęcherza. Dla każdego z tych tomografii komputerowych tworzony jest plan leczenia, zawierający mniejsze marginesy niż w przypadku planowania bez adaptacji, a jego wybór dopasowany jest na podstawie codziennych badań CBCT.

Wspomniana strategia procedury radioterapii adaptacyjnej nie była dotychczas wykorzystywana w warunkach klinicznych dla radioterapii regionu miednicy w Opolskim Centrum Onkologii w Opolu. Jednak w praktyce klinicznej obserwuje się, iż położenie oraz kształt pęcherza moczowego i odbytnicy zmieniają się w trakcie leczenia radioterapią. Zastosowanie obrazowania CBCT istotnie poprawia dokładność radioterapii w zakresie oceny anatomii pacjenta, lokalizacji obszaru tarczowego a tym samym precyzyjne dostarczenia odpowiedniej dawki terapeutycznej. Wykorzystanie badania CBCT do kontroli i korekcyjnego ułożenia pacjenta jest w pełni realizowane, dodatkowo, jeśli akcelerator medyczny wyposażony jest w stół terapeutyczny Hexapod, możliwa jest realizacja korekcji ułożenia w sześciu płaszczyznach. Jednak nieprawidłowe przygotowanie pacjenta tj. niedokładność wypełnienia pęcherza nie jest możliwa do mechanicznego skorygowania, w szczególności obecność powietrza w odbytnicy powodującego jej rozszerzenie i przemieszczenie w kierunku obszaru tarczowego. W niniejszej pracy wykorzystałam badanie CBCT jako bazę wyjściową do ponownego przeliczenia (rekalkulacji) pierwotnie zaplanowanej dawki z tomografii komputerowej planu bazowego oraz poddałam ocenie powodujące to zmiany dawek w organach krytycznych w odniesieniu do dawek, które otrzymałyby te organy przy zastosowaniu pierwotnego planu leczenia (bez adaptacji do nowych objętości organów krytycznych). Dla każdego przypadku klinicznego (zmiennej anatomii) stworzyłam nowy plan leczenia na obrazie CBCT zakładający te same parametry planowania leczenia co plan bazowy.

Tabela 9 przedstawia różnice w dawce średniej dla organów krytycznych w replanowanych planach leczenia względem planu podstawowego. Dla schematu leczenia dawką całkowitą równą 46Gy (23x200cGy) wprowadzenie do optymalizacji planu zmodyfikowanej objętości organu krytycznego spowodowało zmniejszenie dawki średniej dla wszystkich wariantów zmian objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy. Wartości te zmniejszyły się od -5,63% do -0,72% dla pęcherza moczowego oraz -5,54% do 0% dla zmian objętości odbytnicy. Dodatkowo zaobserwowałam zmniejszenie dawki średniej dla głowy kości udowej lewej dla każdego adaptowanego planu leczenia (aż do -20,22% dla planu 23x200v5). Zmniejszenie dawki średniej wystąpiło również dla głowy kości udowej prawej jednak tylko w przypadku optymalizacji skupiającej się na zmianie objętości pęcherza moczowego, bez zmian w objętości odbytnicy (plany 23x200v1 oraz 23x200v2). Podczas dalszej modyfikacji możliwych zmian w objętości zarazem i pęcherza moczowego jak i odbytnicy wartości te zwiększyły się od 0,31% do maksymalnie 10,16% dla planu 23x200v5. Zaobserwowałam również niewielkie zmiany w średniej dawce w jelitach, wzrost wystąpił tylko w przypadku planu 23x200v1 o wartość 3,5% natomiast pozostałe warianty zmian w anatomii spowodowały zmniejszenie dawki średniej od maksymalnie 5,56% do 1,02%. Należy wspomnieć, iż całkowita dawka leczenia równa 46Gy jest relatywnie bezpieczną dawką z punktu widzenia punktowych dopuszczalnych maksymalnych dawek dostarczonych do jelit, które przy dawce frakcyjnej 200cGy nie powinny przekraczać wartości 52Gy. Stąd też pewien margines bezpieczeństwa i większe możliwości optymalizacji systemu planowania leczenia do obniżenia dawki średniej w jelitach, przy gwarantowanym spełnieniu kryterium nieprzekraczalności dawki 52Gy.

Zupełnie inne wyniki otrzymałam dla schematu leczenia dawką całkowitą równą 50,4Gy. Rozpatrywane warianty zmian objętości organów krytycznych takich jak pęcherz moczowy oraz odbytnica i użycie ich w optymalizacji planu wpłynęło znacząco na wzrost dawek średnich w pozostałych organach, przy jednoczesnym utrzymaniu wartości maksymalnych w zakresie dopuszczalnych dawek. Dla dawki całkowitej równej 50,4Gy, która jest wyższa niż graniczna objętościowa dawka dla odbytnicy tj. 50% objętości organu, by uniknąć odczynów popromiennych, za kryterium graniczne przyjmuje się dawkę nieprzekraczającą 50Gy; dawki średnie dla odbytnicy wzrosły w zakresie od 2,71% do 7,23%. Efekt ten związany jest z faktem, iż algorytm optymalizacji w czasie kalkulacji dawki, by spełnić kryterium maksymalnej dawki w zadanej objętości, musiał „łagodzić” swoje działanie w zakresie utrzymania dawki średniej na tym samym poziomie co

wyjściowo. W przypadku pęcherza moczowego dla czterech adaptowanych planów leczenia uzyskałam niższe wartości średniej dawki pomiędzy 0,76% a maksymalnie 2,62%, a dla rozpatrywanego wariantu 28x180v3, czyli niezmiennie wypełnionego pęcherza na 100% natomiast zmienionej objętości odbytnicy na 100% otrzymałam wzrost dawki średniej w pęcherzu o 10,86%. Wynik ten jest prawdopodobnie spowodowany „silniejszą” optymalizacją algorytmu obliczeniowego nad wypełnioną odbytnicą na 100%, bowiem każdorazowe uruchomienie algorytmu obliczeniowego powoduje uzyskanie zupełnie innych wartości kalkulacji, jednym słowem niemożliwe jest uzyskanie dwóch identycznych planów leczenia posiadając nawet identyczne warunki wyjściowe. W rozpatrywanym wariantcie planu 28x180v3 algorytm obliczeniowy wpłynął na strukturę lewej głowy kości udowej, której dawka średnia dla tego przypadku nie uległa zmianie – 0%; skutkowało to jednak wzrostem dawek średnich dla pozostałych struktur. Podsumowując proces adaptacji leczenia w schemacie 28x280cGy, należy zwrócić uwagę na fakt, iż pozostałe struktury anatomiczne również otrzymały wyższą dawką średnią sięgającą aż 16,99% dla lewej głowy kości udowej dla planu 28x180v4, 14,44% dla prawej głowy kości udowej dla planu 28x180v1 oraz 19,84% dla jelit w planie 28x180v1 w stosunku do planu bazowego. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż pomimo wzrostu dawek średnich w organach krytycznych uwzględnianych podczas optymalizacji adaptowanych planów, nie przekroczyłam dawek maksymalnych i objętościowych przyjętych jako kryterium akceptacji planu w Opolskim Centrum Onkologii, a obszar tarczowy został pokryty dawką terapeutyczną zgodnie z raportem ICRU 83.

W celu lepszego zobrazowania wpływu adaptacji i optymalizacji planu, przeprowadzonej dla zmienionej i aktualnej struktury anatomicznej, na zmniejszenie dawki jaką otrzyma organ w odniesieniu do dawki, którą przewidywano dostarczyć zgodnie z planem bazowym porównałam objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy pokryte izodozą o wartości 100%, 95%, 90% oraz 80% (Tabela 10 i 11).

Rozpatrując schemat terapeutyczny 23x200cGy największe różnice zauważyłam dla objętości pęcherza moczowego pokrytego dawką równą dawce zadanej dla wszystkich rozpatrywanych wariantów – adaptacja planu pozwoliła na zmniejszenie dostarczenia dawki zadanej tj. 46Gy do aż 93,79% objętości (dla planu 23x200v2). Wynik ten uzyskałam dla kombinacji struktur anatomicznych z wypełnionym pęcherzem na 0% oraz odbytnicą na 0%. W związku z tym, iż niewypełniony pęcherz moczowy praktycznie w całej swej objętości zawarty był w obszarze tarczowym, nie zauważyłam znacznych



różnic w zmniejszeniu dawek w objętości dla izodoz 95%, 90%, 80% odpowiednio -0,92%, -0,08% i 0%. Widoczne istotne różnice w niższych dawkach zauważyłam dla wariantów planów ze zmianą wypełnienia pęcherza do 50% tj. 23x200v1 oraz 23x200v4. W związku z tym nasuwa się wniosek, iż zmiana wypełnienia pęcherza ma większe znaczenie z punktu widzenia dostarczenia prawidłowej dawki niż zmiana wypełnienia odbytnicy. Jednocześnie adaptacja planu dla przypadku skrajnie nieprzygotowanego pacjenta (wariant 23x200v5) u którego zasymulowano zmianę objętości pęcherza moczowego i odbytnicy o 100% pokazała, że warto wykonać adaptację nawet jeśli spowoduje ona jedynie zmianę w obrębie wysokiej dawki, to nadal wyniki ukazują zmniejszenie aż o 47,84% objętości pęcherza moczowego pokrytego dawką przepisaną (100%) oraz o 12,20% objętości odbytnicy.

Nieco inaczej przedstawiają się wyniki dla schematu terapeutycznego 28x180 do dawki całkowitej równej 50,4Gy. Jak widać w tabeli 11, adaptacja planu w tym schemacie leczenia doprowadziła każdorazowo do zwiększenia objętości odbytnicy pokrytej izodozami odpowiednio 100%, 95%, 90% oraz 80% dawki zadanej. Jednocześnie największe pozytywne zmiany zauważyłam dla izodozy równej 100% dawki zadanej dla pęcherza moczowego w dwóch przypadkach, gdy zmiana objętości w/w struktury skrajnie się zmniejszyła tj. do 0% wypełnienia: dla planu 28x180v2 oraz 28x180v5 odpowiednio -93,84% oraz -95,55%. Podczas adaptacji leczenia dla tego schematu terapeutycznego zauważyłam nieco dłuższy czas optymalizacji, związany z koniecznością kontroli optymalizacji planu w taki sposób by wartość graniczna na jelit nie przekraczała 52Gy. Po raz kolejny w widoczny sposób można zauważyć, że im wyższa dawka zadana tym więcej struktur anatomicznych ma wpływ i w pewnym sensie komplikuje proces optymalizacji.

W związku z tym, iż przygotowany przeze mnie fantom nie zawierał fizycznych struktur anatomicznych umieszczonych w jego wnętrzu, a struktura kopolimeru EVA po zastygnięciu nie jest materiałem plastycznym to niemożliwe było zasymulowanie realnych geometrycznych zmian anatomii. Pacjentom natomiast zaleca się każdorazowe opróżnienie odbytnicy przed radioterapią. Kurczenie się i rozszerzanie pęcherza moczowego to również dwa kluczowe czynniki wpływające na odchylenie zaplanowanej dawki. Czynniki psychologiczne jak stres również nie jest okolicznością sprzyjającą w tej kwestii. Przeprowadzone przeze mnie badania pokazały, że zmiana objętości pęcherza moczowego spowodowała również zmianę dawki jaką otrzyma pewna objętość tego narządu.

Chcąc przyjrzeć się czy proces adaptacji planu wpłynął również na zmiany w zgodności i jednorodności pokrycia obszaru tarczowego minimalną dawką terapeutyczną wykonałam

analizę wskaźników homogeniczności (HI) oraz zgodności (CI). Przedstawione na wykresie 10 „pudełka”, określające wartości tych wskaźników z adaptowanych planów, praktycznie zawierają się w zakresie linii przerywanych, które to przedstawiają wartości uzyskane dla planów referencyjnych. Dla schematu leczenia 28x180cGy przeprowadzona analiza statystyczna przy użyciu testu Wilcozona przedstawia wyniki bardzo zbliżone do poziomu istotności. Podsumowując radioterapia adaptacyjna bazująca na obrazie CBCT i ponownie przekalkulowanej dawce utrzymała minimalne, terapeutyczne pokrycie obszaru tarczowego.

#### 4. Ocena możliwości kontroli dozymetrycznej zaadoptowanego planu leczenia przed jego klinicznym wdrożeniem.

System planowania leczenia (TPS) jest wykorzystywany do tworzenia kształtu wiązki i rozkładu dawki w celu maksymalizacji kontroli guza i minimalizacji powikłań ze strony tkanek prawidłowych. Dlatego też dokładność i jakość klinicznego wdrożenia oraz każdorazowego wykorzystania TPS musi być określona poprzez ustalenia, które zostało zatwierdzone przez międzynarodową Agencję Atomistyki w swoim raporcie (International Atomic Energy Agency Technical Report Series No. 430 (IAEA TRS-430)) i Amerykańskie Stowarzyszenie Fizyków w Medycynie (AAPM TG-53 oraz AAPM MPPG-5.a). Weryfikacja działania algorytmu TPS jest częścią procesu jego implementacji, ponieważ wysoka dokładność i precyzja w radioterapii może być osiągnięta, jeśli algorytmy TPS będą w stanie wykonywać dokładne i prawidłowe obliczenia. Wydajność algorytmu TPS można ocenić ilościowo za pomocą współczynników gamma. Analiza indeksu gamma jest powszechnie stosowaną techniką oceny obliczeń rozkładu dawki. W analizie tej porównuje się dawkę zmierzoną z dawką obliczoną przy użyciu oprogramowania do weryfikacji planowania leczenia (plan QA).

Procedura zapewnienia jakości w radioterapii wymaga nie tylko pomiaru zgodności dawki w punkcie, ale również kontroli ułożenia pacjenta w codziennych praktykach klinicznych. W technikach konwencjonalnych weryfikacja dozymetryczna opiera się na sprawdzonych metodach, wykonywanych głównie podczas sesji terapeutycznych. Do tego celu rutynowo stosuje się komory jonowe, detektory diodowe lub termoluminescencyjne. Równocześnie do wizualizacji i kontroli ułożenia pacjenta wykorzystuje się elektroniczne urządzenie do obrazowania portalu (EPID), w które wyposażony jest akcelerator. Inne podejście jest wymagane w przypadku leczenia z wykorzystaniem zaawansowanych dynamicznych technik radioterapii np. VMAT. W większości przypadków weryfikacja

planu jest przeprowadzana na fantomie przed napromienianiem pacjenta. Złożoność planów VMAT i niejednorodny rozkład dawki spowodowały konieczność znalezienia nowej, skutecznej i wiarygodnej formy weryfikacji planów leczenia. W tym celu rozszerzono zastosowanie EPID, a dodatkowe wprowadzenie nowych detektorów z krzemu amorficznego i dozymetrii tranzytowej pozwoliło na opracowanie nowych metod weryfikacji. Dzięki współpracy obu narzędzi możliwe jest przewidywanie macierzy dawek i pomiar ich wielkości dostarczonych podczas napromieniania. Dostępne oprogramowanie programów EPIbeam oraz OmniPro I'mRT umożliwia wszechstronną analizę uzyskanych danych. Dzięki temu dawka przewidywana w TPS, reprezentowana przez obliczoną mapę fluencji może być ilościowo porównana z odpowiednią rzeczywistą i zmierzoną mapą fluencji. Ocenę dawki można przeprowadzić poprzez porównanie macierzy dawek z wyznaczeniem izodozy, pomiarem dawki punktowej i profilu lub obliczeniem indeksu gamma. Można również określić indywidualne kryteria oceny planu w zależności od przypadku klinicznego [83].

W tej części pracy przeprowadziłam weryfikację 2D fluencji dawki przygotowanych planów radioterapii dla własnego fantomu symulując kliniczne praktyki dozymetryczne przed wdrożeniem leczenia do jego klinicznego użycia wykorzystując dwie metody pomiarowe. Pierwszą metodę weryfikacji, klinicznie stosowanej w Opolskim Centrum Onkologii, przeprowadziłam przy użyciu jednorodnego fantomu miniPhantom oraz matrycy detektorów zawierającej komory jonizacyjne – MatriXX. Druga metoda - EPIbeam, nowo zaimplementowana, nie wymagająca użycia fizycznego fantomu, bazuje na stworzonym na podstawie wielu pomiarów pól o różnym kształcie modelu akceleratora, odtwarza fluencje dawki na głębokości 5cm w „wirtualnym” fantomie wodnym przy pomocy bezpośredniego pomiaru na panelu EPID (panel MV) [69]. Obie metody wykorzystują współczynnik gamma do oceny zgodności dawki w punkcie w zakresie odległości definiowalnym przez użytkownika.

Porównanie wyników zastosowanych metod weryfikacji wykazało, iż obie metody kontroli dawki przed rozpoczęciem leczenia wykazują wysoką zgodność i precyzję - minimum 95% punktów spełniające kryterium 3% różnicy dawki w odległości 3 mm. Dokonałam sprawdzenia skuteczności w/w metod pomiarowych dla węższego kryterium zgodności tj. 2% różnicy dawki w odległości 2mm. Jak można zauważyć w tabeli 12, uzyskane wyniki przy użyciu detektora MatriXX nie spełniły warunku akceptacji dla węższego kryterium (minimum 95% zgodności punktów dla kryterium 2%/2mm) dla

pięciu planów leczenia, podczas gdy wykorzystując pomiar na panelu EPID jedynie jeden plan uzyskał wartość poniżej 95% tj. 88,35%. Dodatkowo nie zauważyłam by dokładność obliczeń dawki na podstawie badania CBCT wykazywała jakiegokolwiek różnice porównując je z wynikami pochodzącymi z planów przygotowanych na tomografii komputerowej. Wyniki zawarte w tabeli 12 jasno wskazują, iż pomiary wykonane przy użyciu EPIbeam charakteryzowały się wyższą zgodnością. Jest to najprawdopodobniej spowodowane geometrią układu pomiarowego. Weryfikacja planu leczenia w technice dynamicznej VMAT przy użyciu matrycy miniMatriXX, wiąże się z ruchami obrotowymi gantry względem fantomu oraz nieruchomo ustawionego w nim detektora. Wiąże się z tym pewna niedoskonałość tej metody, mianowicie dla skrajnych kątów pomiaru, detektor ten może wykazuje gorszą zdolność do akwizycji dawki promieniowania. Zwracając uwagę na fakt, że weryfikowane plany dotyczyły regionu miednicy, gdzie plan terapeutyczny składał się z dwóch pojedynczych łuków o długości 360 stopni, istotnym wydaje się utrzymanie płaszczyzny pomiarowej prostopadłej do padającej wiązki (EPIbeam) podczas całej weryfikacji, nie jak w przypadku miniMatriXX, gdzie detektor pozostaje nieruchomy przy jednoczesnym obrocie gantry.

Niekwestionowanym faktem jest czasochłonność obu metod, bowiem pomiary muszą zostać wykonane przed rozpoczęciem przez pacjenta leczenia. Dodatkowo detektor MatriXX wymaga wykorzystania i ustawienia fantomu w pozycji izocentrycznej na stole terapeutycznym, wstępnego przepromienienia komór jonizacyjnych przed bezpośrednim użyciem oraz każdorazowego wyznaczenia współczynnika korekcji dla odpowiedniej energii, która będzie następnie użyta w weryfikowanym planie leczenia. Biorąc pod uwagę przygotowanie sprzętu do pomiaru, weryfikacja przy użyciu panelu EPID i programu EPIbeam nie wymaga tylu dodatkowych czynności. Zdecydowanie prostszym sposobem weryfikacji dawki wydaje się pomiar z wykorzystaniem panelu EPID (EPIbeam), który wymaga jedynie wysunięcia stołu terapeutycznego z pola promieniowania, otwarcia i wysunięcia panelu EPID (często pozostającego w pozycji wysuniętej po całodniowej pracy techników). W związku z budową akceleratora medycznego zawierającego panel EPID sztywno zainstalowany naprzeciw głowicy aparatu, niezaprzeczalną zaletą tej metody jest „podążanie” panelu za obracającą się gantry w trakcie realizacji planu terapeutycznego czy pomiaru weryfikacyjnego. Bez względu na kąt ustawienia gantry podczas pomiaru weryfikacyjnego, wiązka promieniowania pada prostopadle do powierzchni panelu EPID. Metoda ta eliminuje tym samym ewentualne niedoskonałości

pomiaru wynikające z geometrii układu. Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność wykonywania regularnych kalibracji paneli EPID, gdyż każda niedokładność w tym procesie może doprowadzić do niespójności dawki przewidywanej ze zmierzoną [83]. Firma Elekta wykonuje kalibracje panelu EPID rokrocznie podczas jednego z serwisów całego akceleratora medycznego, jednakże biorąc pod uwagę wykorzystanie panelu nie tylko do pozycjonowania pacjenta a także do pomiarów weryfikacyjnych należałoby się zastanowić nad ewentualną koniecznością wykonywania tych kalibracji z większą niż dotychczas częstotliwością. Należy również podkreślić, iż każde działanie kalibracyjne w obrębie centrowania wiązki będzie miało istotny wpływ na prawidłowość kalkulacje wstępnie przygotowanego modelu dozymetrycznego. W przypadku takich działań, konieczne będzie przeprowadzenie powtórnych pomiarów oraz aktualizację modelu dozymetrycznego w oprogramowaniu EPIbeam.

##### 5. Ocena możliwości kontroli dozymetrycznej zaadoptowanego planu leczenia w trakcie napromieniania (in-vivo)

Radioterapia sterowana obrazem (IGRT) wykorzystuje różne metody obrazowania, w tym megawoltowa/kilowoltowa tomografia komputerowa wiązki stożkowej (MV-CBCT/kV-CBCT) do prostej weryfikacji obrazu ustawień lub złożonego śledzenia wewnątrzfrakcyjnego. Weryfikacja ustawienia pacjenta, kontrola dawki przed jak i podczas leczenia stały się głównymi obszarami poszukiwań, co doprowadziło do rozwoju technik i sprzętu do leczenia w celu dokładnego i precyzyjnego dostarczania dawki. Elektroniczne urządzenie do obrazowania, czyli portal EPID został uznany za standardowe narzędzie do weryfikacji ułożenia pacjenta w trybie online. Na ogół dawka promieniowania wynikająca z obrazowania jest ignorowana ze względu na jej marginalną wielkość w porównaniu z dawką terapeutyczną stosowaną w leczeniu pacjentów. Dozymetria in-vivo w radioterapii odgrywa istotną rolę w ocenie dostarczania dawki i wykrywaniu poważnych błędów podczas leczenia. Jest również przydatna do rejestrowania rzeczywistej dawki otrzymanej przez chorych. Złożoność nowoczesnych technik radioterapii, takich jak IMRT i SRS, wymaga oceny dostarczania dawki w celu zapewnienia skuteczności leczenia radioterapeutycznego.

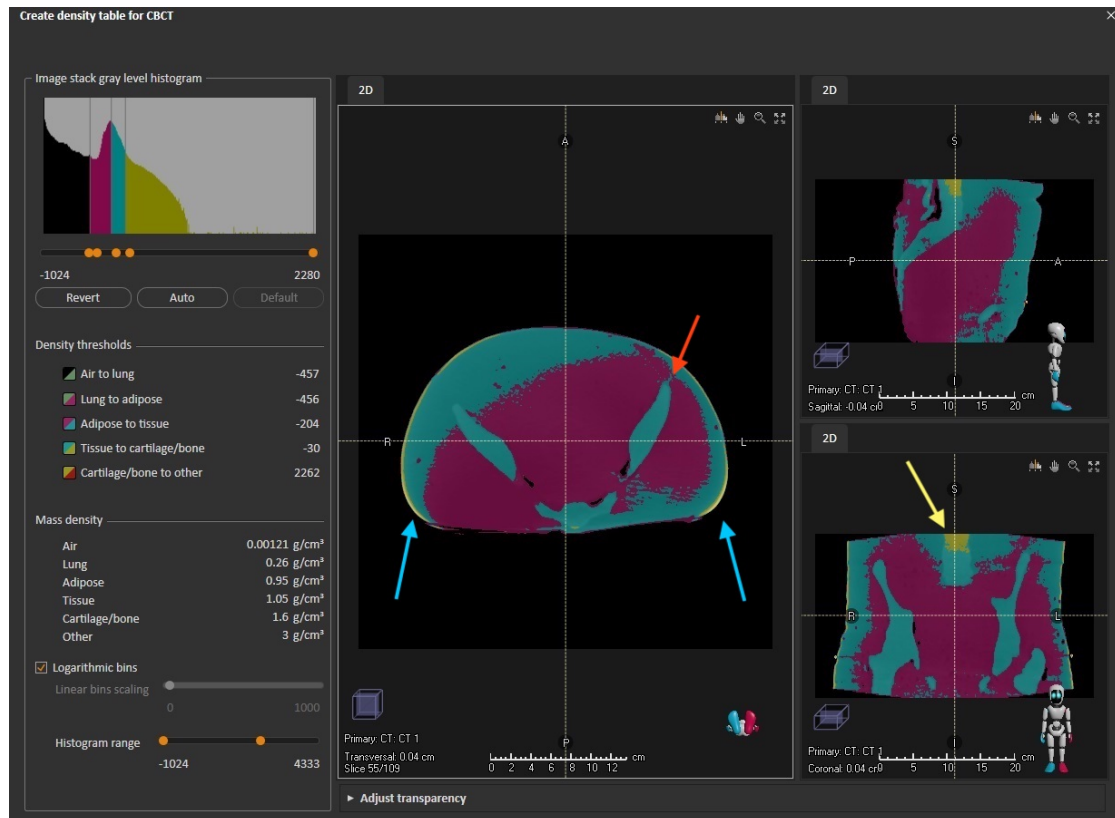
W tej części pracy przeprowadziłam pomiary in-vivo przy użyciu programu EPIgray (DOSIsoft, Francja) dwunastu przygotowanych planów leczenia. Oprogramowanie to generuje losowo wybrane punkty w planie leczenia niezbędne do dalszej analizy porównawczej. Porównywane są wartości dawek w wyznaczonych punktach na podstawie

przesłanego, bezpośrednio z TPS, terapeutycznego planu leczenia ze zmierzonymi wartości dawki podczas seansu radioterapii. Pomiar dawek in-vivo odbywa się poprzez akwizycję obrazów na panelu EPID w trakcie trwającej radioterapii. Następnie program EPIgray scala sygnał pozyskany poprzez panel EPID z odpowiednią informacją kątową ustawienia gantry akceleratora medycznego, rekonstruuje tym samym dawkę w w/w punktach oraz porównując ją z obliczoną wcześniej w systemie planowania leczenia [88]. Domyślne ustawienia programu zakładają porównanie dawek w zakresie do 5% różnicy wartości dla maksymalnie 10mm odległości pomiędzy punktami. Dla prawidłowej rekonstrukcji dawki, w ustawieniach programu należało zdefiniować odpowiednie krzywe CT-ED odpowiadające zdefiniowanej „maszynie” z której pochodzi badanie obrazowe, na którym stworzony został weryfikowany plan leczenia. Zdefiniowałam dwie różne maszyny: Siemens Somatom SE dla planów przekalkulowanych na badaniu tomografii komputerowej pochodzącej z tomografu Siemens Somatom SE - plany REF oraz CBCT dla planów stworzonych na badaniu obrazowym pochodzącym z urządzenia obrazującego XVI zamontowanym przy akceleratorze medycznym. W związku z faktem konieczności wyznaczenia krzywej CT-ED dla materiałów, z których stworzony został fantom oraz faktu, iż krzywa ta generowana jest automatycznie w systemie RayStation, wykonałam trzy różne rodzaje analiz weryfikacji in-vivo zakładające różne wartości wprowadzonej krzywej CT – ED dla obrazu CBCT, przy czym wartości te dla krzywej z obrazu TK pozostały bez zmian. Tabela 13 przedstawia użyte do analiz wartości krzywych kalibracyjnych a Tabela 14 przedstawia uzyskane wyniki.

Wyniki uzyskane podczas weryfikacji in-vivo planów leczenia wykonanych na bazie badania tomografii komputerowej REF (Tabela 14) wykazują akceptowalne i zadowalające wyniki o wartości poniżej 5% różnicy dawki zmierzonej i obliczonej w TPS. W przypadku weryfikacji tych planów (REF), wprowadzona do programu EPIgray krzywa CT-ED posiadała identyczne wartości liczby CT [HU] oraz odpowiadające im wartości gęstości masowych jak krzywa zaimplementowana w systemie planowania leczenia RayStation, na podstawie, której przekalkulowana została dawka w planie. W toku przeprowadzonych badań krzywa ta jest również bardzo zbliżona kształtem i wartościami do krzywej odpowiadającej obrazowi odczytanemu na stacji opisowej tomografu komputerowego (Wykres 8). Jak można zauważyć wyniki planów REF w każdej kolejnej analizie (1, 2 i 3) różnią się nieznacznie co jest spowodowane faktem, iż każda kolejna utworzona weryfikacja in-vivo w programie EPIgray powoduje wygenerowanie innych, losowych

punktów do analizy dawki, stąd też niemożliwe jest otrzymanie dwóch identycznych analiz, nawet na podstawie tych samych danych pochodzących z akwizycji obrazów w trakcie radioterapii.

Wyniki weryfikacji in-vivo przedstawione w tabeli 14 dla planów przygotowanych na badaniu tomografii komputerowej wiązki stożkowej CBCT, dla trzech kolejnych analiz, przedstawiają różnice większe niż dopuszczalne 5% różnicy w dawce zrekonstruowanej oraz obliczonej. Dodatkowo najgorsze wyniki uzyskane w toku analizy drugiej potwierdziły zakładane błędne użycie tej samej krzywej CT-ED dla badania CBCT jak dla badania TK. Oczywistym jest fakt, że każde badanie obrazowe, na bazie którego będzie tworzony jest plan leczenia musi mieć wyznaczoną własną krzywą CT-ED (lub CT-gęstości masowej w zależności od używanego systemu planowania leczenia). Wyniki dla analizy pierwszej przedstawiają jedynie nieco lepsze wyniki w porównaniu z analizą drugą, jednak wyniki nadal ukazują dwucyfrową różnicę w dawce, co może wskazywać na niedoskonałość automatycznego procesu tworzenia krzywej CT-gęstości masowych w systemie planowania RayStation. Wyniki uzyskane w toku analizy trzeciej, prezentują się zdecydowanie lepiej w porównaniu do poprzednich dwóch rozważań, w niektórych przypadkach różnica jest już jednocyfrowa, pozostająca jednak nadal powyżej maksymalnej dopuszczalnej różnicy o wartości 5%. Jednoznacznie widać, iż wartości użyte podczas analizy trzeciej dla krzywej CT-ED dla maszyny CBCT w programie EPIgray, były najbardziej zbliżone prawidłowych. Pozyskane zakresy minimalnych i maksymalnych wartości liczby CT/CBCT [HU] bezpośrednio z badania CBCT odczytanych z TPS RayStation oraz przypisanie im wartości gęstości elektronowych prędkiej ustalonych w toku badań wydaje się być bardziej prawidłowe. Warto zaznaczyć, iż ewentualne różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi a oczekiwanymi (powyżej 5%) mogą być związane ze znaczną niedoskonałością automatycznego procesu tworzenia krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT w RayStation lub samą jakością badania CBCT. Jednakże może to być spowodowane również budową fantomu, który zawierał kość i skórę wydrukowaną w technice druku 3D z tego samego materiału – PLA, co mogło mieć realny wpływ na automatyczne dopasowanie w/w krzywej. Poniższy rysunek 35 przedstawia automatycznie wygenerowane wartości CT/CBCT [HU] oraz obraz przedstawiający pokrycie odpowiednim kolorem odpowiadające im struktury w „ciele” fantomu:

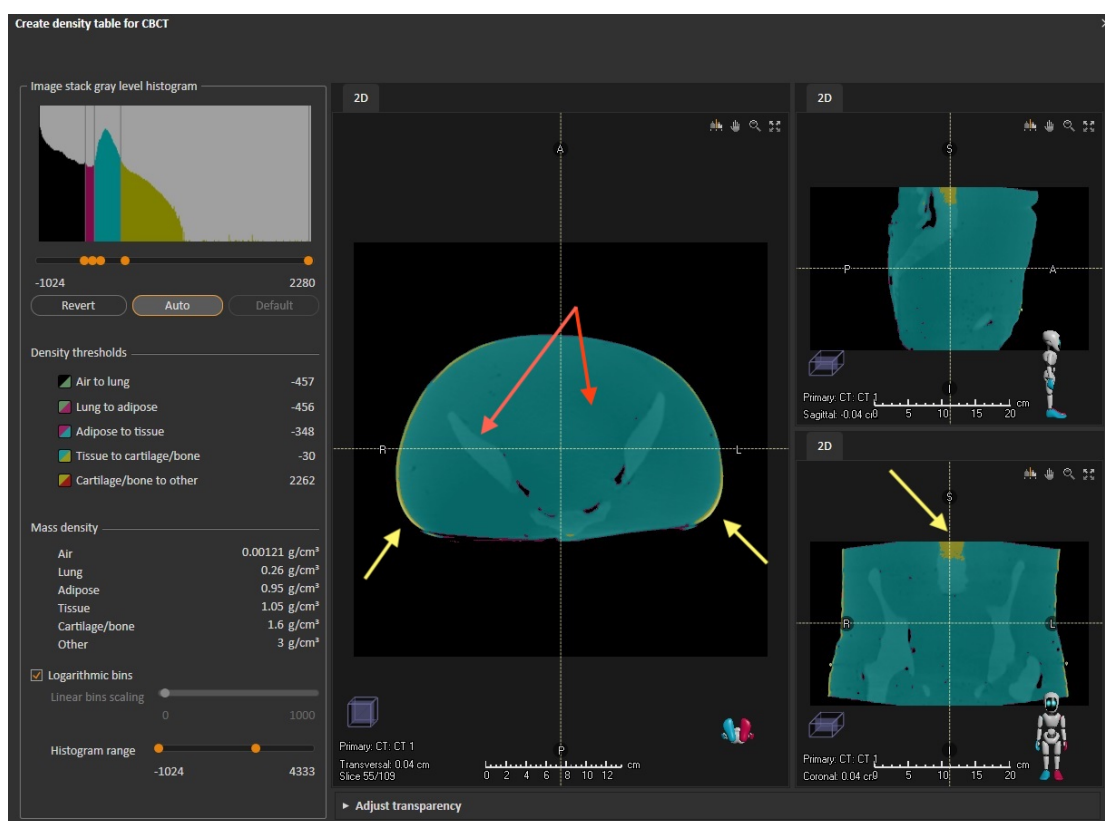


Rysunek 35. Widok automatycznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT w RayStation TPS [Materiał własny]

Przedstawione na rysunku 35 żółta i niebieskie strzałki wskazują, iż algorytm tworzenia automatycznej krzywej CT-gęstości masowej wykrył obecność materiału odpowiednio gęstego dla zakresu liczby CT/CBCT [HU] odpowiadającej kości (kolor żółty w „ciele” fantomu) z którego stworzony został kościec oraz „skóra” fantomu. Jednakże bazując na wiedzy, iż materiał ten był identycznym materiałem co kościec zatopiony w fantomie oczekiwałam, iż zostanie on również w ten sam sposób zdefiniowany jako kość. Jednakże czerwona strzałka wskazuje, iż algorytm błędnie założył, że większa część kośćca zatopionego w strukturze fantomu jest tkanką miękką (kolor zielony w fantomie), natomiast co ciekawe, algorytmowi udało się prawidłowo rozróżnić kościec na wysokości kręgosłupa (kolor żółty na fantomie wskazany poprzez żółtą strzałkę). Jednocześnie można zauważyć dużą niedoskonałość w oznaczeniu całego wnętrza fantomu wypełnionego kopolimerem EVA imitującego tkanki miękkie jako częściowo tkanka miękka a częściowo tkanka tłuszczowa. Nie byłoby w tym dużego błędu ze względu na fakt, że obie w/w tkanki nie różnią się znacząco gęstością jednak w aktualnym fantomie, jednak błędne wykrycie kośćca również jako tkanki miękkiej ma wpływ na ogólne niepoprawne wyznaczenie wartości dla krzywej CT-gęstości masowej.



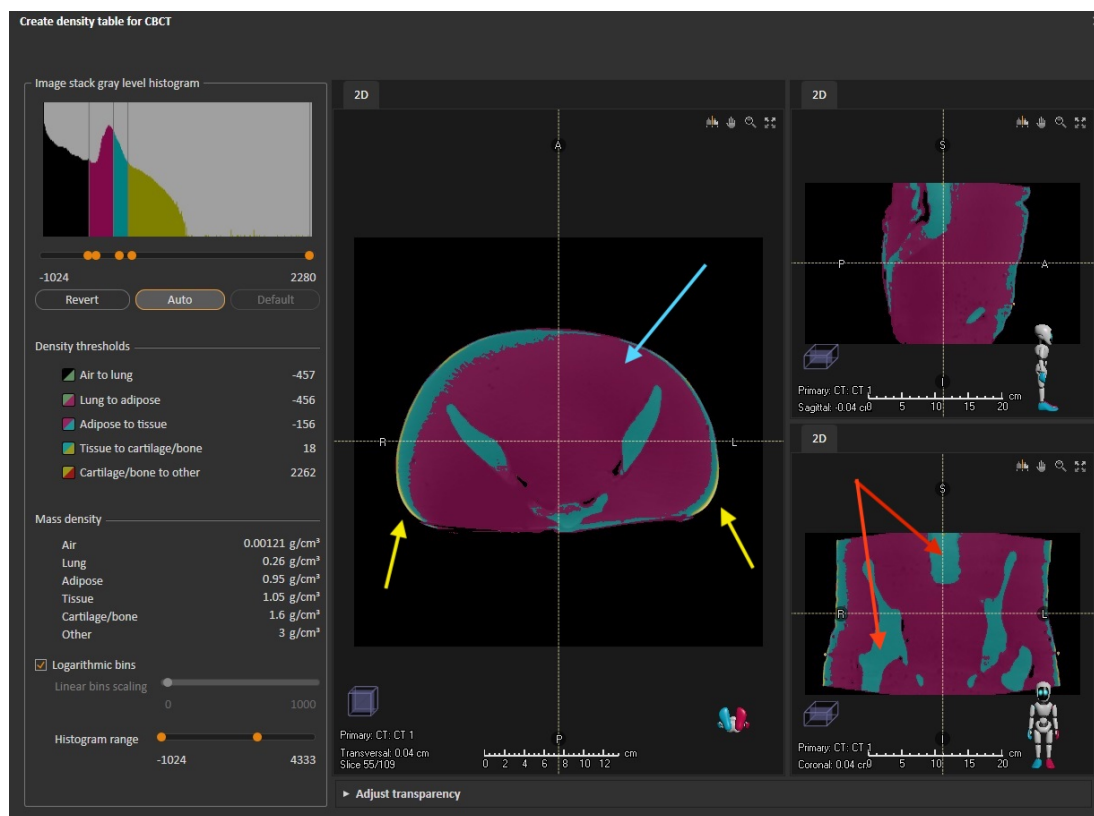
Podjęłam próbę ręcznej modyfikacji automatycznego procesu wyznaczenia krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT, rysunek 36 przedstawia pierwszą próbę zdefiniowania całego wnętrza fantomu wypełnionego kopolimerem EVA jako tkankę miękką, jednak nie udało się wyizolować kośćca miednicy jako materiału kostnego. Strzałki żółte wskazują prawidłowo wykryty materiał kostny na zewnątrz fantomu oraz w rejonie kręgosłupa jednak strzałki czerwone wskazują na błędne zdefiniowanie zdecydowanej większości kośćca oraz materiału otaczającego go również jako tkankę miękką.



Rysunek 36. Widok pierwszej próby ręcznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT by zdefiniować kopolimer EVA jako tkankę miękką w RayStation TPS [Materiał własny]

Druga próba ręcznej korekcji automatycznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej polegała na próbie pokrycia całej masy tkankopodobnej kopolimeru EVA jako tkanka tłuszczowa i zaobserwowanie czy spowoduje to wyizolowanie całego kośćca w całej masie fantomu jakoś gęstość kości. Jak widać na rysunku 37 poniżej żółte strzałki wskazują poprawnie wykryty materiał kostny na zewnątrz fantomu („skóra”), niebieska strzałka wskazuje poprawne pokrycie prawie całkowitej powierzchni wewnętrznej tkanki kopolimeru EVA jako tkanki tłuszczowej (kolor różowy - oczekiwany efekt) lecz strzałki

czerwone wskazują na kompletnie błędne zdefiniowanie całego wewnętrznego kośćca jako tkanki miękkiej (kolor niebieski w ciele fantomu).



Rysunek 37. Widok drugiej próby ręcznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT by zdefiniować kopolimer EVA jako tkanka miękką w RayStation TPS [Materiał własny]

W toku przeprowadzonych badań zwróciłam uwagę na pewną niedoskonałość w procesie automatycznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej w systemie planowania leczenia RayStation, wynikającą być może z samej konstrukcji fantomu, parametrów ekspozycji podczas wykonywania obrazowania CBCT bądź stanu i jakości aktualnie wykorzystywanej lampy rentgenowskiej w systemie XVI (Elekta). Błędne wyznaczenie wartości liczb CT/CBCT [HU] skutkowało niedokładnym stworzeniem krzywej CT-gęstości masowej wprowadzonej do programu EPIgray a co za tym idzie niedoszacowaniem dawki podczas rekonstrukcji i obliczeniu jej w losowo wygenerowanych przez program punktach.

6. Ocena przydatności różnych detektorów matrycowych w kontroli jakości alternatywnej procedury adaptacji planu leczenia w codziennych praktykach dozymetrycznych.

Użycie różnego rodzaju detektorów i programów do weryfikacji wcześniej obliczonej w systemie planowania leczenia dawki ukazały pewne wady, zalety oraz przyszłe możliwości wykorzystania ich w alternatywnej procedurze radioterapii adaptacyjnej przy użyciu klasycznej linii terapeutycznej. Niezbędną kwestią pozostaje nadal weryfikacja przekalkulowanej dawki w TPS w trybie: przed rozpoczęciem leczenia (miniMatriXX/EPIbeam) lub in-vivo: w trakcie leczenia (EPIgray). Mając do dyspozycji bliźniaczy akcelerator medyczny, do którego dostęp w celach dozymetrycznych byłby możliwy podczas ciągłej pracy fizyków medycznych, użycie detektora EPID do weryfikacji 2D przy pomocy programu EPIbeam wydaje się wystarczająco dokładne. Jednak praktyki i doświadczenie kliniczne w Polsce podpowiadają, iż praktycznie niemożliwym jest posiadanie dostępnego akceleratora medycznego przeznaczonego jedynie do celów dozymetrycznych dla fizyków medycznych w czasie podstawowych godzin pracy, wtedy możliwość weryfikacji dawki in-vivo, w trakcie leczenia wydaje się szczególnie atrakcyjnym i dobrze rokującym narzędziem. Bezapelacyjnym autem użycia programu EPIgray do weryfikacji dawki in-vivo jest między innymi szeroka gama błędów możliwych do wychwycenia dzięki tej metodzie. Weryfikacji podlegają parametry związane z: wielkością pola, wiązką takie jak energia, liczba segmentów, obecność/nieobecność i wartość kąta klina, obecność i ustawienie listków MLC oraz całkowita zadana dawka lecznicza. Ponadto pozwala wychwycić wewnętrzne zmiany położenia tkanek i organów krytycznych oraz głębokość terapeutyczną [84]. Uzyskane wyniki analizy dozymetrycznej kontroli dawki in-vivo dla fantomu własnego wykazały jak istotny wpływ na otrzymany wynik ma wprowadzenie prawidłowej wartości krzywej kalibracji CT-ED do programu EPIgray.

7. Ocena wykorzystania tradycyjnej linii terapeutycznej TK/TPS/CBCT/TPS w procedurze alternatywnej radioterapii adaptacyjnej nowotworów miednicy.

Na rynku dostępne są dwa główne systemy umożliwiające przeprowadzenie procedury adaptacji radioterapii: zaproponowane przez firmę Elekta oraz Varian. Projekt Elekta Unity to akcelerator liniowy ze zintegrowaną funkcją rezonansu magnetycznego - MRI 1,5 T. Celem takiej integracji jest umożliwienie obrazowania MRI z kontrastem tkanek miękkich bezpośrednio ze stołu terapeutycznego w celu uwidocznienia wszystkich zmian anatomicznych w trakcie radioterapii i podjęcia decyzji o ewentualnej szybkiej adaptacji planu. Niestety urządzenie łączące ze sobą akcelerator medyczny i rezonans magnetyczny jest urządzeniem nieosiągalnym przez większość ośrodków na świecie ze względu na swoją cenę, stąd też potrzeba znalezienia innych bardziej przystępnych sposobów na przeprowadzenie procedury adaptacji planu radioterapeutycznego wykorzystując posiadane już narzędzia takie jak obrazowanie CBCT [85]. Rozwiązaniem wykorzystującym badanie CBCT jest system Ethos firmy Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), który został niedawno opracowany jako całkowicie niezależne rozwiązanie adaptacyjne online i według doniesień jest w stanie wykonywać procedury adaptacyjne w ciągu 15-20 minut. Oprogramowanie to zapewnia początkowo automatycznie konturowane struktur anatomicznych przy użyciu sztucznej inteligencji, które następnie w razie potrzeby dostosowywane są przez użytkownika a następnie wykorzystywane do deformacyjnej fuzji obrazu CBCT z bazową tomografią do planowania leczenia. Tak zdeformowana tomografia komputerowa wykorzystuje bazowe jednostki Hounsfielda (HU) w celu dostarczenia informacji o gęstości do obliczeń dawki, a jej dokładność jest zatwierdzana w odniesieniu do konkretnego pacjenta przez wizualne sprawdzenie zgodności struktury z CBCT [86].

Głównym wyzwaniem badania alternatywnej procedury radioterapii było zastosowanie dostępnych w Opolskim Centrum Onkologii urządzeń tj. akcelerator liniowy Elekta Versa HD, system obrazowania IGRT, system planowania leczenia: Monaco oraz RayStation oraz oprogramowania dozymetrycznego. Obecnie powszechnie dostępna jest tomografia komputerowa o wiązce stożkowej CBCT, a obliczenia dawki oparte na CBCT umożliwiają ocenę zmian dozymetrycznych w trakcie leczenia. Chociaż technika CBCT jest wykorzystywana głównie do kontroli ułożenia pacjentów i lokalizowania anatomii, dostrzeżono i opisano jej potencjał do wykorzystania w procesie obliczaniu dawki. Główne źródło błędu dozymetrycznego wynikającego z obliczeń dawki z wykorzystaniem CBCT

pochodzi z niepewności konwersji jednostek Hounsfielda (HU) na gęstość elektronową obrazów CBCT. W przeciwieństwie do tomografii wiązki wachlarzowej (TK), w tomografii CBCT występuje rozproszenie, co powoduje większą niepewność liczby HU. Ponieważ liczby CT [HU] w CBCT różnią się w zależności od trybu skanowania, zakresu skanowania i innych czynników, może być konieczne zastosowanie wielu krzywych kalibracyjnych. Ponadto zależą one również od wielkości pacjenta, co czyni tę metodę jeszcze trudniejszą [85]. W toku przeprowadzonych przeze mnie badań napotkałam trudność w wyznaczeniu prawidłowej krzywej kalibracyjnej CT-gęstości elektronowej dla obrazu CBCT przy użyciu fantomu własnego. Należy jednak zaznaczyć, iż struktura budowy fantomu nie była idealnym odzwierciedleniem ciała człowieka i mogła mieć wpływ na występujące niepewności. Dodatkowo dawka zaplanowana na obrazie CBCT w systemie RayStation bazując na krzywej CT-gęstości elektronowej nie może być zweryfikowana przy użyciu oprogramowania EPIgray, który wykorzystuje krzywą CT-ED.

W wielu wcześniejszych badaniach wskazano znaczenie stosowania obliczeń algorytmem Monte Carlo w planach leczenia szczególnie heterogenicznych obszarów ciała tj. płuca czy miednica. Algorytm Monte Carlo w systemie planowania RayStation, w porównaniu z obliczeniami wykonywanymi w systemie planowania leczenia Monaco pozwala na nieporównywalnie szybszą kalkulację dawki, co daje realne możliwości na wykorzystanie tego systemu planowania leczenia w procedurze radioterapii adaptacyjnej. Czas ten nie jest tak szybki jak w przypadku rekalkulacji dawki przy użyciu oprogramowania dedykowanego dla Elekta Unity (od 17 do 485 sekund) [85] jednak w toku przeprowadzonych badań, czas niezbędny do zaadaptowania pierwotnych planów leczenia dla fantomu własnego dla aktualnego obrazu pochodzącego z obrazowania CBCT nie przekraczał 10 minut. Adaptacja planu online okazała się zachęcającym podejściem do zmniejszania toksyczności tkanek prawidłowych bez przerw w codziennym dostarczaniu wiązki terapeutycznej.

Alternatywna, zaproponowana w wyniku przeprowadzonych przeze mnie badań procedura adaptacji planu leczenia, bez dostępu do akceleratora Elekta Unity, wykorzystuje obraz kontroli ułożenia pacjenta CBCT do stworzenia zniekształceń geometrycznych podstawowych struktur anatomicznych na bazowym TK do planowania leczenia w systemie MiM. Następnie zniekształcone geometrycznie badanie tomografii komputerowej przesyłane jest do systemu planowania leczenia RayStation celem ponownej, szybkiej rekalkulacji dawki. W związku z tym, iż w obu systemach planowania

leczenia, wykorzystywanych w OCO, wprowadzone są literaturowe wartości krzywych CT-ED (Monaco) oraz CT-gęstości masowej (RayStation) wg danych z tabeli 2, kalkulacja dawki w systemie RayStation odbywa się na podstawie krzywej CT-gęstości masowej natomiast odpowiadająca jej krzywa CT-ED z tabeli 2 wprowadzona zostaje do systemu EPIgray celem weryfikacji dozymetrycznej in-vivo adaptowanego planu leczenia. Biorąc pod uwagę wyniki dozymetryczne dla przebadanych planów leczenia, najszybszą i najbardziej dokładną z punktu widzenia zgodności dawki w punkcie jest metoda weryfikacji z użyciem panelu EPID (EPIbeam). Jedyną niedogodnością jest fakt, że pomiar ten należałoby wykonać na bliźniaczym akceleratorze w czasie, gdy pacjent oczekuje na stole terapeutycznym na nowy plan. Weryfikacja dawki adaptowanego planu leczenia prowadzona w trybie in-vivo przy użyciu oprogramowania EPIgray może służyć jako wymagana weryfikacja fluencji dawki oraz dodatkowe cenne narzędzie dozymetryczne przedstawiające faktyczny rozkład dawki w ciele pacjenta.

Dokonane porównanie dawek w obszarach krytycznych najczęściej zmieniających objętość w codziennym leczeniu pacjentów z nowotworami miednicy pokazały istotne różnice mające wpływ na wczesne i późne odczyny popromienne ze strony organów krytycznych. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy uwzględniają potencjalne zmiany objętości organów krytycznych, które dzięki zastosowaniu adaptacji planu otrzymały niższe wartości dawek promieniowania. Dlatego też tak istotne jest utrzymanie prawidłowego, zbliżonego do referencyjnego przygotowania pacjenta. Zmiana w objętości odbytnicy a w najgorszym wypadku wystąpienie powietrza w jej świetle, będzie skutkowało wzrostem dawki na granicy ośrodków. Praktyki kliniczne w Opolskim Centrum Onkologii zakładają codzienną kontrolę ułożenia i przygotowania pacjenta z leczonym nowotworem w obrębie miednicy. W przypadku nieprzygotowanego pacjenta do radioterapii, po wykonanym badaniu obrazowym CBCT, działania o jakie są poproszeni pacjenci to wypełnienie bardziej/mniej pęcherza moczowego lub/i wypróżnienie się. Wdrożenie radioterapii adaptacyjnej bazującej na aktualnym przygotowaniu pacjenta pozwoli uczynić leczenie jeszcze bardziej precyzyjnym i łagodniejszym we wczesnych i późnych odczynach popromiennych.

Mimo iż wykonany przeze mnie fantom został stworzony z materiałów o gęstościach najbardziej zbliżonych tkankom ludzkim by jak najwierniej odtworzyć ciało człowieka, różnice w weryfikacji dozymetrycznej in-vivo między planem CBCT a planem stworzonym na tomografii komputerowej wynikały głównie ze specyficznej, niedokładnie

wyznaczonej krzywej CT [HU] do gęstości elektronowej dla badania obrazowego wiązki stożkowej CBCT fantomu własnego. Stąd też alternatywna metoda adaptacji radioterapii powinna wykorzystywać obraz CBCT do zniekształcenia geometrycznego bazowej tomografii komputerowej do planowania leczenia a nie bezpośrednio do kalkulacji dawki. W niniejszej pracy zbadano różne czynniki mogące mieć realny wpływ na dokładność obliczeń dawki na obrazach CBCT. Uważam to za niezbędny krok w kierunku dalszych działań prowadzących do wdrożenia procedury radioterapii adaptacyjnej w Zakładzie Radioterapii Opolskiego Centrum Onkologii w Opolu. Rzeczywiste wdrożenie replanowania planu terapeutycznego opartego na CBCT do rutynowej pracy klinicznej wykracza poza zakres niniejszego opracowania.

8. Ocena materiału kopolimeru octanu winylu (EVA) jako trwałego materiału do produkcji fantomów dozymetrycznych.

Badanie materiału kopolimeru octanu winylu (EVA) użytego do wypełnienia fantomu własnego przeprowadziłam przy użyciu Spektrometru EPR MX-201R (TU Wrocław, Polska), który jest spektrometrem na paśmie X, wykluczyło tworzenie się wolnych rodników krótko jak i długotrwałych. Do badanych próbek dostarczyłam dawkę promieniowania równą 0,5kGy przy użyciu energii bez filtrowej 6MVFFF, która wielokrotnie przewyższała dawki terapeutyczne wykorzystywane w radioterapii. Można więc bez wątpienia stwierdzić, iż badany materiał – kopolimer octanu winylu (EVA) – cechuje się odpornością chemiczną i nie ulega degradacji pod wpływem testowanych dawek promieniowania a co za tym idzie może być wykorzystywany w codziennych praktykach dozymetrycznych przez fizyków medycznych.

## WNIOSKI

Zaproponowana przeze mnie w niniejszej pracy alternatywna procedura radioterapii adaptacyjnej spełnia postawiane przed nią wymagania dotyczące wykorzystania dostępnej tradycyjnej ścieżki terapeutycznej tj. tomografii komputerowej do planowania leczenia, systemu planowania leczenia oraz tomografii komputerowej wiązki stożkowej.

Krzywe kalibracyjne gęstości elektronowej/masowej oraz liczby Housfielda posiadają praktycznie identyczny kształt i są zbliżone dla systemów planowania leczenia RayStation oraz Monaco. Oba systemy kalkulują dawkę w sposób prawidłowy w oparciu o zaimplementowaną z literatury krzywą teoretyczną CT-ED oraz CT-gęstości masowej w przypadku systemu RayStation. Zbliżony kształt i położenie krzywych zauważono również porównując krzywą teoretyczną z doświadczalną dla tomografu komputerowego dla fantomu Gammex.

Na drodze automatycznego algorytmu wyznaczania krzywych kalibracyjnych w systemie RayStation, wyznaczono krzywą CT-gęstości masowej dla obrazu tomografii wiązki stożkowej CBCT fantomu Gammex. Porównanie automatycznie wygenerowanej krzywej dla obrazu CBCT fantomu Gammex oraz fantomu własnego przedstawia względną zgodność co do kształtu krzywych co świadczyć może o pewnej prawidłowości działania automatycznego procesu tworzenia krzywej kalibracyjnej w systemie RayStation dla obrazu CBCT.

Wykorzystanie codziennie wykonywanego badania CBCT do ponownego przeliczenia (rekalkulacji) pierwotnie zaplanowanej dawki z tomografii komputerowej planu bazowego okazało się nie lada wyzwaniem głównie ze względu na konieczność wyznaczenia krzywej kalibracyjnej CT – gęstości masowej (dla dalszych obliczeń dawki w systemie RayStation). Należy przeprowadzić dalsze badania w celu sprawdzenia czy algorytm automatycznego procesu wyznaczania w/w krzywej formułuje te wartości prawidłowo dla obrazu CBCT czy może jakość w/w badania jest zbyt niska, by prawidłowo ją wyznaczyć.

Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że zmiana objętości organów krytycznych spowodowała również zmianę dawki jaką otrzyma pewna objętość narządu. Najistotniejsze różnice w obszarze niskich dawek zostały zauważone dla wariantów planów ze zmianą wypełnienia pęcherza, w związku z tym nasuwa się wniosek, iż zmiana



wypełnienia pęcherza moczowego ma większe znaczenie z punktu widzenia dostarczenia prawidłowej dawki niż zmiana wypełnienia odbytnicy.

Przeprowadzenie dozymetrycznej weryfikacji fluencji dawki pochodzącej z przygotowanych planów leczenia była możliwa dzięki detektorom MatriXX oraz EPID (oprogramowanie EPIbeam), a także weryfikacja in-vivo przy użyciu oprogramowania EPIgray.

Na podstawie przeprowadzonych przeze mnie badań stworzyłam i zaproponowałam metodologie alternatywnej procedury adaptacyjnej radioterapii w nowotworach miednicy osiągając cel główny niniejszej pracy; cele pośrednie zostały również zrealizowane. Przeprowadzone przeze mnie badania otwierają nowe perspektywy badawcze wykorzystujące zastosowanie tradycyjnej linii terapeutycznej w procesie adaptacji planu leczenia radioterapii, z wykorzystaniem badania obrazowego CBCT.

Ciekawym odkryciem okazał się materiał - kopolimer EVA - wykorzystany do wypełnienia fantomu. Wykazał on wysoką odporność na potencjalną degradację pod wpływem wysokich dawek promieniowania X (brak wykazanych wolnych rodników w badaniu EPR) co stawia go potencjalnie doskonałym materiałem do wytwarzania fantomów dozymetrycznych o ekwiwalencji gęstości elektronowej zbliżonym do tkanki ludzkiej.

## LITERATURA

1. Lanzl, L., & Jayaraman, S. (2004). Photon Interactions. In *Clinical Radiotherapy Physics* (Second Edition., pp. 73–83). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
2. Podgorsak, E. (2005). Basic Radiation Physics. In *Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students* (pp. 5–33). Vienna: International Atomic Energy Agency.
3. Podgorsak, E. (2016). Interactions of Photons with Matter; Particle Accelerators in Medicine. In *Radiation Physics for Medical Physicists* (Third Edition., pp. 335–336, 297, 356, 628–632). Switzerland: Springer International Publishing.
4. Alpen, E. L. (1998). Interaction of Radiation with Matter. In *Radiation Biophysics* (pp. 50–73). Academic Press.
5. Joiner, M. C., & Van der Kogel, A. J. (2019). Introduction: The significance of radiobiology and radiotherapy for cancer treatment. In *Basic Clinical Radiobiology Fifth Edition* (p. 3). CRC Press Taylor & Francis Group.
6. Grupen, C., & Shwartz, B. (2008). Interactions of particles and radiation with matter. In *Particle Detectors* (Second Edition., pp. 32–36). Cambridge University Press.
7. Łobodziec, W. (1995). Efekty oddziaływania promieniowania X lub gamma na cząstkę z uwzględnieniem środowiska biologicznego. In *Dozymetria promieniowania jonizującego w radioterapii* (p. 35). Katowice: Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego.
8. Shibamoto, Y., & Nakamura, H. (2018). Overview of Biological, Epidemiological, and Clinical Evidence of Radiation Hormesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2387. <https://doi.org/10.3390/ijms19082387>
9. Baldwin, J., & Grantham, V. (2015). Radiation Hormesis: Historical and Current Perspectives. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 43(4), 242–246. <https://doi.org/10.2967/jnmt.115.166074>
10. White, I. M., Scurr, E., Wetscherek, A., Brown, G., Sohaib, A., Nill, S., ... Bhide, S. (2019). Realizing the potential of magnetic resonance image guided radiotherapy in gynaecological and rectal cancer. *The British Journal of Radiology*, 20180670. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180670>
11. Fernandez-Ots, A., & Crook, J. (2013). The role of intensity modulated radiotherapy in gynecological radiotherapy: Present and future. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 18(6), 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.08.001>
12. Lucia, F., Schick, U., Pradier, O., Espenel, S., de Crevoisier, R., & Chargari, C. (2018). Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques. *Cancer/Radiothérapie*, 22(6–7), 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.011>
13. Kojs, Z., Jankiewicz, M., Szostek, S., & Klimek, M. (2016). Radioterapia w raku jajnika – aktualny stan wiedzy. *Oncology and Radiotherapy*, 3(37).
14. Jadon, R., Pembroke, C. A., Hanna, C. L., Palaniappan, N., Evans, M., Cleves, A. E., & Staffurth, J. (2014). A Systematic Review of Organ Motion and Image-guided Strategies in External Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clinical Oncology*, 26(4), 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.11.031>
15. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. (2001). *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 51(4), 880–914. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01749-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01749-7)
16. Bindhu, J., Supe, S., & Pawar, Y. (2009). Intensity modulated radiotherapy (IMRT) the white, black and grey: a clinical perspective. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 14(3), 95–103. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(10\)60101-0](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60101-0)
17. Martinez, A., Yan, D., Brabbins, D., Kestin, L., Mitchell, C., Wallace, M., ... Ghilezan, M. (2007). Acute and Chronic Toxicity of Adaptive Image Guided Radiation Therapy (A-IGRT) Delivered With 3D-Conformal Technique (3D-CRT) vs. Intensity Modulation (IMRT) in 728 Prostate Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 69(3), S317. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.1379>

18. Mazon, R., & Fumagalli, I. (2014). Place de la radiothérapie en condition stéréotaxique dans la prise en charge des tumeurs pelviennes. *Cancer/Radiothérapie*, 18(4), 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.03.011>
19. Chundury, A., Apicelli, A., DeWees, T., Powell, M., Mutch, D., Thaker, P., ... Schwarz, J. K. (2016). Intensity modulated radiation therapy for recurrent ovarian cancer refractory to chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 141(1), 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.005>
20. Brabbins, D., Martinez, A., Yan, D., Lockman, D., Wallace, M., Gustafson, G., ... Wong, J. (2005). A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: Analysis of chronic toxicity. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 61(2), 400–408. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.001>
21. Guglielmo, F. C., Fasciolo, D., Patani, F., Gasparini, L., Allajbej, A., Bonfiglio, C., ... Genovesi, D. (2020). Intensity Modulated Radiotherapy for pelvic tumors in elderly patients with colic diverticulosis (p. 668). ESTRO.
22. Bortfeld, T., Schmidl-Ullrich, R., De Neve, W., & Wazer, D. (2006). Intensity-modulated Radiation Therapy for Carcinomas of the Uterine Cervix and Endometrium. In *Image-Guided IMRT* (p. 413). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
23. Hughes, J., Holloway, L. C., Quinn, A., & Fielding, A. (2012). An investigation into factors affecting electron density calibration for a megavoltage cone-beam CT system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13(5), 93–107. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v13i5.3271>
24. Spampinato, S., Tanderup, K., Marinovskij, E., Axelsen, S., Pedersen, E. M., Pötter, R., ... Fokdal, L. (2020). MRI-based contouring of functional sub-structures of the lower urinary tract in gynaecological radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 145, 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.12.011>
25. Abstract of ICRU Report 83. (2010). *Journal of the ICRU*, 10(1), 3–3. <https://doi.org/10.1093/jicru/ndq004>
26. Perez, C. A., & Mutic, S. (2013). Advances and future of Radiation Oncology. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 18(6), 329–332. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.10.010>
27. Thörnqvist, S., Hysing, L. B., Tuomikoski, L., Vestergaard, A., Tanderup, K., Muren, L. P., & Heijmen, B. J. M. (2016). Adaptive radiotherapy strategies for pelvic tumors – a systematic review of clinical implementations. *Acta Oncologica*, 55(8), 943–958. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1156738>
28. Yan, D., Vicini, F., Wong, J., & Martinez, A. (1997). Adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 42(1), 123–132. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/1/008>
29. Yan, D., Ziaja, E., Jaffray, D., Wong, J., Brabbins, D., Vicini, F., & Martinez, A. (1998). The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 41(3), 715–720. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00567-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00567-1)
30. Martinez, A. A., Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Kota, K., Sharpe, M., ... Wong, J. (2001). Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 50(5), 1226–1234. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01552-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01552-8)
31. Das, I., Cheng, C.-W., Cao, M., & Johnstone, Peter A. S. (2016). Computed tomography imaging parameters for inhomogeneity correction in radiation treatment planning. *Journal of Medical Physics*, 41(1), 3. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.177277>
32. Ebert, M. A., Lambert, J., & Greer, P. B. (2008). CT-ED conversion on a GE Lightspeed-RT scanner: influence of scanner settings. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 31(2), 154–159. <https://doi.org/10.1007/BF03178591>
33. B. Petrović, L. Rutonjski, M. Baucal, M. Teodorović, O. Čudić, & B. Basarić. (2014). Computation of Radiotherapy Treatment Plans Based on CT to ED Conversion Curves. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.2660443>
34. Nakao, M., Ozawa, S., Yamada, K., Yogo, K., Hosono, F., Hayata, M., ... Nagata, Y. (2018). Tolerance levels of CT number to electron density table for photon beam in radiotherapy treatment planning

- system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(1), 271–275. <https://doi.org/10.1002/acm2.12226>
35. Oliveira, A., Vieira, J., Escola Politecnica de Pernambuco, R., & Lima, F. (2011). Computational tools for the construction of calibration curves for use in dose calculations in radiotherapy treatment planning. Brasil.
  36. van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., & Lebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 47(4), 1121–1135. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00518-6)
  37. Vanherk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 52–64. <https://doi.org/10.1053/j.semradonc.2003.10.003>
  38. Stroom, J. C., de Boer, H. C. J., Huizenga, H., & Visser, A. G. (1999). Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 43(4), 905–919. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00468-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00468-4)
  39. Aaltonen, P., Brahme, A., Lax, I., Levernes, S., Näslund, I., Reitan, J. B., & Turesson, I. (1997). Specification of Dose Delivery in Radiation Therapy. Recommendations by the Nordic Association of Clinical Physics (NACP). *Acta Oncologica*, 36(sup10), 1–32. <https://doi.org/10.1080/0284186X.1997.11835454>
  40. Hunt, M. A., Kutcher, G. J., Burman, C., Fass, D., Harrison, L., Leibel, S., & Fuks, Z. (1993). The effect of setup uncertainties on the treatment of nasopharynx cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 27(2), 437–447. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90257-V](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90257-V)
  41. Bel, A., van Herk, M., & Lebesque, J. V. (1996). Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Medical Physics*, 23(9), 1537–1545. <https://doi.org/10.1118/1.597745>
  42. Killoran, J. H., Kooy, H. M., Gladstone, D. J., Welte, F. J., & Beard, C. J. (1997). A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: Implications for radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 37(1), 213–221. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00477-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00477-4)
  43. van de Bunt, L., Jurgenliemk-Schulz, I. M., de Kort, G., Roesink, J. M., Tersteeg, J. H. A., & van der Heide, U. A. (2007). Motion and Deformation of the Target Volumes During IMRT for Cervical Cancer: What Margins Do We Need? *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 69(3), S388. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.1503>
  44. Mahdavi, S., Motamedi, M., Moradi, F., & Mostaar, A. (2012). Commissioning and initial acceptance tests for a commercial convolution dose calculation algorithm for radiotherapy treatment planning in comparison with Monte Carlo simulation and measurement. *Journal of Medical Physics*, 37(3), 145. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.99237>
  45. Schlegel, W., Bortfeld, T., & Grossu, A.-L. (2006). Dose Calculation Algorithms. In *New Technologies in Radiation Oncology* (pp. 187–193). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
  46. Tuğrul, T. (2021). The effect of algorithms on dose distribution in inhomogeneous phantom: Monaco treatment planning system versus monte carlo simulation. *Journal of Medical Physics*, 46(2), 111. [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_21\\_21](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_21_21)
  47. Fotina, I., Kragl, G., Kroupa, B., Trausmuth, R., & Georg, D. (2011). Clinical Comparison of Dose Calculation Using the Enhanced Collapsed Cone Algorithm vs. a New Monte Carlo Algorithm. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187(7), 433–441. <https://doi.org/10.1007/s00066-011-2215-9>
  48. Brualla, L., Rodriguez, M., & Lallena, A. M. (2017). Monte Carlo systems used for treatment planning and dose verification. *Strahlentherapie und Onkologie*, 193(4), 243–259. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1075-8>
  49. Khan, F., Gibbons, J., & Sperduto, P. (2016). Treatment Planning Algorithms: Photon Dose Calculations. In *Treatment Planning in Radiation Oncology* (Fourth Edition., p. 135,145). Wolters Kluwer.

50. Rogers, D. W. O. (2006). Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Physics in Medicine and Biology*, 51(13), R287–R301. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R17>
51. Reynaert, N., van der Marck, S. C., Schaart, D. R., Van der Zee, W., Van Vliet-Vroegindeweij, C., Tomsej, M., ... De Wagter, C. (2007). Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(4), 643–686. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2006.05.015>
52. Chopra, K. L., Leo, P., Kabat, C., Rai, D. V., Avadhani, J. S., Kehwar, T. S., & Sethi, A. (2018). Evaluation of dose calculation accuracy of treatment planning systems in the presence of tissue heterogeneities. *Therapeutic Radiology and Oncology*, 2, 28–28. <https://doi.org/10.21037/tro.2018.07.01>
53. Verhaegen, F., & Seuntjens, J. (2003). Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams. *Physics in Medicine and Biology*, 48(21), R107–R164. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/21/R01>
54. Seco, J., & Verhaegen, F. (2013). Dosimetry. In *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy* (pp. 3–5). Taylor & Francis Group, LLC.
55. Winiecki, J., Morgaś, T., Majewska, K., & Drzewiecka, B. (2009). The gamma evaluation method as a routine QA procedure of IMRT. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 14(5), 162–168. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(10\)60031-4](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60031-4)
56. Depuydt, T., Van Esch, A., & Huyskens, D. P. (2002). A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, 62(3), 309–319. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)00497-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00497-2)
57. Bhardwaj, A. K., Sharma, S. C., Rana, B., & Shukla, A. (2009). Study of 2D ion chamber array for angular response and QA of dynamic MLC and pretreatment IMRT plans. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 14(3), 89–94. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(10\)60100-9](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60100-9)
58. Opracowanie i weryfikacja metody napromieniania całego ciała/szpiku akceleratorem tomoterapii spiralnej. (2013). Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
59. IBA Dosimetry GmbH. (2013). OmniPro – I'mRT User's guide. IBA Dosimetry GmbH.
60. Herman, M. G., Balter, J. M., Jaffray, D. A., McGee, K. P., Munro, P., Shalev, S., ... Wong, J. W. (2001). Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Medical Physics*, 28(5), 712–737. <https://doi.org/10.1118/1.1368128>
61. Sukumar, P., Padmanaban, S., Jeevanandam, P., Syam Kumar, S. A., & Nagarajan, V. (2011). A study on dosimetric properties of electronic portal imaging device and its use as a quality assurance tool in Volumetric Modulated Arc Therapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 16(6), 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2011.08.001>
62. Celi, S., Costa, E., Wessels, C., Mazal, A., Fourquet, A., & Francois, P. (2016). EPID based in vivo dosimetry system: clinical experience and results. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(3), 262–276. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i3.6070>
63. Bramoulle, C., Cortina, S., Romain, B., & Husson, F. (2017). EPID-based pretreatment quality assurance: Dosimetric evaluation of application software. *Physica Medica*, 44, 34. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.095>
64. Mijnheer, B. (2019). EPIDs and QA of advanced treatments. *Journal of Physics: Conference Series*, 1305(1), 012061. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1305/1/012061>
65. Ricketts, K., Navarro, C., Lane, K., Blowfield, C., Cotten, G., Tomala, D., ... Adeyemi, A. (2016). Clinical Experience and Evaluation of Patient Treatment Verification With a Transit Dosimeter. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, 95(5), 1513–1519. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.021>
66. Dupuis, P., Ginestet, C., Rousseau, V., & Kafrouni, H. (2011). In Vivo Dosimetry using EPIgray® software based on transit dosimetry for Elekta IviewGT® electronic portal imaging. *Physica Medica*, 27, S23–S24. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2011.06.056>
67. Rousseau, V. (2014). Epigray- Elekta Workflow and configuration Guide v1.0.
68. Courrech, F., Marchesi, V., Husson, F., Demoucron, J., Rousseau, V., Royer, P., ... Peiffert, D. (2014). Implementation of the transit dosimetry with EPIgray, a dedicated software for VMAT treatments. *Physica Medica*, 30, e142. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.10.066>

69. DOSIsoft. (2019). EPIbeam EPID-based PreTreatment Beam Control. DOSIsoft, ThinkQA Edition 1.
70. Seneclauze, A., Boissard, P., Baudier, T., Dupuis, P., & Malet, C. (2018). MLC error detection with EPIBeam for VMAT patient quality assurance. *Physica Medica*, 56, 6. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.09.022>
71. Noctuo. (n.d.). Karta Produktu Ultra PLA. Retrieved from [www.noctuo.pl](http://www.noctuo.pl)
72. Clough, R. L. (2001). High-energy radiation and polymers: A review of commercial processes and emerging applications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 185(1–4), 8–33. [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(01\)00966-1](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(01)00966-1)
73. Czaja, P., Cybo, J., Maszybricka, J., & Barylski, J. (2011). Badanie metodą EPR wolnych rodników w polimerze UHMWPE stosowanym w biomedycznych węzłach tarcia. *Tribologia*, (5), 39–47.
74. Sharma, B. K., Krishnanand, K., Mahanwar, P. A., Sarma, K. S. S., & Ray Chowdhury, S. (2018). Gamma radiation aging of EVA/EPDM blends: Effect of vinyl acetate (VA) content and radiation dose on the alteration in mechanical, thermal, and morphological behavior. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(18), 46216. <https://doi.org/10.1002/app.46216>
75. Przybytniak, G., Mirkowski, K., Rafalski, A., Nowicki, A., & Kornacka, E. (2007). Radiation degradation of blends polypropylene/poly(ethylene-co-vinyl acetate). *Radiation Physics and Chemistry*, 76(8–9), 1312–1317. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2007.02.022>
76. Tyagi, A., Supe, S. S., Sandeep, & Singh, M. P. (2010). A dosimetric analysis of 6MV versus 15MV photon energy plans for intensity modulated radiation therapy (IMRT) of carcinoma of cervix. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 15(5), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2010.08.002>
77. Oncentra® External Beam v4.5 170.730 Physics and Algorithms. (n.d.). Nucletron. Elekta.
78. Bielski, A., & Ciuryło, R. (1998). Podstawy metod opracowywania pomiarów. In *Podstawy metod opracowywania pomiarów* (p. 94,202). Toruń: Wydawnictwo Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.
79. Langen, K. M., Meeks, S. L., Poole, D. O., Wagner, T. H., Willoughby, T. R., Kupelian, P. A., ... Olivera, G. H. (2005). The use of megavoltage CT (MVCT) images for dose recomputations. *Physics in Medicine and Biology*, 50(18), 4259–4276. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/18/002>
80. Ruchala, K. J., Olivera, G. H., Schloesser, E. A., Hinderer, R., & Mackie, T. R. (2000). Calibration of a tomotherapeutic MVCT system. *Physics in Medicine and Biology*, 45(4), N27–N36. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/4/404>
81. Schneider, U., Pedroni, E., & Lomax, A. (1996). The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 41(1), 111–124. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/41/1/009>
82. Posiewnik, M., & Piotrowski, T. (2019). A review of cone-beam CT applications for adaptive radiotherapy of prostate cancer. *Physica Medica*, 59, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.02.014>
83. Grządziel, A., Smolińska, B., Rutkowski, R., & Śłosarek, K. (2007). EPID dosimetry – configuration and pre-treatment IMRT verification. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 12(6), 307–312. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(10\)60069-7](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60069-7)
84. DOSIsoft. (2015). DOSIsoft EPIgray : Software performances. EPIgray® Software.
85. Chen, S., Le, Q., Mutaf, Y., Lu, W., Nichols, E. M., Yi, B. Y., ... D'Souza, W. D. (2017). Feasibility of CBCT-based dose with a patient-specific stepwise HU-to-density curve to determine time of replanning. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 18(5), 64–69. <https://doi.org/10.1002/acm2.12127>
86. Byrne, M., Archibald-Heeren, B., Hu, Y., Teh, A., Beserminji, R., Cai, E., ... Aland, T. (2022). Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 23(1). <https://doi.org/10.1002/acm2.13479>

## SPIS SKRÓTÓW

RF – Radio Frequency

MLC – Multileafcollimator

LNT – Linear-no-threshold

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

IGRT – Image Guided Radiotherapy

CBCT – Cone Beam Computed Tomography

LACC – Locally Advanced Cervical Cancer

MRI – Magnetic Resonance Imaging

ART – Adaptive Radiotherapy

EBRT – External Beam Radiation Therapy

TK – Computed Tomography

3D-CRT – 3-Dimensional Conformal Radiotherapy

TPS – Treatment Planning System

MC – Monte Carlo

CC – Collapse Cone

ED – Electron Density

HU – Hounsfield's Units

FOV – Field of View

OARs – Organs at Risk

TMR – Tissue Maximum Ratio

GTV – Gross Target Volume

CTV – Clinical Target Volume

PTV – Planning Target Volume

ITV – Internal Target Volume

NACP – Nordic Association for Clinical Physics

SD – Standard Deviation

DVH – Dose Volume Histogram

PB – Pencil Beam

PDD – Percentage Depth Dose

XVMC – X-ray Voxel Monte Carlo

QA – Quality Assurance

TLD – Thermoluminescent dosimeter

EPID – Electronic Portal Imaging Device

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

TCP – Tumor Control Probability

NTCP – Normal Tissue Complication Probability

EUD – Equivalent Uniform Dose

DICOM – Digital Imaging and Communications

ROI – Region Of Interest

FDM – Fused Deposition Modeling

HI - Homogeneity Index

CI - Conformality Index

NTID - Normal Tissue Integral Dose



# SPIS RYSUNKÓW

<b>Rysunek 1.</b> Skala czasowa skutków oddziaływania promieniowania na układy biologiczne.....	10
<b>Rysunek 2.</b> Schemat efektu fotoelektrycznego.....	12
<b>Rysunek 3.</b> Schemat rozpraszania niekoherentnego Comptona. ....	14
<b>Rysunek 4.</b> Procentowy udział trzech głównych zjawisk oddziaływania fotonów w wodzie oraz ich zależność od energii. ....	15
<b>Rysunek 5.</b> Zdarzenia zachodzące podczas procesu produkcji par.....	16
<b>Rysunek 6.</b> Zdjęcie przedstawiające układ lampy rentgenowskiej oraz naprzeciwległego płaskiego detektora zamontowanego w akceleratorze medycznym.....	22
<b>Rysunek 7.</b> Graficzne przedstawienie objętości tarczowych: GTV, CTV, ITV.....	29
<b>Rysunek 8.</b> Procentowa dawka głęboka PDD (ang. Percentage depth dose).....	36
<b>Rysunek 9.</b> Procentowa dawka głęboka PDD (ang. Percentage depth dose).....	36
<b>Rysunek 10.</b> Schematyczne przedstawienie koncepcji metody oceny współczynnika gamma.....	42
<b>Rysunek 11.</b> Schemat przedstawiający proces obrazowania z wykorzystaniem EPID, .....	45
<b>Rysunek 12.</b> Dwanaście różnego kształtu brył wydrukowanych w technice druku 3D .....	52
<b>Rysunek 13.</b> Zanonimizowany plik DICOM – jeden z przekrojów osiowych widoczny w programie RadiAnt.....	54
<b>Rysunek 14.</b> Model 3D kości miednicy, kręgosłupa i nóg wygenerowany w programie RadiAnt,.....	54
<b>Rysunek 15.</b> Wyczyszczony model 3D.....	55
<b>Rysunek 16.</b> Wizualizacja modelu skóry uzyskana po wytłoczeniu powłoki skórnej w druku 3D.....	55
<b>Rysunek 17.</b> Wizualizacja modelu kośćca podzielonego na 8 części - podział na potrzeby druku 3D. ....	56
<b>Rysunek 18.</b> Model skóry podzielony na 9 części – podział na potrzeby druku 3D.....	56
<b>Rysunek 19.</b> Podstawa, służąca do pozycjonowania kości względem skóry .....	57
<b>Rysunek 20.</b> Przygotowany szkielet oraz skóra wykonana w technice druku trójwymiarowego.....	58
<b>Rysunek 21.</b> Kopolimer octanu winylu EVA w formie granulatów.....	59
<b>Rysunek 22.</b> Gotowy przygotowany fantom tułowia kobiety.....	59
<b>Rysunek 23.</b> a) Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na wytrzymałość na rozciąganie różnych tworzyw EVA i ich mieszanin EVA/EPDM. (b) Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na moduł sprężystości przy rozciąganiu różnych materiałów EVA i ich mieszanin EVA/EPDM. (c) Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na % wydłużenie różnych materiałów EVA i ich mieszanek EVA/EPDM.....	63

<b>Rysunek 24.</b> Wpływ zawartości octanu winylu (VA) i dawki promieniowania gamma na twardość różnych rodzajów EVA i ich mieszanin EVA/EPDM. ....	64
<b>Rysunek 25.</b> Ułożenie i stabilizacja fantomu Gammex na stole terapeutycznym z widocznymi insertami o różnej gęstości. ....	67
<b>Rysunek 26.</b> Widok programu XVI w trakcie obrazowania CBCT fantomu GammeX. ....	68
<b>Rysunek 27.</b> Topogram fantomu wykonany podczas badania tomografii komputerowej. ....	69
<b>Rysunek 28.</b> Ułożenie fantomu w pozycji izocentrycznej przed wykonaniem obrazowania CBCT. ....	73
<b>Rysunek 29.</b> Widok programu OmniPro I'mRT wraz ze zmierzoną (lewy, górny obraz) oraz obliczoną z TPS (lewy, dolny obraz) fluencją dawki oraz automatycznie obliczonym współczynnikiem zgodności gamma. .	75
<b>Rysunek 30.</b> Widok okna programu ThinkQA, należącego do oprogramowania programu EPIbeam firmy DosiSoft, z przewidywaną fluencją dawki (po lewej) oraz zmierzonym obrazem (po prawej) oraz różnicą pomiędzy nimi w postaci współczynnika gamma (środek). ....	76
<b>Rysunek 31.</b> Warunki napromienienia próbki kopolimeru EVA. Fantom płytowy RW3 ustawiony w pozycji izocentrycznej tzn. powierzchnia fantomu znajdowała się w odległości 100cm od źródła promieniowania. Próbka umieszczona i napromieniona na głębokości około 5cm. ....	78
<b>Rysunek 32.</b> Różnica w zakresie obrazowania (długości) pomiędzy badaniem TK a CBCT, w związku z czym zmianie uległy objętości struktur: szpiku kostnego oraz kanału kręgowego. ....	80
<b>Rysunek 33.</b> Automatyczne wyznaczenie krzywej CT-ED na obrazie CBCT w RayStation. ....	91
<b>Rysunek 34.</b> W sygnale EPR badanego materiału EVA. Brak widocznych rodników, widoczny tylko szum. ....	105
<b>Rysunek 35.</b> Widok automatycznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT w RayStation TPS. ....	120
<b>Rysunek 36.</b> Widok pierwszej próby ręcznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT by zdefiniować kopolimer EVA jako tkankę miękką w RayStation TPS. ....	121
<b>Rysunek 37.</b> Widok drugiej próby ręcznego dopasowania krzywej CT-gęstości masowej dla obrazu CBCT by zdefiniować kopolimer EVA jako tkanka miękką w RayStation TPS. ....	122

## SPIS TABEL

<b>Tabela 1.</b> Przygotowane w toku pracy badawczej plany leczenia radioterapią.....	74
<b>Tabela 2.</b> Odwzorowanie jednostek HU dla różnych tkanek oraz ich gęstości w systemie planowania Monaco i RayStation.....	82
<b>Tabela 3.</b> Odczytane średnie wartości HU dla różnych insertów na stacji opisowej tomografu komputerowego Siemens Somatom SE.....	85
<b>Tabela 4.</b> Zestawienie obliczonych wartości gęstości elektronowych ED dla silikonu, kopolimeru octanu winylu EVA oraz filamentu PLA.....	86
<b>Tabela 5.</b> Zestawienie obliczonych wartości gęstości masowych [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] dla silikonu, kopolimeru octanu winylu EVA oraz filamentu PLA.....	87
<b>Tabela 6.</b> Średnie wartości CT [HU] oraz ED dla insertów o różnych gęstościach w fantomie Gammex w systemie planowania leczenia Monaco oraz RayStation.....	89
<b>Tabela 7.</b> Wybrane do analizy wartości CBCT [HU] z wygenerowanej automatycznie krzywej w RayStation dla obrazu CBCT fantomu własnego oraz Gammex.....	92
<b>Tabela 8.</b> Wartości wskaźnika HI oraz CI dla obszaru tarczowego w planach referencyjnych.....	96
<b>Tabela 9.</b> Różnice w dawce średniej w adaptowanych planach leczenia dla pęcherza moczowym, odbytnicy, głów kości udowych oraz jelit w stosunku względem wartości otrzymanej w planach referencyjnych.....	98
<b>Tabela 10.</b> Zmiana objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy pokrytej dawką 100%, 95%, 90% oraz 80% dawki przepisanej w wyniku adaptacji planu dla schematu leczenia 23x200cGy.....	99
<b>Tabela 11.</b> Zmiana objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy pokrytej dawką 100%, 95%, 90% oraz 80% dawki przepisanej w wyniku adaptacji planu dla schematu leczenia 28x180cGy. ....	100
<b>Tabela 12.</b> Zestawienie współczynników gamma dla kryterium zgodności 3% różnicy dawki w odległości 3mm oraz 2%/2mm dla detektora MatriXX Evolution oraz EPID.....	101
<b>Tabela 13.</b> Wartości rozpatrywanych krzywych kalibracyjnych CT-ED do trzech analiz w programie EPIgray. ....	103
<b>Tabela 14.</b> Średnie względne odchylenie pomiędzy przewidywaną a zrekonstruowaną dawką podczas jednorazowej frakcji uzyskane przy pomocy detektora EPID oraz oprogramowania EPIgray. ....	104

## SPIS WYKRESÓW

<b>Wykres 1.</b> Teoretyczna zależność liczby CT [HU] i gęstości elektronowej tkanki (ED) dla systemu planowania leczenia Monaco.....	83
<b>Wykres 2.</b> Teoretyczna zależność liczby CT [HU] i gęstości masowej tkanki dla systemu planowania leczenia RayStation.....	83
<b>Wykres 3.</b> Krzywa zależności gęstości elektronowej ED od liczby CT [HU] fantomu Gammex w obrazie TK.....	86
<b>Wykres 4.</b> Krzywa zależności gęstości masowej [g/cm <sup>3</sup> ] od liczby Hounsfielda fantomu Gammex w obrazie TK.....	87
<b>Wykres 5.</b> Doświadczalne krzywe dopasowania CT-ED dla dwóch systemów planowania leczenia Monaco (niebieska) oraz RayStation (pomarańczowa).....	90
<b>Wykres 6.</b> Zestawienie krzywej kalibracyjnej obrazu CBCT fantomu Gammex (pomarańczowa) oraz fantomu własnego (niebieska).....	92
<b>Wykres 7.</b> Porównanie krzywych CT-ED teoretycznej (niebieska) oraz doświadczalnej (pomarańczowa) fantomu Gammex ze stacji opisowej tomografu komputerowego.....	93
<b>Wykres 8.</b> Zestawienie krzywej CT-ED teoretycznej (szara) wraz z krzywymi doświadczalnymi na podstawie danych z tomografii komputerowej z systemów planowania leczenia Monaco (niebieska) oraz RayStation (pomarańczowa).....	94
<b>Wykres 9.</b> Zestawienie zależności liczby CT/CBCT [HU] i gęstości masowej różnych materiałów w RayStation: dla obrazu TK (szara) oraz CBCT fantomu Gammex (pomarańczowa) wraz z krzywą doświadczalną dla obrazu CBCT fantomu własnego (niebieska).....	95
<b>Wykres 10.</b> Wykres pudełkowy mediany wskaźnika homogeniczności HI oraz zgodności CI dla obszaru tarczowego dla wszystkich adaptowanych planów w porównaniu do planów referencyjnych. ....	97

## SPIS RÓWNAŃ

<b>Równanie 1.</b> Różnica pomiędzy energią zaabsorbowaną a przekazaną.....	11
<b>Równanie 2.</b> Energia kinetyczna fotoelektronu przy zachodzącym oddziaływaniu fotoelektrycznym.....	12
<b>Równanie 3.</b> Energia elektronu odbitego w wyniku oddziaływania Comptona.....	14
<b>Równanie 4.</b> Energia fotonu rozproszonego w wyniku oddziaływania Comptona .....	14
<b>Równanie 5.</b> Energia kinetyczna elektronów wyprodukowanych w procesie kreacji par.....	16
<b>Równanie 6.</b> Zależność krzywej kalibracji CT-ED.....	28
<b>Równanie 7.</b> Dane uwzględniane dla korekcji niejednorodności w tkankach w systemach planowania leczenia.....	28
<b>Równanie 8.</b> Głębokość efektywna.....	28
<b>Równanie 9.</b> Margines dla PTV zaproponowany przez van Herk'a.....	31
<b>Równanie 10.</b> Współczynnik gamma.....	42
<b>Równanie 11.</b> Wartość surowa R dla każdego piksela obrazu.....	46
<b>Równanie 12.</b> Wskaźnik homogeniczności HI.....	79
<b>Równanie 13.</b> Wskaźnik zgodności CI.....	79
<b>Równanie 14.</b> Dawka integralna dla tkanek prawidłowych NTID.....	79