

PROCJENA OZRAČENJA FETUSA PRI RADIOTERAPIJI KARCINOMA DOJKE ZA VRIJEME TRUDNOĆE POMOĆU NOVORAZVIJENOG ANTROPOMORFNOG FANTOMA TRUDNICE U DRUGOM TRIMESTRU

Kopačin, Vjekoslav

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:785483>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET

Vjekoslav Kopačin

PROCJENA OZRAČENJA FETUSA PRI RADIOTERAPIJI KARCINOMA DOJKE ZA
VRIJEME TRUDNOĆE POMOĆU NOVORAZVIJENOG ANTROPOMORFNOG
FANTOMA TRUDNICE U DRUGOM TRIMESTRU

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET

Vjekoslav Kopačin

PROCJENA OZRAČENJA FETUSA PRI RADIOTERAPIJI KARCINOMA DOJKE ZA
VRIJEME TRUDNOĆE POMOĆU NOVORAZVIJENOG ANTROPOMORFNOG
FANTOMA TRUDNICE U DRUGOM TRIMESTRU

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Hrvoje Brkić

Komentor: doc. dr. sc. Tajana Turk, dr. med.

Rad ima 85 stranica.

Predgovor radu

Ova doktorska disertacija nastala je u sklopu institucijskog projekta IP3-2022 Medicinskog fakulteta u Osijeku i institucijskog projekta IP4-2021 Fakulteta dentalne medicine i zdravstva u Osijeku.

Ovom prilikom zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Hrvoju Brkiću, i komentorici doc. dr. sc. Tajani Turk na svim pruženim savjetima oko provedbe istraživanja, znanstvenog razmišljanja i na kvalitetnom usmjeravanju na početku moje znanstvene karijere.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Dariju Faju što mi je pružio priliku biti dijelom projekta pod kojim je nastala ova doktorska disertacija, gdje sam i upoznao kvalitetan tim ljudi i znanstvenika. Zahvaljujem i na iznimno ugodnoj, a konstruktivnoj komunikaciji, tj. na svim savjetima i kritikama koje će mi uvelike koristiti u daljnjem znanstvenom napretku.

Zahvaljujem i dr. sc. Ani Ivković na pomoći oko planiranja izrade fizičkog fantoma te veliko hvala doc. dr. sc. Mladenu Kasabašiću, također na pomoći oko planiranja i same izrade fizičkog fantoma s kojim sam proveo sate obavljajući „prljavi” dio posla, odnosno izlijevanje materijala u kalupe.

Zahvaljujem dr. sc. Stipi Galiću na programskom rješenju pretvorbe računalnih trodimenzionalnih modela organa fantoma u skup DICOM podataka za Monte Carlo simulaciju.

Hvala supruzi Ivani na pruženoj velikoj podršci, motivaciji te stoičkom toleriranju mojeg odsustva zbog sati rada na računalnom i fizičkom fantomu *.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1. Karcinom dojke u trudnoći i njegovo liječenje | 1 |
| 1.2. Radioterapija, uređaji za radioterapiju i računalni sustavi za planiranje zračenja (TPS) | 3 |
| 1.3. Biološki učinak ionizirajućeg zračenja na tkiva, zametak, embrio i fetus | 5 |
| 1.4. Dozimetrijski fantomi | 6 |
| 1.4.1. Računalni fantomi trudnice | 9 |
| 1.4.2. Fizički fantomi trudnice | 10 |
| 2. Hipoteza | 12 |
| 3. Cilj istraživanja | 13 |
| 4. Materijal i metode | 14 |
| 4.1. Ustroj studije | 14 |
| 4.2. Razvoj računalnog fantoma Tena | 14 |
| 4.2.1. Klinički parametri trudnice i slikovni podatci | 14 |
| 4.2.2. DICOM podatci | 15 |
| 4.2.3. Obrada DICOM podataka – segmentacija organa i struktura te generiranje računalnih trodimenzionalnih (3D) modela | 15 |
| 4.2.4. Registracija anatomskih struktura u prostoru, 3D modeliranje i formiranje računalnog BREP fantoma | 19 |
| 4.2.5. Konverzija računalnog BREP fantoma u DICOM podatke | 19 |
| 4.2.6. Vokselizacija BREP fantoma | 20 |
| 4.3. Stvaranje fizičkog fantoma Tena | 21 |
| 4.3.1. 3D modeliranje kalupa | 21 |
| 4.3.2. 3D ispis i naknadna obrada kalupa | 27 |
| 4.3.3. Supstitucijski materijali | 31 |
| 4.3.4. Proces formiranja fizičkog fantoma | 33 |
| 4.4. Planiranje radioterapijskog liječenja | 40 |
| 4.5. Monte Carlo simulacija | 41 |
| 4.5.1. MC simulacije na vokseliziranom fantomu | 42 |
| 4.5.2. MC simulacije na kockama supstitucijskih materijala | 43 |
| 4.5.3. MC simulacije na vokseliziranom fantomu sa supstitucijskim materijalima | 44 |
| 4.5.4. Statističke metode Monte Carlo simulacije | 44 |
| 4.6. Eksperimentalno dozimetrijsko mjerenje | 45 |
| 5. Rezultati | 47 |
| 5.1. Fantom Tena | 47 |
| 5.2. Monte Carlo simulacija | 51 |
| 5.2.1. Određivanje doze ozračenja fetusa i karakterizacija spektra zračenja prilikom radioterapije lijeve dojke koristeći vokselizirani fantom i MCNP kod | 51 |

| | | |
|--------|--|----|
| 5.2.2. | Usporedba i verifikacija novonačinjenih supstitucijskih materijala s drugim materijalima pomoću Monte Carlo simulacije | 53 |
| 5.3. | Eksperimentalno mjerenje doze ozračenja koristeći fizički fantom..... | 56 |
| 5.4. | Validacija fizičkog fantoma usporedbom podataka eksperimentalnog mjerenja i Monte Carlo simulacije | 57 |
| 6. | Rasprava | 58 |
| 7. | Zaključak | 66 |
| 8. | Sažetak | 67 |
| 9. | Summary | 69 |
| 10. | Literatura | 71 |
| 11. | Životopis | 79 |
| 12. | Prilozi | 85 |

KRATICE

- FIGO** – fra. *Federation Internationale de Gynecologie Obstetrique*, hrv. Međunarodno društvo za ginekologiju i opstetriciju
- ICRP** – International Commission on Radiological Protection
- TPS** – eng. *treatment planning system*, hr. sustav za planiranje liječenja
- PTV** – eng. *planning target volume*, hrv. planirani ciljani volumen
- OAR** – eng. *organs at risk*, hrv. organi pod rizikom
- MC** – Monte Carlo
- DNK** – deoksiribonukleinska kiselina
- NCRP** – National Council on Radiation Protection and Measurements
- BREP** – eng. *boundary representation*
- NURBS** – eng. *Non-Uniform Rational Bezier Splines*, hrv. neujednačena racionalna osnova spline (matematički model koji se koristi u računalnoj grafici)
- CT** – eng. *computed tomography*, hrv. kompjuterizirana tomografija
- MR** – eng. *magnetic resonance*, hrv. magnetska rezonancija
- 3D** – trodimenzionalno
- BMI** – eng. *body mass indeks*, hr. indeks tjelesne mase
- DICOM** – eng. *Digital Imaging and Communications in Medicine*
- CAD** – eng. *computer aided design*
- PET/CT** – eng. *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*, hrv. pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija
- STL** – eng. *stereolithography* ili *standard tessellation language*, hrv. stereolitografija
- NRRD** – eng. *nearly raw raster data*
- ICRU** – International Commission on Radiation Units and Measurements
- MCNP** – Monte Carlo N-Particle
- RPL** – eng. *radiophotoluminiscent*, hr. radiofotoluminiscencija
- FDM/FFF** – eng. *fused deposition modeling/fused filament fabrication*
- PLA** – eng. *polylactic acid*, hr. polimer mliječne kiseline
- PU** – poliuretan
- STS** – eng. *soft tissue substitution*, hr. substitucijsko meko tkivo
- LTS** – eng. *lung tissue substitution*, hr. substitucijsko tkivo pluća
- BTS** – eng. *bone tissue substitution*, hr. substitucijsko koštano tkivo
- MLC** – eng. *multi-leaf colimator*, hr. višelamelarni kolimator

HU – Hounsfield units

PDD – eng. percentage depth doses, hr. doze ozračenja prema dubini

1. Uvod

1.1. Karcinom dojke u trudnoći i njegovo liječenje

Definicija karcinoma dojke u trudnoći se uobičajeno odnosi na one karcinome koji se dijagnosticiraju tijekom trudnoće ili unutar jedne godine nakon poroda. Pojedini autori ograničavaju ovaj termin samo na karcinome nastale tijekom trudnoće, dok drugi uzimaju u obzir i one nastale nekoliko godina nakon poroda (1 – 4).

Incidencija malignih tumora za vrijeme trudnoće relativno je niska i iznosi 0,05 – 0,1 % svih maligniteta, odnosno 1:1000 – 1500 trudnoća povezana je s malignom bolesti majke (3, 5). No, prema izvješću Međunarodnog društva za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) iz 2018. koje se referira na nekoliko internacionalnih studija, incidencija malignoma u trudnoći u zadnjih 30 godina je u porastu (6). U studiji provedenoj u Danskoj iz 2013. godine, zasnovanoj na Danskom registru za rak, u razdoblju 1977. – 2006. incidencija svih malignih tumora u trudnoći porasla je s 5,4 % na 8,3 % (4, 6). U objavljenoj studiji iz 2012. godine provedenoj u Australiji također se navodi porast u incidenciji malignih bolesti trudnica u razdoblju od 1994. – 2007. g. sa 112,3/100000 na 191,5/100000 trudnoća (7).

Ovisno o objavljenim studijama, od svih malignih tumora koji se pojave za vrijeme trudnoće, karcinom dojke uvijek se nalazi među tri najčešće dijagnosticirana maligna tumora i incidencija prema različitim autorima iznosi između 1:3000 – 1:10000 trudnoća (1, 3, 4, 6 – 12). Prema Eibye i suradnicima 2013, najveća incidencija karcinoma dojke za vrijeme trudnoće je u dobnim skupinama 30 – 34 godine i 35 – 39 godine (4).

Već godinu dana nakon otkrića X-zraka, E. H. Grubbe primjenio je X-zrake u radioterapijskom liječenju karcinoma dojke (13, 14). Komplementarno s poštednom resekcijom dojke i kemoterapijom, radioterapija ima ključnu ulogu u suvremenom liječenju karcinoma dojke te je prihvaćena kao standard u liječenju ranih stadija istog u općoj populaciji žena (15). No, s obzirom na negativne biološke učinke ionizirajućeg zračenja na tkiva te potencijalno i na rast i razvoj fetusa, primjena radioterapije u liječenju karcinoma dojke za vrijeme trudnoće je još uvijek predmet rasprave. Stavovi različitih autora i kliničara razlikuju se i ne postoje ujednačene smjernice o primjeni radioterapije za liječenje karcinoma dojke u trudnica.

Prema *National Comprehensive Cancer Network 4.2022* smjernicama za liječenje karcinoma dojke u trudnica, radioterapija nije izbor u liječenju karcinoma dojke ni u jednom od tri trimestra. U prvom trimestru se čak predlaže pobačaj fetusa prije početka liječenja, a ako bolesnica želi zadržati trudnoću pristupa se mastektomiji te adjuvantnoj kemoterapiji s kojom

se započinje u drugom trimestru (15). Adjuvantna radioterapija se u tom slučaju primjenjuje tek postpartalno. Slično je i za novootkrivene karcinome dojke u drugom i trećem trimestru gdje se prvo učine mastektomija i primijeni adjuvantna kemoterapija, a adjuvantna radioterapije primjenjuje se postpartalno (15).

Smjernice *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists No12*. primjenu radioterapijskog liječenja prilikom trudnoće smatraju kontraindiciranim do poroda, a istu je moguće primijeniti za vrijeme trudnoće jedino u svrhu očuvanja života trudnice ili funkcije organa (npr. kompresija kralježnične moždine) (16). Ako je nužna primjena radioterapije u liječenju, tada se može razmotriti primjena iste, no uz primjerenu zaštitu fetusa ili ovisno o gestacijskoj dobi, prijevremeni porod (16).

Američko društvo za radijacijsku onkologiju (ASTRO) i Europsko društvo za radijacijsku onkologiju (ESTRO) nemaju smjernice za liječenje karcinoma dojke u trudnoći.

Pojedinačni stavovi skupina autora također se razlikuju. Tako je stav jedne skupine autora da se radioterapijsko liječenje izbjegava za vrijeme trudnoće zbog potencijalnog štetnog učinka ionizirajućeg zračenja na fetus te se u naprednim stadijima inoperabilnih karcinoma dojke razmatra učiniti i pobačaj (17). Prema Basta i suradnicima radikalna mastektomija je metoda izbora za liječenje karcinoma dojki u prvom trimestru, dok se kod bolesnica s karcinomom dojke otkrivenim u 2. i 3. trimestru prvo učini pošteдна mastektomija, a postpartalno adjuvantna radioterapija (3). No, primjernom modernih uređaja za radioterapiju i sustava za planiranje liječenja te uz činjenice kako je apsorbirana doza ozračenja fetusa izvan primarnog polja zračenja, porijeklom od raspršnog zračenje iz tkiva majke, raspršnog zračenja iz kolimatora glave linearnog akceleratora, propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje iz glave linearnog akceleratora te kako absorbirana doza fetusa ponajviše ovisi o udaljenosti fetusa od centra (ili ruba) primarnog polja zračenja, veličini polja zračenja i energiji ionizirajućeg zračenja, primjenom određenih postupaka neželjeno ozračenje fetusa za vrijeme radioterapije može se umanjiti (5, 17).

Stoga, određene skupine poput *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) i Međunarodnog društva za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) u svojim publikacijama navode kako je radioterapija malignih bolesti izvan zdjelice moguća, uz pomno planiranje te uz imperativ da očekivana doza ozračenja fetusa ne prelazi 50 – 100 mGy (6, 12).

Također, do sada je nekoliko skupina autora objavilo liječenje karcinoma dojke u trudnica radioterapijom bez posljedica na fetus, poput Ngu i suradnika, Antypas i suradnika, Van der Giessena te Leonardija i suradnika (10, 18 – 21).

1.2. Radioterapija, uređaji za radioterapiju i računalni sustavi za planiranje zračenja (TPS)

Radioterapija je vrsta liječenja koja se temelji na korištenju visokoenergetskih zraka ili radioaktivnih tvari za oštećenje tumorskih stanica i zaustavljanje njihova rasta i dijeljena. Ima ključnu ulogu u liječenju karcinoma i po učinkovitosti se nalazi odmah iza kirurškog liječenja. Ovisno o željenom terapijskom cilju, radioterapija se može podijeliti na kurativnu, gdje se teži potpunom izlječenju bolesnika, i na palijativnu, gdje se teži ublažavanju tegoba uzrokovanih tumorom (22). Također se može podijeliti na adjuvantnu, koja se primjenjuje nakon drugog oblika liječenja i odsustva makroskopskog tumora, neoadjuvantnu koja se primjenjuje kod lokalno uznapredovale bolesti s težnjom smanjenja stadija bolesti (eng. *downstaging*) i primarnu koja se koristi kada zbog različitih razloga nije moguće provesti kirurško liječenje. Prema lokalizaciji izvora zračenja, radioterapija se može podijeliti na teleradioterapiju gdje je izvor zračenja izvan tijela (tumora) i koristi elektromagnetsko zračenje (X-zrake i gama zrake), i na brahiterapiju gdje se izvor zračenja postavlja unutar samog tumorskog tkiva i koristi čestično zračenje (elektroni, neutroni i protoni) (13, 22, 23).

U početcima su starije tehnike poput dvodimenzionalne konvencionalne radioterapije bile manje precizne i pružale su ograničene podatke o stvarnoj dozi ozračenja ciljanog volumena (eng. *planning target volume* – PTV) i organima pod rizikom od zračenja (eng. *organs at risk* – OAR) (24). No, razvojem računalne i slikovne tehnologije omogućava se iskorak iz konvencionalne radioterapije u trodimenzionalnu konformalnu radioterapiju (3D CRT) koja pruža veću preciznost i povišenje doze ozračenja PTV-a, uz izraženiju poštedu OAR, tj. manje neželjenih posljedica liječenja (23, 24). Daljnji napredak tehnologije otvara mogućnost primjene još sofisticiranijih i usklađenijih metoda radioterapije poput radioterapije snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT), volumetrijski modulirane lučne terapije (VMAT), stereotaktičke ablativne radioterapije (SBRT), radioterapije vođene slikom (IGRT) koje pružaju još veću preciznost u ozračenju ciljanog tkiva, s boljim očuvanjem OAR, većim ozračenjem ciljanog tkiva i skraćivanjem trajanja radioterapije (23, 24).

Važan faktor za uspješnost radioterapijskog liječenja jest točan izračun apsorbirane doze u tumorskom tkivu, no ujedno je važan čimbenik i apsorbirana doza u tkivima izvan primarnog polja ozračivanja (OAR). Metode za izračun apsorbirane doze fotonskih zraka mogu se podijeliti na one temeljene na empirijskim faktorima popravka (eng. *correction based*) i na metode temeljene na modelu (eng. *model based*), tj. primjeni analitičkih metoda.

U metodama temeljenim na empirijskim faktorima popravka, prilikom planiranja liječenja bolesnika, apsorbirana se doza u određenoj točki računa korištenjem specifičnih faktora ispravaka (eng. *correction factors*) kojima se ispravljaju vrijednosti dobivene mjerenjima u kontroliranim referentnim uvjetima (tj. u homogenom vodenom fantomu s ravnom površinom na standardnoj udaljenosti od izvora X-zraka) (22). S obzirom na razvoj računalne tehnologije, moderni sustavi za planiranje liječenja ne koriste ovu metodu, a mogu se koristiti prilikom ručnog izračuna doze i kod sekundarnih, tj. nezavisnih provjera doze.

U algoritmima temeljenim na modelu, odnosno primjenom analitičkih metoda, apsorpcijska doza izračunava se u fantomu ili pacijentu, uzimajući u obzir lateralni prijenos zračenja, energiju snopa, geometriju, modifikatore snopa, topografiju površine pacijenta i distribuciju gustoće elektrona, a izračun temelje na odvojenom uračunavanju doprinosa primarne i raspršene komponente snopa ionizirajućeg zračenja. Ove metode daju puno preciznije rezultate čak i za složene heterogene geometrije (22).

U zadnjih nekoliko desetaka godina primjenjuju se algoritmi kod kojih se izračun raspodjela apsorbirane doze temelji na Monte Carlo (MC) simulaciji fizikalnih principa (eng. *principle based*) i najsofisticiraniji je pristup (25). Monte Carlo metoda koristi presjeke interakcija elektrona i fotona u materiji te prati pojedinačne fotone i pridružene elektrone koji prolaze kroz cijeli heterogeni fantom ili pacijenta. Izračunavanjem putanje i interakcija vrlo velikog broja fotona i elektrona, može se točno modelirati distribucija doze. Nedavno je razvijeno nekoliko Monte Carlo kodova za planiranje liječenja radioterapijom, od kojih su mnogi komercijalno implementirani (22).

Primjenom novijih algoritama za izračun apsorbirane doze u modernim računalnim sustavima za planiranje zračenja (TPS – eng. *treatment planning system*) prilikom planiranja radioterapijskog liječenja, vrlo točno se može procijeniti ozračenje tumorskog tkiva u primarnom polju. Izvan primarnog polja ionizirajućeg zračenja izračun količine zračenja često nije reprezentativan i podcjenjuje ozračenje tkiva izvan polja zračenja (oko 40 – 60 % manje nego kod dozimetrijskih mjerenja) (26, 27). Prema Howell i suradnicima, razlog je u tomu što TPS-ovi količinu zračenja izvan polja izračunavaju na temelju Gaussove distribucije intenziteta zračenja, obrnutim kvadratom udaljenosti između elemenata u ravnini izvora i odredišta te kosinusom kuta zrake za ozračenje izvan polja. Također, podcjenjuju ozračenje koje nastaje prvenstveno od raspršenog zračenja od mete (tkiva bolesnika) te zračenja koje se gubi izvan izvora (glave) akceleratora i kroz kolimatore, što smatraju glavnim nedostatkom komercijalne implementacije konvolucijsko/superpozicijske metode izračuna ozračenja (27). Prema Kolacio i suradnicima glavni razlog netočnog izračuna ozračenja tkiva izvan primarnog polja

ozračivanja u TPS je taj što na račun brzog izračuna koriste algoritme koji zanemaruju kemijski sastav i masenu gustoću tkiva (28).

1.3. Biološki učinak ionizirajućeg zračenja na tkiva, zametak, embrio i fetus

Ionizirajuće zračenje oštećuje molekulu DNK izravno ili neizravno putem nastanka slobodnih radikala. Prekid dvostruke zavojnice primarni je mehanizam kojim ionizirajuće zračenje djeluje na molekulu DNK. Kada dođe do prekida dvostruke zavojnice DNK, završeci postaju reaktivni i mogu reagirati s drugim lancima DNK, što uzrokuje kromatidne i kromosomske aberacije koje mogu biti mutagene ili letalne (29). Broj prekida dvostruke zavojnice korelira sa smrću stanice, a smrt nastaje putem tzv. „mitotske katastrofe“, tj. kada stanice nisu u mogućnosti ispravno podijeliti svoje kromosome tijekom mitoze i nastaje 15 h – 2 tjedna nakon ozračivanja. Drugi način smrti stanice je putem programirane stanične smrti – apoptoze, koja nastaje 6 – 24 h nakon ozračivanja, a njome umiru radiosenzitivne stanice poput limfocita, limfoma, neuroblastoma. Nekroza je neorganizirana i neplanirana smrt, a uzrokuju je trauma, toplina, hladnoća, hipoksija, oksidativni stres, kiseli ili alkalni pH, toksini... Nekroza se javlja nakon nekoliko dana ili tjedana nakon ozračivanja.

Radiosenzitivnost stanica ovisi o količini molekula DNK u stanicama (više molekula DNK – više „meta“ – veća radiosenzitivnost), više reparacijskih mehanizama (slabija radiosenzitivnost) i broju apoptoza (više apoptoza – veća radiosenzitivnost) (29).

Ionizirajuće zračenje može imati i negativne učinke na zametak i fetus u razvoju. Izvori ozračenja fetusa izvan primarnog polja zračenja su raspršno zračenje iz tkiva majke, raspršno zračenje (eng. *scatter radiation*) iz kolimatora glave linearnog akceleratora, propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje iz glave linearnog akceleratora. Negativni učinci uvelike ovise o dozi ozračenja fetusa, koja pak ponajviše ovisi o udaljenosti fetusa od ruba primarnog polja zračenja, veličini polja zračenja i energiji ionizirajućeg zračenja te o razdoblju trudnoće u kojem je do ozračenja došlo (preimplantacijsko razdoblje, razdoblje organogeneze, rano i kasno fetalno razdoblje) (5, 17).

Prema ICRP publikacijama 84 i 90 te prema drugim autorima, u preimplantacijskom razdoblju razvoja embrija (postkonceptijska dob 0 – 9. dan/prva polovina 2. tjedna) izlaganje ionizirajućem zračenju 0,05 – 0,15 Gy, uzrokuje izostanak implantacije embrija ili smrt. Nastanak malformacija prilikom ozračivanja zametka u preimplantacijskom razdoblju smatra se nemogućim. No, neka su istraživanja na miševima ukazala na nastanak kongenitalnih

anomalija, ali ne i smrt embrija prilikom ozračivanja u preimplantacijskom razdoblju kod životinja s genetskom predispozicijom (8, 12, 17, 29 – 32).

U postimplantacijskom razdoblju, fetus u prvom trimestru, točnije u doba organogeneze (postkonceptijska dob 10 – 42 dana/druga polovina 2. – 8. tjedna) najosjetljiviji su na negativne učinke ionizirajućeg zračenja, a posebno na razvoj središnjeg živčanog sustava čija se izrazita radiosentivnost proteže do kraja 15. tjedna.

Kako se fetus razvija i raste, senzibilnost na iste učinke opada pa su tako fetus u drugom trimestru manje senzibilni na determinističke učinke ionizirajućeg zračenja. Fetus u trećem trimestru imaju najmanji rizik od razvoja posljedica zračenja na plod (9, 12, 33 – 36).

Prema NCRP 54 i ICRP 84 te novijim ICRP izvještajima, prag za deterministički učinak ionizirajućeg zračenja na fetus je 0,05 Gy (50 mGy), ispod kojih nema dokaza, odnosno rizik se smatra zanemarivim za mogući nastanak kongenitalnih malformacija (mikrocefalija, okularne deformacije), mentalnu retardaciju i smanjeni kvocijent inteligencije te zaostajanje u rastu i razvoju (12, 32, 33). Za apsorbiranu dozu iznad 0,05 Gy (50 mGy), pogotovo iznad 0,1 Gy (100 mGy) rizik od nastanka determinističkih učinaka povećava se (2, 8, 9, 12, 29, 33, 35, 37).

Dok je nastanak kongenitalnih malformacija te smanjenih mentalnih sposobnosti povezan s ozračivanjem fetusa za vrijeme povećane radiosenzitivnosti u ranijim periodima trudnoće, stohastički, tj. kancerogeni učinci zračenja povećavaju se s ozračivanjem fetusa u kasnijim periodima trudnoće (kasni drugi i treći trimestar) i nisu povezani s pragom doze ionizirajućeg zračenja (2, 32, 38). Apsolutna procjena rizika za nastankom karcinoma u djetinstvu prema Doll i Wakeford-u iznosi 6 %/Gy za niske doze fetalnog zračenja, što je samo malo više od ICRP – 4 %/Sv za odrasle i 5 %/Sv za opću populaciju (2, 29, 39).

1.4. Dozimetrijski fantomi

U radioterapiji je nužno sačuvati okolna zdrava tkiva od negativnih učinaka ionizirajućeg zračenja i potencijalnog nastanka sekundarnog karcinoma. Stoga, medicinski fizičari često trebaju razumjeti način interakcije ionizirajućeg zračenja i ljudskog tijela kako bi mogli osigurati sigurnost radnika i bolesnika. Točna dozimetrija u ljudskom tijelu prilično je izazovna iz nekoliko razloga: načini izlaganja različiti su i često uključuju kompleksne geometrijske oblike i odnose između izvora ionizirajućeg zračenja i organizma, izlaganje može uključivati više različitih tipova ionizirajućeg zračenja, od kojih svako prolazi kroz organizam i uzrokuje interakciju s tkivima u skladu s fizikalnim principima, ljudsko tijelo sastoji se od vrlo velikog

broja anatomskih struktura koje su heterogenene po gustoći i sastavu i ponekad su sklone pomicanju (40). To sve ukazuje na potrebe korištenja dozimetrijskih fantoma zbog izrazito teškog, gotovo nemogućeg mjerenja ozračenja u živom ljudskom organizmu, dok bi eksperimentiranje na živim ljudima bilo neetično (41).

Povijesno gledano, naziv „fantom“ koristio se u radiološkoj literaturi označavajući fizičku napravu koja oponaša ljudski organizam. No, u zajednici zaštite od zračenja, naziv „fantom“ označava i matematički, anatomski model te se u literaturi razlikuju nazivi „računalni fantom“ i „fizički fantom“ ne bi li došlo do zabune.

Kako je ljudsko tijelo većim dijelom načinjeno od vode, fizički fantomi izrađuju se su od čvrstih materijala koji su ekvivalent ljudskih tkiva u interakcijama s X-zrakama poput homogenizirane vode ili termoplastike, poliuretanske gume, epokside smole (40, 42 – 44). Takvi fantomi jednostavnog su dizajna i široko se koriste za rutinska mjerenja te osiguranje kvalitete medicinskih uređaja. Antropomorfni fizički fantomi su realniji i bolje predstavljaju složenu heterogenost ljudskog tijela. Često se sastoje od nekoliko različitih materijala koji zamjenjuju ljudsko tkivo (supstitucijski materijali) i koji su tradicionalno optimizirani za simuliranje atenuacije X-zraka kroz ljudsko tkivo te se mogu oblikovati prema organima ili kostima predstavljajući dio ili cijelo tijelo (45). Radi lakšeg opremanja dozimetrima, često su podijeljeni u slojeve te sadrže šupljine na pozicijama organa od interesa u koje se mogu umetnuti dozimetri (40, 45).

Korištenje fizičkih antropomorfnih fantoma može biti skupo i dugotrajno zbog pridržavanja eksperimentalnih i sigurnosnih procedura, a komercijalno dostupni fizički fantomi često dolaze samo u ograničenom broju veličina i ne odražavaju u potpunosti raznolikost ljudske populacije (40). Korištenjem računalnih fantoma izračunavanje doze ozračenja može se ubrzati i dostupnije je široj znanstvenoj populaciji.

U početku su se za procjenu ozračenja koristili matematički modeli pomoću formula koje su predstavili Marinelli i njegovi kolege 1940-ih godina, a koje su uzimale u obzir samo apsorbiranu dozu od β – emitirajućih radionuklida i od gama-zraka emitiranih u raspadu ovih izvora zračenja (40). Razvojem računala i težnjom za što točnom dozimetrijom, tijekom 1960-ih godina razvili su se prvi računalni fantomi.

Računalni fantomi podijeljeni su u tri kategorije: stilizirani fantomi, vokselizirani fantomi i *boundary representation* (BREP, NURBS ili *mesh*) fantomi (40, 45 – 47). Stilizirani fantomi bili su prvi fantomi koji su se koristili u dozimetrijskim mjerenjima između 1960-ih – 2000-ih godina. Takvi fantomi temeljili su se na jednostavnim geometrijskim tijelima koja su predstavljala ljudsko tijelo i prvi stilizirani fantom odrasle osobe napravili su Fisher i Snyder

na Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (40, 45 – 47). Fantom je predstavljao homogeno raspoređeno meko tkivo kroz cijelo tijelo. Prvi stilizirani nehomogeni fantom koji se sastojao od pluća, kostiju i mekog tkiva bio je MIRD-5 fantom razvijen od iste skupine znanstvenika 1969. godine s namjerom predstavljanja „referentnog čovjeka“ (eng. *Reference Man*) definiranog od ICRP-a. Gotovo 50 godina otkako je objavljen prvi stilizirani fantom, ti anatomske pojednostavljeni fantomi korišteni su kao „standardni“ prikazi ICRP-ovog referentnog čovjeka. Iako se na stiliziranim fantomima mogla izvoditi MC simulacija za vrijeme slabijih računala, takvi fantomi imali su svoje nedostatke, npr. nedovoljno detaljan prikaz anatomije znao je voditi netočnim rezultatima (40).

Napretkom računalne tehnologije i tehnologija slikovne dijagnostike poput kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR), 1980-ih godina omogućen je nastanak vokseliziranih fantoma koji u današnje vrijeme, uz BREP fantome, postaju standard u izračunu doze ionizirajućeg zračenja (40, 45 – 48). Za razliku od stiliziranih fantoma koji se temelje na jednadžbama površine, vokselizirani fantomi sadrže velik broj kocki/kvadara malih dimenzija – vokseli (posjednostavljeno objašnjenih kao 3D prikaz piksela) grupiranih u cjelinu, predstavljajući različite anatomske strukture. Zankl i njezini kolege iz Nacionalnog istraživačkog centra za okoliš i zdravlje u Njemačkoj odlučili su kasnih 1980-ih među prvima koristiti slikovne podatke dobivene CT skeniranjem zdravih dobrovoljaca i pacijenata kako bi razvili ono što je na kraju postalo obitelj od 12 vokseliziranih fantoma.

Podatke u vokseliziranom formatu teško je deformirati, za razliku od novijih BREP fantoma. Također, slabija računalna snaga ranih računala korištenih kod provođenja Monte Carlo simulacija, rezultirala je smanjenju rezolucije vokseliziranih fantoma, tj. povećanju dimenzija vokseli (npr. debljina slojeva do 8 mm), što je utjecalo na prikaz manjih organa i struktura te su strukture sadržavale male rupe (45).

Daljnji razvoj tehnologije omogućava nastanak BREP fantoma koji se počinju primjenjivati od 2000-ih godina, a broj dostupnih takvih fantoma povećava se iz godine u godinu. BREP fantomi su zbog lakšeg modificiranja i deformacije u računalnim programima za 3D modeliranje pogodniji za podešavanje veličine organa, za simulacije gibanja organa i za promjenu namještaja fantoma, što rezultira boljom simulacijom interakcije ljudi s okolinom (40).

Zbog svojih cijena računalni fantomi su često nedostupni organizacijama i grupama znanstvenika koje bi se bavile istraživanjima u polju dozimetrije trudnice i fetusa, dok komercijalni fizički fantom trudnice još uvijek ne postoji (40).

Konačni cilj dozimetrije u bolesnika bila bi uporaba personaliziranih računalnih fantoma. S obzirom na trenutna ograničenja u algoritmima segmentacije organa, to nije klinički izvedivo pa se umjesto toga mora odabrati, a zatim potencijalno prilagoditi, postojeći računalni fantom koji morfometrijski najbolje odgovara danom pacijentu (41).

1.4.1. Računalni fantomi trudnice

Prema *Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry*, među brojnim razvijenim fantomima razvijeno je nekoliko fantoma trudnice (45). Godine 1995. Stabin i suradnici iz ORNL-a prilagodili su odrasli ženski fantom koji predstavlja trudnicu na kraju svakog tromjesečja. Ovaj skup od tri stilizirana fantoma trudnica koristio se za razne primjene u nuklearnoj medicini (40).

Kako je u počecima stvaranja i korištenja vokseliziranih fantoma temeljenih na slikovnim podacima iz CT i MR pregleda nedostajao slikovni materijal skenirane trudnice, isti nije bilo moguće načiniti. Prvi vokselizirani fantom trudnice načinili su Dimbylow i suradnici, primjenjujući tzv. „hibridni“ pristup, gdje su u vokselizirani fantom trudnice, NAOMI, ubacili stilizirani računalni fantom fetusa razvijen od Chena i suradnika (45). Taj vokselizirani fantom trudnice imao je rezoluciju $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, postupak stvaranja bio je dugotrajan i s potencijalnim greškama zbog velikog broja vokseli.

Kasnije su nastajali računalni fantomi trudnice RPI-P3, RPI-P6, RPI-P9 koje je razvio Rensselaer Polytechnic institut, zatim KATJA koji je razvio Nacionalni istraživački centar za okoliš i zdravlje u Njemačkoj, fantom trudne žene Japanske agencije za atomsku energiju i trudna žena iz UF obitelji koju je razvilo Sveučilište u Floridi (40, 48 – 51). Spomenuti računalni fantomi nastali su jednostavnim „umetanjem“ modela fetusa dobivenim naknadnim skeniranjem drugih trudnica pomoću MR-a u ranije razvijene fantome žena. Model fetusa dodatno je računalno modeliran prema fizionomiji fantoma žene koji je također prilagođen modelu fetusa (49, 52).

U Tablici 1.1. nalazi se sažet popis razvijenih računalnih fantoma trudnica.

Tablica 1.1. Sažeti popis dostupnih računalnih fantoma trudnice i njihove karakteristike.

| Naziv fantoma | UF obitelj | | | |
|---|---|---|---|--|
| | RPI P3/P6/P9 | Katja | UFPF08WK, UFPF10WK, UFPF15WK, UFPF20WK, UFPF25WK, UFPF30WK, UFPF35WK, UFPF38WK | J45 8/15/25/38 |
| Format | BREP, vokselizirani | vokselizirani | BREP, vokselizirani | vokselizirani |
| Broj struktura (ukupno) | 34 | 171 | 175 | 186 |
| Visina trudnice (cm) | N/P | 163 | 152 | 152 |
| Masa trudnice (kg) | 58 | 60 | 60,1/61,9/65,8/72,1 | 50,3/51,82/56,1/63,1 |
| Dimenzije vokselâ (mm) | 1 × 1 × 1 | 1,775 × 1,775 × 4,84 | 1,26 × 1,26 × 2,7 / 0,0065 × 0,0065 × 0,0065 – 0,0664 × 0,0664 × 0,0664 | 1,26 × 1,26 × 2,7 / 0,0065 × 0,0065 × 0,0065 – 0,0664 × 0,0664 × 0,0664 |
| Broj vokselâ | N/P | N/P | 11,149 – 12,507* × 10 ⁷ | N/P |
| Gestacijska dob fetusa (tjedni) | 13/26/38 | 24 | 8/10/15/20/25/30/35/38 | 8/15/25/38 |
| Broj struktura fetusa | 3 | 18 | 34 | 58 |
| Položaj fetusa | Stav glavom, dorzoanteriorni smještaj | Stav glavom, prvi dorzoposteriorni smještaj | Stav glavom, prvi dorzoanteroinferiorni smještaj | Stav glavom, prvi dorzoanteroinferiorni smještaj |
| Dužina tjeme – zadak fetusa (cm) | 13/30/41 | N/P | N/P | N/P |
| Masa fetusa (g) | 84,52/1114,52/34 95,4 | N/P | 3,58/146,3/988,3/3299,4 | 3,3/124,1/816,4/2954, 3 |

N/P – nije primjenjivo/nepoznato

* – dobiveno kao zbroj vokselâ grublje matrice (lošija rezolucija) cijelog fantoma i fine matrice (bolja rezolucija) fetusa.

1.4.2. Fizički fantomi trudnice

Zajedno s računalnim dozimetrijskim fantomima, fizički dozimetrijski fantomi imaju važnu ulogu u eksperimentalnim mjerenjima ionizacijskih doza kod ljudi. Prema Xu i suradnicima, među 27 fizičkih fantoma nema nijednog fantoma trudnice dostupnog u bilo kojem tromjesečju (40, 45). Također, pretraživanjem objavljene literature moglo se pronaći samo nekoliko izvještaja u kojima se spominju nekomercijalni fizički fantomi trudnice. Oni su izrađeni na temelju već postojećih antropomorfnih fantoma žene, poput modularnog fantoma trbuha i zdjelice trudnice u 15., 25. i 38. tjednu trudnoće, koji se temelji na računalnom fantomu trudnice iz obitelji UF fantoma (53). Drugi pronađeni fantom trudnice izrađen je na

Kermanshah University of Medical Sciences u Iranu koji predstavlja trudnički torzo neutvrđenog trajanja trudnoće (54). Također su dostupni modificirani fantom abdomena i zdjelice temeljenim na CIRS fantomu za eksperimentalno mjerenje fetalnog zračenja pri dijagnostičkom CT pregledu abdomena trudnice razvijenim od Hurwitza i suradnika te modificirani fantom trudnice temeljen na Alderson Rando fantomu razvijenim od Matsunage i suradnika (55, 56).

2. Hipoteza

Pri radioterapiji karcinoma dojke trudnice u drugom trimestru trudnoće ozračenje fetusa je ispod 0,1 Gy (100 mGy), stoga takvo ozračenje fetusa nije razlog za pobačaj. Analiza izvora zračenja i njihovih doprinosa ozračenju fetusa pomoći će u optimizaciji plana zračenja dojke u trudnice.

3. Cilj istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati može li se niskobudžetni fizički fantom trudnice u drugom trimestru trudnoće, izrađen u sklopu ove disertacije i koji je prvi takve vrste, koristiti u dozimetrijskim mjerenjima ionizirajućeg zračenja na fetus prilikom radioterapije karcinoma dojke trudnice.
2. Eksperimentalno izmjeriti ozračenje fetusa prilikom radioterapije dojke trudnice u drugom trimestru pomoću fizičkog fantoma trudnice te tako ispitati sigurnost primjene radioterapije kod karcinoma dojke trudnice u drugom trimestru trudnoće što može utjecati na prilagodbu smjernica za radioterapijsko liječenje karcinoma dojke u trudnoći.
3. U ovisnosti o vrsti zračenja kojem je fetus izložen za vrijeme radioterapije karcinoma dojke, predložiti način dodatne optimizacije plana zračenja trudnice ili mogućnost korištenja fizičke zaštite.

4. Materijal i metode

4.1. Ustroj studije

Prospektivna studija tipa nerandomiziranog kontroliranog pokusa (57).

4.2. Razvoj računalnog fantoma Tena

4.2.1. Klinički parametri trudnice i slikovni podatci

Nakon što je pacijentica potpisala pisani pristanak kojim dopušta korištenje njezinih dijagnostičkih slikovnih materijala koji su se koristili za stvaranje ovog fantoma i nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (IRB broj: 2158-61-07-21-152, datum odobrenja: 14.7.2021.) koje je također dostupno u poglavlju Prilozi, započeo je razvoj računalnog i fizičkog fantoma trudnice u drugom trimestru, koji je nazvan Tena.

Fantom je temeljen na bolesnici srednjoeuropskog porijekla, starosti 37 godina, u 18. tjednu trudnoće, tjelesne mase 72 kg (prije trudnoće pacijentica je imala masu oko 60 kg) i tjelesne visine 166 cm – indeks tjelesne mase (BMI, eng. *body mass index*) 26,1 kg/m². U trenutku izvršavanja slikovne dijagnostike pacijentica je bolovala od Hodgkinovog limfoma.

Gestacijska dob fetusa u trenutku učinjenog pregleda magnetskom rezonancom (MR) bila je 17 tjedana i 2 dana. Procijenjena masa fetusa izračunata je kao umnožak segmentiranog volumena fetusa (123,04 cm³) i prosječna gustoća mekog tkiva (1,05 g/cm³, prema ICRP 89) i iznosi 129,2 g (55). Duljina fetusa iznosila je 111,8 mm.

Slikovna dijagnostika učinjena je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, a pri stvaranju fantoma koristili su se slikovni podatci iz MR pregleda prsnog koša, abdomena i zdjelice učinjenog tijekom trudnoće i CT pregleda vrata, prsnog koša, abdomena i zdjelice koji se učinio 4 mjeseca nakon poroda.

In vivo MR skeniranje prsnog koša, abdomena i zdjelice za vrijeme trudnoće izvršeno je na Siemens Avanto 1,5 T (Siemens Healthineers; Erlangen, Njemačka) MR skeneru. CT skeniranje vrata, prsnog koša, abdomena i zdjelice u sklopu kontrolnog PET/CT pregleda 4 mjeseca nakon poroda izvršeno je na Siemens Sensation 40 (Siemens Healthineers; Erlangen, Njemačka) CT skeneru.

4.2.2. DICOM podatci

Dijagnostički slikovni materijal dolazi u obliku DICOM (eng. *Digital Imaging and Communications in Medicine*) standarda (eng. *DICOM standard*), tj. standarda za pohranjivanje i prijenos radioloških slika koji omogućava integraciju između uređaja za snimanje, arhivu podataka, radnih stanica i drugih sustava koje proizvodi više različitih proizvođača (58 – 60). Osnovni element DICOM standarda je DICOM objekt (eng. *DICOM object*), a gotovo uvijek su to pikselizirani slikovni podatci koji dolaze zajedno sa svojim atributima poput parametara uređaja za snimanje (npr. vrstu i naziv uređaja, dozu zračenja i napon cijevi), parametara snimanja (npr. debljinu sloja i broj redaka i stupaca) i parametara pacijenta (npr. ime, dob, spol) koji se nazivaju javni atributi (eng. *public attributes*) i prepoznaje ih većina različitih uređaja (58). Uz javne attribute, u DICOM objektu nalaze se i privatni atributi (eng. *private attributes*) koji su specifični za različitog proizvođača.

DICOM objekti pohranjuju se na mediju (podaci u mirovanju) kao DICOM datoteke (eng. *DICOM files*) koje uključuju zaglavlje i DICOM objekt (58).

Takav format slikovnog materijala se ne može dalje obrađivati u računalnim programima za trodimenzionalno (3D) modeliranje ili trodimenzionalni (3D) ispis te je nužna njihova pretvorba u odgovarajući format koji to omogućava (61). Stoga su se DICOM podatci dobiveni iz učinjenih volumetrijskih MR i CT pregleda uvezli u računalni program za segmentaciju otvorenog koda pod nazivom „3D Slicer“ (62).

4.2.3. Obrada DICOM podataka – segmentacija organa i struktura te generiranje računalnih trodimenzionalnih (3D) modela

Segmentacija slike postupak je izdvajanja jedne regije od interesa (ROI – eng. *region-of-interest*) u slici, u ovom slučaju željenih organa i struktura, te u skupu slika dobivenih medicinskom slikovnom dijagnostikom rezultat je stvaranje računalnih 3D modela (63). Segmentacija medicinskih snimki može se podijeliti prema vrsti tehnologije koja se koristi za samu segmentaciju pa ju možemo podijeliti na (64):

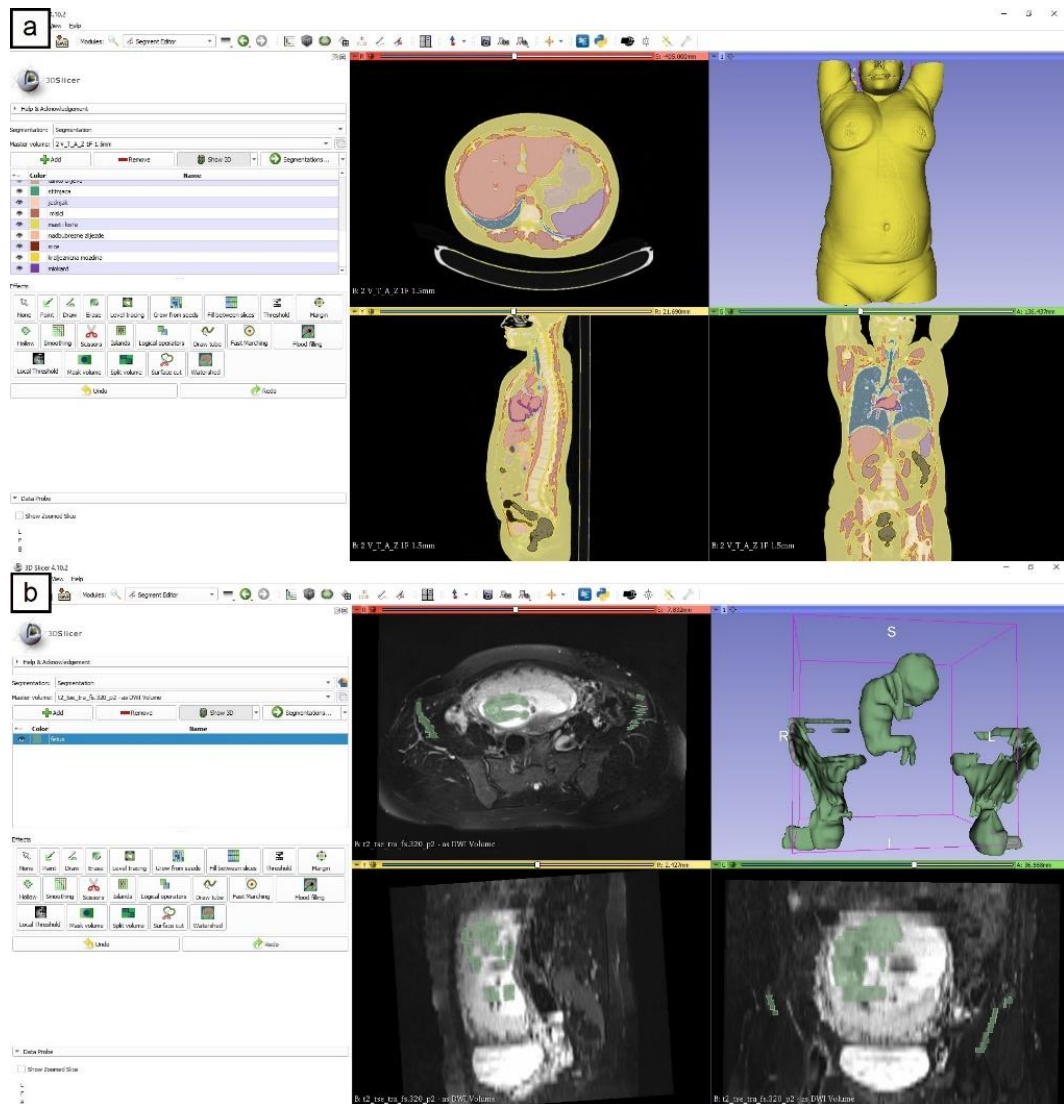
1. Segmentacija amplitude na temelju značajki histograma – *threshold* metoda
2. Segmentacija temeljena na rubovima (eng. *edge based*)
3. Segmentacija temeljena na regijama (eng. *region based*)
4. Metoda koja se temelji na značajkama tekture
5. Segmentacija temeljena na modelu

6. Segmentacija temeljena na atlasu
7. Segmentacija pomoću umjetne inteligencije (UI): nadzirane i nenadzirane (eng. *supervised and unsupervised*).

Jednostavnija je podjela segmentacije na automatsku, manualnu ili poluautomatsku (65). U automatsku segmentaciju ubrajamo *threshold* metodu, metodu temeljenu na rubovima i metodu temeljenu na rastu regija (eng. *region growing*). Manualna segmentacija temelji se na ručnom obilježavanju regije od interesa, dok poluautomatska metoda označava automatsku segmentaciju te dodatno ručno korigiranje (dodavanje ili brisanje) ROI-a.

Kako je spomenuto u ranijem poglavlju, DICOM podatci iz učinjenog postkontrastnog CT pregleda vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice učinjenog nakon poroda uvezli su se u „3D Slicer“ radi segmentacije struktura. Kako majčina glava nije u potpunosti zahvaćena CT skeniranjem, već do baze lubanje, CT snimke cijele glave drugog pacijenta slične fizionomije preuzete su sa otvorene, *online* DICOM baze podataka (66).

Zbog očekivanih problema u segmentaciji CT snimaka poput nehomogenosti gustoće i šuma (eng. *noise*) slike, kako je navode Sharma i suradnici, vršila se poluautomatska i manualna segmentacija željenih struktura vidljivo na Slici 4.1. (64).



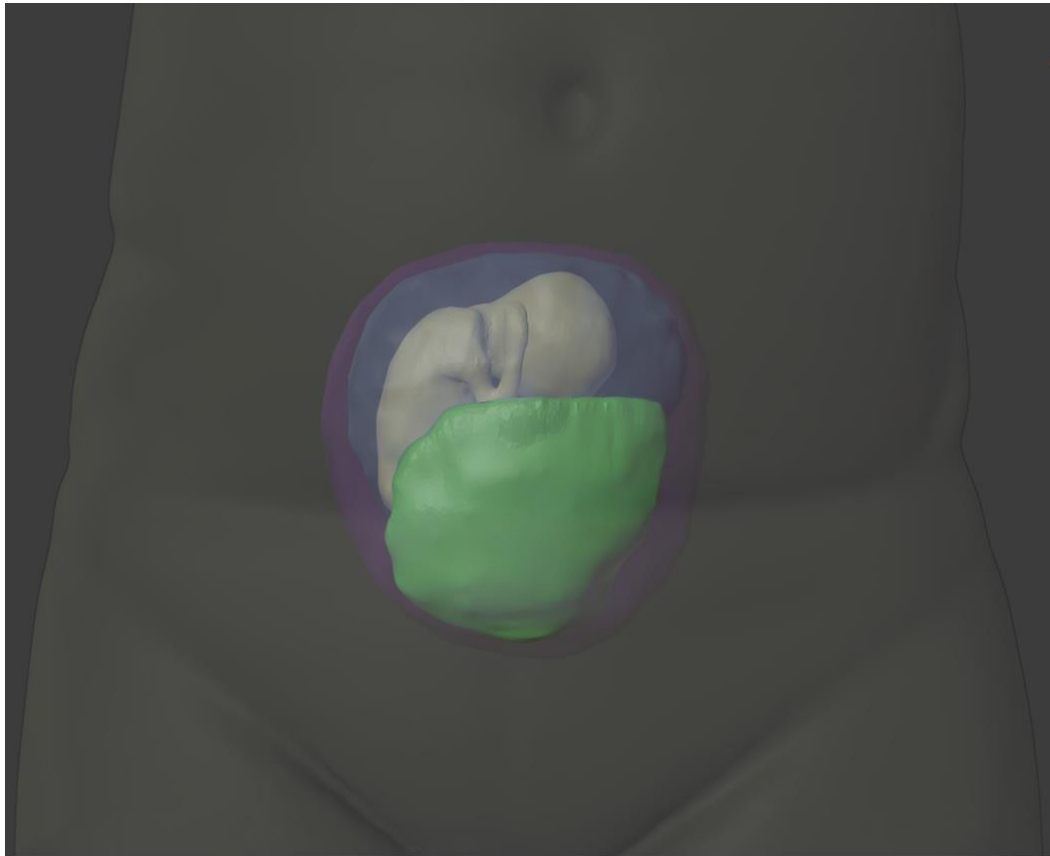
Slika 4.1. Proces segmentacije, tj. obilježavanja struktura od interesa koje će se kasnije pretvoriti u .STL format koristeći računalni program otvorenog koda „3D Slicer“. a. segmentiranje organa i struktura majke iz CT pregleda prsnog vrata, prsnog koša, abdomena i zdjelice. b. segmentacija fetusa i fiksnih koštanih struktura koje su poslužile kao registracijske točke za kasnije spajanje CAD 3D modela majke i fetusa s okolnim strukturama iz MR pregleda prsnog koša, abdomena i zdjelice. Izvor: autor rada.

Generirane su poligonske mreže (eng. *poligon mesh*) organa, a zatim i trodimenzionalni (3D) CAD (eng. *computer aided design*) modeli istih struktura koji su izvedeni kao .STL datoteke (eng. *stereolithography, standard tessellation language*), vrsta datoteke koja se koristi u programima za računalno modeliranje (CAD) i za 3D ispis. Desna paratrahealna medijastinalna limfadenopatija i tumorska masa u desnom mišiću *rectus abdominis* izostavljene su iz segmentacije jer ne pripadaju anatomskim strukturama, već su dio bolesti pacijentice, odnosno Hodgkinovog limfoma.

Fetus gestacijske starosti 17 tjedana i 3 dana, maternica, placenta, amnijska tekućina, mokraćni mjehur te tanko i debelo crijevo segmentirani su iz DICOM podataka iste pacijentice

4. Materijal i metode

dobivenih *in vivo* skeniranjem prsnog koša, abdomena i zdjelice pomoću MR uređaja tijekom početka drugog tromjesečja. Fetus je bio u stavu zatkom, drugi dorzoposteriorni smještaj (fetalna glava bila je bila usmjerena kranijalno, a leđa okrenuta prema majčinoj desnoj strani tijela), kao što se vidi na Slici 4.2.



Slika 4.2. Uvećani prikaz donjeg abdomena i zdjelice računalnog fantoma koji je prikazan kao renderiran poligonalni *mesh* u računalnom programu za 3D modeliranje „Blender“. Vidi se položaj fetusa i placente u odnosu na maternicu i tijelo majke. Fetus je prikazan sivožutom bojom, amnionska tekućina prozirno plavom, placenta zelenom, maternica prozirno ljubičastom, a tijelo majke maslinastozelenom bojom. Izvor: autor rada.

Kako su fetus, maternica, placenta i amnionska tekućina segmentirani iz nekoliko različitih MR sekvenci, a ostatak organa iz CT pregleda, nije bilo moguće izvesti spajanje (eng. *fusion*) više različitih slikovnih studija u jednu te stoga nije bilo moguće izvesti i samu segmentaciju organa na tako spojenim slikama koristeći "3D Slicer". Zato su iz pregleda MR-om također segmentirani i dijelovi fiksnih kostiju kao što su zdjelica i obje glave femura, koji su služili kao referentne anatomske strukture za registraciju 3D CAD modela u prostoru, tj. trbušnoj šupljini u daljnjem koraku – sjedinjenje u cjelinu.

4.2.4. Registracija anatomskih struktura u prostoru, 3D modeliranje i formiranje računalnog BREP fantoma

Registracija i ispravno pozicioniranje organa i struktura u prostoru se vršila ručno, rotiranjem i pomicanjem objekata pomoću računalnog programa za 3D modeliranje otvorenog koda „Blender“ (Blender Foundation, Amsterdam, Nizozemska). CAD 3D modeli cijele glave, uključujući lubanju, pripadajuće organe i meka tkiva, pozicionirali su se prema unaprijed definiranim koštanim strukturama trudnice. Lubanja se spojila s ostatkom kostura, a gornji dišni putovi s dušnikom trudnice pomoću „Blender“ CAD programa i operacije *Boolean Union*.

Također, kako je prostorna razlučivost sekvenci iz MR pregleda lošije kvalitete (debljina sloja 3 – 4 mm u presjecima) i anizovokselna te kako se položaj crijeva tijekom trudnoće razlikuje, 3D CAD modeli donjeg dijela gastrointestinalnog trakta dobiveni segmentacijom CT studije ručno su se pozicionirali i prilagodili prema položaju crijeva dobivenim MR pregledima pomoću drugog CAD računalnog programa “Meshmixer” (Autodesk, Inc., Kalifornija, SAD). Iste radnje izvele su se i s mokraćnim mjehurom, čija je kranijalna stijenka bila potisnuta kaudalno, za razliku od prikaza na CT pregledu nakon poroda. Nakon pravilnog pozicioniranja crijeva i mokraćnog mjehura, pomoću programa “Meshmixer” i funkcije *Offset*, a prema Prokop i Galanski stvorila se debljina stijenke crijeva kako slijedi: 2 mm za jednjak, 6 mm za želudac, 3 mm za tanko crijevo, 2 mm za debelo crijevo, 3 mm za žučni mjehur i 4 mm za mokraćni mjehur te se tako dobio lumen navedenih struktura (67).

Kako bi se zaštitio identitet bolesnice, odnosno osobe od koje su preuzeti DICOM podatci CT-om skenirane glave, koristeći isti CAD računalni program „Meshmixer“, regija glave se anonimizirala te su se crte lica izmijenile do neprepoznatljivosti – zaglađivanje periorbitalnog područja, brisanje usta i ušiju. Također, kako bi se ovaj fantom mogao koristiti u i drugim dozimetrijskim istraživanjima poput radioterapije malignih bolesti glave i vrata tijekom trudnoće ili ionizirajuće dijagnostičke procedure za vrijeme trudnoće, uklonile su se obje ruke koje su izvorno postavljene iznad glave tijekom CT skeniranja. Kako koštana srž u proksimalnim dijelovima humerusa i femura pripada hematopoetskim tkivima u odraslih, obje glave humerusa do kirurškog vrata i oba femura do vrata ostavljeni su kao dio skeleta fantoma.

4.2.5. Konverzija računalnog BREP fantoma u DICOM podatke

TPS ne prepoznaju datoteke u .STL formatu, kao ni u .NRRD formatu, vrsti formata koji se koristi u aplikacijama za znanstvenu vizualizaciju i obradu slika i koji sadrži samo

geometrijske informacije bez fizikalnih karakteristika. TPS prepoznaje DICOM-RT format, stoga je bilo nužno fantom iz BREP formata pretvoriti u DICOM skup podataka (68 – 70).

Sve strukture sadržane u BREP fantomu su se kao zasebne izvezle u obliku .STL datoteka koje su se zatim pojedinačno uvozile u računalni program „3D Slicer“, gdje su se pretvarale u .NRRD datoteke. Skup .NRRD podataka koristio se kao ulazna jedinica u multidimenzionalnu interpolaciju na pravilnoj koordinatnoj rešetki, koristeći *scipy* (71). To omogućuje promjenu veličine struktura postavljenih na proizvoljnu rezoluciju, koristeći interpolacije za izvoz skupa struktura na nižu prostornu rezoluciju tipičnu za CT slike koje se koriste u planiranju radioterapije. Kako je ranije napomenuto, .NRRD format ne sadržava fizikalne karakteristike, stoga su se informacije o radiodenzitetu te elektronskoj gustoći određivale iz dostupnih tablica i krivulja prema ICRU 46 izvješću, što je omogućilo rekonstrukciju realističnih CT slika prikladnih za unos u moderni sustav planiranja terapije (72).

Problem definiranja seta struktura u DICOM formatu riješio se zaobilaznim rješenjem definiranja još jednog skupa CT slika, s geometrijom točno kao i prethodnoj, ali je svakoj strukturi dodijeljena nefizička, ali različita radiološka gustoća (radiodenznost). Takav sintetski skup CT slika uvezao se u TPS radi zasebnog lociranja svake strukture pomoću *ranger* alata i snimanja u DICOM formatu. Nakon što je skup svih struktura postao dostupan u DICOM formatu, set „lažnih“ CT slika se odbacio, a preostali skup struktura kao i realistično rekonstruiran skup CT slika korišten je u planiranju liječenja.

4.2.6. Vokselizacija BREP fantoma

Monte Carlo N-Particle transport code (MCNP), računalni program koji je korišten za Monte Carlo simulacije ne podržava .STL ili .NRRD format. Kako je skup struktura i organa cijelog fantoma podatkovno bio izrazito velik, nije bila moguća pretvorba BREP fantoma u binarni oblik koristeći „3D Slicer“. Stoga su se, kao i u ranijem koraku, .STL datoteke organa i struktura uvezle u „3D Slicer“ računalni program, gdje su se pretvorile u .NRRD format te se svaka struktura pojedinačno u tom obliku uvezla u za tu svrhu stvoreni računalni program kodiran u Pythonu (73). Skup struktura definiran je kao skup binarnih maski koje su definirane na gustoj kubičnoj rešetki, s otprilike 1,8 mm po čvoru. Takve binarne maske dodjeljuju svakom vokselu kombinaciju prekrivajućih struktura, čineći takvu vrstu podataka primjerenim za daljnju obradu. Uvoz takvih podataka u MCNP je jednostavan, uz pridržavanje mjera opreza u smislu orijentacije prema pacijentu i sprječavanja preklapanja struktura jer svaki voksel mora imati jedinstveno definiran kemijski sastav.

4.3. Stvaranje fizičkog fantoma Tena

Kao što je navedeno u uvodu, za sada nema dostupnih komercijalnih fizikalnih fantoma trudnice za dozimetrijska mjerenja te su sva objavljena istraživanja o eksperimentalnom ozračivanju trudnica izvršena na modificiranim dostupnim antropomorfnim fantomima. Iz tog razloga je u sklopu projekta, pod kojim je i nastala ova doktorska disertacija, nastao lako reproducibilni, široko dostupan fizikalni fantom trudnice.

4.3.1. 3D modeliranje kalupa

Računalni fantom ima 31 strukturu koje su dostupne i u .STL formatu. Iste su uvezene u računalni program za 3D modeliranje otvorenog koda „Blender“. Pomoću njega su se generirali računalni 3D modeli kalupa koji će služiti za izlijevanje zamjenskog materijala za tkiva.

Kako je zamišljeno od početka projekta, fantom je u svoja četiri oblika besplatno dostupan drugim istraživačkim skupinama za provođenje istraživanja te su jednostavnost stvaranja fizikalnog fantoma i njegova reproducibilnost bili imperativ. Stoga je BREP fantom visine 889,9 mm bio podijeljen u 18 slojeva, odnosno 17 slojeva od 50 mm i jedan sloj visine 39,9 mm jer bi tanji slojevi otežavali izradu samih kalupa i izlijevanje zbog povećanja broja komponenti od kojih bi bio načinjen te bi fizički fantom bio „stepenaste“ forme (74). Podjela se vršila postavljanjem izrazito tankih kvadara na udaljenosti 50 mm jedan od drugog koji su se pomoću *Boolean Difference* operacije u „Blenderu“ „oduzeli“ od cjelovitog modela trupa, kostura, gornjih i donjih dišnih puteva, jetre, oba bubrega, maternice i fetusa koji su se planirali ostaviti u fantomu radi bolje orijentacije i vizualizacije prilikom eksperimentalnog dijela istraživanja i za buduća istraživanja u slikovnoj dijagnostici.

Radi bolje vizualizacije, svaki sloj je numeriran arapskim brojkama od 1 do 18, umetnutim pomoću *Boolean Difference* operacije s lijeve strane stijenke kalupa.

Nakon podjele cijelog trupa u 18 slojeva, na odgovarajućim mjestima organa i struktura od interesa, u prostoru se zatim postavio 51 cilindar promjera 4,4 mm i visine 50 mm koji ne prelaze granice slojeva. Ti cilindri će se nakon izlijevanja zamjenskih tkiva ukloniti iz 3D ispisanih kalupa zajedno sa stjenkama, a zaostale rupe služit će kao mjesta za postavljanje radiofotoluminiscentnih (RPL) dozimetara dimenzija $\Phi 4,3 \times 14,5$ mm. Ostatak rupe će se popuniti cilindrom učinjenim od zamjenskog mekog tkiva za koje su se također računalno 3D modelirali kalupi i koji su se također izlivali.

4. Materijal i metode

Popis svih mjesta predviđenih za postavljanje RPL dozimetara s napomenom nalazi li se u gornjoj ili donjoj polovini sloja nalazi se u Tablici 4.1..

Tablica 4.1. Popis i položaj rupa za postavljanje dozimetara u fizičkom fantomu.

| Broj sloja | Broj detektora | Organ/struktura | Položaj u sloju | Broj sloja | Broj detektora | Organ/struktura | Položaj u sloju | |
|------------|----------------|--|-----------------|------------|------------------|--|---|-----|
| 3 | 3.1. | Desna ilijačna kost | D/G | 11 | 11.1. | Desno plućno krilo, srednji režanj | D | |
| | 3.2. | Lijeve ilijačna kost | D/G | | 11.2. | Lijevo plućno krilo, gornji režanj (lingula) | D | |
| | 3.3. | Rektum | D | | 11.3. | Desna dojka, DLK | D | |
| | 3.5. | Placenta | D | | 11.4. | Desna dojka, DMK | D | |
| 4 | 4.1. | Fetus, tijelo | D | | 11.5. | Sternum | D | |
| | 4.2. | Fetus, glava | G | | 11.6. | Lijeve dojka, DMK | D | |
| 5 | 5.1. | Kolon, uzlazni | D/G | | 11.7. | Lijeve dojka, DLK | D | |
| | 5.2. | Terminalni ileum | G | 12.1. | Desna dojka, GLK | G | | |
| | 5.3. | Iznad fetalne glave | D | 12.2. | Desna dojka, GMK | G | | |
| 6 | 6.1. | Desni bubreg, kaudalni pol | G | 12 | 12.3. | Lijeve dojka, GMK | G | |
| | 6.2. | Lijeve bubreg, kaudalni pol | G | | 12.4. | Lijeve dojka, GLK | G | |
| | 6.3. | Kolon, silazni | D/G | | 12.5. | Desno plućno krilo, gornji režanj | G | |
| 7 | 7.1. | Jetra, desni režanj (kaudalni segmenti) | D/G | | 12.6. | Lijevo plućno krilo, gornji režanj | G | |
| | 7.2. | Duodenum | D/G | | 12.7. | Jednjak, srednja trećina | D/G | |
| | 7.3. | Desni bubreg, kranijalni pol | G | | 14 | 14.1. | Cervikalna kralježnica (kralježnična moždina) | D/G |
| | 7.4. | Lumbalna kralježnica (kralježnična moždina) | G | | | 14.2. | Štitnjača, desni režanj | D |
| | 7.5. | Gušterača/jejunum | G | 14.3. | | Štitnjača, lijevi režanj | D | |
| 8 | 8.1. | Lijeve bubreg, kranijalni pol | D | 15 | 15.1. | Desna parotidna žlijezda | G | |
| | 8.2. | Želudac | D/G | | 15.2. | Lijeve parotidna žlijezda | G | |
| 9 | 9.1. | Jetra, desni režanj (kranijalni segmenti) | D/G | 16 | 16.1. | Desno oko, leća | G | |
| | 9.2. | Jetra, lijevi režanj | D/G | | 16.2. | Lijevo oko, leća | G | |
| 10 | 10.1. | Torakalna kralježnica (kralježnična moždina) | D | 17 | 17.1. | Mozak, desni režanj | D/G | |
| | 10.2. | Desno plućno krilo, donji režanj | D | | 17.2. | Mozak, lijevi režanj | D/G | |
| | 10.3. | Lijevo plućno krilo, donji režanj | D | | | | | |
| | 10.4. | Srce, LAD koronarna arterija | D | | | | | |
| | 10.5. | Srce, LM koronarna arterija | U | | | | | |

DLK – donji lateralni kvadrant

DMK – donji medijalni kvadrant

GLK – gornji lateralni kvadrant

GMK – gornji medijalni kvadrant

LAD – eng. *left anterior descending* (lijeva koronarna arterija)

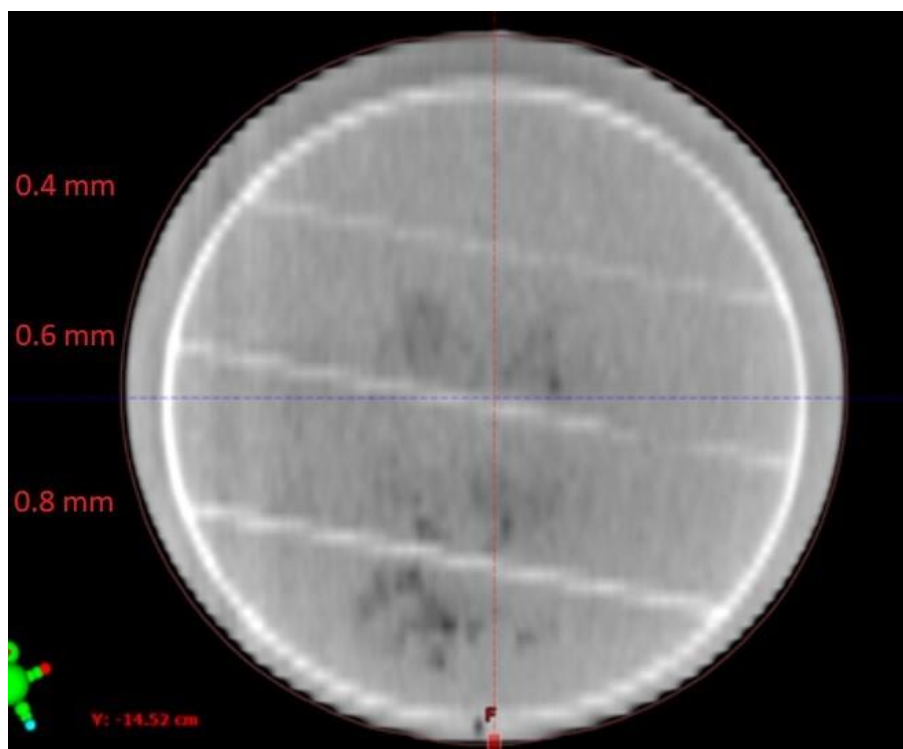
LM – eng. *left main* (glavno deblo lijeve koronarne arterije)

G – gornja polovina sloja

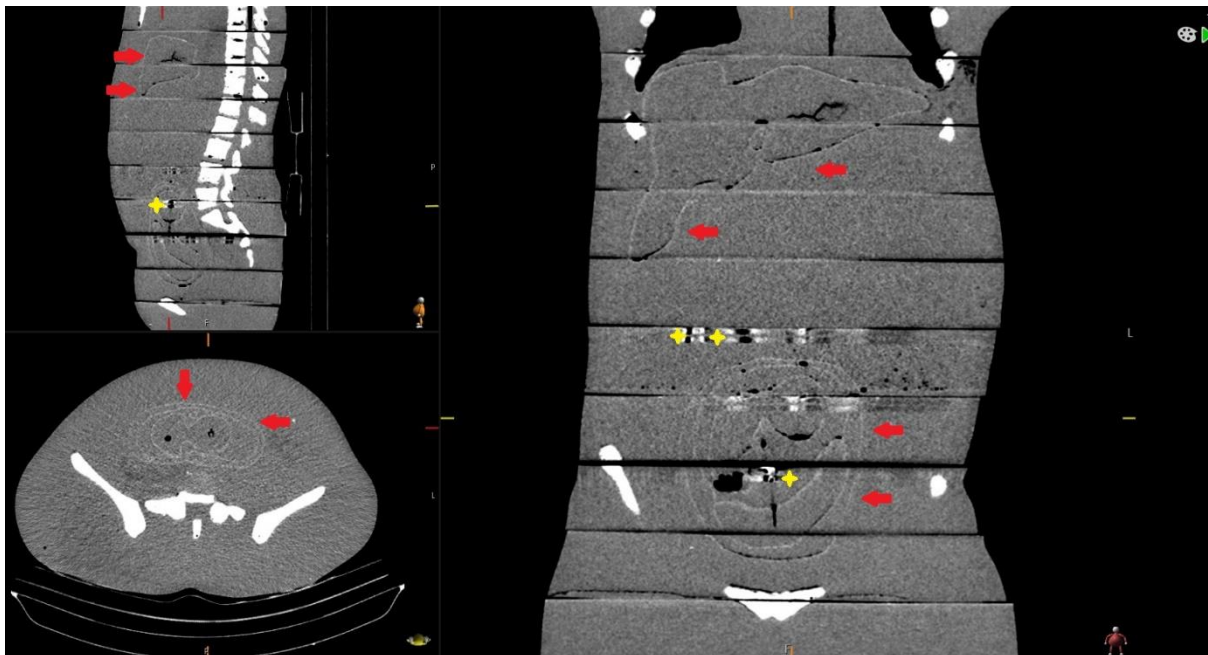
D – donja polovina sloja

4. Materijal i metode

Kako je ranije napomenuto, konture parenhimskih organa, točnije jetre, oba bubrega te fetusa i maternice ostavljene su u fantomu radi bolje orijentacije i vizualizacije kada se fantom podvrgava slikovnoj dijagnostici, npr. na CT uređaju. Za svaku od gore navedenih struktura koje su ostale u fantomu pomoću *Solidify* modifikatora u „Blenderu“ dodana je debljina od 0,6 mm. Ta debljina dovoljna je za stvaranje dobro vidljivih pregrada prilikom CT skeniranja kako je i prikazano na Slikama 4.3. i 4.4.. Također, 3D ispis ove debljine moguć je na različitim 3D pisačima, dok bi manje debljine mogle biti ograničavajući faktor za 3D pisače lošije kvalitete što bi moglo biti ograničavajući čimbenik u reproducibilnosti fizičkog fantoma.



Slika 4.3. CT snimka jednog od testnih kalupa za lijevanje koja pokazuje vidljivost pregradnih stijenki. Stijenke debljine 0,6 mm pokazale su dobru čvrstoću, mogućnost 3D ispisa i dobru vidljivost na CT skeniranju. Stijenke debljine 0,4 mm bile su pretanke za 3D ispis, dok su stijenke debljine 0,8 mm bile predebele. Izvor: autor rada.

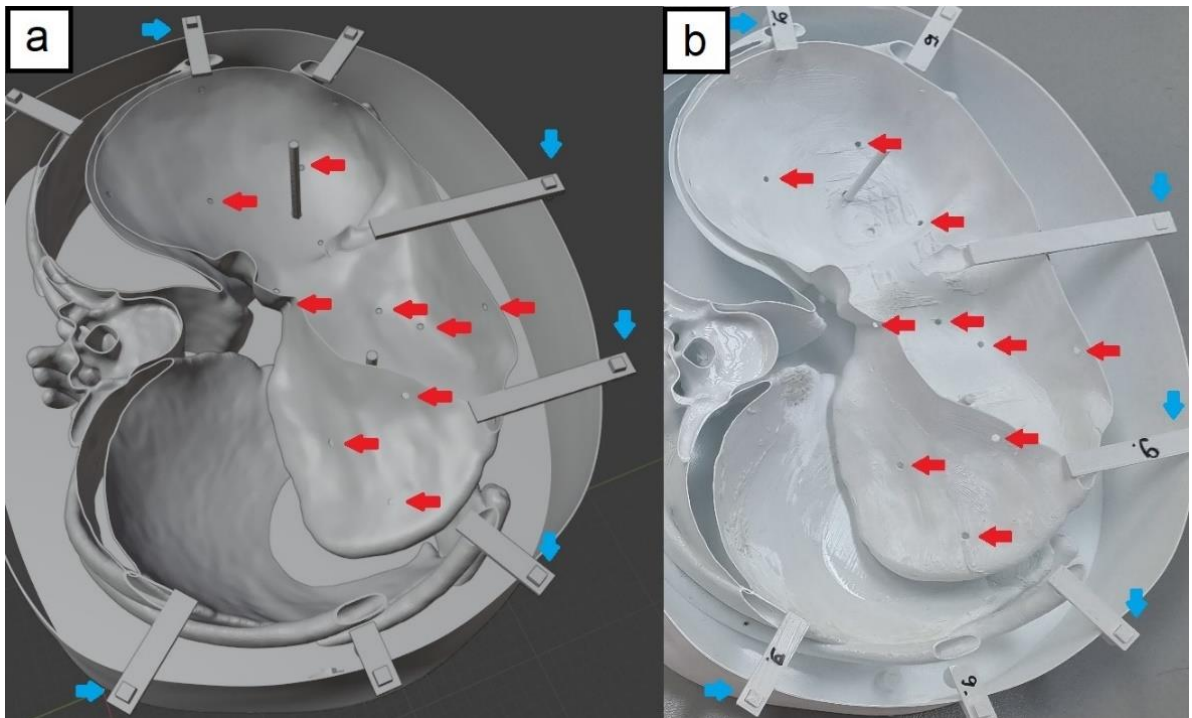


Slika 4.4. Vidljivost pregradnih stijenki 3D ispisanih debljinom 0,6 mm. Pregradne stijenke koje ocrtavaju određene strukture unutar STS prikazane su crvenim strelicama. Žutim zvjezdicama obilježeni su artefakti otvrdnuća snopa (eng. *beam hardening*) zbog postavljenih RPL detektora. Izvor: autor rada.

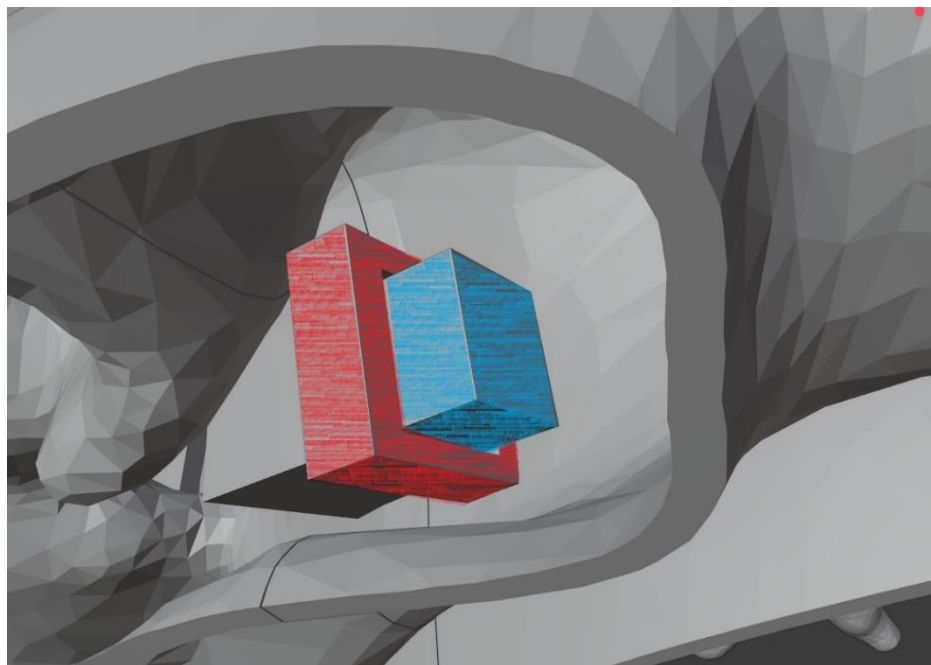
Vanjskoj stijenki kalupa se na isti način dodala debljina od 0,8 mm, što se pokazalo dostatnim za održavanje integriteta kalupa bez deformiranja istog.

Kako je cijeli fantom podijeljen je u 18 slojeva, za strukture koje obuhvaćaju nekoliko slojeva i podijeljene su u nekoliko dijelova te one koje nisu spojene za dno kalupa, dodaju se točke registracije i nosači koji povezuju vanjsku stijenku kalupa i dio strukture, držeći ih tako na točno određenom mjestu – dosljedno računalnom fantomu (Slika 4.5.).

Radi lakšeg sastavljanja slojeva kalupa, stijenke kalupa koštanih struktura i plućnog parenhima spojene su *Boolean Union* operacijom te su zajedno ispisivane u 3D pisaču. Također, kako je planirano 3D ispisivanje dijela kalupa na 3D pisaču s manjom površinom 3D ispisa, veći kalupi struktura poput koštanih struktura i pluća u prsnom košu ili koštanih struktura u zdjelici, podjeljeni su na pola. Za odgovarajuće i točno spajanje segmenata računalno su se dodali nastavci za poravnanje po principu „ključ – brava“ (Slika 4.6.).



Slika 4.5. a. prikaz kalupa jednog od slojeva u računalnom programu za 3D modeliranje te b. isti sloj nakon 3D ispisa i sastavljanja. Plave strelice ukazuju na postavljene registracijske nosače koji osiguravaju dosljednost položaja segmenata računalnom fantomu. Crvenim strelicama obilježene su namjerno postavljene rupe u određenim strukturama radi ravnomjerne raspodjele zamjenskog materijala. Izvor: autor rada.



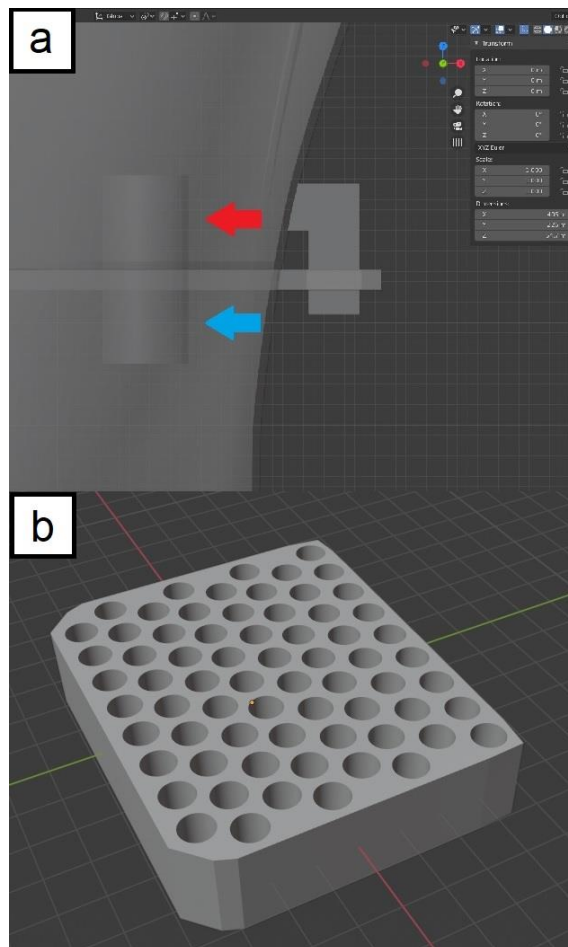
Slika 4.6. Uvećani prikaz spoja dva dijela većeg segmenta unutrašnjeg dijela kalupa kojeg zbog svoje veličine nije bilo moguće 3D ispisivati na 3D pisaču manje površine grijane podloge, a zbog oblika nije bio 3D ispisan s ostatkom kalupa. Nakon 3D ispisa segmenti su se spajali i trajno lijepili cijanoakrilatnim ljepilom. Crveno obojano označava dio jednog dijela u koji se

4. Materijal i metode

umeće plavi dio drugog dijela, a kroz 3D model je postavljeno nekoliko takvih spojeva koji omogućavaju primjeren položaj i izgled 3D modela. Izvor: autor rada.

U segmente kalupa koji će biti ispunjeni supstitucijskim materijalom za meko tkivo namjerno su dodane rupe promjera 4 mm kako bi zamjenski materijal nesmetano mogao teći u sve dijelove kalupa. Time je osigurana ravnomjerna raspodjela supstitucijskog materijala bez izdizanja ili spuštanja segmenata pod utjecajem uzgona ili gravitacije. To bi također uzrokovalo nedosljednost s prvotnom anatomijom ženske osobe prema kojoj je načinjen fantom te BREP i vokseliziranim formatom fantoma (Slika 4.5.).

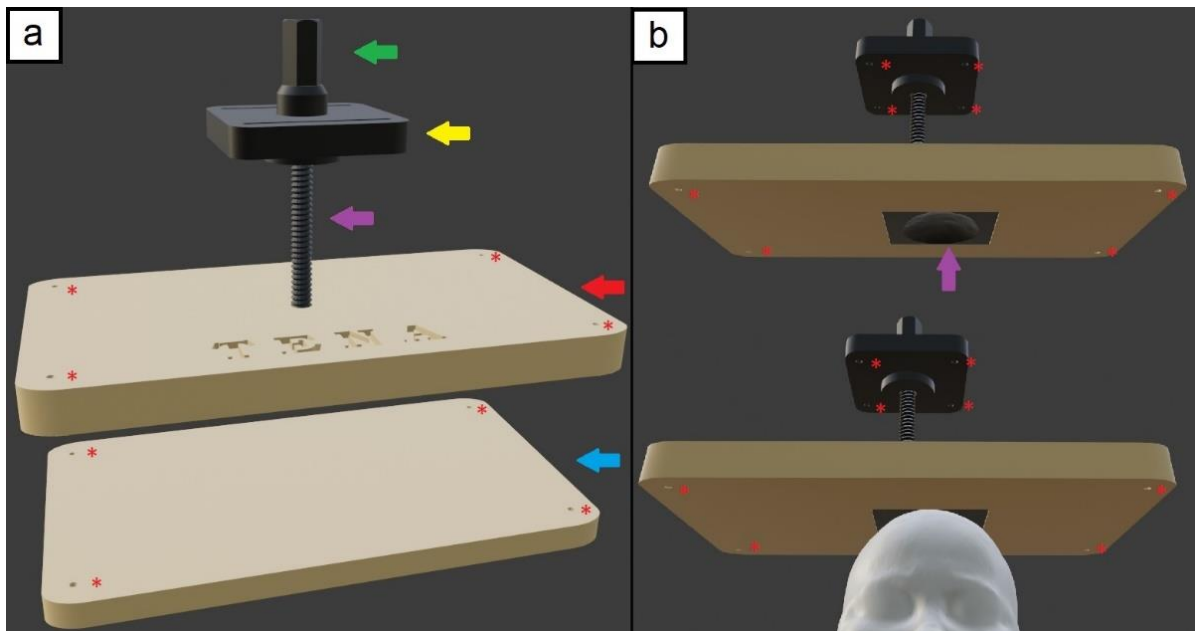
Također, duž cijelog fantoma, s gornje i donje strane lateralnih dijelova kalupa dodani su cilindri promjera 8,3 mm, visine 9,3 mm u koje će se umetati odgovarajući cilindri promjera 8 mm visine 18 mm. Napravljeni su izlijevanjem smjese STS, a služiti će za poravnanje i sprječavanje pomicanja slojeva fizikalnog fantoma slojeva po principu „ključ – brava“ (Slika 4.7.). U fantomu su postavljene ukupno 34 praznine (mjesto) za umetnuti 34 takva registracijska cilindra.



4. Materijal i metode

Slika 4.7. a. prikaz CAD 3D modela (pogled s boka) dva susjedna kalupa te postavljenih negativna registracijskih cilindara koji će se ukloniti nakon izlivanja zamjenskog mekog tkiva, a u čije će se šupljine postaviti cilindri dobiveni izlivanjem iste vrste materijala i koji će služiti za registraciju slojeva i pomoći pri održavanju cijelog fizičkog fantoma na skupu. B. CAD 3D model kalupa za izlivanje registracijskih cilindara. Izvor: autor rada.

Glavni način na koji se svi slojevi drže čvrsto na okupu je pomoću računalno modeliranog, prilagođenog držača. Držać, prikazan na Slici 4.8., sastoji se od dvaju postolja između kojih će se nalaziti složeni slojevi fizičkog fantoma te od prilagođenog držača s utorom za glavu fantoma koji se umeće u gornji dio postolja i koji ima navoj na koji se stavlja dvodijelni pomični nastavak koji služi za zatezanje konopa i cijelog držača.

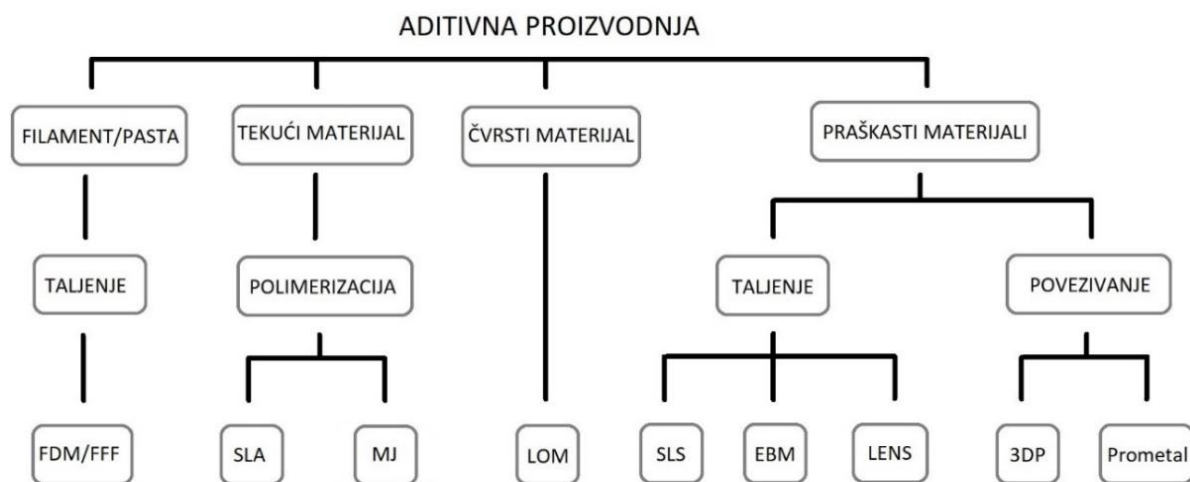


Slika 4.8. Slika renderiranog CAD 3D modela držača fantoma. a. donji dio postolja (plava strelica) i gornji dio postolja (crvena strelica) s nazivom fantoma trudnice između kojih stoje složeni izliveni slojevi te s rupama za konop (crvena zvjezdica). U gornjem postolju nalazi se utor za prilagođeni držać glave s navojem (ljubičasta strelica na obje slike) na koji se stavlja dvodijelni zatezač (žuta i zelena strelica). Pomicanjem (odvijanjem) dvodijelnog zatezača prema gore cijela se naprava zateže pomoću konopa koji prolaze kroz učinjene rupe u svim dijelovima držača (crvena zvjezdica). b. prikaz savršenog pristajanja glave fantoma i držača. Izvor: autor rada.

4.3.2. 3D ispis i naknadna obrada kalupa

Aditivna proizvodnja, porijeklom iz eng. riječi *additive manufacturing*, na hrvatskom poznata kao tehnologija trodimenzionalnog (3D) ispisa, ili internacionalno poznata kao 3D printanje grupa je modernih tehnologija koje se koriste za proizvodnju trodimenzionalnih

prototipova iz njihovih CAD 3D modela (65, 75, 76). Za razliku od dosadašnjih poznatijih metoda proizvodnje koje se temelje na oduzimanju materijala poput glodanja, struganja, brušenja i bušenja, metode aditivne proizvodnje temelje se na dodavanju materijala pomoću preciznog slojevitog taloženja i stvrđivanja te formiranju 3D objekta (65, 75, 76). Postoji više vrsta tehnologija aditivne proizvodnje koje se pridržavaju istih principa 3D ispisa, shematski prikazano na Slici 4.9. (75, 77).



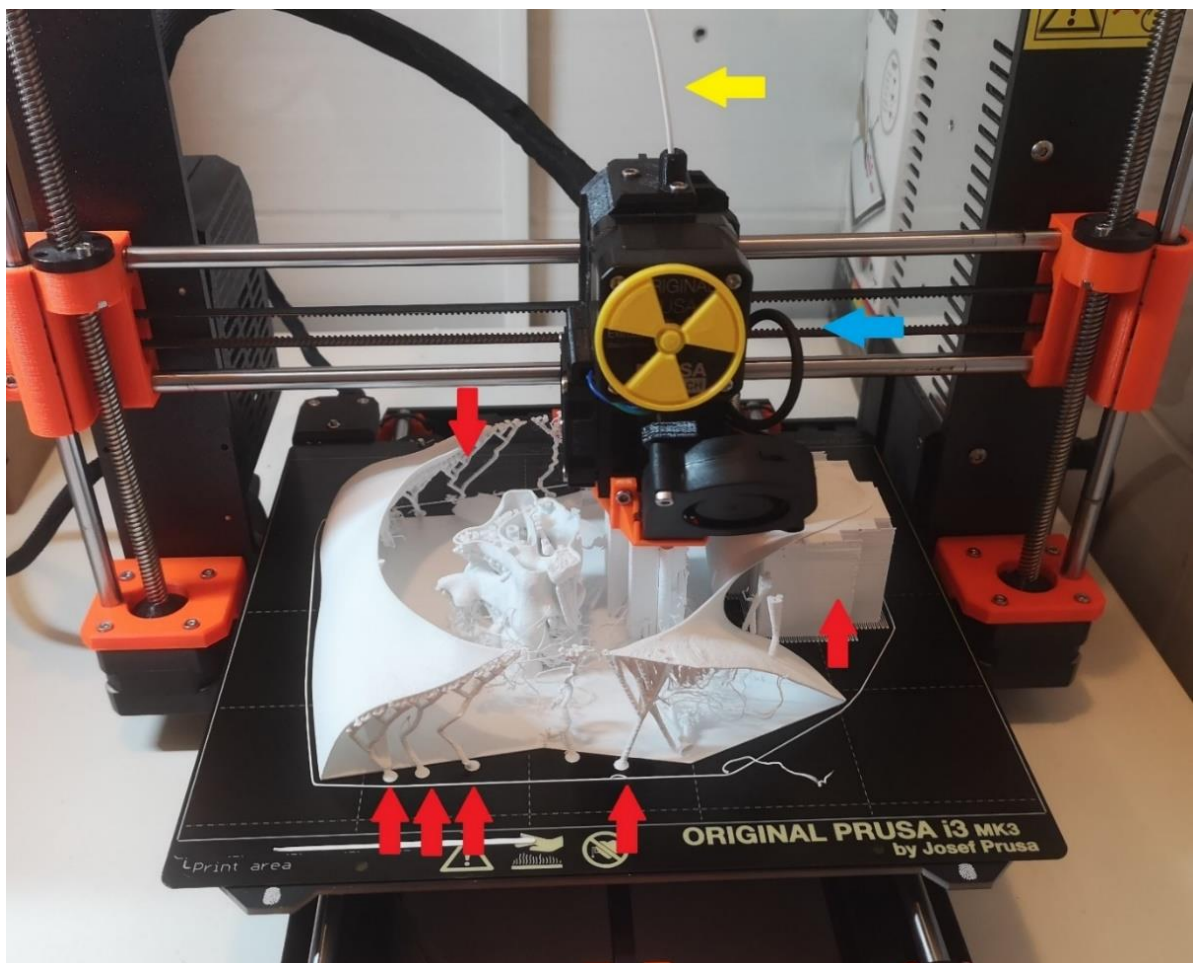
Slika 4.9. FDM/FFF (eng. *fused deposition modeling/fused filament fabrication*) – modeliranje spojenog taloženja/izrada fuge od filameta; SLA (eng. *stereolithography*) – stereolitografija; MJ (eng. *material jetting*) – probijanje materijala; LOM (eng. *laminated object manufacturing*) – proizvodnja laminiranih objekata; SLS (eng. *selective laser sintering*) – selektivno lasersko sinteriranje; EBM (eng. *electron beam melting*) – topljenje snopom elektrona; LENS (eng. *laser engeneered net shaping*) – izravno taloženje metala laserom; 3DP (eng. *3D printing*) – 3D tiskanje.

Temelj 3D ispisa računalni je (CAD) 3D model koji mora biti pohranjen u odgovarajućem formatu poput nadaleko poznatog .STL (eng. *stereolithography* ili *standard tessellation language*) formata te drugih kao .OBJ, .3MF ili .PLY. .STL format opisuje vanjske (granične, eng. *boundaries*) konture računalnog 3D modela pomoću najčešće trokutastih lica (eng. *facet*) spojenih na vrhovima (eng. *vertices*). .STL format sadrži podatke o položaju svakog vrha u Kartezijevom (XYZ) koordinatnom sustavu (77). Veličina i broj lica svakog modela može varirati ovisno o očekivanoj točnosti 3D modela.

Kako 3D pisači ne prepoznaju formate u kojima CAD modeli budu pohranjeni prije 3D ispisa, već samo G-kod koji je programski jezik za sve numeričko upravljane uređaje, računalni se modeli uvoze u računalne programe gdje se CAD 3D modeli dijele („režu“ od eng. *slicing*) u tanke slojeve i generiraju se .gcode datoteke. .gcode datoteka sadrži točne upute za 3D pisač gdje u koordinatnom sustavu odlagati ili konsolidirati materijal.

4. Materijal i metode

U sklopu ovog projekta za 3D ispis kalupa korištena su dva 3D pisača na bazi modeliranja spojenog taloženja/izrada fuge od filameta (FDM/FFF – eng. *fused deposition modeling/fused filament fabrication*) s različitim veličinama grijanih podloga, tj. područjem 3D ispisa: manji, Prusa i3 MK3 (Prusa Research; Prag, Češka) s dimenzijama grijane podloge $250 \times 210 \text{ mm}^2$ (Slika 4.10.) i veći, Creality CR10-S4 (Shenzhen Creality 3D Technology Co, Ltd.; Shenzhen, Kina) s dimenzijama grijane podloge $400 \times 400 \text{ mm}^2$. FDM/FFF tehnologija temelji se na prolasku termoplastike u obliku filameta (niti) debljine 1,75 mm ili 3 mm kroz ispisnu glavu (eng. *hot end*) koja sadrži grijač koji se zagrijava iznad temperature taljenja određenog materijala te se tako taljeni materijal protiskuje kroz mlaznicu (eng. *nozzle*). Nakon što rastaljeni materijal prođe kroz mlaznicu, trenutno se stvrdnjava s prethodno postavljenim slojem, a radna površina se spušta (ili se ispisna glava diže) te se postavlja materijal novog sloga stvarajući treću dimenziju (z – os) 3D ispisanog modela. Prednost je primjene 3D pisača baziranih na ovoj tehnologiji što su široko dostupni, čime im je i sama cijena niža, uspoređujući s cijenom industrijskih 3D pisača baziranih na drugim tehnologijama te, također, što koriste niskobudžetne materijale.



Slika 4.10. 3D ispis dijela kalupa sloja rednog broja 14 pomoću Prusa i3 MK3 FDM/FFF 3D pisača koji istiskuje rastaljeni filament (nit) PLA plastike (žuta strelica) iz ispisne glave (eng. *hot end*) (plava strelica). Potporni materijal (eng. *support material, supports*), obilježeno crvenim strelicama, omogućava 3D ispis dijelova modela s malim kutom u odnosu na površinu grijane podloge (eng. *overhangs*). Izvor: autor rada.

Za stvaranje .gcode datoteke koristila su se dva računalna programa otvorenog koda, Slic3r PE (slic3r.org) i Cura Slicer (Utrecht, Nizozemska). Visina sloja u oba programa bila je namještena na 0,3 mm, što ubrzava sam proces 3D ispisa.

Kalupi su 3D ispisani koristeći PLA (polimer mliječne kiseline, eng. *polylactic acid*) filament (nit) promjera 1,75 mm, masene gustoće od 1,24 g/cm³. PLA filament je široko dostupan i najjeftiniji materijal na tržištu, što dodatno ide u prilog ideji o dostupnosti i reproducibilnosti fizičkog fantoma. Kako PLA ima nisku temperaturu staklenog prijelaza (45 - 80 °C), bilo je prilično lako ukloniti vanjske stijenke toplinskim pištoljem nakon izlijevanja i polimerizacije zamjenskih materijala te odbaciti ostatke.

Ukupno je upotrebjeno 3905 g PLA filameta za 3D ispis cijelog kalupa fantoma, ali ta količina može varirati ovisno o unaprijed postavljenim parametrima 3D ispisa u programu za generiranje G-koda, kao što je količina potpornog materijala, gustoća ispune (eng. *infill density*), itd.

Za 3D ispis držača glave s navojem te dvodijelnog zatezača koji će morati podnositi velike sile prilikom zatezanja i držanja fantoma nepomičnim, korišten je polikarbonatni (PC) filament koji se odlikuje velikom čvrstoćom i krutošću (78). Umjesto PC filameta, za 3D ispisivanje ovog dijela mogao bi se koristiti bilo koji drugi materijal visoke čvrstoće.

Postolja držača između kojih se nalazio složeni fantom bila su načinjena od čvrstog drveta i pomoću CNC glodalice, prema priloženim .STL datotekama.

Nakon 3D ispisa, višak materijala, tj. potporni materijal vidljiv na Slici 4.10., pažljivo je uklonjen s modela. Uklanjanje potpornog materijala uskim i dugačkim 3D ispisanim strukturama, kao u rebrima, može biti otežano i teško dohvatljivo te se savjetuje primjena prilagođenih kliješta (npr. igličasta ili savijena kliješta) ili, bolje, kirurških kliješta poput peana ili iglodržača.

Kako svi dijelovi kalupa, osim vanjskih rubova, imaju relativno tanku debljinu stijenke od 0,6 mm, u slučaju loma polomljene dijelovi jednostavno je spojiti cijanoakrilatnim ljepilom i dodatno ojačati pomoću 3D olovke i PLA plastike. Svi veći nedostaci, tj. rupe koji su nastale tijekom 3D ispisa također su se zatvarali (brtvili) na isti način kako bi prevenirali neželjeno prelijevanje supstitucijskog tkiva u druge segmente.

4. Materijal i metode

Dijelovi kalupa koji su 3D ispisani zasebno i koji su imali nosače radi držanja segmenta kalupa na točno određenom mjestu također su se lijepili za kalupe kako bi se spriječilo neželjeno pomicanje (Slika 4.5. b). Prilikom lijepljenja dijelova kalupa, posebno cilindara koji će služiti kao registracijske točke izlivenih slojeva fantoma, potrebna je posebna pažnja radi njihova postavljanja na odgovarajuća mjesto, jer postoji mogućnost neslaganja mjesta i neodgovarajućeg "nalijeganja" slojeva prilikom završnog slaganja.

Kako bi se spriječilo curenje materijala supstitucijskih tkiva kroz potencijalne preostale male nesavršenosti, tj. rupe, posljednji korak u obradi kalupa nakon 3D ispisa i prije izlivanja zamjenskih materijala u kalupe je dodatno brtvljenje pomoću prozirnog laka za plastiku ili posebnog brtvila kao što je SuperSeal (Smooth-On, Inc.; Macungie, Pennsylvania, SAD).

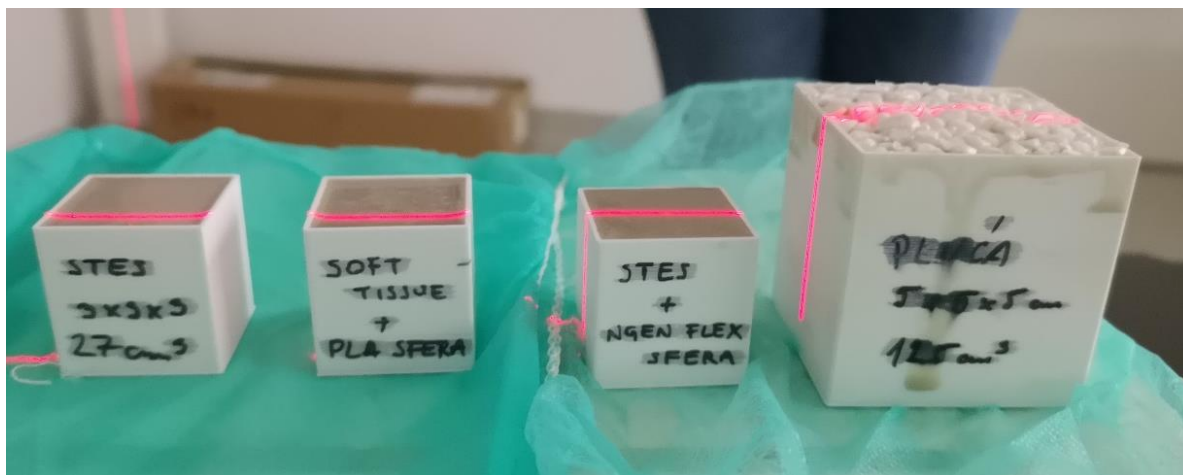
4.3.3. Supstitucijski materijali

Fizički fantomi trebaju izdržati grublje rukovanje, stoga moraju biti načinjeni od čvrstih supstitucijskih materijala, a koji su radiološki ekvivalent ljudskih tkiva (40). Za te potrebe dostupni su različiti materijali poput polimera termoplastike, poliuretanske gume, epoksi smole i sl. no radi što realnije simulacije ljudskih tkiva, nužna je njihova karakterizacija prema gušenju zračenja (atenuaciji, eng. *attenuation*) i apsorpcijskim svojstvima, barem u rasponu energija fotona (40, 42 – 44, 79). Pri započinjanju izrade ovog fantoma pa do nedavno nije bilo većih istraživanja na polju tkivne ekvivalentnosti materijala dostupnih za 3D ispis FDM tehnologijom, a koje se odnose na prijenos energije dijagnostičkih X-zraka. Stoga je za supstitucijska tkiva u izradi fantoma odlučeno koristiti materijale sličnih karakteristika kao i u ranijim publikacijama Winslow i suradnika 2009., odnosno ranije Jones i suradnika, a koji su u skladu elementarnog sastava i svojstva tkiva objavljenih u ICRU 44 i 46 publikacijama (42, 44, 72, 80 – 82).

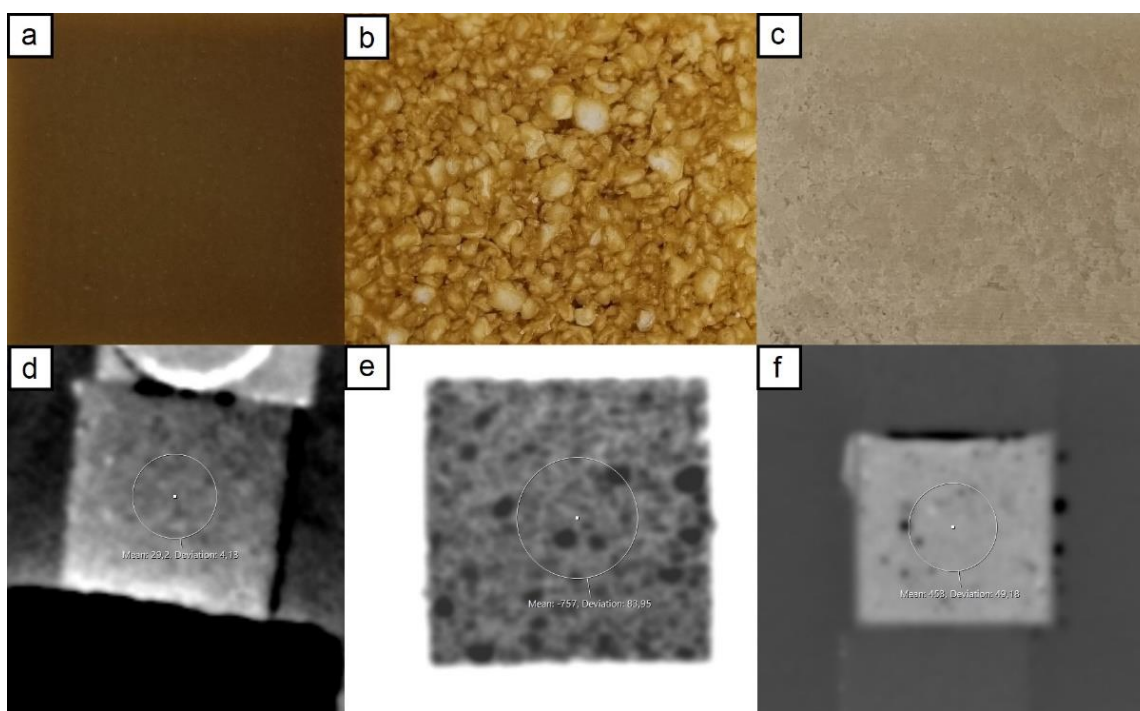
Kako je objavljeni rad i istraživanje iz 2009. godine provedeno u SAD-u, određene komponente poput dvokomponentne uretanske gume "PMC 121/30 Dry", (Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD), polieteramina Jeffamine T-403 (Huntsman Corp., Woodlands, Teksas, SAD) i epoksidne (epoksi) smole Araldite GY6010 (Huntsman Corp., Woodlands, Teksas, SAD) nisu bile dostupne za kupovinu. Kako bi proces stvaranja fizičkog fantoma bio ponovljiv u današnje vrijeme, za potrebe stvaranja fantoma korišteni su slični materijali koji su trenutno dostupni na tržištu, što je dovelo do korištenja drugačijih omjera komponenti nego u radu Winslowa i suradnika.

4. Materijal i metode

Ponavljanim probnim izlivanjem supstitucijskih tkiva različitih udjela komponenti u 3D ispisane kalupe dimenzija $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$ za supstitucijsko meko tkivo i kosti te $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$ za supstitucijsko tkivo pluća kako je vidljivo na Slici 4.11. te mjerenjem CT broja, masene gustoće i efektivnog atomskog broja – Z_{eff} svake od probnih smjesa, titrirale su se komponente do željenih vrijednosti te su se na taj način dobili točni udjeli materijala kako je vidljivo na Slici 4.12..



Slika 4.11. Priprema za skeniranje CT uređajem jedne od serija izlivenih testnih kocki supstitucijskog mekog i plućnog tkiva. Izvor: autor rada.



Slika 4.12. Konačni izgled supstitucijskih tkiva nakon izlivanja u testne kalupe (a – c) koji su zatim uronjeni u vodu i skenirani CT uređajem (d – f). a. Izlivena testna kocka supstitucije mekog tkiva i njezin prikaz nakon skeniranja CT uređajem u mekotkivnom prozoru (eng. *soft*

4. Materijal i metode

tissue window) na slici d; b. Testna kocka supstitucije plućnog tkiva i njezin prikaz nakon skeniranja CT uređajem u plućnom prozoru (eng. *lung window*) na slici e; c. Izlivena testna kocka supstitucije koštanog tkiva i njezin prikaz nakon skeniranja CT uređajem vidljivo u koštanom prozoru (eng. *bone window*) na slici f. Izvor: autor rada.

Za konačni sastav proizvodnje supstitucijskog mekog tkiva (STS – eng. *soft tissue substitution*) koristi se dvokomponentna mješavina poliuretanske (PU) gume VytaFlex 60 (Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD) i CaCO_3 u omjeru 97,2 % PU : 2,8 % CaCO_3 .

Za supstituciju plućnog parenhima (LTS – eng. *lung tissue substitution*) koristi se mješavina STS i polistirenskih (stiropornih) kuglica promjera 2 – 3 mm koje su se dodatno usitnjavale kuhinjskim blenderom u omjeru STS 92,6 % : polistirenske (stiroporne) kuglice 7,4 %.

Za supstituciju koštanog tkiva (BTS – eng. *bone tissue substitution*) koristila se mješavina epoksidne smole EpoxAcast 690 (Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD), SiO_2 i CaCO_3 u masenim omjerima 65 %, 5 % i 30 %.

4.3.4. Proces formiranja fizičkog fantoma

Nakon 3D ispisa, uklanjanja potpornog materijala te sastavljanja i lijepljenja svih dijelova kalupa kako je opisano u poglavlju 4.3.2., započinje proces formiranja fizičkog fantoma.

Proces izlivanja supstitucijskih materijala u kalupe vršio se u prostorijama Praktikum Katedre za biofiziku pri Medicinskom fakultetu, Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku.

Sastavljeni i zabrtvljeni kalupi postavili su se na ravnu površinu kao na Slici 4.13..



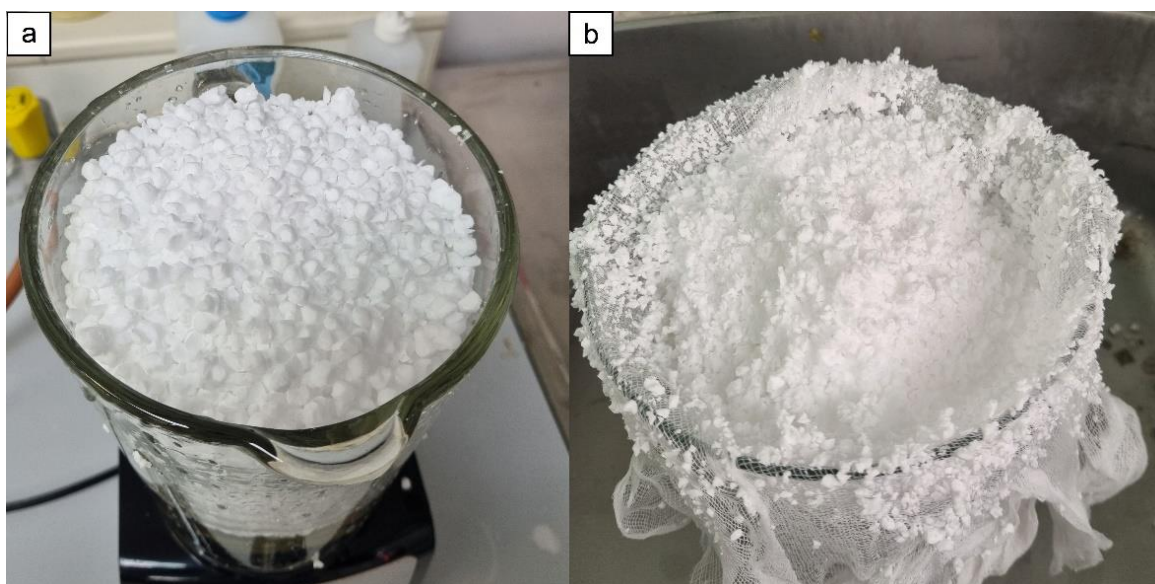
Slika 4.13. Postavljanje sastavljenih kalupa na ravnu i čvrstu podlogu u Praktikum Katedre za biofiziku Medicinskog fakulteta Osijek. Izvor: autor rada.

4. Materijal i metode

Kako je cijeli proces izlijevanja iznimno neuredan, preporuča se ukloniti sve nepotrebne predmete iz prostorije i postaviti zaštitne folije preko predmeta koje nije moguće ukloniti te stolova i podova.

Za računanje masa supstitucijskih tkiva potrebnih za izlijevanje u kalupe koristili su se podatci volumena željenih struktura vidljivi u poglavlju Rezultati te masene gustoće supstitucijskih tkiva dobivenih ranijim titriranjem, također vidljivim u Rezultatima koji su se uvrštavali u formulu za masenu gustoću. Krajnji izračun masa potrebnih sastojaka uvećao se za 10 % radi osiguranja dodatne količine smjese u slučaju kada dio smjese ostane na stijenkama posuda za miješanje ili se prolije prilikom izlijevanja u kalupe.

LTS je najviskoziji supstitucijski materijal od triju planiranih te zbog svoje viskoznosti se upravo LTS izlijevalo prvo u odgovarajuće odjeljke svih kalupa. Pridržavajući se ranije određenih omjera komponenti (STS 92,6 % : polistirenske (stiroporne) kuglice 7,4 %) prvo su se vagali i pripremali potrebni sastojci. Polistirenske kuglice promjera 2 – 3 mm dodatno su se usitnjavale pomoću kuhinjskog blendera, a prilikom usitnjavanja miješale su se s vodom kako bi se spriječilo topljenje ili samozapaljenje istih (Slika 4.14.). Prije miješanja s ostalim komponentama supstitucijskog tkiva bilo ih je potrebno u potpunosti osušiti, stoga se ovaj proces vršio nekoliko dana prije samog izlijevanja u kalupe.



Slika 4.14. a. veličina polistirenskih kuglica prije i b. nakon usitnjavanja u kuhinjskom blenderu. Izvor: autor rada.

Zatim su se prema omjeru za LTS izvagale potrebne mase praha CaCO_3 i obje komponente PU gume VytaFlex 60 (Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD).

4. Materijal i metode

Komponenta B PU gume dodavala se komponenti A u masenom omjeru 1 : 1 kako nalaže proizvođač, a miješale su se električnim mikserom. Kako bi se postigla homogenija smjesa i radi sprječavanja formiranja grudica, prah CaCO_3 prosijavao se kroz sito te se za vrijeme miješanja obiju komponenti PU gume dodavao smjesi. Zatim su se dodavale usitnjene polistirenske kuglice i svi sastojci LTS smjese dobro su se miješali električnim mikserom. Kako je dobivena smjesa izrazito viskozna, rukama su se popunjavali teže dostupni odjeljci kalupa, a zatim i njihov ostatak. Supstitucijsko tkivo pluća ostavljeno je 24 – 48 sati za polimerizaciju u kalupu.

Nakon polimerizacije LTS, u kalupe se izlijevalo BTS kao smjesa druga po viskoznosti. Zbog kratkog vremena polimerizacije, tj. vremena rada (eng. *pot life*) PU gume od 30 min, miješale su se manje količine supstitucijskog materijala i izlijevale u kalupe. Stoga se taj proces ponavljao u nekoliko navrata. Prvo su se izvagale mase CaCO_3 i SiO_2 prema ranije određenim omjerima te su se miješale drvenom gredom, a zatim se vagala epoksidna smola EpoxAcast 690 (Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD). U epoksidnu smolu dodavao se ranije pomiješani prah CaCO_3 i SiO_2 te se sve zajedno miješalo električnim mikserom do željene viskoznosti. Prije izlijevanja BTS smjesa se stavljala u vakuumsku komoru kako bi se spriječilo nakupljanje mjehurića plina i bolja homogenost supstitucijskog tkiva (Slika 4.15.). Alternativa bi mogla biti podvrgavanje izlivenne smjese u kalupima vibracijama pomoću betonskog vibratora ili slične naprave. Zbog svoje viskoznosti i budući da je većina odjeljaka uska poput rebara, smjesa supstitucijskog košanog tkiva većinom se ubrizgavala pomoću šprica (Slika 4.16.). Za šire odjeljke kalupa za kosti smjesa se izlijevala iz većih posuda. U tom slučaju se preporuča izlijevanje iz visine i iz jednog mjesta kalupa ne bi li došlo do pucanja preostalih mjehurića u smjesi i sprječavanja dodatnog formiranja mjehurića prilikom izlijevanja smjese. Radi kratkog vremena polimerizacije, za proces ubrizgavanja BTS-a u kalupe bilo bi idealno kada bi u tom poslu sudjelovale tri ili više osoba.



Slika 4.15. Posude s BTS stavljene u vakuumsku komoru radi evakuacije mjehurića nastalih za vrijeme procesa miješanja komponenti smjese. Na površini se može vidjeti nakupljanje mjehurića plina iz smjese. Izvor: autor rada.



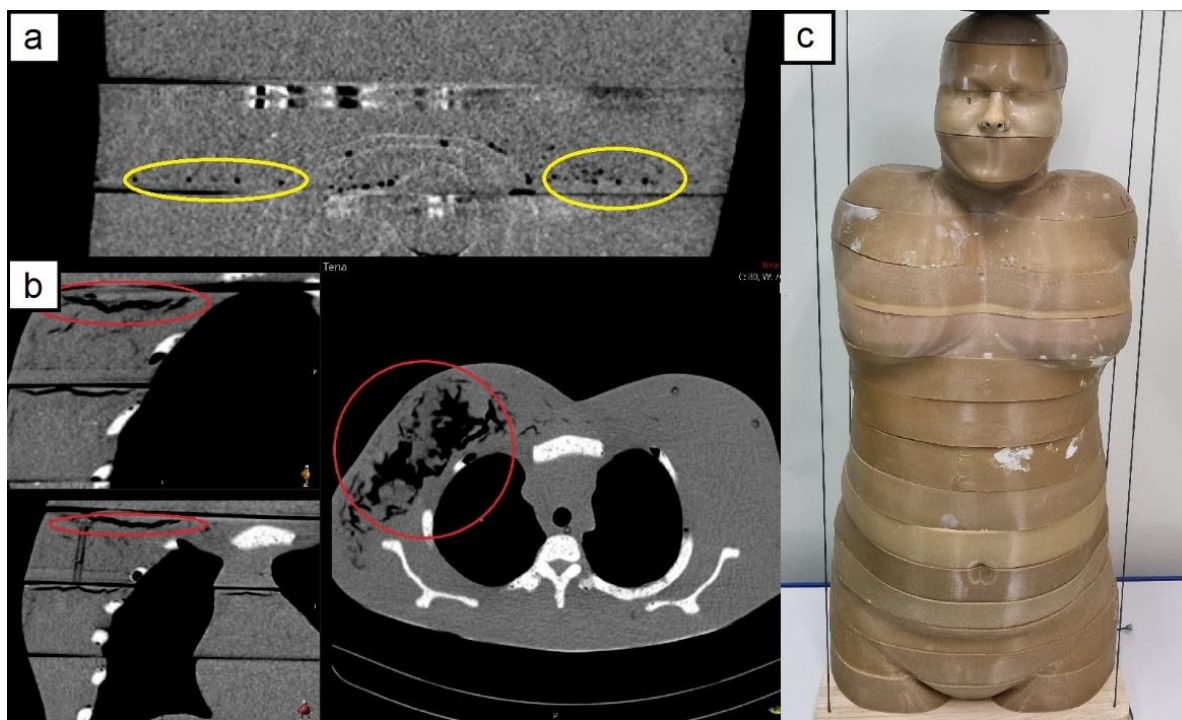
Slika 4.16. Ubrizgavanje smjese BTS u uže dijelove kalupa pomoću šprica. Izvor: autor rada.

4. Materijal i metode

BTS je ostavljen u kalupima na sobnoj temperaturi i na ravnoj podlozi 24 – 48h do potpune polimerizacije. Ako je došlo do manjih curenja smjese kroz potencijalno rezidualne pukotine u dijelovima kalupa, nakon polimerizacije (stvrduća) su se neželjeni dijelovi mogli ukloniti iz drugih odjeljaka kalupa namijenjenih za STS pomoću dljeteta ili drugog oštrog predmeta, pritom pazeći na integritet kalupa. Također, zbog eventualnog slijeganja smjese u određenim odjeljcima kalupi se mogu dopuniti sa novopripremljenom smjesom BTS.

Nakon polimerizacije smjese BTS u kalupima, zbog svoje najmanje viskoznosti, zadnja se izlivala smjesa STS. Pridržavajući se ranije navedenih omjera komponenti (97,2 % PU : 2,8 % CaCO_3), a kako je bila potrebna veća količina STS smjese, miješanje se vršilo u zidarskim kantama od 20 l pomoću drvene grede. Ako mogućnosti dopuštaju, preporuča se korištenje električne mješalice za boju radi postizanja homogenije smjese. Također, kao i kod pripreme i izlivanja BTS, izlivanje STS vršilo se u nekoliko navrata zbog kratkog vremena polimerizacije PU gume nakon miješanja komponenti A i B. CaCO_3 prah se prosijavao kroz sito ne bi li se spriječilo formiranje grudica koje bi uzrokovale nehomogenosti u STS, no zbog potrebne količine to može biti otežano. Preporuča se STS smjesu staviti u vakuumsku komoru kako bi se uklonili mjehurići plina nastali prilikom miješanja, a ako to nije izvedivo, smjesu STS bi također trebalo izljevati u kalupe s visine radi pucanja potencijalnih mjehurića. Izlivanje se vrši s jednog stalnog mjesta u kalupu kako bi se spriječilo formiranje džepova zraka u izdubljenim segmentima anatomskih regija. Kako se viskoznost smjese povećava s odmicanjem vremena nakon miješanja komponenti, preporuka je prvo izljevati uske odjeljke, poput onih slojeva fantoma u regiji glave koristeći šprice.

Važnost dobrog miješanja komponenti supstitucijskog tkiva i prosijavanja CaCO_3 praha prilikom miješanja dobro se pokazala na kasnije učinjenom CT skeniranju fizičkog fantoma. Na Slici 4.17. vidljivi su nastali artefakti na fantomu.



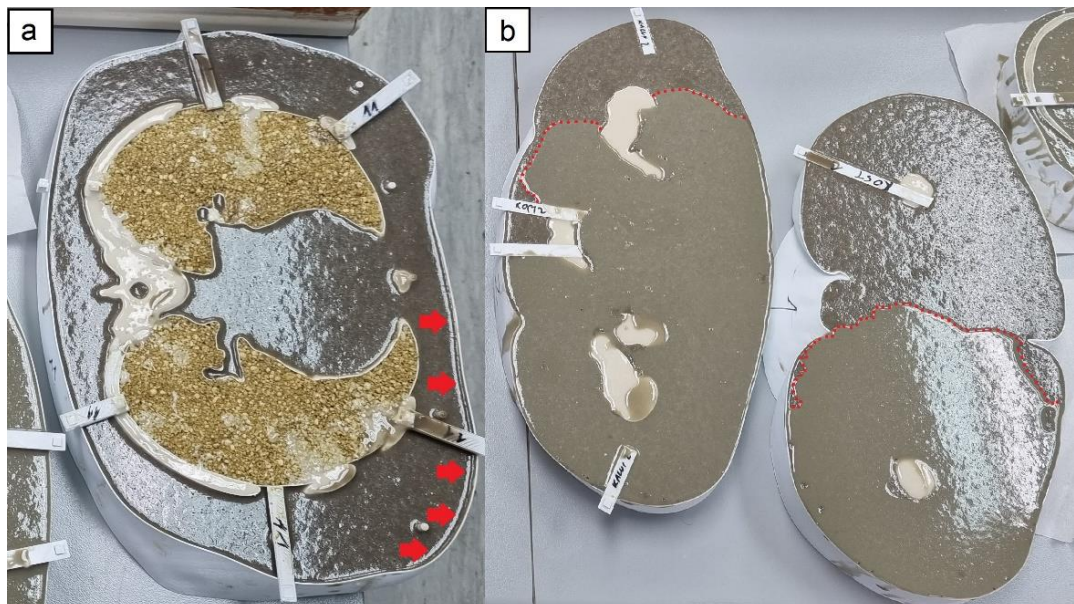
Slika 4.17. Prikaz artefakata koji uzrokuju nehomogenost fizičkog fantoma nakon skeniranja CT uređajem. a. žutim je zaokruženo nagomilavanje mjehurića plina unutar STS smjese koji se nisu uspjeli odvojiti na površinu sloja. b. nehomogenost STS smjese posljedično djelomičnom polimeriziranju komponente A korištene PU gume (VytaFlex 60, Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD) i nedovoljnom miješanju cijele smjese obilježeno crvenim. c. razlika u boji pojedinih slojeva kao posljedica neujednačenog prosijavanja praha CaCO_3 i miješanja svih komponenti STS. STS – supstitucijsko meko tkivo. Izvor: autor rada.

U isto vrijeme su se izlili i cilindri za stabilizaciju/registraciju slojeva, također načinjeni od STS.

Nakon izlivanja, kalupi su ostavljeni na sobnoj temperaturi i na ravnoj podlozi 24 – 48 h kako je vidljivo na Slici 4.18.. Ako je došlo do snižavanja razine STS smjese u kalupu, bilo je moguće naknadno popunjavanje kalupa do rubova novopripremljenom smjesom STS kako je i prikazano na Slici 4.19..



Slika 4.18. Jedan od izlivenih kalupa ostavljen na ravnoj površini i na sobnoj temperaturi 24 – 48 h radi potpune polimerizacije. Na površini uz rub kalupa mogu vidjeti se nakupljeni mjehurići zraka koje je moguće probušiti prilikom procesa polimerizacije ili izravnati površinu njenim brušenjem nakon polimerizacije. Izvor: autor rada.



Slika 4.19. a. snižavanje razine izlivena smjese STS (obilježeno crvenim strelicama) rješavalo se naknadnim izlivanjem smjese, vidljivo na b. i obilježeno crvenom točkastom linijom. Izvor: autor rada.

4. Materijal i metode

Po završetku svakog izlivanja sav korišteni pribor čistio se acetonom, a potrošni materijal razvrstavao se i bacao u odgovarajuće posude za odlaganje otpada.

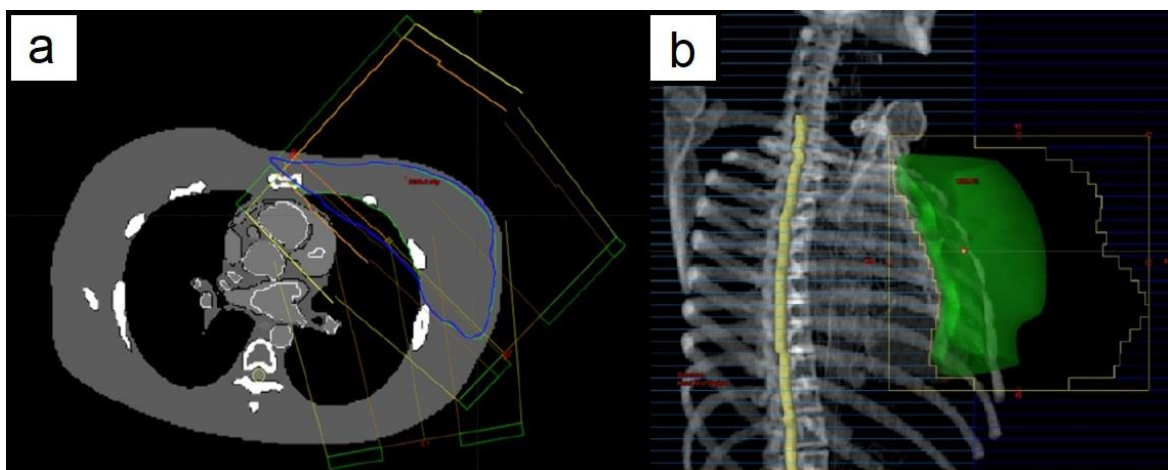
Nakon potpunog stvrdnjavanja, vanjska stjenka kalupa i držači uklanjali su se pomoću pištolja za vrući zrak zbog niske temperature staklenog prijelaza PLA. Prije sastavljanja fizičkog fantoma, višak materijala s gornjeg ruba svakog sloja strojno je brušen pomoću brusnog papira srednje granulacije kako bi se postigla ravna površina i bolje podudaranje slojeva.

Naknadno obrađeni slojevi postavljali su se između gornjeg i donjeg postolja držača, slažući jedan na drugi sloj prema rednim brojevima i umećući STS cilindre za stabilizaciju/registraciju. Cijeli držač se zatim zatezao pomoću čvrstog konopa promjera 4 mm osiguravajući stabilnost i nepomičnost sastavljenog fantoma.

4.4. Planiranje radioterapijskog liječenja

Plan liječenja karcinoma lijeve dojke 3D konformalnom radioterapijom načinjen je pomoću Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, SAD) sustava za planiranje liječenja za Siemens ONCOR Expression (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) linearni akcelerator s 80 multilamelarnih kolimatora (MLC – eng. *multileaf colimator*) koji generira fotonske zrake energije 6 MV. Prema kliničkim preporukama za liječenje karcinoma dojke radioterapijom, definiran je PTV – dojka i OAR – lijevo i desno plućno krilo, srce, kralježnička moždina i larinks.

Plan se sastoji od dvaju glavnih nasuprotnih polja u kojima su zrake paralelne torakalnoj stijenci. Kako bi se postigla homogena doza u tkivu dojke (PTV), tri mala (eng. *patch*) polja su se dodala glavnim poljima kako prikazuje Slika 4.20..



Slika 4.20. a. prikaz plana radioterapije lijeve dojke u Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, SAD) TPS-u; uz dva glavna polja zračenja dodana su tri manja, *patch* polja radi postizanja homogene doze ozračenja u PTV, tj. lijevoj dojci. b. *Beam Eye View* polja F1, gdje su listići kolimatora predstavljeni kao prozirni pravokutnici plavih rubova, a PTV je obojen u zeleno. Izvor: autor rada.

Korišteno je standardno frakcioniranje za zračenje karcinoma dojke, tj. 50 Gy u 25 frakcija. PTV su prema preporukama trebale biti pokrivene dozama ozračenja u rasponu 95 % – 107 % propisane doze, maksimalnom dozom $D_{\max} \leq 110$ % i srednjom dozom ± 1 % propisane doze, pa tako srednja doza ozračenja dojke (PTV 1688 cm³) iznosi 50,3 Gy, a maksimalna doza ozračenja u dojci iznosi 53,5 Gy.

Kako je rečeno, plan je ostvaren s pet polja, označenih kao F1 do F5 u tekstu. Minimalna udaljenost od najvećeg polja (F1) koji se koristi u planu radioterapije iznosi 22,5 cm, dok najveća udaljenost za isto polje iznosi 33 cm. U drugim poljima te su udaljenosti čak i veće.

4.5. Monte Carlo simulacija

Monte Carlo metoda široka je klasa računalnih algoritama koji se oslanjaju na ponovljeno nasumično uzorkovanje za dobivanje numeričkih rezultata. Često se koriste u fizičkim i matematičkim problemima. MC se može koristiti za teoretsko dupliciranje statističkog procesa (npr. interakcija nuklearnih čestica s materijalima) i posebno je koristan za složene probleme koji se ne mogu modelirati računalnim kodovima koji koriste determinističke metode. MC ne rješava jednadžbe, nego do rješenja dolazi sekvencijalnim simuliranjem pojedinačnih događaja i bilježenjem nekih aspekata njihova prosječnog ponašanja. Distribucije vjerojatnosti koje upravljaju ovim događajima statistički su uzorkovane kako bi se opisao ukupni fenomen. Simulacije se izvode na računalu jer je broj pokusa potrebnih za adekvatno opisivanje fenomena obično prilično velik. Proces statističkog uzorkovanja temelji se na odabiru slučajnih brojeva – analogno bacanju kockica u kockarnici, od kuda i naziv "Monte Carlo" (83).

U transportu čestica MC metoda se sastoji od stvarnog praćenja svake čestice od izvora kroz njezin život do smrti. Distribucije vjerojatnosti nasumično se uzorkuju korištenjem prijenosnih podataka kako bi se odredio ishod u svakom koraku njegova života (83).

Monte Carlo N – Particle transport kodTM (MCNP) kod je MC transportni kod neutrona/fotona/elektrona opće namjene, kontinuirane energije, generalizirane geometrije, koji je vremenski ovisan.

Razvojem računala razvija se i Monte Carlo. Veći broj dostupnih jezgri, paralelizacija i veća dostupnost memorije značajno su ubrzali razvoj MC metoda.

4. Materijal i metode

Zbog ranije navedenih karakteristika, MCNP kod je postao široko primjenjiv u polju medicinske fizike. Za simulaciju prolaska i interakcije ionizirajućih čestica korištenih u medicinske svrhe sa živim organizmom potrebno je stilizirani ili vokselizirani računalni fantom uvesti u MCNP kod (40,45). U starijim verzijama MCNP koda nije bilo moguće uvesti i izvršiti simulacije na BREP fantomu zbog toga što bi praćenje transporta čestica u NURBS geometriji bilo tehnički vrlo zahtjevno, tj. zahtijevalo bi vrlo složenu i dugotrajnu algebarsku računicu (41). Stoga je bila nužna vokselizacija BREP fantoma. No u novijoj verziji koda, MCNP6, omogućen je uvoz *mesh* računalnog fantoma u nestrukturiranoj *mesh* geometriji fantoma (tetrahedralni *mesh*, umjesto trokutastog *faceta*) (41).

Monte Carlo simulacije u ovoj disertaciji izvedene su korištenjem Monte Carlo N – Particle transport code™ 6.2 (MCNP)(80). Siemens Oncor linearni akcelerator modeliran je prema opisu i opsežnoj validaciji u publikacijama Brkić i suradnici 2016., 2018., Ivković i suradnici 2020. i Kolacio i suradnici 2021. (28, 84 – 87). Dijelovi uključeni u model linearnog akceleratora su meta, filter, primarni kolimator, sekundarni kolimator (hrv. čeljusti prema eng. *jaws*), štitnik glave i komora monitora. Svaki list u MLC se neovisno modelirao i postavljao u položaj koji odgovara položaju u glavi akceleratora za odgovarajuće polje. Linearni akcelerator je modeliran od elektrona energije od 6 MeV, s Gausovim širenjem od 3 %, koji udaraju u metu. Svaki od 80 listića u višelamelarnom kolimatoru modeliran je zasebno i postavljen prema odgovarajućem polju originalnog plana radioterapije. Fantom je smješten u poseban prostor (eng. *space*), pa je rotacija fantoma postignuta pomoću transformacijske kartice (TR, eng. *transformation card*) u MCNP-u. Na ovaj način je relativno jednostavno postići i rotaciju i translaciju fantoma prema položaju glave akceleratora u isto vrijeme. Fantom se sastojao od $219 \times 148 \times 479$ vokseli, a svaki od $1,55 \times 10^7$ vokseli ima dimenzije $1,86 \times 1,86 \times 1,86 \text{ mm}^3$, kako je vidljivo na Slici 5.1. b.

4.5.1. MC simulacije na vokseliziranom fantomu

Najprije su izvedene MC simulacije koristeći vokselizirani fantom za procjenu ozračenja fetusa, porijeklo i energije fotona koji doprinose ozračenju fetusa. Materijali za fantom preuzeti su iz ICRP 110 ženskog fantoma i *Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling* (88,89). Kako se tkivo dojke nije zasebno segmentiralo, TMESH detektor (eng. *tally*) korišten je za procjenu ozračenja dojke za svako primijenjeno polje. Apsorbirana doza u fetusu bilježena je pomoću +F6 detektora (eng. *tally*), dok je za dobivanje spektra u fetusu korišten F4 detektor (eng. *tally*). Svako radioterapijsko polje zasebno se simuliralo s 10^{10}

čestica, tj. elektrona koji su pogađali metu. DXTRAN sfera postavljena je oko fetusa kako bi se ubrzali izračuni i kako bi pogreške za svaki energijski interval bile minimalne. Spektri su prikupljeni u 200 intervala (eng. *bin*) energije u rasponu od 1 keV do 6 MeV u logaritamskom rasponu. Rezultati su prihvaćeni ako je relativna pogreška (R-vrijednost) pala ispod 0,1 i svih 10 statističkih provjera bilo je zadovoljeno, ukazujući da su nesigurnosti doza izvan polja u položajima fetusa ispod 10 %.

Zatim su se pomoću Monte Carlo simulacije na vokseliziranom fantomu mjerile apsorbirane doze u odgovarajućim mjestima u fantomu prema pozicijama RPL dozimetara koje su se planirale postaviti u fizički fantom.

4.5.2. MC simulacije na kockama supstitucijskih materijala

Iako su u Monte Carlo simulacijama korišteni supstitucijski materijali koji su imali sličnu atenuaciju i masenu gustoću kao ICRU materijali, prvo se vršila jednostavna provjera koristeći pojednostavljenu geometriju zračenja radi provjere svojstava raspršnog zračenja novonačinjenih supstitucijskih materijala. Materijali fantoma za Monte Carlo simulaciju preuzeti su iz ženskog fantoma ICRP 110 publikacije, *Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling* i prema sastavu supstitucijskih tkiva opisanih u poglavlju 4.3.3. (88,89). Točni elementarni sastav i maseni udjeli vidljivi su u Tablici 4.2.. Za izvođenje simulacija korištena je datoteka udarnih presjeka ENDF/B-VII (Evaluated Nuclear data file B-VII) (90).

Tablica 4.2. Kemijski elementi i odgovarajući maseni udjeli za svaki supstitucijski materijal fizičkog fantoma koji se koristi u MC simulacijama.

| Kemijski element | Maseni udjeli | | |
|------------------|--|--|---|
| | LTS ($\rho = 0,287 \text{ g/cm}^3$) | BTS ($\rho = 1,274 \text{ g/cm}^3$) | STS ($\rho = 1,03 \text{ g/cm}^3$) |
| H | 0,07 | 0,05 | 0,07 |
| C | 0,71 | 0,5 | 0,69 |
| N | 0,05 | 0,04 | 0,05 |
| O | 0,16 | 0,28 | 0,18 |
| Si | - | 0,02 | - |
| Ca | 0,01 | 0,12 | 0,01 |

LTS – supstitucijski plućni parenhim

BTS – supstitucijsko koštano tkivo

STS – supstitucijsko meko tkivo

4. Materijal i metode

U ovoj vrsti simulacija izvor je definiran kao izotropan sa spektrom fotona dobivenim iz prethodnih Monte Carlo simulacija (poglavlje 4.5.1.) (91). Kocka dimenzija $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ postavljena je 90 cm od izotropnog izvora zračenja i ispunjena je detektorima $5 \times 5 \times 0,2 \text{ cm}^3$, pri čemu je dubina bila 0,2 cm. 150 detektora korišteno je za detektiranje doze ozračenja prema dubini (PDD – eng. *percentage depth doses*) za svaki materijal. Kocka i detektori bili su načinjeni od odgovarajućeg sastava materijala za meka tkiva, pluća i kosti prema ICRP 110, ICRU 46 te prema sastavu naših novorazvijenih supstitucijskih materijala opisanih u poglavlju 4.3.3. ($72, 92$). 3×10^9 čestica je simulirano u svakoj Monte Carlo simulaciji i +F6 detektor (eng. *tally*) je dodijeljen svakom detektoru. Zatim su uspoređeni PDD – ovi ICRP, ICRU i novorazvijenih supstitucijskih materijala.

4.5.3. MC simulacije na vokseliziranom fantomu sa supstitucijskim materijalima

Naposljednju su uslijedile MC simulacije na vokseliziranom fantomu, gdje su pri računima korišteni supstitucijski materijali. Apsorbirane doze mjerile su se pomoću +F6 detektora postavljenim u odgovarajućem mjestu u prostoru prema poziciji RPL dozimetara u fizičkom fantomu, kako je navedeno u Tablici 4.1., poglavlja 4.3.1.. Detektori (eng. *tallies*) su postavljeni u sfere s promjerima koji odgovaraju promjeru RPL dozimetara, preklapajući se s geometrijom vokseliziranog fantoma. DXTRAN sfera promjera 10 cm postavljena je u glavu fetusa vokseliziranog fantoma kako bi se ubrzali izračuni. Spektri su se prikupljali u svim mjernim točkama koristeći F5 detektor. Kako je navedeno u poglavlju 4.4., Kopačin i suradnici 2022. te Kopačin i suradnici 2023., plan radioterapije sastojao se od 5 različitih polja koja su zasebno simulirana u MCNP-u (91, 93).

4.5.4. Statističke metode Monte Carlo simulacije

MCNP daje mnoštvo informacija o MC simulaciji prema kojima se interpretira sama točnost izvršene simulacije. Relativna pogreška (R) samostalno ne može odlučiti je li rezultat detektora (eng. *tally*) prihvatljiv ili ne. Ona ne smije biti veća od 0,1, a procjena relativne pogreške je važna radi pokazivanja točnosti aritmetičke sredine detektora. Kako bi ukazalo na točnost relativne pogreške, MCNP pokazuje relativnu varijancu relativne pogreške, tj. varijancu varijance (VOV, eng. *variance of variance*). VOV je osjetljiviji na fluktuacije rezultata većeg broja ponavljanja događaja (ponavljanja simulacije) nego relativna pogreška.

Važna stavka procjene pogreške je FOM (eng. *figure of merit*) koja ovisi o vremenu trajanja simulacije – T (ista simulacija na različitim računalima s različitim računalnim snagama ima drugačije trajanje simulacije, odnosno različiti FOM). FOM bi trebao biti relativno konstantan.

MCNP također konstruira funkciju raspodjele vjerojatnosti (PDF – eng. *probability distribution function*) kako bi procijenio kvalitetu procjene intervala srednje vrijednosti detektora (eng. *tally*) (94).

MCNP simulacija pruža alat za procjenu pouzdanosti rezultata u obliku 10 statističkih provjera (94):

1. Aritmetička sredina mora pokazivati samo nasumične fluktuacije kako broj ponavljanja N raste; ne smije pokazivati trend rasta ili pada
2. relativna pogreška (R) ne smije biti veća od 0.1 (0.05 za točkaste/prstenaste detektore)
3. R se mora monotono smanjivati s N u posljednjoj polovici problema
4. R se mora smanjivati kao $1/\sqrt{N}$ za zadnju polovicu problema
5. Veličina varijance varijance (VOV) mora biti manja od 0.1 za sve vrste detektora (eng. *tallies*)
6. VOV se mora monotono smanjivati tijekom posljednje polovice problema
7. VOV se mora smanjiti kao $1/N$ tijekom posljednje polovice problema
8. zaslužna vrijednost (FOM) mora ostati statistički konstantna tijekom posljednje polovice problema
9. FOM ne smije pokazivati monotone trendove rasta ili pada u posljednjoj polovici problema
10. nagib regresijskog pravca (SLOPE) određen iz 201 događaja s najvećom vrijednosti mora biti veći od 3

4.6. Eksperimentalno dozimetrijsko mjerenje

Apsorbirane doze u fizičkom fantomu mjerene su pomoću radiofotoluminiscentnih (RPL) dozimetara GD-352M (AGC Inc., Tokio, Japan) koji se sastoje od staklenih detektora (GD) u obliku srebrom aktiviranih štapića od fosfatnog stakla dimenzija $\Phi 1,5 \times 12 \text{ mm}^3$, upakiranih u plastični držač vanjskih dimenzija $\Phi 4,3 \times 14,5 \text{ mm}^3$. Plastični držač ima filter za kompenzaciju energetske ovisnosti (95). Mjerenja RPL signala provedena su čitačem Dose Ace FDG-1000 (AGC Inc., Tokio, Japan) (96). Kalibracija dozimetara obavljena je u gama polju ^{137}Cs u Sekundarnom standardnom dozimetrijskom laboratoriju (SSDL) Instituta "Ruđer Bošković" u

4. Materijal i metode

smislu kerme *free in air*, a pretvorba u apsorbirana dozu – voda je obavljena pomoću eksperimentalno određenog pretvorbenog faktora ($D_w/K_{air} = 1,12$) (97–99). Kombinirana nesigurnost ($k = 1$) uključujući ponovljivost, kalibraciju i kutnu ovisnost iznosila je 2,1 % (za 1 mGy – 2 Gy) i 2,7 % (ispod 1 mGy). Detaljne karakteristike i principi korištenog RPL dozimetrijskog sustava mogu se pronaći u prethodnom radu Knežević i suradnika 2013. (100).

Dozimetri su postavljeni na 49 od 51 predviđene pozicije unutar fantoma. Izmjerene doze ozračenja, D_w (mGy) izražene su kao apsorbirana doza – voda. Svi rezultati su normalizirani na ciljnu dozu DT (Gy) izračunatu pomoću TPS-a i izraženu u mGy/Gy.

5. Rezultati

5.1. Fantom Tena

U sklopu ove disertacije razvijen je fizički fantom trudnice u 18. tjednu trudnoće, odnosno u ranom drugom trimestru. Fantom Tena prvi je cjeloviti fizički fantom trudnice dostupan za provođenje eksperimentalnih dozimetrijskih mjerenja i istraživanja, a dolazi u obliku .STL datoteka kalupa spremnih za 3D ispis i za izlivanje supstitucijskih tkiva. Računalni fantom je dostupan drugim istraživačkim skupinama besplatno, a uz BREP i vokselizirani format, dostupni su CAD 3D modeli kalupa za izradu fizičkog fantoma. Osim toga, dostupna je i DICOM verzija podataka za uvoz u računalne sustave za planiranje zračenja (TPS).

Fantom se sastoji od glave, vrata, toraksa, abdomena, zdjelice i manjeg dijela bedara.

Računalni fantom ima 31 strukturu, tj. tkiva i organa koji su navedeni u Tablici 5.1. te je prikazan na Slici 5.1.. Dimenzije cijelog BREP fantoma iznose: latero-lateralno (širina, x – os) 409,6 mm, antero-posteriorno (dubina, y – os) 278,6 mm, kranio-kaudalno (visina, z – os) 889,9 mm. BREP fantom ima ukopno 2 889 437 vrha (eng. *vertices*) i 5 777 800 lica (eng. *facets*), no količina vrhova i lica može varirati, tj. može se smanjiti ako je to potrebno radi računalnog izračuna. Vokselizirani format ima $1,55 \times 10^7$ vokseli, svaki dimenzija $1,86 \times 1,86 \times 1,86 \text{ mm}^3$.

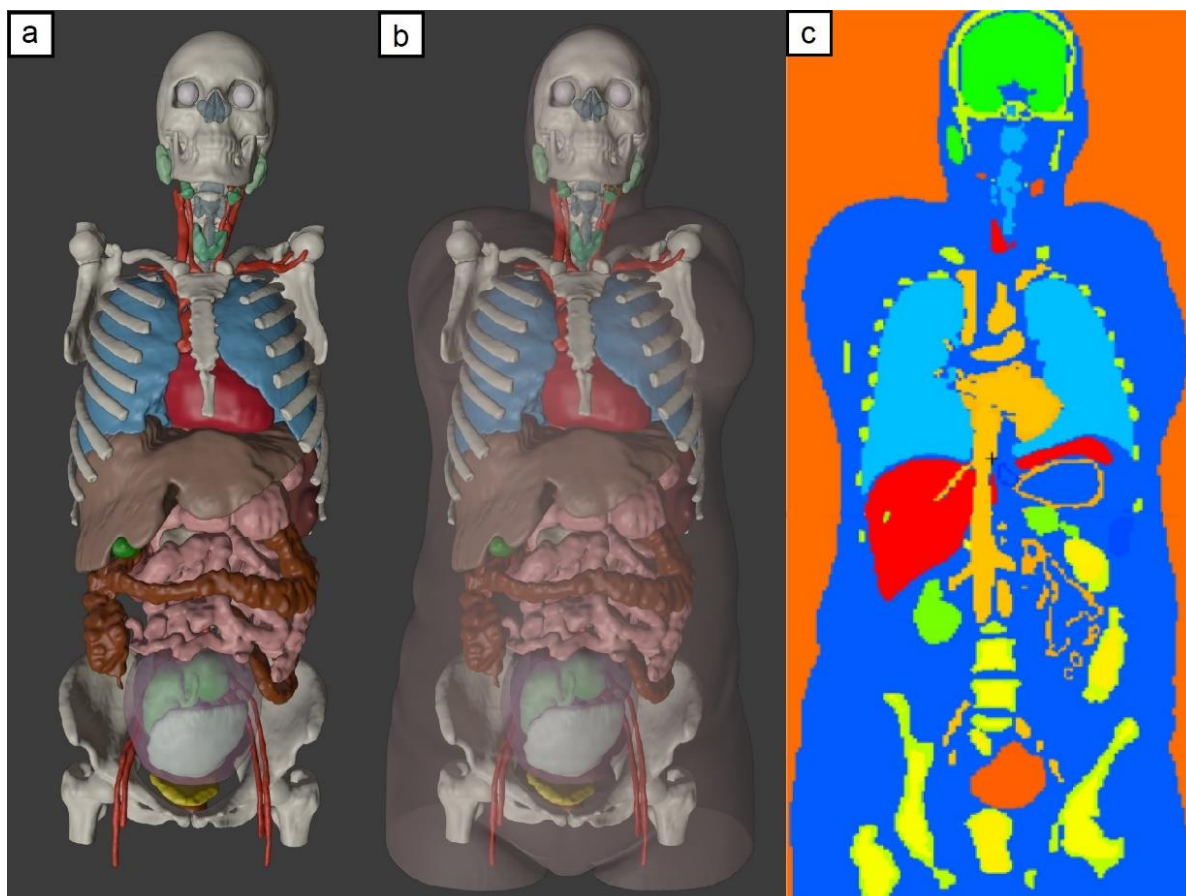
Dimenzija piksela u DICOM formatu iznosi $0,82 \times 0,82 \text{ mm}^2$, debljina sloja je 0,625 mm, razmak između dvaju slojeva iznosi 1,867 mm, a rešetka (matriks) iznosi 512×512 (sažeto u Tablici 5.2.).

Tablica 5.1. Popis organa i struktura u razvijenom računalnom fantomu trudnice u 2. tromjesečju Tena, uključujući volumen, masu (izračunato kao umnožak gustoće tkiva prema ICRP 89 i volumena segmentiranog organa) te površinu.

| Organ/struktura | Volumen (cm ³) | Masa (g) | Površina (cm ²) |
|---|----------------------------|----------|-----------------------------|
| Nadbubrežne žlijezde | 5,1 | 5,2 | 40,2 |
| Amnionska tekućina | 423,4 | 423,4 | 381,7 |
| Krvne žile/krv | 806,4 | 854,8 | 1739,3 |
| Kosti, kortikalis (uključujući glave humerusa i femura) | 2443,4 | 4691,4 | 10667,3 |
| Koštana srž (uključujući glave humerusa i femura) | 723,4 | 724,4 | 2365,7 |
| Središnji živčani sustav (mozak i kralješnička moždina) | 1156,3 | 1214,1 | 752,4 |
| Kolon, sadržaj | 454,2 | 472,4 | 825,5 |
| Kolon, stijenka | 287,2 | 298,7 | 1914,3 |
| Jednjak, sadržaj | 4,4 | 0 | 42,0 |
| Jednjak, stijenka | 12,2 | 12,5 | 123,3 |
| Očne jabučice | 12,4 | 13,1 | 32,9 |
| Fetus, 17 tjedana star | 123,0 | 129,2 | 200,6 |
| Žučni mjehur, sadržaj | 15,5 | 15,9 | 42,3 |
| Žučni mjehur, stijenka | 15,6 | 16,1 | 104,1 |
| Bubrezi | 312,3 | 327,9 | 340,4 |
| Jetra | 1780,4 | 1869,5 | 1133,2 |
| Pluća | 3937,1 | 1515,8 | 2385,4 |
| Srčani mišić (miokard) | 221,6 | 232,7 | 804,1 |
| Gušterača | 85,2 | 89,4 | 161,3 |
| Parotidne žlijezde | 24,1 | 24,9 | 64,8 |
| Placenta | 142,7 | 145,5 | 216,8 |
| Meka tkiva (mišići, masno tkivo, koža) | 36080,4* | 36802,0‡ | 39186,9 |
| Slezena | 391,2 | 406,9 | 345,0 |
| Želudac, dvanaesnik, tanko crijevo, sadržaj | 570,3 | 593,1 | 1176,1 |
| Želudac, dvanaesnik, tanko crijevo, stijenka | 425,2 | 442,2 | 2717,9 |
| Submandibularne žlijezde slinovnice | 5,3 | 5,5 | 22,0 |
| Štitnjača | 10,0 | 10,4 | 3990,0 |
| Gornji dišni sustav (nosna šupljina, ždrijelo, larinks) i dušnik/zrak | 136,9 | 0,1 | 426,7 |
| Mokraćni mjehur, sadržaj | 11,1 | 11,6 | 38,6 |
| Mokraćni mjehur, stijenka | 21,5 | 22,2 | 104,7 |
| Maternica (miometrij) | 552,5 | 580,1 | 917,6 |

* – dobiveno oduzimanjem zbroja volumena svih segmentiranih organa i struktura od preostalog volumena mekih tkiva

‡ – dobiveno kao umnožak volumena i masene gustoće od 1,02 g/cm³ što je prosječna vrijednost gustoće mišićnog tkiva (1,050 g/cm³), gustoće masnog tkiva (0,950 g/cm³) i gustoće kože (1,060 g/cm³)



Slika 5.1. a. i b. BREP (NURBS, *mesh*) verzija fantoma Tena bez kože i mekih tkiva (a) i s kožom i mekim tkivima koji su prikazani prozirnrom svijetlosmeđom bojom (b). Maternica je prikazana prozirno ljubičastom bojom radi boljeg pregleda fetusa i njegova položaja u prostoru i u odnosu na druge organe. b. vokselizirani fantom prikazan pomoću MCNP *plottera*. Izvor: autor rada.

Tablica 5.2. Dostupni formati računalnog fantoma Tena i njihove karakteristike.

| BREP (<i>mesh</i>) | | Vokselizirani | DICOM |
|----------------------|--|---------------|---------------------------------------|
| N vrhova*: 2 889 437 | N vokseli: $1,55 \times 10^7$ | | Dimenzije piksela: $0,82 \times 0,82$ |
| N lica*: 5 777 800 | Dimenzije vokseli: $1,86 \times 1,86 \times 1,86 \text{ mm}^3$ | | Debljina sloja: 0,625 mm |
| | Rešetka: $219 \times 148 \times 479$ | | Razmak između slojeva: 1,867 mm |
| | | | Rešetka: 512×512 |

N – broj

* – promjenjivo, može se učiniti *decimate* funkcija (redukcija broja vrhova i lica) i prilagoditi računalnoj snazi korištenog računala

Fizički fantom je visok 88,9 cm, mase bez nosača 49,7 kg. Podijeljen je na 18 slojeva, 17 slojeva od 50 mm i jedan sloj visine 39,9 mm kako je vidljivo na Slici 5.2.. Sastoji se od triju vrsta supstitucijskih tkiva: supstitucijsko meko tkivo (STS), supstitucijsko koštano tkivo (BTS) i supstitucijski plućni parenhim (LTS). U Tablici 5.3. sumirana su fizička i radiološka svojstva supstitucijskih tkiva.



Slika 5.2. Gotov i sastavljen fizički fantom Tena, postavljen u držač. Odvijanjem navojnog dijela zateže se cijela konstrukcija držača i fantom postaje stabilniji. Izvor: autor rada.

Tablica 5.3. Fizička i radiološka svojstva supstitucijskih tkiva korištenih u fizičkom fantomu Tena.

| Anatomska regija | Glava, vrat, prsni koš, abdomen, zdjelica, proksimalni dio bedara |
|-------------------------------------|---|
| Visina (cm)/masa (kg) | 88,49,7 |
| Supstitucijska tkiva | |
| STS | PU guma, CaCO ₃ |
| Masena gustoća (g/cm ³) | 1,03 |
| CT broj (HU) | 30 ± 5 |
| <i>Z_{eff}</i> | 6,938 |
| BTS | Epoksidna smola, CaCO ₃ , SiO ₂ |
| Masena gustoća (g/cm ³) | 1,274 |
| CT broj (HU) | 450 ± 45 |
| <i>Z_{eff}</i> | 10,775 |
| LTS | STS, polistirenske (stiroporne) kuglice |
| Masena gustoća (g/cm ³) | 0,287 |
| CT broj (HU) | -750 ± 80 |
| <i>Z_{eff}</i> | 6,897 |

STS – supstitucijsko meko tkivo

BTS – supstitucijsko koštano tkivo

LTS – supstitucijski plućni parenhim

HU – Hounsfieldove jedinice

PU – poliuretan

Z_{eff} – efektivni atomski broj

5.2. Monte Carlo simulacija

5.2.1. Određivanje doze ozračenja fetusa i karakterizacija spektra zračenja prilikom radioterapije lijeve dojke koristeći vokselizirani fantom i MCNP kod

Kako je objašnjeno u poglavlju 4.4., plan radioterapije karcinoma lijeve dojke sastojao se od 5 radioterapijskih polja, označenih F1 – F5: dva glavna i tri *patch* polja radi homogenizacije doze u PTV, tj. lijevoj dojci. Kako je propisana doza lijeve dojke bila 50 Gy, prema podacima prikazanim u Tablici 5.4., lako je zaključiti kako će cijeli fetus dobiti 58,9 mGy (uz nesigurnost od 3,7 mGy).

Tablica 5.4. Doprinos svakog polja fetalnoj dozi ozračenja. Doze ozračenja fetusa i dojke su normalizirane na česticu izvora, doprinos svakog polja ozračenju dojke dobiva se iz računalnog sustava za planiranje zračenja (TPS), a omjer ozračenja dojka/fetus izračunava se iz normaliziranih doza ozračenja dojke i fetusa.

| Polje | Ozračenje fetusa prema izvoru čestica (Gy/SP) 10 ⁻¹⁹ | Ozračenje dojke prema izvoru čestica (Gy/SP) 10 ⁻¹⁹ | Doprinos polja prema ozračenju dojke* | Ozračenje fetusa normalizirano prema doprinosu polja (Gy/SP) 10 ⁻¹⁹ | Ozračenje dojke normalizirano prema doprinosu polja (Gy/SP) 10 ⁻¹⁹ | Omjer ozračenja fetus/dojka (mGy/Gy) |
|---|---|--|---------------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| F1 | 1,45 ± 0,12 | 1000 ± 90 | 0,437 | 0,634 ± 0,054 | 437 ± 37 | 1,44 |
| F2 | 1,05 ± 0,09 | 1070 ± 90 | 0,378 | 0,399 ± 0,035 | 404 ± 36 | 0,99 |
| F3 | 1,03 ± 0,08 | 993 ± 80 | 0,064 | 0,066 ± 0,005 | 63,5 ± 5 | 1,03 |
| F4 | 0,270 ± 0,02 | 1010 ± 80 | 0,057 | 0,015 ± 0,001 | 57,3 ± 4 | 0,27 |
| F5 | 0,854 ± 0,07 | 449 ± 40 | 0,064 | 0,055 ± 0,005 | 28,7 ± 2 | 1,91 |
| Ukupno | | | | 1,169 ± 0,064 | 992,5 ± 52 | |
| Ukupna normalizirana prema prepisanoj dozi | | | | 58,9 ± 3,7 mGy | 50 Gy | |

* – dobiveno iz TPS

SP – na česticu izvora (eng. *source particle*)

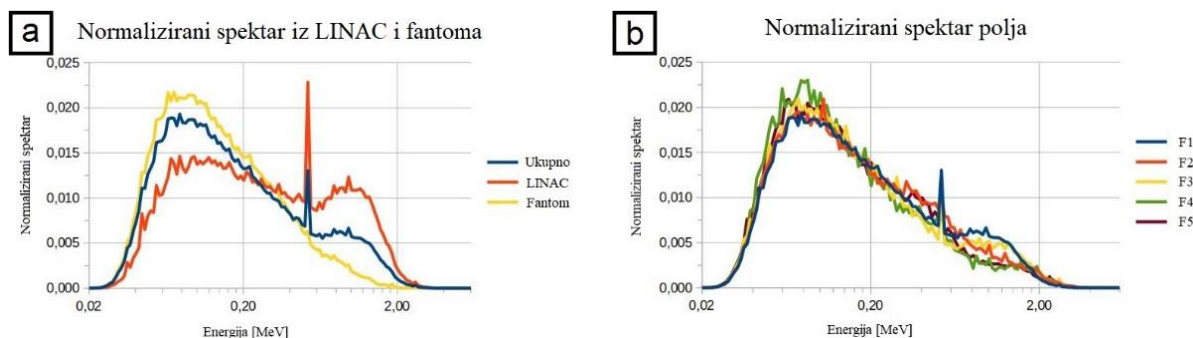
Iz Tablice 5.4. vidljivo je kako je polje F1 ono s najvećim doprinosom ozračenja dojke, koje je medijalno polje, a iza njega po doprinosu ozračenja dojke je polje F2 koje je lateralno polje. Preostala tri *patch* polja, F3 (medijalno), F4 (lateralno) i F5 (stražnje) imaju manji doprinos ozračenju dojke. Omjer doze fetus/dojka ukazuje da medijalna polja imaju veći doprinos na fetalno ozračenje, dok je najveći doprinos porijeklom iz stražnjeg polja – F5.

Monte Carlo simulacije omogućile su određivanje porijekla toka svih fotona koji dolaze do fetusa tijekom radioterapije lijeve dojke. Ovi podatci vidljivi su u Tablici 5.5. koja prikazuje količinu fotona koji dolaze do fetusa i porijeklom su iz glave linearnog akceleratora kao propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje ili su porijeklom od tijela majke kao raspršno zračenje. 90,5 % svih fotona u koja dopru do fetusa nastaju unutar majke kao raspršno, dok samo 9,5 % njih nastaje u glavi linearnog akceleratora kao propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje.

Tablica 5.5. Relativni doprinos toka fotona apsorbiranoj dozi u fetusu (%) koja potječe iz linearnog akceleratora ili fantoma, tj. tijela majke. U zadnjem redu je za svako polje dan omjer toka fotona koji potječu iz linearnog akceleratora ili fantoma.

| | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | Ukupno |
|---------------------------------|-------|------|------|-----|-----|-------------|
| Linearni akcelerator (%) | 6,0 | 2,1 | 0,8 | 0,3 | 0,3 | 9,5 |
| Fantom (%) | 37,7 | 35,7 | 5,6 | 5,4 | 6,1 | 90,5 |
| Omjer doprinosa | 16,12 | 5,8 | 14,3 | 5,5 | 4,9 | |

Također, kako se u eksperimentalnom dijelu ozračivanja fizičkog fantoma planiralo koristiti dozimetre koji mogu biti ovisni o energijama fotona, procjenjivao se spektar energija fotona koji dopiru do fetusa. Slika 5.3. prikazuje energijski spektar i zasebno prikazuje fotone koji dolaze iz glave linearnog akceleratora i majčina tijela.



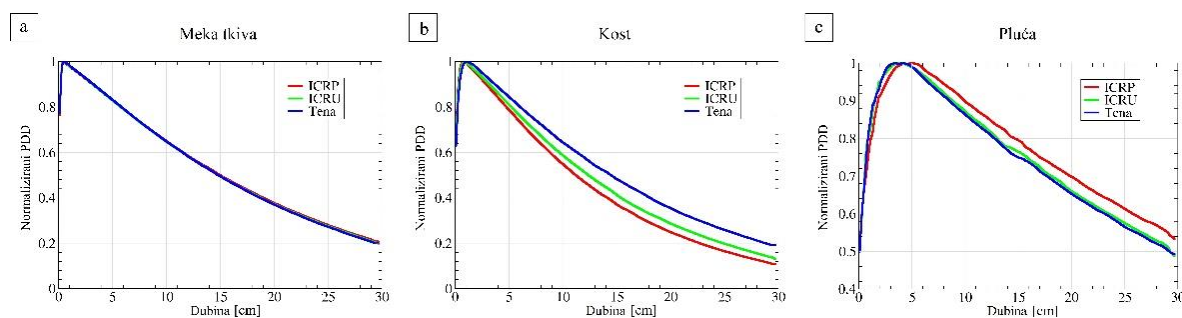
Slika 5.3. a. spektri fotona polja F1 koji dolaze iz glave linearnog akceleratora, tijela majke i svih fotona koji dolaze do fetusa. b. Spektri fotona u fetusu za svih 5 polja radioterapijskog plana. LINAC – linearni akcelerator. Izvor: autor rada.

Fotoni koji dopiru do fetusa porijeklom su iz glave linearnog akceleratora, kao propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje imaju veće energije (prosječna energija iznosi 0,43 MeV), dok fotoni koji dolaze od tijela majke kao raspršeno zračenje uglavnom potječu iz sekundarnih interakcija i imaju prosječnu energiju od 0,2 MeV.

5.2.2. Usporedba i verifikacija novonačinjenih supstitucijskih materijala s drugim materijalima pomoću Monte Carlo simulacije

Radi usporedbe ICRP, ICRU i novonačinjenih materijala za Tena fantom, učinjene su MC simulacije na kockama ispunjenim navedenim materijalima kako bi se procijenila PDD za svaki materijal. PDD-ovi su normalizirani na njihovu maksimalnu vrijednost (D_{max}), a rezultati su prikazani na Slici 5.4.. Za STS i LTS materijale Tene te odgovarajuće materijale ICRU i ICRP, razlike u PDD-ovima su unutar 5 % na dubini od 20 cm, ali za BTS materijale su nešto više. Ipak, zračenje prolazi samo nekoliko centimetara koštanim tkivom tijela gdje su razlike u PDD vrijednostima unutar 5 % (u prva 4 cm BTS kocke).

Spektri fotona na dvjema različitim dubinama (5 cm i 10 cm) prikazani su u Tablici 5.6.



Slika 5.4. Doza ozračenja prema dubini dobivene Monte Carlo simulacijama za različite vrste materijala i u različitim tkivima: meko tkivo, kost, pluća. Crvena linija predstavlja ICRP materijale, zelena ICRU materijale, a plava linija novonačinjene materijale korištene za stvaranje fizičkog fantoma Tena. Izvor: autor rada.

Tablica 5.6. Prosječne energije fotona na 5 cm i 10 cm za svako supstitucijsko tkivo (BTS, LTS, STS) definirano prema ICRP, ICRU i Tena.

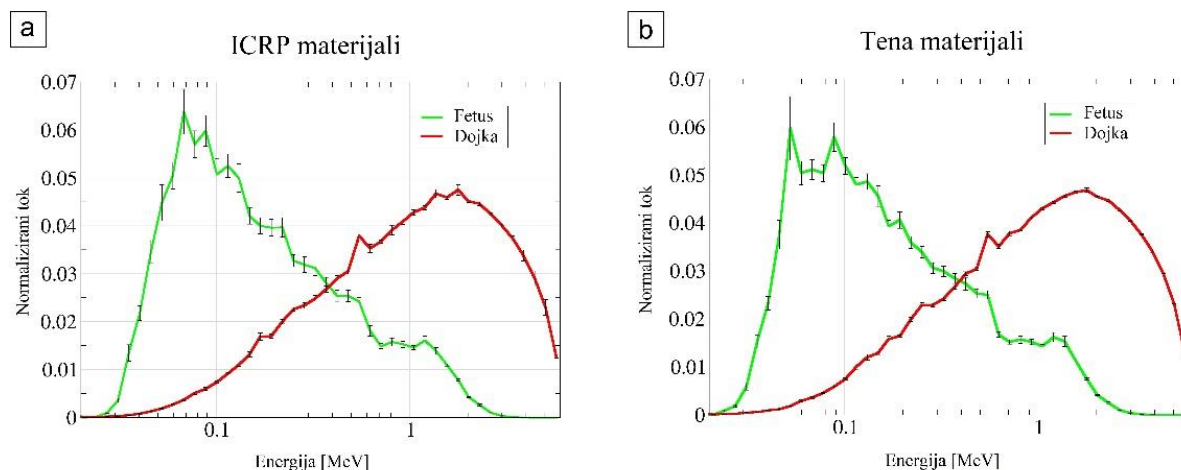
| Sastav | Dubina | Energija (MeV) | | | | | |
|--------|--------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | BTS | | LTS | | STS | |
| | | 5 cm | 10 cm | 5 cm | 10 cm | 5 cm | 10 cm |
| Tena | | 0,948 | 0,893 | 1,227 | 1,217 | 0,937 | 0,865 |
| ICRP | | 0,846 | 0,789 | 0,921 | 0,848 | 0,935 | 0,863 |
| ICRU | | 0,889 | 0,832 | 1,325 | 1,304 | 0,935 | 0,862 |

BTS – supstitucijsko koštano tkivo

LTS – supstitucijski plućni parenhim

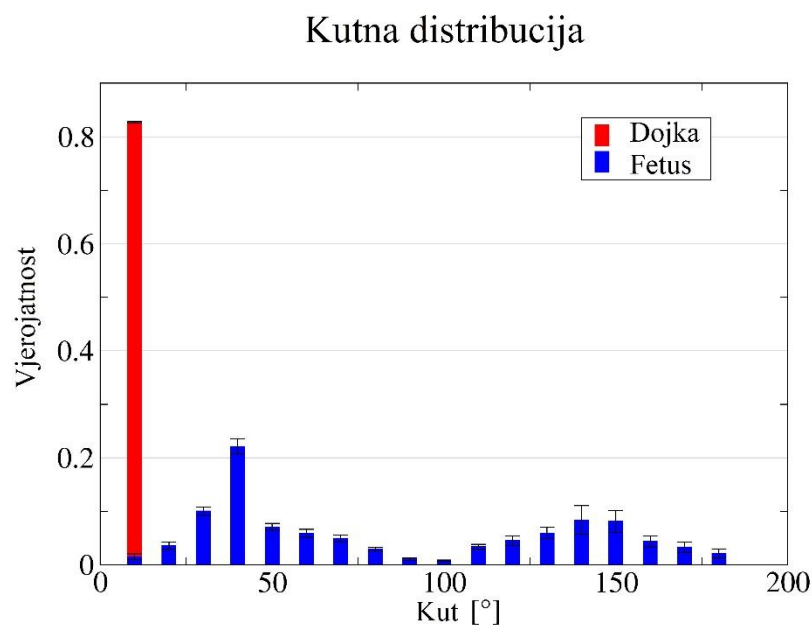
STS – supstitucijsko meko tkivo

Kako bi se odabrali prikladni detektori za mjerenje ozračenja fetusa i dojke, spektri fotona u obje pozicije određeni su pomoću MC simulacija. Materijali definirani prema ICRP i Tena korišteni u Monte Carlo simulacijama pokazuju značajnu razliku spektara u fetusu i dojci (Slika 5.5.). Spektri fotona u fetusu imaju srednju energiju od 0,3 MeV, dok u dojci imaju srednju energiju od 1,53 MeV. Međutim, samo spektri fotona za Tena materijale bili su važni za odabir odgovarajućih detektora.



Slika 5.5. Spektri fotona u položaju dojke i fetusa za ICRP materijale (gore) i supstitucijske materijale korištene u izradi fizičkog fantoma. Trake pogrešaka predstavljaju relativnu pogrešku. Izvor: autor rada.

RPL dozimetri korišteni za eksperimentalna mjerenja u ovoj studiji imaju kutnu ovisnost za fotone koji ih pogađaju pod kutovima $85 - 90^\circ$ (101). Iz tog razloga, kutna distribucija na položaju dozimetra testirana je pomoću MC simulacija (Slika 5.6.), a samo mali dio fotona udara u područje očitavanja pod tim kutovima.



Slika 5.6. Kutna distribucija fotona koji padaju na područje očitavanja RPL dozimetra. Izvor: autor rada.

5.3. Eksperimentalno mjerenje doze ozračenja koristeći fizički fantom

Rezultati dobiveni eksperimentalnim dozimetrijskim mjerenjem pomoću RPL dozimetara postavljenih u fizički fantom Tena nalaze se u Tablici 5.7..

Tablica 5.7. Rezultati eksperimentalnog dozimetrijskog mjerenja. Iz tehničkih razloga izostavljena su mjerenja dozimetara postavljenih u glavu nadlaktične kosti.

| Broj sloja | Broj detektora | Organ/struktura | Položaj u sloju | Doza D _w , mGy/Gy | Broj sloja | Broj detektora | Organ/struktura | Položaj u sloju | Doza D _w , mGy/Gy |
|------------|----------------|--|-----------------|------------------------------|------------|---|--|-----------------|------------------------------|
| 3 | 3.1. | Desna ilijačna kost | D/G | 0,74 | 11 | 11.1. | Desno plućno krilo, srednji režanj | D | 18,27 |
| | 3.2. | Lijeva ilijačna kost | D/G | 0,89 | | 11.2. | Lijevo plućno krilo, gornji režanj (lingula) | D | 231,35 |
| | 3.3. | Rektum | D | 0,81 | | 11.3. | Desna dojka, DLK | D | 21,01 |
| | 3.5. | Placenta | D | 0,87 | | 11.4. | Desna dojka, DMK | D | 30,56 |
| 4 | 4.1. | Fetus, tijelo | D | 1,36 | | 11.5. | Sternum | D | 90,86 |
| | 4.2. | Fetus, glava | G | 1,48 | | 11.6. | Lijeva dojka, DMK | D | 1047,77 |
| 5 | 5.1. | Kolon, uzlazni | D/G | 1,74 | | 11.7. | Lijeva dojka, DLK* | D | 1000,00 |
| | 5.2. | Terminalni ileum | G | 2,07 | | 12.1. | Desna dojka, GLK | G | 14,63 |
| | 5.3. | Iznad fetalne glave | D | 2,52 | | 12.2. | Desna dojka, GMK | G | 26,78 |
| 6 | 6.1. | Desni bubreg, kaudalni pol | G | 2,80 | | 12.3. | Lijeva dojka, GMK | G | 994,97 |
| | 6.2. | Lijevi bubreg, kaudalni pol | G | 3,80 | | 12.4. | Lijeva dojka, GLK | G | 1002,01 |
| | 6.3. | Kolon, silazni | D/G | 4,63 | 12.5. | Desno plućno krilo, gornji režanj | G | 19,58 | |
| 7 | 7.1. | Jetra, desni režanj (kaudalni segmenti) | D/G | 3,90 | 12.6. | Lijevo plućno krilo, gornji režanj | G | 157,08 | |
| | 7.2. | Duodenum | D/G | 4,81 | 12.7. | Jednjak, srednja trećina | D/G | 35,01 | |
| | 7.3. | Desni bubreg, kranijalni pol | G | 3,92 | 14.1. | Cervikalna kralježnica (kralježnična moždina) | D/G | 9,08 | |
| | 7.4. | Lumbalna kralježnica (kralježnična moždina) | G | 4,36 | 14.2. | Štitnjača, desni režanj | D | 10,06 | |
| | 7.5. | Gušterača/jejunum | G | 6,78 | 14.3. | Štitnjača, lijevi režanj | D | 13,53 | |
| 8 | 8.1. | Lijevi bubreg, kranijalni pol | D | 21,29 | 15.1. | Desna parotidna žlijezda | G | 5,65 | |
| | 8.2. | Želudac | D/G | 10,50 | 15.2. | Lijeva parotidna žlijezda | G | 8,44 | |
| 9 | 9.1. | Jetra, desni režanj (kranijalni segmenti) | D/G | 15,00 | 16.1. | Desno oko, leća | G | 7,65 | |
| | 9.2. | Jetra, lijevi režanj | D/G | 52,05 | 16.2. | Lijevo oko, leća | G | 6,45 | |
| 10 | 10.1. | Torakalna kralježnica (kralježnična moždina) | D | 23,17 | 17.1. | Mozak, desni režanj | D/G | 2,55 | |
| | 10.2. | Desno plućno krilo, donji režanj | D | 16,53 | 17.2. | Mozak, lijevi režanj | D/G | 2,92 | |
| | 10.3. | Lijevo plućno krilo, donji režanj | D | 134,36 | | | | | |
| | 10.4. | Srce, LAD koronarna arterija | D | 46,80 | | | | | |
| | 10.5. | Srce, LM koronarna arterija | U | 83,98 | | | | | |

DLK – donji lateralni kvadrant

DMK – donji medijalni kvadrant
 GLK – gornji lateralni kvadrant
 GMK – gornji medijalni kvadrant
 LAD – eng. *left anterior descending* (lijeva koronarna arterija)
 LM – eng. *left main* (glavno deblo lijeve koronarne arterije)
 G – gornja polovica sloja
 D – donja polovica sloja

Iz tablice se može izračunati da će za cijeli plan radioterapije lijeve dojke od 50 Gy fetus u području glave primiti 74,13 mGy, a u području trupa 68,04 mGy.

5.4. Validacija fizičkog fantoma usporedbom podataka eksperimentalnog mjerenja i Monte Carlo simulacije

Za određivanje doze ozračenja organa provedene su dvije zasebne Monte Carlo simulacije. U prvoj su korišteni materijali ICRP-a, a u drugoj supstitucijski materijali razvijeni za izradu fizičkog fantoma Tena. Rezultati odabranih lokacija u objema Monte Carlo simulacijama uspoređeni su s rezultatima istih lokacija dobivenim eksperimentalnim putem (vidljivim u Tablici 5.7.) i prikazani su u Tablici 5.8.. Razlika između eksperimentalnih i računalnih rezultata je unutar 20 %.

Tablica 5.8. Usporedba rezultata doza ozračenja dobivenih Monte Carlo simulacijama i eksperimentalnim putem primjenom istog plana radioterapije. Relativna pogreška Monte Carlo simulacija navedena je u zagradama.

| | Apsorbirana doza (mGy) | | Razlika (%) | |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|------------------------|------------------------|
| | Rezultati Monte Carlo simulacija | | ICRP/EXP ^{\$} | Tena/EXP ^{\$} |
| | ICRP | Tena | | |
| Desna ilijačna kost | 0,97 (15 %) | 0,81 (9 %) | 32,5 | 10,9 |
| Placenta | 1,10 (19 %) | 0,91 (8 %) | 27,1 | 5,3 |
| Fetus, tijelo | 1,38 (13 %) | 1,29 (8 %) | 1,6 | -5,5 |
| Fetus, glava | 1,37 (9 %) | 1,70 (11 %) | -7,6 | 14,5 |
| Lijeva dojka, DMK | 957,91 (5 %) | 943,71 (4 %) | -8,6 | -9,9 |
| Lijeva dojka, DLK* | 1000 (6 %) | 1000 (6 %) | 0 | 0 |
| Štitnjača, desni režanj | 9,46 (31 %) | 11,94 (23 %) | -6,0 | 18,6 |

EXP – eksperimentalno

DMK – donji medijalni kvadrant,

DLK – donji lateralni kvadrant

* – sve su doze normalizirane na dozu od 50 Gy koju propisuje TPS

\$ - razlika između računalno određenih doza i eksperimentalnih vrijednosti

6. Rasprava

Iako je incidencija karcinoma dojke za vrijeme trudnoće relativno niska, izvješće Međunarodnog društva za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) iz 2018., koje se temelji na nekoliko međunarodnih studija, navodi kako je broj malignih bolesti za vrijeme trudnoće u posljednjih 30 godina u porastu (6). Zbog potencijalnih negativnih učinaka ionizirajućeg zračenja na embrio i fetus u razvoju postoji određeni strah kliničara u primjeni dijagnostičkih i terapijskih modaliteta zasnovanih na ionizirajućem zračenju za vrijeme trudnoće.

Dostupne dozimetrijske studije i dalje su uglavnom temeljene na računalnim simulacijama koristeći tek nekoliko dostupnih računalnih fantoma trudnica u različitim stadijima trudnoće, dok fizičkih fantoma trudnice, u trenutku provođenja ovog istraživanja i pisanja disertacije, nije bilo. Stoga, nije čudna težnja za razvijanjem fizičkog fantoma trudnice koji će biti dostupan za razna dozimetrijska mjerenja.

Fantom trudnice nazvan Tena bazira se na trudnici starosti 37 godina u ranom drugom trimestru – gestacijska dob fetusa iznosi 17 tjedana i 3 dana. Uspoređujući s drugim razvijenim računalnim fantomima trudnica koji su sažeto prikazani u Tablici 1.1., fantom Tena je sa 166 cm najviši fantom među razvijenim fantomima trudnica, a s tjelesnom masom od 72 kg (60 kg prije trudnoće) i BMI od 26,1 kg/m² čini ju i fantomom s najvećom tjelesnom masom. Prema svjetskoj statistici, ova visina i tjelesna masa reprezentativniji su prosječnim visinama i tjelesnima masama ženske populacije u Europi (visina 163 – 166 cm, masa 66,9 – 72,3 kg), Australiji i Novom Zelandu (165 cm, 73,1 kg), Sjevernoj Americi (163 cm, 76,6 kg) nego kod uspoređivanih računalnih fantoma (osim za UFPF25WK i UFPF38WK) (102).

Broj organa i struktura korelira s RPI – P3/P6/P9 grupom fantoma trudnica u 3., 6. i 9. mjesecu, u kojoj svaki fantom ima po 35 struktura (48). Uspoređujuću broj struktura računalnog fantoma Tena s fantomom KATJA koji ima 171 strukturu (163 trudnica i 18 fetus), s grupom trudnica UF od kojih svaki ima 175 (141 trudnica i 34 fetus) ili s grupom fantoma trudnica iz Japana – J45 gdje svaki ima 186 struktura (128 trudnica i 58 fetus) vidi se znatno odstupanje (48 – 51). Nekoliko je razloga tolikoj razlici. Prvi je razlog način brojanja organa i struktura spomenutih fantoma gdje su npr. kortikalna kost, spongiozna kost i koštana srž za svaku kost u fantomu brojani zasebno, kao i zasebno brojanje žlijezda slinovnica i sl.. U fantomu Tena određene strukture brojale su se kao jedna (npr. kortikalna kost cijelog kostura kao jedna struktura ili koštana srž sa spongioznom kosti kao druga struktura). Drugi razlog je taj što se fetalne strukture i organi poput fetalnog mozga, kostura, očiju i druge nisu zasebno segmentirale

kao u drugim uspoređivanim fantomima, već je fetus ostavljen kao jedna struktura građena od mekog tkiva. Naime, fetus u fantomu Tena gestacijske je dobi od 17 tjedana i 3 dana i određene strukture nisu u potpunosti razvijene ili su vrlo male te je njihova vizualizacija bila izrazito otežana na MR pregledu, dok su fetusi u drugim uspoređivanim fantomima veće gestacijske dobi s bolje razvijenim strukturama kako je i vidljivo u Tablici 1.1.

Ova posljednje navedena činjenica postaje i prednost, uspoređujući s drugim dostupnim računalnim fantomima, jer su fetus i majka u fantomu Tena doista u srodstvu i za sada je to prvi i jedini tako razvijeni fantom. Svi ranije navedeni fantomi nastali su „umetanjem“ zasebno razvijenih CAD 3D modela i fantoma fetusa u ranije razvijene fantome odraslih žena te su se tijelo žene (majke) i fetusa dodatno prilagođavali, tj. računalno 3D modelirali. Prilikom stvaranja računalnog fantoma Tena računalno 3D modeliranje svelo se na minimum samo radi sprječavanja preklapanja struktura što je bitno za vokselizirane fantome i Monte Carlo simulacije.

Procijenjena masa fetusa izračunata je kao umnožak segmentiranog volumena fetusa ($123,04 \text{ cm}^3$) i prosječne gustoće mekog tkiva prema ICRP 89 ($1,05 \text{ g/cm}^3$) te iznosi 129,2 g što korelira s masama fetusa slične gestacijske dobi u J45 fantomu, neznatno je manja nego u UFPF15WK fantomu, a za 30,8 g je manja nego masa fetusa prema ICRP 89 publikaciji (50, 51, 103). Položaj fetusa u maternici u fantomu Tena je u stavu zatkom što je, s obzirom na gestacijsku dob od 17 tjedana, realniji prikaz fiziologije trudnoće drugog trimestra nego stav glavom kako je prikazano u pojedinim fantomima (21, 104).

Razvijeni fantom koji dolazi i u obliku .STL datoteka kalupa spremnih za 3D ispis, je prvi, široj znanstvenoj zajednici dostupan fizički fantom trudnice jer prema Xu i suradnicima, među 27 dostupnih fizičkih fantoma nema dostupnog fantoma trudne žene (40). Od načinjenih fizičkih fantoma trudnica, spomenutih u poglavlju 1.4.3., Teni je po supstitucijskim materijalima i načinu izrade najbliži fantom trudne žene koji su razvili Hoerner i suradnici (53). Dok se Tena sastoji od glave, prsnog koša, abdomena, zdjelice i proksimalnih dijelova obaju bedara, spomenuti se fantom sastoji samo od abdomena i zdjelice (53). Fantom koje je razvio Shirkhani sa suradnicima također se sastoji od prsnog koša, abdomena i zdjelice, ali je napravljen od različitih materijala – parafina i pluta (54). Fantom koji su načinili i koristili Matsunaga i suradnici kreiran je postavljanjem „trudničkog trbuha“ načinjenog od PU smole na Alderson RANDO fantom (56).

Kako je opisano u poglavlju 4.3.3., u početku izrade ovog fantoma pa do nedavno nije bilo većih istraživanja na polju tkivne ekvivalentnosti materijala dostupnih za 3D ispis FDM tehnologijom, stoga se fizički fantom nije 3D ispisivao, kako je u početku razmatrano, već su

se pomoću 3D pisača ispisivali kalupi koji su služili za izlivanje supstitucijskih materijala (42, 44).

Kalupi za Tena fantom ispisani su na dvama različitim 3D pisačima baziranim na FDM/FFF i korištenjem pristupačnog PLA materijala. Posjedovanje 3D pisača s dvostrukim ekstruderom koji omogućuje simultani 3D ispis dvaju materijala, npr. u ovom slučaju PLA i vodotopivog potpornog materijala poput PVA (polivinil alkohol), može smanjiti količinu potrebnog PLA materijala. Osim toga, može i ispisati većinu dijelova u jednom procesu izostavljajući mukotrpu naknadnu obradu, tj. uklanjanje potpornog materijala. S druge strane, ovaj bi pristup mogao povećati troškove zbog cijene filamenata topivih u vodi koji su znatno višeg cjenovnog ranga nego PLA filament.

Zbog svojih fizikalnih svojstava (masena gustoća, $\rho = 1,20 \text{ g/cm}^3$), radioloških svojstava (CT broj 50 – 300 HU) i kemijskog sastava (polimer mliječne kiseline), PLA materijal ima dobre karakteristike u simuliranju mekih tkiva (42, 44). Stijenke unutarnjih dijelova kalupa su 3D modelirane na debljinu od 0,6 mm. Ta debljina pokazala se dovoljnom za stvaranje dovoljno debelih kontura kako bi stijenske podstruktura kalupa bile čvrste, a bez utjecaja na kvalitetu 3D ispisa i uz dovoljnu vidljivost pri CT skeniranju kao što se vidi na Slikama 4.3. i 4.4.. Ovo je važno u smislu reduciranja artefakata, tj. rupa koje mogu nastati za vrijeme procesa 3D ispisa. Također, 3D ispis ove debljine s PLA materijalom moguć je na različitim 3D pisačima, dok bi 3D ispis manjih debljina mogao biti ograničavajući faktor za manje kvalitetne strojeve, a stijenske bi mogle biti sklone deformacijama tijekom lijevanja. Stijenke debljine 0,8 mm bile bi predebele i mogle bi povećati ukupnu potrošnju korištenog materijala te se ta debljina koristila samo za vanjske konture kalupa radi održavanja integriteta.

Supstitucijska tkiva načinjena su od materijala sličnih karakteristika kao i u ranijim publikacijama Winslow i suradnici 2009., tj. Jones i suradnici 2003. (80, 81). Izabrani materijali dostupni su na tržištu u današnje vrijeme što je dovelo do upotrebe različitih omjera komponenti nego u radu Winslowa i suradnika, slično kao što su izvijestili Hoerner i suradnici u svom radu (53, 72, 80 – 82).

Suspstitucijska tkiva za izlivanje dobivena su titriranjem komponenti, a svojim svojstvima simuliraju odgovarajuća tkiva u ljudskom organizmu. Masena gustoća supstitucijskih tkiva (STS $1,03 \text{ g/cm}^3$, LTS $0,287 \text{ g/cm}^3$ i BTS $1,274 \text{ g/cm}^3$) korelira masenim gustoćama mekih tkiva ($1,02 \text{ g/cm}^3$), pluća ($0,26 \text{ g/cm}^3$) i kosti ($1,55 \text{ g/cm}^3$) prema ICRU izvještaju 46 (72). Također, CT brojevi STS ($30 \pm 5 \text{ HU}$), LTS ($-750 \pm 80 \text{ HU}$) i BTS (450 ± 45) koreliraju CT brojevima tkiva prema Kalender 2011. kako slijedi: meka tkiva ($-100 - 70 \text{ HU}$), pluća ($-900 - -400 \text{ HU}$) i kosti ($300 - 1000 \text{ HU}$) (105).

Uspoređujući s materijalima korištenima u radu Hoernera i suradnika koji su koristili VytaFlex 40, Smooth-On poliuretansku gumu (koja se koristila za proizvodnju supstitucijskog mekog tkiva), u Teni se koristila VytaFlex 60, Smooth-On PU guma koja se odlikuje većom tvrdoćom po Shore-u od 60A, usporedno s 40A. Na taj je način osigurana dugovječnost fantoma zbog otpornosti na trošenje tijekom uporabe i manipulacije. STS skenirano na CT uređaju ima CT broj od 30 ± 5 HU, slično kao kod Hoernera i sur. koji su objavili CT broj 0 – 20 HU (prosječno 10 HU). BTS je priređivan kao homogena smjesa kortikalne i medularne kosti, a izrađen je od mješavine epoksidne smole (EpoxAcast 690, Smooth-On), SiO_2 i CaCO_3 , u masenim omjerima 65 %, 5 % i 30 %. Hoerner i suradnici koristili su smolu od stakloplastike (Bondo, 3M), SiO_2 i CaCO_3 u masenim omjerima od 51,0 %, 25,5 % i 3,5 %. CT broj za BTS bio je 453 ± 59 HU, u usporedbi s Hoerner i sur. koji su prihvatili CT brojeve u rasponu 650 – 810 HU (aritmetička sredina 725 HU).

Radi lakše vizualizacije, svojstva različitih dostupnih fizičkih fantoma sažeta su u Tablici 6.1..

Tablica 6.1. Fizikalne i radiološke značajke dostupnih fizičkih fantoma trudnica te Rando fantoma žene i fantoma odrasle žene ATOM.

| Fantom | Tena | Hoerner i suradnici | Shirkhani i suradnici | Matsunaga i suradnici | Rando žena | ATOM odrasla žena |
|------------------------------------|---|---|------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------|
| Anatomska regija | Glava, vrat, prsni koš, abdomen, zdjelica, proksimalni dio bedara | Abdomen, zdjelica | Prsni koš, abdomen, zdjelica | Abdomen | Cijelo tijelo | Cijelo tijelo |
| Visina (cm)/masa (kg) | 88,9/49,7 | NA | 60/NA | NA | 163/54 | 160/55 |
| Gestacijska dob (tjedni) | 17 | 15, 25, 38 | NA | NA | NA | NA |
| Supstitucijsko tkivo | | | | | | |
| Meka tkiva – materijal | PU guma, CaCO_3 | PU guma, uretansko punilo u prahu, | Parafin | PU smola | | |
| Masena gustoća (g/cm^3) | 1,03 | 1,041 | 1,01 | NA | 0,997 | 1,055 |
| CT broj (HU) | 30 ± 5 | 0 – 20 | NA | NA | | |
| Z_{eff} | 6,938 | NA | NA | NA | 7,6 | 7,15 |
| Koštano tkivo – materijal | Epoksidna smola, CaCO_3 , SiO_2 | Smola od stakloplastike, CaCO_3 , SiO_2 | Ljudske kosti | NA | Ljudske kosti | |
| Masena gustoća (g/cm^3) | 1,274 | 1,60 | NA | NA | | 1,6 |
| CT broj (HU) | 450 ± 45 | 650 – 810 | NA | NA | | |
| Z_{eff} | 10,775 | NA | NA | NA | NA | 11.5 |
| Plućni parenhim – materijal | PU guma, CaCO_3 , polistirenske kuglice | NA | pluto | NA | | |
| Masena gustoća (g/cm^3) | 0,287 | NA | 0,3 | NA | 0,352 | 0,21 |
| CT broj (HU) | -750 ± 80 | NA | NA | NA | | |
| Z_{eff} | 6,897 | NA | NA | NA | 7,11 | 7,38 |

N/P – nije primjenjivo/nedostupno

HU – Hounsfieldove jedinice

Z_{eff} – efektivni atomski broj

Nakon sastavljanja svih slojeva, visina fizičkog fantoma iznosila je 88,9 cm te postoji razlika u visini između računalnog (BREP) fantoma, čija je visina 89,3 cm. Razlika u visini između računalnog i fizičkog fantoma najvjerojatnije je nastala zbog procesa brušenja tijekom naknadne obrade lijevanih slojeva.

Sastavljeni fizički fantom podvrgnut je skeniranju CT uređajem Slika 4.4.. Dobiveni slikovni materijal potvrdio je važnost dobrog miješanja komponenata supstitucijskog mekog tkiva (PU gume i CaCO_3) i razumno brze potrošnje materijala nakon otvaranja originalnog pakiranja. Komponenta A korištene PU gume (VytaFlex 60, Smooth-On, Inc.; Macungie, Pensilvanija, SAD) ako stoji duže vrijeme nakon otvaranja, unatoč odgovarajućem skladištenju, može početi polimerizirati te može uzrokovati nehomogenost smjese kako se i vidi na nekim dijelovima fantoma prikazano na Slici 4.17. b.

Važno je i odgovarajuće uklanjanje plinova iz supstitucijskih mekih i koštanih tkiva prije izlijevanja kako bi se spriječilo nakupljanje mjehurića plina na površini ili unutar slojeva koji pridonose nehomogenosti fantoma (Slika 4.17. a).

Također, potrebno je dobro prosijavanje praha CaCO_3 kako bi se spriječilo stvaranje grudica u smjesi. Iako to ne utječe na dozimetrijska mjerenja, pojavljuju se varijacije boje supstitucijskog mekog tkiva između različitih slojeva, kao što se vidi na Slici 4.17. c.

Procijenjena cijena izrade cijelog fizičkog fantoma, što uključuje materijal za izradu (3D ispis) kalupa i supstitucijskih tkiva, je oko 1000 € – znatno niže nego cijene dostupnih komercijalnih, fizičkih, antropomorfnih fantoma.

U kliničkoj praksi TPS ne može točno procijeniti ozračenje fetusa jer je njegova granica za izračun apsorbirane doze uglavnom postavljena iznad maternice. No, prema Monte Carlo simulacijama provedenima na vokseliziranom fantomu, rezultati pokazuju kako će fetus primiti samo mali dio doze isporučene dojka. Kao što je spomenuto u poglavlju 5.2.1., od prepisane terapijske doze od 50 Gy na lijevu dojku i to bez primjene zaštitnih sredstava ma fetus, doza ozračenja fetusa iznosi 59 mGy (uz nesigurnost simulacije od 8 %, odnosno 3,7 mGy). To je prema ICRP 90, blizu praga od 50 mGy ispod kojeg nema dokaza za nastanak determinističkih učinaka ionizirajućeg zračenja, odnosno znatno ispod 100 mGy, iznad kojeg značajno raste vjerojatnost nastanka posljedica izlaganju fetusa ionizirajućem zračenju (106). U studiji koju su objavili Bednarz i suradnici, doza ozračenja fetusa iznosila je od 120 mGy prilikom simulacije zračenja prsnog koša s 39 Gy i korištenjem jednog polja ozračenja (107). To je dvostruko više u usporedbi s dobivenim rezultatima u MC simulaciji na fantomu Tena, iako valja napomenuti kako u spomenutoj studiji prilikom izrade Monte Carlo simulacija nisu korišteni multilistični kolimatori. Antypas i suradnici eksperimentalno su utvrdili dozu

ozračenja fetusa od 39 mGy prilikom ozračivanja dojke s 49 Gy, koristeći dva polja, što je u skladu s našim rezultatima (19). Nekoliko eksperimentalnih studija također je određivalo dozu ozračenja fetusa. Van der Giessen i suradnici objavili su kako je fetus bio ozračen s 280 mGy prilikom radioterapije dojke s 50 Gy, a Ngu i suradnici navode fetalno ozračenje od 210 mGy u sličnim uvjetima samo bez primjene zaštitnih uređaja (18, 21). Mazonakis i suradnici pomoću računalne simulacije radioterapije dojke od 50 Gy navode fetalnu dozu od 131 mGy, također bez primjene zaštitnog sredstva (108). U svim navedenim istraživanjima doze su fetalnog ozračenja značajno veće od dobivene doze prilikom MC simulacija na fantomu Tena. Uzrok velikog raspona objavljenih fetalnih doza tijekom radioterapije dojke mogao bi biti zbog različite anatomije fantoma, položaja fetusa i razdoblja trudnoće, veličine i položaja dojke kao i različite optimizacije planova liječenja radioterapijom.

Poznavanjem doprinosa polja radioterapije dojke ozračenju fetusa, doza se može optimizirati, tj. smajiti. Prema rezultatima iz Monte Carlo simulacije na vokseliziranom fantomu, najveći relativni doprinos ozračenju fetusa ima F5 polje, zatim F1. Ovaj rezultat je važan jer se novi plan radioterapije može prilagoditi prema informacijama dobivenim iz Monte Carlo simulacije, a dodatno smanjenje doze može se postići izbjegavanjem polja F5 i F1 (medijalna polja) i davanjem veće važnosti lateralnim poljima.

U provedenoj Monte Carlo simulaciji na vokseliziranom fantomu, 9,5 % apsorbirane doze u fetusu porijeklom je kao propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje iz glave akceleratora, dok 90,5 % apsorbirane doze dolazi od tijela majke kao raspršno zračenje. U literaturi se te vrijednosti značajno razlikuju, na primjer van der Giessen navodi kako 35 % fetalne doze dolazi kao raspršno zračenje pri primjeni X-zraka od 10 MeV (21). Prema Stovall-u i njegovim suradnicima, raspršno zračenje iz kolimatora je dominantna komponenta fetalne doze na većim udaljenostima (70 – 90 cm) od primarnog polja zračenja (5). Chofor i Mazonakis u svojim publikacijama također navode kako su *leakage* zračenje i raspršno zračenje iz glave linearnog akceleratora dominantne komponente u fetalnom ozračenju pri većim udaljenostima od ruba primarnog snopa (108, 109). Dobiveni rezultati koreliraju s objavljenim radom Ngu-a i suradnika koji navodi kako većina sekundarnih fotona dolazi kao raspršno zračenje iz tijela majke, dok manji dio dolazi kao *leakage* zračenje porijeklom iz glave linearnog akceleratora (18).

Doza *leakage* zračenja iz glave linearnog akceleratora koje dopijeva do fetusa ovisi o vrsti linearnog akceleratora te o primjeni zaštitnih sredstava. Kako je već spomenuto, zaštita je bitna tema kada se radioterapija primjenjuje u trudnica. Olovne pregače su najčešće korištene za pokrivanje pacijenta tijekom radioterapije, a HVL (eng. *half – value layer*) olova pri

energijama od 1 MeV dobivenim Monte Carlo simulacijom i vidljivo na Slici 5.3. iznosi 7,9 mm. To znači kako bi olovna pregača dimenzija $30 \times 30 \text{ cm}^2$ imala masu približno 80 kg, što je neprikladno za postavljanje na trbuh trudnice. Olovni štitovi na montiranom okviru mogli bi biti korišteni u tim situacijama, kao što predlažu neki autori, ili personalizirana zaštitna sredstva (štitovi) načinjena od novodostupnih kompozitnih materijala s volframom za 3D ispis (5, 17, 18, 110).

Učinjene Monte Carlo simulacije na kockama koje su ispunjene s tri vrste supstitucijskih tkiva (STS, BTS i LTS) čiji su materijali definirani prema ICRP, ICRU i Tena radi procijene PDD ukazuju kako se za STS sve tri vrste materijala ne razlikuju više od 5 % u PDD. No, za BTS i LTS može se vidjeti razlika u rezultatima. Naime, materijali BTS Tena malo precjenjuju doze za veće dubine, dok za LTS Tena PDD krivulja gotovo savršeno odgovara ICRU PDD krivulji. Valja istaknuti kako se sastav ICRU materijala temelji na stvarnim tkivima, dok su supstitucijska tkiva Tena i ICRP umjetni materijali (72).

Podatci o srednjim energijama supstitucijskih tkiva definiranim prema sastavu materijala ICRP, ICRU i Tena mjerenim na dubinama od 5 cm i 10 cm ukazuju kako se srednje energije STS dobro podudaraju, dok LTS Tena materijali imaju nešto niže vrijednosti (do 7 %) na obje dubine u usporedbi s ICRU. Slično je i s BTS Tena materijalima koji imaju i do 7 % veće vrijednosti u odnosu na ICRU materijale. Pri usporedbi s drugim materijalima, vrijednosti odstupanja BTS i LTS Tena materijala koje su ispod 10 % ukazuju kako se supstitucijska tkiva u Tena fantomu mogu nastaviti koristiti za daljnju reprodukciju fizičkog fantoma.

I računalni i eksperimentalni pristup u dozimetrijskom mjerenju jednako su vrijedni, oba imaju svoje prednosti, ali i nedostatke. Monte Carlo metode mogu dati informacije o spektralnoj i kutnoj distribuciji ili čak dozi na cijeli organ, dok eksperimentalni postupci mogu dati pouzdane podatke u kratkom razdoblju za vrlo složene radioterapijske planove. Međutim, najbolji je pristup kombiniranje Monte Carlo simulacije i eksperimenta, kao što je prikazano u određivanju kutne distribucije na položaju detektora. Može se primijetiti kako većina fotona do detektora u dojci dolazi pod kutom do 10° , dok u ostalim pozicijama imaju sličnu raspodjelu. Zanimljivo je kako fotoni u detektore u području fetusa mogu doći pod kutom između 80° – 95° . RPL detektori imaju jaku kutnu ovisnost samo za navedeni raspon kuteva. Iz tog razloga postoji mogućnost korekcije zbog dolaska fotona pod navedenim kutovima (111). No, prema provedenoj Monte Carlo simulaciji nema značajnog broja fotona koji dolaze do fetusa pod tim kutovima, stoga korekcija za kutnu distribuciju nije potrebna. Poznavanje spektra fotona na određenim pozicijama dozimetara omogućilo je odabir odgovarajućih detektora za procjenu doze u određenim strukturama, tj. organima.

Izmjerena doza ozračenja fetusa računalnim putem, tj. pomoću MC simulacija (84,9 mGy za tijelo i 64,4 mGy za glavu) te eksperimentalno (68,4 mGy za tijelo i 74,13 mGy za glavu) malo su iznad praga od 50 mGy, ispod kojeg, prema ICRP-u, nema dokaza o determinističkim učincima ionizirajućeg zračenja, odnosno ispod 100 mGy, gdje se ti učinci tek počinju javljati. Također, simulirani fetus u fantomu Tena nalazi se u stavu zatkom, a kako su fetusi u prva dva trimestra pomični u uterusu, doza ozračenja u glavi bila bi manja ako bi se fetus nalazio u stavu glavom (104).

Iako postoji razlika od 14 % između eksperimentalnih i računalnih rezultata dozimetrije, novorazvijeni niskobudžetni antropomorfni fantom – Tena pokazao se pouzdanim u eksperimentalnom određivanju fetalne doze.

7. Zaključak

Iz provedenog istraživanja i dobivenim rezultatima može se zaključiti sljedeće:

- Rezultati MC simulacija provedenih na supstitucijskim materijalima korištenima u izradi fantoma Tena i ICRU materijalima ukazuju kako su novorazvijeni materijali fantoma Tena pouzdani te se mogu nastaviti koristiti za daljnju reprodukciju fizičkog fantoma u budućnosti jer se PDD i srednje energije ne razlikuju više od 5 % za STS (na 25 cm dubine) i BTS (na 4 cm dubine), odnosno 10 % za LTS (na 20 cm dubine) od vrijednosti određenih za ICRU materijale. Također, razlika od 14 % između eksperimentalnih i računalnih dozimetrijskih mjerenja dodatno potvrđuje činjenicu pouzdanosti novorazvijenog niskobudžetnog, antropomorfng fantoma Tena u eksperimentalnom određivanju fetalne doze u svrhe MV fotonske radioterapije.
- Za standardni plan radioterapije lijeve dojke od 50 Gy fotonskim snopovima, eksperimentalna dozimetrijska mjerenja provedena na fizičkom fantomu Tena ukazuju kako će fetus u području glave biti ozračen sa 74,13 mGy, a u području trupa sa 68,04 mGy što je minimalno iznad praga od 50 mGy, ispod kojeg, prema ICRP-u, nema dokaza o determinističkim učincima ionizirajućeg zračenja, odnosno ispod 100 mGy, gdje se ti učini tek počinju javljati.
- Prema rezultatima Monte Carlo simulacije na vokseliziranom fantomu, 90,5 % svih fotona koji dopru do fetusa je porijeklom raspršno (eng. *scattered*) zračenje od majke, a samo 9,5 % njih je propuštajuće (eng. *leakage*) zračenje iz glave linearnog akceleratora.
- Antropomorfni fantom trudnice (računalni i fizički) može pomoći u boljem razumijevanju raspodjele doze i optimizaciji radioterapijskih planova u slučaju trudne bolesnice
- Od pet polja primijenjenih u radioterapijskom planu zračenja dojke, najveći doprinos imaju medijalna polja i F5 (dorzalno „*patch*“) polje, stoga bi se radi optimizacije plana zračenja veća važnost mogla dati lateralnim poljima, a izbjegavati medijalna polja.

8. Sažetak

Uvod

Incidencija karcinoma dojke za vrijeme trudnoće je niska, no prema FIGO 2018. izvješću vidi se porast incidencije malignoma za vrijeme trudnoće. Zbog potencijalnih determinističkih učinaka na fetus u razvoju, koji se javljaju iznad 100 mGy, ne postoji konsenzus za primjenom radioterapije u liječenju karcinoma dojke u trudnica u prva dva trimestra za vrijeme najveće radiosenzitivnosti fetusa. Do sada fizički fantom trudnice još ne postoji.

Ciljevi

Ciljevi su ovog istraživanja ispitati može li se niskobudžetni, fizički fantom trudnice koristiti u dozimetrijskim mjerenjima ozračenja fetusa prilikom radioterapije dojke, eksperimentalno izmjeriti ozračenje fetusa prilikom radioterapije dojke na fizičkom fantomu te ovisno o porijeklu ozračenja fetusa, predložiti optimizaciju radioterapijskih planova karcinoma dojke za vrijeme trudnoće.

Nacrt studije

Prospektivna studija tipa nerandomiziranog kontroliranog pokusa.

Materijal i metode

Iz slikovnog materijala trudnice načinjeni su CAD 3D modeli 31 strukture koji su se sjedinili u BREP fantom iz kojeg su se razvili vokselizirani fantom i DICOM podatci. Daljnjim računalnim 3D modeliranjem načinjeni su CAD 3D modeli kalupa za izlivanje supstitucijskog tkiva, načinjeni od danas dostupnih materijala uz detaljan prikaz njihova pripremanja. Provedene su MC simulacije radioterapije lijeve dojke na vokseliziranom fantomu te se primjenom istog radioterapijskog plana eksperimentalno zračio fizički fantom i mjerila se razina ozračenja fetusa pomoću RPL dozimetara.

Rezultati

Fizički fantom trudnice – Tena dolazi u obliku .STL datoteka kalupa spremnih za 3D ispis te kao računalni fantom i DICOM format. Razvijena supstitucijska tkiva prema karakteristikama simuliraju ljudska. Prema MC simulaciji 90,5 % ozračenja fetusa dolazi kao raspršno zračenje od tijela majke s prosječnim energijama fotona 0,2 MeV, dok je 9,5 % „leakage“ zračenje iz LINAC-a s prosječnim energijama fotona 0,43 MeV. Izmjerene doze ozračenja fetusa MC simulacijom iznose 84,9 mGy te eksperimentalno 74,13 mGy.

Zaključak

Prema rezultatima MC simulacija na materijalima supstitucijskih tkiva te s obzirom na malu razliku između rezultata dozimetrije MC i eksperimentalno, razvijeni fizički fantom može se koristiti u daljnje dozimetrijske svrhe. Fetalno ozračenje iz eksperimentalnog mjerenja i MC simulacija ukazuje ozračenje fetusa dozom manjom ispod praga od 100 mGy, preporučeno od ICRP-a, a glavni je doprinos toj dozi raspršno zračenje od majke.

Ključne riječi: dozimetrija; fantom; fetalno ozračenje; karcinom dojke; Monte Carlo simulacija; radioterapija; trudnoća

9. Summary

Fetal dose assesment in breast carcinoma radiotherapy during pregnancy using the newly developed anthropomorphic phantom of a pregnant woman in the second trimester

Introduction

The breast cancer incidence during pregnancy is low, but according to the FIGO 2018 report, there is an increase in the incidence of malignancies during a pregnancy. Due to the potential deterministic effects on the developing fetus, which occur above 100 mGy, there is no consensus for the use of radiotherapy in the treatment of breast cancer in pregnant women in the first two trimesters, which is the time of greatest radiosensitivity of the fetus. So far, the physical phantom of a pregnant woman does not yet exist.

Objectives

The goals of this research are to examine whether a low-budget, physical phantom of a pregnant woman can be used in fetal dose measurements during breast radiotherapy in order to experimentally measure fetal dose during breast radiotherapy on a physical phantom and, depending on the origin of fetal dose, to propose optimization of radiotherapy plans for breast cancer during pregnancy.

Study Design

A prospective study of the type of non-randomized controlled trial.

Material and Methods

From the diagnostic imaging data of the pregnant woman, CAD 3D models of 31 structures were created and merged into a BREP phantom, from which the voxelized phantom and DICOM data were developed. Further computer 3D modeling was used to create CAD 3D models of molds for casting substitution tissues, made from today's available materials with a detailed description of their preparation. MC simulations of radiotherapy of the left breast were performed on a voxelized phantom and, using the same radiotherapy plan, a physical phantom was experimentally irradiated and the level of fetal dose was measured using RPL dosimeters.

Results

The physical phantom of a pregnant woman which was named Tena comes as “ready to print” .STL files of molds, as a computer phantom and in DICOM format. The developed substitution tissues simulate human tissues according to their characteristics. According to the MC simulation, 90.5% of fetal dose comes as scattered radiation from the mother's body with

average photon energies of 0.2 MeV, while 9.5% is "leakage" radiation from LINAC with average photon energies of 0.43 MeV. The measured fetal doses by MC simulation are 84.9 mGy, and experimentally 74.13 mGy.

Conclusion

According to the results of the MC simulations on materials of substitution tissues and considering the small difference between MC and experimental dosimetry results, the developed physical phantom can be used for further dosimetry purposes. Fetal dose from experimental measurements and MC simulations indicates that the fetus will receive doses below the threshold of 100 mGy recommended by the ICRP and that the main contribution to that dose is scattered radiation from the mother.

Keywords: breast neoplasms; dosimetry; method, Monte Carlo; phantom; pregnancy; radiotherapy

10. Literatura

1. Alipour S, Omranipour R. Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation. Vol. 1252. Springer; 2020.
2. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):256–64.
3. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Contemp Oncol.* 2015;19(5):354.
4. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977–2006. *Obstetrics & Gynecology.* 2013;122(3):608–17.
5. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys.* 1995;22(1):63–82.
6. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2018 Oct 1;143(S2):137–42. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12621>
7. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *BJOG.* 2012;119(13):1572–82.
8. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328–33.
9. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(1):1–7.
10. Leonardi M, Cecconi A, Luraschi R, Rondi E, Cattani F, Lazzari R, et al. Electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) in pregnant women with breast cancer: from in vivo dosimetry to clinical practice. *Breast Care.* 2017;12(6):396–400.
11. Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla B V. Management of breast cancer during pregnancy: are we compliant with current guidelines? *American Journal of Perinatology Reports.* 2017;7(01):e39–43.
12. Ann I. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Pregnancy and medical radiation: ICRP Publication. *Ann ICRP.* 2000;84(30):1–43.
13. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. Open Access Macedonian J. Med Sci. 2017;5(4).
14. Crookes W. Priority in the therapeutic use of X-rays, quoted by Grubbe. *EH Radiology.* 1933;21:156–62.

15. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn>.
16. Pregnancy and Breast Cancer Green-top Guideline No. 12. 2011.
17. Wallack MK, Wolf Jr JA, Bedwinek J, Denes AE, Glasgow G, Kumar B, et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer*. 1983;7(9):1–58.
18. NGU SLC, DUVAL P, COLLINS C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol*. 1992;36(4):321–2.
19. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, Balafouta E, Karinou E, Kollaros N, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(4):995–9.
20. Kouvaris JR, Antypas CE, Sandilos PH, Plataniotis GA, Tympanides CN, Vlahos LJ. Postoperative tailored radiotherapy for locally advanced breast carcinoma during pregnancy: a therapeutic dilemma. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):498–9.
21. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiotherapy and oncology*. 1997;42(3):257–64.
22. Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
23. Srivastava RP, Jha B, Lamichhane HP, Prasiko G. Modern Radiotherapy Techniques for Breast Cancer Treatment. 2022;
24. Cmrečak F, Andrašek I, Solak-Mekić M, Ravlić M, Beketić-Orešković L. Modern radiotherapy techniques. *Libri Oncologici: Croatian Journal of Oncology*. 2019;47(2–3):91–7.
25. Brady LW, Yaeger TE. Encyclopedia of radiation oncology. 2013;
26. Huang JY, Followill DS, Wang XA, Kry SF. Accuracy and sources of error of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments. *J Appl Clin Med Phys*. 2013;14(2):186–97.
27. Howell RM, Scarboro SB, Kry SF, Yaldo DZ. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Phys Med Biol*. 2010;55(23):6999.
28. Kolacio MŠ, Brkić H, Faj D, Radojčić ĐS, Rajlić D, Obajdin N, et al. Validation of two calculation options built in Elekta Monaco Monte Carlo based algorithm using MCNP code. *Radiation Physics and Chemistry*. 2021;179:109237.
29. Chang DS, Lasley FD, Das IJ, Mendonca MS, Dynlacht JR. Basic radiotherapy physics and biology. Springer; 2014.
30. Ohzu E. Effects of low-dose X-irradiation on early mouse embryos. *Radiat Res*. 1965;26(1):107–13.

31. Pampfer S, Streffer C. Prenatal death and malformations after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-rays. *Teratology*. 1988;37(6):599–607.
32. Valentin J. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus): ICRP Publication 90 Approved by the Commission in October 2002. *Ann ICRP*. 2003;33(1–2):1–206.
33. De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A, Schiavon F, et al. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reproductive Toxicology*. 2005;20(3):323–9.
34. Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occup Med (Chic Ill)*. 2006;56(8):516–20.
35. Clarke RH, J Dunster CH, K Guskova LA, Jacobi MW, Li ND, Liniecki TJ, et al. *Annals of the ICRP Published on behalf of the International Commission on Radiological Protection Members of the Main Commission of the ICRP*.
36. Washington DC. Occupational Exposure to Ionizing Radiation in Interventional Fluoroscopy: Severity of Adverse Effects of a Growing Health Problem Organization for Occupational Radiation Safety in Interventional Fluoroscopy. 2015.
37. Mazzola R, Corradini S, Eidemüeller M, Figlia V, Fiorentino A, Giaj-Levra N, et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:13–9.
38. Miller RW. Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology*. 1999;59(4):234–5.
39. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*. 1997;70(830):130–9.
40. Xu XG. An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history. *Phys Med Biol*. 2014;59(18):R233.
41. Kainz W, Neufeld E, Bolch WE, Graff CG, Kim CH, Kuster N, et al. Advances in computational human phantoms and their applications in biomedical engineering—a topical review. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2018;3(1):1–23.
42. Kunert P, Trinkl S, Giussani A, Reichert D, Brix G. Tissue equivalence of 3D printing materials with respect to attenuation and absorption of X-rays used for diagnostic and interventional imaging. *Med Phys*. 2022;
43. Ma X, Figl M, Unger E, Buschmann M, Homolka P. X-ray attenuation of bone, soft and adipose tissue in CT from 70 to 140 kV and comparison with 3D printable additive manufacturing materials. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–13.
44. Jusufbegović M, Pandžić A, Šehić A, Jašić R, Julardžija F, Vegar-Zubović S, et al. Computed tomography tissue equivalence of 3D printing materials. *Radiography*. 2022;

45. Xu XG, Eckerman KF. Handbook of anatomical models for radiation dosimetry. 2009;
46. Anderson CA, Kelley KC, Goorley JT. Unstructured Mesh Human Phantoms with MCNP. Nuclear Science and Engineering. 2022;
47. Anderson CA, Kelley KC, Goorley T. Mesh human phantoms with MCNP. LA-UR-12-00139,(Los Alamos, NM, US: Los Alamos National Laboratory). 2012;
48. Xu XG, Taranenko V, Zhang J, Shi C. A boundary-representation method for designing whole-body radiation dosimetry models: pregnant females at the ends of three gestational periods—RPI-P3,-P6 and-P9. *Phys Med Biol*. 2007;52(23):7023.
49. Becker J, Zankl M, Fill U, Hoeschen C. Katja--The 24th week of virtual pregnancy for dosimetric calculations. *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*. 2008;14(1):13.
50. Paulbeck C, Griffin K, Lee C, Cullings H, Egbert SD, Funamoto S, et al. Dosimetric impact of a new computational voxel phantom series for the Japanese atomic bomb survivors: pregnant females. *Radiat Res*. 2019;192(5):538–61.
51. Maynard MR, Long NS, Moawad NS, Shifrin RY, Geyer AM, Fong G, et al. The UF Family of hybrid phantoms of the pregnant female for computational radiation dosimetry. *Phys Med Biol*. 2014;59(15):4325.
52. Cabral MOM, Vieira JW, Neto VL, de Andrade Lima FR. Development of a pregnant woman phantom using polygonal mesh, for dosimetric evaluations. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 2015;3(1A).
53. Hoerner MR, Maynard MR, Rajon DA, Bova FJ, Hintenlang DE. Three-dimensional printing for construction of tissue-equivalent anthropomorphic phantoms and determination of conceptus dose. *American Journal of Roentgenology*. 2018;211(6):1283–90.
54. Shirkhani M, Heydarheydari S, Farshchian N, Eivazi MT, Haghparast A. Fetal dose estimation for pregnant breast cancer patients during radiotherapy using an in-house phantom. *Middle East J Cancer*. 2020;11(1):99–104.
55. Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, Goodman PC, Paulson EK, Frush DP, et al. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *American Journal of Roentgenology*. 2006;186(3):871–6.
56. Matsunaga Y, Haba T, Kobayashi M, Suzuki S, Asada Y, Chida K. Fetal radiation dose of four tube voltages in abdominal CT examinations during pregnancy: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys*. 2021;22(2):178–84.
57. Marušić M, Petrovečki M, Petrak J, Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. 2008;
58. Desjardins B, Mirsky Y, Ortiz MP, Glozman Z, Tarbox L, Horn R, et al. DICOM images have been hacked! Now what? *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(4):727–35.

59. Riddle WR, Pickens DR. Extracting data from a DICOM file. *Med Phys*. 2005;32(6Part1):1537–41.
60. Bidgood Jr WD, Horii SC, Prior FW, Van Syckle DE. Understanding and using DICOM, the data interchange standard for biomedical imaging. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1997;4(3):199–212.
61. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, Giannopoulos AA, Cai T, Kumamaru KK, et al. Medical 3D printing for the radiologist. *Radiographics*. 2015;35(7):1965.
62. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. In: *Intraoperative imaging and image-guided therapy*. Springer; 2014. p. 277–89.
63. Norouzi A, Rahim MSM, Altameem A, Saba T, Rad AE, Rehman A, et al. Medical image segmentation methods, algorithms, and applications. *IETE Technical Review*. 2014;31(3):199–213.
64. Sharma N, Aggarwal LM. Automated medical image segmentation techniques. *J Med Phys*. 2010;35(1):3.
65. Rybicki FJ, Grant GT. *3D Printing in Medicine: A Practical Guide for Medical Professionals*, 2017. Springer;
66. embodi3D, The biomedical 3D printing community [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://www.embodi3d.com/files/category/40-skull-head-and-neck-cts/>
67. Prokop M. *Spiral and multislice computed tomography of the body*. Thieme Medical Publishers; 2003.
68. Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, et al. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys*. 1998;25(10):1773–829.
69. Akino Y, Das IJ, Bartlett GK, Zhang H, Thompson E, Zook JE. Evaluation of superficial dosimetry between treatment planning system and measurement for several breast cancer treatment techniques. *Med Phys*. 2013;40(1):011714.
70. Norum J, Bruland ØS, Spanne O, Bergmo T, Green T, Olsen DR, et al. Telemedicine in radiotherapy: a study exploring remote treatment planning, supervision and economics. *J Telemed Telecare*. 2005;11(5):245–50.
71. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, et al. *SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python*. *Nat Methods*. 2020;17(3):261–72.
72. Scott JA. *Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues: ICRU Report 46*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, 1992, \$40.00. *Soc Nuclear Med*; 1993.
73. Van Rossum G, Drake FL. *Python reference manual*. iUniverse Indiana; 2000.

74. Jones AK, Simon TA, Bolch WE, Holman MM, Hintenlang DE. Tomographic physical phantom of the newborn child with real-time dosimetry I. Methods and techniques for construction. *Med Phys*. 2006;33(9):3274–82.
75. Prakash KS, Nancharaih T, Rao VVS. Additive manufacturing techniques in manufacturing-an overview. *Mater Today Proc*. 2018;5(2):3873–82.
76. Horn TJ, Harrysson OLA. Overview of current additive manufacturing technologies and selected applications. *Sci Prog*. 2012;95(3):255–82.
77. Wong K. Kv wong, a. hernandez,“a review of additive manufacturing,” *isrn mechanical engineering*, vol 2012 (2012), article id 208760, 10 pages. *ISRN Mechanical Engineering*. 2012;
78. Bahar A, Belhabib S, Guessasma S, Benmahiddine F, Hamami AEA, Belarbi R. Mechanical and Thermal Properties of 3D Printed Polycarbonate. *Energies (Basel)*. 2022;15(10):3686.
79. Mayer R, Liacouras P, Thomas A, Kang M, Lin L, Simone CB. 3D printer generated thorax phantom with mobile tumor for radiation dosimetry. *Review of scientific instruments*. 2015;86(7):074301.
80. Winslow JF, Hyer DE, Fisher RF, Tien CJ, Hintenlang DE. Construction of anthropomorphic phantoms for use in dosimetry studies. *J Appl Clin Med Phys*. 2009;10(3):195–204.
81. Jones AK, Hintenlang DE, Bolch WE. Tissue-equivalent materials for construction of tomographic dosimetry phantoms in pediatric radiology. *Med Phys*. 2003;30(8):2072–81.
82. Measurements IC on RU and. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. *International Commission on Radiation Units and Measurements*; 1989.
83. Briesmeister JF. MCNPTM-A general Monte Carlo N-particle transport code. Version 4C, LA-13709-M, Los Alamos National Laboratory. 2000;2.
84. Brkić H, Ivković A, Kasabašić M, Sovilj MP, Jurković S, Štimac D, et al. The influence of field size and off-axis distance on photoneutron spectra of the 18 MV Siemens Oncor linear accelerator beam. *Radiat Meas*. 2016;93:28–34.
85. Brkić H, Kasabašić M, Ivković A, Agić D, Krpan I, Faj D. Influence of head cover on the neutron dose equivalent in monte carlo simulations of high energy medical linear accelerator. *Nuclear Technology and Radiation Protection*. 2018;33(2):217–22.
86. Ivković A, Faj D, Galić S, Karimi AH, Kasabašić M, Brkić H. Accuracy of empirical formulas in evaluation of neutron dose equivalent inside the ⁶⁰Co vaults reconstructed for medical linear accelerators. *International Journal of Radiation Research*. 2020;18(1):99–107.
87. Vukovic B, Faj D, Poje M, Varga M, Radolic V, Miklavcic I, et al. A neutron track etch detector for electron linear accelerators in radiotherapy (. pdf, 72 kB). *Radiol Oncol*. 2010;44(1).

88. Zankl M. Adult male and female reference computational phantoms (ICRP Publication 110). *Japanese Journal of Health Physics*. 2010;45(4):357–69.
89. Detwiler RS, McConn RJ, Grimes TF, Upton SA, Engel EJ. *Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling*. Pacific Northwest National Lab.(PNNL), Richland, WA (United States); 2021.
90. Chadwick MB, Obložinský P, Herman M, Greene NM, McKnight RD, Smith DL, et al. ENDF/B-VII. 0: next generation evaluated nuclear data library for nuclear science and technology. *Nuclear data sheets*. 2006;107(12):2931–3060.
91. Kopacin V, Kasabasic M, Faj D, de Saint Hubert M, Galic S, Ivkovic A, et al. Development of a computational pregnant female phantom and calculation of fetal dose during a photon breast radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2022;
92. Menzel HG, Clement C, DeLuca P. ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms. Vol. 39, *Annals of the ICRP*. 2009. p. 1–164.
93. Kopačin V, Brkić H, Ivković A, Kasabašić M, Knežević Ž, Majer M, et al. Development and validation of the low-cost pregnant female physical phantom for fetal dosimetry in MV photon radiotherapy. u postupku objave. 2023;
94. Shultis JK, Faw RE. *An MCNP primer*. 2011.
95. Silva EH, Struelens L, Covens P, Ueno S, Koguchi Y, Vanhavere F, et al. Optimization of a radiophotoluminescent glass dosimeter for occupational eye lens dosimetry in interventional radiology/cardiology. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;182(2):177–83.
96. Cor AG, Dosimeter RPLG. Small Element System. ASAHI Glass Cor, Tokyo. 2007;
97. Vekić B, Ban R, Miljanić S. Secondary standard dosimetry laboratory at the Ruđer Bošković Institute. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2006;57(2):189–94.
98. Krajcar Bronić Ines. Zbornik radova VIII. simpozija Hrvatskog društva za zaštitu od zračenja = Proceedings of the 8th Symposium of the Croatian Radiation Protection Association : HDZZ - CRPA : Zagreb 2011. Hrvatsko društvo za zaštitu od zračenja; 2011.
99. Miljanic S, Knezevic Z, Bessieres I, Bordy JM, D'Agostino E, d'Errico F, et al. Intercomparison of Dosimeters for Non-Target Organ Dose Measurements in Radiotherapy-Activity of EURADOS WG 9: Radiation Protection in Medicine. 2010;
100. Knežević Ž, Stolarczyk L, Bessieres I, Bordy JM, Miljanić S, Olko P. Photon dosimetry methods outside the target volume in radiation therapy: Optically stimulated luminescence (OSL), thermoluminescence (TL) and radiophotoluminescence (RPL) dosimetry. *Radiat Meas*. 2013;57:9–18.
101. Silva EH, Knežević Ž, Struelens L, Covens P, Ueno S, Vanhavere F, et al. Energy and angular dependence of radiophotoluminescent glass dosimeters for eye lens dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016;170(1–4):208–12.

102. Average height and weight by country [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>
103. Alexaklirin R, Boice Jr Rockville Cox D, Dittler DR, J Dicus UG, Streffer DC, Sugier GA, Lindell Stockholm B, et al. Annals of the ICRP Published on behalf of the International Commission on Radiological Protection Editor: J. VALENTIN, \CRP' SE-171 16 Stockholm, Sweden International Commission on Radiological Protection 2001-2005 ICR] Basic Anatomy for Use in I [Internet]. Scientific Secretary: Dr. J. Valentin. 2003. Available from: <http://www.elsevier.com>
104. Makkia R, Nelson K, Zaidi H, Dingfelder M. Construction of realistic hybrid computational fetal phantoms from radiological images in three gestational ages for radiation dosimetry applications. *Phys Med Biol*. 2019;64(20):205003.
105. Kalender WA. Computed tomography: fundamentals, system technology, image quality, applications. John Wiley & Sons; 2011.
106. Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Holm LE, Stather J, et al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2003;33(1–2):5–206.
107. Bednarz B, Xu XG. A feasibility study to calculate unshielded fetal doses to pregnant patients in 6-MV photon treatments using Monte Carlo methods and anatomically realistic phantoms. *Med Phys*. 2008;35(7Part1):3054–61.
108. Mazonakis M, Damilakis J. Estimation and reduction of the radiation dose to the fetus from external-beam radiotherapy. *Physica Medica*. 2017;43:148–52.
109. Chofer N, Harder D, Willborn KC, Poppe B. Internal scatter, the unavoidable major component of the peripheral dose in photon-beam radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2012;57(6):1733.
110. Prusa Research [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://www.prusa3d.com/product/prusament-petg-tungsten-75-1kg/>
111. Nakatake C, Araki F. Energy response of radiophotoluminescent glass dosimeter for diagnostic kilovoltage x-ray beams. *Physica Medica*. 2021;82:144–9.

11. Životopis

Opći podatci

Vjekoslav Kopačin

Datum rođenja: 14.08.1986

Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

Spol: Muški

Adresa : J. J. Strossmayera 217, 31000 Osijek, Hrvatska

Kontakt broj: 00385912933339

Whatsapp Messenger: 00385912933339

E-mail adresa: vkopacin@gmail.com, vkopacin@mefos.hr

Radno iskustvo

Klinički radiolog

KBC Osijek [21.07.2020. – Aktualno]

Grad: Osijek

Država: Hrvatska

Specijalizant kliničke radiologije

KBC Osijek [02.02.2015. – 20.07.2020.]

Grad: Osijek

Država: Hrvatska

Asistent na Zavodu za kliničku radiologiju

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet [25/03/2020 – Aktualno]

Grad: Osijek

Država: Hrvatska

Doktor medicine u timu hitne medicinske pomoći

Zavod za hitnu medicinsku pomoć Osječko-baranjske županije [05.06.2013. – 02.01.2015.]

Grad: Osijek

Država: Hrvatska

Pripravnički staž liječnika

[01.02.2012. – 01.02.2013.]

Grad: Osijek

Država: Hrvatska

Obrazovanje i osposobljavanje

EYMINT e – Fellowship

ESMINT [09.2022. – Aktualno]

Subspecijalizacija: intervencijska radiologija

KBC Osijek [09.2022. – Aktualno]

Adresa: J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo

Medicinski fakultet Osijek [19.12.2019. – Aktualno]

Adresa: J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

EMEA Advanced Stroke Intervention, travanj 2022

Institut Johnson i Johnson [04.2022.]

SKILL e-Stroke tečaj Montpellier, AIS Zbrinjavanje pacijenata: multidisciplinarni pristup

Stryker SKILL (Stroke Knowledge Initiatives for Learning and Leadership), online tečaj

[05.2021]

14. EURADOS zimska škola “Rizik fetalnog zračenja: procjena doze u medicinskim i hitnim situacijama na radu”

Godišnji sastanak EURADOS-a 2021 [02.2021.]

EMEA Stroke Academy 2020

Johnson & Johnson, Cerenovus, online tečaj, [10.2020.]

Škola intervencijske radiologije Ljubljana 2018 – napredni tečaj

Združenje radiologov Slovenije, Sekcija za intervencijsko radiologijo, UMC Ljubljana
[01.2018.]

Adresa: Ljubljana, Slovenija

Radionica embolizacije/kemoembolizacije

Boston Scientific, UMC Ljubljana [10.2017.]

Adresa: Ljubljana, Slovenija

Škola intervencijske radiologije Ljubljana 2017

Združenje radiologov Slovenije, Sekcija za intervencijsko radiologijo, UMC Ljubljana
[02.2017.]

Adresa: Ljubljana, Slovenija

Međunarodni medicinski odgovor na veliki incident (MRMI)

Hrvatski zavod za hitnu medicinu i Hrvatsko društvo za urgentnu medicinu i kirurgiju
[17.10.2014 – 18.10.2014.]

Adresa: Slavonski Brod, Hrvatska

Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine

Medicinski fakultet Osijek [2005. – 2011.]

Adresa: J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

Digitalne vještine

Microsoft Word / Microsoft Powerpoint / Microsoft Excel / 3D modeliranje: Blender, Autodesk MeshMixer / 3D Slicer / 3D ispis / napredna vizualizacija (VR i AR) / 3D skeniranje / video editiranje: Wondershare Filmora 11

Publikacije

Kopacin V, Kasabasic M, Faj D, de Saint Hubert M, Galic S, Ivkovic A, et al. Development of a computational pregnant female phantom and calculation of fetal dose during a photon breast radiotherapy. Radiol Oncol. 2022; doi: 10.2478/raon-2022-0039

Koruga N, Soldo Koruga A, Rončević R, Turk T, Kopačin V, Kretić D, et al. Telemedicine in Neurosurgical Trauma during the COVID-19 Pandemic: A Single-Center Experience. *Diagnostics*. 2022;12(9):2061. doi: 10.3390/diagnostics12092061

Šešelja K, Bazina I, Vrecl M, Welss J, Schicht M, Mihalj M, et al. Tff3 Deficiency Protects against Hepatic Fat Accumulation after Prolonged High-Fat Diet. *Life*. 2022;12(8):1288. doi: 10.3390/life12081288

Šimić L, Kopačin V, Mumlek I, Butković J, Zubčić V. Improved technique of personalised surgical guides generation for mandibular free flap reconstruction using an open-source tool. *Eur Radiol Exp*. 2021;5(1):1–6. doi: 10.1186/s41747-021-00229-x

Bujak M, Bujak IT, Sobočanec S, Mihalj M, Novak S, Ćosić A, et al. Trefoil factor 3 deficiency affects liver lipid metabolism. *Cellular physiology and biochemistry*. 2018;47(2):827–41. doi: 10.1159/000490039

Turk T, Rubin O, Šarić G, Mišević T, Kopačin V, Kovač D, et al. Jačina upalnog odgovora nakon periferne endovaskularne intervencije ovisi o opsegu periproceduralnog oštećenja arterijske stijenke. *Acta Clin Croat*. 2018;57(4.):630–7. doi: 10.20471/acc.2018.57.04.04

Konferencije i seminari

„Minimalno invazivno liječenje ishemijskog moždanog udara“

„Put do zdravlja - prevencija koronarnih i malignih bolesti na području grada Donjeg

Miholjca i općine Viljevo” [Donji Miholjac, 03.2023.]

Javna tribina: Liječenje i prevencija moždaog udara

“Uloga intervencijskog radiologa u liječenju ishemijskog moždanog udara”

[Beli Manastir, 11/2022.]

Radionica za opću populaciju, inicijativa “Mislimo o moždanom”

“Virtual surgery and 3D printing in craniofacial surgery – our experience at UHC Osijek using a newly developed Add-On for “open-source” 3D modeling software”

[Zagreb, 10.2022.]

“Korištenje “open-source” računalnog programa za 3D virtualno planiranje u operativnim rekonstrukcijama glave i vrata”

15. kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata s međunarodnim sudjelovanjem [Opatija, 10.2022.]

“Uloga intervencijskog radiologa u liječenju komplikacija kod uroloških bolesnika”

14. urološki dani, [Osijek, 06.2022]

Natjecanje u kliničkim vještinama [Osijek, 03.2022.]

“3D printanje u medicini – rastuća grana pod okriljem radiologije?”

Hrvatsko društvo radiologa, [Zagreb, 02.2022.]

“Napredna vizualizacija i primjena 3D printanja u kirurgiji glave i vrata”

Minimalno invazivna kirurgija paranazalnih šupljina i baze lubanje u KBC Osijek [Osijek, 09.2021.]

„Nije sve tako sjajno“

Croatian Interventional Academy [Zagreb, 10.2019.]

„Primjena aditivne proizvodnje (3D printanja) u urologiji“

13. urološki dani [Osijek, 05.2019.]

„3D printing in medicine: Extension of Diagnostic imaging“

European Congress of Radiology, Voice of EPOS [Beč, 02.2018.]

Poster

Brkić Hrvoje, Kopačin Vjekoslav, Faj Dario, Kasabašić Mladen, Galic Stipe, Ivkovic Ana; Development Of A Pregnant Female Phantom And Calculation Of Fetal Dose During A Photon Breast Radiotherapy; Proceedings of the 10th Alpe-Adria Medical Physics Meeting / Casar, Božidar ; Méndez-Carot, Ignasi ; Peterlin, Primož ; Šarvari, Attila (ur.). Ljubljana: AMPM, 2022. str. 90-90 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

Članstva

Hrvatsko društvo za bolesti glave i vrata Slavonije i Baranje, član [2021. – Aktualno]

HEVI – Hrvatska Endovaskularna Inicijativa, član [2019. – Aktualno]

SIRCRO – Hrvatsko društvo intervencijske radiologije, član [2018. – Aktualno]

HDR – Hrvatsko društvo radiologa, član [2015. – Aktualno]

CIRSE – Cardiovascular and interventional radiological society of Europe, član [2018 – Aktualno]

RSNA Special Interest Group for 3D Printing, član [2017. – Aktualno]

ESR – European society of radiology, član [2015. – Aktualno]

RSNA – Radiological society of North America, član [2015. – Aktualno]

12. Prilozi

Prilog 1. Mišljenje Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek

Prilog 2. Poveznice za mrežno pristupanje i skidanje različitih formata razvijenog fantoma Tena



KLASA: 602-04/21-08/07
URBROJ: 2158-61-07-21-152
Osijek, 14.srpanj 2021.

PREDMET: Zamolba Vjekoslava Kopačina, za mišljenje Etičkog povjerenstva u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz izradu doktorske disertacije

Mišljenje Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek

Temeljem zamolbe i uvida u zamolbu s priloženom dokumentacijom koju je ovom Povjerenstvu predao **Vjekoslav Kopačin**, student sveučilišnog poslijediplomskog doktorskog studija Biomedicina i zdravstvo Medicinskog fakulteta Osijek, u svrhu provođenja istraživanja pod naslovom: „**Izrada antropomorfnog fantoma trudnice u drugom trimestru trudnoće te procjena doze zračenja na fetus pri radioterapiji karcinoma dojke kod trudnica**“, a u svrhu izrade doktorske disertacije pod mentorstvom doc.dr.sc. Hrvoja Brkića, i komentorstvom doc.dr.sc. Tajane Turk, Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek, na svojoj 9. sjednici održanoj dana 13. srpnja 2021. godine zaključilo je da:

- Vjekoslav Kopačin, kao istraživač posjeduje odgovarajuće stručne i znanstvene preduvjete za korektnu i uspješnu realizaciju predloženog istraživanja;
- da predloženo istraživanje glede svrhe i ciljeva istraživanja može rezultirati novim znanstvenim/stručnim spoznajama u tome području;
- da su plan rada i metode istraživanja u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su plan rada i metode istraživanja, ukupan broj, odabir, uključivanje, obaviještenost i suglasnost ispitanika/zakonskih zastupnika, u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su predvidivi rizici i opasnosti u odnosu prema pretpostavljenoj znanstvenoj koristi, osmišljeni uz najmanje moguće izlaganje riziku i /ili opasnosti po zdravlje istraživača, suradnika u istraživanju i opće populacije, u skladu s inauguriranim temeljnim etičkim principima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima u području medicine i zdravstva, uključujući standarde korištenja i postupka s humanim biološkim materijalom u znanstvenim i stručnim biomedicinskim istraživanjima .

Temeljem gore navedenog, *Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek izražava mišljenje:*

da je predloženo istraživanje pristupnika Vjekoslava Kopačina, multidisciplinarno etički prihvatljivo, s napomenom da za svako eventualno odstupanje od najavljenog istraživanja Vjekoslav Kopačin kao istraživač mora promptno obavijestiti i ponovno zatražiti mišljenje i suglasnost *Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.*

Predsjednik Etičkog povjerenstva
Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
Medicinskog fakulteta Osijek
izv.prof.dr.sc. Ivan Požgain, dr.med.




Prilog 2. Poveznice za mrežno pristupanje i skidanje različitih formata novorazvijenog fantoma Tena

[Tena fantom BREP format](#)

[Tena fantom vokselizirani format](#)

[Tena fantom kalupi .STL](#)

[Tena fantom DICOM format](#)