

# Određivanje margina PTV-a prostate u kliničkoj praksi

---

**Petković, Arijana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:471680>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-22**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



zir.nsk.hr



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Arijana Petković**

**ODREĐIVANJE MARGINA PTV-A PROSTATE U  
KLINIČKOJ PRAKSI**

**DETERMINATION OF PROSTATE PTV MARGINS IN  
CLINICAL PRACTICE**

**Diplomski rad / Master's thesis**

Mentor:

**Doc. dr. sc. Tomislav Omrčen**

Sumentorica:

**Doc. dr. sc. Vesna Bišof**

Split, 2019.

## *Zahvala*

*Velika hvala mojoj majci koja mi pružila veliku podršku tijekom mog studiranja i vjerovala u moj uspjeh.*

*Najljepše se zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Omrčenu i su-mentorici doc. dr. sc. Vesni Bišof na savjetima, pomoći i velikoj podršci tijekom izrade diplomskog rada.*

*Iskreno zahvaljujem Juraju Bibiću i ostalim diplomiranim inženjerima fizike na velikoj pomoći i razumijevanju u pripremi i brojnim korisnim savjetima, te vrednovanju dobivenih rezultata mjerenja.*

*Zahvaljujem svim kolegama i suradnicima Odjela za radioterapiju Zavoda za radioterapiju i kliničku onkologiju KBC Zagreb, koji su mi mjerenjem i prikupljanjem podataka i na bilo koji drugi način pomogli u izradi ovog rada.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Prostata.....	1
1.1.1. Anatomija.....	1
1.1.2. Epidemiologija.....	3
1.1.3. Etiologija.....	3
1.1.4. Patologija.....	4
1.1.5. Lokalizacija i putovi širenja raka prostate.....	4
1.2. Dijagnosticiranje raka prostate.....	5
1.2.1. Simptomi.....	5
1.2.2. Fizikalne metode pretrage digitorektalni pregled (DRP).....	6
1.2.3. Laboratorijske pretrage krvi i prostata specifični antigen (PSA).....	7
1.2.4. Druge dijagnostičke metode.....	7
1.2.5. Određivanje stupnja bolesti.....	8
1.3. Liječenje lokalno ograničenog raka prostate.....	13
1.3.1. Kirurško liječenje.....	13
1.3.2. Hormonsko liječenje raka prostate.....	13
1.3.3. Radioterapija raka prostate.....	14
1.3.3.1. Radikalna radioterapija.....	15
1.3.3.2. Brahiterapija.....	15
1.3.3.3. Konvencionalna radioterapija.....	17
1.3.3.4. Konformalna 3D radioterapija.....	18
1.3.3.5. Što su i koje su mete zračenja kod radioterapije prostate?.....	18
1.3.3.6. Intenzitetno modulirana radioterapija.....	20
1.3.3.7. Slikom navođena radioterapija.....	21
1.4. Što je provjera pozicioniranja u radioterapiji?.....	23
1.5. Definicije pogrešaka pozicioniranja u radioterapiji.....	25
1.6. Izvori pogrešaka.....	28
1.6.1. Mogući izvori sustavne pogreške pripreme su:.....	29
1.6.2. Mogući izvori slučajne pogreške.....	30
1.7. Utjecaj pogrešaka na dozu.....	30
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	32
3. ISPITANICI I METODE.....	33
3.1. Ispitanici.....	33

3.2. Metode .....	34
3.2.1. Postupak CT simulacije.....	34
3.2.2. Postupak markiranja bolesnika .....	34
3.2.3. Izrada individualnog bolesničkog plana.....	35
3.2.4. Postupak slikom navođene radioterapije -IGRT .....	36
3.2.5. Izračunavanje sustavne i slučajne pogreške .....	38
3.2.6. Izračunavanje margine .....	40
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	44
4.1. Deskriptivna statistika.....	44
4.2. Izračunavanje teorijskih optimalnih margina za PTV .....	53
5. RASPRAVA.....	54
6. ZAKLJUČAK.....	56
7. LITERATURA:.....	58
8. SAŽETAK.....	63
9. ABSTRACT .....	65
10. ŽIVOTOPIS .....	67
11. PRILOZI.....	70

# 1. UVOD

Cilj konformalne radioterapije je usklađivanje područja visoke doze s ciljanom strukturom uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva, tako da svaka pogreška između planirane i isporučene terapijske pozicije znači gubljenje svojstva terapijskog omjera s vjerojatnošću poddoziranja ciljane strukture ili predoziranja okolnog zdravog tkiva. Cilj koji se definira, planirani ciljni volumen, uključuje klinički ciljni volumen i marginu koja uključuje obračunavanje nesigurnosti isporuke tretmana liječenja [1]. Kontrola bolesti ovisi o točnosti isporuke doze o čemu govore mnogi radiobiološki eksperimenti i klinički podaci. Posljednjih desetljeća preciznost isporuke doze zračenja raste zajedno s razvojem CT skenera koji omogućuju bolju prostornu rezoluciju prilikom obilježavanja ciljnog volumena i okolnih zdravih tkiva. Također, samim time dobiveni podaci osiguravaju veću preciznost izračuna doze. Razvoj linearnih akceleratora kao i sredstva koja se koriste za imobilizaciju pacijenata prilikom terapije osiguravaju veću preciznost u isporuci doze. Sva ta poboljšanja tehnologije omogućuju preciznije određivanje ciljnog volumena. No, niti jedan od ovih parametara ne može se u potpunosti kontrolirati, pa u konačnici još uvijek postoje nesigurnosti u isporučenoj dozi i volumenu isporučene doze. Kako bi se osigurala minimalna nesigurnost, svaku komponentu ovog procesa potrebno je promatrati i kontrolirati zasebno [2].

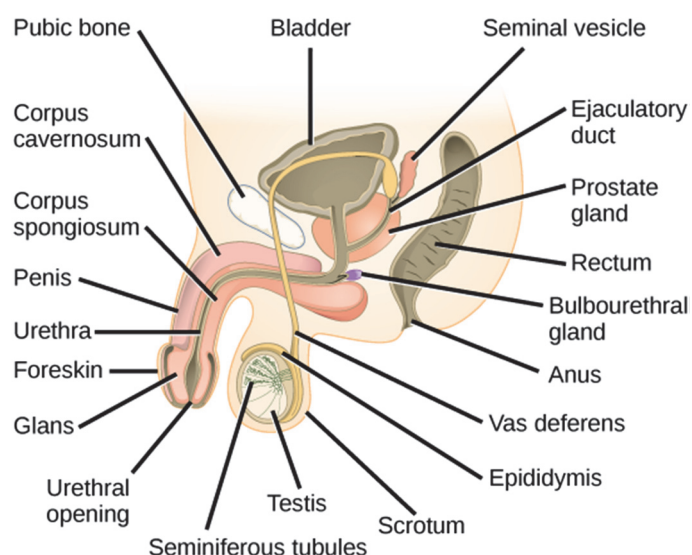
## 1.1. Prostata

### 1.1.1. Anatomija

Prostata je neparan mišićno žljezdani organ koji pripada spolnom sustavu muškaraca. Smještena je u donjem dijelu urinarnog trakta ispod mokraćnog mjehura, a ispred rektuma i okružuje početnih 3 cm mokraćne cijevi (Slika 1.1) [3]. Prostatu tvori od 30 do 50 razgranatih alveolarnih žlijezda koje su okružene glatkim mišićnim i vezivnim vlaknima i razdijeljene u dva bočna i stražnji režanj. Kroz prostatu prolazi prostatični dio mokraćne cijevi gdje se otvaraju i ejakulatorni vodovi. Oblika je kestena i na prostati kirurški razlikujemo dva režnja (lobusa). Sačinjena je od žljezdanog tkiva koje se nalazi iza i

lateralno od prostatične cijevi, a uz prostatičnu cijev se nalazi fibromuskularno tkivo i epitelne strukture. Izvana je obavija vezivna ovojnica (lat. capsula prostatica). Prostatične žlijezde izlučuju sekret u prostatični dio uretre koji čini petinu volumena ejakulata. Arterijska opskrba prostate dolazi od arterije vesicalis inferior i arterije rectalis media, dok venska krv ide u prostatični splet koji okružuje bazu i obje strane prostate, a odatle u unutarnju ilijačnu arteriju. Živčana opskrba dolazi od strane simpatičkih vlakana iz donjeg hipogastričnog spleta koja stimuliraju istiskivanje žljezdanog sekreta u prostatični dio uretre [4].

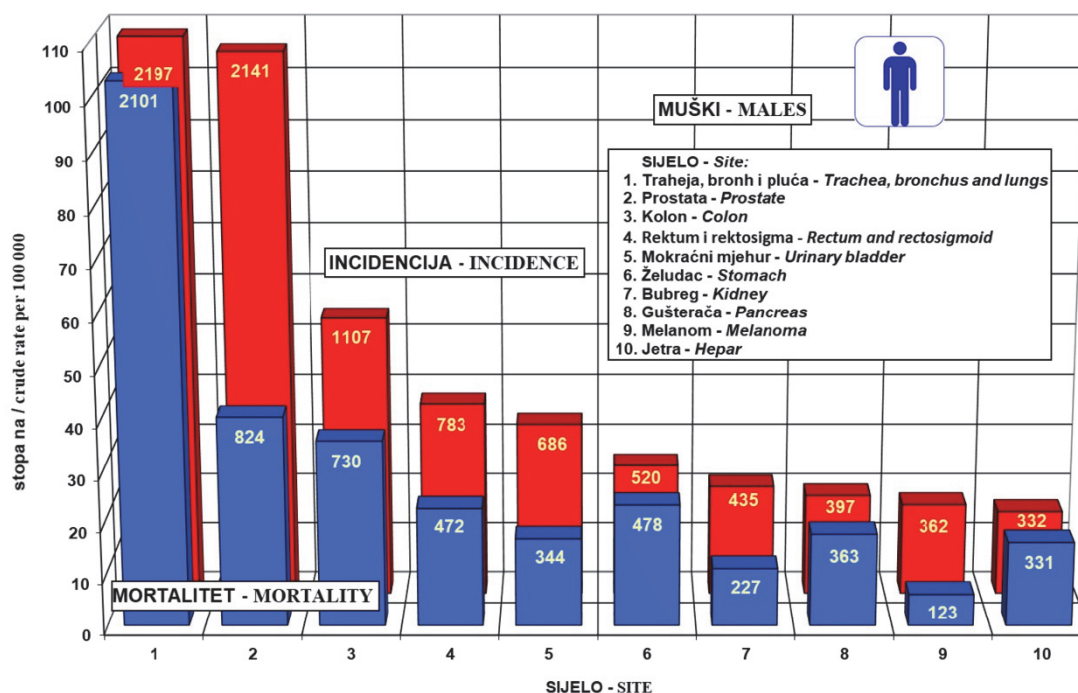
Primarna funkcija prostate je proizvodnja sjemene tekućine, koja štiti, podržava i pomaže transport spermija. Njezini glatki mišići pomažu u guranju sjemena tijekom ejakulacije. Zdrava prostata je otprilike veličine velikog oraha i ima volumen od 15 do 25 mililitara.



Slika 1.1. Anatomski položaj prostate [5]

## 1.1.2. Epidemiologija

Premda je rak prostate jedan od 5 najčešćih sijela raka kod muškaraca u Hrvatskoj (Slika 1.2) i čini 18 % od ukupno 58 % novih slučajeva raka, najčešće se javlja u višim dobnim skupinama iznad 50-te godine života i nisko je na listi uzroka smrti od zloćudnih bolesti kod muškaraca [6]. Godine 2015. u Hrvatskoj je bilo 2141 novo dijagnosticiranih slučajeva raka prostate [6]. Zbog sporog rasta tumora i obzirom na pojavnost u kasnijoj životnoj dobi, često klinički ostaje asimptomatski, dok se na obdukciji otkriva kao slučajni nalaz. Kod 40 % muškaraca starijih od 50 godina nađen je rak prostate, a podlegli su drugim bolestima. Posljednjih desetljeća dolazi do brzog porasta incidencije raka prostate, što se može objasniti uvođenjem dijagnostičkih postupaka za rano otkrivanje [7].



Slika 1.2. Najčešća sijela raka u Hrvatskoj u 2015. godini kod muškaraca [6]

## 1.1.3. Etiologija

Etiologija je nepoznata, a rizični čimbenici uključuju dob, rasu, spol, obiteljsko naslijeđe, prehranu i kronična upalna stanja. Najvažniji rizični čimbenik je životna dob pa se tako



rak prostate nađe u jednog na osam muškaraca u dobi između 60 i 80 godina. Smatra se da i genski čimbenici mogu utjecati na nastanak ove bolesti. Pozitivna obiteljska anamneza značajno povećava rizik za razvoj bolesti. Sa sigurnošću se može reći da postoji ovisnost raka prostate o testosteronu. Rana kastracija gotovo u potpunosti isključuje nastanak raka. Sve se češće povezuje i s infektivnim uzročnicima, u prvom redu s klamidijama i HPV-om [7,4].

#### **1.1.4. Patologija**

Patohistološka dijagnoza postavlja se na materijalu dobivenom prostatektomijom, transuretralnom resekcijom (TUR) prostate i biopsijom iglom. Kod 90 % do 95 % bolesnika tumor prostate potječe od epitelnih stanica žljezdanih acinusa (acinarni ili uobičajeni adenokarcinom prostate), ostatak čine posebni tipovi karcinoma prostate, a to su: atrofični adenokarcinom, adenokarcinom prostatičnih duktusa, pseudohiperplastični adenokarcinom, adenokarcinom pjenušavih stanica, mucinozni adenokarcinom, karcinom stanica tipa „prstena pečatnjaka“, onkocitni adenokarcinom, adenoskvamozni i karcinom pločastih stanica, bazaloidni i adenocistični karcinom, urotelni karcinom, neuroendokrini karcinom, sarkomatoidni karcinom i karcinom nalik na lifoepiteliom [8].

#### **1.1.5. Lokalizacija i putovi širenja raka prostate**

U 70 % do 75 % bolesnika rak prostate započinje rast u stražnjem ili postraničnim dijelovima periferne zone odakle se širi kroz tkivo prostate, a zatim zauzima i kapsulu [4]. Cijeli proces odvija se daleko od mokraćne cijevi tako da bolesnik nema naglašene smetnje mokrenja koje bi upozoravale na rak prostate ili imaju simptome subvezikalne opstrukcije koji su karakteristični i za benignu hipertrofiju prostate. Kod većine bolesnika koji se javljaju sa simptomima subvezikalne opstrukcije karcinom se otkriva slučajno u materijalu koji je dobiven transuretralnom resekcijom prostate. Većina tako otkrivenih karcinoma dobro su diferencirani, mali karcinomi, iako se katkad vide i umjereno do slabo diferencirani, prošireni tumori. Putovi su širenja najčešće limfogenim, a potom hematogenim rasapom, a najrjeđe se karcinom prostate širi izravno u periprostatico

tkivo, zauzima mrežu živaca i krvnih žila izvan kapsule. Najčešće je izravno širenje karcinoma prostate u sjemene mjehuriće i širenje tumora iz apeksa prostate na uretru i kroz bazu prostate na mokraćni mjehur, kada dolazi i do pojave simptoma. Vrlo se rijetko karcinom prostate izravno širi u rektum zbog zapreke koju čini Denonvillierova kapsula. Prodor tumora kroz kapsulu ima manju prognostičku važnost za nastanak lokalnog recidiva od tumorski pozitivnoga kirurškog ruba. Kako se čini, kod starijih bolesnika stupanj agresivnosti tumora opada, pa stariji ljudi najčešće mogu poživjeti i 15 godina s rakom prostate.

Upravo zbog svojih nespecifičnih simptoma, nešto manje od 50 % dijagnosticira se lokaliziranih karcinoma, odnosno karcinoma koji se nalaze u prostati [9].

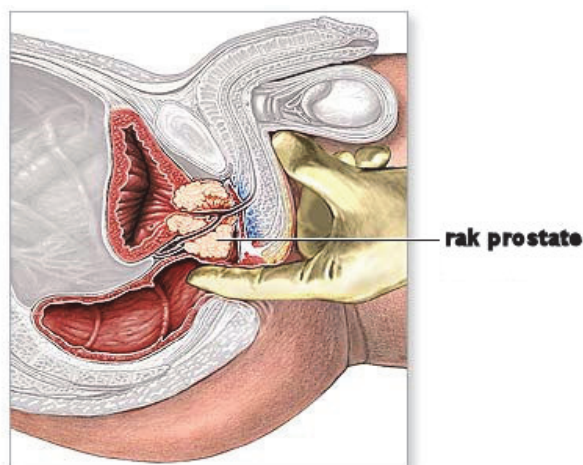
## **1.2. Dijagnosticiranje raka prostate**

### **1.2.1. Simptomi**

Simptoma lokaliziranog raka prostate u početku nema, dok se kod uznapredovalih stadija javljaju smetnje pri mokrenju u smislu oslabljenog mlaza, učestalog mokrenja, osjećaja da se nisu izmokrili do kraja, urgencije. Simptomi su često slični onima koje uzrokuje hipertrofija. Opstrukcija uretre može biti uzrok anurije, a infiltracija tumora prema ureteralnim ušćima izaziva i opstruktivnu uropatiju sa svim metaboličkim posljedicama i kliničkom slikom bubrežne insuficijencije. Ponekad se kod bolesnika s rakom prostate javlja i krv u spermi (hematospermija), a zbog podražaja nastupaju i bolne noćne erekcije. Rastom tumorske mase u zdjelici dolazi do duboke venske tromboze koja se javlja kao posljedica kompresije, a kasnije i limfedem nogu kao posljedica nedovoljne redistribucije odtoka limfe. Kod bolesnika kod kojih je tumor zahvatio rektum, dolazi do bolnih grčeva rektuma i opstipacija. Međutim ponekad svi ovi simptomi mogu biti slabo izraženi, pa tek daljnjim napretkom bolesti javljaju se bolovi u kostima kao posljedica koštanih presadnica, a ponekad, ako je tumor vrlo agresivan, ovo mogu biti prvi znakovi bolesti [7,9,10].

### 1.2.2. Fizikalne metode pretrage: digitorektalni pregled (DRP)

Digitorektalnim pregledom može se izravno opipati prostatu. Njime ocjenjujemo veličinu, ograničenost od okoline, simetriju, osjetljivost i čvrstinu prostate te suspektne promjene u strukturi prostate (Slika 1.3). DRP je subjektivan postupak niske senzitivnosti i specifičnosti s vrlo malom važnošću u dijagnostici lokaliziranog karcinoma prostate. Digitorektalno se može palpirati samo periferna zona, a suspektne infiltracije u njoj moraju biti veće od 0,2 ccm. Samim tim i prije drugih pretraga, kao što su određivanje za prostatu specifičnog antigena (PSA) i **transrektalni ultrazvuk** prostate (TRUS) s biopsijom prostate, ne možemo ni postaviti sumnju na karcinom prostate u prijelaznoj i centralnoj zoni gdje se nalazi oko 25 % karcinoma. Stoga je, kod svih bolesnika koji se javljaju s urinarnim smetnjama, DRP prvi dijagnostički pregled na temelju kojega se odlučuje o potrebi daljnjih pregleda. DRP je nepouzdan kao metoda za ranu dijagnostiku i proširenost tumora, ali s povećanjem vrijednosti PSA povećava se i vjerojatnost dijagnosticiranja karcinoma prostate DRP-om, pa stoga ostaje vrlo važna fizikalna metoda u dijagnostici karcinoma prostate [9].



Slika 1.3. Digitorektalni pregled i rak prostate [11]

### 1.2.3. Laboratorijske pretrage krvi i PSA

Epitelne stanice prostate izlučuju PSA. PSA je prisutan u tkivu prostate u koncentraciji od približno 1,0 mg/ml tkiva, a najveća mu je koncentracija u sjemenoj tekućini i to do 3,0 mg/ml. PSA je po sastavu glikoprotein specifičan za prostatu, a ne za karcinom prostate. PSA nije idealni tumorski biljeg, ali je najbolji postojeći tumorski biljeg prema mišljenju mnogih relevantnih stručnjaka. Zloćudni proces najčešće se otkriva na osnovi povišenih vrijednosti PSA u serumu. Naime, PSA se povećava za oko 0,3 ng/mL po gramu kod benigne hiperplazije prostate, dok se ta razina po gramu karcinoma penje za 10 puta odnosno 3 ng/mL [9]. Najvažnija funkcija PSA je praćenje uspješnosti terapije karcinoma mjerenjem njegove koncentracije, čime se pomaže utvrditi rezidualna bolest, upozorava na biokemijski relaps i pojavu presadnica.

### 1.2.4. Druge dijagnostičke metode

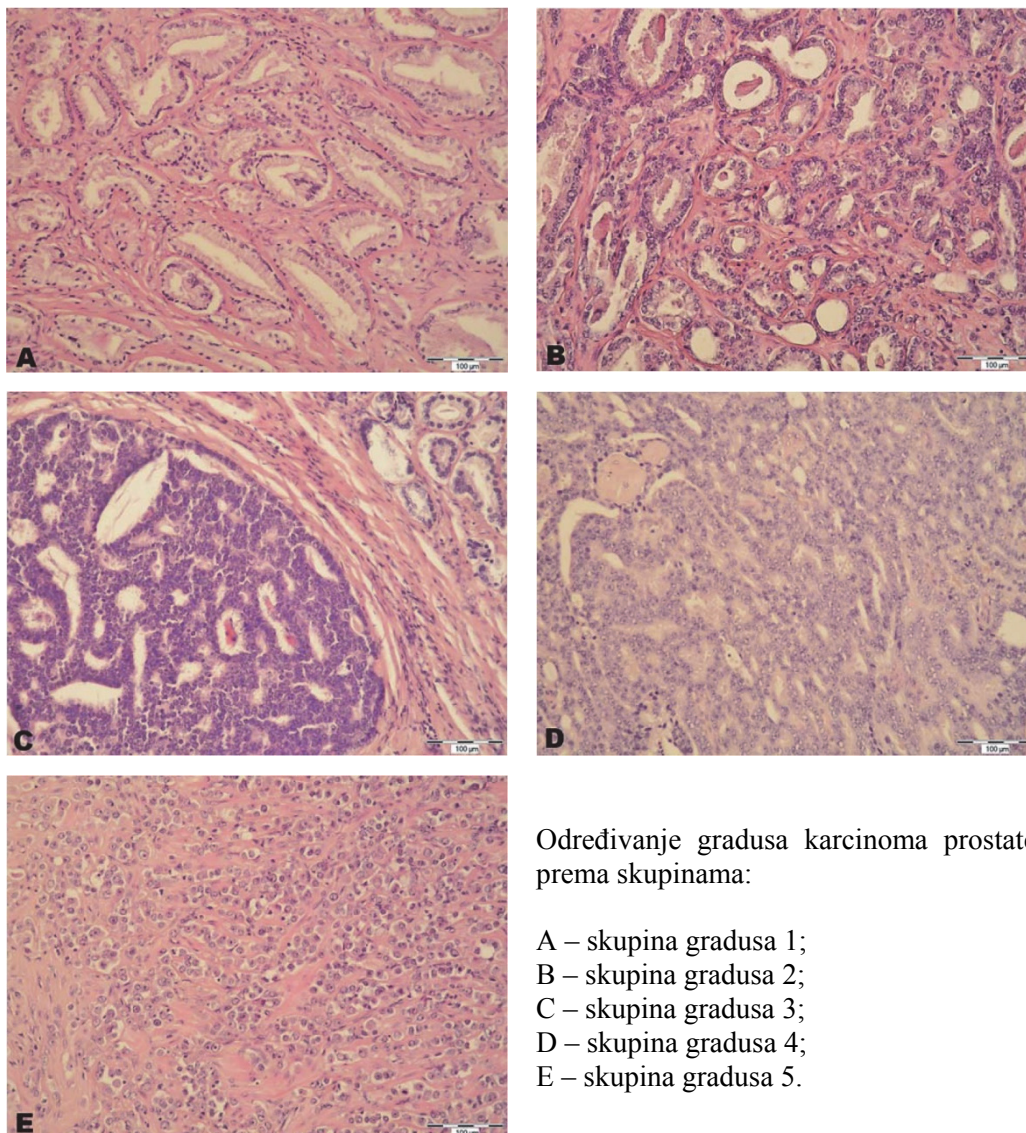
Povišene vrijednosti serumskog PSA zajedno sa suspektim nalazom DRP-a indikacija su za biopsiju s citološkom i histološkom analizom koja je najsigurnija i najvažnija metoda otkrivanja i postavljanja dijagnoze raka prostate. **TRUS** je ultrazvučna metoda u kojoj se sonda postavlja u rektum radi vizualizacije i razlikovanja patoloških stanja prostate i okolnih struktura. Danas se izvodi transrektalna ultrazvučno vođena biopsija, pri čemu se kroz završno debelo crijevo pod kontrolom ultrazvuka uz pomoć posebno konstruirane duge igle uzimaju mali komadi tkiva prostate. Uzima se otprilike 10 do 12 uzoraka s baze, vrha, sredine i sa svake strane prostate [11].

Razvoj tehnologije slikovne metode **višeslojne računalne tomografije** (od eng. *multislice computed tomography* - MSCT) daje kvalitetnu sliku visoke prostorne rezolucije u kratkome vremenu, no usprkos tome CT ne može razlikovati benigno od malignog povećanja prostate, niti prikazati kapsulu prostate. Zbog ove ograničenosti, MSCT se koristi u procjeni klinički lokalno uznapredovale bolesti, detekcije regionalnih i udaljenih presadnica, planiranje radioterapije, praćenje bolesnika, za biopsiju pod kontrolom CT-a. **Magnetska rezonanca (MR)**, za razliku od CT-a, ima izvrsnu mekotkivnu kontrastnu rezoluciju, pa dobro može prikazati prostatu zajedno s njezinom

zonalnom anatomijom, periprostatičnim strukturama, ekstrakapsularnu širenje bolesti, invaziju sjemenih mjehurića te okolnog tkiva i organa. Danas se MR primjenjuje za vođenje biopsije kod bolesnika kod kojih su prethodne biopsije pod kontrolom ultrazvuka bile negativne, a imaju kliničku ili biokemijsku sumnju na karcinom prostate. Također se primjenjuje i za lokalizaciju karcinoma u prostati i lokalni *staging* bolesti te na osnovi toga planiranje daljnjeg liječenja. Značajna je primjena MR i kod detekcije rezidualne ili recidivirajuće bolesti. Danas su dostupne i metode poput spektroskopije magnetskom rezonancom (MRIS), metode difuzijski mjerene slike i dinamički kontrastne magnetske rezonance, te multiparametrijski pregled prostate MR-om. Svaka od tih metoda ima svoje prednosti i nedostatke te može naći primjenu uz individualni pristup za svakog bolesnika u boljem dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesti [12].

### **1.2.5. Određivanje stupnja bolesti**

Stupanj diferenciranosti (stupanj zrelosti) adenokarcinoma prostate u uzetom uzorku određuje se prema Gleasonovu sustavu. Pošto je rak prostate jedan od najvarijabilnijih tumora s kojima se medicina susreće, jedan uzorak može sadržavati 5 stupnjeva diferenciranosti, histoloških obrazaca rasta ili gradusa (od eng. *Gleason pattern/grade*) koji se označavaju brojevima od 1 do 5, pri čemu manji broj znači bolji stupanj diferenciranosti. Prognoza karcinoma prostate u uzajamnom je odnosu sa zbrojem dvaju najzastupljenijih histoloških obrazaca (primarnog i sekundarnog), što govori o agresivnosti tumora. Zbrajanjem primarnog i sekundarnog obrasca dobivamo Gleasonov zbroj (od eng. *Gleason score/sum*) koji teoretski može biti od 2 do 10, a u praksi je najčešće između 6 i 10 [13]. Na osnovi prognoze određuje se način liječenja karcinoma prostate.



Određivanje gradusa karcinoma prostate prema skupinama:

- A – skupina gradusa 1;
- B – skupina gradusa 2;
- C – skupina gradusa 3;
- D – skupina gradusa 4;
- E – skupina gradusa 5.

Slika 1.4. Određivanje gradusa karcinoma prostate prema skupinama [13]

Skupina Gradusa 1 odgovara najbolje diferenciranom tumoru (Slika 1.4 A) i uključuje zbrojeve od 2-6. Skupina karcinoma Gradusa 2 je uglavnom građen od dobro oblikovanih pojedinačnih žlijezda, ali se nalazi i komponenta slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju. Zastupljenost primarnog Gradusa 3 i sekundarnog 4 daje nam zbroj 7 (3 + 4) (Slika 1.4 B). Skupina Gradusa 3 su karcinomi građeni od slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju, a manje je zastupljena komponenta dobro oblikovanih pojedinačnih žlijezda. Primarni Gleasonov gradus je 4, a sekundarni 3 pa je zbroj 7 (4 + 3) (Slika 1.4 C). Skupina Gradusa 4 histološki su karcinomi građeni od slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i kribriformnih formacija, bez nalaza

pojedinačnih, odvojenih tumorskih žlijezda i tumori koji su većim dijelom građeni od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija s manjom komponentom koja ne pokazuje žljezdolike strukture, već solidne nakupine tumorskih stanica. Gleasonov zbroj je 8 (bez obzira koji je gradus primarni, a koji sekundarni 3 + 5, 4 + 4, 5 + 3, ali je najčešći oblik 4 + 4) (Slika 1.4 D). U skupinu Gradusa 5 spadaju svi ostali tumori, histološki vrlo slabo diferencirani, kod kojih tumorske stanice rastu u solidnim nakupinama ili nepravilnim gnijezdima, bez jasno uočljivih žljezdanih elemenata, ili od žljezdolikih formacija koje u središtu imaju nekrozu komednog tipa i međusobno konfluiraju. Gleasonov zbroj skupine Gradusa 5 je 9 ili 10 (4 + 5, 5 + 4 ili 5 + 5) (Slika 1.4 E) [12,13,14].

Nakon što je određen Gleasonov zbroj, određuje se stupanj bolesti pomoću TNM klasifikacije (T = tumor, N = čvor ili nodus, M = metastaze ili presadnice) i prognostička skupina (Slika 1.5a, Slika 1.5b i Slika 1.5c).

## TNM KLASIFIKACIJA RAKA PROSTATE PREMA AJCC\*

### Klasifikacija primarnog tumora (T)

#### Klinički T (cT)

T kategorija	T kriterij
TX	Primarni se tumor ne može otkriti
T0	Nema znakova primarnog tumora
T1	Klinički neprimjetan tumor koji je nepalpabilan
T1a	Slučajni nalaz tumora u 5% resecanog tkiva ili manje
T1b	Slučajni nalaz tumora u više od 5% resecanog tkiva
T1c	Tumor dijagnosticiran biopsijom iglom pronađen na jednom ili oba režnja, ali nije palpabilan
T2	Tumor je palpabilan i ograničen na prostatu
T2a	Tumor obuhvaća polovinu jednog režnja ili manje
T2b	Tumor obuhvaća više od polovine jednog režnja, ali ne oba režnja
T2c	Tumor obuhvaća oba režnja
T3	Tumor proširen izvan prostate koji nije fiksiran ili ne infiltrira okolne strukture
T3a	Izvan prostatično širenje (jednostrano ili obostrano)
T3b	Tumor obuhvaća sjemenske mjehuriće
T4	Tumor je fiksiran ili obuhvaća okolne strukture osim sjemenskih mjehurića kao što su vanjski sfinkter, rektum, mokraćni mjehur, mišići levatori i/ili zdjelični zid.

#### Patološki T (pT)\*

T kategorija	T kriterij
T2	Tumor ograničen na prostatu
T3	Izvan prostatično širenje
T3a	Izvan prostatično širenje (jednostrano ili obostrano) ili mikroskopska infiltracija vrata mokraćnog mjehura**
T3b	Tumor infiltriran u sjemenske mjehuriće
T4	Tumor je fiksiran ili obuhvaća okolne strukture osim sjemenskih mjehurića kao što su vanjski sfinkter, rektum, mokraćni mjehur, mišići levatori i/ili zdjelični zid.

\*Napomena: Ne postoji patološka T1 klasifikacija.

\*\*Napomena: Pozitivan kirurški rub treba biti obilježen oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest).

### Klasifikacija regionalnih limfnih čvorova (N)

N kategorija	N kriterij
NX	Prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima se ne može utvrditi
N0	Nema pozitivnih regionalnih limfnih čvorova
N1	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima

### Klasifikacija udaljenih metastaza (M)\*

M kategorija	M kriterij
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze
M1a	U neregionalnim limfnim čvorovima
M1b	U kostima
M1c	U ostalim sjelima s ili bez koštanih metastaza

\*Napomena: Kada su metastaze prisutne u više sjelima, klasificira se prema najraširenijoj. M1c je najraširenija.

### Klasifikacija prostata-specifičnog antigena (PSA)

PSA vrijednost
< 10
≥ 10 < 20
< 20
≥ 20
Bilo koja vrijednost

### Klasifikacija histološke gradus skupine (G)

Gradus skupina	Gleasonov zbroj	Gleason uzorak
1	< 6	< 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4
5	9 ili 10	4+5, 5+4 ili 5+5

\*Američki združeni komitet za rak

Slika 1.5a. Definicije tumora prema TNM klasifikaciji [15]



## PROGNOŠTIČKO STUPNJEVANJE SKUPINA PREMA AJCC

Kada je T ...	I kada je N ...	I kada je M ...	I kada je PSA ...	I kada je gradus skupina ...	Tada je stadij skupine ...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	< 10	1	I
pT2	N0	M0	< 10	1	I
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥ 10 < 20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	< 20	1	IIA
T1-2	N0	M0	< 20	2	IIB
T1-2	N0	M0	< 20	3	IIC
T1-2	N0	M0	< 20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥ 20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Bilo koja	1-4	IIIB
Bilo koji T	N0	M0	Bilo koja	5	IIIC
Bilo koji T	N1	M0	Bilo koja	Bilo koja	IVA
Bilo koji T	N0	M1	Bilo koja	Bilo koja	IVB

Napomena: Kada nisu dostupni podaci ili o PSA ili o gradus skupini, stupnjevanje se provodi na temelju T kategorije i/ili prema raspoloživosti, bilo na temelju PSA, bilo na temelju gradus grupe.

Slika 1.5b. Prognoštičke skupine [15]

<b>Rizična skupina</b>			
<b>Klinički lokalizirana bolest</b>			
<i>Kategorija rizika</i>	<i>Klasifikacija tumora</i>	<i>Gleasonov zbroj</i>	<i>PSA</i>
Vrlo niski rizik	T1c	≤ 6	< 10 ng/mL
Niski rizik	T1a - T2a	≤ 6	< 10 ng/mL
Srednji rizik	T2b - T2c	7	10 – 20 ng/mL
Visoki rizik	T3a	8 – 10	> 20 ng/mL
<b>Klinički lokalno uznapredovala bolest</b>			
<i>Kategorija rizika</i>		<i>Klasifikacija tumora</i>	
Vrlo visoki rizik		T3b - T4	
<b>Metastatska bolest</b>			
bilo koji T ili bilo koji N i M1			

Slika 1.5c Prognoštičke skupine raka prostate prema riziku [16]

## **1.3. Liječenje lokaliziranog raka prostate**

### **1.3.1. Kirurško liječenje**

Odluka za kirurško liječenje je kada je tumor ograničen na prostatu, ako je tumor dobro diferenciran i ako će se bolesnika u potpunosti izliječiti. Podrazumijeva uklanjanje cijele prostate - radikalnu prostatektomiju (RP) zajedno sa sjemenim mjehurićima i kirurškom i anatomskom kapsulom žlijezde, Denonvilerovom fascijom i dijelom vrata mokraćnog mjehura. Obzirom da se zadnjih godina i lokalno uznapredovali tumori smatraju kirurškom bolešću, vodič Europskog urološkog društva 2008. godine postavio je sljedeće indikacije za radikalnu prostatektomiju: tumor ograničen na prostatu, lokalno uznapredovali tumor ako je PSA < 20ng/mL, pT3a i bioptički Gleasonov zbroj < 8. U tim uvjetima potrebna je proširena limfadenektomija, zahvat nije radikaln i potrebno je poslijeoperativno liječenje s čime bolesnik treba biti upoznat [17]. Ova operacija se trenutno izvodi u oko 36 % bolesnika s lokalno ograničenim rakom prostate. American Cancer Society procjenjuje da je u 90 % slučajeva moguće izlječenje kad je bolest ograničena na prostatu i kad se ukloni cijela žlijezda. RP može se obavljati kao otvorena operacija, laparoskopski ili pak kao robotska RP. U SAD-u se danas, gotovo 70 % RP izvodi pomoću „Da Vinci“ robotskog sustava [11]. Prednosti laparoskopski izvedene operacije i robotske RP: manji broj operacijskih i postoperativnih komplikacija, manji gubitak krvi, manja bol i brži oporavak, manji broj impotentnih bolesnika, dok u pogledu preživljenja bez znakova tumorske bolesti imaju slične rezultate kao otvorena prostatektomija. Laparoskopska i robotska prostatektomija su međutim tehnike koje se za sad izvode samo u pojedinim centrima koji imaju dobro uvježbane timove u ovim vrstama kirurških tehnika [17].

### **1.3.2. Hormonsko liječenje raka prostate**

Testosteron stimulira rast stanica raka prostate. Hormonskim tretmanom nastoji se smanjiti utjecaj testosterona na rast stanica raka prostate. Hormon hipofize LH-RH stimulira testise na proizvodnju testosterona. Primjenom LH-RH agonista inhibira se oslobađanje LH-RH iz hipofize. Druga vrsta hormonske medikamentozne terapije je

primjena anti-androgena, što znači da ti lijekovi djeluju protiv muškog hormona tako da blokiraju učinak testosterona na stanice prostate, a primjenjuju se u kombinaciji s LH-RH agonistima [11].

Kod bolesnika koji se primarno liječe zračenjem, hormonska terapija se provodi kao oblik dodatnog konkomitantnog liječenja kod bolesnika s lokalno uznapređovalom bolešću (T3, T4 ili N1). Hormonska terapija može se provoditi prije početka zračenja (neoadjuvantna hormonska terapija) tijekom zračenja (konkomitantna hormonska terapija) ili nakon završetka zračenja (adjuvantna hormonska terapija). Primjena hormonske terapije prije zračenja može smanjiti prostatu, što rezultira upotrebom manjih polja zračenja, a time i većom poštećom organa od rizika. Hormonska terapija se koristi i kao vrlo je učinkovit oblik palijativnog liječenja [17].

### **1.3.3. Radioterapija raka prostate**

Radioterapija (liječenje ionizirajućim zračenjem, RT) predstavlja prijenos energije pomoću fotona ili nekih drugih čestica, koje imaju dovoljno energije kako bi ionizirale tvari. Prolaskom snopa kroz materiju, intenzitet snopa slabi, jer se dio energije apsorbira, dok se ostatak energije rasprši. U RT zanimljiv je učinak apsorpcije jer izaziva biološke učinke koji se očekuju. RT se dijeli na teleradioterapiju (vanjsko zračenje ili od eng. *external beam radiotherapy* - EBRT) i brahiterapiju. Kod teleradioterapije se kao izvor zračenja koristi linearni akcelerator koji se nalazi izvan volumena koji se želi zračiti. Kod brahiterapije se izvor zračenja dovodi u bliski kontakt s volumenom koji se želi ozračiti. Kao izvor zračenja koriste se privremeni i permanentni (stalni) implantati. Na ovaj način omogućen je prijenos vrlo velike doze malom ciljnom volumenu. Obzirom na to da se doza brzo smanjuje s udaljenošću, ovom tehnikom se u velikoj mjeri štiti okolno zdravo tkivo [18]. RT je metoda liječenja koja se uglavnom primjenjuje kod liječenja lokaliziranog raka prostate tj. raka koji je ograničen na prostatu i periprostatično područje. Zračenje se može koristiti i za liječenje bolova uzrokovanih koštanim sekundarizmima i tada se primjenjuje kao palijativna metoda zračenja. Radikalna RT predstavlja alternativu RP kod bolesnika s ranim lokaliziranim rakom prostate (T1-2N0M0) ili kod bolesnika s lokalno uznapređovalim tumorom (T3-4N0-1M0) kao terapiju izbora [17].

### **1.3.3.1. Radikalna radioterapija**

Radikalno zračenje indicirano je kod bolesnika svih rizičnih skupina (Slika 1.5c), ovisno o dobi, i kontraindikacijama za operaciju. Provodi se zračenje samo područja prostate ili sa zračenjem sjemenih mjehurića i zdjeličnih limfnih čvorova na osnovi nomogramskog rizika od zahvaćenosti. RT je potrebno provoditi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. U bolesnika srednje velikog rizika doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim [16]. Svakodnevno slikovno navođenje provodi se primjenom konusnog CT-a, ultrazvuka ili praćenjem prethodno ugrađenih inertnih ili aktivnih radiofrekventnih fiducijalnih markera. Povišenjem doze pri radikalnoj radioterapiji poboljšava se petogodišnja biokemijska kontrola bolesti. Optimalna doza na prostatu je u rasponu 74-80 Gy u 37-40 frakcija (konvencionalna shema fracioniranja). Radikalno zračenje prostate kod bolesnika s visokim rizikom provodi se zračenjem 1-2 cm sjemenskih mjehurića te zdjeličnih limfnih čvorova na osnovi nomogramskog rizika zahvaćenosti.

### **1.3.3.2. Brahiterapija**

Ova metoda primjenjuje se još od 1910. godine i spada u najstarije metode zračenja prostate. Kroz povijest je ova metoda davala sve bolje rezultate kako su spoznaje o radiobiologiji tumora i brzini doze zračenja postajala šira. Međutim, problem su predstavljali izotopi zbog svog kompliciranog načina postavljanja izvora i problema u zaštiti osoblja od zračenja. Pojavom kobalta i linearnih akceleratora zanimanje za brahiterapiju pada sve do 1969. godine, kada su objavljeni rezultati primjene koloidnog zlata u brahiterapiji kod bolesnika u stadiju T1 i T2 s 80 % preživljenjem u desetogodišnjem razdoblju. Godine 1972. objavljena su iskustva u primjeni zrnaca radioaktivnog zlata, Au-198 i primjene zrnaca radioaktivnog joda, I-125 [19]. Brahiterapijom se može puno bolje kontrolirati dozu na okolna zdrava tkiva i organe pogotovo kod lokalno uznapredovale bolesti, kada je potrebno isporučiti vrlo veliku dozu,

koja se kod perkutane terapije ne može aplicirati zbog velikih polja zračenja. Primjenom kombinacije perkutane terapije fotonima i brahiterapije mogu se postići puno veće doze na područje prostate nego samo perkutanom terapijom.

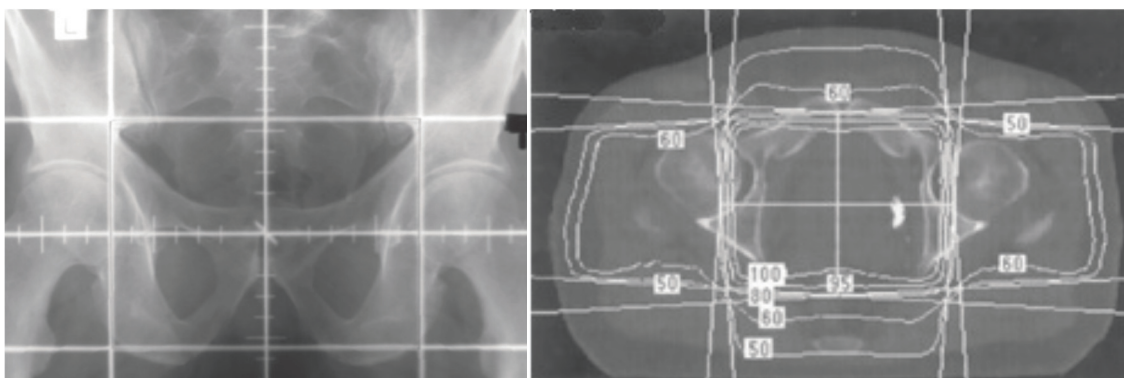
Brahiterapijski izvori mogu se primjenjivati vanjskim aplikatorima, odljevima ili intersticijskom implantacijom i intrakavitalno. Koju brahiterapijsku tehniku odabrati najviše ovisi o samoj lokaciji tumora i njegovoj veličini. Intersticijski radioaktivni izvori proizvedeni su u obliku igala žica ili zrnaca, što se unosi izravno u tkivo koje se želi tretirati. Kao što je već ranije spomenuto, postoje dva tipa implantata privremeni i permanentni. Privremene implantate se uklanja kada je željena doza isporučena tkivu, dok se permanentni izvori ostavljaju u tkivu nakon implantacije, jer se radi o izvorima kratkog poluživota. Tehnika naknadnog uvođenja (od eng. *afterloading*) donijela je velika poboljšanja kod privremenih implantata, jer se u tkivo uvode cjevčice u koje se naknadno uvode izvori, čime se postigla manja izloženost osoblja zračenju koje obavlja ovaj postupak.

*Načelo tehnike s naknadnim uvođenjem prema Henschkeu [20]:* najprije se u tumor implantiraju igle od nehrđajućeg čelika, kroz igle se uvode poliamidne cjevčice, a igle se izvlače van tako da cjevčice ostaju u ciljnom volumenu. Cjevčice na površini kože se fiksiraju s pomoću dugmadi kako bi ostale u zadanom položaju. Tek nakon računalne simulacije i radiografske provjere se uvode izvori u cjevčice.

Brahiterapija se danas primjenjuje samo u ranih stadija (T1-2a, GS 6, PSA < 10 ng/mL), a uglavnom se primjenjuje teleradioterapijsko – perkutano zračenje, jer je perkutano zračenje danas s razvojem novih tehnika zračenja postalo puno jednostavnije, brže i sigurnije, a uz to mnogi centri ne raspolažu sa sofisticiranim uređajima za brahiterapiju [17].

### 1.3.3.3. Konvencionalna radioterapija

Perkutano zračenje je najdjelotvornije upotrebom x-zraka jer uzrokuje puno blaža oštećenja okolnih organa i zdravog tkiva nego zračenje kobaltom te su danas kobaltni uređaji gotovo u potpunosti izašli iz uporabe, a zamijenili su ih suvremeni i sofisticirani linearni akceleratori. Konvencionalna RT koristi se pravilnim četverokutnim poljima uz minimalnu zaštitu olovnim blokovima. Položaj polja i područje koje se želi zračiti određuje se prema koštanim strukturama [17]. Planiranje tretmana za ovaj oblik RT naziva se i dvodimenzionalno 2D planiranje. Dimenzije i oblik polja zračenja definira se na klasičnom simulatoru, a geometrija polja zračenja u odnosu na položaj tumora i organa od rizika određuje se s pomoću jednog CT sloja tzv. referentnog CT sloja koji se napravi u razini tumora. Taj referentni sloj koristi se i za izračun, analizu i dokumentiranje distribucije doze zračenja.



Slika 1.6. [21]

- a) Dvodimenzionalno (2D) planiranje zračenja tumora prostate. Oblik polja i dimenzije samog polja određujemo na klasičnom 2D simulatoru
- b) Pomoću jednog referentnog CT sloja određujemo položaj tumora i organa od rizika u odnosu na konturu tijela i geometriju polja zračenja

Pošto su svi navedeni parametri na razini jednog referentnog CT presjeka prikazani u jednoj ravnini, tj. u dvije dimenzije, ova razina kompleksnosti planiranja stoga se naziva 2D planiranje [21]. Standardna radijacijska doza kod konvencionalne RT prostate iznosi 70 Gy kroz 7 tjedana [17].

#### 1.3.3.4. Konformalna 3D radioterapija

Konformalna 3D RT (3D – CRT od eng. *conformal radiotherapy*) za razliku od konvencionalne 2D RT koristi mnogo više softverskih opcija. Primjenom novih generacija spiralnih CT uređaja omogućeno je puno kompleksnije i kvalitetnije planiranje RT te uvođenje koncepta CT simulacije, 3D planiranja i konformalne RT. CT zdjelice se koristi kako bi što preciznije odredio položaj prostate, sjemenih mjehurića i zdjelčnih limfnih čvorova kao ciljnog volumena te položaj mokraćnog mjehura, rektuma i glavica femura kao organa koje se želi zaštititi. Terminom CRT e opisuje se tehnika kojom se snop zračenja oblikom prilagođava ciljnom volumenu pa je nužno da linearni akcelerator bude opremljen višelameliranim kolimatorom, što omogućuje precizno apliciranje doze na ciljni volumen uz maksimalnu poštedu zdravog tkiva [16,21]. Ciljni volumen i organe od rizika se konturira i identificira kao područja od interesa (od eng. *Region of Interest - ROI*). Doze ovih ROI-a se mogu izračunati i prikazati, bilo kao izodozne superponirane linije na CT-u ili grafički predstaviti u obliku dozno volumetrijskog histograma (od eng. *dose-volume histogram - DVH*) [22]. Preporuka za apliciranje doze kod bolesnika s niskim stupnjem rizika je barem 72 Gy, dok kod bolesnika s visokim stupnjem rizika preporuča se aplicirati od 76-80 Gy [17].

#### 1.3.3.5. Što su i koje su mete zračenja kod radioterapije prostate?

**1. Makroskopski ciljni volumen** (od eng. *Gross Tumor Volume - GTV*, tumor je prisutan-nije odstranjen) potpuno pokriva makroskopski tumor i prisutne makroskopske metastaze [23]. Precizno definiranje kliničkim pregledom i konvencionalnim radiološkim obradom je često vrlo teško, a T1 tumor prostate ne može se vizualizirati prema ovoj definiciji, gdje se moraju uključiti prostata i periprostatični dio tumora [17].

**2. Klinički ciljni volumen** (od eng. *Clinical Target Volume - CTV*) pokriva moguće mikroskopske dijelove tumora, presadnice i /ili putove širenja, zahvaljujući zoni sigurnosti izvan tumorskog volumena na 1-2 cm [23]. Uključuje prostatu ili prostatu sa sjemenim mjehurićima, ili samo djelom sjemenih mjehurića s adekvatnim rubovima, kako bi se pokrilo mikroskopsko širenje tumora. Medijan udaljenosti širenja tumora izvan

kapsule iznosio je 2 mm radijalno od kapsule u kirurškoj istraživanju kod lokaliziranog raka prostate [17].

**3. Planirani ciljni volumen** (od eng. *Planning Target Volume* - PTV) volumen koji je obuhvaćen referentnom izodozom. PTV proširuje klinički ciljni volumen za dodatnu sigurnosnu zonu na fizikalno-anatomske osnovi tj. fiziološko pomicanje unutarnjih granica CTV (od eng. *Internal margin* - IM) i granica CTV pri namještanju bolesnika (od eng. *Setup Margin* - SM) tj. dopušta pokretanje bolesnika i prostate te varijacije prilikom pozicioniranja bolesnika.

Podrazumijeva tumor i dio okolnog tkiva koje treba biti homogeno ozračeno propisanom dozom zračenja odgovarajuće vrste i kvalitete. Prema tome PTV je definiran sa CTV+IM+SM, i na tome se temelji selekcija dimenzija i rasporeda snopova zračenja [24]. U RT raka prostate u ciljni volumen je uvijek uključena cijela prostata. Sjemeni mjehurići uključeni su u terapijski volumen ako postoji njihova klinička ili radiološka zahvaćenost, ili ako postoji visoki rizik mikroskopske zahvaćenosti prema Roachovoj formuli. Ako se želi zračiti sjemene mjehuriće, tada se uključuje proksimalno 2 do 2,5 cm u CTV. A stajalište je da se sjemeni mjehurići uključuju u T3 stadiju bolesti te ako je rizik zahvaćenosti sjemenih mjehurića veći od 15 %, uz naravno osiguranje propisane doze na rektum [17].

**4. Terapijski volumen** (od eng. *Treated Volume* - TV) je u idealnom slučaju upravo planirani ciljni volumen. Koliko će se u stvarnosti poklapati ta dva volumena, ovisi o tehnici, kvaliteti i energiji zračenja. Najčešće je terapijski volumen veći od ciljnog.

**5. Ozračeni volumen** (od eng. *Irradiated Volume* - IV) veći je od terapijskog. Čitav ozračeni volumen ne dobiva dozu koja se želi predati tumoru (tumorska doza). Doza ozračenog volumena redovito je manja od tumorske doze i ovisi o kvaliteti plana, anatomiji i tehnici zračenja. Kako ozračeni volumen sadržava veliki dio zdravoga tkiva, a često i organe vrlo osjetljive na zračenje, potrebno je dozu koju će primiti te strukture svesti na minimum.

**6. Organi pod rizikom** (od eng. *Organs at Risk* - OR). To su organi koji su osjetljivi na doze zračenja kojima mogu biti izloženi tijekom propisanog radioterapijskog tretmana, ako postoji odstupanje od njegove doze tolerancije tj. doze zračenja koje pojedini organi



moгу podnijeti bez funkcionalnih oštećenja. Posebno treba obratiti pozornost na organe koji i nisu u blizini CTV-a i imaju vrlo malu dozu tolerancije [22]. Kad se govori o radioterapiji prostate to su mokraćni mjehur, debelo crijevo (rektum) i glavice femura.

### **1.3.3.6. Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT)**

Na osnovi 3D CRT napravljen je model radioterapije snopovima promjenjivog intenziteta (od eng. *Intensity Modulated RadioTherapy* - IMRT) koji koristi novije i naprednije alate tijekom pripreme i provođenja RT. Korištenjem metode inverznog planiranja može se mijenjati i modelirati intenzitet za svaki snop zračenja. Kod inverznog planiranja unaprijed je zadano kako bi plan trebao izgledati, tako da je prvi zadatak odrediti broj i geometriju snopa, ciljni volumen, organe od rizika i postaviti ograničenja. Planiranje započinje dijeljenjem svakog polja u vrlo male segmente, a svaki od segmenata predstavljen je različitim intenzitetom, kako bi se moduliranjem doze dobio kvalitetniji plan. Intenzitet svakog segmenta se automatski određuje optimiranjem algoritma, čime se pokušava stvoriti najbolja distribucija doze s obzirom na informacije koje su zadane na početku.

IMRT se može koristiti uporabom tzv. višelističnog kolimatora (od eng. *multileaf collimator* - MLC) i bez upotrebe MLC-a. Kada se govori o IMRT s uporabom MLC-a, riječ je o tehnikama statičkog i dinamičkog IMRT, lučne IMRT i volumenski modulirane lučne terapije. **Statički IMRT** „step and shoot“- ili tehnika segmentnih MLC-a podrazumijeva da tijekom ovog tretmana uređaj mora rotirati nekoliko puta oko bolesnika. Namještanjem MLC-a na zadani oblik polja počinje se isporučivati tretman i zaustavlja se, kako bi se oblik MLC-a promijenio za novi oblik zadanog polja i/ili novi kut, tako se tretman prekida i započinje iz više različitih kutova linearnog akceleratora.

**Dinamički IMRT** se može koristiti samo na linearnom akceleratoru koji je opremljen s MLC-om upravljanim računalom, čije se lamele mogu pokretati za vrijeme isporuke zračenja. Kad zračenje započne, lamele se polako pokreću mijenjajući oblike unutar jednog polja i isporučujući različiti intenzitet zračenja bez zaustavljanja zračenja. Zakretanjem akceleratora na drugi kut zračenja postupak se ponavlja.

**Lučna IMRT** (od eng. *Intensity Modulated Arc Radiotherapy* - IMAT) je kombinacija vremenske i prostorne modulacije intenziteta. Kod ove tehnike zračenja oblik i intenzitet polja mijenjaju se tijekom kretanja linearnog akceleratora uz kontinuiranu isporuku zračenja. Plan je izrađen kao niz statičkih polja jednolikog intenziteta razmaknutih 5 do 10 stupnjeva. Na svakom kutu linearnog akceleratora polje tvori nekoliko statičkih polja nazvanim potpoljima. Luk dobivamo nizom polja koja nastaju potpoljima iz svakog kuta, a oblik MLC-a se mijenja u svakome luku. Konačna raspodjela doze dobiva se kumulativnim zbrojem svih potpolja [17].

**Volumenski modulirana lučna terapija** (od eng. *Volumetric-modulated arc therapy* - VMAT) je napredni oblik IMRT-a. Linearni akcelerator rotira oko bolesnika tijekom liječenja za 360 stupnjeva u jednom ili više lučnih tretmana, kontinuirano preoblikuje i mijenja intenzitet zračenja kada se kreće oko tijela. Isporuca radioterapije na ovaj način čini tu tehniku vrlo preciznom, skraćuje vrijeme liječenja i koristi nižu ukupnu dozu zračenja. Volumenski modulirana lučna terapija se razlikuje od spiralnog IMRT-a ili IMAT-a jer predaje dozu presjek po presjek, a ne na cijeli volumen. Algoritam za planiranje tretmana osigurava preciznost tretmana i pomaže da se smanji doza na okolna zdrava tkiva [22].

### **1.3.3.7. Slikom vođena radioterapija**

Korištenjem IMRT tehnike dobiva se bolja pokrivenost PTV-a zadanom dozom u odnosu na starije tehnike, no problem s kojim se suočava je metoda provjere položaja same prostate. Ograničena sposobnost preciznog pozicioniranja ciljnog volumena u točan položaj za zračenje, koji nam daje sliku u stvarnom vremenu (od eng. *image-guided radiation therapy* - IGRT) omogućuje korekciju položaja bolesnika neposredno prije isporuke tretmana. IGRT koristi slike bolesnika snimljene u položaju za zračenje pomoću kojih se može provjeriti preciznost pozicioniranja ciljnog volumena, prije i tijekom isporuke tretmana.

IGRT u najširoj definiciji odnosi se na sve dijelove postupka RT, od korištenja snimanja za potrebe definiranja i iscrtavanja ciljnog volumena pa sve do postupaka snimanja, kako bi se procijenio odgovor na liječenje. Najčešće korišteni koncept IGRT je korištenje

snimanja izravno na uređaju za zračenje neposredno prije ili tijekom tretmana liječenja radi procjene i ispravljanja pogrešaka pozicioniranja. Slike možemo dobiti korištenjem CT (kilovoltnog [kV] i megavoltnog [MV]), portalnih slika (MV), kV planarnih radiografa, ultrazvuka ili drugih metoda [25].

### **Definicija IGRT prema National Radiotherapy Implementation Group Report**

„IGRT je bilo koja slika u fazi predobrade i dostave RT, koja dovodi do akcije, koja može poboljšati ili provjeriti točnost radioterapije. IGRT obuhvaća širok raspon tehnika u rasponu od jednostavnih provjera usklađivanja vizualnog polja do složenijih volumetrijskih slika, koje omogućuju izravnu vizualizaciju ciljnog volumena radioterapije i okolne anatomije“ [26].

### **Tehnike lokalizacije ciljnog volumena**

- **Portalno snimanje** (od eng. *portal imaging*) pomoću megavoltnog (MV) izvora terapijskog snopa u paru s elektroničkim uređajem za portalno snimanje (od eng. *electronic portal imaging device* - EPID). Poluvodički detektori od amornog silicija smješteni u tankoj ploči (od eng. *flat panel*) daju kvalitetne snimke usporedive s filmom, ali praktičnije za uporabu jer se slike mogu odmah pregledati i uspoređivati s digitalnim rekonstruiranim radiogramima planiranog položaja (od eng. *digitally reconstructed radiograph* - DRR). Najčešće se radi usporedba koštanih struktura zdjelice dobivenih na EPID-u s DRR snimkama, međutim usporedbom koštanih struktura se ne dobiva informacija o položaju same prostate. Koštane strukture se mogu podudarati dok prostata može biti pomaknuta, pa kako bi se izbjegao ovaj nedostatak u prostatu se od strane urologa implantiraju fiducijalni markeri koji su na EPID-u i DRR-u vidljivi te omogućavaju prikaz prostate i ciljnog volumena. Markeri su obično tri zlatna zrnca koja se implantiraju po jedno sa svake strane baze i jedno na apeks uz pomoć brahiterapijskih igala [16,22].

- **Kilovoltna radiografija** - suvremeni linearni akceleratori imaju kV izvor tj. jednu ili dvije rendgenske cijevi i detektorski par koji su postavljeni pod kutom od 90 stupnjeva u odnosu na MV izvor.

-**CT s konusnim snopom** (od eng. *Cone beam CT* - CBCT) – Na stativu linearnog akceleratora postavljena je rendgenska cijev za CT koja proizvodi konusni snop (kV ili MV), a flat panel se koristi kao detektor koji pokriva snop. Jednim okretom stativa akceleratora dobiva se potreban volumen tkiva za rekonstrukciju. Fuzioniranjem slike CBCT-a i slike sa CT simulatora, na temelju koje je izrađen plan i automatskim usklađivanjem određuje se koliko je odudaranje planiranog izocentra od aktualnog. Pomacima terapijskog stola dovodi se aktualni izocentar u planirani izocentar [16,22].

-**Transabdominalni ultrazvuk** kao metoda lokalizacije prostate u području PTV-a donedavno je bio u širokoj svakodnevnoj primjeni, no, istraživanja su pokazala da su radiografske metode pokazale veću učinkovitost namještanja u usporedbi s UZV lokalizacijom [17].

#### **1.4. Što je provjera pozicioniranja u radioterapiji?**

Danas se za praćenje pozicije pacijenata tijekom radioterapijskog liječenja koriste elektroničke portalne snimke, koje se dobivaju prolaskom snopa zračenja kroz pacijenta. Provjera položaja pacijenta u KBC Zagreb provodi se prva tri dana liječenja i dalje na tjednoj bazi (1 puta tjedno). Dobivene portalne snimke uspoređuju se s položajem pacijenta prilikom planiranja koji se dobivaju iz skupa podataka sa CT skenera i nazivaju se digitalno rekonstruirani radiogrami DRR. Radiografska usporedba koštanih anatomskih struktura obzirom na rubove polja ne uzima u obzir kretanje organa u odnosu na koštane strukture. Distribucija pogrešaka pozicioniranja pacijenta izražava se u mediosagitalnoj ravnini, kraniokaudalnoj i anteroposteriornoj ravnini [1]. Velika geometrijska preciznost preduvjet je za sigurnu primjenu CRT. Provjera položaja pacijenta u odnosu na planirani položaj važna je komponenta RT. Provjerom se prvenstveno otkrivaju pogreške koje se koriste kako bi se procijenila veličina margine oko CTV-a [25].

**Provjera pozicioniranja u RT** je postupak koji omogućuje sigurnost u tretiranju PTV-a, osiguravajući tako da se predaje prava doza na pravo mjesto. Ovdje se uključuje geometrijsko i dozimetrijsko mjerenje.

**Geometrijska provjera** je potrebna kako bi se osiguralo geometrijsku preciznost isporuke radioterapijske doze unutar zadanih margina nesigurnosti koje su određene radioterapijskim planom liječenja. Geometrijsku preciznost se postiže usporedbom podataka pozicioniranja prije isporuke i podataka pozicioniranja prilikom planiranja. Za uspješnu provjeru geometrijske preciznosti potrebne su kvalitetne referentne slike i kvalitetne slike pozicioniranja prije same isporuke. Koristeći informacije iz 2D ili 3D sustava dobivaju se podaci o preciznosti pozicioniranja prije samog tretmana RT.

**Referentna slika** prikazuje planiranu geometriju položaja polja liječenja i unutarnju anatomiju kosti i meka tkiva ili implantate poput markera. Ova slika predstavlja standard prema kojem se procjenjuje slike pozicioniranja dobivene prije tretmana. Kao referentne slike u KBC Zagreb koriste se uglavnom digitalno rekonstruirane rendgenske snimke (DRR), ali mogu se koristiti i digitalno složene rendgenske snimke (DCR), slike simulatora, digitalizirane filmove, ultrazvuk ili čitav skup podataka o volumenskom planiranju.

**Provjera pozicioniranja prije tretmana zračenja** je postupak koji uspoređuje referentne slike sa slikama planiranog položaja prije početka radioterapije. Položaj se može provjeriti neposredno prije isporuke samog tretmana (*online* provjera položaja), tako da se slika planiranog položaja dobivena na samom uređaju, uspoređi s referentnom i izvrše potrebne korekcije neposredno prije isporuke tretmana u što kraćem razdoblju. Provjera terapijskog položaja može se provoditi i naknadno (*off-line* provjera položaja), tako da se slike terapijskog položaja uspoređuju s referentnim slikama nakon što je tretman isporučen. U ovom slučaju eventualne korekcije pozicioniranja položaja mogu se unijeti tek prilikom sljedećeg tretmana.

**Interfrakcijska provjera** uspoređuje točnost pozicioniranja između dvije različite frakcije tretmana dok **intrafrakcijska provjera** uspoređuje točnost pozicioniranja unutar jedne frakcije zračenja. Učinak intrafrakcijskog gibanja može se kompenzirati određivanjem margina prilikom planiranja tretmana ili nekom od sljedećih metoda:

- prekidanjem zračenja ako se kretanje odvija izvan predefiniраниh margina

- određivanjem vremenskog intervala zračenja (impulsa), kako bi se osigurala podudarnost isporuke zračenja s poznatim položajem unutarnje anatomije pacijenta
- ograničavanjem varijacija položaja unutarnje anatomije.

### **Provjera terapijskog položaja u stvarnom vremenu**

Većina takvih metoda otkriva pomake na unaprijed određenoj razini, tako da operater ili automatizirani sustav mogu zaustaviti isporuku zračenja. Optički sustavi za otkrivanje površine rade na sličnom načelu, zaustavljajući zračenje ako se vanjske konture kože ili referentne točke nalaze izvan razine tolerancije. Ova metoda ne koristi zračenje za provjeru položaja i temelji se na pretpostavci, da je odnos između vanjskih referentnih točaka i unutarnje anatomije ostao isti [25].

## **1.5. Definicije pogrešaka pozicioniranja u radioterapiji**

**Pogreškom pozicioniranja** opisuje se razlika između planiranog i stvarnog terapijskog položaja. Pogreška pozicioniranja obuhvaća sustavnu i slučajnu komponentu. Izračunava se kao pomak položaja terapijskog polja u odnosu na položaj planiranog polja zračenja (referentni položaj). Pogreška pozicioniranja može se odrediti u odnosu na izocentar, u odnosu na granice polja ili oboje. Pogreška pozicioniranja može sadržavati informacije o translaciji i informacije o rotaciji.

**Velika pogreška** je neprihvatljivo velika pogreška koja nije uzeta u obzir prilikom izračuna margine između CTV-a i PTV-a i koja bi mogla dovesti do poddoziranja ciljnog volumena ili predoziranja organa od rizika te je nužno da bude ispravljena prije same isporuke zračenja. Mehanizmi za ispravljanje velike pogreške su metode oslikavanja prije same isporuke tretmana zračenja.

Uzroci velike pogreške mogu biti: pogrešan pacijent, neispravna veličina, oblik ili orijentacija polja, neispravan položaj izocentra. Svaka ustanova sama odlučuje o vrijednosti pogreške. Vrijednost velike pogreške može se razlikovati s obzirom na tehniku zračenja i lokalizaciju koja se zrači. Vrijednost pogreške koja će se tretirati kao velika pogreška mora biti veća od dnevnih fluktuacija u pogreškama pozicioniranja. U praksi se

10 mm pogreška za većinu mjesta i tehnika može smatrati velikom pogreškom koju je potrebno korigirati [25].

**Sustavna pogreška** (Slika 1.7) uglavnom je odstupanje od planiranog položaja liječenja i prosječnog položaja tijekom frakcioniranog liječenja (javlja se kao npr: posljedica lošeg poravnanja prilikom CT simulacije, pomicanja organa prilikom CT skeniranja, obilježavanja ciljnog volumena) [27]. Sustavna pogreška je komponenta bilo koje pogreške koja se događa u istome smjeru i ima sličnu veličinu za svaku pojedinu frakciju tijekom cijelog radioterapijskog tretmana. Sustavna pogreška kao geometrijska nesigurnost u radioterapiji može se odnositi na pojedinačnog pacijenta ili na populaciju bolesnika koji se liječe, no to mora biti točno objašnjeno kako bi se izbjegla pogreška.

**Sustavna pogreška za pojedinog bolesnika** je srednja vrijednost pogrešaka tijekom liječenja istog pacijenta.

**Sustavna pogreška za populaciju bolesnika** je pokazatelj širenja pojedinačnih sustavnih pogrešaka. Izračunava se kao standardna devijacija (SD) distribucije srednje vrijednosti sustavne pogreške za svakog pojedinog bolesnika. Obilježava se velikim simbolom sigma  $\Sigma$  i indeksira s obzirom na određenu pogrešku na koju se odnosi (npr.  $\Sigma$  pozicioniranja za izmjerenu sustavnu pogrešku pozicioniranja). Sustavne pogreške se mogu prikazivati prema fazi planiranja ili isporuke tretmana zračenja te prema lokalizaciji. Jednom kad je sustavna pogreška obuhvaćena u neki proces, ona se pojavljuje u svakoj pojedinoj frakciji tretmana [25].

**Slučajna pogreška** (Slika 1.8) - slučajna komponenta bilo koje pogreške je odstupanje koje se može razlikovati u smjeru i veličini za svaku pojedinu frakciju liječenja tijekom svakodnevne isporuke radioterapijskog tretmana. Slučajna ili interfrakcijska pogreška je odstupanje između pojedinih frakcija. Kada se razmatra geometrijske nesigurnosti u RT, pojam slučajne pogreške isto kao i za sustavnu može se primijeniti na pojedinog bolesnika ili na tretiranu populaciju što opet kao i kod sustavne pogreške mora biti točno razjašnjeno.

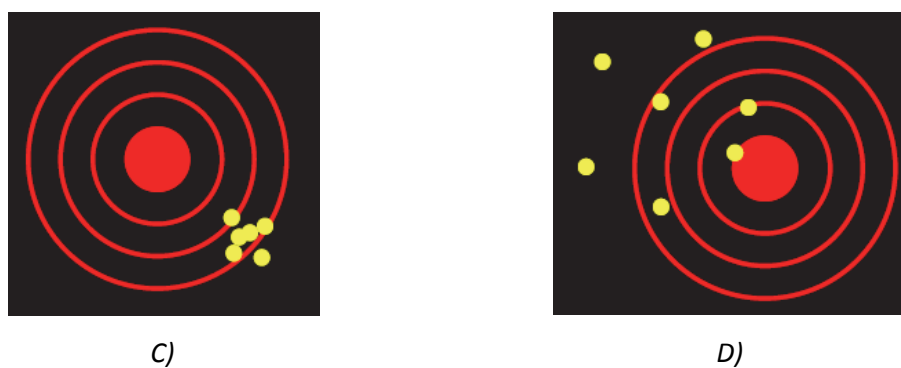
**Slučajna pogreška za pojedinog bolesnika** je standardna devijacija mjerenih pogrešaka tijekom liječenja i mjeri širenje pogrešaka oko pravog izocentra.

**Slučajna pogreška za populaciju bolesnika** izračunava se kao srednja vrijednost pojedinačnih slučajnih pogrešaka i obilježava se malim slovom sigma  $\sigma_{\text{pogreška}}$ . Indeks pogreška odnosi se na određenu pogrešku npr.  $\sigma_{\text{pozicioniranja}}$  za mjerenu slučajnu pogrešku pozicioniranja [25].

**Intrafrakcijska pogreška** je vrsta pogreške pozicioniranja definirana kao odstupanje u jednoj frakciji (neki pokreti bolesnika, disanje, kretanje unutarnjih organa). Kod većine ciljnih volumena ovu pogrešku moguće je zanemariti, ali kod nekih ciljnih volumena igra veliku ulogu i osnova je mnogih promatranja [28].



Slika 1.7. A) Slučajna pogreška ( $\sigma$ ) i sustavna pogreška ( $\Sigma$ ) su male  
B) Slučajna pogreška ( $\sigma$ ) je velika dok je sustavna pogreška ( $\Sigma$ ) mala



Slika 1.8. C) Sustavna pogreška ( $\Sigma$ ) je velika, a slučajna pogreška ( $\sigma$ ) je mala  
D) Slučajna ( $\sigma$ ) i sustavna ( $\Sigma$ ) pogreška su velike

Također je kod nekih ciljnih volumena poput prostate, rektuma, pluća bitan i utjecaj vremena tj. vremenski trend. Utjecaj vremena kod pojedinih pacijenata prvi puta je proučavan 1984. godine [28].



Mjerenjem pogrešaka pozicioniranja kod CRT prostate, rezultati analize pogreške pozicioniranja u funkciji vremena pokazuju statistički značajan utjecaj vremena (vremenski trend). Razine značajnosti kretale su se od 0,02 do 0,05. Veličina ukupnog pomaka pacijenta, definirana kao pomicanje pacijenta, koja se može pripisati vremenskom trendu tijekom cijelog liječenja, varira od 2 do 7 mm. Utjecajem vremena pogreške su se dešavale u sva tri smjera, no ne kod istog pacijenta. Kod pojedinih pacijenata pogreška je išla u jednom smjeru linearno, prateći vrijeme tretmana [1].

## **1.6. Izvori pogrešaka**

Izvora pogrešaka tijekom pripreme i izvođenja tretmana je mnogo, a pogreške ograničavaju točnost. Proširivanjem CTV-a sa sigurnosnom marginom dobivamo PTV s visokom dozom, kako bi se osigurali da ćemo CTV-u isporučiti odgovarajuću dozu usprkos "malim" geometrijskim pogreškama. Kao osnova za planiranje radioterapije provodi se CT skeniranje. Prilikom CT skeniranja početne točke stavljaju se na kožu. Gibanje kože u odnosu na unutarnju anatomiju ograničava reproducibilnost i predstavlja sustavnu pogrešku pozicioniranja. Drugi važan faktor je gibanje unutarnjih organa. Prilikom CT skeniranja organi/tumorski procesi snimljeni su u proizvoljnom položaju. Gibanje organa je drugi izvor sustavne pogreške. Kao treća sustavna pogreška javlja se postupak obilježavanja ciljnog volumena [29]. Može se razlikovati niz izvora slučajnih i sustavnih pogrešaka na temelju populacije. One se mogu odnositi na mehaničke nedostatke npr. pomak lasera, ili se pak mogu odnositi na pacijenta npr. pomak kožnih oznaka ili pak na fiksaciju pacijenata npr. loša fiksacija, istrošenost fiksacijske opreme, a kao posljedica postoji imobilnost pacijenata. Još je jedan vrlo bitan čimbenik koji uzrokuje nesigurnost pozicioniranja pacijenta, a to je točnost i preciznost s kojom radiološki tehnolozi pozicioniraju pacijenta prema kožnim oznakama. Sposobnost radioloških tehnologa ovisi o iskustvu, obuci, koncentraciji ali i vremenu koje radiološki tehnolog ima na raspolaganju za pozicioniranje pacijenta. Ne smije se izostaviti ni samo mentalno i tjelesno stanje pacijenta, o kojem umnogome ovisi točnost i preciznost pozicioniranja [28].

### 1.6.1. Mogući izvori sustavne pogreške pripreme

**Pogreška iscrtavanja ciljnog volumena** - predstavlja razliku između iscrtanog i idealnog CTV-a. Isti promatrač ne može dva puta identično iscrtati ciljni volumen, pa tako i dva različita promatrača (s jednakim iskustvom) različito iscrtavaju ciljni volumen. Razlika u iscrtavanju volumena iznosi oko 5 % između različitih promatrača. Međutim razlika je evidentnija ako se uspoređuju DVH krivulje za usporedbu [30]. Također, iscrtavanje ciljnog volumena ovisi i o smjernicama koje promatrač koristi.

**Položaj i oblik ciljnog volumena** - promjena položaja i oblika ciljnog volumena između delineacije i tretmana zračenja. Ovime se smatra rast ili smanjenje tumora, ili pak različito napunjen mokraćni mjehur ili rektum.

**Pogreška prijenosa podataka** – pogreška koja se akumulira prijenosom podataka s početne lokalizacije kroz radioterapijski sustav planiranja do linearnog akceleratora. Može se izmjeriti s pomoću fantomskog testa i podijeliti u pogreške geometrijske slike, pogreške geometrije linearnog akceleratora i pogrešku sustava za planiranje.

Izvori koji mogu izazvati ove pogreške uključuju razlike u laserskom sustavu CT simulatora i linearnog akceleratora, očitavanja uzdužnog pomaka CT stola, razlučivosti slike, algoritma rastezanja margina, rubova polja i položaja listića MLC-a, položaja izocentra, indikatora udaljenosti izvora do površine (od eng. *source to surface distance* - SSD), preciznost položaja gantrya i kolimatora. Mnogi od ovih parametara provjeravaju se rutinskom provjerom koje su dio protokola osiguranja kvalitete uređaja, što bi trebalo osigurati da razlike budu u dopuštenim tolerancijama. Pogreške fantomskog prijenosa se tretiraju kao sustavne, jer se njihovi uzroci ne mijenjaju (razlučivost slike, algoritam rastezanja margina), ili se pretpostavlja da polako variraju (položaj izocentra, preciznost položaja listića kolimatora) te se stoga uzimaju kao konstantni tijekom tipičnog trajanja radioterapijskog tretmana.

**Pogreška pozicioniranja pacijenta** opisuje sve uzroke pozicioniranja pacijenta prije terapije koji nisu obuhvaćeni greškom fantomskog prijenosa i obuhvaćaju pogreške navedene pod velikom greškom. Uzroci mogu biti promjene u položaju pacijenta, obliku ili veličini, gdje npr. pacijent varira na težini, ili gubi kosu. Ova greška također uključuje više finih učinaka, kao što su pomicanje ciljnog volumena u odnosu na kožne oznake, do

kojeg može doći zato što se planiranje i isporuka terapije zračenja provode na različitim stolovima. Pogreška postavljanja pacijenta je samo jedna od mogućih komponenti mjerene sustavne greške pozicioniranja. Odabrana metoda provjere samog tretmana zračenja određuje koliko će gore navedenih izvora sustavnih pogreški biti uključeno u mjerenu pogrešku pozicioniranja.

### **1.6.2. Mogući izvori slučajne pogreške**

Do slučajnih pogrešaka dolazi u fazi isporuke radioterapijskog tretmana pa se zato često i nazivaju greškama u dnevnom izvršenju RT.

**Pogreške pozicioniranja bolesnika** su različite nepredvidive promjene položaja bolesnika, opreme za liječenje ili metodologije pozicioniranja između svake isporučene frakcije.

**Pogreške oblika i položaja ciljnog volumena** su promjene u poziciji i obliku ciljnog volumena između dvije frakcije. U biti ova greška je ista kao i kod sustavnih pogrešaka samo što iskazuje kretanje između frakcija umjesto između delineacije i tretmana isporuke.

**Kao izvor slučajne pogreške** može biti sustav imobilizacije, usklađenost pacijenata i protokola odjela. Korištenje novog sredstava za imobilizaciju, vjerojatno će utjecati na slučajnu pogrešku. Korištenjem *offline* protokola korekcije ne može se predvidjeti slučajnu pogrešku u sljedećim frakcijama tretmana, pa se stoga te varijacije moraju uračunavati u marginu, dok se *online* korekcije mogu koristiti za kontrolu slučajnih pogrešaka [25].

### **1.7. Utjecaj pogrešaka na dozu**

Različit je učinak geometrijskih odstupanja na dozu. Geometrijska odstupanja dijele se na odstupanja prilikom isporuke terapije (slučajne pogreške) i odstupanja prilikom pripreme terapije (sustavne pogreške). Slučajne pogreške stvaraju nepreciznu distribuciju doze, a sustavne pogreške uzrokuju pomicanje ukupne raspodjele doze u odnosu na ciljni

volumen. Nepreciznu distribuciju doze moguće je opisati kao pomak raspodjele doze s funkcijom raspodjele vjerojatnosti slučajne pogreške. Ova metoda pokazala se prilično ispravnom u praksi.

Utvrđeno je da pogreška u pomacima slijedi Gaussovu raspodjelu, gdje je širina dobivena tako, da se standardna devijacija (SD) od slučajnih odstupanja podijeli s kvadratnim korijenom broja frakcija. Učinak disanja može se utvrditi na isti način.

Nepreciznost raspodjele doze uslijed slučajnih pogrešaka i pogrešaka disanja na velik broj frakcija može se predvidjeti, dok sustavne pogreške (osim ako je izmjerena za svakog pojedinog pacijenta) moramo statistički izračunati. Uvid u učinke geometrijskih odstupanja na populaciji bolesnika pružaju dozno populacijski histogrami koji prikazuju kumulativnu vjerojatnost raspodjele doze koju će primiti CTV u populaciji pacijenata za određeni plan liječenja [31], ili izradom karte vjerojatnosti pokrivanja koja se koristi za određivanje prosječnog dozno volumnog histograma na populaciji bolesnika [29].

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- analizirati interfrakcijske i intrafrakcijske pomake prostate kao ciljnog volumena obzirom na kožne oznake i na implantirana zlatna zrnca usporedbom slike u stvarnom vremenu i simulacijske slike
- odrediti optimalne margine PTV-a za zračenje prostate IGRT tehnikom u promatranoj populaciji
- ispitati mogućnost smanjenja margina PTV-a kod primjene ove tehnike zračenja i u široj populaciji oboljelih od raka prostate u Republici Hrvatskoj.

Smanjenjem margina PTV-a bi se smanjila učestalost nuspojava i unaprijedila kvaliteta života pacijenata koji se liječe radikalnom RT prostate. Dozimetrijske posljedice postavljanja neadekvatnih margina između CTV-a i PTV-a mogu rezultirati povratkom bolesti u slučaju ako su margine premalene ili dovesti do većih komplikacija ako su margine prevelike. Izvora pogrešaka prilikom liječenja RT ima vrlo mnogo i nemoguće ih je sve ukloniti. Razumijevanje izvora i veličine, nesigurnosti i pogreške, u svim segmentima isporuke radioterapijskog tretmana vrlo je bitno, kako bi se one mogle svesti na minimum i utvrditi adekvatnost primijenjenih margina.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 2016. do 2018. godine u Zavodu za planiranje i provođenje radioterapije, Klinike za onkologiju, KBC Zagreb. Ovo istraživanje odobreno je od strane etičkog povjerenstva KBC Zagreb.

U istraživanju je sudjelovalo 35 bolesnika u dobi od 61 do 80 godina starosti s tumorom ograničenim na prostatu. Prema TNM klasifikaciji 18 bolesnika (51,43 %) imalo je stadij T1c, 6 bolesnika (17,14 %) bilo je stadija T2a, 9 bolesnika (25,71 %) stadija T2b i 2 bolesnika (5,71 %) stadija T3a. Prema patohistološkom stupnju gradiranja stupnja diferenciranosti 18 bolesnika (51,43 %) bilo je u prognostičkoj skupini 1, 12 bolesnika (34,29 %) u prognostičkoj skupini 2 i 6 bolesnika (17,14 %) u prognostičke skupine 3. Bolesnicima su mjesec dana prije CT simulacije u područje prostate pod kontrolom ultrazvuka postavljeni fiducijalni zlatni markeri od strane urologa. Tri fiducijalna zlatna markera bili su smješteni u bazu, srednji dio i vrh prostate.

Kod 6 bolesnika aplicirana je doza 56 Gy na prostatu i sjemene mjehuriće i 22 Gy dodatno na samu prostatu, 13 bolesnika primilo je 54 Gy na prostatu i sjemene mjehuriće i 24 Gy dodatno na prostatu, 5 bolesnika primilo je dozu od 78 Gy na prostatu bez sjemenih mjehurića i 7 bolesnika je primilo dozu od 76 Gy na prostatu bez sjemenih mjehurića, dok su 3 bolesnika primila dozu od 60 Gy na prostatu bez sjemenih mjehurića.

Tijekom IGRT prikupljeno je ukupno 2730 portalnih slika koje su analizirane i uspoređene s DRR-ovima, te je izmjereno 1197 latero-lateralnih (LL), 1195 anteriorno-posteriornih (AP) i 1199 kranio-kaudalnih (KK) pomaka.

## **3.2. Metode**

### **3.2.1. Postupak CT simulacije**

Primijenjen je standardni protokol pripreme bolesnika prije CT skeniranja. Bolesnici na CT simulaciju dolaze s ispražnjenim debelim crijevom, a 30 minuta prije same simulacije se pomokre i zatim popiju pola litre vode. Ovaj protokol se nužno ponavlja prije svake frakcije zračenja, kako bi dobili ispunjeni mokraćni mjehur, a time manji volumen mjehura unutar polja zračenja. Time se nastoji smanjiti nuspojave i osigurati reproducibilnost volumena mokraćnog mjehura. Za planiranje RT prostate služi se CT-om zdjelice. Prilikom snimanja na CT simulatoru bolesnik leži na ravnoj podlozi na leđima, a noge su postavljene u fiksatore. Položaj bolesnika mora biti reproducibilan i bolesniku udoban, jer će bolesnik u isti položaj biti pozicioniran prilikom svake frakcije zračenja. Za imobilizaciju bolesnika koristi se plastomerna maska koja se nakon omekšavanja u vodenoj kupelji oblikuju prema tijelu bolesnika.

Granice CT skenova određuje liječnik i moraju biti šire od područja koje se planira zračiti. Liječnik također određuje i debljinu slojeva skeniranog područja, a uobičajena je debljina slojeva od 2 mm (dobiva se dobra kvaliteta DRR).

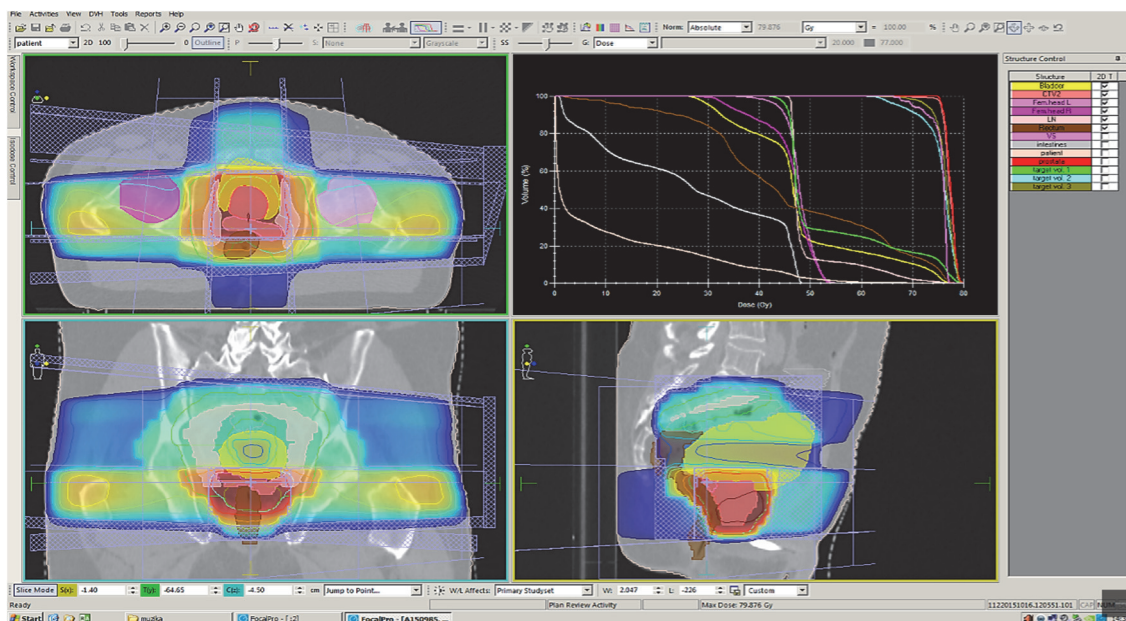
### **3.2.2. Postupak obilježavanja bolesnika**

Obilježavanje bolesnika provodi se metodom postavljanja referentnih oznaka. Oznake se postavljaju ovisno o lokalizaciji ciljnog volumena, koji se procjenjuje na temelju dijagnostičkih nalaza (CT; MR; PET). Nastoji se postići da referentna oznaka bude što bliža ciljnom volumenu. Na plastomernu masku bolesnika se lijepe ne-metalni markeri (kuglice) koji će biti vidljivi u jednom CT sloju. Nakon skeniranja se na masku i na kožu bolesnika ispod kuglice stavlja tetovaža i oznaka voodotpornim flomasterom. Referentne oznake ostaju na masci i na koži bolesnika. Na prvom zračenju se bolesnika pozicionira s pomoću referentnih oznaka od kojih se radi inicijalni pomak do izračunatog centra zračenja prema napravljenom planu zračenja.

Za svakog bolesnika izrađuje se medicinski karton koji sadrži osobne podatke bolesnika, uputnu dijagnozu, popis imobilizacijskih sredstava korištenih prilikom simulacije i popis parametara i koordinata korištenih prilikom simulacije.

### 3.2.3. Izrada individualnog bolesničkog plana

Ovako dobiveni set podataka se šalje na radnu stanicu virtualnog simulacijskog softvera XiO, gdje se pristupa oslikavanju struktura, izradi plana zračenja i izračunu doza. Klinički ciljni volumen i organi od rizika definirani su prema konsenzusnim smjernicama za radioterapiju i onkologiju. Grafički prikaz 3D anatomije normalnih tkiva i tumorskog tkiva omogućava geometrijsko definiranje ciljnog volumena u odnosu na okolna zdrava tkiva (Slika 3.1). Radioterapeuti prilikom iscrtavanja ciljnog volumena ostavljaju prostora za nesigurnosti pomicanja organa, nepreciznost namještanja i razmatraju mogućnosti smanjivanja granica ciljnog volumena na osnovi stečenog iskustva.



Slika 3.1. 3D planiranje na virtualnom pacijentu, raspodjela snopova i distribucija doze  
Izvor: KBC Zagreb Klinička jedinica za radioterapiju

Posao inženjera fizike usmjeren je ka smanjivanju dozimetrijskih nesigurnosti, održavanju preciznosti opreme i poboljšavanju točnosti proračunskih algoritama. Radiološki tehnolozi, koristeći svoju obuku i iskustvo, nastoje pozicionirati bolesnika sa



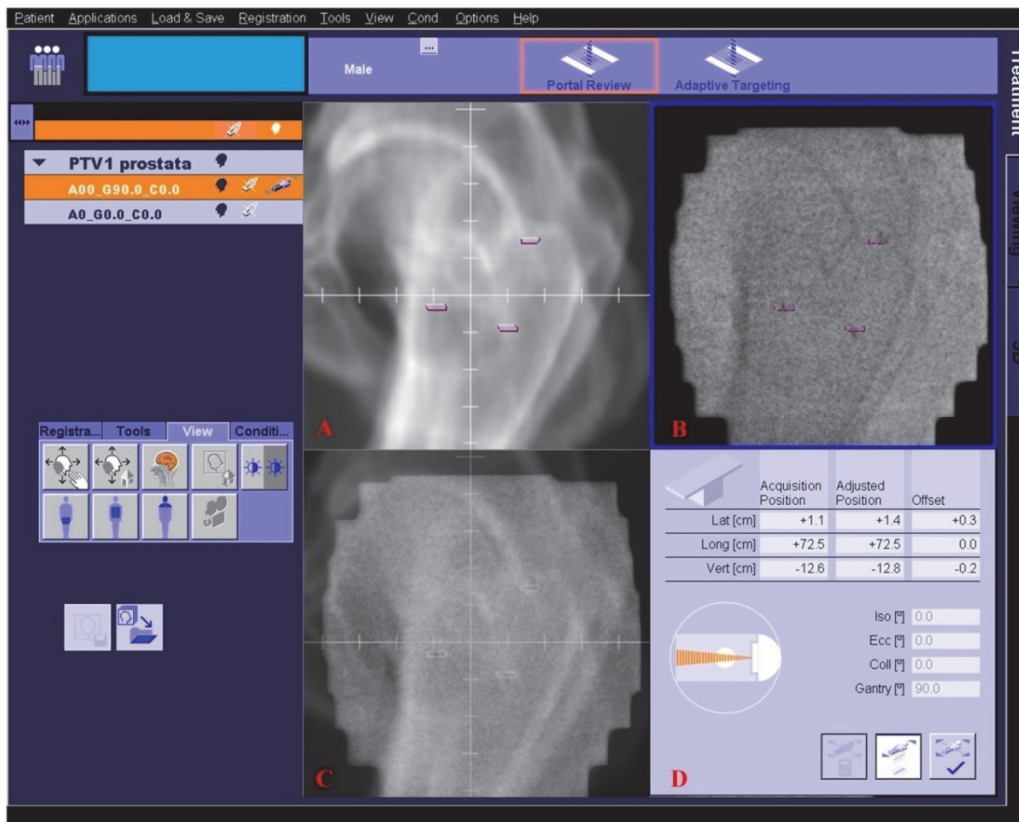
što većom točnošću prema kožnim oznakama. Veliki utjecaj ima i vrijeme koje im stoji na raspolaganju za svakog bolesnika.

### **3.2.4. Postupak IGRT**

Prije svake frakcije RT provodi se postupak preciznog pozicioniranja bolesnika prema kožnim referentnim oznakama. Prilikom prve frakcije RT primjenjuje se tehnika lokalizacije ciljnog volumena podudaranjem koštanih struktura automatskom i ručnom registracijom CT planiranja i CBCT tretmana obzirom na koštanu anatomiju zdjelice. Bolesnik se skenira CBCT tehnikom te se bilježi neusklađenost koštanih struktura u tri smjera latero-lateralno (LL), anteriorno-posteriorno (AP) i kranio-kaudalno (KK) u odnosu na CT skenove planiranja. Ova zabilježena neusklađenost koštanih struktura se ne aplicira, nego se provodi drugi postupak određivanja podudaranja ciljnog volumena. Nakon učinjene CBCT provjere radi se i portalno snimanje s pomoću megavoltnog (MV) izvora terapijskog snopa EPID. Ovaj postupak određivanja podudarnosti ciljnog volumena s pomoću fiducijalnih zlatnih markera nužno se provodi nakon svakog pozicioniranja prema kožnim oznakama, a prije isporuke svake frakcije radioterapijskog tretmana (Slika 3.2. i Slika 3.3.). Određivanjem položaja zlatnih markera određuje se položaj prostate kao ciljnog volumena. Usporedbom slike prije isporuke tretmana (od eng. *pre-portal*) upotrebom portalnog slikovnog sustava prikaza i referentne slike te mjerenjem pomaka položaja zlatnih markera u dvije ortogonalne projekcije na kutu gantry-a  $0^\circ$  i kutu gantry-a  $90^\circ$  ili  $270^\circ$ , izražava se kao pomak u AP i KK smjeru kod projekcije  $90^\circ$  ili  $270^\circ$  i LL i KK kod projekcije  $0^\circ$ . Smjer pomaka izražavamo pozitivnim i negativnim predznakom.



Slika 3.2. *On-line* verifikacija prostate na položaju gantrya 0°  
Izvor: KBC Zagreb Klinička jedinica za radioterapiju



Slika 3.3. *On-line* verifikacija prostate na položaju gantrya 90°  
Izvor: KBC Zagreb Klinička jedinica za radioterapiju

Slike 3.2. i 3.3. prikazuju *on-line* verifikaciju prostate na položajima gantrya  $0^\circ$  (Slika 3.2.) i  $90^\circ$  (Slika 3.3.) prema anatomskim koštanim strukturama i fiducijalnim zlatnim markerima upotrebom megavoltnog snopa rendgenskog zračenja i EPID-a i usporedbom s DRR koji je generiran iz sustava planiranja tretmana zračenja. Slike A prikazuju DRR na kojem su fiducijalni zlatni markeri označeni roza linijom. Slike B prikazuju portalnu sliku dobivenu neposredno prije frakcije radioterapije uporabom EPID-a. Tri tamne točke, označene roza bojom, predstavljaju fiducijalne zlatne markere prostate. Slike C prikazuju spojene slike A i B. Slike D pokazuju izračunati pomak uspoređenih struktura slika A i B. Ovaj izračunati pomak aplicira se pomacima bolesničkog stola i isporučuje se planom predviđena doza zračenja. Nakon isporuke doze zračenja za sva polja ponovno se radi EPID (od eng. *post-portal*) i mjeri pomak položaja zlatnih markera u LL, KK, AP smjeru. Određivanjem pomaka zlatnih markera nakon isporuke radioterapijskog tretmana u odnosu na položaj markera referentne slike određuje se intrafrakcijsko gibanje prostate.

### **3.2.5. Izračunavanje sustavne i slučajne pogreške**

Svakodnevnim mjerenjem AP,LL i KK pomaka za svakog pacijenta prije isporuke svake frakcije zračenja i nakon svake frakcije zračenja dobivene vrijednosti analizirali smo, kako bi se odredile sustavna i slučajna pogreška. Za izračunavanje sustavne i slučajne pogreške i za izračunavanje veličine margina korištene su metode i formule iz literature [25].

**Pogreška pozicioniranja** računa se iz dvije ortogonalne projekcije. Formule koje su korištene za izračunavanje ovih vrijednosti podijeljene su u dva osnovna oblika, tj. one kojima se izražava srednja vrijednost dobivenih podataka i formule kojima se izražava SD kao mjeru raspršenja oko srednje vrijednosti.

**Sustavna pogreška** ( $m$  pojedinačna) računa se prema formuli (1):

$$m_{\text{pojedinačna}} = \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3 + \dots + \Delta_n}{n} \quad (1)$$

**Sustavna pogreška pozicioniranja za skupinu** značajna odstupanja od nule ukazuju na osnovnu pogrešku zajedničku ovoj grupi bolesnika i treba se obratiti pozornost na nju. Ovaj parametar je jak pokazatelj učinkovitosti bilo koje tehnike liječenja. Sustavna pogreška pozicioniranja za skupinu bolesnika izračunata je prema formuli:

$$M_{\text{pop}} = \frac{m_1 + m_2 + m_3 + \dots + m_n}{P} \quad (2)$$

**Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju** ( $\Sigma_{\text{set-up}}$ ) Izračunata je zbrajanjem kvadrata razlika između ukupne srednje vrijednosti analizirane skupine dobivene iz jednadžbe 2, i svake pojedinačne srednje vrijednosti dobivene jednadžbom 1. Dobivena suma dijeli se s brojem pacijenata minus jedan, te se za rezultat mora izvaditi kvadratni korijen.

$$\Sigma_{\text{pozicioniranja}} = \sqrt{\frac{(m_1 - M_{\text{pop}})^2 + (m_2 - M_{\text{pop}})^2 + \dots + (m_n - M_{\text{pop}})^2}{(P-1)}} \quad (3)$$

### Slučajna pogreška pozicioniranja

**Individualna slučajna pogreška pozicioniranja** - interfrakcijska (dnevna) pogreška pozicioniranja  $\sigma_{\text{pojedinačna}}$  izračunata je formulom:

$$\sigma_{\text{pojedinačna}} = \sqrt{\frac{(\Delta_1 - m)^2 + (\Delta_2 - m)^2 + (\Delta_3 - m)^2 + \dots + (\Delta_n - m)^2}{(n-1)}} \quad (4)$$

Slučajna pogreška pozicioniranja za populaciju  $\sigma_{\text{pozicioniranja}}$  izračunata je formulom:

$$\sigma_{\text{pozicioniranja}} = \sqrt{\frac{1}{N-P} \sum_{p=1, P} \sigma_{\text{pojedinacna}}^2 (n_p - 1)} \quad (5)$$

### 3.2.6. Izračunavanje margine

Razvojem CRT, terapijska dobit se povećava, ali se povećava i opasnost izostavljanja nekih stanica raka iz ciljnog volumena, pa stoga postoji potreba preciznijeg definiranja margina oko ciljanih volumena. Definicije GTV i CTV ne trebaju se razmatrati i ponovno definirati, jer su onkološki pojmovi neovisni o tehničkom razvoju. Međutim postoji niz čimbenika koje je potrebno razmotriti prilikom određivanja planiranog ciljanog volumena (PTV) i odgovarajućih margina.

Prema ICRU report 62 [32], interna margina definira se uzimajući u obzir postavu, položaj i veličinu CTV-a u odnosu na anatomske referentne točkica (npr. punjenje rektuma ili mjehura, pokrete zbog disanja itd.). Dodana je još i margina postavljanja koja uzima u obzir nepreciznosti prilikom pozicioniranja pacijenta. Određivanje interne margine i margine postavljanja su dvije zasebne margine koje opisuju razlike u izvoru nesigurnosti. Unutarnja margina je uglavnom rezultat fizioloških procesa koje je teško ili nemoguće kontrolirati. Nasuprot tome, margina pozicioniranja dodana je zbog neizvjesnosti koje se uglavnom odnose na tehničke čimbenike koji se mogu smanjiti preciznijim pozicioniranjem i imobilizacijom pacijenta, kao i poboljšanom mehaničkom stabilnošću stroja [32].

Ovaj koncept zasebnih margina sugerira da se može napraviti linearno odvajanje unutarnjih pogrešaka (pokreta organa) i pogrešaka postavljanja. Međutim, budući da izvori vanjskih pogrešaka i izvori internih pogrešaka općenito nisu povezani, linearni dodatak njihovih standardnih devijacija nije točan. Literatura donosi čitav niz formula za izračun margina (Slika 3.4). Za ovo istraživanje korištena je Van Herkova formula za izračun margina u KBC Zagreb. Zahvaljujući uglavnom svojoj jednostavnosti, Van

Herkova je formula univerzalno korištena unatoč raznim predloženim izmjenama. Van Herk i sur. koriste minimalnu dozu CTV-a kao "mjerilo" za geometrijske propuste. Na osnovi histograma populacije doze, što je ranije opisano, izvedena je formula za izračun PTV margine koja osigurava da 90 % bolesnika u populaciji dobiva minimalnu kumulativnu dozu CTV od najmanje 95 % propisane doze izračunatih kao:

$$\text{PTV Margina} = 2,5 \Sigma_p + 0,7 \sigma_p \quad (6)$$

Komponenta  $2,5 \Sigma$  računa se za sustavne pogreške, a dodatna granica od  $0,7 \sigma$ , dodaje se za slučajna geometrijska odstupanja, greške pozicioniranja i nesigurnost pokreta organa tijekom isporuke radioterapije [29].

<i>Author</i>	<i>Application</i>	<i>Recipe</i>	<i>Assumptions</i>
Bel et al, 1996b <sup>59</sup>	Target	$0.7 \sigma$	Random errors only (linear approximation) Monte Carlo
Antolak and Rosen, 1999 <sup>81</sup>	Target	$1.65 \sigma$	Random errors only, block margin?
Stroom et al, 1999 <sup>51</sup>	Target	$2 \Sigma + 0.7 \sigma$	95% dose to on average 99% of CTV tested in realistic plans
Van Herk et al, 2000 <sup>43</sup>	Target	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ or (more correct): $2.5 \Sigma + 1.64 (\sigma - \sigma_p)$	Minimum dose to CTV is 95% for 90% of patients. Analytical solution for perfect conformation
McKenzie et al, 2000 <sup>60</sup>	Target	$2.5 \Sigma + \beta (\sigma - \sigma_p)$	Extension of van Herk et al for fringe dose due to limited number of beams
Parker et al, 2002 <sup>82</sup>	Target	$\Sigma + \sqrt{(\sigma^2 + \Sigma^2)}$	95% minimum dose and 100% dose for 95% of volume. Probability levels not specified
Van Herk et al, 2002 <sup>52</sup>	Target	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3 \text{ mm}$ or (more correct): $\sqrt{2.7^2 \Sigma^2 + 1.6^2 \sigma^2} - 2.8 \text{ mm}$	Monte Carlo based test of 1% TCP loss due to geometrical errors for prostate patients
Van Herk et al, 2003 <sup>69</sup>	Target	$M - 2 \text{ mm}$ $M - 5 \text{ mm}$	Correction for nonuniform cell density
Ten Haken et al, 1997 <sup>83</sup> and Engelsman et al, 2001 <sup>84</sup>	Respiration (liver and lung)	$0 A$	No margin for respiration but compensation by dose escalation to iso-NTCP, reducing target dose homogeneity constraints
McKenzie et al, 2000 <sup>50</sup>	Respiration	$A$	Margin for respiration on top of other margins when respiration dominates other errors
van Herk et al, 2003 <sup>47</sup>	Respiration (lung)	$0.25 A$ (caudally) $0.45 A$ (cranially)	Margin for (random) respiration combined with 3 mm random SD, when respiration dominates other errors ( $A > 1 \text{ cm}$ )
McKenzie et al, 2002 <sup>85</sup>	OAR	$1.3 \Sigma \pm 0.5 \sigma$	Margins for small and/or serial organs at risk in low (+) or high (-) dose region

Abbreviations:  $\Sigma$ , SD of systematic errors;  $\sigma$ , SD of random errors;  $\sigma_p$ , describes width of beam penumbra fitted to a Gauss function; A, peak-peak amplitude of respiration; M, margin before adjustment for described effect.

Slika 3.4. Sažetak objavljenih formula za cilj, ciljni volumen prilikom respiracije i organe od rizika [29]

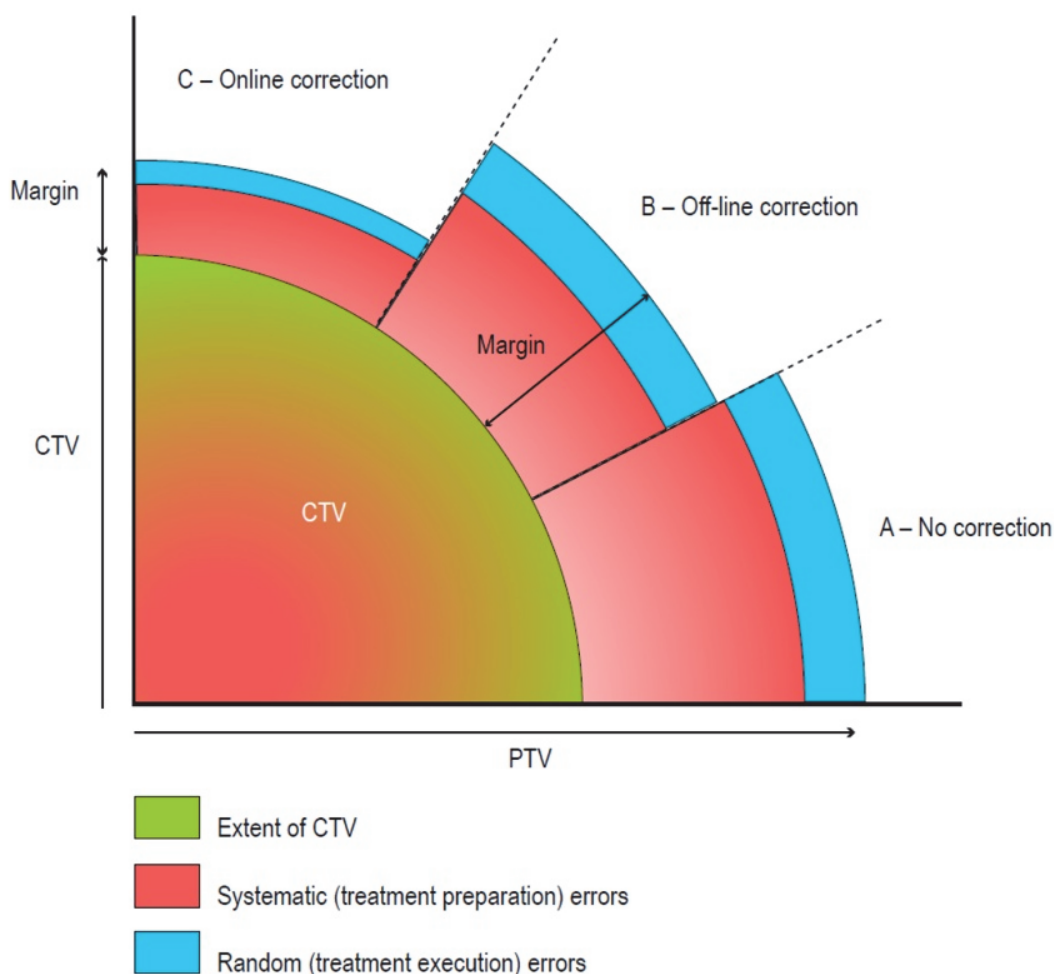
Prema literaturi preporuka za margine PTV-a prostate pri pozicioniranju na kožne oznake ili pomoću koštanih struktura je od 10 mm ili više. Od 5 do 8 mm pri svakodnevnom pozicioniranju na temelju registracije mekog tkiva ili pri uporabi implantiranih fiducijalnih markera te PTV margine od 3 mm, ako se upotrebljavaju vrlo sofisticirane tehnike, kao što su brza isporuka povezana s praćenjem u stvarnom vremenu, adaptivnom replaniranju ili protokolima koji uključuju ispravke za rotacije [33].

### **Utjecaj protokola za korekciju na margine**

Zahtjev koji se postavlja na protokol koji će se koristiti za provjeru pozicioniranja je, osim otkrivanja velike pogreške, i otkrivanje sustavnih pogrešaka prilikom pozicioniranja. Različiti protokoli imaju različite strategije korekcije, pa u ovisnosti o primijenjenoj strategiji može se eliminirati otkrivene sustavne pogreške. Protokol koji se koristi za provjeru pozicioniranja pacijenta tako je i u uskoj međusobnoj vezi s korištenim marginama za pojedini tretman, i može biti osnova za smanjenje margina ili potvrda margine koje se koriste. Protokolom se potvrđuje da je strategija korekcije koju se koristi ispravna i da unesena korekcija ostaje do kraja terapije valjana, a to je potvrda i opravdanje za margine koje se koriste (Slika 3.5). Slučajne i sustavne pogreške pozicioniranja, koje se otkrivaju snimanjem portalnih snimaka, uračunavaju se u formulu kojom se izračunavaju margine, uz ostale komponente koje se uračunavaju u margine.

- **Primjer A** - Ako se koristi protokolom koji ne uključuje strategiju korekcije pogreška pozicioniranja, nego se pogreške pozicioniranja samo otkrivaju, tada je prilikom izračunavanja margine potrebno uračunati sve izvore doprinosa.
- **Primjer B** - primjenom *off-line* protokola otkrivaju se pogreške nakon isporuke tretmana uspoređivanjem koštanih anatomskih struktura i koristi se strategija korekcije prije sljedeće frakcije tretmana, ali ne može se predvidjeti slučajnu pogrešku u sljedećim frakcijama tretmana te se ove varijacije moraju uračunavati u marginu. Primjenom *off-line* protokola korekcije pozicioniranja može se uračunati sustavna komponenta pogreške pozicioniranja i sustavna pogreška prijenosa podataka i sukladno tome smanjiti margine u odnosu na protokol u kojem se ne koriste nikakve strategije korekcije.

- **Primjer C** - Primjena *on-line* protokola omogućuje otkrivanje pogrešaka oslikavanjem ciljnog volumena neposredno prije isporuke tretmana. Uporaba tog protokola, koji uključuje neposrednu strategiju korekcije, zahtijeva snimanje, analizu i korekciju pozicioniranja prije svake frakcije i omogućuje kontrolu sustavne i slučajne pogreške pozicioniranja te ostalih izvora pogrešaka u obliku i položaju ciljnog volumena. Primjenom protokola za IGRT dobivamo opravdanu osnovu za smanjenje margina [25].



Slika 3.5. Protokol koji se koristi za korekciju određuje veličinu margina koje će se koristiti za pojedini tretman [25]



## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Deskriptivna statistika

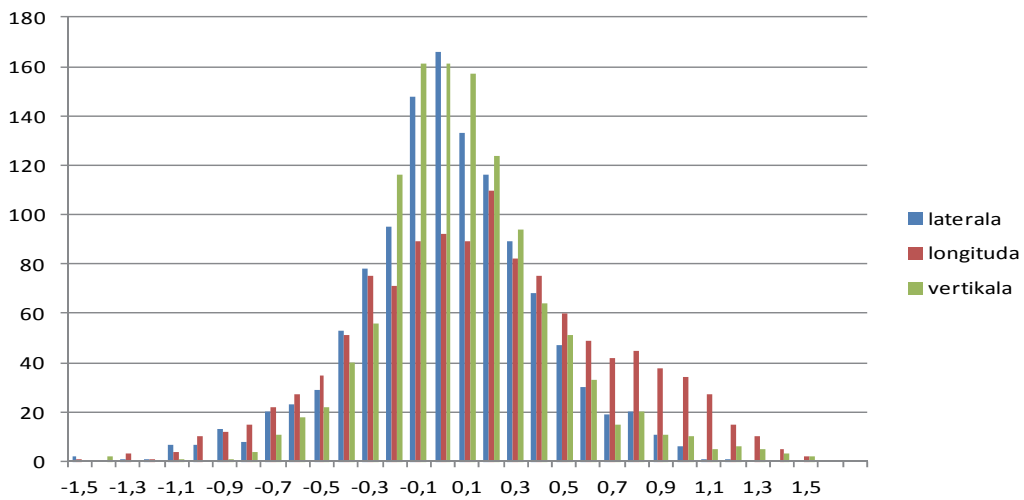
U analizu je uključen 1201 zapis (obzirom da postoje podaci koji nedostaju u nekim varijablama broj zapisa varira od 1057-1199) dobiven mjerenjem pomaka kod 35 bolesnika prije i poslije zračenja u sva tri smjera, što je prikazano u Tablici 4.1.

Tablica 4.1. Sveukupni broj pojedinih mjerenja, srednja vrijednost i standardna devijacija izmjerenih vrijednosti te raspon mjerenih vrijednosti (izraženi u cm)

<b>Varijable</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>SD</b>
Pre-lat	1197	0,02	-1,60	1,20	0,38
Pre-long	1199	0,17	-1,70	2,00	0,53
Pre-vert	1195	0,09	-1,70	1,70	0,37
Post-lat	1168	0,01	-0,80	1,00	0,11
Post-long	1170	0,06	-1,30	0,90	0,24
Post-vert	1057	0,06	-1,00	1,10	0,20

- Varijable s oznakom pre-lat, pre-long, pre-vert su pomaci u lateralnom, longitudinalnom i vertikalnom smjeru zabilježeni nakon pozicioniranja po kožnim oznakama, a prije isporuke frakcije zračenja.
- Varijable s oznakom post-lat, post-long, post-vert su pomaci u lateralnom, longitudinalnom i vertikalnom smjeru zabilježeni nakon isporuke frakcije zračenja.
- N- sveukupni broj mjerenja
- Mean-srednja vrijednost
- Min-minimalna izmjerena vrijednost
- Max- maksimalna izmjerena vrijednost
- SD- standardna devijacija.

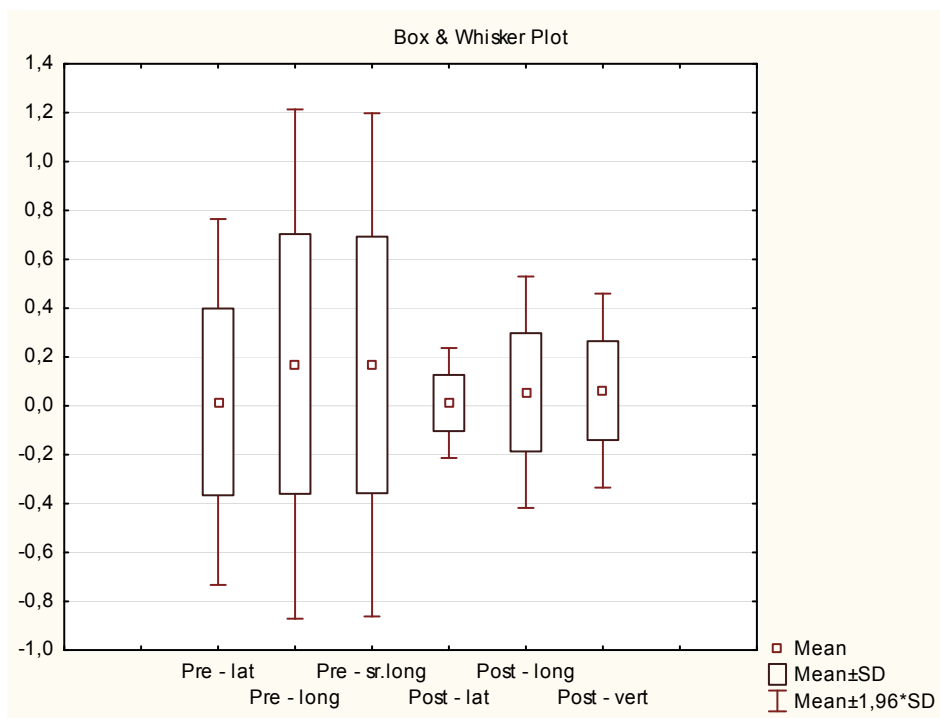
Na Slici 4.1 prikazana je distribucija svih podataka koja je, iako vrlo blizu normalne distribucije, ipak od nje odstupala. Dobivene su značajne razlike između ispitivanih varijabli ( $p < 0,05$ ).



Slika 4.1. Razdiobe pomaka ispitivanih varijabli

**Analiza razlika u promatranim varijablama među pacijentima:**

Obzirom na strukturu podataka (gotovo normalne distribucije), korišten je test razlika ANOVA metodom. Pomaci u svim varijablama pokazuju da su značajno različiti od pacijenta do pacijenta.



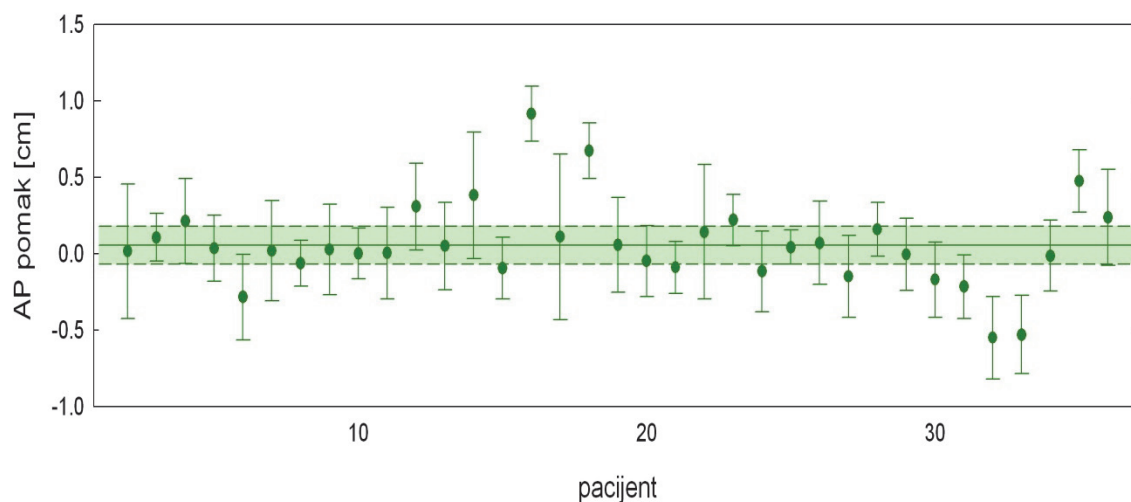
Slika 4.2. Distribucija vrijednosti po promatranim varijablama

Analizom pomaka pre i post varijabli vidljivo je da postoji značajna razlika u varijaciji i očekivanom pomaku (Wilcoxon test  $p < 0,05$ ). Ova razlika je očekivana jer je primijenjena IGRT tehnika zračenja.

### Rezultati mjerenja pojedinačne sustavne i slučajne interfrakcijske pogreške pozicioniranja

Interfrakcijska (dnevna) pogreška pozicioniranja  $\sigma_{pojedinačna}$  izračunata je za svakog od 35 bolesnika pojedinačno u sva tri smjera.

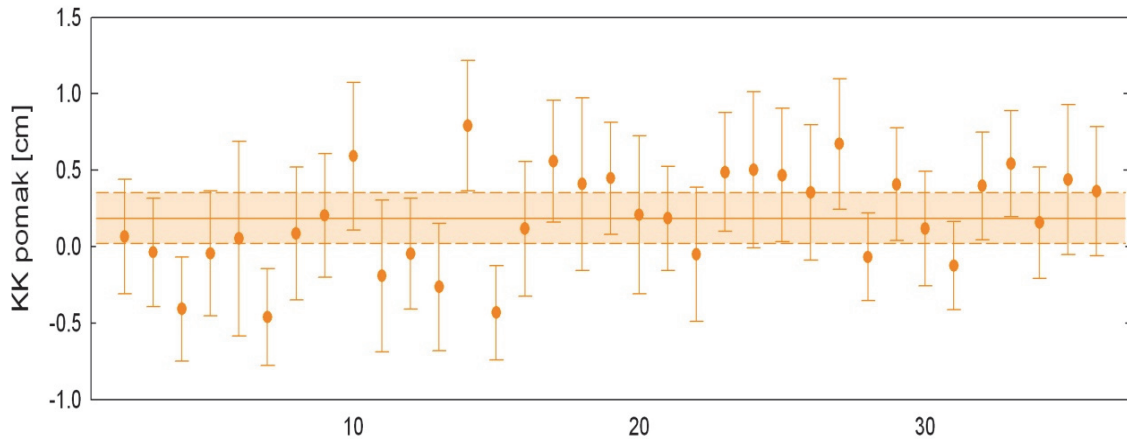
Na Slici 4.3 prikazane su pojedinačne sustavne pogreške pozicioniranja za svakog bolesnika -  $m_{pojedinačna}$ , te su prikazane individualne slučajne interfrakcijske (dnevne) pogreške pozicioniranja -  $\sigma_{pojedinačna}$ , izračunate na temelju 1195 mjerenja AP (pre-vert) pomaka kod 35 bolesnika. Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma$ set-up) iznosi 0,25 cm za vertikalni pomak.



Slika 4.3. Distribucija AP pomaka. Na slici su prikazane srednje vrijednosti AP položaja svakog bolesnika  $m_{pojedinačna}$  s odgovarajućom AP slučajnom pogreškom  $\sigma_{pojedinačna}$ . Zeleni pojas odgovara vrijednosti sustavne pogreške AP pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma$ set-up).

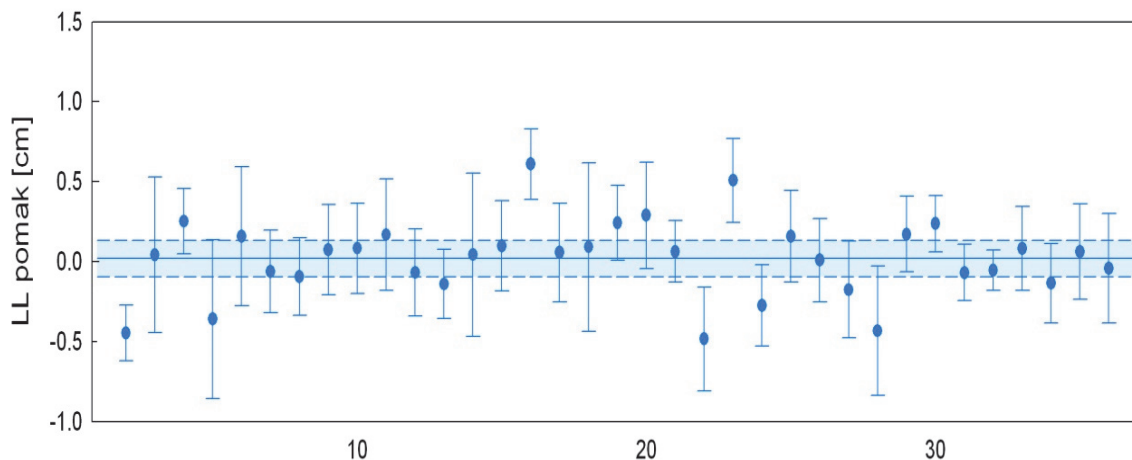
Na Slici 4.4 prikazane su pojedinačne sustavne pogreške pozicioniranja za svakog bolesnika -  $m_{pojedinačna}$ , te su prikazane individualne slučajne interfrakcijske pogreške

pozicioniranja -  $\sigma_{pojedinačna}$ , izračunate na temelju 1199 mjerenja KK (pre-long) pomaka kod 35 bolesnika. Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ) iznosi 0,34 cm za longitudinalni pomak.



Slika 4.4. Distribucija KK pomaka. Na slici su prikazane srednje vrijednosti KK položaja svakog bolesnika  $m_{pojedinačna}$  s odgovarajućom KK slučajnom pogreškom  $\sigma_{pojedinačna}$ . Narančasti pojas odgovara vrijednosti sustavne pogreške KK pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ).

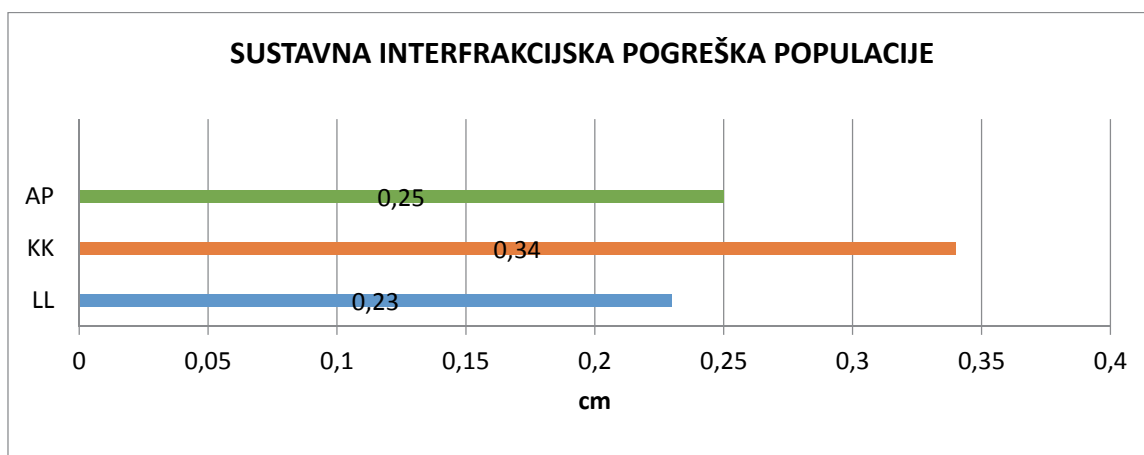
Na Slici 4.5 prikazane su pojedinačne sustavne pogreške pozicioniranja za svakog bolesnika -  $m_{pojedinačna}$ , te su prikazane individualne slučajne interfrakcijske pogreške pozicioniranja -  $\sigma_{pojedinačna}$ , izračunate na temelju 1197 mjerenja LL (pre-lat) pomaka kod 35 bolesnika. Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ) iznosi 0,23 cm za lateralni pomak.



Slika 4.5. Distribucija LL pomaka. Na slici su prikazane srednje vrijednosti LL položaja svakog bolesnika  $m_{pojedinačna}$  s odgovarajućom LL slučajnom pogreškom  $\sigma_{pojedinačna}$ . Plavi pojas odgovara vrijednosti sustavne pogreške LL pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ).

### Rezultati mjerenja sustavne interfrakcijske pogreške populacije

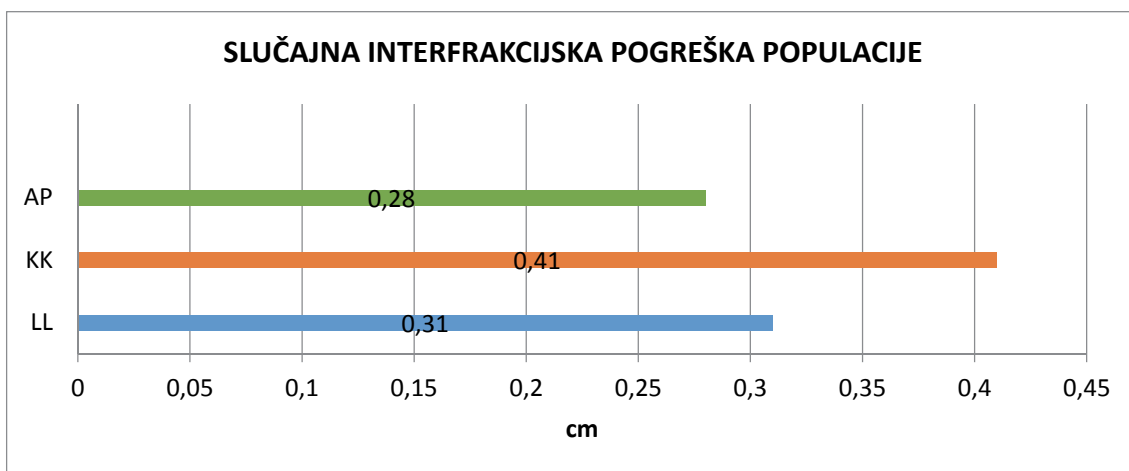
Sustavna interfrakcijska pogreška čitave populacije ( $\Sigma_{set-up}$ ) izračunata prema formuli (3) za lateralno odstupanje iznosi 0,23 cm za longitudinalno odstupanje 0,34 cm, a za vertikalno odstupanje iznosi 0,25 cm (Slika 4.6).



Slika 4.6. Sustavna interfrakcijska pogreška populacije lateralnog, longitudinalnog i vertikalnog smjera mjerenja od kožnih oznaka do zlatnih markera prije svakog tretmana zračenja (pre-epid)

## Rezultati mjerenja slučajne interfrakcijske pogreške za cijelu populaciju

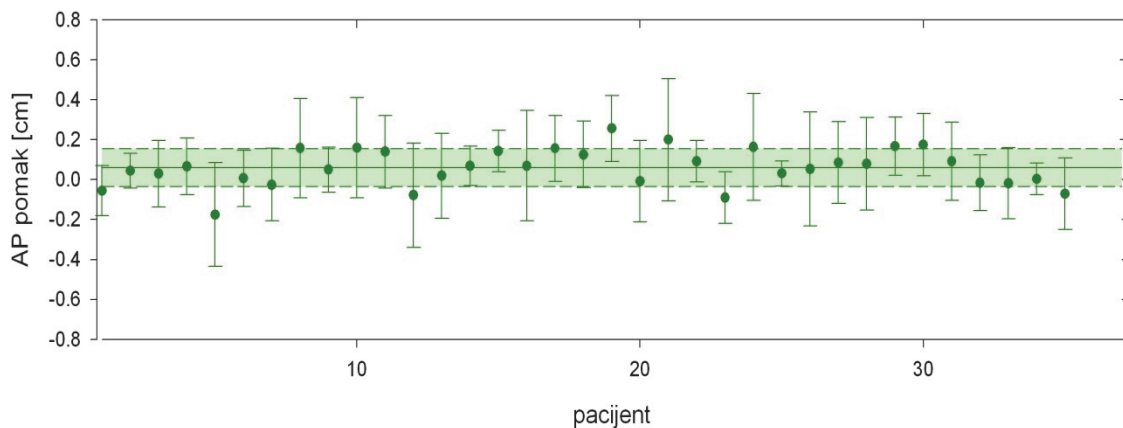
Na Slici 4.7 prikazana je slučajna pogreška u slučaju namještanja prema kožnim oznakama tj. interfrakcijska pogreška. Na temelju 1197 mjerenja slučajna interfrakcijska pogreška za lateralni pomak iznosila je 0,31 cm. Slučajna interfrakcijska pogreška za longitudinalni pomak na temelju 1199 mjerenja iznosila je 0,41 cm. Slučajna interfrakcijska pogreška za vertikalni pomak na temelju 1195 mjerenja iznosila je 0,28 cm



Slika 4.7. Slučajna interfrakcijska pogreška za čitavu populaciju u lateralnom, longitudinalnom i vertikalnom smjeru mjerena od kožnih oznaka do zlatnih markera prije svakog tretmana zračenja (pre-epid)

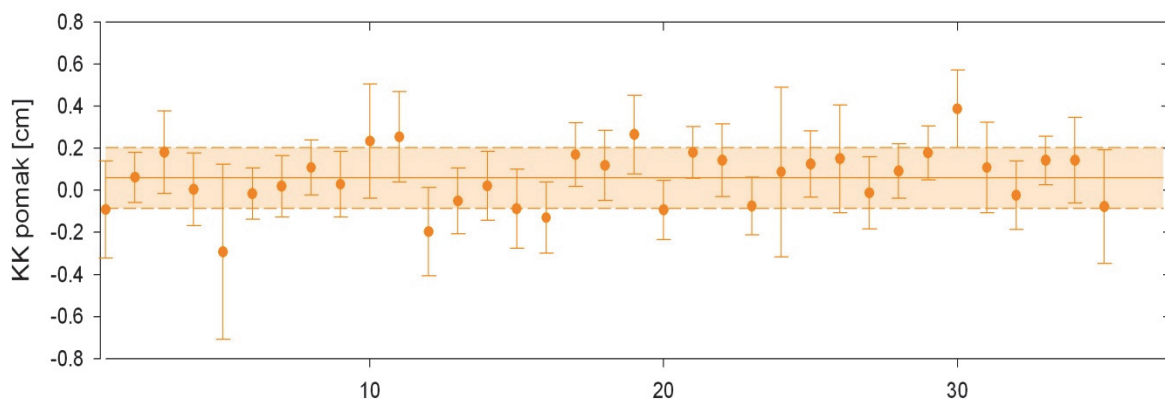
## Rezultati mjerenja pojedinačne sustavne i slučajne intrafrakcijske pogreške pozicioniranja

Na Slici 4.8 prikazane su pojedinačne sustavne pogreške pozicioniranja za svakog bolesnika -  $m_{\text{pojedinačna}}$ , te su prikazane individualne slučajne intrafrakcijske pogreške pozicioniranja -  $\sigma_{\text{pojedinačna}}$ , izračunate na temelju 1157 mjerenja AP (post-vert) pomaka kod 35 bolesnika. Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{\text{set-up}}$ ) iznosi 0,09 cm za vertikalni pomak.



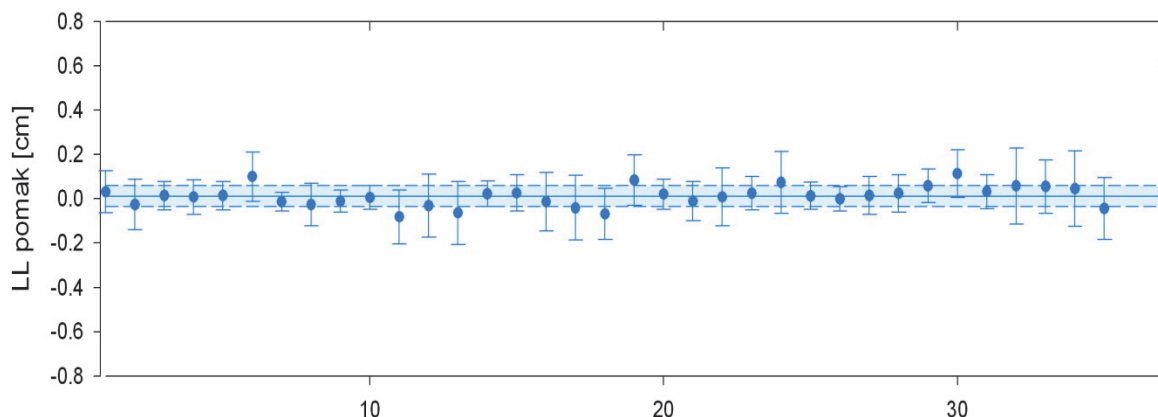
Slika 4.8. Distribucija AP pomaka. Na slici su prikazane srednje vrijednosti AP položaja svakog bolesnika nakon isporučene frakcije zračenja  $m_{pojedinačna}$  s odgovarajućom AP slučajnom pogreškom  $\sigma_{pojedinačna}$ . Zeleni pojas odgovara vrijednosti sustavne intrafrakcijske pogreške AP pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ).

Na Slici 4.9 prikazane su pojedinačne sustavne pogreške pozicioniranja za svakog bolesnika -  $m_{pojedinačna}$ , te su prikazane individualne slučajne intrafrakcijske pogreške pozicioniranja -  $\sigma_{pojedinačna}$ , izračunate na temelju 1170 mjerenja KK (post-long) pomaka kod 35 bolesnika. Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ) iznosi 0,15 cm za longitudinalni pomak.



Slika 4.9. Distribucija KK pomaka. Na slici su prikazane srednje vrijednosti KK položaja svakog bolesnika nakon isporučene frakcije zračenja  $m_{pojedinačna}$  s odgovarajućom KK slučajnom pogreškom  $\sigma_{pojedinačna}$ . Narančasti pojas odgovara vrijednosti sustavne intrafrakcijske pogreške KK pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{set-up}$ ).

Na Slici 4.10 prikazane su pojedinačne sustavne pogreške pozicioniranja za svakog bolesnika -  $m_{\text{pojedinačna}}$ , te su prikazane individualne slučajne intrafrakcijske pogreške pozicioniranja -  $\sigma_{\text{pojedinačna}}$ , izračunate na temelju 1168 mjerenja LL (post-lat) pomaka kod 35 bolesnika. Sustavna pogreška pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{\text{set-up}}$ ) iznosi 0,05 cm za lateralni pomak.

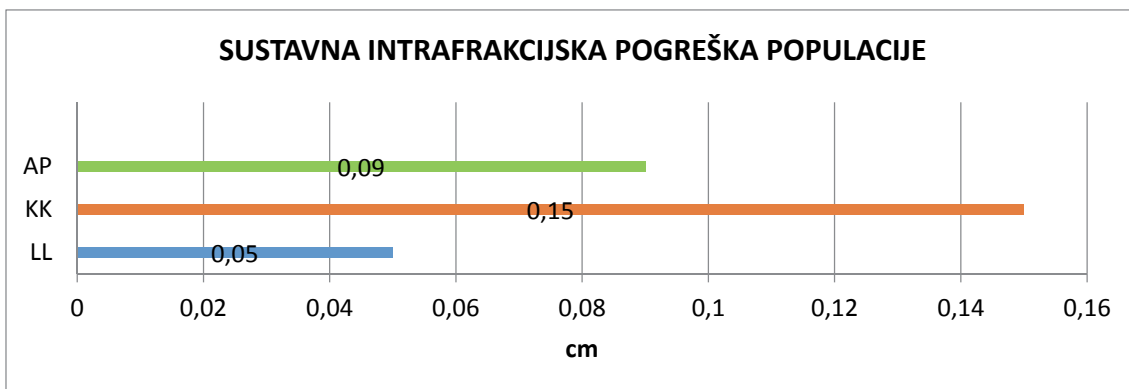


Slika 4.10. Distribucija LL pomaka. Na slici su prikazane srednje vrijednosti LL položaja svakog bolesnika nakon isporučene frakcije zračenja  $m_{\text{pojedinačna}}$  s odgovarajućom LL slučajnom pogreškom  $\sigma_{\text{pojedinačna}}$ . Plavi pojas odgovara vrijednosti sustavne intrafrakcijske pogreške LL pozicioniranja za cijelu populaciju ( $\Sigma_{\text{set-up}}$ ).

### Rezultati mjerenja sustavne intrafrakcijske pogreške čitave populacije ( $\Sigma_{\text{set-up}}$ )

Sustavna intrafrakcijska pogreška čitave populacije za lateralno odstupanje iznosi 0,05 cm za longitudinalno odstupanje 0,15 cm, a za vertikalno odstupanje iznosi 0,09 cm (Slika 4.11).

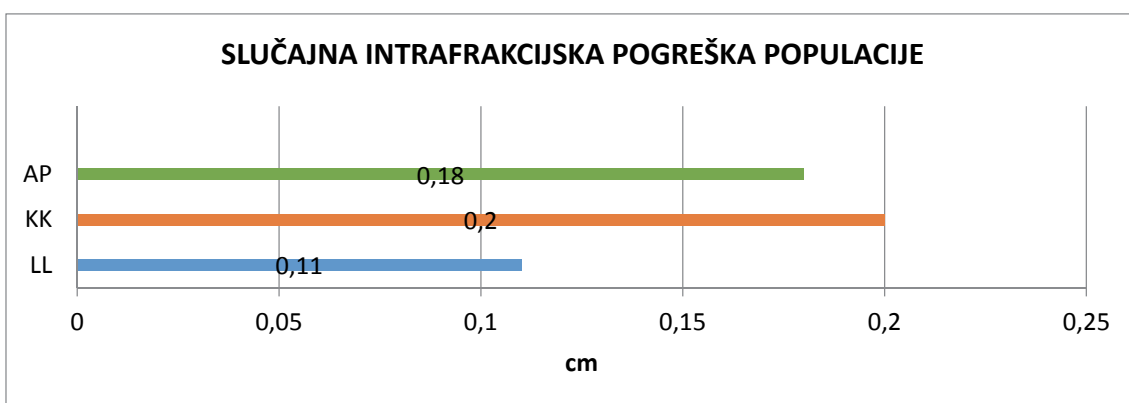




Slika 4.11. Sustavna intrafrakcijska pogreška populacije lateralnog, longitudinalnog i vertikalnog smjera

### Rezultati mjerenja slučajne intrafrakcijske pogreške za cijelu populaciju

Na Slici 4.12 prikazana je slučajna pogreška u slučaju namještanja po zlatnim markerima tj. intrafrakcijska pogreška. Na temelju 1168 mjerenja za LL lateralni pomak slučajna intrafrakcijska pogreška cijele populacije iznosila je 0,11 cm Slučajna intarfrakcijska pogreška za longitudinalni pomak na na temelju 1170 mjerenja iznosila je 0,20 mm. Slučajna intarfrakcijska pogreška za vertikalni pomak na temelju 1057 mjerenja iznosila je 0,18 cm.



Slika 4.12. Slučajna intrafrakcijska pogreška populacije lateralnog, longitudinalnog i vertikalnog smjera.

## **4.2. Izračunavanje teorijskih optimalnih margina za PTV**

U slučaju namještanja pacijenta prema vanjskim kožnim oznakama margina, koja je potrebna kako bi se osiguralo da 90 % pacijenata primi najmanje 95 % propisane doze, za latero-lateralni smjer je 0,8 cm, za longitudinalni smjer od 1,1 cm i za vertikalni smjer od 0,8 cm, dok u slučaju namještanje ciljnog volumena potvrđivanjem zlatnih markera margine su 0,2 cm lateralno, 0,5 cm longitudinalno i 0,4 cm vertikalno.

## 5. RASPRAVA

Rezultati dobiveni vlastitim istraživanjem na 35 pacijenata pokazuju prosječne pogreške kretanja ciljnog volumena, koje su detektirane u svim frakcijama zračenja i konstantne su tijekom cijelog tretmana zračenja.

Problem s kojim smo se susreli tijekom analize podataka lateralnih, longitudinalnih i vertikalnih pomaka je odstupanje od normalne raspodjele. Korištene su formule koje su predviđene za normalnu raspodjelu podataka, a razlog odstupanja od normalne raspodjele je izvan granica ovog istraživanja. Kod većine naših pacijenata srednja vrijednost interfrakcijskih i intra-frakcijskih pomaka iznosila je manje od 0,5 cm u svim smjerovima, što je u usporedivo s rezultatima drugih istraživača [34,35]. Na osnovi ovih vrijednosti izračunate su margine u slučaju namještanja samo po vanjskim kožnim oznakama lateralno 0,8 cm, longitudinalno 1,1 cm i vertikalno 0,8 cm, čime smo potvrdili adekvatnost do sada korištenih margina u našoj ustanovi od 1,0 cm u svim smjerovima, što je u skladu s preporučenim marginama drugih istraživača (Yartsev i Bauman) [36].

Rezultati dobiveni pomoću IGRT tehnike pomogli su utvrditi ukupnu srednju vrijednost pogreške pozicioniranja i omogućiti smanjenje pogreške pozicioniranja, uzimajući u obzir pozicioniranje po izocentru i pomicanje prostate. Čimbenici poput disanja, peristaltike, deformacije prostate i rotacije tijela nisu uzeti u obzir u ovoj analizi, kao što je opisano u nekim drugim studijama [29] i mogu predstavljati problem kod nekih bolesnika nakon smanjenja margina. U slučaju namještanja prema zlatnim markerima, dobivena potrebna margina, koja bi osigurala da 90 % pacijenata primi najmanje 95 % propisane doze, je 0,2 cm lateralno, 0,5 cm longitudinalno i 0,4 cm vertikalno. Margine su izračunate primjenom Van Herkove formule. Dobivene vrijednosti margina našim istraživanjem tek se neznajno razlikuju od rezultata Wusta i sur. [37], čije su margine iznosile 0,27 cm lateralno, 0,56 cm longitudinalno i 0,37 cm vertikalno. Skarsgard i sur. [38] svojim su istraživanjem dobili margine od 0,36 cm lateralno, 0,37 cm longitudinalno i 0,37 cm vertikalno, dok su Garibaldi i sur. [39] dobili margine od 0,15 cm lateralno, 0,24 cm longitudinalno i 0,26 cm vertikalno.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su opravdanost smanjenja margina kod primjene IGRT uz namještanje prema zlatnim markerima u našoj populaciji na 5 mm u svim

smjerovima, što je gotovo u potpunosti u skladu sa zaključkom istraživanja Garbaldi i sur. s jedinom razlikom smanjenja margine prema rektumu na 3 mm u istraživanju talijanskih autora.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Potvrđivanjem zlatnih markera korištenjem pre – portala i potvrđivanjem zlatnih markera nakon frakcije zračenja korištenjem post – portala, omogućen je uvid u kretanje prostate kao ciljnog volumena i online korekcija.
2. Izračunavanjem sustavnih i slučajnih pogreška populacije intrafrakcijskog gibanja s pomoću Van Herkove formule, omogućen je izračun manjih margina za zračenje prostate s pomoću IGRT tehnike.
3. Utjecaj sustavne i slučajne pogreške stanovništva učinkovito se smanjuje primjenom IGRT tehnike i primjenom korekcije prije isporuke tretmana.
4. Odstupanja položaja bolesnika tijekom radioterapije prostate od planiranog položaja mogu doseći i vrijednosti veće od 1 cm u AP, LL i KK smjeru, ukoliko se ne korigiraju.
5. Ovim istraživanjem određene su i neželjene sustavne komponente koje su djelovale na sve pacijente unutar analizirane skupine. Niti jedna strategija korekcije ne može u potpunosti ispraviti sustavnu, a još manje slučajnu pogrešku i omogućiti tretman bez korištenja sigurnosnih margina.
6. Korištene margine su smanjene i prilagođene preporučenim marginama u literaturi za korištenu tehniku IGRT-a, a da pritom bude osigurano da je planirana doza stvarno predana ciljnom volumenu. Smanjenjem veličine margina može se očekivati manja toksičnost na ostale anatomske strukture i zdrava tkiva, a s time i manje nuspojava tijekom radioterapijskog tretmana.
7. Ovaj protokol se i dalje razvija i istražuje u KBC Zagreb, kako bi otklonili probleme raspodjele podataka na koje smo naišli tijekom istraživanja.
8. Sukladno preporukama u literaturi, svaki radioterapijski odjel bi trebao odrediti svoje protokole i strategiju korekcije koju će primjenjivati u ovisnosti od regije koja se tretira. Također se mora odrediti razina tolerancije, što izravno ovisi o primijenjenim marginama za određenu regiju zračenja. Ukoliko se ne koriste

online korektivni protokoli, preporuka je literature koristiti tjedno snimanje kao uvid u ispravnost primijenjenog protokola i primijenjenih margina. Svaki protokol koji ima veću razinu korekcije i sigurnosti zahtijeva i veća radna opterećenja cijelog radioterapijskog odijela.

## 7. LITERATURA:

1. Hanley J, Lumley MA, Mageras GS, Sun J, Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks Z, Kutcher GJ. Measurement of patient positioning errors in three-dimensional conformal radiotherapy of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1997 Jan 15;37(2):435-44.
2. Urie MM, Goitein M, Doppke K, Kutcher JG, LoSasso T, Mohan R, Munzenrider JE, Sontag M, Wong JW. The role of uncertainty analysis in treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1991 May 15;21(1):91-107.
3. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. Rak prostate–najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada i hrvatsko onkološko društvo. 2010:1-20.
4. Bevanda B. Kirurška krivulja učenja za otvorenu radikalnu retropubičnu prostatektomiju (Doctoral dissertation, University of Split. School of Medicine).
5. Biology LibreTexts Library 18.3: Human Reproduction [Internet] Zagreb [citirano ožujak 2018.] Dostupno na:[https://bio.libretexts.org/TextMaps/Map%3A\\_Concepts\\_in\\_Biology\\_\(OpenStax\)/18%3A\\_Animal\\_Reproduction\\_and\\_Development/18.3%3A\\_Human\\_Reproduction-](https://bio.libretexts.org/TextMaps/Map%3A_Concepts_in_Biology_(OpenStax)/18%3A_Animal_Reproduction_and_Development/18.3%3A_Human_Reproduction-) Last updated Jan 18, 2017
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten 40, Zagreb, 2018.
7. Čepulić E. Muški spolni organi. Šamija M, Krajina Z, Purišić A, eds. Radioterapija. Zagreb: Nakladni zavod Globus
8. Krušlin B, Tomas D. Patologija raka prostate. U: Šamija M, urednik. Rak prostate–najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada. 2009:41-52
9. Spajić B. Procjena rizika biokemijskog relapsa karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije na osnovi patohistoloških obilježja bioptata (Doctoral dissertation, Sveučilište u Zagrebu)

10. Reljić A, Ružić B, Tomašković I, Šimundić AM, Šamija I, Šamija M, Kusić Z. Klinička slika i dijagnostika raka prostate. U: Šamija M, urednik. Rak prostate–najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska Naklada. 2009:71-136
11. Hrvatska liga protiv raka; Rak prostate, Digitorektalni pregled [Internet] Zagreb [citirano ožujak 2018.] Dostupno na:<http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-prostate>
12. Šamija M, Kusić Z. Klinička slika i dijagnostika raka prostate. U: Šamija M, urednik. Rak prostate–najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska Naklada. 2009:71-136.
13. Krušlin B, Džombeta T, Tomas D, Ulamec M. ODREĐIVANJE GRADUSA ADENOKARCINOMA PROSTATE PREMA KLASIFIKACIJI SVJETSKJE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE IZ 2016. GODINE. Liječnički vjesnik. 2017 May 8;139(3-4):0-.
14. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. European urology. 2016 Mar 1;69(3):428-35.
15. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2017. Dostupno na: <https://www.scribd.com/document/363951628/Coll-ajcC-Cancer-Staging-Manual-Springer-2017>
16. Solarić, M., Grgić, M., Omrčen, T., Petković, M., Fröbe, A., Belaj, N., Zorica, R., Krušlin, B., Dordević, G., Kaštelan, Ž. i Ružić, B., 2013. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate hrvatskoga onkološkog društva i hrvatskoga urološkog društva hrvatskoga liječničkog zbora liječnički vjesnik, 135(11/12), p.298
17. Šamija M, Liječenje lokalno ili područno ograničenog raka prostate. U: Šamija M, urednik. Rak prostate–najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska Naklada. 2010:135-256
18. Šamija M, Krajina Z, Purišić A. Radioterapija. Globus; 1996 stranice 11,19,119



19. Purišić A. Fizikalne osnove radioterapije. Šamija M, Krajina Z, Purišić A, eds. Radioterapija. Zagreb: Nakladni zavod Globus
20. Purišić A. Šamija Brahiterapija. Šamija M, Krajina Z, Purišić A, eds. Radioterapija. Zagreb: Nakladni zavod Globus
21. Radijaciona onkologija IX poglavlje - Stetoskop.info [Internet ]Zagreb [citirano 10.3.2018.] Dostupno na: <http://www.stetoskop.info/radijaciona-onkologija-9-poglavlje.pdf>
22. Krmar M, Savanović M. Dozimetrijska verifikacija izlazne doze linearnog akceleratora u režimu rada respiratorni gating
23. Šamija M. Svrha radioterapije. Šamija M, Krajina Z, Purišić A, eds. Radioterapija. Zagreb: Nakladni zavod Globus.
24. Načini i sredstva za adekvatno provođenje radioterapije [Internet] Zagreb:Scribd [citirano ožujak 2018]. Dostupno na : <https://www.scribd.com/document/88306146/NA%C4%8CINI-I-SREDSTVA-ZA-ADEKVATNO-PROVO%C4%90ENJE-RADIOTERAPIJE>
25. TRCo R. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers.
26. National Radiotherapy Implementation Group Report. Image Guided Radiotherapy (IGRT): Guidance for implementation and use.[Internet] Zagreb [citirano ožujak 2018.] Dostupno na: <https://www.sor.org/sites/default/files/document-versions/National%20Radiotherapy%20Implementation%20Group%20Report%20IGRT%20Final.pdf>
27. Bortfeld T, van Herk M, Jiang SB. When should systematic patient positioning errors in radiotherapy be corrected?. Physics in medicine and biology. 2002 Nov 20;47(23):N297.
28. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. Radiotherapy and oncology. 2001 Feb 1;58(2):105-20.
29. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. In Seminars in radiation oncology 2004 Jan 31 (Vol. 14, No. 1, pp. 52-64). WB Saunders.

30. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Cattaneo GM, Calandrino R. Intra-and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. *Radiotherapy and oncology*. 1998 Jun 30;47(3):285-92.
31. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2000 Jul 1;47(4):1121-35
32. Wambersie A. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU Report 50). *ICRU News*. 1999
33. Yartsev S, Bauman G. Target margins in radiotherapy of prostate cancer. *The British journal of radiology*. 2016 Oct 8;89(1067):20160312.
34. Pérez-Romasanta LA, Lozano-Martín E, Velasco-Jiménez J, Mendicote-León F, Sanz-Martín M, Torres-Donaire J, Carrascosa-Fernández C, Zapata-Jiménez JC, Arjona-Gutiérrez J, Gil-Agudo A. CTV to PTV margins for prostate irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans. *Clinical and Translational Oncology*. 2009 Sep 1;11(9):615-21..
35. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M, Aubin M, Pouliot J, Speight J, Hsu IC, Shinohara K, Roach III M. Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007 Feb 1;67(2):610-9.]
36. Yartsev S, Bauman G. Target Margins in radiotherapy of prostate cancer. *Br J Radiol* 2016;89(1067):20160312.
37. Wust P, Joswig M, Graf R, Böhmer D, Beck M, Barelkowski T, Budach V, Ghadjar P. Dosimetric implications of inter-and intrafractional prostate positioning errors during tomotherapy. *Dosimetrische Veränderungen durch inter-und intrafraktionelle Prostataverschiebungen bei der Tomotherapie. Strahlentherapie und Onkologie*. 2017 Sep 1;193(9):700-6.

38. Skarsgard D i sur., Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol* 2010;5(1):52
39. Garibaldi C i sur. Image-guided radiotherapy for prostate cancer using 3 different techniques: localization data of 186 patients. *Tumori* 2015,101(3);273-280.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Cilj diplomskog rada je ispitati inter-frakcijske i intra-frakcijske pomake prostate kao ciljnog volumena s obzirom na implantirana zlatna zrnca usporedbom slike u stvarnom vremenu i simulacijske slike te utvrditi optimalne margine PTV-a za zračenje prostate slikom navođenom radioterapijom u našoj populaciji.

**Ispitanic i imetode:** Mjerenja su provedena na skupini od 35 pacijenata koji su zračeni slikom navođenom radioterapijom. Prikupljeno je ukupno 2730 portalnih slika koje su analizirane i uspoređene s DRR-ovima, te je izmjereno 1197 latero-lateralnih (LL), 1195 anteriorno-posteriornih (AP) i 1199 kranio-kaudalnih (KK) pomaka neposredno prije i nakon isporuke svake frakcije zračenja. Iz izmjerenih inter-frakcijskih i intra-frakcijskih pomaka prostate matematičkim formulama izračunate su sustavne i slučajne pogreške. Van Herkovom formulom za izračun PTV margine, koja osigurava da 90 % bolesnika u populaciji dobiva minimalnu kumulativnu dozu CTV od najmanje 95 % propisane doze, određene su margine za našu populaciju.

**Rezultati:** Iz dobivenih podataka s pomoću statističkih testova, testirana je distribucija svih podataka koja, iako je vrlo blizu normalne distribucije, ipak od nje odstupala. Sustavna interfrakcijska pogreška čitave populacije za lateralno odstupanje iznosi 0,23 cm, za longitudinalno odstupanje 0,34 cm, a za vertikalno odstupanje iznosi 0,25 cm. Slučajna interfrakcijska pogreška za lateralno odstupanje iznosila je 0,31 cm, za longitudinalno odstupanje iznosila je 0,41 cm, a za vertikalno odstupanje iznosila je 0,28 cm. Sustavna intrafrakcijska pogreška čitave populacije za lateralno odstupanje iznosi 0,05 cm, za longitudinalno odstupanje iznosi 0,15 cm, a za vertikalno odstupanje iznosi 0,09 cm. Slučajna intrafrakcijska pogreška cijele populacije za lateralno odstupanje iznosila je 0,11 cm, za longitudinalno odstupanje iznosila je 0,20 cm, a za vertikalno odstupanje iznosila je 0,18 cm.

U slučaju namještanja prema vanjskim oznakama na temelju izračunatih sustavnih i slučajnih pogrešaka određene su veličine margina za latero-lateralni smjer od 0,8 cm, za longitudinalni smjer od 1,1 cm i za vertikalni smjer od 0,8 cm, čime su potvrđene do sad korištene margine u našoj populaciji. U slučaju namještanja ciljnog volumena potvrđivanjem zlatnih markera dobivene su margine 0,2 cm lateralno, 0,5 cm

longitudinalno i 0,4 cm vertikalno, što dopušta smanjenje margina na 5 mm u svim smjerovima u svakodnevnom radu kod primjene ove tehnike zračenja.

**Zaključci:** Dobiveni rezultati omogućili su smanjivanje i prilagodbu korištenih margina za našu populaciju i usporedivi su s rezultatima drugih istraživanja. Izračunata margina odgovara veličinama preporučenih margina navedenim u literaturi za korištenu tehniku slikom navođene radioterapije. Smanjenje veličine margine omogućuje nam povećanje doze na ciljni volumen i manju toksičnost na ostale anatomske strukture i zdrava tkiva, što omogućuje smanjenje učestalosti ranih i kasnih nuspojava zračenja.

## 9. ABSTRACT

**Objective:** The goal of this research is to examine inter-fractional and intra-fractional prostate displacements as a target volume, considering to implanted golden beans by comparing the image in real time and with simulation images and determine the optimal margins of PTV for IGRT prostate in our population.

**Subjects and Methods:** The measurements were performed on a group of 35 patients treated with IGRT. A total of 2730 portal images were analysed and compared with DRR and 1197 latero-lateral (LL), 1195 anterior-posterior (AP) and 1199 cranio-caudal (KK) shifts were measured immediately before and after delivery of each fraction of radiation. Systematic and random errors were calculated from measured inter-fractional and intra-fractional prostate displacement mathematical formulas. Van Herk's formula that ensures that 90 % of patients in the population receive a minimum cumulative dose of CTV of at least 95 % of the prescribed dose is determined the PTV margin for our population.

**Results:** From the data obtained through statistical tests, the distribution of all the data that was close to the normal distribution was tested. The systemic inter-fractional error of the entire population for lateral deviation is 0.23 cm, for the longitudinal deviation of 0.34 cm, and the vertical deviation is 0.25 cm. The random inter-fractional error for lateral deviation is 0.31 cm, for longitudinal deviation is 0.41 cm, vertical deviation is 0.28 cm. The systemic intra-fractional error of the entire population for lateral deviation is 0.05 cm, for longitudinal deviation is 0.15 cm, and for vertical deviation is 0.09 cm. The random intra-fractional error of the entire population for lateral deviation is 0.11 cm, for longitudinal deviation is 0.20 cm, and for vertical deviation is 0.18 cm.

In the case of adjustment to the external skin marks, based on the calculated systemic and random errors, marginal sizes are determine for the latero-lateral direction are 0.8 cm, for the longitudinal direction of 1.1 cm, and for the vertical direction of 0.8 cm, which is confirmed with up to now used margins in our population. In the case of adjusting the target volume by marking the golden markers, the margins were 0.2 cm laterally, 0.5 cm longitudinal, and 0.4 cm vertically allowing margins to be reduced to 5 mm in all directions in daily work, when applying this radiation technique.

**Conclusions:** The results obtained have made it possible to reduce and adjust margins used for our population according to the results of other research. The calculated margin corresponds to the size of the recommended margins given in the literature for the technique used IGRT. Margin reduction enables us dose increase to target volume and lower toxicity to other anatomical structures and healthy tissue, enabling lower incidence of early and late radiation side effects.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci

*Ime i prezime:* Arijana Petković  
*Datum rođenja:* 23. veljače 1972.  
*Adresa:* Matijašec 9, 10 000 Zagreb  
*Telefon:* +385 91 2323527  
*Elektronička pošta:* apetkovi@kbc-zagreb.hr  
*Državljanstvo:* Hrvatsko

### Školovanje

*Razdoblje:* 1990. – 1994.  
*Mjesto:* Zagreb  
*Ustanova:* VIŠA MEDICINSKA ŠKOLA MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU- Preddiplomski trogodišnji stručni studij  
*Zvanje:* STRUČNI PRVOSTUPNIK RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

*Razdoblje:* 2013. – 2018.  
*Mjesto:* Split  
*Ustanova:* SVEUČILIŠTE U SPLITU – ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
*Zvanje:*

### Radno iskustvo

*Razdoblje:* 2009. –  
*Ustanova:* KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB  
*Područje rada:* Radioterapija

*Razdoblje:* 2004. – 2009.  
*Ustanova:* KLINIKA ZA TUMORE, DIJAGNOSTIČKA I INTERVENTNA RADIOLOGIJA  
*Područje rada:* Radiološka dijagnostika



## **Usavršavanja**

<b><i>Razdoblje:</i></b>	2017.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Sofija (Bugarska)  SEETRO 2017
<b><i>Razdoblje:</i></b>	2017.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Opatija (Hrvatska)  ZVU-POVEZIVANJE OBRAZOVANJA I NAJBOLJE PRAKSE
<b><i>Razdoblje:</i></b>	2014.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Hrvatska Kostajnica, Hrvatska  DANI RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE 2014.
<b><i>Razdoblje:</i></b>	2013.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Šibenik (Hrvatska)  DANI RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE 2013.
<b><i>Razdoblje:</i></b>	2013.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Beograd (Srbija)  IAEA / ESTRO - BEST PRACTICE IN RADIATION ONCOLOGY - train the trainees
<b><i>Razdoblje:</i></b>	2012.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Zadar (Hrvatska)  DANI RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE 2012
<b><i>Razdoblje:</i></b>	2011.
<b><i>Mjesto:</i></b>	Beograd (Srbija)

ZNAČAJ KOMUNIKACIJE S PACIJENTOM U PRIMENI RADIOTERAPIJSKIH  
PROCEDURA

*Razdoblje:* 2011.

*Mjesto:* Banja Luka (Bosna i Hercegovina)

RADIOTERAPIJA U LIJEČENJU MALIGNIH OBOLJENJA - SVRHA I ZNAČAJ

*Razdoblje:* 2011.

*Mjesto:* Split (Hrvatska)

4.RADIONICA RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

*Razdoblje:* 2010.

*Mjesto:* Cavtat (Hrvatska)

5. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES - 4. ONKOLOŠKI SIMPOZIJ  
INŽENJERA MEDICINSKE RADIOLOGIJE (PREDAVAČ)

*Razdoblje:* 2009.

*Mjesto:* Požega (Croatia)

OSIGURANJE KVALITETE U RADIOLOŠKOJ I RADIOTERAPIJSKOJ  
TEHNOLOGIJI

## **Ostalo**

*Organizacijske vještine:* – Organizator 4.(2011.) Radionice Hrvatskog društva Inženjera medicinske radiologije

*Socijalne vještine:* – Blagajnica Hrvatskog društva inženjera medicinske radiologije.  
– Sudionica X-ray regata (neformalno međunarodno druženje radioloških tehnologa i zdravstvenog osoblja.

# 11.PRILOZI

## 1. Dopuštenje etičkog povjerenstva

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB**  
**Etičko povjerenstvo**  
**ZAGREB – Kišpatićeva 12**

Klasa: 8.1-18/96-2  
Broj: 02/21 AG

Zagreb, 24. travnja 2018. godine

**Arijana Petković, bacc. radiol. techn.**  
**Klinika za onkologiju**

### **Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja**

Na 56. sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 24. travnja 2018. godine razmotrena je Vaša zamolba za odobrenje provođenja istraživanja pod nazivom: „Određivanje margina PTV-a prostate u kliničkoj praksi” u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom doc. dr. sc Tomislava Omrčena, dr. med. i sumentora doc. dr. sc. Vesne Bišof.

Istraživanje će se provesti u Klinici za onkologiju KBC-a Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

**Predsjednik Etičkog povjerenstva**

**Prof. dr. sc. Miro Kasum**



Dostaviti:

1. Arijana Petković, bacc. radiol. techn.,  
Klinika za onkologiju,
2. Arhiva

## 2. Informirani pristanak bolesnika

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB**  
Klinika za onkologiju  
Zagreb, Kišpatićeva 12

**Ustrojbena jedinica: Klinička jedinica za radioterapiju**

### Obavijest pacijentu o terapijskom postupku

#### Radioterapija

##### **OPIS POSTUPKA**

Radioterapija je jedan od oblika liječenja različitih vrsta tumora, pri čemu se koriste fotoni (X-zrake, gama-zrake) i čestice visoke energije - elektroni, kako bi ionizacijom oštetili i uništili tumorske stanice. Ovakve snopove zračenja proizvode uređaji za zračenje koje zovemo linearni akceleratori. Cilj terapije je pomoću zračenja uništiti tumorske stanice i pri tomu sačuvati okolno zdravo tkivo. Uz kirurško liječenje, kemoterapiju, biološku terapiju, molekularno ciljanu terapiju i hormonsku terapiju, radioterapija je osnovni način liječenja tumora bilo samostalno ili u kombinaciji drugim metodama. Za razliku od kemoterapije i hormonske terapije koja djeluje na cijeli organizam, radioterapija ima prvenstveno lokalne učinke na onaj dio tijela koji se zrači (tzv. „ciljni volumen“). Postupak se sastoji od pregleda - postavljanja indikacije, simulacije, planiranja zračenja, provođenja zračenja, redovitih kontrola za vrijeme zračenja i nakon zračenja.

##### **1. SIMULACIJA**

Prije početka zračenja nužno je provesti pripremu koja uključuje simulaciju i planiranje zračenja. Ovaj postupak prethodi samom početku radioterapije nekoliko dana do tjedana. Planiranje i simulacija zračenja provodi se ovisno o vrsti i proširenosti tumora. Pri simulaciji se izvodi snimanje, kao na CT uređaju. Razlika je u tomu što se snimanje na simulaciji izvodi u specifičnom položaju u kojem će se poslije provoditi radioterapija. Položaj u kojem je pacijent ležao za vrijeme simulacije, kao i lice pacijenta fotografiraju se fotoaparatom, zbog veće sigurnosti identifikacije i reprodukcije parametara za radioterapiju. Ponekad se za snimanje koriste kontrastna sredstva, koja se mogu primiti putem parenteralno (intravenski), u tjelesne šupljine ili peroralno.

##### **2. PLANIRANJE ZRAČENJA**

Prije svakog početka zračenja izrađuje se optimalan individualizirani plan zračenja. Svaki plan zračenja dodatno se provjerava prema zadanim kriterijima od strane liječnika i fizičara. Na taj se način odabire optimalan način zračenja uz maksimalnu poštedu zdravih tkiva. Proces planiranja traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana, ovisno o kompleksnosti plana zračenja.

##### **3. PROVOĐENJE ZRAČENJA**

Trenutno se radioterapija provodi u Klinici za onkologiju KBC-a Zagreb na pet linearnih akceleratora - lokacije Rebro (2) i Jordanovac (1) i te Petrova (2) - Zavodu za ginekološku onkologiju. Radioterapija može trajati jedan dan ili više dana. Doza se kroz

ukupan broj dana terapije zbraja i postiže zadanu dozu zračenja s kojom ciljamo uništiti tumor, dok se istovremeno zdravom tkivu daje dovoljno vremena za oporavak. Trajanje radioterapije ovisi o vrsti tumora i stadiju bolesti, te će stoga liječnik uvijek prepisati terapiju koja najbolje odgovara svakom individualnom slučaju. Također, tretman se može mijenjati tijekom terapije o čemu ćete biti informirani od liječnika.

#### **NEŽELJENE REAKCIJE I RIZICI RADIOTERAPIJE**

Za vrijeme zračenja mogu se javiti nuspojave, a to često ovisi o dijelu tijela koji se zrači, ali i o bolesnicima individualno. Događa se da netko nema nuspojave uopće, dok se kod drugih istovremeno jave neke reakcije na zračenje. Najčešće nije moguće točno predvidjeti da li će se one javiti ili ne. Zbog mogućeg oštećenja zametnih stanica i zametka, za vrijeme zračenja nije preporučljivo planirati potomstvo, a u slučaju trudnoće važno je o tome obavijestiti liječnika.

Najčešće nuspojave su : umor, promjene na koži, poteškoće s probavom, gubitak kose na zračenom mjestu, otežano gutanje, problemi s mokrenjem i stolicom.

Od navedenih nuspojava samo se umor i promjene na koži pojavljuju generalno, bez obzira na lokaciju tumora i dio tijela koji se zrači. Sve ostale su specifične i vezane uz vrstu i lokalizaciju bolesti, te će bolesnik uvijek dobiti posebne upute kako postupati od svog liječnika.

Općenito, preporuke za vrijeme zračenja su: Odmarati se i biti fizički aktivan (npr. svakodnevna šetnja), jesti uravnoteženo, uzimati dovoljno tekućine (voda), izbjegavati stres, negovati kožu zračenog područja sukladno preporukama. Sve posebne upute i savjete dobiti ćete od svog liječnika.

#### **ZAMJENA ZA PREPORUČENI POSTUPAK**

U nekim kliničkim okolnostima radioterapija se može zamijeniti drugim terapijskim postupcima. Neke od mogućnosti su: kemoterapija, hormonska terapija, te kirurški zahvat ako već nije učinjen. Međutim, ovi postupci se često primjenjuju prije radioterapije ili paralelno s njom, te sama radioterapija ako je indicirana najčešće nema adekvatnu zamjenu.

#### **ODBIJANJE RADIOTERAPIJE**

Odbijanje preporučene radioterapije može uzrokovati ozbiljne posljedice u smislu rasta i širenja tumora, te progresije bolesti i druge po život opasne posljedice, uključujući i smrt. Odbijanje liječenja radioterapijom može uzrokovati tegobe izazvane kompresijom tumora na okolne organe i tkiva, uključujući teške bolove, vrtoglavice i malaksalost, oduzetost ekstremiteta, te krvarenje koje može dovesti do oštećenja organa, infekcije i u konačnici smrti. Rizik od neprovođenja nužnog radioterapijskog liječenja značajno premašuje navedene neželjene reakcije i rizike.

#### **IZJAVA PACIJENTA**

Liječnik me je upoznao s postupkom radioterapijskog liječenja i njegovom ulogom u mom liječenju. Izjavljujem da sam bio u mogućnosti postavljati pitanja i konzultirati se s liječnikom glede svog zdravstvenog stanja, navedenog postupka i eventualnih rizika liječenja, a isto tako i o mogućnosti zamjene za preporučeni postupak i posljedice odbijanja radioterapijskog liječenja.

Moja pitanja i nedoumice vezane uz postupak radioterapijskog liječenja objašnjene su mi na zadovoljavajući i razumljiv način.

**SUGLASNOST** Izjavljujem da slobodnom voljom, utemeljenoj na potpunoj obaviještenosti **PRIHVACAM** gore navedeni preporučeni postupak.

Ime i prezime pacijenta (štampano) :	Potpis pacijenta :	Mjesto i datum : Zagreb,
Potpis i faksimil liječnika :	Potpis pacijenta/zakonskog zastupnika/skrbnika :	
Ime i prezime zakonskog zastupnika, odnosno skrbnika : (za pacijenta koji nije pri svijesti, za pacijenta s težom duševnom smetnjom te za poslovno nesposobnog ili maloljetnog pacijenta)		

**IZJAVA O ODBIJANJU** Izjavljujem da slobodnom voljom, utemeljenoj na potpunoj obaviještenosti **ODBIJAM** gore navedeni preporučeni postupak

Ime i prezime pacijenta (štampano) :	Potpis pacijenta :	Mjesto i datum : Zagreb,
Potpis i faksimil liječnika :	Potpis pacijenta/zakonskog zastupnika/skrbnika :	
Ime i prezime zakonskog zastupnika, odnosno skrbnika : (za pacijenta koji nije pri svijesti, za pacijenta s težom duševnom smetnjom te za poslovno nesposobnog ili maloljetnog pacijenta)		