



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Milena P. Živković

**PRIMENA MONTE CARLO PROGRAMA
FOTELP I MCNP ZA SIMULACIJE
TRANSPORTA JONIZUJUĆIH ČESTICA U
RADIOEKOLOGIJI I MEDICINI**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF SCIENCE

Milena P. Živković

**APPLICATION OF THE MONTE CARLO
PROGRAMS FOTELP AND MCNP FOR
SIMULATIONS OF IONIZING PARTICLE
TRANSPORT IN RADIOECOLOGY AND
MEDICINE**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

Autor
Ime i prezime: Milena P. Živković
Datum i mesto rođenja: 01.09.1995. godine, Kragujevac, Srbija
Sadašnje zaposlenje: istraživač-saradnik na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerziteta u Kragujevcu
Doktorska disertacija
Naslov: Primena Monte Carlo programa FOTELP i MCNP za simulacije transporta jonizujućih čestica u radioekologiji i medicini
Broj stranica: 143
Broj slika: 43
Broj bibliografskih podataka: 223
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Fizičke nauke (539.16)
Mentor: dr Dragana Ž. Krstić, redovni profesor, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: Veće za prirodno-matematičke nauke; IV-01-683/1; 14.09.2022. god.

***Majci Svetlani, ocu Predragu
i sestri Dubravki***

Zahvalnica

Ova doktorska disertacija je rađena na Institutu za fiziku Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu pod mentorstvom redovnog profesora dr Dragane Ž. Krstić. Zahvalnost dugujem svom mentoru na predloženoj temi doktorske disertacije, ukazanom poverenju i pomoći na osnovu koje je ova disertacija uspešno realizovana.

Članovima komisije, dr Dragoslavu Nikeziću, redovnom profesoru, u penziji, dr Dušanu Mrđi, redovnom profesoru, Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu i dr Vladimiru Markoviću, vanrednom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta u Kragujevcu dugujem zahvalnost za sve korisne sugestije i savete koji su doprineli boljem kvalitetu doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem dragom dr. Radovanu Iliću, čiji je softver bio ključan za realizaciju ovog istraživanja. Bez njegove podrške ovaj rad ne bi bio moguć.

Na putu izrade ove disertacije, bilo je mnogo ljudi čija su podrška, saveti i inspiracija bili neprocenjivi.

Iskreno zahvaljujem dr Snežani Branković na svim dobronamernim savetima i nesebičnoj podršci. Takođe, zahvaljujem ekipi sa biologije: Gloriji Ćirković, Predragu Simović i dr Tijani Veličković na dragocenim diskusijama, korisnim savetima i divnom druženju koje je ovaj proces učinilo lakšim i lepšim. Veliko hvala i mom kolegi Aleksi Đurđeviću, sa kojim sam provela nezaboravne studentske dane.

Posebnu zahvalnost dugujem dr Nenadu Zlatiću za smernice i podršku na samom početku mog istraživačkog rada, kao i dr Filipu Grboviću za pomoć pri pisanju projekata tokom svih ovih godina.

Posebno zahvaljujem dr Biljani Nikić i dr Jeleni Stajić na ogromnoj podršci i strpljenju, kao i na tome što su me naučile mnogim korisnim alatima, od gama spektrometrije do rukovanja RAD7 aparatom. Odgovorile su na svako moje pitanje i bile podrška u svakom trenutku. Zahvaljujem se i dr Saši Simiću, koji me je podstakao da naučim Python i pomagao mi u radu sa talentovanim učenicima – njegovi saveti i pomoć imali su veliki uticaj na moj naučni razvoj.

Neizmerno hvala dr Tatjani Miladinović i Aleksandru Miladinoviću na strpljenju, pomoći pri slanju CT snimaka i svemu što su me naučili o medicinskoj fizici – vaše znanje i podrška bili su neprocenjivi. Pored njih, želim da se zahvalim ekipi sa informatike: dr Marini Svičević, Filipu Andriću i Lazaru Krstiću na zajedničkom timskom radu na unapređenju softvera FOTELP-VOX.

Posebnu zahvalnost dugujem i dr Mariji Milošević, koja je imala beskrajno strpljenje da nebrojeno puta čitala i ispravljala moj doktorat, kao i za svu podršku i prijateljstvo koje mi je pružala tokom celog ovog procesa.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima, sestri, tetki i vereniku na pruženoj podršci i bezuslovnoj ljubavi tokom svih ovih godina.

Milena P. Živković

Milena Živković

Apstrakt

Ova doktorska disertacija fokusirana je na primenu Monte Carlo metoda u unapređenju radioterapije i evaluaciji radioekoloških rizika. U okviru medicinskog dela istraživanja, korišćen je program FOTELP-VOX, čija je nova nadograđena verzija – FOTELP-VOX-OA – razvijena radi preciznijeg modelovanja raspodele doza zračenja unutar ljudskog tela pri tretmanu različitih vrsta tumora, uključujući melanom oka, rak dojke i tumore limfnih žlezda. Inovativni pristup, koji može koristiti paralelne i distribuirane mogućnosti JARE optimizacijskog okvira, omogućiti će značajno ubrzanje procesa optimizacije i smanjenje manuelnih iteracija, čime bi se postiglo personalizovano planiranje tretmana uz minimizaciju rizika za organe od rizika.

Pored primene u medicini, disertacija se bavi i primenom Monte Carlo softvera MCNP (verzija 6.2) u simulacijama spoljašnjeg ozračivanja, s posebnim osvrtom na distribuciju izotopa ^{137}Cs u zemljištu. Na osnovu eksperimentalnih podataka o vertikalnoj raspodeli ^{137}Cs , izvršeni su proračuni konverzionih koeficijenata i efektivne doze za pojedinačne organe, koristeći ICRP i ORNL fantome. Razvijen je i intuitivan grafički korisnički interfejs otvorenog koda, koji omogućava jednostavnu i preciznu procenu ekvivalentne doze u različitim humanoidnim modelima.

Rezultati istraživanja predstavljaju doprinos u oblasti radijacione i medicinske fizike, sa potencijalnom primenom u kliničkoj praksi, hitnim situacijama radijacione zaštite i obuci stručnjaka, čime se unapređuje efikasnost i sigurnost tretmana zračenjem.

Ključne reči

- Monte Carlo
- Radioterapija
- Optimizacija tretmana
- Fantom
- Medicinska fizika
- FOTELP-VOX

Abstract

This doctoral dissertation focuses on the application of Monte Carlo methods to improve radiotherapy and evaluate radioecological risks. In the medical part of the research, the FOTELP-VOX program was used, whose new enhanced version—FOTELP-VOX-OA—was developed for more precise modeling of radiation dose distribution within the human body during the treatment of various tumor types, including ocular melanoma, breast cancer, and lymph node tumors. An innovative approach, which can leverage the parallel and distributed capabilities of the JARE optimization framework, will enable a significant acceleration of the optimization process and a reduction in manual iterations, thereby achieving personalized treatment planning while minimizing the risk to organs at risk.

In addition to its application in medicine, the dissertation also addresses the use of the Monte Carlo software MCNP (version 6.2) in simulating outdoor radiation conditions, with a special focus on the distribution of the ^{137}Cs isotope in soil. Based on experimental data regarding the vertical distribution of ^{137}Cs , conversion coefficients and effective doses for individual organs were calculated using ICRP and ORNL phantoms. An intuitive open-source graphical user interface was also developed, allowing for a simple and accurate assessment of the equivalent dose in various humanoid models.

The research results represent a contribution to the fields of radiation and medical physics, with potential applications in clinical practice, emergency radiation protection, and specialist training, thereby enhancing the efficiency and safety of radiation treatments.

Key words

- Monte Carlo
- Radiotherapy
- Treatment Optimization
- Phantom
- Medical Physics
- FOTELP-VOX

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Monte Carlo metod	2
1.2. Monte Carlo softveri za simulaciju transporta zračenja.....	6
1.2.1. <i>Fluka</i>	6
1.2.2. <i>MCNP</i>	7
1.2.3. <i>GEANT4</i>	8
1.2.4. <i>PENELOPE</i>	9
1.2.5. <i>PHITS</i>	10
1.2.6. <i>FOTELP</i>	11
1.3. Pregled literature: primena Monte Carlo softvera u zračnoj terapiji	13
1.3.1. <i>Primeri primene Monte Carlo tehnika u medicinskoj radiografiji</i>	13
1.3.2. <i>Primeri primene Monte Carlo tehnika u nuklearnoj medicini</i>	16
1.3.3. <i>Primeri primene Monte Carlo tehnika u protonskoj radioterapiji</i>	18
1.3.4. <i>Primeri primene Monte Carlo tehnika u brahiterapiji</i>	20
1.3.5. <i>Primeri primene Monte Carlo tehnika u fotonskoj radioterapiji</i>	21
1.4. Unapređenje algoritama i računarske tehnologije.....	23
1.4.1. <i>Buduće perspektive u primeni veštačke inteligencije</i>	26
1.5. Ciljevi istraživanja i organizacija doktorske disertacije	28
2. <i>FOTELP i FOTELP-VOX</i>	28
2.1. Kratak pregled istorije razvoja <i>FOTELP i FOTELP-VOX</i> programa	29
2.1.1. <i>Razvoj FOTELP-VOX programa</i>	30
2.2. <i>FOTELP-VOX</i> program: princip rada i primena.....	32
2.2.1. <i>Izbor slučajnih vrednosti</i>	32
2.2.2. <i>Organizacija FOTELP-VOX programa</i>	34
2.2.3. <i>Procesi interakcije u FOTELP-VOX programu</i>	34
2.2.4. <i>Pengeomometrijske rutine</i>	35
2.2.5. <i>Primena vokselizovane geometrije i Haunsfildove jedinice</i>	35
2.2.6. <i>Prostor parametara</i>	37
2.3. Primena programa <i>FOTELP-VOX</i> u radioterapiji.....	41
2.3.1. <i>Tehnike ozračivanja u Univerzitetskom kliničkom centru u Kragujevcu</i>	41
2.3.2. <i>Primena programa FOTELP-VOX u tretmanu melanoma oka</i>	47
2.3.2.1 <i>Melanom oka – Karakteristike, dijagnostika i terapijski pristupi</i>	47
2.3.2.2 <i>Dozimetrijska evaluacija u tretmanu melanoma oka</i>	48
2.3.2.3 <i>Rezultati i diskusija</i>	50

2.3.3. Primena programa FOTELP-VOX u računanju apsorbirane doze u humerusu	53
2.3.3.1 Tumor dojke: Radioterapijski tretmani i uticaj na humerus	53
2.3.3.2 Dozimetrijska evaluacija u tretmanu tumora dojke	55
2.3.3.3 Rezultati i primena MAMO-VOX programa	58
2.3.4. Primena programa FOTELP-VOX u tretmanu tumora pljuvačnih žlezda.....	62
2.3.4.1 Tumori pljuvačnih žlezda: Karakteristike, dijagnostika i radioterapijski tretman	62
2.3.4.2 Protokoli za lečenje pacijenata i planiranje radioterapije	63
2.3.4.3 Rezultati i analiza radioterapijskih algoritama	65
2.3.5. Primena algoritama optimizacije u FOTELP-VOX simulacijama zračenja.....	71
2.3.5.1 Automatizacija procesa planiranja radioterapije	71
2.3.5.2 Parametri simulacije i prostor pretrage	76
2.3.5.3 Pretvaranje grafičke reprezentacije maski u numeričke podatke	78
2.3.5.4 Interpolacija nedostajućih maski	79
2.3.5.5 Rezultati kombinovanja programa FOTELP-VOX i algoritama optimizacije.....	82
3. Računanje konverzionih koeficijenata u fantomima ljudskog tela od ^{137}Cs u tlu pomoću MCNP softvera.....	90
3.1. Značaj i prisustvo cezijuma.....	88
3.2. Proračun konverzionih koeficijenata u ORNL i ICRP voxel fantomu	89
3.3. Dozimetrijska aplikacija za računanje efektivne i ekvivalentne doze	94
4. ZAKLJUČAK.....	96
5. LITERATURA	98
6. PRILOG.....	113
6.1. Publikovani naučni radovi u kojima su prezentovani rezultati doktorske disertacije...	114
Lista termina i skraćenica korišćenih u tekstu	114
Lista slika korišćenih u tekstu	116
Lista tabela.....	117
Biografija sa podacima o dosadašnjem radu.....	118

1. UVOD

1.1. Monte Carlo metod

Monte Carlo (MC) metod predstavlja jednu od najvažnijih numeričkih tehnika koja se koristi u raznim oblastima nauke i tehnologije, naročito kada se suočavamo sa problemima koji uključuju stohastičke procese. Ove metode, koje su razvijene sredinom 20. veka tokom rada na projektu “Manhattan”, našle su široku primenu u oblastima kao što su fizika, hemija, biologija, finansije, inženjering, medicina i dr. ([Chan, 2013](#); [Kwak i dr., 2007](#); [Sood i dr., 2021](#)). Primena MC metoda temelji se na generisanju velikog broja slučajnih događaja i statističkoj analizi dobijenih podataka, što omogućava procenu ponašanja složenih sistema kroz simulaciju realnih stohastičkih procesa. MC simulacije posebno su efikasne kada su potrebni podaci o sistemima kod kojih postoji veliki broj varijabli ili složenih interakcija koje otežavaju analitičko rešavanje. Umesto rešavanja determinističkih diferencijalnih jednačina koje često zahtevaju pojednostavljenja, MC metoda koristi slučajne uzorke da bi se opisao neki proces, što omogućava realističniji prikaz sistema. Njihova fleksibilnost i univerzalnost omogućavaju široku primenu u simulacijama koje obuhvataju razne fizičke procese, poput statističke raspodele molekula u gasovima, predviđanja vremenskih obrazaca, modelovanja u kvantnoj fizici, ali i u mnogim drugim granama nauke ([Miyamoto i Shiohara, 2020](#); [Suzuki i dr., 1977](#)).

Za razliku od determinističkih metoda, koje se oslanjaju na aproksimacije i linearizacije, kako bi se rešili kompleksni problemi, MC metode nude mogućnost rada sa stvarnim sistemima bez potrebe za pojednostavljivanjem modela. Determinističke metode često nisu u stanju da obuhvate sve aspekte složenih interakcija, posebno kada se radi o heterogenim materijalima, ili o sistemima sa visokom dinamikom promena. Na primer, u simulacijama transporta jonizujućih čestica kroz tkiva, deterministički pristupi često koriste usrednjenu vrednost gustine ili homogenost materijala, što može kao rezultat dati neprecizno određenu dozu. MC metode, s druge strane, modeluju interakcije na atomskom nivou, omogućavajući visoko precizne simulacije ([Parodi, 2012](#)). Ovaj pristup omogućava bolje razumevanje fundamentalnih procesa i tačnije predviđanje rezultata eksperimenata. Takođe, ove metode mogu biti prilagođene da rade sa bilo kojim raspodelama verovatnoće, što im daje dodatnu fleksibilnost u radu sa širokim spektrom fizičkih sistema. Zbog svoje univerzalnosti, MC metoda nalazi primenu u mnogim naučnim disciplinama i inženjerstvu. U nastavku su istaknute neke njene primene u raznim oblastima izvan radijacione fizike.

U fizici se MC simulacije koriste za modelovanje složenih sistema sa velikim brojem stepeni slobode koje je teško analitički opisati. Na primer, u statističkoj fizici i termodinamici koriste se za simulaciju fluida, kondenzovane materije i složenih materijala, omogućavajući praćenje kolektivnog ponašanja ogromnog broja čestica uz uključivanje termičkog šuma i kvantnih efekata ([Frenkel i Smit, 2002](#)). MC metoda je osnov istraživanja u oblasti kvantne fizike, gde kvantne MC simulacije numerički rešavaju probleme višedelnih sistema¹ (npr. u kvantnoj hemiji i fizici čvrstog stanja). Takođe, još od rada [Metropolis i kolega \(1953\)](#), *Metropolisov algoritam* predstavlja MC pristup za proučavanje termodinamičke ravnoteže i faznih prelaza u kompleksnim sistemima. U fizici elementarnih čestica, MC simulacije su nezamenljive za modelovanje stohastičke prirode interakcija čestica sa materijom u detektorima ([Kalashev i Kido, 2015](#)).

U hemiji je MC metod postao važan alat u oblasti računarske hemije i molekularnog modelovanja. Koristi se za simulaciju molekularnih sistema i reakcija kada je prisutan veliki broj termičkih i strukturnih stepeni slobode – na primer, za uzorkovanje različitih konfiguracija molekula u prostoru radi računanja ravnotežnih svojstava ili reakcione kinetike ([Frenkel i Smit, 2002](#)).

¹ Multi-body problems – Sistemi koji se sastoje od velikog broja međusobno interagujućih čestica.

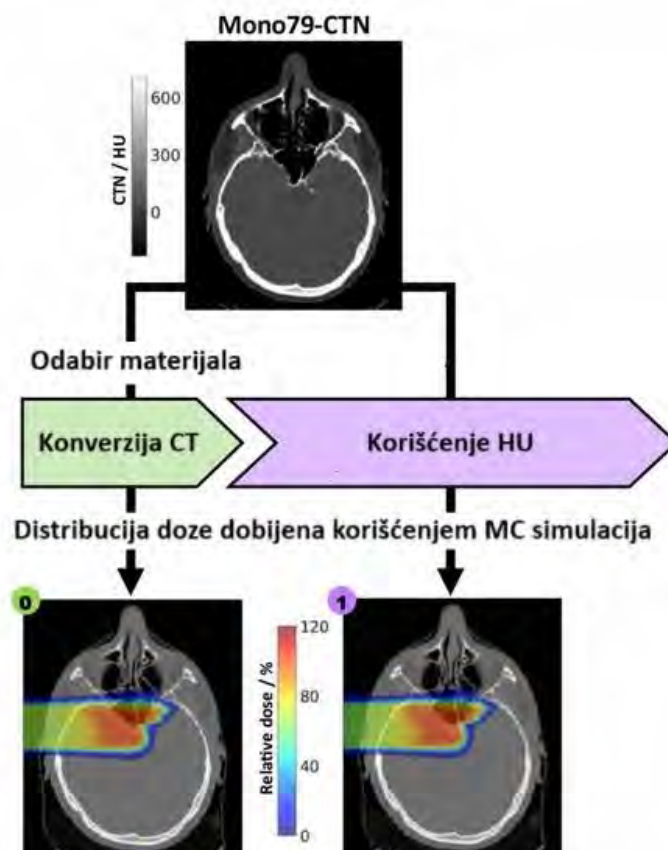
U molekularnoj biofizici i bioinformatičari, MC simulacije pomažu pri predviđanju strukture i savijanja proteina, gde metodom nasumičnih mutacija i relaksacija sistema mogu da se istraže energetske najpovoljnije konfiguracije ([Van Gils i dr., 2023](#)). Takođe, u farmakologiji i biohemiji, koristi se za dokiranje molekula putem nasumičnog ispitivanja orijentacija i konformacija ligand–receptor sistema. MC metode su, dakle, široko rasprostranjene i u hemijskim i biološkim naukama pružajući statistički okvir za proučavanje sistema na molekularnom nivou gde determinističke metode nisu praktične ([Meng i dr., 1992](#); [Živković i dr., 2020](#)).

U oblasti finansija MC simulacija je standardni pristup za analizu rizika i neizvesnosti. Finansijski analitičari koriste MC metode da bi ispitali veliki broj mogućih ishoda tržišnih kretanja ili investicionih scenarija. Jedan od primera je predviđanje verovatnoće različitih prinosa portfelja ili cena opcija i drugih derivata, uzimajući u obzir stohastičku prirodu tržišta. Za razliku od jednostavnih determinističkih projekcija, ovaj pristup daje čitavu raspodelu mogućih ishoda (sa pripadajućim verovatnoćama), čime pruža jasniju sliku rizika od, recimo, bankrota investicije ili prekoračenja budžeta projekta ([Matsakos i Nield, 2024](#); [Skavysh i dr., 2024](#)).

MC simulacije su neizostavne i u inženjerstvu, posebno pri projektovanju složenih sistema gde postoji mnogo ulaznih parametara sa nesigurnostima. Inženjeri ih primenjuju za predviđanje pouzdanosti komponenti i sistema – od procene verovatnoće otkaza mašinskih delova, do simulacije raspona mogućih ishoda u građevinarstvu ili energetici. Na primer, u upravljanju velikim projektima, MC analiza se koristi da predvidi kašnjenja i probijanje troškova uzimajući u obzir stotine stohastičkih faktora; pokazalo se da su takve prognoze često pouzdanije od ljudske intuicije ili pojednostavljenih determinističkih modela ([Zolfaghari i Khoshkhoo, 2022](#); [Dodwell i dr., 2019](#)).

Korišćenje MC metoda za rešavanje problema u oblasti radioterapije beleži gotovo eksponencijalni rast od 1970-ih godina ([Chan, 2013](#); [Kwak i dr., 2007](#); [Sood i dr., 2021](#)). Iako su u ranim fazama primene MC metode bile ograničene računski zahtevnim procesima i jednostavnim geometrijama, poput beskonačnih paralelnih slojeva ili cilindara, današnja dostupnost velike računske snage omogućava simulaciju detaljnih trodimenzionalnih geometrija. U ovoj oblasti, one se smatraju zlatnim standardom za tačno modelovanje složenih procesa transporta zračenja kroz različite medijume. U nastavku su prikazane ključne primene u okviru radijacione fizike. U medicinskoj fizici (radiologija i radioterapija), MC metoda igra izuzetno važnu ulogu. Planiranje radioterapije i određivanje raspodele doze zračenja u tkivima oslanja se na MC simulacije kako bi se postigla maksimalna preciznost. Za kompleksne geometrije tela pacijenta i heterogene tkivne strukture, MC proračun doze pruža pouzdanije rezultate od konvencionalnih algoritama; zapravo, ova metoda se danas smatra najtačnijim i najdoslednijim alatom za simulaciju doza i radioterapijskih uređaja. Savremeni sistemi za planiranje sve češće uključuju MC algoritme za računanje doze, posebno u tehnikama kao što su intenzitetom modulirana radioterapija (intenzitetski modulirana radioterapija, IMRT) ili protonska terapija, gde je preciznost kritična zbog velikih gradijenata doze ([Laub i dr., 2020](#); [Pastor-Serrano i Perkó, 2022](#)). MC simulacije omogućavaju i procenu fizičkih veličina koje je nemoguće direktno izmeriti u radioterapiji, čime značajno doprinose istraživanju i razvoju. Na primer, koriste se za dizajn i optimizaciju komponenti radioterapijske opreme – od izvora zračenja i kolimatora, do *linak* akceleratora – i za razumevanje njihovih karakteristika putem simulacije složenih interakcija zračenja unutar tih uređaja. Jedna studija ističe da MC simulacije u radioterapiji služe kako za proračune osnovnih dozimetričkih veličina, tako i za realistične simulacije kliničkih akceleratora, detektora i planiranja tretmana pacijenata. Drugim rečima, pokrivaju ceo lanac od kalibracije referentne doze u vodi do izračunavanja raspodele doze u tkivima konkretnog pacijenta i validacije rada detektora ([Pepin i dr., 2018](#)).

Pored toga, MC metoda se koristi i u razvoju medicinskih detektora. U radiološkoj dijagnostici, simulacije se primenjuju za optimizaciju dizajna detektora i kamera – omogućavaju ispitivanje osetljivosti detektora, rezolucije slike i dozne efikasnosti različitih konstrukcija, pre nego što se pristupi izradi prototipa. Na primer, detaljnim MC modelovanjem može se analizirati kako fotoni ili čestice prolaze kroz detektor, koliko ih biva apsorbovano i koliki signal proizvode, što pomaže u poboljšanju detekcione efikasnosti i kvalitetu slike. Postoje čitavi MC paketi (GEANT4, GATE, EGSnrc itd.) posvećeni medicinskoj fizici, kojima se simuliraju i terapijski snopovi zračenja i sistemi za medicinsko snimanje ([Carrier i dr., 2004](#); [Poon i Verhaegen, 2005](#)). U radioterapiji, tačnost određivanja apsorbovane doze zračenja u tkivima od presudnog je značaja za uspeh terapije zračenjem, posebno kada je reč o lečenju malignih tumora ([Andreo, 2018](#)). Primena MC metoda u planiranju radioterapije zahteva preciznu pripremu ulaznih podataka, uključujući korišćenje kompjuterske tomografije (CT-Computed Tomography). Ovaj proces obuhvata nekoliko ključnih koraka koji su prikazani na Slici 1.1. Prvi korak uključuje dobijanje CT podataka pacijenta, koji se izražavaju kroz CT brojeve ili Hounsfieldove jedinice (HU – Hounsfield Unit) ([Rogers, 2002](#)). HU vrednosti predstavljaju relativnu gustinu tkiva i koriste se za određivanje fizičkih svojstava materijala unutar tela pacijenta. Nakon toga, primenjuje se konverzija CT podataka, gde se HU prevode u odgovarajuće fizičke parametre, kao što su gustina i efektivna atomska svojstva. Poslednji korak uključuje simulaciju raspodele doze zračenja pomoću MC metoda. Na osnovu prethodno obrađenih podataka, simulacije omogućavaju analizu relativne raspodele doze unutar ciljanog regiona. Na Slici 1.1 su prikazani primeri raspodele doze za različite tačke interesa, obeležene bojama, koje ukazuju na intenzitet doze zračenja.



Slika 1.1 Proces konverzije CT podataka i simulacije raspodele doze zračenja.
(preuzeto iz [Permatasari i dr., 2020](#), i modifikovano)

U toku planiranja radioterapije, neophodno je precizno odrediti koliku dozu zračenja će primiti tumor, ali i koliko će zračenje uticati na okolna zdrava tkiva. Primena MC metoda u ovom kontekstu omogućava da se postigne maksimalna doza u tumorskom tkivu, dok se minimizuje šteta po okolno, zdravo tkivo ([DeMarco i dr., 2002](#); [Fielding, 2023](#)). Jedan od najvažnijih pravaca u kojima se razvija moderna medicina jeste personalizovana terapija, koja se prilagođava specifičnim karakteristikama svakog pacijenta. Personalizovana radioterapija predstavlja izazov jer zahteva precizno planiranje zračenja na osnovu individualnih anatomskih razlika među pacijentima. Ovde MC metode ponovo dolaze u prvi plan, jer omogućavaju modelovanje zračenja za specifične anatomske strukture pacijenta korišćenjem podataka iz CT i magnetne rezonance (MR) ([Lee, 2024](#)). Ove simulacije mogu uzeti u obzir sve fizičke parametre pacijenta, uključujući gustinu tkiva, oblik organa i prostornu raspodelu tumora, čime se osigurava da svaki plan terapije bude što precizniji. MC metode takođe igraju ključnu ulogu u proceni rizika od neželjenih efekata zračenja, kao što su sekundarni tumori koji mogu nastati kao posledica oštećenja zdravih tkiva. Simulacijom transporta čestica kroz zdrava tkiva, moguće je predvideti nivoe zračenja kojima su izloženi okolni organi, i time smanjiti rizik od kasnijih komplikacija. Uvođenje MC simulacija u kliničku praksu nosi sa sobom značajne izazove, među kojima je jedan od najvažnijih potreba za velikim računarskim resursima. Potrebni su snažni računarski sistemi i softveri koji mogu efikasno da obrade i skladište podatke visoke preciznosti. Takva infrastruktura često zahteva visoke troškove održavanja i nadogradnje, što može predstavljati izazov za medicinske ustanove s ograničenim budžetima. Dodatno, primena MC metoda u medicinskoj praksi mora da se uskladi sa strogim medicinskim regulativama ([Chetty i dr., 2007](#)). Regulatorna tela postavljaju visoke standarde kako bi se osigurala bezbednost pacijenata i preciznost u planiranju terapije. To uključuje sertifikaciju softverskih alata, kontrolu kvaliteta, kao i stalne revizije i validacije simulacija u skladu sa najnovijim medicinskim protokolima. Sve ove zahteve potrebno je ispuniti kako bi se MC simulacije mogle pouzdano koristiti u kliničkim uslovima, a to često podrazumeva i dodatnu obuku osoblja i saradnju sa stručnjacima iz različitih oblasti. Tako MC doprinosi i radioterapiji i medicinskoj dijagnostici – povećavajući bezbednost i efikasnost zračenja u medicinskoj primeni.

Van medicinskog konteksta, MC metoda se široko koristi za detekciju i merenje jonizujućeg zračenja u nauci, industriji i zaštiti životne sredine. Jedna od primena je karakterizacija izvora zračenja – simulacijom se modeluje kako čestice ili fotoni izlaze iz izvora i interaguju sa okolinom, čime se predviđaju mereni spektri i doze. Na osnovu poređenja simuliranih i izmerenih podataka, može se identifikovati nepoznati radionuklid ili proceniti aktivnost izvora. Druga ključna primena je određivanje efikasnosti detektora ([Breustedt i dr., 2016](#)). MC proračuni omogućavaju kalibraciju detektora zračenja (poput scintilacionih detektora NaI(Tl) ili poluprovodničkih HPGe detektora) za različite geometrije i energije zračenja. Na primer, simulacijom se može izračunati puna energetska efikasnost (FEPE – full energy peak efficiency) gama-spektrometarskog detektora za date energije fotona i određeni raspored uzorka i detektora. To je posebno korisno kada je teško napraviti eksperimentalnu kalibraciju za svaku zamislivu konfiguraciju uzorka – MC metoda pruža brz i pouzdan alat za dobijanje krive efikasnosti detekcije za različite geometrije i uslove ([Hasan i dr., 2021](#)). Takođe, MC se koristi pri dizajniranju novih detektora i monitora zračenja – omogućava simulaciju debljine i materijala detektora, zaštitnih ekrana i kolimatora, kako bi se optimizovala osetljivost i smanjila pozadinska merenja pre izrade stvarnog uređaja. U domenu nuklearne sigurnosti, simulacije pomažu u proceni performansi detekcionih sistema za radijacioni nadzor, predviđajući koliko pouzdano mogu otkriti određene izvore pod raznim scenarijima ([Lou i dr., 2020](#)).

U radioekologiji i zaštiti od zračenja u životnoj sredini, MC metoda se primenjuje za procenu širenja i uticaja jonizujućeg zračenja u okolini. Analitički modeli često pretpostavljaju idealizovane uslove (poput uniformne ili beskonačne raspodele izvora), što može dovesti do odstupanja u složenim realnim situacijama. MC simulacije omogućavaju modelovanje kompleksnih geometrija i nehomogenih raspodela radionuklida u prirodnom okruženju – na primer, mogu da obuhvate slojevitou strukturu zemljišta, vazduha i vode, neujednačenu kontaminaciju terena ili prostornu raspodelu radioaktivnog oblaka posle akcidenta. Takođe, u projektima radioekološkog monitoringa, MC se koristi za optimizaciju postavke senzora i uzorkovanja – npr. određuje se kolika aktivnost u okolini može biti detektovana datim instrumentom i kolika je neizvesnost merenja usled statističke prirode radioaktivnog raspada. Sve ovo doprinosi boljem razumevanju uticaja zračenja na okolinu i formiranju naučno utemeljenih standarda za radiološku zaštitu ekosistema ([Hao i dr., 2024](#); [Cui i dr., 2024](#)).

1.2. Monte Carlo softveri za simulaciju transporta zračenja

Razvoj MC softverskih paketa bio je motivisan potrebom za alatima koji mogu pouzdano opisati ove fenomene i omogućiti primenu u nauci, medicini, industriji i nuklearnoj tehnologiji. Danas postoji veliki broj softverskih alata koji koriste MC metode za simulaciju zračenja, pri čemu se razlikuju prema specifičnim fizičko-matematičkim modelima i načinima obrade dobijenih rezultata. Većina ovih softvera je kompatibilna sa različitim operativnim sistemima i platformama, čime se dodatno proširuje njihova upotrebljivost. Zbog svoje tačnosti i fleksibilnosti, pojedini MC paketi postali su ključni u oblastima kao što su dozimetrija, zaštita od zračenja, medicinska fizika, nuklearna energija i fundamentalna istraživanja.

U ovom delu doktorske disertacije biće predstavljen pregled najčešće korišćenih MC softverskih paketa, uključujući FLUKA, MCNP, GEANT4, PENELOPE, PHITS i FOTELP. Fokus će biti na njihovim glavnim karakteristikama, prednostima i specifičnim oblastima primene u radijacionoj fizici.

1.2.1. Fluka

FLUKA je jedan od istaknutih i priznatih MC softverskih paketa koji se koristi za simulaciju transporta čestica i zračenja kroz materiju. Razvijen u CERN-u, jednom od vodećih svetskih centara za istraživanje visokoenergetske fizike, FLUKA predstavlja standard u modelovanju složenih interakcija između čestica i materijala. Posebno je standardni alat u CERN-u za studije dozimetrije i zaštite od zračenja ([Ballarini i dr., 2006](#)). U okviru “FLUKA” projekta, razvijeni su i testirani fizički modeli koji pokrivaju širok spektar hadronskih i nuklearnih interakcija. Upoređivanje fizičkih modela FLUKA-e sa eksperimentalnim podacima, u kombinaciji sa njenom širokom primenom u istraživanju i industriji, čini ovaj kod izuzetno pouzdanim u simulacijama mešanih zračenja ([Battistoni i dr., 2011](#)). U oblasti dozimetrije, ovaj softver omogućava precizno određivanje apsorbovanih doza u različitim tkivima, što je od vitalnog značaja u planiranju radioterapije i proceni rizika od izlaganja zračenju. FLUKA je takođe široko korišćen u astrofizici, gde pomaže u simulaciji interakcija kosmičkog zračenja sa materijalima, što je ključno za istraživanje svemira i razvoj tehnologija za zaštitu astronauta ([Andersen i dr., 2004](#)).

U medicinskoj fizici, FLUKA omogućava simulacije koje doprinose razvoju novih dijagnostičkih i terapijskih metoda, kao što su protonska terapija i zračenje tela ([Embriaco i dr., 2020](#)). Jedna od najvećih prednosti FLUKA softvera je njegova sposobnost da modeluje složene geometrije i raznovrsne materijale sa izuzetnom preciznošću. Ovo omogućava istraživačima i inženjerima da simuliraju realne situacije i optimizuju dizajn eksperimenata i uređaja, čime se smanjuje potreba za skupim i dugotrajnim fizičkim testiranjima. Zbog svoje svestranosti i pouzdanosti, FLUKA je postao nezamenljiv alat u mnogim istraživačkim laboratorijama i industrijskim aplikacijama širom sveta. Primena FLUKA softvera u medicini i radioterapiji dodatno potvrđuje njegov značaj. Na primer, FLUKA je korišćena za izračunavanje kQ faktora za monoenergetske protonske zrake u kliničkim uslovima, gde su rezultati pokazali dobru slaganje sa eksperimentalnim podacima, što dodatno potvrđuje njenu upotrebljivost u kliničkoj praksi. To je posebno važno za precizno planiranje tretmana u protonskoj terapiji, gde tačno izračunavanje apsorbovane doze igra ključnu ulogu u efikasnosti terapije ([Baumann i dr., 2021](#)). Na kraju, FLUKAVAL sistem za validaciju FLUKA koda omogućava sveobuhvatno testiranje novih verzija softvera pre njihove upotrebe. Ovaj okvir omogućava pouzdanost simulacija i kvalitet rezultata, što je ključna prednost FLUKA koda u odnosu na druge slične softverske pakete ([Widorski i dr., 2023](#)).

Zahvaljujući ovim karakteristikama, softver FLUKA je postao nezaobilazan alat u brojnim naučnim istraživanjima i industrijskim primenama, pružajući istraživačima i inženjerima sredstvo za simulaciju složenih fizičkih interakcija sa visokim stepenom preciznosti.

1.2.2. MCNP

MCNP (Monte Carlo N-Particle) je jedan od najstarijih i najpoznatijih MC softverskih paketa za simulaciju transporta čestica, kao što su neutroni, fotoni, elektroni i drugi. Prva namena ovog programa je bila simulacija prostiranja neutrona i računanje kritične mase. Ovaj kod ima dugu istoriju, koja počinje još u vreme “Manhattan” projekta, i od tada se razvijao u alat koji je neizostavan u mnogim oblastima, uključujući radijacionu dozimetriju, medicinsku fiziku, planiranje terapija, kao i zaštitu od zračenja ([Solberg i dr., 2001](#)). Tokom svog razvoja, MCNP softver je prolazio kroz više generacija, od ranijih verzija kao što su MCNP3 i MCNP4, preko MCNP5, MCNPX i njihove kombinovane varijante MCNP5/X, pa sve do najsavremenijih izdanja MCNP6 (verzije 1, 2 i 3), koje donose značajne funkcionalne i tehničke nadogradnje. Verzijom 2.0, objavljenom 2018. godine ([Werner i dr., 2017, 2018](#)), implementirano je 39 novih funkcionalnosti, uz više od 170 ispravki grešaka i tehničkih poboljšanja. Ova verzija takođe uključuje unapređeni model kosmičkog zračenja sa podrškom za teške jone, ažurirane nuklearne podatke za vodonik, kao i poboljšanu obradu kretanja naelektrisanih čestica kroz nestrukturirane mreže (mesh). Trenutno aktuelna verzija, MCNP6.3 ([Kulesza i dr., 2022](#)), razvijena je korišćenjem kombinacije programskih jezika Fortran 90, C i C++, čime je dodatno unapređena efikasnost i održivost koda u savremenim računarima.

U oblasti medicinske fizike, MCNP je uspešno korišćen za rešavanje brojnih problema. Na primer, u radioterapiji, MCNP je korišćen za izračunavanje spektra bremsstrahlunga² iz medicinskih linearnih akceleratora, što je od ključne važnosti za precizno modelovanje raspodele doza zračenja ([DeMarco i dr., 1995](#)).

² **Bremstrahlung zračenje – zakočno zračenje** (nemački: *Bremsstrahlung*) je elektromagnetno zračenje koje nastaje kada se naelektrisana čestica, obično elektron, ubrzava ili usporava pri prolasku kroz elektromagnetno polje, najčešće u blizini atomskih jezgara. Ovaj proces se dešava jer promena brzine naelektrisane čestice uzrokuje emisiju fotona, pri čemu energija oslobođenog zračenja zavisi od energije i putanje čestice.

Takođe, MCNP se koristi za modelovanje raspodele doze oko visokodoznih brahiterapijskih izvora, kao i za procenu dozimetrijskih svojstava novih radioaktivnih izvora koji se koriste u intravaskularnom zračenju ([Fessenden i dr., 1996](#)). Jedna od glavnih prednosti MCNP-a je njegova sposobnost da modeluje složene geometrije i precizno simulira interakcije čestica sa materijalom. Na primer, MCNP podržava različite geometrijske oblike, uključujući kombinatorijalnu geometriju, koja kombinuje površine prvog i drugog reda, kao i eliptične toruse četvrtog stepena. Ova karakteristika je idealna za modelovanje akceleratora, dok funkcija „lattice“ omogućava simulacije zasnovane na medicinskim slikama, poput CT skeniranja ([Goorley i dr., 2013](#); [Love i dr., 1998](#)). MCNP je široko korišćen u dozimetriji za planiranje tretmana radioterapije. U dijagnostičkim aplikacijama, koristi se za modelovanje CT skenera i PET (Positron Emission Tomography) skenera, izračunavanje doza isporučenih tokom CT procedura, i određivanje karakteristika detektora u nuklearnoj medicini.

Posebno je značajan u oblastima gde je teško ili nemoguće sprovesti eksperimente, pa simulacije postaju ključni alat za donošenje pouzdanih zaključaka. Dodatne opcije, kao što su „tally“ funkcije za prikupljanje podataka, fleksibilna definicija izvora zračenja, napredna varijantsna redukcija i podrška za paralelno izvođenje koda putem MPI i OpenMP, čine MCNP vrlo moćnim i prilagodljivim različitim vrstama zadataka.

Osim toga, MCNP je korišćen za određivanje fluksa čestica oko uređaja za tretman u radioterapiji i za izvođenje proračuna zaštite u prostorijama za radioterapiju ([Van Riper, 2005](#); [Waelele i dr., 2022](#)). Još jedna važna primena MCNP je u terapiji zahvata neutrona (Neutron Capture Therapy, NCT), gde se koristi za simulacije transporta neutrona i procenu doze zračenja u tumoru. MCNP je, takođe, korišćen za modelovanje brzih neutrona i teških jona u terapiji, što je važno za precizno planiranje tretmana i procenu efekata zračenja na tkiva ([Kotiluoto i Auterinen, 2004](#); [Monshizadeh i dr., 2015](#); [Zhong i dr., 2023](#)). MCNP je široko korišćen i za proračun *efektivnog k-faktora* i analiza kritičnosti nuklearnih sistema. U dizajnu nuklearnih reaktora (fisionih), MCNP se koristi za određivanje fluksa neutrona i ostalih čestica u jezgru, proračun distribucije snage po gorivnim elementima i proizvodnje aktinida, kao i za projektovanje zaštitnih štitova reaktora.

1.2.3. GEANT4

GEANT4, razvijen od strane CERN-a, predstavlja jedan od najmoćnijih i najuniverzalnijih MC softverskih paketa, koji se koristi za simulaciju transporta čestica kroz materiju. Ovaj softver je ključan alat u istraživanju i razvoju u oblasti visokoenergetske fizike, ali i u mnogim drugim naučnim i industrijskim oblastima. Njegova izuzetna fleksibilnost i mogućnost proširenja čine ga pogodnim za širok spektar primena, uključujući visokoenergetsku fiziku, medicinsku fiziku, istraživanje materijala, kao i nuklearnu fiziku ([Agostinelli i dr., 2003](#); [Basaglia i dr., 2024](#)). Jedna od najvećih prednosti GEANT4 je njegova sposobnost da modeluje interakcije čestica sa materijalima na veoma detaljnom nivou. Ovaj softver omogućava istraživačima da simuliraju složene scenarije u kojima čestice prolaze kroz različite materijale, pri čemu dolazi do raznovrsnih interakcija kao što su rasejanje, apsorpcija i proizvodnja sekundarnih čestica. Ova sposobnost je posebno značajna u projektima kao što su „Veliki hadronski sudarač“ (Large Hadron Collider - LHC), gde je tačno modelovanje interakcija čestica od ključnog značaja za interpretaciju eksperimentalnih podataka i otkrivanje novih fizičkih fenomena ([Dehning i dr., 2007](#); [Schälicke i dr., 2011](#)). GEANT4 je takođe neprocenjiv alat u medicinskoj fizici, gde se koristi za razvoj i optimizaciju novih tehnika radioterapije.

Ovaj softver omogućava precizne simulacije raspodele doza zračenja unutar tela pacijenta, što je ključno za planiranje tretmana koji maksimizuje efikasnost terapije dok minimizuje štetne efekte na okolna zdrava tkiva. GEANT4 se koristi i za modelovanje i dizajn medicinskih detektora, koji se koriste u dijagnostici i lečenju tumora ([Kost i dr., 2015](#); [Poon i Verhaegen, 2005](#); [Spiga i dr., 2007](#)).

Pored toga, GEANT4 je našao primenu u istraživanju materijala, gde se koristi za simulaciju efekata zračenja na različite materijale. Ove simulacije su važne za razvoj novih materijala otpornih na zračenje, koji su neophodni u svemirskoj industriji, nuklearnoj energetici i drugim oblastima gde su materijali izloženi visokim nivoima zračenja ([Aygün, 2021](#); [Santina i dr., 2003](#)). GEANT4 je takođe poznat po svojoj zajednici korisnika i aktivnom razvoju. Kontinuirano se unapređuje kroz doprinos naučnika i inženjera iz celog sveta, što obezbeđuje da softver ostane u vrhu inovacija i da prati najnovije trendove i potrebe u nauci i tehnologiji. Zbog svoje svestranosti, tačnosti i mogućnosti prilagođavanja, GEANT4 je postao nezaobilazni alat u modernim istraživanjima i industrijskim primenama koje uključuju interakciju čestica i materijala.

Da bi se olakšala njegova primena u medicinskoj fizici, razvijen je GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission), user-friendly interfejs koji je specijalno razvijen za medicinsku fiziku i biomedicinske simulacije. GATE omogućava lakšu upotrebu GEANT4-a u oblastima kao što su pozitronska emisiona tomografija, jednofotonska emisiona kompjuterska tomografija, radioterapija i brahiterapija ([Assié i dr., 2004](#); [Parach i Askari, 2011](#)). GATE olakšava istraživačima da precizno simuliraju interakcije zračenja sa biološkim tkivima, čime doprinosi razvoju naprednih dijagnostičkih i terapijskih metoda. Pored toga, GATE se koristi i za proračun raspodele doza elektrona u vodi, omogućavajući precizno računanje dose point kernels i pencil beam kernels za širok opseg energija od 15 keV do 20 MeV ([Maigné i dr., 2011](#)). Upoređenjem rezultata dobijenih pomoću GATE-a sa referentnim MC kodovima poput EGSnrc i MCNP4C, pokazano je da poboljšanja u GEANT4/GATE softveru dovode do značajnog povećanja slaganja sa validiranim kodovima. GATE se takođe primenjuje za računanje doza u organima voksel fantoma. GATE kod je korišćen za proračun doza u organima fantoma za monoenergetske fotone od 10 keV do 1000 keV, pri čemu su doze konvertovane u specifične apsorbovane frakcije i upoređene sa objavljenim MIRD podacima. Rezultati su pokazali visoku korelaciju ($r^2 > 0.99$) između podataka dobijenih pomoću GATE-a i MIRD modela ([Buvat i Lazaro, 2006](#)).

1.2.4. PENELOPE

PENELOPE (Penetration and ENergy Loss Of Positrons and Electrons) je specijalizovani MC softverski paket razvijen u Španiji, namenjen simulaciji transporta elektrona i pozitrona kroz različite materijale. Ovaj softver je posebno cenjen zbog svoje sposobnosti da precizno modeluje interakcije na niskim energijama, što ga čini neprocenjivim alatom u raznim naučnim i tehničkim oblastima ([Sempau i dr., 2011](#)). PENELOPE se široko koristi u dozimetriji, mikrodozimetriji, medicinskoj fizici, kao i u istraživanju novih materijala. U oblasti dozimetrije, PENELOPE omogućava veoma precizne simulacije raspodele doza zračenja, što je ključno za zaštitu pacijenata i medicinskog osoblja tokom dijagnostičkih i terapijskih procedura. Posebno je važan u planiranju radioloških procedura, gde se zahteva tačno predviđanje doza koje će različita tkiva primiti, kako bi se optimizovala efikasnost tretmana i smanjili neželjeni efekti ([Moskvin i dr., 2010](#); [Panettieri i dr., 2007](#); [Sterpin i dr., 2008](#)). Mikrodozimetrija je još jedna oblast u kojoj PENELOPE igra ključnu ulogu. Ovaj softver omogućava detaljne simulacije na mikroskopskom nivou, što je od suštinskog značaja za razumevanje kako zračenje utiče na ćelijske i subćelijske strukture.

Ove simulacije pomažu u istraživanju bioloških efekata zračenja na ćelije, što je važno za razvoj novih terapija i poboljšanje postojeće radiološke zaštite ([Fernández-Varea i dr., 2011](#); [Kyriakou i dr., 2017](#); [Stewart i dr., 2002](#)). PENELOPE je takođe izuzetno koristan u istraživanju materijala, gde se koristi za proučavanje efekata zračenja na mikroskopske osobine materijala ([Fanfani i dr., 2020](#)). Ovaj softver omogućava istraživačima da modeluju kako zračenje utiče na strukturu materijala na atomskom nivou, što je ključno za razvoj novih materijala koji će biti otporniji na zračenje. Jedna od najznačajnijih karakteristika PENELOPE-a je njegova sposobnost da pruža visoko precizne rezultate, čak i u složenim simulacionim scenarijima. Softver je optimizovan za rad sa niskim energijama, što ga čini idealnim za primene u medicinskoj radiologiji, gde je preciznost u proceni doza zračenja od vitalnog značaja ([Baró i dr., 1995](#); [Ye i dr., 2004](#)). Pored toga, PENELOPE je poznat po svojoj fleksibilnosti i jednostavnosti korišćenja, što ga čini pristupačnim za širok spektar korisnika, od istraživača do inženjera.

Sve ove karakteristike čine PENELOPE nezamenljivim alatom u mnogim oblastima nauke i tehnike, omogućavajući napredak u razumevanju i primeni zračenja u različitim kontekstima. Zbog svoje preciznosti i pouzdanosti, PENELOPE ostaje jedan od vodećih softverskih paketa za simulaciju transporta elektrona i pozitrona kroz materiju.

1.2.5. PHITS

PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) je MC softverski paket razvijen u Japanu, koji je postao neophodan alat za simulaciju transporta čestica kroz materiju, uključujući teške jone, protone, neutrone, elektrone, kao i fotone ([Niita i dr., 2006](#); [Sihver i dr., 2010](#)). PHITS se ističe svojom sposobnošću da precizno modeluje interakcije širokog spektra čestica sa različitim materijalima, što ga čini posebno korisnim u oblastima kao što su istraživanje efekata zračenja u svemiru, zaštita od zračenja, u radiološkoj dozimetriji, kao i u nuklearnoj fizici i inženjeringu. Jedna od ključnih karakteristika PHITS-a je njegova sposobnost da simulira transport čestica u kompleksnim geometrijama. Ovaj softver omogućava modelovanje složenih struktura, kao što su svemirski brodovi, zaštitni štitovi, biološka tkiva, i nuklearni reaktori, pri čemu se uzimaju u obzir sve relevantne interakcije između čestica i materijala. PHITS može da obradi različite vrste geometrijskih oblika, od jednostavnih oblika do složenih zapremina, što omogućava visoku fleksibilnost u simulacijama ([Cruz i dr., 2024](#); [Iwamoto i dr., 2013](#); [Sihver i dr., 2015](#)). PHITS je posebno koristan u istraživanju efekata zračenja u svemiru, gde je neophodno precizno modelovati interakcije kosmičkih zraka i teških jona sa materijalima koji se koriste za zaštitu svemirskih letelica i astronauta. U ovim simulacijama, PHITS omogućava proračun doza zračenja koje bi astronauti mogli primiti tokom dugotrajnih svemirskih misija, što je ključno za dizajniranje adekvatne zaštite ([Gustafsson i dr., 2010](#); [Puchalska i dr., 2012](#); [Sato i dr., 2006](#); [Sato i dr., 2011](#)). U oblasti zaštite od zračenja, PHITS se koristi za procenu i optimizaciju zaštitnih struktura u nuklearnim i industrijskim postrojenjima i medicinskim ustanovama. Softver omogućava proračun raspodele doza zračenja unutar zaštitnih materijala, kao i procenu izloženosti radnika i stanovništva jonizujućem zračenju. PHITS takođe podržava simulacije radiološke zaštite u hitnim situacijama, kao što su nuklearne nesreće, omogućavajući brzo procenu rizika i planiranje evakuacionih strategija ([Aziz i dr., 2020](#); [Satoh i dr., 2012](#)). Dozimetrija je još jedna oblast gde PHITS igra ključnu ulogu. Softver omogućava precizne proračune apsorbovanih doza u tkivima pacijenata tokom medicinskih procedura kao što su radioterapija i dijagnostičko zračenje. PHITS omogućava modelovanje raspodele doza u različitim tkivima i organima, čime se omogućava optimizacija tretmana ([Kuga i dr., 2023](#); [Kumada i dr., 2009](#); [Takada i dr., 2020](#)).

Odlikuje se takođe visokom fleksibilnošću u izboru fizičkih modela za opisivanje interakcija čestica sa materijalima. Korisnici mogu birati između različitih modela za opisivanje nuklearnih reakcija, transporta elektron-pozitron parova, i fotoelektričnog efekta. PHITS omogućava i simulaciju sekundarnih čestica koje nastaju kao rezultat primarnih interakcija, uključujući kaskadne reakcije i produkciju novih izotopa. Ovaj softver podržava širok raspon energija, od nekoliko eV do nekoliko GeV, što ga čini pogodnim za simulacije u različitim energetske režimima ([Iwamoto i dr., 2017](#)).

Još jedna važna karakteristika PHITS-a je mogućnost simulacije višefaznih procesa, gde čestice mogu prolaziti kroz različite faze materijala, kao što su gasovi, tečnosti i čvrste supstance. Ova mogućnost je posebno korisna u simulacijama gde se čestice kreću kroz različite medije, na primer u istraživanju atmosferskih efekata ili simulacijama bioloških sistema ([Sato i dr., 2008](#)).

Zahvaljujući ovim karakteristikama, PHITS je postao ključni alat za istraživače i inženjere širom sveta, pružajući im moćne alate za razumevanje i optimizaciju procesa povezanih sa zračenjem u različitim kontekstima. Njegova sposobnost da simulira kompleksne scenarije sa visokim nivoom tačnosti čini ga nezamenljivim u mnogim naučnim i inženjerskim aplikacijama.

1.2.6. FOTELP

FOTELP je domaći softver razvijen od strane dr Radovana Ilića ([Ilić, 1996](#); [Ilić, 2008](#)), koji koristi MC tehnike za simulaciju transporta fotona, elektrona i pozitrona kroz proizvoljnu 3D geometriju i različite materijale, sa energijama u rasponu od 1 keV do 100 MeV. U novijoj verziji FOTELP-2018, integrisan je potprogram PENGEOm iz PENELOPE koda, čime se dodatno unapređuje fleksibilnost u simulacijama. Posebno je značajna modifikacija FOTELP-VOX ([Živković i dr., 2022](#)), koja se koristi u radioterapiji. Ova verzija omogućava korisnicima da biraju između dva seta podataka za tkiva, sa 11 ili 21 različitim tipom tkiva. Nakon što se definiše geometrija pacijenta pomoću CT snimaka, pripremaju se podaci za simulaciju, konvertujući Hounsfieldove brojeve u indekse materijala. Rezultati simulacije, uključujući raspodelu doza u vokselima, prikazuju se u fajlu REDOSE.TXT, dok programi poput DICVOX i VOXELVIEW omogućavaju vizualizaciju anatomije i doza na svakom CT slajsu, pružajući dragocene uvide u raspodelu zračenja. FOTELP se primenjuje u dozimetriji, zaštiti od zračenja i radioterapiji.

U ovoj doktorskoj disertaciji, kao ključni alat za proračune apsorbovane doze, korišćen je baš FOTELP-VOX. Razlog za odabir ovog programa leži u njegovoj specifičnoj primeni u dozimetriji, posebno kada je reč o simulaciji transporta čestica kroz ljudsko tkivo. FOTELP-VOX ima dokazanu efikasnost u pružanju preciznih rezultata u dozimetriji, naročito u kontekstu radioterapije, što je i osnovni cilj istraživanja u okviru doktorske disertacije – precizno određivanje doze koju pacijent prima tokom terapije. Jedna od ključnih prednosti FOTELP-VOX programa je upotreba virtuelnih vokseli za modelovanje anatomskih struktura. Time je omogućeno stvaranje detaljnih 3D modela koji verno predstavljaju ljudsku anatomiju, što je od suštinskog značaja za tačne proračune u radioterapiji. Pored toga, FOTELP-VOX je izuzetno efikasan u pogledu upotrebe memorije i vremena obrade. Program koristi optimizovane algoritme koji omogućavaju brže izvođenje simulacija uz manju potrošnju računarskih resursa u poređenju sa mnogim drugim komercijalnim alatima. To znači da FOTELP-VOX može da obavi kompleksne simulacije u kraćem vremenskom periodu i sa manjim zahtevima za računarsku memoriju, što je posebno korisno u situacijama kada je potrebno obraditi velike količine podataka i generisati precizne rezultate u realnom vremenu.

Program omogućava detaljne analize, kao što su procena grešaka u izračunima i evaluacija različitih terapijskih protokola, bez preopterećenja računarskih resursa. Za razliku od mnogih komercijalnih softverskih paketa koji mogu biti skupi i zahtevaju licencu, FOTELP-VOX pruža istraživačima pristupačno rešenje, koje omogućava precizne simulacije bez velikih ulaganja u skupi softver.

Pored parametara vezanih za interakcije čestica, takođe je važno napomenuti i Centralnu procesorsku jedinicu (Central Processing Unit, CPU) vreme koje je potrebno za izvođenje simulacija. Na Slici 1.2, prikazano je da FOTELP-VOX zahteva 4.11 minuta CPU vremena za simulaciju 1,000,000 čestica. Ovaj parametar je ključan za procenu efikasnosti programa, jer nam pokazuje koliko brzo i precizno program može da generiše rezultate, čak i za kompleksne scenarije sa velikim brojem čestica. U kontekstu kliničke primene, brzina izvođenja simulacija može značajno uticati na vreme koje je potrebno za donošenje kliničkih odluka, naročito u situacijama kada je potrebno obraditi veliki broj podataka u realnom vremenu. Efikasnost FOTELP-VOX u pogledu CPU vremena omogućava brzo dobijanje tačnih rezultata, što poboljšava i brzinu obrade u kliničkom okruženju, bez kompromisa u tačnosti.

```
-----  
Photon Energy Cutoff (ECATG): 0.010 MeV  
Electron Energy Cutoff (ECATE): 0.020 MeV  
Positron Energy Cutoff (EKATP): 0.040 MeV  
Total Particles Simulated (NPOC): 1,000,000  
CPU Time: 4.11 minutes  
  
-----  
  
Interaction Statistics:  
-----  
Photoelectric Effects (MFOT): 81,231 events  
Compton Scattering (MCOM): 58,296 events  
Ionization Events (LANLE): 251,290,284 events  
Bremsstrahlung Photons (MSZAK): 440,422 events  
Delta Electrons (MSDE): 34,236,489 events  
Annihilations (MANIH): 81 events  
Pair Production (MPAR): 91 events
```

Slika 1.2 Vizuelni prikaz parametara simulacije FOTELP-a i statistike fizike interakcija.

MC softverski paketi, kao što su FLUKA, MCNP, GEANT4, PENELOPE, PHITS i FOTELP, pružaju neprocenjive alate za simulaciju i analizu transporta jonizujućeg zračenja kroz materiju. Svaki od ovih paketa ima svoje specifične prednosti i primene, što ih čini pogodnim za različite oblasti istraživanja i industrije.

Razvoj ovih softvera bio je motivisan potrebom za preciznim simulacijama složenih fizičkih procesa, što je omogućilo napredak u mnogim naučnim disciplinama i tehničkim oblastima. U budućnosti, očekuje se dalji razvoj i unapređenje ovih alata, sa ciljem poboljšanja tačnosti simulacija i proširenja njihove primene u novim oblastima istraživanja.

1.3. Pregled literature: primena Monte Carlo softvera u zračnoj terapiji

Zračna terapija ili radioterapija je jedna od ključnih metoda savremenog lečenja karcinoma, zasnovana na upotrebi jonizujućeg zračenja za uništavanje malignih ćelija ([Douglass i dr., 2018](#)). Različite tehnike radioterapije razvijene su kako bi se optimizovala raspodela doze zračenja, smanjila šteta na zdravim tkivima i povećala efikasnost lečenja.

Radioterapija se prema načinu primene deli na eksternu i internu. Eksterna radioterapija (EBRT) koristi spoljne izvore zračenja, poput linearnih akceleratora, za precizno usmeravanje zračenja na tumor. Zbog mogućnosti preciznog ciljanja tumora, EBRT omogućava efikasno uništavanje malignih ćelija uz minimalno oštećenje okolnih zdravih tkiva. Interna radioterapija, poznata i kao brahiterapija, zasniva se na postavljanju radioaktivnih izvora direktno u ili blizu tumora, čime se omogućava visoka koncentracija doze zračenja na zahvaćeno područje. Ovaj tip radioterapije se često koristi u lečenju raka grlića materice i prostate. Brahiterapija omogućava ciljano zračenje uz smanjenje negativnog uticaja na okolna zdrava tkiva, što je posebno značajno kod lokalizovanih tumora.

MC metode omogućavaju:

- Precizno izračunavanje doza u ciljnim strukturama (tumorima), uz istovremenu zaštitu okolnih zdravih tkiva;
- Uzimanje u obzir varijabilnosti u anatomskej strukturi pacijenata i fizičkim karakteristikama izvora zračenja;
- Simulaciju složenih fenomena poput rasejanja i apsorpcije zračenja, što povećava tačnost terapijskih planova.

1.3.1. Primeri primene Monte Carlo tehnika u medicinskoj radiografiji

MC metode postale su važan alat u proceni parametara sistema za medicinski imidžing, jer omogućavaju simulaciju složenih fizičkih procesa u interakciji zračenja sa materijalima. Ključni zadatak ovih simulacija je optimizacija kvaliteta slike uz istovremeno smanjenje doza zračenja kojima su izloženi pacijenti. Ovaj balans između dijagnostičke efikasnosti i sigurnosti pacijenata od suštinske je važnosti za modernu radiografiju. U okviru medicinske radiografije, simulacije MC metoda se primenjuju u proceni ulazne doze na koži (Entrance Skin Dose, ESD), koja predstavlja osnovu za procenu ukupne doze koju pacijent prima ([Boone i dr., 2017](#)). Na primer, ESD se određuje pomoću specijalizovanih uređaja kao što su KAP-metri (eng. Kerma Dose) i jonizacioni detektori, dok MC metode omogućavaju izračunavanje konverzionih faktora koji ESD transformišu u efektivnu dozu ([D'Alessio i dr., 2021](#)). Konverzionih faktori zavise od brojnih parametara, uključujući napon i struju rendgenske cevi, geometriju polja zračenja i vrstu filtera koji se koriste za redukciju šuma. Za svaki modalitet slikanja, konverzionih faktori uključuju različite pristupe, pri čemu se uzimaju u obzir varijacije u naponu i struji rendgenske cevi, kao i u materijalu i debljini filtera postavljenih na izlazu cevi, zajedno sa tehnikom projekcije (A-P, P-A ili lateralna).

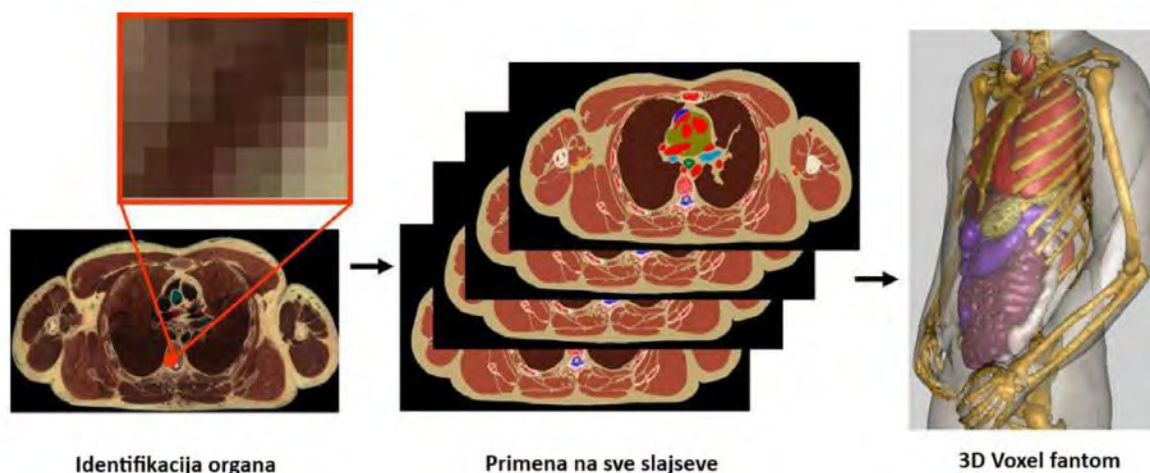
Na primer, u Tabeli 1.1 prikazane su vrednosti konverzionih faktora koji omogućavaju preračunavanje ESD (izražene u mGy) u efektivnu dozu (izraženu u mSv) za radiografiju grudnog koša, pri čemu je rastojanje između rendgenske cevi i prijemnika slike 13 cm ([Wade, 1998](#)).

Tabela 1.1 Vrednosti koeficijenta konverzije ulazne doze na koži u efektivnu dozu u radiografiji grudnog koša za različite geometrije ozračivanja.

Napon na cevi [keV]	Debljina folije od Al [mm]	Antero-posteriorna [mSv/mGy]	Postero-anteriorna [mSv/mGy]	Lateralna [mSv/mGy]
90	2	0.176	0.116	0.074
90	3	0.196	0.131	0.084
90	4	0.21	0.143	0.091
100	2	0.19	0.128	0.081
100	3	0.208	0.143	0.091
100	4	0.222	0.155	0.098
110	2	0.201	0.139	0.088
110	3	0.219	0.154	0.097
110	4	0.232	0.165	0.104
120	2	0.211	0.149	0.094
120	3	0.228	0.163	0.103
120	4	0.24	0.174	0.11

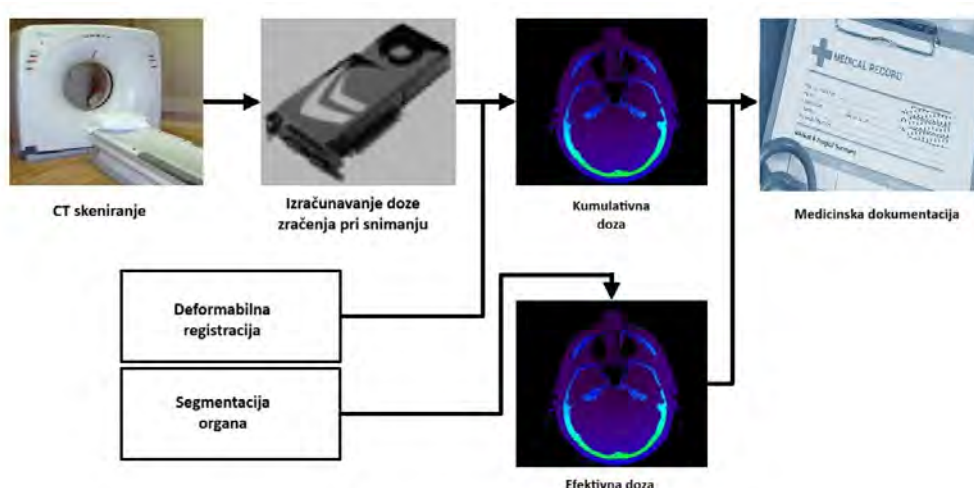
Doze koje primaju unutrašnji organi nisu direktno merljive, a merenje pomoću fizičkih fantoma je kompleksno i dugotrajno, što dodatno naglašava značaj i praktičnost MC simulacija. Zahvaljujući savremenim računarima, MC simulacije omogućavaju praćenje putanja velikog broja fotona, čime se smanjuje statistička nesigurnost rezultata. Uobičajeno se simulira između 10^6 i 10^8 fotona. Iako je moguće pratiti milione putanja fotona, taj broj je i dalje značajno manji u poređenju sa stvarnim radiografskim procedurama. Na primer, za tipični rendgenski snop koji se koristi pri radiografiji grudnog koša, broj fotona kojima je pacijent izložen doseže čak do 10^{11} , čak i pri niskim dozama zračenja ([Marinković i Vujišić, 2020](#)).

Virtuelni antropomorfni fantomi igraju ključnu ulogu u proceni raspodele doza u organima. Ovi modeli precizno reprodukuju unutrašnju anatomiju ljudskog tela i omogućavaju simulaciju različitih scenarija zračenja. Na primer, vokselizovani fantomi, kreirani na osnovu podataka sa CT skenera, koriste se za analizu doza koje primaju kritični organi, poput pluća, srca i štitaste žlezde. Takve simulacije su posebno značajne za procenu rizika u specifičnim situacijama, kao što su snimanja trudnica ili dece, gde je zaštita od zračenja od najveće važnosti.



Slika 1.3 Koraci u kreiranju voxel fantoma.
(preuzeto iz [Xu, 2014](#), i modifikovano)

MC metode se takođe koriste za analizu spektralnih karakteristika zračenja koje dolazi iz rendgenske cevi. Energetski spektar rendgenskog zračenja ima značajan uticaj na kvalitet slike i dozu koju pacijent prima. Simulacije omogućavaju detaljno ispitivanje kako promene u parametrima, poput debljine aluminijumskog filtera ili povećanja napona cevi, utiču na energetski spektar i na efikasnost snimanja ([He i dr., 2023](#)). Ovi rezultati su ključni za razvoj novih protokola snimanja, koji balansiraju visok kvalitet slike sa minimalnim izlaganjem pacijenata zračenju. Pored standardnih procedura radiografije, MC metode imaju sve veću primenu u naprednim tehnikama slikanja, poput multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) i kompjuterizovane tomografije konusnog oblika (CBCT). Ovi modaliteti koriste složene algoritme za rekonstrukciju slike i zahtevaju preciznu procenu doza u organima. Simulacije MC metoda omogućavaju modelovanje različitih scenarija zračenja, što je od velike pomoći u personalizovanim planovima lečenja i dijagnostike. Na primer, CBCT sistemi se često koriste u radioterapiji za precizno pozicioniranje pacijenta pre početka terapije ([Albarakati i dr., 2022](#)).



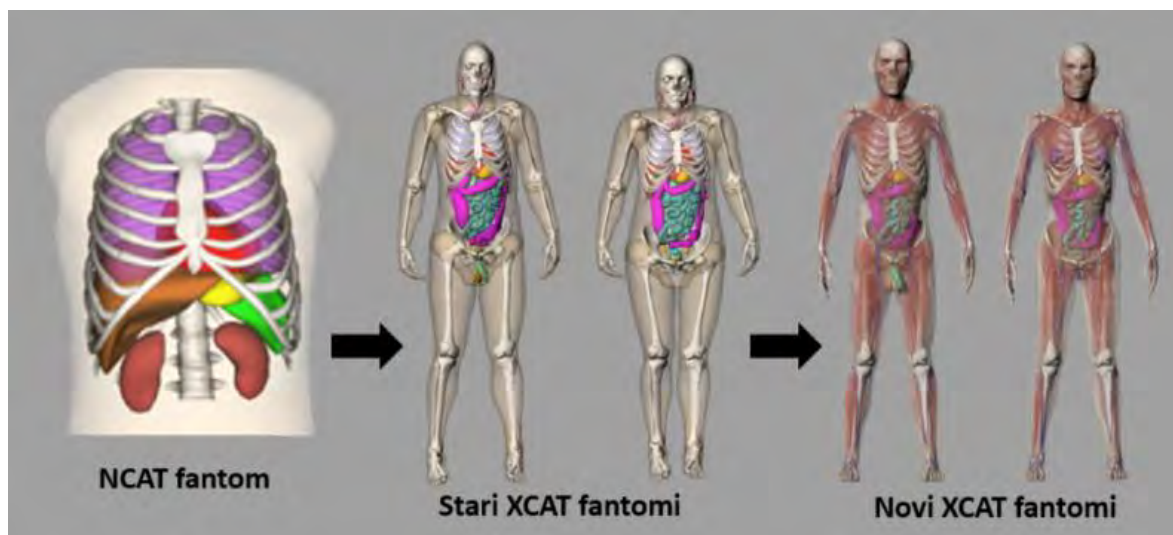
Slika 1.4 Ilustracija unosa CT doze u medicinsku dokumentaciju na osnovu prilagođenog proračuna.
(preuzeto iz [Tran i dr., 2021](#), i modifikovano)

Slika 1.4 prikazuje proces računanja doze zračenja pri CT snimanju i njenog integriranja u medicinsku dokumentaciju pacijenta. Početni korak je dobijanje podataka putem CT skeniranja, što omogućava prikupljanje detaljnih informacija o anatomiji pacijenta. Sledeći korak je izračunavanje doze zračenja korišćenjem MC metoda, gde se vrši analiza energetskog spektra i interakcija zračenja sa tkivima. Kako bi se precizno izračunala doza za pojedine organe, proces uključuje deformabilnu registraciju i segmentaciju organa, što omogućava prilagođavanje modela individualnim anatomskim karakteristikama pacijenta. Nakon toga se formira kumulativna doza, koja predstavlja ukupan zbir primljenih doza tokom snimanja, a zatim se preračunava u efektivnu dozu kako bi se uzeli u obzir rizici po različite organe. Na kraju, ovi rezultati se beleže u medicinsku dokumentaciju, čime se omogućava precizna evidencija izlaganja pacijenta zračenju. MC metode omogućavaju simulaciju doza koje pacijent prima tokom ovih procedura, čime se doprinosi optimizaciji protokola i smanjenju nepotrebnog izlaganja zračenju. Ove simulacije takođe omogućavaju procenu efekata različitih postavki uređaja, kao što su geometrija zraka i karakteristike detektora, na ukupnu dozu. Poseban značaj MC metoda u medicinskoj radiografiji jeste njihova sposobnost da pruže precizne informacije o raspodeli doza u različitim tkivima, što je od ključnog značaja za istraživanja koja se fokusiraju na smanjenje rizika od sekundarnih efekata zračenja, kao što su indukovani karcinomi. Zahvaljujući detaljnim simulacijama, moguće je razviti personalizovane protokole za specifične grupe pacijenata, uključujući one sa već postojećim oboljenjima ili specifičnim anatomskim karakteristikama. MC metode su takođe korisne za procenu performansi novih tehnologija, kao što su napredni detektori za digitalnu radiografiju ili sistemi za automatsku kontrolu ekspozicije. Simulacije omogućavaju testiranje ovih tehnologija pre njihove implementacije u kliničku praksu, što značajno smanjuje troškove i rizike povezane sa razvojem.

1.3.2. Primeri primene Monte Carlo tehnika u nuklearnoj medicini

Monte Carlo metode igraju ključnu ulogu u modernoj nuklearnoj medicini, gde se koriste za optimizaciju dijagnostičkih i terapijskih procedura koje uključuju radionuklide. Ove simulacije omogućavaju detaljnu analizu interakcija zračenja sa tkivima, raspodelu doza u organima, kao i razvoj novih tehnika snimanja i lečenja. MC metode su od suštinskog značaja u tehnikama kao što su SPECT (engl. Single Photon Emission Computed Tomography) i PET. Ove procedure koriste radionuklide koji emituju gama zrake ili fotone koji nastaju anihilacijom pozitrona, omogućavajući vizualizaciju metaboličkih i funkcionalnih procesa u organizmu. MC simulacije pomažu u modelovanju ponašanja fotona unutar tela, što omogućava precizno određivanje raspodele zračenja i identifikaciju oblasti sa povećanom metaboličkom aktivnošću. Na primer, tokom PET ili SPECT snimanja, MC metode se koriste za procenu efekata različitih parametara sistema, uključujući karakteristike detektora, geometriju skenera i energetski spektar fotona. Ovi podaci omogućavaju optimizaciju kvaliteta slike uz istovremeno smanjenje nepotrebne doze zračenja kojoj je pacijent izložen ([Elschot i dr., 2013](#); [Ghabrial i dr., 2018](#); [Khalil, 2021](#)).

Kako bi se dodatno poboljšala preciznost nuklearno-medicinskih snimanja i optimizovala doza zračenja, koriste se virtuelni antropomorfni fantomi, poput MCAT (Mathematical Cardiac-Torso Phantom) i XCAT (Extended Cardiac-Torso Phantom). Ovi fantomi omogućavaju simulaciju anatomskih struktura pacijenata i njihovih fizioloških funkcija, što ih čini korisnim alatima za MC simulacije u nuklearnoj medicini. MCAT fantomi pružaju detaljan prikaz anatomije, uključujući strukture poput miokarda, pluća i skeleta ([Segars i dr., 2017](#)).



Slika 1.5 NCAT je unapređen dodavanjem detaljnijih struktura i kreiranjem zasebnih anatomske modela za muškarce i žene, što je dovelo do razvoja najnovijih XCAT fantoma. (preuzeto iz [Segars i dr., 2017](#), i modificirano)

Napredniji XCAT fantomi (Slika 1.5) simuliraju i respiratorne pokrete i promene zapremine srca tokom srčanog ciklusa, čime se dodatno povećava tačnost procene doze u organima. MC simulacije korišćene sa ovim fantomima omogućavaju validaciju i razvoj novih protokola snimanja.

MC metode nisu ograničene na dijagnostiku; one se koriste i za planiranje radionuklidne terapije. Na primer, radionuklidi poput ^{131}I i ^{90}Y često se koriste za ciljano lečenje malignih tumora. Međutim, u poslednje vreme istražuju se novi terapijski radionuklidi koji mogu poboljšati efikasnost i smanjiti neželjene efekte zračenja. Na primer, ^{177}Lu -DOTATATE se sve više koristi u terapiji neuroendokrinih tumora, dok se ^{225}Ac istražuje zbog svoje visoke linearne energije prenosa (Linear Energy Transfer, LET), što ga čini pogodnim za alfa-terapiju. Posebno interesantan u ovom kontekstu je terbijum-161 (^{161}Tb), koji kombinuje karakteristike beta-emitujućih radionuklida poput ^{177}Lu sa dodatnim efektima konverzionih i Auger elektrona. Ovaj izotop se pokazao kao perspektivan kandidat za radionuklidnu terapiju, posebno u lečenju metastatskog kastraciono-rezistentnog karcinoma prostate (mCRPC) putem PSMA (eng. Prostate-Specific Membrane Antigen)-targetirane terapije. Studije su pokazale da ^{161}Tb -PSMA-617 pruža bolju citotoksičnost u odnosu na ^{177}Lu -PSMA-617, zahvaljujući dodatnom oštećenju DNK koje uzrokuju Auger elektroni. Pored toga, MC simulacije ukazuju na njegovu veću efikasnost u tretiranju mikrometastaza i minimalne rezidualne bolesti, jer omogućava veću deponovanu energiju na subćelijskom nivou u poređenju sa ^{177}Lu i drugim beta-emiterima. U budućnosti se očekuje da će upotreba ovog radionuklida doprineti poboljšanju terapijskog ishoda i smanjenju sistemske toksičnosti u odnosu na postojeće beta-terapije ([Hindić i dr., 2016](#); [Koniar i dr., 2022](#); [Müller i dr., 2019](#)). Ovi novi radionuklidi zahtevaju napredne dozimetrijske procene kako bi se optimizovala njihova primena u terapiji, a MC metode su ključni alat za simulaciju njihovog ponašanja u organizmu. ([Botta i dr., 2009](#); [Saeedzadeh i dr., 2012](#); [Wong i Sparks, 2022](#)).

MC metode takođe igraju važnu ulogu u dozimetriji pacijenata, omogućavajući preciznu procenu apsorbovane doze i poboljšanje tehnika medicinskog snimanja. SPECT i PET su najčešće korišćene dijagnostičke metode u nuklearnoj medicini, gde MC simulacije pomažu u modelovanju interakcija gama zraka i pozitrona sa tkivima, što doprinosi poboljšanju kvaliteta slike i smanjenju nepotrebne izloženosti pacijenata zračenju. Jedan primer je primena MC metoda u proceni doze kod [^{99m}Tc]NTP15-5, novog radiofarmaceutika za snimanje hrskavice kod osteoartritisa. Ovaj radiofarmaceutik se vezuje za proteoglikane hrskavice, a MC simulacije omogućavaju detaljnu analizu njegove raspodele u telu, što pomaže u kvantifikaciji progresije bolesti i evaluaciji odgovora na terapiju. Slično tome, projekat “DosiTest” koristi MC metode za generisanje simuliranih kliničkih SPECT podataka, koji se zatim koriste za evaluaciju nesigurnosti u procesu kliničke dozimetrije ([Thivat i dr., 2022](#)).

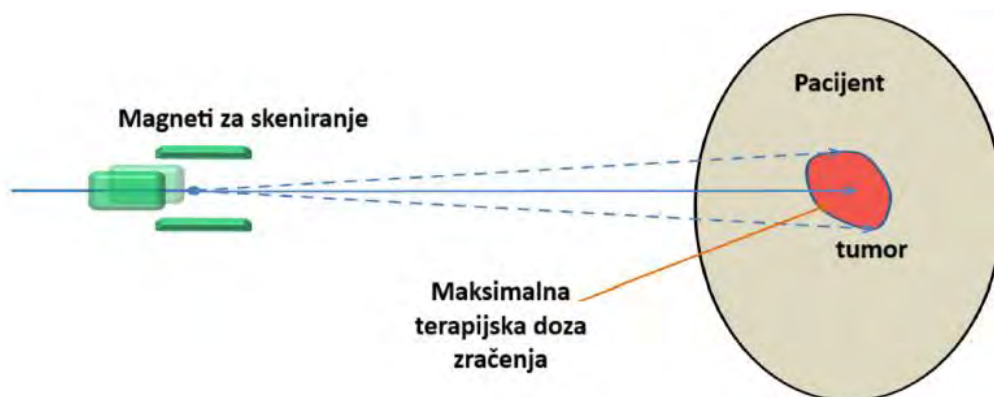
Posebna pažnja se posvećuje pedijatrijskoj nuklearnoj medicini, gde su pacijenti osetljiviji na jonizujuće zračenje u poređenju sa odraslima. Prema istraživanjima, verovatnoća od maligniteta izazvanog zračenjem kod desetogodišnjeg deteta može biti 1,0–1,8 puta veća nego kod odraslih pacijenata. Istraživanja pokazuju da izloženost dozi većoj od 50–100 mGy povećava rizik od tumora štitne žlezde, posebno kod mlađih pacijenata. Iz tog razloga, optimizacija doze je ključna u pedijatrijskoj dijagnostici i terapiji. MC simulacije omogućavaju bolje razumevanje biološke raspodele radionuklida, čime se minimiziraju nepotrebne doze i poboljšava sigurnost pacijenata. Međunarodna agencija za atomsku energiju ([International Atomic Energy Agency, IAEA](#)) je 2014. godine istakla potrebu za posebnim studijama o pedijatrijskoj dozimetriji, jer je dostupnost podataka o dozama u ovoj populaciji još uvek ograničena. MC metode su ključne za re-evaluaciju doza, posebno kod često korišćenih radiofarmaceutika poput ^{18}F -FDG i ^{99m}Tc -DMSA u dijagnostičkim postupcima kod dece ([Ferreira i dr., 2023](#)).

1.3.3. Primeri primene Monte Carlo tehnika u protonskoj radioterapiji

Protonska terapija je značajno napredovala u poslednjih nekoliko decenija i postala jedna od najpreciznijih metoda za lečenje karcinoma, posebno zahvaljujući mogućnosti visokoenergetskih protona da ciljno isporuče zračenje na tumorsko tkivo, uz minimalno oštećenje zdravih okolnih struktura. Protonska terapija se danas primenjuje u mnogim zemljama širom sveta, uključujući Sjedinjene Američke Države, Nemačku, Francusku, Japan, Južnu Koreju, Italiju, Švajcarsku, Veliku Britaniju i Kinu. Jedan od glavnih tehnoloških pomaka u ovoj oblasti je razvoj sistema poput Varian ProBeam-a, koji omogućava visoku kontrolu snopa i prilagođavanje tretmana specifičnim potrebama pacijenata. Pored toga, MC metode su postale ključni alat za tačno izračunavanje doza zračenja u protonskoj terapiji, jer omogućavaju detaljnu analizu interakcija čestica sa tkivom. Iako ove metode tradicionalno zahtevaju više vremena za izvođenje, uvođenje novih tehnika za ubrzanje računanja doprinelo je njihovoj većoj primeni u kliničkom okruženju. U okviru trenutnih istraživanja, MC simulacije se sve više koriste za optimizaciju planiranja tretmana, što uključuje razvoj modela za prilagođavanje doza prema anatomiji pacijenta, ali i za procenu ograničenja sistema za planiranje terapije ([Ma i Li, 2009](#); [Rahman i dr., 2022](#)). Ovi modeli su posebno korisni kod tumora koji se nalaze u blizini osetljivih organa, gde je preciznost isporuke doze ključna. Protonska terapija se danas primenjuje u lečenju različitih vrsta tumora, uključujući tumore mozga, pluća i prostate, a kontinuirana klinička ispitivanja pomažu u daljem unapređenju terapijskih protokola i efikasnosti tretmana u poređenju sa tradicionalnim tehnikama radioterapije.

Jedna od ključnih primena MC metoda u protonskoj terapiji je precizno određivanje Bragovog pika, mesta gde protoni isporučuju maksimalnu energiju tkivu. Simulacije uzimaju u obzir varijacije u gustini tkiva i hemijskom sastavu, omogućavajući precizno određivanje dubine i širine pika. Na primer, u tkivima sa visokim sadržajem kalcijuma, kao što su kosti, protoni gube više energije pre nego što dosegnu Bragov pik. MC simulacije omogućavaju prilagođavanje energije protonskog snopa kako bi se osiguralo da Bragov pik ostane unutar ciljane tumorske zapremine, čime se povećava efikasnost terapije i smanjuje oštećenje zdravih tkiva. Protonska terapija stvara sekundarne čestice, uključujući neutrone, koje mogu doprineti izlaganju zdravih tkiva. MC metode igraju ključnu ulogu u modelovanju raspodele ovih čestica unutar tela pacijenta, omogućavajući preciznu procenu dodatnih doza van ciljane zapremine. Na primer, za protonsku terapiju energije od 150 MeV, simulacije pokazuju da se neutroni primarno stvaraju u blizini kolimatora i na granicama visokog kontrasta tkiva, kao što su prelazi između pluća i kičme ([Titt i dr., 2020](#)).

MC metode se takođe koriste za nezavisnu verifikaciju planova tretmana generisanih kliničkim softverima kao što su Eclipse i RayStation ([Livingstone i dr., 2020](#)). Ove simulacije pružaju precizne podatke koji se mogu koristiti za poređenje sa algoritmima kao što je Pencil Beam Algorithm (PBA). Na primer, simulacije često otkrivaju greške u proceni doze u područjima sa složenim geometrijama, poput šupljih organa ili kostiju, i omogućavaju validaciju doza u teškim anatomskim konfiguracijama, kao što su tumori locirani u blizini lobanje ili kičmenog stuba. Jedan od glavnih doprinosa MC metoda je personalizacija terapijskih planova na osnovu individualnih karakteristika pacijenta. Korišćenjem DICOM (eng. Digital Imaging and Communications in Medicine) podataka iz CT skeniranja, simulacije omogućavaju preciznu rekonstrukciju tkiva pacijenta i prilagođavanje planova tretmana specifičnim anatomskim strukturama. Na primer, simulacija protonskih snopova različitih energija pomaže u izradi terapijskih planova koji minimizuju izloženost osetljivih struktura poput optičkih nerava, dok istovremeno omogućava maksimalno uništenje tumorskih ćelija. Protonska terapija se primenjuje kroz dve glavne tehnike isporuke: pasivno rasejanje i skeniranje usko kolimisanim snopom (eng. Pencil Beam Scanning). Ilustracija skeniranja olovkom u protonskoj terapiji je prikazana na Slici 1.6. MC metode se koriste za optimizaciju obe tehnike. Kod pasivnog rasejanja, simulacije određuju optimalne debljine kolimatora, dok kod skeniranja olovkom, MC simulacije analiziraju efekte fluktuacija u magnetima koji usmeravaju snop. To omogućava preciznu rekonstrukciju doze, posebno u složenim terapijskim scenarijima ([Chung i dr., 2015](#); [Zhang i dr., 2022](#)).

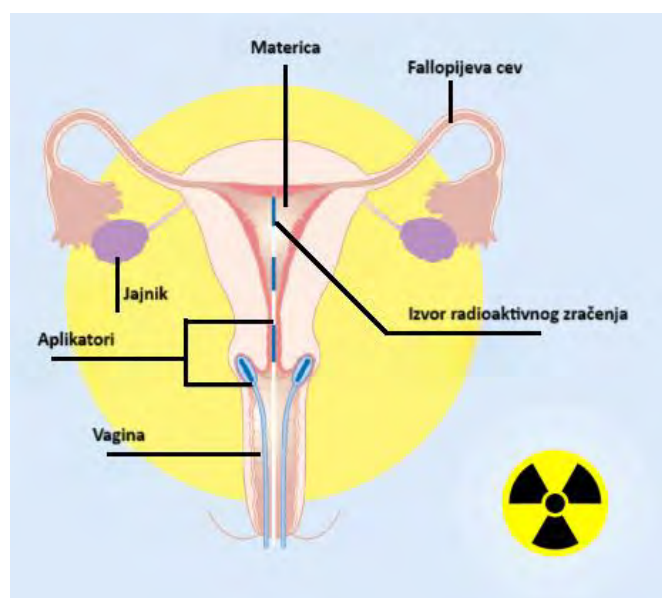


Slika 1.6 Prikaz usmeravanja protonskog snopa ka tumoru u protonskoj radioterapiji.

Skeniranje usko kolimisanim snopom je osnova za intenzitetno modulisanu protonsku terapiju (Intensity Modulated Proton Therapy, IMPT), koja omogućava optimalnu raspodelu doze i tretman kompleksnih anatomskih područja ([Pidikiti i dr., 2018](#)).

1.3.4. Primeri primene Monte Carlo tehnika u brahiterapiji

Brahiterapija je specifičan oblik radioterapije gde se radioaktivni izvori postavljaju direktno unutar nekih organa sa kancerom ili blizu kancera (Slika 1.7), omogućavajući visoku preciznost u isporuci doze zračenja. Ova metoda se često koristi za lečenje različitih vrsta karcinoma, uključujući rak prostate, dojke, pluća i grlića materice ([Chargari i dr., 2019](#)).



Slika 1.7 Primena aplikatora u brahiterapiji.

(preuzeto sa sajta <https://onco.com/blog/what-is-brachytherapy-for-cervical-cancer>, i modifikovano)

Zahvaljujući svom specifičnom pristupu, brahiterapija omogućava minimizaciju oštećenja zdravog tkiva u poređenju sa eksternom radioterapijom. Ipak, precizna kontrola doze koju pacijent prima je od presudne važnosti, zbog čega su MC metode postale neophodan alat u ovoj oblasti. MC simulacije pružaju detaljan uvid u raspodelu doza zračenja tako što modeluju složene interakcije između zračenja i različitih tkiva u telu. Za razliku od tradicionalnih metoda koje često pojednostavljaju anatomske strukture pacijenta, MC simulacije uzimaju u obzir heterogenost tkiva, kao i precizne geometrijske i materijalne karakteristike radioaktivnih izvora. To omogućava značajno veću preciznost u proračunima doza, što je od ključnog značaja za optimizaciju terapije i smanjenje rizika od neželjenih efekata. Na primer, Angelopoulos i saradnici su koristili MC metode za dozimetriju novog visokoenergetskog izvora ^{192}Ir koji se koristi u brahiterapiji. Njihovo istraživanje pokazalo je da novi izvor, sa smanjenom dužinom aktivnog jezgra, pruža slične radijalne funkcije doze kao prethodni izvori, ali sa manjom anizotropijom, što je ključno za preciznije ciljanje tumora ([Angelopoulos i dr., 2000](#)).

Slično tome, Landry i saradnici su ispitivali osetljivost MC proračuna doza na promene u sastavu tkiva kod niskoenergetskih izvora brahiterapije, kao što su ^{125}I , ^{103}Pd , i ^{131}Cs . Njihovi rezultati ukazuju na značajnu osetljivost doze na varijacije u atomskom broju tkiva zbog dominacije fotoelektričnog efekta, što je važno za precizno planiranje terapije (Landry i dr., 2010). Jedan od najvažnijih doprinosa MC metoda u brahiterapiji je mogućnost korišćenja GPU za ubrzanje proračuna, što omogućava kliničku primenu ovih simulacija. Lemaréchal i saradnici su razvili GGEMS-brachy platformu koja koristi GPU za brzo izvođenje MC simulacija u LDR (eng. Low Dose Rate) brahiterapiji. Ovaj pristup je omogućio izvođenje preciznih dozimetrijskih studija u realnom vremenu, što je ključno za prilagođavanje terapije specifičnostima svakog pacijenta (Lemaréchal i dr., 2015). U oblasti brahiterapije pluća, Sutherland i saradnici su koristili MC simulacije za proračun raspodele doza u različitim modelima tkiva, uključujući i heterogene modele bazirane na CT podacima pacijenata. Njihova studija je pokazala značajne razlike između proračuna baziranih na TG-43 formalizmu³ i MC simulacija, ističući potrebu za preciznijim modelovanjem u cilju smanjenja grešaka u planiranju terapije (Sutherland i dr., 2013). Dalje, Miksys i saradnici su sprovedi retrospektivnu analizu proračuna doza u brahiterapiji prostate koristeći MC metode i otkrili značajne razlike u odnosu na tradicionalne metode koje koriste formalizam TG-43. Njihova analiza je ukazala na to da MC simulacije mogu pružiti tačnije doze i bolje planiranje terapije, što je posebno važno za dugoročne ishode lečenja (Rivard i dr., 2004). Morcos i Enger su sprovedi dozimetrijsku studiju koristeći MC simulacije da ispituju nove dizajne rotirajućih MRI (eng. Magnetic Resonance Imaging)-kompatibilnih štitova za brahiterapiju grlića materice, što je omogućilo bolju kontrolu nad raspodelom doza (Morcos i Enger, 2020).

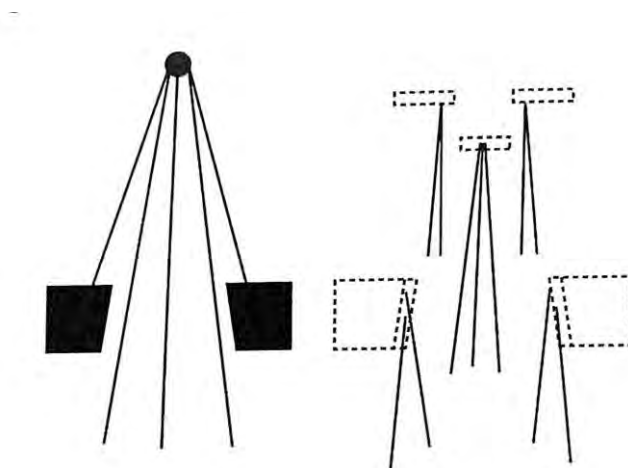
Primena MC metoda u brahiterapiji ne samo da omogućava preciznije planiranje i optimizaciju terapije, već i pruža ključne uvide u uticaj različitih fizičkih i bioloških faktora na ishod lečenja. Ove metode su postale nezamenjiv alat za modernu radioterapiju, omogućavajući personalizovane pristupe i poboljšanje kvaliteta života pacijenata.

1.3.5. Primeri primene Monte Carlo tehnika u fotonskoj radioterapiji

MC tehnike koriste visoku prostornu rezoluciju (1–2 mm) i omogućavaju postizanje vrlo niskih grešaka u proračunu doze, što je ključno za efikasno lečenje. Sa maksimalnom greškom u izračunavanju doze od samo 2%, MC simulacije omogućavaju bolje usmeravanje snopa fotona ka tumorima, dok se smanjuje izlaganje zdravih tkiva. Zbog visoke tačnosti u proračunima, ovi proračuni omogućavaju rad sa složenim anatomijama i različitim vrstama tkiva, kao što su kosti, mišići, i organima, koji zahtevaju različite parametre doze. Jedna od ključnih komponenti MC simulacija je upotreba naprednog softvera za planiranje terapije koji koristi modifikovane snopove, uključujući lamelarne kolimatore sa “listovima” ili “mrežama” koji modulišu snop X zračenja. Ovi kolimatori omogućavaju precizno oblikovanje snopa i usmeravanje zračenja ka tumorima, smanjujući izlaganje okolnim zdravim tkivima.

³ TG-43 formalizam je standardizovani pristup za izračunavanje doza u brahiterapiji, koji je razvijen od strane Task Group 43 (TG-43) Američkog društva za fiziku (AAPM). Ovaj formalizam se koristi za proračun doze zračenja u brahiterapiji, posebno za izvore sa malim dimenzijama, kao što su brahiterapijski izvori sa radioaktivnim materijalima, kao što su Ir-192 ili I-125. TG-43 formalizam se temelji na empirijskim podacima i koriste se faktori kao što su geometrijski faktori, faktori izvora i faktori korekcije za različite vrste tkiva. Iako TG-43 predstavlja standard u planiranju terapije, on se smatra aproksimacijom i ne uzima u obzir sve varijante tkiva i složenost raspodele doze.

MC simulacije omogućavaju i modelovanje raznih interakcija fotona sa materijom, uključujući prolaskе kroz tkiva i stvaranje sekundarnih čestica poput elektrona i pozitrona. Ove simulacije se vrše brzo zahvaljujući naprednoj računarskoj opremi, koja omogućava real-time proračune u realnim uslovima tretmana. Uz napredne računarske sisteme, postizanje optimalne 3D raspodele doze postaje jednostavno, čime se povećava preciznost terapije i poboljšava efikasnost lečenja. MC simulacije u radioterapiji ne samo da omogućavaju preciznu procenu raspodele doze, već i pomažu u optimizaciji terapijskog plana, jer omogućavaju različite parametre snopa i detaljnu analizu efekata snopa na različite vrste tkiva ([Miksys i dr., 2017](#)).



Slika 1.8 Shematski primeri modela izvora LINAC-a za MC simulacije.
(preuzeto iz [Seco i Verhaegen, 2021](#), i modifikovano)

MC simulacije koriste matematičke modele za precizno modelovanje raspodele doze unutar fantoma. Ovi modeli, koji se baziraju na različitim parametrima snopa, omogućavaju optimizaciju raspodele doze i smanjuju potrebu za velikim fajlovima sa podacima. Simulacije omogućavaju detaljno modelovanje zračenja koje prolazi kroz razna tkiva, uključujući interakcije sa materijalima i stvaranje sekundarnih čestica. Ovaj pristup omogućava visoku tačnost u izračunavanju doze, smanjujući rizik od grešaka. Na Slici 1.8 možemo videti da se u MC simulacijama za linak⁴ koriste različiti modeli izvora kako bi se precizno modelovala raspodela doze. Na Slici 1.8 (desno), linak je predstavljen jednostavnim tačkastim izvorom, koji omogućava simulaciju fotona koji izlaze iz mete i prolaze kroz kolimator. Kolimator oblikuje snop fotona, čime se precizno upravlja njihovim putem prema pacijentovom tkivu. Na Slici 1.8 (levo), linak je detaljnije modelovan kao tri različita izvora, koji simuliraju tri ključna dela sistema: primarni kolimator, meta sa filterom za izjednačavanje snopa (srednji izvor) i jaws (donji izvor). Ovi modeli omogućavaju precizno izračunavanje raspodele doze kroz fantom, što je od suštinske važnosti za uspešno planiranje radioterapije. Posebno se koriste u optimizaciji planiranja terapije, omogućavajući bolje podešavanje parametara zračenja za specifične pacijente i tumor ([Seco i Verhaegen, 2021](#)).

⁴ Linak (linearni akcelerator) je uređaj koji koristi elektromagnetske talase za ubrzanje čestica (najčešće elektrona) do visokih energija, koje se zatim usmeravaju na ciljani tumor.

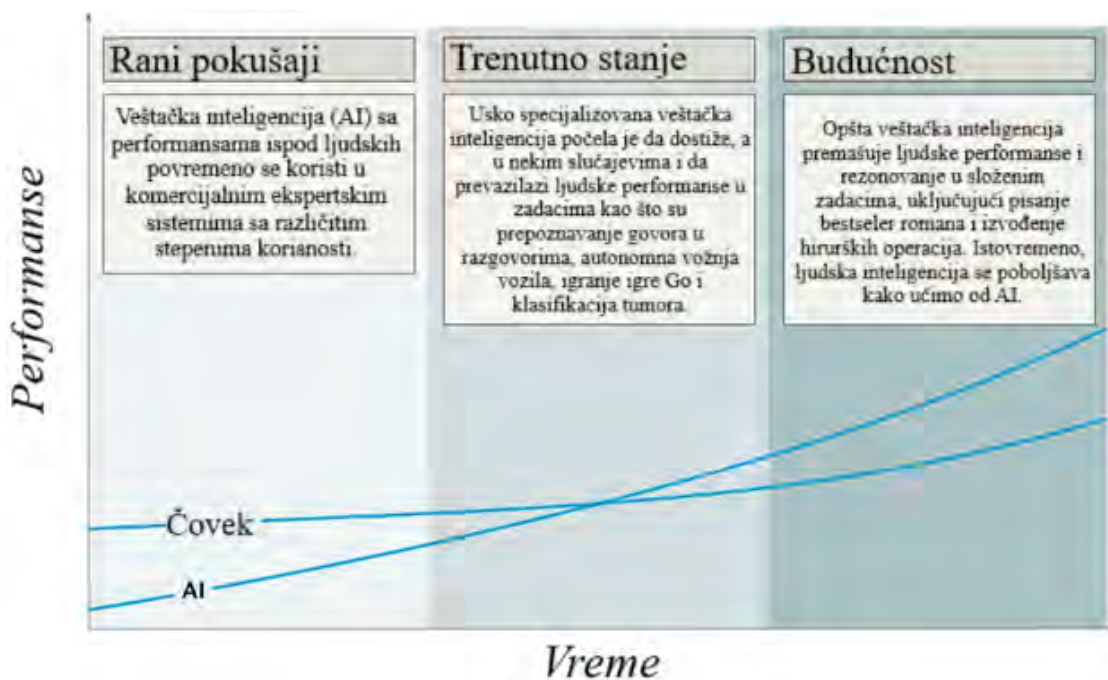
Monte Carlo simulacije omogućavaju analizu vanterapeutske doze, odnosno doze koja je apsorbirana u tkivima koja nisu direktno izložena terapijskom snopu. Ovaj aspekt je od ključne važnosti, jer izvan polja tretmana može doći do značajnog izlaganja zračenju, što može izazvati sekundarne efekte. Na primer, u visokenergetskoj fotonskoj terapiji, neutroni koji se generišu u akceleratoru mogu doprineti ovoj vanterapeutskoj dozi. Korišćenje MC modela, kao što je model razvijen za Varian 2100 akcelerator, omogućava precizno praćenje kako fotoni i neutroni putuju kroz telo pacijenta i kakav uticaj imaju na zdrava tkiva.

Jedan od ključnih aspekata primene MC metoda u fotonskoj radioterapiji je njihova upotreba u verifikaciji terapijskih planova. Planovi generisani standardnim algoritmima često se verifikuju pomoću MC simulacija kako bi se osigurala tačnost u izračunavanju doze. Ove simulacije mogu se koristiti za testiranje različitih konfiguracija tretmana, kao što su energija snopa, veličina polja i geometrija kolimatora, kako bi se postigla optimalna raspodela doze. U savremenoj fotonskoj terapiji, posebno kod korišćenja IMRT i volumetrijski modulirane lučne terapije (VMAT), MC simulacije su neophodne za optimizaciju tretmana. Ove metode omogućavaju detaljnu analizu raspodele doze za različite vrste zračenja i doprinose daljem unapređenju terapijskih protokola. Ove simulacije takođe omogućavaju precizno izračunavanje doza u područjima koja su teško dostupna standardnim metodama, čime se poboljšava preciznost zračenja i smanjuje rizik od oštećenja zdravih tkiva. U studijama koje su upoređivale MC simulacije sa tradicionalnim algoritmima, kao što je Pencil Beam, utvrđeno je da MC omogućava precizniju raspodelu doze, naročito u područjima sa složenim geometrijama, kao što su tumori u blizini vitalnih organa.

1.4. Unapređenje algoritama i računarske tehnologije

Iz prethodnog teksta zaključujemo da je precizno određivanje apsorbirane doze u radioterapiji ključno za optimizaciju terapijskih protokola i smanjenje neželjenih efekata na zdrava tkiva. MC simulacije su se pokazale kao jedan od najpreciznijih alata za modelovanje interakcije jonizujućeg zračenja sa biološkim tkivima, ali njihova praktična primena još uvek zahteva značajna poboljšanja u pogledu brzine izvođenja i optimizacije algoritama. Dosadašnja istraživanja su pokazala da MC metode mogu da daju visok nivo tačnosti u dozimetrijskim proračunima, posebno u složenim geometrijskim strukturama i heterogenim tkivima. Međutim, literatura ukazuje na nekoliko ključnih ograničenja, uključujući visoku računarsku zahtevnost, varijabilnost rezultata u zavisnosti od ulaznih podataka, kao i nedostatak standardizovanih pristupa za određene kliničke scenarije. Istraživanja koja se bave specifičnim anatomske regijama još uvek su ograničena i zahtevaju dalju analizu kako bi se omogućila preciznija procena doze u ovim složenim tkivima. Pored toga, mnogi komercijalni softverski paketi koji omogućavaju dozimetrijske simulacije, kao što su Varian Eclipse, TPS (Treatment Planning System) i drugi, zahtevaju skupe licence, što otežava njihovu široku primenu u istraživačkim institucijama koje nemaju pristup ovim alatima. Razvoj MC metoda zavisi i od unapređenja algoritama i računarske tehnologije. Brži i efikasniji algoritmi, kao i moćniji računarski sistemi, omogućavaju izvođenje kompleksnijih simulacija u kraćem vremenskom periodu, čime se proširuju mogućnosti njihove primene.

- **Unapređenje algoritama:** Istraživanja su usmerena na razvoj novih algoritama koji poboljšavaju efikasnost MC simulacija, smanjujući vreme potrebno za postizanje tačnih rezultata.
- **Napredak u računarskoj tehnologiji:** Brzi napredak u računarskoj tehnologiji, uključujući razvoj kvantnih računara i masivno paralelnih računarskih sistema, pruža nove mogućnosti za izvođenje MC simulacija na neviđenom nivou detalja. Ovi tehnološki napreci omogućavaju izvođenje simulacija koje su ranije bile nemoguće ili previše skupe, otvarajući nove horizonte u medicinskim istraživanjima i primenama.



Slika 1.9 Veštačka naspram ljudske inteligencije.

Veštačka inteligencija (eng. Artificial Intelligence, AI) već sada pokazuje značajan napredak u određenim područjima, ali njen razvoj i potencijal u budućnosti ostavljaju ogromne mogućnosti za poboljšanje. Slika 1.9 prikazuje kako se očekuje da AI pređe iz početne faze ka fazi gde može da prevaziđe ljudsku inteligenciju u određenim zadacima. Ovaj napredak u AI može imati ključnu ulogu u optimizaciji MC simulacija, jer omogućava bržu obradu podataka i precizniji izbor parametara za složene fizičke proračune, kao što su one koje se koriste u radioterapiji i dozimetriji. AI u poslednjih nekoliko godina transformiše medicinu i zdravstvenu zaštitu, posebno u oblasti medicinske fizike i onkologije zračenja (Tabela 1.2). Početak primene mašinskog učenja u ovoj oblasti može se pratiti do 2016. godine, kada su na godišnjem sastanku Američkog udruženja fizičara u medicini predstavljene prve aplikacije ove tehnologije. Od tada, interesovanje za primenu AI u onkologiji zračenja naglo je poraslo, posebno nakon pionirskih radova Stanford grupe 2016. i 2017. godine. AI donosi brojne promene u oblastima medicinske fizike i onkologije zračenja, pružajući rešenja zasnovana na podacima koja brzo evoluiraju i obećavaju da će promeniti praksu. Uloga AI u ovoj oblasti je ogromna, i svi pokazatelji ukazuju na to da će AI transformisati načine na koje se mnogi zadaci obavljaju u kliničkoj praksi.

Na primer, proces radioterapije uključuje nekoliko koraka, kao što su simulacija slika, konturiranje, planiranje tretmana, osiguranje kvaliteta (QA), isporuka tretmana i procena nakon tretmana. U svakom od ovih koraka postoje brojne složene odluke koje treba doneti, a donošenje odluka može biti ili manuelno ili uz pomoć AI ([Arik i dr., 2017](#); [Ibragimov i dr., 2016](#); [Ibragimov i Xing, 2017](#); [Ibragimov i dr., 2017a](#); [Ibragimov i dr., 2017b](#); [Mardani i dr., 2016](#)).

Tabela 1.2 Klinička primena AI u onkologiji.

Oblast primene	Klinička oblast	Primena AI
Radiološki zasnovane primene	Torakalno snimanje	AI pomaže u automatskoj identifikaciji plućnih čvorića i njihovoj kategorizaciji, čime se omogućava rano otkrivanje raka pluća.
Radiološki zasnovane primene	Abdominalno i karlično snimanje	AI može pomoći u karakterizaciji lezija jetre i određivanju prioriteta za dalje praćenje pacijenata sa ovim lezijama.
Radiološki zasnovane primene	Mamografija	AI pomaže u interpretaciji mamografskih snimaka, uključujući prepoznavanje i karakterizaciju mikrokalcifikacija u dojci.
Radiološki zasnovane primene	Snimanje mozga	AI se može koristiti za dijagnostičke predikcije tumora mozga, uključujući benigne, maligne, primarne i metastatske tumore.
Radiološki zasnovane primene	Radioterapija	AI omogućava automatsko planiranje terapije zračenjem, segmentaciju tumora i procenu odgovora na terapiju tokom vremena.
Neradiološke primene	Patologija	AI pomaže u kvantifikaciji digitalnih slajdova biopsijskih uzoraka, uključujući detekciju mitoze, segmentaciju tkiva i klasifikaciju histoloških struktura.
Neradiološke primene	Sekvenciranje DNK i RNK	AI alati analiziraju sekvencione podatke kako bi identifikovali somatske mutacije i predviđali efekte mutacija na DNK i RNK.

AI je pronašla primenu u svim fazama procesa radioterapije. U simulaciji, koja je ključni korak u planiranju tretmana, AI se koristi za poboljšanje tačnosti i smanjenje artefakata na slikama. Na primer, AI metode se koriste za generisanje sintetičkih CT (CTsynth) slika iz MRI podataka, što omogućava smanjenje doze zračenja pacijentima i smanjuje potrebu za ponavljanjem pregleda ([Fiagbedzi i dr., 2023](#)). Takođe, AI se koristi za analizu osetljivosti tumora na zračenje pre početka tretmana, što pomaže u određivanju optimalne doze koja će biti primenjena. Planiranje tretmana u radioterapiji je kompleksan proces koji može dovesti do ozbiljnih grešaka ako se ne uradi pravilno. AI je značajno poboljšala ovaj proces smanjenjem ljudske intervencije i unapređenjem kvaliteta planova. AI platforme koriste podatke prikupljene treniranim algoritmima za razvoj planova tretmana, koji se baziraju na detaljnim slikama pacijenata i kliničkim podacima. Taj pristup omogućava personalizaciju tretmana i poboljšava tačnost planiranja. Tokom isporuke tretmana, mogu biti potrebna prilagođavanja kako bi se osiguralo da se plan tretmana pravilno sprovodi. Na primer, moderna linearna akceleratora oprema koristi CBCT za verifikaciju položaja tumora tokom radioterapije ([El Naqa i dr., 2019](#)). AI algoritmi poboljšavaju rezoluciju CBCT slika, pružajući preciznije prikaze ciljanih područja i omogućavajući bolje prilagođavanje tretmana u realnom vremenu. Pored toga, AI je pronašla primenu u sistemima za upravljanje kvalitetom u radioterapiji ([Chan i dr., 2020](#)). Kvalitetna kontrola je dugotrajan i ponavljajući proces, ali uz pomoć AI metode, medicinski fizičari sada mogu brže i efikasnije obavljati ove zadatke. AI pomaže u identifikaciji odstupanja u performansama linak uređaja, analizi rezultata i sprovođenju korektivnih mera. Kada je u pitanju zaštita od zračenja i upravljanje rizicima, medicinski fizičari koriste AI tehnologiju za kalibraciju i očitavanje doza iz zaštitnih uređaja, poput dozimetara. AI može smanjiti izloženost zračenju prilikom snimanja, čime se smanjuje rizik po pacijente i medicinsko osoblje, a da se pritom ne narušava kvalitet slike ([Bang i dr., 2020](#); [Kovacek i Chow, 2021](#)). Sve ove inovacije ukazuju na to da je AI postala ključni alat u medicinskoj fizici, omogućavajući preciznije, efikasnije i personalizovane tretmane u skladu sa najnovijim naučnim dostignućima. AI ne samo da poboljšava postojeće procese, već otvara nove horizonte u dijagnostici i terapiji, čime se medicinska praksa sve više oslanja na napredne tehnologije za pružanje najvišeg nivoa zdravstvene zaštite.

1.4.1. Buduće perspektive u primeni veštačke inteligencije

Medicinsko snimanje, od svojih pionirskih dana sa rendgenskim zračenjem 1890-ih do današnjih naprednih tehnologija poput CT, MRI i PET skeniranja, ostaje ključni alat u modernom medicinskom lečenju i dijagnostici. Napredak u hardveru za snimanje, naročito u kvalitetu, osetljivosti i rezoluciji, omogućava razumevanje sitnih razlika u gustini tkiva, koje su nekada bile teško prepoznatljive čak i stručnjacima. U današnjoj medicinskoj praksi, gde su brzina i preciznost ključni, ovi napreci donose nove mogućnosti, ali i izazove, jer su razlike u tkivima ponekad još uvek teško prepoznatljive pomoću tradicionalnih metoda, uključujući određene AI algoritme koji se koriste u klinici. Iako su te tradicionalne AI metode korisne, one nisu u potpunosti usklađene sa naprednim mogućnostima savremenih uređaja. To nas podseća na potrebu za novim i naprednijim alatima zasnovanim na dubokom učenju, koji mogu bolje da iskoriste ogromne količine podataka koje generišu savremeni uređaji za snimanje. Nove metode dubokog učenja mogu da prepoznaju i analiziraju fenotipske karakteristike na slikama, prepoznajući razlike u tkivima koje su ranije bile neprepoznatljive, i to sa značajno većom preciznošću i brzinom. S obzirom na sve ove napretke, jasno je da se trenutno nalazimo na pragu velikih promena u oblasti radioterapije i medicinskog snimanja.

Iako se primena AI u medicini još uvek smatra novinom, ona predstavlja i neizbežnu evoluciju u pristupu lečenju i dijagnostici. Ova doktorska disertacija se usklađuje sa aktuelnim naučnim trendovima, istražujući mogućnosti poboljšanja tačnosti MC simulacija pomoću naprednih AI tehnika. Važno je napomenuti da se AI u kontekstu radioterapije, posebno u kombinaciji sa MC metodama, već koristi u praksi, ali u velikoj meri zavisi od unapređenja algoritama i računarskih sistema, koji omogućavaju brže i preciznije izvođenje simulacija. FOTELP-VOX-OA je unapređena verzija FOTELP-VOX programa, koja je alat koji je proizašao iz ove doktorske disertacije. Ovaj unapređeni softver koristi MC metode za precizno modelovanje interakcija čestica sa tkivima, omogućavajući detaljan proračun apsorbovane doze u različitim anatomskim strukturama. FOTELP-VOX-OA je optimizovan kako bi se postigla bolja efikasnost u izvođenju simulacija, što omogućava brže i tačnije rezultate, čineći ga pogodnim za kliničku primenu. Jedan od ključnih aspekata u razvoju FOTELP-VOX-OA je integracija genetskog algoritma (GA) koji omogućava paralelnu evaluaciju velikog broja simulacija. Paralelizacija bi u budućim istraživanjima predstavljala veliku prednost, jer bi omogućila simultano procesuiranje više simulacija u isto vreme, što značajno smanjuje vreme potrebno za obavljanje složenih proračuna. Dodatno, u okviru ovog istraživanja sledeći korak je implementacija JARE optimizacionog servisa, zasnovanog na Kubernetes platformi, koji se pokreće na visokoperformansnim računarskim klasterima. JARE omogućava evaluaciju većeg broja pojedinaca u svakoj generaciji, čime se dalje poboljšava efikasnost optimizacije i smanjuje vreme izvršenja simulacija. JARE je ključan za omogućavanje skaliranja procesa optimizacije na više procesora, čime se ubrzava obavljanje simulacija na većim brojevima čestica. Nove tehnologije implementirane u FOTELP-VOX ne samo da omogućavaju veću tačnost, već omogućavaju i optimizaciju vremena potrebnog za izvođenje složenih simulacija. Sa stalnim napretkom u oblasti AI i računarstva, očekuje se da će ovaj pristup u budućnosti postati još snažniji i efikasniji, omogućavajući ne samo bolje prepoznavanje patoloških promena, već i predviđanje najefikasnijih terapijskih metoda. Ovaj rad ima za cilj da doprinese ovoj oblasti istraživanja, ne samo kroz poboljšanje MC simulacija, već i kroz integraciju najnovijih metoda u AI, čime bi se dodatno unapredila tačnost i brzina proračuna potrebnih za personalizovanu medicinu. Iako napredak AI metodologija obećava brojne prednosti, kao što su smanjenje rutinskih zadataka koji zahtevaju veliki broj sati rada, važno je naglasiti da će AI alati i dalje biti pod nadzorom stručnjaka. Radiolozi i drugi medicinski stručnjaci neće biti zamenjeni, već će njihova uloga biti proširena, jer će raditi sa naprednim alatima i nadgledati AI sisteme, osiguravajući njihovu efikasnost i tačnost. AI, uprkos velikim naprecima, još uvek nije u mogućnosti da zameni ljudsku intuiciju i sposobnost da sagleda širi kontekst, što je ključno za donošenje krajnjih odluka u složenim kliničkim slučajevima. Takođe, razvoj i implementacija AI u medicinske prakse mora biti pažljivo planirana kako bi se izbegli potencijalni rizici. Stoga je važno da istraživači i medicinski radnici rade zajedno kako bi se stvorili etički okvir i smernice za primenu AI u zdravstvu. Samo uz pažljiv i promišljen razvoj, AI može postati alat koji će značajno unaprediti zdravstvenu zaštitu, omogućavajući brže i preciznije dijagnoze, a time i bolje ishode lečenja za pacijente.

1.5. Ciljevi istraživanja i organizacija doktorske disertacije

Glavni ciljevi ove doktorske disertacije su ilustracija i primena FOTELP programa, tačnije njegove verzije FOTELP-VOX, u radioterapiji različitih vrsta tumora, uključujući melanom oka, tumor dojke i tumore limfnih žlezda. Jedan od ključnih ciljeva ove disertacije je i evaluacija različitih pristupa u cilju identifikacije najefikasnije strategije za smanjenje rizika za organe od rizika tokom izlaganja zračenju. U okviru istraživanja, predložena je nova metodologija, FOTELP-VOX-OA, koja predstavlja unapređenje originalnog programa. Ove metodologije su razvijene sa ciljem da poboljšaju preciznost i efikasnost simulacija u kliničkim uslovima. Posebno su važne jer omogućavaju optimizaciju plana tretmana zračenjem, uz smanjenje rizika za pacijente. Prvobitno validirane na primeru melanoma oka, ove inovacije pokazuju potencijal za širu primenu kod različitih tipova tumora. Planira se da se na primeru melanoma oka proširi i odredi apsorbovana doza i u organima od rizika, čime se značajno proširuje njihov klinički uticaj. Kako bi se smanjilo vreme potrebno za optimizaciju procesa, istraživanja su dalje usmerena na ubrzanje izvođenja simulacija korišćenjem paralelnih i distribuiranih mogućnosti JARE optimizacijskog okvira. Ovaj napredni sistem bi omogućio paralelno procesiranje velikih količina podataka, čime se znatno ubrzava proces optimizacije i smanjuje vreme potrebno za završetak simulacija. Predloženo rešenje ne samo da omogućava pronalaženje optimalnog seta parametara za tretman, već donosi i značajne uštede u vremenu, smanjujući broj manuelnih prilagođavanja i iteracija potrebnih za finalizaciju plana tretmana. Zahvaljujući ovim naprednim metodama, moguće je razviti personalizovane planove radioterapije koji su prilagođeni specifičnim potrebama svakog pacijenta, čime se poboljšava efikasnost tretmana i smanjuju neželjeni efekti.

Pored primene programa FOTELP-VOX-a u medicini, važan deo ove doktorske disertacije čini primena MC softvera MCNP (verzija 6.2) u simulacijama prirodnih uslova ozračivanja, kao što je spoljašnje ozračivanje na otvorenom prostoru. Ova komponenta istraživanja ima značajan uticaj na oblast radioekologije. Eksperimentalno je određena vertikalna distribucija izotopa ^{137}Cs u tlu, na osnovu konkretnih eksperimentalnih podataka o aktivnosti ^{137}Cs u zemljištu. Ovi podaci su od suštinskog značaja za razumevanje kako se radioaktivni materijali raspoređuju u životnoj sredini i kako utiču na ljude koji su izloženi takvim uslovima. Prvi korak u ovom procesu uključuje izračunavanje konverzionih koeficijenata (tj. ekvivalentne doze) i efektivne doze koja potiče od izlaganja ^{137}Cs u zemljištu, odnosno spoljašnjem izvoru jonizujućeg zračenja, za pojedinačne organe i tkiva u ljudskom telu, koristeći ICRP voksel i ORNL fantom. Pored toga, rezultati ovog istraživanja predstavljaju doprinos razvoju radijacione fizike i medicinske fizike, sa potencijalnom primenom u kliničkoj praksi i treningu medicinskih fizičara. Disertacija je takođe doprinela inovaciji domaćeg softvera, koji je već razmatran za uvođenje u kliničku praksu. Ovaj softver ne samo da omogućava preciznije planiranje tretmana, već i smanjuje potrebu za skupim i dugotrajnim eksperimentalnim studijama. Softver je takođe pogodan za obuku mladih doktora i medicinskih fizičara.

Disertacija je strukturirana u nekoliko glavnih poglavlja koja sistematično predstavljaju: uvod u MC metode, primenu softverskih alata kao što su FOTELP i FOTELP-VOX u medicini, i primenu softvera MCNP u specifičnim slučajevima radioekologije. Uvodno poglavlje predstavlja uvod u temu disertacije i pruža osnovne informacije o MC tehnikama u transportu čestica. Unutar ovog poglavlja, predstavljen je značaj MC simulacija. Nakon toga, pružen je pregled najčešće korišćenih MC softverskih programa, kao i njihovih primena u oblastima medicinske fizike. Poglavlje se završava definisanjem ciljeva istraživanja. Sledeće poglavlje fokusira se na FOTELP i njegovu unapređenu verziju FOTELP-VOX.

Prvo se daje kratak pregled istorije razvoja FOTELP programa, a potom se objašnjava princip rada i primena FOTELP-VOX, posebno u radioterapiji. Poglavlje uključuje specifične slučajeve primene, kao što su tretman melanoma oka, računanje apsorbovane doze u humerusu, i tretman tumora limfnih žlezda. Na kraju, diskutuje se o automatizovanom pristupu određivanja doze u tumoru kroz FOTELP-VOX simulacije. Treće poglavlje posvećeno je detaljnoj analizi konverzionih koeficijenata u dozimetriji, sa osvrtom na značaj i prisustvo ^{137}Cs u životnoj sredini. U ovom delu opisuje se primena ORNL i ICRP voksel fantoma na tlu kontaminiranom ^{137}Cs . Ovaj deo disertacije pruža važne proračune i analize koje su ključne za razumevanje raspodele i uticaja ^{137}Cs u prirodnoj sredini. Na kraju, zaključak predstavlja sintezu svih prethodnih poglavlja, naglašavajući ključne nalaze i doprinos disertacije nauci i praksi, a takođe se diskutuje o potencijalnim pravcima budućeg istraživanja na osnovu postignutih rezultata.

2. FOTELP i FOTELP-VOX

FOTELP i FOTELP-VOX predstavljaju MC softvere koji se koriste u svetu medicinske fizike i radioterapije. FOTELP je originalno razvijen kao alat za istraživačke svrhe, dok je FOTELP-VOX unapređena verzija koja omogućava detaljnije modelovanje anatomskih struktura koristeći CT podatke. Kroz decenije, FOTELP programi su prošli kroz mnoge faze razvoja, usvajajući najnovije tehnologije i naučna dostignuća. Danas, FOTELP-VOX omogućava istraživačima da precizno modeluju interakcije čestica sa različitim tkivima u telu, pružajući dragocene informacije za optimizaciju terapijskih procedura. Posebno je značajna njegova primena u tretmanu različitih vrsta tumora, gde se može prilagoditi specifičnim potrebama svakog pacijenta.

U saradnji sa Univerzitetskim kliničkim centrom u Kragujevcu, program FOTELP-VOX je korišćen za simulaciju i optimizaciju tretmana za različite vrste tumora, uključujući melanom oka, tumor dojke i tumore limfnih žlezda. Ove studije su pokazale zadovoljavajuću preciznost i pouzdanost FOTELP-VOX simulacija, što doprinosi mogućnosti uvođenja ovog softvera u kliničku praksu za trening medicinskih fizičara i poboljšanju ishoda za pacijente. Ovaj deo doktorata predstavlja detaljan pregled razvoja, tehničkih karakteristika i primene FOTELP i FOTELP-VOX programa, sa posebnim osvrtom na njihovu ulogu u savremenoj radioterapiji.

2.1. Kratak pregled istorije razvoja FOTELP i FOTELP-VOX programa

FOTELP (eng. Photon, Electron, and Positron Transport) predstavlja softverski paket razvijen za simulaciju transporta čestica korišćenjem MC metoda. Prvobitno razvijen u Srbiji krajem 1980-ih i početkom 1990-ih godina pod vođstvom dr Radovana Ilića, FOTELP je osmišljen kako bi odgovorio na rastuću potrebu za preciznim proračunima i simulacijama u oblasti medicinske fizike, posebno u planiranju i optimizaciji terapije zračenjem. Početne verzije FOTELP-a bile su usmerene na osnovne primene MC tehnike, koje su se u to vreme smatrale revolucionarnim pristupom za precizno praćenje interakcija fotona, elektrona i pozitrona sa materijalima. Razvoj programa inicijalno je bio motivisan potrebom da se simuliraju interakcije čestica sa velikom preciznošću, što je ključno za poboljšanje tretmana pacijenata u radioterapiji i za unapređenje radijacione zaštite u nuklearnoj industriji. Osnovna prednost MC metoda leži u mogućnosti simulacije velikog broja slučajnih sudara i interakcija, što omogućava visok nivo preciznosti u modelovanju kompleksnih geometrija i heterogenih tkiva. Tokom vremena, kako su se zahtevi u medicinskoj fizici povećavali, FOTELP je prošao kroz niz tehničkih unapređenja kako bi odgovorio na sve veću potrebu za tačnijim simulacijama i bržim proračunima. Program se može preuzeti sa sledećeg sajta: <https://www.oecd-neo.org/tools/abstract/detail/iaea1388/>.

Jedno od značajnih unapređenja FOTELP-a bilo je integrisanje podataka iz XCOM baze za interakciju fotona ([Berger, 2010](#)), kao i implementacija rutina iz PENELOPE programa za modelovanje koherentnog i nekoherentnog rasejanja, što je dodatno proširilo mogućnosti programa. Verzija FOTELP18, kao prekretnica u razvoju programa, uključuje ove nadogradnje, zajedno sa PENGEOM paketom za modelovanje geometrije, omogućavajući preciznije simulacije transporta čestica na nižim energijama. Ovo unapređenje je posebno značajno u dozimetriji i radijacionim analizama u medicinskoj fizici, gde je simulacija složenih anatomskih struktura od ključnog značaja ([Almansa i dr., 2015](#); [Salvat, 2019](#)). Primena virtuelnog vokselu omogućila je razvoj dodatnih paketa, poput FOTLEKS i FOTART, koji su namenjeni planiranju terapija fotonima i elektronima unutar vokselizovane geometrije, kao i paketa ISTAR, koji se koristi za planiranje terapije protonima ([Ilić i dr., 2005](#)).

FOTELP-2018 koristi modifikovanu TIMER rutinu za generisanje slučajnih brojeva i praćenje vremena simulacije, oslanjajući se na četiri početna celobrojna broja. Program, originalno napisan u jeziku FORTRAN 77, unapređen je korišćenjem savremenijih verzija FORTRAN jezika kako bi se poboljšala efikasnost i kompatibilnost. Omogućeno je njegovo izvođenje na Windows i Linux platformama, u 32-bitnim i 64-bitnim verzijama, uz dodatnu funkcionalnost nastavka simulacije nakon prekida.

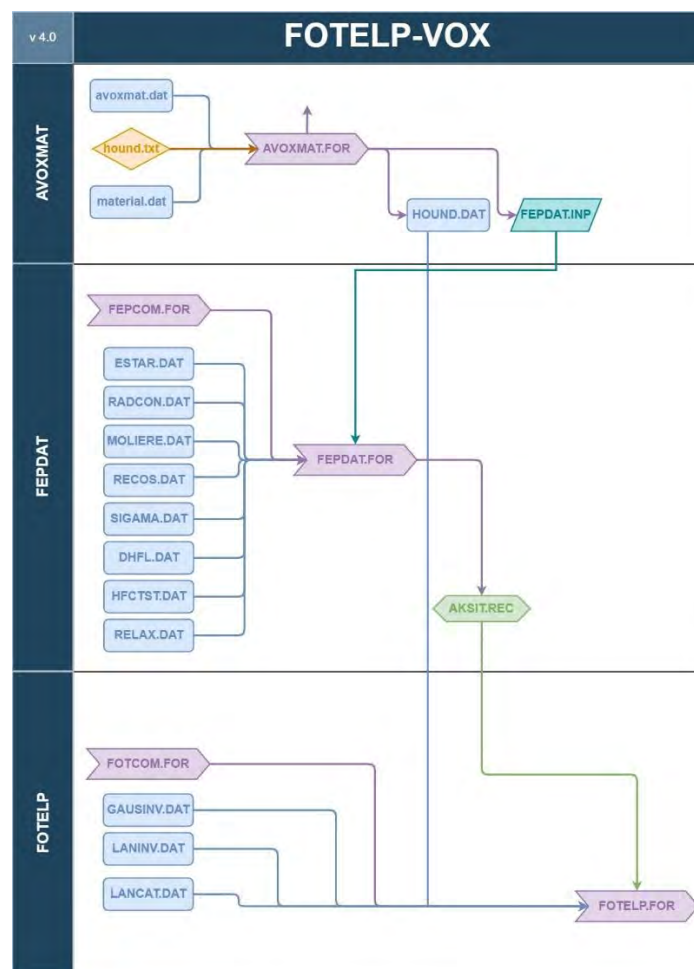
FEPDAT kod je ključan za pripremu verovatnoća prelaza. On kroz seriju rutina izvršava numeričku integraciju preseka kako bi generisao bazu podataka sa inverznim raspodelama ili verovatnoćama za različite procese. Ova baza podataka omogućava tačnije simulacije transporta čestica kroz materijale definisane u simulaciji. Rutine kao što su EPSKL za energetska skalu i SPOWER za pretragu podataka o gubicima energije pružaju potrebne informacije za precizno modelovanje interakcije zračenja sa materijom. Ulazni podaci za FEPDAT, zapisani u datoteci FEPDAT.INP, obuhvataju sve potrebne parametre za definisanje materijala, uključujući gustinu, stehiometrijski sastav i opcione parametre za primenu specifičnih korekcija u simulacijama. FEPDAT kod, potom, generiše izlaznu datoteku FEPDAT.OUT, koja sadrži sve relevantne podatke za FOTELP, uključujući korekcije gustine i atomske mase. FOTELP koristi ove podatke za simulaciju transporta čestica, kao i za precizno određivanje doze u svakom definisanom sloju ili zoni materijala. Kod FOTELP-a obuhvata rutine za detaljno praćenje interakcija i simulaciju raspodele apsorbirane energije u vokselima. Podaci o energiji, rasporedu voksel dimenzija i greškama dobijaju se u različitim datotekama, kao što su SLIKA.DAT i CYSAX.DAT, čime korisnici dobijaju jasan uvid u raspodelu doza i tačnost simulacija. Ova struktura omogućava široku primenu FOTELP paketa u dozimetriji i radiologiji, uz fleksibilnost prilagođavanja geometrije i uslova simulacija. Korišćenjem ulaznih podataka i pažljivo pripremljenih verovatnoća prelaza, FOTELP obezbeđuje zadovoljavajući stepen tačnosti u MC simulacijama transporta čestica kroz definisane materijalne zone.

Performanse ovih programa upoređene su sa MCNP i PENELOPE kodovima, sa posebnim fokusom na tačnost i fleksibilnost simulacija transporta čestica. Simulacija transporta čestica ograničena je geometrijskim opisom medijuma kroz koji se transport odvija. Realni geometrijski oblici tehničkih sistema mogu se opisati pomoću ravni i površina drugog reda, kao što je implementirano u RFG ([Altiparmakov i Belicev, 1990](#)) ili PENGEOm paketu iz PENELOPE programa. Pored toga, složeniji oblici, poput površina četvrtog reda, podržani su u MCNP kodu, što omogućava naprednije modelovanje ([Altiparmakov i Belicev, 1990](#); [Ilić i dr., 2005](#); [Živković i dr., 2021](#)).

2.1.1. Razvoj FOTELP-VOX programa

Verzija FOTELP-VOX donela je značajna poboljšanja u oblasti 3D simulacija i omogućila preciznije modelovanje transporta čestica kroz složene strukture kao što su tkiva i tumori. Neka od ključnih unapređenja, koja su urađena u okviru ove doktorske disertacije u FOTELP-VOX verziji uključuju uklanjanje ograničenja za rad sa slajsevima (CT snimcima), što je omogućilo napredne trodimenzionalne rekonstrukcije i olakšalo rad sa složenijim modelima anatomskih struktura. Dalje, deo koda za rad sa DICOM podacima preveden je u Python, što je povećalo efikasnost u procesiranju medicinskih slika i omogućilo bolje upravljanje podacima iz CT skeniranja. Osim toga, u FOTELP-VOXu su dodati novi algoritmi koji omogućavaju detaljniju simulaciju dozne raspodele, uz visok stepen preciznosti. Na ovaj način, FOTELP-VOX postaje značajan alat u radioterapijskom planiranju, omogućavajući kliničarima da izvrše razne simulacije radi što bolje procene doze zračenja za pojedinačne pacijente, što je ključ za uspešno lečenje i smanjenje rizika od neželjenih efekata.

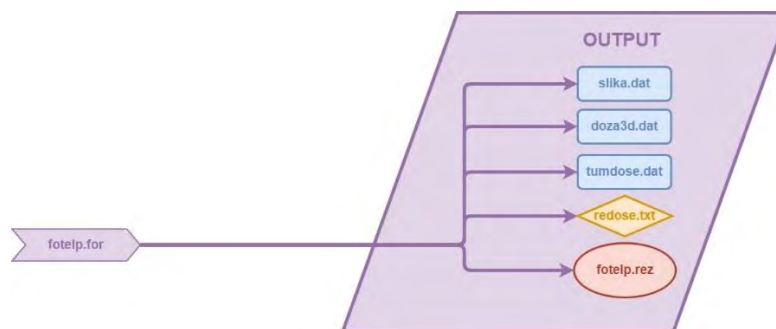
Uz FOTELP-VOX, simulacije sada obuhvataju različite procese, kao što su fotoelektrična apsorpcija, nekoherentno i koherentno rasejanje, stvaranje parova elektron-pozitron i transport zakočnih fotona (<https://www.sciencedirect.com/topics/physics-and-astronomy/bremsstrahlung>). Sekundarne čestice, kao što su fluorescentni fotoni i Augerovi elektroni, takođe su obuhvaćeni simulacijama, čime FOTELP-VOX omogućava sveobuhvatnu analizu čestica koje učestvuju u interakcijama sa materijalom. Ove simulacije se koriste ne samo u terapijskim primenama, već i u istraživanju, obrazovanju i obuci novih generacija stručnjaka u medicinskoj fizici. Program je organizovan tako da korisnici mogu definisati složene geometrijske zone i prilagoditi simulacije specifičnim potrebama u dozimetriji i radiologiji. Konačna verzija FOTELP-VOX 2024 se može predstaviti pomoću sledećeg dijagrama:



Slika 2.1a Dijagram radnog procesa simulacionog sistema FOTELP-VOX 2024 i struktura ulaznih podataka.

Dijagram prikazuje tok rada u simulacionom sistemu FOTELP-VOX 2024, podeljen u četiri glavne sekcije: AVOXMAT, FEPCOM, FOTELP, i OUTPUT. U prvom koraku, AVOXMAT, koriste se ulazne datoteke poput `avoxmat.dat` i `material.dat`, koje sadrže osnovne parametre materijala i ulazne podatke potrebne za početak simulacije. Programi DICVOX i VOXELVIEW učitavaju CT podatke kao na početku, a zatim čitaju `redose.txt` kako bi napravili anatomske slike, normalizovane na maksimum u svakom slajsu. Kroz korak DICVOX, FOTELP-VOX čita CT podatke i formira datoteku `HOUND.TXT`.

Struktura ovih podataka obuhvata broj slajseva, broj piksela po osi, indekse slajseva i dimenzije vokseli. Euler-ovi uglovi, kao i polarni i azimutalni uglovi emitovanja čestica, se definišu za određivanje geometrije izvora zračenja. Ovi podaci se zatim prosleđuju u sekciju FEPDAT, gde se pripremaju dodatni parametri, uključujući informacije o interakcijama čestica (*sigma.dat*, *esigma.dat*, *foton.dat*, i *neutron.dat*) i drugi specifični fizički podaci. Nakon pripreme, ovi parametri se prenose u deo FOTELP, koji predstavlja srž simulacionog sistema i gde se izvršava sama simulacija. FOTELP koristi različite datoteke kao što su *grafos.dat*, *invmat.dat*, i *macro.dat* kako bi generisao potrebne podatke za završnu fazu.



Slika 2.1.b Struktura izlaznih podataka za FOTELP-VOX 2024.

Konačno, u sekciji OUTPUT (Slika 2.1.b) nalaze se izlazne datoteke, uključujući *slika.dat*, *simgraf.dat*, *grafout.dat* i *statistic.dat*, koje sadrže finalne rezultate simulacije u obliku grafičkih prikaza i statističkih podataka. Ovaj dijagram jasno ilustruje kako podaci teku kroz sve faze sistema, od inicijalnog unosa i pripreme, kroz simulaciju, do krajnjih rezultata koji omogućavaju korisnicima analizu i evaluaciju tačnosti simulacije.

2.2. FOTELP-VOX program: princip rada i primena

FOTELP-VOX koristi ulazne podatke u vezi sa anatomskim i fizičkim karakteristikama pacijenta, često preuzete iz DICOM formata medicinskih slika. Ove slike se u FOTELP-VOX-u konvertuju u 3D model koji prikazuje strukturu tkiva, uključujući tumore i okolne zdrave organe.

2.2.1. Izbor slučajnih vrednosti

U okviru FOTELP-VOX programa, izbor slučajnih vrednosti prema određenim raspodelama predstavlja ključni korak u MC simulacijama transporta čestica. Da bi se postigla statistička pouzdanost i smanjila greška, potrebno je simulirati veliki broj interakcija čestica, što zahteva efikasne metode za brzo generisanje slučajnih brojeva iz različitih raspodela. S obzirom na to da je obrada geometrije veoma zahtevna u smislu vremena od presudne je važnosti pojednostaviti i ubrzati izbor slučajnih vrednosti. Obrada geometrije je zahtevna jer simulacija transporta čestica zahteva praćenje njihovih putanja kroz složene strukture, uz kontinuirano proveravanje sudara sa granicama različitih materijala i precizno računanje ugla i energije rasejanja pri svakoj interakciji, što značajno usporava simulaciju zbog velikog broja potrebnih operacija. FOTELP-VOX koristi dve metode generisanja slučajnih brojeva. Prvi metod, poznat kao von Nejmanov metod odbacivanja ([Howell i Rheinforth, 1983](#)) se koristi u slučajevima kada:

1. **Raspodela zavisi samo od jedne slučajne promenljive:** Cilj je generisati slučajne vrednosti koje odgovaraju jednoj-dimenzionalnoj funkciji verovatnoće, kao što su eksponencijalna, normalna, uniformna ili druge slične raspodele.
2. **Funkcija gustine verovatnoće može biti ograničena nekim maksimalnim vrednostima:** Da bi metod bio efikasan, potrebno je da postoji poznata granica, koja se lako generiše i koja uvek prelazi funkciju gustine verovatnoće u celom opsegu promenljive.
3. **Brza procena prihvatanja ili odbijanja:** Metod odbacivanja je efikasan kada je lako izračunati funkciju gustine verovatnoće za bilo koju generisanu slučajnu vrednost i kada je broj odbijenih uzoraka relativno mali u poređenju sa prihvaćenim uzorcima.

Primeri gde je ovaj metod posebno koristan:

- Generisanje slučajnih brojeva iz složenih raspodela koje nisu jednostavno invertibilne (npr. Cauchy ili specifične eksponencijalne raspodele).
- Simulacije gde je potrebno brzo generisati veliki broj slučajnih brojeva iz poznate funkcije verovatnoće.

Drugi pristup koristi metod inverzne funkcije koje generiše FEPDAT podprogram. Ove raspodele se unapred pripremaju i indeksno zapisuju kao rešenja za zadatu raspodelu. U metodi inverzne funkcije koristi se kumulativna funkcija raspodele verovatnoće. Na osnovu osobina funkcije raspodele, broj inkrementalnih koraka se prilagođava.

Određene raspodele zahtevaju logaritamsko povećanje od minimalne vrednosti P_{min} do jedinice, što omogućava detaljniji izbor slučajnih vrednosti u opsegu nižih verovatnoća. Generisanje slučajnih brojeva u FOTELP-VOX programu se obavlja pomoću naredbe $RJ = \text{RAN}(IX)$, a zatim se koristi za dobijanje odgovarajućeg indeksa kroz $M = 1 + RK * RJ$, gde RK predstavlja broj tačaka u raspodeli umanjen za jedan. Indeks M predstavlja poziciju u tabeli unapred pripremljenih vrednosti raspodele (unapred izračunate vrednosti kumulativne funkcije raspodele ili vrednosti inverzne funkcije za određenu raspodelu), koja se generiše metodom inverzne funkcije. Izračunava se formulom $M = 1 + RK * RJ$, gde je RK broj tačaka u raspodeli umanjen za jedan, a RJ slučajni broj između 0 i 1, čime se omogućava brzo biranje odgovarajuće vrednosti iz tabele. Kod složenijih raspodela sa logaritamskim korakom povećanja, slučajna promenljiva se bira na sledeći način:

$$1 + \frac{RK * A \log_{10}(EZ/EP)}{ALEM} \quad (2.1)$$

gde se dobijena slučajna vrednost koristi iz prethodno definisanog niza varijabli ($YS(M, N, K, J)$). Ovaj proces, na primer, može se primeniti za izbor ugla emitovanja fotona u zakočnom zračenju određene energije EZ , generisanog od strane elektrona sa energijom EP u materijalu sa određenim indeksom M . FOTELP-VOX koristi linearne i logaritamske interpolacije kako bi postigao tačnije vrednosti za sve slučajne promenljive dobijene ovim metodama. Pošto ovaj proces zahteva brojna računanja, kao što su razlike između vrednosti u tabelama, on je optimizovan predefinisanim razlikama izračunatim u rutini PARIP ili u fazi unosa raspodela, čime se obezbeđuje efikasnije korišćenje simulacije.

2.2.2. Organizacija FOTELP-VOX programa

FOTELP-VOX kod je strukturiran tako da prati česticu od njenog početka u izvoru sve do završetka njenog puta kroz materijalnu zonu ili njene apsorpcije. Tokom prolaska kroz materijal, čestica može generisati sekundarne čestice različitih vrsta, uključujući delta elektrone, fotone iz zakočnog zračenja, fluorescentne fotone i Auger elektrone. Kada primarna čestica završi svoj put, oslobađaju se generisane sekundarne čestice, i to obrnutim redosledom od njihovog stvaranja, što omogućava efikasno upravljanje podacima o česticama u nizovima koji se pune i prazne tokom simulacije. Nakon što sve čestice završe svoje interakcije, proces počinje ponovo sa novom česticom. FOTELP-VOX sadrži module specifične za transport fotona, elektrona i pozitrona (TRANFOT). Sekundarne čestice kao što su fotoni zakočnog zračenja, delta elektroni, fluorescentni fotoni i Auger elektroni, smeštaju se u odgovarajuće fajlove sa indeksima MGSEK, KDE, MXRAY i KAUG. Ovi procesi su ključni za simulaciju raspodele apsorbovane energije u materijalu.

2.2.3. Procesi interakcije u FOTELP-VOX programu

Jonizacija (eksitacija): Jonizacija se dešava duž puta čestice u modulima za elektrone i pozitrone. Tokom kretanja, čestica gubi energiju (ED) koja uključuje energiju delta elektrona. Fluktuacija se određuje korišćenjem Landauove ili Blunck-Leisegangove raspodele, a ukupan gubitak energije predstavlja zbir stvarnog gubitka energije i fluktuacije ($EQF = ED + EFLC$). EFLC je fluktuacija energije, što znači slučajna promena energije koja se dešava zbog prirodnih varijacija u procesu jonizacije ili eksitacije, a EQF je ukupan gubitak energije. Ukoliko je putanja čestice (RR) duža od preostalog puta do granice materijalne zone (EL), potrebno je prilagoditi gubitak energije jer čestica neće proći celu planiranu putanju. To se postiže množenjem gubitka energije sa faktorom: $FAK = EL/RR$. Faktor FAK predstavlja odnos između preostalog puta (EL) i planiranog ukupnog puta (RR). Prilagođeni gubitak energije (EQF) se tada računa kao: $EQF = (ED + EFLC) \times FAK$. Drugim rečima, energija se proporcionalno smanjuje u zavisnosti od toga koliki deo puta je stvarno pređen do granice materijalne zone. Na ovaj način, simulacija pravilno uzima u obzir fizičke granice prostora kroz koji se čestica kreće.

Delta elektroni: Delta elektroni nastaju tokom prolaska čestice kroz materijal, a njihov broj se određuje prema Poasonovoj raspodeli. Energija svakog delta elektrona oduzima se od ukupne energije čestice, a tačka nastanka delta elektrona određuje se nasumično duž putanje čestice.

Bremsstrahlung zračenje - zakočno zračenje (ZZ) je pojava gde se pri promeni pravca kretanja čestice usled dejstva električnih polja, emitovuje jedan ili više fotona. Energija svakog fotona oduzima se od energije primarne čestice, pri čemu se proverava da li je energija čestice dovoljno visoka za emitovanje dodatnih fotona. Emisija ZZ se zaustavlja kada energija čestice postane manja od zahteva za emitovanje fotona. To znači da se svaki put kada se foton emituje, njegova energija se oduzima od energije primarne čestice. Nakon oduzimanja, proverava se da li je preostala energija čestice i dalje veća od energije sledećeg potencijalnog fotona. Kada energija čestice postane manja od energije potrebne za emitovanje sledećeg fotona, proces emitovanja fotona se zaustavlja.

Fotoelektrični efekat: U FOTELP kodu, fotoelektrični efekat se dešava na kraju slobodnog puta fotona kroz materijal. Nakon toga dolazi do relaksacije atoma, koja se odvija na isti način kao i kod jonizacije usled sudara. Razlika je u tome što se ovaj proces uvek dešava tačno na kraju fotonskog puta.

FOTELP-VOX koristi različite algoritme za proračun raspodele apsorbirane energije, pri čemu oslobađanje sekundarnih čestica, kao što su delta elektroni, fluorescentni fotoni i Auger elektroni, doprinosi realističnijoj raspodeli energije u prostoru. Korisnik može koristiti parametar KAREX u FOTELP-VOX simulacijama kako bi odlučio da li će simulacija uzimati u obzir sekundarne procese, kao što su ZZ i delta elektroni. Kada su materijalne zone veće (reda veličine 10 cm), efekti sekundarnih čestica mogu se zanemariti podešavanjem KAREX-a na nulu (KAREX = 0). Preporuka je da se simulacije prvo pokreću sa KAREX-om postavljenim na nulu, kako bi se odredio broj čestica ENPOC koji je potreban za postizanje željene tačnosti rezultata.

2.2.4. *Pengeom geometrijske rutine*

Sve ranije verzije FOTELPa oslanjaju se na geometrijski modul RFG.FOR, koji su razvili [Altiparmakov i Belicev \(1990\)](#) za opisivanje geometrije materijalnih zona i izračunavanje geometrijskih parametara za česticu koja se linearno kreće između dve interakcije. Počevši od verzije FOTELP-2K3, FOTELP kod uključuje PENGEOm geometrijski paket, razvijen za PENELOPE kod ([NEA, 2012](#)), koji nudi efikasnije upravljanje složenim geometrijama. Sekcije ELEKTRONI, FOTONI i POZITRONI u FOTELP kodu koriste rutine LOCATE i STEP kako bi identifikovale materijalnu zonu u kojoj se čestica nalazi, kao i optičku udaljenost do granice sledeće materijalne zone. Vektor MATZ unutar FOTELP koda kontroliše tok čestica kroz različita tela u simulaciji. Vektor MATZ u FOTELP kodu je niz ili lista koja sadrži informacije o materijalima kroz koje se čestice kreću tokom simulacije. Svaki element u vektoru MATZ predstavlja indeks ili identifikator koji odgovara određenoj materijalnoj zoni u geometrijskoj strukturi definisanoj u FOTPEN.GEO datoteci. Kada se čestica kreće kroz različite zone, rutine kao što su LOCATE i STEP koriste vektor MATZ da odrede u kom se materijalu čestica trenutno nalazi i koliko daleko treba da putuje do sledeće granice materijalne zone. Ulazni podaci za PENGEOm geometrijski paket unose se u datoteku FOTPEN.GEO, prema uputstvima iz Penelope 2011 priručnika ([NEA, 2012](#)) i Pengeom2 dokumentacije ([Salvat, 2015](#)). FOTELP ne koristi liniju MATERIJAL iz *.GEO datoteke, što omogućava korisnicima da slobodno dodele različite brojeve materijalima i vizuelno razlikuju pojedinačne geometrijske zone u alatima kao što su gview2d i gview3d. Ova funkcionalnost je korisna za rad sa složenim geometrijskim strukturama. Ako korisnik planira da koristi ovu *.GEO datoteku u PENELOPE programu, potrebno je da brojevi materijala budu usklađeni sa smernicama PENELOPE koda. Kreiranje geometrijske strukture u FOTPEN.GEO datoteci zahteva identifikaciju najjednostavnijih geometrijskih oblika koji najbolje predstavljaju zadate zone. Sadržaj FOTPEN.GEO datoteke opisuje geometriju i materijalne regione. Međutim, u praksi se mogu pojaviti neslaganja u dimenzijama regiona, što je često rezultat nesporazuma pri prenošenju dimenzija sa tehničkih crteža u koordinatni sistem simulacije. Da bi se smanjile greške, dimenzije zona moraju biti dosledno usklađene duž koordinatnih osa. Za proveru i validaciju sadržaja FOTPEN.GEO datoteke, preporučuje se korišćenje alata PENTEST ili PENVIEW, koji omogućavaju identifikaciju potencijalnih neslaganja i osiguravaju tačnost geometrijskih podataka.

2.2.5. *Primena vokselizovane geometrije i Haunsfeldove jedinice*

FOTELP-VOX koristi CT podatke za definisanje anatomije pacijenta i sastava svakog voksel, što omogućava detaljno izračunavanje trodimenzionalne raspodele apsorbirane doze u tkivu. Korišćenje voksel u FOTELP-u zahteva definisanje prostora kako bi se okruženje unutar paralelepipeda moglo ozračiti izvorom čestica.

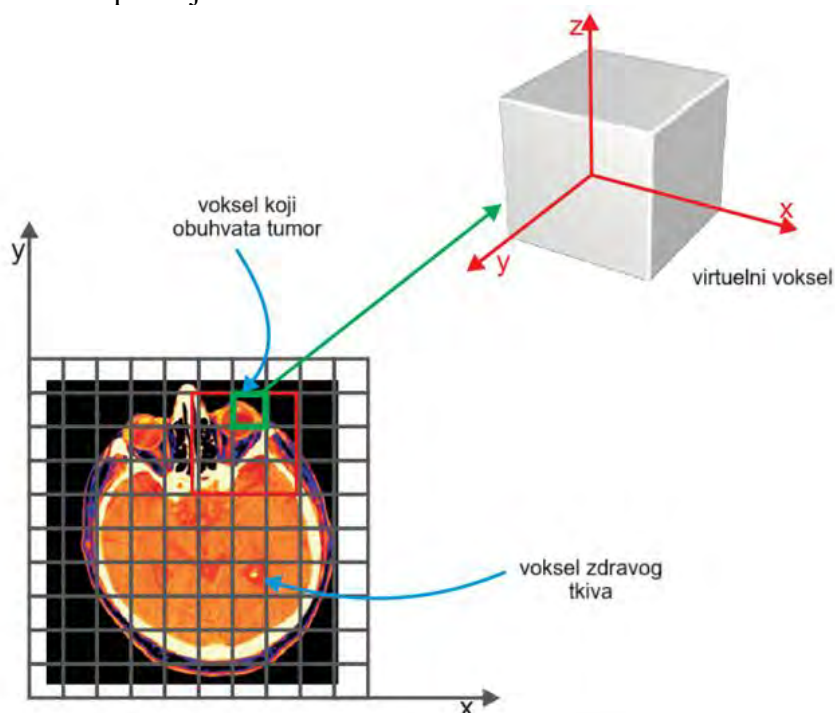
Ako se izvor nalazi van ozračenog regiona, taj prostor treba da obuhvati i deo okolnog vazduha. Interakcija čestice sa početnim vokselom identifikuje se na osnovu gustine voksel, jer gustina određuje verovatnoću interakcije za određeni tip čestice. Veća gustina znači veću verovatnoću interakcije, jer dolazi do češćih sudara sa atomima unutar materijala.

Svaki voksel definiše se svojim dimenzijama i sa šest ravni koje određuju paralelepiped u koordinatnom sistemu. Proces simulacije se odvija na sledeći način:

1. Provera interakcije u prvom vokselu: kada čestica uđe u voksel, prvo se ispituje da li dolazi do interakcije unutar tog voksel.
2. Ako interakcije nema: ukoliko čestica ne interaguje u prvom vokselu, određuje se tačna tačka gde čestica izlazi iz tog voksel i ulazi u sledeći voksel duž svog pravca kretanja.
3. Ako interakcija postoji: ako čestica interaguje unutar trenutnog voksel, proverava se koji tip interakcije se dogodio (na primer, jonizacija, fotoelektrični efekat, Comptonovo rasejanje itd.) i modeluju se efekti tog procesa.
4. Nastavak procesa: simulacija se nastavlja dok se sudbina čestice potpuno ne odredi, tj. dok ne napusti prostor interesa ili dok ne bude apsorbovana.

Ovaj postupak omogućava praćenje kretanja čestica kroz veliki broj voksel koji predstavljaju različite materijale, uz tačno određivanje mesta gde se interakcije dešavaju i koliko energije se apsorbuje u svakom vokselu.

Koristeći tehnike GEMVOX funkcije u FOTELP-u, privremeno se postavlja samo trenutni voksel u koordinatni sistem, što štedi memoriju i omogućava simulaciju sa jednim vokselom. CT skeneri generišu podatke upravo u ovom formatu. Na Slici 2.2 prikazan je koncept 3D modelovanja u radioterapiji, gde su korišćeni vokseli (trodimenzionalne pikselske jedinice) za prikaz tumora i zdravog tkiva u ljudskom telu. Na slici je jasno označen voksel koji obuhvata tumor (označen zelenom strelicom), kao i voksel zdravog tkiva (označen plavom strelicom). Iznad slike se nalazi 3D prikaz virtuelnog voksel, koji preuzima ulogu stvarnog voksel u zavisnosti od pozicije čestice.



Slika 2.2 Izgled vokselizovane geometrije i jedan izdvojeni voksel.

Primena DICOM standarda omogućava razlikovanje Hounsfieldovih brojeva, koji se koriste u CT snimcima, i njihovo pretvaranje u celobrojnu matricu označenu kao $MH(i, j, k)$, gde i, j, k predstavljaju indeks voksela. HU, koje pružaju informacije o gustini svakog tkiva, služe za razlikovanje različitih tkiva kao što su kosti, mišići, pluća i tumorska tkiva. HU su osnovni deo CT snimaka jer omogućavaju direktno prevođenje podataka o gustini u parametre koji su relevantni za proračune. Svaki voksel u FOTELP-VOX modelu predstavlja mali segment tela pacijenta sa specifičnom vrednošću HU, a na osnovu tih vrednosti dodeljuju se fizička svojstva koja će definisati kako zračenje prolazi kroz taj voksel i koje procese inicira. Kada zračenje stigne do određenog voksela, sistem identifikuje gustinu i sastav tog prostora, čime se obezbeđuje tačna simulacija apsorbovane doze.

U simulacijama, gustina svakog voksela se povezuje sa odgovarajućim Hounsfieldovim brojem iz njegovog intervala $(Hi, Hi + 1)$. Svaki voksel na osnovu svog Hounsfieldovog broja dobija odgovarajuću gustinu i pridružuje mu se materijal (tkivo). Ova gustina je povezana sa Hounsfieldovim brojem prema formuli:

$$MGn(i, j, k) = 10000\rho_n MH(i, j, k) \quad (2.2)$$

gde je ρ_n gustina svakog pojedinačnog tkiva (materijala), a $MH(i, j, k)$ predstavlja Hounsfieldov broj voksela. Za sva ostala tkiva, osim onih koja su unapred definisana, pripremaju se verovatnoće prelaza i drugi parametri potrebni za simulaciju. Svaki materijal dobija svoju jedinstvenu oznaku u vidu vrednosti $10000\rho_n$, po kojoj se prepoznaje tip materijala u vokselu. Kada god se dobiju različiti Hounsfieldovi brojevi za isto tkivo, to tkivo zadržava svoju prirodnu strukturu, ali se u simulaciji vodi kao različit materijal. Hounsfieldova jedinica je definisana tako da voda uvek ima vrednost 0, dok vazduh ima vrednost -1000. FOTELP-VOX program omogućava korisniku da bira između dve unapred definisane datoteke sa konfiguracijama tkiva: jednu koja sadrži 11 tkiva i drugu sa 21 tkivom. Ova fleksibilnost je korisna jer omogućava korisnicima da izaberu odgovarajući nivo detalja za simulaciju, u zavisnosti od potrebne preciznosti ili složenosti zadatka. Datoteka sa 11 tkiva koristi se za brže simulacije sa manje složenosti, dok datoteka sa 21 tkivom omogućava precizniji prikaz tkiva i pogodna je za medicinske primene koje zahtevaju veću tačnost.

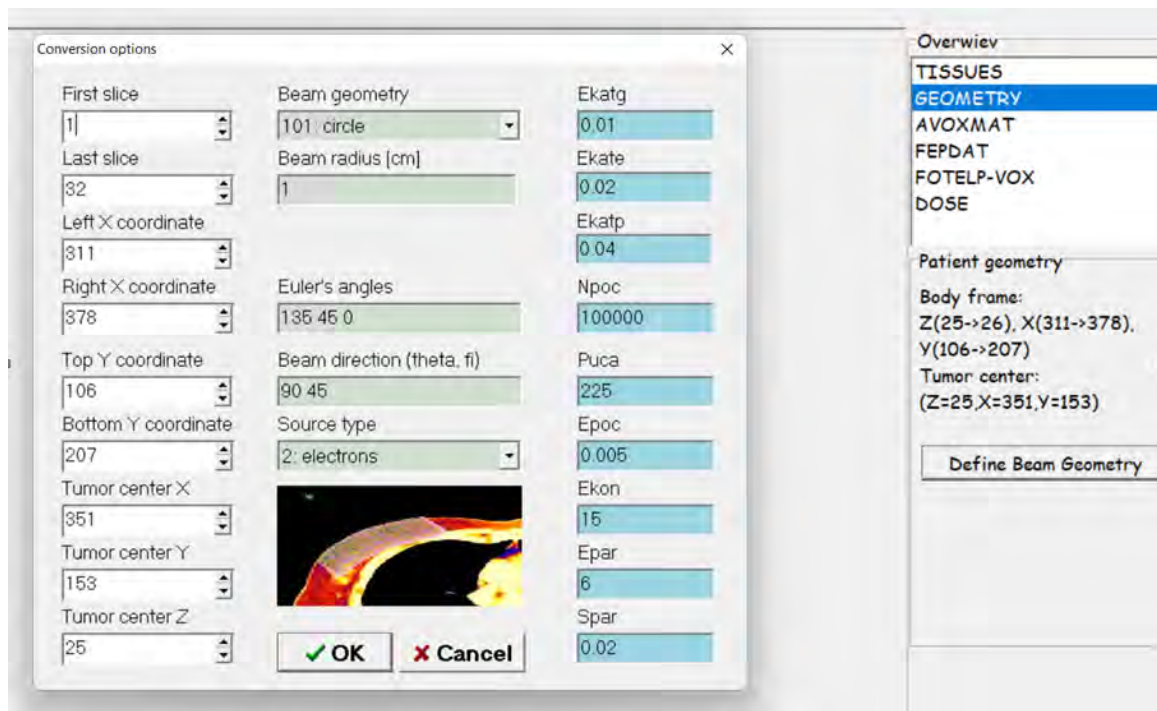
2.2.6. Prostor parametara

Kada se radi o simulaciji zračenja, kao u ovom slučaju, parametri simulacije igraju ključnu ulogu u postizanju tačnih i optimalnih rezultata. Svaki parametar specifično utiče na ponašanje zračenja, njegovu raspodelu i efikasnost u tretmanu tumora, sa ciljem da se postignu što precizniji rezultati uz minimalno oštećenje okolnog tkiva. Detaljan pregled parametara i njihova uloga predstavljena je u Tabeli 2.1.

Tabela 2.1 Parametri simulacije u programu FOTELP-VOX.

Parametar	Opis
NPOC/Puca	Broj čestica emitovanih iz izvora i vremenski okvir oslobađanja. Veći broj čestica povećava preciznost simulacije.
ekatg, ekate, ekatp	Donje granice energije za fotone, elektrone i pozitrone. Čestica se apsorbira kada njena energija padne ispod određene granice; za pozitrone, dolazi do anihilacije.
epoc	Minimalna energija čestica koja se uzima u obzir prilikom izračunavanja doze. Služi za optimizaciju simulacije zanemarivanjem čestica čija energija ne doprinosi značajno apsorbiranoj dozi.
ekon, epar	Maksimalna i srednja energija čestica koja kontroliše raspodelu energije u tkivu.
spar	Poluprečnik ili širina snopa na tački gde intenzitet opada na polovinu svoje maksimalne vrednosti, što utiče na preciznost raspodele doze u tkivu.
beamRadius, beamWidth, beamHeight	Poluprečnik (za kružni snop), širina i visina (vertikalna dimenzija) za pravougaoni snop, koji definišu površinu pogođenu zračenjem.
euler	Ojlerovi uglovi koji omogućavaju rotaciju snopa za precizno postavljanje u cilju maksimiziranja izloženosti tumoru.
beamDirection	Pravac prostiranja snopa zračenja definisan uglovima teta (θ) i fi (φ) za kontrolu orijentacije snopa u 3-D prostoru.
bodyRect, tumorCenter	Geometrijske granice tela i pozicija tumora u odnosu na zonu zračenja, što omogućava precizno ciljanje tumora.
doseRect	Granice zone doziranja, prostor u kojem se meri i optimizuje doza zračenja.
firstBodySlice, lastBodySlice, tumorCenterSlice	Definišu dimenzije CT snimka tela koje će zračenje ciljati, omogućavajući trodimenzionalnu preciznost simulacije.
beamGeometry	Oblik snopa: kružni (0) ili pravougaoni (1).
sourceType	Tip izvora zračenja: fotoni (1) ili elektroni (2).
materials	Vrste materijala za različita tkiva (npr. koža, mišići, kosti, tumorsko tkivo) koji omogućavaju precizno izračunavanje apsorpcije zračenja. Moguće vrednosti: m11, m21.

Za simulaciju transporta čestica kroz ljudsko telo koriste se MC tehnike, pružajući kao rezultat trodimenzionalnu raspodelu apsorbirane doze. Korisnik može birati između fotonskog ili elektronskog snopa u bilo kom obliku pre simulacije, uz korišćenje CT podataka za definisanje anatomije pacijenta.



Slika 2.3 Prikaz menija za planiranje doze fotona u programu FOTELP-VOX.

Na Slici 2.3 je prikazan grafički interfejs softvera FOTELP-VOX sa svim mogućnostima za praćenje transporta čestica.

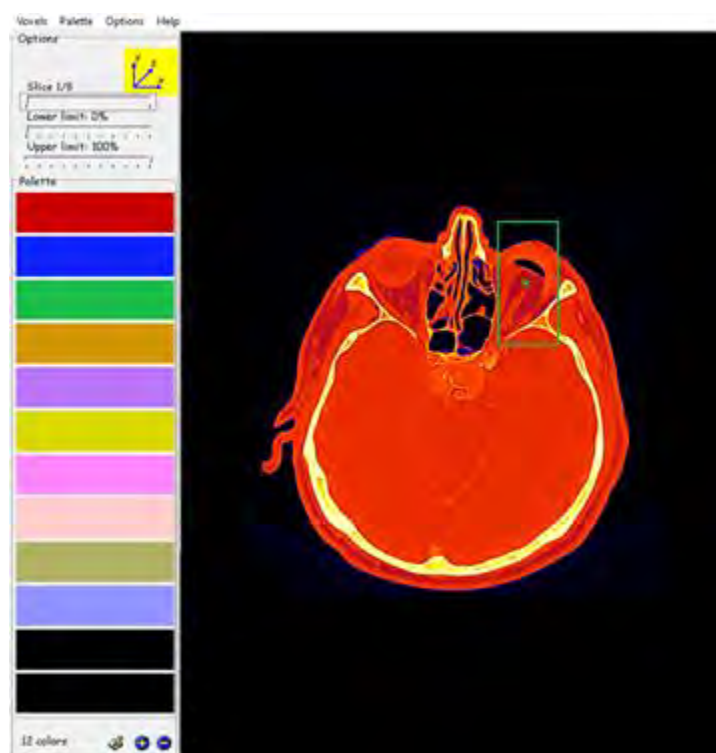
FOTELP-VOX koristi niz koraka kako bi omogućio korisnicima da efikasno sprovedu simulaciju. Svaki korak je prikazan u glavnom prozoru programa i uključuje:

1. **Odabir tkiva (TISSUES selection):** Korisnik bira između dva unapred definisana fajla konfiguracije tkiva, jedan sa 11, a drugi sa 21 tkivom.
2. **Geometrija (GEOMETRY):** Korak u kojem se učitava CT slika i definiše pravougaonik tkiva koji obuhvata sve voksele pacijentovog tkiva. Korisnik može menjati veličinu i položaj pravougaonika, te definisati prvi i poslednji sloj tkiva.
3. **AVOXMAT:** Priprema odabranog dela CT slike za simulaciju pretvarajući Hounsfieldove brojeve u indekse materijala.
4. **FEPDAT:** Priprema verovatnoća tranzicije i ulaznih fajlova za sve odabrane materijale potrebne za kasniju MC simulaciju.
5. **FOTELP-VOX:** Pokreće MC simulaciju.
6. **DOSE:** Prikazuje rezultate simulacije, deponovane doze u vokselima definisanim CT snimkom, koje se mogu prikazati kroz interfejs programa.

Definisanje pravougaonika tkiva: Kada se učitava CT slika u FOTELP-VOX program, prikazuje se inicijalni pravougaonik tkiva koji obuhvata sve voksele koji sadrže tkivo pacijenta. Da bi se optimizovala simulacija, pravougaonik treba da obuhvati samo neophodne delove tkiva, minimizirajući uključanje vazduha oko tela. Program prikazuje početni pravougaonik nakon učitavanja slike. Korisnici mogu menjati X-Y poziciju i veličinu pravougaonika. Takođe, korisnik mora odrediti prvi i poslednji slajs tkivnog pravougaonika. Ovde dolazi do izražaja važnost Hounsfieldovih brojeva, jer oni pomažu u identifikaciji različitih gustina tkiva, od kosti do vazduha, omogućavajući precizno definisanje granica tkiva.

Definisanje centra tumora: Nakon određivanja pravougaonika tkiva, sledeći korak uključuje precizno lociranje tumora unutar tog pravougaonika. Pomoću Hounsfieldovih brojeva, moguće je razlikovati gustinu tumora od okolnih tkiva, čime se omogućava postavljanje tačnog centra tumora. Korisnik može vizuelno da identifikuje različite strukture na slici, koristeći varijacije u Hounsfieldovim brojevima, i odrediti položaj tumora klikom na sliku.

Simulacija transporta čestica: Kada je geometrija tkiva definisana, FOTELP-VOX koristi Hounsfieldove brojeve za dalje preračunavanje kako bi se odredile karakteristike interakcije čestica sa različitim materijalima u telu. Naime, ovi brojevi se prevode u odgovarajuće indekse materijala korišćenjem podprograma AVOXMAT. Ovaj podprogram koristi Hounsfieldove brojeve za mapiranje tkiva u odgovarajuće kategorije materijala, što je ključno za tačnost MC simulacije transporta čestica.



Slika 2.4 Izgled interfejsa programa VOXVIEW.

Korisnici mogu promeniti paletu za prikaz deponovanih doza, kao i nivo transparentnosti (Slika 2.4). Datoteka redose.txt sadrži deponovane doze u voksima tumorske kubne strukture. Ova datoteka se može prikazati klikom na dugme "Show" ("Prikaži"). Takođe, odabirom ove opcije prikazuju se doza tumora i statistička nesigurnost. Sve ove informacije su ključne za uspešnu simulaciju i precizno mapiranje apsorbovane doze u ljudskom telu korišćenjem FOTELP-VOX programa.

Softveri kao što je FOTELP-VOX nisu statični, već se kontinuirano unapređuju kako bi odgovorili na nove izazove i zahteve u radioterapiji. Ova unapređenja uključuju integraciju najnovijih tehnoloških inovacija, poput AI, koja omogućava bržu i precizniju optimizaciju dozimetrijskih planova analizom velikog broja mogućih raspodela doza i prilagođavanjem parametara terapije u realnom vremenu. Takođe, unapređuju se algoritmi za simulaciju transporta čestica kroz ljudsko tkivo, čime se poboljšava tačnost procene doze i efikasnost tretmana.

2.3. Primena programa FOTELP-VOX u radioterapiji

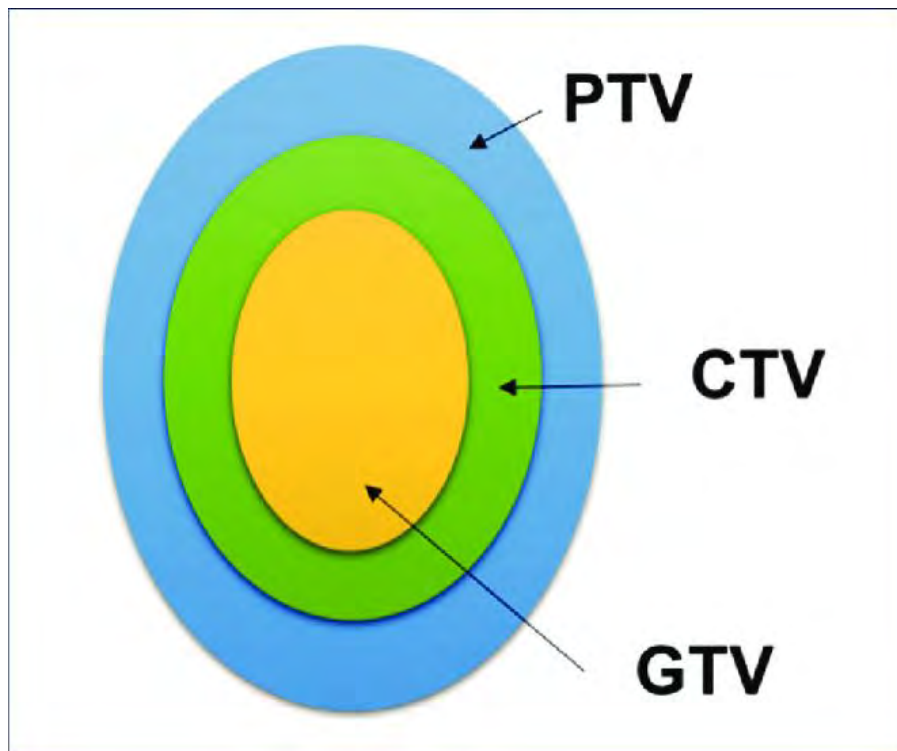
U okviru ovog doktorata uspostavljena je saradnja sa Univerzitetskim kliničkim centrom u Kragujevcu, gde su rezultati dobijeni primenom programa FOTELP-VOX upoređeni sa podacima dobijenim u kliničnom centru. Ova saradnja omogućila je validaciju simulacija i procenu njihove primenljivosti u kliničkoj praksi. Poređenjem FOTELP-VOX sa ovim naprednim tehnikama, analiziraju se prednosti i izazovi svake metode u kontekstu doznog pokrivanja, zaštite okolnog zdravog tkiva i efikasnosti isporuke zračenja. Ovakva analiza pruža uvid u preciznost i mogućnosti prilagođavanja dozimetrijskih parametara za specifične tumorske strukture, čime doprinosi optimizaciji u planiranju tretmana. U svakom delu tretmana biće posebna pažnja posvećena zaštiti organa od rizika (Organs At Risk, OAR), odnosno struktura koje se nalaze u blizini tumora i koje su posebno osetljive na zračenje.

Tokom primene FOTELP-VOX programa na navedenim slučajevima, sistem je kontinuirano unapređivan kroz iterativne procese i analizu rezultata, gde su ključni parametri postepeno usavršavani. Krajnji rezultat je optimizacija programa i povećanje preciznosti u planiranju terapije. Ova unapređenja omogućila su efikasnije planiranje tretmana, uz specifično prilagođavanje doze koja cilja tumorsku zapreminu dok smanjuje rizik za okolna tkiva.

Svaki tumor predstavlja jedinstven izazov u radioterapiji zbog svojih specifičnih karakteristika kao što su lokacija, veličina, vrsta i biološki sastav. Radi dodatnog unapređenja doznog planiranja, budući rad će istraživati i implementaciju tehnika AI u okviru FOTELP-VOX programa. AI omogućava automatizovano generisanje optimalnih terapijskih planova, kao i brzu analizu kompleksnih podataka dobijenih simulacijama, što može značajno povećati efikasnost i tačnost u radioterapiji. Ova istraživanja imaju za cilj unapređenje terapijskih strategija i postizanje boljih rezultata lečenja pacijenata sa specifičnim tipovima tumora, korišćenjem savremenih tehnologija i metodologija u medicinskoj fizici i radioterapiji.

2.3.1. Tehnike ozračivanja u Univerzitetskom kliničkom centru u Kragujevcu

Planiranje zračne terapije počinje u Univerzitetskom kliničkom centru postavljanjem dijagnoze tumora i odlukom o primeni terapije. Osnovni koraci uključuju CT snimanje pacijenta uz preciznu imobilizaciju, što obavlja medicinski fizičar u saradnji sa lekarom. Pacijent se postavlja u položaj u kojem će primati terapiju. Nakon toga, radioterapeut konsturiše sve potrebne strukture. U ovom kontekstu, bitno je razumeti pojmove klinički ciljane zapremina (Clinical Target Volume, CTV) i planirana ciljna zapremina (Planning Target Volume, PTV), kao i tumor (Gross Tumor Volume, GTV), koji su predstavljeni na Slici 2.5. Konture se rade koristeći softver *Eclipse non calculate*, dok se dijagnoza i parametri terapije unose u sistem ARIA. Medicinski fizičari dalje pregledaju i unapređuju konture, dodajući PTV prema potrebama pacijenta i primenjuju neku od tehnika zračenja. Na osnovu izrađenog plana, tehničar sprovodi zračenje na linearnom akceleratoru u predviđenom broju frakcija, dok se potrebne verifikacije pre tretmana i tokom terapije sprovode prema protokolima za kontrolu kvaliteta uz saradnju tehničara, lekara i medicinskih fizičara.



Slika 2.5 Shematski prikaz GTV, CTV i PTV zapremine u radioterapiji.
(preuzeto iz: [Escobar-Peralta i dr., 2022](#))

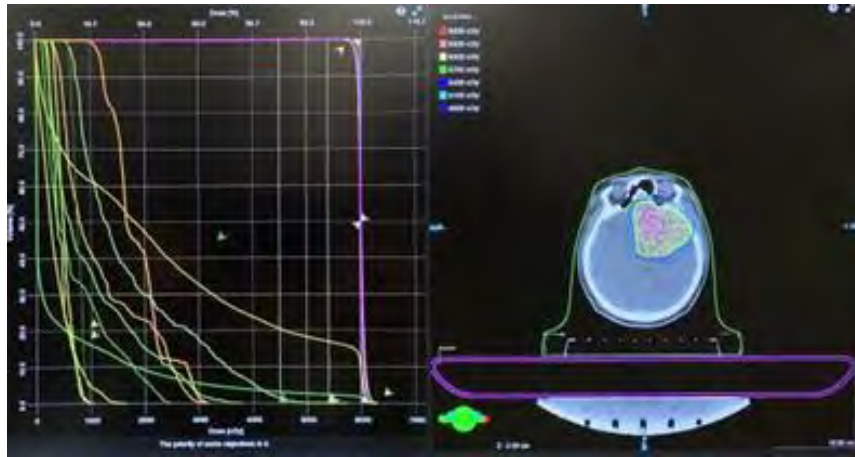
CTV predstavlja primarnu zapreminu koja sadrži tumor, kao i mikroskopski proširene tumorske ćelije koje nisu nužno vidljive na snimcima, ali se smatraju potencijalnim mestom gde se bolest može proširiti. Na taj način, *CTV* obuhvata i glavnu tumorsku masu i okolinu koja zahteva terapijsko pokrivanje. *PTV* je proširena zapremina definisana oko *CTV*-a, kako bi se uzeli u obzir svi mogući pokreti tumora i pacijenta tokom tretmana, kao i varijabilnosti u reprodukcivanju položaja pacijenta pri svakom zračenju. Na taj način *PTV* omogućava da željena doza uvek dospe do ciljane zapremine uprkos mogućim promenama položaja, što je ključno za postizanje terapijskog uspeha. U procesu planiranja, pratili su se i precizno merenje doza preko parametara $D_{2\%}$, $D_{5\%}$, $D_{50\%}$, $D_{98\%}$ i $D_{105\%}$. Svaki od ovih parametara omogućava uvid u raspodelu doze unutar *PTV*-a i dodatno osigurava da zračenje ostane u kontrolisanom opsegu (Tabela 2.2).

Tabela 2.2 Ključni parametri doze za kontrolu raspodele zračenja u ciljanoj zapremini.

Parametar	Opis	Funkcija
$D_{2\%}$	Doza koju prima 2% ciljane zapremine	Predstavlja najviše vrednosti doze, koriste se za proveru mogućih visokih doza koje mogu ugroziti okolno zdravo tkivo
$D_{5\%}$	Doza koju prima 5% ciljane zapremine	Praćenje visokih vrednosti unutar ciljane zapremine, dodatno doprinosi kontroli intenziteta zračenja
$D_{50\%}$	Doza koja pokriva 50% ciljane zapremine	Predstavlja prosečnu dozu u ciljanoj zapremini, omogućava proveru ravnomernosti raspodele zračenja
$D_{98\%}$	Doza koju prima 98% ciljane zapremine	Ključna vrednost za osiguranje da je gotovo celokupna tumorska zapremina obuhvaćena dovoljnom dozom
$D_{105\%}$	Doza koju prima 105% ciljane zapremine	Praćenje mogućih prekoračenja optimalne doze, dodatno osigurava zaštitu pacijenta

U okviru radioterapije, primenjuju se različite napredne tehnike koje omogućavaju visoku preciznost u ozračivanju, uz istovremenu zaštitu okolnog zdravog tkiva. Tri najčešće korišćene metode su VMAT, IMRT i trodimenzionalna konformalna radioterapija (3D-Conformal Radiation Therapy, 3D-CRT). Svaka od ovih metoda nudi specifične prednosti i prilagođava se karakteristikama tumora i potrebama pacijenta.

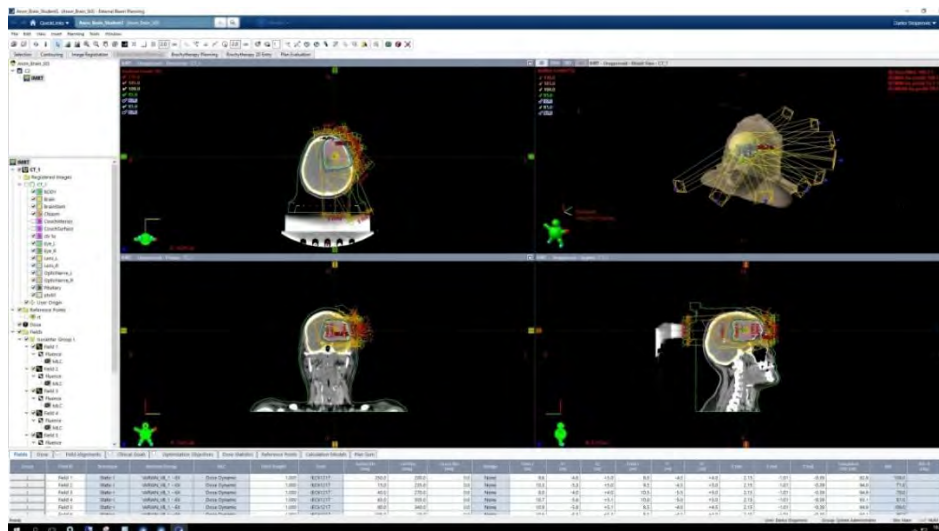
VMAT je tehnika koja omogućava kontinuirano zračenje tumora dok se mašina za zračenje rotira oko pacijenta ([Hunte i dr., 2022](#)). Tokom VMAT tretmana, intenzitet zračenja se konstantno prilagođava (Slika 2.6), čime se obezbeđuje optimalna doza u tumoru i precizna kontrola nad dozom koju primaju okolna tkiva. VMAT omogućava efikasniji tretman uz smanjenje vremena ozračivanja, što povećava komfor pacijenta i smanjuje mogućnost pomeranja tokom tretmana.



Slika 2.6 Vizualizacija i optimizacija putanje snopa zračenja u radioterapijskom planiranju koristeći softver Eclipse.

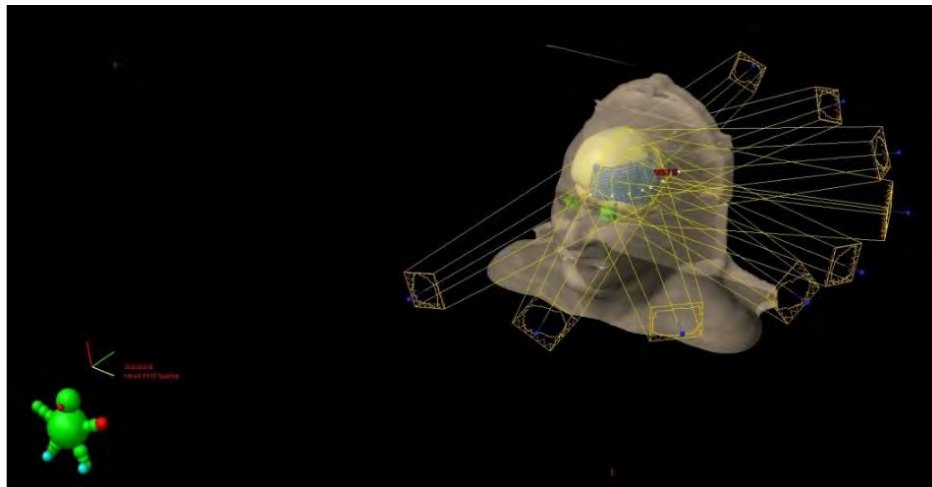
Važan korak u procesu planiranja je verifikacija VMAT plana korišćenjem specijalizovanih alata za verifikaciju doze zračenja, kao što su dozimetrijske metode ili MC simulacije. Ova procedura omogućava proveru da li primenjena doza u tumorskom tkivu odgovara planiranoj, kao i da li je doza u okolnim zdravim tkivima u prihvatljivim granicama. Ukoliko je potrebno, plan zračenja se koriguje kako bi se poboljšala pokrivenost tumora ili smanjila doza izložena okolnim organima. Nakon završnih korekcija, VMAT plan se finalizuje i priprema za primenu na pacijentu.

Sledeća tehnika koja se koristi u Univerzitetskom kliničkom centru u Kragujevcu je IMRT ([Bortfeld, 2006](#)). To je napredna tehnika koja koristi varijabilni intenzitet zračenja kroz seriju statičkih ili dinamičnih polja. Svako polje se deli na male segmente, a svaki segment dobija različitu dozu zračenja, što omogućava vrlo precizno formiranje doznog profila u skladu s oblikom tumora. IMRT je posebno koristan tretman nepravilno oblikovanih tumora, omogućavajući da se zračenje tačno prilagodi anatomiji pacijenta. Ova metoda smanjuje izlaganje zdravih tkiva visokoj dozi i povećava mogućnost postizanja optimalnog terapijskog efekta.



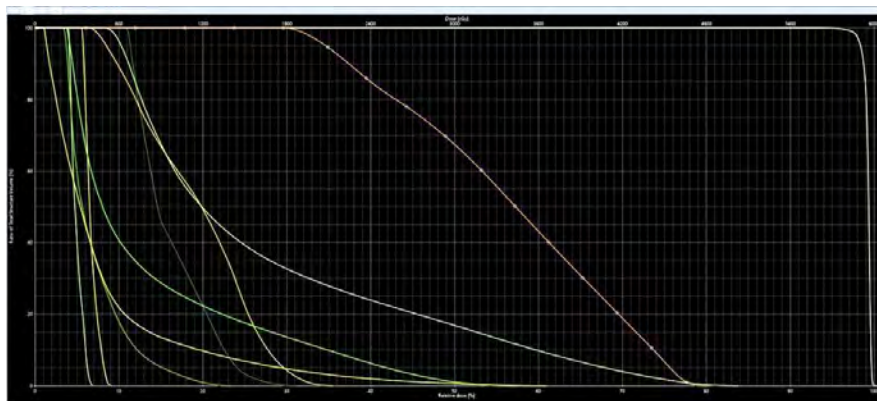
Slika 2.7 Prikaz 3D konformalnog planiranja zračne terapije sa višestrukim projekcijama.

Na osnovu CT slika i segmentacije, označavaju se i područja tela koja su ciljana za terapiju, uključujući tumorsko tkivo i područja u riziku od metastaza (Slika 2.8). Pored toga postavljaju se i snopovi zračenja pod određenim uglovima.



Slika 2.8 3D vizualizacija zračnih snopova za planiranje zračne terapije.

Takođe se postavljaju ograničenja doza za izlaganje zdravih tkiva i organa kako bi se minimizovala nuspojava zračenja. Softver za planiranje omogućava optimizaciju rasporeda zračnih snopova kako bi se postigla maksimalna doza zračenja u tumoru, uz istovremeno minimalno oštećenje okolnih zdravih tkiva. To se postiže prilagođavanjem intenziteta zračenja za svaki pojedinačni snop i optimizacijom položaja i oblika snopova. Na Slici 2.9 predstavljen je histogram doze i zapremine za organe od rizika i tumorsko tkivo.



Slika 2.9 Histogram doze i zapremine (DVH).

Nedostaci IMRT-a mogu uključivati potrebu za naprednom opremom i sofisticiranom tehnikom planiranja, što može povećati troškove i zahtevati specijalizovano osoblje, kao i produženo vreme izvođenja terapije zbog potrebe za preciznim planiranjem i prilagođavanjem zračnih snopova. Ipak, IMRT predstavlja značajan napredak u zračnoj terapiji, omogućavajući veću preciznost i kontrolu nad doziranjem zračenja, što može poboljšati ishode lečenja i smanjiti nuspojave kod pacijenata sa različitim tipovima tumora.

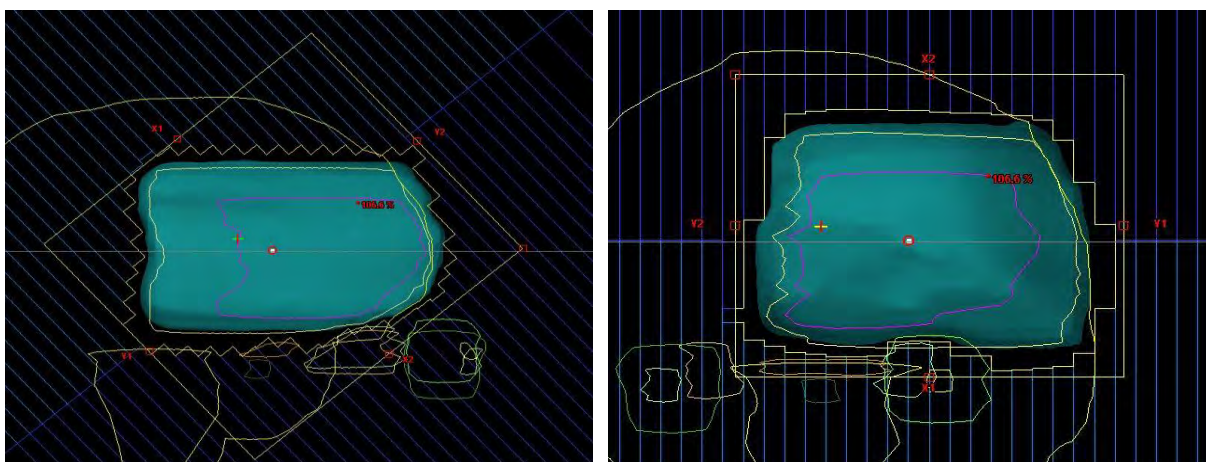
Trodimenzionalna konformalna radioterapija (3D-CRT) je tehnika koja koristi 3D slike, obično iz CT skeniranja, kako bi se precizno prikazao oblik i pozicija tumora ([Begnozzi i dr., 2009](#)).

Na osnovu ovih slika planira se zračenje koje se oblikuje tako da odgovara konturama tumora, čime se postiže konformalno prilagođavanje doznih linija uz minimalno izlaganje zdravog tkiva.



Slika 2.10 Prikaz višestrukih projekcija i zračnih polja u procesu planiranja zračne terapije.

Korišćenjem 3D snimaka dobijenih računarskom tomografijom moguće je precizno odrediti oblik, veličinu i položaj tumora u odnosu na okolna tkiva. Umesto tradicionalnih metoda koje koriste jednostavne oblike zračnih polja, kao što su kvadratni ili pravougaoni, 3D konformalna terapija omogućava oblikovanje polja zračenja koje se savršeno prilagođava obliku tumora (Slika 2.11). Precizno definisanje tumorskog područja omogućava medicinskim fizičarima da optimizuju raspodelu doze zračenja, tako da se tumorsko tkivo tretira visokim dozama, dok se okolna zdrava tkiva štite od prekomerne doze. Zbog svoje preciznosti i konformalnosti, ova tehnika smanjuje rizik od oštećenja okolnih vitalnih organa i tkiva, što rezultira manjim neželjenim efektima i poboljšanim kvalitetom života pacijenata tokom i nakon terapije. Kombinacija preciznosti, optimalne doze i smanjenja neželjenih efekata omogućava postizanje boljih terapijskih ishoda, kao što su kontrola tumora i produženje života pacijenata.



Slika 2.11 Raspodela doze u transverzalnom preseku za precizno planiranje zračenja.

Iako 3D-CRT ne nudi istu fleksibilnost u varijaciji intenziteta kao IMRT ili VMAT, ova tehnika je i dalje veoma efikasna za ciljanje jednostavnijih oblika tumora i pruža solidnu osnovu

za tretman. Svaka od ovih tehnika ima svoju specifičnu primenu i prednosti, u zavisnosti od anatomskog položaja tumora, njegove veličine i oblika, kao i kliničkih ciljeva tretmana.

2.3.2. Primena programa FOTELP-VOX u tretmanu melanoma oka

2.3.2.1 Melanom oka – Karakteristike, dijagnostika i terapijski pristupi

Melanom oka je redak, ali ozbiljan tumor koji predstavlja značajan izazov u oftalmološkoj onkologiji. Njegovo lečenje je posebno kompleksno zbog potrebe da se tumor efikasno uništi uz očuvanje što većeg stepena vida ([Zemba i dr., 2023](#)). Razumevanje tipova očnog karcinoma je ključno za pravilnu dijagnozu i tretman. Primarni očni karcinomi su tumori koji nastaju unutar očne jabučice i uključuju nekoliko tipova, kao što su uvealni melanom, konjuktivalni melanom i retinoblastom. Uvealni melanom je najčešći tip primarnog očnog melanoma i razvija se u uvea traktu, koji obuhvata šarenicu, cilijarno telo, i horoideu, pri čemu je horoidalni melanom najčešći oblik. Konjuktivalni melanom je ređi oblik i razvija se na površini oka i konjuktivi. Retinoblastom, iako nije tip melanoma, predstavlja maligni tumor mrežnjače koji se pretežno javlja kod dece. Sekundarni očni karcinomi su tumori koji nastaju negde drugde u telu i šire se do oka, najčešće iz pluća i dojke ([Mouw i dr., 2014](#)). Metastaze iz plućnog karcinoma često zahvataju očne strukture, dok je karcinom dojke takođe poznat po metastazama koje se šire na oko. Sekundarni očni karcinomi su češći od primarnih i obično ukazuju na sistemsku progresiju maligniteta.

Melanom oka najčešće pogađa odrasle osobe, a prosečna starost pri dijagnozi je oko 60 godina. U pogledu raspodele po polu, oba pola su podjednako pogođena, ali neki podtipovi mogu biti nešto češće prisutni kod jednog pola nego kod drugog. Prevalencija primarnih očnih melanoma varira geografski, sa većom incidencom među belcima, posebno onima sa svetlim očima i kožom, verovatno zbog nižeg nivoa pigmentacije koji pruža manju zaštitu od UV zračenja. Simptomi melanoma oka mogu biti tihi u ranim fazama, što često dovodi do kasne dijagnoze. Mogući simptomi melanoma oka uključuju zamagljen ili izmenjen vid, pojavu mrlja ili senki u vidnom polju, promenu u izgledu zenice, gubitak perifernog vida, i bol u oku ili oko njega, iako je bol ređi simptom. Dijagnoza ovog oboljenja obično se potvrđuje kroz niz oftalmoloških pregleda, koji uključuju oftalmoskopiju, ultrazvuk, fluoresceinsku angiografiju, a u nekim slučajevima i MRI ili CT skeniranje, čime se omogućava detaljna vizualizacija i procena tumora ([Palma i dr., 2008](#)).

Lečenje melanoma oka je izazovno zbog nekoliko faktora, uključujući lokalizaciju tumora u osetljivoj strukturi koja direktno utiče na vid, biološko ponašanje melanoma koje nosi visok rizik od metastaziranja, naročito u jetri, i potrebu za očuvanjem funkcije vida (<https://rarediseases.org/rare-diseases/ocular-melanoma/>). Cilj tretmana je eliminisati tumor uz maksimalno očuvanje vida. Tretmani za melanom oka uključuju hirurško uklanjanje, radioterapiju (poput brahiterapije i spoljašnjeg ozračivanja), i hemioterapiju za sistemske metastaze. Napredak u tehnikama radioterapije, kao što je VMAT, kao i primena MC metoda kroz programe poput FOTELP-VOX-a, igraju ključnu ulogu u optimizaciji tretmana i poboljšanju ishoda za pacijente sa melanomom oka.

U nastavku su objašnjeni ključni izazovi s kojima se lekari i pacijenti susreću tokom tretmana melanoma oka.

Prvi izazov odnosi se na lokalizaciju tumora, budući da se melanom nalazi unutar male, ali složene strukture oka koja sadrži vitalne komponente za vid, poput rožnjače, sočiva, mrežnjače i optičkog živca. Svaka intervencija nosi rizik po očuvanje vizualne funkcije, pa su preciznost tretmana i upotreba specijalizovanih tehnika za praćenje tumora od presudnog značaja.

Drugi izazov predstavlja biološko ponašanje melanoma, koji je poznat po visokom potencijalu za metastaziranje, naročito prema jetri, što zahteva hitnu reakciju. Osim toga, varijabilnost bioloških karakteristika tumora može značajno uticati na efikasnost tretmana, što često zahteva personalizovan pristup. Takođe, očuvanje funkcije vida predstavlja ključni cilj, budući da tretmani moraju biti balansirani između uklanjanja tumora i očuvanja vida pacijenta. Razvoj tehnika poput precizne radioterapije i minimalno invazivne hirurgije pomaže u minimizaciji oštećenja očnih struktura, dok neki pacijenti mogu delimično ili potpuno povratiti vid nakon tretmana, zavisno od stadijuma tumora. Tehnološki napredak u radioterapiji poboljšao je mogućnosti tretmana melanoma oka. VMAT omogućava precizniju isporuku zračenja, skraćuje vreme tretmana i smanjuje oštećenje zdravih tkiva. Korišćenje MC metoda kroz program FOTELP-VOX dodatno omogućava dozimetrijsku analizu i optimizuje planiranje tretmana. Na kraju, individualizacija tretmana, koja uzima u obzir faktore poput starosti pacijenta, stadijuma tumora i opšteg zdravstvenog stanja, omogućava izradu prilagođenog plana lečenja. Tretmani se često kombinuju kako bi se postigli najbolji rezultati, uz redovno praćenje i prilagođavanje terapije u skladu sa napredovanjem tumora i stanjem pacijenta.

2.3.2.2 Dozimetrijska evaluacija u tretmanu melanoma oka

U cilju procene efikasnosti različitih tehnika u tretiranju melanoma oka, sprovedena je uporedna analiza rezultata dobijenih korišćenjem softvera FOTELP-VOX i VMAT tehnike. U istraživanju je učestvovao pacijent sa potvrđenim primarnim očnim karcinomom levog oka. Pacijent je bio imobilisan u ležećem položaju koristeći termoplastičnu masku kako bi se obezbedila tačnost tokom tretmana. Nakon imobilizacije, pacijent je skeniran pomoću CT uređaja (GE Discovery CT590, GE Healthcare, SAD) sa razmakom između delova od 2,5 mm, što omogućava preciznu identifikaciju anatomskih struktura i ciljanih zapremina za radioterapiju. Definicija ciljanih zapremina bila je ključna za uspeh tretmana. *GTV* je definisan kao bruto zapremina tumora korišćenjem CT i MRI skenova, dok je *PTV* obeležen sa dodatkom margine od 5 mm oko *GTV* kako bi se kompenzovala moguće varijacije u položaju pacijenta i pokretljivost tumora tokom tretmana. Lokacija ležišta tumora bila je precizno u levoj očnoj jabučici, pri čemu je ukupna *PTV* zapremina iznosila 39,7 cm³, u poređenju sa zapreminom očne jabučice od 6,2 cm³. Radijacioni onkolog je konturisao kritične strukture označene kao organi od rizika, uključujući desno sočivo, desnu očnu jabučicu, optičke nerve, hijazmu, hipofizu, mozak i moždano stablo. Glavni cilj planiranja tretmana bio je optimizacija pokrivenosti najmanje 95% *PTV* sa 95% propisane doze i obezbeđivanje maksimalne zaštite organa od rizika. Propisana doza normalizovana je na 60 Gy u 30 frakcija pri energiji od 6 MeV. VMAT plan sa dva puna luka kreiran je za pacijenta koristeći ECLIPSE verziju (15.6) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Za evaluaciju tretmana korišćeni su *DVH* (Dose Volume Histogram) dijagrami, koji omogućavaju vizualizaciju raspodele doze u ciljnim i okolnim strukturama. Korišćenjem ovih dijagrama, izračunate su vrednosti indeksa *CI* (Indeks Konformnosti radijacije), *HI* (Indeks Homogenosti), i *DHI* (Indeks Homogenosti Doze), pružajući kvantitativnu evaluaciju plana.

Indeks konformnosti je ključni parametar za ocenjivanje koliko dobro planirana doza pokriva ciljanu zapreminu tumora. Ovaj indeks definiše se kao odnos između zapremine izodose referentne doze VR_i i zapremine PTV -a ([Debeljuh i dr., 2020](#)):

$$CI_{RTOG} = \frac{VR_i}{V_{PTV}} \quad (2.3)$$

gde VR_i predstavlja zapreminu prostora koji prima referentnu dozu zračenja, a V_{PTV} je ukupna zapremina [cm^3]. Savršena konformnost postiže se kada je CI jednak 1, što znači da referentna doza savršeno pokriva ciljanu zapreminu bez prekomerne ili nedovoljne izloženosti. Niže vrednosti CI ukazuju na lošiji kvalitet plana, što može dovesti do nepotrebne izloženosti zdravih tkiva, ili nedovoljne doze na tumoru.

HI meri ravnomernost raspodele doze unutar ciljane zapremine. Računa se kao odnos između maksimalne izodose unutar cilja (I_{max}) i referentne izodose (RI) ([Petrova i dr., 2017](#)):

$$HI_{RTOG} = \frac{I_{max}}{RI} \quad (2.4)$$

Niže vrednosti HI ukazuju na bolju homogenost, odnosno ravnomerniju raspodelu doze unutar ciljane zapremine. Homogenost je važna kako bi se osigurala efikasna eliminacija tumorskih ćelija bez prekomernog oštećenja zdravog tkiva.

DHI procenjuje razliku u dozi postignutoj unutar različitih delova PTV -a. Izračunava se kao odnos između doze postignute u 95% zapemine PTV -a ($D \geq 95\%$) i doze postignute u 5% zapremine PTV -a:

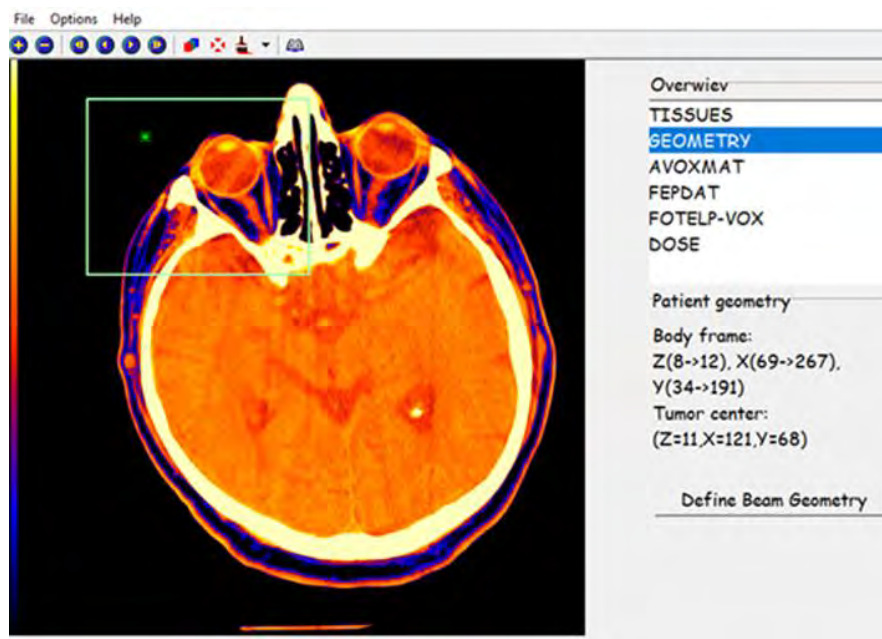
$$DHI = \frac{D \geq 95\%(within PTV)}{D \geq 5\%(within PTV)} \quad (2.5)$$

Vrednost DHI bliža 1 ukazuje na homogeniju raspodelu doze kroz celu ciljanu zapreminu, što znači da je doza u 95% zapemine bliska dozi u 5%, osiguravajući ravnomernu terapiju.

Korišćenje indeksa CI , HI , i DHI u planiranju radioterapije pomaže u preciznom ocenjivanju i optimizaciji tretmana. Ovi indeksi omogućavaju lekarima da prilagode planove zračenja prema specifičnim potrebama svakog pacijenta, obezbeđujući maksimalnu efikasnost u uništenju tumora uz minimalnu štetu zdravom tkivu. U tretmanu očnog melanoma, gde je preciznost od suštinskog značaja zbog delikatne prirode očne anatomije, ovi indeksi pružaju neprocenjiv alat za postizanje optimalnih kliničkih rezultata. Precizno izračunavanje i analiza dozimetrijskih indeksa pomažu u identifikaciji potencijalnih problema u planu zračenja, omogućavajući korekcije koje mogu značajno poboljšati ishod tretmana, pružajući pacijentima bolju šansu za oporavak i očuvanje vida.

2.3.2.3 Rezultati i diskusija

Melanom oka može poslužiti kao značajan primer primene vokselizovane geometrije u radioterapiji. Za ovo istraživanje korišćeni su CT podaci pacijentove očne jabučice sa veličinama vokseli od 0,5 mm, 0,5 mm, i 1,0 mm, što obezbeđuje visoku rezoluciju potrebnu za precizno planiranje tretmana. Model tumora postavljen je tako da melanom ima oblik sfere i nalazi se na donjoj strani oka. Plan terapije razvijen je pomoću FOTELP-VOX softvera (Slika 2.12) i cilindričnog fotonskog snopa sa prečnikom od 1 cm i prosečnom energijom od 6 MeV.



Slika 2.12 Grafički interfejs softvera FOTELP-VOX.

U FOTELP-VOX programu, Hounsfieldovi brojevi omogućavaju povezivanje sa odgovarajućim gustinama tkiva na osnovu CT podataka. Koristeći ove brojeve, možemo simulirati dozne efekte u oku tako da zračenje bude fokusirano na melanom, dok se zdrave strukture, poput staklastog tela i optičkog živca, zadržavaju u sigurnosnim granicama doze. Melanom oka obično se razvija u mrežnjači ili drugim slojevima pigmentnog epitela, koji sadrži visok nivo melanina. Melanin, pigment koji daje boju tkivima, ima relativno visoku gustinu, što doprinosi odabiru Hounsfieldovih brojeva u opsegu od 40 do 70 HU za modelovanje ovog tkiva. Ovaj raspon brojeva omogućava simulaciju gustine tumora koja je karakteristična za melanom, a ujedno pomaže da se obezbedi precizna isporuka zračenja bez prekomernog oštećenja okolnih zdravih tkiva. Kao što je prikazano u literaturi, Hounsfieldovi brojevi mogu se kalibrisati kako bi odražavali gustinu i radiološke karakteristike specifičnih tkiva, uključujući ona koja su bogata elementima kao što su kalcijum i fosfor, što je ključno za precizne dozimetrijske analize. U našem slučaju, Hounsfieldovi brojevi su prilagođeni opsegu gustina tkiva melanoma i omogućavaju dobijanje verodostojnih doza pri tretmanu, posebno u anatomskim strukturama kao što je oko, gde je potrebna pažljiva kontrola (Tabela 2.3). Korišćenje specifičnih Hounsfieldovih brojeva omogućava interpolaciju između vrednosti različitih gustina tkiva, čime se postiže optimalna konverzija CT brojeva u potrebne parametre za simulaciju doze.

Tabela 2.3 Hounsfieldovi brojevi i gustine za različite vrste tkiva u tretmanu melanoma oka.

Tkivo	Hounsfieldov broj (HU)	Gustina (g/cm ³)
Vazduh	-1000	0.001
Masno tkivo	-100 do -50	0.9
Mišić	10 do 40	1.05
Melanom (oko)	40 do 70	1.1
Staklasto telo	0	1.0
Mrežnjača	20 do 30	1.03
Kost	700 do 3000	1.8 - 2.0

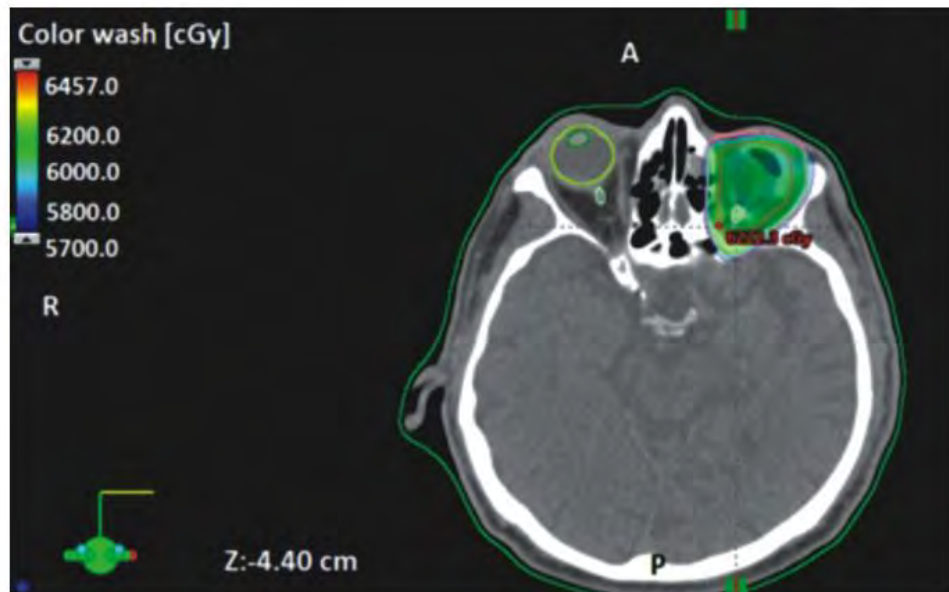
Izabrani opseg Hounsfieldovih brojeva za melanom oka obuhvata gustine koje su dovoljno visoke da precizno odražavaju prirodu tumorskog tkiva, omogućavajući da doza bude usmerena tamo gde je najpotrebnija i sa što manjim uticajem na očne funkcije. Izabrane vrednosti za Hounsfieldove brojeve i odgovarajuće gustine doprinose personalizaciji terapije, što znači da se tretman može dodatno prilagoditi specifičnostima svakog pacijenta. Na ovaj način, obezbeđuje se optimalan balans između efikasnosti tretmana i očuvanja vida, što je posebno značajno u tretmanu ocnog melanoma.

U simulaciji je korišćeno ukupno 10^8 fotonskih istorija, što omogućava pouzdanu procenu raspodele doze. Kriterijumi prihvatanja planiranja za organe od rizika detaljno su prikazani u Tabeli 2.4, koja upoređuje maksimalne doze između FOTELP-VOX i VMAT tehnika. Kriterijumi su prilagođeni za svaki slučaj u saradnji sa lekarima, kako bi se uzela u obzir varijabilnost u anatomskim odnosima između PTV i OAR.

Tabela 2.4 Uporedna analiza apsorbovane doze u organima od rizika i prosečne doze u tumorskom tkivu dobijenih primenom programa FOTELP-VOX i VMAT tehnike.

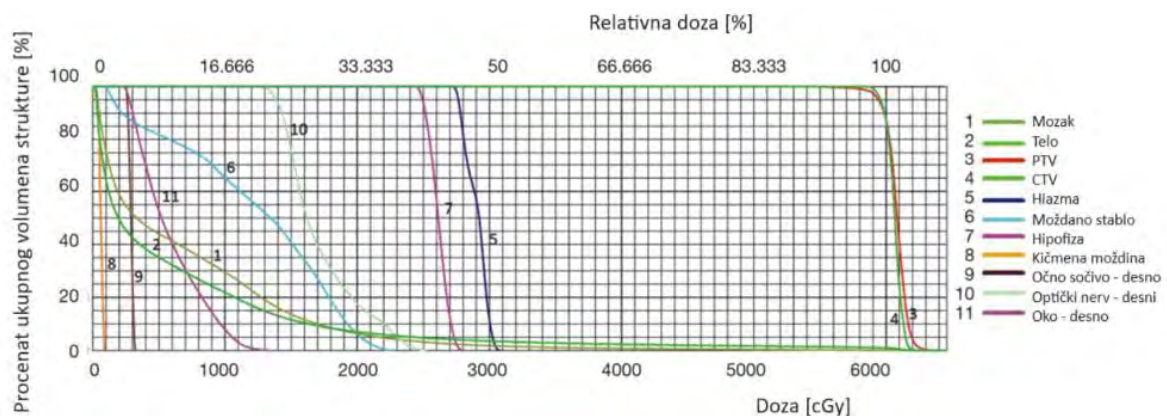
Organ od rizika	FOTELP-VOX [Gy]	VMAT [Gy]
Kontralateralna sočiva	3,2	2,5
Kontralateralna očna jabučica	12,3	13,3
Moždano stablo	24,5	22,8
Optički nerv	27,2	25,2
Hijazma	31,9	30,8
Hipofiza	25,2	28,0
Kičmena moždina	1,2	0,9
Mozak	67,5	63,6
Prosečna doza	62,5	60,8

Kako je prikazano u Tabeli 2.4, obe tehnike, FOTELP-VOX i VMAT, zadovoljavaju kliničke zahteve. Razlike u apsorbovanim dozama između dve tehnike kreću se od 2,5 do 25,0%. Ove razlike nastaju jer VMAT omogućava kontinuirano kruženje oko pacijenta tokom isporuke zračenja, dok FOTELP-VOX koristi fiksni pristup, bez rotacije oko pacijenta. Obe metode pokazale su sposobnost da zaštite organe od rizika poput mozga, kako bi se ispunili ciljevi lečenja.



Slika 2.13 Raspodela doze u VMAT tehnici za jednog pacijenta sa intraokularnim karcinomom.

Za odabranog pacijenta, Slika 2.13 prikazuje raspodjelu doze predstavljenu izodozom od 95% iz dva puna luka VMAT tehnike. Standardni histogram doza-volumen *DVH* korišćen je za evaluaciju kliničkog plana lečenja, što je prikazano na Slici 2.14. Rezultati *DVH*-a pokazali su da je plan lečenja uspešno zadovoljio postavljena ograničenja doza-volumen za ciljane zapreminu tumora.



Slika 2.14 Kumulativni histogram doza-volumen.

Rezultati *DVH*-a pokazali su da oko 50% zapremine desnog oka prima dozu od 5,2 Gy, dok desno sočivo prima maksimalnu dozu od 3,2 Gy. Oko 6.3% mozga primilo je 60 Gy u trideset frakcija, što ukazuje na preciznu kontrolu dozne raspodele i zaštitu zdravog tkiva. Pokriće *PTV*-a za VMAT tehniku bilo je unutar granica kliničke prihvatljivosti sa *V95* od 99,6%. Indeksi homogenosti *HI*, homogenosti doze *DHI*, i konformnosti *CI* iznosili su 1,076, 0,959, i 1,204, respektivno, što ukazuje na visoku preciznost u planiranju i isporuci zračenja. Maksimalna izodoza u cilju I_{max} bila je 6457,0 cGy, dok je referentna izodoza *RI* iznosila 6000,0 cGy. Broj monitor jedinica (Monitor Unit, MU) po polju bio je 242 i 246, što ukazuje na efikasnost VMAT tehnike.

Tabela 2.5 Dozimetrijski parametri za PTV dobijeni VMAT tehnikom izraženi u cGy.

PTV	VMAT
D _{max}	6457,0
D _{mean}	6077,7
V95%	99,6
D2	6224,3
D50	6083,6
D98	5885,3
V _{RI} [cm ³]	47,8
V _{PTV} [cm ³]	39,7
D _{≥95%} (within PTV)	5941,4
D _{≥5%} (within PTV)	6192,4
I _{max}	6457,0
RI	6000,0
HI	1,076
DHI	0,959
CI	1,204

VMAT tehnika pokazala je dobre, ali ponekad mešovite rezultate u zaštiti organa od rizika (Tabela 2.5). Iako su kontralateralna očna jabučica i kičmena moždina primili vrlo male doze, što je pozitivno, neki OAR-ovi su pokazali višu dozu nego što je idealno.

Ove razlike ukazuju na potrebu za daljim poboljšanjima u prilagođavanju planova tretmana specifičnim anatomskim potrebama svakog pacijenta. Rezultati istraživanja potvrđuju da vokselizovana geometrija i napredne tehnike poput FOTELP-VOX i VMAT mogu značajno unaprediti preciznost i efikasnost tretmana očnog melanoma. VMAT, sa svojim bržim vremenom isporuke i većom kontrolom doze, nudi prednost u rutinskoj kliničkoj praksi. Međutim, kombinacija sa FOTELP-VOX može pružiti detaljniju procenu rizika i benefita, što rezultira poboljšanim kliničkim ishodima. U daljem radu, preporučuje se kombinovanje ove dve metode kako bi se dodatno poboljšali rezultati tretmana i optimizovala zaštita zdravih tkiva. Studija pokazuje da primena naprednih dozimetrijskih tehnika u planiranju i evaluaciji tretmana melanoma oka može značajno unaprediti kliničke ishode. Precizna kontrola raspodele doze, prilagodljivi planovi zračenja i bolja zaštita organa od rizika ključni su za uspeh tretmana. Buduće studije trebalo bi fokusirati na dalju integraciju ovih tehnologija u svakodnevnu kliničku praksu kako bi se obezbedili najbolji mogući ishodi za pacijente.

2.3.3. Primena programa FOTELP-VOX u računanju apsorbirane doze u humerusu

2.3.3.1 Tumor dojke: Radioterapijski tretmani i uticaj na humerus

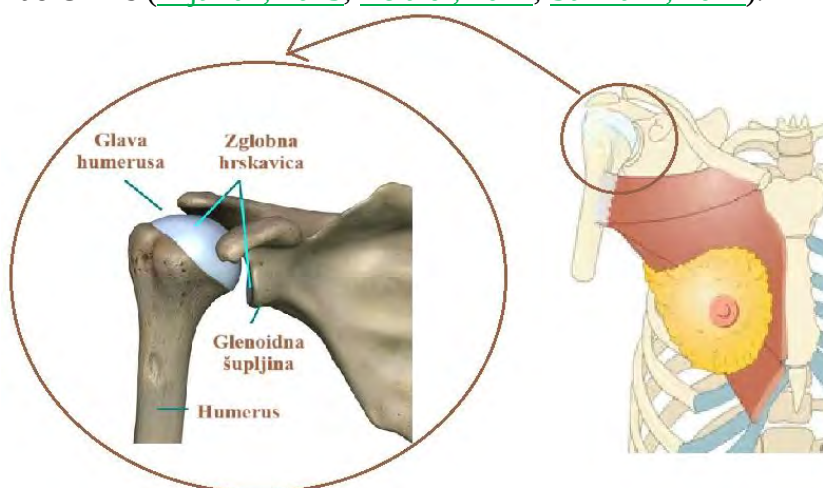
U prethodnom poglavlju primenjen je program FOTELP-VOX na melanom oka, retku ali opasnu vrstu tumora koji zahteva pažljivo i precizno lečenje. Razumevanje primene vokselizovane geometrije pruža temelj za istraživanje efekata zračenja, koje je direktno primenljivo i na lečenje drugih vrsta tumora, uključujući i karcinom dojke. Kao najčešći oblik tumora među ženama, karcinom dojke zahteva jednako dobre pristupe lečenju, pogotovo kada se radi o radioterapiji.

U ovom istraživanju, posebna pažnja posvećena je ispitivanju apsorbovane doze u humerusu (ramenoj kosti), kako bi se precizno procenili efekti zračenja u ovoj specifičnoj regiji. Ramena kost je duga kost koja povezuje rame sa laktom i čini gornji deo ruke. S obzirom na njegovu blizinu regiji koja se najčešće zrači tokom tretmana karcinoma dojke, humerus često bude izložen značajnom nivou zračenja. Prilikom radioterapije dojke, zračenje koje se koristi za uništavanje tumorskih ćelija može delimično zahvatiti i okolne strukture, uključujući humerus.

Tumor dojke predstavlja najčešći oblik tumora među ženama, čineći skoro četvrtinu svih dijagnostikovanih slučajeva karcinoma u ovoj populaciji. Ovaj podatak ne samo da naglašava prevalencu bolesti, već i potrebu za efikasnim strategijama skrininga i rano otkrivanje, koji su ključni za poboljšanje prognoze i ishoda lečenja. Redovnim praćenjem, rano otkrivanje karcinoma dojke može značajno povećati šanse za uspešno lečenje, sa stopama izlečenja koje se mogu povećati na skoro 90% ([Coleman, 2017](#); [Sharma, 2010](#); [Sun, 2017](#); [Trayes i Cokenakes, 2021](#)).

Radioterapija se izdvaja kao ključna metoda za borbu protiv karcinoma dojke. Brojne studije i klinička ispitivanja su demonstrirale da postoperativna radioterapija igra značajnu ulogu u smanjenju lokalne stope recidiva i u značajnom povećanju ukupnog preživljavanja pacijentkinja. Najčešće korišćena metoda je spoljašnje ozračivanje, pri čemu se zračenje usmerava spolja ka dojci iz različitih uglova kako bi se osigurala ravnomerna raspodela doze. Ova tehnika uključuje zračenje celokupne dojke, a po potrebi obuhvata i obližnje limfne čvorove. Unapređenja u tehnologiji, poput 3D konformne radioterapije, omogućavaju precizno oblikovanje zračenja prema anatomiji pacijenta, čime se minimizuje oštećenje okolnih zdravih tkiva. Pored toga, savremene metode kao što su IMRT i protonska terapija omogućavaju još veću preciznost u ciljanju tumorskog tkiva, smanjujući toksičnost i nuspojave tretmana.

Postoji izazov u očuvanju zdravih organa u blizini tretiranih područja, posebno kada su u pitanju glave humerusa (Slika 2.15) ([Haussman, 2020](#); [Van de Steene, 2000](#)). Humeralne glave, koje se nalaze u neposrednoj blizini dojki i regionalnih limfnih čvorova, mogu biti nehotično izložene zračenju tokom radioterapije. To postavlja važno pitanje o njihovom statusu kao organima od rizika. Iako neki klinički protokoli predviđaju unapred definisane slučajeve u kojima humeralne glave treba posebno zaštititi, često se postavlja dilema da li bi trebalo da se one uvek tretiraju kao OARs ([Aljarrah, 2013](#); [Belaidi, 2022](#); [Surmann, 2017](#)).



Slika 2.15 Anatomski prikaz humerusa i dojke sa vaskularnom mrežom i ciljnim regionom za izračunavanje apsorbovane doze.

(preuzeto iz: <https://www.imaio.com/en/e-anatomy/anatomical-structure/areola-1557870176> i modifikovano)

U literaturi se mogu pronaći različite preporuke o ograničenjima doze za humeralne glave. Na primer, jedan od radova predlaže maksimalnu dozu od 40 Gy za ove strukture. Međutim, ova granica je prekoračena u oko 20% planova radioterapije, ukazujući na potrebu za boljom kontrolom i planiranjem doze. Još alarmantniji su podaci iz druge studije, gde su pacijenti koji su pretrpeli prelome humeralnih glava bili izloženi dozama zračenja od čak 64 Gy, dok su oni bez povreda primili manje od 59 Gy. Na osnovu tih nalaza, zaključeno je da bi preporučena doza za humeralne glave trebalo da bude niža od 59 Gy, kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih povreda. Ovi podaci jasno ukazuju na potrebu za rigoroznijim pristupima u planiranju radioterapije, sa ciljem optimizacije lečenja i očuvanja kvaliteta života pacijenata. Kroz precizno ciljanje tumorskih ćelija i zaštitu okolnog zdravog tkiva, možemo značajno unaprediti ishode lečenja za žene obolele od karcinoma dojke, čime se još jednom potvrđuje važnost stalnog unapređivanja i prilagođavanja kliničke prakse ([Moding, 2013](#); [Taylor, 2017](#)).

2.3.3.2 Dozimetrijska evaluacija u tretmanu tumora dojke

Eksperimentalni deo istraživanja sproveden je u centru za radioterapiju Univerzitetskog kliničkog centra u Kragujevcu, Srbija, tokom 2021. godine. U studiju je uključeno pet pacijentkinja koje su lečene radioterapijom tkiva dojke i regionalnih limfnih čvorova, bez obzira na stranu dojke, prema važećim protokolima i preporukama. Sve pacijentkinje su tretirane korišćenjem standardnog frakcionisanog režima, koji se zasniva na deljenju ukupne doze zračenja na manje, pojedinačne doze isporučene tokom vremena ([Burstein, 2021](#)).

Za imobilizaciju pacijentkinja korišćena je Wing Board ploča (CIVCO Medical Solutions) sa odgovarajućom podrškom za glavu. Imobilizacija u supinaciji (ležanje na leđima) je ključna za osiguravanje precizne i konzistentne pozicije pacijentkinje tokom svakog tretmana, čime se postiže optimalno ciljanje tumorskih područja i minimizacija izlaganja zdravog tkiva. Skeniranja za planiranje radioterapije obavljena su korišćenjem GE Discovery skenera (GE Healthcare, Chicago, Illinois), sa debljinom preseka od 2,5 mm. Ovi tanki preseki omogućavaju detaljnu vizualizaciju anatomije pacijentkinje, što je ključno za precizno planiranje terapije. Dobijene slike su prenete u softver za konturiranje Varian Eclipse verzija 15.6, koji je deo sistema za planiranje tretmana proizvedenog od strane Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA. Ovaj softver koristi Photon Optimizer algoritam (PO) verzija 15.6.06 za optimizaciju tretmana i Analytic Anisotropic Algorithm (AAA) verzija 15.6.06 za izračunavanje doze zračenja. Konturisanje i definicija ciljane zapremine obavljani su u skladu sa preporukama Evropskog društva za radioterapiju i onkologiju (ESTRO) ([Offersen, 2014](#)). Proces konturiranja uključuje identifikaciju i označavanje ciljanih zapremina i organa od rizika na CT slikama. Ciljane zapremine obuhvataju tumorske mase i područja koja su potencijalno zahvaćena tumorom, dok organi od rizika uključuju zdrava tkiva i organe koji bi mogli biti pogođeni zračenjem. Precizno konturisanje je ključno za izradu terapijskih planova. Analiza histograma doza-volumen urađena je kako bi se procenila raspodela doze zračenja u ciljanim zapeminama i organima od rizika. Sve pacijentkinje su lečene 3D-CRT, tehnikom koja omogućava trodimenzionalno oblikovanje snopova zračenja kako bi se precizno uskladili sa konturama ciljanih područja. U ovom istraživanju, humeralne glave su konturisane i retroaktivno obeležene kao organi od rizika. Izotermalne raspodele doze su normalizovane tako da 95% PTV-a dojke bude pokriveno sa 98% propisane doze za svaki plan. Ova normalizacija osigurava homogeno pokrivanje ciljane zapremine, što je ključno za efikasnost tretmana.

Parametri koji su ključni za procenu efikasnosti i sigurnosti tretmana uključuju D_{min} , D_{max} i D_{mean} . D_{min} (minimalna doza) predstavlja najnižu dozu zračenja koju prima bilo koja tačka u ciljanoj zapremini. Ovaj parametar je važan jer pokazuje koliko je efikasno pokrivena cela ciljna oblast. Previše niska minimalna doza može ukazivati na nedovoljnu pokrivenost, što može značiti da deo tumora nije primio potrebnu terapijsku dozu. D_{max} (maksimalna doza) označava najvišu dozu zračenja koju prima bilo koja tačka u ciljanoj zapremini. Ovaj parametar je kritičan za izbegavanje oštećenja zdravog tkiva, jer prevelika doza može dovesti do neželjenih efekata i komplikacija. D_{mean} (prosečna doza) predstavlja prosečnu dozu zračenja unutar ciljane zapremine. Prosečna doza daje opštu predstavu o efikasnosti tretmana. Cilj je da prosečna doza bude što bliža planiranoj terapijskoj dozi, uz održavanje minimalnih i maksimalnih doza unutar prihvatljivih granica.

Ograničenja doza-volumen za sve organe u riziku korišćena su za evaluaciju svih planova. Evaluacija planova lečenja uključuje kvantitativnu procenu HI i CI . CI (Conformity Index) je procenjen korišćenjem ICRU-62 preporuka ([ICRU 62, 1999](#)), dok su HI (Homogeneity Index) proračuni izvršeni prema ICRU-83 ([ICRU 83, 2010](#)). Indeks konformnosti je definisan kao:

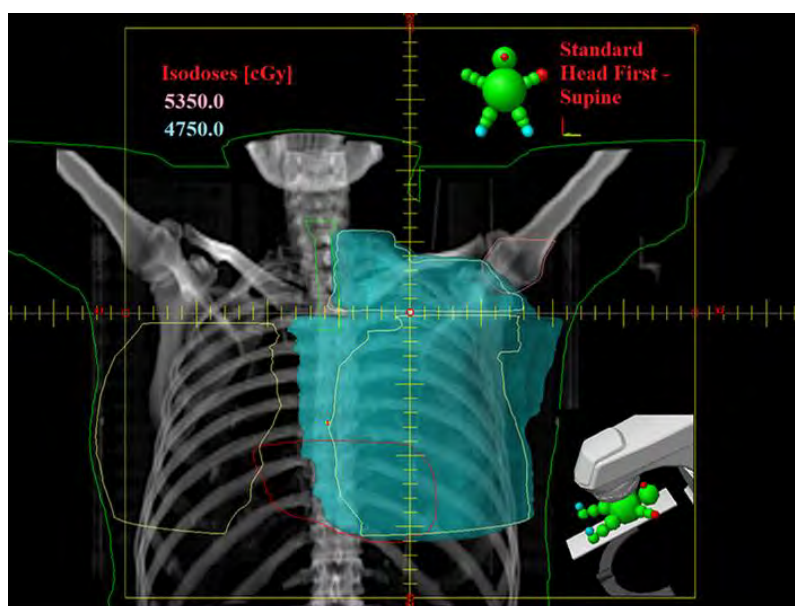
$$CI = \frac{V_{PTV\%}}{V_{95\%}} \quad (2.6)$$

gde $V_{PTV\%}$ predstavlja ukupnu zapreminu pokrivenu propisanom dozom, a $V_{95\%}$ predstavlja zapreminu pokrivenu sa 95% propisane doze.

Indeks homogenosti je definisan kao:

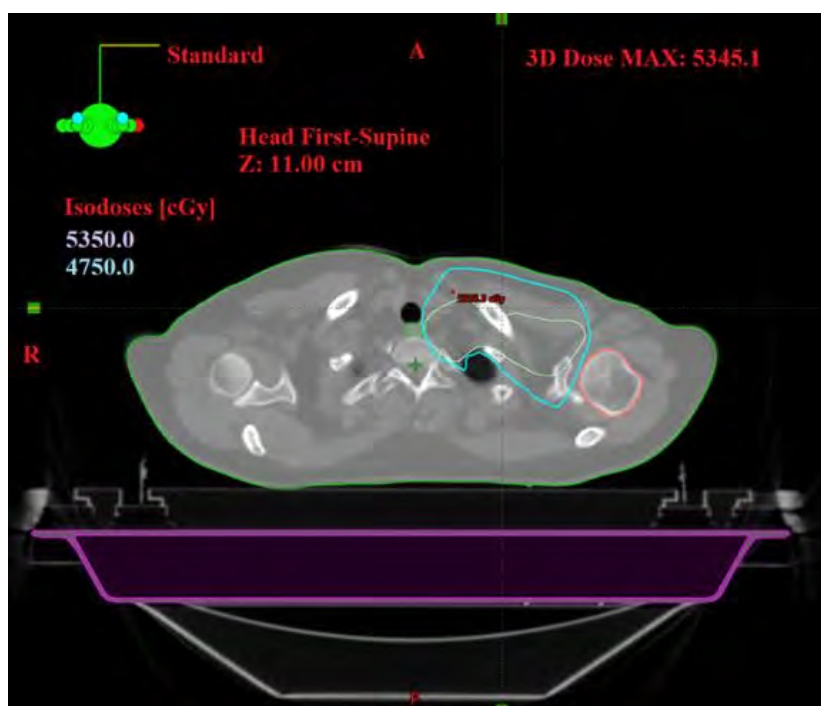
$$HI = \frac{D_{2\%PTV} - D_{98\%PTV}}{D_{50\%PTV}} \quad (2.7)$$

gde $D_{2\%PTV}$, $D_{98\%PTV}$ i $D_{50\%PTV}$ predstavljaju doze koje pokrivaju 2%, 98% i 50% ciljane zapremine, respektivno (Ozseven, 2020). Ovi indeksi omogućavaju procenu kvaliteta raspodele doze i efikasnosti tretmana. Slika 2.16 prikazuje raspodelu izodoze na 3D pregledu PTV -a za dojku i regionalne limfne čvorove. Pokrivenost tretirane dojke je bila uniformna jer su svi planovi normalizovani na $D_{95} = 50$ Gy.



Slika 2.16 Trodimenzionalni pregled planirane ciljane zapremine.

Prikazivanje raspodele izotermalne doze na različitim planovima je ključno za optimizaciju tretmana u radioterapiji. Na Slici 2.17 korišćene su različite boje za označavanje različitih nivoa izotermalne doze, što omogućava jasnu vizualizaciju raspodele doze u ciljanoj zapremini. Zelena boja označava ciljanoj zapremini zračenja, dok plava i crvena boja predstavljaju različite izotermalne nivoe doze, pri čemu crvena boja označava višu dozu (5350 cGy), a plava nižu (4750 cGy). Ove boje pomažu u brzom prepoznavanju oblasti sa visokom dozom.



Slika 2.17 Sagitalni pregled, izodozna linija 95% (svetloplava).

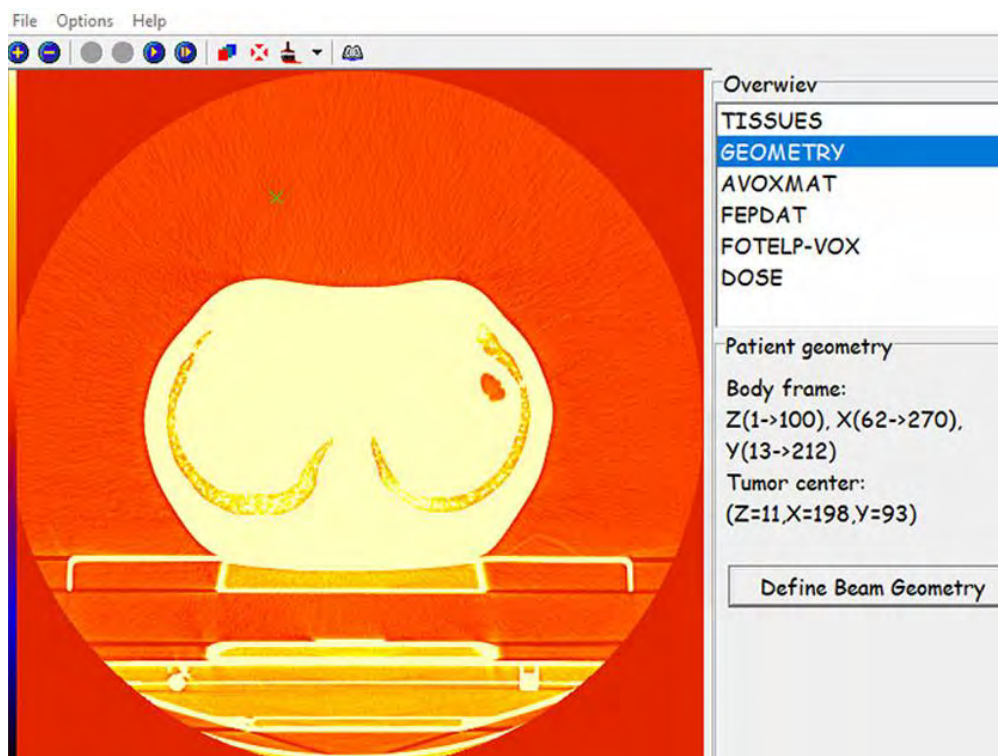
2.3.3.3 Rezultati i primena MAMO-VOX programa

Pored standardnih metoda i tehnika planiranja, u ovom istraživanju je korišćen i specifično modifikovani FOTELP-VOX softver, pod nazivoma MAMO-VOX. Ovaj softver je posebno dizajniran za simulaciju i planiranje radioterapije tumora dojke. MAMO-VOX koristi osnovne principe FOTELP-VOX-a, uključujući MC metode za simulaciju putanje čestica i njihovih interakcija sa tkivom, ali je prilagođen specifičnim potrebama lečenja karcinoma dojke. Primena MAMO-VOX-a omogućila je izradu detaljnih planova tretmana koji su prilagođeni individualnim anatomskim karakteristikama svake pacijentkinje, čime se poboljšava efikasnost i sigurnost radioterapije. U okviru optimizacije MAMO-VOX programa, izvršene su promene u parametrima Hounsfieldovih brojeva kako bi se poboljšala segmentacija tkiva i preciznost planiranja radioterapije za tumor dojke. Ove promene su omogućile preciznije modelovanje zračenja u ciljanoj zapremini, uz uvođenje tačnih vrednosti Hounsfieldovih brojeva za specifična tkiva, uključujući humerus, koji je od posebnog interesa u kontekstu dosimetrijskih izračuna. Vrednosti Hounsfieldovih brojeva korišćene su za različite vrste tkiva, kako bi se omogućilo efikasno planiranje terapije. Specifično za humerus, koji je kost, Hounsfieldov broj je definisan u opsegu od +300 do +1000 HU, zavisno od gustine kosti. Ove vrednosti omogućavaju precizno određivanje raspodele doze u kostima tokom radioterapije, čime se osigurava zaštita okolnih zdravih tkiva i minimizacija štetnog zračenja u kostima. Tabela 2.6 prikazuje definisane vrednosti Hounsfieldovih brojeva za različita tkiva koja su korišćena u MAMO-VOX programu.

Tabela 2.6 Hounsfieldovi brojevi za različite vrste tkiva.

Vrsta tkiva	Hounsfieldov broj (HU)
Vazduh	-1000 HU
Voda	0 HU
Masno tkivo	-50 do -100 HU
Tkivo dojke	+40 do +120 HU
Kost (humerus)	+300 do +1000 HU

Ove vrednosti su korišćene za segmentaciju i optimizaciju terapije, naročito u planiranju zračenja za rak dojke, pri čemu su posebno uzeti u obzir humerus i okolna tkiva kako bi se postigla optimalna doza zračenja.



Slika 2.18 Pregled menija za planiranje fotonske doze u FOTELP-VOX-u.

Plan radioterapije je kreiran korišćenjem sistema za planiranje implementiranog na uređaju za zračnu terapiju, dok je FOTELP softver korišćen za poređenje rezultata. U simulaciji je korišćen cilindrični zrak fotona prečnika 1 cm i ukupno 10^8 istorija fotona. Izračunati i analizirani su pokrivenost dozom ciljane zapremine i doza za organe od rizika.

Tokom optimizacije, ograničenja za OARs su postavljena na sledeće doze (ograničenja zapremine od interesa): 5 Gy (V5Gy) za manje od 30% zapremine pluća (sa strane tumora) i 20 Gy (V20Gy) za manje od 10%; 10 Gy (V10Gy) za manje od 30% i 20 Gy (V20Gy) za manje od 10% zapremine srca; 40 Gy (V40Gy) za manje od 0% humeralne glave; 2.5 Gy (V2.5Gy) za manje od 0% ([Dogan i dr., 2007](#); [Emami i dr., 1991](#)). CI i HI su izračunati za ukupni PTV i pokazali su dobru konformnost doze za sve 3D-CRT planove.

Parametri doza-volumen za zapremine humeralne glave kod svih pet pacijentkinja pokazuju dobru pokrivenost ciljanih zapremina dobijenih korišćenjem 3D-CRT tehnike i vrlo zadovoljavajuće rezultate izračunate softverom MAMO-VOX. Najznačajnija razlika primećena je kod pacijentkinje 2, posebno u dozi koju je primilo desno plućno krilo.

Tabela 2.7 Uporedna analiza dozimetrijskih parametara za 3D-CRT i MAMO-VOX kod pet pacijentkinja.

Pacijent		1	2	3	4	5
D _{min} [cGy]	3D-CRT	3524.4 ± 70.5	4095.1 ± 81.9	4024.0 ± 80.5	3806.5 ± 76.1	4070.7 ± 81.4
	MAMO-VOX	3536.4 ± 70.7	4110.0 ± 82.2	4056.7 ± 81.1	3812.1 ± 76.2	4088.3 ± 81.8
D _{max} [cGy]	3D-CRT	5319.9 ± 106.4	5346.3 ± 106.9	5345.7 ± 106.9	5352.4 ± 107.0	5347.3 ± 106.9
	MAMO-VOX	5324.5 ± 106.5	5351.2 ± 107.0	5368.4 ± 107.4	5359.2 ± 107.2	5342.6 ± 106.9
D _{mean} [cGy]	3D-CRT	5057.2 ± 101.1	5064.2 ± 101.3	5094.9 ± 101.9	5055.1 ± 101.1	5048.4 ± 101.0
	MAMO-VOX	5064.5 ± 101.3	5078.9 ± 101.6	5100.3 ± 102.1	5059.7 ± 101.2	5052.6 ± 101.1
CI		0.876	0.815	0.963	0.823	0.807
HI		0.086	0.106	0.093	0.105	0.106

Apsorbovane doze za *PTV* i *OAR* su izračunate, a razlika između dve metode kretala se između 0,1% i 20%. Rezultati dobijeni za dozne parametre za *PTV* (Tabela 2.7) pokazuju visoku usklađenost između planova dobijenih 3D-CRT tehnikom i onih dobijenih korišćenjem FOTELP-VOX softvera, sa malim razlikama koje se mogu prepisati samim izborom parametara. Svi pacijenti su pokazali dobru pokrivenost ciljanih zapremina, sa parametrima kao što su D_{min} , D_{max} i D_{mean} unutar prihvatljivih granica za obe tehnike.

Tabela 2.8 prikazuje dozno-volumetrijske parametre za glavu humerusa. Poređenje rezultata između 3D-CRT i MAMO-VOX metoda za glavu humerusa pokazuje da oba pristupa pružaju slične vrednosti za ključne parametre: D_{min} , D_{max} i D_{mean} . Na primer, kod pacijentkinje 1, 3D-CRT je dala 182.3 ± 3.6 cGy, dok je MAMO-VOX dao 174.5 ± 3.5 cGy za D_{min} , kod pacijentkinje 2, 3D-CRT je dala 4072.4 ± 81.4 cGy, dok je MAMO-VOX dao 4062.6 ± 81.3 cGy za D_{max} , a kod pacijentkinje 1, 3D-CRT je dala 1112.8 ± 22.3 cGy, dok je MAMO-VOX dao 1116.5 ± 22.3 cGy za D_{mean} .

Tabela 2.8 Dozno-volumetrijski parametri za glavu humerusa u cGy.

Pacijent		1	2	3	4	5
D _{min}	3D-CRT	182.3 ± 3.6	167.5 ± 3.4	117.7 ± 2.4	144.3 ± 2.9	215.6 ± 4.3
	MAMO-VOX	174.5 ± 3.5	159.3 ± 3.2	120.1 ± 2.4	142.7 ± 2.9	212.2 ± 4.2
D _{max}	3D-CRT	5025.3 ± 100.5	4072.4 ± 81.4	3279.1 ± 65.0	5029.0 ± 100.4	4668.9 ± 93.5
	MAMO-VOX	5011.4 ± 100.2	4062.6 ± 81.3	3251.2 ± 65.0	5022.3 ± 100.4	4672.8 ± 93.5
D _{mean}	3D-CRT	1112.8 ± 22.3	1160.2 ± 23.2	963.8 ± 19.3	1109.3 ± 22.2	1105.2 ± 21.1
	MAMO-VOX	1116.5 ± 22.3	1172.3 ± 23.2	958.2 ± 19.2	1103.4 ± 22.1	1102.7 ± 21.1

Za organe od rizika (Tabela 2.9), MAMO-VOX je pokazao slične rezultate kao i 3D-CRT, uz minimalna odstupanja. Razlike između 3D-CRT i MAMO-VOX za organe od rizika mogu biti rezultat različite preciznosti u simulaciji raspodele doze koju oba sistema primenjuju. MAMO-VOX koristi segmentaciju anatomske strukture i metode za procenu raspodele doze, što može dovesti do većih varijacija u parametrima doze za organe od rizika.

Levo plućno krilo, desno plućno krilo, srce i kontralateralna dojka su pokazali dobru zaštitu od zračenja, sa dozama koje su u skladu sa postavljenim ograničenjima. Najveća razlika je primećena kod pacijentkinje 2, gde je desno plućno krilo primilo nešto veću dozu u MAMO-VOX simulaciji u poređenju sa 3D-CRT planom, ali unutar prihvatljivih granica. Razlike u rezultatima između 3D-CRT i MAMO-VOX za organe od rizika mogu biti posledica činjenice da se u MAMO-VOX parametrima mora ručno unositi više specifičnih vrednosti. Ovaj ručni unos parametara može dovesti do manjih grešaka ili varijacija u rezultatima, jer zavisi od preciznosti koju korisnik primenjuje prilikom unosa. U slučaju 3D-CRT, mnogi parametri se automatski optimizuju, što može rezultirati manjim varijacijama u dozi. S obzirom na to da MAMO-VOX zahteva manuelni unos, moguće je da male greške prilikom unosa mogu dovesti do većih razlika u raspodeli doze, naročito za organe od rizika pluća, srca ili humerusa.

Tabela 2.9 Dozni parametri za organe od rizika u cGy.

Pacijent		1	2	3	4	5
Levo plućno krilo	3D-CRT	1277.6 ± 25.6	1240.1 ± 24.8	40.7 ± 0.8	1518.5 ± 30.4	1538.5 ± 30.8
	FOT-VOX	1265.5 ± 25.3	1245.7 ± 24.9	39.9 ± 0.8	1523.4 ± 30.5	1534.1 ± 30.7
Desno plućno krilo	3D-CRT	81.3 ± 1.6	93.1 ± 1.9	1210.4 ± 24.2	182.1 ± 3.6	855.0 ± 17.1
	FOT-VOX	80.2 ± 1.6	74.5 ± 1.3	1214.7 ± 24.3	196.1 ± 3.9	861.2 ± 17.2
Srce	3D-CRT	380.6 ± 7.6	172.1 ± 3.4	61.7 ± 1.2	167.8 ± 3.4	57.8 ± 1.2
	FOT-VOX	382.4 ± 7.6	178.4 ± 3.6	59.8 ± 1.2	164.9 ± 3.3	52.1 ± 1.0
Kontralate -ralna dojka	3D-CRT	69.6 ± 1.4	19.5 ± 0.4	131.9 ± 2.6	46.6 ± 0.9	26.3 ± 0.5
	FOT-VOX	66.3 ± 1.3	17.6 ± 0.4	134.6 ± 2.7	49.9 ± 1.0	23.7 ± 0.5

U studiji su odabrane pacijentkinje koje su primile postoperativnu radioterapiju zbog karcinoma dojke, pri čemu je doza koju je primila humeralna glava bila manja od predložene doze, čime se smanjuje rizik od oštećenja koštanog tkiva. Iako je povezanost sa prelomom humerusa veoma retka, određeni rizik postoji, te konturiranje humeralne glave i zaštita ovog organa moraju ostati u nadležnosti radioterapeuta, u zavisnosti od karakteristika pacijenta i bolesti, posebno kada postoperativna radioterapija uključuje zračenje regionalnih limfnih čvorova pored zračenja dojke. Ova studija uključuje mali broj pacijenata, ali njeni rezultati mogu poslužiti kao uvod u veće, prospektivne studije, koje mogu istražiti adekvatno planiranje lečenja i optimizaciju raspona doza za humeralnu glavu. Monte Carlo metoda je primenjena za simulaciju 3D-CRT tehnike u lečenju karcinoma dojke uz konturiranje humeralne glave pomoću FOTELP-VOX softvera. Poređenjem rezultata dobijena je potvrda za softver MAMO-VOX. Preciznost i efikasnost MAMO-VOX metode izračunavanja doze čine je privlačnom za moguću kliničku primenu. Ovi rezultati naglašavaju potencijal MAMO-VOX softvera kao pouzdanog alata za optimizaciju planiranja radioterapije, pružajući mogućnost izvođenja dodatnih eksperimenata i poboljšanje ishoda lečenja za pacijente sa karcinomom dojke. Nadalje, ovi nalazi pružaju temelj za buduće, obimnije studije koje će moći da potvrde i prošire ove rezultate, dodatno unapređujući kliničke protokole za tretman karcinoma dojke.

2.3.4. Primena programa FOTELP-VOX u tretmanu tumora pljuvačnih žlezda

2.3.4.1 Tumori pljuvačnih žlezda: Karakteristike, dijagnostika i radioterapijski tretman

Tumori pljuvačnih žlezda su takođe jedni od retkih ali često heterogeni tumori, čineći 3% do 6% tumora glave i vrata. U 2022. godini, njihova globalna incidencija bila je na 28. mestu, sa 55.083 slučaja, dok je stopa smrtnosti zauzela 27. mesto, sa 23.942 smrtna ishoda ([International Agency for Research on Cancer, 2025](#)). Parotidne žlezde, smeštene ispred ušiju, najveće su pljuvačne žlezde odgovorne za proizvodnju pljuvačke i održavanje oralnog zdravlja. Takođe, predstavljaju ključne organe od rizika tokom radioterapije za tumore glave i vrata. Neophodno je pronaći balans između isporuke dovoljne količine zračenja tumorima parotidnih žlezda i minimizacije izlaganja kako bi se očuvala funkcija žlezde. Dijagnostički postupci uključuju fizičke preglede, biopsije i tehnike snimanja poput ultrazvuka, MRI i CT, koje pomažu onkolozima u određivanju veličine i lokacije tumora. Lečenje obično podrazumeva hiruršku intervenciju praćenu radioterapijom, ili, kada hirurgija nije moguća, samo radioterapiju. Trenutni prag doze za parotidne žlezde iznosi 26 Gy, iako neke studije sugerišu da više doze i dalje mogu očuvati funkciju ([Dijkema i dr. 2010](#)), dok druge preporučuju smanjenje na 22,5 Gy kako bi se izbeglo oštećenje ([Bussels i dr. 2004](#)). IMRT može smanjiti funkciju parotidnih žlezda za 30–40% ([Beetz i dr., 2014](#)). Tehnike poput VMAT i IMPT imaju za cilj minimizaciju oštećenja zdravih tkiva ([Dirix i Nuyts, 2010](#)). Petogodišnja stopa preživljavanja za lokalizovani rak pljuvačnih žlezda iznosi 94%, ali opada na 70% ako se bolest proširi ([American Cancer Society, 2024](#)).

Tumori pljuvačnih žlezda, iako retki, predstavljaju značajan klinički izazov zbog svoje biološke raznolikosti i složene anatomije regije glave i vrata. Pored parotidnih, submandibularne i sublingvalne žlezde takođe mogu biti zahvaćene, ali se to dešava znatno ređe. Razlikuju se benigni i maligni tumori, pri čemu benigni, poput pleomorfnog adenoma, čine većinu slučajeva. Međutim, maligni tumori, poput mukoepidermoidnog karcinoma i adenocističnog karcinoma, zahtevaju poseban oprez zbog sklonosti ka invaziji okolnih tkiva i metastaziranju. Etiologija ovih tumora nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da faktori kao što su genetska predispozicija, izloženost jonizujućem zračenju i hronične infekcije mogu doprineti razvoju bolesti. Profesionalna izloženost hemikalijama i pušenje takođe se povezuju sa povećanim rizikom, posebno kod malignih oblika.

Pored standardnih dijagnostičkih procedura, poput fizičkog pregleda i biopsije, napredne tehnike snimanja, kao što su PET i MRI, sve se češće koriste za precizniju lokalizaciju tumora i identifikaciju potencijalnih metastaza. Tehnologije AI, poput algoritama za analizu medicinskih slika, takođe su u razvoju i obećavaju poboljšanje tačnosti dijagnoze. Osim hirurških procedura, radioterapija je osnovni modalitet u lečenju malignih tumora pljuvačnih žlezda. Inovativne tehnike, poput stereotaktičke ablative radioterapije (SABR), pružaju mogućnost precizne dostave visokih doza zračenja uz minimalno oštećenje okolnih tkiva.

Terapija protonima, sa superiornom distribucijom doze, pokazuje značajan potencijal u očuvanju funkcije pljuvačnih žlezda. Ishod lečenja značajno zavisi od stadijuma bolesti u trenutku dijagnoze. Lokalizovani tumori imaju odličnu prognozu uz adekvatnu terapiju, dok uznapredovali oblici, uključujući one sa metastazama, zahtevaju multimodalni pristup i imaju znatno niže stope preživljavanja.

Razvoj personalizovanih terapija i primena MC metoda za simulaciju transporta zračenja pružaju nove mogućnosti za optimizaciju planova tretmana. Dalja istraživanja na polju molekularne biologije tumora pljuvačnih žlezda mogu doprineti identifikaciji novih terapijskih ciljeva i biomarkera.

2.3.4.2 Protokoli za lečenje pacijenata i planiranje radioterapije

U studiju je uključeno deset pacijenata sa dijagnozom tumora parotidnih žlezda. Ključne karakteristike pacijenata, uključujući pol i starosnu dob, detaljno su prikazane u Tabeli 2.10. Ovi pacijenti, lečeni IMRT tehnikom u periodu od februara 2011. do juna 2021. godine u Univerzitetskom kliničkom centru u Kragujevcu, imali su srednju starost od 68 godina, sa ravnomernom raspodelom polova – 50% muškaraca i 50% žena, obezbeđujući jednaku zastupljenost oba pola.

Tabela 2.10 Karakteristike pacijenata dijagnostikovanih sa tumorom parotidne žlezde.

Karakteristike	Opis	Vrednost
Starost (godine)	Raspon	56-80
	Srednja starost	68
Pol	Broj muškaraca	5
	Broj žena	5
Doza tumora	Primarna	70 Gy (35 frakcija)
	Postoperativna	56 Gy (35 frakcija)

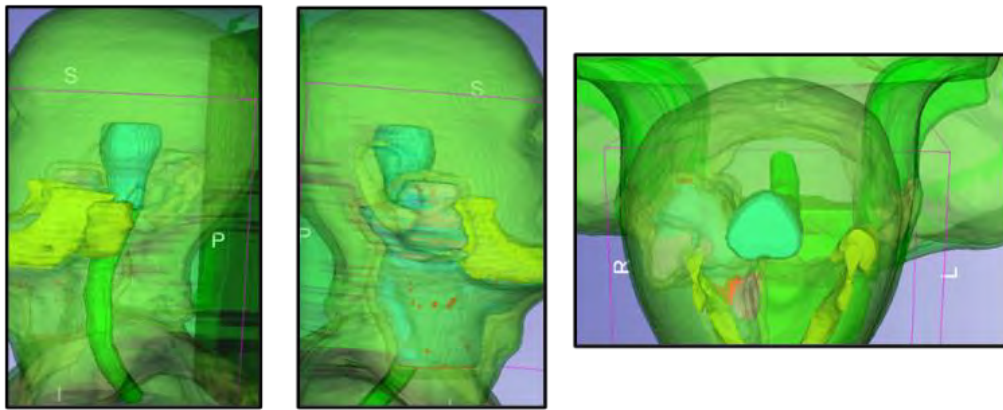
Imobilizacija pacijenata u okviru ove studije bila je ključna za preciznu isporuku radioterapije i postignuta je korišćenjem oblikovno prilagodljivog bolusa, kada je to bilo potrebno. Ovaj bolus omogućio je precizno prilagođavanje površini pacijenta, posebno u područjima nepravilnog oblika, čime se poboljšala homogenost doze u ciljnim zonama. Nakon imobilizacije, urađeni su CT snimci na GE Discovery skeneru sa debljinom slajsa od 2,5 mm, što je omogućilo visok nivo detalja neophodan za precizno definisanje različitih ciljanih zapremina. Te zapremine su uključivale GTV, CTV, ITV (interna ciljana zapremina) i PTV. Planiranje radioterapije sprovedeno je korišćenjem softvera Varian Eclipse verzije 15.6, koji predstavlja jedan od najmodernijih alata za optimizaciju planova zračenja. Algoritam Photon Optimizer bio je ključan za prilagođavanje raspodele doze prema anatomiji pacijenta, dok je AAA verzije 15.6.06 omogućio precizne proračune doze zračenja, uzimajući u obzir heterogenost tkiva. Ovaj pristup je u potpunosti bio u skladu sa smernicama ESTRO, čime su osigurani doslednost i kvalitet terapije. Primarna terapija bila je usmerena na CTV, koji je primio srednju dozu od 54 Gy (raspon: 50–56 Gy) u dnevnim frakcijama od 1,8 do 2,0 Gy. Prosečna ekvivalentna doza u frakcijama od 2 Gy (EQD2) iznosila je 50 Gy, dok je CTV1 bio pokriven izodoznom linijom od 90%, čime je postignuta adekvatna pokrivenost tumorskog tkiva.

Za tretman CTV2 primenjena je sekvencijalna radioterapija ugljenikovim jonima (Carbon Ion Radiotherapy, CIRT), korišćenjem tehnike intenzivno kontrolisanog aktivnog raster-skenerisanja. Frakcione doze od 3 Gy [relativne biološke efikasnosti (RBE)] dovele su do srednje kombinovane EQD2 doze od 78,5 Gy (raspon: 78,5–80 Gy), sa ciljem da CTV2 bude pokriven izodoznom linijom od 95%. Posebna pažnja posvećena je očuvanju okolnih zdravih tkiva i organa od rizika, uključujući kičmenu moždinu, moždano stablo, kontralateralnu parotidnu žlezdu i donju vilicu. Doze koje primaju ovi organi bile su strogo ograničene u skladu sa međunarodnim bezbednosnim smernicama, čime je minimiziran rizik od neželjenih efekata terapije.

Tabela 2.11 Granice doza za organe od rizika (Brouwer i sar. 2015).

Organi od rizika	D2%	Prosečna doza	Ostale relevantne doze
Usna duplja (uključujući pomoćne pljuvačne žlezde)		< 35 Gy	Nisu posebno dokumentovane za pomoćne žlezde pokretnog jezika, tvrdog nepca, nepca i obraza
Kičmena moždina/medularni kanal	< 50 Gy		
Moždano stablo	< 54 Gy		
Parotidna žlezda		< 26 Gy	Najmanje jedna = V26 < 50%
Submandibularna žlezda		< 39 Gy	
Temporomandibularni zglobovi	< 50 Gy		
Donja vilica	< 65 Gy	< 60 Gy	V70 < 1 cm ³
Grkljan	< 63–66 Gy	40–45 Gy	D50% < 30 Gy
Unutrašnje uvo	< 60 Gy		
Kohlea	< 54 Gy	≤ 40–45 Gy	≤ 35 Gy ako je očuvanje sluha od suštinskog značaja
Brahijalni pleksus	60 Gy		
Konstriktor ždrela	60 Gy	37 Gy	

Organi kao što su kičmena moždina, moždano stablo i parotidne žlezde imaju stroga ograničenja kako bi se minimizovao rizik od ozbiljnih komplikacija, dok su specifični kriterijumi za vilicu, grkljan i kohleu prilagođeni očuvanju njihove funkcionalnosti. Posebno su važna ograničenja za parotidne i submandibularne žlezde, s obzirom na njihov značaj za lučenje pljuvačke i kvalitet života pacijenata, kao i za sluh, gde se doze prilagođavaju u zavisnosti od potrebe za očuvanjem sluha. Ovi parametri ukazuju na visok stepen personalizacije terapije, pri čemu se vodi računa ne samo o lečenju tumora, već i o dugoročnoj funkcionalnosti i kvalitetu života pacijenata.

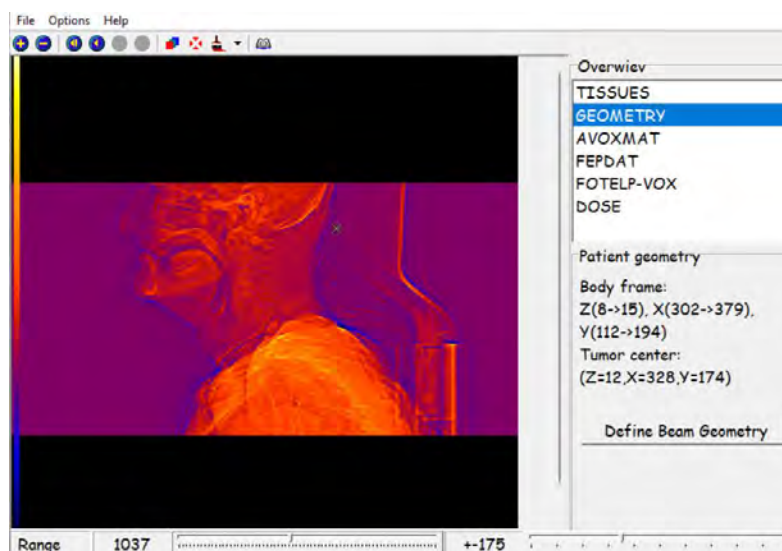


Slika 2.19 Trodimenzionalna vizualizacija tumora i kritičnih struktura u planiranju radioterapije.

Slika 2.19 prikazuje trodimenzionalnu vizualizaciju tumora pljuvačne žlezde (označenog žutom bojom) zajedno sa susednim kritičnim strukturama (prikazanim zelenom i žutom bojom) unutar plana lečenja. Figura obuhvata sagitalni, koronalni i aksijalni prikaz, pružajući sveobuhvatnu procenu položaja tumora u odnosu na ključne anatomske strukture kao što su kičmena moždina, donja vilica i parotidna žlezda.

2.3.4.3 Rezultati i analiza raditerapijskih algoritama

Najnovija unapređenja FOTELP-VOX programa fokusirala su se na povećanje efikasnosti sa posebnim akcentom na aplikacije za tumore pljuvačnih žlezda. Prelaskom ključnih komponenti softvera u Python okruženje omogućena je obrada većeg broja slajseva, što je bilo ključno za detaljno mapiranje složenih anatomske strukture poput pljuvačnih žlezda. Ovo unapređenje omogućilo je i preciznu isporuku različitih doza unutar tumorskog tkiva, čime je poboljšana sposobnost diferenciranog tretmana u zavisnosti od bioloških i anatomsko-fizioloških karakteristika tumora. Time je značajno unapređena tačnost i efikasnost planiranja radioterapije za ovu kompleksnu regiju, uz očuvanje kritičnih organa od rizika.



Slika 2.20 Interfejs FOTELP-VOX programa tokom GEOMETRY koraka u planiranju radioterapije.

Poređenje rezultata različitih tehnika radioterapije tumora pljuvačnih žlezda pruža mogućnost da se proceni preciznost i efikasnost različitih metoda u planiranju i isporuci doze. U ovom delu, fokus je stavljen na analizu i upoređivanje doza postignutih korišćenjem FOTELP-VOX softvera i tradicionalnog IMRT pristupa. Cilj je da se ispita kako različite metode doprinose preciznoj isporuci doze u ciljanim zapreminama i zaštiti kritičnih struktura. Analizirani su ključni dozimetrijski parametri, uključujući minimalne, maksimalne i prosečne doze, kao i pokrivenost ciljane zapremine dozama D95 i D100. Ova poređenja omogućavaju dublje razumevanje prednosti i potencijalnih ograničenja svake metode u tretmanu tumora pljuvačnih žlezda. Parametri MC simulacija pažljivo su odabrani ručno, na osnovu dostupnih kliničkih podataka i postojećeg znanja o pacijentima.

Podaci dobijeni ovim tehnikama predstavljaju analizu PTV za 10 pacijenata lečenih primarnim dozama od 70 Gy i postoperativnim dozama od 56 Gy. Pažljivo planiranje i izračunavanje doza sprovedeni su u skladu sa kliničkim protokolima ustanovljenim u centru, obezbeđujući preciznu isporuku propisanih doza zračenja uz minimalnu izloženost okolnim zdravim tkivima. Tabela 2.12 pruža detaljan pregled dozimetrijskih parametara za PTV kod pacijenata podvrgnutih radioterapiji sa propisanim dozama od 56 Gy i 70 Gy. Podaci uključuju ključne metrike poput minimalne doze (D_{min}), maksimalne doze (D_{max}), srednje doze (D_{mean}) i nivoe doza primljenih od strane specifičnih procenata PTV-a ($D_{2\%}$, $D_{5\%}$, $D_{50\%}$, $D_{95\%}$ i $D_{100\%}$).

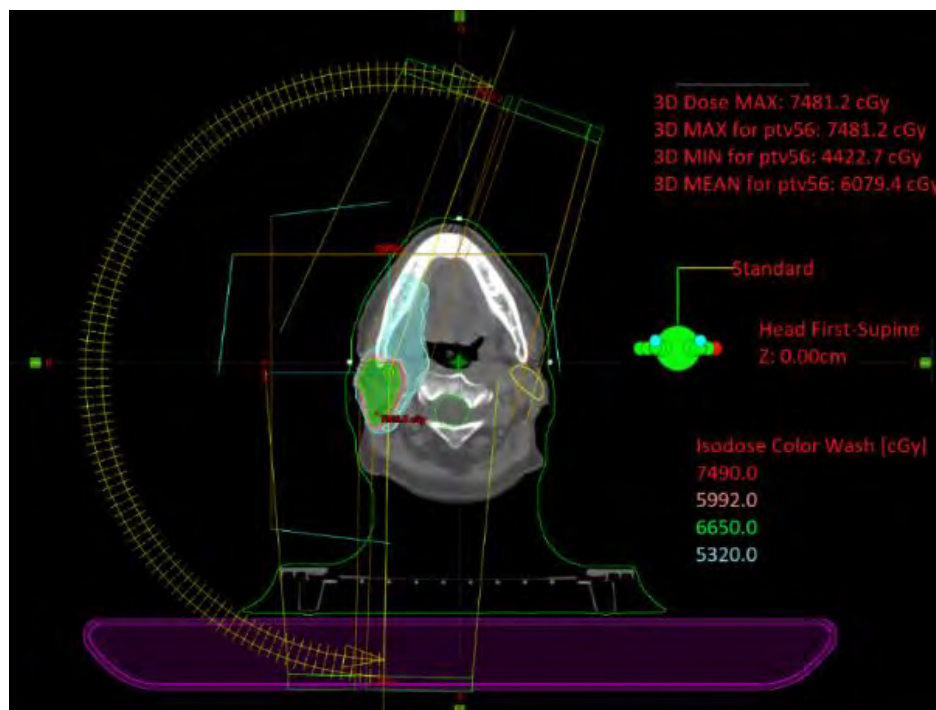
Tabela 2.12 Srednje dozimetrijske vrednosti u cGy za planirane ciljane zapremine (PTV) u radioterapiji.

Dozimetrijski parametri	PTV _{56Gy}		PTV _{70Gy}	
	IMRT	FOTELP-VOX	IMRT	FOTELP-VOX
D_{min}	4931	4895.8	6370	6301.3
D_{max}	6050	5958.2	7421	7314
D_{mean}	5557	5496	7008	7102.4
$D_{2\%}$	5731	5513.5	7205	6829.2
$D_{5\%}$	5700	5477.2	7205	6619.8
$D_{50\%}$	5585	5449.1	7018	6872.6
$D_{95\%}$	5452	5225	6868	6540.6
$D_{100\%}$	4942	4738	6388	6097.2

Tabela 2.12 ističe razlike u raspodeli doza između dva PTV-a, odražavajući planirano povećanje doze za grupu sa 70 Gy, koja ima za cilj intenzivniju kontrolu tumora unutar manje ciljane zapremine. Kada je reč o minimalnoj dozi (D_{min}), FOTELP-VOX konzistentno daje nešto niže vrednosti za PTV56Gy i PTV70Gy, sa razlikama koje ne prelaze 1% i 1,1%. Maksimalna doza (D_{max}) takođe pokazuje niže vrednosti u FOTELP-VOX-u u poređenju sa IMRT-om, sa smanjenjima koja ne prelaze 1,5% za PTV56Gy i 1,4% za PTV70Gy.

Za prosečnu dozu (D_{mean}), FOTELP-VOX ukazuje na nižu dozu za PTV56Gy, približno za 1,1%, dok za PTV70Gy daje nešto višu dozu, sa razlikom koja ne prelazi 1,3%. D2% i D5% doze prate sličan obrazac, pri čemu FOTELP-VOX pokazuje niže vrednosti za obe ciljane zapremine. Smanjenje D2% za PTV56Gy ne prelazi 3,8%, dok za PTV70Gy ostaje ispod 5,2%. Razlike u D5% su takođe značajne, sa smanjenjima koja ne prelaze 3,9% za PTV56Gy i 8,1% za PTV70Gy.

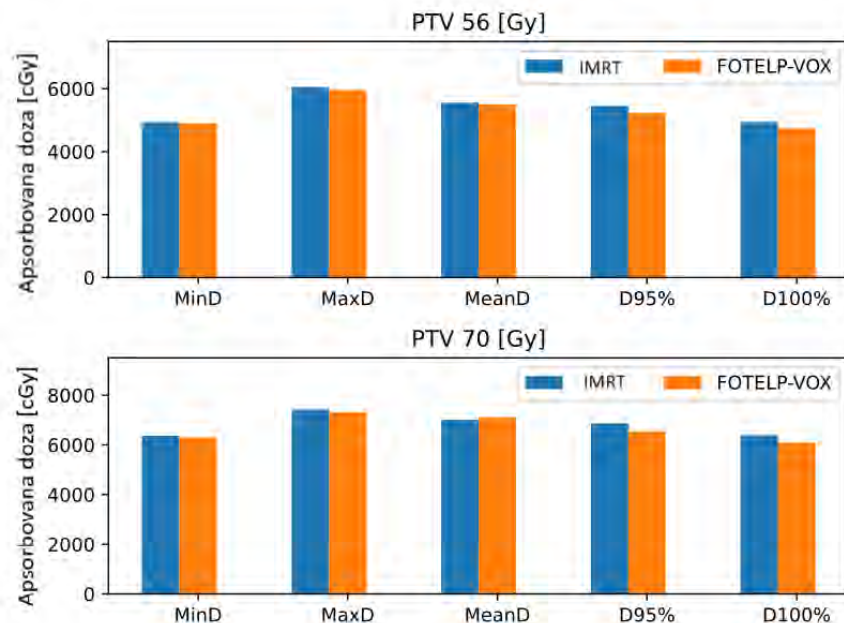
U zaključku, metoda FOTELP-VOX generalno rezultira varijacijama doza u poređenju sa IMRT, ali su te razlike relativno male i u većini slučajeva ne prelaze 5-8%, osim za D5% dozu kod PTV70Gy, gde je razlika izraženija.



Slika 2.21 Trodimenzionalna raspodela doze i izodozne konture za radioterapijski tretman tumora pljuvačne žlezde.

Slika 2.21 ilustruje trodimenzionalnu raspodelu doze za pacijenta podvrgnutog radioterapiji tumora pljuvačne žlezde. Maksimalna doza unutar trodimenzionalne oblasti tretmana iznosi 7481,2 cGy, minimalna doza 4422,7 cGy, dok prosečna doza iznosi 6079,4 cGy. Slika takođe prikazuje izodozne konture na različitim nivoima doza (7490 cGy, 5992 cGy, 6650 cGy i 5320 cGy), pružajući jasnu vizuelizaciju raspodele zračenja kroz ciljno područje. Pacijent je postavljen u supiniran položaj s glavom unapred, kako bi se optimizovala tačnost i ponovljivost tretmana.

Dozimetrijski parametri od interesa, uključujući minimalnu dozu (D_{min}), maksimalnu dozu (D_{max}), kao i dozu isporučenu 95% i 100% PTV-a (D95, D100), analizirani su za svaki algoritam kako bi se procenila njihova efikasnost (Slika 2.22). Algoritam IMRT, koji se trenutno koristi u kliničkoj praksi, poslužio je kao osnovni model za poređenje.



Slika 2.22 Poređenje dozimetrijskih parametara između IMRT i FOTELP-VOX algoritama.

Početna opažanja ukazuju na to da su isporučene doze tokom tretmana bile niže od propisanih (manje od 5600 cGy i 7000 cGy). Algoritam FOTELP-VOX pokazuje konzistentnost i preciznost u predviđanju doza, što ukazuje na njegovu pouzdanost u kliničkim scenarijima. Cilj analize je ispitivanje odstupanja između predviđenih i isporučenih doza kako bi se utvrdilo da li su ta odstupanja statistički značajna.

Dozimetrijski parametri za OARs procenjeni su kako bi se osiguralo da doze zračenja ostanu unutar bezbednih granica, minimizujući rizik od neželjenih efekata.

Tabela 2.13 Dozimetrijski parametri za kičmenu moždinu.

Pacijent	Zapremina (cm ³)	MinD (cGy)	MaxD (cGy)	MeanD (cGy)
Pacijent 1	11.1	90	3026	1632
Pacijent 2	15.2	85	3108	1698
Pacijent 3	14.6	80	3098	1705
Pacijent 4	14.3	102	2984	1599
Pacijent 5	12.2	96	3039	1713
Pacijent 6	16.7	77	2951	1654
Pacijent 7	13.8	82	3032	1741
Pacijent 8	9.3	74	2985	1628
Pacijent 9	10.9	68	2938	1675
Pacijent 10	11.8	96	3069	1655
Mean ± SD	12.99 ± 3.7	85 ± 17	3023 ± 85	1670 ± 71

Tabela 2.14 Dozimetrijski parametri za moždano stablo.

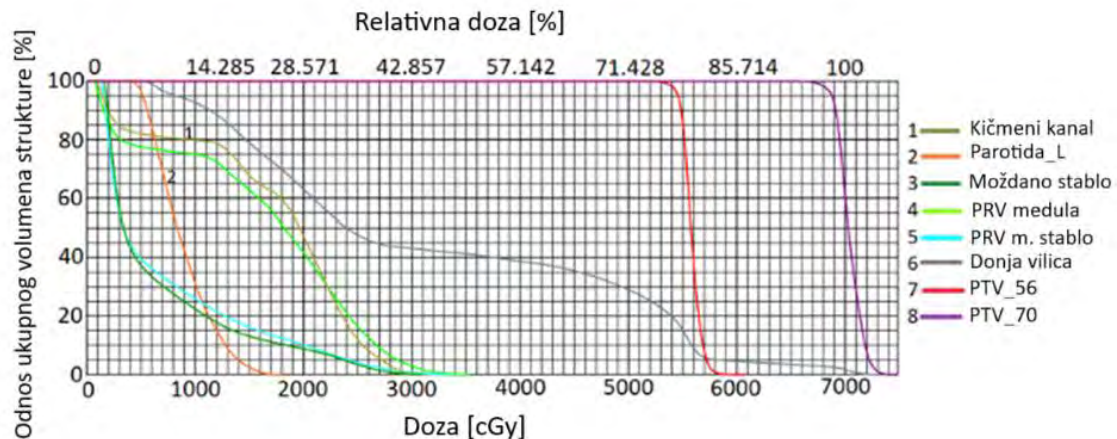
Pacijent	Zapremina (cm ³)	MinD (cGy)	MaxD (cGy)	MeanD (cGy)
Pacijent 1	33	145	3040	716
Pacijent 2	18	112	3028	659
Pacijent 3	20	130	2971	688
Pacijent 4	38	153	3008	791
Pacijent 5	23	96	3020	729
Pacijent 6	22	128	3011	715
Pacijent 7	37	178	3103	615
Pacijent 8	34	159	3014	693
Pacijent 9	16	100	2919	733
Pacijent 10	29	169	2996	691
Mean $\pm$ SD	27.33 $\pm$ 11	137 $\pm$ 41	3011 $\pm$ 92	703 $\pm$ 88

Tabela 2.15 Dozimetrijski parametri za donju vilicu.

Pacijent	Zapremina (cm ³)	MinD (cGy)	MaxD (cGy)	MeanD (cGy)
Pacijent 1	69	466	7296	3207
Pacijent 2	49	473	7325	3199
Pacijent 3	45	486	7277	3232
Pacijent 4	62	502	7344	3277
Pacijent 5	56	499	7299	3250
Pacijent 6	59	454	7331	3188
Pacijent 7	75	480	7353	3247
Pacijent 8	73	470	7336	3254
Pacijent 9	49	459	7286	3179
Pacijent 10	63	491	7303	3247
Mean $\pm$ SD	60 $\pm$ 15	478 $\pm$ 24	7315 $\pm$ 38	3228 $\pm$ 49

Tabela 2.16 Dozimetrijski parametri za parotidne žlezde.

Pacijent	Zapremina (cm ³)	MinD (cGy)	MaxD (cGy)	MeanD (cGy)
Pacijent 1	15	405	1775	903
Pacijent 2	13	419	1801	924
Pacijent 3	16	423	1823	889
Pacijent 4	20	401	1776	879
Pacijent 5	17	381	1765	876
Pacijent 6	12	409	1760	858
Pacijent 7	18	379	1733	818
Pacijent 8	17	416	1780	836
Pacijent 9	14	378	1730	914
Pacijent 10	18	399	1707	825
Mean $\pm$ SD	16 $\pm$ 4	401 $\pm$ 22	1765 $\pm$ 58	871 $\pm$ 53



Slika 2.23 Histogram doza i zapremina (DVH) za kritične strukture i planirane ciljane zapremine (PTV) u radioterapiji.

Slika 2.23 prikazuje DVH za različite kritične strukture i PTV (PTV_56 i PTV_70) u okviru radioterapijskog plana za tumor pljuvačne žlezde. DVH pokazuje da ciljane zapremine (PTV_56 i PTV_70) dobijaju gotovo potpunu pokrivenost dozom, pri čemu 100% ciljane zapremine prima blizu propisanih doza, što osigurava efikasnu kontrolu tumora. Istovremeno, kritične strukture poput kičmenog kanala, parotidne žlezde i moždanog stabla primaju značajno niže doze, što je prikazano strmim padom njihovih krivih, ukazujući na uspešno očuvanje ovih organa od rizika. Na grafiku je prikazana i relativna doza, koja predstavlja količinu zračenja koja se apsorbira u određenoj tački ili zapremini u odnosu na referentnu maksimalnu dozu. Najčešće se izražava u procentima i koristi se za evaluaciju efikasnosti.

Minimalna doza (MinD) za kičmenu moždinu kod pacijenata varirala je između 68 i 102 cGy, dok je maksimalna doza (MaxD) bila u rasponu od 2938 do 3108 cGy, sa prosečnom dozom (MeanD) od 1670 cGy, što se smatra bezbednim pragom za izbegavanje radijaciono-indukovane mijelopatije. Moždano stablo primilo je doze sa minimumom između 96 i 178 cGy i maksimumom između 2919 i 3103 cGy, dok je prosečna doza bila konstantno oko 703 cGy, što osigurava sigurnost ove kritične strukture, posebno važne za očuvanje neurološke funkcije.

Kost donje vilice je, međutim, primila znatno više doze, sa minimalnim dozama između 454 i 502 cGy, dok je maksimalna doza bila približno 7353 cGy, a prosečna doza iznosila je oko 3228 cGy. Iako je ova vrednost u prihvatljivim granicama, potrebna je pažnja kako bi se izbegao rizik od osteoradionekroze. Kontralateralna parotidna žlezda, važna za održavanje funkcije pljuvačnih žlezda, primila je minimalne doze između 378 i 423 cGy, maksimalne doze između 1707 i 1823 cGy i prosečne doze od oko 871 cGy, što je dovoljno nisko za smanjenje rizika od kserostomije (suvih usta).

Na primer, dok su doze za kičmenu moždinu i moždano stablo održavane unutar bezbednih granica, smanjujući rizik od ozbiljnih neuroloških neželjenih efekata, više doze zabeležene u mandibuli ukazuju na potrebu za pažljivim praćenjem kako bi se sprečila osteoradionekroza. Ovo je posebno relevantno s obzirom na blizinu mandibule tretiranom području kod tumora parotidne žlezde. Slično, relativno niske doze primenjene na kontralateralnu parotidnu žlezdu odražavaju uspešan napor da se očuva funkcija pljuvačnih žlezda i spreči kserostomija, česta i iscrpljujuća nuspojava kod pacijenata sa tumorima glave i vrata.

Međutim, varijabilnost u dozama između pacijenata ukazuje na to da individualizovano planiranje tretmana ostaje ključno za optimizaciju ishoda za svakog pacijenta. Ovi rezultati takođe pokazuju da, iako napredni algoritmi poput FOTELP-VOX i GA mogu ponuditi poboljšanja u pokrivanju ciljeva i homogenosti doza, kontinuirano usavršavanje i validacija su neophodni kako bi se osiguralo da ovi algoritmi dosledno balansiraju efikasan tretman tumora sa zaštitom kritičnih struktura.

Ova studija pokazuje potencijal MC softvera FOTELP-VOX u unapređenju preciznosti i efikasnosti radioterapije tumora pljuvačnih žlezda. Rezultati dobijeni iz Univerzitetskog kliničkog centra u Kragujevcu ukazuju na to da FOTELP-VOX značajno poboljšava raspodelu doza unutar ciljanih zapremina, postižući konzistentnije pokrivanje u poređenju sa tradicionalnom IMRT metodom. Statističke analize potvrđuju efikasnost ovog pristupa, pokazujući statistički značajna poboljšanja u ključnim dozimetrijskim parametrima poput D95 i D100. Pored toga, studija naglašava značaj pažljivog planiranja doza kako bi se zaštitili kritični OAR dok se maksimalizuje doza zračenja na tumor.

2.3.5. Primena algoritama optimizacije u FOTELP-VOX simulacijama zračenja

2.3.5.1 Automatizacija procesa planiranja radioterapije

Iako simulacije, dobijene softverom FOTELP-VOX, pružaju uporedive rezultate sa softverima koji se koriste u Univerzitetskom kliničkom centru, one su često računarski zahtevne i komplikovane zbog velikog broja parametara koji moraju biti optimalno podešeni. Ti parametri uključuju orijentaciju snopa, položaj tumora, kao i različite geometrijske i biološke karakteristike tkiva. Optimalno podešavanje ovih parametara je ključno za postizanje najboljih rezultata lečenja, a ručno podešavanje je, zbog velikog broja mogućih kombinacija, neefikasno i sklono greškama. Iz tog razloga, potreban je automatizovani pristup koji bi mogao da reši ovaj problem putem efikasnog pretraživanja prostora parametara i pronalaženja optimalnih rešenja. U poslednjim decenijama, algoritmi optimizacije postali su nezaobilazni alati u automatizaciji složenih procesa, uključujući i primenu u radioterapiji ([Chu i dr., 2022](#); [Fanconi i dr., 2023](#)). Algoritmi kao što su algoritam slučajne pretrage (Random Search) ([Bergstra i Bengio, 2012](#)), Bajesova optimizacija (Bayesian Optimization) (konkretno Tree-structured Parzen Estimator - TPE) ([Watanabe, 2023](#)) i genetski algoritam (Genetic Algorithm) ([McCall, 2005](#)) predstavljaju alate koji mogu značajno unaprediti proces planiranja radioterapije kroz efikasno istraživanje složenih prostora parametara. Algoritam slučajne pretrage je jednostavan, i u mnogim slučajevima efikasan metod koji nasumično bira parametre iz definisanog prostora i procenjuje ih u cilju pronalaženja rešenja za dati problem. Sa druge strane, TPE predstavlja napredniji pristup koji koristi prethodno stečeno znanje o prostoru parametara kako bi inteligentno vodio proces pretrage ka optimalnim vrednostima. Genetski algoritam, inspirisan evolutivnim procesima u prirodi, zasniva se na mehanizmima ukrštanja, mutacije i selekcije kako bi pronašao optimalna rešenja kroz više generacija. U ovom delu doktorske disertacije, istražuje se primena ovih algoritama u kontekstu planiranja radioterapije kroz FOTELP-VOX simulacije. Ovi algoritmi su primenjeni za pronalaženje optimalnih vrednosti parametara kao što su orijentacija snopa zračenja i položaj tumora, sa krajnjim ciljem minimizovanja doze koju primaju okolna tkiva. Preciznost je ključna u radioterapiji, pa automatizacija simulacija i optimizacija parametara može poboljšati kvalitet tretmana i smanjiti rizik od neželjenih efekata.

1. Algoritam slučajne pretrage – Random Search

Algoritam slučajne pretrage je izuzetno jednostavan za implementaciju i fleksibilan. On nasumično bira vrednosti parametara unutar zadatih granica, što omogućava pretraživanje celokupnog prostora bez potrebe za unapred definisanom strukturom ili hijerarhijom važnosti parametara ([Random search method, 2025](#)). Ova osobina je veoma korisna u složenim sistemima kao što su FOTELP-VOX simulacije zračenja tumora, gde su parametri, kao što su orijentacija snopa zračenja i pozicioniranje tumora, najuticajniji na vrednost doze, ali nije uvek unapred poznato koji aspekt prostora parametara će imati najveći uticaj na ishod. Fleksibilnost slučajne pretrage omogućava pretragu tih parametara bez potrebe za dubokim poznavanjem sistema unapred. U ovom konkretnom slučaju, prostor parametara obuhvata orijentaciju snopa i pozicioniranje tumora kroz parametre. Random Search je pogodan za ovakav višedimenzionalni prostor, jer omogućava efikasnu pretragu kroz nasumično biranje tačaka, izbegavajući nepotrebno trošenje resursa na manje relevantne kombinacije parametara. On posebno dobro funkcioniše u prostorima gde su neke dimenzije manje važne od drugih, jer se fokusira na otkrivanje relevantnih podprostora ([Lindenlaub i Postel-Vinay, 2016](#)). Jedna od ključnih prednosti Random Search-a je mogućnost jednostavne paralelizacije. Pošto su svi pokušaji nezavisni, više kombinacija parametara može se istovremeno ispitivati, što znatno ubrzava proces optimizacije. Ova osobina je posebno korisna u kontekstu FOTELP-VOX simulacija, koje su računarski intenzivne i zahtevaju dosta vremena. Paralelizacija omogućava da se proces značajno ubrza, što rezultira efikasnijim pretraživanjem prostora parametara i bržim pronalaženjem optimalnih rešenja. Međutim, u slučajevima kada je prostor pretrage ograničen na mali broj parametara, Random Search može biti manje efikasan, jer nasumično biranje tačaka nije optimizovano za pokrivanje svih delova prostora. Ovo može dovesti do toga da neki delovi prostora ostanu nedovoljno ispitani. U ovakvim prostorima, ravnomerno pokrivanje prostora može biti važnije, pa nasumična pretraga može izgledati kao „rasipanje“ resursa. Dok ručna pretraga može iskoristiti intuiciju i iskustvo istraživača u odabiru obećavajućih oblasti prostora parametara, Random Search ne uzima u obzir bilo kakvo prethodno znanje. Sve tačke unutar granica su podjednako verovatne da će biti izabrane. Kao rezultat dobijamo veliki broj nepotrebnih eksperimenata u manje važnim delovima prostora. Iako je Random Search efikasniji u višedimenzionalnim prostorima, on može zahtevati veći broj eksperimenata da bi postigao isti nivo tačnosti kao i neki drugi, složeniji algoritmi optimizacije koji su dizajnirani da efikasnije koriste resurse. Prostor parametara u FOTELP-VOX simulacijama koji se pretražuje je ograničen, ali i dalje višedimenzionalan, sa sedam dimenzija ukupno. Iako je slučajna pretraga jednostavan i fleksibilan metod za optimizaciju parametara, njen glavni nedostatak leži u nesposobnosti da iskoristi prethodno znanje i rezultate prethodnih iteracija za usmeravanje daljih istraživanja. To znači da se svaka kombinacija parametara bira nasumično, bez obzira na to da li su prethodne tačke pretrage bile obećavajuće ili ne. Za razliku od slučajne pretrage, napredniji algoritmi kao što su Bajesova optimizacija i genetski algoritam imaju sposobnost da koriste informacije iz prethodnih koraka optimizacije kako bi bolje usmerili buduće korake. To im omogućava da značajno smanje broj eksperimenata potrebnih za pronalaženje optimalnih rešenja, čime poboljšavaju efikasnost i ubrzavaju proces optimizacije.

2. Bajesova optimizacija (Tree-structured Parzen Estimator - TPE)

Bajesova optimizacija se sve više koristi u različitim tehničkim i naučnim oblastima, uključujući i medicinsku fiziku, gde su mogućnosti za unapređenje procesa i rezultata često značajne (Roussel i dr., 2023; Whelan i dr., 2022). Ova metoda nudi efikasno rešenje za optimizaciju složenih sistema sa mnogobrojnim podešavanjem parametara, što je uobičajeno u medicinskoj fizici, posebno u oblastima kao što su radioterapija, dijagnostička radiologija i nuklearna medicina. Bajesova optimizacija omogućava preciznije i prilagođenije terapijske protokole, unapređujući sigurnost i efikasnost tretmana (Wang i dr., 2023).

Bajesova optimizacija spada u grupu algoritama za optimizaciju koji su poznati kao „Optimizacija zasnovana na sekvencijalnim modelima“ (Sequential Model-Based Optimization, SMBO). Ovi algoritmi koriste vrednosti prethodno izračunatih funkcija gubitka da bi utvrdili narednu, odnosno optimalnu, tačku za izračunavanje nove vrednosti funkcije gubitka. Temelj Bajesove optimizacije leži u stvaranju nove, zamenske funkcije, bazirane na funkciji gubitka. Naziv „Bajesova optimizacija“ dolazi od Bajesove teoreme, koja opisuje kako se naše razumevanje verovatnoće prilagođava na osnovu novih informacija (Frazier i dr., 2018).

TPE je algoritam Bajesove optimizacije koji efikasno istražuje i eksploatiše prostor pretrage kako bi pronašao optimalno rešenje. U svojoj osnovi, TPE koristi verovatnosni model za definisanje relacije između hiperparametara i funkcije cilja. Ovaj model vodi pretragu tako što iterativno ažurira svoja saznanja o prostoru parametara X , fokusirajući se na obećavajuće delove prostora. Umesto da koristi gausijanski proces za modelovanje $p(y|x)$ direktno, ova strategija modeluje $p(x|y)$ i $p(y)$. TPE deli hiperparametre na dva seta: „dobre“ i „loše“ i održava odvojene funkcije gustine verovatnoće (Probability Density Function, PDF) za svaki set. Neka hiperparametri budu $x \in X$, funkcija cilja $f(x)$, a skup hiperparametara uzorkovanih do sada bude $\mathcal{L}$. TPE procenjuje dve PDF funkcije:

$$P(x|f(x), x \in \mathcal{L}, \text{good}), \quad (2.11)$$

$$P(x|f(x), x \in \mathcal{L}, \text{bad}). \quad (2.12)$$

TPE koristi neparametarski pristup za modelovanje PDF pomoću procene gustine jezgra. Konkretno, on prilagođava „procenitelja gustine“ jezgra na posmatrane hiperparametre u svakom skupu. To omogućava TPE-u da fleksibilno hvata osnovnu raspodelu hiperparametara koji dovode do željenih ili neželjenih ishoda. TPE koristi PDF funkcije da vodi pretragu za sledećim setom hiperparametara koji treba oceniti. Umesto da uzorkuje hiperparametre uniformno ili nasumično, TPE uzorkuje iz „dobre“ PDF funkcije češće nego iz „loše“. Ova adaptivna metoda uzorkovanja poboljšava efikasnost fokusiranjem računarskih resursa na oblasti visokog potencijala za poboljšanje. Strategija ima za cilj da balansira istraživanje (uzorkovanje iz oblasti sa neizvesnošću) i eksploataciju (uzorkovanje iz oblasti koje verovatno donose bolje rezultate). Konkretno, TPE uzorkuje set hiperparametara $x \in X$ maksimizirajući odnos:

$$\frac{P(x|f(x), x \in \mathcal{L}, \text{good})}{P(x|f(x), x \in \mathcal{L}, \text{bad})} \quad (2.13)$$

Ovaj odnos ukazuje na verovatnoću da X pripada „dobrom“ setu u odnosu na „loš“ set, u odnosu na posmatranu performansu x . Nakon procene izabranih hiperparametara, TPE ažurira skup „dobrih“ i „loših“ hiperparametara na osnovu njihovih performansi. Ako procenjeni hiperparametri dovedu do boljeg rezultata, dodaju se u „dobar“ set, u suprotnom, dodaju se u „loš“ set. Ovaj mehanizam ažuriranja usavršava PDF funkcije tokom vremena, usmeravajući pretragu ka obećavajućim oblastima prostora hiperparametara. Iterativnim ažuriranjem verovatnosnog modela i inteligentnim uzorkovanjem iz PDF funkcija, TPE efikasno istražuje prostor hiperparametara X i konvergira ka optimalnom rešenju sa manjim brojem evaluacija u poređenju sa tradicionalnim metodama optimizacije.

TPE algoritam ima značajne prednosti, kao što je efikasnije istraživanje prostora parametara zahvaljujući modelu verovatnoće koji usmerava pretragu ka obećavajućim oblastima, smanjujući potreban broj evaluacija u poređenju sa ručnom pretragom. Takođe, sposoban je da balansira između istraživanja novih oblasti i eksploatacije postojećeg znanja kroz uzorkovanje hiperparametara iz „dobrih“ regiona, što ubrzava optimizaciju. Njegova adaptivnost, omogućena kontinuiranim ažuriranjem modela verovatnoće, doprinosi preciznijem ciljanju, a manji broj potrebnih evaluacija čini ga efikasnim u situacijama gde su one skupe ili zahtevne. Automatizacija procesa dodatno smanjuje subjektivnost korisnika i povećava objektivnost rezultata. Ipak, TPE zavisi od kvaliteta početnih podataka, te loš uzorak može dovesti do slabih predikcija, a njegova implementacija je složenija od Random Search-a jer zahteva složen model i njegovo ažuriranje. TPE-ov serijski proces ograničava paralelizaciju, dok priroda algoritma, usmerena na eksploataciju, povećava rizik od fiksiranja u lokalnim optimumima, čime se gubi šira perspektiva pretrage. Pored toga, zbog kompleksnih mehanizama za procenu i ažuriranje gustine verovatnoće, algoritam zahteva veće računarske resurse, što može biti izazov kod problema sa velikim brojem parametara.

3. Genetski algoritam

Genetski algoritam predstavlja jedan od najpoznatijih metoda optimizacije inspirisanih prirodom, koji svoje korene nalazi u evoluciji, posebno u prirodnoj selekciji ([A Complete Guide to Genetic Algorithm, 2025](#)). Pored Random Search-a i TPE algoritma, genetski algoritam se ističe svojim evolutivnim karakterom i sposobnošću da efikasno istraži velike i složene prostore parametara. Funkcioniše kroz iterativne korake, poznate kao generacije ili epohe, gde proces počinje stvaranjem nasumično generisane populacije i procenom fitnesa svake individue, odnosno prilagođenosti i kvaliteta. Nakon toga, populacija prolazi kroz ciklus selekcije, ukrštanja, mutacije i procene kako bi proizvela sledeću generaciju. Selektivni mehanizmi odlučuju koje će individue doprineti genetskom materijalu sledeće generacije na osnovu fitnes vrednosti, favorizujući uspešnije, što je u skladu sa principom "opstanka najuspešnijih" u prirodi. U ovom radu smo koristili metodu selekcije poznatu kao binarna turnirska selekcija, gde dva nasumično izabrana pojedinca učestvuju u turniru, a pobednik je individua sa višom fitnes vrednošću. Ukrštanje je proces analogan biološkom razmnožavanju, gde se bira više roditelja, a jedan ili više potomaka proizvode se kombinovanjem njihovog genetskog materijala. Ukrštanje se primenjuje sa visokom verovatnoćom u GA i omogućava rekombinaciju gena kako bi se dobili potomci sa karakteristikama oba roditelja, što približava globalnom optimumu. Mutacija uvodi nasumične varijacije u populaciju i pomaže u očuvanju genetske raznovrsnosti, čime se izbegava lokalni optimum. U procesu optimizacije parametara u FOTELP-VOX simulacijama, gde su ciljevi precizno pozicioniranje zračenja i smanjenje rizika za okolne organe, mutacija omogućava istraživanje novih oblasti parametarskog prostora.

Koristi se sa niskom verovatnoćom kako bi se očuvale perspektivne osobine, dok se nasumično generišu nove vrednosti parametara, poput uglova rotacije i pozicija zračenja, čime se proširuje prostor pretrage. Konkretno, mutacija sa uniformnom raspodelom koristi se za podešavanje parametara kao što su uglovi (euler_x, euler_y, euler_z) i pozicije zraka, omogućavajući ravnomerne promene u okviru definisanih granica.

Izvorni kod 2.3 Mutacija sa uniformnom raspodelom

```
def custom_mutation_uniform(individual, indpb):
    for i, (low, up) in enumerate(param_bounds.values()):
        if random.random() < indpb:
            individual[i] = random.uniform(low, up) # Generiše vrednost iz uniformne raspodele
            # Ograniči vrednost na [low, up] interval
            if individual[i] < low:
                individual[i] = low
            elif individual[i] > up:
                individual[i] = up
    return individual,
```

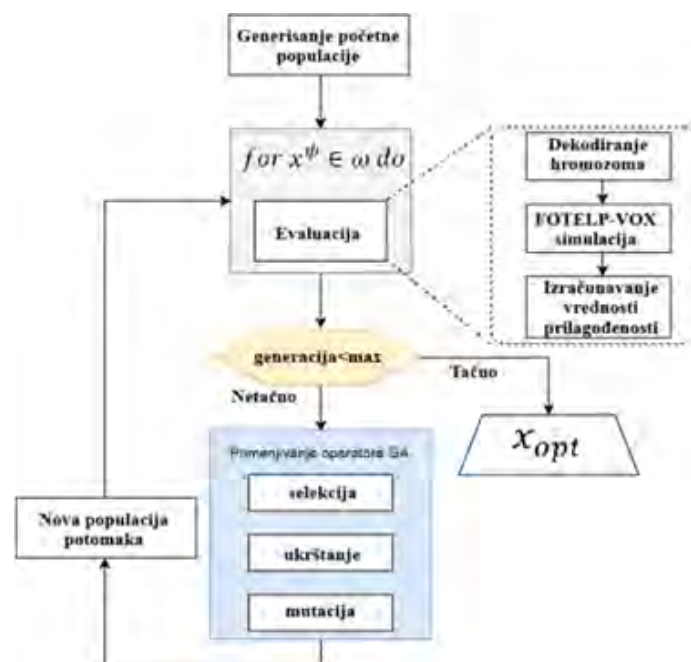
Mutacija sa normalnom raspodelom je vrsta mutacije koja se koristi za preciznije modifikacije parametara. Nova vrednost se generiše na osnovu normalne raspodele, gde su srednja vrednost i standardna devijacija određeni intervalom u kojem se parametar nalazi. Ova metoda je korisna za postepeno istraživanje prostora pretrage, posebno kada je potrebno fino podešavanje uglova ili pozicija zraka, jer omogućava da se vrednosti menjaju bliže srednjoj vrednosti, ali ne nasumično kao kod uniformne raspodele. Korišćena je za parametre kod kojih je preciznost važna, kako bi se istraživanje prostora pretrage fokusiralo oko srednjih vrednosti intervala, uz kontrolisane, manje promene. Ova mutacija (*funkcija custom_mutation_normal*) generiše nove vrednosti gena pojedinca koristeći normalnu raspodelu. Srednja vrednost (mean) se nalazi na sredini intervala granica, dok je interval poverenja podešen tako da obuhvati 99.7% vrednosti unutar intervala. Vrednosti koje se dobiju ovom mutacijom takođe su ograničene da budu unutar granica.

Izvorni kod 2.4 Mutacija sa normalnom raspodelom

```
def custom_mutation_normal(individual, indpb):
    for i, (low, up) in enumerate(param_bounds.values()):
        if random.random() < indpb:
            mean = (low + up) / 2 # Srednja vrednost
            std_dev = (up - low) / 6 # Standardna devijacija (za 99.7% unutar low-up)
            individual[i] = random.normalvariate(mean, std_dev) # Generiše vrednost iz normalne
raspodele
            # Ograniči vrednost na [low, up] interval
            if individual[i] < low:
                individual[i] = low
            elif individual[i] > up:
                individual[i] = up
    return individual,
```

Obe funkcije mutacije služe za uvođenje raznolikosti u populaciju i time omogućavaju istraživanje prostora pretrage. Ove dve vrste mutacije testirane su i prilagođene specifičnim zahtevima optimizacije u FOTELP-VOX simulacijama zračenja.

Primena genetskog algoritma započinje kreiranjem nasumične populacije, gde se svakom pojedincu dodeljuje fitness vrednost, a zatim populacija prolazi kroz ciklus selekcije, ukrštanja i mutacije radi generisanja sledeće generacije. Kroz selekciju, pojedinci sa boljim fitness vrednostima imaju veće šanse za reprodukciju, a u ovom radu koristi se metoda turnirske selekcije veličine 3, koja omogućava balans između selektivnog pritiska ka boljim rešenjima i očuvanja genetske raznolikosti, što sprečava preranu konvergenciju ka suboptimalnim rešenjima. Ukrštanje funkcioniše kao biološka rekombinacija gde potomci nasleđuju gene roditelja, dok mutacija uvodi nasumične promene, omogućavajući istraživanje novih oblasti prostora parametara. U FOTELP-VOX simulacijama optimizacije parametara, mutacija se koristi sa niskom verovatnoćom za generisanje novih vrednosti kao što su uglovi rotacije ili pozicije snopa zračenja, čime se omogućava istraživanje prostora bez gubitka dobrih osobina rešenja. Genetski algoritam donosi brojne prednosti, kao što su efikasno istraživanje prostora parametara, prilagodljivost dinamičkim problemima, prirodna paralelizacija i dobra kombinacija eksploatacije i istraživanja, ali ima i svoje mane. Potreban je veliki broj evaluacija, često zavisi od kvaliteta početne populacije, te parametri kao što su veličina populacije i broj generacija značajno utiču na performanse. Integracija genetskog algoritma i softvera FOTELP-VOX prikazana je na Slici 2.24.



Slika 2.24 Primena genetskog algoritma u optimizaciji parametara simulacije FOTELP-VOX.

2.3.5.2 Parametri simulacije i prostor pretrage

Kada se radi o simulaciji interakcije zračenja sa materijom, kao u ovom slučaju, parametri simulacije igraju ključnu ulogu u postizanju tačnih i optimalnih rezultata. Svaki parametar specifično utiče na raspodelu doze i efikasnost u tretmanu tumora. Kod optimizacije parametara simulacije ozračivanja tkiva, od suštinskog je značaja dobro definisati prostor pretrage parametara kako bi algoritmi kao što su nasumična pretraga, Bajesova optimizacija i genetski algoritam bili što efikasniji.

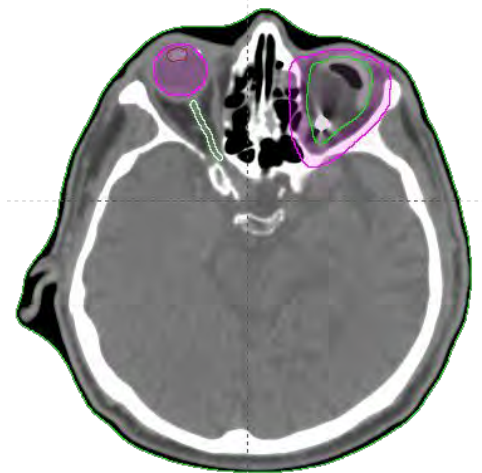
Ojlerovi uglovi (euler_x, euler_y, euler_z) odgovaraju uglovima rotacije izvora oko osa x, y i z. Ovi uglovi su ključni za određivanje orijentacije snopa zračenja ili pacijenta tokom lečenja. Opseg [0, 180] za svaku osu omogućava širok opseg podešavanja orijentacije snopa, čime se osigurava optimalno ciljanje tumora uz minimalno izlaganje okolnog zdravog tkiva. Parametri pravca snopa (beamDirection_x, beamDirection_y) mogu određivati smer iz kog se snopovi zračenja isporučuju, takođe u opsegu [0, 180], kako bi se omogućila precizna kontrola. Koordinate centra tumora (tumorCenter_x, tumorCenter_y) određuju lokaciju tumora unutar područja lečenja, s tim što opseg vrednosti za parametre tumorCenter_x, tumorCenter_y zavisi od geometrijskih granica tumora tj. područja lečenja (bodyRect). Opseg parametra tumorCenter_x određen je levom i desnom granicom područja lečenja [BODY_REACT_LEFT, BODY_REACT_RIGHT], dok je opseg parametra tumorCenter_y određen gornjom i donjom granicom područja bodyRect [BODY_REACT_TOP, BODY_REACT_BOTTOM]. Ovi opsezi omogućavaju da proces optimizacije obuhvati različite geometrije pacijenata i lokacije tumora. Opseg vrednosti za koordinate centra tumora zavisi od obeležene oblasti tkiva, koja je definisana na osnovu anatomije pacijenta i područja koje je ciljano za tretman.

Tabela 2.17 prikazuje parametre koji se optimizuju zajedno sa njihovim opsegom vrednosti.

Tabela 2.17 Parametri optimizacije.

Parametri	Opseg
euler_x	[0, 180]
euler_y	[0, 180]
euler_z	[0, 180]
beamDirection_x	[0, 180]
beamDirection_y	[0, 180]
tumorCenter_x	[BODY_REACT_LEFT, BODY_REACT_RIGHT]
tumorCenter_y	[BODY_REACT_TOP, BODY_REACT_BOTTOM]

CT snimci, dobijeni iz Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac, potiču od pacijenta sa dijagnozom melanoma oka ([Živković i dr., 2022](#)). Odabrani CT snimci su ručno označeni radi identifikacije ključnih regija, poput tumora i OARs (Slika 2.25). Ovaj pristup podržava razvoj metoda za automatizovano i precizno planiranje terapije zračenjem, uz poštovanje svih etičkih principa i propisa, čime se obezbeđuju privatnost pacijenta i integritet podataka.



Slika 2.25 Oznake tumora i organa od rizika (OARs) na CT snimku jednog pacijenta sa tumorom oka.

Na osnovu označenih CT snimaka, kreirane su maske (Slika 2.26) koje sadrže dve boje koje predstavljaju različite regije: zelena boja označava CTV_high (regiju visoke prioritetnosti za zračenje), dok magenta boja predstavlja Dose 95% (oblast u kojoj je doza zračenja 95% od propisane). Beli pikseli koji su pozadina, u ovom slučaju, ne igraju ulogu u definisanju regije tumora. Proces identifikacije i definisanja koordinata regije za zračenje se odvija određenim postupkom, prikazanim u nastavku.



Slika 2.26 Maska sa bojama određenog sloja na osnovu označenog CT snimka.

2.3.5.3 Pretvaranje grafičke reprezentacije maski u numeričke podatke

Na CT snimcima su označene regije tumora korišćenjem maski u tri boje: bela, zelena i magenta. Bela boja predstavlja pozadinu, zelena označava CTV_high, a magenta predstavlja zonu u kojoj je potrebno postići najmanje 95% od predviđene doze zračenja (Dose 95%).

Ove grafičke maske se pretvaraju u numeričke matrice koje mogu biti obrađene algoritmima za optimizaciju. U ovom procesu, nijanse boja se zamenjuju sledećim vrednostima:

Bela (pozadina) → 0

Zelena (CTV_high) → 1

Magenta (Dose 95%) → 2

Ova numerička reprezentacija omogućava algoritmu da tačno identifikuje zone koje treba tretirati i određuje količinu zračenja koju svaka zona treba da primi. U ovom radu razvijen je kompjuterski program u programskom jeziku Python za prevodjenje grafičke slike u numeričku interpretaciju.

Izvorni kod 2.1 Funkcija za prevodjenje grafičke interpretacije maske u numeričku

```
def image_color_mapper(images_dir,output_dir):
    for image in os.listdir(images_dir):
        image_path = os.path.join(images_dir,image)
        if(os.path.isfile(image_path)):
            print(image_path)

            image = Image.open(image_path)

            # Convert image to RGB (remove alpha channel if present)
            image_rgb = image.convert('RGB')
            image_array_rgb = np.array(image_rgb)

            # Define color mappings (in RGB)
            color_ranges = {
                1: ((0, 200, 0), (100, 255, 100)), # Green range
                2: ((200, 0, 200), (255, 100, 255)), # Magenta range
```

```
0: ((200, 200, 200), (255, 255, 255)) # White range
}

# Create a new array to store the number mappings
number_array = np.zeros((image_array_rgb.shape[0], image_array_rgb.shape[1]), dtype=int)

# Map colors to numbers based on the defined ranges
for number, (lower, upper) in color_ranges.items():
    mask = np.all(
        (image_array_rgb >= lower) & (image_array_rgb <= upper),
        axis=-1
    )
    number_array[mask] = number

# Convert the number array to a text file
if not os.path.exists(output_dir):
    os.makedirs(output_dir)
output_text_path = os.path.join(output_dir, os.path.splitext(os.path.basename(image_path))[0])
np.savetxt(output_text_path, number_array, fmt='%d')
print(output_text_path)
```

2.3.5.4 Interpolacija nedostajućih maski

Kako svi CT slajsevi nisu označeni, napisan je kod u Python-u i koristi se za generisanje glatkih prelaza između označenih maski na CT slikama koristeći Gausovu zamućenost (Gaussian Blurring). To je važno za rekonstrukciju kompletne zapremine tumora, jer se često dešava da nisu svi CT slajsevi označeni ručno, a tumori imaju nepravilne oblike koji variraju između različitih slajseva. Interpolacija omogućava kreiranje glatkog prelaza između dva označena sloja, stvarajući preciznu sliku tumora u celosti. Ovaj proces je ključan za tačno izračunavanje doze zračenja, jer omogućava da se nepravilni oblik tumora u potpunosti obuhvati u planiranju terapije.

Prvi deo koda definiše funkciju `gaussian_blending()` koja prihvata dve ulazne maske (`mask1` i `mask2`) i generiše međuslojeve između njih primenom Gausove zamućenosti. Parametar `sigma` određuje intenzitet zamućenja, pri čemu veće vrednosti rezultiraju većim zamućenjem, odnosno većim stepenom mešanja između slajseva. Funkcija prvo primenjuje Gausovo filtriranje na obe maske, čime se uklanjaju nagli prelazi i poboljšava interpolacija. Zatim, kroz proces linearnog kombinovanja maski pomoću težinskog koeficijenta `alpha`, koji se menja od 0 do 1 za svaki generisani slajs, kreiraju se glatke prelazne slike. Ove slike se zatim binarizuju (pragovanjem vrednosti) kako bi se dobile diskretne maske.

Drugi deo koda generiše interpolirane maske za svaki par označenih slajseva koje se nalaze u folderu sa ulaznim slikama. Za svaki par maski, određuje se broj slajseva koji se moraju generisati (`num_slices`) na osnovu razlike u njihovim indeksima. Zatim se poziva funkcija `gaussian_blending()` koja kreira novi niz slika između označenih slajseva. Konačno, svaka od dobijenih interpoliranih maski se snima kao zasebna datoteka u odgovarajući folder.

Postupak omogućava da se nepravilni oblici tumora verno rekonstruišu duž cele zapremine, a ne samo na označenim slajsevima. Ovaj deo je od izuzetne važnosti za precizno planiranje zračenja i za smanjenje greške u računanju apsorbovane doze, jer omogućava da se celokupni tumor obuhvati u procesu simulacije.

Izvorni kod 2.2 Interpolacija i glatko povezivanje maski metodom Gausove zamućenosti

```
def gaussian_blending(mask1, mask2, num_slices, sigma=2.0):
    """
    Performs Gaussian blending between two 2D masks to create smooth transitions.
    """
    interpolated_masks = []
    mask1_blurred = gaussian_filter(mask1.astype(float), sigma=sigma)
    mask2_blurred = gaussian_filter(mask2.astype(float), sigma=sigma)

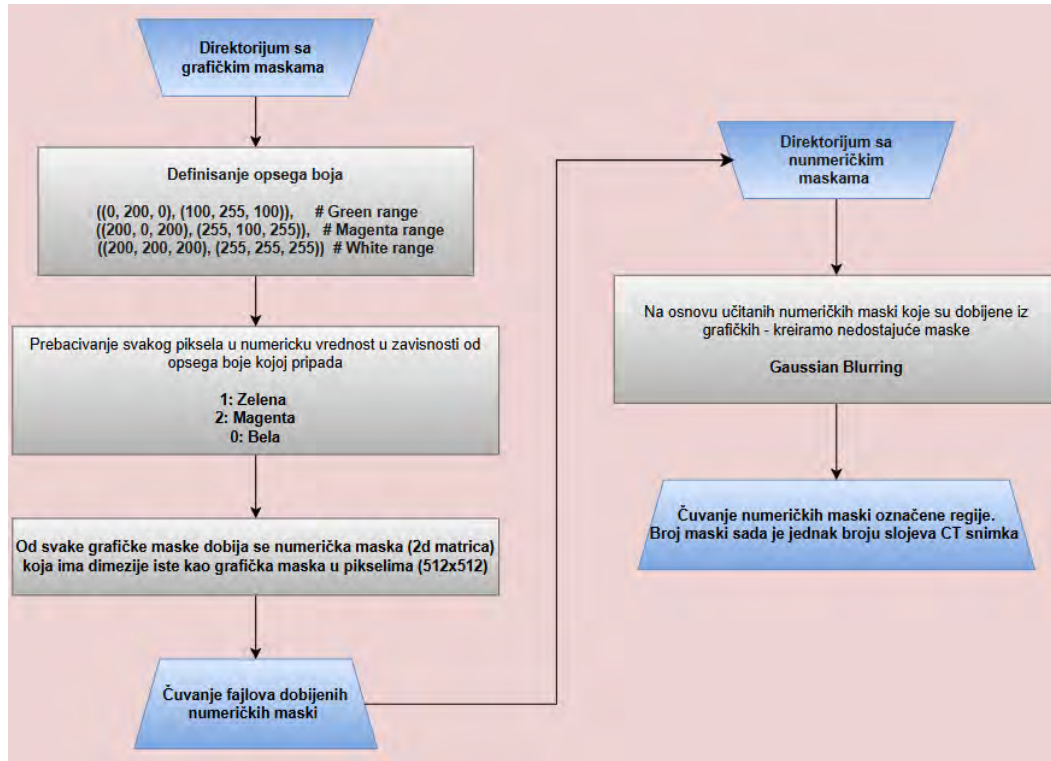
    for i in range(num_slices + 2): # +2 to include the original masks
        alpha = i / (num_slices + 1)
        interpolated_mask = (1 - alpha) * mask1_blurred + alpha * mask2_blurred
        interpolated_masks.append((interpolated_mask >= 0.5).astype(np.uint8))

    return interpolated_masks

# Generate intermediate slices
SIGMA = 2.0
for i, first_slice_file in enumerate(mask_files[:-1]):
    last_slice_file = mask_files[i + 1]
    first_slice = np.loadtxt(INPUT_IMAGES_DIR + first_slice_file, dtype=int)
    last_slice = np.loadtxt(INPUT_IMAGES_DIR + last_slice_file, dtype=int)
    first_index = int(first_slice_file[-4:])
    last_index = int(last_slice_file[-4:])
    print(f"Creating masks beased on slices {first_index} and {last_index}.")
    num_slices = last_index - first_index - 1
    gaussian_interpolated_masks = gaussian_blending(first_slice, last_slice, num_slices, sigma=SIGMA)

    for index, gaussian_interpolated_mask in enumerate(gaussian_interpolated_masks):
        if index == 0:
            file_name = first_slice_file
            data = first_slice
        elif index == len(gaussian_interpolated_masks) - 1:
            file_name = last_slice_file
            data = last_slice
        else:
            file_name = first_slice_file[:-5] + f"{{(first_index + index):05}}"
            data = gaussian_interpolated_mask
        file_name = OUTPUT_IMAGES_DIR + file_name
        np.savetxt(file_name, data, "%d")
    print(f"Mask saved to: {file_name}.")
```


Svi prethodno pomenuti koraci bili su neophodni za pripremu podataka za izračunavanje funkcije greške u okviru procesa optimizacije ozračivanja. Radi lakšeg pregleda u nastavku je dat dijagram toka (Slika 2.27), koji prikazuje proces kreiranja numeričkih maski na osnovu grafičkih maski i njihovu naknadnu obradu.



Slika 2.27 Proces generisanja numeričkih maski iz grafičkih maski.

Prostor pretrage za optimizaciju, X , definisan je kao skup svih mogućih scenarija tretmana pacijenata. Tretman pacijenta, $x \in X$, je kombinacija ulaznih parametara u FOTELP-VOX programu, predstavljena kao $x = (x_1, x_2 \dots x_n)$. Drugim rečima $x = (x_1, x_2 \dots x_n)$ je vektor ili niz parametara, gde svaki od elemenata x_i odgovara određenom parametru relevantnom za simulaciju. Na osnovu ovih podataka, cilj je odrediti ciljnu funkciju $f(x)$, kao:

$$x_{opt} \in \underset{x \in X}{\operatorname{argmin}} f(x). \quad (2.8)$$

Izraz (2.8) znači da tražimo onaj vektor x iz prostora X (prostor svih mogućih scenarija tretmana) koji daje najmanju moguću vrednost funkcije $f(x)$.

Ciljna funkcija $f(x)$ kvantitativno procenjuje sličnost između proračunate doze i ciljne doze koristeći srednju kvadratnu grešku (Mean Squared Error, MSE). Ciljna funkcija je razvijena za izračunavanje greške tokom procesa optimizacije parametara u simulaciji zračenja. Ovaj proces upoređuje proračunatu dozu zračenja sa ciljnim dozama, definisanim kao maska. Cilj je smanjiti razliku između ovih vrednosti, odnosno grešku, kako bi se postigao najprecizniji rezultat zračenja. Na početku, parametri se inicijalizuju, a podaci se pripremaju sa mapa doza dobijenih interpolacijom maske. Zatim se definišu 2D matrice koje predstavljaju CT slajseve sa ciljnim vrednostima doza.

Koristili smo metriku MSE, koja se koristi za piksel-po-piksel poređenje između proračunate i ciljne doze. Formula za MSE računa se kao prosečna vrednost kvadratnih razlika između svakog para piksela:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2.9)$$

gde je n broj piksela, y_i predstavlja ciljnu dozu za piksel i , a $\hat{y}_i$ je proračunata doza za odgovarajući piksel. MSE pruža kvantitativnu meru ukupne greške, pri čemu manje vrednosti označavaju bolje poklapanje između proračunate i ciljne doze. Ukupna grešku (Total Error, TE) smo računali kao prosečnu grešku svih slajseva CT snimka. Za svaki slajs, razlika između ciljne i simulirane doze se izračunava, uzimajući u obzir trenutne parametre optimizacije. Procenjene doze za pojedinačne slajseve se upoređuju sa ciljnim dozama, a odstupanje se određuje prema odabranoj metrici. U zavisnosti od odabranog indikatora, greška može biti pozitivna ili negativna. Za metrike koje treba maksimizovati, kao što je SSIM, vrednost ukupne greške je negativna.

$$TotalError = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k layerError_i \quad (2.10)$$

Ciljna funkcija koja je prethodno predstavljena u kontekstu simulacija zračenja tkiva biće primenjena u svim narednim algoritmima optimizacije. Njena uloga je da kvantifikuje kvalitet rešenja, odnosno kako određena kombinacija parametara utiče na raspodelu doze zračenja u tkivu. Ova funkcija će biti integrisana u sve algoritme, uključujući slučajnu pretragu, Bajesovu optimizaciju uz TPE algoritam i genetski algoritam, radi evaluacije različitih setova parametara kao što su orijentacija snopa zračenja i pozicija tumora u simulaciji. Na osnovu vrednosti funkcije cilja, svaki algoritam će iterativno poboljšavati svoje hipoteze o optimalnim parametrima kako bi se pronašlo rešenje koje najbolje odgovara definisanom cilju – postizanju optimalne doze zračenja.

2.3.5.5 Rezultati kombinovanja programa FOTELP-VOX i algoritama optimizacije

Algoritmi navedeni u prethodnom delu ovog poglavlja su korišćeni u cilju procene parametara FOTELP-VOX simulacija i dobijanja doza zračenja najbližih optimalnim, koje su u datom primeru melanoma oka, procenjeni od strane medicinskih fizičara Kliničkog Centra. Cilj ovog dela istraživanja je bio da se uporede efikasnost i preciznost tri različita algoritma optimizacije, algoritama slučajne pretrage, Bajesove optimizacije (TPE) i genetskog algoritma, u kontekstu minimizacije rizika za okolno tkivo tokom zračenja tumora. Prostor pretrage parametara definisan je tako da uključuje ključne promenljive koje kontrolišu pravac i orijentaciju zraka, kao i položaj tumora u simuliranom modelu. Svaki algoritam je imao zadatak da pronađe optimalnu kombinaciju parametara, pri čemu su se rezultati ocenjivali na osnovu funkcije gubitka koja odražava koliko efikasno snop zračenja cilja tumor, uz istovremeno smanjenje izloženosti okolnih organa zračenju.

Algoritmi su ispitivani u istom prostornom opsegu, uz korišćenje istih početnih uslova i kriterijuma za evaluaciju. Slučajna pretraga, koja ne koristi nikakve informacije o trenutnom stanju prostora pretrage, poslužila je kao referentna metoda. Bajesova optimizacija, kao druga metoda, koristila je prethodne evaluacije kako bi na inteligentan način usmeravala sledeće korake, što je teorijski trebalo da dovede do bržeg konvergiranja prema optimalnim vrednostima. Genetski algoritam, inspirisan biološkim procesima evolucije, omogućio je postepeno usavršavanje rešenja kroz iterativni proces ukrštanja i mutacije. U narednom delu, prikazani su rezultati simulacija za svaki od algoritama, uključujući grafički prikaz TE (Total Error) kroz iteracije, kao i konačan raspored parametara koji je doveo do najboljeg rešenja.

Jedan od glavnih ciljeva ovog istraživanja je integracija postojećeg FOTELP-VOX softvera sa različitim algoritmima optimizacije, sa ciljem procene parametara od interesa čije vrednosti dovode do optimalne doze zračenja. Algoritam FOTELP-VOX-OA (Algoritam 1) osmišljen je za optimizaciju raspodele doze zračenja kroz različite scenarije tretmana evaluacijom više skupova parametara, kako bi se identifikovao onaj sa najmanjom greškom u raspodeli. On iterativno bira i testira konfiguracije koristeći slučajnu pretragu, TPE ili genetske algoritme, sve dok se ne dostigne zadato vremensko ograničenje. Algoritam započinje definisanjem opsega parametara za pozicioniranje tumora i pravce snopa, a zatim inicijalizuje optimizator za izbor početnih konfiguracija. Svaka konfiguracija se evaluira kroz FOTELP-VOX simulacije i proračun grešaka, kontinuirano usavršavajući izbore sve dok se ne identifikuje optimalno rešenje sa najmanjom greškom. Softver takođe ima potencijal za proširenje dodatnim algoritmima optimizacije ili za proširenje skupa parametara koji se procenjuju.

Algoritam 2.1 FOTELP-VOX-OA.

Require:	CT scans of patient with ocular melanoma	
Ensure:	CT scans has annotated regions of tumor and organs at risk	
1:	procedure evaluate(x)	▷ Evaluate x where $x \in X$.
2:	Generate input files for FOTELP-FOX based on x	
3:	Generate input files for FOTELP-FOX based on x	
4:	metric $\leftarrow$ TotalError(doseDistribution, idealDoseDistribution)	
5:	return doseDistribution, metrics	
6:	end procedure	
7:		
8:	$X_{euler_x} \leftarrow [0, 180]$	
9:	$X_{euler_y} \leftarrow [0, 180]$	
10:	$X_{euler_z} \leftarrow [0, 180]$	
11:	XbeamDirection x $\leftarrow [0, 180]$	
12:	XbeamDirection y $\leftarrow [0, 180]$	
13:	$X_{tumorCenter\ x} \leftarrow [REACT\ LEFT, REACT\ RIGHT]$	
14:	$X_{tumorCenter\ y} \leftarrow [REACT\ TOP, REACT\ BOTTOM]$	
15:		
16:	evaluated $\leftarrow []$	
17:	time $\leftarrow 0$	
18:	timeout $\leftarrow 45h$	
19:	optimizer $\leftarrow$ chose one of {RandomSearch, TPE, GA}	
20:	if optimizer in {TPE, GA} then	
21:	$\Omega \leftarrow$ optimizer selects initial group of parameter sets from X	
22:	for x, x $\in \Omega$ do	
23:	$x_{evaluated} \leftarrow EVALUATE(x)$	
24:	append $x_{evaluated}$ to evaluated	
25:	time $\leftarrow$ time + evaluationTime(x)	

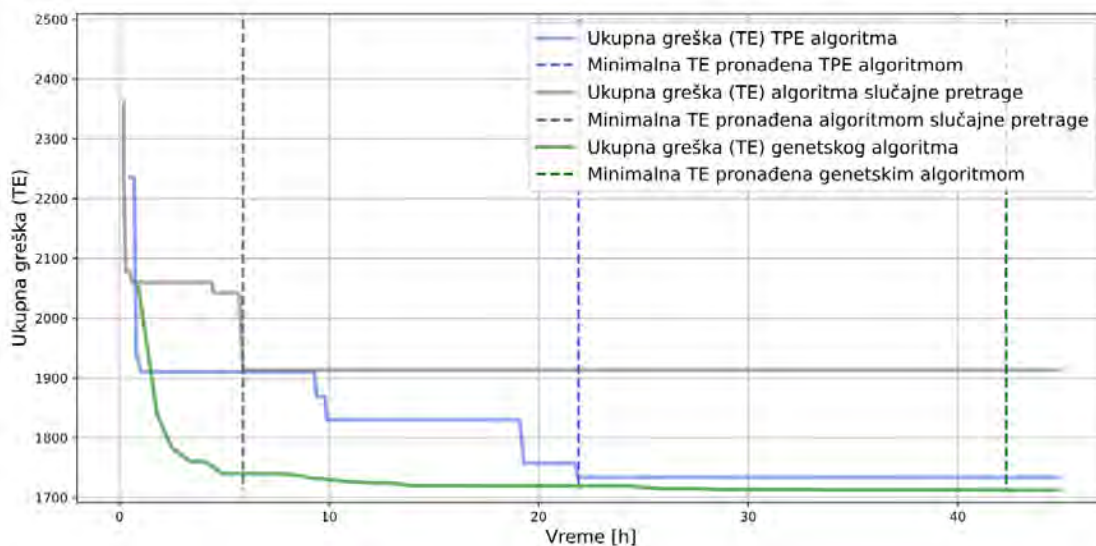
```

26:      end for
27:      end if
28:
29:      while time < timeout do
30:          if optimizer is GA then
31:               $\Omega \leftarrow$  optimizer selects group of parameter sets from X
32:          else
33:               $x \leftarrow$  optimizer selects one parameter set from X
34:               $\Omega \leftarrow \{x\}$ 
35:          end if
36:          for  $x, x \in \Omega$  do
37:               $x_{evaluated} \leftarrow$  EVALUATE ( $x$ )
38:              append  $x_{evaluated}$  to evaluated
39:              time  $\leftarrow$  time + evaluation Time( $x$ )
40:          end for
41:      end while
42:
43:      optimalSolution  $\leftarrow$  select with the lowest TE from evaluated

```

▷ The algorithm main loop.

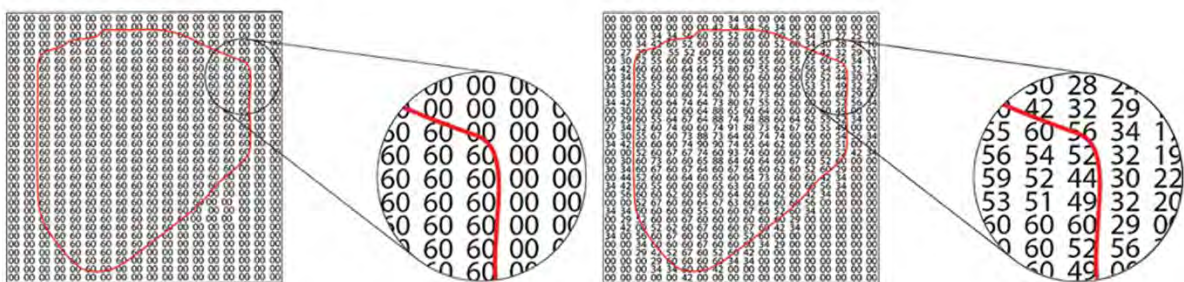
Algoritmi su testirani u istom prostoru pretrage koristeći identične početne uslove i kriterijume evaluacije. Parametri koji se procenjuju, zajedno sa njihovim prostornim granicama, prikazani su u Tabeli 2.17. Random Search, koji ne koristi informacije o trenutnom stanju prostora pretrage, služio je kao osnovna metoda.



Slika 2.28 Promena ukupne greške (TE) tokom vremena.

Slika 2.28 prikazuje procenu TE na osnovu MSE za sva tri algoritma tokom trajanja simulacije. Drugim rečima grafik prikazuje poređenje performansi tri različita algoritma za optimizaciju. Na ordinati se nalazi ukupna greška, koja predstavlja meru odstupanja između simuliranih i ciljnih vrednosti. Na abscisi prikazano je vreme računanja algoritma izraženo u satima (h), što znači da je za svaki algoritam praćeno vreme potrebno da se postigne minimalna greška ili stabilizacija rezultata. Plava linija prikazuje ukupnu grešku tokom vremena za TPE algoritam, siva linija za algoritam slučajne pretrage, dok zelena linija predstavlja rezultate genetskog algoritma. Isprekidane linije odgovaraju minimalnim greškama pronađenim pomoću svakog algoritma. Na početku su vrednosti TE za sve algoritme bile prilično visoke. To se dešava zato što je svaki CT snimak pretvoren u niz, a MSE između dobijenih i ciljanih doza izračunata je za svaki slajs pojedinačno. Prosečna greška preko svih slajseva daje vrednost TE prikazane na Slici 2.28. Takođe, grafik prikazuje optimalne vrednosti TE za svaki algoritam i vremenski interval kada su te vrednosti postignute. Visoka vrednost TE tokom optimizacije javlja se zbog odstupanja stvarne doze zračenja u voksela od idealnih vrednosti. Prema proceni lekara, idealna doza unutar označenog tumorskog tkiva treba da bude 60 Gy, dok izvan ovog područja, u zdravom tkivu, idealna vrednost treba da bude 0 (Slika 2.29).

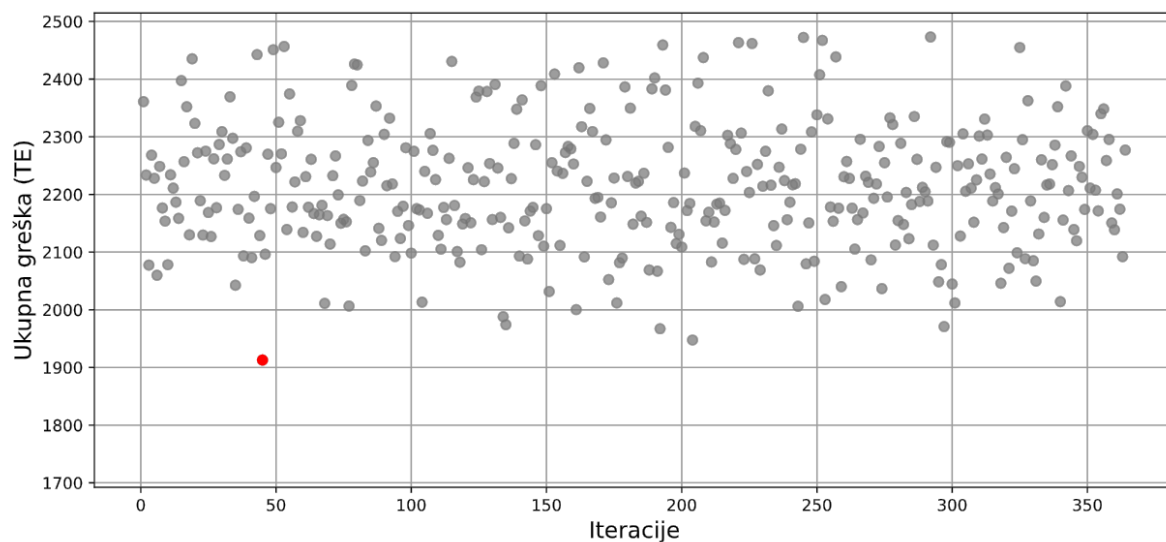
Za postizanje uniformnosti ciljne doze, korišćena su ograničenja zapremine doze koja zahtevaju da 98% ciljne zapremine primi najmanje 95% propisane doze, dok najviše 2% zapremine sme da primi doze veće od 105% propisane doze. Glavni razlog za ova odstupanja je nemogućnost naglog zaustavljanja fotona ili elektrona kroz tkivo. Zračenje ne može biti savršeno ograničeno na tumorsko područje, jer čestice nastavljaju da prolaze kroz tkivo čak i nakon prolaska kroz tumor. Ova fizička ograničenja u kontroli raspodele doze dovode do toga da zračenje stiže i do zdravog tkiva. Cilj ove optimizacije je minimizacija izloženosti zračenju zdravog tkiva, težnja ka najnižim mogućim vrednostima doze van označene regije i osiguranje da doza unutar tumora bude što bliža ciljnim vrednostima od 60 Gy. Međutim, zbog pomenutih ograničenja, zračenje stiže i do zdravog tkiva i baš tu se dobijaju više vrednosti za grešku. Dakle, sa svakim izračunavanjem MSE, vrednosti greške rastu. Kada se na kraju izračuna prosečna greška za sve slajseve, TE je visoka, što objašnjava povišene vrednosti funkcije gubitka tokom optimizacije. Siva linija predstavlja algoritam Random Search, plava linija označava rezultate TPE algoritma, a zelena linija predstavlja genetski algoritam (Slika 2.29). Svaki algoritam imao je zadatak da pronađe optimalne vrednosti unutar intervala od 45 sati, ali možemo primetiti da su neki algoritmi našli optimalne vrednosti u kraćem vremenskom okviru.



Slika 2.29 Očekivana doza po vokselu za jedan slajs u poređenju sa primljenom dozom.

Grafik Random Search algoritma pokazuje relativno širok raspon tačaka (Slika 2.30). TE se kreće između 1900 i 2500, što ukazuje da ovaj algoritam nasumično istražuje prostor mogućih rešenja.

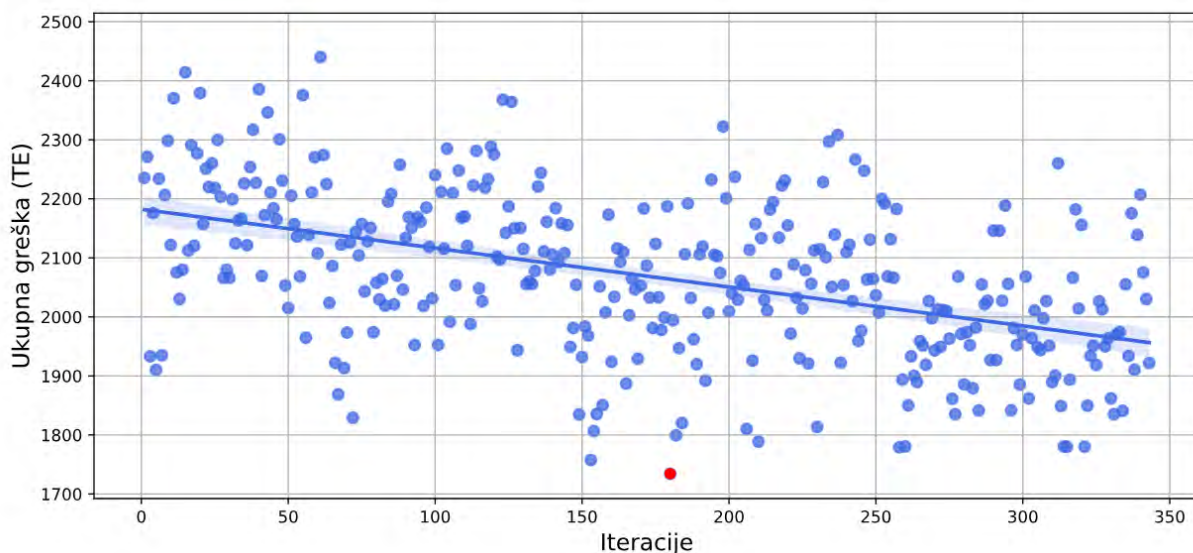
Raspodela tačaka uglavnom je nestrukturisana, što je očekivano za Random Search algoritme, jer oni ne koriste heuristike ili strukturu problema za usmeravanje pretrage.



Slika 2.30 TE na osnovu MSE tokom iteracija algoritma Random Search.

Iako mnoge tačke odstupaju, postoji jedna optimalna vrednost za TE od 1912.98 (crvena tačka), koja sugerise da algoritam povremeno pronalazi rešenja sa manjom greškom. Međutim, zbog stohastičke prirode algoritma, TE značajno varira tokom iteracija.

Grafik rezultata TPE algoritma prikazuje nešto koherentniju raspodelu tačaka u poređenju sa Random Search algoritmom (Slika 2.31). Tačke su i dalje rasute između vrednosti 1700 i 2400, ali je vidljiva određena struktura.

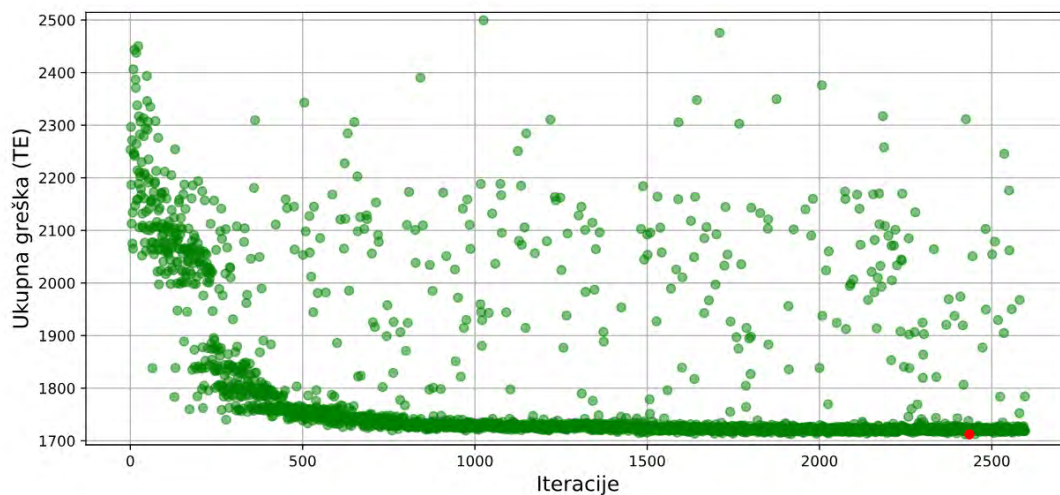


Slika 2.31 TE na osnovu MSE tokom iteracija TPE algoritma.

Ovaj algoritam koristi probabilističke modele za usmeravanje pretrage ka obećavajućim regionima prostora rešenja, što dovodi do toga da veći broj tačaka teži ka nižim vrednostima TE.

Iako postoji više iteracija sa nižim TE, i dalje postoji određena raspršenost tačaka, što sugerira da algoritam nastavlja da istražuje veći deo prostora rešenja. Očigledno je da TPE algoritam češće pronalazi rešenja bliža optimalnim vrednostima, što se vidi po koncentraciji tačaka između 1900 i 2100 UG.

Grafik rezultata genetskog algoritma najjasnije prikazuje smanjenje greške tokom vremena. TE brzo opada na početku iteracija, što je karakteristično za genetski algoritam jer započinje širokom pretragom kroz početnu populaciju, a zatim usavršavaju rešenja putem ukrštanja i mutacije (Slika 2.32).



Slika 2.32 TE na osnovu MSE tokom iteracija genetskog algoritma.

Ovaj grafik prikazuje koncentrisanu grupu tačaka sa nižim vrednostima TE, posebno nakon 1000. iteracije, gde je većina tačaka između 1700 i 1800 TE. Međutim, zbog prisustva mutacije, neke tačke odstupaju, što je inherentna karakteristika ovog algoritma—održava određeni nivo varijabilnosti kako bi se izbegla konvergencija ka lokalnim minimumima. Tabela 2.18 pokazuje da genetski algoritam daje najbolju procenu parametara, jer proizvodi najmanju TE u poređenju sa ciljanom dozom unutar tumora. Povećanje veličine populacije u genetskom algoritmu, tj. broja jedinki, može povećati šanse za postizanje boljih rezultata, ali to zahteva paralelizaciju izvršenja genetskog algoritma.

Tabela 2.18 Procenjene vrednosti optimalne srednje kvadratne greške.

Metrika	Optimizacioni algoritam		
	Random Search	TPE	Genetski algoritam
TE	1912.98	1748.24	1710.24
Procenjeno vreme	5 h 54 m	21h54m	42h18m
Procenjeni parametri			
beamDirection_x	164.7	74.7	114.3
beamDirection_y	163.8	69.3	164.4
euler_x	77.4	88.2	154.6
euler_y	27.0	135.0	162.9
euler_z	0.0	0.0	170.5
tumorCenter_x	363.6	352.8	313.6
tumorCenter_y	156.6	167.4	174.0

Vrednost srednje doze unutar tumora varira u zavisnosti od primene različitih optimizacionih algoritama. Najbolji rezultati postignuti su korišćenjem genetskog algoritma, gde je odstupanje od doze dobijene u Kliničkom Centru bilo minimalno, oko 1,4%. Nasuprot tome, Random Search je pokazao značajno veća odstupanja, do 10%, što ukazuje na manju preciznost u određenim slučajevima. Iako je srednja doza u tumoru značajan indikator, ona nije jedini ključni parametar u radioterapiji. Drugi parametri, kao što su $D_{2\%}$, $D_{5\%}$, $D_{50\%}$, $D_{95\%}$ i $D_{100\%}$, vredni su za interpretaciju raspodele doze unutar PTV-a. Na primer, $D_{2\%}$ predstavlja najvišu dozu koju primi 2% ciljane zapremine, ukazujući na mogućnost da mala područja prime vrlo visoke doze, što može predstavljati rizik za okolna zdrava tkiva. Slično, $D_{5\%}$ daje uvid u visoke nivoe doze koje primi 5% zapremine, pomažući u proceni ujednačenosti raspodele zračenja unutar tumora. Ovi parametri su ključni za postizanje precizne raspodele zračenja. Dalja istraživanja ovih parametara mogu pružiti dublji uvid u efekte različitih optimizacionih tehnika na kvalitet planiranja terapije, uključujući bolje razumevanje kako razlike u algoritmima utiču na raspodelu doze i koje tehnike obezbeđuju najveću preciznost uz najmanji rizik za pacijenta.

Upoređujući različite algoritme na osnovu minimalne TE, genetski algoritam se pokazao kao najprecizniji sa TE od 1710.24, dok je TPE algoritam postigao vrednost od 1748.24, a Random Search bio najmanje precizan sa 1912.98. Međutim, vreme potrebno za optimizaciju takođe je ključni faktor pri izboru optimizacionog algoritma. Random Search je bio najbrži, sa vremenom izvršavanja od 5 sati i 54 minuta, ali daje najvišu vrednost za TE. TPE algoritam nudi kompromis, postižući bolju tačnost, ali uz značajno duže vreme izvršavanja od 21 sat i 54 minuta. Genetski algoritam pokazuje najbolje rezultate i konvergenciju, ali zahteva najviše vremena, čak 42 sata i 18 minuta. Iako TPE algoritam pruža bolje rezultate od Random Search-a i može pokazati bolje rezultate u ranim fazama optimizacije, genetski algoritam dosledno daje bolje ishode tokom celog procesa optimizacije. Zaključno, izbor algoritma zavisi od specifičnih zahteva kliničkog scenarija. Ako je preciznost prioritet, Genetički Algoritam je najbolji izbor, ali ako su brzina i efikasnost ključni, TPE algoritam može ponuditi zadovoljavajuće rešenje, iako sa većim odstupanjima u tačnosti. Dalja istraživanja mogu definisati optimalne uslove za primenu ovih algoritama u različitim kontekstima radioterapije.

FOTELP-VOX se pokazao kao dobar alat za simulacije transporta zračenja i precizne proračune raspodele doze, što ga čini odličnom platformom za obuku medicinskih fizičara. Njegova sposobnost da simulira složene interakcije između zračenja i bioloških tkiva pruža značajnu obrazovnu i istraživačku vrednost. Međutim, uprkos svojim mogućnostima, manuelna kontrola programa može biti komplikovana i uvesti varijabilnost u zavisnosti od stručnosti korisnika, ograničavajući konzistentnost i efikasnost u planiranju tretmana. Glavni izazov kod FOTELP-VOX simulacija leži u ručnom podešavanju velikog broja parametara i mogućnosti grešaka zbog mnoštva mogućih kombinacija. U ovom istraživanju razvijen je softver FOTELP-VOX-OA, koji omogućava procenu vrednosti interesnih parametara za određivanje najoptimalnije doze zračenja uz minimiziranje izloženosti zračenju okolnih tkiva. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi koja optimizaciona strategija nudi najbolji balans između tačnosti i vremena izvršenja u kontekstu FOTELP-VOX simulacija. Istraživanje je sprovedeno koristeći realne podatke dobijene u saradnji sa Univerzitetskim kliničkim centrom u Kragujevcu, sa fokusom na studiju slučaja melanoma oka. Dobijeni rezultati sugerišu da je genetski algoritam najprikladniji za optimizaciju parametara u simulacijama zračenja, zbog svoje brze konvergencije i sposobnosti da postigne najniži nivo greške. U zaključku, iako optimizacije nisu pokretane na klasteru, istraživanje je pokazalo da se pažljivim izborom algoritama i parametara mogu postići zadovoljavajući rezultati, čak i sa ograničenim računarskim resursima. Jedno od mogućih poboljšanja bilo bi prilagođavanje softvera za rad na klasterскоj infrastrukturi, sa paralelizacijom optimizacionih algoritama koji to omogućavaju. To bi značajno smanjilo vreme izvršenja i omogućilo brže testiranje većeg broja kombinacija

parametara. Buduće istraživanje moglo bi biti usmereno na detekciju tumorskih regija za različite tipove tumora. FOTELP-VOX-OA može se dodatno unaprediti razvojem algoritama koji poboljšavaju preciznost u identifikaciji granica tumora, što je ključno za primene u radioterapiji.

3. Računanje konverzionih koeficijenata u fantomima ljudskog tela od ^{137}Cs u tlu pomoću MCNP softvera

U prethodnom poglavlju, fokus je bio na primeni MC metoda u medicinskoj fizici, sa naglaskom na simulaciju transporta zračenja kroz tkiva pacijenata i optimizaciju radioterapijskih tehnika. Prikazane su metode za precizno modelovanje anatomskih struktura i planiranje terapija. Primer primene MC metoda u radioekologiji je obrađen u ovom poglavlju i fokus je stavljen na analizu raspodele ^{137}Cs u zemljištu, njegovu interakciju sa ljudskim organizmom kroz spoljašnje ozračivanje, kao i na razvoj alata za precizne dozimetrijske proračune. Istraživanje se oslanja na metodologiju i rezultate prethodnih studija sprovedenih 2001. i 2018. godine, koje su obezbedile podatke o vertikalnoj raspodeli ^{137}Cs u zemljištu na različitim lokacijama ([Krstić i dr., 2004](#); [Živković i dr., 2022](#)). Prethodna istraživanja, uključujući rad [Krstić i Nikezić \(2006\)](#), pružila su osnovne smernice za određivanje konverzionih koeficijenata i efektivnih doza korišćenjem ORNL fantoma. U ovom poglavlju ta metodologija je proširena primenom savremenih ICRP voksel fantoma. Na osnovu dobijenih podataka razvijeni su softverski alati koji omogućavaju praktičnu primenu ovih proračuna u realnim uslovima, čime se ostvaruje značajan doprinos u oblasti dozimetrije.

3.1. Značaj i prisustvo cezijuma

Jedan od često korišćenih izvora u dozimetrijskim proračunima je radionuklid ^{137}Cs , poznat po svojoj primeni u radioterapiji i radiološkoj zaštiti. ^{137}Cs emituje gama zračenje sa energijom od 661,6 keV. ^{137}Cs nastaje kao produkt fisije u nuklearnim reaktorima i nuklearnim eksplozijama. Ovaj izotop predstavlja značajan ekološki i zdravstveni rizik zbog svoje radioaktivnosti i dugog vremena poluraspada od približno 30 godina ([Rogowski i Tamura 1970](#)).

Fizičke i hemijske osobine: Cezijum je alkalni metal koji se nalazi u prvoj grupi periodnog sistema. Po svojim fizičkim i hemijskim svojstvima, cezijum je sličan drugim alkalnim metalima, ali se ističe svojom visokom reaktivnošću. Cezijum je srebrnasti metal koji je izuzetno mekan i može se seći nožem. U prisustvu vlage, cezijum reaguje sa vodom, formirajući hidroksid cezijuma (CsOH) i oslobađajući vodonik ([Maletskos i dr., 1967](#)).

Izvori kontaminacije: ^{137}Cs se može naći u životnoj sredini zbog različitih izvora kontaminacije. Nuklearne nesreće, kao što je katastrofa u Černobilu i incident u Fukušimi, dovele su do značajnog oslobađanja ^{137}Cs u atmosferu (i u okean u slučaju Fukušime), odakle je deponovan na tlo i u vodene ekosisteme. Takođe, testiranje nuklearnog oružja tokom 20. veka rezultiralo je globalnom disperzijom ovog izotopa. Industrijski procesi i medicinska upotreba radioizotopa takođe mogu doprineti lokalizovanoj kontaminaciji ([Persson i dr., 1987](#); [Wai i dr., 2019](#)).

Biološki efekti: Kada je u pitanju biološki uticaj, ^{137}Cs se ponaša slično kalijumu u ljudskom organizmu, zbog čega se lako apsorbuje i distribuira po telu, posebno u mišićima. Gama zračenje koje emituje ^{137}Cs može izazvati oštećenja ćelija i DNK, što povećava rizik od razvoja različitih oblika tumora. Zbog ovih svojstava, monitoring i kontrola kontaminacije ^{137}Cs su od suštinskog značaja za zaštitu ljudskog zdravlja i životne sredine ([Falandysz i dr., 2021](#)).

Ekološki uticaj: U tlu, ^{137}Cs se vezuje za čestice gline i organsku materiju, što može ograničiti njegovu mobilnost, ali istovremeno može dugo ostati u ekosistemu. Vertikalna migracija ^{137}Cs kroz slojeve tla zavisi od mnogih faktora, uključujući vrstu tla, prisustvo organskih materijala, vlažnost i klimatske uslove. Sve to može uticati na biodostupnost ^{137}Cs za biljke i životinje, što može imati dalje implikacije na lanac ishrane i ekosistem u celini ([Yan i dr. 2021](#)).

Monitoring i remedijacija: Monitoring prisustva ^{137}Cs u životnoj sredini uključuje redovna merenja u tlu, vodi i biološkim uzorcima kako bi se procenio stepen kontaminacije i rizik za ljudsko zdravlje. Tehnike remedijacije, kao što su fitoekstrakcija i fizičko uklanjanje kontaminiranog tla, mogu biti primenjene za smanjenje koncentracija ^{137}Cs u životnoj sredini ([Yan i dr. 2021](#)).

^{137}Cs predstavlja značajan izazov za ekološku i zdravstvenu sigurnost zbog svoje radioaktivnosti i dugog vremena poluraspada. Razumevanje njegovih fizičkih, hemijskih i bioloških osobina, kao i mehanizama migracije i akumulacije u ekosistemima, ključni su za efikasno upravljanje rizicima koje nosi kontaminacija ovim izotopom. Kroz adekvatan monitoring, istraživanja i primenu naprednih tehnika remedijacije, moguće je smanjiti uticaj ^{137}Cs na životnu sredinu i zdravlje ljudi.

3.2. Proračun konverzionih koeficijenata u ORNL i ICRP voxel fantomu

U dozimetrijskim istraživanjima, ORNL matematički fantomi i ICRP voxel fantomi koriste za određivanje apsorbovane doze u organima i tkivima. ORNL fantomi su matematički modeli bazirani na analitičkim jednačinama, dok su ICRP voxel fantomi zasnovani na medicinskim snimcima i nude detaljniju anatomsku preciznost. Za potrebe istraživanja, modelovani su muški i ženski ORNL i ICRP fantomi, koji su postavljeni na površinu tla kontaminiranog ^{137}Cs ([Krstić i Nikezić, 2006](#); [Živković i dr., 2022](#)). Tlo je modelovano kao homogeni cilindar sa radijusom od 300 cm i visinom od 20 cm, sa realističnim parametrima gustine i sastava tla. Izvor zračenja predstavljao je uniformno raspoređen ^{137}Cs u različitim slojevima tla, pri čemu su simulacije sprovedene za slojeve od 0 do 20 cm dubine. Za svaki fantom kreirane su posebne ulazne datoteke za MCNP kod, uključujući definisanje geometrije, materijala i izvora zračenja. Ekvivalentne i efektivne doze određene su korišćenjem F6 tally funkcije unutar MCNP koda, koja računa deponovanu energiju u jedinicama MeV/g. Dobijene vrednosti su konvertovane u ekvivalentne doze pomoću odgovarajućih faktora konverzije (1.602×10^{-10}). Nakon toga, ekvivalentne doze su sumirane prema tkivnim težinskim faktorima ICRP103 standarda kako bi se dobile efektivne doze. Simulacije su pokazale da ekvivalentne doze zavise od vrste fantoma i dubine kontaminacije tla. Razlike između fantoma su kvantifikovane kroz tabelarne prikaze konverzionih koeficijenata za pojedine organe. Dobijeni rezultati potvrđuju da doza u organima značajno opada sa porastom dubine kontaminacije, pri čemu su najizloženiji organi koža, bešika i debelo crevo. Najveće ekvivalentne doze zabeležene su kod fantoma ženskog pola, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima. Detaljan metodološki opis, rezultati i analize dati su u monografiji ([Krstić i dr., 2023](#)). Čitaoci se upućuju na ovaj izvor za dodatne informacije o modelovanju fantoma i primeni MC metoda u dozimetriji. U ovom delu doktorata, fokus je stavljen na konverzije koeficijente i razvoj aplikacije za njihovu primenu u dozimetrijskim proračunima. Na osnovu izračunate aktivnosti ^{137}Cs u tlu, aplikacija omogućava određivanje konverzionih koeficijenata, ekvivalentnih i efektivnih doza korišćenjem proračunatih podataka za četiri različita tipa fantoma.

Radi omogućavanja detaljne analize razlika između različitih tipova fantoma, u Tabelama 3.1 i 3.2 prikazano je poređenje konverzionih koeficijenata za muške i ženske ICRP i ORNL fantome. Prva kolona u Tabelama 3.1 i 3.2 prikazuje organe fantoma, dok druga kolona označava pol fantoma, koji može biti odrasli muškarac (M) ili odrasla žena (Ž).

Tabela 3.1 Poređenje konverzionih koeficijenata ICRP muškog i ženskog fantoma u različitim organima u zavisnosti od dubine tla.

Ekvivalentna doza po jedinici aktivnosti ^{137}Cs u tlu ($\text{fSv}\cdot\text{s}^{-1}$) / ($\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$)						
Organ	Dubina (cm) →	0-5	5-10	10-15	15-20	0-20
	Fantom					
CKS	M	6,6	2,6	1,0	0,4	10,9
	Ž	7,2	2,8	1,1	0,5	11,5
Debelo crevo	M	7,9	3,1	1,2	0,5	12,9
	Ž	8,3	3,1	1,2	0,5	13,2
Pluća	M	6,4	2,5	1	0,4	10,5
	Ž	7,3	2,9	1,2	0,5	11,9
Stomak	M	6,8	2,7	1,1	0,5	10,7
	Ž	7,8	3	1,1	0,5	12,6
Grudi	M	8,5	3,6	1,5	0,6	12,1
	Ž	8,6	3,5	1,5	0,6	13,9
Organi ostatka	M	7,1	2,8	1,2	0,5	11,4
	Ž	7,7	3	1,2	0,5	12,3
Gonade	M	12,4	4,5	1,8	0,8	18
	Ž	9,3	3,4	1,3	0,6	13,9
Bešika	M	8,1	3	1,2	0,5	12,5
	Ž	9,8	3,6	1,3	0,6	14,5
Jednjak	M	5,3	2,2	0,8	0,3	8,3
	Ž	6,5	2,5	1,0	0,4	10,1
Jetra	M	6,7	2,7	1,1	0,4	11
	Ž	7,5	2,9	1,2	0,5	11,9
Tiroida	M	5,7	2,2	0,8	0,4	8,4
	Ž	6,4	2,5	1,1	0,4	10,6
Endosteum	M	9,5	3,4	1,4	0,6	15
	Ž	9,8	3,5	1,4	0,6	15,3
Mozak	M	5,6	2,4	1,0	0,4	9,4
	Ž	6,2	2,6	1,1	0,4	10,4
Pljuvačne žlezde	M	6,7	2,8	1,2	0,5	10,8
	Ž	6,9	3	1,2	0,5	11,5
Koža	M	12,3	4,5	1,9	0,8	19,4
	Ž	12,7	4,6	1,9	0,8	20,1

Tabela 3.2 Poređenje konverzionih koeficijenata ORNL muškog i ženskog fantoma u različitim organima u zavisnosti od dubine tla.

Ekvivalentna doza po jedinici aktivnosti ^{137}Cs u tlu ($\text{fSv}\cdot\text{s}^{-1}$)/ ($\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$)						
Organ	Depth (cm) → Phantom	0-5	5-10	10-15	15-20	0-20
CKS	M	7,8	3,2	1,3	0,6	12,8
	F	9,0	3,6	1,5	0,6	14,7
Debelo crevo	M	7,7	2,8	1,1	0,4	12,1
	F	8,4	3	1,2	0,5	13,2
Pluća	M	6,9	2,8	1,1	0,5	11,2
	F	7,3	2,9	1,2	0,5	11,8
Stomak	M	7,5	2,9	1,2	0,5	12
	F	7,6	2,9	1,1	0,5	12
Grudi	M	-	-	-	-	-
	F	9,3	3,9	1,7	0,7	15,4
Organi ostatka	M	6,5	2,5	1,0	0,4	10,3
	F	7,1	2,7	1,1	0,4	11,3
Gonade	M	9,5	3,5	1,4	0,6	15,1
	F	8,3	3	1,2	0,5	13,2
Bešika	M	8,5	3,1	1,2	0,5	13,3
	F	9,3	3,4	1,4	0,6	14,7
Jednjak	M	5,5	2,2	0,8	0,1	8,8
	F	6,1	2,3	0,9	0,4	9,7
Jetra	M	7,0	2,7	1,1	0,4	11,2
	F	7,5	2,9	1,2	0,5	12
Tiroida	M	2,0	0,8	0,3	0,1	3,3
	F	4,1	1,6	0,7	0,3	6,6
Endosteum	M	9,8	3,7	1,5	0,6	15,6
	F	9,9	3,8	1,6	0,7	15,8
Mozak	M	-	-	-	-	-
	F	-	-	-	-	-
Pljuvačne žlezde	M	-	-	-	-	-
	F	-	-	-	-	-
Koža	M	11,4	4,2	1,7	0,7	18,1
	F	15,5	5,5	2,3	1,0	24,3

Ostale kolone prikazuju konverzije koeficijente za organe fantoma oba pola, izražene u jedinicama ($\text{fSv}\cdot\text{s}^{-1}$)/ ($\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$), pri čemu dubina tla predstavlja parametar. Najveći zabeleženi konverzioni koeficijent odnosi se na kožu, sa vrednostima u opsegu od 0,8 do 12,7 ($\text{fSv}\cdot\text{s}^{-1}$)/ ($\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$), što se slaže sa rezultatima prethodnih istraživanja ([Krstić i Nikezić, 2006](#)). Sličan obrazac primećen je i kod ORNL fantoma, gde su konverzioni koeficijenti za kožu varirali između 0,7 i 15,5 ($\text{fSv}\cdot\text{s}^{-1}$)/ ($\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$). Razlika u vrednostima uglavnom je rezultat viših apsorbovanih doza u organima poput kože, koji su raspoređeni širom tela.

Pored kože, mokraćna bešika, debelo crevo i gonade takođe su imali najveće apsorbovane doze, prvenstveno zbog blizine ovih organa izvoru zračenja. Nasuprot tome, najmanje apsorbovane doze primećene su u jednjaku i štitastoj žlezdi, što je uglavnom posledica njihove udaljenosti od izvora zračenja. Tabela 3.3 prikazuje razlike (u %) između konverzionih koeficijenata za organe i tkiva oba fantoma. Najveće razlike uočene su kod manjih organa, poput štitaste žlezde i gonada. Ova dva organa definisana su na različite načine u pristupima ORNL i ICRP, što može biti uzrok ovako velikih odstupanja. Značajne razlike su uočene i za crvenu koštanu srž, zbog različitih metoda korišćenih za procenu doze. Kod nekih organa ICRP fantom daje manje doze (CKS (crvena koštana srž) i endosteum), dok kod drugih organa (preostala tkiva, gonade i štitasta žlezda) daje veće vrednosti.

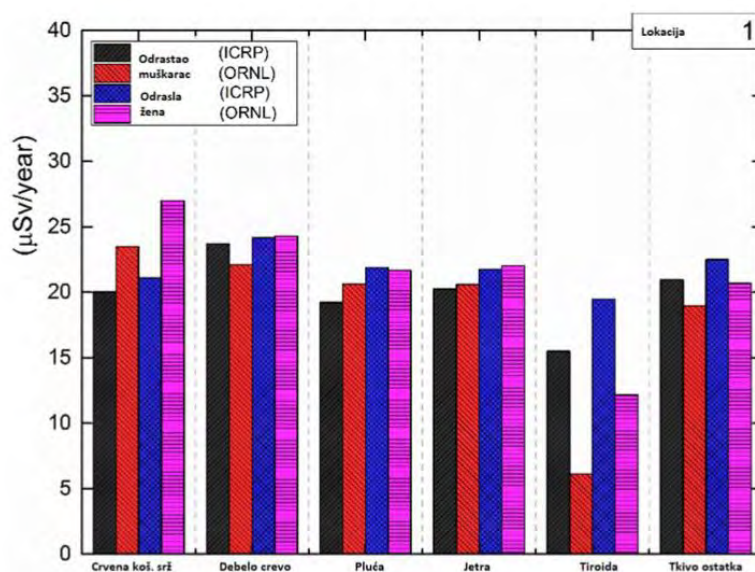
Tabela 3.3 Razlike između konverzionih koeficijenata (u %) dobijenih korišćenjem ICRP i ORNL fantoma.

Statističke razlike između oba fantoma (%)						
Organ	Dubina (cm) → Fantom	0-5	5-10	10-15	15-20	0-20
CKM	M	-18,18	-23,08	-30,00	-50,00	-17,43
	Ž	-25,00	-28,57	-36,36	-20,00	-27,83
Debelo crevo	M	2,53	9,68	8,33	20,00	6,20
	Ž	-1,20	3,23	0,00	0,00	0,00
Pluća	M	-7,81	-12,00	-13,00	-25,00	-6,67
	Ž	0,00	0,00	0,00	0,00	0,84
Stomak	M	-10,29	-7,41	-9,09	0,00	-12,15
	Ž	2,56	3,33	0,00	0,00	4,76
Grudi	M	-	-	-	-	-
	Ž	-8,14	-11,43	-13,33	-16,67	-10,79
Organi ostatka	M	8,45	10,71	16,67	20,00	9,65
	Ž	7,79	10,00	8,33	20,00	8,13
Gonade	M	23,39	22,22	22,22	25,00	16,11
	Ž	10,75	11,76	7,69	16,67	5,04
Bešika	M	-4,94	-3,33	0,00	0,00	-6,40
	Ž	5,10	5,56	-7,69	0,00	-1,38
Jednjak	M	-3,77	0,00	0,00	33,33	-6,02
	Ž	6,15	8,00	10,00	0,00	3,96
Jetra	M	-4,48	0,00	0,00	0,00	-1,82
	Ž	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,84
Tiroida	M	64,91	63,64	62,50	75,00	60,71
	Ž	35,94	36,00	36,36	25,00	37,74
Endosteum	M	-3,16	-8,82	-7,14	0,00	-4,00
	Ž	-1,02	-8,57	-14,29	-16,67	-3,27
Mozak	M	-	-	-	-	-
	Ž	-	-	-	-	-
Pljuvačne žlezde	M	-	-	-	-	-
	Ž	-	-	-	-	-
Koža	M	7,32	6,67	10,53	12,50	6,70
	Ž	-22,05	-19,57	-21,05	-25,00	-20,90

Konverzioni koeficijenti prikazani u Tabelama 3.2 i 3.3 korišćeni su za izračunavanje efektivnih doza od ^{137}Cs na osnovu poznatih koncentracija aktivnosti na pojedinačnim lokacijama dobijenih terenskim merenjima. Generalno, aktivnosti dobijene iz uzoraka prikupljenih 2018. godine bile su niže od onih iz 2001. godine, osim za uzorak prikupljen na lokaciji 6. Zapravo, očekivalo se da će aktivnosti biti smanjene za oko 32,5%, ali to smanjenje nije u potpunosti zabeleženo ni u jednom slučaju. Primećena su velika odstupanja između očekivanih i izmerenih vrednosti.

Ispitivanjem je utvrđeno da su ekvivalentne doze manje kod fantoma odraslih muškaraca, što je uglavnom posledica veće veličine tela u poređenju sa fantomima odraslih žena. Interesantno je da su ekvivalentne doze kod ORNL fantoma uopšteno bile veće nego kod ICRP voxel fantoma; ove razlike se mogu objasniti oblikom modelovanih organa, jer su ORNL fantomi razvijeni korišćenjem analitičkih jednačina, što je dovelo do grublje strukture organa. S druge strane, ICRP voxel fantomi imaju mnogo detaljniju strukturu organa u odnosu na ORNL fantome.

Važno je napomenuti da se ekvivalentne doze mogu menjati u zavisnosti od koncentracija aktivnosti ^{137}Cs . Na primer, najveća aktivnost ^{137}Cs izmerena je na lokalitetu 6, zbog čega bi ekvivalentne doze u različitim organima na toj lokaciji bile znatno veće u poređenju sa drugim lokalitetima.



Slika 3.1 Ekvivalentne doze za odrasle muške i ženske ICRP i ORNL fantome na lokalitetu 1 za tlo kontaminirano ^{137}Cs na dubini od 0-20 cm.

Efektivne doze za svih 11 različitih lokaliteta, izračunate korišćenjem podataka ICRP voxel fantoma ([ICRP110, 2016](#)) za uzorkovanja iz 2018. i 2001. godine, iznosile su 16,7 i 22,6 $\mu\text{Sv}/\text{god}$, respektivno, što ukazuje na smanjenje prosečne efektivne doze za 26,4% u periodu od 2001. do 2018. godine. Ovo smanjenje efektivnih doza ne može se objasniti isključivo radioaktivnim raspadom ^{137}Cs . Na ukupnu efektivnu dozu takođe su uticali drugi procesi, kao što su translokacija i difuzija ^{137}Cs .

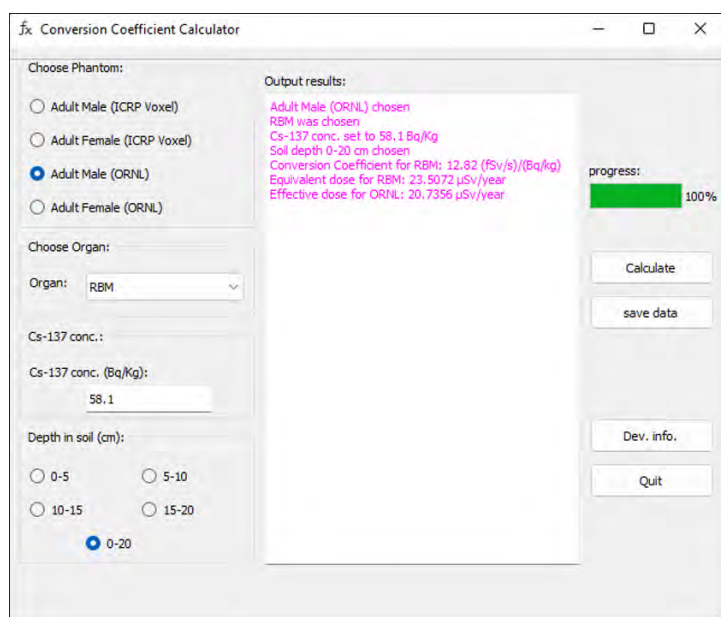
Postoje i druga istraživanja koja su izračunavala spoljne doze od ^{137}Cs (i ^{134}Cs) u tlu. Međutim, direktno poređenje ove metodologije sa onima iz drugih istraživanja nije moguće. U radu [Park i saradnika \(2018\)](#), doza je takođe izračunata pomoću MCNP, ali se metodologija razlikovala od metodologije u ovoj doktorskoj disertaciji. Prvo su izračunali fluks fotona na površini cilindra sa humanoidnim fantomima. Prečnik cilindra bio je 100 cm, a visina 200 cm. Kao drugi korak, informacija o fluksu zračenja zabeležena u cilindru korišćena je za izračunavanje doze organa pomoću SSW kartice u MCNPX. U radu [Silveira i saradnika \(2018\)](#) korišćeni su različiti fantomi (FASH3 i MASH3). Tlo je predstavljeno cilindrom sa dubinom od samo 2 cm i prečnikom od 5 m, pri čemu je ^{137}Cs bio ravnomerno raspoređen. Pored toga, sastav i gustina tla bili su različiti u poređenju sa našim radom. Njihovi konverzioni faktori dati su kao ekvivalentna doza prema Kerma (vazдушna doza), dok su rezultati ove disertacije prikazani drugačije. Iz svih ovih razloga, rezultati nisu uporedivi.

3.3. Dozimetrijska aplikacija za računanje efektivne i ekvivalentne doze

Dobijeni podaci iz MC proračuna korišćeni su za izračunavanje ekvivalentnih i efektivnih doza za različite fantome. Kako bi se korisnicima širom sveta omogućilo da jednostavno izračunaju dozimetrijske veličine na osnovu uzoraka tla kontaminiranih ^{137}Cs razvijen je namenski open-source GUI program u programskom jeziku C++. Program koji je razvio dr Mehrdad Shahmohammadi Beni, sa Univerziteta u Hong Kongu, koristi se za izračunavanje ekvivalentnih doza za različite organe na osnovu dobijenih konverzionih koeficijenata. Za funkcionisanje programa potrebno je uneti tip fantoma, organ, koncentraciju aktivnosti ^{137}Cs i dubinu tla, nakon čega se izračunavaju i prikazuju vrednosti konverzionog koeficijenta za odabrani organ, kao i ekvivalentne i efektivne doze. Grafički interfejs (GUI) programa razvijen je uz pomoć QT5 biblioteka (<https://www.qt.io/>), omogućavajući prenosivost, tako da korisnici nisu u obavezi da instaliraju program. Program se može koristiti na GNU/Linux i Microsoft Windows operativnim sistemima. Izgled grafičkog interfejsa prikazan je na Slici 3.2. Svi izvršni fajlovi i izvorni kod programa dostupni su za besplatno preuzimanje na sajtu:

https://figshare.com/articles/software/A_dosimetric_comparison_between_ICRP_and_ORNL_phantoms_from_exposure_to_137Cs_contaminated_soil/21640661.

Postoji i Android verzija ovog programa, koja nudi veću prenosivost, jer omogućava unos koncentracija aktivnosti ^{137}Cs izmerenih na terenu i trenutno generiše rezultate.



Slika 3.2 Prikaz GUI dozimetriskog programa.

U ovom poglavlju analizirani su vertikalni profili raspodele ^{137}Cs u tlu na 11 lokaliteta u okolini grada Kragujevca u centralnoj Srbiji, sa podacima prikupljenim tokom dve kampanje uzorkovanja sprovedene 2001. i 2018. godine. Rezultati su pokazali opšti trend smanjenja aktivnosti ^{137}Cs u tlu, ali sa značajnim odstupanjima u odnosu na očekivano smanjenje od oko 32,5%, koje bi proizašlo iz poluživota radionuklida ^{137}Cs . Ova odstupanja ukazuju na postojanje dodatnih procesa, poput uklanjanja i prenosa ^{137}Cs kroz tlo, koji narušavaju vertikalnu raspodelu i zahtevaju dalja istraživanja kako bi se bolje razumeo njegov dugoročni tok u životnoj sredini. Na osnovu izmerenih koncentracija ^{137}Cs u tlu, izračunate su efektivne doze korišćenjem dva nezavisna modela ljudskog tela – ORNL matematičkog fantoma i ICRP voxel fantoma. Dobijene razlike u vrednostima doza objašnjene su različitom geometrijskom konstrukcijom fantoma i nivoom detaljnosti modela. Takođe, utvrđeno je da su doze u organima ženskih fantoma veće u odnosu na muške, što je rezultat manje visine i veličine ženskih fantoma, što dovodi do većih apsorbovanih doza. Ovi rezultati pružaju važne uvide u ponašanje ^{137}Cs u tlu, njegove procese migracije i redistribucije, kao i posledice spoljnog ozračenja na ljudski organizam, čime je obezbeđena osnova za dalja istraživanja i primenu u praksi zaštite životne sredine i javnog zdravlja.

4. ZAKLJUČAK

Ova doktorska disertacija predstavlja doprinos primeni Monte Carlo metoda u oblasti radioterapije, medicinske fizike i radioekologije. Kroz istraživanje su razvijene i unapređene numeričke metode i softverski alati, omogućavajući preciznije simulacije transporta jonizujućih čestica u biološkim i ekološkim sistemima.

U medicinskom segmentu istraživanja, razvijena je nova verzija FOTELP-VOX-OA programa, koja omogućava detaljno modelovanje raspodele doza zračenja u ljudskom telu tokom radioterapije. Korišćenjem paralelnih i distribuiranih algoritama optimizacije, postignuto je značajno ubrzanje računanja i unapređenje personalizovanog planiranja tretmana, uz minimizaciju oštećenja organa od rizika (OARs). Rezultati istraživanja su pokazali da unapređene Monte Carlo metode omogućavaju precizniju procenu doza u specifičnim anatomskim strukturama, što doprinosi poboljšanju efikasnosti i sigurnosti radioterapije.

U radioekološkom segmentu, korišćenjem MCNP 6.2 softvera, simulirana je raspodela radionuklida ^{137}Cs u zemljištu i izračunati su konverzioni koeficijenti za određivanje efektivnih doza fantomima ljudskog tela (ICRP i ORNL). Na osnovu eksperimentalnih podataka o vertikalnoj raspodeli radionuklida, razvijen je i grafički korisnički interfejs otvorenog koda, koji omogućava intuitivnu analizu ekvivalentnih doza u različitim scenarijima spoljašnjeg ozračivanja. Ovi rezultati su od posebnog značaja za procenu radioekoloških rizika i zaštitu životne sredine.

Zaključci ove disertacije imaju široku primenu u nauci i praksi, uključujući:

- Unapređenje planiranja radioterapije putem preciznijih dozimetrijskih proračuna i optimizacije tretmana.
- Razvoj novih softverskih alata koji omogućavaju bržu i efikasniju analizu raspodele doza u medicini i ekologiji.
- Procenu uticaja jonizujućeg zračenja na životnu sredinu, čime se doprinosi unapređenju radijacione zaštite i formiranju preporuka za upravljanje radioaktivnim zagađenjem.

Dobijeni rezultati predstavljaju važan naučni doprinos primene MC simulacija u oblasti medicinske fizike, radioekologije i zaštiti od zračenja. Dalja istraživanja mogu biti usmerena na integraciju veštačke inteligencije u Monte Carlo simulacije, kako bi se dodatno poboljšala efikasnost i tačnost optimizacije tretmana i procene radijacionog rizika.

Nastavak ovog istraživanja biće usmeren na primenu FOTELP-VOX simulacija i na druge organe od kliničkog značaja sa ciljem dobijanja detaljne raspodele apsorbirane doze u okviru različitih anatomskih regiona. Kako bi se smanjilo vreme potrebno za optimizaciju procesa, istraživanja su dalje usmerena na ubrzanje izvođenja simulacija korišćenjem paralelnih i distribuiranih mogućnosti JARE optimizacionog okvira. Ovaj napredni sistem omogućava paralelno procesiranje velikih količina podataka, čime se značajno ubrzava proces optimizacije i smanjuje ukupno vreme potrebno za završetak simulacija. U okviru daljeg razvoja optimizacije, biće primenjene savremene metaheurističke metode, uključujući Firefly Algorithm, Particle Swarm Optimization i druge napredne tehnike za globalnu optimizaciju. Cilj je da se dodatno poveća efikasnost optimizacionog procesa. Takođe se planira optimizacija FOTLEKS paketa za planiranje zračenja pomoću Leksell Gamma Knife sistema.

Dalja istraživanja obuhvatiće unapređenje oba segmenta – poboljšanje algoritama za obradu spektra, ubrzanjem transportne simulacije i razvojem inteligentnih strategija za određivanje optimalnih pozicija izvora. Time će se doprineti povećanju preciznosti i efikasnosti terapije, kao i dodatnoj automatizaciji procesa planiranja.

5. LITERATURA

Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K. i dr. (2003). Geant4—a simulation toolkit. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 506(3), 250-303. [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8)

Albarakati, H., Jackson, P., Gulal, O. i dr. (2022). Dose assessment for daily cone-beam CT in lung radiotherapy patients and its combination with treatment planning. Physics and Engineering Sciences in Medicine, 45(2), 231–237. <https://doi.org/10.1007/s13246-022-01105-7>

Aljarrah, A., Al-Hashmi, M., Malik, K. A. i dr. (2013). Mucinous breast cancer with solitary metastasis to humeral head: a case report. Oman Medical Journal, 28(5), 350-353. <https://doi.org/10.5001/omj.2013.100>

Almansa, J., Salvat-Pujol, F., Diaz-Londono, G. i dr. (2015). PENGEO - A general-purpose geometry package for Monte Carlo simulation of radiation transport in complex material structures. Computer Physics Communications. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010465515003707>

Altiparmakov, D. V. i Belićhev, P. (1990). An efficiency study of the r-function method applied as solid modeler for Monte Carlo calculations. Progress in Nuclear Energy, 24(1–3), 77–88. [https://doi.org/10.1016/0149-1970\(90\)90025-Z](https://doi.org/10.1016/0149-1970(90)90025-Z)

American Cancer Society. (n.d.). American Cancer Society. Preuzeto: March 24, 2025, sa sajta: <https://www.cancer.org/>

Andersen, V., Ballarini, F., Battistoni, G., i dr. (2004). The FLUKA code for space applications: Recent developments. Advances in Space Research, 34(6), 1302–1310. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2003.03.045>

Andreo, P. (2018). Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry. Radiation Oncology, 13, 121. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1065-3>

Angelopoulos, A., Baras, P., Sakelliou, L. i dr. (2000). Monte Carlo dosimetry of a new high dose rate brachytherapy source. Medical physics, 27(11), 2521-2527, <https://doi.org/10.1118/1.1315316>

Arik, S. O., Ibragimov, B., Xing, L. (2017). Fully automated quantitative cephalometry using convolutional neural networks. Journal of Medical Imaging, 4(1), Article 014501. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.4.1.014501>

Assié, K., Breton, V., Buvat, I. i dr. (2004). Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 527(1–2), 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2004.03.117>

Aygün, B. (2021). Neutron and gamma radiation shielding Ni based new type super alloys development and production by Monte Carlo Simulation technique. Radiation Physics and Chemistry, 188, 109630. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109630>

Aziz, M. Z. A., Yani, S., Haryanto, F. i dr. (2020). Monte Carlo simulation of X-ray room shielding in diagnostic radiology using PHITS code. Journal of Radiation Research and Applied Sciences, 13(1), 704-713. <https://doi.org/10.1080/16878507.2020.1828020>

Ballarini, F., Battistoni, G., Campanella, M. i dr. (2006). The FLUKA code: an overview. Journal of Physics: Conference Series, 41, 151. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/41/1/014>

Bang, J. Y., Hough, M., Hawes, R. H., Varadarajulu, S. (2020). Use of artificial intelligence to reduce radiation exposure at fluoroscopy-guided endoscopic procedures. American Journal of Gastroenterology, 115(4), 555-561. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000565>

Baró, J., Sempau, J., Fernández-Varea, J. M., Salvat, F. (1995). PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in

matter. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 100(1), 31-46. [https://doi.org/10.1016/0168-583X\(95\)00349-5](https://doi.org/10.1016/0168-583X(95)00349-5)

Basaglia, T., Bell, Z. W., D'Agostino, D. i dr. (2024). Geant4: A game changer in high energy physics and related applicative fields. Future Generation Computer Systems, 159, 411-422. <https://doi.org/10.1016/j.future.2024.05.042>

Battistoni, G., Broggi, F., Brugger, M. i dr. (2011). Applications of FLUKA Monte Carlo code for nuclear and accelerator physics. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 269(24), 2850-2856. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2011.04.028>

Baumann, K. S., Derksen, L., Witt, M. i dr. (2021). Monte Carlo calculation of beam quality correction factors in proton beams using FLUKA. Physics in Medicine & Biology, 66(17), 17NT01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac1c4b>

Beetz, I., Steenbakkers, R. J. H. M., Chouvalova, O. i dr. (2014). The QUANTEC criteria for parotid gland dose and their efficacy to prevent moderate to severe patient-rated xerostomia. Acta Oncologica, 53(5), 597–604. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2013.831186>

Begnozzi, L., Benassi, M., Bertanelli, M. i dr. (2009). Quality assurance of 3D-CRT: Indications and difficulties in their applications. Critical reviews in oncology/hematology, 70(1), 24-38. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.07.016>

Belaidi, L., Loap, P., Kirova, Y. (2022). Do we need to delineate the humeral head in breast cancer patients? Cancers, 14(3), 496. <https://doi.org/10.3390/cancers14030496>

Berger, M. J., Hubbell, J. H., Seltzer, S. M. i dr. (2010). XCOM: Photon Cross Sections Database (NIST Standard Reference Database 8 - XGAM). National Institute of Standards and Technology. <https://dx.doi.org/10.18434/T486GX>

Bergstra, J. i Bengio, Y. (2012). Random search for hyper-parameter optimization. Journal of Machine Learning Research, 13, 281–305.

Bird, G.A. (1990). The Direct Simulation Monte Carlo Method: Current Status and Perspectives. In: Mareschal, M. (eds) Microscopic Simulations of Complex Flows. NATO ASI Series, vol 236. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-1339-7_1

Boone, J. M., McNitt-Gray, M. F., Hernandez, A. M. (2017). Monte Carlo basics for radiation dose assessment in diagnostic radiology. Journal of the American College of Radiology, 14(6), 793–794. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>

Bortfeld, T. (2006). IMRT: a review and preview. Physics in Medicine & Biology, 51(13), R363. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/r21>

Botta, F., Cremonesi, M., Di Dia, A. i dr. (2009). 90Y, 177Lu, and 131I therapy optimisation: Monte Carlo calculation of dose distribution and radiobiological evaluations. Journal of Nuclear Medicine, 50(Supplement 2), 1859.

Botta, F., Cremonesi, M., Ferrari, M. E. i dr. (2013). Investigation of 90 Y-avidin for prostate cancer brachytherapy: a dosimetric model for a phase I–II clinical study. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 40, 1047-1056. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2383-1>

Breustedt, B., Broggio, D., Gomez-Ros, J. M. I dr. (2016). The EURADOS-KIT training course on Monte Carlo methods for the calibration of body counters. Radiation protection dosimetry, 170(1-4), 446-450. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw085>

Bruzzaniti, V., Abate, A., Pinnarò, P. i dr. (2013). Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 32, 88. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-88>

Burstein, H. J., Curigliano, G., Thürlimann, B. i dr. (2021). Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Annals of Oncology, 32(10), 1216-1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>

Bussels, B., Maes, A., Flamen, P. i dr. (2004). Dose-response relationships within the parotid gland after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 73(3), 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.09.015>

Buvat, I. i Lazaro, D. (2006). Monte Carlo simulations in emission tomography and GATE: An overview. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 569(2), 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.08.039>

ByAnalytixLabs. (n.d.). A complete guide to genetic algorithm: Advantages, limitations & more. Medium. Retrieved February 17, 2025, from <https://medium.com/@byanalytixlabs/a-complete-guide-to-genetic-algorithm-advantages-limitations-more-738e87427dbb>

Carrier, J.-F., Archambault, L., Beaulieu, L., Roy, R. (2004). Validation of GEANT4, an object-oriented Monte Carlo toolkit, for simulations in medical physics. *Medical Physics*, 31(3), 484–492. <https://doi.org/10.1118/1.1644532>

Chan, M. F., Witztum, A., Valdes, G. (2020). Integration of AI and machine learning in radiotherapy QA. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 3, 577620. <https://doi.org/10.3389/frai.2020.577620>

Chan, W. K. V. (Ed.). (2013). Theory and applications of Monte Carlo simulations. BoD—Books on Demand. <https://doi.org/10.5772/45892>

Chargari, C., Deutsch, E., Blanchard, P. i dr. (2019). Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 386–401. <https://doi.org/10.3322/caac.21578>

Chetty, I. J., Curran, B., Cygler, J. E. i dr. (2007). Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Medical Physics*, 34(12), 4818–4853. <https://doi.org/10.1118/1.2795842>

Cheung, K. Y. (2006). Intensity modulated radiotherapy: Advantages, limitations and future developments. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 2(1), e19. <https://doi.org/10.2349/bij.2.1.e19>

Chu, J., Sun, N. A., Hu, W. i dr. (2022). The application of Bayesian methods in cancer prognosis and prediction. *Cancer Genomics & Proteomics*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.21873/cgp.20298>

Chung, K., Kim, J., Kim, D.-H. i dr. (2015). The proton therapy nozzles at Samsung Medical Center: A Monte Carlo simulation study using TOPAS. *Medical Physics*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1503.03133>

Coleman, C. (2017). Early detection and screening for breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 33(2), 141–155. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.02.009>

Cruz, J. R. P., Astronomo, A. A., Santos, G. N., Olivares, R. U. (2024). A PHITS based-computational model of a TRIGA-fueled subcritical reactor for gamma dose mapping. *Nuclear Engineering and Technology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.net.2024.07.043>

Cui, T., Wang, F., Bing, L. i dr. (2024). Monte Carlo simulation and optimization of neutron ray shielding performance of related materials. *Nuclear Engineering and Technology*, 56(9), 3545–3552. <https://doi.org/10.1016/j.net.2024.04.002>

D'Alessio, A., Cannillo, B., Guzzardi, G. i dr. (2021). Conversion factors for effective dose and organ doses with the air Kerma area product in hysterosalpingography. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 81, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.11.032>

Debeljuh, D., Jurković, S., Pribanić, I. i dr. (2020). National survey to set diagnostic reference levels in nuclear medicine single photon emission imaging in Croatia. *Physics in Medicine*, 78, 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.09.005>

Dehning, B., Effinger, E., Emery, J., Zamantzas, C. i dr. (2007). LHC beam loss detector design: Simulation and measurements. 2007 IEEE Particle Accelerator Conference (PAC), 4198-4200. <https://doi.org/10.1109/PAC.2007.4439981>

DeMarco, J. J., Chetty, I. J., Solberg, T. D. (2002). A Monte Carlo tutorial and the application for radiotherapy treatment planning. Medical Dosimetry, 27(1), 43–50. [https://doi.org/10.1016/s0958-3947\(02\)00087-0](https://doi.org/10.1016/s0958-3947(02)00087-0)

DeMarco, J. J., Solberg, T. D., Wallace, R. E., Smathers, J. B. (1995). A verification of the Monte Carlo code MCNP for thick target bremsstrahlung calculations. Medical Physics, 22(1), 11–16. <https://doi.org/10.1118/1.597470>

Dijkema, T., Raaijmakers, C., Ten Haken, R. K. i dr. (2010). Parotid gland function after radiotherapy: The combined Michigan and Utrecht experience. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1708>

Dirix, P. i Nuyts, S. (2010). Parotid gland function after radiotherapy. The Lancet Oncology, 11(6), 515-516. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70117-0)

Dodwell, T. J., Kinston, S., Butler, R. i dr. (2019). Multilevel Monte Carlo Simulations of Composite Structures with Uncertain Manufacturing Defects. Mathematics, 1907.10271. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1907.10271>

Dogan, N., Cuttino, L., Lloyd, R. i dr. (2007). Optimized dose coverage of regional lymph nodes in breast cancer: The role of intensity-modulated radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 68(4), 1238-1250. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.059>

Douglass, M., Hall, E. J., Giaccia, A. J. (2018). Radiobiology for the radiologist. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine, 41(4), 1129–1130. <https://doi.org/10.1007/s13246-018-0684-1>

El Naqa, I., Irrer, J., Ritter, T. A. i dr. (2019). Machine learning for automated quality assurance in radiotherapy: A proof of principle using EPID data description. Medical Physics, 46(5), 1914-1921. <https://doi.org/10.1002/mp.13433>

Elschot, M., Lam, M. G. E. H., van den Bosch, M. A. A. J. i dr. (2013). Quantitative Monte Carlo-based 90Y SPECT reconstruction. Journal of Nuclear Medicine, 54(9), 1557–1563. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.119131>

Emami, B., Lyman, J., Brown, A. i dr. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 21(1), 109-122. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90171-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-y)

Embriaco, A., Attili, A., Bellinzona, E. V. i dr. (2020). FLUKA simulation of target fragmentation in proton therapy. Physica Medica, 80, 342–346.

Escobar-Peralta, E., Gil-García, R., Quezada-Bautista, A. i dr. (2022). Helical tomotherapy: Advanced radiotherapy technology. Revista Médica del Hospital General de México, 85(4), 179-184. <https://doi.org/10.24875/HGMX.22000021>

Falandysz, J., Saba, M., Strumińska-Parulska, D. (2021). ¹³⁷Caesium, ⁴⁰K and total K in Boletus edulis at different maturity stages: Effect of braising and estimated radiation dose intake. Chemosphere, 268, 129336. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129336>

Fanconi, C., de Hond, A., Peterson, D. i dr. (2023). A Bayesian approach to predictive uncertainty in chemotherapy patients at risk of acute care utilization. eBioMedicine, 92, 104632. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104632>

Fanfani, G., Griffiths, D., Harlizius-Klück, E. i dr. (2020). (Micro-)Performing Ancient Weaving in the PENELOPE project. Performance Research, 25(3), 123–130. <https://doi.org/10.1080/13528165.2020.1807772>

Fernández-Varea, J. M., González-Muñoz, G., Galassi, M. E. i dr. (2011). Limitations (and merits) of PENELOPE as a track-structure code. International Journal of Radiation Biology, 88(1–2), 66–70. <https://doi.org/10.3109/09553002.2011.598209>

Ferreira, C. V. G., Mendes, B. M., Paixão, L., Lima, T. V. M., Santos-Oliveira, R., & Fonseca, T. C. F. (2023). Calculation of absorbed dose in paediatric phantoms using Monte Carlo techniques for 18F-FDG and 99mTc-DMSA and the new TIAC. *Applied Radiation and Isotopes*, 191, 110526. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110526>

Fessenden, K. K., DeMarco, J. J., Solberg, T. D. i dr. (1996). Measured and calculated dosimetry for the VariSource HDR source. *Medical Physics*, 23(6), 1149.

Fiagbedzi, E., Hasford, F., Tagoe, S. N. (2023). The influence of artificial intelligence on the work of the medical physicist in radiotherapy practice: A short review. *BJR|Open*, 5(1), 20230003. <https://doi.org/10.1259/bjro.20230003>

Fielding AL. Monte-Carlo techniques for radiotherapy applications I: introduction and overview of the different Monte-Carlo codes. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2023;22:e80. <https://doi.org/10.1017/S1460396923000079>

Frazier, P. I. (2018). A tutorial on Bayesian optimization. *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1807.02811>

Frenkel, D. i Smit, B. (2002). *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications* (2nd ed.). Academic Press. ISBN: 0-12-267351-4.

Ghabrial, A., Franklin, D., Zaidi, H. (2018). A Monte Carlo simulation study of the impact of novel scintillation crystals on performance characteristics of PET scanners. *European Journal of Medical Physics*, 50, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.05.010>

Goorley, J. T., James, M. R., Booth, T. E., Brown i dr. (2013). Initial MCNP6 Release Overview - MCNP6 version 1.0. United States Department of Energy. <https://doi.org/10.2172/1086758>

Gustafsson, K., Sihver, L., Mancusi, D. i dr. (2010). PHITS simulations of the Matroshka experiment. *Advances in Space Research*, 46(10), 1266–1272. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2010.05.028>

Hao, Y., Wu, Z., Pu, Y. i dr. (2024). A Monte Carlo Simulation Dataset of Radiation Field Parameters for a Simple Nuclear Facility Scenario. *Scientific Data*, 11, 1008. <https://doi.org/10.1038/s41597-024-03799-8>

Hasan, M. M., Vidmar, T., Rutten, J. i dr. (2021). Optimization and validation of a LaBr3 (Ce) detector model for use in Monte Carlo simulations. *Applied Radiation and Isotopes*, 174, 109790. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109790>

Hausmann, J., Corradini, S., Nestle-Kraemling, C. i dr. (2020). Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiation Oncology*, 15, 71. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01501-x>

He, J., Zhanjian, C., Zheng, J., Shentong, M. i dr. (2023). Application of MLP neural network to predict X-ray spectrum from tube voltage, filter material, and filter thickness used in medical imaging systems. *PLOS ONE*, 18(12), e0294080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294080>

Hindié, E., Zanotti-Fregonara, P., Quinto, M. A. i dr. (2016). Dose deposits from 90Y, 177Lu, 111In, and 161Tb in micrometastases of various sizes: Implications for radiopharmaceutical therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(5), 759-764. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170423>

Howell, L. W. i Rheinfurth, M. H. (1983). Generation of pseudo-random numbers (NASA Technical Report No. 19830007824). National Aeronautics and Space Administration (NASA). <https://ntrs.nasa.gov/api/citations/19830007824/downloads/19830007824.pdf>

Hunte, S. O., Clark, C. H., Zyuzikov, N., Nisbet, A. (2022). Volumetric modulated arc therapy (VMAT): A review of clinical outcomes—What is the clinical evidence for the most effective implementation? *British Journal of Radiology*, 95(1136), 20201289. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201289>

Ibragimov, B. i Xing, L. (2017). Segmentation of organs-at-risks in head and neck CT images using convolutional neural networks. *Medical Physics*, 44(2), 547-557. <https://doi.org/10.1002/mp.12045>

Ibragimov, B., Korez, R., Likar, B. i dr. (2017). Segmentation of pathological structures by landmark-assisted deformable models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(7), 1457-1469. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2667578>

Ibragimov, B., Pernus, F., Stojan, P. i dr. (2016). TH-CD-206-05: Machine-learning based segmentation of organs at risks for head and neck radiotherapy planning. *Medical Physics*, 43(6Part46), 3883. <https://doi.org/10.1118/1.4958186>

Ibragimov, B., Toesca, D., Chang, D. i dr. (2017). Combining deep learning with anatomical analysis for segmentation of the portal vein for liver SBRT planning. *Physics in Medicine & Biology*, 62(23), 8943-8958. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa9262>

ICRP, (2010). ICRP Publication 116. Conversion coefficients for radiological protection quantities for external radiation exposures. *Ann. ICRP*, 40, 1-257.

Ilić, D. R. (1996). Software FOTELP: Nuclear technique application; Softver FOTELP: Primena u nuklearnoj tehnici. Serbia.

Ilić, R. D. (2008). FOTELP-2K6, Photons, Electrons and Positrons Transport in 3D by Monte Carlo Techniques. NEA.

Ilić, R. D., Spasić-Jokić, V., Belicev, P., Dragović, M. (2005). The Monte Carlo SRNA-VOX code for 3D proton dose distribution in voxelized geometry using CT data. *Physics in Medicine and Biology*, 50(6), 1011-1017. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/5/023>

International Agency for Research on Cancer. (n.d.). Salivary glands fact sheet. Global Cancer Observatory. Retrieved February 17, 2025, from <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/2-salivary-glands-fact-sheet.pdf>

International Atomic Energy Agency. (2008). Radiation protection in newer medical imaging technologies: PET/CT. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency. ISBN 978-92-0-106808-8. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncp104>

International Atomic Energy Agency. (2020). IAEA1388 FOTELP-2018: Photons, Electrons and Positrons Transport in 3D by Monte Carlo Techniques. IAEA. <https://www-nds.iaea.org>

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

International Commission on Radiological Protection. (2007). The recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 103). *Annals of the ICRP*, 37(2-4).

Iwamoto, Y., Iwamoto, H., Harada, M., Niita, K. (2013). Calculation of displacement cross-sections for structural materials in accelerators using PHITS event generator and its applications to radiation damage. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 51(1), 98-107. <https://doi.org/10.1080/00223131.2013.851042>

Iwamoto, Y., Sato, T., Hashimoto, S. i dr. (2017). Benchmark study of the recent version of the PHITS code. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 54(5), 617-635. <https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1297742>

Kalashev, O. E. i Kido, E. (2015). Simulations of ultra-high-energy cosmic rays propagation. *Journal of Experimental and Theoretical Physics*, 120(6), 790-797. <https://doi.org/10.1134/S1063776115040049>

Khalil, M.M. (2021). Positron Emission Tomography (PET): Characteristics and Performance. In: Khalil, M.M. (eds) *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65245-6_13

Koniar, H., Rodríguez-Rodríguez, C., Radchenko, V. i dr. (2022). SPECT imaging of ^{226}Ac as a theranostic isotope for ^{225}Ac radiopharmaceutical development. *Physics in Medicine & Biology*, 67(18), 185009. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac8b5f>

Kost, S. D., Dewaraja, Y. K., Abramson, R. G., Stabin, M. G. (2015). VIDA: A Voxel-Based Dosimetry Method for Targeted Radionuclide Therapy Using Geant4. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 30(1). <https://doi.org/10.1089/cbr.2014.1713>

Kotiluoto, P. i Auterinen, I. (2004). MCNP study for epithermal neutron irradiation of an isolated liver at the Finnish BNCT facility. *Applied Radiation and Isotopes*, 61(5), 781–785. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.05.026>

Koura, K. (1986). Null-collision technique in the direct-simulation Monte Carlo method. *Physics of Fluids*, 29(11), 3509–3511. <https://doi.org/10.1063/1.865826>

Kovacek, D. i Chow, J. C. L. (2021). An AI-assisted chatbot for radiation safety education in radiotherapy. *IOPSciNotes*, 2, 034002. <https://doi.org/10.1088/2633-1357/ac1f88>

Krstić, D. i Nikezić, D. (2006). External doses to humans from ^{137}Cs in soil. *Health Physics*, 91(3), 249–257. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000214136.56619.2d>

Krstić, D., Marković, V., Živković, M. (2023). Primena Monte Carlo programa i fantoma u dozimetriji. Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Kragujevcu.

Krstić, D., Nikezić, D., Stevanović, N., Jelić, M. (2004). Vertical profile of ^{137}Cs in soil. *Applied Radiation and Isotopes*, 61(6), 1487–1492. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.03.118>

Kulesza, J.A., Adams, T.R., Armstrong, J.C. i dr. (2022). MCNP® Code Version 6.3.0 Theory & User Manual (Rev. 1). Los Alamos National Laboratory Technical Report, LA-UR-2230006. Los Alamos, NM, USA.

Kuga, N., Shiiba, T., Sato, T. i dr. (2023). Experimental and computational verifications of the dose calculation accuracy of PHITS for high-energy photon beam therapy. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 61(1), 136–145. <https://doi.org/10.1080/00223131.2023.2275737>

Kumada, H., Nakamura, T., Komeda, M., Matsumura, A. (2009). Development of a new multi-modal Monte-Carlo radiotherapy planning system. *Applied Radiation and Isotopes*, 67(7–8, Supplement), S118–S121. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.028>

Kwak, Y. H., Ingall, L. (2007). Exploring Monte Carlo simulation applications for project management. *Risk Management*, 9, 44–57. <http://dx.doi.org/10.1109/EMR.2009.5235458>

Kyriakou, I., Emfietzoglou, D., Ivanchenko, V. i dr. (2017). Microdosimetry of electrons in liquid water using the low-energy models of Geant4. *Journal of Applied Physics*, 122(2), 024303. <https://doi.org/10.1063/1.4992076>

Landry, G., Reniers, B., Murrer, L. i dr. (2010). Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition. *Medical physics*, 37(10), 5188–5198, <https://doi.org/10.1118/1.3477161>

Laub, W., Alber, M., Birkner, M., Nüsslin, F. (2000). Monte Carlo dose computation for IMRT optimization. *Physics in Medicine & Biology*, 45(7), 1741–1754.

Lee, H. (2024). Monte Carlo methods for medical imaging research. *Biomedical Engineering Letters*, 14, 1195–1205. <https://doi.org/10.1007/s13534-024-00423-x>

Lemaréchal, Y., Bert, J., Falconnet, C. i dr. (2015). GGEMS-Brachy: GPU GEant4-based Monte Carlo simulation for brachytherapy applications. *Physics in Medicine & Biology*, 60(13), 4987, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/13/4987>

Lindenlaub, I. i Postel-Vinay, F. (2016). Multidimensional sorting under random search. University at Albany. Retrieved February 17, 2025, from <https://www.albany.edu/sites/default/files/2019-08/MultiDSortingUnderRandomSearch.pdf>

Liu, J., Xiao, H., Fan, J. i dr. (2023). An overview of artificial intelligence in medical physics and radiation oncology. *Journal of the National Cancer Center*, 3(3), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.08.002>

Livingstone, A. G., Crowe, S. B., Sylvander, S. i dr. (2020). Clinical implementation of a Monte Carlo-based independent TPS dose-checking system. *Physics in Engineering and Science in Medicine*, 43(4), 1113–1123. <https://doi.org/10.1007/s13246-020-00907-x>

Lou, M., Li, W., Ma, T. i dr. (2020). Monte Carlo simulation of activity concentration measurement of primary coolant of high-temperature gas-cooled pebble-bed modular reactor. *Annals of Nuclear Energy*, 142, 107418. <https://doi.org/10.1016/j.anucene.2020.107418>

Love, P. A., Lewis, D. G., Al-Affan, I. A., Smith, C. W. (1998). Comparison of EGS4 and MCNP Monte Carlo codes when calculating radiotherapy depth doses. *Physics in Medicine & Biology*, 43(5), 1351–1357. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/5/024>

Ma, C.M. i Li, J.S. (2009). Monte Carlo Dose Calculation for Radiotherapy Treatment Planning: Dose to Water or Dose to Medium?. In: Dössel, O., Schlegel, W.C. (eds) *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany. IFMBE Proceedings, vol 25/1. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03474-9_92

Maigné, L., Perrot, Y., Schaart, D. R. i dr. (2011). Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV. *Physics in Medicine & Biology*, 56(3), 811. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/3/017>

Maletskos, C. J., Dean, P. N., Lough, S. A., Miller, C. E. (1967). Intercomparison of the reliability of body cesium-137 measurements on human beings. *Health Physics*, 13(12), 1307–1320. <https://doi.org/10.1097/00004032-196712000-00004>

Mardani, M., Dong, P., Xing, L. (2016). Deep-learning based prediction of achievable dose for personalizing inverse treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 96(2), E419-E420. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.1685>

Marinković, P. i Vujišić, M. (2020). *Fizika Monte Karlo simulacija transporta fotona sa primenama u medicini*. Beograd: Akademski misao. ISBN 978-86-7466-825-2.

Matsakos, T. i Nield, S. (2024). Quantum Monte Carlo simulations for financial risk analytics: scenario generation for equity, rate, and credit risk factors. *Quantum*, 8, 1306. <https://doi.org/10.22331/q-2024-04-04-1306>

McCall, J. (2005). Genetic algorithms for modelling and optimisation. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 184(1), 205–222. <https://doi.org/10.1016/j.cam.2004.07.034>

Meng, E. C., Shoichet, B. K., Kuntz, I. D. (1992). Automated docking with grid-based energy evaluation. *Journal of Computational Chemistry*, 13(4), 505–524. <https://doi.org/10.1002/jcc.540130412>

Metropolis, N., Rosenbluth, A.W., Rosenbluth, M.N. i dr. (1953). Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *The Journal of Chemical Physics*, 21(6), 1087–1092. <http://link.aip.org/link/doi/10.1063/1.1699114?ver=pdfcov>

Miksys, N., Vigneault, E., Martin, A. G. i dr. (2017). Large-scale retrospective Monte Carlo dosimetric study for permanent implant prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 97(3), 606–615. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.025>

Miyamoto, K. i Shiohara, K. (2020). Reduction of qubits in a quantum algorithm for Monte Carlo simulation by a pseudo-random-number generator. *Physical Review A*, 102(2), 022424. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.102.022424>

Moding, E., Kastan, M., Kirsch, D. (2013). Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, 526–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4003>

Monshizadeh, M., Kasesaz, Y., Khalafi, H., Hamidi, S. (2015). MCNP design of thermal and epithermal neutron beam for BNCT at the Isfahan MNSR. *Progress in Nuclear Energy*, 83, 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.pnucene.2015.05.004>

Morcos, M. i Enger, S. A. (2020). Monte Carlo dosimetry study of novel rotating MRI-compatible shielded tandems for intensity modulated cervix brachytherapy. *Physica Medica*, 71, 178-184, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.02.014>

Moskvin, V., Salvat, F., Stewart, D. K., DesRosiers, C. M. (2010). PENELOPE Monte Carlo engine for treatment planning in radiation therapy with Very High Energy Electrons (VHEE) of 150–250 MeV. *IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference*, Knoxville, TN, USA, 1961–1966. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2010.5874117>

Mouw, K. W., Sethi, R. V., Yeap, B. Y. i dr. (2014). Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 90(4), 863-869. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.031>

Müller, C., Umbricht, C. A., Gracheva, N. i dr. (2019). Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46, 1919-1930.

National Organization for Rare Disorders. (n.d.). Ocular melanoma. Retrieved February 17, 2025, from <https://rarediseases.org/rare-diseases/ocular-melanoma/>

NEA (2012), PENELOPE 2011: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport: Workshop Proceedings, Barcelona, Spain, 4-7 July 2011, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/ef77b746-en>.

Niita, K., Sato, T., Iwase, H. i dr. (2006). PHITS—a particle and heavy ion transport code system. *Radiation Measurements*, 41(9–10), 1080-1090. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2006.07.013>

Offersen, B. V., Boersma, L. J., Kirkove, C. i dr. (2015). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 114, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.030>

Onco.com. (n.d.). What is brachytherapy for cervical cancer? Retrieved December 9, 2024, from <https://onco.com/blog/what-is-brachytherapy-for-cervical-cancer/>

Ozseven, A. i Ozkan, E. E. (2020). Dosimetric evaluation of field-in-field and sliding-window IMRT in endometrium cancer patients with a new approach for the conformity index. *International Journal of Radiation Research*, 18, 853-862.

Palma, D., Vollans, E., James, K. i dr. (2008). Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: Comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(4), 996-1001. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.047>

Panettieri, V., Wennberg, B., Gagliardi, G. i dr. (2007). SBRT of lung tumours: Monte Carlo simulation with PENELOPE of dose distributions including respiratory motion and comparison with different treatment planning systems. *Physics in Medicine & Biology*, 52(14), 4265. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/14/016>

Parach, A. A., Rajabi, H., & Askari, M. A. (2011). Assessment of MIRD data for internal dosimetry using the GATE Monte Carlo code. *Radiation and Environmental Biophysics*, 50, 441–450. <https://doi.org/10.1007/s00411-011-0370-0>

Park, I., Lee, J., Do, T. G. i dr. (2018). Calculation of dose conversion coefficients for radioactive cesium in contaminated soil by depth and density. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 316, 1213–1219. <https://doi.org/10.1007/s10967-018-5831-3>

Parodi, K. (2012). Monte Carlo methods for dose calculations. In U. Linz (Ed.), *Ion beam therapy*, 379–402. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-21414-1_7

Pastor-Serrano O, Perkó Z. (2022). Millisecond speed deep learning based proton dose calculation with Monte Carlo accuracy. *Physics in Medicine & Biology*, 67(10). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac692e>.

Pepin, M. D., Tryggstad, E., Wan Chan Tseung, H.S. i dr. (2018). A Monte-Carlo-based and GPU-accelerated 4D-dose calculator for a pencil beam scanning proton therapy system. *Medical Physics*, 45(11), 5293-5304. <https://doi.org/10.1002/mp.13182>.

Permatasari, F. F., Eulitz, J., Richter, C. i dr. (2020). Material assignment for proton range prediction in Monte Carlo patient simulations using stopping-power datasets. *Physics in Medicine & Biology*, 65(18), 185004. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9702>

Persson, C., Rodhe, H., Geer, L. E. D. (1987). The Chernobyl accident: A meteorological analysis of how radionuclides reached and were deposited in Sweden. *Ambio*, 16, 20–31.

Petrova, D., Smickovska, S., Lazarevska, E. (2017). Conformity index and homogeneity index of the postoperative whole breast radiotherapy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(6), 736-739. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.161>

Pidikiti, R., Patel, B. C., Maynard, M. R. i dr. (2018). Commissioning of the world's first compact pencil-beam scanning proton therapy system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(1), 94–105. <https://doi.org/10.1002/acm2.12225>

Poon, E. i Verhaegen, F. (2005). Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 32(6), 1696–1711. <https://doi.org/10.1118/1.1895796>

Puchalska, M., Sihver, L., Sato, T., Berger, T., Reitz, G. (2012). Simulations of MATROSHKA experiment outside the ISS using PHITS. *Advances in Space Research*, 50(4), 489-495. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2012.04.027>

Rahman, M., Ashraf, M. R., Gladstone, D. J. i dr. (2022). Treatment planning system for electron FLASH radiation therapy: Open-source for clinical implementation. *Physics Contribution*, 112(4), 1023–1032.

Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A. i dr. (2004). Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical Physics*, 31(3), 633–674. <https://doi.org/10.1118/1.1646040>

Rogers, D. W. O. (2002). Monte Carlo techniques in radiotherapy. *Physics in Canada, Medical Physics Special Issue*, 58(2), 63–70. Dostupno na sajtu: <http://www.irs.inms.nrc.ca/inms/irs/irs.html>.

Rogowski, A. S., i Tamura, T. (1970). Erosional behavior of cesium-137. *Health Physics*, 18(5), 467–477.

Roussel, R., Edelen, A. L., Boltz, T. i dr. (2023). Bayesian optimization algorithms for accelerator physics. *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2312.05667>

Saeedzadeh, E., Sarkar, S., Abbaspour Tehrani-Fard, A. i dr. (2012). 3D calculation of absorbed dose for 131I-targeted radiotherapy: A Monte Carlo study. *Radiation Protection Dosimetry*, 150(3), 298–305. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncr411>

Salvat, F. (2015). The PENELOPE code system: Specific features and recent improvements. *Annals of Nuclear Energy*, 82, 98-109. <https://doi.org/10.1016/j.anucene.2014.08.007>

Salvat, F. (2019). PENELOPE-2018 - A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport - Workshop Proceedings, Barcelona, Spain, 28 January - 1 February 2019 (NEA/MBDAV/R(2019)1). Nuclear Energy Agency (NEA). <http://www.oecd-nea.org/tools/abstract/detail/nea-1525/>

Santina, G., Nieminen, P., Evans, H. i dr. (2003). New Geant4 based simulation tools for space radiation shielding and effects analysis. *Nuclear Physics B - Proceedings Supplements*, 125, 69-74. [https://doi.org/10.1016/S0920-5632\(03\)90968-6](https://doi.org/10.1016/S0920-5632(03)90968-6)

Sato, T., Endo, A., Sihver, L. i dr. (2011). Dose estimation for astronauts using dose conversion coefficients calculated with the PHITS code and the ICRP/ICRU adult reference computational phantoms. *Radiation and Environmental Biophysics*, 50, 115–123. <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0330-0>

Sato, T., Niita, K., Iwase, H. i dr. (2006). Applicability of particle and heavy ion transport code PHITS to the shielding design of spacecrafts. *Radiation Measurements*, 41(9–10), 1142–1146. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2006.07.014>

Sato, T., Yasuda, H., Niita, K. i dr. (2008). Development of PARMA: PHITS-based Analytical Radiation Model in the Atmosphere. *Radiation Research*, 170(2), 244–259. <https://doi.org/10.1667/RR1094.1>

Satoh, D., Maeda, Y., Tameshige, Y. i dr. (2012). Shielding study at the Fukui Prefectural Hospital Proton Therapy Center. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 49(11), 1097–1109. <https://doi.org/10.1080/00223131.2012.730900>

Schälicke, A., Bagulya, A., Dale, Ø. i dr. (2011). Geant4 electromagnetic physics for the LHC and other HEP applications. *Journal of Physics: Conference Series*, 331(3), 032029. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/331/3/032029>

ScienceDirect. (n.d.). Bremsstrahlung. Retrieved February 17, 2025, from <https://www.sciencedirect.com/topics/physics-and-astronomy/bremsstrahlung>

ScienceDirect. (n.d.). Random search method. Retrieved February 17, 2025, from <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/random-search-method>

Seco, J. i Verhaegen, F. (Eds.). (2021). Monte Carlo techniques in radiation therapy: Applications to dosimetry, imaging, and preclinical radiotherapy (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003212485>

Segars, W. P., Tsui, B. M. W., Cai, J. i dr. (2017). Application of the 4-D XCAT phantoms in biomedical imaging and beyond. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 37(3), 680–692. <https://doi.org/10.1109/tmi.2017.2738448>

Sempau, J., Badal, A., Brualla L. (2011). A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries--application to far-from-axis fields. *Medical Physics*, 38, 5887–5895.

Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J. i dr. (2010). Various types and management of breast cancer: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(2), 109–126.

Sihver, L., Sato, T., Gustafsson, K. i dr. (2010). An update about recent developments of the PHITS code. *Advances in Space Research*, 45(7), 892–899. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2010.01.002>

Sihver, L., Sato, T., Hashimoto, S., i dr. (2015). Improvements and developments of physics models in PHITS for space applications. 2015 IEEE Aerospace Conference, 1–8. <https://doi.org/10.1109/AERO.2015.7119202>

Silveira, L. M., Pereira, M. A. M., Neves, L. P. i dr. (2018). Exposure to ¹³⁷Cs deposited in soil – A Monte Carlo study. *Journal of Physics: Conference Series*, 975, 012050. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/975/1/012050>

Skavysh, V., Priazhkina, S., Guala, D., Bromley, T. R. (2024). Quantum Monte Carlo for Economics: Stress Testing and Macroeconomic Deep Learning. *Journal of Economic Dynamics and Control*, 153, 104680. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2409.13909>

Solberg, T. D., DeMarco, J. J., Chetty, I. J. i dr. (2001). A review of radiation dosimetry applications using the MCNP Monte Carlo code. *Radiochimica Acta*, 89(4–5), 337–355. <https://doi.org/10.1524/ract.2001.89.4-5.337>

Sood, A., Forster, R. A., Archer, B. J., Little, R. C. (2021). Neutronics calculation advances at Los Alamos: Manhattan project to Monte Carlo. *Nuclear Technology*, 207(sup1), S100–S133. <https://doi.org/10.1080/00295450.2021.1956255>

Sparks, R. B., Crowe, E. A., Wong, F. C. i dr. (2002). Radiation dose distributions in normal tissue adjacent to tumors containing ¹³¹I or ⁹⁰Y: The potential for toxicity. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(8), 1110–1114.

Spiga, J., Siegbahn, E. A., Brauer-Krisch, E. i dr. (2007). Geant4 simulations for microbeam radiation therapy (MRT) dosimetry. 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2571-2575. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2007.4436675>

Sterpin, E., Salvat, F., Cravens, R., i dr. (2008). Monte Carlo simulation of helical tomotherapy with PENELOPE. *Physics in Medicine & Biology*, 53(8), 2161. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/8/011>

Stewart, R. D., Wilson, W. E., McDonald, J. C., Strom, D. J. (2002). Microdosimetric properties of ionizing electrons in water: a test of the PENELOPE code system. *Physics in Medicine & Biology*, 47(1), 79. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/1/306>

Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N. i dr. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387-1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>

Surmann, K., van der Leer, J., Branje, T. i dr. (2017). Elective breast radiotherapy including level I and II lymph nodes: A planning study with the humeral head as planning risk volume. *Radiation Oncology*, 12, 22. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0759-7>

Sutherland, J. G. H., Furutani, K. M., Thomson, R. M. (2013). A Monte Carlo investigation of lung brachytherapy treatment planning. *Physics in Medicine & Biology*, 58(14), 4763. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/14/4763>

Suzuki, M., Miyashita, S., Kuroda, A. (1977). Monte Carlo simulation of quantum spin systems. *I. Progress of Theoretical Physics*, 58(5), 1377–1387. <https://doi.org/10.1143/ptp.58.13774>

Takada, K., Sato, T., Kumada, H. i dr. (2020). Evaluation of RBE-weighted doses for various radiotherapy beams based on a microdosimetric function implemented in PHITS. *Journal of Physics: Conference Series*, 1662, 012004. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1662/1/012004>

Taylor, C., Correa, C., Duane, F. K. i dr. (2017). Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15), 1641-1649. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>

Thariat, J., Hannoun-Levi, J. M., Sun Myint, A., i dr. (2013). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 52–60. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203>

The International Commission on Radiation Units and Measurements. (2010). Prescribing, recording, and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. *Journal of the ICRU*, 10, 1-106.

Thivat, E., Chanchou, M., Mathieu, S. i dr. (2022). Assessment of ^{99m}Tc-NTP 15-5 uptake on cartilage, a new proteoglycan tracer: Study protocol for a phase I trial (CARSPECT). *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 9, 993151. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.993151>

Titt, U., Pera, E., Gillin, M. T. (2020). Monte Carlo simulations of neutron ambient dose equivalent in a novel proton therapy facility design. *International Journal of Particle Therapy*, 6(4), 29–37. <https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00071.1>

Tran, T. D., Bui, N. H., Tran, K. T. i dr. (2021). Monte Carlo simulation of a cone-beam CT system for lightweight casts. *Radiation Detection Technology and Methods*, 5(4), 504–512. <https://doi.org/10.1007/s41605-021-00279-0>

Trayes, K. P. i Cokenakes, S. E. H. (2021). Breast cancer treatment. *American Family Physician*, 104(2), 171-178. PMID: 34383430.

Van de Steene, J., Soete, G., Storme, G. (2000). Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiotherapy and Oncology*, 55(3), 263-272. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00204-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00204-8)

Van Gils, J. H. M., Dijkstra, M., Mouhib, H. i dr. (2023). Monte Carlo for Protein Structures. *Introduction to Structural Bioinformatics*, 2307.02177. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2307.02177>

Van Riper, K. A. (2005). A CT and MRI scan to MCNP input conversion program. *Radiation Protection Dosimetry*, 115(1–4), 513–516. <https://doi.org/10.1093/rpd/nci184>

Wade, J. P. (1998). Estimation of effective dose in diagnostic radiology from entrance surface dose and dose-area product measurements. *British Journal of Radiology*, 71(849), 994–995. <https://doi.org/10.1259/bjr.71.849.10195022>

Waelele, N., Saripan, M. I., Musarudin, M. i dr. (2022). Towards efficient Monte Carlo N-Particle simulation of a positron emission tomography (PET) via source volume definition. *Applied Radiation and Isotopes*, 189, 110418. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110418>

Wai, KM., Krstic, D., Nikezic, D. i dr. External Cesium-137 doses to humans from soil influenced by the Fukushima and Chernobyl nuclear power plants accidents: a comparative study. *Sci Rep* **10**, 7902 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64812-9>

Wang, Q., Wang, R., Liu, J. i dr. (2023). High-dimensional automated radiation therapy treatment planning via Bayesian optimization. *Medical Physics*, 50(6), 3773-3787. <https://doi.org/10.1002/mp.16289>

Watanabe, S. (2023). Tree-structured Parzen estimator: Understanding its algorithm components and their roles for better empirical performance. *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2304.11127>

Werner, J.C. i dr. (2017). MCNP User's Manual, Code Version 6.2. Los Alamos National Security, LLC. Report LA-UR-17-29981.

Werner, J.C. i dr. (2018). MCNP6.2 Release Notes. Los Alamos National Laboratory report LA-UR-18-20808.

Whelan, B., Trovati, S., Wang, J. i dr. (2022). Bayesian optimization to design a novel x-ray shaping device. *Medical Physics*, 49(12), 7623-7637. <https://doi.org/10.1002/mp.15887>

Widorski, M., Bozzato, D., Froeschl, R., Kouskoura, V. (2023). FLUKAVAL – A validation framework for the FLUKA radiation transport Monte Carlo code. *EPJ Web of Conferences*, 284, 16006. <https://doi.org/10.1051/epjconf/202328416006>

Wong, F. C. i Sparks, R. B. (2022). Simulated Radiation Dosimetry Models After Intraventricular and Intralumbar Injection of Radiopharmaceuticals. In *Radiopharmaceuticals in the Management of Leptomeningeal Metastasis* (pp. 161-185). Cham: Springer International Publishing.

Xu, X. G. (2014). An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history. *Physics in Medicine and Biology*, 59(18), R233–R302. doi:10.1088/0031-9155/59/18/r233

Yan, L., Le, Q. V., Sonne, C. i dr. (2021). Phytoremediation of radionuclides in soil, sediments, and water. *Journal of Hazardous Materials*, 407, 124771. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124771>

Ye, S.-J., Brezovich, I. A., Pareek, P., Naqvi, S. A. (2004). Benchmark of PENELOPE code for low-energy photon transport: dose comparisons with MCNP4 and EGS4. *Physics in Medicine & Biology*, 49(3), 387. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/3/003>

Zemba, M., Dumitrescu, O. M., Gheorghe, A. G. i dr. (2023). Ocular complications of radiotherapy in uveal melanoma. *Cancers (Basel)*, 15(2), 333. <https://doi.org/10.3390/cancers15020333>

Zhang, H., Li, Q., Liu, X. i dr. (2022). Validation and testing of a novel pencil-beam model derived from Monte Carlo simulations in carbon-ion treatment planning for different scenarios. *European Journal of Medical Physics*, 99(P1–9).

Zhong, W. B., Chen, J., Teng, Y. C. i dr. (2023). Introduction to the Monte Carlo dose engine COMPASS for BNCT. *Scientific Reports*, 13, 11965. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38648-y>

Živković, M. P., Miladinović, T. B., Miladinović, A. M. i dr. (2022). Absorbed dose distribution in human eye simulated by FOTELP-VOX code and verified by volumetric modulated arc therapy treatment plan. *Nuclear Technology and Radiation Protection*, 37(1), 78–83. <https://doi.org/10.2298/NTRP2201078Z>

Živković, M. P., Miladinović, T. B., Miladinović, A. M. i dr. (2022). Absorbed dose distribution in human eye simulated by FOTELP-VOX code and verified by volumetric modulated arc therapy treatment plan. *Nuclear Technology and Radiation Protection*, 37(1), 78–83. <https://doi.org/10.2298/NTRP2201078Z>

Živković, M., Miladinović, T. B., Krstić, D. (2021). Comparison of FOTELP and MCNP with voxelised geometry in radiotherapy. *RAP Conference Proceedings*, 6, 97-100. <https://doi.org/10.37392/RapProc.2021.20>

Živković, M., Zlatanović, M., Zlatanović, N. i dr. (2020). The Application of the Combination of Monte Carlo Optimization Method based QSAR Modeling and Molecular Docking in Drug Design and Development. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(14), 1389–1402. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200212111428>

Živković, M., Zlatić, N., Zeremski, T. i dr. (2022). Ecological studies of the naturally occurring radionuclides, ^{137}Cs and heavy metals in soil, plants, and milk in the surroundings of Kragujevac city, Serbia. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 331(3), 1285–1298. <https://doi.org/10.1007/s10967-022-08202-7>

Zolfaghari, A., Khoshkhoo, M. (2022). Comparative Study on Reliability Estimation Using Monte Carlo Simulation with Application to Cylindrical Pressure Vessel. *Electrical Engineering and Systems Science* 2201.08013. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2201.08013>

6. *PRILOG*

6.1. Publikovani naučni radovi u kojima su prezentovani rezultati doktorske disertacije

78

M. P. Živković, et al.: Absorbed Dose Distribution in Human Eye Simulated by...
Nuclear Technology & Radiation Protection: Year 2022, Vol. 37, No. 1, pp. 78-83

ABSORBED DOSE DISTRIBUTION IN HUMAN EYE SIMULATED BY FOTELP-VOX CODE AND VERIFIED BY VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY TREATMENT PLAN

by

**Milena P. ŽIVKOVIĆ¹, Tatjana B. MILADINOVIĆ²,
Aleksandar M. MILADINOVIĆ³, Una J. MOLNAR⁴, and Dragana Ž. KRSTIĆ^{1*}**

¹ Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Institute for Information Technologies, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³ Medical Physics Department, University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴ Centre for Radiology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

Scientific paper

<https://doi.org/10.2298/NTRP2201078Z>

This paper illustrates the potential of the FOTELP-VOX code, a modification of the general-purpose FOTELP code, combining Monte Carlo techniques to simulate particle transportation from an external source through the internal organs, resulting in a 3-D absorbed dose distribution. The study shows the comparison of results obtained by FOTELP software and the volumetric modulated arc therapy technique. This planning technique with two full arcs was applied, and the plan was created to destroy the diseased tissue in the eye tumor bed and avoid damage to surrounding healthy tissue, for one patient. The dose coverage, homogeneity index, conformity index of the target, and the dose volumes of critical structures were calculated. Good agreement of the results for absorbed dose in the human eye was obtained using these two techniques.

Key words: ocular cancer, FOTELP-VOX code, absorbed dose, volumetric modulated arc therapy

INTRODUCTION

Monte Carlo based programs have been the dominant tools in numerical experiments simulating radiation fields, and especially in radiotherapy planning, in recent years [1, 2]. Particle transport simulation problems may be classified into two categories. The first category includes simulations in which the irradiation medium's geometry is determined by technical construction using standard geometric shapes (plates, disks, spheres, cylinders, etc.). Another transport simulation topic is the organs of live beings, which constitute a collection of geometric ones [3]. Because of the use of computed tomography (CT) in the treatment plan, several advances in radiotherapy have been noted in dose distribution, optimization, and patient positioning. This was accomplished by estimating and adjusting the radiation dose to get the optimal dose distribution for the intended growth while preserving healthy cells [4]. The absorbed dose in ocular cancer may be calculated using voxelization of CT images. The preparation of simulation data is based on the dimensions and number of voxels, as well as Hounsfield numbers [5, 6].

Ocular cancer is a rare tumor, and its treatment is a challenge because of a necessity to destroy the tumor with minimum visual loss. Primary ocular cancers arise inside the eyeball. Secondary ocular cancers occur somewhere in the body and then spreads to the eye. Lung, and breast cancer most commonly spread to the eye [7]. Secondary cancer is more common than primary ocular cancer. In adults, patients of both sexes are equally represented, while their average age at the time of diagnosis is about 60 years and the most common type of this cancer is primary intraocular.

Treatments for this type of cancer include surgery, chemotherapy or radiotherapy, or a combination of these because even after surgery, there is a risk of microscopic tumor cells in the tumor bed. Most recurrences are located in the nearness to the tumor bed. That is why it is important to provide that a postoperative tumor bed is irradiated with appropriate radiotherapy techniques. The conventional radiotherapy technique, in the past, used a single enface electron beam or AP beam. Delivering radiation was performed using wedged anterior and lateral fields directed at the target volume. However, this is technically very difficult due to the location of cancer. The development of technology has allowed advances in radiotherapy that have enabled more accurate and conformal dose delivery.

* Corresponding author, e-mail: dragana.krstic@pm.kragujevac.rs



Humerus absorbed dose in breast cancer postoperative radiotherapy. Simulation with FOTELP-VOX code and comparison with treatment planning system

Milena Živković^{1,2} , Tatjana B. Miladinović², Dragana Krstić¹, Neda Milosavljević^{2,4}, Marija Živković-Radojević^{1,4}, and Aleksandar Miladinović²

¹ Faculty of Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Institute for Information Technologies, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³ Centre for Radiation Oncology, University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴ Department of Clinical Oncology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁵ Medical Physics Department, University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Received 5 September 2022 / Accepted 15 May 2023

© The Author(s), under exclusive licence to EDP Sciences, Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023.

Abstract Determining the dose of scattered radiation absorbed by specific body organs and tissues in radiotherapy is very important. In this study, we chose the humerus to determine the absorbed dose in female breast cancer patients who have undergone postoperative radiotherapy. In addition to direct dosimetry, another way to determine the absorbed dose to an identified organ of the human body is the FOTELP-VOX simulation. Selected five patients were treated at the Centre for Radiation Oncology, University Clinical Center Kragujevac during 2021. All plans were done on the treatment planning system ECLIPSE Version 15.6 (Varian). Treatment has been performed using the 3D-CRT technique. The results of the comparison of the calculated dose in the tumor and humerus using simulations show that the bulk dose to the humerus did not exceed the set expected maximums. However, clinicians need to be aware of the risk in order to expose the humerus as little as possible. The FOTELP-VOX code, a modification of the general-purpose FOTELP code, used in this study has proven to be a valid practical way to perform accurate calculations of three-dimensional dose distribution from the interactions of particles in a complex target.

1 Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women and accounts for almost 24.5% [1] of all diagnosed female cancers. Regular breast cancer screening is important for discovering the disease at an early stage and can help to raise the cure rate to almost 90% [2]. The application of radiotherapy treatment for breast cancer confirmed to be very efficient. It was shown that postoperative radiotherapy has an important role, in terms of reducing local recurrence rate as well as increasing overall survival [3]. Therefore it is important to provide optimal treatment to the patients to achieve a maximum effect with the lowest risk to surrounding healthy tissue. It should be emphasized that humeral heads can receive a certain amount of dose, during radiation therapy of breast tissue and regional lymph node. Therefore, there is a dilemma, whether the humeral heads

need to be delineated as organs at risk (OARs) in any case or in predefined individual cases. Data related to dose restrictions for the humeral heads are relatively limited. In the paper [4], it is proposed, as a restriction, a maximum dose of 40 Gy. In one of the studies, this restriction exceeded in 20% of radiotherapy plans [5]. While, in the paper [6], after comparing the absorbed doses, patients who suffered fractures received a dose of 64Gy, and those who did not suffer any injuries received less than 59 Gy. Based on these results, it was concluded that the recommended dose received by the humerus head has to be less than 59 Gy [7].

In recent years, Monte Carlo-based systems have taken the lead in numerical experiments modelling radiation fields, particularly in radiotherapy planning. The strongest advantage of the Monte Carlo method is the ability to do numerical tests with a preset inaccuracy and simulate each individual particle interaction in 3D [8]. Based on recent improvements in therapy planning tools based on the Monte Carlo technique, we may

* e-mail: milena.zivkovic@pmf.kg.ac.rs (corresponding author)

FOTELP-VOX 2024: COMPREHENSIVE OVERVIEW OF ITS CAPABILITIES AND APPLICATIONS

by

**Milena P. ŽIVKOVIĆ^{1*}, Tatjana B. MILADINOVIĆ², Željko M. CIMBALJEVIĆ¹,
Mohamed E. A. AICHOUCHE³, Bogdan A. PIRKOVIĆ¹, and Dragana Ž. KRSTIĆ¹**

¹Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Medical Physics Department, University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Civil Engineering Department, University of Science and Technology of Oran Mohamed Boudiat, Oran, Algeria

Scientific paper

<https://doi.org/10.2298/NTRP2403212Z>

The FOTELP-VOX program is a Monte Carlo simulation tool designed for precise radiation dose calculations in medical physics. It allows for the accurate modeling of photon, electron, and positron transport through human tissues by using CT scan data to define patient anatomy. This study presents the application of FOTELP-VOX in simulating absorbed dose distributions in various clinical scenarios, including radiotherapy treatment planning for salivary gland tumors, eye melanoma and breast cancer. The results demonstrate the program's capability to replicate complex dose distributions with high accuracy, in comparison with clinical techniques like volumetric modulated arc therapy and 3-D conformal radiotherapy. FOTELP-VOX 2024 has demonstrated excellent performances when compared to clinical center results, showing a variation of only 5-8 %, which confirms its accuracy in simulating dose deposition and treatment planning. There is also the potential for incorporating optimization techniques to further enhance the precision and efficiency of radiotherapy treatment planning, contributing to improved patient care outcomes.

Key words: FOTELP-VOX, Monte Carlo simulation, radiation therapy, absorbed dose, CT data, dose distribution

INTRODUCTION

Monte Carlo methods are widely regarded as one of the most reliable approaches for simulating particle transport and interactions, particularly in fields like radiotherapy and radiation protection. These stochastic techniques allow for the detailed modeling of complex physical processes, where deterministic methods fail. In medical physics, Monte Carlo simulations are critical for accurately predicting dose distributions in tissues, which directly influences the safety and effectiveness of radiation treatments. Over the past few decades, the use of these methods in clinical settings has grown substantially, driven by the need for precision in both diagnostics and therapeutic interventions [1, 2]. In the field of medical physics and radiation therapy, several software tools have been developed in order to simulate particle transport and accurately calculate radiation doses. Programs such as EGSnrc, Geant4, and MCNP have been widely used for Monte Carlo simulations in clinical settings and research [3-5]. These tools are essential for modeling the

interactions of radiation with matter, optimizing treatment plans, and ensuring the safety of patients. However, each of these software solutions has its advantages and limitations, particularly in terms of user interface, accuracy, and computational speed.

The FOTELP, an acronym for photon, electron, and positron transport, is a software tool developed for Monte Carlo particle transport simulation. Originating in Serbia, FOTELP is specialized for the use in medical physics, particularly radiotherapy. Its development began in the late 1980 s and early 1990 s under the leadership of Ilić [6]. Initially, the program was designed in response to the need for accurate and efficient methods for modeling the interactions of photons, electrons, and positrons with matter, which are critical for optimizing radiation therapy procedures. Over the years, FOTELP has undergone numerous improvements. Early versions were based on fundamental Monte Carlo techniques, while later versions incorporated more advanced algorithms to improve simulation, accuracy and speed. The development of the program has been driven both by technological advancements and the growing demands of users in medical physics, radiation protection, and the nuclear industry. The motivation for

* Corresponding author, e-mail: milena.zivkovic@pmf.kg.ac.rs



Contents lists available at ScienceDirect

Radiation Physics and Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/radphyschemA dosimetric comparison between ICRP and ORNL phantoms from exposure to ^{137}Cs contaminated soilMilena Živković^a, Mehrdad Shahmohammadi Beni^{b,c}, Peter K.N. Yu^b, Hiroshi Watabe^c, Dragana Krstić^a, Dragoslav Nikezić^{a,d,*}^a University of Kragujevac, Faculty of Science, R. Domanovića 12, 34000, Kragujevac, Serbia^b Department of Physics, City University of Hong Kong, Tat, Chee Avenue, Kowloon Tong, Hong Kong, China^c Division of Radiation Protection and Safety Control, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8578, Japan^d The State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića 9, 36300, Novi Pazar, Serbia

ARTICLE INFO

Handling Editor: Dr. Chris Chantler

Keywords:

 ^{137}Cs

ICRP

ORNL

MCNP

Open-source program

ABSTRACT

The ^{137}Cs soil contamination has detrimental effects on human health. The penetration and distribution of ^{137}Cs radionuclides at different soil depths were investigated. Two sampling campaigns in 2001 and 2018 were performed to determine the ^{137}Cs activity in soil at 11 locations around the city of Kragujevac in central Serbia. The ICRP and ORNL humanoid phantom models were used to determine equivalent and effective doses from the experimentally measured data, and conversion coefficients were obtained from Monte Carlo computations. The results show a general decrease in ^{137}Cs concentration in samples that were taken in 2018. However, variation of ^{137}Cs concentration was observed at different locations that did not match the expected reduction of ^{137}Cs concentration based on its half-life.

Considering the computational results, no significant difference between the estimated equivalent dose rate per unit activity of ^{137}Cs (conversion coefficients) between ICRP and ORNL phantoms was observed. In addition, two open-source computer programs for PC and Android devices were developed for users to determine the equivalent and effective doses for their specific cases; this gives the users an easy-to-use interface and portable tools to determine dosimetric quantities. The obtained results and the developed tools would be useful for future investigations related to soil contamination by ^{137}Cs radionuclides that require extensive future studies.

1. Introduction

^{137}Cs is a fission product that emits 661.6 keV photons with a yield of 85.1% and the exposure to the emitted ionizing radiation from ^{137}Cs was found to have detrimental effects on human health. The ^{137}Cs originated from atmospheric nuclear tests until late 1960 and from the Chernobyl accident, which occurred in 1986 (UNSCEAR, 2008). Compared to the Chernobyl accident, the Fukushima accident in 2011 (Koo et al., 2014) did not contribute to significant contamination of Europe (Stelahauser et al., 2014; Wai et al., 2020). Through dry and wet deposition, ^{137}Cs was deposited on the soil surface, and then by diffusion, convection, and other processes it penetrated into the deeper layers of the soil reaching plants' root, and then through the food chain into the human body. Based on our latest study (Živković et al., 2022), ^{137}Cs penetrated the subsurface layer of the soil, to a depth of more than 15 cm. Previous

studies (Krstić et al., 2004; Krstić and Nikezić, 2006; Živković et al., 2022) investigated the vertical distribution of ^{137}Cs in soil both experimentally and theoretically. The experiments referred to two sampling periods of 2001 and 2018 that corresponded to about half of its half-life in 2001 and slightly more than one elapsed half-life in 2018, with respect to the Chernobyl accident from 1986.

The International Commission on Radiological Protection (ICRP) adopted the voxel models for their computational phantoms to represent the Reference Computing Phantoms of the Human Body Adult Male (RCP-AM) and Female (RCP-FA) (ICRP110, 2009). Based on ICRP publication 110 (ICRP110, 2009), phantoms of both sexes were created based on CT data, which were obtained from real human bodies. The geometry and sizes of organs and tissues, together with their compositions and densities were shown in ICRP publication 110 (ICRP110, 2009). Within the European Radiation Dosimetry Group (EURADOS),

* Corresponding author. The State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića 9, 36300, Novi Pazar, Serbia.
E-mail address: nikezic@kg.ac.rs (D. Nikezić).



FOTELP-VOX-OA: Enhancing radiotherapy planning precision with particle transport simulations and Optimization Algorithms

Milena Živković ^a , Filip Andrić ^a, Marina Svicević ^a, Dragana Krstić ^a, Lazar Krstić ^a,
Bogdan Pirković ^a, Tatjana Miladinović ^b, Mohamed El Amin Aichouche ^c

Show more

Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2025.108838>

[Get rights and content](#)

Highlights

- Interdisciplinary approach: modeling, optimization, and simulation in radiotherapy.
- FOTELP-VOX-OA enhances accuracy and efficiency in treatment planning.
- Genetic Algorithm achieved the highest precision in parameter optimization.
- FOTELP-VOX-OA improves precision while reducing dose to healthy tissue.

Lista termina i skraćenica korišćenih u tekstu

3D-CRT	trodimenzionalna konformalna radioterapija (<i>eng.</i> 3D-Conformal Radiation Therapy)
AAA	Analytic Anisotropic Algorithm
AAPM	Američko društvo za fiziku (<i>eng.</i> American Association of Physicists in Medicine)
AI	Artificial Intelligence
CBCT	kompjuterizovana tomografija konusnog oblika
CI	indeks konformnosti radijacije
CIRT	radioterapija ugljenikovim jonima (<i>eng.</i> Carbon Ion Radiotherapy)
CPU	centralna procesorska jedinica (<i>eng.</i> Central Processing Unit)
CT	kompjuterska tomografija (<i>eng.</i> Computed Tomography)
CTsynth	sintetički CT
CTV	Klinički ciljane zapremine (<i>eng.</i> Clinical Target Volume)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DHI	indeks homogenosti doze
DVH	Dose Volume Histogram
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ESD	ulazna doza na koži (<i>eng.</i> Entrance Skin Dose)
ESTRO	Evropsko društvo za radioterapiju i onkologiju
FOTELP	Photon, Electron, and Positron Transport
GA	genetski algoritam
GATE	GEANT4 Application for Tomographic Emission
GPU	grafička procesna jedinica (<i>eng.</i> Graphics Processing Unit)
GTV	Gross Tumor Volume
GUI	Graphical User Interface
HI	indeks homogenosti
HU	Hounsfieldove jedinice
IAEA	Međunarodna agencija za atomsku energiju (<i>eng.</i> International Atomic Energy Agency)
IMPT	intenzitetno modulirana protonska terapija (<i>eng.</i> Intensity Modulated Proton Therapy)
IMRT	intenzitetno modulirana radioterapija (<i>eng.</i> Intensity-Modulated Radiation Therapy)
ITV	interni ciljani volumen
LDR	Low Dose Rate
LET	linearna energija prenosa (<i>eng.</i> Linear Energy Transfer)
LHC	“Veliki hadronski sudarač” (<i>eng.</i> Large Hadron Collider)
MaxD	maksimalna doza

MC	Monte Carlo
MCAT	Mathematical Cardiac-Torso Phantom
MCNP	Monte Carlo N-Particle
mCRPC	metastatski kastraciono-rezistentni karcinom prostate
MDCT	multidetektorska kompjuterizovana tomografija
MeanD	prosečna doza
MinD	minimalna doza
MR	magnetna rezonanca
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSE	srednja kvadratna greška (<i>eng.</i> Mean Squared Error)
MU	monitor jedinica (<i>eng.</i> Monitor Unit)
NCT	Neutron Capture Therapy
OARs	organi od rizika (<i>eng.</i> Organs At Risk)
PBA	Pencil Beam Algorithm
PDF	funkcija gustine verovatnoće (<i>eng.</i> Probability Density Function)
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen
PENELOPE	Penetration and Energy Loss Of Positrons and Electrons
PET	pozitronska emisiona tomografija (<i>eng.</i> Positron Emission Tomography)
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport code System
PO	Photon Optimizer
PTV	Planirana ciljna zapremina (<i>eng.</i> Planning Target Volume)
QA	Quality Assurance
RBE	relativna biološka efikasnost
SABR	stereotaktička ablativna radioterapija
SMBO	Optimizacija zasnovana na sekvencijalnim modelima (<i>eng.</i> Sequential Model-Based Optimization)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TE	Ukupna greška (<i>eng.</i> Total Error)
TG-43	Task Group 43
TPE	Tree-structured Parzen Estimator
TPS	Treatment Planning System
VMAT	volumetrijski modulirana lučna terapija (<i>eng.</i> Volumetric Modulated Arc Therapy)
XCAT	Extended Cardiac-Torso Phantom
ZZ	Zakočno zračenje

Lista slika korišćenih u tekstu

- Slika 1.1** Proces konverzije CT podataka i simulacije raspodele doze zračenja
- Slika 1.2** Vizuelni prikaz parametara simulacije FOTELP-a i statistike fizike interakcija
- Slika 1.3** Koraci u kreiranju Voxel fantoma
- Slika 1.4** Ilustracija unosa CT doze u medicinsku dokumentaciju na osnovu prilagođenog proračuna
- Slika 1.5** NCAT je unapređen dodavanjem detaljnijih struktura i kreiranjem zasebnih anatomskih modela za muškarce i žene, što je dovelo do razvoja najnovijih XCAT fantoma
- Slika 1.6** Prikaz usmeravanja protonskog snopa ka tumoru u protonskoj radioterapiji
- Slika 1.7** Primena aplikatora u brachiterapiji
- Slika 1.8** Shematski primeri modela izvora LINAC-a za MC simulacije
- Slika 1.9** Veštačka naspram ljudske inteligencije
- Slika 2.1a** Dijagram radnog procesa simulacionog sistema FOTELP-VOX 2024 i struktura ulaznih podataka
- Slika 2.1b** Struktura izlaznih podataka za FOTELP-VOX 2024
- Slika 2.2** Izgled vokselizovane geometrije i jedan izdvojeni voksel
- Slika 2.3** Prikaz menija za planiranje doze fotona u programu FOTELP-VOX
- Slika 2.4** Izgled interfejsa programa VOXVIEW
- Slika 2.5** Shematski prikaz GTV, CTV i PTV zapremine u radioterapiji
- Slika 2.6** Vizualizacija i optimizacija putanje snopa zračenja u radioterapijskom planiranju koristeći softver Eclipse
- Slika 2.7** Prikaz 3D konformalnog planiranja zračne terapije sa višestrukim projekcijama
- Slika 2.8** 3D vizualizacija zračnih snopova za planiranje zračne terapije
- Slika 2.9** Histogram doze i zapremine (DVH)
- Slika 2.10** Prikaz višestrukih projekcija i zračnih polja u procesu planiranja zračne terapije
- Slika 2.11** Raspodela doze u transverzalnom preseku za precizno planiranje zračenja
- Slika 2.12** Grafički interfejs softvera FOTELP-VOX
- Slika 2.13** Raspodela doze u VMAT tehnici za jednog pacijenta sa intraokularnim karcinomom
- Slika 2.14** Kumulativni histogram doza-volumen
- Slika 2.15** Anatomski prikaz humerusa i dojke sa vaskularnom mrežom i ciljnim regionom za izračunavanje apsorbovane doze
- Slika 2.16** Trodimenzionalni pregled planirane ciljne zapremine
- Slika 2.17** Sagitalni pregled, izodozna linija 95% (svetloplava)
- Slika 2.18** Pregled menija za planiranje fotonske doze u FOTELP-VOX-u
- Slika 2.19** Trodimenzionalna vizualizacija tumora i kritičnih struktura u planiranju radioterapije
- Slika 2.20** Interfejs FOTELP-VOX programa tokom GEOMETRY koraka u planiranju radioterapije
- Slika 2.21** Trodimenzionalna raspodela doze i izodozne konture za radioterapijski tretman tumora pljuvačne žlezde
- Slika 2.22** Poređenje dozimetrijskih parametara između IMRT i FOTELP-VOX algoritama
- Slika 2.23** Histogram doza i zapremina (DVH) za kritične strukture i planirane ciljne zapremine (PTV) u radioterapiji
- Slika 2.24** Primena genetskog algoritma u optimizaciji parametara simulacije FOTELP-VOX
- Slika 2.25** Oznake tumora i organa od rizika (OARs) na CT snimku
- Slika 2.26** Maska sa bojama određenog sloja na osnovu označenog CT snimka
- Slika 2.27** Proces generisanja numeričkih maski iz grafičkih maski
- Slika 2.28** Promena ukupne greške (TE) tokom vremena
- Slika 2.29** Očekivana doza po vokselu za jedan slajs u poređenju sa primljenom dozom
- Slika 2.30** TE na osnovu MSE tokom iteracija algoritma Random Search

- Slika 2.31** TE na osnovu MSE tokom iteracija TPE algoritma
- Slika 2.32** TE na osnovu MSE tokom iteracija genetskog algoritma
- Slika 3.1** Ekvivalentne doze za odrasle muške i ženske ICRP i ORNL fantome na lokalitetu 1 za tlo kontaminirano ^{137}Cs na dubini od 0-20 cm
- Slika 3.2** Prikaz GUI dozimetriskog programa

Lista tabela

- Tabela 1.1** Vrednosti koeficijenta konverzije ulazne doze na koži u efektivnu dozu u radiografiji grudnog koša za različite geometrije ozračivanja
- Tabela 1.2** Klinička primena AI u onkologiji
- Tabela 2.1** Parametri simulacije u programu FOTELP-VOX
- Tabela 2.2** Ključni parametri doze za kontrolu raspodele zračenja u ciljanoj zapremini
- Tabela 2.3** Hounsfieldovi brojevi i gustine za različite vrste tkiva u tretmanu melanoma oka
- Tabela 2.4** Usporedna analiza apsorbovane doze u organima od rizika i prosečne doze u tumorskom tkivu dobijenih primenom programa FOTELP-VOX i VMAT tehnike
- Tabela 2.5** Dozimetrijski parametri za PTV dobijeni VMAT tehnikom
- Tabela 2.6** Hounsfieldovi brojevi za različite vrste tkiva
- Tabela 2.7** Dozni parametri za PTV za 3D-CRT tehnike
- Tabela 2.8** Dozno-volumetrijski parametri za glavu humerusa
- Tabela 2.9** Dozni parametri za organe od rizika
- Tabela 2.10** Karakteristike pacijenata dijagnostikovanih sa tumorom parotidne žlezde
- Tabela 2.11** Ograničenja doze za organe od rizika (Brouwer i sar. 2015)
- Tabela 2.12** Srednje dozimetrijske vrednosti za planirane ciljne zapremine (PTV) u radioterapiji
- Tabela 2.13** Dozimetrijski parametri za kičmenu moždinu
- Tabela 2.14** Dozimetrijski parametri za moždano stablo
- Tabela 2.15** Dozimetrijski parametri za donju vilicu
- Tabela 2.16** Dozimetrijski parametri za parotidne žlezde
- Tabela 2.17** Parametri optimizacije
- Tabela 2.18** Procenjene vrednosti optimalne srednje kvadratne greške
- Tabela 3.1** Poređenje konverzionih koeficijenata ICRP muškog i ženskog fantoma u različitim organima u zavisnosti od dubine tla
- Tabela 3.2** Poređenje konverzionih koeficijenata ORNL muškog i ženskog fantoma u različitim organima u zavisnosti od dubine tla
- Tabela 3.3** Razlike između konverzionih koeficijenata (u %) dobijenih korišćenjem ICRP i ORNL fantoma

Biografija sa podacima o dosadašnjem radu



Milena Živković je istraživač-saradnik na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu. Njena oblast istraživanja obuhvata primenu Monte Carlo metoda i veštačke inteligencije u oblasti radioterapije. Pored toga bavi se i procenom zdravstvenih rizika od prirodnih i veštačkih radionuklida. Bila je najbolji student nekoliko godina zaredom na Prirodno-matematičkom fakultetu i dobitnica nagrade za najboljeg istraživača fakulteta 2023. godine. Autor je brojnih naučnih radova objavljenih u visokorangiranim međunarodnim časopisima i aktivni učesnik na naučnim konferencijama. Koautor je monografije o primeni Monte Carlo programa i fantoma u medicinskoj dozimetriji. Angažovana je više puta kao recenzent naučnih radova u istaknutim časopisima i urednik je sekcije Radiation Physics for Medical Physicists u časopisu Imaging and Radiation Research. Član je Društva fizičara Nemačke za 2024/2025. godinu i dobitnica je stipendije Društva fizičara Nemačke koja joj je omogućila da ode na kraći period u Nemačku i predstavi svoj rad. Bila je predavač po pozivu na 4 konferencije, od toga 2 konferencije sa temom veštačke inteligencije, a preostale 2 sa temom primene Monte Carlo softvera u radioterapiji. Dobitnica je stipendije pod nazivom InteRussia i provela je mesec dana u Novosibirsku usavršavajući se u oblasti veštačke inteligencije u medicini. Pored naučnog rada, Milena je prepoznata i kao mentor talentovanim đacima, uspešno vodeći talentovane učenike do osvajanja značajnih priznanja na nacionalnim i međunarodnim takmičenjima. Učeštovala je u pisanju zadataka za takmičenja učenika srednjih škola. Milenino aktivno angažovanje u promociji nauke kroz radionice, kurseve i javne projekte dodatno osnažuje njen doprinos unapređenju naučnih saznanja u oblasti medicinske fizike i zaštite životne sredine. Do sada je realizovala preko 15 naučno-popularnih projekata, podržanih od strane Centra za promociju nauke, i preko 20 projekata koji su deo Godišnjeg plana naučnih klubova u Srbiji, koji pokrivaju širok spektar tema – od optike i mehanike do ekologije i energetske efikasnosti. Na takmičenju pod nazivom “Most matematike” pod njenim mentorstvom učenici Prve kragujevačke gimnazije su osvojili prvo mesto tri godine za redom. Na konkursima za finansiranje i podršku projektima grada Kragujevca dobitnica je 3 projekta koji su vezani za kulturu i kulturno nasleđe grada Kragujevca. Tokom obrazovanja i profesionalnog usavršavanja, stekla je niz sertifikata među kojima su akademsko pisanje i komunikacija i Mensin sertifikat za darovite i obrazovanje. Položila je napredni kurs programskog jezika Python. Volonter je udruženja za podršku osoba sa invaliditetom Egal. Član je ekološko-istraživačkog društva “EID Mladen Karaman”.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Примена Монте Карло програма FOTELP и MCNP за симулације транспорта
јонизујућих честица у радиологији и медицини

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 02.07.2025 године,

Melena Živković

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Примена Монте Карло програма FOTELP и MCNP за симулације транспорта
јонизујућих честица у радиологији и медицини

истоветне.

У Крагујевцу, 02.07.2025 године,

Melena Živković

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милена Живковић,

☐

дозвољавам

не

☒

дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Примена Монте Карло програма FOTELP и MCNP за симулације транспорта
јонизујућих честица у радиологији и медицини

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☐

дозвољавам

не

☒

дозвољавам⁵

⁵ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада⁶

У Крагујевцу, 02.07.2025 године,

Milica ŽIVKOVIĆ

потпис аутора

⁶ Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>