

Prohlášení

Prohlašuji, že svou práci na téma *Vliv přesnosti kalibrační křivky filmových dozimetrů na výsledky měření klinických plánů v radiační onkologii* jsem vypracovala samostatně pod vedením Ing. Terezy Hanušové a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Dále prohlašuji, že tištěná i elektronická verze práce SOČ jsou shodné a nemám závažný důvod proti zpřístupnění této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

V dne

podpis

Poděkování

Děkuji Ing. Tereze Hanušové za trpělivé zodpovídání dotazů a veškerou pomoc. Dále bych chtěla poděkovat Resatu Aydinovi z firmy Ashland Specialty Ingredients za cenné rady ohledně softwaru FilmQA Pro. Velký dík patří i profesorskému sboru Gymnázia Matyáše Lercha, především RNDr. Evě Brunnové a Mgr. Martinu Krejčímu za podporu v závěrečné fázi práce.

ABSTRAKT

Práce se zabývá kalibrací radiochromických filmů. Tyto filmy mění barvu v závislosti na absorbované dávce ionizujícího záření. Byly vyvinuty za účelem verifikace ozařovacích plánů v externí radioterapii. V zahraničí se již běžně využívají zejména u techniky IMRT. Použití filmů má řadu výhod, v ČR však kvůli časové náročnosti není příliš rozšířené. Změnit by to mohl efektivnější způsob kalibrace. Cílem této práce je posoudit různé způsoby kalibrace včetně metody multichannel. Dalším cílem je ověřit, zda má přesnost kalibrace vliv na úspěšnost verifikace ozařovacích plánů. Byly sestaveny kalibrační křivky v různých programech a porovnána jejich přesnost. Pomocí křivek s nejvyšším koeficientem determinace byla provedena gama analýza ozařovacího plánu. Zjistila jsem, že křivky s vyšším koeficientem determinace lépe splňovaly vstupní kritéria gama analýzy. Metoda multichannel se ukázala jako velmi přesná a rychlejší alternativa současného způsobu kalibrace. Práce shrnuje poznatky o radiochromických filmech a mohla by sloužit jako vodítko při jejich zavádění do praxe v technice IMRT.

KLÍČOVÁ SLOVA

Radiochromické filmy; verifikace IMRT; kalibrační křivky; multichannel kalibrace; gama analýza

ABSTRACT

The study deals with the calibration of radiochromic films. These films change color depending on the absorbed dose of ionizing radiation. They were developed for the purpose of verification of treatment plans in external beam radiotherapy. Abroad, they have been already widely used, mainly for IMRT. Use of films has many advantages, but because of the time requirements, it isn't much widespread in the Czech Republic. More efficient way of calibration may change it. The aim of this study is to evaluate different ways of calibration, including multichannel method. Another goal is to verify that the calibration accuracy impacts on the treatment plans verification success. Calibration curves were constructed in various programs and their accuracy was compared. Gamma analysis of treatment plan was performed with the curves with the highest coefficient of determination. I found that the curves with higher coefficient of determination better meet the acceptance criteria. Method multichannel proved to be very accurate and faster alternative to current calibration methods. Study summarizes knowledge of radiochromic films and could be used as guidance for their implementation in IMRT technique.

KEY WORDS

Radiochromic films; IMRT verification; calibration curves; multichannel calibration method; gamma analysis

Obsah

I	Úvod	3
II	Radioterapie	5
1	Radioterapie externími fotonovými svazky	5
1.1	Technika IMRT	5
2	Metodický postup teleterapie	5
2.1	2D Gama analýza	7
2.2	Lineární urychlovač částic	8
3	Fyzikální základy radioterapie	10
3.1	Druhy ionizujícího záření a jejich interakce s látkou	10
3.1.1	Přímo ionizující záření	11
3.1.2	Nepřímo ionizující záření	12
3.2	Dozimetrické veličiny charakterizující ionizující záření	12
III	Radiochromické filmy	15
4	Vlastnosti	16
4.1	Struktura	16
4.2	Denzitometrické vlastnosti	18
4.2.1	Marker	19
5	Kalibrace filmů	19
5.1	Skenování	20
5.2	Sestavení kalibrační křivky	23
6	Výhody a nevýhody radiochromických filmů	25
IV	Metodika	28
7	Použité přístroje a materiál	28
8	Postup práce	28
8.1	Ozáření radiochromických filmů	28
8.2	Kalibrace filmů metodou single channel	29
8.2.1	Skenování filmů	29
8.2.2	Vytvoření kalibrační křivky	30
8.2.3	Verifikace ozařovacího plánu	31
8.3	Kalibrace metodou multichannel	32

V	Výsledky	34
9	Metoda single channel	34
9.1	EBT2	34
9.1.1	Sada č. 1	34
9.1.2	Sada č. 2	35
9.2	EBT3	36
9.3	Gama analýza	37
10	Metoda multichannel	38
VI	Závěr a diskuze	39
VII	Přílohy	44

Část I

Úvod

Cílem radioterapie, neboli léčby pomocí ionizujícího záření, je zničit nádorové buňky a při tom co nejméně poškodit zdravou tkáň. Velice efektivní metodou, jak ionizující záření dopravit na místo určení, je ozařování nádoru svazkem elementárních částic o velmi vysoké energii. Zdrojem záření je v případě zevní radioterapie nejčastěji lineární urychlovač částic, jeden z nejnákladnějších a nejkomplicovanějších lékařských přístrojů. Rozvoj technologií lékařských urychlovačů jde ruku v ruce s vývojem a zdokonalováním moderních ozařovacích technik, jako je například IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku). IMRT umožňuje přizpůsobit tvar a intenzitu svazku ozařovanému nádoru s ohledem na přítomnost okolních orgánů. Geometrii svazku zajišťují pohyblivé lamely v hlavici urychlovače. Při IMRT je pacient ozařován z různých úhlů, v cílovém objemu se tak absorbovaná dávka sčítá (svazky se zde protínají), okolní tkáň díky tomu absorbuje podstatně nižší dávku. Vysoké požadavky se kladou na bezpečnost — důkladné ověření správnosti (verifikace) ozařovacího plánu a pravidelné prověrky ozařovače eliminují vznik nežádoucích poškození organismu pacienta.

Ve své práci jsem se zabývala nejmodernější pomůckou pro verifikaci ozařovacích plánů v IMRT, radiochromickými filmy. Radiochromické filmy jsou typem 2D filmových dozimetrů, po vystavení ionizujícímu záření mění svoji barvu. Není třeba je jakýmkoli způsobem vyvolávat. Zabarvení se objevuje ihned po ozáření a jeho intenzita je úměrná absorbované dávce záření. Vztah mezi zabarvením a dávkou znázorňuje kalibrační křivka. Pomocí kalibrační křivky je možné určit dávku v jednotlivých bodech filmu, porovnat ji s očekávanou hodnotou a odhalit tak chyby v nastavení urychlovače nebo v ozařovacím plánu. Názory na to, jak sestavovat kalibrační křivky, nejsou jednotné. V zahraničí se začíná upřednostňovat metoda „multi-channel“, která se v ČR nepoužívá, ani nebyla testována.

V České republice se radiochromické filmy používají na mnoha radioterapeutických pracovištích při prověrkách lineárních urychlovačů (např. geometrické testy), které však nevyžadují kalibraci filmů. Pouze na Leksellově gama noži v Nemocnici Na Homolce jsou filmy používány také při složitějších měřeních, kde je kalibrace filmů nutná. Druhým pracovištěm, kde se kalibrace radiochromických filmů provádí, je oddělení radioterapie Thomayerovy nemocnice, kde vznikala tato práce. Probíhají zde testy použití filmů pro účely verifikace IMRT plánů.

Tato studie by mohla přispět k uvedení radiochromických filmů v Thomayerově nemocnici (popř. dalších pracovištích) do praxe, neboť se jako první rozsáhleji zabývá sestavováním kalibračních křivek. Kalibrace je jedním z nejdůležitějších aspektů využití radiochromických filmů k verifikaci u techniky IMRT a jedním z překážek uvedení filmů do praxe je časová náročnost jejich kalibrace.

Cílem této práce je:

- ověřit, zda přesnost kalibrace radiochromických filmů má významný vliv na verifikaci ozařovacích plánů
- navrhnout způsob, jak vytvářet přesnější kalibrační křivky
- otestovat metodu „multi-channel“ a porovnat ji se současným způsobem kalibrace

První část práce pojednává obecně o radioterapii (především o metodě IMRT), přibližuje princip fungování lineárního urychlovače částic a shrnuje důležité poznatky o druzích ioni-

zujícího záření, jeho vlastnostech a interakci s látkami. Druhá část je vyčleněna problematice radiochromických filmů, je zde podrobně popsán jejich princip a vlastnosti, jsou uvedeny způsoby kalibrace — především metoda „multi-channel“, jsou zmíněny výhody a nevýhody použití filmů a doporučení pro praktické použití. Třetí částí je Metodika, zde uvádím použité přístroje, použité typy radiochromických filmů a software, popisuji, jak jsem postupovala při kalibraci filmů a jak byla přesnost různých kalibračních křivek ověřena. V části Výsledky jsou porovnány použité způsoby kalibrace a uvedeny výsledky gama analýzy. V Závěru a Diskuzi jsou shrnuty dosažené výsledky a přínos práce, jsou také nastíněny možné způsoby pokračování výzkumu.

Část II

Radioterapie

Radioterapie představuje společně s chirurgií a chemoterapií jednu ze 3 základních metod léčby onkologických onemocnění. Je hlavní součástí klinického oboru radiační onkologie, která patří mezi nejmladší lékařské obory. Vznikla na přelomu 19. a 20. století a její počátky jsou úzce spjaty s objevem rentgenového záření W. K. Röntgenem v roce 1895, objevem přirozené radioaktivity H. Becquerelem (1896) či izolací radia z jáchymovského smolince (M. Curie-Sklodovská, 1898) [17]. Hlavním cílem radioterapie je likvidace nádorových buněk, nebo alespoň vyvolání zpomalení jejich růstu za využití skutečnosti, že jsou velmi citlivé (více než zdravá tkáň) na ionizujícího záření (dále jen záření). Aby došlo ke zničení nádorového ložiska, je třeba do tkáně napadené rakovinou zavést dostatečně vysokou dávku záření tak, aby okolní zdravá tkáň byla co nejméně poškozena [18]. Radioterapie se dle různých kritérií (záměr léčby, rozsah a lokalizace nádoru, poloha zdroje záření,...) dále dělí na množství podoborů. Tato práce se týká nejmodernějších technik a postupů využívaných v externí (zevní) radioterapii, konkrétně terapie externími fotonovými svazky a tzv. IMRT techniky.

1 Radioterapie externími fotonovými svazky

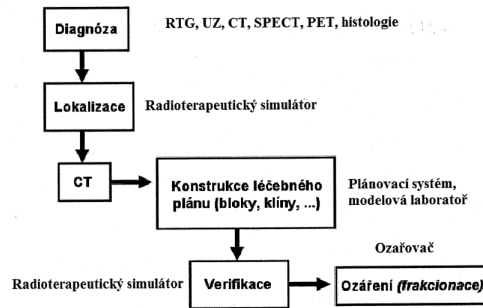
Teleterapie je dnešní nejrozšířenější radioterapeutickou metodou. Podstatou je ozařování nádoru svazkem fotonů o vysoké energii, kdy se zdroj záření (lineární urychlovač částic) nachází ve vzdálenosti 100 cm od pacientova těla. Tato metoda se využívá hlavně pro likvidaci hlouběji uložených nádorů (např. prostaty)[19].

1.1 Technika IMRT

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy, neboli radioterapie s modulovanou intenzitou svazku) je ozařovací technika, kdy je pomocí multi-lamelového kolimačního systému, který je součástí hlavice ozařovače, vymodelován tvar svazku. Lamely kolimačního systému v průběhu ozařování postupně mění svoji vzájemnou polohu (obr). Lze také měnit intenzitu svazku a dosáhnout tak nerovnoměrného rozložení dávky v cílovém objemu (tzv. nehomogenní distribuce), což je výhodou při ozařování složitějších struktur, např. míchy nebo rekta. Při této technice je pacient ozařován z více směrů. Průsečík svazků se musí nacházet v tzv. izocentru nádoru (pomyslný „střed“). V místě, kde se svazky protínají, se absorbovaná dávka sčítá, a tak nádor absorbuje v součtu vyšší dávku, než okolní tkáň. Výhodou je také rozdělení dávky záření na větší plochu pokožky pacienta. Uplatňuje se zde tzv. frakcionované ozařování, kdy se celková dávka potřebná k likvidaci nádoru rozdělí do několika ozařování nižší dávkou v průběhu několika týdnů. Tkáň napadená rakovinou má výrazně horší schopnost regenerace než zdravá tkáň, která se po ozáření nízkou dávkou stihne do příštího ozařování zregenerovat.

2 Metodický postup teleterapie

Na obrázku ?? vidíme schematicky znázorněn postup radioterapeutické léčby od diagnostiky až po samotné ozáření nádoru.



Obrázek 1: Postup radioterapie, převzato z [18]

1. Diagnóza a určení strategie léčby

Diagnóza je určena na základě histologického vyšetření nebo pomocí některé ze speciálních zobrazovacích metod, např. výpočetní tomografie (CT), magnetické rezonance (MR) či pozitronové emisní tomografie (PET)[20]. Lékař podle typu a umístění nádoru s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta rozhodne, jak bude probíhat léčba. Pokud se rozhodne pro léčbu externími fotonovými svazky, následují další kroky.

2. Lokalizace a plánovací CT

V tomto kroku je třeba zjistit co nejpřesněji polohu nádoru (z předchozích vyšetření byla známa pouze přibližně), určit cílový objem oblasti, která má být ozařována, a stanovit tzv. rizikové orgány (organs at risk - orgány, které se nacházejí v blízkosti nádoru a hrozí jim bezprostřední nebezpečí při ozařování). Provádíme pomocí CT simulátoru (tzv. plánovací CT vyšetření). Rozdíl mezi diagnostickým a plánovacím CT je, že plánovací vyšetření podstoupí pacient v poloze, ve které bude následně ozařován [21]. Znehybnění pacienta a dodržení potřebné polohy je důležité pro přesné a bezpečné ozáření. Ke znehybnění slouží různé fixační pomůcky, např. termoplastická maska. CT nám poskytne třídímní lokalizaci nádoru a rizikových orgánů, nejmodernější přístroje dokáží poskytnout i údaje o dechových pohybech pacienta, s kterými pak můžeme počítat při plánování léčby.

3. Konstrukce léčebného plánu

Pro vytvoření léčebného plánu se používá speciální softwarová síť, tzv. verifikační systém. Verifikační systém kontroluje a propojuje data mezi simulátorem, plánovacím systémem a ozařovačem. Pomocí plánovacího systému jsou 3D snímky z CT vyhodnoceny a je stanoven léčebný plán. Léčebný plán zahrnuje:

- informace o ozařovací technice (počet ozařovacích polí, jejich směr a tvar) a charakteristiku ozařovacích svazků (tvar, nominální energii a geometrii)
- 3D dávkovou distribuci
- celkovou dávku záření a počet frakcí

4. Verifikace léčebného plánu

Podstata verifikace spočívá v porovnání dávkové distribuce podle léčebného plánu s reálnou dávkovou distribucí a umožňuje odhalit případné chyby plánovacího systému. Po schválení plánu lékařem jsou data odeslána do ozařovače a proběhne automatické nastavení zadaných parametrů [18]. Ozařovačem s nastavenými parametry léčebného plánu je

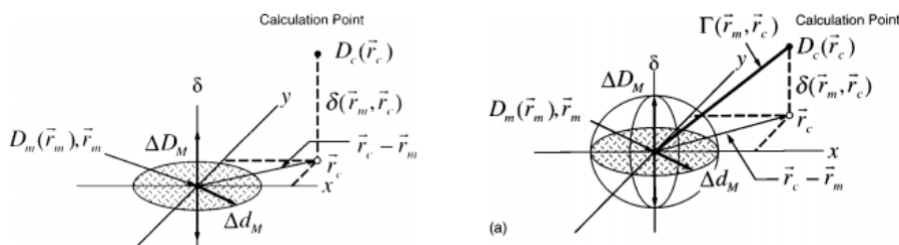
ozáření vhodný dozimetr a naměřená dávková distribuce se porovná s léčebným plánem. K měření dávkové distribuce se používají radiografické filmy či detektorová pole s ionizačními komůrkami — v Thomayerově nemocnici se používají např. detektory PTW seven29 (viz obrázek 2). Nevýhodou IMRT je, že verifikace ozařovacích plánů je velice časově náročná, neboť plán zahrnuje několik polí (až devět). Nutná je verifikace všech polí. Nejčastější metodou porovnání léčebného plánu a změřené dávkové distribuce je tzv. 2D gama analýza. Po úspěšné verifikaci je všechno připraveno pro samotné ozáření pacienta.



Obrázek 2: Detektor PTW seven29, dostupné z [1]

2.1 2D Gama analýza

2D Gama analýza je metoda, která pomocí akceptačních kritérií porovnává jednotlivé body ozařovacího plánu a ozářeného dozimetru. Akceptační kritéria jsou vymezena pomocí elipsoidu.



Obrázek 3: Gama analýza

Střed tohoto elipsoidu (bod r_m) je počátkem os x , y a γ . Osy x a y definují prostorové umístění bodů r_m a r_c . Osa γ udává dávku. Prvním akceptačním kritériem je ΔD_m , což je kritérium tolerance rozdílu dávek D_m (dávka změřená v bodě r_m) a D_c (dávka vypočtená v bodě r_c). Druhým je Δd_m , což je kritérium tolerance vzdálenosti těchto bodů r_m a r_c . Pomocí ΔD_m a Δd_m lze vypočítat tzv. gama index. Pokud je D_m dávka změřená v bodě r_m a D_c dávka vypočtená v bodě r_c , $r^2(r_m, r_c)$ kvadrát vzdálenosti bodů r_m a r_c , $\delta^2(r_m, r_c)$ kvadrát číselného rozdílu dávek v bodech r_m a r_c , ΔD_m kritérium tolerance rozdílu dávek v těchto bodech a Δd_m kritérium tolerance vzdálenosti těchto bodů, pak je gama index $\Gamma(r_m; r_c)$ určen vztahem:

$$\Gamma(r_m; r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_m^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_m^2}} \quad (1)$$

Pokud vychází gama index menší, nebo roven jedné, znamená to, že daný bod splňuje akceptační kritéria. V praxi se používají kromě gama indexu i kritéria dose-difference (DD, ΔD) - tedy o kolik % se liší dávka změřená v daném bodě od predikované dávky a distance-to-agreement (DTA, Δd) - o kolik mm je vzdálen daný bod od odpovídajícího bodu v plánu. Určuje se také tolerance gama skóre, která udává, kolik procent bodů musí splňovat kritéria DD a DTA. Např. pokud máme určeny vstupní kritéria gama analýzy $DD/DTA = 3\%/3 \text{ mm}$ a tolerance pro gama skóre je 90 %, znamená to, že 90 % bodů v poli splňuje odchylku v dávce max. 3 % a odchylku ve vzdálenosti této dávky max. 3 mm. Popis gama analýzy byl sepsán podle práce [22] O. Ševely a článku [?] H. Li a L. Dong.

2.2 Lineární urychlovač částic

V dnešní době se pro terapii externími fotonovými svazky využívá lineárních urychlovačů částic. Tato zařízení slouží k vytvoření svazku částic (např. elektrony, těžké/lehké ionty) a jejich následnému urychlení na dostatečnou energii (v rozpětí 4 až 25 MeV). Lineární urychlovače kategorizujeme dle typu urychlovaných částic a způsobu jejich urychlení. Pro potřeby IMRT techniky se dnes nejvíce využívají tzv. vysokofrekvenční lineární urychlovače (používá se anglická zkratka LINAC = linear accelerator). LINAC lze využívat ve dvou různých režimech: buď může produkovat svazek vysokoenergetických elektronů, nebo je zdrojem tzv. brzděného záření X (druh RTG záření, svazek je tvořen fotony). Ozařování fotonovými svazky je velmi výhodné u hlouběji uložených nádorů (fotony proniknou hlouběji do tkáně). Základními částmi LINACu jsou nepohyblivý stojan, pohyblivé rameno neboli gantry a nastavitelné lůžko pro pacienty. Díky pohyblivému ramenu lze ozařovat nádory z více stran a úhlů, aniž by pacient musel změnit polohu.[18]

Princip a konstrukce lineárního urychlovače

Elektrony emitované na katodě elektronového děla putují urychlovacími trubici, kde jsou urychleny na rychlost blízkou rychlosti světla, svazek elektronů je zde také fokusován a zúžen na co nejmenší průměr. Urychlený svazek vstupuje do hlavice urychlovače, kde se nachází kovový terčík, který při použití fotonového režimu po dopadu elektronů emituje brzděné záření. V hlavici je svazek dále fokusován a homogenizován a pomocí kolimátorů je určen jeho finální tvar. Na obrázku 4 jsou znázorněny hlavní konstrukční prvky lineárního urychlovače. Na obrázku 5 je znázorněno vnitřní schéma urychlovače.

1. Pulzní modulátor

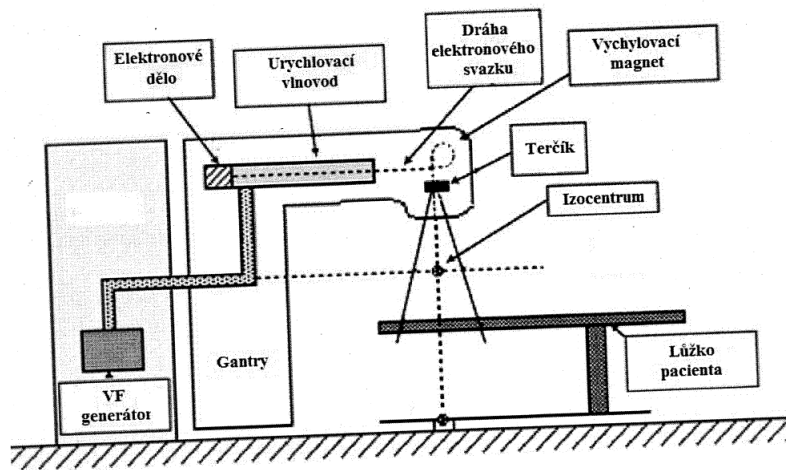
Nachází se v nepohyblivém stojanu urychlovače a slouží k napájení některých dalších částí (elektronového děla a generátoru mikrovln) pomocí vysokoproudých vysokonapěťových pulzů.

2. Elektronové dělo

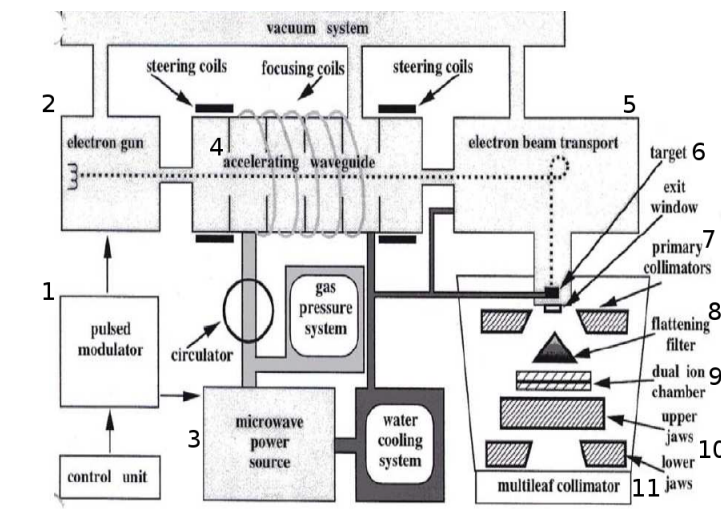
Elektronové dělo je zdrojem urychlovaných částic. Částice jsou produkovány termoemisí z katody. Při ohřívání katody získávají elektrony energii dostatečnou k tomu, aby překonaly síly, jimiž jsou přitahovány k atomovým jádrům, a opouští povrch katody. Částice jsou přitahovány anodou a vstříkovány do urychlovací trubice.

3. Generátor mikrovln

V generátoru mikrovln se tvoří elektromagnetické vlny o vysoké mikrovlnné frekvenci



Obrázek 4: Konstrukční prvky LINACu, převzato z [18]



Obrázek 5: Vnitřní schéma lineárního urychlovače částic, převzato z [?]

(řádově 3 GHz v každém pulzu). Vlny jsou transportovány pomocí vlnovodů do urychlovací trubice, kde dodávají energii elektromagnetickému poli potřebnému pro urychlení částic.

4. Urychlovací trubice

Zde probíhá samotné urychlování částic pomocí vysokofrekvenčního magnetického pole (nejčastěji 2856 MHz), jemuž dodává energii generátor mikrovln. Uvnitř trubice se nachází vakuum, aby urychlované částice nebyly bržděny jinými částicemi. Aby částice mohla získávat energii, musí být její rychlost rovna fázové rychlosti urychlovacího pole. Pokud by povrch trubice byl homogenní, fázová rychlost pole by mohla dosahovat i nadsvětelné rychlosti. Fázovou rychlost pole lze snížit tak, že součástí trubice budou pravidelné disky, které magnetickou vlnu zpomalí. Aby si svazek urychlovaných částic udržel správnou trajektorii, využívá se soustavy cívek a magnetů vně trubice, které jej vychylují do správné polohy.[18]

5. Hlavice urychlovače

(a) Terčík

Po dopadu urychleného svazku na terčík dochází ke vzniku fotonů s velmi vysokou energií (brzdné záření). Charakteristika vzniklého svazku fotonů závisí na materiálu, ze kterého je terčík vyroben (většinou je z olova nebo hliníku), a jeho tloušťce.

(b) Primární kolimátor

Primární kolimátor propouští pouze částice pohybující se v dopředném směru a definuje maximální velikost svazku.

(c) Vyhlazovací filtr

Fotonový svazek má vyšší energii v blízkosti své osy, proto je nutné jej homogenizovat. K tomu slouží vyhlazovací filtr, který díky svému tvaru absorbuje větší množství částic v oblasti osy svazku než na jeho okrajích.

(d) Monitorovací systém svazku

Monitorovací systém svazku je tvořen soustavou ionizačních komor umožňujících kontrolu parametrů svazku (energie, homogenita a další).

(e) Sekundární kolimátor

Je tvořen dvěma páry clon a vymezuje tvar ozařovaného pole na obdélník.

(f) Vícelistý kolimátor (multi-leaf collimator, MLC)

MLC je soustava elektromechanicky ovládaných lamel, pomocí kterých lze vymezit tvar svazku s ohledem na tvar nádoru a okolních zdravých tkání (viz obr. technika IMRT)

Lineární urychlovač je řízen ovládacím počítačem a může pracovat v různých módech. Při ozařování pacientů je to klinický mód, kdy počítač s urychlovačem komunikuje (určí potřebné parametry pro ozařování) pomocí verifikačního systému. Fyzikální mód usnadňuje fyzikální měření, v servisním módu lze provádět pravidelné prověrky.

Obsluha lineárního urychlovače a dalších radioterapeutických přístrojů vyžaduje při radioterapii přítomnost radiologických fyziků. Radiologický fyzik se podílí také na tvorbě a verifikaci klinických plánů, je zodpovědný za správnou a bezpečnou aplikaci ionizujícího záření. Proto musí mít přehled nejen o používaných přístrojích, ale také o vlastnostech ionizujícího záření a jeho interakcích s lidskou tkání.

3 Fyzikální základy radioterapie

3.1 Druhy ionizujícího záření a jejich interakce s látkou

Z hlediska moderní fyziky můžeme nejobecněji definovat záření jako uspořádaný pohyb částic. Částice tvořící záření přenáší energii. Pokud mají tyto částice energii tak velkou, že dokážou ionizovat částice, s nimiž se setkají, označujeme toto záření jako ionizující. *Jsou-li nositeli zářivé energie částice s určitou klidovou hmotností, případně elektrickým nábojem, říkáme, že záření je korpuskulární - látkové. Není-li tomu tak, jde o záření vlnové - elektromagnetické.*[24] Radioterapie využívá vlastností různých druhů ionizujícího záření k diagnostice i samotné léčbě nádorových onemocnění. Pro konkrétní využití daného druhu záření je určující způsob jeho interakce s hmotou, neboli co se s ním děje při průchodu prostředím (např. lidskou tkání). Podle něj dělíme záření na přímo ionizující a nepřímo ionizující.

3.1.1 Přímo ionizující záření

Záření je tvořeno elektricky nabitými částicemi, které mají dostatečnou energii k tomu, aby ionizovaly atomy okolního prostředí. Jsou to záření α (jádra He), β^- (elektrony) a β^+ (pozitrony) a p^+ (protony). Metody radioterapie, jimiž se tato práce zabývá, využívají k léčbě elektronové záření.

- **Záření β , elektronové záření**

β je typem korpuskulárního (látkového) záření a je tvořeno záporně nabitými elektrony (lehké částice o hmotnosti $9,109 \times 10^{-31} kg$). Vyznačuje se spojitým spektrem energie a v důsledku své hmotnosti i malou brzdou schopností (při průchodu prostředím ztrácí svoji energii na delší dráze)[18]. Vzniká při β -rozpadu radionuklidů. Jako elektronové označujeme záření tvořené monoenergetickými elektrony produkovanými lineárními urychlovači částic. Má stejné vlastnosti jako β^- , ale vzniká nikoli rozpadem radionuklidů, nýbrž termoemisí z katody urychlovače.

- Termoemise elektronů

Část elektronů ve struktuře vodivých materiálů se neustále pohybuje všemi směry, nazýváme je volné elektrony. Pokud vodič zahříváme, stoupá kinetická energie volných elektronů, pokud je vyšší než tzv. výstupní práce (udává se v jednotkách eV), dojde k emisi elektronu. Tento princip je využíván u lékařských lineárních urychlovačů částic, kde jsou elektrony potřebné pro vytvoření monoenergetického svazku záření emitovány žhavenou katodou.[18]

Interakce přímo ionizujícího záření

Při průchodu hmotou ztrácí nabitá částice svoji kinetickou energii. Dochází k tomu především těmito způsoby:

- **Ionizace**

Ionizace je proces, při němž dochází k odtržení elektronu z neutrálního atomu za vzniku kladného iontu a odtrženého elektronu po dodání vyšší energie než vazebné.[24] K ionizaci atomu dochází nejen následkem srážky atomu s jinou nabitou částicí (např. elektron), ale i vlivem elektromagnetického záření a dalšími procesy.

- **Excitace**

Proces vybuzení elektronu na vyšší energetickou hladinu. Vzápětí dochází k deexcitaci, při níž elektron vyzáří přebytek svojí energie ve formě fotonů. Při excitaci na vnitřních slupkách atomů vzniká tzv. charakteristické záření (složka rentegenového záření).[25]

- **Tvorba brzdného záření**

Protony v jádře přitahují elektrony, způsobí změnu směru jejich letu a zpomalení, výsledkem je emise elektromagnetického záření se spojitým spektrem energie, které označujeme termínem brzdné. Intenzita vzniklého záření závisí na rychlosti elektronu a atomovém čísle absorbantu. Čím vyšší je Z , tím větší je intenzita záření. Tohoto procesu využíváme u produkce záření pomocí lineárních urychlovačů pro radioterapii externími fotonovými svazky, kde necháme svazek urychlených elektronů dopadnout na kovový terčík.

3.1.2 Nepřímio ionizující záření

Kvanta záření nenesou náboj, svoji kinetickou energii předávají nabitým částicím (elektronům, event. atomovým jádrům), které se jejich prostřednictvím „sekundárně“ ionizují.[18] Řadíme sem neutronové a fotonové záření (rentgenové záření a gama záření).

- **Rentgenové záření (RTG záření)**

Jedná se o elektromagnetické záření vznikající mimo jádra atomů vyznačující se krátkými vlnovými délkami a vysokou frekvencí. RTG záření má dvě složky - brzdné záření využívané pro radioterapii externími fotonovými svazky (viz Interakce přímo ionizujícího záření) a charakteristické záření s čárovým spektrem (viz obr. spektrum brzdného záření).

Interakce nepřímio ionizujícího záření

- **Fotoefekt**

Nastane při interakci nízkoenergetického záření (0,1 MeV) s látkou s velkým protonovým číslem (typicky kovy). Foton při srážce předá veškerou svoji energii vázanému elektronu. Foton zaniká a elektron opouští vazbu (ve formě tzv. fotoelektronu). Elektron z vyšší slupky zaujme místo po uvolněním elektronu a přebytek energie vyzáří ve formě elektromagnetického záření (charakteristické záření), nebo je energie předána některému z elektronů vyšší slupky, který se uvolní jako tzv. Augerův elektron.[17]

- **Comptonův rozptyl**

Proces pozorujeme při interakci záření se střední energií (0,03-30 MeV) s látkami s nižším protonovým číslem (např. lidská tkáň) a je podobný fotoefektu. Foton však předá valenčnímu elektronu pouze část svojí energie a pokračuje ve změněném směru s nižší rychlostí. Elektron se uvolní ve formě tzv. Comptonova elektronu.[15]

- **Tvorba párů elektron-pozitron**

V důsledku působení elektromagnetického pole jádra atomu se může část energie fotonu přeměnit na hmotu — pár elektron-pozitron. Interagující foton musí disponovat určitou prahovou energií (větší, nebo rovnou součtu klidové energie elektronu a pozitronu, 1022 MeV). Vzniklé částice pak mohou dále ztrácet svou energii ionizací a excitací. Na konci dráhy pozitronu dochází k jeho zániku (anihilaci) s některým dalším elektronem. Výsledkem jsou 2 fotony o energii 511 keV pohybující se přesně opačným směrem.

3.2 Dozimetrické veličiny charakterizující ionizující záření

Dozimetrie

Dozimetrie je obor, který je s radiologickou fyzikou velmi úzce spojen. Zabývá se měřením, výzkumem, výpočty a modelováním parametrů ionizujícího záření, které popisují interakce záření s látkou a jeho účinky na ozářené objekty.

Energie ionizujícího záření

Energie, kterými se zabýváme v částicové fyzice, jsou velice malé, proto se energie ionizujícího záření udává v jednotkách elektronvoltů (eV). Jeden elektronvolt je definován jako kinetická

energie jednoho elektronu, který prošel elektrickým potenciálem jednoho voltu. Pro rozměr 1eV platí:

$$1eV = 1,6 \times 10^{-19} J$$

V praxi se často využívají násobky této jednotky, v této práci je energie záření udávána v řádu megaelektronvoltů:

$$1MeV = 10^6 eV$$

[26]

Sdělená energie

Sdělená energie (ε) je definována vztahem:

$$\varepsilon = (R_{in} - R_{out}) + (Q_{in} - Q_{out}) \quad (2)$$

Kde R_{in} jsou zářivé energie nabitých i nenabitých částic, které do tělesa vystoupily a které ji opustily (R_{out}). Q_{in} je úbytek Q_{out} je přírůstek klidových energií jader a elementárních částic při všech jaderných přeměnách, k nimž v tomto procesu došlo. [27]

Je to energie, kterou ionizující záření předalo látce o určitém objemu. Jedná se o stochastickou (náhodnou) veličinu, v praxi je tedy důležitější její rozdělení (jakých hodnot může nabývat a s jakou pravděpodobností) spíše než konkrétní hodnoty. Nestochastickou veličinou odpovídající sdělené energii je střední sdělená energie.

Absorbovaná dávka záření

Pro popis interakce ionizujícího záření s látkou využíváme veličinu zvanou absorbovaná dávka (dále jen dávka). Dávka (D) je podíl střední energie odevzdané ionizujícím zářením elementu ozářené látky a hmotnosti tohoto elementu. Jinými slovy je to energie absorbovaná v jednotce hmotnosti ozařované látky v určitém místě[27]

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (3)$$

Jednotkou dávky je *Gray* (Gy), jejímž rozměrem je $J.kg^{-1}$. Dříve se užívalo jednotky *rad*, platí:

$$1rad = 0,01Gy$$

Dávka se týká energie předávané nabitými částicemi (přímo ionizujícím zářením). Pro popis energie předané nenabitými částicemi (nepřímo ionizující záření) částicím nabitým používáme veličinu zvanou kerma.

Kerma (kinetic energy released in material)

Nepřímo ionizující záření interaguje s látkou ve dvou fázích. V první fázi předají při srážce nenabitě částice nabitým částicím svou kinetickou energii (popř. její část). Ve druhé fázi interagují s látkou emitované sekundární částice z fáze 1. Kerma popisuje první fázi a je definována jako podíl součtu kinetických energií všech nabitých částic uvolněných nenabitými ionizujícími

částicemi v objemovém elementu látky a hmotnosti látky v tomto objemovém elementu. Vztah pro kerma: [27]

$$K = \frac{dE_k}{dm} \quad (4)$$

Jednotku je rovněž *Gy*.

Jak u dávky tak u kermy je nutné vždy uvést, k jakému prostředí se veličina vztahuje (např. tkáňová dávka/kerma, vzduchová dávka/kerma).

Část III

Radiochromické filmy

Radiochromické (nebo také gafchromické) filmy jsou filmy měnící svoji barvu bezprostředně po vystavení ionizujícímu záření v důsledku polymerace. Barevná změna je ihned viditelná, filmy není třeba vyvolávat žádným chemickým či fyzikálním procesem. Jejich použití je výhodné pro měření a verifikaci absorbované dávky u moderních metod radiochirurgie (např. Leksellův gama nůž) a radioterapie. V radioterapii se využívají u metod jako jsou např. technika RapidArc (objemově modulovaná radioterapie), technika IMRT nebo IGRT (obrazově řízená radioterapie). Radiochromické filmy díky řadě výhod postupně nahrazují jiné typy starších dozimetrů — radiografické filmy, RTG filmy a postupně i dnes používané ionizační komory.

Použití v IMRT

Radiochromické filmy se v technice IMRT používají při verifikaci ozařovacích plánů. Při IMRT je díky možnosti přesného nastavení tvaru svazku záření a ozařování z různých úhlů možné do cílového objemu (národu) dopravit vyšší dávku záření než u jiných metod radioterapie. Proto je nutné dbát na důslednou kontrolu správnosti rozložení dávky v ozařované oblasti před zahájením léčby. K tomuto účelu lze využít radiochromické filmy. Filmy jsou ozářeny podle ozařovacího plánu, poté je vytvořena kalibrační křivka, pomocí níž se určí rozložení dávky ozářené plochy filmu. Prostřednictvím gama analýzy porovnáme ozařovací plán s rozložením dávky ozářeného filmu. Dosahují-li požadované míry shody, ozařovací plán je schválen.

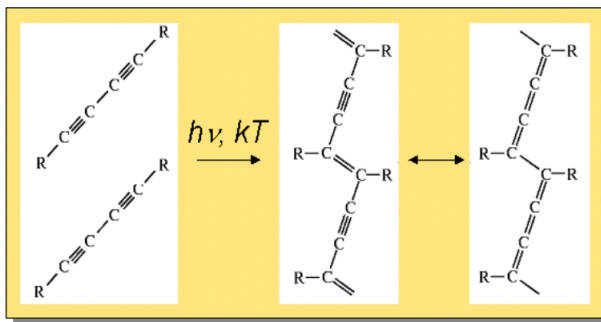
Vývoj

Zkoumáním principů fotopolymerizace (vznik polymerů díky záření) a fotochromismu (změna barvy chemické látky indukovaná zářením) později využitých u gafchromických filmů se v 60. letech začal zabývat William McLaughlin (National Institute of Standards and Technology, USA). V 80. letech představil David F. Lewis, Ph.D. (International Specialty Products, Wayne, New Jersey, USA) první radiochromické filmy, které však neposkytovaly přesné výsledky při měření nízkých dávek používaných v radioterapii (spolehlivé byly u dávek vyšších než 10 Gy), byly velmi citlivé na světlo a změny teploty [7]. Postupné vylepšování složení filmů a metod jejich výroby vedlo v roce 2004 k vytvoření současné generace filmů EBT (External Beam Therapy). V roce 2010 vznikl software pro vyhodnocování radiochromických filmů FilmQA Pro. Tým odborníků z ISP pokračuje ve vývoji radiochromických filmů i softwaru FilmQA Pro, nové poznatky uveřejňují v časopise Medical Physics a na webových stránkách http://www.filmqapro.com/FilmQA_Pro.htm. [7]

4 Vlastnosti

4.1 Struktura

Radiochromické filmy se skládají ze dvou složek: tzv. aktivní vrstvy a ochranné polyesterové vrstvy, která zabraňuje mechanickému poškození filmu. Aktivní vrstvu tvoří látka LiPCDA (lithium salt of pentacosa, $C_{25}H_{41}LiO_2$) citlivá na ionizující záření. Molekula LiPCDA obsahuje ve svém základu butadiin (diacetylén). Charakteristickou vlastností sloučenin butadiinu je citlivost na ionizující záření pouze v krystalické, nebo micelární formě. Aby tedy film na záření reagoval, musí mít LiPCDA v aktivní vrstvě formu mikrokrytalů (obrázky 6 a 8).



Obrázek 6: Uspořádání monomeru v aktivní vrstvě radiochromických filmů, převzato z: [7]



Obrázek 7: Mikrokrytaly v aktivní vrstvě filmu, převzato z: [7]

Jednotlivé typy radiochromických filmů se liší svojí strukturou. Tabulka 1 porovnává strukturu filmů EBT2 a EBT3 použitých v této práci.

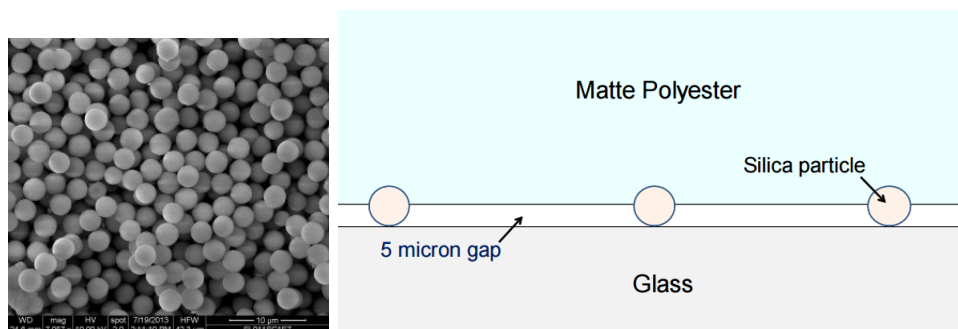
Typ	EBT2	EBT3
Tloušťka aktivní vrstvy(μm)	26-28	26-28
Uspořádání vrstev	Asymetrické	Symetrické
Povaha ochranné vrstvy	Hladký polyester	Polyester+SiO ₂
Absorbance neozářeného filmu	0,10 – 0,12	0,12 – 0,14
Celková tloušťka filmu(mm)	0,28	0,27

Polyester Laminate , 50 μm
Adhesive Layer, 25 μm
Active Layer, ~28 μm
Polyester, 175 μm

Matte Polyester, 120 μm
Active Layer, ~28 μm
Matte Polyester, 120 μm

Tabulka 1: Porovnání struktury filmů typu EBT2 (vlevo) a EBT3 (vpravo) použitých v této práci

Největším rozdílem mezi typem EBT2 a EBT3 je použití částic SiO_2 u typu EBT3 zajišťujících mezeru mezi sklem skeneru a filmem, což zabraňuje vzniku Newtonových kroužků. Filmy obsahují rovněž žluté barvivo (marker), jehož úkolem je kompenzovat změnu tloušťky filmu způsobenou polymerací.



Obrázek 8: Částičky SiO_2 ve struktuře EBT3, převzato z: [8] a [9]



Obrázek 9: Radiochromický film — světle zelené zbarvení iniciované ozářením, převzato z: [?]

4.2 Denzitometrické vlastnosti

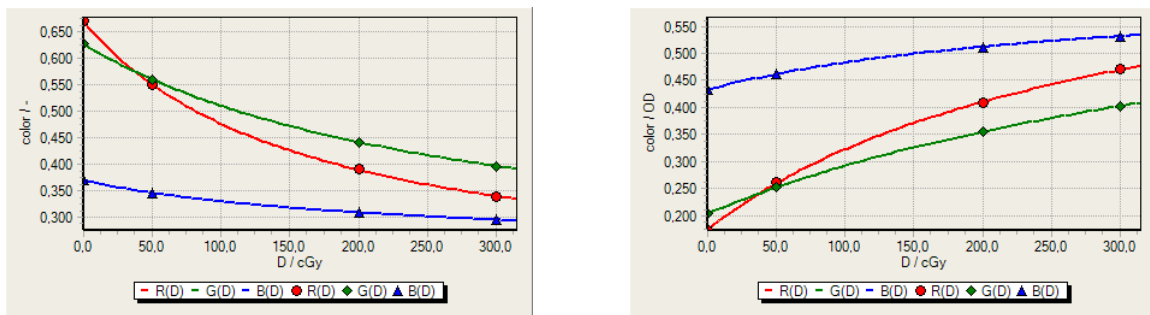
V důsledku interakce ionizujícího záření s monomery aktivní vrstvy filmu dochází k polymeraci. U filmů ozářených svazkem záření o vysoké energii (od 15 MeV) způsobuje záření převážně tvorbu elektron-pozitronových párů, svazky se střední energií (kolem 6 MeV) interagují Comptonovým rozptylem, při ozáření svazkem o nízké energii (50 keV) převládá fotoefekt [1]. Vlivem polymerace se u filmů mění schopnost pohlcovat světlo. Čím vyšší dávce záření je film vystaven, tím více je posléze schopen pohltit světla. Tuto vlastnost popisuje veličina zvaná optická hustota (denzita), která vyjadřuje míru absorpce světla prostupujícího materiálem. Závisí na chemickém složení, vlastnostech a tloušťce materiálu, jímž světlo prochází. Je definována vztahem:

$$D_T = \log \frac{1}{\tau} \quad (5)$$

Kde τ je transmitance (propustnost) materiálu, je definována jako podíl hodnoty světelného toku, který prošel látkou (Φ_T) a hodnoty světelného toku, který do látky vstoupil (Φ_0):

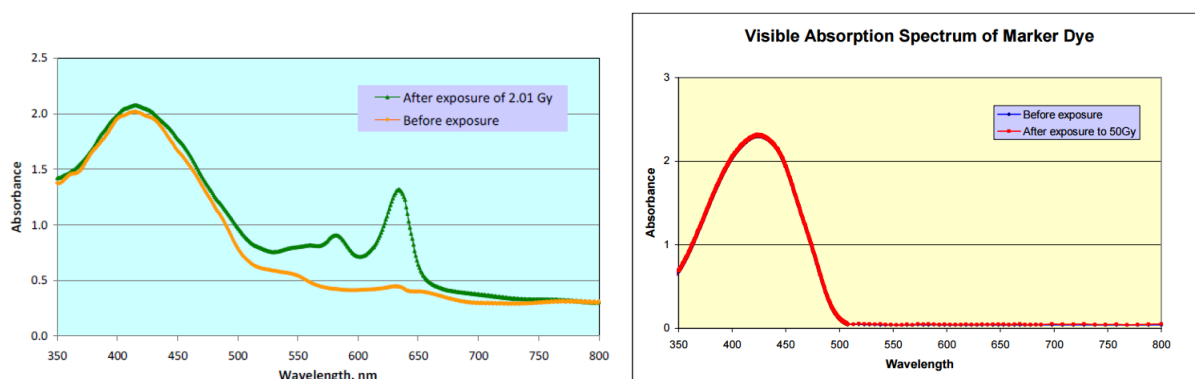
$$\tau = \frac{\Phi_T}{\Phi_0} \quad (6)$$

Přičemž τ může nabývat hodnot od 0 do 1. Při nulové transmitanci je materiál dokonale nepropustný, při $\tau = 1$ naopak propustí všechno světlo, které do něj vstoupí [11]. Pokles transmitance radiochromických filmů po ozáření poznáme i pouhým okem podle ztmavnutí filmu, míra ztmavnutí je rovněž úměrná absorbované dávce záření (čím vyšší dávce byl film vystaven, tím má tmavší barvu).



Obrázek 10: Vlevo: graf závislosti transmitance na absorbované dávce, vpravo: graf závislosti optické hustoty na absorbované dávce

Změny optické hustoty aktivní vrstvy využíváme při stanovování pohlcené dávky pomocí RGB skenerů, ty nám umožňují určit hodnotu optické hustoty ve třech barevných kanálech (červeném — R, zeleném — G, modrém — B). Na grafu 11 vidíme porovnání závislosti optické hustoty na vlnové délce světla u ozářeného a neozářeného filmu. Nejvyšší hodnotu naměříme u neozářeného filmu v oblasti vlnových délek kolem 420 nm, což je způsobeno žlutým markerem (látkou necitlivou na ozáření)[4], který se do aktivní vrstvy přidává za účelem korekce naměřených hodnot. V oblasti těchto vlnových délek (oblast modré barvy) mají ozářený i neozářený film velice podobné hodnoty absorpance (marker nemění svou optickou hustotu po ozáření). Aby bylo možné přesně určit závislost dávky a optické hustoty, je třeba najít oblast světelného spektra, kde bude rozdíl mezi optickou hustotou neozářeného a ozářeného filmu největší. Rozdíly začínají být patrné kolem vlnové délky 530 nm (zelené světlo), nejvýraznější rozdíl hodnot optické hustoty však zaznamenáme přibližně u vlnové délky 630 nm (červená). Proto se při sestavování kalibračních křivek využívá odezva skeneru v červeném kanálu.



Obrázek 11: Absorpční spektrum filmů EBT2 (vlevo) a žlutého markeru (vpravo)

4.2.1 Marker

Vlivem polymerace dojde k zmenšení tloušťky filmu, což vede k lokálnímu snížení optické hustoty (polymer je schopen pohltit méně fotonů, což vede k podhodnocení dávky [4]. Do aktivní látky filmů se proto přidává žlutý marker, který na rozdíl od aktivní vrstvy není citlivý na ozáření, a neovlivňuje tak optickou hustotu filmu po jeho ozáření (viz obrázek 11. Marker má absorpční maximum ve vlnových délkách kolem 420 nm (oblast modré), což umožňuje pomocí odezvy skeneru v modrém kanálu provést korekci hodnot naměřené dávky.

5 Kalibrace filmů

Kalibraci provádíme za účelem určení výše dávky, jíž byl film ozářen, aby bylo možné porovnat ozařovací plán s ozářeným filmem. Kalibrace spočívá v nalezení závislosti mezi množstvím světla, které je film schopen propustit (resp. pohltit) a dávkou záření, které byl vystaven. Kalibrace se skládá ze dvou částí: naskenování filmů a sestavení kalibrační křivky.

5.1 Skenování

Při skenování je film ozářen lampou skeneru a světlo, které pronikne skrz, je zaznamenáno snímačem jako elektrické napětí. Tato informace je pomocí převodníku převedena na číselnou hodnotu barvy každého pixelu. Při sestavování kalibračních křivek filmů se používá tento číselný údaj o barvě filmu, neboť vypovídá totéž co veličina transmitance, tedy kolik světla snímek propustil. Maximální počet barev, které je skener schopen rozlišit, se nazývá barevná hloubka. Správný postup skenování má na přesnost kalibrace velký vliv, je třeba dodržovat u všech skenovaných filmů jednotný postup. Zde uvádím nejdůležitější faktory, které mají vliv na získaný snímek.

Druh skeneru

Pro skenování filmů je nutné používat ploché RGB skenery s CCD snímačem, které umožňují získat informace ve 3 barevných kanálech (červeném - R, zeleném - G, modrém - B). Vlastnosti jednotlivých skenerů tohoto typu se ale liší a mají vliv na přesnost získaných dat. Důležitými parametry jsou především: barevná hloubka, rozlišení a velikost snímané plochy. Výrobce doporučuje použití skeneru Epson 10000 XL, u nějž díky velké snímací ploše nedojde ke zkreslení odezvy skeneru vlivem odlišného světelného výtěžku lampy skeneru na okrajích[12].

Transmisní vs. reflektivní mód

Pro skenování filmů lze použít oba módy. Výrobce však doporučuje transmisní mód, při něm se tolik neprojeví odchylky vzniklé nestejným světelným výtěžkem lampy skeneru. Výhodou reflektivního módu je, že pomáhá eliminovat vznik Newtonových kroužků, to ale u novějších typů filmů EBT3 nemá díky použití částic SiO_2 význam.[13]

Newton rings

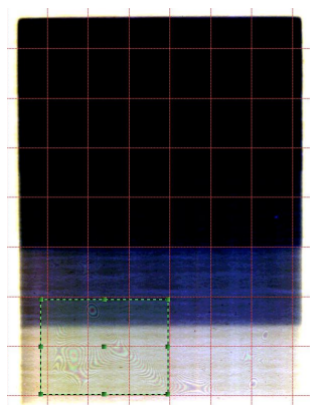
Jak už bylo řečeno, po ozáření dojde ke zmenšení tloušťky aktivní vrstvy filmu. Navíc není tloušťka v každém bodě stejná. V mezerách mezi sklem skeneru a povrchem filmu dochází k ohybu a skládání světla, v některých místech jsou interferenční maxima, v některých interferenční minima, v důsledku toho vznikají tzv. newtonovy kroužky. Vidíme je na naskenovaném snímku (obr. 12) v dolní části jako soustředné kruhové útvary. U typu EBT3 se vzniku newtonových kroužků předchází zajištěním mezery mezi plochou skeneru a filmem použitím částic SiO_2 . Mezera je větší než vlnová délka světla z lampy skeneru, a nedochází tak k interferenci.

Umístění filmu

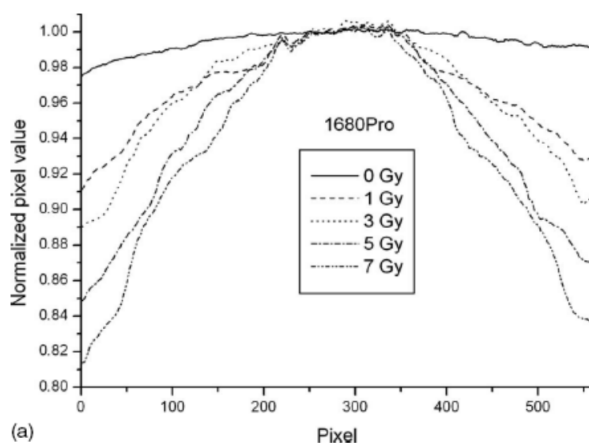
Lampa skeneru nemá po své délce stejný světelný výtěžek. Proto je při skenování třeba film umístit do středu snímací plochy skeneru. Největší odchylky zaznamenáváme právě ve směru rovnoběžném s podélnou osou lampy, na okrajích snímané plochy je odezva skeneru zkreslena nejvíce. Míra nepřesnosti narůstá se zvyšující se absorbovanou dávkou, což je patrné z grafu na obrázku 13.[14]

Orientace filmu

Orientací se rozumí natočení filmu na snímací ploše skeneru. Mikrokrystaly tvořící aktivní vrstvu filmu se po vystavení ionizujícímu záření chovají jako polarizátory světla a podle své



Obrázek 12: Newtonovy kroužky v dolní části naskenovaného filmu, dostupné z [7]



Obrázek 13: Odchylka na okraji snímané plochy skeneru, dostupné z [7]

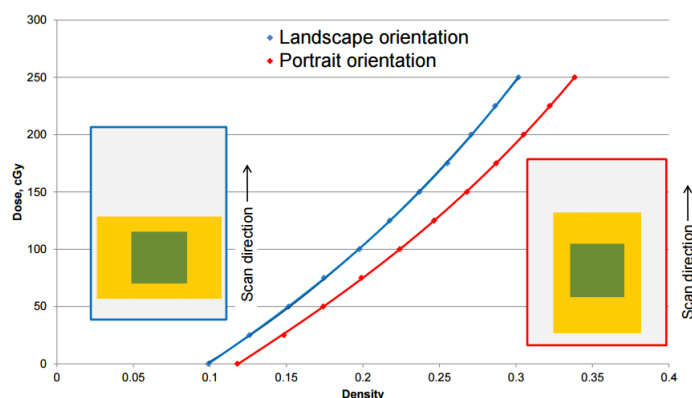
polohy vzhledem ke zdroji světla ho propouští různé množství. Je tedy důležité filmy skenovat vždy ve stejném natočení, abychom zabránili nežádoucím odchylkám.

Filmy se skenují buď v orientaci „landscape“, kdy kratší strana filmu je podél směru pohybu lampy při skenování, nebo „portrait“, kdy delší strana filmu je podél směru skenování. Obrázek 14 znázorňuje graf závislosti odezvy skeneru na orientaci filmu, je zde schematicky znázorněna orientace „landscape“ a „portrait“.

Výrobce doporučuje skenovat filmy v orientaci landscape, při níž není tak výrazná odchylka na okrajích snímku způsobená nestejným světelným výtěžkem lampy skeneru.[7] U typů EBT2 a starších záleží vzhledem k asymetrické struktuře filmu i na tom, kterou stranou se film dotýká skla skeneru, je třeba (viz obr EBT2) dbát na to, abychom všechny filmy skenovali otočené stejnou stranou vůči sklu skeneru. U typu EBT3 toto díky symetrické struktuře nehraje roli.

Změna odezvy s časem po ozáření

Polymerace aktivní látky začíná téměř okamžitě (během $100 \mu s$) po vystavení filmu záření. Nějakou dobu však ještě trvá, než se stav aktivní látky ustálí. Není tedy vhodné film skenovat neprodleně po jeho ozáření. V materiálu od firmy ISP se doporučuje skenování filmu po době



Obrázek 14: Vliv orientace filmu na odezvu skeneru, dostupné z [7]

nejméně čtyřikrát delší, než byla doba, po kterou byl ozařován. Pokud byl film vystaven ionizujícímu záření např. pět minut, je vhodné jej skenovat minimálně dvacet minut po ukončení ozařování.

Obecné zásady manipulace s filmy

Radiochromické filmy vykazují spolehlivé výsledky jen pokud jsou naprosto neporušené. K poškození jsou však velmi náchylné, proto je třeba při manipulaci s nimi dodržovat následující zásady:

1. Dotýkat se filmů pouze v rukavicích, a to jen na okrajích (okraje se nezahrnují do vyhodnocované oblasti filmu)
2. Udržovat povrch filmů čistý - stírat z něj prach (hadříkem z jemné látky)
3. Filmy neohýbat
4. Nevystavovat filmy přímému slunečnímu svitu (raději uchovávat v temnu)
5. Nevystavovat filmy teplotám vyšším než 50 ° C na dobu delší než jeden den a jednorázově teplotám nad 70 ° C [15]
6. Stříhat opatrně, nejlépe na řezačce, mít na paměti směr mikrokrystalů aktivní vrstvy a udělat si značku - kratší strana filmu je rovnoběžná na směr částic aktivní látky

Shrnutí doporučení pro skenování filmu

- Používat plochý RGB skener s CCD snímačem, barevnou hloubkou 16 bitů/kanál, rozlišením 72 dpi
- Skenovat v transmisní módu
- Skenovat v orientaci landscape
- Skenovat po době nejméně 4x delší než byla doba expozice
- Umístění filmu na střed snímané plochy skeneru

- Používat pokud možno typ EBT3

5.2 Sestavení kalibrační křivky

Existují dvě různé metody sestavování kalibračních křivek: metoda *single channel* a *multichannel*.

Metoda single channel

Metoda „single channel“ se využívá pro vyhodnocení filmů odezvy skeneru v jediném barevném kanálu. Nejvhodnější je použít kanál červený, neboť u něj je dynamický rozsah hodnot pixelů největší. Při skenování filmů pro účely single channel kalibrace se používá nastavení předlohy „negative film“, což znamená, že čím vyšší dávce záření byl film vystaven, tím vyšší bude naměřena odezva skeneru. Pro kalibraci se nepoužívá celý naskenovaný snímek filmu, ale pouze jeho výřez — tzv. „region of interest“, kterou získáme oříznutím snímku na okrajích o 1–1,5 cm.

- **Pozn. k nastavení positive film a negative film**

Na plochých skenerech je možné skenovat negativy i pozitivy filmů (např. fotografických). Při nastavení negative film skener hodnoty pixelů uloží inverzně. Naskenovaný snímek neozářeného filmu je tedy nejtmavší, ačkoli ve skutečnosti je neozářený film nejsvětlejší. Takto se filmy skenují při využití kalibrační metody single channel, protože je pak možné najít přesnější kalibrační křivku při aproximaci polynomem. Při metodě multichannel je naopak nutné filmy skenovat jako positive film.

Pomocí vhodného softwaru je vytvořen graf závislosti absorbované dávky záření na odezvě skeneru v červeném kanálu a naměřené body jsou metodou nejmenších čtverců aproximovány polynomem vyhovujícím n -tého stupně. Volí se polynom třetího nebo nejčastěji čtvrtého stupně. Při použití polynomu vyššího stupně není průběh funkce monotónní v celém intervalu naměřených hodnot, což neodpovídá předpokladu, že funkce popisující „chování“ filmů by měla být rostoucí (při nastavení předlohy skenování negative film) Metoda single channel se používá v rámci testování využití radiochromických filmů pro verifikace IMRT plánů v Thomayerově nemocnici.

Metoda multichannel

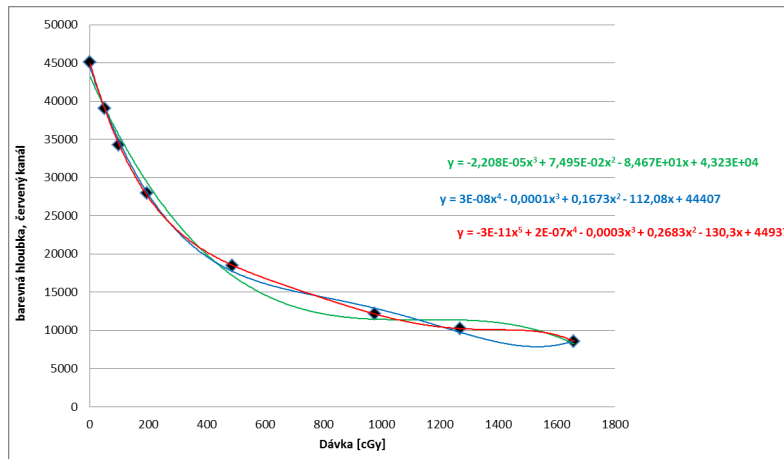
Metoda multichannel využívá pro kalibraci všechny 3 barevné kanály (červený, zelený, modrý). Kalibrační křivka je sestavena pro každý barevný kanál zvlášť. Při této metodě musí být filmy skenovány při nastavení předlohy positive film a hodnoty pixelů naskenovaných filmů se přepočítají na hodnoty transmitance. Sestavená kalibrační křivka znázorňuje závislost transmitance na absorbované dávce záření. Čím vyšší dávkou byl film ozářen, tím více je schopen absorbovat světla a jeho transmitance se snižuje.

Tato závislost je popsána pomocí racionální funkce ve tvaru:

$$X(D) = A + \frac{B}{(D - C)}$$

Kde X je transmitance filmu, D je dávka a A , B a C jsou koeficienty rovnice kalibrační křivky.

Jak už bylo řečeno, odchylka dávky naměřené při kalibraci od skutečné nazářené dávky může

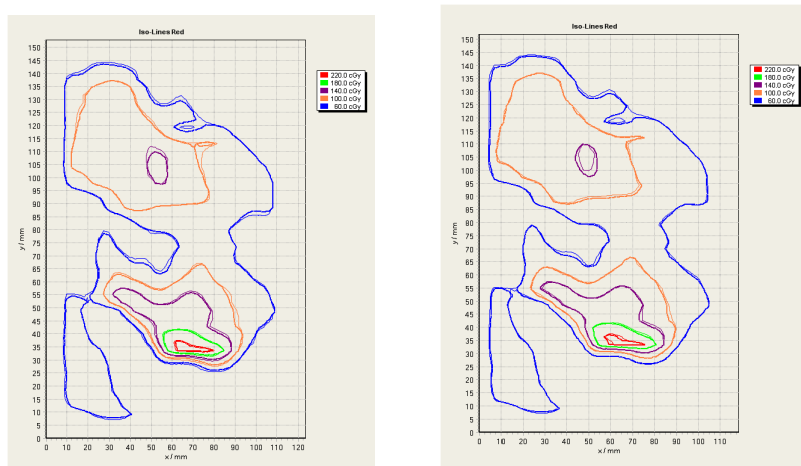


Obrázek 15: Při nastavení „positive film“ nelze najít odpovídající polynomiální křivku

vzniknout mnoha způsoby (pokud nyní pomíneme přesnost kalibrace): např. mechanickým poškozením, nejstejnou tloušťkou filmu po ozáření či vadou materiálu, velké odchylky vznikají také při skenování. Díky využití všech tří barevných kanálů při kalibraci je možné numericky oddělit část odezvy skeneru závislé na absorbované dávce od nežádoucích odchylek a nalézt lepší kalibrační křivku. Celý tento proces lze velmi jednoduše provést pomocí softwaru FilmQA Pro, který byl společností ISP (výrobce filmů Gafchromic) vyvinut přímo pro účely kalibrace filmů, verifikaci ozařovacích plánů a další potřebné testy. Program nejdříve aproximuje odezvy skeneru v červeném, modrém a zeleném kanálu racionální funkcí. Poté rovnice pomocí speciálního algoritmu zpřesňuje. Podrobný matematický popis uvádí Micke, Lewis a Yu ve článku [16].

Srovnání single channel a multichannel metody

Základní odlišností těchto dvou metod je, že metoda multichannel používá při kalibraci všechny barevné kanály, což umožňuje provedení korekcí kalibrační křivky. Rozdílný je také typ funkce použité k prokladu — single channel používá polynomiální, multichannel racionální. Racionální funkce lépe odpovídá průběhu změn absorpce světla v závislosti na dávce ionizujícího záření. Neozářený film je nejsvětlejší a projde jím nejvíce světla, se zvyšující se dávkou film tmavne a je schopen propustit méně a méně světla, jeho transmitance se tedy snižuje a postupně přibližuje nule. Tomuto chování by odpovídala klesající funkce, pokud ji však aproximujeme polynomem, nepodaří se naleznout vhodnou kalibrační křivku (viz obrázek 16), tento problém se řeší nastavením předlohy při skenování jako „negative film“, odezva skeneru má inverzní hodnotu a získáme tak rostoucí funkci, kterou lze aproximovat polynomem. Teoreticky je aproximace polynomem méně přesná, neboť kalibrační křivka neznázorňuje skutečné „chování“ filmů. Důvodem, proč se v praxi pro kalibraci používají polynomiální funkce je použití programů (MATLAB, OmniPro I^mRT), ve kterých je o mnoho jednodušší nafitovat data polynomiální než racionální funkcí, tudíž i méně časově náročné. Pro snadné a rychlé použití metody multichannel však výrobce filmů vyvinul speciální program FilmQA Pro, jehož popis je v části Metodika. Při použití racionální funkce je k prokladu potřeba výrazně menší počet bodů (nespotřebuje se tolik filmu) a lze pomocí ní eliminovat některé odchylky — např. špatné natočení filmu při skenování apod.



Obrázek 16: Graficky znázorněný výsledek gama analýzy při použití kalibrační křivky sestavené ze 3 a 7 bodů

6 Výhody a nevýhody radiochromických filmů

Radiochromické filmy mají především tyto **výhody**:

- **Nemusí se vyvolávat.**

- **Mají vysoké rozlišení.**

Filmy mají prostorové rozlišení až 25μ . Pro srovnání: U portálových dozimetrů používaných v současné době (např. typ PTW seven29) je vzájemná vzdálenost ionizačních komor 10 mm.

- **Jsou tkáňově ekvivalentní.**

Efektivní protonové číslo (Z_{eff}) filmů se blíží efektivnímu protonovému číslu lidské tkáně, respektive vody ($Z_{eff}^{H_2O} = 7,42$), díky čemuž s ionizujícím zářením interagují velmi podobně jako lidská tkáň.

$Z_{eff_{H_2O}}$	$Z_{eff_{EBT}}$	$Z_{eff_{EBT2}}$	$Z_{eff_{EBT3}}$	PTW	TLD (Li)
7,3	6,98	6,84	6,73	7,64	8,2

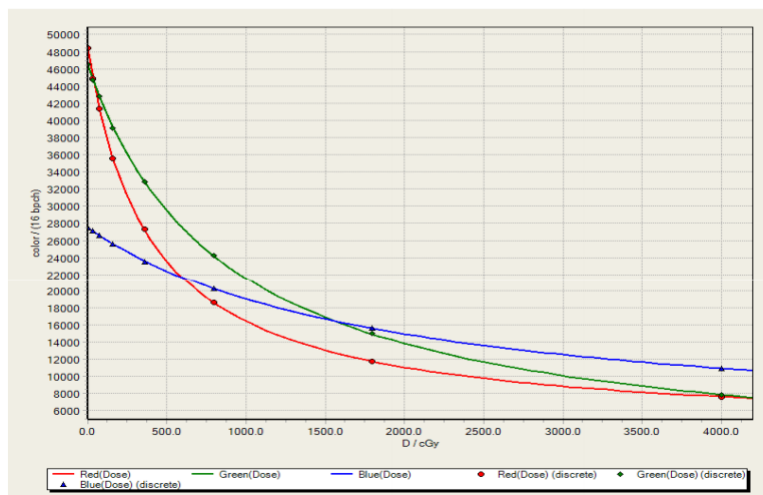
Tabulka 2: Tabulka efektivních atomových čísel filmů generace EBT v porovnání s Z_{eff} vody, dozimetru PTW a TLD (zal. na principu termoluminiscence lithia) převzato z:[3]

- **Mají velký rozsah měřitelných hodnot.**

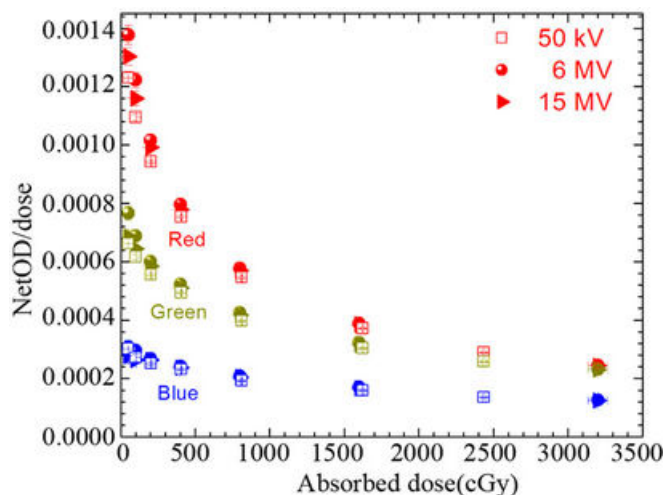
Výrobce udává, že u typu EBT2 i EBT3 lze spolehlivě měřit dávku v rozsahu 0,01–40 Gy (viz obrázek 17). Zejména spodní hranice je důležitá, v radioterapii se často používají dávky v řádu desetin Gy. [2]

- **Jejich vlastnosti nezávisí na energii, jakou byly ozářeny.** V radioterapii se využívá svazků záření s různou energií, je tedy žádoucí, aby se absorpční vlastnosti filmů neměnily v závislosti na energii použitého svazku. Porovnání naměřených dávek u filmu EBT3 při různých energiích svazků vidíme na obrázku 18.

EBT2, EBT3 and EBT3+ Dynamic Range



Obrázek 17: Graf závislosti odezvy skeneru na absorbované dávce záření zahrnující dávky až 40 Gy



Obrázek 18: Graf závislosti optické hustoty (OD) na absorbované dávce záření pro filmy ozářené svazky s různou energií

- **Jsou málo citlivé na denní i umělé světlo**

Filmy jsou mírně citlivé na UV záření a velmi nepatrně na umělé světlo. U filmů EBT2 bylo experimentálně zjištěno, že pokud bychom film vystavili na dobu 22 dní dennímu a umělému světlu („standardní světelné podmínky“ v interiéru laboratoře, byly odhadnuty na 800 luxů) zvýšila by se naměřená dávka o 0,1 Gy[4]. I když je zkreslení téměř zanedbatelné, je lepší uchovávat filmy v temnu. Nežádoucí je ale vystavování filmů přímému slunečnímu svitu.

Použití radiochromických filmů má však i své **nevýhody**:

- **Kalibraci je nutné provádět vždy znova.**

Kalibrační křivka musí být sestavena pro každý verifikační plán zvlášť, což například při použití ionizačních komor neplatí, ty se kalibrují jedenkrát za dva roky [6].

- **Jsou drahé.**

Cena jednoho balení EBT3 filmů (rozměr $8 \times 10''$) se pohybuje okolo 400 \$.

- **Kalibrace je časově náročná.**

Každý film je třeba ozářit, naskenovat, sestavit kalibrační křivku a provést gama analýzu. Procedura může trvat i 3 hodiny. Práce s ionizačními komorami a portálovými dozimetry je rychlejší, trvá kolem 1,5 h.

- **Velké množství faktorů ovlivňuje měření.**

Část IV

Metodika

7 Použité přístroje a materiál

Přístroje

- Lineární urychlovač částic Siemens Artiste Solution, Thomayerova nemocnice v Praze
- Skener EPSON V700 Perfection Photo, KDAIZ FJFI ČVUT

Technologie snímání	Šestiřádkový CCD snímač s dvojitou optikou
Světelný zdroj	Bílá studená fluorescenční katodová lampa
Fyzické rozlišení	4 800 dpi reflexní předlohy, 6 400 dpi transparentní předlohy (filmy)
Barevná hloubka	16 bitů/kanál, celkem 48 bitů
Velikost dokumentu	reflexní 216 × 297 mm, transparentní 203 × 254 mm
Optická hustota	4,0 DMax
Rozměry	503 × 308 × 152 mm

Materiál

Radiochromické filmy

Byly použity radiochromické filmy Gafchromic EBT2 (šarže A07091201) a radiochromické filmy Gafchromic EBT3 (šarže 09151403). Z filmů EBT2 byly nastříhány 2 sady kalibračních filmů (sada č. 1—13 ks; sada č. 2—15 ks), z EBT3 byly nastříhány 3 sady po 16 ks kalibračních filmů.

8 Postup práce

8.1 Ozáření radiochromických filmů

Před ozářením byly filmy EBT2 rozstříhány na menší díly o velikosti 3×3 cm, EBT3 byly nastříhány na rozměr 6×6 cm. Díly byly po jednom ozářeny lineárním urychlovačem částic Siemens Artiste Solution. Filmy byly uloženy do vodního fantomu RW3 slab phantom (pomůcka vyrobená z materiálu s Z_{eff} podobným vodě, simuluje reálné podmínky ozařování člověka). Nominální energie svazku fotonů byla 18 MeV. Rozsah použitých dávek byl:

- EBT2 sada č. 1: 0,1–8 Gy
- EBT2 sada č. 2: 0,3–10 Gy
- EBT3 všechny 3 sady: 0,3–12 Gy

Velikost pole byla u všech filmů 10×10 cm. Dále bylo za stejných podmínek ozářeno 5 filmů EBT3 vždy jedním polem ozařovacího plánu prostaty. Použitý plán byl již dříve verifikován jinou metodou a použit pro ozařování.

8.2 Kalibrace filmů metodou single channel

8.2.1 Skenování filmů

Filmy byly naskenovány 24 hodin po ozáření skenerem EPSON V700 PHOTO v orientaci landscape. Podrobný popis skenování uvádí Vladimír Dufek v materiálu [28]. Před použitím byl skener zahřát skenováním na prázdko.

Použitá nastavení skeneru

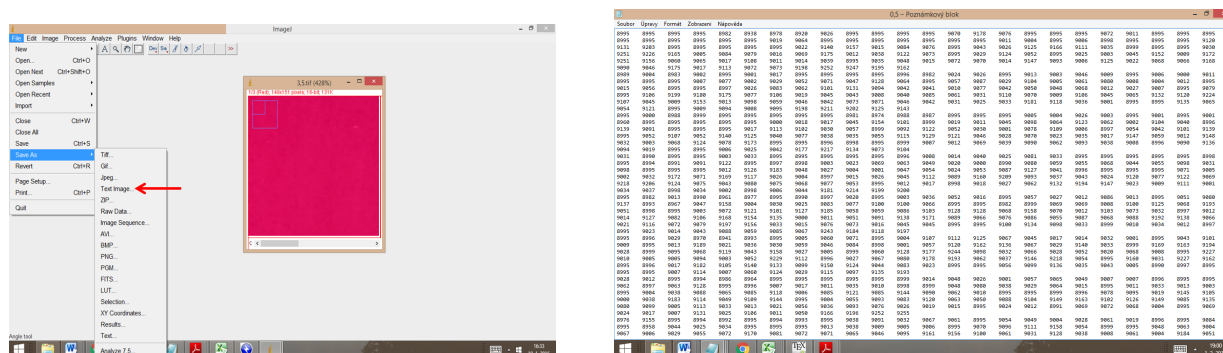
Režim:	Profesionální režim, bez korekce barev, žádné úpravy snímku
Typ dokumentu:	Film
Typ filmu:	Negative film
Typ obrazu:	48bitové barvy
Rozlišení:	72 dpi
Mód:	Transmisní

Ve formátu .tiff byl uložen výřez snímku (region of interest). U filmů EBT2 byla velikost ROI 2,5×2,5 cm, u EBT3 5×5 cm

Převod naskenovaných snímků na hodnoty pixelů v programu ImageJ

Program ImageJ vyvinula společnost National Institutes of Health pro operační systémy Windows, Mac OS X a Linux, je napsán v programovacím jazyce Java. Slouží pro analýzu a zpracování obrazového materiálu, využíván je především pro zpracování biomedicínských dat. Umožňuje tvorbu maker a pluginů. Program lze zdarma stáhnout, jeho zdrojový kód je taktéž volně dostupný [?].

Pro matematické zpracování naskenovaných obrazů byly všechny naskenované filmy z formátu .tiff v programu ImageJ převedeny na textový soubor(.txt) obsahující číselnou hodnotu barvy každého pixelu. V ImageJ lze naskenovaný obraz zobrazit v jednotlivých barevných kanálech (RGB) zvlášť. Pro účely kalibrace využívající jeden barevný kanál se používá červený kanál. Ten totiž vykazuje větší rozpětí hodnot pixelů v závislosti na absorbované dávce ionizujícího záření. Proto byl na .txt soubor převeden pouze červený kanál.



Obrázek 19: Převod snímku na hodnoty pixelů

8.2.2 Vytvoření kalibrační křivky

Kalibrace v MS Excel

Tabulkový procesor Microsoft Excel je součástí kancelářského balíčku MS Office. Umožňuje analýzu dat, provádění výpočtů pomocí celé řady funkcí (matematické, logické a další), vytváření různých druhů grafů, aproximaci dat křivkami a také vytváření maker v jazyce VBA.

Hodnoty pixelů každého filmu byly zkopírovány do MS Excel. Další postup se lišil podle typu filmu.

Kalibrační křivka EBT2

Nejdříve byl z hodnot pixelů každého filmu vypočítán průměr a medián a společně s odpovídající absorbovanou dávkou záření byly hodnoty zaneseny do tabulky. Byly vytvořeny grafy závislosti absorbované dávky na průměru a mediánu hodnot pixelů. Body grafu byly aproximovány polynomy třetího až pátého stupně, byla generována rovnice grafu a koeficient determinace. U rovnice grafu a koeficientu determinace je třeba ručně přenastavit jejich formát (dvakrát kliknout na rovnici grafu, nastavit formát jako Číslo a zvýšit počet desetinných míst).

Kalibrační křivky byly sestaveny také pomocí funkce LINREGRESE. „*Funkce LINREGRESE vypočítá pomocí metody nejmenších čtverců statistické hodnoty pro přímku, která nejlépe odpovídá uvedeným datům, a vrátí matici s parametry přímky.*“ [30] Funkci LINREGRESE zadáváme do příkazového řádku takto: =LINREGRESE(pole_y;pole_x;B;Stat}

Funkci LINREGRESE lze použít i pro nelineární závislosti, musíme však upravit zadaný vzorec na: =LINREGRESE(pole_y;pole_x^sloupec(\$A:\$D);B;Stat), tím získáme statistické hodnoty pro polynom čtvrtého stupně. pole_y obsahují hodnoty absorbované dávky, pole_x obsahují hodnoty pixelů. Funkce SLOUPEC počítá, kolikátý je v pořadí sloupec nesoucí označení zadaného písmene, např. =SLOUPEC(B2) vrátí hodnotu 2 (B je druhý sloupec). Vnoření funkce SLOUPEC do původního vzorce tedy umožňuje určit stupeň polynomu, použijeme vždy „rozsah písmen“, který odpovídá požadovanému stupni. Analogicky lze použít i funkci ŘÁDEK, zadáváme však místo číselný interval místo písmenného.

Naměřená data aproximována polynodem třetího až pátého stupně.

Pozn. Koeficient determinace

„*Koeficientem determinace R^2 rozumíme veličinu:*

$$R^2 = 1 - \frac{S_e}{S_t} \quad (7)$$

Kde S_e je reziduální a S_t je celkový součet čtverců. V modelu lineární regrese s absolutním členem leží hodnota R^2 v intervalu $(0, 1)$ a udává, jaký podíl rozptylu v pozorování závislé proměnné se podařilo regresí vysvětlit (větší hodnoty znamenají větší úspěšnost regrese). [29]“ S_e je součet čtverců rozdílů hodnot na ose y a hodnot dopočítaných podle regresní rovnice. S_e se vypočítá podle vztahu:

$$S_e = (y - \hat{y})^2 \quad (8)$$

S_t je součet čtverců rozdílů hodnot y a průměrných hodnot y.

$$S_t = (y - \bar{y})^2 \quad (9)$$

Kalibrační křivka EBT3

U filmů EBT3 byly k dispozici 3 sady filmů, jejichž hodnoty byly po naskenování velmi podobné, proto jsem se kromě sestavení kalibrační křivky pro každou sadu zvlášť rozhodla při výpočtu mediánu/průměru hodnot pixelů pro jednotlivé dávky vzít hodnoty všech 3 sad společně. Byl vypočítán společný průměr a medián hodnot pixelů filmů ozářených stejnou dávkou ze všech tří sad (např. byly vzaty hodnoty pixelů filmů ozářených dávkou 3 Gy ze sady č. 1, 2 i 3 a průměr byl vypočten ze všech hodnot). Kalibrační křivka filmů EBT3 byla vytvořena třemi způsoby:

1. Pomocí grafu (zobrazení rovnice grafu)
Postup byl stejný jako u EBT2, byla vytvořena kalibrační křivka (polynom třetího až pátého stupně) pro každou sadu EBT3 filmů a pro společné průměry/mediány všech sad.
2. Pomocí funkce Řešitel
Řešitel je doplňková funkce Excelu. (Pomocí Řešitele lze určit maximální nebo minimální hodnotu jedné buňky změnou jiných buněk (cit. nápověda excelu).) Cílem použití této funkce bylo zpřesnit rovnici generovanou pomocí grafu a funkce LINREGRESE. Jako proměnné buňky byly nastaveny koeficienty rovnice kalibrační křivky vypočtené pomocí LINREGRESE a z grafu. ŘEŠITEL hledal metodou LINREGRESE minimum součtu čtverců rozdílů skutečných hodnot absorbované dávky a dávky dopočítané podle „předběžné“ rovnice.
3. Pomocí funkce LINREGRESE
Postup byl stejný jako u EBT2, data byla aproximována polynomy třetího až pátého stupně.

Kalibrace pomocí OriginPro

OriginPro je software pro analýzu dat a vytváření grafů vyvinutý společností OriginLab. V mnoha ohledech je podobný MS Excelu, poskytuje však rozsáhlejší možnosti, co se týče vizualizace dat a tvorby grafů. Lze v něm vytvářet 3D grafy, vrstevnicové grafy či vektorové nebo ternární grafy. Na webu je možné stáhnout demo verzi na 21 dní. V OriginPro byl vytvořen bodový graf znázorňující závislost absorbované dávky na mediánu hodnot pixelů všech 3 sad EBT3 filmů. Data byla proložena polynomy třetího a čtvrtého stupně. Kalibrace v tomto programu byla provedena za účelem srovnání výsledků s Excelem.

8.2.3 Verifikace ozařovacího plánu

Nejprve byla připravena matice absorbovaných dávek v MATLABu. MATLAB od společnosti The MathWorks, Inc. je programovací jazyk a prostředí určené pro výpočty, vývoj algoritmů, vizualizaci dat, modelování a mnoho dalšího. Používá se v různých odvětvích (matematika, ekonomie, technika) a své uplatnění našel i v postupech moderní radioterapie. Hodnoty pixelů filmů ozářených klinickým plánem prostaty byly pomocí vybraných rovnic kalibračních křivek filmů EBT3 převedeny na matice absorbované dávky. Pomocí funkce POLYVAL a stanovených koeficientů polynomu se z matice hodnot pixelů měřicího filmu vypočte matice absorbovaných dávek v jednotlivých bodech. Tato matice se uloží jako textový soubor ASCII. Poté byla provedena gama analýza pomocí OmniPro I'mRT. Program Omni Pro I'mRT firmy Scanditronix Wellhöfer je profesionální nástroj pro verifikaci klinických plánů pro ozařování technikou IMRT. Byla zde provedena gama analýza 5 polí ozařovacího plánu prostaty.

Vstupní kritéria pro gama analýzu zvolena stejná, jako se používají pro verifikaci IMRT v Thomayerově nemocnici — parametr dose-difference 4 %, distance-to-agreement 3 mm, tolerance pro gama skóre byla 90 %.



8.3 Kalibrace metodou multichannel


Kalibrace v FilmQA Pro

FilmQA Pro je speciální program pro práci s radiochromickými filmy, byl vyvinut výrobcem filmů. Filmy zde lze kalibrovat pomocí metody multichannel. Možné je také provádění gama analýzy a vyhodnocování geometrických testů lineárních urychlovačů. Program je kompatibilní s některými typy skenerů (např. značky Epson) a umožňuje přímé nahrání snímků do programu již během skenování. Zkušební verzi programu a mnoho informací lze najít na webu: http://www.filmqapro.com/FilmQA_Pro.htm.

V programu FilmQA Pro jsem se pokusila sestavit kalibrační křivku pro EBT3 filmy, které jsem měla k dispozici a pro sadu cvičných snímků poskytnutých k programu FilmQA Pro.

Postup kalibrace

- Kalibrační křivka:
 1. V sekci *Case managment tree* vybereme možnost *Add new case object* a zvolíme *Calibration ordinary*, z vybrané složky vložíme snímky filmů (lze vkládat v různých obrazových formátech, doporučen je .tiff, nebo jako CSV data, pokud máme k dispozici odezvu skeneru pouze číselně).
 2. Pomocí nástroje pro výběr označíme vyhodnocovanou oblast (ROI).
 3. Klikneme v sekci *Case managment tree* na *Tool — Calibration tool*.
 4. V pravé části se nám zobrazí tabulka středních hodnot odezvy skeneru.
 5. Do prázdných polí napíšeme hodnoty absorbované dávky.
 6. Zobrazí se graf závislosti transmitance na absorbované dávce.
 7. Klikneme na ikonku tří šedých koulí v pravé části a necháme si zobrazit rovnici kalibrační křivky. Objeví se tři sloupečky s koeficienty rovnice pro červený, zelený a modrý kanál.
 8. Pokud chceme vidět tabulku s podrobnějšími údaji o kalibraci (obsahující odchylky a další statistické hodnoty), klikneme vpravo dole na ikonku .
- Gama analýza
 1. V sekci *Case managment tree* vybereme možnost *Add new case object* a zvolíme *Dose map (single scan)*, z vybrané složky vložíme do *Dose film* snímek pole nazářeného podle ozařovacího plánu.
 2. Načtou se ikonky *Data — dose map (read only)* a *Data — consistency map (read only)*.
 3. Po kliknutí na ikonku *map.png*  se zobrazí *dose map*, která znázorňuje pouze naměřenou dávku na filmu.

4. Po kliknutí na ikonu  se zobrazí *consistency map* která znázorňuje absolutní odchylku dávky v jednotlivých bodech filmu. Čím je zobrazený snímek tmavší, tím lépe.
5. V sekci *Case managment tree* vybereme možnost *Add new case object* a zvolíme *Dose to plan comparison*
6. Do *Data — Treatment plan* nahrajeme pacientův ozařovací plán, resp. predikci dávky pro stejné pole, které jsme vložili do *Dose film*.
7. Klikneme na *Tool — image comparer*, zde provedeme samotnou gama analýzu.
8. Nastavíme kritéria DD a DTA gama analýzy.
9. Pomocí příslušných nástrojů pohybujeme a otáčíme se snímky tak dlouho, dokud na sebe přesně nesedí.
10. Nakonec si necháme vygenerovat *Report*.

Poznámka:

Je důležité používat snímky filmů skenované jako „positive film“. Při gama analýze musíme nahrát ozařovací plán v $3 \times$ nižším rozlišení, než má měřicí film (ten, na který jsme ozařovací plán nazářili).

Dávka (Gy)	Průměr hodnot pixelů	Medián hodnot pixelů
0	7943,5063	7959
0,1	8022,4163	8015
0,3	9321,0000	9252
0,5	10002,0000	9850
0,8	9621,557615	9599
1	11663,2797	11637
1,5	13159,7281	13128
2	14564,8403	14591
2,5	14165,25008	14101
3	15392,0282	15411
5	18841,9291	18859
7	21821,5771	21823
8	23183,1127	23180

Tabulka 3: Tabulka hodnot filmů sady 1 EBT2

Část V

Výsledky

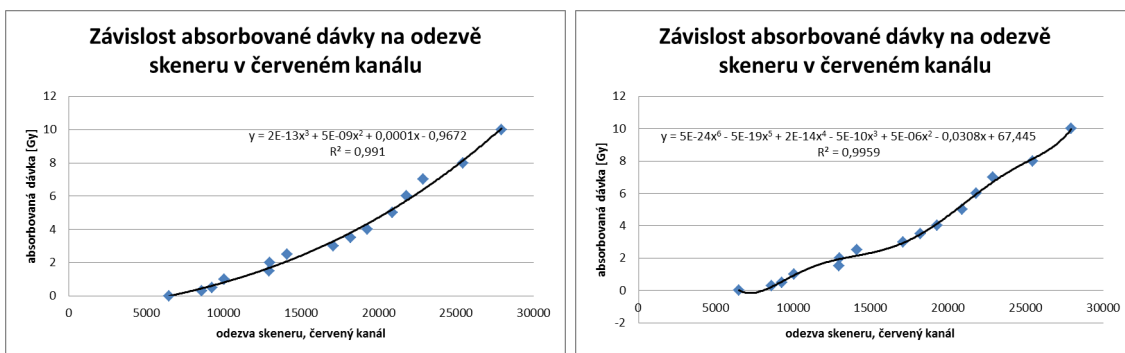
Byly sestaveny kalibrační křivky filmů EBT2 a EBT3 metodou single channel (za použití hodnot červeného kanálu) a multichannel.

9 Metoda single channel

9.1 EBT2

9.1.1 Sada č. 1

Naměřené hodnoty byly v MS Excel proloženy polynomem třetího až pátého stupně. Nejvyšší koeficient determinace vyšel při prokladu polynomem pátého stupně. Tuto kalibrační křivku však nelze považovat za nejpřesnější, neboť by se nejednalo o monotónní funkci, což lze dobře vidět z grafu (obrázek 20). Pro získání přesnější kalibrační křivky jsem při prokladu vynechala dávky 0,8 a 2,5 Gy, neboť průměr a medián jejich hodnot pixelů neodpovídaly fyzikální podstatě závislosti dávky na hodnotách pixelů (viz tabulka 3), tedy čím vyšší dávkou je film ozářen, tím je vyšší hodnota pixelů snímku naskenovaného v režimu negative film. Po vynechání těchto bodů se zvýšil koeficient determinace u všech sestavených křivek. Nejpřesnější zůstal proklad polynomem pátého stupně. Koeficient determinace byl vyšší u rovnic popisujících závislost dávky na průměru hodnot pixelů. Rovnice kalibračních křivek byly generovány také pomocí funkce LINREGRESE a byly totožné s rovnicemi v grafu.



Obrázek 20: Porovnání aproximace polynomem 3. a 6. stupně

	Rovnice č.	Stupeň polynomu	Koeficient determinace
průměr	1	3.	0,997898509
	2	4.	0,997976284
	3	5.	0,998294889
medián	1	3.	0,997786039
	2	4.	0,997915347
	3	5.	0,99824758

Tabulka 4: Koeficienty determinace křivek sady 1 filmů EBT2

9.1.2 Sada č. 2

Nejvyšší koeficient determinace měla rovnice polynomu pátého stupně. Byl odebrán nevyhovující bod 2 Gy, poté se koeficient determinace zvýšil. Přesnější kalibrační křivku se podařilo sestavit pro závislost dávky na mediánu hodnot pixelů.

	Rovnice č.	Stupeň polynomu	Koeficient determinace
průměr	1	3.	0,991729953
	2	4.	0,99266508
	3	5.	0,993074242
medián	1	3.	0,992724331
	2	4.	0,993814901
	3	5.	0,994328316

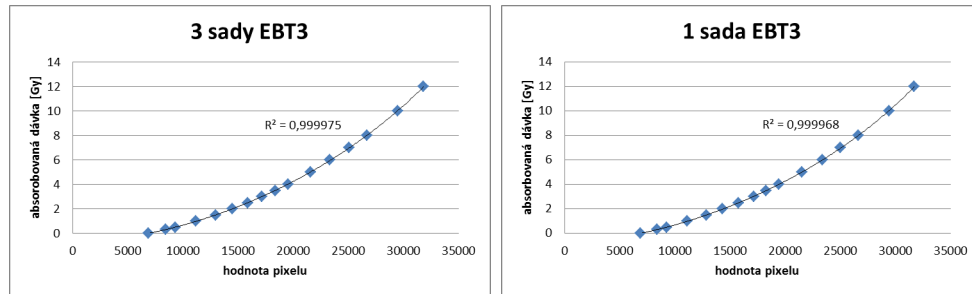
Tabulka 5: Koeficienty determinace křivek sady 2 filmů EBT2

9.2 EBT3

Kalibrace pomocí MS Excel

Kalibrační křivky v Excelu byly vytvořeny v grafu a pomocí funkce LINREGRESE a nástrojem ŘEŠITEL, kterým se nepodařilo koeficienty rovnic nijak zpřesnit.

Přesnější kalibrační křivky se podařilo sestavit, pokud byl udělán průměr a medián odezev skeneru ze všech tří sad dohromady, příklad viz grafy 21. Proto budu uvádět pouze výsledky kalibračních křivek všech sad po „sloučení“.



Obrázek 21: Srovnání přesnosti křivek sestavených pro jednu sadu a tři sady filmů

Pomocí LINREGRESE bylo porovnáno několik způsobů polynomiální kalibrace:

- vytvoření kalibrační křivky ze všech naměřených hodnot pixelů
- vytvoření kalibrační křivky s použitím menšího počtu bodů k prokladu
- sestavení křivky za využití průměru hodnot pixelů
- sestavení křivky za využití mediánů hodnot pixelů

Jednotlivé křivky byly opět porovnány na základě koeficientu determinace. V následujícím výčtu jsou uvedeny rovnice a koeficienty determinace nejlepších křivek z každé kategorie, které byly použity pro gama analýzu. Rozhodla jsem se použít křivky polynomu čtvrtého stupně. Ačkoli křivky polynomů vyšších stupňů mívají obecně vyšší R^2 , v praxi se nepoužívají (často nebývají v potřebném intervalu monotónní).

Rovnice křivek jsou definovány vztahem:

$$D = m_1x^4 + m_2x^3 + m_3x^2 + m_4x + m_0 \quad (10)$$

Kde D je absorbovaná dávka záření, m_4 – m_1 jsou koeficienty a m_0 je absolutní člen.

Křivka 1 (Dávky 0–12 Gy, průměr hodnot pixelů)

$$D = 8,06989385451718 \times 10^{-18}x^4 - 4,157895253641920 \times 10^{-13}x^3 + 1,808991832004160 \times 10^{-8}x^2 - 1,467379559588360 \times 10^{-5}x - 6,386355143924660 \times 10^{-1}$$

Křivka 2 (Dávky 0;0,3;0,5;1;2,5;5;10;12 Gy, průměr hodnot pixelů)

$$D = 1,24374 \times 10^{-17}x^4 - 7,09504 \times 10^{-13}x^3 + 2,47454 \times 10^{-8}x^2 - 7,50709 \times 10^{-5}x - 0,451211015$$

Dávka (Gy)	Průměr hodnot pixelů	medián hodnot pixelů
0	6870,168717	6895
0,3	8389,581051	8409
0,5	9258,127893	9280
1	11127,35864	11093
1,5	12871,26304	12886
2	14319,30953	14314
2,5	15775,3159	15782
3	17141,85501	17162
3,5	18266,63861	18274
4	19428,57338	19433
5	21531,93076	21542
6	23375,27475	23356
7	24988,62221	25017
8	26627,38035	26663
10	29412,36285	29440
12	31705,3508	31729

Tabulka 6: Tabulka hodnot filmů EBT3

Křivka 3 (Dávky 0–12 Gy, medián hodnot pixelů)

$$D = 8,47836418040472 \times 10^{-18}x^4 - 4,45404086100508 \times 10^{-13}x^3 + 1,87544055124176 \times 10^{-8}x^2 - 2,00675355498059 \times 10^{-5}x - 6,27976205365989 \times 10^{-1}$$

Křivka 4 (Dávky 0;0,3;0,5;1;2,5;5;10;12 Gy, medián hodnot pixelů)

$$D = 1,29272 \times 10^{-17}x^4 - 7,62001 \times 10^{-13}x^3 + 2,64313 \times 10^{-8}x^2 - 9,28935 \times 10^{-5}x - 0,387794698$$

9.3 Gama analýza

Pomocí křivek 1–3 byla provedena gama analýza 5 polí ozařovacího plánu prostaty. Vstupní kritéria gama analýzy byla 4 % / 3 mm, 90 %. Gama analýza byla provedená také pomocí 2 křivek, které byly sestaveny z hodnot pixelů získaných vyhodnocením naskenovaných filmů v Programu FilmQA Pro. Byla použita data pouze jedné sady filmů EBT3. Výsledky gama analýzy jsou v tabulce 7.

- **Křivka 4: Dávky 0–12 Gy, závislost transmitance na dávce**

$$D = 193,6342272x^4 - 172,2646968x^3 + 100,5709815x^2 - 4,500094942x - 0,458031101$$

- **Křivka 5: Dávky 0;0,3;0,5;1;2,5;5;10;12 Gy, závislost hodnoty pixelů na dávce**

$$D = 1,29272 \times 10^{-17}x^4 - 7,62001 \times 10^{-13}x^3 + 2,64313 \times 10^{-8}x^2 - 9,28935 \times 10^{-5}x - 0,387794698$$

R^2	0,999968	0,999998	0,999963	-	-
.	Křivka 1	Křivka 2	Křivka 3	Křivka 4	Křivka 5
Pole č.	Gama skóre	Gama skóre	Gama skóre	Gama skóre	Gama skóre
1	98,96	98,64	98,62	98,79	98,63
2	94,53	90,92	92,86	93,31	90,55
3	87,71	85,16	86,56	86,25	84,42
4	95,43	93,77	95,73	92,86	92,49
5	87,64	87,42	88,3	86,31	87,18
Průměr	92,854	91,182	92,414	91,504	90,654

Tabulka 7: Tabulka hodnot gama skóre

Program	Reziduální součet čtverců
Excel 2010	0,007231880142838050
OriginPro	0,007231880665156720

Tabulka 8: Srovnání výsledků MS Excel a OriginPro

Všechny křivky splnily daná kritéria ve čtyřech z pěti testovaných polí. Ve třech z pěti polí měla nejlepší výsledek křivka závislosti dávky na průměrné hodnotě pixelu všech naměřených hodnot (křivka 1). Tato křivka měla zároveň nejvyšší průměrné gama skóre.

Srovnání OriginPro a Excel 2010

Byly porovnány nejlepší rovnice kalibračních křivek z OriginPro a Excelu. Porovnání na základě koeficientu determinace rovnic kalibračních křivek nebylo možné, OriginPro zobrazuje koeficient determinace pouze s omezeným počtem platných číslic. Proto byly výsledky OriginPro a Excelu porovnány na základě reziduálního součtu čtverců S_e . Viz tabulka 8.

Přesnější kalibrační křivka byla generována Excelem. S_e se však liší až na desátém desetinném místě, Excel a OriginPro tedy lze z hlediska přesnosti kalibrační křivky považovat za srovnatelné.

10 Metoda multichannel

V programu FilmQA Pro byla provedena kalibrace EBT3 filmů ze cvičného souboru dat k programu. Byla sestavena kalibrační křivka pro červený, zelený a modrý barevný kanál. Byla provedena gama analýza jednoho pole ozařovacího plánu. Při vstupních kritériích 4 % /3 mm bylo dosaženo gama skóre 99,18 %. V Přílohách uvádím ukázkou *Reportu* gama analýzy.

Část VI

Závěr a diskuze

Cílem této práce bylo ověřit vliv přesnosti kalibračních křivek radiochromických filmů na výsledky gama analýzy, pokusit se o vylepšení současného způsobu kalibrace a porovnat ho s metodou multichannel, která se v ČR ještě netestovala.

Zjistila jsem, že pokud při kalibraci použijeme střední hodnotu odezvy skeneru více filmů ozářených stejnými dávkami, je kalibrační křivka přesnější. Odchyšky totiž z velké části vznikají při skenování, a tak se při použití více filmů zmenší vliv chybného měření. Vyšší koeficient determinace měly křivky filmů EBT3. Při měření byla u filmů EBT3 vyhodnocena větší plocha než u EBT2, zmírnil se tedy vliv lokálních nedokonalostí ve struktuře filmu. Navíc mnou použité filmy EBT2 měly v rámci vyhodnocované plochy velmi nehomogenní odezvu skeneru, což jistě také přispělo k nepřesnostem. Lepší výsledek filmů EBT3 může být dán i tím, že jakožto novější typ mají oproti EBT2 vylepšenou strukturu.

Vyzkoušela jsem také, jak se na přesnosti kalibračních křivek projeví, zda místo obvyklého použití průměrných odezvy skeneru použijeme jejich medián. U filmů EBT3 byly křivky vytvořené pomocí mediánů odezvy skeneru méně přesné a měly horší výsledky v gama analýze. Naopak u filmů EBT2 měla křivka při použití mediánu vyšší koeficient determinace. Souvisí to s nehomogenní hodnot pixelů u typu EBT2, při použití mediánu nerelevantní hodnoty tolik neovlivní výsledek.

Křivky sestavené z většího počtu bodů měly gama skóre vyšší. U křivek sestavených ze stejného počtu bodů dosáhla vyššího gama skóre ta s vyšším koeficientem determinace. Potvrdilo se tedy, že přesnost kalibrace má vliv na výsledek gama analýzy. Není však možné koeficient determinace považovat za jediný předpoklad pro úspěšnost křivky při gama analýze. Je nutné vzít v potaz především počet proložených bodů. Pokud křivku sestavíme z malého množství bodů, bude mít přirozeně vyšší koeficient determinace. Jako dobrý ukazatel nám však může koeficient determinace posloužit při výběru z více křivek sestavených různými metodami.

Kalibrace metodou multichannel v programu FilmQA Pro poskytla velmi přesné výsledky. Nelze ji však přímo porovnat s kalibrací metodou single channel, protože nebyla použita stejná vstupní data. Touto metodou byla provedena gama analýza pouze jednoho pole ozařovacího plánu, gama skóre však bylo vyšší než u kteréhokoli pole z plánu vyhodnoceného pomocí polynomiálních křivek. K sestavení kalibrační křivky metodou multichannel je potřeba výrazně menší počet naskenovaných filmů, což vede k úspoře času a financí. Aby však bylo možné dělat jednoznačné závěry, je potřeba provést srovnání na stejném souboru dat. To nebylo v případě této práce možné. Pro kalibraci metodou multichannel je třeba filmy skenovat jako „positive film“. Snímky EBT3, které jsem použila, však byly naskenovány jako „negative film“. Naměřené hodnoty se sice podařilo relativně přesně aproximovat, ale kalibrační křivka se nedala použít pro gama analýzu. Protože od naskenování filmů uběhla doba několika měsíců, nebylo možné je už znova naskenovat, po tak dlouhé době by odezva skeneru byla zkreslena v důsledku dlouhodobých chemických změn aktivní složky filmu.

Hlavním přínosem této práce je podle mého názoru úspěšné vyzkoušení metody multichannel, která se v ČR zatím nikdy nepoužila. Mám v plánu se této metodě i nadále věnovat a vyzkoušet, zda funguje i s filmy ozářenými a skenovanými v jiných podmínkách, než jaké měly podmínky filmy ze cvičného souboru a zda by bylo možné ji v praxi použít. Co se týče kalibrace pomocí polynomiálních funkcí, ráda bych (tentokrát z většího souboru dat, pokud to bude možné) zjistila, zda je mezi koeficientem determinace a gama skórem nějaká významější korelace.

Výsledky této práce budou součástí příspěvku na dvou zahraničních konferencích:

- 2nd International Conference on Dosimetry and its Applications (ICDA-2), University of Surrey, Guildford, Velká Británie, 3.–8. července 2016: Abstrakt příspěvku je přiložen do Příloh této práce.
- 4th International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research, Faculty of Electronic Engineering, University of Niš, Niš, Srbsko, 23.–27. května 2016: Abstrakt příspěvku je dostupný v oficiálním sborníku abstraktů k této konferenci na www.rad-conference.org/user_book_abstracts.php

Reference

- [1] MASSILLON-JL, G.: *Energy Dependence of the New Gafchromic EBT3 Film: Dose Response Curves for 50 kV, 6 and 15 MV X-Ray Beams*[online]. [cit. 3. 2. 2016].
Dostupné z: http://file.scirp.org/Html/6-2660008_21922.htm#ref13
- [2] ASHLAND Inc.: *GafchromicTM Dosimetry Tools Designed for a contemporary RT environment*[online]. [cit. 8. 11. 2015].
Dostupné z:
http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/Advanced%20Materials/PC_11802_Gafchromic_EBT3.pdf
- [3] KARIM, A.: *Validation des films EBT3 pour les contrôles en RCMI*[online]. [cit. 8. 2. 2016].
Dostupné z:
<http://www.asso-lard.eu/uploads/Nice2013/presentation/Mboup.pdf>
- [4] INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS: *Gafchromic EBT2, Self-developing for radiotherapy dosimetry*[online]. [cit. 30. 11. 2015].
Dostupné z:
<http://www.veritastk.co.jp/attached/2062/GAFCHROMICEBT2TechnicalBrief-Rev1.pdf>
- [5] LEWIS, D.: *A Guide For Using Radiochromic Film*[online]. [cit. 3. 2. 2016].
Dostupné z:
<http://www.fimecorp.com/pdfs/A%20Guide%20for%20Using%20Radiochromic%20Film.pdf>
- [6] ŠLAMPA, PETERA: *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, xviii s., 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
- [7] LEWIS, D.: *Radiochromic Film*[online]. [cit. 5. 2. 2016].
Dostupné z:
<http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/Advanced%20Materials/lewis-radiochromic-film.pdf>
- [8] GLANTREO: *SOLAS silica gel for chromatography*[online]. [cit. 5. 2. 2016].
Dostupné z:
<http://www.glantreo.com/wp-content/uploads/revslider/testslider/SEM-Image-Fully-Porous-Mono-Dispersed-Silica2-300x276.jpg>
- [9] LEWIS, D.: *New Performance Standard: Multi-channel and One-scan Radiochromic Film Dosimetry*[online]. [cit. 6. 2. 2016].
Dostupné z:
http://www.filmqapro.com/Documents/Lewis_Micke_Yu_New_Performance_Standard_Multi-channel_and_One-scan_Radiochromic_Film_Dosimetry_20120615.pdf
- [10] VIDAR: *Using GAFCHROMIC EBT2 Dosimetry Film with the VIDAR DosimetryPRO Advantage (Red) Digitizer*[online]. [cit. 8. 2. 2016].
Dostupné z:
<http://www.vidar.com/film/images/stories/PDFs/products/dosimetrypro/pdf/EBT2%20and%20the%20VIDAR%20DosimetryPrR%20Red.pdf>

- [11] BARTOŇ, J.: *Tiskové techniky. 2. dopl. a upr. vyd.*. Štětí: Střední odborná škola a Vyšší odborná škola obalové techniky, 2000, 269 s. ISBN 80-902540-0-4
- [12] MICKE, A.: *Scanner Linearization in Film Dosimetry*[online]. [cit. 13. 12. 2015].
Dostupné z:
http://www.filmqapro.com/Documents/Micke_Scanner_Linearization_Europe_201010.pdf
- [13] LEWIS, D.: *Using Radiochromic Film Tips and Techniques*[online]. [cit. 13. 12. 2015].
Dostupné z:
http://www.filmqapro.com/Documents/Micke_Scanner_Linearization_Europe_201010.pdf
- [14] MENEGOTTI, L.: *Radiochromic film dosimetry with flatbed scanners: A fast and accurate method for dose calibration and uniformity correction with single*[online]. [cit. 13. 12. 2015].
Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697531>
- [15] HASHEMI, S. M.: *Verwendung neuartiger selbstentwickelnder Röntgenfilme für die Dosisverifikation strahlentherapeutischer Anwendungen*. Düsseldorf, 2013. Bachelorarbeit. Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät.
- [16] LEWIS, D.: *Using Radiochromic Film Tips and Techniques*[online]. [cit. 15. 2. 2016].
Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776787>
- [17] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA: *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
- [18] SABOL, Jozef a Petr VLČEK: *Radiační ochrana v radioterapii*. 1. vyd. V Praze: České vysoké učení technické, 2011, iii, 300 s. ISBN 978-80-01-04757-6.
- [19] PODGORSK, E.: *Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students*. IAEA, 2005. ISBN: 92-0-107-304-6.
- [20] BENTEL, G.: *Radiation therapy planning*. 2nd edition. Macmillan Publishing Company, Inc., 1992. ISBN: 0-07-005115-1
- [21] WASHINGTON, LEAVER: *Principles and Practice of Radiation Therapy*. Mosby 2004. ISBN: 0-323-01748-7
- [22] ŠEVELA, O.: *Současné trendy v zevní megavoltážní radioterapii*. Brno, 2015. Rigorózní práce. Masarykova univerzita. Přírodovědecká fakulta. Ústav fyziky kondenzovaných látek
- [23] LI, DONG: Toward a better understanding of the gamma index: Investigation of parameters with a surface-based distance method. *Medical Physics*. 2011, 38(12), 6730–6741. ISSN: 0094-2405
- [24] KRYŠTOF, Vladimír, Josef PECINA a Oldřich OTT: *Fyzikální podklady radioterapie*. 1. vyd. Brno: Ústav pro další vzdělávání středních zdravotnických pracovníků, 1981, 84 s

- [25] *Fyzika v moderním lékařství*[online]. [cit. 12. 1. 2016].
Dostupné z: <http://cz7asm.wz.cz/fyz/index.php?page=pioza>
- [26] K. JENDE: *International Masterclasses*[online]. [cit. 14. 1. 2016].
Dostupné z: <https://kjende.web.cern.ch/kjende/cz/index.htm>
- [27] SABOL, Jozef: *Základy dozimetrie*. 1. vyd. Praha: České vysoké učení technické, 1992, 148 s.
- [28] DUFEK, V.: *Metodika porovnání změřené a vypočtené dávkové distribuce při prověrc moderních radioterapeutických metod*
- [29] FRIESL, M.: *Pravděpodobnost a statistika hypertextově*[online]. [cit. 3. 2. 2016].
Dostupné z: <http://home.zcu.cz/~friesl/hpsb/koefdet.html>
- [30] OFFICE: *Linregrese (funkce)*[online]. [cit. 3. 2. 2016].
Dostupné z:
<https://support.office.com/cs-cz/article/LINREGRESE-funkce-84d7d0d9-6e50-4101-977a-fa7abf772b6d>
- [31] SCIENCE SOFTWARE: *OriginLab*,[online]. [cit. 4. 2. 2016].
Dostupné z: <http://www.sciencesoftware.cz/originlab>
- [32] PTW: *PTW Freiburg GmbH*[online]. [cit. 14. 1. 2016].
Dostupné z: http://www.ptw.de/2d-array_seven29.html

Část VII
Přílohy