

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Využití megavoltážního cone beam CT pro plánování
protonové léčby u pacientů s kovovými implantáty

Autor práce:	Bc. Ondřej Kořistka
Vedoucí práce:	Ing. Tereza Hanušová
Odborný konzultant:	Mgr. Vladimír Vondráček
Akademický rok:	2019/2020



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Ondřej Kořistka

Studijní program: Aplikace přírodních věd

Obor: Radiologická fyzika

Název práce: Využití megavoltážního cone beam CT pro plánování protonové léčby
(česky) u pacientů s kovovými implantáty

Název práce: The use of megavoltage cone beam CT for proton treatment planning
(anglicky) for patients with metal implants

Pokyny pro vypracování:

1. V teoretické části popsat technologii dostupnou v PTC v Praze, popsat možnosti plánování protonové léčby se zaměřením na ozařovací techniky pro hlavu a krk a přítomnost kovových artefaktů, popsat použitou metodu kalibrace CT přístroje.
2. Provést kalibraci megavoltážního CBCT zařízení dostupného v Thomayerově nemocnici na urychlovači Siemens Artiste a zároveň kalibraci plánovacího kV CT přístroje na tomtéž pracovišti pro plánování protonové terapie v PTC v Praze.
3. Pro alespoň jednoho pacienta s kovovými artefakty v CT obraze v oblasti hlavy a krku vytvořit ozařovací plány jak s využitím plánovacích kV CT snímků, tak s využitím nastavovacích megavoltážních CBCT snímků a tyto plány porovnat v plánovacím systému.
4. Vytvořit jednoduchý ozařovací plán pro vhodný fantom o známém složení (nebo známé materiály vložené do vhodného média), jak pro kV CT, tak pro MV CBCT snímky fantomu (materiálů) a správnost výpočtu dávkové distribuce ověřit měřením.
5. Diskutovat přínos MV CBCT snímků pro plánování protonové léčby a navrhnout konkrétní způsoby jejich využití v klinické praxi.

Doporučená literatura:

- [1] PAGANETTI, Harald. *Proton therapy physics*. Boca Raton, FL: CRC Press, c2012. Series in medical physics and biomedical engineering, 20. ISBN 978-143-9836-446.
- [2] OANCEA, C., A. LUU, I. AMBROŽOVÁ, G. MYTSIN, V. VONDRÁČEK a M. DAVÍDKOVÁ. Perturbations of radiation field caused by titanium dental implants in pencil proton beam therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2018, **63**(21). DOI: 10.1088/1361-6560/aae656. ISSN 1361-6560.
- [3] SCHNEIDER, U., E. PEDRONI a A. LOMAX. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*. 1996, **41**(1), 111-124. DOI: 10.1088/0031-9155/41/1/009. ISSN 0031-9155.

Jméno a pracoviště vedoucího diplomové práce:

Ing. Tereza Hanušová
České vysoké učení technické v Praze
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření
Břehová 7
115 19 Praha 1

Jméno a pracoviště konzultanta diplomové práce:

Mgr. Vladimír Vondráček
Proton Therapy Center Czech, s.r.o.
Budínova 2437/1a
180 00 Praha 8

Datum zadání diplomové práce: 14. 10. 2019

Termín odevzdání diplomové práce: 4. 5. 2020

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.


.....
garant oboru


.....
vedoucí katedry


.....
děkan

V Praze dne 14.10.2019



Poděkování

Děkuji své nadmíru vstřícné školitelce Ing. Tereze Hanušové za vedení této práce a za veškeré její postřehy a rady. Děkuji všem fyzikům v Proton Therapy Center Czech, s. r. o., kteří mi pomohli s praktickou částí práce, zejména pak Mgr. Vladimíru Vondráčkovi a Ing. Matěji Navrátilovi.

Děkuji všem kamarádům a kolegům, se kterými jsme společně na Fakultě jaderné a fyzikálně inženýrské vytvořili prostředí, ve kterém byla radost studovat, zvláště pak Lucii Vítkové a Robinu Stržínkovi, kteří mi byli vždy oporou i v osobním životě.

Děkuji učitelům, zaměstnancům a často zároveň i kamarádům z Katedry dozimetrie a aplikace ionizujícího záření za znalosti a zkušenosti, které mi předali, a za velkou míru ochoty během naší spolupráce.

Děkuji svým rodičům a svému bratrovi za duchovní podporu během celého studia a za pochopení a respektování mých voleb a rozhodnutí všeho druhu.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci vypracoval samostatně a použil jsem pouze podklady uvedené v příloženém seznamu literatury.

V Praze

.....

Bc. Ondřej Kořistka

Abstrakt

Nedílnou součástí radioterapie je plánovací CT vyšetření. Kilovoltážní CT snímky pacientů, kteří mají ve svém těle implantovaný kov, jsou poznamenány kovovými CT artefakty. Artefakty výrazně negativně ovlivňují kvalitu dávkové distribuce při plánování protonové radioterapie a musí se redukovat. Jednou z metod je využití megavoltážního plánovacího CT. Cílem práce je zkalibrovat kVCT Siemens Somatom Emotion Duo a cone beam MVCT zobrazovací systém na urychovači Siemens Artiste Solution, porovnat praktické aspekty obou přístupů a na základě zkonstruovaných kalibračních křivek vytvořit protonové plány v Proton Therapy Center Czech, s. r. o., pacientovi s nádorem v oblasti hlavy a krku a amalgámovými zubními výplněmi. Největší vliv na kalibraci CT má velikost snímaného objektu, přítomnost vysoce denzitních materiálů a volba snímacího protokolu. Výsledné dávkové distribuce kilovoltážního a megavoltážního protonového plánu se dle očekávání liší v oblasti artefaktů o 10-20 % a dále v oblasti kostních struktur a vzduchových dutin (< 10 %). Je-li kalibrace plánovacího CT verifikována, kilovoltážní i megavoltážní přístupy k plánování dávají uspokojivé výsledky.

Název práce: *Využití megavoltážního cone beam CT pro plánování protonové léčby u pacientů s kovovými implantáty*

Klíčová slova: Kovové CT artefakty, MVCT kalibrace, protonová terapie

Autor: Bc. Ondřej Kořistka

Vedoucí práce: Ing. Tereza Hanušová, KDAIZ FJFI ČVUT v Praze

Odborný konzultant: Mgr. Vladimír Vondráček, Proton Therapy Center Czech, s.r.o.

Abstract

An integral part of the radiotherapy is a planning CT examination. Kilovoltage CT images of patients who have a metal implanted in their body are affected with metal CT artifacts. The artifacts significantly and negatively affect the quality of dose distribution when planning proton radiotherapy and must be reduced. One of the methods is the use of megavoltage planning CT. The goal of this thesis is to calibrate the kVCT Siemens Somatom Emotion Duo and the cone beam MVCT imaging system on the LINAC Siemens Artiste Solution, compare the practical aspects of both approaches and in the Proton Therapy Center Czech, s. r. o, create proton plans based on constructed calibration curves for a patient with a head and neck tumor and amalgam dental fillings. The size of the scanned object, the presence of high-density materials and the choice of the scanning protocol have the greatest influence on the CT calibration. Final dose distributions of the kilovoltage and megavoltage proton plans differ, as expected, in the area of artifacts (10-20 %) and also in the area of bone structures and air cavities (< 10 %). If the calibration of the planning CT is verified, the kilovoltage and megavoltage approaches of planning give satisfactory results.

Title: *The use of megavoltage cone beam CT for proton treatment planning for patients with metal implants*

Author: Bc. Ondřej Kořistka

Supervisor: Ing. Tereza Hanušová, KDAIZ FJFI ČVUT v Praze

Consultant: Mgr. Vladimír Vondráček, Proton Therapy Center Czech, s.r.o.

Key words: Metal CT artifacts, MVCT calibration, proton therapy

Obsah

Úvod	9
1 Kalibrace plánovacího CT přístroje	10
1.1 Kovové artefakty na CT snímcích pacienta	11
1.1.1 Úloha výpočetní tomografie v radioterapii	11
1.1.2 Artefakty ve výpočetní tomografii	11
1.1.3 Kovové artefakty na terapeutických kVCT snímcích	12
1.1.4 Redukce kovových artefaktů na kVCT snímcích	13
1.1.5 Vliv kovových artefaktů na kVCT protonové plánování	15
1.1.6 MVCT jako nástroj redukce kovových artefaktů	17
1.2 Teorie kalibrace plánovacího CT	20
1.2.1 Kalibrace pomocí fantomového měření HU	20
1.2.2 Stechiometrická kalibrace	20
1.2.3 Srovnání klasické a stechiometrické kalibrace	22
1.3 Praktické aspekty kalibrace kVCT při plánování protonové terapie	24
1.3.1 Vliv uživatelského nastavení a zpracování dat	24
1.3.2 Vliv přítomnosti kovů na kalibraci kVCT	27
1.4 Praktické aspekty kalibrace MVCT při plánování protonové terapie	31
1.4.1 Fan-beam MVCT	31
1.4.2 Cone-beam MVCT	33
2 Protonová terapie	36
2.1 Princip protonové terapie	37
2.2 Technologie protonové terapie se zaměřením na PTC Czech	38
2.2.1 Protonový urychlovač	38

2.2.2	Transportní systém a systém degradace energie svazku	41
2.2.3	Tvarování dávkové distribuce – technika pasivního rozptylu	42
2.2.4	Tvarování dávkové distribuce – technika aktivního skenování	46
2.2.5	Systém fixed-beam a systém rotační gantry	51
2.3	Možnosti plánování protonové terapie	53
2.3.1	Parametry klinického svazku	53
2.3.2	Technika plánování single-field uniform dose	54
2.3.3	Protonová terapie s modulovanou intenzitou svazku	57
2.3.4	Nádory hlavy a krku a přítomnost kovových artefaktů	60
3	Kalibrace kVCT a MVCT v Thomayerově nemocnici	64
3.1	Metody a postupy	65
3.1.1	Lineární urychlovač Artiste Solution	65
3.1.2	Zobrazovací systém MVision	65
3.1.3	Fantom CIRS 062M	67
3.2	Výsledky	68
4	Praktické plánování protonové terapie	74
4.1	Metody a postupy	75
4.2	Výsledky	76
5	Diskuze	84
5.1	Kalibrace CT přístroje	84
5.2	Plánování protonové terapie	87
5.3	Přínos MVCT pro protonovou terapii	89
	Závěr	91
	Příloha	93
	Seznam použité literatury	99

Úvod

Onkologická onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v České republice (24,5 % v roce 2019).^[1] Počet obyvatel postižených maligním nádorem se každoročně zvyšuje, přesto absolutní úmrtnost na toto onemocnění díky zvyšující se kvalitě zdravotnické péče od 90. let v Česku klesá. Jednou z možností, jak při léčbě nádorových onemocnění postupovat, je radiační terapie (dále jen radioterapie). Cílem je zcela vyléčit pacienta (kurativní léčba) nebo zlepšit jeho kvalitu života (paliativní léčba), a to doručením onkologem definované a fyzikem naplánované dávky ionizujícího záření do předem vymezeného cílového objemu (planning target volume, dále jen PTV) za současného minimálního poškození okolních zdravých orgánů a tkání (organ at risks, dále jen OARs). Radioterapie je závažná samostatně nebo v kombinaci s jinou léčebnou metodou (např. chemoterapie či hormonoterapie). Může být indikována pomocí různých druhů záření; nejčastěji se jedná o charakteristické záření nebo svazek elektronů (oboje prudkováno pomocí lineárního urychlovače), gama záření radionuklidových zářičů nebo svazek iontů urychlených na cyklotronu.

Hlavním tématem diplomové práce je plánování externí radioterapie svazkem urychlených protonů. Na rozdíl od obvyklého přístupu k plánování, tj. na základě kilovoltážních (dále jen kVCT) snímků pacienta, se práce zabývá plánováním na základě snímků megavoltážních (dále jen MVCT). Přispívá tak k řešení problému protonového plánování u pacientů, kteří mají v těle kovový implantát či jiný kovový předmět a jejichž plánovací kVCT snímky by byly zatíženy tzv. kovovými artefakty, které mohou být kontraindikací k protonovému plánování.

Teoretická část práce popisuje metody kalibrace plánovacího CT se zaměřením na praktické aspekty stechiometrické kalibrace a rozdíly mezi kVCT a MVCT kalibrací (kapitola 1). Dále popisuje techniky protonové radioterapie a postup při plánování se zaměřením na nádory hlavy a krku u pacientů s kovovým materiálem v těle (kapitola 2). Cílem praktické části práce je ve spolupráci s Proton Therapy Center Czech, s. r. o. (dále jen PTC Czech) naplánovat léčbu pacientovi s amalgámovými plombami a s nádorem v oblasti hlavy a krku, a to na základě MVCT snímků, a plán porovnat s plánem na základě kVCT snímkování (kapitola 4). Plánovat se bude pomocí vlastních kalibračních křivek CT přístrojů, kterými jsou kVCT Siemens Somatom Emotion Duo a MV-CBCT na urychlovači Siemens Artiste, oba v Thomayerově nemocnici v Praze (kapitola 3).

Kapitola 1

Kalibrace plánovacího CT přístroje

První kapitola diplomové práce vysvětluje úlohu výpočetní tomografie (computed tomography, dále jen CT) při plánování radioterapie. V krátkosti obecně charakterizuje artefakty ve výpočetní tomografii (dále jen CT artefakt nebo artefakt), zejména příčiny jejich vzniku, projevy na CT snímcích a principy redukce. Podrobněji se věnuje kovovým artefaktům na kVCT snímcích; vysvětluje, proč jsou tyto artefakty nebezpečnější při plánování protonové terapie ve srovnání s plánováním terapie fotonové, a představuje možnost jejich významného potlačení pomocí MVCT snímkování.

V dalších částech se kapitola zabývá teorií kalibrace plánovacího CT; srovnává různé přístupy, popisuje vliv praktických aspektů na kalibraci kVCT i MVCT a celkově tvoří teoretický základ k tvorbě vlastních kalibračních křivek v praktické části (kapitola 3).

1.1 Kovové artefakty na CT snímcích pacienta

1.1.1 Úloha výpočetní tomografie v radioterapii

CT je nedílnou součástí radioterapeutického procesu. Ať je pacientovi diagnostikováno onkologické onemocnění jakoukoliv zobrazovací modalitou (magnetická rezonance, scintigrafie, pozitronová emisní tomografie, diagnostické CT apod.), musí pacient během léčebného procesu (v případě fotonové i iontové terapie) podstoupit tzv. plánovací CT vyšetření. Plánovací CT má v radioterapii 2 základní úlohy:

1. vytvořit 3D anatomický model pacienta, na jehož základě se definuje hranice těla a konturují se PTV a OARs,
2. poskytnout na základě Hounsfieldových jednotek (tj. škálovaných CT čísel, dále jen HU) prostorovou distribuci elektronových hustot,¹ která tvoří jeden ze základních vstupů do algoritmu pro výpočet dávkové distribuce v těle pacienta.

Plánovací CT snímky se pořizují s pacientem indexovaným v poloze pro léčbu. CT přístroj musí být zkalibrován² s léčebnou jednotkou, na kterém bude probíhat vlastní ozařování.

1.1.2 Artefakty ve výpočetní tomografii

CT artefaktem se nazývá jakýkoliv nežádoucí rušivý prvek v rekonstruovaném CT obraze, který zhoršuje jeho kvalitu ve smyslu nepřesné interpretace anatomické struktury. Jedná se o nesoulad mezi rekonstruovanými hodnotami CT čísel a hodnotami, které skutečně odpovídají zeslabovacím koeficientům tkání, přes něž fotonový svazek prochází. Artefakty mají na CT obraze mnoho podob (pruhování, stínování, kruhování apod.) a příčiny jejich vzniku jsou spojeny s povahou fyziky (např. Poissonův šum), limitem současných technologií (např. artefakty spojené s vlastnostmi detektorů), fyzickými vlastnostmi pacienta (např. pohybové artefakty) a v některých případech i neoptimálním nastavením techniky či stářím instrumentace. Kvůli mnoha malým a bezvýznamným nepřesnostem by se za CT artefakt měla teoreticky považovat většina pixelů v CT obraze, v praxi je ale nutné vzít v úvahu pouze výrazné struktury, které zásadně disinterpretují výsledný obraz a ovlivňují radiologický výkon.

V diagnostice mohou CT artefakty zapříčinit nepřesné či mylné určení diagnózy nebo zastínit patologickou strukturu. V radioterapii rozdíly mezi teoretickými a skutečnými HU

¹Při protonové terapii plánovací systém vychází z brzdných schopností materiálů, které se vypočítají pomocí Bethe-Blochova vztahu (viz sekce 1.2.2), tudíž prostorová distribuce elektronových hustot je stejně důležitá. Některé plánovací systémy pro protonovou terapii konvertují CT čísla na fyzikální hustoty.

²Kalibrací se myslí definice převodní křivky mezi hodnotami HU a elektronovou hustotou (v případě fotonové terapie) nebo hodnotami HU a brzdou schopností či fyzikální hustotou (v případě protonové terapie), viz sekce 1.2.

způsobí chybu ve výpočtu dávkové distribuce, neboť plánovací systém využívá k výpočtu dávky informaci o elektronové hustotě, která je přímo svázaná s hodnotou HU. V mnoha případech jsou artefakty závažné natolik, že je před započítáním plánování terapie žádoucí jejich redukce.

Metody pro potlačení artefaktů se dělí na prevenční a korekční. Prevenční metody spočívají ve vhodné optimalizaci nastavení technických a fyzikálních parametrů snímání vzhledem k oblasti zájmu vyšetření a tělesné charakteristice pacienta³ (napětí, proud v trubici, pitch faktor, tloušťka řezu, kolimace svazku apod.). Mezi prevenční metody lze zařadit také aplikaci fixačních pomůcek, které omezují pohyb pacienta během snímání, nebo správnou instruktáž pacienta. Korekční metody jsou založeny hlavně na počítačových algoritmech; velmi časté jsou iterativní metody s mnoha nastavitelnými parametry, které mohou selektivně zvýraznit či potlačit tu či onu část dat. Ve fotonové radioterapii je běžná také korekce postupem ruční konturace (viz sekce 1.1.4). Podrobným popisem artefaktů, jejich příčinami, dělením a možnostmi redukce se zabývá např. publikace [2].

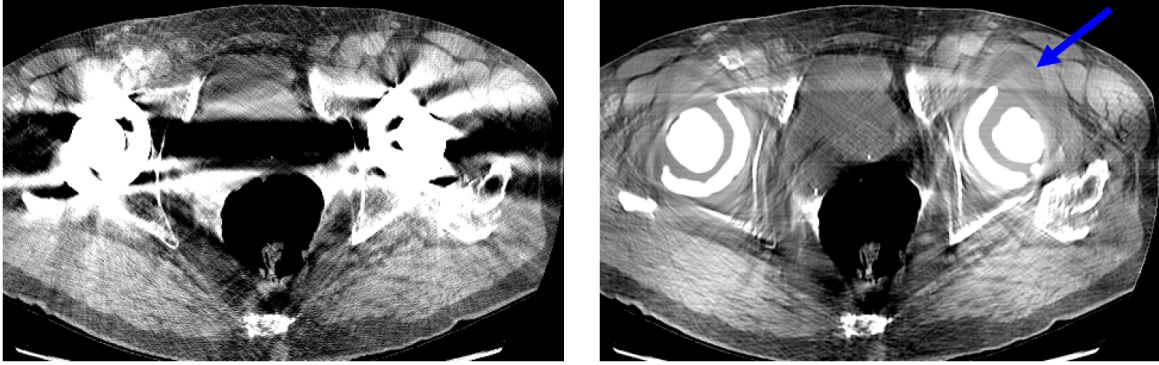
1.1.3 Kovové artefakty na terapeutických kVCT snímcích

Kovové artefakty se řadí mezi artefakty vyvolané charakteristikou pacienta. Přítomnost kovu v těle má mnoho příčin – kloubní endoprotézy, chirurgické klipy, zubní výplně apod. Kovy mají oproti anatomickým tkáním výrazně vyšší protonové číslo, proto je charakter fotonových interakcí v těchto materiálech odlišný. Použitím standardního kVCT při plánování radioterapie se u měkké tkáně a kovu liší zejména zastoupení interakce fotoelektrickým jevem, které roste se čtvrtou mocninou protonového čísla. Kovový materiál tak způsobuje výrazné snížení až úplné zablokování transmise fotonového záření v určitém směru a v CT obraze vzniká tzv. kovový artefakt, který bývá většinou složením následujících degradací:

- tvrdnutí svazku v důsledku zablokování fotonů kovovým materiálem,
- Poissonův šum v důsledku nízkého počtu fotonů na detektoru a
- aliasing v důsledku nedostatečného navzorkování rozhraní kovové hrany a okolní tkáně.

Díky svému charakteru zasahují kovové artefakty i do vzdálenějších oblastí obrazu a není výjimkou, že je postižen celý CT sken. Jsou tak chybně určeny nejen HU v objemu kovu, ale zkreslené jsou i hodnoty HU přilehlých anatomických struktur.

³Prevenční metody se týkají hlavně oblasti radiodiagnostiky. V radioterapii je obvykle přednastaveno pouze několik naka-librovaných ozařovacích protokolů s pevně danými parametry.



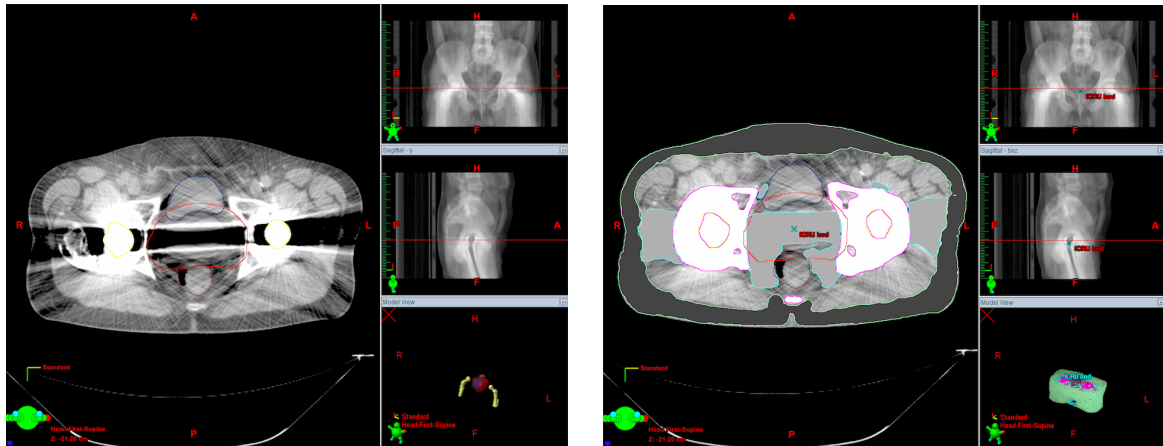
Obr. 1.1: CT obraz pánevní oblasti s kovovými artefakty způsobenými kyčelními náhradami (vlevo) a týž obraz po MDT iterativní eliminaci artefaktů (vpravo). Převzato z [3].

1.1.4 Redukce kovových artefaktů na kVCT snímcích

Prevenční metody pro potlačení kovových artefaktů obvykle selhávají, proto se artefakty eliminují výhradně korekčními metodami. V praxi se používají iterativní techniky založené na odhadu zeslabovací charakteristiky daného materiálu a jeho konkrétního umístění. Korekce na tvdnutí svazku musí být ještě doplněny filtrací Poissonova šumu. Práce [3] a [4] po řadě představují iterativní techniky MDT (Metal Deletion Technique) a IMAR (Iterative Metal Artifact Reduction), které přidělují projekcím v blízkosti kovových artefaktů nižší váhové faktory. Konkrétně MDT nejprve rekonstruuje veškerá data z projekcí pro hrubý odhad a následně jej iterativně zpřesňuje pouze pomocí projekcí bez přítomnosti kovů (obr. 1.1).

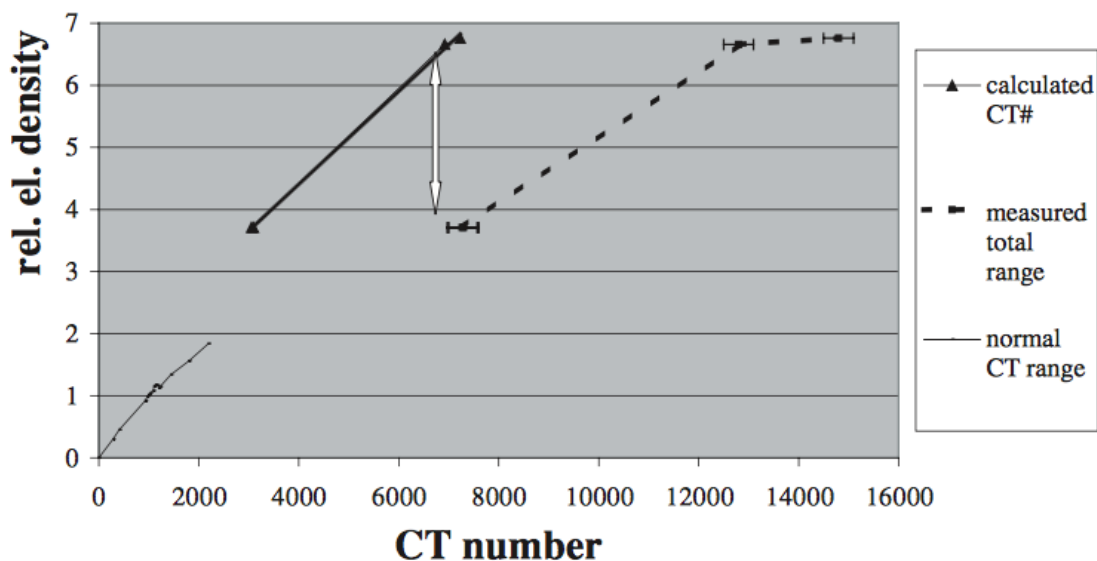
Kovové artefakty jsou pro kvalitu obrazu natolik destruktivní, že ve větší či menší míře v CT obrazech přetrvávají i po aplikaci korekčních algoritmů (viz obr. 1.1). V radioterapeutické klinické praxi je běžným postupem manuální korekce artefaktů. V plánovacím systému se na CT snímcích vyznačí oblasti zájmu (region of interest, dále jen ROI), které zahrnují kovový materiál a místa postižená artefakty, a následně se hodnoty HU v těchto oblastech ručně předefinují (obr. 1.2). Plánovací systém má pro tento účel k dispozici knihovnu HU pro většinu anatomických tkání i některé umělé materiály.

Předefinováním ROI jsou sice artefakty dobře potlačeny, ale prostorová distribuce elektronových hustot, důležitá jako vstup do algoritmu pro výpočet dávky, je v upravených místech pouze aproximovaná. Tato aproximace je většinou dostatečná pro fotonovou terapii, ale v případech terapie protonové dostatečná být nemusí (viz sekce 1.1.5). Dalším problémem, který může při postupu manuální korekce nastat, je úplná ztráta informace o elektronové hustotě kovového materiálu. Často se k výrobě implantátů používá směs kovů, jejíž přesné složení nemusí být známo, a protože všechny kovy obecně silně zeslabují fotonový svazek, jejich HU přesahují na standardním kVCT přístroji horní limity škály HU nastavené výrobcí (tj. přibližně od $-1\,000$ do $3\,000$). Všem je tudíž přidělena stejná (nejvyšší možná) hodnota a jsou od sebe vzájemně neroznatelné.



Obr. 1.2: CT obraz pánevní oblasti zatížený kovovým artefaktem (způsobeným kyčelními náhradami) nahraný v plánovacím systému Eclipse (vlevo), též obraz po manuální korekci artefaktů předefinováním HU hodnot vybraných anatomických struktur (vpravo). Převzato z autorovy bakalářské práce.

Práce [5] v této souvislosti zkoumá, zda rozšířená škála CT čísel (tzv. extended CT range) může lépe určit elektronovou hustotu kyčelní náhrady. Dostupná škála CT čísel se vydělí faktorem 10, čímž se rozsah HU dostává do intervalu cca $(-10\,000; 30\,000)$. Kovové materiály o hodnotách až přes 20 000 HU tak jsou charakterizovány vlastní hodnotou HU. Další výhodou je dobrá geometrická rozeznatelnost kovu od blízkého okolí, ovšem za cenu ztráty kontrastu napříč celým CT snímkem. Měření v práci [5] bylo provedeno pro 3 nejběžnější materiály (titan, nerezová ocel a slitina kobaltu, chromu a molybdenu) na přístroji Siemens Somatom 4Plus. Bez použití rozšířené škály HU dosáhly všechny 3 materiály maximální hodnoty 3 071 HU a jejich vypočítané elektronové hustoty se tak od skutečných hustot liší v řádu desítek až stovek procent. Extended-CT (kalibrované stechiometrickou metodou, viz sekce 1.2.2) přiřazuje 7 300 HU pro titan, 12 800 HU pro nerezovou ocel a 14 800 HU pro slitinu kobaltu, chromu a molybdenu. Nespojitosť na obr. 1.3 ale dokládá, že vypočítané elektronové hustoty materiálů se od těch teoretických přesto výrazně liší, a to zejména kvůli nepřesnostem při určení interakčních koeficientů ve stechiometrické kalibraci, které jsou způsobeny silným zeslabením kovů. Práce [5] uzavírá, že metodu extended CT range lze použít pouze v případě, že je CT schopno potlačit silné tvrdnutí svazku. Přínos metody ale spočívá v kvalitativním rozpoznání kovového materiálu; přestože nelze spolehlivě přiřadit elektronovou hustotu dané HU hodnotě, lze díky velkým rozdílům HU mezi jednotlivými kovy nastavit rozmezí hodnot a přiřadit je daným materiálům. Následně může proběhnout ruční konturace a přiřazení tabulkové elektronové hustoty.



Obr. 1.3: Stechiometrická kalibrace přístroje Siemens Somatom 4Plus pro výzkum vlivu rozšířené škály CT čísel na přesnost určení HU kovových implantátů. Teoretické hodnoty relativní elektronové hustoty neodpovídají hodnotám vypočítaným z naměřených HU. Převzato z [5].

1.1.5 Vliv kovových artefaktů na kVCT protonové plánování

kVCT poskytuje dobré rozlišení měkké tkáně, které je klíčové pro správné zakreslení PTV a OARs, a zároveň umožňuje plánovacímu systému vypočítat dosah protonového svazku v závislosti na heterogenitách anatomických struktur. V klinické praxi se proto většina radioterapeutických plánů pro protonovou (i fotonovou) terapii připravuje právě na základě kVCT snímků. Pokud jsou ale kVCT snímky ovlivněny kovovými artefakty, je pacientova anatomická informace zkreslena a výpočet dosahu protonového svazku je zatížen nejistotou, což může způsobit závažné chyby ve výpočtu dávky v ozařovacím plánu.

V případě protonové terapie nabývá nejistota mnohem většího významu než v případě terapie fotonové. Fotonové záření je zeslabováno exponenciálně a chyby v určení elektronových hustot z nepřesných HU a následné nepřesnosti v dávce nejsou tak kritické (např. práce [6] uvádí, že chyba 100 HU způsobí chybu v dávce $< 1\%$).

Protony ztrácí svou energii ve tkáni převážně nepružnými srážkami s elektrony až do úplné ztráty energie; depozice energie se s rostoucí hloubkou ve tkáni zvyšuje a dosahuje maxima v oblasti tzv. Braggova píku (dále jen BP), za níž prudce klesá a jehož poloha závisí na počáteční energii svazku (podrobněji viz sekce 2.1). Mírnější nárůst dávky před dosažením BP a nulová výstupní dávka primárního svazku vede ve srovnání s fotonovou terapií (předepsané dávce na PTV) k nižšímu ozáření OARs a většinou k lepší konformitě dávkové distribuce, na druhou stranu stejná nejistota v určení HU vede k mnohem fatálnější chybě v určení dávky.

Z toho důvodu jsou kovové artefakty nebezpečnější pro protonovou terapii než pro terapii fotonovou. Často jsou natolik rozsáhlé nebo závažné, že protonová léčba vůbec nepřipadá v úvahu. Nepřesným určením HU anatomických struktur v těle pacienta jsou nepřesně stanoveny elektronové hustoty těchto struktur, a jejich dopočítaná brzdná schopnost je tudíž nesprávná. Brzdné schopnosti jsou důležitým parametrem pro výpočet dávkových distribucí a jejich chybné stanovení se v praxi projeví v rozdílu skutečného dosahu protonového svazku od dosahu odpovídajícímu reálné anatomii.

Ze závěru práce [7], která srovnává kVCT plány založené na snímcích s kovovými artefakty (způsobenými oboustrannou kyčelní protézou) s plány založenými na těch samých snímcích s redukovanými artefakty, a to pro protonovou, elektronovou i fotonovou terapii, vyplývá, že zejména pro protonovou terapii může dojít k významnému podzáření PTV a přezáření OARs a ostatních zdravých tkání, proto je nutné artefakty před terapií potlačit. Autoři práce navrhnou smoothing-plus-scaling techniku,^[7] která je nezávislá na typu kovového artefaktu (od artefaktů způsobených fixačními pomůckami mimo tělo pacienta přes amalgámové plomby a kloubní protézy až po brachyterapeutické nástroje), a zkoumají její dozimetrický vliv.⁴ Jako subjekt byl vybrán pacient s oboustrannou kyčelní protézou. Plánovací systém CMS XiO (Elekta) měl k dispozici 2 sady CT dat (před kovovou supresí a po ní) a do obou sérií snímků byl zakreslen fiktivní nádor kulovitěho tvaru a kritické orgány. CT čísla se konvertovala na elektronové hustoty podle klinicky používané kalibrační křivky. Do středu tumoru byla naplánována dávka 1 000 cGy (energie protonů 150 MeV). Při náběru obou sad dat byly aplikovány stejné ozařovací parametry a použity stejné modulátory a kompenzátory. Úhly svazků byly zvoleny tak, aby nedošlo k přímému ozařování implantátu.

V práci [8] autoři na hlavovém a pánevním fantomu zkoumali vliv kovových artefaktů na dosah protonů při použití ocelových, titanových a wolframových vložek. U hlavového fantomu s wolframovou vložkou naměřili o 3,5 % menší dosah svazku procházejícího skrz kov nebo jeho okolím oproti referenčnímu případu bez vložky. U pánevního fantomu s ocelovou vložkou naměřili až o -18 % (L-L) a +8 % (A-P) rozdílný dosah. Pro svazky mimo kovové vložky byla chyba okolo 1 % (L-L) a 3-6 % (A-P). Práce uzavírá, že orientace svazků během iontové terapie by měly být voleny tak, aby neprocházely kovem nebo jeho okolím. To ovšem často není plně realizovatelné, jednak kvůli případnému velkému rozsahu artefaktového postižení, jednak kvůli ochraně OARs, která vylučuje definovat svazky v určitých směrech (např. ozařování prostaty u pacienta s kyčelními náhradami; v A-P směru se nechází močový měchýř a rektum, v L-L směru jsou protézy).

⁴K analýze přesnosti CT čísel se využil vodní fantom s kobaltovou-chromovou-molybdenovou tyčí. Snímky fantomu před použitím algoritmu na odstranění vzniklých kovových pruhů se porovnály se snímky po požití algoritmu. Metodou bylo verifikováno, že kovové artefakty lze odstranit, aniž by se zvýšil šum.

1.1.6 MVCT jako nástroj redukce kovových artefaktů

Klasické metody pro redukci kovových artefaktů na kVCT často selhávají nebo jsou pro účely plánování protonové terapie nedostatečné. Algoritmy popsané v [3, 4, 7] a dalších člancích nezaručují žádanou přesnost, ruční konturace pouze hrubě aproximuje skutečnou anatomii a je u protonové terapie nepoužitelná, rozšířený rozsah CT čísel^[5] také není ideální.

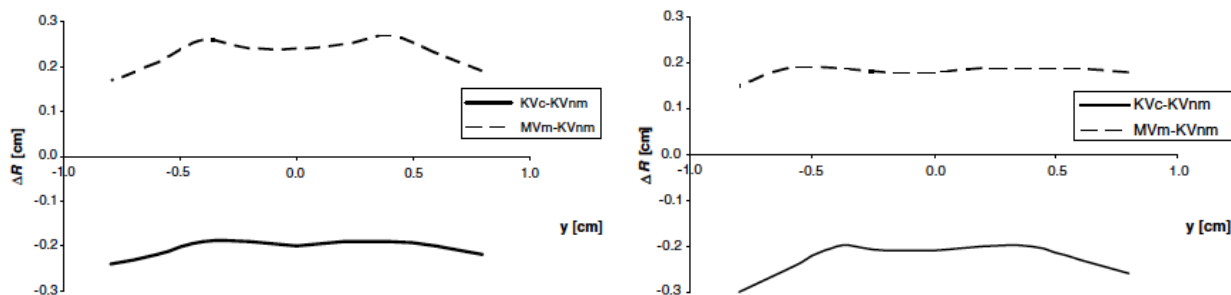
Výzkumy prokazují, že u pacientů s kovovými artefakty se vhodnou alternativou k plánování protonové terapie na základě kVCT snímků jeví plánování na základě MVCT snímků. Použitím MVCT lze kovové artefakty podstatně redukovat bez nutnosti korekce konturováním či jinou post-processingovou operací, jelikož fotonové záření o energii v řádu MeV není kovovými implantáty výrazně zeslabováno jako v případě kVCT. Nevýhodou je významná redukce kontrastu měkké tkáně, který je důležitý pro konturování PTV a OARs. Některé práce (viz dále) zkoumají také hybridní přístup v podobě kombinace kVCT a MVCT.

Práce [9] odpovídá na otázku, zda lze plánování na základě MVCT bezartefaktových snímků redukovat nejistoty v dosahu svazku. Měřením na fantomu se v první fázi získala základní data bez nejistot v dosahu způsobených pohybem pacienta či deformací orgánů. Plastový fantom 30x15x7 cm³ naplněný rýžovou moukou obsahuje celkem 6 válcových dutin pro vložky – 4 z tkáňově ekvivalentních materiálů (kortikální kost, plicní tkáň, tuková tkáň, pevná voda), 1 rtuťová a 1 prázdná (vzduch). Byly pořízeny celkem 3 sady obrazů – MVCT na TomoTherapy Hi-ART II unit, kVCT na Picker PQ2000 a referenční bezartefaktová kVCT sada na Picker PQ2000 po vyjmutí rtuťové vložky. V druhé fázi se pracovalo se snímky pacienta s nádorem prostaty a kyčelní náhradou, který byl ozařován na TomoTherapy unit. KVCT snímky byly pořízeny při plánování terapie a MVCT snímky ($E = 3,5$ MeV) během nastavování pacienta před zahájením ozařování (obě sady dat v rámci 1 týdne).

V první části práce [9] byl vytvořen plán A na základě snímků fantomu bez rtuťové vložky, dávková distribuce se přepočítala do vodního fantomu a referenční dosah svazků⁵ byl stanoven jako vzdálenost povrchu fantomu od 90% izodózy. Poté se všechna pole plánu A zkopírovala na nový plán B, jehož základem jsou CT snímky pořízené v přítomnosti rtuťového válce ve fantomu, a tudíž jsou s kovovými artefakty. Na artefakty byly před samotným plánováním aplikovány softvérové korekce. Dávková distribuce se přepočítala do vody jako v případě plánu A. Stejným postupem se vytvořil ještě plán C, a to na základě MVCT snímků v přítomnosti rtuťové vložky. MVCT snímky nebyly upraveny jako u plánu B. Pozorované rozdíly mezi dosahy svazků v plánech B a C ve srovnání s plánem A jsou na obr. 1.4. Odečet dosahu v plánu A od dosahu v plánu B ukazuje podhodnocení dosahu B o 2-3 mm, odečet dosahu v plánu A od dosahu v plánu C ukazuje nadhodnocení dosahu C o 2-3 mm.⁶

⁵Použilo se jedno boční a jedno zadní šikmé pole, obě se stejnou vahou a orientací svazku mimo kov.

⁶Podhodnocení „B-A“ a nadhodnocení „C-A“ bylo potvrzeno i detailní 3D analýzou pomocí DTA histogramů 90% izodóz.



Obr. 1.4: Rozdíly v dosahu svazků (ΔR) jako funkce vzdálenosti od osy v předozadním směru. Vlevo pro boční pole, vpravo pro zadní šikmé pole. KVnm = kV snímek bez přítomnosti kovu, KVc = kV snímek s opravenými kovovými artefakty, MVm = MV snímek s přítomností kovu. Převzato z [9].

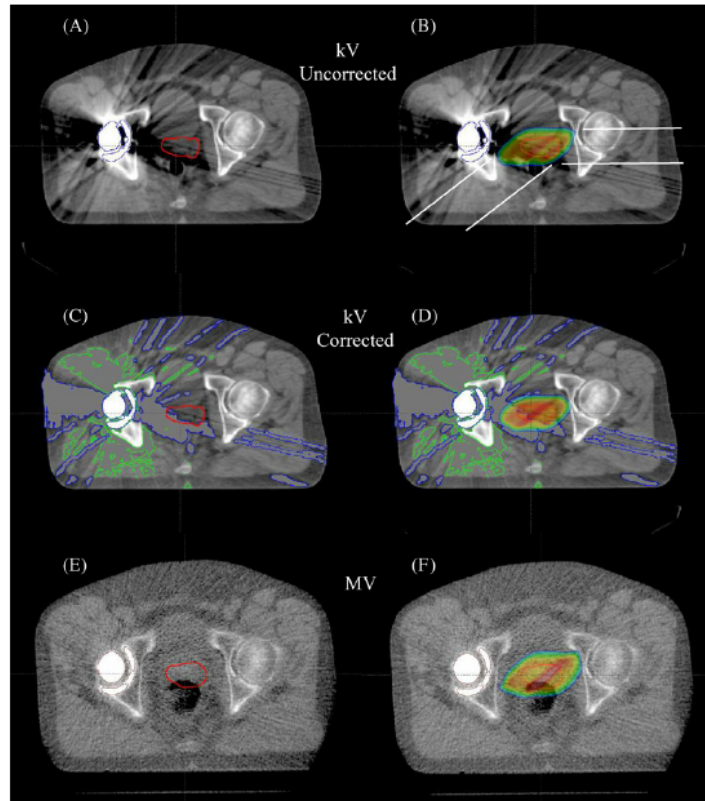
Srovnatelných podmínek mezi kV přístupem s upravenými artefakty a MV přístupem je dosaženo za těch nejlepších podmínek pro kVCT – je známa přesná kompozice fantomu a artefaktové korekce tak mají malou nejistotu. Proto lze předpokládat, že odhad dosahu protonového svazku v komplexní anatomii pacienta bude přesnější s využitím MVCT. V druhé části práce [9] tak byly zkonstruovány 3 patientské plány⁷ – první na základě kVCT snímků zatížených artefakty, druhý na základě kVCT snímků s redukovanými artefakty metodou konturace a třetí na základě kombinace kVCT a MVCT (tzv. hybridní plánování). Hybridní metoda využívá kVCT snímky pro zakreslení kontur měkkých tkání a MVCT snímky pro zakreslení kontur protézy a pro výpočet dávkové distribuce.⁸ Obr. 1.5 ukazuje srovnání plánů; nejistoty v dosahu byly pro všechny 3 plány stanoveny po přepočítání do vodního fantomu. Z rozdílů mezi dosahy pro zadní šikmé pole na obr. 1.6 (vlevo) je vidět, že plán založený na kVCT snímcích s neredukovanými artefakty oproti plánu založeném na MVCT snímcích systematicky podhodnocuje dosah o 5-12 mm (tečkovaná čára). Přibližně o polovinu menšího podhodnocení lze dosáhnout aplikací artefaktových korekcí (plná čára). Malý rozdíl v dosahu mezi plány založených na korigovaných a nekorigovaných kV snímcích v případě bočního pole, jak ukazuje obr. 1.6 (vpravo), je odrazem minima artefaktových pruhů v cestě svazku (viz obr. 1.5). V porovnání s plánem založeným na MVCT snímcích plán založený na korigovaných kVCT snímcích systematicky nadhodnocuje požadovaný dosah až o 12 mm.

Jelikož v oblasti blízko protézy (zadní šikmé pole) je dosah podhodnocován a v oblasti vzdálené od protézy (boční pole) je nadhodnocován, nelze použít jednoduchou aditivní nebo multiplikační korekci. Práce [9] ukazuje, že plánování založené na MVCT snímcích se jeví

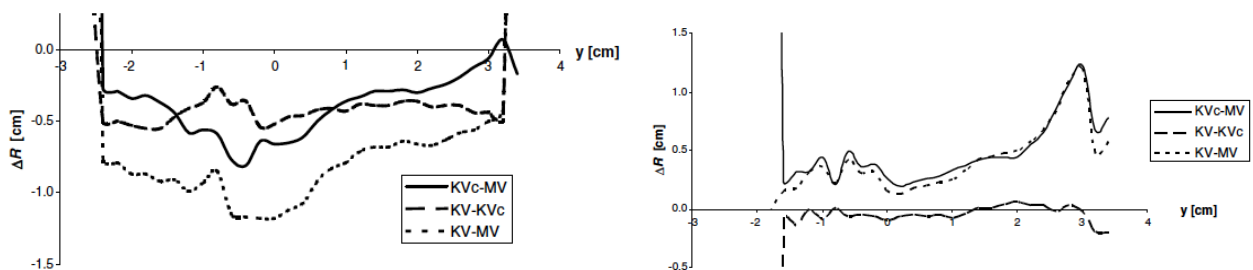
⁷Plány obsahují 2 pole tak, aby neprocházela přímo přes kyčelní náhradu. Zdravou kyčlí prochází boční svazek a na straně protézy je zadní šikmý svazek (oba se stejnou vahou).

⁸Obrazy byly koregistrovány pomocí algoritmu v plánovacím systému Eclipse (Varian) – pixel-by-pixel image registration algorithm. Kontury měkkých tkání zaznačené na kVCT snímcích byly zkopírovány na MVCT snímky. Pro výpočet dávkové distribuce bylo užito Pencil Beam algoritmu pro protonový svazek.

jako přijatelná alternativa ke klasickému plánování na kVCT snímcích, a to jako alternativa o přinejmenším stejné přesnosti. Hybridní metoda je ve srovnání s manuální korekcí artefaktů méně pracná a přesnější.



Obr. 1.5: A – kVCT snímky pacienta s neupravenými artefakty. B – dávková distribuce vypočítaná na základě snímků A (bílé hrany ukazují orientací polí). C – kVCT snímky pacienta s korigovanými artefakty. D – dávková distribuce vypočítaná na základě snímků C. E – MVCT snímky pacienta. F – dávková distribuce vypočítaná na základě snímků E. Převzato z [9].



Obr. 1.6: Rozdíly v dosahu svazků (ΔR) jako funkce vzdálenosti od osy v předozadním směru. Vlevo zadní šikmé pole, vpravo boční pole. Převzato z [9].

1.2 Teorie kalibrace plánovacího CT

Jak bylo popsáno v kapitole 1.1.1, plánovací CT vyšetření je nedílnou součástí radioterapeutického procesu, mj. kvůli zohlednění nehomogenity tkání pacienta při výpočtu dávkové distribuce. Základním vstupem do výpočetního algoritmu je 3D mapa elektronových hustot (fotonová terapie) či brzdných schopností (protonová terapie), pomocí níž lze určit zeslabení fotonového svazku nebo dosah protonového svazku v závislosti na anatomických strukturách, kterými svazek při ozařování prochází. Tato 3D mapa je získána z HU na plánovacích CT snímcích pacienta, proto je nutné zobrazovací systém zkalibrovat, tj. určit kalibrační křivku, tj. určit převodní vztah mezi brzdou schopností či elektronovou hustotou a HU.

1.2.1 Kalibrace pomocí fantomového měření HU

Fotonová terapie v klinické praxi standardně využívá technicky jednoduchou kalibraci, která je založená na experimentálním naměření HU fantomu. Takový fantom obsahuje vložky s tkáňově ekvivalentními materiály, jejichž elektronová hustota je garantována výrobcem. Na CT přístroji, jenž prochází kalibrací, se fantom nasnímá a známé elektronové hustoty vložek se spárují s HU. Kalibrační křivkou pak nazýváme závislost naměřených HU na elektronové hustotě tkáňových náhrad.

Reálná tkáň má však oproti fantomovému vzorku vždy mírně odlišné složení a strukturu, proto tato metoda není zcela přesná.⁹ Práce [6] přesto konstatuje, že ve fotonové terapii není finální dávková distribuce díky statistickému chování svazku výrazně ovlivněna. Jinak je tomu ale u protonů – nepřesnosti způsobené kalibrací metodou experimentálního měření fantomových vložek by dávkovou distribuci mohly ovlivnit podstatně, a je tudíž potřeba přesnější kalibrace. Obecně uznávanou metodou je kalibrace stechiometrická.

1.2.2 Stechiometrická kalibrace

„Klasická“ kalibrace popsaná v předchozí sekci není ideální, neboť chemické složení náhrady se od složení skutečné tkáně liší. Stechiometrická kalibrace využívá výpočtu HU tkání na základě znalosti jejich přesného prvkového složení – vychází z parametrizace hodnoty HU jako funkce atomových čísel prvků daného materiálu.

Základem kalibrace je měření HU tkáňově ekvivalentních materiálů ve fantomu, jejichž chemické složení garantuje výrobce. Fantom se nasnímá CT přístrojem, který prochází kalibrací; jeho CT obraz reprezentuje prostorovou distribuci zeslabovacích koeficientů. Škálované

⁹Kalibrace založená na měření skutečných tkání je technicky náročná. „Mrtvé“ tkáně mimo lidské tělo mají navíc mírně odlišné radiologické vlastnosti než tkáně „živé“.

HU pro tkáňově ekvivalentní materiál i lze zavést jako

$$HU_i = 1\,000 \cdot \frac{\mu_i}{\mu_w} = 1\,000 \cdot \mu_i^{rel}, \quad (1.1)$$

kde μ_i je zeslabovací koeficient materiálu i , μ_w je zeslabovací koeficient vody a μ_i^{rel} je poměr těchto koeficientů, tj. relativní koeficient zeslabení materiálu i vůči vodě. Z naměřených HU se metodou lineární regrese vypočítají koeficienty A , B a C , které po řadě reprezentují příspěvek k zeslabení z interakce fotoefektem, koherentním rozptylem a Comptonovým rozptylem:

$$HU_i = 1\,000 \cdot \mu_i^{rel} = A \cdot \rho_{e_i}^{rel} \tilde{Z}_i^{3,62} + B \cdot \rho_{e_i}^{rel} \bar{Z}_i^{1,86} + C \cdot \rho_{e_i}^{rel}, \quad (1.2)$$

kde $\rho_{e_i}^{rel}$ je relativní elektronová hustota vůči vodě a \tilde{Z}_i , \bar{Z}_i jsou efektivní protonová čísla

$$\rho_{e_i}^{rel} = \frac{\rho_i N_{g_i}}{\rho_w N_{g_w}}, \quad \tilde{Z}_i = \left(\sum_j \lambda_j Z_j^{3,62} \right)^{1/3,62}, \quad \bar{Z}_i = \left(\sum_j \lambda_j Z_j^{1,86} \right)^{1/1,86},$$

kde ρ_i je hustota materiálu i , N_{g_i} je počet elektronů na jednotku objemu materiálu i , ρ_w je hustota vody, N_{g_w} je počet elektronů na jednotku objemu vody a

$$\lambda_j = \frac{w_j Z_j}{A_j} \bigg/ \sum_j \frac{w_j Z_j}{A_j},$$

kde w_j je hmotnostní podíl, Z_j je protonové číslo a A_j je nukleonové číslo části j , ze které je element i složen a

$$N_{g_i} = N_A \cdot \sum_j \frac{w_j Z_j}{A_j},$$

kde N_A je Avogadrova konstanta.

Jakmile jsou pro kalibrovaný CT přístroj známy parametry A , B a C , lze do vztahu (1.2) dosadit elektronové hustoty a efektivní atomová čísla libovolného počtu tkání a vypočítat jejich HU. Výpočet dávkové distribuce u fotonové terapie vychází z informace o elektronové hustotě a kalibrace je tak dána křivkou, která převádí HU na elektronovou hustotu materiálu. Protonová dávková distribuce vychází z informace o brzdě schopnosti materiálu, proto je nutné elektronovou hustotu přepočítat dle Bethe-Blochova vztahu

$$\rho_s^{rel} = \rho_e^{rel} \cdot \frac{\ln [2 m_e c^2 \beta^2 / (I_t (1 - \beta^2)) - \beta^2]}{\ln [2 m_e c^2 \beta^2 / (I_w (1 - \beta^2)) - \beta^2]}, \quad (1.3)$$

kde $m_e c^2$ je klidová hmotnost elektronu, β je rychlost protonu vůči rychlosti světla a I_t , I_w jsou po řadě střední ionizační energie tkáně a vody. Kalibrace je pak dána křivkou, která převádí HU na brzdou schopnost materiálu.¹⁰

¹⁰Některé plánovací systémy vyžadují kalibrační křivku jako závislost fyzikální hustoty na HU.

Tab. 1.1: Měřené HU_m a teoretické HU_t a vypočítané relativní elektronové hustoty a brzdné schopnosti pro 6 tkáňově ekvivalentních materiálů. Převzato z tab. 2 v [10].

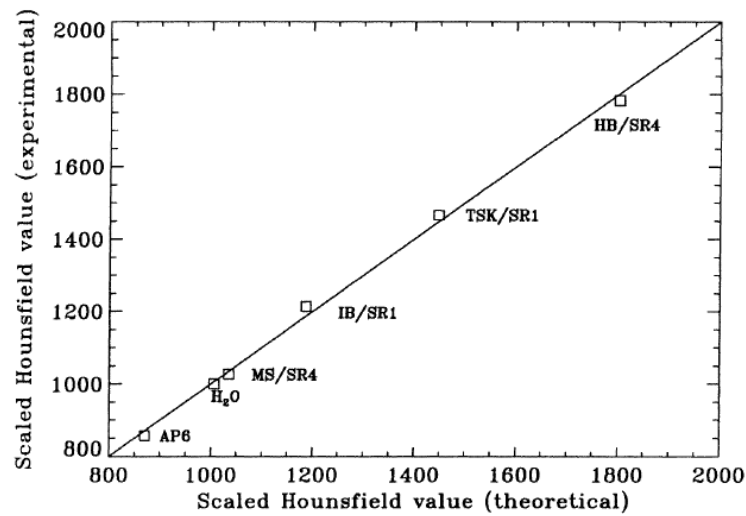
Materiál	Příslušná tkáň	HU_m	HU_t	ρ_e^{rel}	ρ_s^{rel}
AP6	tuk	856	865	0,885	0,907
voda	—	1 000	1 000	1,000	1,000
MS/SR4	sval	1 027	1 029	1,049	1,079
IB/SR1	vnitřní kost	1 214	1 179	1,123	1,145
TSK/SR1	kostra	1 466	1 440	1,259	1,257
HB/SR4	vnější kost	1 783	1 791	1,386	1,352

1.2.3 Srovnání klasické a stechiometrické kalibrace

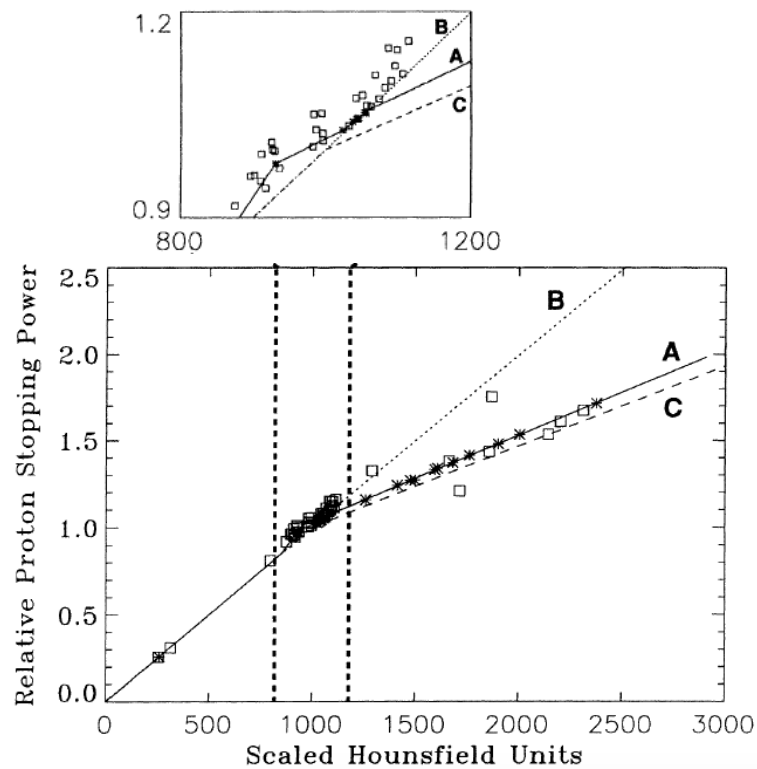
Jeden z cílů práce [10] je porovnat rozdíl kalibrací popsanych v předchozích kapitolách. Naměřili se hodnoty HU 6 různých tkáňově ekvivalentních materiálů o známém chemickém složení (tab. 1.1) na CT přístroji GE 9000 při napětí 120 kV. Naměřené hodnoty byly dosazeny do vztahu (1.2), lineárním regresním fitem určeny koeficienty $A = 1,227 \cdot 10^{-5}$, $B = 4,285 \cdot 10^{-4}$ a $C = 0,5$ a následně dopočítány teoretické HU daných materiálů. Relativní brzdné schopnosti se dopočítaly pro energii protonů 219 MeV. Porovnání naměřených a teoretických HU ukazuje obr. 1.7. Následně byly dle vztahů (1.2) a (1.3) dopočítány hodnoty HU a hodnoty relativní brzdné schopnosti pro 35 lidských tkání (seznam včetně prvkového složení je uveden v tab. 4 v práci [10]). Stechiometrická kalibrace je dána závislostí relativní brzdné schopnosti na hodnotách HU, resp. jejím prokladem vhodným fitem. Kalibrace určená křivkou A na obr. 1.8 kombinuje lineární fit pro plicní tkáň ($0 < HU < 850$), pro měkké tkáně ($1023 < HU < 1060$) a pro kosti ($HU > 1060$). Data pro tukovou tkáň byla lineárně napojena na plicní fit v oblasti ($850 < HU < 930$) a na orgánový fit v oblasti ($930 < HU < 1023$). Z obr. 1.8 je vidět, že hodnoty pro tkáňové náhrady se podstatně liší a nedávají příležitost pro kompaktní regresní fit. Kalibrace založená na aproximaci tkání tkáňově ekvivalentními materiály tak závisí na konkrétních použitých materiálech a může vést k různým kalibračním křivkám (viz křivky B a C pro různé kostní náhrady na obr. 1.8). Stechiometrická kalibrace A je dobře definovaná.

Lepší vlastnosti stechiometrické kalibrace verifikuje měřená a simulovaná radiografie biologického vzorku.^[11] Při průchodu protonů o energii 219 MeV skrz ovčí hlavu se integrálně radiograficky naměřila relativní brzdná schopnost. Výsledkem je 2D matice dat. Hlava se následně nasnímala na kalibrovaném CT přístroji a HU byly transformovány podle vztahu (1.3) na relativní brzdnou schopnost. Integrací brzdné schopnosti ve směru protonového svazku přes celý objem hlavy byla simulována protonová radiografie. Výsledkem je opět 2D matice dat. Nepřesnost v kalibraci se projeví jako odchylka mezi měřenou a simulovanou radiografií,

tj. jako odchylka mezi daty v maticích. Srovnáním těchto odchylek pro kalibraci A, B a C z grafu 1.8 vyplývá, že stechiometrická kalibrace je nejpřesnější (viz tab. 5 v práci [10]).



Obr. 1.7: Naměřené HU versus vypočítané HU podle vztahu (1.2) pro tkáňově ekvivalentní materiály z tab. 1.1. Převzato z [10].



Obr. 1.8: Stechiometrická kalibrace založená na chemickém složení skutečné tkáně (A), kalibrace založená na aproximaci tkáňově ekvivalentními materiály (B,C). Hvězdičky značí hodnoty pro tkáně, čtverečky značí hodnoty pro náhrady. Převzato z [10].

1.3 Praktické aspekty kalibrace kVCT při plánování protonové terapie

Zásadní limitace stechiometrické kalibrace spočívá ve fundamentální odlišnosti protonových a fotonových interakcí v látce. Z rozboru nepřesností, které jsou tímto do procesu transformace zaváděny, lze pro většinu praktických aplikací učinit závěr, že relativní chyba výsledné protonové dávkové distribuce plánované na kVCT snímcích je do 3,5 % na hladině spolehlivosti 95 %.^[12]

Další nejistoty jsou spojené s uživatelským nastavením, typem CT přístroje nebo zpracováním dat. Přesnost kalibrace se odvíjí hlavně od přesnosti stanovení finální elektronové hustoty; vysoká CT čísla mohou v závislosti na typu CT přístroje vykazovat až 10% odchylky,^[13] hodnoty HU homogenní struktury se mohou na témže CT přístroji pro stejné skenovací parametry lišit až o 3 %^[10] a roli může hrát také umístění materiálu v rámci fantomu nebo parametry snímání.^[12] Prováděná kalibrace se tak nezbytně musí vztahovat ke konkrétnímu CT přístroji a parametry snímání musí být stejné jako během klinické praxe.

Chyby mohou obsahovat také data poskytnuta výrobcem fantomu. Obvykle platí, že nejistoty spojené s uživatelským nastavením a informacemi od výrobce jsou mnohem menší než fundamentální nejistoty dané povahou fyziky.

1.3.1 Vliv uživatelského nastavení a zpracování dat

Práce [12] popisuje aspekty stechiometrické kalibrace spojené s konkrétním uživatelským nastavením na konkrétním CT přístroji a se zpracováním dat a hodnotí jejich vliv na plánování léčby. Výzkum probíhal na Siemens Somatom Sensation CT při napětí 120 kV a pro výpočet brzdných schopností byla vybrána energie protonů 115 MeV. Místo škálování HU podle vztahu (1.2) byl použit vztah

$$HU_i + 1000 = 1000 \cdot \mu_i^{rel} = A \cdot \rho_{ei}^{rel} \tilde{Z}_i^{3,62} + B \cdot \rho_{ei}^{rel} \bar{Z}_i^{1,86} + C \cdot \rho_{ei}^{rel}. \quad (1.4)$$

Autoři použili 2 nezávislé fantomy – Gammex 465 se 14 vložkami a CIRS 062 s 9 vložkami (relativní elektronové hustoty fantomových vložek, hliníku a vody jsou uvedeny v tab. 1 v práci [12]). Z naměřených hodnot HU z fantomů byly metodou lineární regrese vypočítány koeficienty A , B , C ze vztahu (1.4). Pomocí nich byly dále vypočítány teoretické HU_{calc} 63 lidských tkání¹¹ o známém složení a vyneseny do grafu jako funkce brzdné schopnosti vypočítané podle vztahu (1.3). Aby byl kvantifikován vliv nastavení různých podmínek při měření a vliv zpracování dat, vypočítalo se celkem 40 kalibračních křivek, u kterých byl

¹¹Tkáňe byly rozděleny na „orgánové“ (# 42), zobrazené od -1000 do -200 HU a od 35 do 100 HU, „tukové“ (# 7), zobrazené od -120 do -20 HU, a „kostní“ (# 21), zobrazené od 140 HU výše.

po dvojicích vzájemně porovnan podíl relativní brzdné schopnosti ρ_s^{rel} jako funkce HU_{calc} . Seznam provedených „testů“ pro různé parametry je uveden v tab. II v příloze. Příklad jedné z křivek (konkrétně pro test 20b) je uveden na obr. 1.9.

Fantomové vložky se snímaly ve fantomu jako celku (tzn. vložky rovnoměrně rozmístěné uvnitř field of view, dále jen FOV) a také každá zvlášť (pomocí válcového akrylového držáku umístěného ve vodním fantomu 30x40x30 cm³). V rámci nastavení parametrů se měnila tloušťka vodního fantomu, radiální vzdálenost vložky od centrální osy, tloušťka řezu při zpracování obrazu apod. Data z konkrétního nastavení byla porovnána s daty získanými v referenční (standardní) konfiguraci,¹² ke které se vztahuje referenční hodnota relativní brzdné schopnosti $\rho_{s,ref}^{rel}$. Vliv daného nastavení na kalibraci je tak v grafech uvedených dále vyjádřen jako závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU fantomových vložek, kde $\Delta\rho_s^{rel}$ značí rozdíl hodnot při daném nastavení od nastavení referenčního.

Co se týče zpracování dat, fitování parametrů A , B , C lze provést dvěma způsoby. Z hodnoty pro relativní elektronovou hustotu vody $\rho_{e,water}^{rel} = 1$ lze vyvodit rovnost

$$1\,000 = A \cdot \tilde{Z}_{water}^{3,62} + B \cdot \bar{Z}_{water}^{1,86} + C \quad (1.5)$$

a dosazením za koeficient C v rovnici (1.4) tak zkonstruovat místo 3-parametrového fitu (1.4) fit 2-parametrový:

$$HU_i + 1\,000 \cdot (1 - \rho_{e_i}^{rel}) = A \cdot \rho_{e_i}^{rel} \cdot (\tilde{Z}_i^{3,62} - \tilde{Z}_w^{3,62}) + B \cdot \rho_{e_i}^{rel} \cdot (\bar{Z}_i^{1,86} - \bar{Z}_w^{1,86}). \quad (1.6)$$

Vložky s vyšší hodnotou HU jsou náchylnější na množství šumu, protože fotony mají větší interakční průřez a na detektory jich dopadne méně. Vyšší HU tak lze uvažovat s nižší váhou úpravou vztahu (1.4) na tvar

$$\frac{HU_i + 1\,000}{\Delta HU_i} = A \cdot \frac{\rho_{e_i}^{rel} \tilde{Z}_i^{3,62}}{\Delta HU_i} + B \cdot \frac{\rho_{e_i}^{rel} \bar{Z}_i^{1,86}}{\Delta HU_i} + C \cdot \frac{\rho_{e_i}^{rel}}{\Delta HU_i}, \quad (1.7)$$

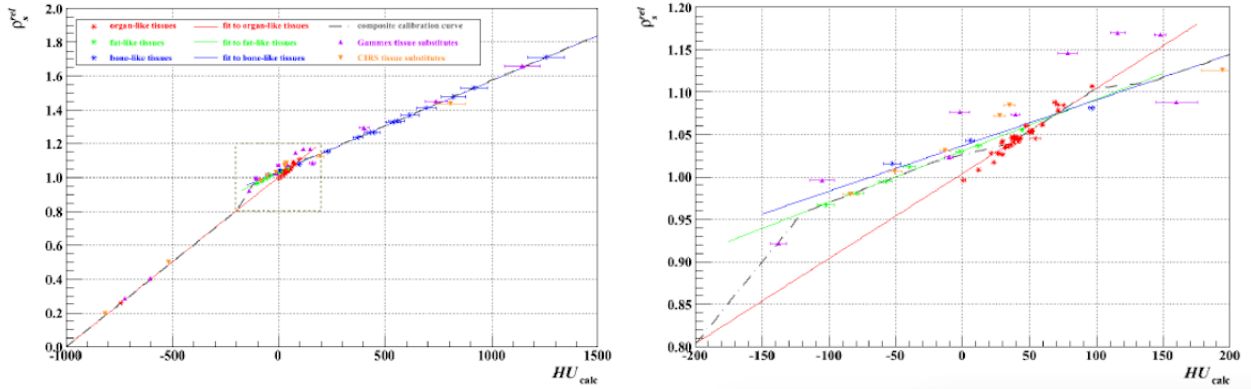
případně (při 2-parametrovém fitu), na tvar

$$\frac{HU_i + 1\,000 \cdot (1 - \rho_{e_i}^{rel})}{\Delta HU_i} = A \cdot \frac{\rho_{e_i}^{rel} \cdot (\tilde{Z}_i^{3,62} - \tilde{Z}_w^{3,62})}{\Delta HU_i} + B \cdot \frac{\rho_{e_i}^{rel} \cdot (\bar{Z}_i^{1,86} - \bar{Z}_w^{1,86})}{\Delta HU_i}, \quad (1.8)$$

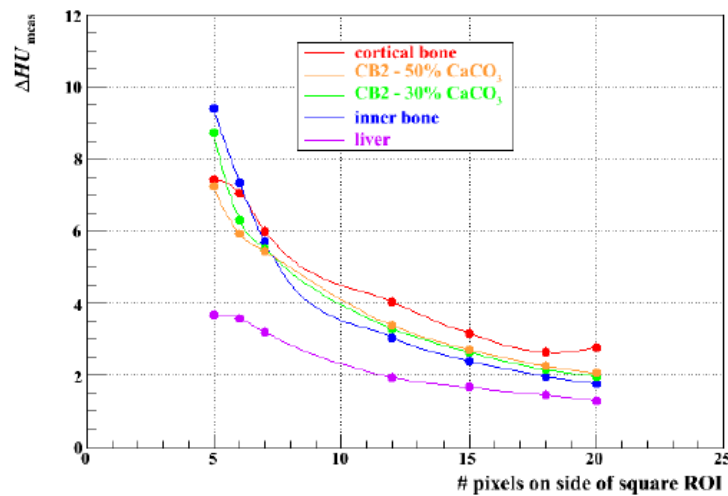
kde ΔHU_i je chyba při měření HU_i .

Vybrané závislosti a srovnání jednotlivých nastavení při měření a zpracování dat jsou okomentovány dále, parametry pro jednotlivé kalibrace („testy“) jsou přehledně uvedeny v tab. II v příloze.

¹²Referenční (standardní) konfigurace je 30 cm široký vodní fantom, tkáňová vložka umístěná ve středu akrylového držáku a tloušťka řezu 3 mm.



Obr. 1.9: Stechiometrická kalibrace pro test 20b z tab. II v příloze. Převzato z [12].



Obr. 1.10: Závislost standardní odchylky střední hodnoty HU pro 5 vložek fantomu Gammex na velikosti ROI. Převzato z [12].

Graf 1.10 zobrazuje standardní odchylku střední hodnoty HU fantomové fložky v závislosti na velikosti ROI, z něhož byla průměrovaná střední hodnota HU. Logicky z něj vyplývá, že čím je ROI větší, tím je odchylka menší a kalibrace tudíž přesnější.¹³

Z hmotnosti vložek se dopočítaly jejich hustoty, nasnímaly se HU ve standardní konfiguraci a z materiálového složení od výrobce se dopočítaly elektronové hustoty. Podle grafu 1.11 (vlevo) se kalibrace založená na datech od výrobce nebo na datech dopočítaných liší o méně než 1 % a data od výrobce lze považovat za spolehlivá.

Po změně tloušťky řezu na 1,5 mm (a bez dalších změn) byly vložky nasnímány znovu. Z porovnání stechiometrických kalibrací na obr. 1.11 (vpravo) je patrné, že změna tloušťky řezu nemá na kalibraci vliv. Řez o tloušťce 3 mm je výhodnější z hlediska minimalizace šumu.

¹³Konkrétně v práci [12] při průměru vložek cylindrického tvaru 28,5 mm a velikosti pixelu 0,98 mm je největší možná hodnota ROI, kdy je celý čtverec uvnitř průřezu vložkou, 20 pixelů. ROI o velikosti 20x20 pixelů je tak pro kalibraci nejvhodnější.

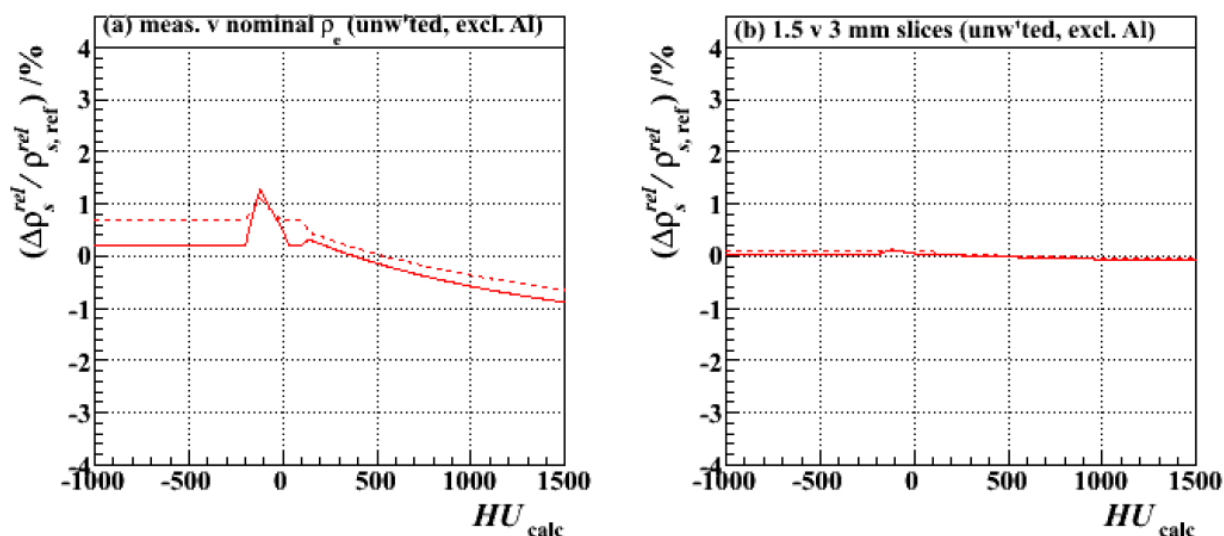
Ve standardní konfiguraci, s výjimkou umístění vložek v dírách akrylového držáku vzdálených 6 cm a 12 cm od centrální osy, byly nabrány 2 sety dat. Po následném otočení vodního fantomu o 90° (tj. nejširší část fantomu 40 cm je nyní v rovině snímání) se pro jednotlivé možné polohy vložek pořídily další 3 sety dat. Porovnáním kalibrací na obr. 1.12 (vlevo) lze vyvodit, že pro danou velikost fantomu je kalibrační křivka nezávislá na poloze vložky uvnitř FOV. Výrazná změna (především v oblastech vyšších HU) ale nastává při změně velikosti fantomu, proto stojí za zvážení vytvořit aspoň 2 kalibrační křivky pro relevantní anatomii pacienta (např. dětská končetina vs. dospělá pánev).

Simultání nasnímání všech vložek umístěných ve fantomu ve srovnání s individuálním měřením se podle grafu 1.12 (vpravo) liší o méně než 1 %. Tato skutečnost je konzistentní s poznatkem o nezávislosti vzdálenosti vložky od centrální osy a kalibraci značně usnadňuje a urychluje. Je třeba ovšem vzít případně v úvahu artefakt tvrdnutí svazku.

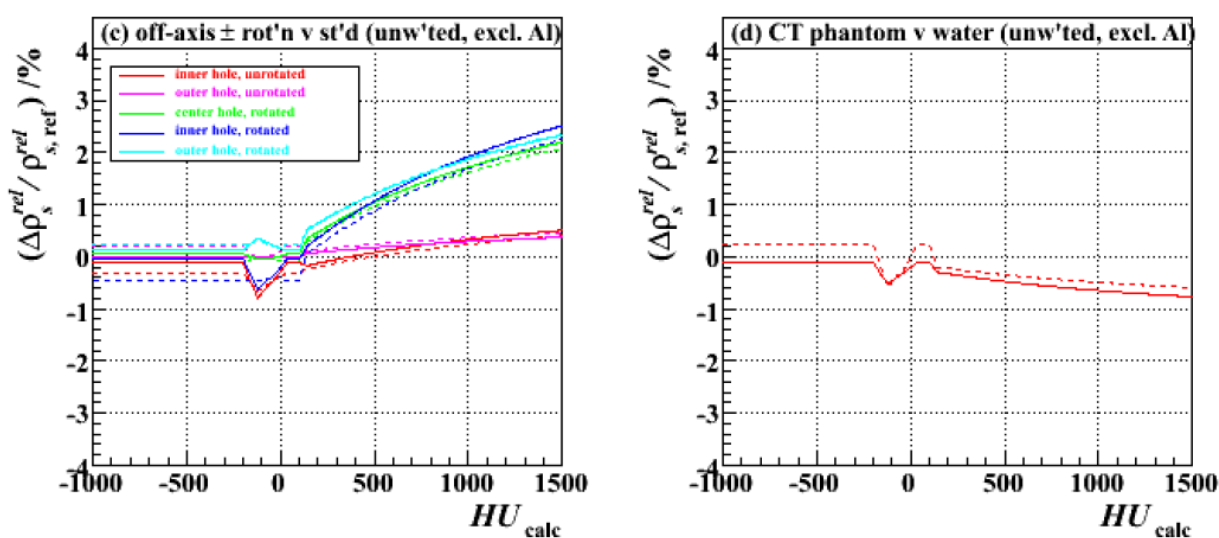
Obr. 1.13 ukazuje, že efekt vážení dat HU podle nejistot ΔHU je malý až zanedbatelný. Práce [12] přesto doporučuje vážit data dle rovnic (1.7, 1.8), protože daný postup je matematicky spolehlivější. Stejně tak počet volných parametrů při fitování zásadně neovlivní výsledek kalibrace, jak ukazuje obr. 1.14. Práce [12] doporučuje používat 2-parametrový fit, protože vztahy (1.5, 1.8) jsou přesně v souladu s definicí HU. Obr. 1.14 mj. také potvrzuje malý vliv efektu vážení dat.

1.3.2 Vliv přítomnosti kovů na kalibraci kVCT

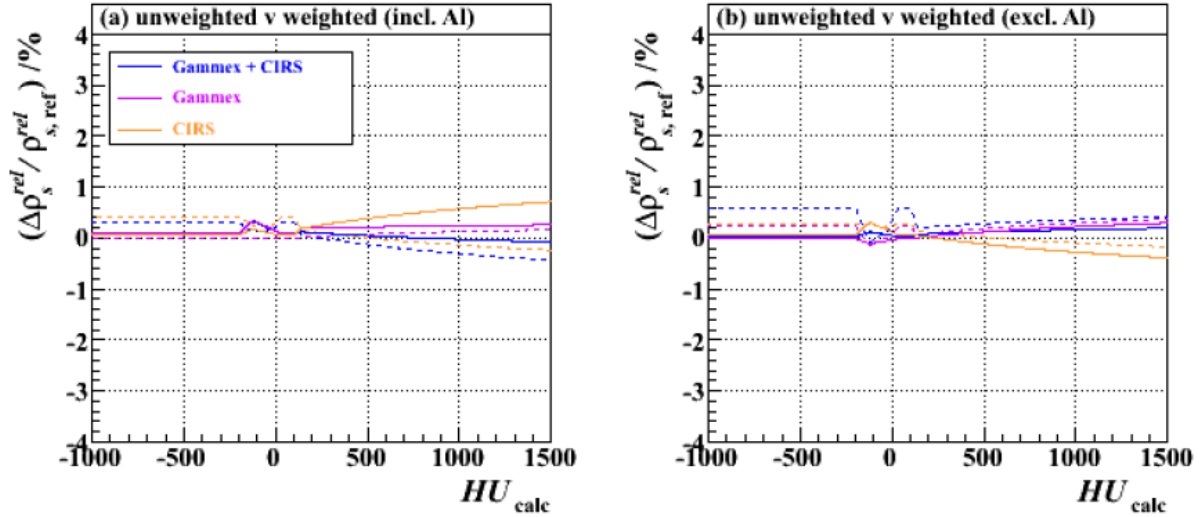
Přesnost kVCT stechiometrické kalibrace s přítomností kovových materiálů klesá, neboť je kalibrace založena na hodnotách HU ovlivněných kovovými artefakty. Práce [12] zkoumá vliv hliníkové vložky na kalibraci a na obr. 1.15 ilustruje, že přítomnost kovové vložky silně ovlivňuje podobu fitů, zejména pak v oblasti vysokých HU, kde rozdíl dosahuje 2-3 %. U fantomu CIRS je efekt výraznější než u fantomu Gammex, a to kvůli menšímu počtu vložek o vyšší hodnotě HU ($HU > 200$ má 3/14 vložek u Gammexu, ale jen 1/9 u CIRSu). Negativní vliv přítomnosti kovu na stechiometrickou kalibraci dokresluje i srovnání obr. 1.16 s obr. 1.14. Kovové vložky (resp. obecně vložky s neúměrně vysokou hodnotou HU) by se tak při stechiometrické kalibraci neměly používat, případně používat pouze jako volitelný doplněk pro specifické účely.



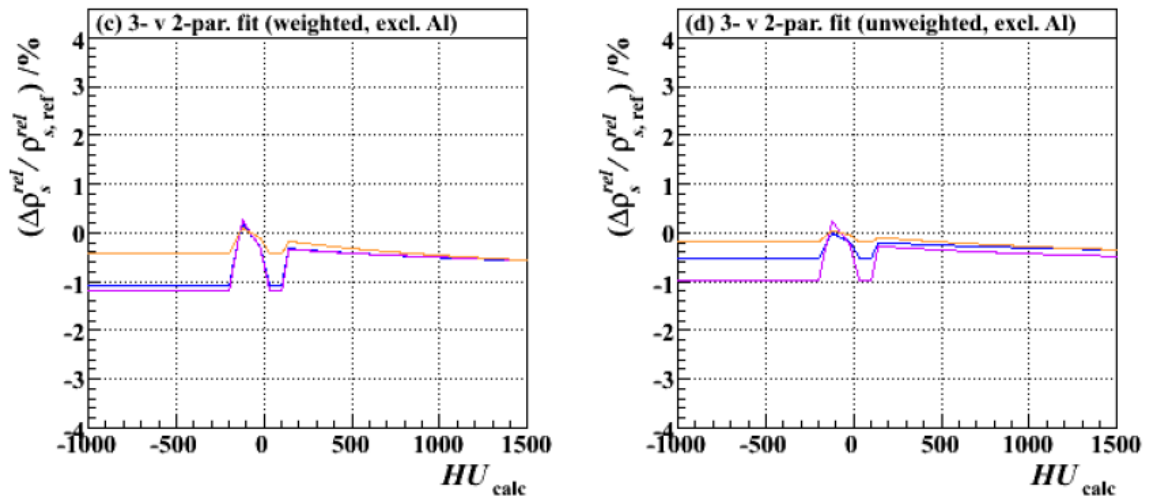
Obr. 1.11: Závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU jednotlivých fantomových vložek; vlevo vypočítané vs. nominální elektronové hustoty (test 2 vs. test 1), vpravo tloušťka řezu 1,5 mm vs. 3 mm (test 3 vs. test 1). Viz tab. II v příloze. Převzato z [12].



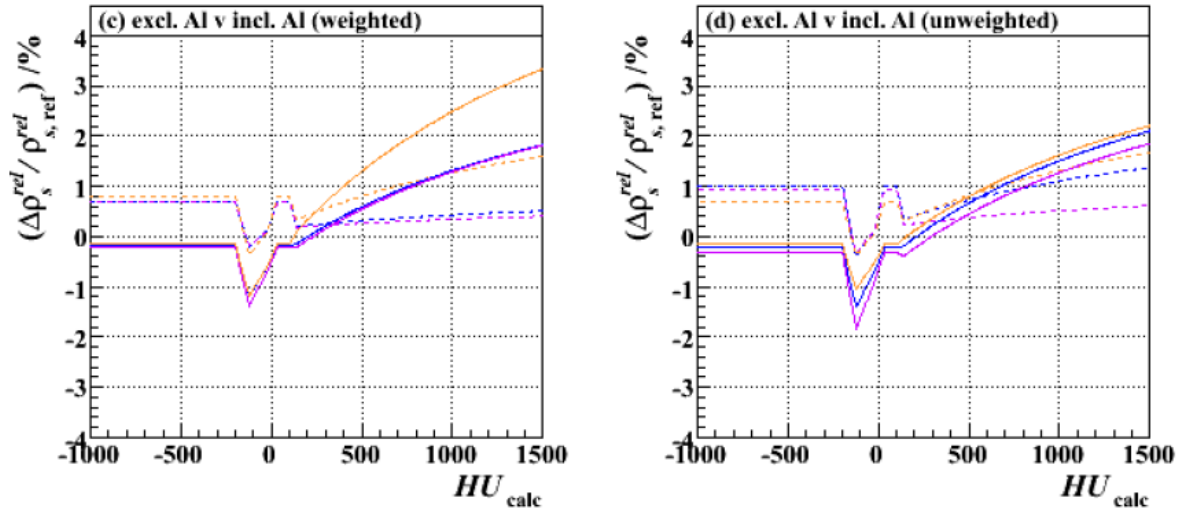
Obr. 1.12: Závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU jednotlivých fantomových vložek; vlevo vložky snímané při různé vzdálenosti od středu akrylového držáku při dvou rotacích vodního fantomu (test 4-8 vs. test 1), vpravo vložky snímané simultánně v rámci fantomu Gammex vs. vložky snímané jednotlivě pomocí vodního fantomu s akrylovým držákem (test 9 vs. test 1). Viz tab. II v příloze. Převzato z [12].



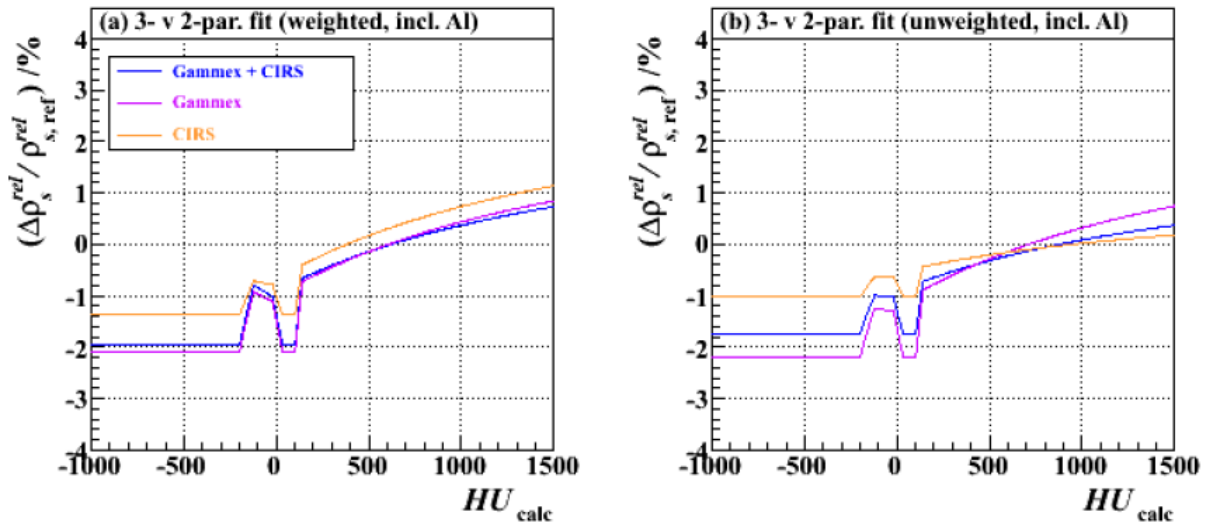
Obr. 1.13: Závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU jednotlivých fantomových vložek při váženém a neváženém fitování (vlevo po řadě test 19, 15 a 17 vs. test 20, 16 a 18, vpravo po řadě test 13, 1 a 11 vs. test 14, 10 a 12). Viz tab. II v příloze. Převzato z [12].



Obr. 1.14: Závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU jednotlivých fantomových vložek; vlevo vážený 3-parametrový fit vs. vážený 2-parametrový fit (test 14a, 10a, 12a vs. test 14b, 10b, 12b), vpravo nevážený 3-parametrový fit vs. nevážený 2-parametrový fit (test 13a, 1a, 11a vs. test 13b, 1b, 11b). Modře kombinace fantomů Gammex a CIRS, fialově Gammex, oranžově CIRS. Viz tab. II v příloze. Převzato z [12].



Obr. 1.15: Závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU jednotlivých fantomových vložek při váženém a neváženém fitování s přítomností kovu (vlevo po řadě test 14, 10 a 12 vs. test 20, 16 a 18, vpravo po řadě test 13, 1 a 11 vs. test 19, 15 a 17). Modře kombinace fantomů Gammex a CIRS, fialově Gammex, oranžově CIRS. Viz tab. II v příloze. Převzato z [12].



Obr. 1.16: Závislost $\Delta\rho_s^{rel}/\rho_{s,ref}^{rel}$ na vypočítaných HU jednotlivých fantomových vložek; vlevo zobrazen vážený 3-parametrový fit vs. vážený 2-parametrový fit při přítomnosti hliníku (test 20a, 16a, 18a vs. test 20b, 16b, 18b), vpravo zobrazen nevážený 3-parametrový fit vs. nevážený 2-parametrový fit při přítomnosti hliníku (test 19a, 15a, 17a vs. test 19b, 15b, 17b). Viz tab. II v příloze. Převzato z [12].

1.4 Praktické aspekty kalibrace MVCT při plánování protonové terapie

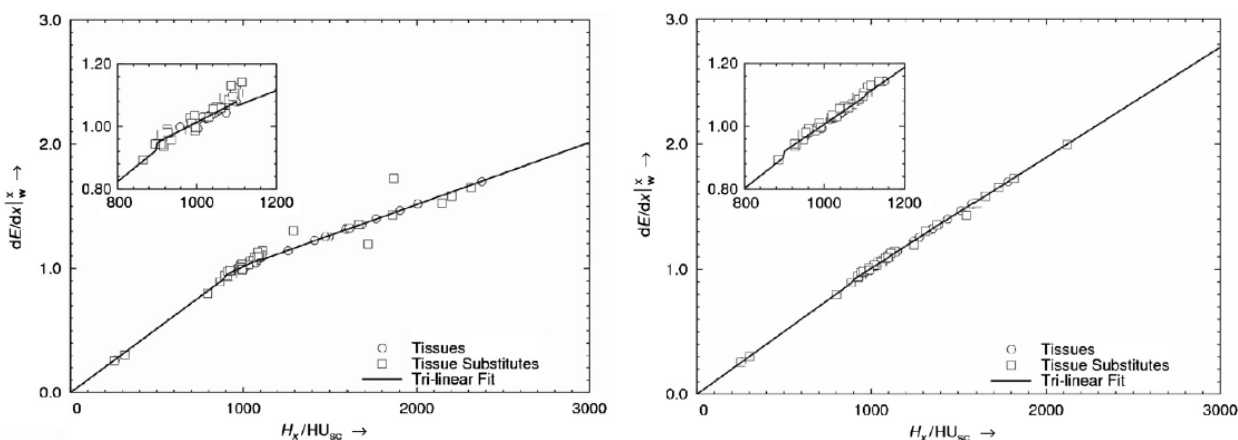
Kalibrace MVCT se principiálně od kalibrace kVCT neliší. Obecně uznávanou metodou kalibrace pro protonovou terapii zůstává stechiometrická kalibrace (práce jednotlivých autorů se vesměs odkazují na postup v práci [10]).

1.4.1 Fan-beam MVCT

Autoři práce [9] kalibrovali své přístroje rovněž metodou popsanou v práci [10]. Koeficienty ze vztahu (1.2) jsou $A = 1, 10 \cdot 10^{-4}$, $B = 0$ a $C = 4, 76$ pro kVCT a $A = B = 0$ a $C = 0, 38$ pro MVCT. Kalibrace pro oba přístroje je složena ze 3 lineárních fitů v oblastech 0–900 HU, 900–1 100 HU a 1 100–3 000 HU. Z obr. 1.17 je patrné, že MVCT křivka je lineární téměř v celém rozsahu 0–3 000 HU, zatímco sklon křivky se u kVCT v oblasti okolo 1 000 HU lomí. Odchyšky mezi jednotlivými HU a příslušnými hodnotami fitu jsou menší u MVCT, zejména v důležitém intervalu měkké tkáně 800–1 200 HU. Tato fakta naznačují, že MVCT snímky mohou poskytnout přesnější výpočet dosahu protonových svazků.

Práce [14] zkoumá různé metody stechiometrické kalibrace a verifikuje přesnost výpočtu HU pomocí tkáňově ekvivalentních fantomů. Primárním zájmem studie je porovnat kalibraci HU na kVCT (Toshiba Aquilion 16 scanner, 120 kV) a MVCT (TomoTherapy Hi*Art II system, 3.5 MeV) pro různé CT protokoly. Práce porovnává 2 metody – Jackson-Hawkesovou [15] a Midgleyovou [16]. První zmíněná se v principu neliší od popisu v kapitole 1.2.2 a zeslabení svazku definuje vztahem

$$\mu = \rho \cdot N_g(Z, A) \cdot (A \cdot \bar{Z}_i^{3,62} + B \cdot \bar{Z}_i^{1,86} + C), \quad (1.9)$$



Obr. 1.17: Kalibrační křivky kVCT Picker PQ2000 (vlevo) a MVCT TomoTherapy Hi-ART II unit (vpravo) používaných v práci [9].

kde symboly mají stejný význam jako v rovnici (1.2). Hodnoty A , B , C parametrizující odezvu CT přístroje, jsou odvozeny od měření HU vzorků se známým chemickým složením a jsou závislé na technice snímání. Jackson-Hawkesova metoda se obecně používá pro diagnostická CT, kde fotoefekt i Comptonův rozptyl mají velký vliv. Pro MVCT ale převládá Comptonova interakce a ke slovu se dostává také tvorba páru.¹⁴ Midgleyova metoda parametrizuje koeficient zeslabení μ pro energie v intervalu (6 keV;125 MeV) pro biologicky relevantní tkáně ($Z < 20$) rovnicí

$$\mu = \sum_{k=1}^N S(E, k) \cdot M(Z_{eff}, k), \quad (1.10)$$

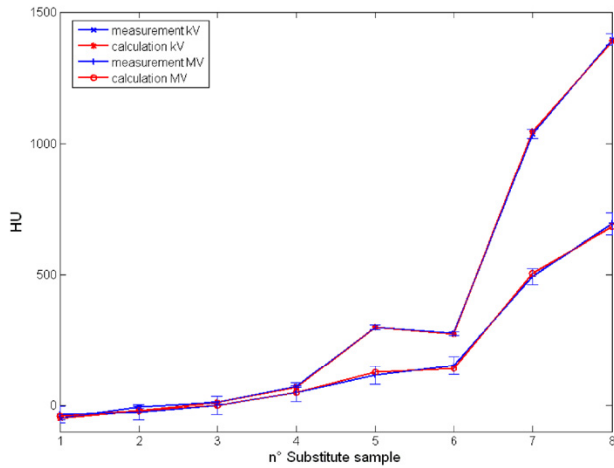
kde $S(E, k)$ je k -tý koeficient závislý na energii a vypočítaný numericky (počet N koeficientů je v závislosti na energii 1 až 5) a

$$M(Z_{eff}, k) = \sum_Z N_A \rho(Z_{eff}) \frac{w(Z)}{A(Z)} \cdot Z^k, \quad (1.11)$$

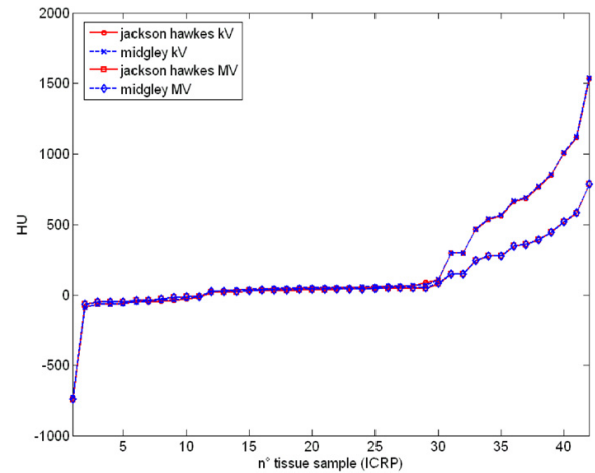
kde symboly nemají nový význam oproti dřívějšímu textu. Konstanty A , B , C pro Jackson-Hawkesovu metodu a potřebné parametry pro Midgleyovu metodu získaly pomocí vložek z fantomů RMI Gammex a CIRS. Přesnost stechiometrické kalibrace byla navíc testována měřením 8 tkáňových vzorků o známém chemickém složení. Porovnáním teoretických a naměřených HU těchto tkání se ukázalo, že standardní odchylka mezi rozdíly není větší než 2 HU (kVCT) a 8 HU (MVCT). Pro Midgleyovu metodu a standardní protokol (tj. 120 kV/3.5 MeV, 2mm tloušťka řezu, průměr fantomu 20 cm) situaci dokumentuje obr. 1.18.

Hodnoty konstant a parametrů pro zmíněné metody jsou závislé na mnoha faktorech. Práce [14] testuje metodiku pro kalibraci kVCT i MVCT v závislosti na skenovacích parametrech, velikosti fantomu (5–33 cm) a velikosti FOV (korekce pro různé FOV nastavené výrobcem mohou mít také vliv). Odezva CT přístroje a přesnost kalibrační křivky byla posuzována také pomocí kovových vzorků – hliníku, titanu a stabilizačních šroubů o neznámém složení. Hodnoty HU byly vypočítány pro 40 lidských tkání (potřebná data pochází z práce [17]). Jak ukazuje obr. 1.19, Midgleyova a Jackson-Hawkesova metoda dává stejné výsledky (standardní a střední odchylka rozdílů se pohybuje v řádu jednotek HU). Obr. 1.20 již ukazuje multilineární fit relativní brzdné schopnosti jako funkce HU tkání a představuje tak žádanou kalibraci pro standardní protokol. V souladu s prací [9] je kalibrační křivka MVCT strmější a téměř lineární, což je důsledek převažující interakce Comptonovým rozptylem. Obr. 1.21 srovnává kalibrační křivky získané Jackson-Hawkesovou metodou při různých nastaveních FOV a velikosti fantomu.

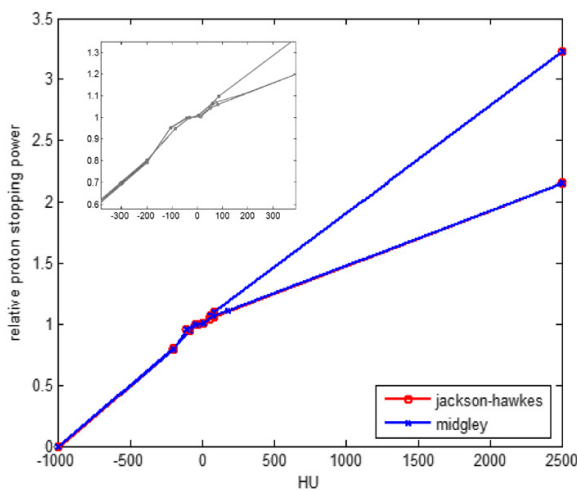
¹⁴Při energii fotonů 100 keV proběhne ve vodě 98 % interakcí Comptonovým rozptylem a 2 % fotoefektem. Při energii fotonů 3,5 MeV proběhne ve vodě 96 % interakcí Comptonovým rozptylem a 4 % tvorbou párů.^[14] Některé práce (např. [9]) tvorbu páru zanedbávají, čímž je ale nejisté, zda je kalibrace stejně přesná jako pro energie fotonů nižších než 1,022 MeV.



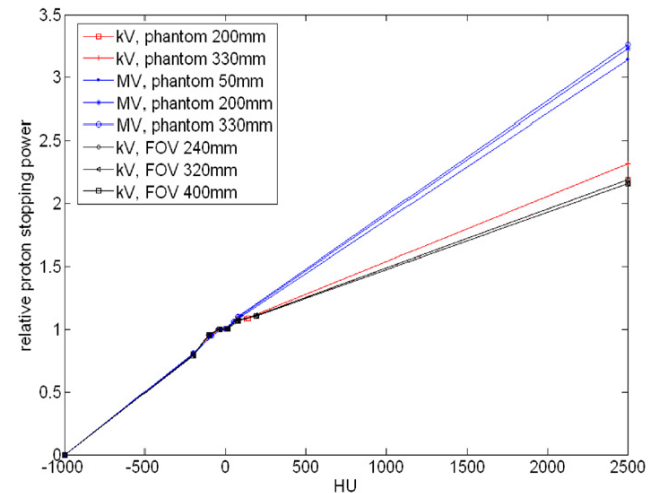
Obr. 1.18: Porovnání měřených HU a vypočítaných HU (Midgleyova metoda) pro 8 tkáňových náhrad. Převzato z [14].



Obr. 1.19: Výpočet HU pro 40 lidských tkání pro standardní protokol (tj. 120 kV/3,5 MeV, 2mm tloušťka řezu, průměr fantomu 20 cm). Převzato z [14].



Obr. 1.20: Kalibrační křivka jako závislost relativní brzdné schopnosti na hodnotách HU tkání pro standardní protokol (tj. 120 kV/3,5 MeV, 2mm tloušťka řezu, průměr fantomu 20 cm). Vrchní křivky odpovídají MVCT, spodní kVCT. Převzato z [14].



Obr. 1.21: Variace relativní protonové brzdné schopnosti jako funkce HU pro energie snímání 120 keV/3,5 Mev, 2mm tloušťka řezu, Jackson-Hawkesovu metodu kalibrace a různé velikosti FOV a fantomu. Převzato z [14].

1.4.2 Cone-beam MVCT

Zobrazovací systémy s kónickou geometrií svazku obecně vyžadují použití plošných detektorů. Ty jsou v porovnání s detektory pro fan-beam CT méně kvalitní (ve smyslu menšího dynamického rozsahu a kvantové detekční účinnosti) a jejich odezva je více ovlivněna šumem kvůli rozptýlenému záření.^[18] V důsledku toho vznikají přídatné artefakty, se kterými by

se měl algoritmus při rekonstrukci obrazu vypořádat. Snímkuje-li se na urychlovači, kvalitu obrazu a jeho rozmazání ovlivňuje také pohyb pacienta, jelikož náběr dat je obecně delší než v případě klasického CT. Důležitým artefaktem, který nesmí být u CB-MVCT systémů opomenut, je tzv. cupping artefakt, který je zapříčiněn 3 hlavními faktory:

1. rozptýleným zářením, které přispívá do výsledného signálu v detektoru,
2. tvrdnutím svazku a posunem jeho spektra směrem k nižším energiím mimo osu svazku,
3. závislostí odezvy detektoru na energii dopadajících fotonů.

Práce [19] tvrdí, že je nezbytné před vlastní rekonstrukcí snímek upravit, jinak hrozí chyba v dávkové distribuci. Autoři odvodili prostorově závislou funkci pomocí MV-CBCT velkého vodního válce. Práce [20] využívá ke svému výzkumu urychlovač Siemens Oncor s MV-CBCT a navrhuje iterativní tzv. cupping correction model, který předpovídá a odečítá složku rozptylu a následně signál konvertuje na radiologickou hloubku použitím mapovací funkce, která inherentně započítává vliv tvrdnutí a měkknutí svazku i energetickou závislost detektoru. Zmíněné postupy jsou ale softvérové a kalibraci jako takovou přímo neovlivní, jen je nutné ověřit, že je algoritmus na potlačení cupping artefaktu přítomen.

Práce [18] se zabývá praktickými aspekty kalibrace MV-CBCT v souvislosti s jeho využitím pro adaptivní radioterapii. Experimenty byly provedeny na urychlovači Siemens Artiste (aplikace MVision). Ke kalibraci posloužil fantom CIRS (model 062M), který se skládá ze dvou do sebe zapadajících částí z voděekvivalentního materiálu (viz sekce 3.1.3) a 9 různých tkáňových vložek o známých elektronových hustotách (jedna z nich je prázdná a lze ji naplnit vodou), které lze umístit na celkem 17 pozic ve fantomu. V rámci zmíněné studie bylo nasnímáno celkem 8 sérií dat pro různé zobrazovací protokoly s různými parametry a pro různé uspořádání fantomu (viz tab. 3.1.2 v práci [18]). K analýze byl v každém souboru vybrán přibližně centrální řez. Z měření plynou 3 hlavní závěry: odezva (tj. hodnota HU v každém pixelu)

1. závisí na typu použitého zobrazovacího protokolu¹⁵ (v oblasti nízkých elektronových hustot (plíce) se mohou protokoly vzájemně lišit až o desítky procent),
2. výrazně závisí na velikosti fantomu¹⁶ (pro menší část fantomu jsou hodnoty CT čísel měkkotkáňových struktur vyšší než pro fantom celý a hodnoty CT čísel plic nižší než pro celý fantom, pro větší část fantomu je trend opačný),
3. nezávisí na uspořádání jednotlivých insertů.

¹⁵Zobrazovací protokol je definován velikostí a umístěním pole, vzdáleností detektoru od zdroje záření, radiačními parametry svazku, úhlem rotace gantry a parametry rekonstrukčního procesu.^[18]

¹⁶Byly porovnány 3 série dat; pro stejný ozařovací protokol se snímala vnější část fantomu, vnitřní část fantomu a obě části fantomu dohromady.

Z prvního poznatku vyplývá, že při kalibraci konkrétního plánovacího CT je nutné zvážit, jaké ozařovací protokoly se budou rutinně používat v klinické praxi. Lze buď nastavit jeden univerzální protokol o definovaných parametrech, nebo, je-li třeba použít více protokolů, zkonstruovat kalibrační křivku pro každý z nich zvlášť. Druhý poznatek je konzistentní s pracemi [9] a [12] a jednoznačně z něj vyplývá, že pro přesnější stanovení dosahu protonového svazku stojí za zvážení tvorba aspoň dvou kalibračních křivek v závislosti na velikosti pacienta či ozařované oblasti. Třetí poznatek je rovněž v souladu s prací [12] a kalibraci usnadňuje, přesto ale např. práce [14] doporučuje snímat fantomové vložky odděleně v izocentru CT, a to z důvodu stejného spektra fotonů.

Kapitola 2

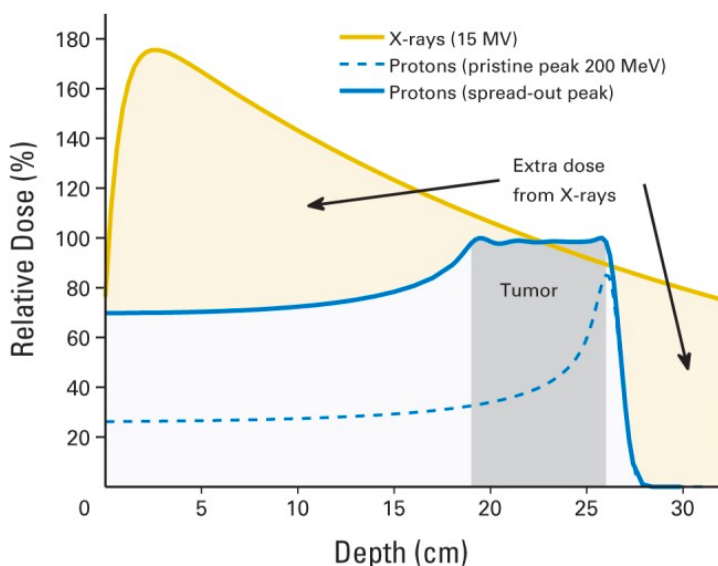
Protonová terapie

Druhá kapitola diplomové práce popisuje základní princip protonové léčby a porovnává její výhody a nevýhody v porovnání s terapií fotonovou. Teoreticky se zabývá technologií protonové terapie se zaměřením na vybavení PTC Czech a charakterizuje techniky doručení dávkové distribuce do PTV. Zabývá se možnými postupy při plánování protonové terapie se zaměřením na nádory v oblasti hlavy a krku a u pacientů s kovovými artefakty. Tvoří teoretický podklad pro praktickou část diplomové práce (kapitola 4).

2.1 Princip protonové terapie

Jak již bylo řečeno v úvodu této práce, úkolem radioterapie je doručit maximální a konformní dávku do PTV a zároveň co nejvíce limitovat dávku v OARs. V ideálním případě je ozářen pouze nádor a zdravá tkáň je zářením nedotčena. To není reálně možné, ať už z důvodu nejistot při definici PTV, nejistot vypočítané dávkové distribuce, nebo z prostého důvodu, že při externí radioterapii musí ionizující záření před zasažením cíle projít vrstvou zdravé tkáně. Plánování radioterapie se děje na základě matematických a fyzikálních modelů a dávkové limity pro různé typy tumorů a OARs jsou definovány a optimalizovány na základě klinických studií. Během plánování je důležitý tzv. terapeutický poměr, který udává poměr pravděpodobností odstranění tumoru a vzniku komplikací u zdravých tkání. Protonová terapie v porovnání s terapií fotonovou nabízí zvýšení tohoto poměru; díky rozdílnému průběhu interakcí protonů a fotonů lze pomocí protonové terapie doručit do PTV vyšší dávku při zachování stejné dávky v OARs nebo snížit doručenu dávku v OARs při zachování stejné dávky v PTV (obr. 2.1). Je-li dávková distribuce srovnatelná pro obě modalitty, celková energie deponovaná v pacientovi je u fotonové léčby vyšší (podle [23] deponuje protonová terapie přibližně třikrát nižší dávku v porovnání s konvenční fotonovou technikou a přibližně dvakrát nižší v porovnání s fotonovou IMRT.)

Interakce fotonů mají pravděpodobnostní charakter – každý foton si nese určitou pravděpodobnost, že během své cesty podlehne některé z interakcí, a doplňkovou pravděpodobnost, že projde látkou zcela bez interakce. Depozice energie (s výjimkou krátké build-up oblasti, jejíž velikost závisí na energii svazku) s rostoucí hloubkou exponenciálně ubývá, jelikož se s rostoucí hloubkou zvyšuje pravděpodobnost interakce fotonu. Kromě případu povrchových nádorů je pro dosažení dávkové distribuce, při níž PTV obdrží vyšší dávku než OARs, nutné aranžovat více ozařovacích polí z různých směrů. Homogenní dávkovou distribuci lze získat jedině kombinací polí definovaných pod různými úhly.



Obr. 2.1: Porovnání relativní hloubkové dávkové distribuce fotonové a protonové terapie. Převzato z [22].

Protony interagují v látce převážně elektromagnetickým působením s orbitálními elektrony atomů. Svou energii ztrácí postupně a její depoziční v látce je nepřímo úměrná rychlosti protonů – čím je proton pomalejší, tím více energie na jednotku dráhy předá okolní tkáni. Maximum energie je deponováno v přesně definované hloubce a je-li v úvahu vzat jediný proton, je hloubková křivka deponované energie charakteristická úzkým tzv. Braggovým píkem (dále jen BP). Protony jako nabitě částice mají v médiu omezený dosah, proto jsou tkáni zastaveny a dále už nepředávají žádnou energii – hloubková křivka za BP prudce klesá (tzv. distální spád). V protonovém svazku složeném z mnoha protonů se BP díky statistické distribuci protonových drah rozšiřuje. Hloubka a šířka BP je funkcí počáteční energie protonového svazku a heterogenity tkáně, kterou svazek prochází, a každý jednotlivý BP tak může být alokován uvnitř PTV. Průběžnou změnou energie svazku lze do PTV doručit homogenní dávku i s použitím jediného pole, přesto je obvyklé využívat více polí z různých směrů.

Distální spád, snižující dávkovou zátěž pro normální tkáň za PTV, je největší předností protonové terapie. Příkladem využití této vlastnosti je ozařování meduloblastomu, kdy PTV zahrnuje celé CNS včetně kraniospinální osy. V oblasti míchy jsou protony zastaveny těsně za PTV a dávka na zbytek těla je tak minimální. Od fotonů by tkáň za páteřním kanálem dostala až 50 % předepsané dávky na PTV.^[21] Na druhou stranu je nutné zmínit, že příkrý distální spád může být zároveň rizikem protonové terapie, protože dávkovou distribuci činí citlivou na nejistoty spojené s plánováním a nastavením pacienta.

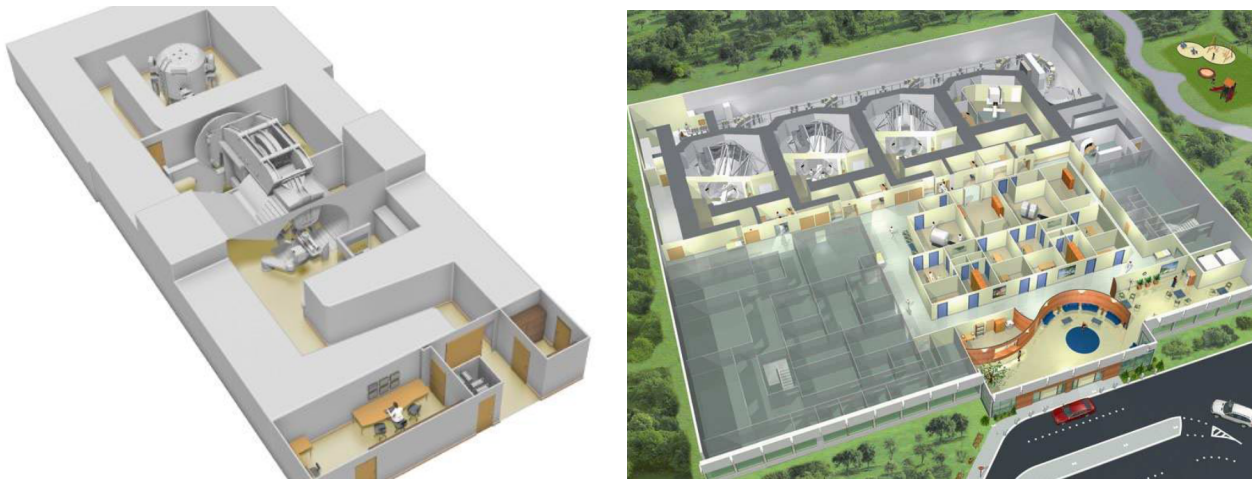
2.2 Technologie protonové terapie se zaměřením na PTC Czech

Design a vzájemná konfigurace jednotlivých komponent protonové terapie přímo ovlivňuje kvalitu svazku. Následující podkapitoly popisují jednotlivé části systému doručení svazku se zdůrazněním instrumentace instalované v PTC Czech.

2.2.1 Protonový urychlovač

Z urychlovačů, které jsou vhodné k protonové terapii a prokazatelně spolehlivé ke klinickému použití, jsou v současnosti obchodními společnostmi nabízeny cyklotrony a synchrotrony. Předmětem výzkumu jsou dále např. FFAG urychlovače^[24] (fixed-field alternating gradient) nebo tzv. laser-driven urychlovače.^[25] V PTC Czech je instalován systém Proteus®PLUS¹ (obr. 2.2) od společnosti Ion Beam Applications (dále jen IBA), konkrétně

¹Proteus®PLUS^[26] je obchodní název pro The Proton Therapy System Proteus 235 s řešením pro více ozařoven napojených na 1 cyklotron. Dále existuje systém Proteus®ONE,^[27] což je obchodní název pro týž systém s řešením pro 1 ozařovnu.



Obr. 2.2: Systém protonové terapie Proteus 235 od společnosti IBA. Vlevo Proteus®ONE (převzato z [27]), vpravo Proteus®PLUS (převzato z [28]).

s izochronním cyklotronem C230 o maximální energií 230 MeV² (obr. 2.3).

Hlavní výhodou cyklotronu je stabilní kontinuální svazek, jehož intenzita (proud) může být rychle nastavena na prakticky jakoukoliv hodnotu.^[29] Energie protonového svazku na výstupu z urychlovače je fixní, ale může být rychle a přesně regulována systémem degradace energie (viz sekce 2.2.2). Hlavními součástmi cyklotronu jsou:

- radiofrekvenční (RF) systém složený z 2-4 „D“ elektrod, jenž zajišťuje silné elektrické pole, kterým jsou protony urychlovány,
- silný magnet ($> 1,5$ T), který dává trajektorii protonů podobu spirálovité orbity, aby mohly být opakovaně urychlovány RF napětím,
- protonový zdroj³ ve středu cyklotronu, v němž je ionizován vodíkový plyn a jsou z něj extrahovány protony a
- extrakční systém,⁴ který usměrňuje částice dosáhnoucí maximální energie ven z urychlovače do systému transportu svazku.

Schéma cyklotronu a principu jeho funkce je uvedeno na obr. 2.4. Podrobnější popis funkce cyklotronového urychlovače pro medicínské účely dává např. kniha [30]. Technické parametry cyklotronu IBA C230 v PTC Czech jsou uvedeny v tab. 2.1.

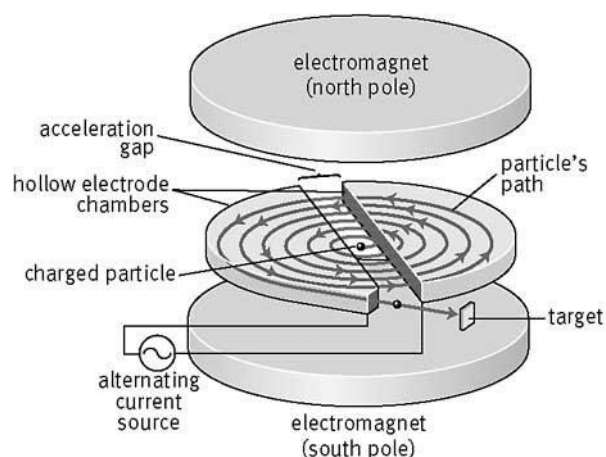
²Společnost IBA v rámci systému Proteus 235 nabízí také supravodivý synchrociklotron s maximální energií 230 MeV.

³Důležitými parametry zdroje jsou celkový protonový proud extrahovaný ze zdroje, stabilita intenzity a frekvence výměny zdroje.^[30] V PTC Czech se zdroj vyměňuje přibližně jednou týdně.

⁴Účinnost extrakce je důležitým parametrem. Nízká účinnost znamená velkou ztrátu intenzity svazku a aktivaci komponent urychlovače, což může snížit jeho provozuschopnost a zvýšit dávku personálu.^[30]



Obr. 2.3: Cyklotron C230 společnosti IBA instalovaný v PTC Czech



Obr. 2.4: Schématické znázornění cyklotronu. Převzato z [31].

Tab. 2.1: Parametry cyklotronu C230 společnosti IBA. Údaje převzaty z [28, 32].

Urychlovač	230 MeV isochronní cyklotron
Průměr	4,3 m
Hmotnost	≈ 220 t
Cívky	odporové
RF napětí (střed)	55 kV
RF napětí (extrakce)	150 kV
RF frekvence	106 MHz
Průměrné magnetické pole (střed)	1,7 T
Průměrné magnetické pole (okraj)	2,2 T
Počet sektorů	4
Počet „D“ elektrod	2
Iontový zdroj	Hot cathode PIG
Typická účinnost extrakce	55 %
Svazkový proud	300 nA, kvazispojitý
Chlazení	voda
Odhadovaná elektrická spotřeba	2 258 MWh/rok

Synchrotron má ve srovnání s cyklotronem 2 hlavní výhody.^[30] Protony jsou urychlovány až do doby, než dosáhnou požadované energie, proto nedochází k velkým ztrátám intenzity svazku a komponenty urychlovače nejsou tolik aktivovány. Druhou výhodou je, že nízkoenergetické protony mají stejnou intenzitu jako protony o vyšší energii, jelikož nedochází k jejich

zabrzdnění při degradaci energie. Na druhou stranu synchrotron není tak kompaktní,⁵ systém řízení svazkového proudu je pomalejší a méně stabilní a pořizovací a provozní náklady jsou vyšší než u cyklotronu. V terapii těžkými ionty jsou ovšem synchrotrony v současnosti jedinou dostupnou technologií, cyklotrony použít nelze.

2.2.2 Transportní systém a systém degradace energie svazku

Způsob regulace energie svazku a tvarování dávkové distribuce závisí na instalované technologii doručení svazku. Synchrotrony (a také např. FFAG urychlovače) umožňují protony urychlit na předem zvolenou energii a transportní systém pak svazek přímo doručí do tkáně pacienta. V cyklotronech a synchrocyklotronech má svazek na výstupu z urychlovače fixní energii a musí se zpomalit průchodem přes vrstvu brzdícího materiálu nastavitelné tloušťky.

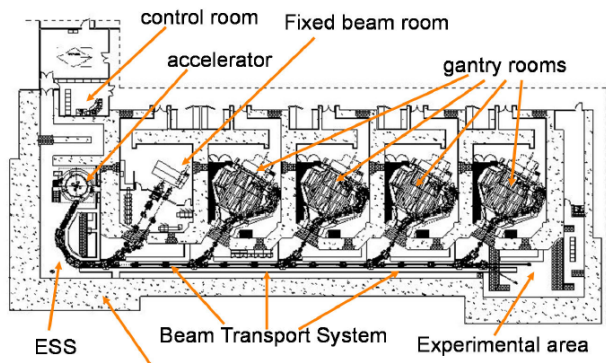
Po výstupu z cyklotronu C230 je protonový svazek s fixní energií soustředěn na systém výběru energie (energy selection system, dále jen ESS) neboli degradátor energie.^[33] Ten je složen z grafitových bloků, které lze různě seskládat a nastavit tak jeho tloušťku.^[29] Protonový svazek se zpomaluje na požadovanou energii, která je totožná s maximální energií daného pole. Pokud je PTV umístěno v malé hloubce nebo na povrchu a jsou tudíž potřeba nízké energie (tj. tlustá vrstva brzdícího materiálu), dochází k výrazné divergenci svazku a následná kolimace nevyhnutelně snižuje jeho fluenci.⁶ U velkých nádorů, které jsou uloženy hluboko a zároveň zasahují až k povrchu, vložení pre-absorbátorů řeší problém nízkých energií, ale zároveň degraduje kvalitu svazku ve větších hloubkách.

Od urychlovače k pacientovi jsou protony vedeny systémem transportu svazku (beam transport system, dále jen BTS, obr. 2.5). Jeho hlavním úkolem je doručit protonový svazek na danou ozařovnu a se správnými parametry tak, aby mohla být do PTV aplikována žádaná dávková distribuce. BTS se skládá ze soustavy magnetů, které svazek fokuzují (kvadrupóly) a usměrňují (dipóly). Finální částí transportního řetězce je tzv. nozzle (léčebná hlavice, „tryska“), který je již umístěn v dané ozařovně. Může být konstruován jako tzv. fixed-beam nebo zakomponovaný v systému rotační gantry (viz sekce 2.2.5). U systému s pouze jednou ozařovnou (např. Proteus[®]ONE) je cyklotron ihned následován komponentami nozzlu.

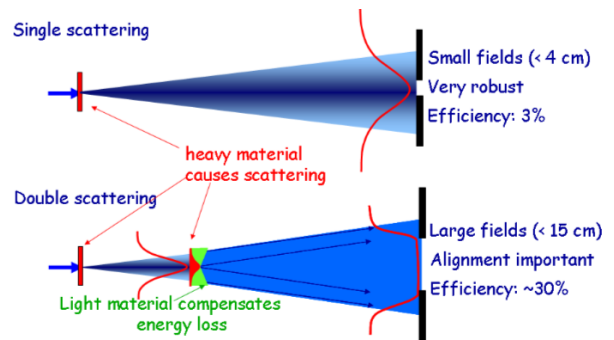
Před finálním usměrněním svazku do nozzlu na konkrétní ozařovnu je svazek úzký, monoenergetický a jeho laterální šířka je přibližně několik mm (do 1 cm).^[34] Klinické použití svazku vyžaduje, aby byl (s ohledem na velikost tumoru) laterálně a transverzálně rozptýlen a aby byla dávka distálně modulována. Způsob tvarování dávkové distribuce závisí na použité technice doručení svazku a je předmětem sekcí 2.2.3 a 2.2.4.

⁵Samotný průměr synchrotronového urychlovače je přibližně 6-8 m. Součástí je také vstřikovací systém, který je složený z iontového zdroje a systému lineárních urychlovačů.

⁶V Paul Scherrer Institute se snížením energie protonů z původních 250 MeV produkovaných cyklotronem na energii 70 MeV pro oční nádory ztratí 99,7 % protonů.



Obr. 2.5: Příklad rozložení zařízení pro protonovou terapii. Převzato z [33].



Obr. 2.6: Schématické znázornění jednoduchého a dvojitého rozptylu. Převzato z [29].

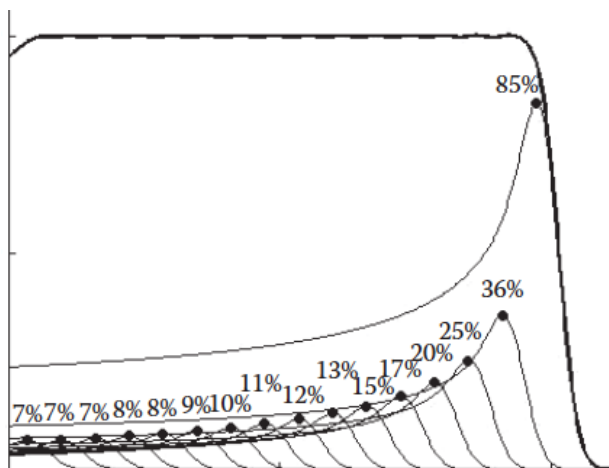
2.2.3 Tvarování dávkové distribuce – technika pasivního rozptylu

Principiálně nejjednodušší metodou, jak úzký svazek laterálně a tranverzálně rozšířit, je rozptýlit protony na sérii fólií nebo tenkých plátů materiálu a těsně před vstupem do pacienta svazek kolimovat do tvaru, který odpovídá tvaru PTV ze směru daného svazku.⁷ Distálně se dávka tvaruje složením vážených BP s různým dosahem. Kombinací rozptylu a modulace dosahu svazku vzniká dávková distribuce ve tvaru válce, která je dále přizpůsobena tvaru PTV pomocí clon a kompenzátorů.

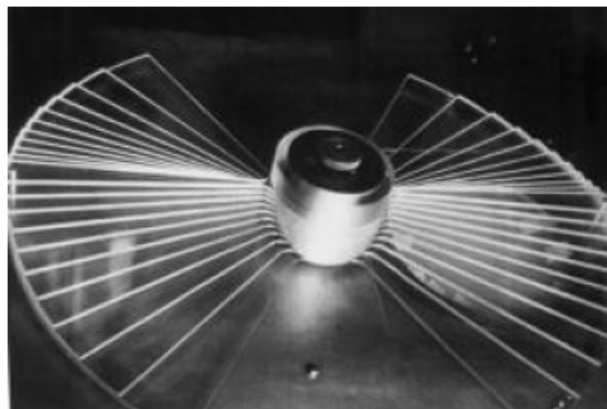
Nejjednodušším rozptylovým systémem je rovinný rozptylový materiál, jenž úzký svazek roztáhne do gaussovského profilu (tzv. single scattering, obr. 2.6 nahoře). Materiál má vysoké protonové číslo (např. olovo nebo tantal), aby byl rozptylový efekt největší pro částice s nejnižší ztrátou energie. Clona následně blokuje okrajové části svazku o nízké intenzitě (tzn. většinu profilu), aby byla dávková homogenita udržena v rámci limitů (většinou bývá do 3 %^[29]). Nízká účinnost vyžaduje velké protonové proudy a způsobuje vysokou produkci sekundárních neutronů, proto je použití jednoduchého rozptylu limitováno na malé pole s průměrem maximálně 7 cm.^[34] Výhodou metody je velmi nízký laterální polostín. Vhodnou indikací je např. oční terapie^[35] nebo intrakraniální radiochirurgie.^[36]

Větší účinnosti lze dosáhnout dvojitým rozptylem (tzv. double scattering, obr. 2.6 dole); první rozptyl je totožný s rozptylem popsaným v předchozím odstavci a druhý rozptyl protony, které se vyskytují blíže u osy svazku, rozptýlí tak, aby byl vytvořen plochý profil. Protony dopadající na střed rozptylového materiálu ztrácí větší podíl energie než ty, které prochází po okraji svazku. Aby nedocházelo k nárůstu dosahu protonů na perifii, musí být aplikována energetická korekce – materiál s vysokým protonovým číslem (např. olovo, mosaz) je kombinován s materiálem s nízkým protonovým číslem (např. plast) tak, aby kombinace jejich tloušťky poskytla konstantní ztrátu energie.^[29]

⁷ Jelikož svazek prochází několika mm materiálu s vysokým protonovým číslem, musí se dopředu zahrnout z toho vyplývající ztráta energie. Čím širší svazek je třeba, tím větší tloušťka materiálu je nutná a tím více energie protonů je ztraceno.



Obr. 2.7: Formace SOBP oblasti, subplot jednotlivých vážených BP. Převzato z [34].



Obr. 2.8: RM disk používaný v Harvard Cyclotron Laboratory. Převzato z [34].

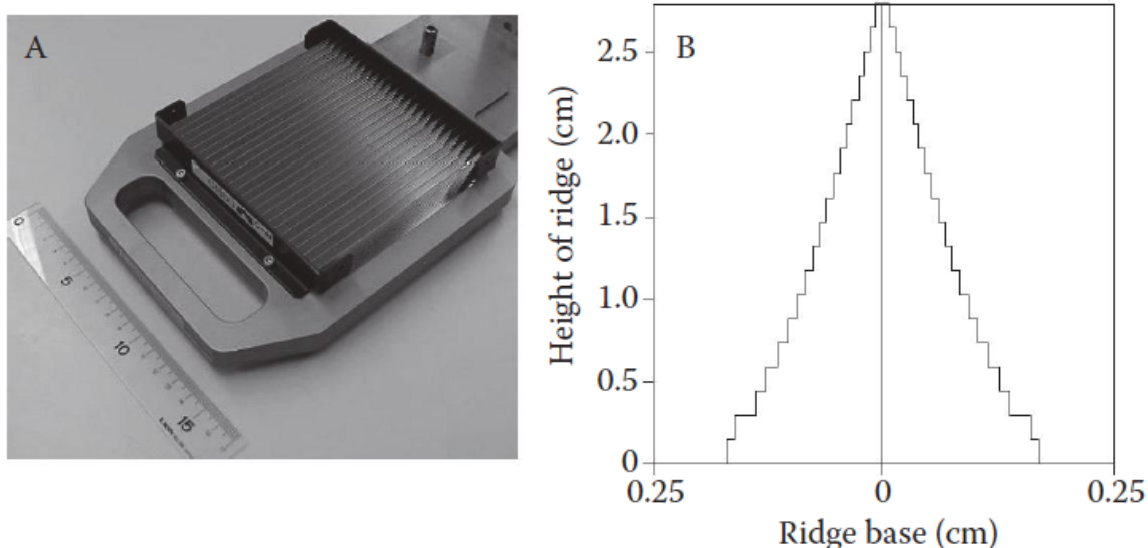
Hloubková dávková křivka monoenergetického protonového svazku je charakteristická ostrým BP, který těžko vytvoří přijatelné dávkové pokrytí PTV. Uniformní dávkové distribuce lze docílit kombinací vážených BP s postupně klesajícím dosahem (obr. 2.7). Vzniká oblast homogenní dávky, tzv. spread-out Bragg peak (dále jen SOBP), jehož velikost je dána (v závislosti na distálním rozměru PTV) počtem přidaných BP. Mezi techniky modulace dosahu patří tzv. energy stacking nebo použití tzv. range shifteru (dále jen RS), což může být tzv. range modulator wheels (dále jen RM disk) nebo tzv. ridge filter.^[34]

Energy stacking je nejjednodušší technika, která spočívá ve změně energie protonů mezi jednotlivými ozařovanými vrstvami na úrovni cyklotronu. Nevyžaduje žádných specifických prvků uvnitř nozzly, proto svazek neinteraguje s žádným RS, což by jej rozptylovalo, zvyšovalo laterální polostín a generovalo sekundární neutrony.^[37] Nevýhodou je technická náročnost; současné cyklotrony mají problém v přepínání energie v čase kratším než 5 s^[34] a vysoké nároky jsou kladeny také na magnetický systém doručení svazku, proto se tento způsob modulace v praxi nevyužívá.⁸ Dalším omezením jsou tzv. interplay efekty způsobené intrafrakčním pohybem, které způsobují vznik hot a cold spotů.^[34]

Nejčastější klinickou metodou modulace dosahu je použití RM disku^[38] (obr. 2.8). Disk má podél svého obvodu variabilní tloušťku, během ozařování rotuje a svazek postupně prochází jednotlivými vrstvami. Tloušťka vrstvy disku určuje posun v dosahu původního BP, úhlová šířka disku určuje počet protonů procházející touto šířkou neboli váhu BP. RM disky jsou vyráběny z materiálů s nízkým protonovým číslem (plexisklo, lexan^[34]), aby rozptyl byl co nejmenší.⁹ Nevýhodou RM disku je závislost rozptylu na energii svazku; schody disku jsou

⁸Např. při ozáření pole s modulační šířkou 10 g/cm² doručeno v 16 vrstvách by přepínací čas zabral více než minutu.^[34]

⁹U systému, kde je potřeba velký rozsah posunů a zároveň je nozzle prostorově omezen, mohou být disky vyrobeny z karbonu nebo hliníku.^[34]

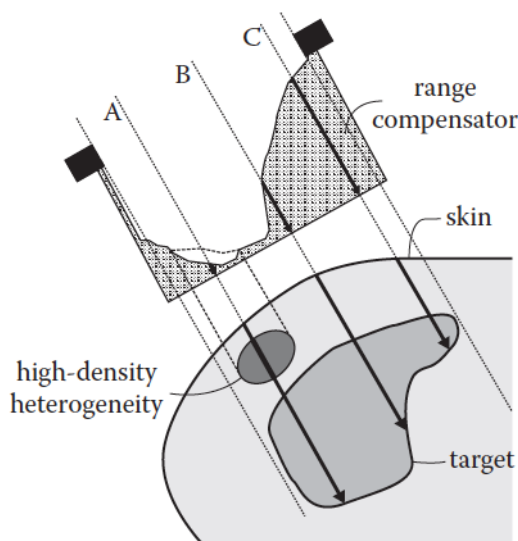


Obr. 2.9: Ridge filtr navržený k modulaci svazku a vytvoření 6cm SOB (vlevo), schématický průřez filtrem (vpravo). Převzato z [39].

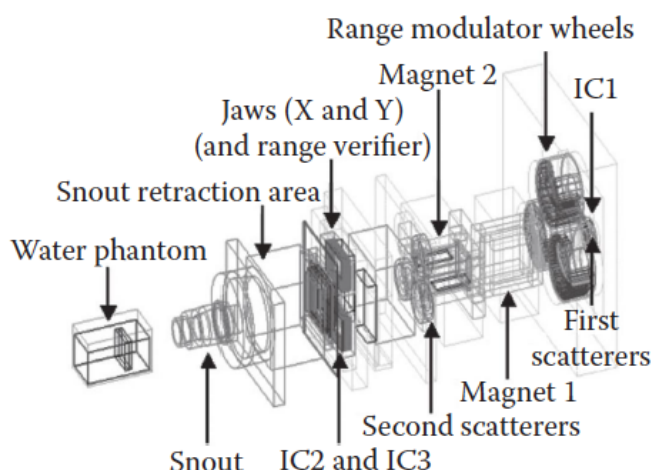
optimalizovány tak, aby dávková distribuce byla plochá při určité energii svazku. V kombinaci s velkou driftovou vzdáleností od izocentra může malá změna rozptylových vlastností RM disku způsobit velkou změnu fluence v izocentru. Problém řeší rozptylově-kompenzované RM disky,^[34] které kombinují materiály s malým a velkým protonovým číslem tak, aby každý krok disku dal příslušný posun dosahu a rozptyl byl zároveň konstantní.

Ridge filtry (obr. 2.9) jsou konkurenční a přibližně stejně starou technikou modulace jako RM disky, ale nejsou v klinickém provozu tak rozšířené. Princip funkce je obdobný; tloušťka kroku vrstvy filtru určuje posun v dosahu BP a šířka kroku určuje váhu BP. Na rozdíl od RM disku, který doručuje BP postupně v čase, technika ridge filtru doručí všechny BP najednou. Je tak vhodná pro modulaci v případech, kdy má samotný svazek časovou strukturu.^[39] Hlavní nevýhodou ridge filtrů je použití pouze pro konkrétní modulační šířky.

Finální přizpůsobení dávkové distribuce k tvaru PTV se děje pomocí clon a kompenzátorů. Clony (či alternativně multilamelový kolimátor) tvoří boční hranice svazku a konformují jej laterálně. V prvním přiblížení se tvar clony nastaví jako geometrická projekce tvaru PTV v tzv. beam-eye view (dále jen BEV), následně se lokálně upraví s ohledem na dávkové limity pro OARs a na Coulombův rozptyl v kompenzátoru a pacientovi a přidá se lem kvůli polostínu svazku a nejistot v nastavení pacienta. Clona by měla být blízko pacienta, v opačném případě roste polostín svazku. Je namontována (spolu s kompenzátozem) dohromady na pohyblivém snoutu, který umožňuje posunout celý systém ve směru osy svazku blíže k pacientovi, čímž lze ovlivnit velikost vzduchové mezery mezi nozzlem a pacientem. Menší vrstva vzduchu snižuje polostín svazku v pacientovi. Hlavními materiály na konstrukci clon jsou mosaz a Woodův kov,^[34] které jsou schopny zcela zablokovat svazek primárních protonů.



Obr. 2.10: Schématické znázornění principu funkce RC. Převzato z [34].

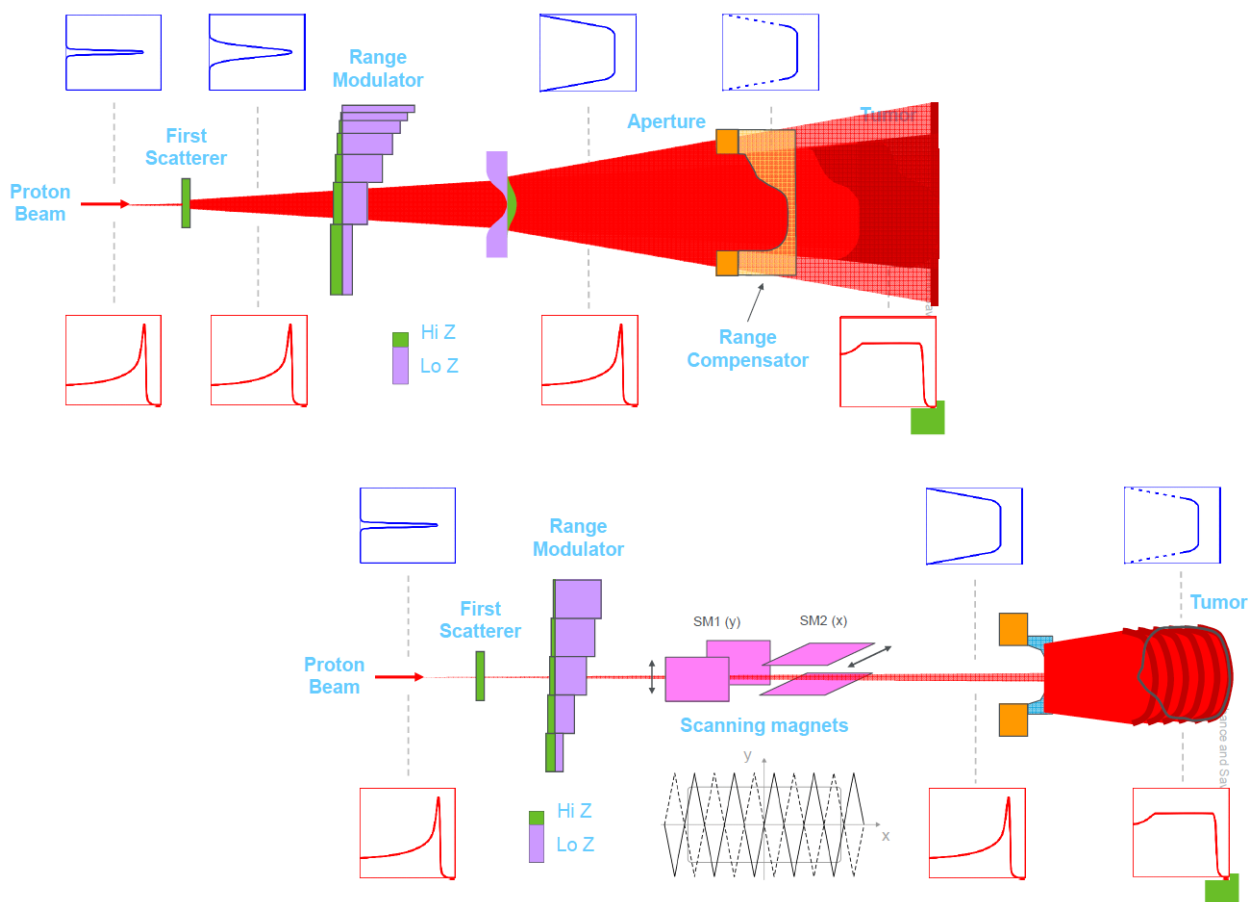


Obr. 2.11: Schématická konstrukce IBA nozlu s technikou pasivního rozptylu. Převzato z [34].

Kompenzátor dosahu (range compensator, dále jen RC blok) v některých částech pole selektivně zvyšuje nebo snižuje dosah svazku a konformuje ho distálně (obr. 2.10). Vodě ekvivalentní tloušťka bloku k distální hraně PTV je funkcí laterální pozice. Závisí na tvaru těla pacienta, tvaru PTV a nehomogenitě mezi vstupem svazku do těla a PTV. Pro každé zářené pole musí být RC blok vyroben individuálně. Ke konstrukci se používají materiály o vysoké hustotě a nízkém protonovém čísle (lucit nebo vosk^[34]), aby se předešlo nepříznivému rozptylu a vzniku hot a cold spotů uvnitř PTV.

Protony před vstupem do těla pacienta podstupují různé interakce, během nichž dochází k produkci sekundárních částic. Nejvýznamější z nich jsou sekundární protony a neutrony.^[40] Sekundární protony, přestože jejich fluence tvoří pouze několik procent fluence primárních protonů, mají širší úhlovou distribuci (tzv. halo efekt) a vytváří tak dlouhý nízko-dávkový ocas v laterálním profilu. Ignorance halo efektu při výpočtu dávkové distribuce může v případě malých polí způsobit až 10% chybu v absolutní dávce.^[41] Sekundární neutrony při použití techniky pasivního rozptylu mají rovněž zásadní význam a vezme-li se v úvahu jejich vysoká hodnota RBE, mohou v krajním případě zcela vyvážit až převážit pozitivní efekt snížení integrální dávky oproti fotonové terapii^[42] (např. práce [43] vydaná později ale tento problém považuje za méně významný). Snout způsobuje největší příspěvek dávky pacientovi od neutronů.^[44] Pomocí s tímto problémem může výroba clony z jiného materiálu (zabrzdnění 235 MeV protonů např. v niklu místo mosazi redukuje neutronovou dávku o 15 %^[45]) nebo použití pre-kolimátoru^[46] (limituje počet protonů interagujících se clonou). Přidruženým bezpečnostním problémem je také aktivace clon a následné charakteristické záření.

Celkové schéma doručení dávky pacientovi při použití techniky pasivního rozptylu (double scattering) je na obr. 2.12. V PTC Czech se tato technika již nepoužívá.



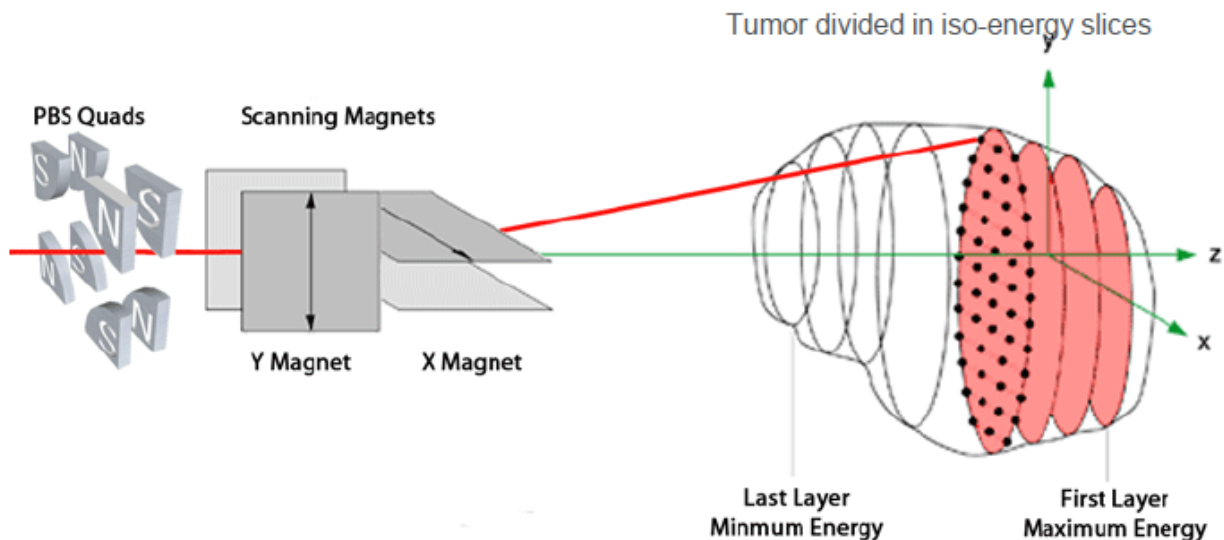
Obr. 2.12: Doručení dávkové distribuce technikou pasivního rozptylu (nahore) a wobbling technikou (dole). Převzato z [33].

2.2.4 Tvarování dávkové distribuce – technika aktivního skenování

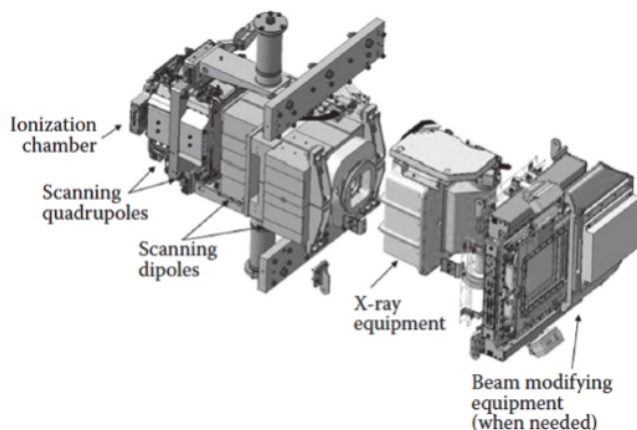
Nejlepší pokrytí PTV v kombinaci s nejnižším ozářením normální tkáně poskytuje aktivní skenování svazku (pencil beam scanning, dále jen PBS). PBS je proces, při němž jsou úzké protonové svazky vychylovány v laterálním a transverzálním směru pomocí rychle se měnícího magnetického pole, které je řízeno dvojicí dipólových tzv. skenovacích magnetů¹⁰ (obr. 2.13). Parametry svazku mohou být individuálně nastaveny pro každý bod uvnitř PTV, tedy v každém bodě PTV může být deponována individuální dávka.

Pro úplnost je třeba dodat, že skenovací magnety mohou být použity také u techniky pasivního rozptylu (tzv. uniform passive scanning nebo wobbling, obr. 2.12).^[29] Rozptýlený protonový svazek prochází skrz RS, vytvoří se oblast SOBP a následně je periodickým signálem ortogonálních magnetů svazek rozptýlen ještě jednou (lze také svazek nejdříve skenovat a následně rozptýlit). Finální přizpůsobení tvaru PTV se děje pomocí clon a RC bloku. Tato

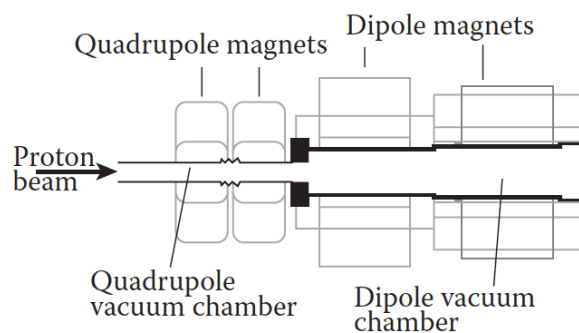
¹⁰Techniku magnetického skenování lze také kombinovat (nebo nahradit) s technikou mechanického skenování. Lze např. fyzicky pohybovat cílovým objektem vzhledem k fixnímu svazku nebo použít nastavitelný kolimátor, který zacílí svazek do konkrétní lokace.^[47]



Obr. 2.13: Doručení dávkové distribuce technikou aktivního skenování. Převzato z [33].



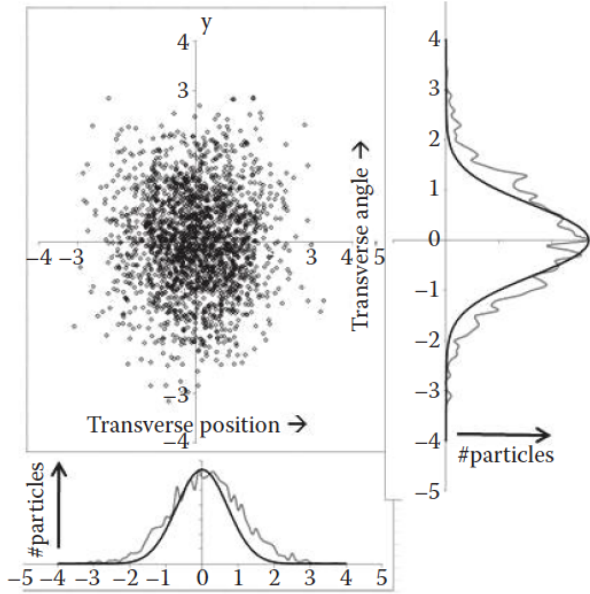
Obr. 2.14: Schématická konstrukce IBA nozzlu s technikou aktivního skenování. Převzato z [47].



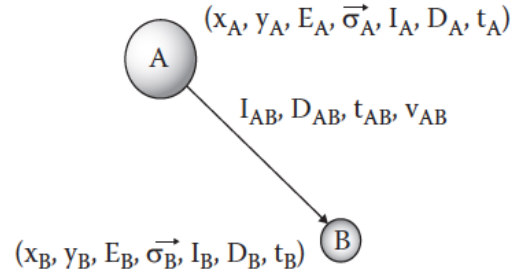
Obr. 2.15: Soustava magnetů k fokuzaci a skenování svazku. Převzato z [47].

technika se vhodně využívá, je-li třeba rozšířit velikost protonového pole na 30-40 cm.^[48] Wobbling je důležitý zejména pro terapii těžšími hadrony, které průchodem rozptylovým systémem získají mnohem menší úhlovou distribuci než protony.^[29] V PTC Czech se používá výhradně technika PBS.

Dosah svazku je dán nastavením ESS po výstupu z urychlovače a může být ještě mírně modifikován dalším RS. Šířku svazku upravují kvadrupólové magnety. Jsou umístěny před soustavou skenovacích dipólů, které určují finální směr svazku (obr. 2.15). Rychlost skenovacích magnetů by měla být dostatečná, aby rychlost svazku v izocentru byla přibližně 1 cm/ms,^[29] a závisí zejména na systému napájení; čím rychlejší sken (tzn. čím větší di/dt), tím větší napětí V je podle vztahu $V = L \cdot di/dt$ nutné.



Obr. 2.16: Rozdělení částic ve svazku ve fázovém prostoru. Převzato z [47].

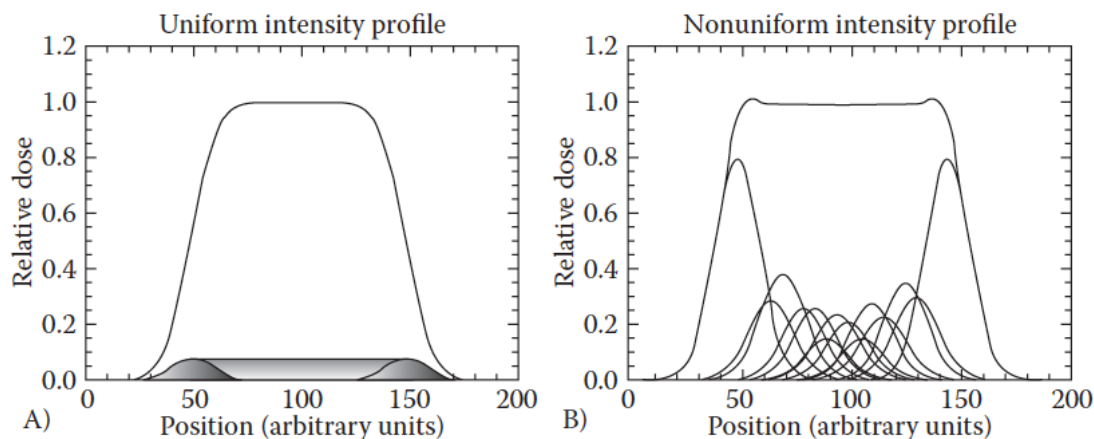


Obr. 2.17: Parametry svazku při PBS. Převzato z [47].

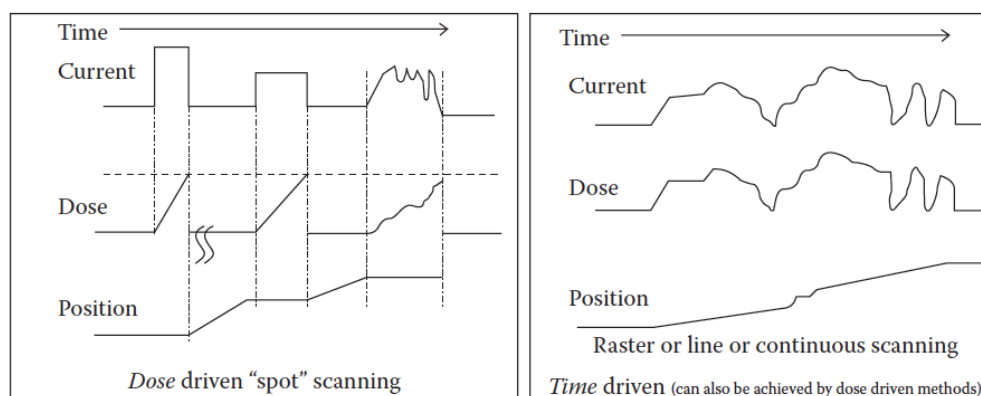
Hloubková dávková distribuce je výsledkem superpozicí BP. Transverzální dávková distribuce je dána superpozicí transverzálních profilů svazků. Částice v rámci svazku mají ve fázovém prostoru (pozice a úhel) v každé rovině statistické rozdělení (obr. 2.16). Výsledkem integrace podél polohové i úhlové osy je Gaussovská distribuce. Jsou-li svazky správně rozloženy, superpozicí gausiánů je plochá dávková distribuce, nicméně gausovský spád, který určuje limit dávkové spádu, může být větší než by bylo optimální.¹¹ Podobně jako lze zostřit okraj SOBP přiřazením větší váhy BP na distální hraně, lze i v tomto případě zostřit dávkový spád změnou počtu protonů napříč polem (obr. 2.18).

Podívejme se na obr. 2.17. Tužkový svazek v pozici A je charakterizován transverzálními souřadnicemi x_A, y_A , energií E_A (ta určuje souřadnici z_A), svazkovým proudem I_A a rozměrem svazku σ_A . Svazek deponuje energii D_A v okolí bodu A během doby t_A a následně je přemístěn do bodu B za čas t_{AB} (proud během pohybu je I_{AB}). Rychlost přesunu z A do B je v_{AB} a průměrný proud je $\frac{I_B - I_A}{t_{AB}}$.^[47] Je-li čas $t_A = 0$, jedná se o kontinuální (raster) skenování, tj. svazek s intenzitou I_{AB} nezastavuje a pohybuje se plynule podél určité trajektorie rychlostí v_{AB} . Opačný extrém, kdy $t_A \gg 0$, se nazývá spot skenování (step and shoot). Skenování může být řízeno dávkově, kdy se pohyb svazku kontroluje podle toho, zda byla v daném místě doručena požadovaná dávka, nebo časově, kdy je pohyb svazku stanoven na základě doby, kterou svazek stráví v dané pozici^[47] (obr. 2.19). Spot skenování může být implementováno v dávkově i časově řízeném módu, stejně tak kontinuální skenování (při aproximaci plynulého pohybu sérií malých kroků).

¹¹Nepoužije-li se kolimátor nebo clona pro zostření hrany a nemá-li přilehlý OAR dostat dávku větší než např. 50 % dávky v PTV, musí být vzdálenost hranice PTV od OAR aspoň $0,85\sigma$.^[47]

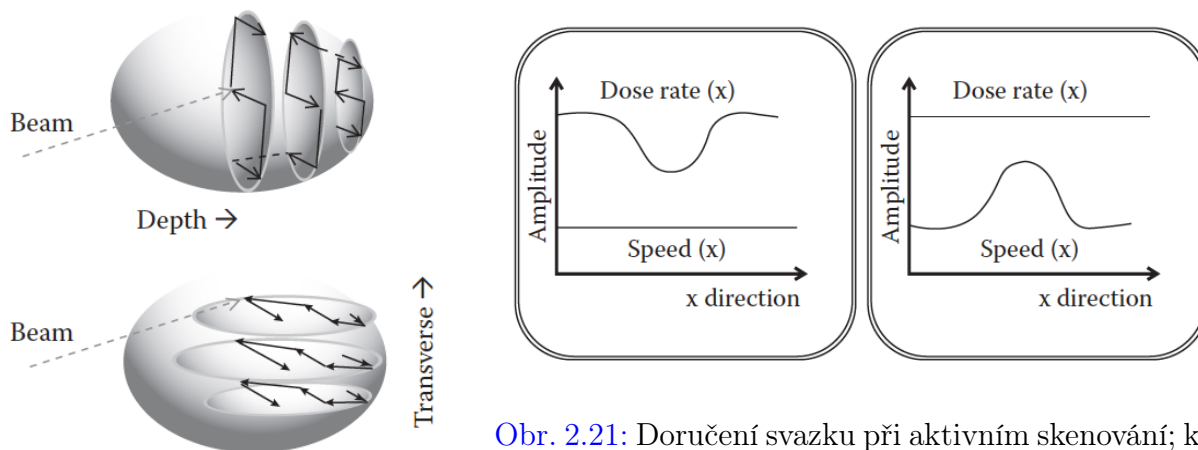


Obr. 2.18: Transverzální profil intenzity pole daný superpozicí gausovských svazků. Vlevo jsou svazky rovnoměrně rozmístěny a mají stejnou amplitudu, profil je uniformní. Vpravo jsou svazky rozmístěny nerovnoměrně a modulovány, profil je přijatelně uniformní a má ostřejší hranu. Převzato z [47].



Obr. 2.19: Časová závislost svazkového proudu, pozice a doručené dávky při dávkově a časově řízeném skenování. Převzato z [47].

Ozařovací plán si lze představit jako 3D mapu, v níž každému voxelu musí být doručena určitá dávka. Způsob, jakým se tak stane, závisí na implementaci skenování. Na obr. 2.20 je vidět, jak lze alternovat pořadí změny dosahu a změny pozice svazku (někdy je výhodné postupy kombinovat^[47]). Způsobem, kdy se první skenuje transversální rovina a následně se změní dosah, lze nastavením velikosti pole jako funkce hloubky konformovat distální vstvy bez použití kompenzátoru. Prvotní změna dosahu spolu s laterální souřadnicí a následná změna transversální souřadnice je výhodná při tzv. repaintingu; do každé vrstvy se doručí dávka menší než celková požadovaná tak, aby opětovným skenováním vrstev šlo např. kompenzovat pohyb orgánů. Moderní systémy protonové terapie jsou schopny velmi rychle měnit energii, velikost spotu, polohu i proud, a proto lze skenovací vzorky vhodně optimalizovat.



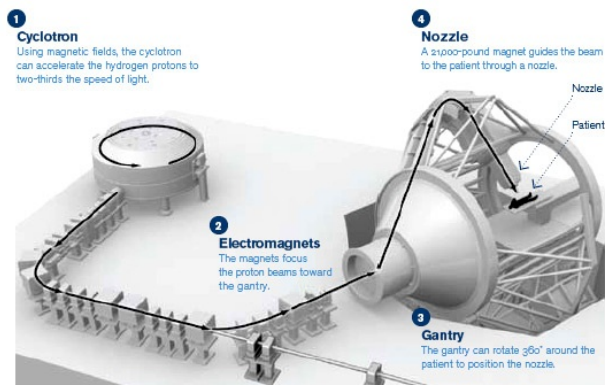
Obr. 2.20: Různé implementace skenování svazku. Převzato z [47].

Obr. 2.21: Doručení svazku při aktivním skenování; konstantní rychlost vychýlení svazku (vlevo), konstantní dávkový příkon svazku (vpravo). V obou případech je dosaženo stejné dávkové distribuce. Převzato z [47].

Hlavní výhodou kontinuálního skenování je rychlost doručení dané vrstvy (nebo její frakce při repaintingu), ale ne nutně rychlost doručení celého pole. Skenovat lze s konstantní rychlostí vychylování paprsku nebo s konstantní intenzitou svazku (obr. 2.21). V prvním případě se k dosažení žádané dávkové distribuce moduluje intenzita svazku, v druhém případě se mění čas, který svazek stráví v každém spotu. V obou případech má ale na rychlost doručení svazku rozhodující vliv dávkový příkon. Při daném dávkovém příkonu vyšší rychlost skenování pouze poskytuje možnost repaintingu, ale nesníží celkový čas.

Technika PBS má oproti PSPT několik výhod. Dávková distribuce je konformnější, integrální dávka je nižší a repainting umožňuje kompenzaci pohybu orgánů. Systém PBS je jednodušší co se týče počtu elementů, není potřeba rozptylových materiálů ani RS, díky čemuž nedochází ke zvyšování laterálního polostínu, neutronová kontaminace a halo efekt jsou výrazně nižší a materiál nozzlu se méně aktivuje. Hlavní praktickou výhodou PBS je, že se nemusí používat clony a vyrábět individuální RC bloky,¹² což šetří náklady a zjednodušuje proces léčby – zkracuje se doba mezi zkompletováním plánu a prvním ozařováním, léčba se snáze přizpůsobí na změnu pacientovy geometrie během kurzu a lze ozářit několik polí bez vstupu do ozařovny mezi nimi. Na druhou stranu aktivní skenování vyžaduje online dozimetrii k monitorování svazku a zavedení systémů zpětné vazby; kromě integrální dávky je nutné sledovat také dávku jako funkci času pomocí monitorovacích ionizačních komor se segmentovanými elektrodami.^[29] Nevýhodou je také pohyb orgánů během ozařování, riziko z toho plynoucí lze ale snížit zmíněným repaintingem.

¹²Samozřejmě, pokud to konstrukce nozzlu umožňuje, kolimátory a kompenzátory mohou být použity i v případě PBS. Např. při léčbě povrchových lézí mohou zlepšit tvarování polostínu.



Obr. 2.22: Schématické znázornění systému gantry. Převzato z [52].

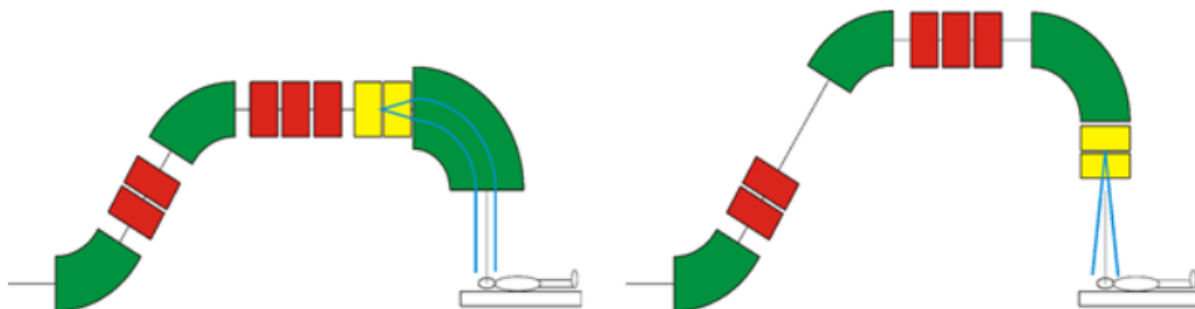
Obr. 2.23: Ozařovna s gantry konstrukcí od firmy IBA v PTC Czech. Převzato z [53].

2.2.5 Systém fixed-beam a systém rotační gantry

Aby mohl být doručen pacientovi robustní protonový plán s více poli, musí být umožněna změna vzájemné orientace svazku a pacienta. V praxi lze manipulovat jak s polohou pacienta, tak s nastavením úhlu svazku. Pacient je umístěn na stole s robotickým ramenem, který má celkem 6 stupňů volnosti (3 translační a 3 rotační). Možnost nastavení směru svazku se odvíjí od prostorového řešení konkrétní ozařovny. Jednou z konfigurací je tzv. fixed-beam ozařovna,^[50] v níž je poloha nozzlu fixována v prostoru. Vzájemná poloha pacienta a svazku je v tomto případě možná pouze translací nebo rotací pacienta na robotickém stole. Mnohem větší flexibilitu v nastavení polohy poskytují ozařovny s gantry.

Gantry je mechanický rotační systém (obr. 2.22), který umožňuje doručit svazek pod libovolným úhlem vůči pacientovi. Translace a rotace robotického stolu s pacientem poskytuje další stupně volnosti pro ještě výhodnější nastavení vzájemné polohy svazku a PTV a také možnost záření nekoplanárních polí. Při použití techniky aktivního skenování se systém gantry skládá z magnetického systému (gantry dipóly ohýbající svazek, kvadrupóly fokuzující svazek, dvojice dipólů skenující svazek v laterálním a tranverzálním směru), z přístrojů monitorujících svazek, kolimátorů a dalšího vybavení namontovaného na rámové konstrukci. Skenovací dipóly mohou být v rámci gantry umístěny před posledními gantry dipóly (tzv. upstream) nebo za nimi (tzv. downstream), viz obr. 2.24. Výhodou upstream skenování je, že svazky po finálním ohybu mají efektivně paralelní trajektorie. Vzálenost SAD se v tomto případě blíží nekonečnu, což snižuje dávku na kůži.^[51] Paralelní systémy jsou technologicky náročnější a dražší než systémy divergentní.

Nejběžnější praktické provedení systému gantry je izocentrické, kdy je pozice pacienta fixována a gantry rotuje kolem něj. Bod, v němž se protínají centrální osy všech svazků při různých úhlech gantry, se nazývá izocentrum. V ozařovně je pevně fixováno v prostoru a většinou se nastavuje do středu PTV. Důležité je, aby jeho pozice byla během léčby přesně reprodukovatelná. Velikost a hmotnost gantry závisí na hmotnosti a náboji částic, maximální



Obr. 2.24: Schématické znázornění upstream (vlevo) a downstream (vpravo) pozice skenovacích magnetů (vyznačeny žlutě). Zeleně jsou vyznačeny gantry dipóly ohýbající svazek a červeně kvadrupóly fokuzující svazek. Převzato z [51].

energii svazku, síle magnetického pole a požadovaném průměru rotace. Gantry konstrukce společnosti IBA instalovaná v PTC Czech má vnější průměr přibližně 10 m a hmotnost 100 t. Kromě izocentrického designu existuje méně častý excentrický systém gantry, který přináší konstrukční výhody;^[51] rotuje-li pacient kolem gantry, systém nepotřebuje tolik magnetů pro usměrnění svazku, rotují-li pacient a gantry kolem společného středu, lze výrazně snížit průměr gantry a pořizovací náklady.

Běžnou součástí gantry systému je rentgenka, která slouží ke snadné verifikaci polohy pacienta.^[29] Může být umístěna uvnitř, vedle nebo naproti nozzlu. Je-li umístěna uvnitř nozzlu (jako je tomu např. v PTC Czech), rentgenové snímky mají charakter beam's eye view, což je výhodné při přímém porovnání polohy vzhledem k léčebnému svazku. Před samotným ozařováním ale musí být rentgenka pochopitelně zasunuta.

PTC Czech má celkem 4 ozařovny. Jedna je v designu fixed-beam (dále jen FBTR1), 3 mají zabudovaný systém izocentrické gantry (dále jen GTR2, GTR3, GTR4). FBTR1 se používá zejména na ozařování nádorů prostaty, kde se využívají pouze laterální pole. GTR2 má univerzální nozzle, tzn. může fungovat v režimu pasivního rozptylu i aktivního skenování, GTR3 a GTR4 fungují pouze v režimu skenování. Na všech ozařovnách se však v PTC Czech používá výhradně technika PBS. Všechny gantry mají upstream pozici skenovacích magnetů.¹³ Rentgenky k verifikačnímu snímkování jsou instalovány uvnitř nozzlu a před snímkováním je potřeba je vysunout. Poloha pacienta se verifikuje pomocí soustavy dvou vysouvacích ortogonálních flat panel detektorů.

¹³Gantry systému IBA Proteus®ONE skenuje downstream.

2.3 Možnosti plánování protonové terapie

Zásadním krokem v procesu radioterapie je plánování léčby. Dobrý radioterapeutický plán vyžaduje rovnocennou spolupráci lékaře a radiologického fyzika. Kombinuje klinické informace o pacientovi s fyzikálními aspekty radioterapie. Cílem plánování je navrhnout nejlepší možnou 3D dávkovou distribuci, která je technicky realizovatelná s ohledem na dostupné vybavení a robustnost systému vzhledem k typickým radioterapeutickým nejistotám a která dodá lékařem předepsanou dávku do PTV a co nejméně poškodí okolní OARs.

Předpokladem pro plánování jsou klinické informace a plánovací systém (treatment planning system, dále jen TPS). Klinické informace zahrnují patientské snímky s konturovanými PTV a OARs, záměr radiační terapie, předpis frakční dávky do PTV, počet frakcí, dávkové limity na OARs apod. Jedná se o vstupní sadu informací do TPS. Plánující osoba dále skrze TPS definuje a optimalizuje konkrétní parametry ozařování. Výstupem z TPS je celistvý soubor dozimetrických dat, která obsahují parametry klinických svazků.

Stojí za povšimnutí, že přestože se vlastnosti protonů a fotonů natolik liší, hodnota předepsané dávky u protonové terapie se pro stejnou předpokládanou lokální kontrolu téhož nádoru příliš neliší od hodnoty dávky stanovené pro terapii fotonovou. RBE (jako podíl dávky protonů a vysokoenergetických fotonů) je totiž 1,1.¹⁴

2.3.1 Parametry klinického svazku

Vlastnosti protonového svazku jsou určeny zejména fyzikálními vlastnostmi protonů a dále urychlovačem, transportním systémem a nozzlem. Jedním z nejdůležitějších parametrů je energie svazku. Maximální energie protonového svazku v PTC Czech 230 MeV odpovídá v PBS¹⁵ módu maximálnímu dosahu svazku ve vodě 32 g/cm²,^[33] což je naprosto dostačující pro drtivou většinu klinických aplikací. Dosah lze modulovat s krokem 0,5 g/cm².

Standardní velikost pole u systému IBA Proteus je 24x20 cm². Ač je v principu možné zkonstruovat systém s co největší možnou velikostí pole (až 30x40 cm²^[33]), je třeba vzít v úvahu praktické aspekty (jako je např. velikost gantry nebo nozzlu). Velká pole vyžadují velké a těžké clony (případně kompenzátory) či silnější a větší vychylovací magnety. Většina protonových plánů operuje s ne příliš velkými PTV. Výjimkou je např. meduloblastom, pro jehož léčbu je protonová terapie výhodná.^[55] Cílovým objemem je v tomto případě celé CNS zahrnující mozek a páteřní kanál a jeho velikost může být až 80 cm. Ozařování páteře je tak rozděleno na více na sebe navazujících polí a větší velikost pole je výhodou.

¹⁴Ve skutečnosti RBE roste s rostoucím lineárním přenosem energie (práce [54] uvádí hodnoty 1,1 na vstupu, 1,15 v centrální oblasti hloubkové křivky, 1,35 na distální hraně a 1,7 na konci distálního spádu), v celkovém efektu ale funguje model obecného prostorově nezávislého RBE.

¹⁵U techniky pasivního rozptylu by byl maximální dosah v důsledku rozptylu a interakce s RS menší.

Kvalitu plánu přímo ovlivňuje dávkový příkon. Čím je vyšší, tím je doba doručení plánu nižší a pravděpodobnost, že se poloha pacienta nebo jeho orgánů změní a ovlivní dávkovou distribuci, nižší. Riziko interplay efektů je u částicové terapie mnohem vyšší než u terapie fotonové.^[29] Podle prof. Stefana Botha z Groningenské univerzity zůstává např. při ozařování prostaty PTV na stejné pozici v rámci 5mm přesnosti přibližně 5 min (použitím endorektálního balónku lze přesnost zvýšit na 3 mm, ale stále na pouze 5 min). Největší možný dávkový příkon je téměř kompletně dán extrahovaným proudem z urychlovače a je ovlivněn pouze ztrátou protonů rozptýlených na degradátoru energie či kolimátoru. Důležitější je však největší přípustný dávkový příkon, který je omezen bezpečností;^[55] během terapie nelze principiálně zabránit přezáření, lze jen kontrolou parametrů (dose readout time, beam control time) případné přezáření zastavit před tím, než se stane podstatným. Proto je maximální dávkový příkon limitován zmíněnými časovými konstantami. Typický dávkový příkon je v rozmezí 1-4 Gy/min a je závislý také na velikosti pole.^[55] Novější práce^[56] ale referuje o flash protonové terapii (IBA Proteus Plus, double scattering) s dávkovým příkonem řádově 10^1 - 10^2 Gy/s a popisuje její výhody v porovnání s ozařováním při standardním příkonu. Vyšší dávkový příkon je žádoucí také u aplikací využívající tzv. respiratory gating, při němž je svazek spuštěn pouze v určité části dechového cyklu (respirační pohyb může významně ovlivnit dávkovou distribuci v oblasti mediastina).^[57] Ideálně by měl dávkový příkon být třikrát větší v porovnání s ozařováním bez gatingu, ale neměl by být zas příliš velký, aby proběhl dostatečný počet dýchacích cyklů pro zprůměrování nejistot díky dýchání.

Z hlediska laterálního polostínu je důležitým parametrem šířka svazku. Z praktického hlediska nemá smysl konstruovat svazek příliš úzký, neboť vícenásobný Coulombův rozptyl by stejně způsobil polostín větší, než by odpovídalo šířce svazku; optimální šířka se pohybuje mezi 7-10 mm FWHM^[29] (výjimkou mohou být povrchové nádory, kde je úzký svazek větší výhodou). V PTC Czech je velikost polostínu jednotlivého svazku (tj. vzdálenost 80% a 20% dávkové izodózy) přibližně $1,68 \sigma$ (3,3 % dosahu), tj. 5 mm v hloubce 15 cm. Polostín celého pole se pak v hloubce 15 cm pohybuje kolem 6-7 mm.^[58]

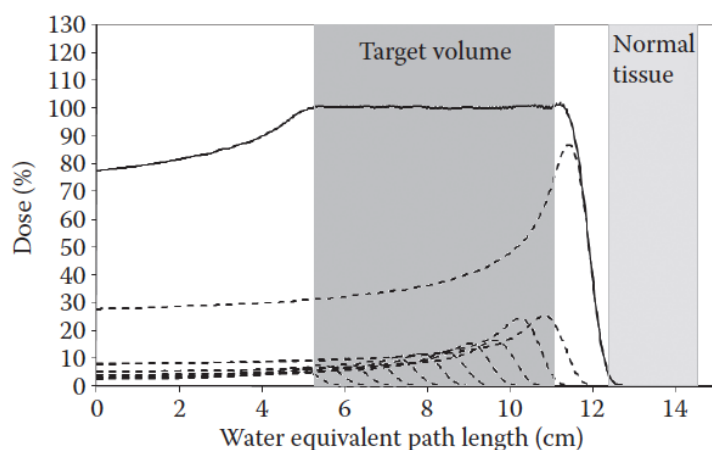
Další parametry svazku jsou závislé na volbě techniky doručení protonů (viz sekce 2.2.3 a 2.2.4). O některých dalších bude pojednáno i v rámci následujících sekcí. Přehled parametrů svazku v PTC Czech je uveden v tab. 2.2.

2.3.2 Technika plánování single-field uniform dose

Každý svazek protonové terapie, která je plánovaná metodou single-field uniform dose (dále jen SFUD), doručí do PTV homogenní dávku. To poskytuje značnou flexibilitu při manipulaci s vahou jednotlivých polí nebo umožňuje sestavit skupiny polí a v každé frakci aplikovat pouze danou skupinu. Biologický efekt kombinace měnících se subsetů polí zkoumá např. práce [59]. Lze také do primárně protonového plánu zakomponovat jedno nebo více fo-

Tab. 2.2: Parametry systému IBA Proteus s cyklotronem C230 při PBS v PTC Czech. Údaje převzaty z [26, 33, 58].

Maximální energie protonů	230 MeV
Maximální dosah svazku	32 g/cm ² ve vodě
Minimální energie protonů	100 MeV
Minimální dosah svazku	7,74 g/cm ² ve vodě
Maximální velikost pole	30x40 cm ² v izocentru
Velikost distálního spádu	< 0,25 g/cm ²
Dávkový gradient v distálním spádu	10–20 %/mm
Dávkový gradient v proximální dávce	~ 0,5 %/mm
Polostín svazku	5 mm v hloubce 15 cm
Polostín pole	6–7 mm v hloubce 15 cm
Čas ozařování (2 Gy do V = 10 ³ cm ³)	< 2 min
Efektivní SAD	> 2 m



Obr. 2.25: Schématické znázornění rozšířeného Braggova píku. Dávková distribuce uvnitř cílového objemu je homogenní. Převzato z [55].

tonových polí,^[60] např. z důvodu snížení dávky na kůži. Metoda SFUD může být realizována technikou PSPT i technikou PBS.

Jak bylo popsáno v sekci 2.1, největší výhoda využití protonů v radioterapii spočívá v ochraně OARs díky konečnému dosahu svazku. Distální hranice pole je velmi důležitá, neboť, vzhledem k podobě SOBP, chyba v řádu mm v dosahu svazku může být rozdílem mezi 0% a 100% izodózou (obr. 2.25). Velikost dosahu je zvolena s ohledem na pokrytí distální části PTV předepsanou dávkou, typicky je definována pomocí vodě ekvivalentní hloubky 90% distální izodózy. Dosah je odvozen na základě metody „ray-tracing“^[61] vodě ekvivalentní hloubky přes rozsah PTV v BEV.¹⁶ Obecně se přidává nejistota 3,5 % dosahu a 1 mm

¹⁶ „Paprsky“ vycházejí z virtuálního zdroje; akumulace vodě ekvivalentní hloubky začíná v oblasti vstupu do definované pacinetovy geometrie a končí na distální hraně PTV.

navíc^[60] (může se mírně lišit v jednotlivých klinických zařízeních). Výsledný dosah je

$$R = 1,035 \cdot \max(R_i) + 0,1, \quad (2.1)$$

kde R_i je dosah každého protonového paprsku. Modulace šířky svazku ve směru jeho osy je volena s ohledem na proximální pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou. Opět se používá metoda „ray-tracing“, ale nejistota 3,5 % a 1 mm navíc je aplikována na distální i proximální konec,^[60] tj.

$$M = \max(1,035 \cdot R_i - 0,965 \cdot P_i) + 0,2 \quad (2.2)$$

kde P_i je vodě ekvivalentní hloubka proximální hrany cílového objemu podél každého paprsku. V porovnání s chybou v určení distální hrany pole má případná chyba v modulaci šířky pole daleko mírnější následky. RC blok v případě PSPT zvyšuje ochranu OARs umístěných distálně za PTV tím, že lokálně posune oblast SOBP o hodnotu

$$RC_i = \max(R_i) - R_i. \quad (2.3)$$

Z dosud uvedených informací je patrné, že předepsanou dávku lze do PTV doručit jediným protonovým polem. Pro některé malé tumory (např. u prostat) je to často i běžnou praxí. Obvykle se ale využívají násobné svazky z více směrů, aby se rovnoměrněji rozprostřela nežádoucí dávka v OARs.¹⁷ Svou roli hraje také vstupní dávka; na jednu stranu by měl každý svazek před dosažením PTV ideálně urazit v pacientovi co nejkratší dráhu, aby se minimalizoval objem zasažené zdravé tkáně, na stranu druhou ale krátká dráha může díky superpozici BP nepříjemně zvýšit vstupní dávku. Řešením je zvolit ozáření z více směrů včetně těch, kdy svazek musí urazit delší dráhu uvnitř pacienta. Např. práce [63] prokazuje lepší kvalitu plánu radioterapie prostaty, jsou-li použity laterální pole, kdy svazek musí projít větší oblastí těla, místo využití předního a zadního pole.

Vzájemné natočení gantry a robotického stolu umožňuje realizovat téměř jakýkoliv směr svazku. Při jeho výběru je zásadní se geometricky vyhnout OARs. Svazky by dále neměly procházet strmými gradienty hustoty (nevhodné jsou např. svazky rovnoběžné s hranicí mezi mediastínem a plicním prostorem) a měly by směřovat kolmo k povrchu pacienta. Struktury o vysoké hustotě, jako např. titanové šrouby nebo protézy, způsobují velké chyby v dosahu a vytváří stínové efekty v dávce, proto by jimi svazky neměly nikdy procházet. Není-li to z anatomických nebo jiných důvodů realizovatelné, lze riziko chyby a z ní plynoucí dozimetrické důsledky zmírnit použitím více svazků z různých směrů. U protonů neexistuje žádný build-up dávkový efekt, který chrání kůži jakožto velmi citlivý OAR, proto je dobré vyhnout se překryvu více polí na vstupu svazků do pacienta. Absenci build-up efektu lze naopak v

¹⁷Plánování terapie hlavy a krku, které zahrnuje velkoobjemový PTV s nutností použít na sebe navazující pole a násobné boost oblastí, může obsahovat i 10-15 polí.^[60]

Tab. 2.3: Parametry, které může plánovač ovlivnit při použití techniky PSPT.

Vliv na 1 pole	Vliv na celý plán
Dosah svazku	Počet svazků
Modulace svazku	Nastavení relativní váhy svazků
Tvar clon	Kombinace svazků („frakční“ skupiny)
Tvar kompenzátoru	Kombinace s fotonovým polem
Vzduchová mezera / vysunutí snoutu	
Nastavení izocentra	
Směr svazku (úhel gantry, rotace stolu)	

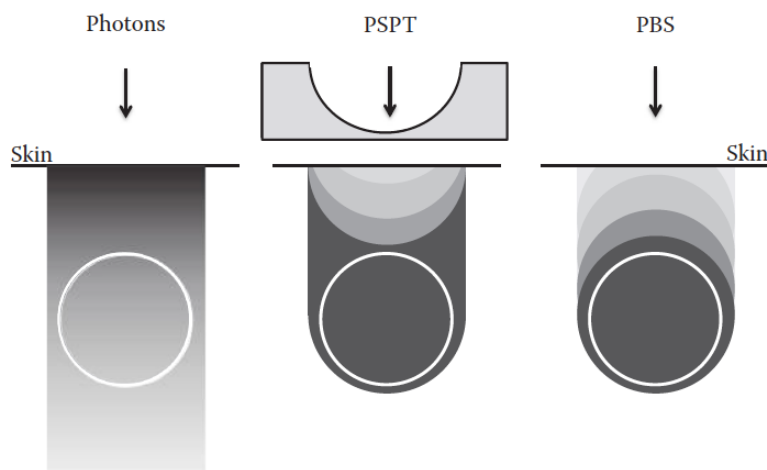
tomto smyslu využít při použití fixačních pomůcek, které dávku na kůži nikterak nezvýší. V porovnání s fotonovou terapií je výběr směru pole u protonové terapie zásadnější.

Tab. 2.3 přehledně shrnuje parametry, které mohou být během plánování PSPT plánovačem nastaveny a ovlivněny. Metoda SFUD realizovaná PBS je v principu shodná s protonovou terapií s modulovanou intenzitou svazku a bude zmíněna v následující sekci.

2.3.3 Protonová terapie s modulovanou intenzitou svazku

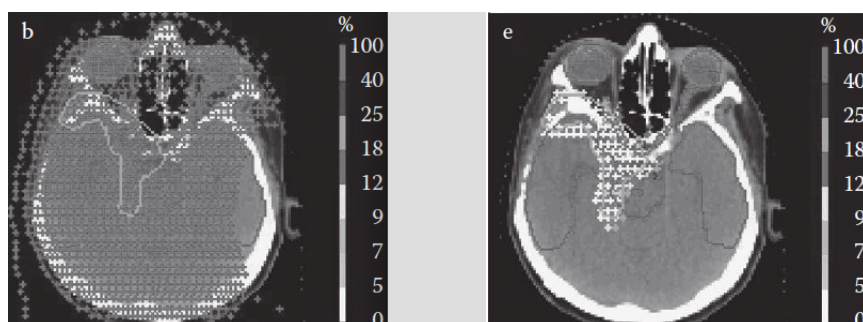
Jak bylo blíže rozvedeno v sekci 2.2.4, PBS je nejflexibilnější metoda doručení protonové dávky, protože umožňuje individuální 3D modulaci fluence každého úzkého tužkového paprsku a kontroluje doručenu dávku od každého z nich zvlášť. Hlavní dozimetrickou výhodou PBS oproti PSPT je distální i proximální konformita (viz obr. 2.26) – dosah a modulace šířky pole jsou nastaveny na úrovni jednotlivých paprsků. Nejistoty v dosahu jsou posuzovány pro každý paprsek zvlášť, proto je možná větší ochrana OARs. Přesná volba dosahu a modulace šířky je limitována pouze konečným krokem mezi hodnotami nastavitelné energie svazku, což ale nemá klinický význam^[64] (zvláště pak v případech, kdy je použito více polí).

PSPT vychází z konceptu SOBP, který je na svazku vytvořen ještě před tím, než je svazek laterálně rozptýlen, a následně vytvarován kolimátory a kompenzátozem. Jeho šířka je proto napříč polem invariantní, tzn. hloubková dávková křivka je konstantní a fluence částic napříč polem se také nemění. Proto se dá říci, že PSPT je v podstatě přímým ekvivalentem konformní fotonové terapie.^[64] PBS umožňuje variaci hloubkové dávkové křivky napříč polem, jelikož je během ozařování pod kontrolou fluence doručena každým BP. Jinými slovy, při PBS není potřeba formovat SOBP; směr a pozice BP mohou být vybrány naprosto libovolně a je úkolem TPS systému rozpoznat, které z nich křižují PTV, a pouze tyto vybrat.



Obr. 2.26: Schématický diagram zobrazující laterální konformitu fotonivého svazku (vlevo), laterální a distální konformitu pomocí PSPT a laterální, distální a proximální konformitu pomocí PBS. Převzato z [64].

Obr. 2.27: Proces předvýběru BP. Převzato z [64].



Omezíme-li se nejprve na jedno pole, prvním krokem je (v závislosti na technických možnostech přístrojů pro doručení dávky¹⁸) odvodit všechny teoreticky doručitelné BP uvnitř pacienta. Píky jsou primárně definovány dosahem ve vodě, proto je jejich distribuce homogenní a je nutné jejich rozmístění předdefinovat přepočítáním vodě ekvivalentního dosahu na dosah v konkrétních tkáních pacienta. Rozmístění teoreticky doručitelných píků ilustruje na meningeomu obr. 2.27 (vlevo). Druhým krokem je automatický předvýběr BP; píky (křížky v obr. 2.27 vlevo) mimo PTV jsou odstraněny a píky uvnitř PTV jsou zachovány (obr. 2.27 vpravo). Zachovány jsou také BP těsně za hranicí PTV, jelikož tužkové svazky jsou definovány na mřížce s konečným rozměrem (např. 5 mm) a mohlo by se stát, že BP uvnitř PTV nejbližší povrchu by byl až 5 mm vzdálený od povrchu, což by vedlo k problémům dávkového pokrytí okrajových oblastí PTV. Již v této fázi je předběžně přidělena váha a relativní fluence každému BP jakožto datový vstup do procesu následné optimalizace.^[64]

Dávková distribuce v této fázi není homogenní; uprostřed PTV, kde se tužkové svazky výrazně překrývají, je dávka mnohem vyšší než na okrajích, kde k překryvu jednotlivých svazků dochází méně až vůbec. Aby byla dosažena dávková homogenita napříč PTV (stále bereme v úvahu pouze jedno pole), musí plán projít optimalizačním procesem, který BP na distálně hraně přidělí větší váhu a BP uvnitř PTV menší (až $< 5\%$ maximální váhy). V principu optimalizační algoritmus předvýběr BP nepotřebuje – na základě definovaných

¹⁸Mezi tyto vlastnosti se řadí např. energetické rozlišení, maximální a minimální doručitelná energie nebo maximální rozměr pole, který je definován rozsahem vychylovacích magnetů při skenování.

dávkových limitů na OARs by byly BP mimo PTV tak jako tak eliminovány, nicméně by to proces výrazně zpomalilo, jelikož by byl v každé iteraci započítán příspěvek ze všech definovaných BP. Předvzběrem se výrazně sníží počet BP, které by vystupovaly ve výpočtech, přestože by měly minimální nebo žádný příspěvek k finální dávkové distribuci. Do procesu optimalizace lze zahrnout také halo efekt způsobený sekundárními protony. Výsledkem procesu optimalizace (pro jedno pole) je dávková distribuce, která je v rámci limitů homogenní. Aplikace jediného pole je však stejně jako v případě techniky SFUD vzácná; přídavné pole zlepší celkovou homogenitu dávky v PTV a zvýší robustnost plánu.

Nyní se podívejme na plánování terapie s využitím více polí. Pokud je proces optimalizace váhy jednotlivých spotů aplikován na každé pole zvlášť, jedná se o techniku SFUD pomocí PBS – každým polem zvlášť je doručena homogenní dávková distribuce a složení více polí činí dávku ještě homogennější a konformnější. Pokud se ale simultánně optimalizují všechny tužkové svazky ze všech polí, jedná se o protonovou terapii s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated proton therapy, dále jen IMPT), která je ekvivalentem fotonové IMRT.^[65] V takovém případě může mít každé pole značně nehomogenní distribuci a až jejich sumací vzniká homogenní pokrytí PTV. Zároveň není nutné, aby pokrytí z každého pole dosahovalo až na distální hranu PTV z daného směru. IMPT je metoda, kde se plně projeví výhody techniky PBS; pomocí PSPT není možné IMPT dosáhnout.

Stejně jako v případě IMRT je optimalizace řízena jednak požadavky na doručení relevantní dávky do PTV, a jednak požadavky na selektivní zvýšení ochrany OARs prostřednictvím definice dávkových omezení. Pokud svazek prochází strukturou, kterou je třeba od záření ušetřit, selektivně se sníží váha svazku a je kompenzována přidáním váhy svazkům z jiných polí, které míří do stejné oblasti. Dávkové distribuce z jednotlivých polí jsou složité a nepravidelné, jejich spojením ale dochází k homogennímu pokrytí PTV.

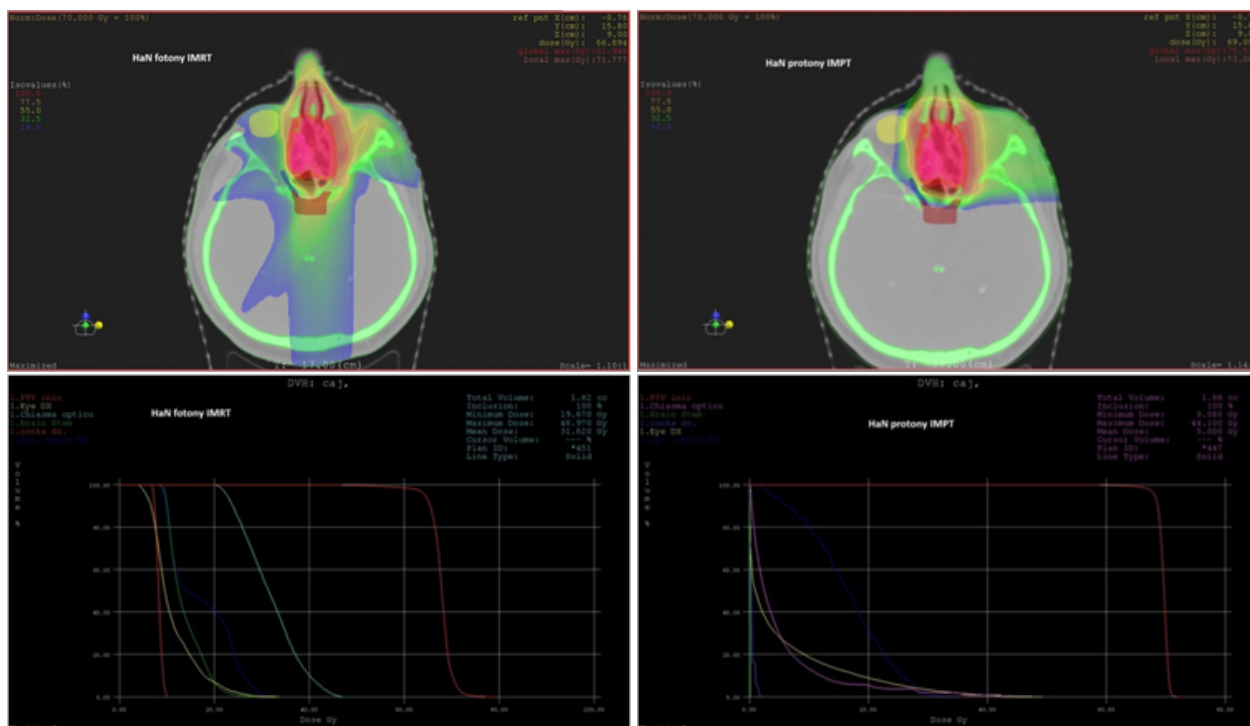
Komplexnost distribucí přináší potenciální riziko v podobě tzv. degenerace v procesu IMPT optimalizace,^[64] která nastává, je-li k dispozici více různých řešení pro stejné zadání. Degenerace se snižuje se zvýšením počtu počátečních podmínek a omezení na dávkovou distribuci, čímž může plánovač zohlednit i znalosti konkrétního případu nebo předchozí zkušenosti z případů podobných. Práce [74] studuje vliv různých počátečních podmínek na robustnost IMPT plánů a analyzuje chyby v dosahu v jednotlivých případech. Optimalizační proces bývá obvykle mnohem více degenerativní než korespondující IMRT problém (typicky jsou pro jedno aktivně skenované pole k dispozici řádově tisíce BP). Práce [65] popisuje (kromě „klasické“ 3D-IMPT optimalizace, kdy jsou BP distribuovány skrz celý PTV pro každé pole) také alternativní přístupy 2D-IMPT, 2.5D-IMPT a DET-IMPT (Distal Edge Tracking). Při DET každé pole primárně plánuje BP pouze do distální části PTV a optimalizační algoritmus následně modeluje jednotlivé tužkové svazky ve 2D. Homogenní pokrytí je dosaženo s malým počtem BP a integrální dávka je pro některé tumory nižší v porovnání s ostatními IMPT přístupy.^[66] DET je ale citlivější na nejistoty v doručení dávky.^[67]

Vzhledem k degenerativnímu problému v optimalizaci je třeba zvážit počet použitých polí v plánu. Práce [68] porovnává při léčbě nádoru v oblasti hlavy a krku IMRT a IMPT plány, které mají 3-9 úhlově-rovněměrně rozmístěných polí. Kvalita IMRT plánu se s rostoucím počtem polí zvyšuje, ale kvalita IMPT plánu mírně klesá právě vlivem faktoru degenerace. Kromě úpravy pozice a relativní fluence jednotlivých BP lze během optimalizace ovlivnit i další parametry, mezi které patří např. počet BP nebo velikost pole. Zdálo by se, že snížení počtu BP zvýhodní a zrychlí proces doručení dávky, ale zjistilo se, že 80% redukce počtu BP přináší pouze 6% snížení času ozařování.[64] Je to dáno tím, že tzv. mrtvý čas mezi doručeními jednotlivých BP dělá pouze 40 % celkového času ozařování, ale tzv. beam-on time, během něhož je doručována dávka, se nemění. Jinými slovy, snížením počtu BP roste průměrná fluence na jeden BP.

2.3.4 Nádory hlavy a krku a přítomnost kovových artefaktů

Orofaryngeální a orofaciální nádory jsou 6. nejčastější příčinou rakoviny na světě.[69] Jedná se o anatomickou oblast, kde se nachází mnoho OARs s omezenou tolerancí vůči ionizujícím záření či s tolerancí velmi podobnou, jako mají tumory, proto v mnoha případech není možné aplikovat dostatečnou tumoricidní dávku bez zvýšeného rizika poškození OARs „klasickou“ fotonovou terapií.[70] Kromě nádorového ložiska se ozařují také postižené uzliny a oblasti s rizikem subklinického postižení (okolí nádoru, spádové mízní uzliny apod.), proto je PTV obvykle velmi složitý. Radioterapie pomocí protonového záření má tak v oblasti hlavy a krku v porovnání s fotonovou terapií značné výhody. Především významně redukuje dávku v OARs, mezi které patří zejména mícha a mozkový kmen, struktury mozku odpovědné za kognitivní funkce, optické dráhy, vnitřní ucho, slinné žlázy, žvýkácké svaly, polykací cesty, hrtan a další.[70] Míra ochrany OARs je individuální, obecně ale platí, že maximální benefit přináší protonová terapie strukturám nejvíce vzdáleným od PTV. Obr. 2.28 dokumentuje přínos protonové terapie oproti terapii fotonové.

PTC Czech používá výhradně techniku IMPT. Kniha [64] popisuje případovou studii v Paul Scherrer Institute u pacienta se sinonazálním nediferenciovaným karcinomem nazofaryngu, kde byla kombinována technika IMPT a SFUD. PTV1 má objem 300 ml a předepsaná dávka je 54 Gy(RBE), PTV2 má objem 284 ml a předepsaná dávka je 70 Gy(RBE). Hodnota RBE se bere 1,1. Plán 1 je SFUD plán pro PTV 1 (0-30 Gy(RBE)), plán 2 je IMPT plán pro PTV1 (30-54 Gy(RBE)) s dávkovými omezeními pro mozkový kmen, optické struktury a ušního hlémýždě a plán 3 je IMPT plán do PTV2 se stejnými dávkovými omezeními pro stejné OARs. Každý plán je složen ze 4 polí ve stejné geometrii. I když je PTV1 velký a komplikovaný, SFUD poskytuje homogenní a konformní plán. PTV1 je dobře ohraničen 95% izodózou, maximální absolutní dávka je 107 %. Účelem IMPT pro PTV1 je vytlačit dávku z OARs. Díky tomu vzrostla maximální absolutní dávka v plánu na 114 % a přidáním

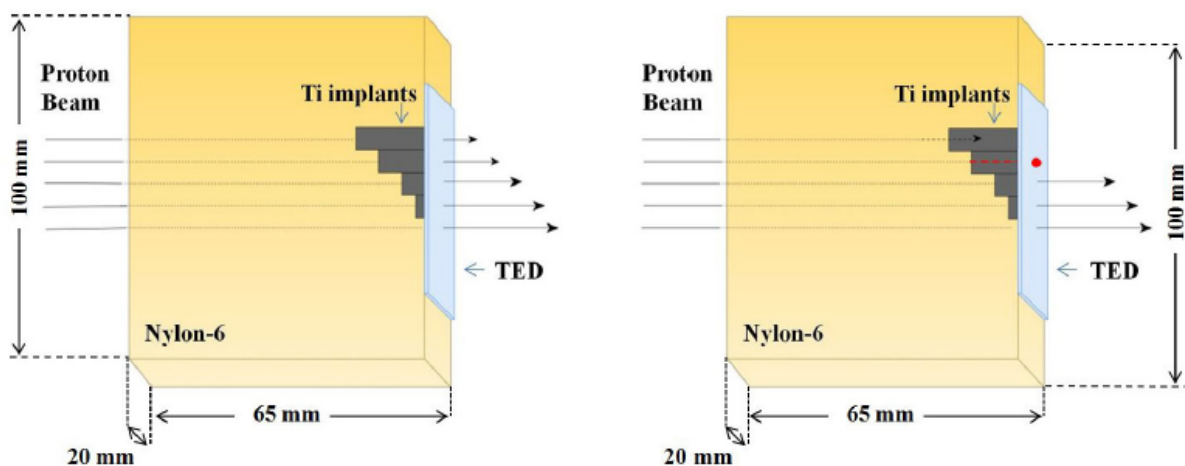


Obr. 2.28: Srovnání IMRT (vlevo) a IMPT (vpravo). Dávková distribuce (nahore) a dávkově objemové histogramy (dole). Převzato z [70].

plánu pro PTV2 se absolutní dávka mírně zvýšila ještě víc, což ale není u plánu tohoto typu neobvyklé a plán je zcela přesný, homogenní a konformní, a to i přes velký a složitý PTV umístěný v blízkosti mnoha OARs.

Bohužel, pacienti s tumory v oblasti hlavy a krku mají často kovové zubní plomby nebo hůře zubní implantáty, které v případě aplikace protonové terapie mohou způsobit nežádoucí změny v dosahu svazku. Dozimetrickým problémům způsobeným materiály o vysoké hustotě lze předejít zářením ze směrů, kdy svazky neprocházejí přímo skrz kovy nebo jeho okolí, což ale někdy není možné a pacienti mohou být kontraindikováni k protonové terapii. Jak již bylo zmíněno, možností, jak problému čelit, je plánování na základě MVCT snímků a je dále rozvedeno v praktické části diplomové práce. Postupovat lze i cestou výzkumu mikrodozimetrických efektů, což může pomoci s výběrem vhodného směru pro svazek, který musí procházet kovovou strukturou.

Práce [71] předkládá analytické vyjádření změny v dosahu svazku ve vodě v přítomnosti materiálů o vysoké hustotě. Experimentální verifikace ve vodním fantomu pro různé hloubky a energie klinického svazku a pro různé tloušťky materiálů dává shodu mezi měřeným a analyticky odvozeným dosahem s přesností 0,3 mm. Zjistila se také mírná závislost posunu v dosahu na energii dopadajících protonů. Součástí práce je i měření nejistot v dávce; dávkový perturbační faktor byl menší než 5 % pro materiály o tloušťce větší než 8 g/cm².



Obr. 2.29: Schématické nastavení experimentu. Ozařování s energií 226 MeV (vlevo) a s energií 116 MeV (vpravo). Převzato z [73].

Práce [72] porovnává dozimetrický efekt konvenčních titanových implantátů s novými stabilizačními pomůckami vyztuženými uhlíkovými vlákny. Dle očekávání se ukázalo, že stabilizátory s uhlíkovými vlákny způsobují jen nepatrné dávkové nejistoty v porovnání s titanovými šrouby, které způsobují až 80% podhodnocení protonové dávky ve vzdálenosti 4 cm za šroubem. Uhlíkový materiál nezpůsobuje vznik artefaktů na CT snímcích. Poznatky práce lze využít u pooperační hadronové terapie.

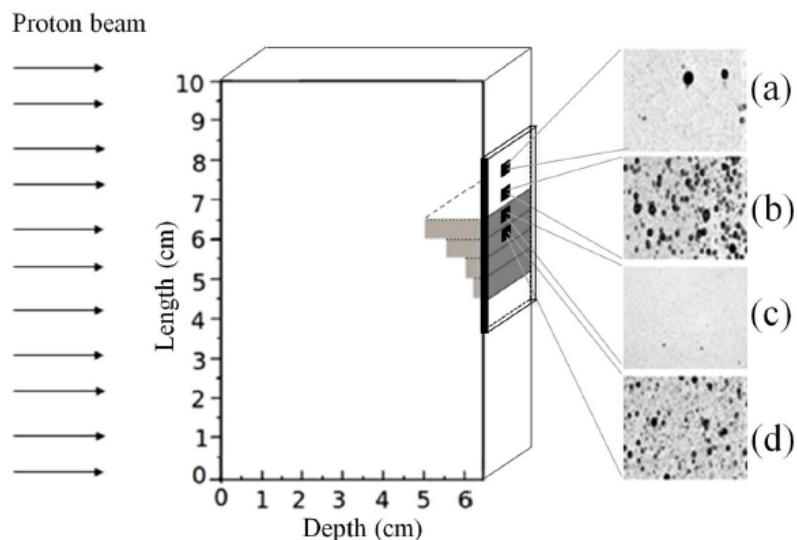
Práce [73], jejíž experimentální část probíhala v PTC Czech, zkoumá absorbovanou dávku a spektra LET za proměnnou tloušťkou kovového materiálu. Cílem studie je měřit mikrodozimetrické vlastnosti protonových svazků, které procházejí zubními výplněmi. K tomuto účelu byly použity 2 nylonové fantomy obsahující titanový materiál o tloušťce 2, 5, 10 a 15 mm.¹⁹ Za fantom byly umístěny pevnolátkové tzv. track-etched detektory (dále jen TED) s vysokým prostorovým rozlišením a schopností měřit LET jednotlivých částic.²⁰ Oba fantomy s detektory (obr. 2.29) byly ozářeny technikou PBS na GTR3 v PTC Czech

1. vysokou energií 226 MeV (dávka 200 mGy na platu), kdy LET spektra byla měřena na začátku Braggovy křivky (obr. 2.29 vlevo),
2. nízkou energií 116 MeV (dávka 5,5 mGy na platu), kdy protonový svazek dosahuje maxima BP v hloubce 10 mm titanu třídy 5 a distálního spádu BP (na čele TED) za 10 mm titanu třídy 2 (obr. 2.29 vpravo).

¹⁹V České republice je titan nejčastějším materiálem na výrobu zubních implantátů. Dělí se do tříd podle chemické čistoty. Pro účely práce byla vybrána třída 2 a 5 jakožto po řadě zástupci s nejvyšší (téměř 99,46%) a nejnižší (89,8%) čistotou titanu.

²⁰Měření byla doplněna Geant4 Monte Carlo simulacemi, jelikož TED detektory nejsou schopny detekovat elektrony a identifikovat všechny částice, které přispívají do LET spektra.

Obr. 2.30: Odezva detektoru za titanovými vložkami. Převzato z [73].



Pozorovaným efektem je nárůst laterální dávky, jejíž predikce může být pro současné TPS náročná. Obr. 2.30 ukazuje, že za pozicí (a) je detekováno pouze několik drah, zatímco za pozicí (b), která je za stejným množstvím materiálu jako pozice (a), dochází k nakupení drah. Jedná se o oblast na hranici plastu a titanového materiálu. Pozice (d) byla vybrána v místě, kde svazek dosahuje maxima BP na konci 10 mm titanu třídy 5 a distálního spádu BP na konci 10 mm titanu třídy 2. Energie 116 MeV je příliš nízká na to, aby protony dosáhly pozice (c). Detekované dráhy v pozici (b) jsou tedy důkazem laterálního rozptylu protonů v kovovém materiálu a produkce sekundárních částic. Důsledkem mnohonásobného Coulombova rozptylu je více než 13x vyšší dávka na rozhraní kovu a plastu pro titan třídy 2 a více než 12x vyšší dávka pro titan třídy 5. Naměřená spektra LET protonů, neutronů, elektronů, fotonů, alfa částic, deutronů a tritonů za titanovými implantáty jsou uvedena v grafech 5-8 v práci [73]. Tato data byla porovnána s Monte Carlo simulací, která poskytuje přídatnou informaci o příspěvku různých typů částic do LET spekter, a mohou být použita v TPS založených na Monte Carlo simulacích pro benchmarking. Závěrem, jsou-li implantáty umístěny do cesty svazku v oblasti plata Braggovy křivky, rozdíly v LET spektrech částic detekovaných za kovem jsou zanedbatelné, jsou-li ale umístěny do cesty svazku v blízkosti maxima BP, rozdíly nabývají významu a dochází ke zvýšení dávky.

Kapitola 3

Kalibrace kVCT a MVCT v Thomayerově nemocnici

Předmětem třetí kapitoly je na základě poznatků z autorova výzkumného úkolu sestavit kalibrační křivky kVCT Siemens Somatom Emotion Duo a MV-CBCT na urychlovači Siemens Artiste Solution, a to metodou stechiometrické kalibrace na základně vlastního měření s vhodným fantomem.

3.1 Metody a postupy

3.1.1 Lineární urychlovač Artiste Solution

Lineární urychlovač Artiste Solution je konstruovaný zejména pro účely obrazem řízené adaptivní terapie (IGRT), která umožňuje přizpůsobit průběh ozařování v závislosti na aktuální anatomii pacienta, ale pochopitelně vyhovuje i „standardním“ radioterapeutickým postupům. Technické údaje v této sekci jsou převzaty z manuálů [75] a [76].

Prostorovou informaci o poloze pacienta zajišťuje zobrazovací systém MVision s megavoltážním kuželovým svazkem (MV-CBCT). Technika kombinuje portálové snímky pacienta naměřené z různých úhlů, přičemž gantry rotuje o 200° nebo 360°. Ve srovnání s kV-CBCT není potřeba přídatného zdroje a detektoru; snímání probíhá 6 MV svazkem přímo z urychlovače s nižším dávkovým příkonem 50 MU/min, tzv. low-dose-rate mód (léčebný svazek má příkon 300 MU/min). Výhodou je přesně definované společné radiační izocentrum zobrazovacího a léčebného svazku.

Detektorem obrazu je robotický flat panel portal imaging system. Aktivní vrstvu tvoří 1024x1024 fotodiod z amorfního křemíku citlivých na viditelné světlo (pík v oblasti zelené). Další parametry detekčního systému jsou uvedeny v tab. 3.1.

3.1.2 Zobrazovací systém MVision

MVision je systém s megavoltážním kuželovým svazkem (MV-CBCT). Jeho základní parametry jsou uvedeny v tab. 3.2. Technické údaje v této sekci jsou převzaty z manuálu [75].

Tab. 3.1: Parametry portálového zobrazovacího systému OPTIVUE 1000ART a-Si. Údaje převzaty z manuálu [76].

Parametr	Hodnota
Aktivní zobrazovací plocha	40x40 cm ²
Rozlišení	1024 x 1024 obr. bod
Barevná hloubka (bit)	16
Rozestup mezi fotodiodami	400 μm (v obou směrech)
Velikost detektoru (D x Š x V)	672 x 599 x 44 mm ³
Maximální akviziční rychlost	8,3 snímky/s
Nelinearita	± 3 %
Prostorové rozlišení (lp/mm)	0,41 pro 6 MV
Max. optická kvantová účinnost	75 %

Tab. 3.2: Parametry zobrazovacího systému MVision. Údaje převzaty z manuálu [76].

Parametr	Hodnota
SID	145 cm
Úhlový rozsah	200° nebo 360°
Počet projekcí na 10°	10
Celková dávka	nastavitelná (5 MU pro hlavu, 12 MU pro pánev)
Rozsah CT čísel	-1 000 až 3 095 HU
Přesnost CT čísla	± 20 HU
Šum	2 % (při 15 MU)
Rekonstrukční matice	128x128, 256x256, 512x512 (obr. bod)
Min. tloušťka řezu	0,56 mm

Hodnota koeficientu zeslabení μ (resp. μ_i^{rel}) závisí na parametrech skenování. Kalibrace CT tak musí být provedena pro všechny konkrétní protokoly, které se budou používat v klinické praxi. Protokoly aplikace MVision jsou charakterizovány sadou rekonstrukčních a akvizičních parametrů. V oblasti parametrů akvizice lze měnit celkový počet MU a velikost FOV, ostatní parametry (např. směr gantry, vzorkování, celkový počet projekcí, vzdálenost ohniska od detektoru (dále jen SID)) jsou pevně dány výrobcem a nelze je měnit. V oblasti parametrů rekonstrukce lze měnit velikost řezu, tloušťku řezu a rekonstrukční kernel.

Výrobce dodává 3 výchozí kalibrační protokoly:¹ CB 8MU, CB 15 MU nebo CB 60MU. Zvýšení počtu MU snižuje šum v obrazu, zlepšuje poměr kontrastu a šumu v měkké tkáni, výrazně nemění prostorové rozlišení s vysokým kontrastem a prodlužuje celkovou dobu skenování. Z toho vyplývá několik závěrů:

- při zachování stejné úrovně šumu a rozlišení měkkých tkání je u objemnějších pacientů zapotřebí většího počtu MU,
- zobrazování objektů s vysokým kontrastem (např. zlatá zrna) nelze ovlivnit nastavením MU,
- pacienti s kovovými implantáty potřebují k dosažení přijatelné kvality obrazu větší počet MU.

FOV má v izocentru při výchozí SID standardně velikost 27,4 x 27,4 cm², kterou může uživatel změnit nastavením polohy clony Y kolimátoru (clona X na urychlovači Artiste není, pouze lamely MLC). Aplikace MVision nabízí i protokoly s rozšířeným zorným polem (tzv. extended-FOV), při nichž lze clonu Y rozevřít až na velikost pole 40,8 cm.^[77]

¹Tyto protokoly nejsou určeny k zobrazování pacientů a nesmí být měněny.

Velikost řezu je počet pixelů rekonstruovaného obrazu. Pro maximální velikost FOV je velikost pixelu 2 mm^2 pro rekonstrukční matici 128×128 , 1 mm^2 pro matici 256×256 a $0,5 \text{ mm}^2$ pro matici 512×512 . S klesající velikostí pixelu roste prostorové rozlišení, roste obrazový šum a prodlužuje se celková doba rekonstrukce. Tloušťka řezu má vliv pouze na vzdálenost mezi obrazy – zvýšením tloušťky řezu x -krát se rekonstruuje $1/x$ obrazů a mezera mezi obrazy se vyplní interpolačně. S rostoucí tloušťkou řezu se zkracuje doba rekonstrukce.

Kernel je rekonstrukční filtr, který se používá na data projekcí, aby se snížil šum a redukovaly se artefakty rekonstruovaných obrazů. Aplikace MVision nabízí:

- Smoothing (Gaussian) kernel, který obraz gaussovsky vyhlazuje,
- Edge Enhancing (Ram-Lak) kernel, který v obraze zvýrazňuje hrany,
- Edge Preserving (Shepp-Logan) kernel, který hrany v obraze zachovává.

Smoothing kernel zvyšuje diferenciaci měkkých tkání při současném snížení prostorového rozlišení, hranové kernely prostorové rozlišení naopak zvyšují, ale na úkor zvýšení obrazového šumu a nižšího kontrastu měkkých tkání. Uvedené kernely lze kombinovat s anatomickým filtrem optimalizovaným na různé anatomické oblasti/velikosti. Aplikace MVision nabízí filtr:

- Pelvis, který je vhodný pro velké anatomické části,
- HeadNeck, který je vhodný pro menší anatomické části,
- None (žádný filtr, bez korekce).

Účelem filtrů Pelvis a HeadNeck je potlačení cupping artefaktu (viz sekce 1.4.2), jehož vlivem je střed obrazu tmavší než jeho okraje. Čím větší anatomická část je zobrazena, tím výraznější je cupping artefakt.²

3.1.3 Fantom CIRS 062M

Kalibrace CT přístrojů se provedla s pomocí fantomu CIRS Electron Density Phantom Model 062.^[78] Skládá se ze dvou do sebe zapadajících částí. Vnitřní část (tzv. Head Phantom) obsahuje 8 vložek po obvodu a 1 vložku v centrální části, která může být naplněna vodou. Vnější část fantomu³ obsahuje 8 vložek po obvodu (obr. 3.1 vlevo). Vložky lze v rámci fantomu volitelně přeskládat. Seznam vložek a charakteristika jejich parametrů jsou uvedeny v tab. 3.3.

²Při nastavování anatomického filtru je třeba také brát v úvahu velikost FOV, konkrétně nastavení clony Y. Její zavření by mělo být spojeno se snížením intenzity anatomického filtru.

³Vnější + vnitřní část fantomu tvoří dohromady tzv. Body Phantom.

Tab. 3.3: Relativní chemické hmotnostní složení a fyzikální hustoty vložek fantomu CIRS Model 062 Electron Density Phantom. Relativní fyzikální a elektronové hustoty vůči vodě ($\rho_{m,rel}$ a $\rho_{e,rel}$) byly převzaty z oficiálních stránek výrobce [78] a prvkové složení z práce [79].

	$\rho_{m,rel}$	$\rho_{e,rel}$	H	O	C	N	Cl	Ca	P	Mg	S	Ba
lung in.	0,21	0,200	8,8	18,6	67,5	3,5	1,6	–	–	–	–	–
lung ex.	0,51	0,496	8,9	20,4	66,0	2,4	0,6	1,7	–	–	–	–
adipose	0,96	0,949	10,0	16,4	71,3	1,8	0,2	0,3	–	–	–	–
breast	0,99	0,976	9,6	17,0	70,3	1,9	0,2	0,9	–	–	–	–
solid w.	1,03	0,998	7,9	27,2	53,6	1,7	0,2	–	–	9,3	–	–
water	1,00	1,00	11,2	88,8	–	–	–	–	–	–	–	–
muscle	1,06	1,043	9,1	16,8	69,7	2,1	0,1	2,2	–	–	–	–
liver	1,07	1,052	9,0	17,1	69,4	2,1	0,1	2,2	–	–	–	–
bone 200	1,16	1,117	7,0	22,7	56,3	2,0	0,2	8,5	3,3	–	–	–
bone 800	1,53	1,456	5,7	25,9	40,8	1,0	0,1	17,9	8,3	–	–	0,3
bone 1250	1,82	1,695	3,6	32,0	28,8	1,1	0,04	23,3	10,8	–	0,08	0,32

Na obr. 3.1 (vpravo) je pro ukázkou uvedeno uspořádání vložek při MVCT měření na urychlovači Artiste.⁴ Pokud se měří v protokolu Pelvis, tj. s celým fantomem, vložky ze stejného materiálu ve vnější a vnitřní části fantomu by měly být umístěny co nejdále od sebe. Měří-li se v protokolu HeadNeck, použije se pouze vnitřní hlavová část fantomu.

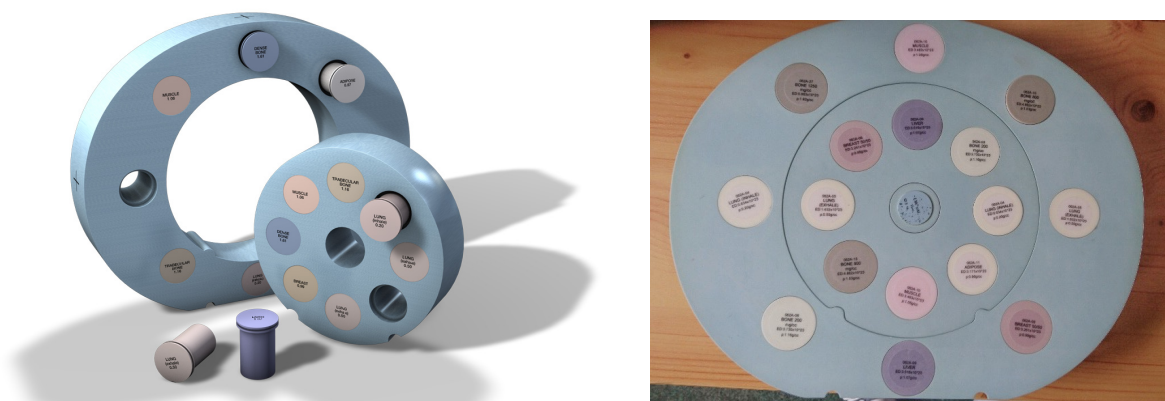
Fantom byl pomocí pozičních laserů v ozařovně (MVCT) a ve vyšetřovně (kVCT) a vyznačených křížů na svém povrchu nastaven tak, aby se jeho střed nacházel v izocentru. Přestože např. práce [14] doporučuje snímat fantomové vložky odděleně v izocentru (z důvodu stejného spektra fotonů), většina prací (např. studie [18]) uvádí, že CT čísla jednotlivých insertů jsou v dobré shodě nezávisle na jejich umístění v rámci FOV. Fantom byl proto snímán se všemi vložkami současně.

3.2 Výsledky

Byly naměřeny 2 sady CT snímků; první MVCT na Artiste Solution a druhá kVCT na Somatom Emotion Duo. Vzhledem k tomu, že praktická část práce se zabývá plánováním terapie nádorů hlavy a krku, měření proběhlo pouze s hlavovou částí fantomu CIRS 062M.⁵

⁴Na obrázku 3.1 (vpravo) je zachycen celý Body Phantom, ale snímání probíhalo pouze s vnitřní hlavovou částí. Uspořádání vložek ve fantomu při kVCT měření bylo odlišné.

⁵MVCT měření na přístroji Artiste Solution proběhlo pouze s hlavovou částí fantomu. Měření na přístroji Somatom Emotion Duo proběhlo s celým fantomem, ale pro kalibraci byly použity pouze hodnoty z hlavové části fantomu.

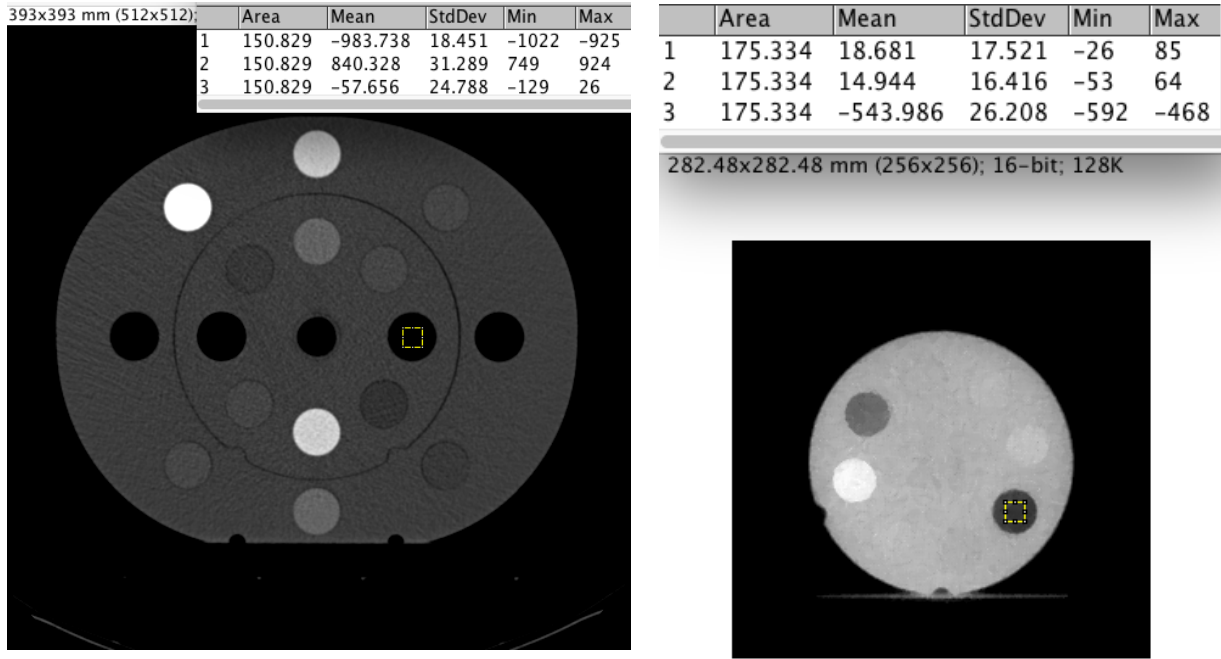


Obr. 3.1: CIRS Model 062 Electron Density Phantom (vlevo); převzato z oficiálních stránek výrobce [78]. Nastavení polohy vložek fantomu při MVCT měření (vpravo).

Parametry použitých protokolů jsou uvedeny v tab. 3.4. Z přibližně centrálního řezu byly v programu ImageJ vypočítány střední hodnoty HU jednotlivých vložek (obr. 3.2). Kvůli nižšímu kontrastu na okrajích vložek (patrně především na MVCT snímcích, obr. 3.2 vpravo) se k výpočtu střední hodnoty HU nepoužil maximální možný ROI (tj. celý objem vložky), ale pouze menší obdélníkový výřez se středem na ose vložky. Směrodatná odchylka je v tomto případě menší. Vypočítané hodnoty z programu ImageJ jsou uvedeny v tab. 3.5 a tab. 3.6.

Tab. 3.4: Parametry použitých protokolů pro kalibrace systému MVision a CT Somatom Emotion Duo.

	Somatom kVCT	Artiste MVCT
Protokol	Pelvis	HeadNeck
Energy	120 kV	6 MV
Total MU	–	15
CTDI _{vol}	10,44 mGy	–
Start Angle [deg]	–	180
End Angle [deg]	–	180
Slice Size [px]	512x512	256x256
Slice Thickness [mm]	0,760	1,103
FOV	–	27,4 x 27,4 cm ²
Kernel	B20f	smoothing
Anatomy size	–	medium
Scatter correction	–	ano
Diffusion filter	–	ano
Ring Correction	–	ano



Obr. 3.2: Ukázka výpočtu HU v programu ImageJ pro kVCT (vlevo) a MVCT (vpravo).

Tab. 3.5: Data vypočítaná v programu ImageJ z centrálního řezu série kVCT snímků hlavo-
vého fantomu CIRS 062M. A je plocha, z níž se počítá střední hodnota HU_{mean} dané vložky,
 S je standardní odchylka střední hodnoty, HU_{min} a HU_{max} jsou nejmenší a největší hodnoty
HU v oblasti A .

	A [mm ³]	HU_{mean}	S	HU_{min}	HU_{max}
adipose	151	-58	25	-129	26
lung inhale	151	-825	25	-891	-761
bone 200	151	217	27	147	291
liver	151	44	25	-32	137
breast	151	-27	28	-97	47
lung exhale	151	-497	25	-567	-432
bone 800	151	840	31	749	924
muscle	151	54	26	-14	132
solid water	151	9	24	-51	77

Hodnoty HU z tab. 3.5 a tab. 3.6 a fantomová data z tab. 3.3 se dosadí do vztahu

$$HU_i + 1000 = 1000 \cdot \mu_i^{rel} = A \cdot \rho_{ei}^{rel} \tilde{Z}_i^{3,62} + B \cdot \rho_{ei}^{rel} \tilde{Z}_i^{1,86} + C \cdot \rho_{ei}^{rel}, \quad (3.1)$$

kde žádný symbol nenabývá nového významu oproti dřívějšímu textu. Hodnoty pro tukovou
a prsní tkáň v případě MVCT (v tab. 3.6 vyznačeny červeně) byly vyloučeny, což bude

Tab. 3.6: Data vypočítaná v programu ImageJ z centrálního řezu série MVCT snímků hlavo-
vého fantomu CIRS 062M. A je plocha, z níž se počítá střední hodnota HU_{mean} dané vložky,
 S je standardní odchylka střední hodnoty, HU_{min} a HU_{max} jsou nejmenší a největší hodnoty
HU v oblasti A .

	A [mm ³]	HU _{mean}	S	HU _{min}	HU _{max}
adipose	175	15	16	-53	64
lung inhale	175	-544	26	-592	-468
bone 200	175	95	19	-24	159
liver	175	52	16	6	103
breast	175	5	14	-33	50
lung exhale	175	-306	23	-379	-233
bone 800	175	347	25	264	440
muscle	175	79	20	13	159
solid water	175	38	13	-14	75

okomentováno v diskuzi. Vzniká tak soustava lineárních rovnic pro neznámé parametry A ,
 B , C . Regresní fit byl určen metodou nejmenších čtverců v programu Python. Hodnoty
vypočítaných koeficientů jsou uvedeny v tab. 3.7.

Dosazením koeficientů A , B , C do vztahu (3.1) se vypočítaly HU pro 33 lidských tkání,
vodu a vzduch. Chemické složení tkání je uvedeno v tab. III v příloze. Výsledky výpočtu HU
jsou uvedeny v tab. 3.8 (a také v tab. III v příloze). Jsou také po řadě pro kVCT a MVCT
kalibraci vyneseny do grafů 3.3 a 3.4, nicméně do plánovacího systému se data nahrají jako
dvojice bodů HU–fyzikální hustota a ten si z nich podle svého vnitřního algoritmu sestaví
kalibrační křivky.⁶

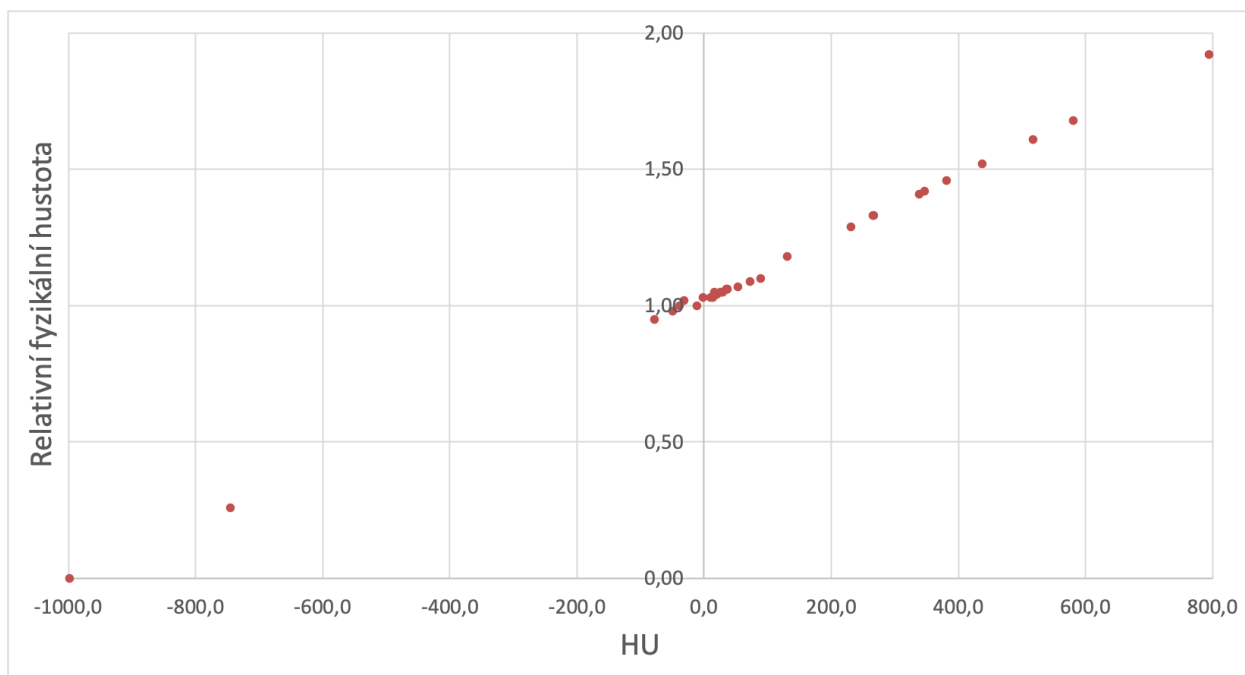
Tab. 3.7: Vypočítané koeficienty stechiometrické kalibrace.

	A	B	C
kVCT	0,001 ± 0,006	2,326 ± 1,543	913,728 ± 41,382
MVCT	0,016 ± 0,081	-7,098 ± 22,550	1 270,510 ± 635,400

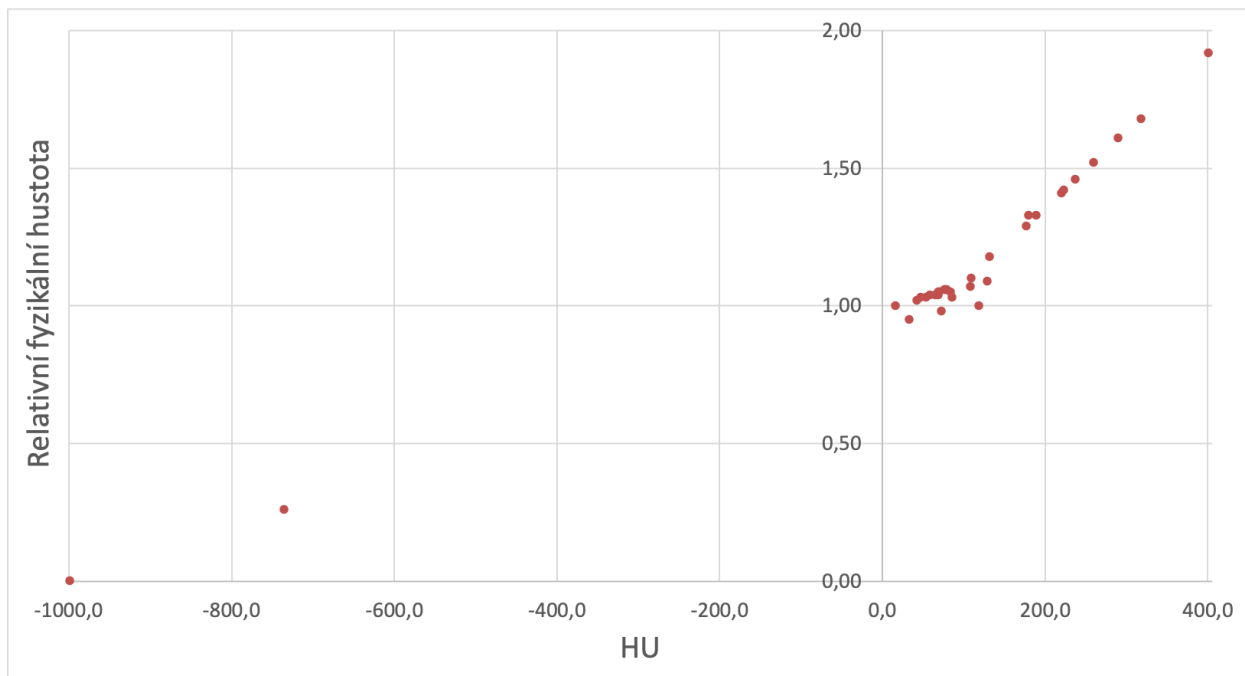
⁶Pro ilustraci jsou na obr. II v příloze uvedeny kalibrační křivky MVCT systému na urychlovači Siemens Artiste v pražské
Thomayerově nemocnici pro několik protokolů aplikace MVision, které autor této práce sestavil a diskutoval v rámci svého
výzkumného úkolu. Kalibrace jsou složeny ze tří lineárních fitů pro oblasti vzduchu a plic, měkkých tkání a kostních tkání
(rovnice fitů jsou uvedeny v tab. IV a jejich koeficienty byly vypočítány v programu Gnuplot). Rozborem těchto kalibračních
křivek byly získány i některé poznatky, které byly využity v této diplomové práci a budou okomentovány v diskuzi.

Tab. 3.8: Vypočítané HU ke kalibraci kVCT Siemens Somatom Emotion Duo a MVCT Siemens Artiste Solution s aplikací MVision s využitím hlavové části fantomu CIRS 062M. Fyzikální hustoty ρ_{rel} lidských tkání vzhledem k vodě byly převzaty z [17].

Tkáň	ρ_{rel}	HU _{kVCT}	HU _{MVCT}
Adipose	0,95	-77,6	33,2
Blood	1,06	35,7	76,1
Brain	1,04	19,9	64,9
Breast	1,02	-31,7	42,4
Cell nucleus	1,00	-11,5	16,2
Eye lens	1,07	53,3	107,6
GI tract	1,03	9,6	53,6
Heart	1,06	36,2	78,9
Kidney	1,05	26,4	69,5
Liver	1,06	35,4	78,1
Lung	0,26	-745,3	-735,9
Lymph	1,03	14,0	47,3
Muscle	1,05	25,2	69,1
Ovary	1,05	29,4	68,4
Pancreas	1,04	17,9	68,8
Cartilage	1,10	89,4	109,1
Red marrow	1,03	-1,2	85,1
Yellow marrow	0,98	-49,0	72,3
Skin	1,09	72,5	129,0
Spleen	1,06	36,9	77,5
Testis	1,04	18,2	58,6
Thyroid	1,05	16,0	83,4
Cortical bone	1,92	794,3	400,3
Cranium	1,61	517,5	289,4
Femur	1,33	265,4	179,5
Humerus	1,46	380,8	237,3
Mandible	1,68	580,1	317,7
Ribs (2nd, 6th)	1,41	339,0	219,9
Ribs (10th)	1,52	437,5	259,6
Sacrum	1,29	230,5	177,0
Spongiosa	1,18	130,8	131,8
Vertebra C4	1,42	347,0	222,8
Vertebra D6, L3	1,33	266,3	188,9
Water	1,00	-38,8	118,3
Air	0,001	-998,6	-998,6



Obr. 3.3: Kalibrační křivka kVCT použitá pro finální plánování.



Obr. 3.4: Kalibrační křivka MVCT použitá pro finální plánování.

Kapitola 4

Praktické plánování protonové terapie

Čtvrtá kapitola představuje stěžejní část diplomové práce. Opíraje se o teoretické poznatky (především) z kapitoly 2, analyzuje a vzájemně srovnává kVCT a MVCT plánování protonové léčby u pacienta s PTV v oblasti hlavy a krku a s kovovými artefakty. Plánování probíhá na základě vlastní kalibrace plánovacích CT přístrojů (viz kapitola 3).

4.1 Metody a postupy

Pacientské CT snímky pro plánování pocházejí z databáze Thomayerovy nemocnice v Praze. Pacient podstoupil plánovací kVCT vyšetření na Siemens Somatom Emotion Duo a CB-MVCT snímky se pořídily na urychlovači Siemens Artiste při nastavování do léčebné polohy. Samotné plánování léčby proběhlo v PTC Czech v plánovacím systému XiO, do kterého se zadala data z tab. 3.8 nutná pro sestavení kalibrační křivky. Celkem byly vypracovány 4 plány tak, aby bylo možné vzájemně porovnat dávkové distribuce kVCT a MVCT plánu:

1. plán na základě kVCT snímků (dále jen kVCT plán),
2. plán na základě MVCT snímků (dále jen MVCT plán),
3. kVCT plán přepočítaný na MVCT snímky (dále jen kV-na-MV plán),
4. MVCT plán přepočítaný na kVCT snímky (dále jen MV-na-kV plán).

Plány se vyhotovily pro ozařovnu FBTR1, která se k terapii nádorů hlavy a krku nepoužívá, ale vzhledem k množství a úhlům použitých polí (viz tab. 4.1) to nemá pro tuto práci význam.

PTV byl zvolen fiktivně v oblasti hlavy a krku tak, aby výrazně zasahoval do oblastí kovových artefaktů v ústní dutině a okolí, způsobených amalgámovými zubními výplněmi. Po konzultaci s fyziky v PTC Czech nebyly do plánu zakresleny žádné další struktury ani OARs.¹ Plány byly bez újmy na obecnosti vytvořeny „technicky“ na jednu frakci.²

Základní parametry kVCT a MVCT plánu jsou uvedeny v tab. 4.1. Ozařování bylo naplánováno metodou IMPT. Energie jednotlivých protonových svazků se určují na základě optimalizace spotů. Výpočetní algoritmus si sám spočítá minimální a maximální dosah, který odpovídá příslušné minimální a maximální energii, a následně se mu zadá spot spacing a tzv. peak width multiplier, tj. nezadává se vzdálenost mezi vrstvami, ale jak hustě jsou peaky naskládány za sebe (hodnota se udává v násobcích šířky píku). Např. pole 1 kVCT plánu má interval dosahů 1,35–16,41 g/cm². Minimální dosah je menší než 7,5 g/cm², což odpovídá minimální energii (100 MeV), které je systém schopen dosáhnout, proto je použit RS, který všechny dosahy zkracuje o 7,5 g/cm². Interval dosahu je tak 8,76–23,82 g/cm², plán má celkem 35 vrstev, peak width multiplier je 0,8 a spot spacing 0,5 cm.

¹Kritické struktury nebyly v původní sadě CT snímků lékařem zakresleny a dokreslovat je svépomocí nemá podle Ing. Navrátila z PTC Czech pro účely této práce význam, neboť porovnání dávek v OARs není primárním předmětem zájmu, důležité je porovnat 3D dávkové distribuce jako celek.

²Pro účely porovnání dávkových distribucí je to plně dostačující. Celková dávka by závisela na konkrétním typu nádoru, stagingu, předchozí léčbě apod.

Tab. 4.1: Parametry kVCT a MVCT plánu.

	kVCT	MVCT
Počet polí	2	2
Úhly polí	90, 270	90, 270
Velikost polí	5,8 x 14,8 cm ²	5,8 x 14,8 cm ²
Mód	PBS (IMPT)	PBS (IMPT)
Objem PTV	288,44 cm ³	296,35 cm ³
Počet frakcí	1	1
Dávka na frakci	2,00 Gy	2,00 Gy
Max. dávka	2,23 Gy	2,19 Gy
Min. dávka	1,70 Gy	1,69 Gy
Střední dávka	2,09 Gy	2,09 Gy

4.2 Výsledky

Každému plánu 1-4 náleží 3D dávková distribuce. Na obr. 4.1 a 4.2 jsou po řadě v transverzálním řezu v oblasti přibližně uprostřed PTV zobrazeny 2D dávkové distribuce kVCT a MVCT plánu, které byly vyexportovány z plánovacího systému XiO. PTV je vyznačeno červeně. Na první pohled je patrné, že MVCT snímky jsou bezartefaktové.

Dávkově objemový histogram na obr. 4.3 srovnává kV-na-MV plán (plná čára) a MVCT plán (přerušovaná čára). Dávkově objemový histogram na obr. 4.4 srovnává MV-na-kV plán (plná čára) a kVCT plán (přerušovaná čára). DVH 4.4 ukazuje jisté podzáření PTV, když je kVCT plán aplikován na MVCT snímky, což je v souladu s teoretickými poznatky (např. práce [7]). Skutečnou informaci o rozdílech v dávkové distribuci však poskytne až mapa rodílů hodnot dávky v jednotlivých voxelech.

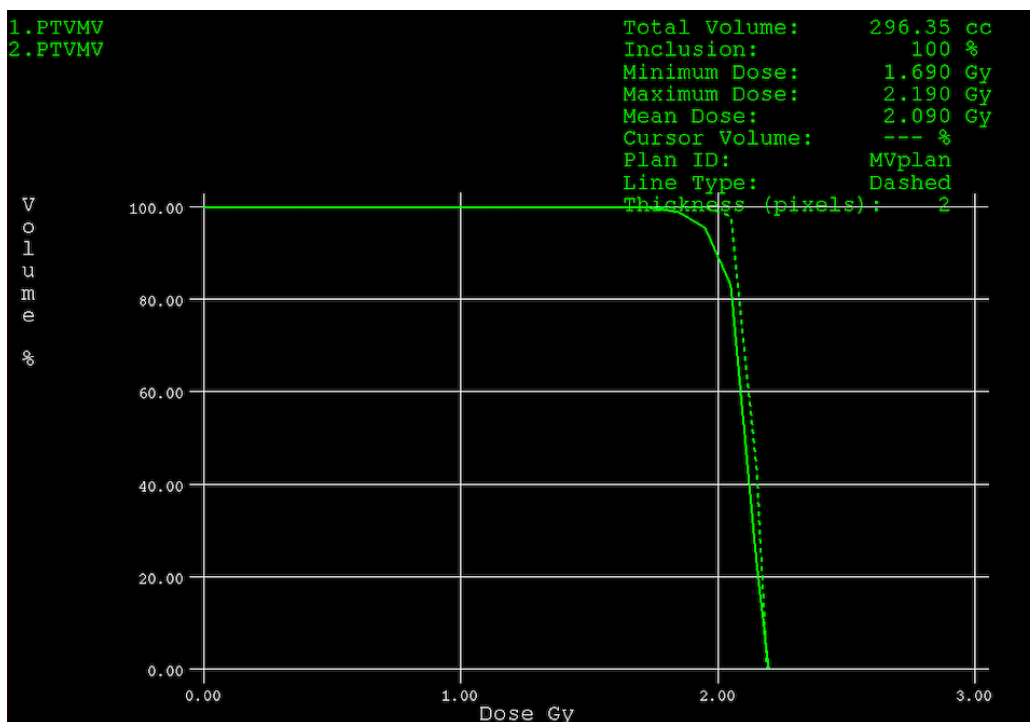
Dávková distribuce MVCT plánu byla odečtena od kV-na-MV plánu a dávková distribuce MV-na-kV plánu byla odečtena od kVCT plánu. Obr. 4.5 a 4.7 dokumentují postup na řezu s největším rozdílem dávky. Obr. 4.6 je zvětšením řezu s nejvyšším rozdílem dávky pro odečet MVCT plánu od kV-na-MV plánu a obr. 4.8 je zvětšením řezu s nejvyšším rozdílem dávky pro odečet MV-na-kV plánu od kVCT plánu. Z analýzy celé sady rozdílových map všech řezů vyplývá, že největší rozdíly se nachází v oblasti kostních struktur, vzduchových dutin a v oblasti artefaktů. Číselně jsou poznatky shrnuty v tab. 4.2 a budou blíže okomentovány v diskuzi (kapitola 5).



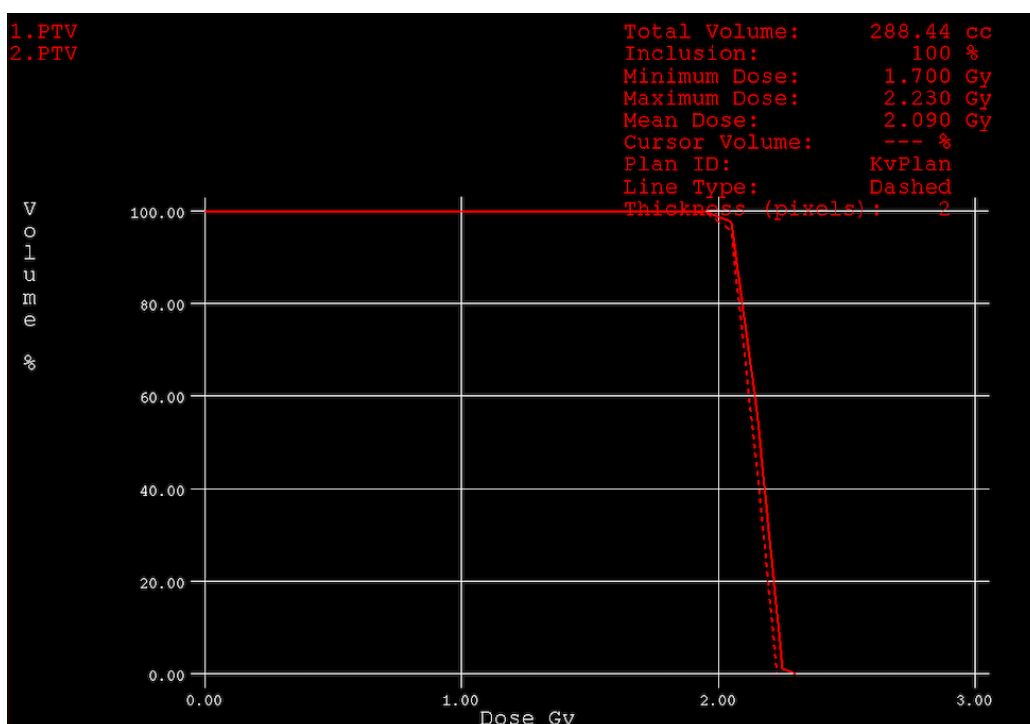
Obr. 4.1: Dávková distribuce kVCT plánu. Řez byl vybrán přibližně uprostřed PTV (zaznačeno červeně). Žlutá křivka označuje 95% dávkovou izodózu.



Obr. 4.2: Dávková distribuce MVCT plánu. Řez byl vybrán přibližně uprostřed PTV (zaznačeno červeně). Žlutá křivka označuje 95% dávkovou izodózu.



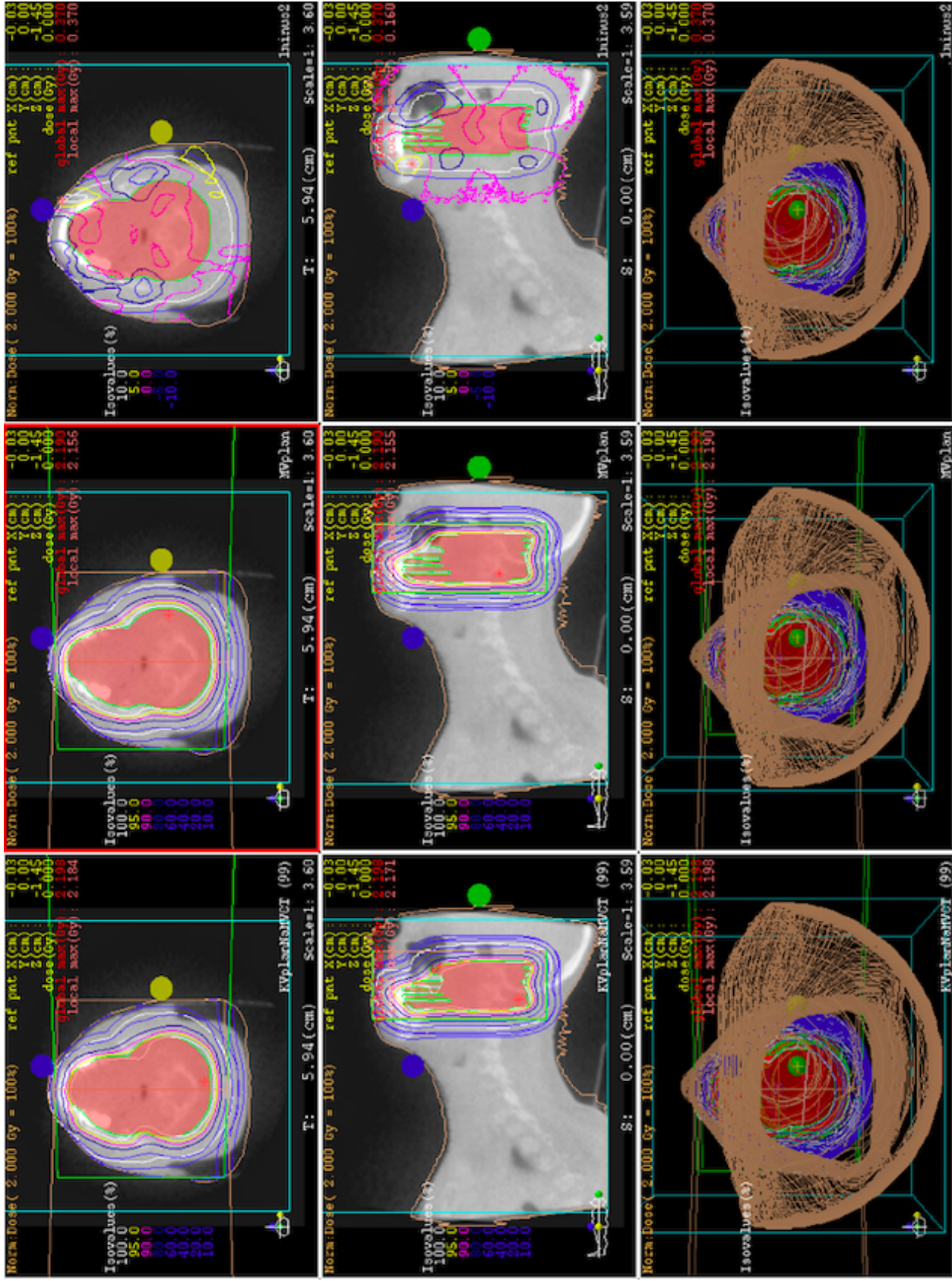
Obr. 4.3: Dávkově objemový histogram pro PTV. Plná čára je pro kV-na-MV plán, přerušovaná čára je pro MVCT plán.



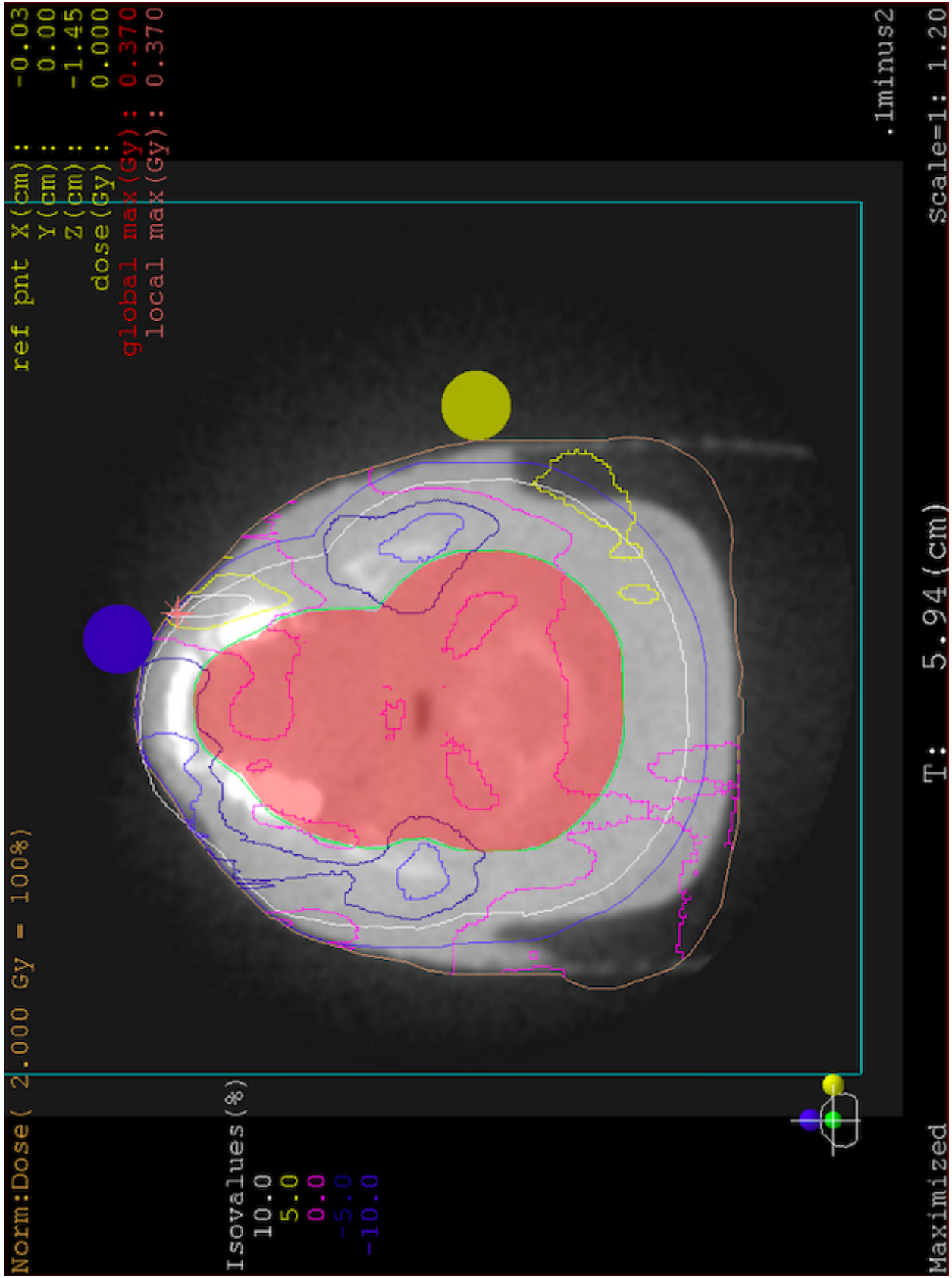
Obr. 4.4: Dávkově objemový histogram pro PTV. Plná čára je pro MV-na-kV plán, přerušovaná čára je pro kVCT plán.

Tab. 4.2: Procentuální hodnoty rozdílu dávky pro jednotlivé odečty plánů z obr. 4.6 a 4.8. Referenční dávka je 2 Gy = 100 %.

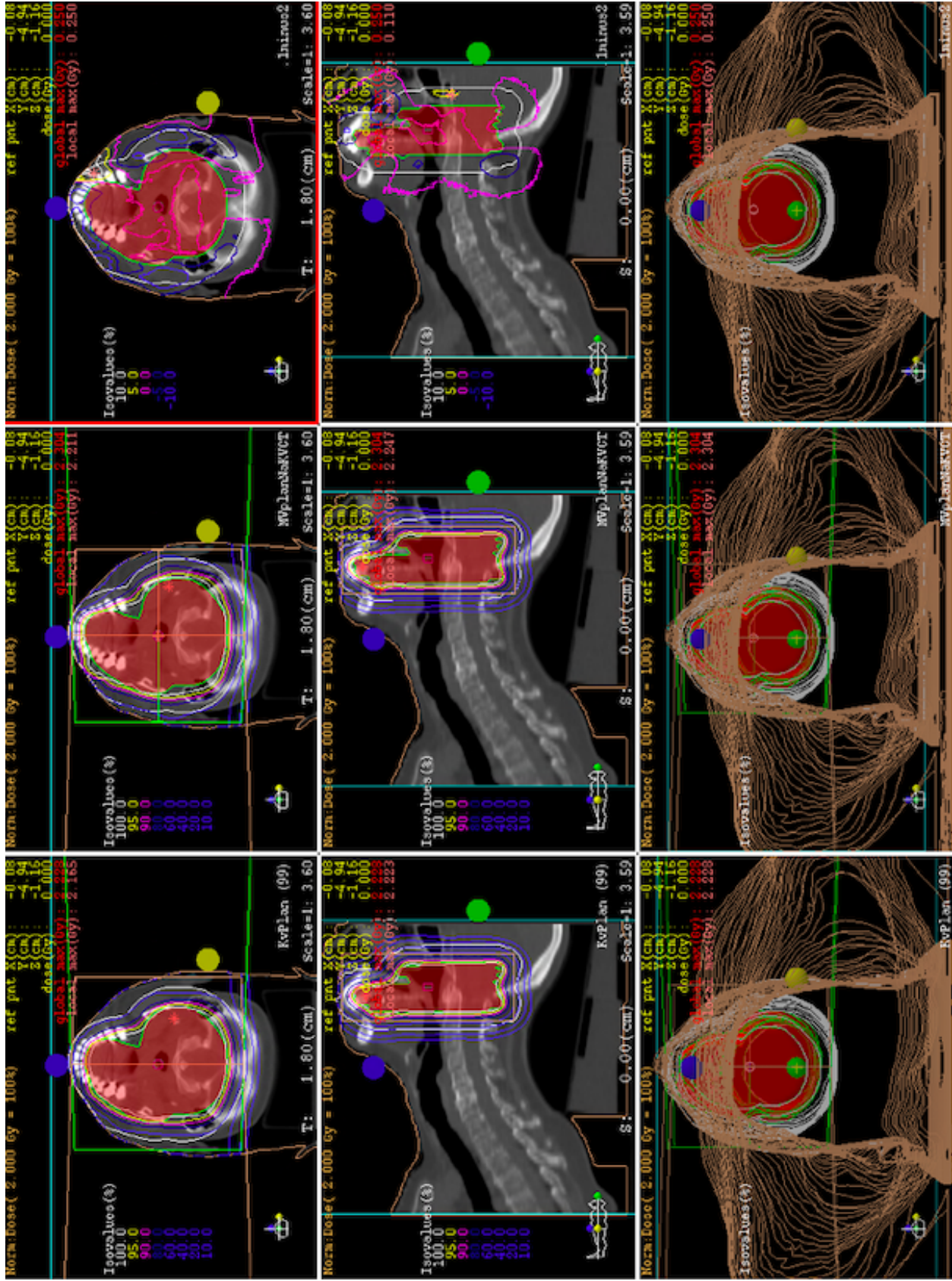
	Odečet kV-na-MV od MVCT	Odečet kVCT od MV-na-kV
Oblast artefaktů	> 10 %	> 10 %
Kosti	- 5-10 %	- 5-10
Nosohltan	~ - 5 %	~ - 5 %



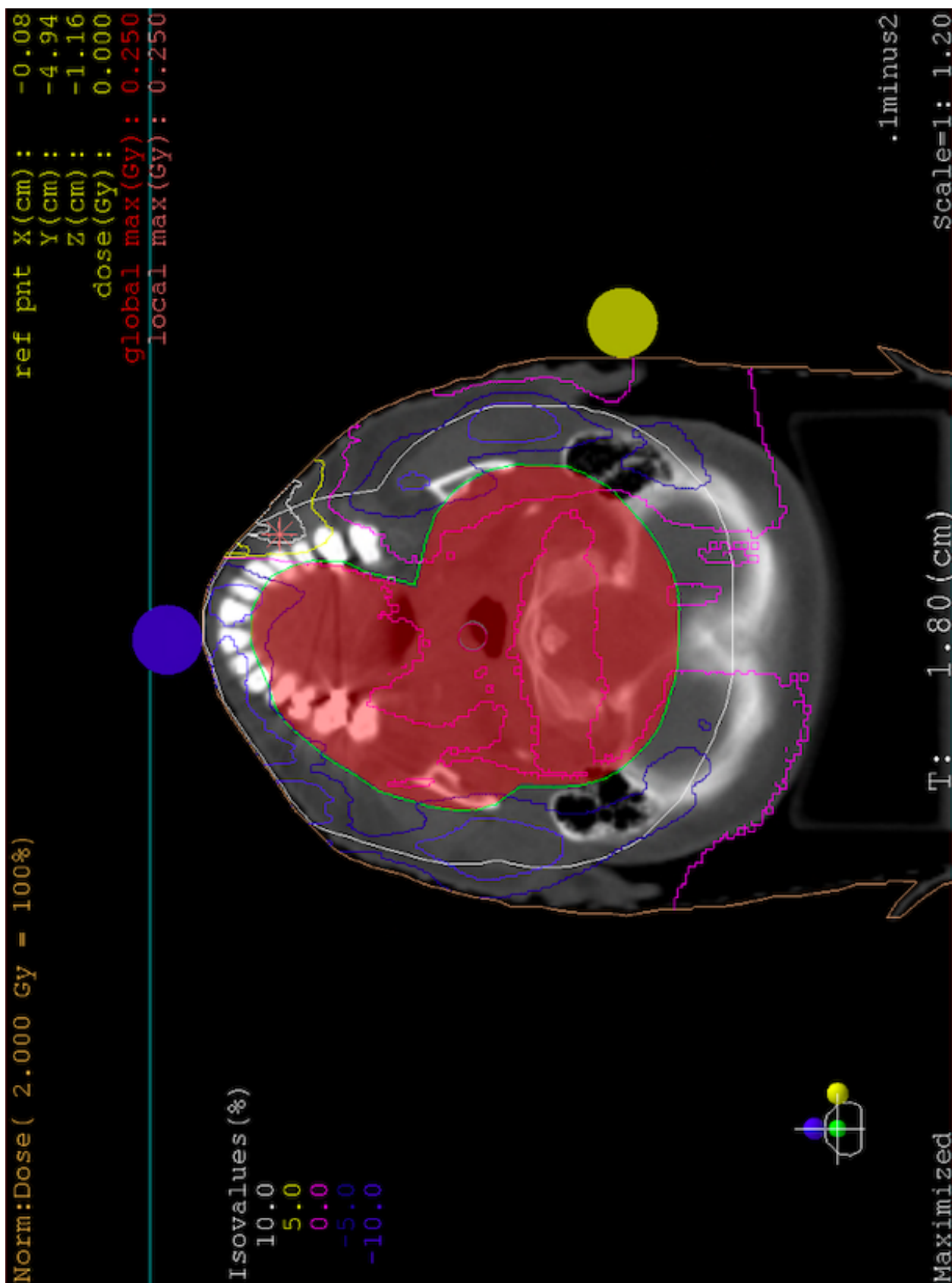
Obr. 4.5: Dávková distribuce kV-na-MV plánu (vlevo), dávková distribuce MVCT plánu (uprostřed), odečet dávek MVCT plánu od dávek kV-na-MV plánu (vpravo). Byl vybrán řez z největším rozdílem dávek.



Obr. 4.6: Zvětšení odečtu dávkové distribuce MVCT plánu od kV-na-MV plánu z obr. 4.5.



Obr. 4.7: Dávková distribuce kVCT plánu (vlevo), dávková distribuce MV-na-kV plánu (uprostřed), odečet dávek kV-na-MV plánu od dávek kVCT plánu (vpravo). Byl vybrán řez z největším rozdílem dávek.



Obr. 4.8: Zvětšení odečtu dávkové distribuce kV-na-MV plánu od kVCT plánu z obr. 4.7.

Kapitola 5

Diskuze

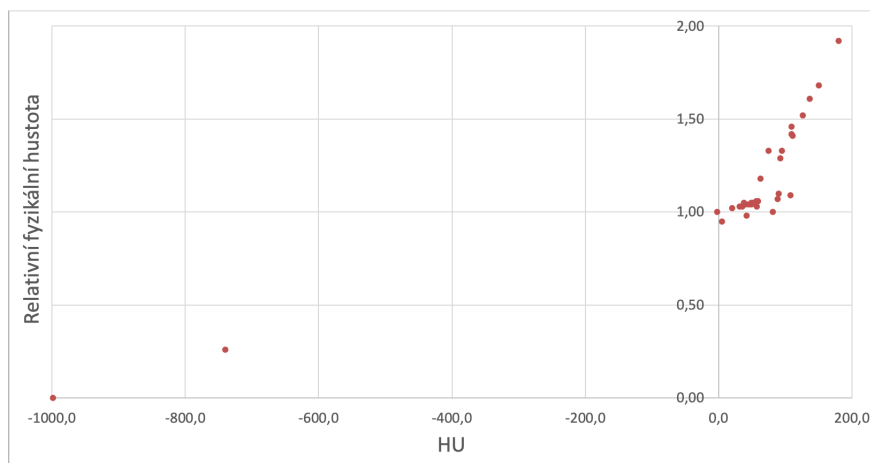
5.1 Kalibrace CT přístroje

Již od počátku 90. let^[13] se přesná kalibrace plánovacího CT považuje za klíčový faktor k výpočtu přesné dávkové distribuce.¹ S využitím MV-CBCT je úkol o to náročnější, že rozptyl a tvrdnutí svazku závisí na tvaru a objemu snímaného objektu.^[81]

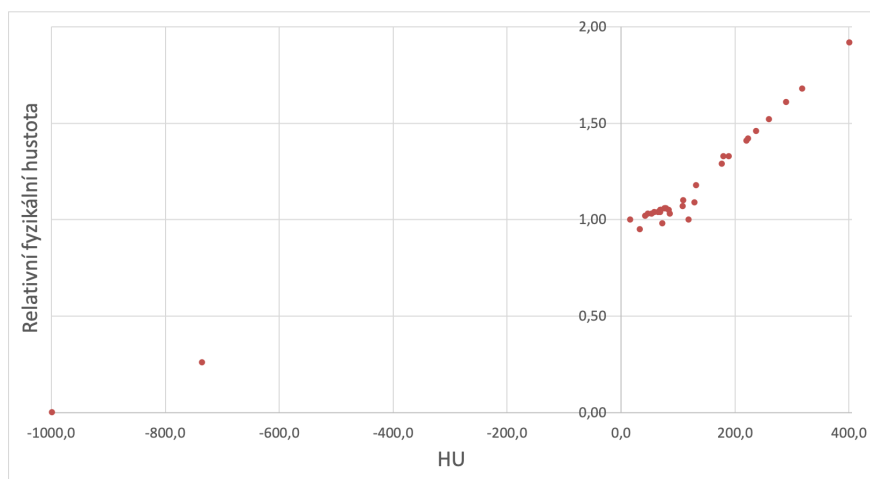
Během konstrukce MVCT kalibrační křivky na urychlovači Siemens Artiste nebyly vzaty v úvahu naměřené HU hodnoty pro tukovou a prsní tkáňovou náhradu fantomu CIRS (viz červené hodnoty v tab. 3.6). Tvar původní MVCT kalibrační křivky (obr. 5.1) není v souladu s žádnou studií citovanou v této práci, ani neodpovídá závěrům výzkumného úkolu autora. Analýzou závislosti naměřených HU fantomových vložek na relativní fyzikální hustotě vložek a porovnáním s daty pro kVCT kalibraci bylo zjištěno, že zejména hodnoty HU pro prsní a tukovou tkáň pořízené na urychlovači Siemens Artiste jsou výrazně odchýleny od teoretické předpovědi a pravděpodobně zodpovídají za tvar kalibrační křivky na obr. 5.1. Jelikož tvar kVCT kalibrační křivky je v souladu s teoretickými poznatky, mohou za to patrně vlastnosti detektoru OPTIVUE 1000ART a-Si, který je součástí urychlovače Artiste. V letech 2013-2018 byl několikrát proveden upgrade software s viditelným dopadem na kvalitu obrazu a zároveň detektor nebyl dlouho kalibrován. Vzhledem k tomu, že urychlovač Artiste Solution v Thomayerově nemocnici je těsně před vyřazením, roli může hrát i radiační poškození.

K vyřešení problému s tvarem kalibrační křivky se tedy nabízely 2 možnosti; první, udělat stechiometrickou kalibraci bez použití naměřených HU z tukové a prsní vložky (obr. 5.2), nebo druhá, udělat stechiometrickou kalibraci pouze z hlavové části fantomu při měření HU vložek celého body fantomu (obr. 5.3). Obě možnosti dávají dobrý výsledek a přijatelný tvar kalibrační křivky. Jako finální byla zvolena první možnost, protože je principiálně správnější;

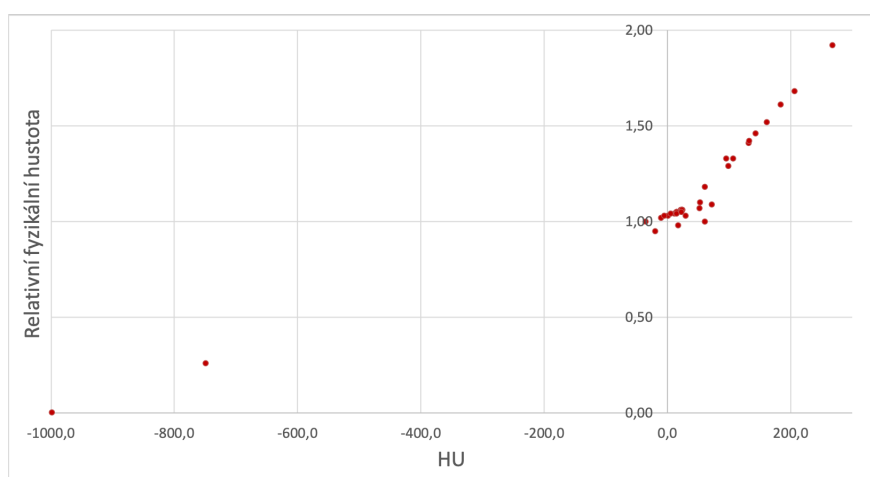
¹Práce [13] se zabývá plánováním fotonové terapie a kalibrací vztahu mezi HU a relativní elektronovou hustotou, ale jelikož se při kalibraci mezi HU a relativní brzdnou schopností u protonové terapie počítají brzdě schopnosti z elektronových hustot pomocí Bethe-Blochova vztahu, jsou závěry platné i pro protonovou terapii.



Obr. 5.1: Kalibrační křivka MVCT s využitím původních dat bez změny.



Obr. 5.2: Kalibrační křivka MVCT po vynechání HU prsní a tukové vložky fantomu.



Obr. 5.3: Kalibrační křivka MVCT z dat při měření HU celého body fantomu.

všechny studie citované v teoretické části této práce (např. [18]) totiž deklarují, že kalibrační křivka je u MVCT citlivá na velikost objemu, a to především v oblasti vyšších HU (v oblasti přibližně do 100 HU jsou změny zanedbatelné). Ke stejnému závěru dospěl autor i ve svém výzkumném úkolu (viz obr. II v příloze), v rámci jehož praktické části byl fantom CIRS 062M nasnímán v konfiguraci Body i Head ve dvou různých protokolech aplikace MVision. Jelikož cílem této diplomové práce je plánování radioterapie hlavy a krku, je lepší zvolit kalibraci vytvořenou z měření HU pouze hlavové části fantomu i za cenu nižšího počtu vstupních dat.

Uspořádání vložek ve fantomu při měření dat pro kVCT kalibraci bylo odlišné ve srovnání s MVCT měřením. Tento fakt ale na výslednou kalibrační křivku a na vzájemné porovnání výsledků obou metod má minimální vliv. Práce [14] sice doporučuje snímat fantomové vložky odděleně v izocentru CT, aby bylo zajištěno vždy stejné spektrum fotonů, ale praktický vliv pozice vložky při snímání na výslednou kalibraci je minimální. Práce [12] udává, že rozdíl mezi snímáním vložek najednou ve fantomu nebo snímáním každé vložky zvlášť je menší než 1 %, studie [18] vyloženě tvrdí, že na uspořádání jednotlivých vložek výsledná kalibrace nezávisí.

Závažnějším problémem pro tuto práci je skutečnost, že kVCT snímky fantomu na přístroji Somatom Emotion Duo se naměřily pouze v konfiguraci Body, tj. s oběma částmi fantomu dohromady. Tyto snímky nebyly pořízeny autorem této práce, ale byly mu poskytnuty z databáze Thomayerovy nemocnice. Přístroj Somatom Emotion Duo již bohužel není v nemocnici k dispozici, proto není možné akvizici opakovat. Zároveň v Thomayerově nemocnici není žádný vhodný pacient s nádorem hlavy a krku, který by měl pořízené CB-MVCT snímky a jehož léčba by byla plánována na současně instalovaném CT přístroji Phillips. Ke kVCT kalibraci sice byly použity hodnoty HU vložek pouze z hlavové části fantomu, ale jak popisuje např. práce [12], změna velikosti fantomu má na stechiometrickou kalibraci vliv (opět především v oblastech vyšších HU).

Práce [12] konstatuje, že vážit kalibraci podle nejistot HU je matematicky spolehlivější, přesto je ale efekt vážení zanedbatelný. Zároveň žádná ze studovaných prací zabývajících se MVCT nebere vážení dat v potaz, proto nebylo vážení kalibrace uvažováno ani v této práci.

Přestože je Midgleyova metoda pro MVCT kalibraci principiálně správnější a přesnější, je oproti Jackson-Hawkesově metodě, vhodné zejména pro diagnostická CT, výpočetně i technicky náročnější. Protože většina prací interakci tvorby párů při snímání MVCT zanedbává a používá J-H metodu, byla metoda použita i v této práci. Ze závěru práce [14] navíc vyplývá, že chyba při použití Jackson-Hawkesovy metody místo Midgleyovy není velká – pro každý testovaný snímací protokol byl rozdíl mezi oběma metodami menší než 15 HU a nebyla pozorována žádná systematická odchylka, což podle práce indikuje, že obě metody jsou dostatečně přesné.

Závěrem je ještě nutno podotknout, že k měření na CB-CT by byl oproti fantomu CIRS 062M vhodnější fantom CIRS CBCT Electron Density Phantom, který je rozšířenou verzí

fantomu CIRS 062M a je speciálně konstruovaný pro účely CBCT. Jeho geometrie vyžaduje další materiály vložek a bere v úvahu měření i mimo centrální osu svazku.^[78] Pro účely této diplomové práce ale bohužel fantom nebyl k dispozici.

5.2 Plánování protonové terapie

Jednou z největších výhod plánování terapie (fotonové i protonové) na základě MVCT snímků namísto kVCT snímků je redukce výrazných kokových artefaktů. V této práci byl fakt úspěšně ověřen; zatímco kVCT snímky pacienta, jemuž byl sestaven plán, jsou zřetelně ovlivněny výraznými artefakty díky přítomnosti kovu v ústí dutině (obr. 4.1), MVCT snímky žádné artefakty nevykazují (obr. 4.2).

KVCT a MVCT plánování se v principu neliší a obě metody dávají uspokojivé výsledky. Tento poznatek vyplývá se závěrů studií citovaných především v kapitole 1 a také z experimentální části v kapitole 4. Dávkové distribuce zkonstruovaného kVCT a MVCT plánu se vzájemně výrazně neliší (viz izodózy na obr. 4.1 a 4.2) a střední dávka je pro oba plány také stejná (2,09 Gy). Kvalita plánování je nejvíce ovlivněna přesností a správností kalibrace.

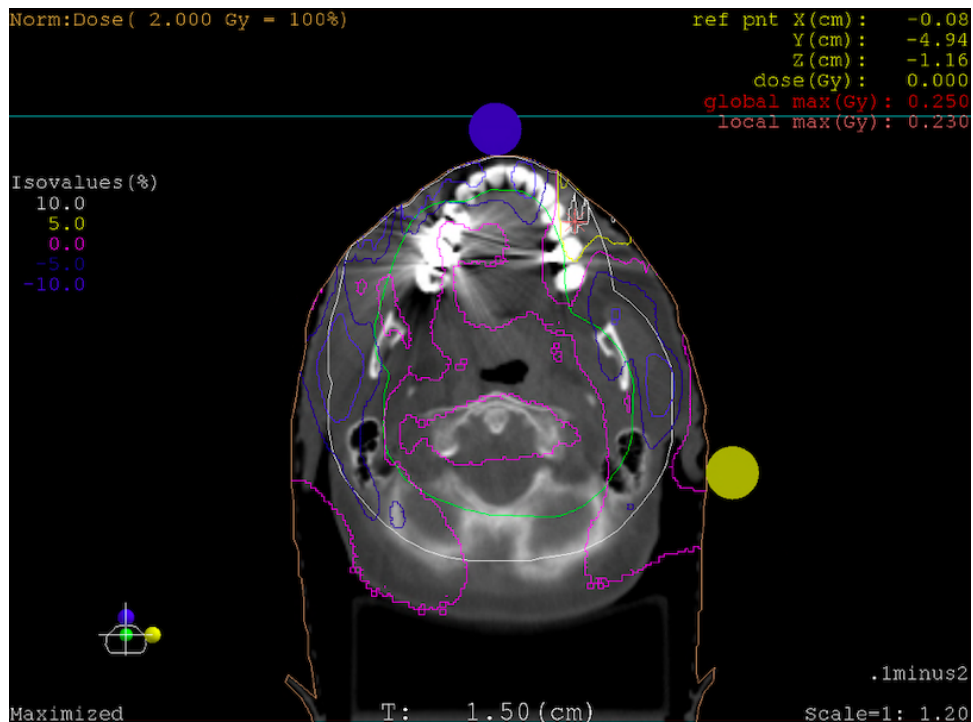
Nepřesnost do finálního porovnání dávkových distribucí zanáší také fakt, že kVCT a MVCT snímky nebyly na počátku ve stejné prostorové koregistraci. Manuální fúze snímků není zcela přesná a malým vlivem se může projevit na výsledku.

Nejvyšší vypočítaná hodnota rozdílu v dávkové distribuci mezi kV-na-MV a MVCT plánem byla 18,5 % (0,37 Gy) přímo v oblasti artefaktů.² Tento výsledek není překvapivý a je v souladu s očekáváním, jelikož kVCT plán byl proveden na základě CT snímků, které neprošly žádnou artefaktovou korekcí. Obr. 5.4 a 5.5 ukazují dávkovou distribuci pro kVCT a MVCT podkladové snímky v oblasti, která je na kVCT nejvíce ovlivněna artefakty (PTV bylo pro větší přehlednost vyjmutu). Plánovací systém pokládá černé oblasti okolo čelistí za vzduch, proto v kVCT plánu je dávka nižší. Překopírováním parametrů plánu na MVCT snímky, na kterých artefakty nejsou, dojde podhodnocení dávky.

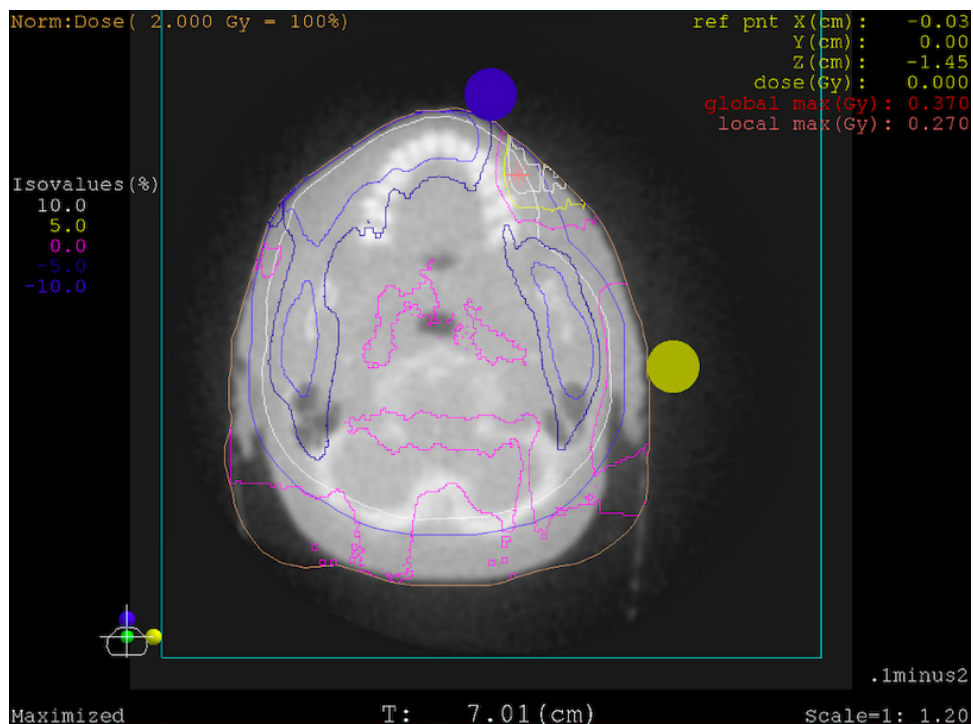
Rozdíly v dávkové distribuci 5-10 % v oblastí kostí má pravděpodobně na svědomí nejistota v MVCT kalibraci. Z kalibračních křivek 5.1 – 5.3 je patrné, že vstupní data do kalibrace mají vliv zejména na část křivky v oblasti kostí. Je tedy možné, že vyjmutí HU tuhové a prsní fantomové vložky ze vstupních dat mohlo způsobit daný rozdíl v dávkové distribuci. V oblasti nosohltanu mohla být chyba okolo 5 % způsobena průchodem svazku na rozhraní vzduchu a tkáně.

Správnost zkonstruovaných kalibračních křivek pro kVCT i MVCT, které byly použity pro plánování, měla být verifikována fantomovým měřením. Cílem bylo zkonstruovat jednoduchý

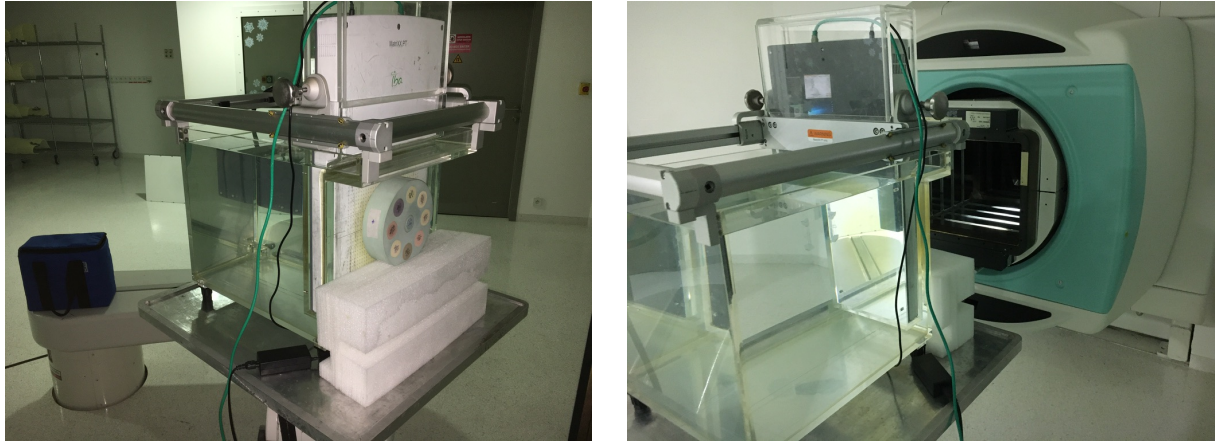
²Rozdíl v dávkové distribuci mezi kVCT a MV-na-kV plánem v té samé oblasti činil 12,5 % (0,25 Gy) a také se jedná o nejvyšší hodnotu).



Obr. 5.4: Mapa rozdílů dávkových distribucí při odečtu MV-na-kV plánu od kVCT plánu v oblasti největšího artefaktového postižení. PTV není zobrazeno.



Obr. 5.5: Mapa rozdílů dávkových distribucí při odečtu MVCT plánu od kV-na-MV plánu v oblasti největšího artefaktového postižení. PTV není zobrazeno.



Obr. 5.6: Nastavení k měření dosahu ve vodním fantomu po průchodu fantomem CIRS 062M. Měření proběhlo na FBTR1 v PTC Czech a mělo sloužit k verifikaci dávkové distribuce naplánované na základě vlastních kalibračních křivek.

plán na fantomu CIRS 062M a teoretické dosahy ověřit měřením ve vodním fantomu na FBTR1 v PTC Czech. Měření dosahů na FBTR1 skutečně proběhlo (obr. 5.6), bohužel se ale nepodařilo sestavit příslušné teoretické plány. Problém způsobil fakt, že fantom CIRS neměl na MVCT snímcích za vlastním objemem 30 cm vzduchu, které byly nutné pro dokreslení vodního fantomu do plánu, aby bylo možné srovnat dávkovou distribuci naměřenou ve vodě za fantomem. Maximální FOV urychlovače Artiste není dostatečné, tudíž opakovaná akvizice dat by nepomohla. Autor se snažil problém vyřešit vygenerováním prázdných dicom souborů v programu Python, tj. „umělých řezů“ s $HU = -1000$, které by se přidaly k originálním snímkům fantomu. Tato metoda bohužel ztroskotala na software v PTC Czech, který ani po několásobné úpravě dat tyto soubory nenačetl. V TPS XiO se nenašel žádný jiný vhodný způsob, jak vytvořit fantom v podobě odpovídající konfiguraci měření. Řešení problému bylo negativně ovlivněno časovým tlakem, jelikož interval mezi znovuotevřením PTC Czech pro třetí osoby po koronavirové krizi a datem odevzdání této práce byl krátký. Tento bod práce měl mít doplňkový charakter s cílem zjistit, který ze zkontruovaných plánů nejvíce odpovídá skutečně naměřenému dosahu ve fantomu.

5.3 Přínos MVCT pro protonovou terapii

Přestože se současně na většině protonových pracovišť používá kVCT technika plánovacího CT a případné kovové artefakty se následně korigují softwarově (v PTC Czech např. MDT technikou^[3]), není tento způsob redukce kovových artefaktů dokonalý. Ty vzhledem k častému rozsahu přes velkou část snímané oblasti přetrvávají na snímcích ve větší či menší míře i po aplikaci korekcí (viz např. obr. 1.1) a způsobují nepřesnosti ve výpočtu dávky nebo omezují volbu parametrů ozařování (např. volbu úhlů polí).

MVCT protonové plánování se na základě studií citovaných v této práci (např. [9]) i na základě poznatků z praktického plánování v kapitole 4 jeví jako technika o srovnatelné přesnosti jako kVCT protonové plánování. Přínosem MVCT je zejména fakt, že kovové artefaky se díky primárně vyšší energii fotonů při snímání vůbec neprojeví, neboť kov nezablokuje celý fotonový svazek z daného směru. Plánování protonové terapie se tak děje na základě bezartefaktových snímků.

Nevýhodou plánovacího MVCT je výrazná ztráta kontrastu měkké tkáně. Řešením tohoto problému může být hybridní přístup k plánování, tzn. použít MVCT snímky pouze jako mapy HU k výpočtu dávkové distribuce, ale zakreslit PTV a OARs pomocí jiné modality (např. kVCT nebo magnetické rezonance), která je v prostorové koregistraci s MVCT, a následně je překopírovat na MVCT snímky. MVCT snímky přesto mohou doplňkově pomoci i k zakreslení struktur v oblastech artefaktového postižení, které se na kVCT snímcích jeví jako černobílé pruhy namísto anatomické informace.

Závažnějším problémem, který zabraňuje rozsáhlejšímu rozšíření MVCT do klinické praxe, zůstává ovšem fakt, že někdy není známo přesné materiálové složení kovu, který je pacientovi implantován. Jelikož kovy mají mnohem vyšší hustotu než anatomické tkáně, často přesahují rozsah HU standardních CT přístrojů a dosahují na CT snímcích maximálních možných hodnot HU. Informaci o jejich skutečné brzdě schopnosti (potažmo hustotě) nelze tudíž považovat za spolehlivou. Tzv. extended CT range^[5] poskytuje možnost řešení problému v kvalitativním rozpoznání kovu (viz sekce 1.1.4), ale zároveň komplikuje kalibraci. Nutno podotknout, že problém identifikace kovu se netýká pouze MVCT, ale i kVCT, a to výrazněji. Pokud je ale materiál kovu znám, lze doplnit příslušné hodnoty HU např. z knihovny materiálů v plánovacím systému.

V neposlední řadě je MVCT plánování přínosné teoreticky. Srovnáním kVCT a MVCT plánů lze studovat charakter (nejen kovových) artefaktů a uvědomit si, jak se během plánování chovají a jaký na něj mají vliv. Tyto poznatky lze pak aplikovat i při kVCT plánování.

Závěr

V medicínsky vyspělých zemích je radioterapie během onkologické léčby indikována u více než 40 % pacientů. Díky odlišnému principu interakce záření s látkou přináší u mnoha diagnóz protonová terapie oproti té fotonové celkově lepší konformitu dávkové distribuce a nižší ozáření OARs (při aplikaci shodné dávky na PTV). Nevýhodou jsou vyšší nároky na přesnost určení HU plánovacího CT vyšetření jakožto základního vstupu do dávkového algoritmu.

Prokázalo se, že má-li pacient ve svém těle v blízkosti PTV nějaké kovové implantáty, kVCT plánovací snímky vlivem kovových artefaktů neposkytují dostatečnou přesnost v určení HU. Tato práce zkoumala využití plánovacího MVCT jako nástroje k redukci artefaktů a diskutuje výhody a nevýhody tohoto přístupu.

Kalibrace CT přístroje pro účely protonové terapie je nezbytnou součástí procesu k zajištění bezpečného dodání dávkové distribuce do těla pacienta. Vzhledem ke zmíněné přesnosti v určení HU nestačí na kalibraci CT k protonové terapii metoda prostého fantomového měření HU, ale je žádoucí použít metodu stechiomerické kalibrace. Tato práce zkoumala praktické aspekty kVCT a MVCT kalibrace, vliv uživatelského nastavení a vliv zpracování dat, vliv přítomnosti kovu mezi kalibračními materiály apod. Některé z těchto položek kalibraci výrazně ovlivní a v praxi je na ně třeba dát pozor (např. velikost snímaného objemu, přítomnost kovu nebo volba snímacího protokolu na daném přístroji). Obecně lze říci, že MVCT kalibrace je technicky náročnější, neb je třeba sledovat více aspektů spojených se systémovým designem.

Na základě teoretických poznatků o kalibračním procesu byly pomocí fantomu CIRS 062M sestrojeny kalibrační křivky kVCT Siemens Somatom Emotion Duo a MVCT Siemens Artiste Solution v Thomayerově nemocnici v Praze. Ve spolupráci s fyziky v Proton Therapy Center Czech, s. r. o., byly udělány kVCT a MVCT protonové plány pro pacienta s nádorem v oblasti hlavy a krku a s amalgámovými zubními výplněmi v plánovacím systému XiO, přičemž dávková distribuce se počítala na základě vlastních kalibračních křivek.

Odečtením dávkové distribuce v jednotlivých voxelech plánů bylo zjištěno, že hodnoty dávek se liší zejména v oblasti ústní dutiny, tj. v oblasti největšího artefaktového postižení, a to o 10-20 %. Tento velký rozdíl je způsoben hlavně faktem, že PTV bylo záměrně zakresleno do oblasti artefaktů, které nebyly na kVCT snímcích nikterak redukovány, tudíž protonové

svazky procházely přímo kovem. Cílem bylo prozkoumat maximální možné rozdíly v dávkových distribucích. V praxi by se vždy, pokud je to možné, měly volit takové úhly pole, aby se nezářilo skrz kov. Další nejvýznamější rozdíly, konkrétně 5-10 %, se objevily okolo kostních struktur a na rozhraní tkáně a vzduchu. Tyto rozdíly souvisí s vlastnostmi kalibrace.

Dávkovou distribuci lze kvalitně vypočítat jak na základě kVCT snímků, tak na základě MVCT snímků. Obě metody dávají spolehlivé výsledky za předpokladu, že je ověřena správnost kalibrace plánovacího CT. Ze studií citovaných v této práci, které konzervativně srovnávají kVCT a MVCT přístup k plánování za těch nejlepších podmínek pro kVCT kalibraci, vyplývá, že MVCT plánování dává stejně přesné výsledky jako kVCT plánování. Další výzkum v této oblasti a případný vývoj hybridních metod či MVCT schopných pracovat na velké škále HU by mohl přispět k širšímu zavedení MVCT do klinické praxe v oblasti protonové radioterapie.

Příloha

Metodika kalibrace kVCT v PTC Czech

PTC Czech používá k plánovacímu CT vyšetření přístroj GE Healthcare Optima CT580 RT při energii 120 kV. Kalibrace CT byla provedena podle následujících bodů:

- výběr vhodného fantomu s tkáňově ekvivalentními náhradami, konkrétně 2 nezávislé fantomy (CIRS Phantom 062M a Catphan 600 CT Phantom)¹ pro zvýšení přesnosti kalibrace (jak mj. doporučuje i práce [12]),
- pořízení CT snímků fantomů a získání odpovídajících HU jednotlivých tkáňových náhrad,
- lineárně regresní určení koeficientů $A = K^{ph}$, $B = K^{coh}$ a $C = K^{cmpt}$ z hodnot prvko-
vého složení z doporučení ICRP 1975 [17] pro příslušnou skutečnou tkáň² a ze zazna-
menaných hodnot HU pomocí rovnice (1.2),
- dosazení těchto koeficientů a parametrů vybraných lidských tkání dle doporučení [17]
do vztahu (1.2) a výpočet teoretických HU těchto tkání,
- sestavení grafu závislosti
 - relativních brzdných schopností tkání vypočítaných dle vztahu (1.3) na hodnotách HU vypočítaných dle vztahu (1.2) pro PSPT,
 - fyzikálních hustot tkání získaných z doporučení ICRP na hodnotách HU vypočítaných dle vztahu (1.2) pro PBS,³
- proložení dat multilineárním fitem, tj. získání kalibrační křivky.

¹parametry fantomu CIRS jsou uvedeny v tab. 3.3 a parametry fantomu Catphan jsou uvedeny v práci [80]

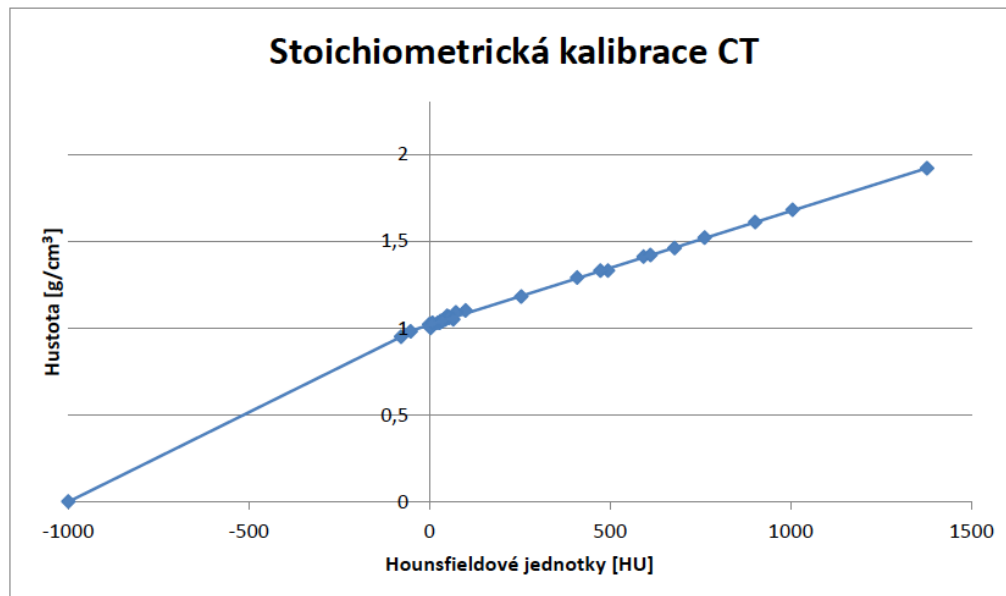
²Tento postup je aproximativní. Lepší by bylo vycházet ze známého chemického složení fantomových vložek, které garantuje výrobce (viz práce [10]).

³Ozařování v PTC Czech již probíhá výhradně pomocí PBS. Rozdílný přístup ke kalibraci přes relativní brzdné schopnosti či fyzikální hustoty je dán typem plánovacího systému a implementovaným algoritmem na výpočet dávkové distribuce, nemá hlubší fyzikální význam.

Odečtené hodnoty HU jednotlivých vložek fantomů Catphan 600 a CIRS 062M použitých ke kalibraci jsou uvedeny v tab. I. Optimální koeficienty $K^{ph} = 7,86 \cdot 10^{-30}$, $K^{coh} = 1,04 \cdot 10^{-27}$ a $K^{cmpt} = 4,31 \cdot 10^{-25}$ byly vypočítány v programu MATLAB (skript je uveden v práci [80]). Pro 32 lidských tkání vybraných podle doporučení [17] byly podle vztahu (1.2) vypočítány teoretické hodnoty HU těchto tkání (viz tab. 45 v práci [80]). Závislost hustoty tkání na hodnotách HU dává finální kalibrační křivku (obr. I).

Tab. I: Odečet HU jednotlivých vložek fantomů Catphan 600 a CIRS CBCT použitých ke stechiometrické kalibraci. Převzato z [80].

Catphan 600	HU odečet	CIRS CBCT	HU odečet
vzduch	-979,1	Tuková tkáň	-55,8
PMD	-181,2	Prsa	-26,45
LDPE	-93,1	Játra	62,8
Voda	0,37	Svaly	52,65
Polystyren	-36,3	Kortikální kost	1365,9
Akryl	122,5	Žebro X	898,5
Teflon	963,6	Křížová kost	242,75



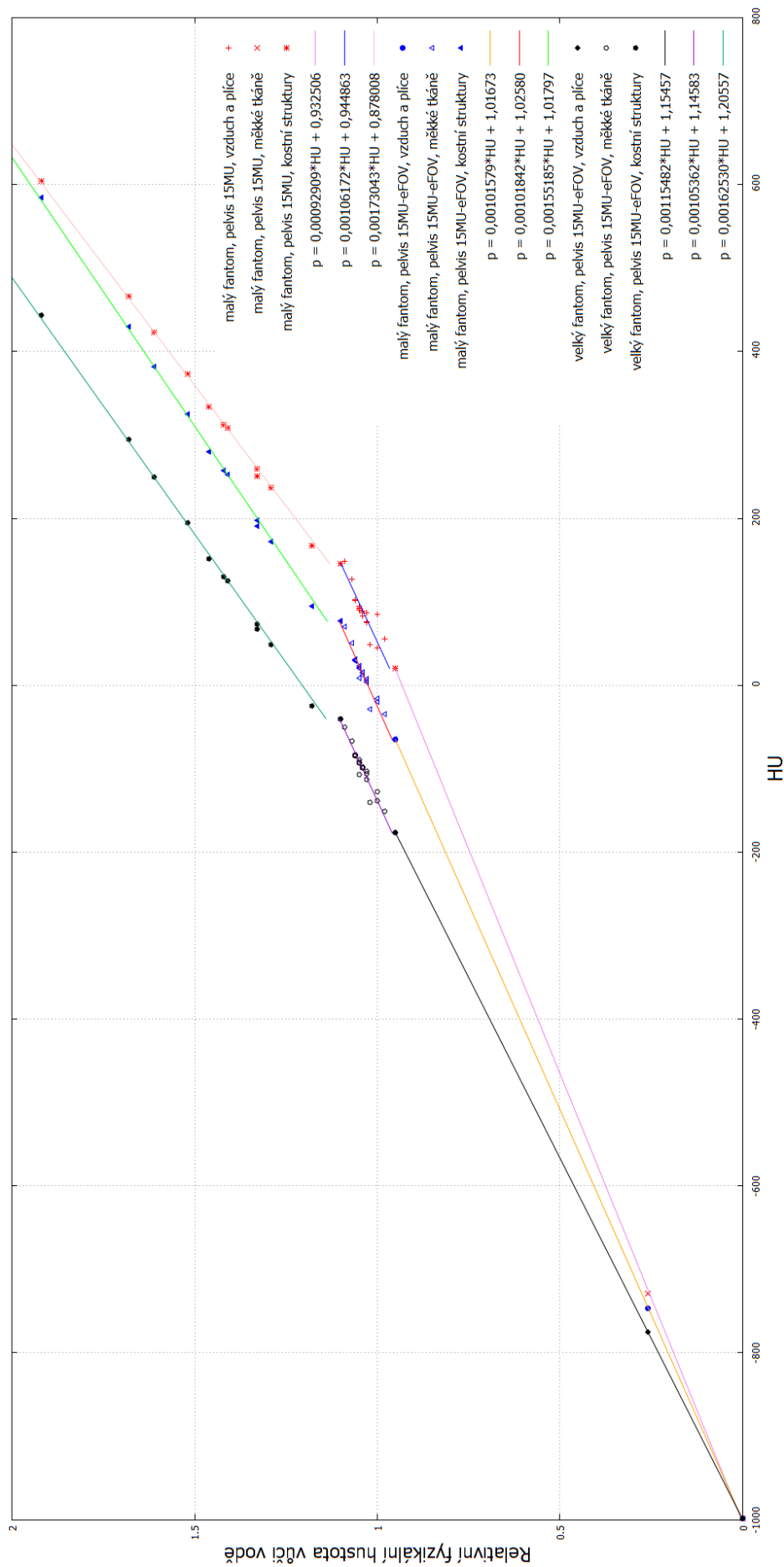
Obr. I: Stechiometrická kalibrace plánovacího CT v PTC Czech.

Tab. II: Přehled parametrů 40 kalibračních křivek k porovnání vlivu nastavení na výsledek kalibrace. G = Gammex, C = CIRS, Al = hliník, W = voda. Převzato z [12].

3-par fit	2-par fit	Vložky	Materiál fantomu	Šířka fantomu [cm]	Umístění vložky	Šířka řezu [mm]	Váženo	ρ_e^{rel}
1a	1b	G, W	voda	30	střed	3	ne	nominální
2a	2b	G, W	voda	30	střed	3	ne	vypočítaná
3a	3b	G, W	voda	30	střed	1,5	ne	nominální
4a	4b	G, W	voda	30	uvnitř	3	ne	nominální
5a	5b	G, W	voda	30	vně	3	ne	nominální
6a	6b	G, W	voda	40	střed	3	ne	nominální
7a	7b	G, W	voda	40	uvnitř	3	ne	nominální
8a	8b	G, W	voda	40	vně	3	ne	nominální
9a	9b	G	pevná voda	33	rozprostřeno	3	ne	nominální
10a	10b	G, W	voda	30	střed	3	ano	nominální
11a	11b	C, W	voda	30	střed	3	ne	nominální
12a	12b	C, W	voda	30	střed	3	ano	nominální
13a	13b	G, C, W	voda	30	střed	3	ne	nominální
14a	14b	G, C, W	voda	30	střed	3	ano	nominální
15a	15b	G, W, Al	voda	30	střed	3	ne	nominální
16a	16b	G, W, Al	voda	30	střed	3	ano	nominální
17a	17b	C, W, Al	voda	30	střed	3	ne	nominální
18a	18b	C, W, Al	voda	30	střed	3	ano	nominální
19a	19b	G, C, W, Al	voda	30	střed	3	ne	nominální
20a	20b	G, C, W, Al	voda	30	střed	3	ano	nominální

Tab. III: Vypočítané HU ke kalibraci kVCT Siemens Somatom Emotion Duo a MVCT Siemens Artiste Solution s aplikací MVision s využitím hlavové části fantomu CIRS 062M. Šedě jsou označeny finální data pro kalibraci CT přístrojů, která jsou importována do plánovacího systému XiO v PTC Czech. Chemické hmotnostní složení a relativní elektronové ($\rho_{e,rel}$) a fyzikální ($\rho_{m,rel}$) hustoty lidských tkání vzhledem k vodě byli převzaty z [17].

	$\rho_{e,rel}$	$\rho_{m,rel}$	H	C	N	O	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	K	Fe	I	HU_{kVCT}	HU_{MVCT}
Adipose	0,951	0,95	0,114	0,598	0,007	0,278			0,001		0,001	0,001				-77,6	33,2
Blood	1,050	1,06	0,102	0,110	0,033	0,745		0,001	0,001		0,002	0,003	0,002	0,001		35,7	76,1
Brain	1,035	1,04	0,107	0,145	0,022	0,712		0,004	0,002		0,002	0,003	0,003			19,9	64,9
Breast	0,989	1,02	0,106	0,332	0,030	0,527		0,001	0,001		0,002	0,001				-31,7	42,4
Cell nucleus	1,000	1,00	0,106	0,090	0,032	0,742		0,026			0,004					-11,5	16,2
Eye lens	1,070	1,07	0,096	0,195	0,057	0,646		0,001	0,001		0,003	0,001				53,3	107,6
GH tract	1,024	1,03	0,106	0,115	0,022	0,751		0,001	0,001		0,001	0,002	0,001			9,6	53,6
Heart	1,051	1,06	0,103	0,121	0,032	0,734		0,001	0,001		0,002	0,003	0,002	0,001		36,2	78,9
Kidney	1,041	1,05	0,103	0,132	0,030	0,724	0,001	0,002	0,002		0,002	0,002	0,002			26,4	69,5
Liver	1,050	1,06	0,102	0,139	0,030	0,716		0,003	0,002		0,003	0,002	0,003			35,4	78,1
Lung	0,258	0,26	0,101	0,102	0,023	0,757		0,001	0,002		0,002	0,003	0,002			-745,3	-735,9
Lymph	1,026	1,03	0,108	0,041	0,011	0,832			0,003		0,001	0,004				14,0	47,3
Muscle	1,040	1,05	0,102	0,143	0,034	0,710		0,002	0,001		0,003	0,001	0,004			25,2	69,1
Ovary	1,043	1,05	0,105	0,093	0,024	0,768		0,002	0,002		0,002	0,002	0,002			29,4	68,4
Pancreas	1,034	1,04	0,106	0,169	0,022	0,694		0,002	0,002		0,001	0,002	0,002			17,9	68,8
Cartilage	1,100	1,10	0,096	0,099	0,022	0,744		0,022	0,005		0,009	0,003				89,4	109,1
Red marrow	1,023	1,03	0,105	0,414	0,034	0,439		0,001			0,002	0,002	0,002	0,001		-1,2	85,1
Yellow marrow	0,982	0,98	0,115	0,644	0,007	0,231			0,001		0,001	0,001				-49,0	72,3
Skin	1,090	1,09	0,100	0,204	0,042	0,645		0,001	0,002		0,002	0,003	0,001			72,5	129,0
Spleen	1,051	1,06	0,103	0,113	0,032	0,741		0,003	0,001		0,002	0,002	0,003			36,9	77,5
Testis	1,032	1,04	0,106	0,099	0,020	0,766		0,001	0,002		0,002	0,002	0,002			18,2	58,6
Thyroid	1,041	1,05	0,104	0,119	0,024	0,745		0,001	0,002		0,001	0,002	0,001		0,001	16,0	83,4
Cortical bone	1,781	1,92	0,034	0,155	0,042	0,435	0,225	0,103	0,001	0,002	0,003					794,3	400,3
Cranium	1,517	1,61	0,050	0,212	0,040	0,435	0,176	0,081	0,001	0,002	0,003					517,5	289,4
Femur	1,278	1,33	0,070	0,345	0,028	0,368	0,129	0,055	0,001	0,001	0,002	0,001				265,4	179,5
Humerus	1,389	1,46	0,060	0,314	0,031	0,369	0,152	0,070	0,001	0,001	0,002					380,8	237,3
Mandible	1,577	1,68	0,046	0,199	0,041	0,435	0,187	0,086	0,001	0,002	0,003					580,1	317,7
Ribs (2nd, 6th)	1,347	1,41	0,064	0,263	0,039	0,436	0,131	0,060	0,001	0,001	0,003	0,001	0,001			339,0	219,9
Ribs (10th)	1,441	1,52	0,056	0,235	0,040	0,434	0,156	0,072	0,001	0,001	0,003	0,001	0,001			437,5	259,6
Sacrum	1,244	1,29	0,074	0,302	0,037	0,438	0,098	0,045	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001		230,5	177,0
Spongiosa	1,150	1,18	0,085	0,404	0,028	0,367	0,074	0,034	0,001	0,001	0,002	0,002	0,001	0,001		130,8	131,8
Vertebra C4	1,355	1,42	0,063	0,261	0,039	0,436	0,133	0,061	0,001	0,001	0,003	0,001	0,001	0,001		347,0	222,8
Vertebra D6, L3	1,278	1,33	0,070	0,287	0,038	0,437	0,111	0,051	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001		266,3	188,9
Water	1,000	1,00	0,112	0,888												-38,8	118,3
Air	0,001	0,001			0,744	0,229										-998,6	-998,6



Obr. II: MVCT kalibrační křivky aplikace MVision na urychlovači Siemens Artiste pro protokoly Pelvis 15MU a Pelvis 15MU – eFOV a 2 prostorové konfigurace fantomu CIRS 062M. Převzato z autorova výzkumného úkolu. Rovnice definující jednotlivé úseky křivek jsou uvedeny v tab. IV.

Tab. IV: Rovnice fitů pro jednotlivé oblasti kalibračních křivek na obr. II. vypočítané v programu Gnuplot.

	Vzduch a plíce	Měkká tkáň	Kostní struktury
Pelvis, Head Ph.	$\rho = A \cdot HU + B$	$\rho = C \cdot HU + D$	$\rho = E \cdot HU + F$
Pelvis – eFOV, Head Ph.	$\rho = G \cdot HU + H$	$\rho = I \cdot HU + J$	$\rho = K \cdot HU + L$
Pelvis – eFOV, Body Ph.	$\rho = M \cdot HU + N$	$\rho = O \cdot HU + P$	$\rho = Q \cdot HU + R$
$A = 0,000929 \pm 0,000009$	$G = 0,001016 \pm 0,000003$	$M = 0,001155 \pm 0,000003$	
$B = 0,939251 \pm 0,006281$	$H = 1,016730 \pm 0,002492$	$N = 1,154570 \pm 0,000288$	
$C = 0,001062 \pm 0,000096$	$I = 0,001018 \pm 0,000053$	$O = 0,001054 \pm 0,000005$	
$D = 0,944863 \pm 0,008953$	$J = 1,025800 \pm 0,001840$	$P = 1,145830 \pm 0,005644$	
$E = 0,001730 \pm 0,000028$	$K = 0,001552 \pm 0,000030$	$Q = 0,001625 \pm 0,000003$	
$F = 0,878008 \pm 0,009840$	$L = 1,017970 \pm 0,008965$	$R = 1,205570 \pm 0,006453$	

Literatura

- [1] ŠTYGLEROVÁ, ŠAFUSOVÁ. Příčiny úmrtí v České republice. *Tisková konference Českého statistického úřadu*. 2019.
- [2] HSIEH. Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances. 2nd ed. Bellingham, Wash.: SPIE Press, c2009. ISBN 9780470563533.
- [3] BOAS, FLEISCHMANN. CT artifacts: Causes and reduction techniques. *Imaging in Medicine*, 4(2), 2012.
- [4] AXENTE et al. Clinical evaluation of the iterative metal artifact reduction algorithm for CT simulation in radiotherapy. *Medical Physics* 42(3), 2015.
- [5] COOLENS, CHILDS. Calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning of patients with metallic hip prostheses: the use of the extended CT-scale. *Physics in Medicine & Biology*, 48(11), 2003.
- [6] EDMUND, NYHOLM. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radiation Oncology*, 12(28), 2017.
- [7] WEI et al. Dosimetric impact of a CT metal artefact suppression algorithm for proton, electron and photon therapies. *Physics in Medicine & Biology*, 51(20), 2006.
- [8] JAKEL, REISS. The influence of metal artefacts on the range of ion beams. *Physics in Medicine & Biology*, 52(3), 2007.
- [9] NEWHAUSER et al. Can megavoltage computed tomography reduce proton range uncertainties in treatment plans for patients with large metal implants? *Physics in Medicine & Biology*, 53(9), 2008.
- [10] SCHNEIDER, PEDRONI, LOMAX. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine & Biology*, 41(1), 1996.
- [11] SCHNEIDER, PEDRONI. Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy. *Medical Physics*, 22(4), 1995.
- [12] AINSLEY, YEAGER. Practical considerations in the calibration of CT scanners for proton therapy. *Journal of applied clinical medical physics*, 15(3), 2014.
- [13] CONSTANTINO, HARRINGTON, DEWERD. An electron density calibration phantom for CT-based treatment planning computers. *Medical Physics*, 19(2), 1992.
- [14] MARZI et al. Calibration of CT Hounsfield units for proton therapy treatment planning: use of kilovoltage and megavoltage images and comparison of parameterized methods. *Physics in Medicine & Biology*, 58(12), 2013.
- [15] JACKSON, HAWKES. X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Physics Reports*, 70(3), 1981.
- [16] MIDGLEY. A parameterization scheme for the x-ray linear attenuation coefficient and energy absorption coefficient. *Physics in Medicine & Biology*, 49(2), 2004.
- [17] ICRP 1975 Report of the Task Group on Reference Man: ICRP Publication 23
- [18] TICHÁ. Užití MV CBCT pro tvorbu ozařovacích plánů, korekce k plánování pomocí kVCT zobrazení. Studie k dizertační práci, 2013.

- [19] CHEN et al. Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT. *The British journal of radiology*, 79(1), 2006.
- [20] PETIT, ELMPT, NIJSTEN. Calibration of megavoltage cone-beam CT for radiotherapy dose calculations: Correction of cupping artifacts and conversion of CT numbers to electron density. *Medical Physics*, 35(3), 2008.
- [21] CLAIR et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 58(3), 2004.
- [22] MITIN, ZIETMAN. Promise and pitfalls of heavy-particle therapy *Journal of Clinical Oncology*, 32(26), 2014.
- [23] PAGANETTI. Proton Therapy Physics. Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3, str. xiii.
- [24] CRADDOCK, SYMON. Cyclotrons and Fixed-Field Alternating-Gradient Accelerators. *Reviews of Accelerator Science and Technology*, vol. 1, 2008.
- [25] MA et al. Development of a Laser-Driven Proton Accelerator for Cancer Therapy *Laser Physics*, 16(4), 2006.
- [26] IBA: Proteus®PLUS excellence in proton therapy, [online] cit. 27. 2. 2020,
<https://iba-worldwide.com/proton-therapy/proton-therapy-solutions/proteus-plus>
- [27] IBA: Proteus®ONE Think big, scale smart, [online] cit. 27. 2. 2020,
<https://iba-worldwide.com/proton-therapy/proton-therapy-solutions/proteus-one>
- [28] BERTRAND. Recent Developments in Proton Accelerators. 2nd Workshop on Hadron Beam Therapy of Cancer, Erice (Italy), 2011.
- [29] SCHIPPERS. Beam Delivery Systems for Particle Radiation Therapy: Current Status and Recent Developments. *Reviews of Accelerator Science and Technology*, vol. 2, 2009.
- [30] SCHIPPERS. Proton Accelerators (3. kapitola knihy Proton Therapy Physics, upravit Harald Paganetti). Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3.
- [31] EL-SAFTAWY. Regulating the performance parameters of accelerated particles. Disertační práce, 2013.
- [32] KARAMYSHEVA, KOSTROMIN. Beam dynamics study in the C235 cyclotron for proton therapy. Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, 2009.
- [33] IBA Proton Therapy Systems: Accelerators, beamlines and gantry technology, [online] cit. 20. 3. 2020,
http://www.bvsabr.be/js/tinyMCE/plugins/moxiemanager/data/files/20170626/IBA_WK1eeven.pdf
- [34] SLOPSEMA. Beam Delivery Using Passive Scattering (5. kapitola knihy Proton Therapy Physics, upravit Harald Paganetti). Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3.
- [35] MICHALEC et al. Proton radiotherapy facility for ocular tumors at the IFJ PAN in Kraków Poland. *Applied Radiation and Isotopes*, 68(4), 2010.
- [36] DAARTZ et al. Characterization of a mini-multileaf collimator in a proton beamline. *Medical Physics*, 36(5), 2009.
- [37] HARVEY et al. Feasibility studies of a passive scatter proton therapy nozzle without a range modulator wheel. *Medical Physics*, 35(6), 2008.
- [38] KOEHLER, SCHNEIDER, SISTERTSON. Range modulators for protons and heavy ions. *Nuclear Instruments and Methods*, 131(3), 1975.
- [39] AKAGI et al. Ridge filter design for proton therapy at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Physics in Medicine & Biology*, 48(12), 2003.
- [40] PAGANETTI. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Physics in Medicine & Biology*, 47(5), 2002.
- [41] PEDRONI. Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Physics in Medicine & Biology*, 50(3), 2005.

- [42] HALL. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(1), 2006.
- [43] NEWHAUSER et al. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Physics in Medicine & Biology*, 54(8), 2009.
- [44] PEREZ-ANDUJAR, NEWHAUSER, DELUCA. Neutron production from beammodifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. *Physics in Medicine & Biology*, 54(4), 2009.
- [45] BRENNER et al. Reduction of the secondary neutron dose in passively scattered proton radiotherapy, using an optimized precollimator/collimator. *Physics in Medicine & Biology*, 54(20), 2009.
- [46] TAYAMA et al. Measurement of neutron dose distribution for a passive scattering nozzle at the Proton Medical Research Center (PMRC). *Nuclear Instruments and Methods*, 564(1), 2006.
- [47] FLANZ. Particle Beam Scanning (6. kapitola knihy Proton Therapy Physics, upravit Harald Paganetti). Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3.
- [48] CHU, LUDEWIGT, RENNER. Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Review of Scientific Instruments*, 64(2055), 1993.
- [49] SAITO et al. Speed and accuracy of a beam tracking system for treatment of moving targets with scanned ion beams. *Physics in Medicine & Biology*, 54(16), 2009.
- [50] DEVICIENTI et al. Patient positioning in the proton radiotherapy era. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 29(1), 2010.
- [51] FARR et al. New horizons in particle therapy systems. *Medical Physics*, 45(11), 2018.
- [52] Webové stránky Israel Proton Therapy, [online] cit. 21. 3. 2020, <http://www.israelprotontherapy.com/introduction-to-proton-therapy.html>
- [53] Webové stránky Proton Therapy Czech, s. r. o., [online] cit. 21. 3. 2020, <http://proton-cancer-treatment.com/2017/03/11/fotky-ozarovny-a-ordinace/>
- [54] PAGANETTI. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine & Biology*, 59(22), 2014.
- [55] LU, FLANZ. Characteristics of Clinical Proton Beams (4. kapitola knihy Proton Therapy Physics, upravit Harald Paganetti). Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3.
- [56] DIFFENDERFER et al. Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 106(2), 2019
- [57] LU et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy. *Medical Physics*, 34(8), 2007.
- [58] ZÁMEČNÍK, VONDRÁČEK. Protonová terapie PTC Czech. Prezentace na konferenci České společnosti fyziků v medicíně 2012. <http://www.csfm.cz/userfiles/file/Udalosti2012/KRF2012/ptc%20prezentace%20konference%20csfm%202012%20final.pdf>
- [59] ENGELSMAN, DELANEY, HONG. Proton radiotherapy: the biological effect of treating alternating subsets of fields for different treatment fractions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(2), 2012
- [60] ENGELSMAN. Physics of Treatment Planning for Single-Field Uniform Dose (10. kapitola knihy Proton Therapy Physics, upravit Harald Paganetti). Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3.
- [61] JIHUN et al. Water equivalent path length calculations using scatter-corrected head and neck CBCT images to evaluate patients for adaptive proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 62(1), 2017.
- [62] LEE et al. Target Volume Delineation and Treatment Planning for Particle Therapy. Springer International Publishing. 2018. ISBN: 978-3-319-42478-1.

- [63] TROFIMOV et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 69(2), 2007.
- [64] LOMAX. Physics of Treatment Planning Using Scanned Beams (11. kapitola knihy Proton Therapy Physics, upravil Harald Paganetti). Taylor & Francis Group. 2012. ISBN: 978-I-4398-3645-3.
- [65] LOMAX. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 44(1), 1999.
- [66] DEASY, SHEPARD, MACKIE. Distal Edge Tracking: A Proposed Delivery Method for Conformal Proton Therapy Using Intensity Modulation. Proceedings XIIth ICCR, Salt Lake City, 1997.
- [67] LOMAX. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Physics in Medicine & Biology*, 53(4), 2008.
- [68] STENEKER, LOMAX, SCHNEIDER. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiotherapy & Oncology*, 80(2), 2006.
- [69] WARNAKULASURIYA. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5), 2009.
- [70] Webové stránky Proton Therapy Czech, s.r.o, [online] cit. 27. 3. 2020, <https://www.ptc.cz/cs/pro-odborniky/hlava-a-krk>
- [71] NICHIPOROV et al. Range shift and dose perturbation with high-density materials in proton beam therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 269(22), 2011.
- [72] MASTELLA et al. Dosimetric characterization of carbon fiber stabilization devices for post-operative particle therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 44, 2017.
- [73] OANCEA et al. Perturbations of radiation field caused by titanium dental implants in pencil proton beam therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 63, 2018.
- [74] ALBERTINI, HUG, LOMAX. The influence of the optimization starting conditions on the robustness of intensity-modulated proton therapy plans. *Physics in Medicine & Biology*, 55(10), 2010.
- [75] Digitální lineární urychlovač: Základní příručka pro fyziky, *Siemens Healthcare*, 2015, č. tisku: T2-000.621.28.05.26
- [76] Digitální lineární urychlovač: Příručka vlastníka systému, *Siemens Healthcare*, 2016, č. tisku: T2-000.629.33.05.26
- [77] Artiste MVision: Physicist Self-Led Training. User Guide. *Siemens AG*, 2008, č. tisku: T2-060.640.03.01.22
- [78] CIRS: Tissue Simulation & Phantom Technology, [online] cit. 23. 2. 2020, <https://www.cirsinc.com>
- [79] ALMEIDA et al. Monte Carlo proton dose calculations using a radiotherapy specific dual-energy CT scanner for tissue segmentation and range assessment. *Physics in Medicine & Biology*, 63(11), 2018.
- [80] ČUPROVÁ. Transmisní portálová in-vivo dozimetrie pomocí metody Monte Carlo a matematického programovacího jazyka MATLAB. Disertační práce, 2013.
- [81] HATTON, McCURDY, GREER. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 54, 2009.