

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření

Obor: Radiologická fyzika



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Využití dual energy CT pro plánování
protonové léčby

Autor: Bc. Marie Fořtová

Vedoucí: Ing. Tereza Hanušová

Akademický rok: 2020/2021



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Marie Fořtová

Studijní program: Aplikace přírodních věd

Obor: Radiologická fyzika

Název práce: Využití dual energy CT pro plánování protonové léčby
(česky)

Název práce: The use of dual energy CT for proton treatment planning
(anglicky)

Pokyny pro vypracování:

1. V teoretické části popsat technologii dostupnou v PTC v Praze, popsat možnosti plánování protonové léčby se zaměřením na ozařovací techniku pro konkrétní vybranou diagnózu, popsat použitou metodu kalibrace CT přístroje.
2. Provést kalibraci konkrétního dual energy CT přístroje pro účely plánování protonové terapie v PTC v Praze tak, aby bylo možné plánovat jak na snímky pořízené s využitím obou energií, tak na snímky pořízené v režimu single energy.
3. Pro snímky stejného pacienta (nejlépe pro více takových pacientů) pořízené v režimu dual energy i single energy vytvořit ozařovací plány, tyto mezi sebou navzájem srovnat v plánovacím systému.
4. Vytvořit ozařovací plán pro fantom o známém složení (resp. vzorky materiálů vložené do vhodného média) na základě dual energy i single energy snímků fantomu (resp. použitých materiálů), správnost výpočtu dávkové distribuce ověřit měřením.

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] ZHU, Jiahua a Scott N. PENFOLD. Dosimetric comparison of stopping power calibration with dual-energy CT and single-energy CT in proton therapy treatment planning. *Medical Physics*. 2016, **43**(6Part1), 2845-2854. DOI: 10.1118/1.4948683. ISSN 00942405.
- [3] LOMAX, Antony J., Terence BÖHRINGER, Alessandra BOLSI, et al. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: Initial experiences. *Medical Physics*. 2004, **31**(11), 3150-3157. DOI: 10.1118/1.1779371. ISSN 00942405.

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:

Ing. Matěj Navrátil, Ph.D.
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



Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady uvedené v příloženém seznamu.

V Praze

.....

Bc. Marie Fořtová

Poděkování

Děkuji své školitelce Ing. Tereze Hanušové za vstřícnost, ochotu a cenné rady. Děkuji také konzultantu Ing. Matěji Navrátilovi, Ph.D. za pomoc a poskytnuté informace. V neposlední řadě děkuji své rodině za podporu a laskavost.

Bc. Marie Fořtová

Název práce: **Využití dual energy CT pro plánování protonové léčby**

Autor: Bc. Marie Fořtová

Obor: Radiologická fyzika

Druh práce: Diplomová práce

Vedoucí práce: Ing. Tereza Hanušová, Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT v Praze

Konzultant: Ing. Matěj Navrátil, Ph.D., Proton Therapy Center Czech, s.r.o.

Abstrakt: V současné klinické praxi je pro plánování protonové léčby využívána stechiometrická kalibrace single energy CT (SECT). Tato kalibrace je ale zatížena inherentními nejistotami plynoucími z jejího charakteru. Pro plánování protonové léčby je zapotřebí nejistoty minimalizovat, neboť vzhledem ke specifické hloubkové dávkové distribuci od protonů mají nejistoty v protonové léčbě zásadní dopad na kvalitu léčby. Potenciální zpřesnění v tomto směru může přinést dual energy CT (DECT) metoda kalibrace. Tato práce popisuje způsob implementace DECT pro plánování protonové léčby na základě fyzikálních hustot tkání. Současně uvádí výsledky experimentu provedeného na fantomu se zvířecími tkáněmi. Součástí práce je také vytvoření plánů pro dvě různé diagnózy založených na SECT a DECT snímcích a jejich vzájemné porovnání.

Klíčová slova: kalibrace DECT, plánování protonové léčby, fyzikální hustota, měření na zvířecích tkáních, porovnání SECT a DECT

Title: **The use of dual energy CT for proton treatment planning**

Author: Bc. Marie Fořtová

Abstract: In the current medical practice, planning of proton therapy treatment is based on stoichiometric calibration using single energy CT scans (SECT). This calibration involves uncertainty resulting from its nature. The proton therapy requires minimalisation of such uncertainties as proton beams have a specific depth dose distribution that affects the quality of the treatment greatly. Potential elimination of the uncertainties can be achieved by using dual energy CT (DECT) scans for planning of the treatment. This thesis describes the implementation of DECT calibration based on physical densities of the tissues into proton therapy treatment. Along with the calibration itself, results of an experiment involving animal-tissue phantom are presented. Finally, plans for two diagnoses were performed based on both SECT and DECT calibration and their comparison is also involved in the thesis.

Key words: DECT calibration, proton therapy planning, physical density, animal-tissues phantom, SECT and DECT comparison

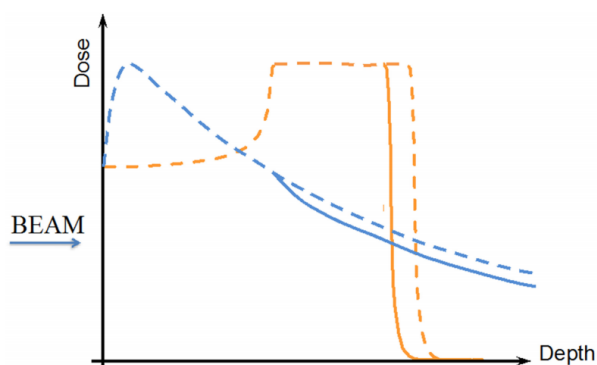
Obsah

Úvod	10
I Teoretická část	13
1 Stechiometrická kalibrace SECT pro plánování protonové léčby	14
1.1 Modelování odezvy CT skeneru	14
1.2 Kalibrační křivka	16
1.3 Nejistoty stechiometrické kalibrace	17
2 Kalibrace DECT pro plánování protonové léčby	21
2.1 Modelování odezvy CT skeneru	22
2.2 Výpočet efektivního atomového čísla a relativní elektronové hustoty .	22
2.3 Určení fyzikální hustoty	24
2.4 Nejistoty DECT kalibrace	25
3 Plánování protonové léčby	27
3.1 Plánování protonové léčby karcinomu prostaty	31
3.2 Plánování protonové léčby nádoru vedlejších nosních dutin	34
4 Technologie používaná pro doručení protonové léčby	37

II Praktická část	42
5 Metody	43
5.1 Realizace DECT kalibrace pro plánování protonové léčby	43
5.1.1 Modelování odezvy CT skeneru	43
5.1.2 Výpočet relativní elektronové a fyzikální hustoty	47
5.1.3 Generování vstupů pro plánovací systém	49
5.2 Realizace SECT kalibrace pro plánování protonové léčby	51
5.3 Měření a plánování dávkových distribucí pro fantom	54
5.4 Plánování dávkových distribucí pro CT snímky pacientů	59
5.4.1 Plánování protonové léčby pro karcinom prostaty	60
5.4.2 Plánování protonové léčby pro nádor vedlejších dutin nosních .	62
5.4.3 Metody vyhodnocení	62
6 Výsledky	64
6.1 Kalibrace DECT a SECT pro plánování protonové léčby	64
6.2 Porovnání naměřených a vypočtených dávkových distribucí pro fantom	72
6.3 Porovnání vypočtených dávkových distribucí pro CT snímky pacientů	73
7 Diskuse	81
Závěr	84
Seznam použité literatury	86

Úvod

V současné době je hlavním cílem oboru radioterapie vývoj technologií, které umožňují doručit požadovanou dávku do tumoru a zároveň maximálně šetřit zdravé tkáně. Velký potenciál má v tomto směru protonová terapie. Díky specifickému charakteru hloubkové distribuce dávky od protonů, které předávají většinu své energie na konci dráhy, je možné výrazně snížit dávku normálním tkáním. Vzhledem ke konečnému dosahu protonů ale mohou i malé nejistoty v doručení léčby způsobit neozáření části tumoru. Z toho důvodu musejí být při plánování protonové terapie aplikovány konzervativní bezpečnostní lemy v okolí cílového objemu, v důsledku nichž může docházet k doručení maximální dávky do normálních tkání. Vliv nejistot na hloubkovou dávkovou distribuci od protonů a fotonů je znázorněn na obrázku 1. Potenciál protonové léčby proto může být naplněn pouze za předpokladu minimálních nejistot vznikajících při plánování a doručování léčby a s nimi spojených bezpečnostních lemy [1–7].



Obrázek 1: Vliv nejistot na hloubkovou dávkovou křivku od protonů (oranžová) a od fotonů (modrá), plánovaná dávka (čerkovaná čára) a doručená dávka (plná čára), směr svazku je naznačen šipkou [3].

Jednou z oblastí, kde by měly být v rámci zkvalitnění protonové léčby redukovány nejistoty, je kalibrace CT pro plánování léčby. Plánování protonové léčby je podobně jako plánování jiných radioterapeutických technik založeno na CT snímcích pacienta, které obsahují kvantitativní informaci o radiologických vlastnostech tkání. Aby bylo možné v plánovacím systému vypočítat dávkovou distribuci od protonů, je zapotřebí z CT snímků odvodit fyzikální charakteristiky tkání, na základě kterých plánovací systém odhaduje energetické ztráty protonů v pacientovi. Tento proces je souhrnně nazýván kalibrace CT pro plánování protonové léčby. Na přesnosti metody kalibrace velmi závisí vypočtený dosah protonů, neboť nejistoty v odvozených charakteristikách tkání se promítají do nejistot v energetických ztrátách protonů, jenž se kumulují s každým voxelem, kterým částice procházejí, až k distálnímu spádu svazku. V současné klinické praxi se kalibrace provádí pro snímky získané konvenčním CT skenerem a odvozují se pomocí ní fyzikální hustoty nebo relativní brzdné schopnosti tkání v závislosti na tom, kterou z veličin daný plánovací systém požaduje jako vstup. Tato metoda kalibrace je ale zatížena inherentními nejistotami [1–8].

Diskutovanou alternativou je proto takzvané dual energy CT (DECT), které pořizuje snímky pacienta dvěma různými energetickými spektry fotonů. Podle publikovaných studií je možné pomocí dual energy CT snímků odvodit tkáňové charakteristiky s větší přesností, než je tomu u konvenčního CT neboli single energy CT [1] [9] [10]. Problematika dual energy CT metod kalibrace však dosud není uzavřeným tématem, neboť pro většinu z nich nebylo navrženo, jakým způsobem by mohly být jejich výstupy implementovány do plánovacích systémů. Potenciál mnohých DECT kalibrací pro zpřesnění plánování protonové léčby byl navíc prokázán pouze teoreticky. Především ale dual energy CT metody nebyly podle získaných informací testovány pro odvození fyzikálních hustot tkání, nýbrž pouze pro odvození relativních brzdných schopností tkání, ačkoli mnohé plánovací systémy vyžadují jako vstup fyzikální hustoty. Tato diplomová práce se proto zabývá právě kalibrací dual energy CT pro plánování protonové léčby na základě fyzikálních hustot, implementací jejích výstupů do plánovacího systému v Protonovém centru v Praze (PTC) a ověřením, zda může daná DECT kalibrace přinést přesnější odhad dávkové distribuce pomocí plánovacího systému.

Cílem práce je tedy popsat metodu kalibrace dual energy CT vhodnou pro implementaci do plánovacího systému v PTC, tuto metodu realizovat a nahrát její výstupy do plánovacího systému v PTC. Dále pak provést běžnou single energy CT (SECT) kalibraci daného CT skeneru a ověřit měřením na vhodném fantomu správnost dávkových distribucí získaných pomocí obou kalibrací. Nakonec také vytvořit a porovnat ozařovací plány pro DECT i SECT snímky dvou pacientů a ověřit tak, zda se případné zjištěné rozdíly mezi měřením a naplánovanými dávkovými distribucemi pro fantom projeví i v patientské geometrii. V souvislosti s těmito cíli bude v teoretické části mimo DECT kalibrace popsána také SECT kalibrace. Zároveň bude provedena rešerše odborné literatury na téma plánování protonové léčby se zaměřením na vybrané diagnózy a v neposlední řadě také rešerše na ozařovací technologii používanou v PTC v Praze.

Část I

Teoretická část

Kapitola 1

Stechiometrická kalibrace SECT pro plánování protonové léčby

Single energy CT metody kalibrace převádějí CT čísla (CTN) na relativní brzdné schopnosti (SPR) nebo fyzikální hustoty pomocí CTN-SPR nebo CTN- ρ kalibrační křivky. Nejjednodušší metodou kalibrace SECT pro plánování protonové léčby by bylo vytvořit kalibrační křivku pro CT čísla fantomu s tkáňově ekvivalentními materiály o známém složení, kde by na osu x byla vynesena CT čísla fantomu a na osu y například hustoty fantomu. Taková kalibrace je ale silně závislá na výběru materiálů fantomu a nepředstavuje proto dostatečně spolehlivou variantu. Byla tudíž vyvinuta stechiometrická metoda kalibrace, ve které je kalibrační křivka stanovena na základě dat referenčních lidských tkání namísto dat tkáňových substituentů. Tato kalibrace je dnes používána ve většině protonových center po celém světě [1] [4] [11].

1.1 Modelování odezvy CT skeneru

Abychom mohli vypočítat CT čísla referenčních lidských tkání potřebná pro sestavení kalibrační křivky, je zapotřebí nejprve modelovat odezvu CT skeneru pomocí snímků několika tkáňových substituentů. CT číslo reprezentuje každý voxel v rekonstruovaném CT snímku. V této práci bude uvažováno CTN definované pomocí

lineárních součinitelů zeslabení fotonů jako

$$CTN = \frac{\mu_x - \mu_v}{\mu_v} \cdot 1000 \text{ [HU]}, \quad (1.1)$$

kde HU jsou bezrozměrné Housfieldovy jednotky, μ_x je lineární součinitel zeslabení fotonů ve skenovaném objektu a μ_v je lineární součinitel zeslabení vody.

Zeslabení fotonů o energii menší než 1 MeV je určeno třemi fyzikálními procesy: fotoelektrickým jevem, koherentním rozptylem a Comptonovým (nekoherentním) rozptylem [8]. Při pořizování plánovacích CT snímků se obvykle používá energetické spektrum fotonů s maximální energií 120 nebo 140 keV. Lineární součinitel zeslabení fotonů pro energie používané při CT skenování tedy může být aproximován pomocí účinných průřezů uvedených tří interakcí jako

$$\mu = \rho_e(\sigma_f + \sigma_k + \sigma_c), \quad (1.2)$$

kde ρ_e je elektronová hustota materiálu a σ_f , σ_k , σ_c jsou účinné průřezy pro fotoelektrický jev, koherentní rozptyl a Comptonův rozptyl. Na základě rovnice (1.2) byla v publikaci [12] stanovena následující parametrizace celkového lineárního součinitele zeslabení materiálu složeného z N prvků

$$\mu_x = \rho_{e,x}(K_f \tilde{Z}^{3,62} + K_k \hat{Z}^{1,86} + K_c), \quad (1.3)$$

kde \tilde{Z} a \hat{Z} jsou efektivní protonová čísla látky pro fotoefekt a koherentní rozptyl, K_f , K_k a K_c jsou parametry charakterizující účinné průřezy zmíněných interakcí s daným materiálem, které jsou specifické pro každý CT skener a energii, a $\rho_{e,x}$ je elektronová hustota látky. Elektronovou hustotu látky je možné stanovit podle rovnic

$$\rho_{e,x} = \rho \cdot N_g, \quad (1.4)$$

$$N_g = \sum_{i=1}^N N_{g_i} = N_A \cdot \sum_{i=1}^N \frac{Z_i \omega_i}{A_i}, \quad (1.5)$$

kde N_g je počet elektronů na jednotku hmotnosti látky, N_A je Avogadrova konstanta, Z_i je protonové číslo, A_i je molární hmotnost a ω_i je hmotnostní zlomek i -tého prvku. Rovnice pro efektivní atomová čísla materiálu byly empiricky stanoveny jako

$$\tilde{Z} = \left[\sum_{i=1}^N \lambda_i Z_i^{3,62} \right]^{1/3,62}, \quad \hat{Z} = \left[\sum_{i=1}^N \lambda_i Z_i^{1,86} \right]^{1/1,86} \quad (1.6)$$

$$\lambda_i = \frac{N_{g_i}}{N_g}. \quad (1.7)$$

Pokud označíme uzávorkovaný výraz v rovnici (1.3) písmenem κ a dosadíme tuto rovnici do definice CT čísla (1.1), dostáváme

$$CTN = \frac{\rho_{e,x}(K_f \tilde{Z}^{3,62} + K_k \hat{Z}^{1,86} + K_c) - \rho_{e,v} \cdot \kappa_v}{\rho_{e,v} \cdot \kappa_v} \cdot 1000, \quad (1.8)$$

kde $\rho_{e,v}$ je elektronová hustota vody a κ_v je parametrizace lineárního součinitele vody. Zavedením označení $\rho_{e,rel} = \rho_{e,x}/\rho_{e,v}$, $K'_f = K_f/\kappa_v$, $K'_k = K_k/\kappa_v$ a $K'_c = K_c/\kappa_v$ můžeme rovnici zjednodušit do tvaru

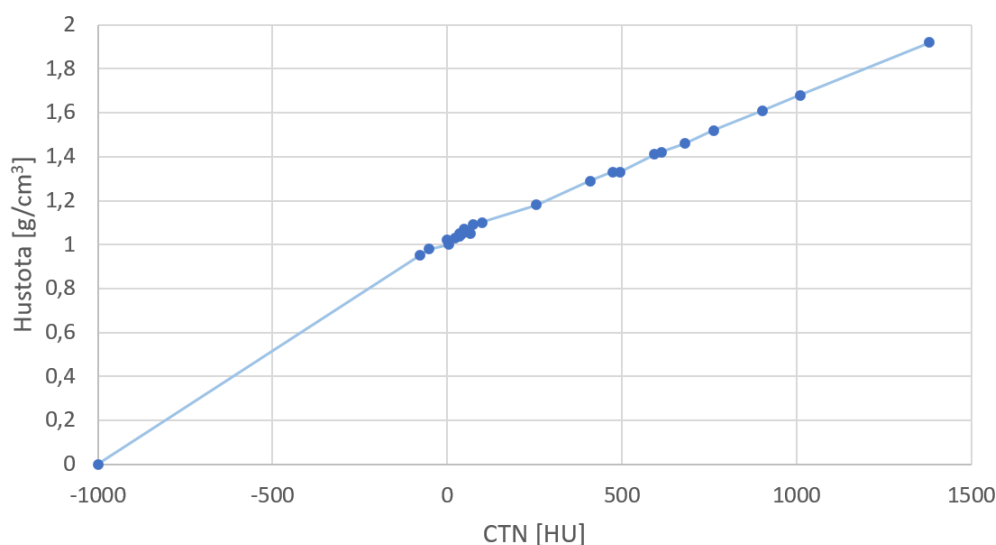
$$CTN = [\rho_{e,rel}(K'_f \tilde{Z}^{3,62} + K'_k \hat{Z}^{1,86} + K'_c) - 1] \cdot 1000. \quad (1.9)$$

Naměřené CTN je tedy funkcí tří neznámých, které charakterizují skenovaný materiál ($\rho_{e,rel}$, \tilde{Z} , \hat{Z}) a lze je vypočítat ze známého složení a hustoty nasnímaných tkáňových substituentů. Dále je funkcí tří parametrů, které modelují odezvu CT skeneru (K'_f , K'_k , K'_c). Pokud tedy naskenujeme alespoň tři materiály o známé hustotě a složení, můžeme vypočítat první trojici neznámých z rovnic (1.4) až (1.7) a dostaneme tak tři rovnice o třech neznámých parametrech K . V praxi je vhodné skenovat větší množství materiálů a soustavu rovnic řešit metodou nejmenších čtverců. Po splnění předchozích kroků tedy známe parametrizaci vybraného CT skeneru a můžeme pomocí ní vypočítat imaginární CT čísla tabelovaných referenčních lidských tkání dosazením jejich elektronových hustot a efektivních atomových čísel. Vypočtená CTN budou v dalším kroku použita pro stanovení kalibrační křivky [1] [4] [6] [11] [13] [9].

1.2 Kalibrační křivka

Pokud je v plánovacím systému vstupním datovým souborem pro výpočet dávky CTN- ρ kalibrační křivka, pak není zapotřebí dalších výpočtů, neboť fyzikální hustota referenčních tkání je tabelována. V případě, že je potřeba pro výpočet dávkové distribuce nahrát CTN-SPR kalibrační křivku, je nezbytné vypočítat relativní brzdné schopnosti referenčních tkání pomocí Bethe-Blochovy rovnice. V Protonovém centru v Praze ale využívají plánovací systém XiO 5.10 s pencil beam algoritmem od společnosti Elekta (Elekta Instrument AB Stockholm, Stockholm, Švédsko), který

vyžaduje jako vstup CTN- ρ kalibrační křivku a CT snímky. Tuto kalibrační křivku je tedy možné získat prokladem závislosti fyzikálních hustot referenčních tkání na CTN referenčních tkání vypočtených z rovnice (1.9). Obvykle jsou data rozdělena do tří oblastí - oblast plicní tkáně a vzduchu, oblast měkkých tkání a oblast kostních tkání, kde pro každou z oblastí je proveden nezávislý lineární fit, ze kterých je následně vytvořena jedna multilineární kalibrační křivka [1] [4] [6] [11]. Plánovacím systému XiO však vytváří kalibrační křivku sám ze zadaných dat jako lineární spojnice mezi jednotlivými body. Fitování dat zde tudíž není zapotřebí. Kalibrační křivka používaná v PTC v Praze je vynesena v grafu 1.1.



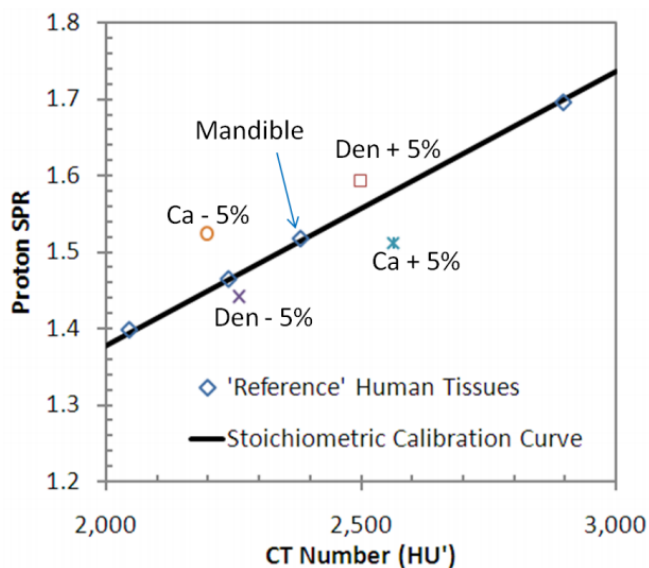
Obrázek 1.1: Vypočtená data referenčních tkání a CTN- ρ kalibrační křivka využívaná v PTC v Praze.

1.3 Nejistoty stechiometrické kalibrace

Převod CT čísel na jiné materiálové charakteristiky bohužel ve skutečnosti není zdaleka tak triviální, jak ho stechiometrická kalibrace popisuje, a proces je tudíž zatížen významnými inherentními nejistotami [14]. V první řadě trpí stechiometrická predikce na nelinearitu CTN. CT čísla závisí na účinných průřezích interakcí fotonů, kde účinný průřez fotoefektu je přibližně úměrný Z^3 [1]. Oproti tomu SPR závisí na logaritmu převrácené hodnoty středního excitačního potenciálu materiálu,

který se se Z mění pouze mírně, a fyzikální hustota podle rovnice (1.4) závisí na Z^{-1} . Při stanovení lineární závislosti mezi těmito veličinami tedy dochází k nezanedbatelné aproximaci [14]. V druhé řadě jsou nejistoty stechiometrické kalibrace způsobeny jednorozměrností SECT dat. CT čísla závisí jednak na hustotě materiálu a jednak na jeho složení. V důsledku toho mohou mít dva materiály s různými parametry stejné CTN [8]. Na základě jediného CT čísla tedy nemohou být rozlišeny tkáně, které vykazují stejný lineární součinitel zeslabení, ačkoli jejich fyzikální hustoty nebo relativní brzdné schopnosti jsou různé [14]. SECT metoda proto není příliš robustní vůči variacím ve složení tkání a charakteristiky materiálů může určit pouze s omezenou přesností [9] [15–17].

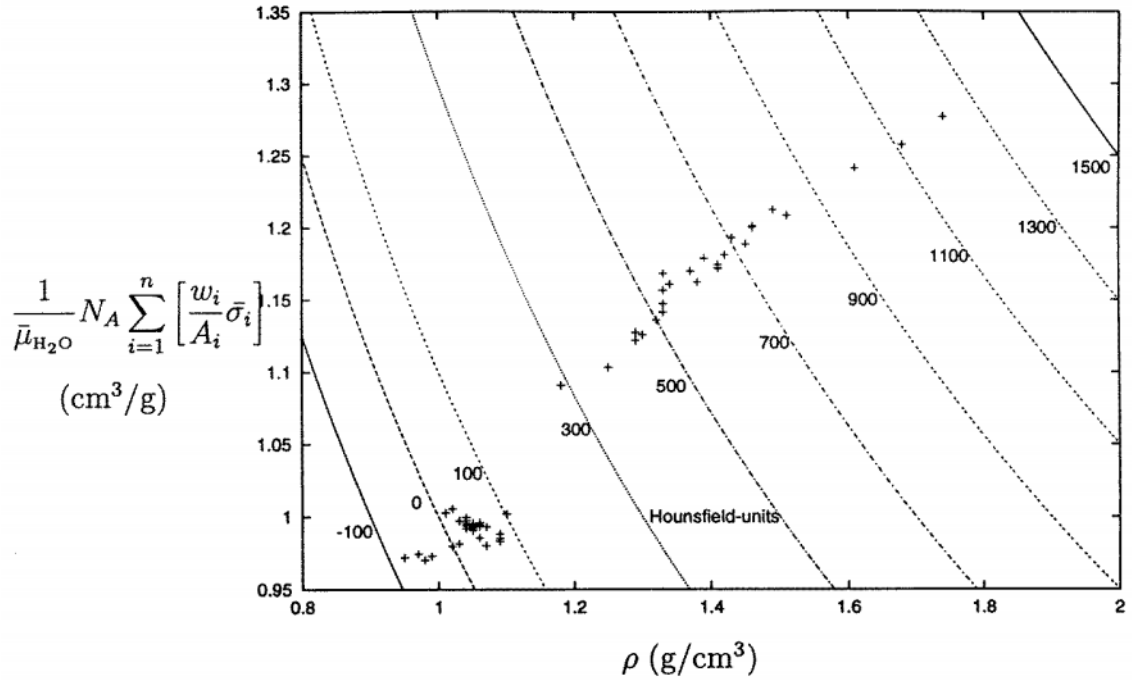
Na obrázku 1.2 je znázorněn vliv změny hustoty nebo složení tkáně na hodnoty CTN a SPR. Můžeme vidět, že změny parametrů tkání mají za následek významné odchýlení dat od kalibrační křivky. Pokud totiž například zvýšíme procentuální zastoupení vápníku v kosti, dojde ke zvýšení CTN, ale zároveň poklesu relativní brzdné schopnosti. Podle kalibrační křivky by však měl nárůst CTN v každém případě korelovat s nárůstem relativní brzdné schopnosti [1] [4].



Obrázek 1.2: Odchylky CTN a SPR mandibuly vypočtených z referenčních dat se změněným zastoupením vápníku a dat se změněnou hustotou o 5% od kalibrační křivky, linka = CTN-SPR stechiometrická kalibrační křivka, kosočtverce = data referenčních lidských tkání, Den = fyzikální hustota [1].

Graf 1.3 pro změnu ukazuje projekci prostoru parametrů materiálů, kde na ose x je fyzikální hustota a na ose y je výraz popisující závislost CTN na složení materiálu. Zakreslené hyperboly znázorňují kombinace těchto parametrů, při kterých různé materiály vykazují konstantní CTN. CT číslo tedy poskytuje informaci pouze o tom, na kterou hyperbolu daná tkáň přísluší a nikoli, kterou konkrétní kombinací parametrů je charakterizována. Jinými slovy, různé tkáně ležící na stejné hyperbole nemohou být pomocí SECT skeneru rozlišeny [8] [14] [18].

Souhrnná nejistota v dosahu protonů při převodu CTN na SPR SECT kalibrační křivkou, způsobená zmíněnými jevy, se pohybuje okolo 3,5 %. Tyto nejistoty pak musejí být zohledněny při plánování léčby v rámci bezpečnostních lemů [1–3] [19].



Obrázek 1.3: Projekce prostoru parametrů materiálů, kde na ose x je fyzikální hustota a na ose y je výraz popisující závislost CTN na složení materiálu, kde σ_i označuje účinný průřez interakcí fotonů pro daný prvek, μ_{H_2O} je lineární součinitel zeslabení vody, N_A je Avogadrova konstanta, w_i je hmotnostní zastoupení prvku a A_i je molární hmotnost prvku. Výraz na ose y je roven $(\mu/\mu_{H_2O})(1/\rho)$ a hyperboly s předpisem $(konst./\rho)$ proto procházejí body s parametry, které vedou ke stejnému CTN. Křížky = parametry referenčních tkání, linky = hyperboly znázorňující kombinace parametrů materiálů s konstantním CT číslem [8].

Kapitola 2

Kalibrace DECT pro plánování protonové léčby

Dual energy CT používá ke skenování pacienta dvě energetická spektra fotonů namísto jednoho, jak je tomu u SECT. Díky závislosti lineárního součinitele zeslabení na energetickém spektru fotonů tak získáme pomocí DECT dvě různé hodnoty CTN pro každý snímaný voxel [8] [14] [20] [21]. DECT proto poskytuje kvalitnější informaci o skenovaném objektu a řeší problém s jednorozměrností SECT dat [14]. Jak bylo již řečeno, hodnotu CTN ovlivňuje jednak složení tkání a jednak jejich elektronová hustota. Díky dvourozměrnosti DECT dat je ale možné rozlišit, kterým z těchto dvou parametrů je změna CTN způsobena. Metoda tedy disponuje větší robustností vůči variacím ve složení tkání a potenciálně snižuje nejistotu způsobenou konverzí CTN na veličiny potřebné pro plánování léčby pomocí SECT [7]. V posledních letech bylo pro plánování protonové léčby navrženo několik DECT metod kalibrace, které CT snímky obvykle transformují na relativní elektronovou hustotu a efektivní atomové číslo tkání [1] [9, 14–16] [22–25]. Pro tuto práci byla vybrána metoda prezentovaná v publikaci [1].

2.1 Modelování odezvy CT skeneru

Zmíněná kalibrační metoda v publikaci [1] provádí extrakci efektivního atomového čísla a relativní elektronové hustoty tkáně pomocí parametrizace lineárního součinitele zeslabení (1.3), na němž je založena i SECT stechiometrická metoda kalibrace. Pokud tedy dosadíme parametrizaci lineárního součinitele zeslabení do definice CTN (1.1), dostaneme opět rovnici (1.9) s tím rozdílem, že v případě DECT získáme dvě rovnice a to pro CTN naměřené pomocí vysokoenergetického spektra fotonů (CTN_H) a CTN naměřené pomocí nízkoenergetického spektra fotonů (CTN_L)

$$CTN_H = [\rho_{e,rel}(K'_{f,H}\tilde{Z}^{3,62} + K'_{k,H}\hat{Z}^{1,86} + K'_{c,H}) - 1] \cdot 1000 \quad (2.1)$$

$$CTN_L = [\rho_{e,rel}(K'_{f,L}\tilde{Z}^{3,62} + K'_{k,L}\hat{Z}^{1,86} + K'_{c,L}) - 1] \cdot 1000, \quad (2.2)$$

kde $\rho_{e,rel}$ je relativní elektronová hustota, \tilde{Z} a \hat{Z} jsou efektivní atomová čísla materiálu, K jsou parametry závislé na energetickém spektru fotonů, tudíž se liší pro parametrizaci CTN_H a CTN_L . Neznámé hodnoty K je možné nalézt obdobným procesem, jakým byly nalezeny v rámci kalibrace SECT. CTN_H a CTN_L získáme naskenováním fantomu s tkáňově ekvivalentními vložkami pomocí dvou daných energetických spekter. Dále do rovnic dosadíme relativní elektronové hustoty a efektivní atomová čísla vypočtená pomocí vztahů (1.4) až (1.7) ze známého složení fantomu. Pro každé napětí rentgenky tedy dostaneme soustavu rovnic se třemi neznámými K a počtem rovnic ekvivalentním počtu skenovaných vložek. Soustavy můžeme řešit numericky metodou nejmenších čtverců [1] [9] [24].

2.2 Výpočet efektivního atomového čísla a relativní elektronové hustoty

Pomocí rovnic (2.1), (2.2) se známými parametry K je nyní možné z patientských DECT snímků extrahovat efektivní atomové číslo a následně i relativní elektronovou hustotu. Ve výpočtu je využito skutečnosti, že CT čísla jsou závislá na energetickém spektru fotonů, a tedy se pro každou z rovnic liší, zatímco efektivní atomové číslo

a relativní elektronová hustota jsou závislé pouze na skenovaném materiálu a tudíž v obou rovnicích vystupují stejné neznámé. Řešíme tedy opět soustavu rovnic. Nejprve budeme eliminovat relativní elektronovou hustotu v rovnicích (2.1), (2.2) jejich podělením, čímž dostaneme

$$\frac{CTN_L + 1000}{CTN_H + 1000} = \frac{K'_{f,L} \tilde{Z}^{3,62} + K'_{k,L} \hat{Z}^{1,86} + K'_{c,L}}{K'_{f,H} \tilde{Z}^{3,62} + K'_{k,H} \hat{Z}^{1,86} + K'_{c,H}}. \quad (2.3)$$

Nyní jsme získali jednu rovnici pro dvě neznámé \hat{Z} a \tilde{Z} , pro řešení rovnice je tedy nezbytné provést náhradu těchto dvou proměnných jedinou proměnnou Z_{eff} . Tato aproximace by neměla mít významný vliv na přesnost vypočtených SPR či fyzikálních hustot, neboť efektivní atomové číslo nebude použito pro odvození těchto veličin přímo [9]. Náhradou tedy získáme následující rovnici pro jednu neznámou

$$\frac{CTN_L + 1000}{CTN_H + 1000} = \frac{K'_{f,L} Z_{eff}^{3,62} + K'_{k,L} Z_{eff}^{1,86} + K'_{c,L}}{K'_{f,H} Z_{eff}^{3,62} + K'_{k,H} Z_{eff}^{1,86} + K'_{c,H}}. \quad (2.4)$$

Z_{eff} v rovnici (2.4) je možné získat iterativním řešením [1] [9] [16] [24]. V dalším kroku můžeme vypočítat relativní elektronovou hustotu dosazením Z_{eff} za proměnné \hat{Z} a \tilde{Z} do rovnice (2.1)

$$\rho_{e,rel} = \frac{CTN_H + 1000}{(K'_{f,H} Z_{eff}^{3,62} + K'_{k,H} Z_{eff}^{1,86} + K'_{c,H}) \cdot 1000}. \quad (2.5)$$

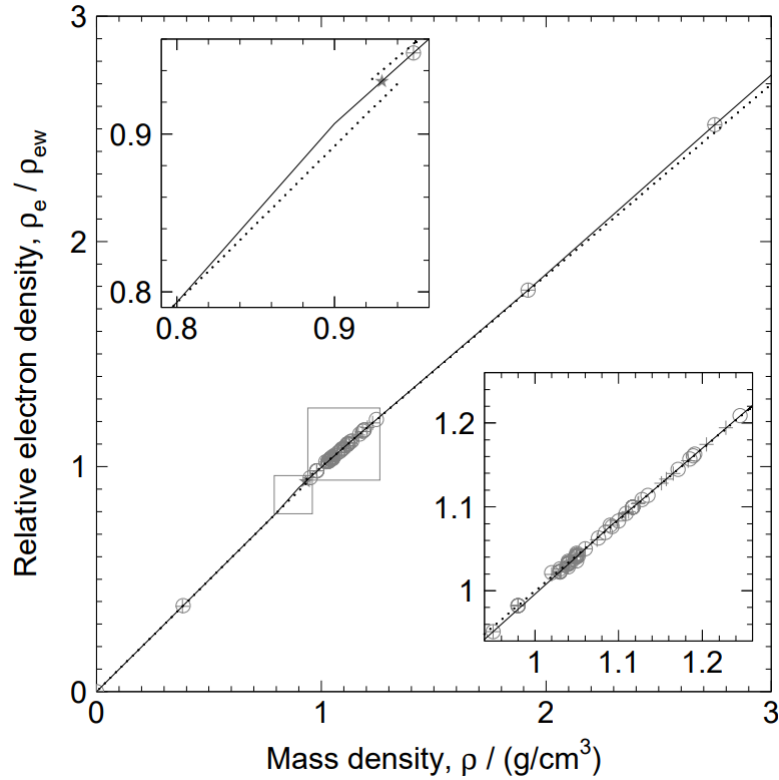
Rovnice CTN získaného pomocí vysokoenergetického spektra byla vybrána kvůli obecně nižší hladině šumu ve snímcích pořízených pomocí vyšších energií. Uvedený výpočet je nutné provést v každém pixelu plánovacích snímků [9].

Popsaná metoda odvození efektivních atomových čísel a relativních elektronových hustot byla pro tuto práci vybrána z toho důvodu, že se mezi ostatními nastudovanými DECT metodami jeví jako nejsnazší pro realizaci v klinické praxi. Pro provedení jiných metod kalibrace je například nutné modelovat nebo měřit spektrum CT skeneru či skenovat materiály, které v současnosti nemáme k dispozici. Metoda je navíc založena na stechiometrické kalibraci SECT, tudíž je možné při její realizaci použít materiály a postupy podobné stechiometrické kalibraci. Mnoho metod také na rozdíl od zvolené metody využívá pro odvození Z_{eff} a $\rho_{e,rel}$ různé aproximativní proklady, které do odvození vnášejí větší nejistoty [9] [15].

2.3 Určení fyzikální hustoty

Data získaná z předchozího DECT výpočtu je dále zapotřebí převést na veličiny, které potřebuje plánovací systém pro výpočet dávkové distribuce v tkáních. Vzhledem k tomu, že se tato práce zabývá využitím DECT pro odvození fyzikálních hustot tkání, bude zde diskutována tato problematika.

Nejjednodušší variantou je odvození fyzikálních hustot z vypočtených relativních elektronových hustot. Podle rovnice (1.4) existuje mezi těmito veličinami za předpokladu konstantního N_g přímá úměra. Některé studie již provedli ověření, že veličiny lze mezi sebou pro data referenčních tkání konvertovat s dostatečnou přesností pomocí lineárního vztahu [8] [14] [26–28]. Vzhledem k tomu, že elektronová hustota a fyzikální hustota spolu souvisejí přes poměr Z/A , je tento poměr hlavním faktorem ovlivňujícím fit fyzikální hustoty v závislosti na elektronové hustotě. Poměr Z/A závisí především na hmotnostním zastoupení vodíku ve tkáních a pro referenční tkáň lze nalézt tři oblasti s podobným Z/A . První oblastí je oblast pro plicní tkáň, následuje oblast tukové tkáň a v poslední oblasti se nacházejí všechny ostatní tkáň. Fit pro první oblast je vhodné provést interpolací od vzduchu ke svalové tkáni kvůli podobnému hmotnostnímu zlomku vodíku obsaženému ve svalové a plicní tkáni. Tuková tkáň je pak zahrnuta do třetí oblasti a mezi první a třetí oblastí je vytvořena funkce spojující oba intervaly [14] [27]. Optimální hranice jednotlivých oblastí definované fyzikální hustotu jsou následující - oblast plic (0; 0,8) g/cm³, spojovací oblast (0,8; 0,9) g/cm³ a oblast pro měkké a tvrdé tkáň (0,9; 3) g/cm³ [27]. Takováto závislost je vynesena na obrázku 2.1.



Obrázek 2.1: Fit závislosti relativní elektronové hustoty na fyzikální hustotě pro data referenčních tkání [27].

2.4 Nejistoty DECT kalibrace

Díky dvojnásobnému množství informací získaných pomocí DECT skeneru, dual energy CT metoda kalibrace potenciálně významně redukuje inherentní nejistoty přítomné při výpočtu tkáňových charakteristik SECT metodou [1] [9] [15] [16] [25]. Klíčovým faktorem DECT kalibrace je odhad fyzikální hustoty na základě relativní elektronové hustoty namísto jednoho CT čísla. Zatímco CT čísla jsou závislá na elektronové, tedy i fyzikální hustotě a úměrná Z^3 , elektronová hustota závisí na fyzikální hustotě a na první mocnině Z , tudíž je vhodnější pro predikci fyzikální hustoty pomocí lineární závislosti [14]. DECT metoda navíc rozliší změnu CTN způsobenou změnou fyzikální hustoty či složení tkáně. Oproti tomu nevýhodou DECT kalibrace je její zvýšená citlivost na nejistoty v CT číslech. Při výpočtu založeném na vztahu dvou CT čísel dochází ke kombinování dat zatížených šumem, který se může superponovat [1] [9] [15].

Některé studie již na vypočtených dávkových distribucích prokázaly přesnější odhady dosahu protonů při výpočtu SPR na základě DECT dat [7]. Významné zpřesnění výpočtu dávky pomocí DECT se objevovalo především na hranicích cílových objemů. Pokud se tedy v blízkosti cílového objemu vyskytují kritické orgány, může mít využití DECT kalibrace zásadní vliv na toxicitu normálních tkání [9]. Celková nejistota v dosazích protonů vypočtených na základě SPR odvozených z DECT dat se odhaduje na 2 % dosahu. V porovnání se 3,5 % u SECT kalibrace je tedy nejistota výrazně redukována [1] [10]. Podle našich informací dosud nebyla testována přesnost dávkové distribuce vypočtené pomocí pencil beam algoritmu, pokud se DECT data použijí pro odvození fyzikální hustoty.

Mezi odvozením energetických ztrát protonů na základě DECT kalibrace pro fyzikální hustoty a pro SPR však existují podstatné rozdíly. Pokud je z DECT dat odvozována relativní brzdňá schopnost, je to učiněno výpočtem SPR z relativní elektronové hustoty a efektivního atomového čísla tkání pomocí Bethe-Blochovy rovnice a lineárního převodu mezi efektivním atomovým číslem a středním excitačním potenciálem tkání. Tento vztah je však závislý i na energii protonů. Vzhledem k tomu, že SPR je určováno mimo plánovací systém před tím, než jsou konkrétní energie protonů známy, musí být závislost SPR na energii zanedbána [1] [9]. Oproti tomu u DECT kalibrace pro fyzikální hustoty musí obvykle relativní brzdňou schopnost odvodit ze zadané fyzikální hustoty sám algoritmus pro výpočet dávky. Plánovací systém XiO převádí fyzikální hustotu na relativní hmotnostní brzdňou schopnost pomocí fitu závislosti relativní hmotnostní brzdňé schopnosti na fyzikální hustotě a kinetické energii protonů, která zde tedy není zanedbána, jak tomu je v případě DECT kalibrace pro SPR [29] [30]. Vzhledem k různým mechanismům a aproximacím výpočtu dávky pomocí pencil beam algoritmu na základě DECT kalibrace pro SPR a fyzikální hustoty, ale i odlišnostem v SECT kalibraci pro SPR a fyzikální hustoty, je zapotřebí ověření potenciálu DECT zpřesnit výpočet dávkové distribuce i pro DECT odvození fyzikálních hustot.

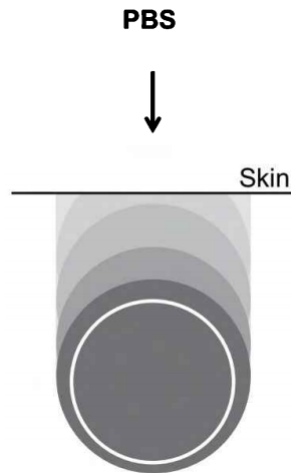
Kapitola 3

Plánování protonové léčby

Dalším krokem pro úspěšné doručení protonové léčby je tedy její naplánování. V Protonovém centru v Praze využívají k ozařování techniku skenování tužkovým svazkem (PBS). Při této technice se dávková distribuce doručuje jednotlivými protonovými paprsky o šířce několika milimetrů, pomocí kterých je tumor vykreslován. Laterálně je tužkový svazek vychylován magnetickým polem tak, aby byl pokryt profil cílového objemu. Hloubkový rozměr je pak ovlivňován změnou energie paprsku [3] [31]. Hloubková distribuce dávky je tedy určena superpozicí Braggových píků a transversální dávková distribuce je dána superpozicí transversálních profilů svazků Gaussovského tvaru [31] [32]. Díky této technice je možné tvarovat dávkovou distribuci i na proximální straně nádoru a omezit tak 100% dávku pouze na cílový objem [3] [33]. Konformita dávkové distribuce doručované pomocí PBS je znázorněna na obrázku 3.1.

Jedním z prvních parametrů, které při plánování léčby volíme, je počet polí a jejich směry. Hloubková distribuce dávky od protonů umožňuje použití menšího množství polí (obvykle 1 až 4), než je aplikováno ve fotonové terapii. Protonové plány jsou v důsledku toho srovnatelné s fotonovými v oblastech vysokých dávek, ale oblasti nízkých dávek mají podstatně menší [3] [32]. Výběr směru svazku ovlivňuje několik požadavků. Svazek by měl vést nejkratší cestou k cílovému objemu, aby byl minimalizován objem normální tkáně v cestě svazku. Zároveň je ale výhodné rozložit vstupní dávku na větší objem normálních tkání v okolí cílového objemu, což vyžaduje použití

většího množství polí včetně směrů s delší dráhou. Směry polí mohou být omezeny také pozicí kritických orgánů vzhledem k cílovému objemu a rovněž bychom se měli vyhnout úhlům, pro které by vedla dráha svazku podél velkých hustotních gradientů nebo skrz orgány s proměnlivou náplní [31] [32].

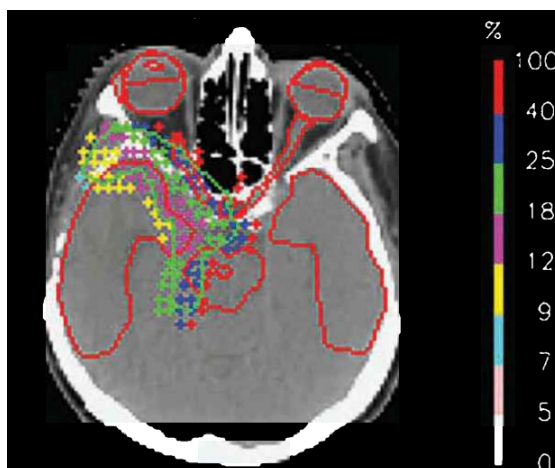


Obrázek 3.1: Schématický diagram konformity dávkové distribuce doručované pomocí PBS, skin = kůže [31].

Každé ze zadaných polí se skládá ze stovek Braggových píků. Je proto nutné zadat laterální hustotu mřížky píků neboli mřížku pozic pro tužkový svazek (spot). Typickou vzdáleností mezi jednotlivými spoty je 5 mm [32] [31] [34]. Čím hustší je pak mřížka spotů a menší velikost spotu (průřez tužkového svazku), tím konformnější je výsledná dávková distribuce [3]. Hustota Braggových píků v hloubkovém směru se v plánovacím systému XiO určuje pomocí parametru peak width multiplier (PWM), což je vzdálenost mezi píky v násobcích šířky píku na hladině 80% izodózy. Tedy pokud je $PWM = 1$, píky se překrývají na 80% izodóze, pokud je $PWM < 1$, píky se vzájemně přibližují [35]. Svazek má však určitý minimální dosah, kterého je možné dosáhnout. Pro povrchovější nádory je proto zapotřebí vložit do svazku materiál sloužící ke snížení dosahu svazku, tzv. range shifter. Range shifter však způsobuje zvětšení spotu, tedy zhoršení konformity dávkové distribuce [31] [36].

Poté, co definujeme výše zmíněné parametry, plánovací systém automaticky určí pozice všech Braggových píku, které jsou užitečné pro doručení dávky do cílového objemu. To zahrnuje píky doručitelné do cílového objemu nebo jeho těsné blízkosti.

Pokud by totiž byly vybrány pouze píky uvnitř cílového objemu, nemusel by být objem zcela ozářen, neboť dané píky se mohou nacházet v určité vzdálenosti od kraje cílového objemu [32] [31]. Pozice píků jsou vypočteny škálováním voděekvivalentního dosahu protonů brzdnou schopností tkání [1] [31]. Na obrázku 3.2 jsou potenciální pozice Braggových píků pro doručení dávky do daného cílového objemu od jednostranného pole znázorněny křížky.



Obrázek 3.2: Pozice všech Braggových píků užitečných pro doručení dávky do cílového objemu, křížky = Braggovy píky, zelená struktura = cílový objem, červené struktury = OAR, barevná škála reprezentuje váhy Braggových píků [31].

Následně musí být aplikován optimalizační proces pro nalezení vah píků, které zajistí homogenní pokrytí cílového objemu. Ve výsledku je tedy léčebné pole specifikováno množinou Braggových píků, kde má každý danou energii protonů, pozici a monitorovací jednotky (MU), neboli počet protonů [32] [31]. Z doručitelných píků, které systém stanovil v předchozím kroku, se zdaleka nevyužijí všechny, neboť značnému počtu z nich je přidělena nulová váha [36].

Pro PBS existují dva způsoby optimalizace vah Braggových píků, a to single-field uniform dose (SFUD) a multifield uniform dose (MFUD). Při SFUD je distribuce intenzity svazků optimalizována pro každé pole zvlášť a výsledná dávková distribuce v cílovém objemu od každého pole je stále homogenní. V případě MFUD jsou ale fluence všech tužkových svazků z více polí optimalizovány simultánně. Dávkové distribuce od jednotlivých polí jsou pak velmi nehomogenní a homogenní dávkové dis-

tribuce v cílovém objemu je dosaženo pouze kombinací všech použitých polí [3] [31]. Díky přídatné modulaci v rámci cílového objemu je možné pomocí MFUD dosáhnout konformnějších dávkových distribucí. Na druhou stranu ale v důsledku výskytu strmých dávkových gradientů uvnitř cílového objemu mohou nejistoty v dosahu svazku vést nejen k poddávkování cílového objemu na jeho okraji, ale také v centrální oblasti. Plány optimalizované MFUD technikou tak vykazují menší robustnost vůči nejistotám v dosahu svazku. MFUD je proto vhodnější pro cílové objemy komplexnějšího tvaru v oblastech s výskytem menších nejistot. SFUD se oproti tomu hodí pro jednodušší tvary cílových objemů a anatomie, u kterých se mohou vyskytovat větší nejistoty v dosahu svazku [1] [31] [37].

Samozřejmostí pro škálování vypočtené relativní dávkové distribuce absolutní dávkou je zadání dávkového předpisu do plánovacího systému. Díky specifickému mechanismu deponování energie ale mají protony ve srovnání s fotony větší biologický účinek, což je zapotřebí korigovat pomocí relativní biologické účinnosti (RBE). Z toho důvodu musíme u protonové terapie rozlišovat fyzikální dávku v Gy a dávku váženou RBE, která je rovna fyzikální dávce vynásobené hodnotou $RBE = 1,1$ a její jednotka je označována jako Gy(RBE). Dávky, které mají být doručeny pacientovi jsou pak obvykle předepisovány v Gy(RBE) a do plánovacího systému musejí být zadávány v Gy, tedy podělené konstantou 1,1 [36] [38] [39].

Protonová terapie má svá specifika i co se týče zakreslení cílového objemu (PTV). Jak již bylo řečeno, na kvalitu protonové léčby mají velký dopad nejistoty v dosahu svazku, které je tudíž nutné při plánování protonové léčby brát v úvahu. U starších ozařovacích technik, kde byl tumor ozařován velkými homogenními poli namísto tužkového svazku, se tato problematika řešila přidáním dalšího lemu k PTV ve směru svazku, který zohledňoval 3,5% nejistotu v dosahu. To často vedlo k neuniformní expanzi PTV. V případě techniky skenování tužkovým svazkem (zejména při použití MFUD) ale není možné zohlednit nejistoty v dosahu svazku takovýmto způsobem, proto s nimi obvykle počítá sám plánovací algoritmus [3] [33]. Kromě nejistot v dosahu svazku navíc může při ozáření docházet i k degradaci šířky distálního spádu svazku, pokud jsou v cestě svazku přítomny vysokogradientní nehomogenity, v důsledku nichž dochází k rozptylu dosahu protonů. Extrémní případ nastává ve chvíli,

kdy svazek prochází podél rozhraní mezi médii s vysokou a nízkou hustotou (např. v bázi lebeční nebo vedlejších dutinách nosních), distální polostín pak může dosahovat i výrazně větších rozměrů než laterální polostín. Algoritmy pro výpočet dávky ale obvykle používají pro odhad rozptylu svazku v dané hloubce v pacientovi voděkvivalentní dráhu, přičemž ignorují relativní pozici nehomogenit vůči Braggově píku. Za přítomnosti komplexních nehomogenit tak algoritmy často selhávají ve výpočtu degradace šířky distálního spádu svazku [33] [31]. Dalším důležitým jevem, který je potřeba uvážit při vytváření PTV, je zvýšené RBE na distálním spádu svazku. Ve skutečnosti totiž RBE není podél celé dráhy svazku konstantní, jak uvažují plánovací algoritmy, nýbrž se zvyšuje ke konci dráhy. V souvislosti s těmito jevy by proto měla být věnována větší pozornost vzdálenosti distálního okraje PTV od kritických orgánů [33]. Obecně pak platí, že největší přínos vykazuje protonová radioterapie pro struktury vzdálenější od cílového objemu, případně kontralaterálně uložené tkáně [40].

Novým přístupem, jak učinit plány protonové léčby robustnější vůči různým nejistotám, je tzv. robustní optimalizace. V procesu MFUD optimalizace dochází k nejednoznačnosti, tedy jevu, kdy daná úloha může být řešena více způsoby, neboli různými kombinacemi vah spotů se stejnou výslednou dávkovou distribucí. Tato vlastnost může být využita pro tvorbu plánů, které budou robustnější vůči možným nejistotám. Robustní optimalizace bere do úvahy různé nejistoty jako je nejistota v nastavení, nejistoty v dosahu a pohyb tumoru, čímž zvyšuje spolehlivost plánu [31] [37].

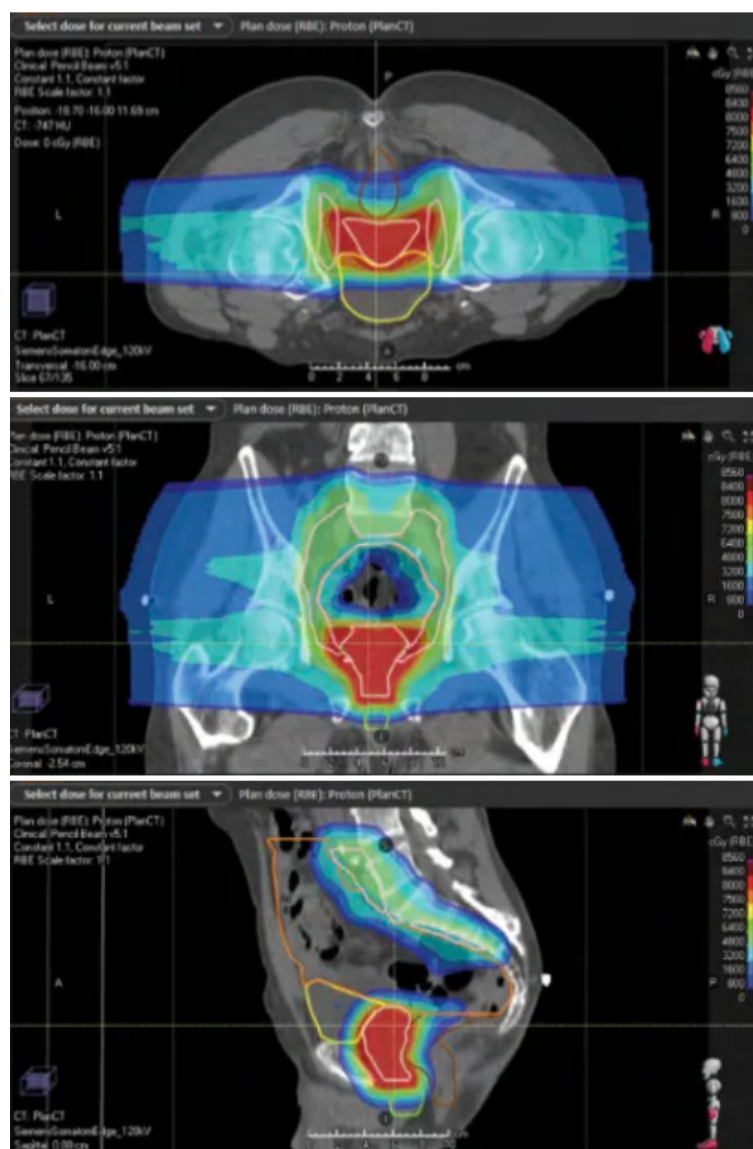
3.1 Plánování protonové léčby karcinomu prostaty

Jednou z diagnóz, pro kterou budou v této práci vytvořeny plány protonové léčby, je karcinom prostaty. Tento karcinom je nejčastěji léčenou diagnózou pomocí protonové terapie. Vzhledem k vysoké míře jeho kurability je totiž vhodné maximálně redukovat pozdní toxicity normálních tkání, což teoreticky možňuje právě protonová terapie. Ozařování prostaty je však komplikovanou záležitostí kvůli její lokaci v pánvi a blízkosti rekta [38] [40].

Cílový objem při léčbě rakoviny prostaty může mít různý rozsah v závislosti na míře rizika onemocnění daného pacienta. V případě nízkého rizika je do cílového objemu zahrnuta pouze prostata, pro střední riziko tvoří cílový objem prostata a kaudální část semenných váčků a při vysokém a velmi vysokém riziku je ozařována prostata, semenné váčky a potenciálně i pánevní uzliny. Pánevní uzlinám je pak doručována nižší dávka než prostatě [36] [41] [42] [37]. Tyto rozdílné dávky je však možné doručit během jedné frakce pomocí techniky nazývané simultánní integrovaný boost. Díky metodě skenování tužkovým svazkem lze totiž dávkovou distribuci v cílových objemech modulovat. Techniky může být využito také pro doručení vyšší dávky do intraprostatické léze [36] [31] [43].

Nejvýznamnější přínos představuje protonová terapie právě v případě karcinomu prostaty s vysokým rizikem a napadenými lymfatickými uzlinami. Pánevní uzliny totiž obklopují část střev, která je možné pomocí protonové terapie efektivně šetřit. Prostata se semennými váčky a pánevními uzlinami navíc představují velký cílový objem komplexního tvaru, což je také doménou protonové terapie [42] [44]. Z těchto důvodů se tedy budeme zabývat plánováním protonové terapie pro danou diagnózu.

V současné klinické praxi jsou pacienti s tímto typem rakoviny prostaty obvykle ozařováni dvěma laterálními protilehlými poli pod úhly 90° a 270° . Toto uspořádání polí je používáno za účelem snížení dopadu nejistot v dosahu protonů na stěnu rekta. Vzhledem k prudkému distálnímu spádu svazku by bylo výhodné použití anteriorních polí, u kterých by se využil distální spád svazku pro šetření rekta. Takový přístup ale vyžaduje přesný výpočet dosahu svazku v pacientovi, který nejsme schopni zajistit. Použitím anteriorních polí bychom tudíž riskovali ozáření stěny rekta plnou dávkou. Z toho důvodu jsou používána laterální pole, která nemíří přímo proti rektu a při šetření rekta i močového měchýře se tedy spoléhá na výrazně širší laterální polostín. Každé z polí tak pokrývá jednu ze stran pánevních uzlin a obě pole doručují dávku do prostaty a semenných váčků [31] [36–38] [42] [45]. Příklad takového plánu je na obrázku 3.3.



Obrázek 3.3: Ilustrativní plán protonové terapie karcinomu prostaty s velmi vysokým rizikem a šířením do pánevních uzlin realizovaný pomocí dvou laterálních polí [46].

Protože laterální svazky u pánve procházejí značnou dráhou skrz tělo pacienta a především hlavicemi femuru, mohou dávku v cílovém objemu ovlivnit i malé nejistoty v nastavení pacienta. Ozařování prostaty protonovými svazky proto spoléhá na přesné nastavení pacienta, které je v PTC realizováno pomocí zlatých zrn implanovaných do prostaty [36] [38].

Samotné ozařování pak obvykle probíhá v supinační poloze, s rukama na hrudi a imobilizací nohou. Pacient by též měl mít vyprázdněné rektum a naplněný močový

měchýř. Optimálně plný močový měchýř při každé frakci zajistí sníženou pohyblivost prostaty mezi frakcemi, navíc dojde ke ztenčení stěny močového měchýře, díky čemuž je ozářen menší objem jeho tkáně [36] [42] [37].

Hlavními kritickými orgány (OAR) při ozáření karcinomu prostaty tedy jsou: rektum, močový měchýř, kličky tenkého střeva, bulbus penisu a hlavice femuru [47]. Limity pro OAR používané v PTC v Praze jsou uvedeny v tabulce 3.1.

Tabulka 3.1: Limity pro OAR používané při ozáření karcinomu prostaty v PTC v Praze, D_{mean} = průměrná dávka, $V 22,73$ Gy = maximální objem OAR, který nesmí obdržet dávku větší než 22,73 Gy, $D 150$ cm³ resp. 195 cm³ = maximální dávka, kterou nesmí obdržet objem OAR větší než 150 cm³ resp. 195 cm³ [48].

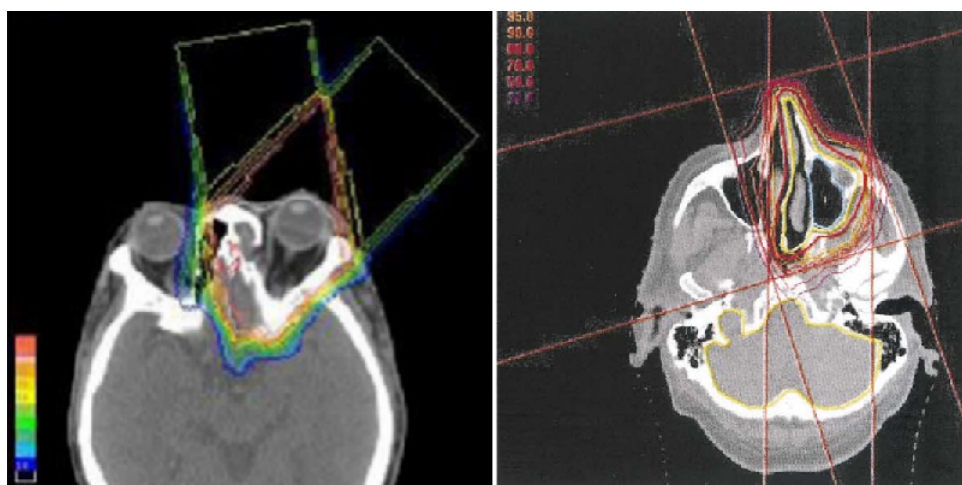
OAR	Veličina	Limit
Bulbus penisu	D_{mean}	44,70 Gy
Rektum	D_{mean}	25,00 Gy
Rektum	$V 22,73$ Gy	80 %
Tenké střevo	$D 150$ cm ³	36,36 Gy
Tenké střevo	$D 195$ cm ³	45,00 Gy

Vzhledem k tomu, že se karcinom prostaty řadí mezi pozdně reagující tkáně, je v jeho případě výhodné použít hypofrakcionaci, tedy doručovat během jedné frakce dávku vyšší než 2 Gy. V tomto ohledu se rovněž uplatní přednosti protonové terapie [42] [43].

3.2 Plánování protonové léčby nádoru vedlejších nosních dutin

Druhou vybranou diagnózou je nádor vedlejších dutin nosních, který je taktéž jedním z onemocnění léčených v PTC v Praze [49]. Tumory vedlejších dutin nosních jsou sice více ojedinělé, často se ale šíří skrz kosti intrakraniálně, do orbity a do báze lebeční. V jejich blízkosti se tudíž nachází velký počet kritických orgánů, pro jejichž šetření je stěžejní dosáhnout maximálně konformní dávkové distribuce [50–52].

Současně s primárním nádorem vedlejších dutin nosních se podobně jako u karcinomu prostaty mohou ozařovat i příslušné lymfatické uzliny [50]. Zde se však budeme zabývat léčbou tumoru vedlejších dutin nosních bez šíření do lymfatických uzlin. Pro ozáření takového karcinomu se obvykle používají 2 až 3 koplanární anteriorní pole. Konkrétní směry polí však velmi závisí na tvaru daného cílového objemu. Vzhledem k umístění tumoru se ale v tomto případě příliš nelze vyhnout záření skrz komplexní nehomogenity nosních dutin, což může způsobovat nejistoty v naplánované dávkové distribuci. I z toho důvodu je vhodné pro optimalizaci dávkové distribuce použít MFUD techniku za účelem dosažení co největší konformity dávky [36] [50–55]. Na obrázku 3.4 jsou ukázky dvou plánů protonové léčby nádoru vedlejších dutin nosních s vyznačenými směry svazků. Jeden z plánů je realizován pomocí dvou a druhý pomocí tří polí [53] [51]. Ozáření pacienta pak probíhá v supinační poloze a hlava je imobilizována pomocí termoplastické masky [52].



Obrázek 3.4: Ilustrativní plány protonové léčby nádoru vedlejších dutin nosních, vlevo plán realizovaný pomocí dvou polí [53], vpravo plán realizovaný pomocí tří polí [51].

Hlavními kritickými orgány pro léčbu nádoru vedlejších dutin nosních jsou: optické nervy, oční bulvy, oční čočky, chiasma, mozkový kmen, mícha, mozek a parotidy [41] [52] [56]. V tabulce 3.2 jsou opět zaneseny limity pro tyto OAR používané při plánování v PTC v Praze.

Tabulka 3.2: Limity pro OAR používané při ozáření karcinomu vedlejších dutin nosních v PTC v Praze, D_{max} = maximální dávka, D_{mean} = průměrná dávka [48].

OAR	Veličina	Limit
Chiasma	D_{max}	49,09 Gy
Mícha	D_{max}	45,45 Gy
Mozek	D_{max}	54,00 Gy
Mozkový kmen	D_{max}	49,09 Gy
Oční čočka	D_{max}	1,80 Gy
Oko	D_{max}	49,09 Gy
Optický nerv	D_{max}	49,09 Gy
Parotis	D_{mean}	25,45 Gy

Kapitola 4

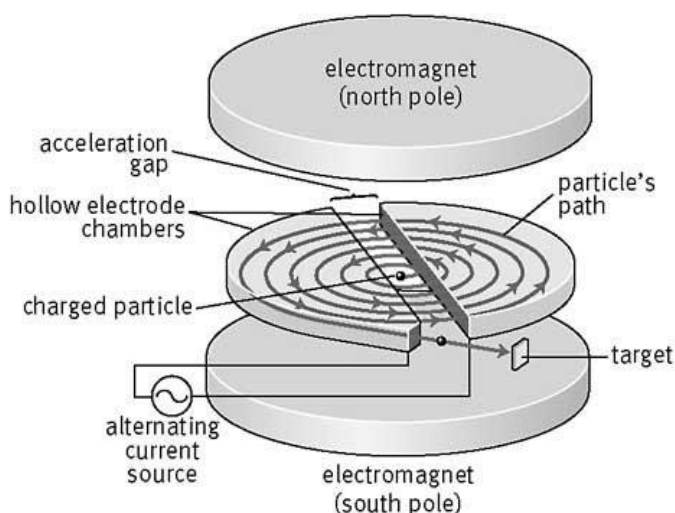
Technologie používaná pro doručení protonové léčby

Posledním krokem protonové léčby je její samotné doručení. Protonové centrum v Praze je za tímto účelem vybaveno systémem Proteus®PLUS od společnosti IBA (IBA International, Louvain-La-Neuve, Belgium) [57].

Protonový svazek je nejprve potřeba urychlit pomocí urychlovače částic. V PTC v Praze je jím cyklotron C235 a maximální energie svazku, kterou je možné pomocí tohoto cyklotronu dosáhnout, je 235 MeV [58]. Ve středu cyklotronu se nachází iontový zdroj, který produkuje protony. Do iontového zdroje je vstřikován vodík, ze žhaveného vlákna se uvolňují elektrony, které jsou urychlovány elektrickým potenciálem a přítomný vodík ionizují. Vzniklé protony jsou následně urychlovány v cyklotronu. Intenzita svazku je pak regulována např. pomocí průtoku plynu nebo proudu na žhaveném vlákne iontového zdroje [3] [31].

Urychlovací systém cyklotronu je umístěn mezi póly silného magnetu, který zajišťuje spirální trajektorii urychlovaných protonů. O akceleraci protonů se stará radiofrekvenční systém, který se skládá ze 2 dutých elektrod připojených k radiofrekvenčnímu generátoru střídavého napětí [58]. V oblasti mezi elektrodami jsou protony urychlovány směrem od kladné k záporné elektrodě. Když dorazí do prostoru uvnitř záporné elektrody, nacházejí se v elektricky neutrálním poli, a může tak dojít k přepnutí polarity elektrod. Při výstupu z prostoru elektrody se pak částice

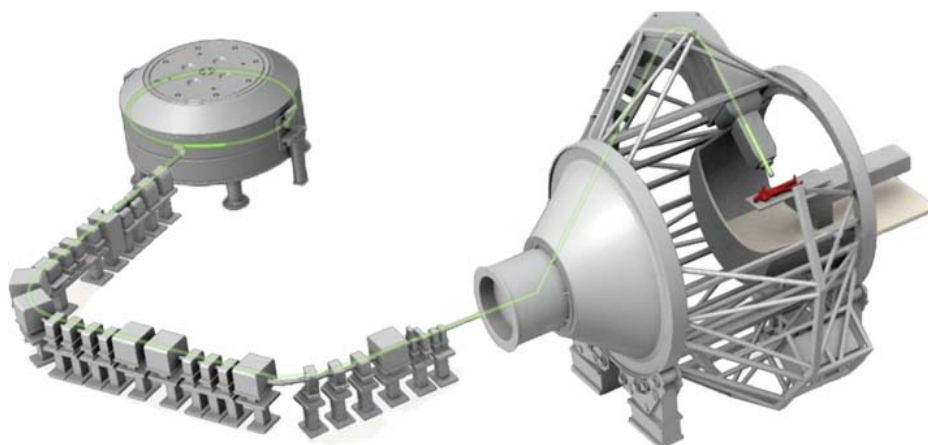
nacházejí opět u kladné elektrody a proces se opakuje. Tímto způsobem projdou protony urychlovací štěrbinou mezi elektrodami dvakrát během jednoho oběhu. V cyklotronu se současně urychluje množství částic se stejnou úhlovou rychlostí a fází nacházejících se na různých poloměrech spirálové trajektorie. Pulzní frekvence cyklotronu je tak vysoká, že svazek může být považován za kontinuální [32] [59] [31]. Schéma cyklotronu je zobrazeno na obrázku 4.1.



Obrázek 4.1: Schéma cyklotronu: electromagnet (north/south pole) = elektromagnet (severní/jižní pól), acceleration gap = urychlovací štěrbinou, hollow electrode chambers = duté elektrody, charged particle = nabitá částice, alternating current source = zdroj střídavého napětí, particle's path = dráha částice, target = terč (ten však u cyklotronu používaného pro protonovou terapii není přítomen) [60].

Pomocí cyklotronu je možné produkovat pouze svazek s fixní energií. Protony jsou proto vždy urychleny na maximální energii a následně je energie svazku modulována na výstupu z urychlovače. Nejprve je svazek zpomalen průchodem nastavitelným množstvím materiálu degradéru, pomocí kterého je realizován hrubý výběr energie svazku. Za degradérem pak následuje systém energetické selekce (ESS) sloužící pro jemnější modulaci energie. ESS je magnetický systém, který eliminuje částice s nevyhovující energií pomocí zakřivení trajektorie částic v magnetickém poli a štěrbinového systému. Kombinací těchto dvou komponentů je možné získat jakoukoli energii svazku. Čas potřebný na změnu energie svazku ale ovlivňuje rychlost skenování [3] [31] [59] [36] [32].

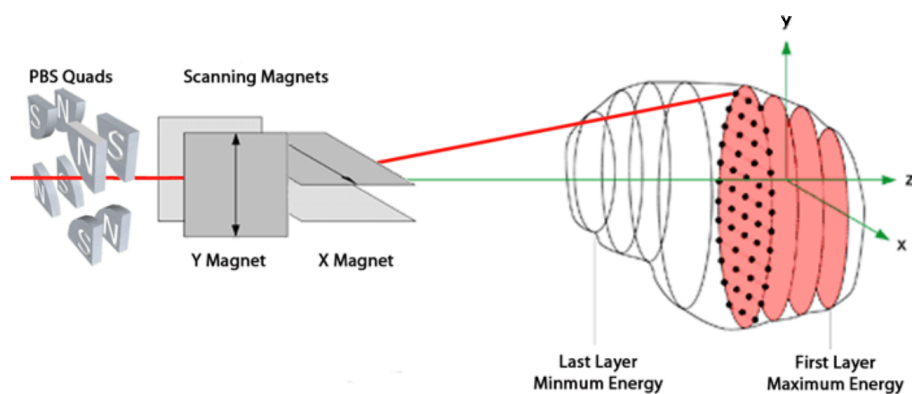
V Protonovém centru v Praze je z urychlovače svazek veden do čtyř ozařoven, přičemž zařízení pro transport svazku využívá magnety pro ohýbání, řízení a zaostřování svazku. Jedna z ozařoven je vybavena fixním svazkem a ostatní gantry. Gantry je mechanický systém, který rotuje magnety posledního úseku transportního systému okolo pacienta tak, aby bylo možné pacienta ozařovat z různých úhlů. Otočná konstrukce, na níž jsou upevněné magnety, musí být velmi robustní, protože magnety potřebné pro ohýbání a fokusaci svazku mají velkou hmotnost. Kvůli dostatečné velikosti pole v isocentru je navíc zapotřebí velké vzdálenosti mezi skenovacími magnety a isocentrem. Z těchto důvodů jsou gantry schopná rotace o plný prostorový úhel velmi mohutná. Schéma takového gantry je na obrázku 4.2, zelenou linkou je vyznačena dráha svazku vedoucí od cyklotronu na ozařovnu. Fixní svazek se pak v PTC v Praze používá především pro léčbu karcinomu prostaty pomocí laterálních polí [3] [32] [31] [36].



Obrázek 4.2: Schéma gantry používaného pro ozařování protonovými svazky: zelená linka znázorňuje trajektorii svazku urychlovaného v cyklotronu (vlevo) a vedeného transportním systémem skrz gantry k pacientovi (vpravo) [61].

Samotné skenování tužkovým svazkem je realizováno pomocí skenovacích magnetů, které jsou umístěny za posledním ohýbacím magnetem. Svazek je vychylován ve dvou směrech a doručuje dávku po diskretní mřížce pomocí step and shoot metody. To znamená, že svazek je zapnut pouze ve chvíli, kdy je namířen na správný voxel a mezi jednotlivými předepsanými pozicemi je vypnutý. Intenzita svazku je fixní a proměnný počet protonů doručených do různých bodů je zajištěn proměn-

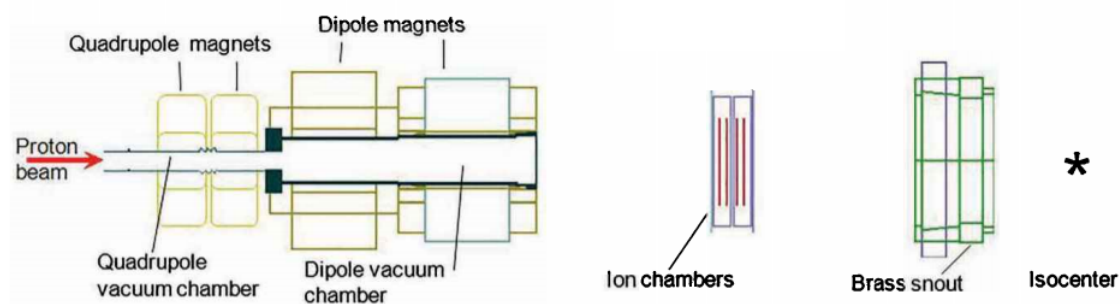
nou dobou setrvání svazku v dané pozici. Tento čas je řízen na základě doručené dávky měřené pomocí monitorovacích komor. Nádor je ozařován v izoenergetických vrstvách. Systém tedy projde všechny pozice spotů pro danou energii svazku, následně je energie svazku změněna a ozařuje se další energetická vrstva. Izoenergetické vrstvy však nemusí být v důsledku nehomogenní geometrie pacienta zároveň izohlubkové [3] [31] [32] [36]. Znázornění mechanismu techniky skenování tužkovým svazkem je na obrázku 4.3. Na obrázku 4.4 je pak zakresleno schéma hlavičky pro techniku skenování tužkovým svazkem od společnosti IBA, kde můžeme vidět dvojici kvadrupólových magnetů pro kontrolu velikosti svazku, pár skenovacích dipólů pro vychylování svazku a ionizační komory pro měření dávky, pozice a profilu svazku [31].



Obrázek 4.3: Schéma mechanismu techniky skenování tužkovým svazkem: PBS Quads = kvadrupólové magnety, Scanning Magnets = skenovací magnety, Last Layer Minimum Energy = poslední skenovaná vrstva odpovídající nejnižší energii, First Layer Maximum Energy = první skenovaná vrstva odpovídající nejvyšší energii [59].

Izocentrická velikost svazku ve vzduchu je v daném systému fixní, avšak je závislá na energii, neboť s klesající energií roste pravděpodobnost rozptylu protonů o větší úhly [3] [31] [36]. Velikost spotu u systému v PTC se tak pohybuje v rozmezí 2,7 – 8,5 mm [62]. Šířka svazku na vstupu do pacienta zároveň závisí na vzdálenosti mezi výstupem svazku z ozařovací hlavičky a povrchem pacienta. U protonů totiž dochází k častým pružným rozptylům o malé úhly. Rozptýlené protony tedy mění svůj směr, ale zůstávají ve svazku. Polostín protonového svazku proto rapidně roste s hloubkou. Největším zdrojem rozšiřování polostínu je rozptyl ve sloupci vzduchu mezi hlavičkou

a tělem pacienta. Z toho důvodu je důležité tuto vzdálenost minimalizovat [3] [31].



Obrázek 4.4: Schéma ozařovací hlavičky pro techniku PBS od společnosti IBA: Proton beam = svazek protonů, Quadrupole magnets - kvadrupólové magnety, Quadrupole vacuum chamber = kvadrupólová vakuová komora, Dipole magnets = dipólové magnety, Dipole vacuum chamber = dipólová vakuová komora, Ion chambers = ionizační komory, Brass snout = mosazná hlavička, Isocenter = izocentrum [31].

Část II

Praktická část

Kapitola 5

Metody

5.1 Realizace DECT kalibrace pro plánování protonové léčby

Na základě metod popsaných v Kapitole 2 byla provedena DECT kalibrace pro plánování protonové léčby za účelem implementace jejích výstupů do plánovacího systému XiO v PTC v Praze. Kalibrace byla realizována na diagnostickém skeneru Siemens SOMATOM Definition Flash CT v Institutu Klinické a Experimentální medicíny (IKEM).

5.1.1 Modelování odezvy CT skeneru

Pro odvození parametrů K v rovnicích (2.1), (2.2) byl naskenován fantom CIRS Electron Density Phantom 062M zapůjčený z PTC. Fantom je vyroben z plastové vody a skládá se ze dvou částí [7]. Jako celek má simulovat řez pánevní oblastí o rozměrech 33 cm x 27 cm x 5 cm, z něhož lze vyjmout fantom hlavy o průměru 18 cm. Fantom se dále skládá ze šestnácti vyjímatelných tkáňově ekvivalentních vložek a jedné vložky s vodou. Z většiny tkáňově ekvivalentních materiálů jsou vyrobeny dvě vložky. Seznam materiálů obsažených v CIRS fantomu je uveden v tabulce (5.1).

Vložky byly do fantomu umístěny tak, aby se vždy jeden ze vzorků stejného materiálu nacházel ve fantomu hlavy a druhý ve fantomu těla (tedy na vnitřním a vnějším

kruhu vložek). Toto rozmístění bylo zvoleno kvůli závislosti hodnoty zeslabení materiálu na poloze ve skenovaném objektu, která je způsobena tvrdnutím svazku. Pokud tedy získáme CT čísla pro různé polohy materiálu ve fantomu, měla by být kalibrace zatížena menší nejistotou. Rozmístění vzorků ve fantomu je zakresleno na obrázku 5.1.



Obrázek 5.1: Rozmístění vložek z tkáňově ekvivalentních materiálů ve fantomu CIRS Electron Density Phantom 062M: 1 = svaly, 2 = kost (s 800 mg/cm^3 hydroxyapatitu vápenatého (HA)), 3 = plíce při nádechu, 4 = prsní tkáň, 5 = játra, 6 = kost (200 mg/cm^3 HA), 7 = plíce při výdechu, 8 = kost (1250 mg/cm^3 HA), 9 = tuková tkáň, 10 = voda.

CT skener Siemens SOMATOM Definition Flash CT, na kterém proběhlo skenování fantomu a kalibrace, pořizuje DECT snímky pomocí technologie dual source. Jak už název napovídá, tato technologie využívá dvou párů rentgenka-detektor, jenž jsou vůči sobě posunuty o 90° a obíhají na gantry současně. Jeden z párů pak snímá pacienta vysokoenergetickým spektrem a druhý nízkoenergetickým spektrem fotonů [20] [21] [63]. Aby ale nedošlo ke srážce, musí být řady jednoho z detektorů kratší než u druhého detektoru. Snímek pro vysokoenergetické spektrum je tudíž pořízen s menším field of view (FOV) (o průměru 33 cm) než snímek pro nízkoenergetické spektrum [64]. Ukázka velikosti FOV je na snímku pacienta v obrázku 5.2, kde je hranice FOV naznačena bílou linkou.



Obrázek 5.2: Snímek pacienta v oblasti hrudního koše pořízený při 140 kV a FOV o průměru 33 cm znázorněné bílou přerušovanou čarou, data mimo FOV jsou doplněna z 80kV snímku.

Pro snímání fantomu bylo zapotřebí použit stejný protokol, kterým jsou skenováni pacienti, na jejichž snímky by měla být kalibrace aplikována. Zaměřili jsme se na potenciální pacienty s tumorem v pánevní oblasti a v oblasti hlavy. Proto jsme vybrali protokol pro vyšetření dolních končetin, kterým jsme snímali fantom těla, a protokol pro vyšetření karotid, kterým jsem snímali fantom hlavy. Protokol použitý pro fantom pánve snímá s napětím rentgenek 80 kV a 140 kV, protokol pro fantom hlavy pak s napětím 100 kV a 140 kV. Vzhledem k tomu, že parametry K jsou závislé na energii spektra, budou se pro dané protokoly lišit. Menší FOV má vždy pár rentgenka-detektor, který snímá pod napětím 140 kV.

Snímky získané pomocí DECT skeneru byly použity pro stanovení parametrizací CTN (2.1), (2.2). Do rovnic je potřeba dosadit CTN, relativní elektronovou hustotu a efektivní atomová čísla pro každý vzorek ve fantomu. Průměrná CTN ve vložkách všech snímků byla určena pomocí programu MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) jako průměrné hodnoty dat ze všech řezů vložek z jednoho materiálu. Dále byla získána efektivní atomová čísla a relativní elektronové hustoty podle rovnic (1.4) až (1.7). Pro výpočet bylo použito publikované složení vložek fantomu [7]. Složení tkáňově ekvivalentních vložek je uvedeno v tabulce 5.1, publikované fyzikální hustoty [7] a vypočtená efektivní atomová čísla s relativními elektronovými hustotami jsou uvedeny v tabulce 5.2.

Tabulka 5.1: Hmotnostní zastoupení prvků ve vložkách fantomu CIRS Electron Density Phantom 062M [7], protonová čísla Z a molární hmotnosti A [66].

Prvek	H	O	C	N	Cl	Ca	P	S	Ba	Ar
Z [-]	1	8	6	7	17	20	15	16	56	18
A [g/mol]	1,01	16,00	12,01	14,01	35,45	40,08	30,97	32,07	137,33	39,95
Materiál	Hmotnostní zastoupení prvků [%]									
Plíce (nádech)	8,80	18,60	67,50	3,50	1,60					
Plíce (výdech)	8,90	20,40	66,00	2,40	0,60	1,70				
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	9,60	17,00	70,30	1,90	0,20	0,90				
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	7,00	22,70	56,30	2,00	0,20	8,50	3,30			
Játra	9,00	17,10	69,40	2,10	0,10	2,20				
Sval	9,10	16,80	69,70	2,10	0,10	2,20				
Tuková tkáň	10,00	16,40	71,30	1,80	0,20	0,30				
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	5,70	25,90	40,80	1,00	0,10	17,90	8,30		0,30	
Hutná kostní tkáň (1250 mg/cm ³ HA)	3,60	32,00	28,80	1,10	0,04	23,30	10,80	0,08	0,32	
Voda	11,19	88,81								

Tabulka 5.2: Fyzikální hustoty ρ [7], vypočtené relativní elektronové hustoty $\rho_{e,rel}$ a vypočtená efektivní atomová čísla $\hat{Z}^{3,62}$, $\hat{Z}^{1,86}$ vložek fantomu CIRS Electron Density Phantom 062M.

Materiál	ρ [g/cm ³]	$\hat{Z}^{3,62}$ [-]	$\hat{Z}^{1,86}$ [-]	$\rho_{e,rel}$ [-]
Plíce (nádech)	0,195	1165,59	29,72	0,191
Plíce (výdech)	0,510	1723,33	32,10	0,497
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	0,991	1202,15	28,77	0,977
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	1,161	5430,43	51,64	1,118
Játra	1,072	1793,77	31,77	1,052
Sval	1,062	1787,19	31,66	1,044
Tuková tkáň	0,960	911,91	27,18	0,951
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1,530	15786,72	83,83	1,453
Hutná kostní tkáň (1250 mg/cm ³ HA)	1,820	19586,57	102,79	1,694
Vzduch	0,001	1708,78	41,85	0,001
Voda	0,998	1487,08	38,47	1,000

Tímto způsobem vzniklo pro každý snímek deset rovnic o třech neznámých parametrech K'_f , K'_k a K'_c . Parametry byly hledány pomocí funkce `nlinfit` v programu MATLAB. Získané parametry pro oba skenovací protokoly jsou zaneseny v tabulce 5.3. Pro validaci parametrů K byly vypočteny absolutní a relativní rozdíly mezi

měřenými a vypočtenými CT čísly CIRS fantomu.

Tabulka 5.3: Parametry K určené pro Siemens SOMATOM Definition Flash CT skener pro příslušná napětí rentgenky a fantomy/skenovací protokoly, kde K_f je parametr charakterizující účinný průřez spektra pro fotoelektrický jev, K_k pro koherentní rozptyl a K_c pro Comptonův rozptyl.

Fantom	Napětí	K'_f	K'_k	K'_c
Pánev	80 kV	0,000027	0,002973	0,857826
	140 kV	0,000008	0,001173	0,951324
Hlava	100 kV	0,000020	0,003052	0,871985
	140 kV	0,000009	0,000997	0,955824

5.1.2 Výpočet relativní elektronové a fyzikální hustoty

Získané parametrizace mohou být použity pro výpočet map efektivních atomových čísel Z_{eff} a relativních elektronových hustot z libovolné sady DECT snímků pořízených danými skenovacími protokoly. Za tímto účelem byl sestaven kód v programu MATLAB, kde je Z_{eff} počítáno jako řešení rovnice (2.4) a relativní elektronová hustota dosazením do rovnice (2.5).

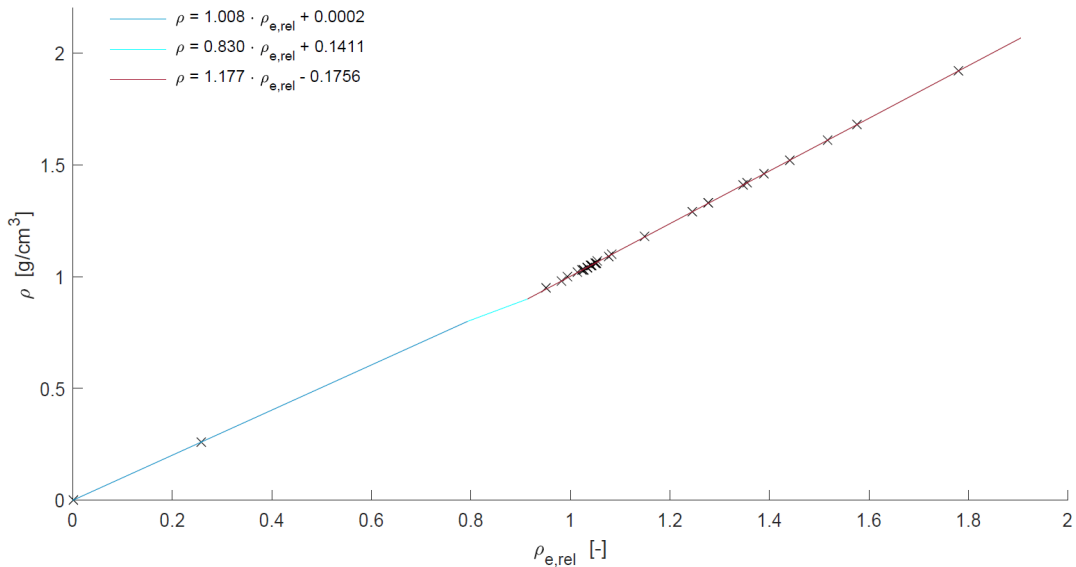
Vzhledem k tomu, že data pro vysokoenergetické spektrum jsou získávána v menším FOV než data pro nízkoenergetické spektrum, je zapotřebí DECT výpočty provádět pouze v oblasti menšího FOV. V nahraných DECT snímcích jsou proto v rámci kalibračního skriptu vždy nejprve nalezeny hranice FOV. Rovnice (2.4) je pak řešena iterativně pro každý voxel uvnitř FOV v každém řezu CT snímků. Výpočet je proveden pomocí funkce `lsqnonlin` na intervalu (0, 100). Za účelem snížení výpočetního času je rovnice (2.4) pro řádky matice řešena paralelně pomocí příkazu `parfor`. Relativní elektronová hustota je vždy vypočtena ze získaného efektivního atomového čísla.

Fyzikální hustota pak může být určena z lineárního vztahu s relativní elektronovou hustotou. Multilineární $\rho_{e,rel} - \rho$ křivka byla stanovena pro data 34 referenčních tkání a vzduchu uvedená v tabulce 5.4. Fit byl rozdělen do tří částí. Ve studii [27]

byla funkce hledána jako závislost relativní elektronové hustoty na fyzikální hustotě a intervaly fyzikálních hustot pro jednotlivé fity byly zvoleny jako $(0; 0,8)$, $(0,8; 0,9)$ a $(0,9; 3)$ g/cm³. Zde byla křivka vytvořena naopak jako závislost fyzikální hustoty na relativní elektronové hustotě a odpovídající intervaly pro relativní elektronovou hustotu byly určeny jako $(0; 0,79)$, $(0,79; 0,91)$ a $(0,91; 2,7)$. Funkce v první oblasti byla stanovena lineárním fitem dat pro vzduch, plíce při nádechu a svaly. Ve třetí oblasti byl proveden fit pro všechny zbývající referenční tkáně včetně svalů a ve druhé oblasti byla funkce vytvořena jako spojnice prvního a třetího fitu. Výsledná kalibrační křivka je vykreslena na obrázku 5.3 a její funkční předpis má tvar

$$\rho = \begin{cases} 1,008 \cdot \rho_{e,rel} + 0,000229 & \text{pro } \rho_{e,rel} \in \langle 0; 0,79 \rangle \\ 0,8304 \cdot \rho_{e,rel} + 0,1411 & \text{pro } \rho_{e,rel} \in \langle 0,79; 0,91 \rangle \\ 1,177 \cdot \rho_{e,rel} - 0,1756 & \text{pro } \rho_{e,rel} \in \langle 0,91; 2,7 \rangle, \end{cases} \quad (5.1)$$

kde ρ je fyzikální hustota v g/cm³ a $\rho_{e,rel}$ je relativní elektronová hustota.



Obrázek 5.3: Kalibrační křivka pro převod relativní elektronové hustoty na fyzikální hustotu získaná fitem dat referenčních tkání, kde modrou linkou je vyznačena funkce pro interval $\langle 0; 0,79 \rangle$ v rovnici (4.1), světle modrou linkou funkce pro interval $\langle 0,79; 0,91 \rangle$ a červenou linkou funkce pro interval $\langle 0,91; 2,7 \rangle$.

Výsledná kalibrační křivka byla zanesena do kódu v podobě tří funkcí. Funkce jsou pak použity pro přepočítání relativních elektronových hustot získaných v předchozím kroku na fyzikální hustoty. Byla zde také aplikována fyzikální podmínka, která převádí záporné hodnoty fyzikálních hustot vznikající v oblastech vzduchu v důsledku šumu na hustotu vzduchu. K matici vypočtených fyzikálních hustot uvnitř FOV je přičtena matice obsahující vně FOV hustotu vzduchu.

5.1.3 Generování vstupů pro plánovací systém

Výstupy provedeného DECT výpočtu však nejsou kompatibilní s plánovacím systémem XiO, který požaduje jako vstup CT snímky a CTN- ρ kalibrační křivku. Tuto situaci jsme se rozhodli řešit generováním a nahráním DICOM snímků fyzikálních hustot získaných z DECT kalibrace spolu s identickou kalibrační křivkou.

Za tímto účelem je vypočtená matice hustot ve skriptu ukládána po jednotlivých řezech do DICOM souborů pomocí funkcí dicominfo a dicomwrite. Vzhledem k tomu, že formát DICOM neumožňuje ukládání desetinných čísel, musela být matice hustot před zapisováním vynásobena 1000, aby byl zajištěn dostatečný počet desetinných míst u ukládaných hodnot. Snímky hustot jsou pak vždy po jednotlivých řezech uloženy s hlavičkami původních CT snímků tak, aby obsahovaly správné souřadnice. Do hlaviček byla vygenerována nová identifikační čísla UID, aby mohly být do plánovacího systému nahrány zároveň původní CT snímky i vypočtené snímky hustot. Při ukládání byl navíc zvolen mód 'Create', v rámci kterého MATLAB modifikuje hodnoty tagů v hlavičce tak, aby odpovídaly ukládaným datům (např. maximální a minimální hodnotu pixelu ve snímku). Při zobrazení v DICOM prohlížeči odečítá DICOM hlavička od dat zadanou konstantu. Celková operace provedená s vypočtenými hustotami v uložených snímcích je proto $\rho \cdot 1000 - 1000$. Kvůli vyšší výpočetní náročnosti DECT metody byly veškeré snímky hustot získané DECT metodou vypočteny prostřednictvím MetaCentra poskytujícího dostatečnou výpočetní kapacitu.

Vzhledem ke škálovací operaci provedené na vypočtených fyzikálních hustotách, musela být do plánovacího systému namísto identické kalibrační křivky nahrána křivka převádějící $\rho \cdot 1000 - 1000$ ve snímcích na neškálované ρ .

Tabulka 5.4: Fyzikální a relativní elektronové hustoty vzduchu [1] a referenčních tkání převzaté z ICRU reportu 44 [65].

Tkáň	Fyz. hustota [g/cm ³]	Rel. el. hustota
Tuková tkáň	0,95	0,951
Krev	1,06	1,050
Mozek	1,04	1,034
Prsní tkáň (mléčné žlázy)	1,02	1,014
Buněčné jádro	1,00	0,994
Oční čočka	1,07	1,054
Střevo	1,03	1,025
Srdce (naplněné krví)	1,06	1,052
Ledviny	1,05	1,041
Játra	1,06	1,050
Plíce (výdech)	1,05	1,041
Plíce (nádech)	0,26	0,258
Lymfa	1,03	1,027
Sval (kosterní)	1,05	1,041
Vaječníky	1,05	1,043
Slinivka břišní	1,04	1,034
Kůže	1,09	1,077
Slezina	1,06	1,052
Varlata	1,04	1,034
Štítná žláza	1,05	1,041
Červená kostní dřeň	1,03	1,023
Žlutá kostní dřeň	0,98	0,982
Chrupavka	1,10	1,083
Kortikální kost	1,92	1,780
Houbovitá kostní tkáň	1,18	1,149
Kost lebeční	1,61	1,517
Kost stehenní	1,33	1,277
Kost pažní	1,46	1,389
Kost - čelist	1,68	1,576
Kost - žebro (2., 6.)	1,41	1,347
Kost - žebro (10.)	1,52	1,441
Kost - křížová	1,29	1,245
Kost - obratel (C4)	1,42	1,355
Kost - obratel (D6, L3)	1,33	1,277
Vzduch	0,0012	0,001

5.2 Realizace SECT kalibrace pro plánování protonové léčby

Namísto snímků pořízených SECT skenerem byly jako SECT snímky využity skeny pořízené DECT při napětí 140 kV. Pro SECT kalibraci proto mohly být využity parametry K vypočtené v rámci DECT kalibrace pro 140kV snímky pánevního fantomu (tabulka 5.3).

Ze složení referenčních tkání uvedených v tabulce 5.5 byla tedy vypočtena efektivní atomová čísla $\hat{Z}^{3,62}$ a $\tilde{Z}^{1,86}$ podle rovnic (1.5) až (1.7). Ta byla spolu s relativními elektronovými hustotami z tabulky 5.4 dosazena do parametrizace CTN s příslušnými parametry K (rovnice 1.9), čímž byla získána teoretická CTN referenčních lidských tkání (uvedena v tabulce 5.6). Vynesením těchto CTN oproti fyzikálním hustotám referenčních tkání z tabulky 5.4 může být získána SECT kalibrační křivka. CTN pro vzduch nebylo vypočteno parametrizací, nýbrž bylo použito naměřené CTN vzduchu z okolí nasnímaného CIRS fantomu.

V plánovacím systému XiO jsou pro zadání hodnot, ze kterých je určena kalibrační křivka, zavedena omezující pravidla. Na osu CTN není možné zadat desetinná čísla a na osu fyzikálních hustot je možné zadat pouze hodnoty větší než 0,01. Vypočtená CTN referenčních tkání proto byla zaokrouhlena a ze spojnice vzduchu a plic při nádechu bylo vypočteno CTN pro hustotu 0,01 jako náhradní počáteční hodnota kalibrační křivky namísto vzduchu, jehož hustota je $0,0012 \text{ g/cm}^3$ a tudíž není možné ji zadat. Výsledná kalibrační křivka získaná lineární interpolací mezi jednotlivými body referenčních tkání je na obrázku 5.4.

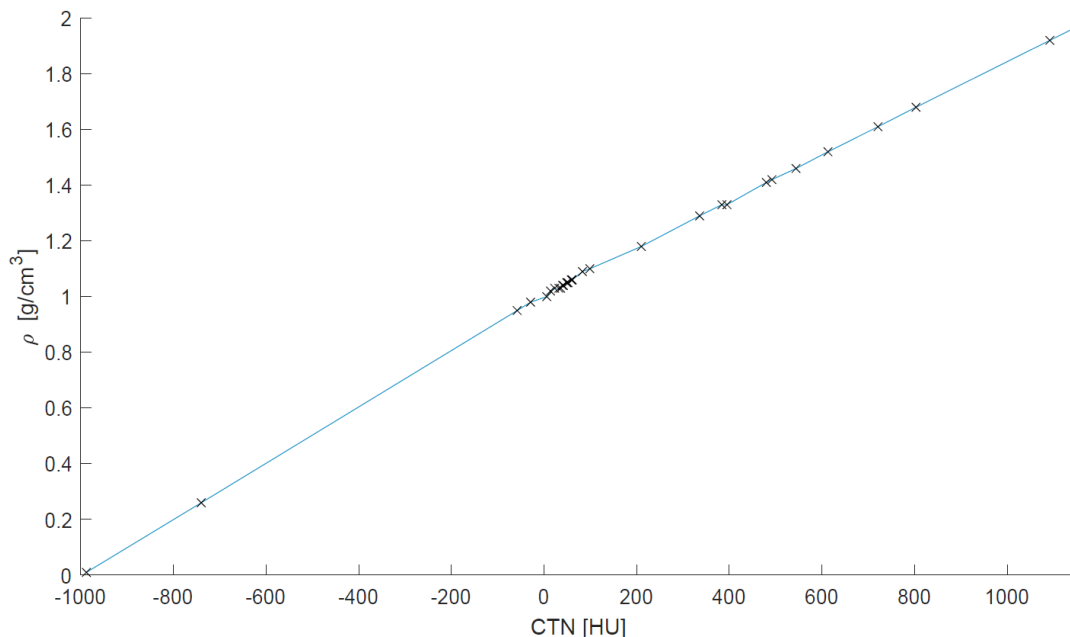
Pro ověření správnosti vytvořených kalibrací byly pomocí SECT i DECT kalibrace vypočteny snímky hustot tkáňově ekvivalentního fantomu CIRS. Ze snímků byly určeny celkové průměrné fyzikální hustoty a jejich směrodatné odchylky pro každý materiál. Tyto hodnoty pak byly porovnány s publikovanými referenčními hustotami vložek CIRS fantomu.

Tabulka 5.5: Hmotnostní zastoupení prvků v referenčních tkáních převzaté z ICRU reportu 44 [65], protonová čísla Z a molární hmotnosti A [66].

Prvek	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe	I
Z [-]	1	6	7	8	11	12	15	16	17	19	20	26	53
A [g/mol]	1,01	12,01	14,01	16	22,99	24,31	30,97	32,07	35,45	39,1	40,08	55,85	126,9
Tkáň	Hmotnostní zastoupení prvku [%]												
Tuková tkáň	11,4	59,8	0,7	27,8	0,1			0,1	0,1				
Krev	10,2	11	3,3	74,5	0,1		0,1	0,2	0,3	0,2		0,1	
Mozek	10,7	14,5	2,2	71,2	0,2		0,4	0,2	0,3	0,3			
Prsní tkáň (mléčné žlázy)	10,6	33,2	3	52,7	0,1		0,1	0,2	0,1				
Buněčné jádro	10,6	9	3,2	74,2		0,4	2,6						
Oční čočka	9,6	19,5	5,7	64,6	0,1		0,1	0,3	0,1				
Střevo	10,6	11,5	2,2	75,1	0,1		0,1	0,1	0,2	0,1			
Srdce (naplněné krví)	10,3	12,1	3,2	73,4	0,1		0,1	0,2	0,3	0,2		0,1	
Leviny	10,3	13,2	3	72,4	0,2		0,2	0,2	0,2	0,2	0,1		
Játra	10,2	13,9	3	71,6	0,2		0,3	0,3	0,2	0,3			
Plíce (výdech)	10,3	10,5	3,1	74,9	0,2		0,2	0,3	0,3	0,2			
Plíce (nádech)	10,3	10,5	3,1	74,9	0,2		0,2	0,3	0,3	0,2			
Lymfa	10,8	4,1	1,1	83,2	0,3			0,1	0,4				
Sval (kosterní)	10,2	14,3	3,4	71	0,1		0,2	0,3	0,1	0,4			
Vaječníky	10,5	9,3	2,4	76,8	0,2		0,2	0,2	0,2	0,2			
Slinivka břišní	10,6	16,9	2,2	69,4	0,2		0,2	0,1	0,2	0,2			
Kůže	10	20,4	4,2	64,5	0,2		0,1	0,2	0,3	0,1			
Slezina	10,3	11,3	3,2	74,1	0,1		0,3	0,2	0,2	0,3			
Varlata	10,6	9,9	2	76,6	0,2		0,1	0,2	0,2	0,2			
Štítná žláza	10,4	11,9	2,4	74,5	0,2		0,1	0,1	0,2	0,1			0,1
Červená kostní dřev	10,5	41,4	3,4	43,9			0,1	0,2	0,2	0,2		0,1	
Žlutá kostní dřev	11,5	64,4	0,7	23,1	0,1			0,1	0,1				
Chrupavka	9,6	9,9	2,2	74,4	0,5		2,2	0,9	0,3				
Kortikální kost	3,4	15,5	4,2	43,5	0,1	0,2	10,3	0,3			22,5		
Houbovitá kostní tkáň	8,5	40,4	2,8	36,7	0,1	0,1	3,4	0,2	0,2	0,1	7,4	0,1	
Kost lebeční	5	21,2	4	43,5	0,1	0,2	8,1	0,3			17,6		
Kost stehenní	7	34,5	2,8	36,8	0,1	0,1	5,5	0,2	0,1		12,9		
Kost pažní	6	31,4	3,1	36,9	0,1	0,1	7	0,2			15,2		
Kost - čelist	4,6	19,9	4,1	43,5	0,1	0,2	8,6	0,3			18,7		
Kost - žebro (2., 6.)	6,4	26,3	3,9	43,6	0,1	0,1	6	0,3	0,1	0,1	13,1		
Kost - žebro (10.)	5,6	23,5	4	43,4	0,1	0,1	7,2	0,3	0,1	0,1	15,6		
Kost křížová	7,4	30,2	3,7	43,8		0,1	4,5	0,2	0,1	0,1	9,8	0,1	
Kost - obratel C4	6,3	26,1	3,9	43,6	0,1	0,1	6,1	0,3	0,1	0,1	13,3	0,1	
Kost - obratel D6, L3	7	28,7	3,8	43,7		0,1	5,1	0,2	0,1	0,1	11,1	0,1	

Tabulka 5.6: Vypočtená efektivní atomová čísla $\hat{Z}^{3,62}$, $\tilde{Z}^{1,86}$ a teoretická CTN referenčních tkání pro SECT kalibraci.

Tkáň	$\hat{Z}^{3,62}$ [-]	$\tilde{Z}^{1,86}$ [-]	CTN [HU]
Tuková tkáň	874,99	27,86	-57,64
Krev	1683,28	38,32	59,98
Mozek	1608,27	37,58	42,12
Prsní tkáň (mléčné žlázy)	1202,76	33,15	13,7
Buněčné jádro	1778,53	39,6	5,85
Oční čočka	1382,63	36,2	58,55
Střevo	1484,13	37,3	31,73
Srdce (naplněné krví)	1668,73	38,06	61,36
Leviny	1586,92	37,75	49,42
Játra	1606,86	37,88	58,82
Plíce (výdech)	1613,16	38,27	50,27
Plíce (nádech)	1613,16	38,27	-740,16
Lymfa	1568,71	38,64	35,83
Sval (kosterní)	1594,9	37,68	49,4
Vaječníky	1582,4	38,16	51,7
Slinivka břišní	1478,88	36,63	39,93
Kůže	1437,66	36,23	82,57
Slezina	1608,3	38,11	60,93
Varlata	1561,12	37,92	42,16
Štítná žláza	2809,56	38,58	60,3
Červená kostní dřeň	1315,18	32,46	22,76
Žlutá kostní dřeň	822,83	26,97	-28,72
Chrupavka	1988,26	41,33	99,09
Kortikální kost	13950,21	99,07	1092,36
Houbovitá kostní tkáň	5212,25	51,86	209,67
Kost lebeční	10999,21	83,56	720,88
Kost stehenní	8055,66	66,78	394,78
Kost pažní	9456,84	74,4	544,24
Kost - čelist	11659,57	87,06	802,86
Kost - žebro (2., 6.)	8421,42	70,02	480,44
Kost - žebro (10.)	9882,98	77,69	612,65
Kost křížová	6632,21	60,36	336,26
Kost - obratel C4	8650,22	70,98	492,29
Kost - obratel D6, L3	7370,05	64,22	384,16



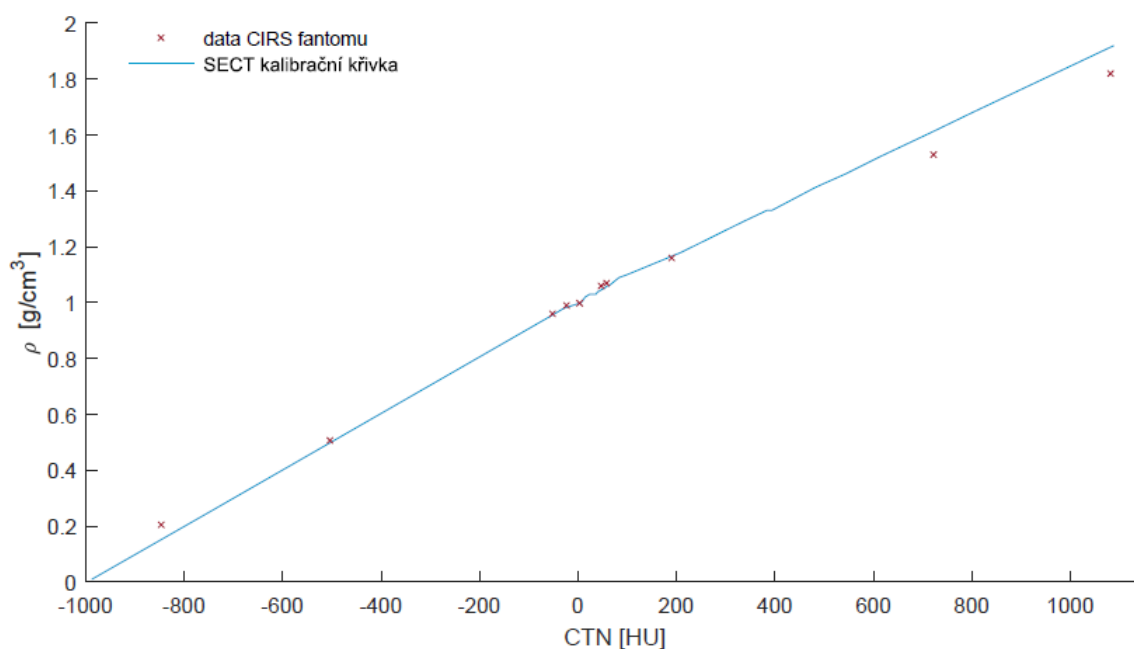
Obrázek 5.4: SECT kalibrační křivka získaná lineární interpolací mezi jednotlivými body závislosti fyzikální hustoty na CTN pro referenční lidské tkáně.

5.3 Měření a plánování dávkových distribucí pro fantom

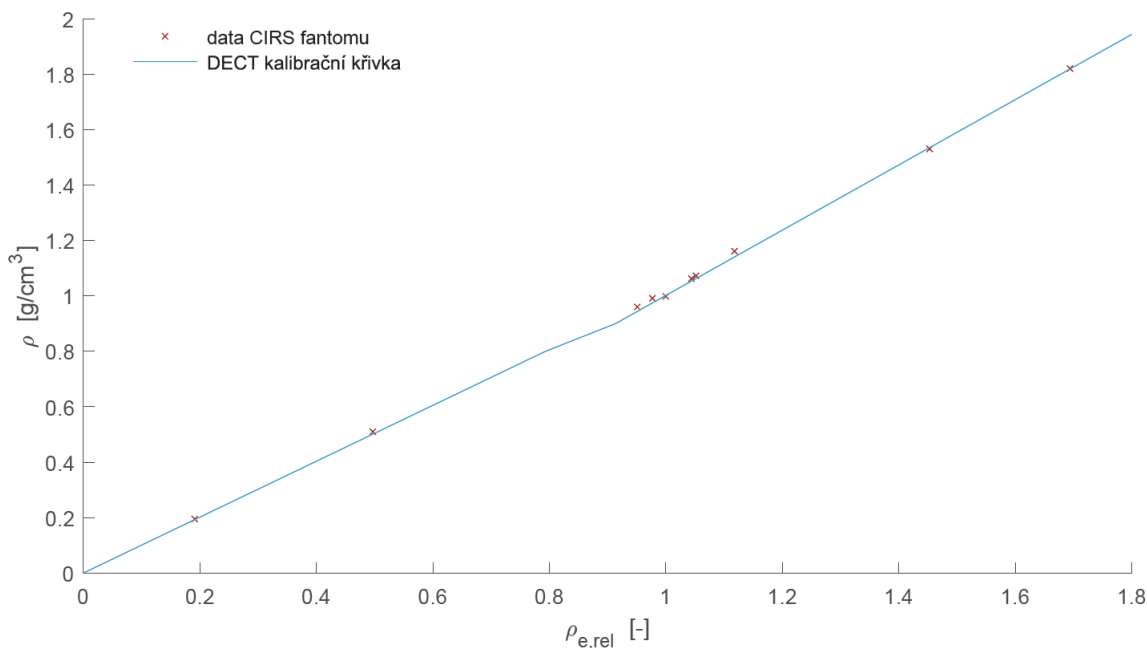
Schopnost obou kalibračních metod předpovídat přesné fyzikální hustoty materiálů, a tudíž i dávkové distribuce od protonů v těchto materiálech, musí být ověřena měřením. Za tím účelem mělo být provedeno měření a plánování dávkových distribucí pro fantom o známém složení. V tomto bodě se však práce částečně odchyluje od zadání, neboť zmíněný experiment byl proveden pro fantom se zvířecími tkáněmi namísto tkáňově ekvivalentního fantomu se známým složením. Důvodem je, že kalibrační křivky jsou stanoveny na základě dat referenčních tkání a tudíž jsou určeny pro použití na snímky lidských tkání. Tkáňové substituenty jsou však pouze přibližně tkáňově ekvivalentní. Aby totiž bylo možné je vyrobit, musí se jejich složení od skutečných lidských tkání značně odlišovat [1] [11]. Z toho důvodu se mohou data tkáňových substituentů výrazně odchylovat od kalibračních křivek. Znamená to tedy, že bychom použili kalibrační křivky pro materiály, pro které nejsou určeny

- tedy pro plasty namísto tkání - což by do ověření mohlo zanést falešnou nejistotu [68]. Vzhledem k rozdílným mechanismům DECT a SECT kalibrace by navíc tento postup mohl zanášet nejistoty pouze do jedné z kalibrací a tím zkreslovat rozdíl mezi metodami. Na obrázku 5.5 je vynesena SECT kalibrační křivka spolu s daty materiálů CIRS fantomu. Je patrné, že v oblasti plic a kostí vykazují tkáňově ekvivalentní materiály značné odchylky od kalibrační křivky. Oproti tomu na obrázku 5.6 je vynesena DECT kalibrační křivka a data CIRS fantomu. V tomto případě ale data fantomu vykazují dobrou shodu s kalibrační křivkou. V rámci DECT metody kalibrace je navíc parametrizace CTN stanovená na základě tkáňově ekvivalentních plastů použita přímo pro výpočet relativní elektronových hustot zájmového materiálu. Dá se proto předpokládat, že pro tkáňové substituenty by DECT metoda mohla naopak vykazovat falešně vyšší přesnost a tím prohloubit propast mezi oběma metodami.

Z těchto důvodů je vhodnější dané měření provést na zvířecích tkáních [11]. Zamýšlený postup měření na tkáňově ekvivalentním fantomu byl proto přehodnocen.

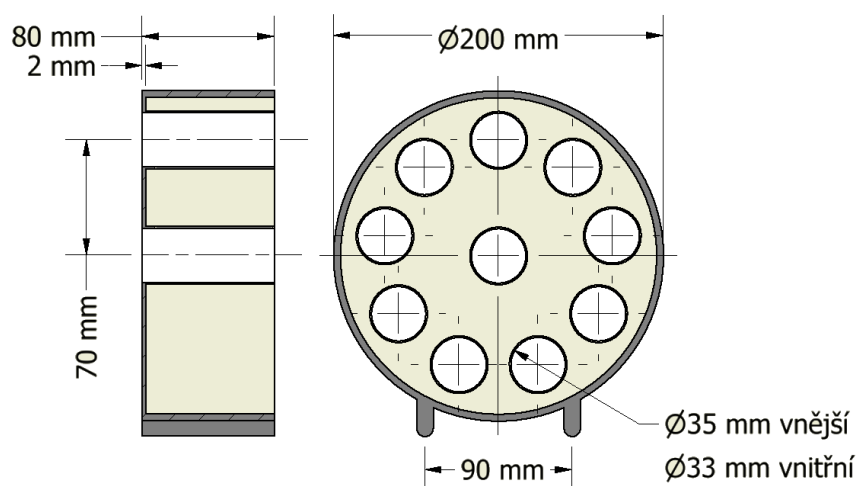


Obrázek 5.5: Porovnání SECT kalibrační křivky a dat CIRS fantomu.



Obrázek 5.6: Porovnání DECT kalibrační křivky a dat CIRS fantomu.

Fantom pro zvířecí tkáň byl navržen tak, aby zajišťoval reprodukovatelnou geometrii pro DECT skenování a ozařování v PTC. Navíc by měl umožňovat prozáření vložených tkání bez průchodu svazku plastem fantomu, který by negativně ovlivnil výpočet dávkových distribucí. Fantom byl proto navržen ve tvaru válce s 10 otvory pro vložení tkání vedoucími skrz plnou hloubku fantomu. Schéma fantomu s fyzickými rozměry je na obrázku 5.7. Duté tělo fantomu bylo vytištěno z polyetylen-tereftalát-glykolu (PETG) na 3D tiskárně. Tento skelet byl následně vyplněn epoxidovou pryskyřicí. Materiál těla fantomu neovlivňuje výsledky experimentu, neboť naměřená data mohou být vyhodnocována pouze v oblastech za tkáňovými vložkami. Otvory ve fantomu pak byly naplněny následujícími tkáněmi: vepřová plec, ledviny, játra, mozek, slezina a sádlo a hovězí zadní, kloubová kost a kostní dřeň. Vepřovými ledvinami byly naplněny dva otvory. Vzorčky byly ve fantomu zafixovány pomocí tenké vrstvy smršťovací fólie. Veškeré tkáňe byly zakoupeny den před experimentem. Skenování fantomu na DECT v IKEMu a měření v PTC pak bylo provedeno v jeden den, přičemž tkáňový fantom byl mezi pracovišti převážen v chladicí tašce. Fotografie fantomu jsou na obrázku 5.8.



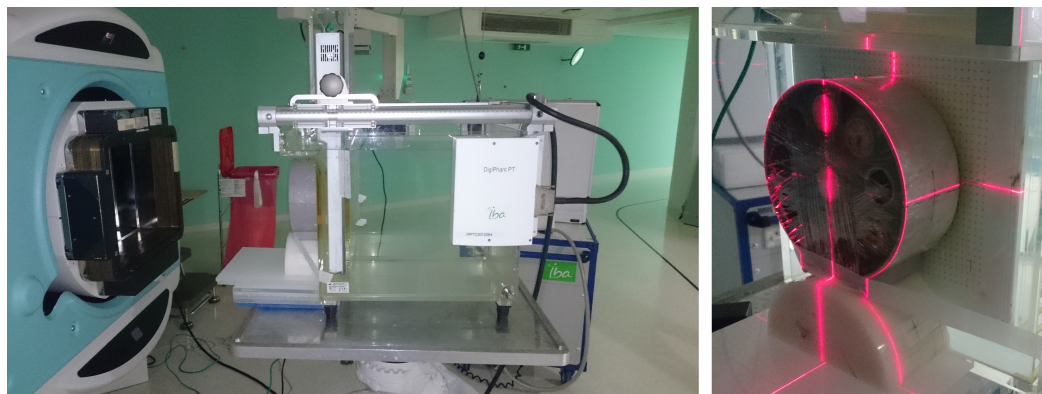
Obrázek 5.7: Schéma těla fantomu tkáňové vložky.



Obrázek 5.8: Fotografie tkáňového fantomu: vlevo nenaplněný fantom z plastové strany, uprostřed nenaplněný fantom z epoxidové strany a vpravo fantom naplněný tkáněmi.

Experiment v PTC byl proveden jako měření dávkové distribuce ve vodním fantomu umístěném za tkáňovým fantomem. Vodní fantom DigiPhant (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Německo) je vybaven polohovacím systémem, do něhož je upevněn detektor MatriXX (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Německo). MatriXX je matice ionizačních komor, pomocí kterých je možné měřit 2D dávkové distribuce ve směru kolmém na směr svazku. Detektor je pak možné polohovat do různých hloubek vodního fantomu a získat tak 3D dávkovou distribuci. MatriXX má aktivní plochu $24,4 \times 24,4 \text{ cm}^2$ s ionizačními komorami o průměru 4,5 mm a rozestupy středů ionizačních komor 7,62 mm [67]. Ozařování bylo provedeno pomocí

fixního svazku a techniky PBS. Svazek byl orientován rovnoběžně s vložkami tkáňového fantomu a izocentrum bylo nastaveno na povrch tkáňového fantomu. Geometrie experimentu je zachycena na obrázku 5.9. Pro ozáření byla použita energie svazku 170 MeV s dosahem ve vodě 19,62 cm a laterální rozestup spotů 4 mm s intenzitou 0,2 MU na spot. Měření bylo provedeno s hloubkovým krokem 0,5 mm.



Obrázek 5.9: Geometrie při měření 3D dávkové distribuce pro tkáňový fantom v PTC, vlevo ozařovací hlavice, tkáňový fantom a DhiPhant, vpravo tkáňový fantom nastavený na lasery a detektor MatriXX.

Na základě SECT a DECT snímků fantomu byly v plánovacím systému XiO 5.10 vypočteny odpovídající dávkové distribuce. CT snímky fantomu byly pořízeny na DECT v IKEMu pomocí skenovacího protokolu pro dolní končetiny. Výpočtem dávkové distribuce na základě těchto snímků proto byla ověřována kalibrace DECT pro pánevní oblast. Tloušťka řezu, se kterou byly snímky rekonstruovány, je 0,6 mm. Fantom však nebyl na pořízených snímcích orientován zcela ortogonálně, proto byla pomocí programu MATLAB provedena rotace snímků tak, aby byl fantom vůči řezům orientován ortogonálně a byla tak minimalizována geometrická nejistota. V rámci plánovacího systému pak byla v řezech CT snímků nacházejících se za tkáňovým fantomem uměle vytvořena voda jako krychle se zadanou relativní fyzikální hustotou rovnou 1, simulující vodní fantom použitý při měření. Dávková distribuce byla vypočtena pro pole se stejnými parametry, jaké byly použity při měření. Za účelem dosažení dostatečného rozlišení výpočetní mřížky dávky však musel být zvýšen laterální rozestup spotů na 6 mm oproti 4 mm použitým pro měření. Za těchto podmínek pak byla získána dávková distribuce s rozlišením 1,5 mm. Při zvýšení po-

čtu spotů či rozlišení dávkové distribuce výpočet z důvodu nedostatečné výpočetní kapacity nedoběhl. Vzhledem k této odlišnosti muselo být následné porovnání naměřené dávkové distribuce s vypočtenými dávkovými distribucemi na základě DECT a SECT kalibrace provedeno relativně.

Porovnání získaných dávkových distribucí bylo provedeno v softwaru OmniPro I'mRT (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Německo). Do programu byla vždy nahrána naměřená 3D dávková distribuce spolu s distribucí vypočtenou plánovacím systémem na základě SECT či DECT kalibrace. Nahraná data byla následně prostorově sesazena. Ve směru do hloubky z pohledu svazku bylo sesazení provedeno spárováním souřadnice odpovídající povrchu vodního fantomu v obou distribucích. Při určení této souřadnice v naměřené distribuci byla zohledněna voděkvivalentní tloušťka stěny vodního fantomu a efektivní bod měření matice detektorů. V ostatních směrech byly distribuce sesazeny podle profilů. Následně byly vyhodnoceny dosahy protonů z hloubkové distribuce dávky ve čtyřech bodech každé tkáňové vložky. Dosah byl uvažován jako bod, ve kterém má dávka na distálním spádu svazku 90 % z maxima. Každá hloubková distribuce dávky byla vždy nejprve normalizována do svého maxima. Souřadnice dosahu pak byla určena pomocí lineární interpolace mezi naměřenými či vypočtenými daty. Body pro vyhodnocení hloubkových distribucí dávky byly vybírány konzervativně tak, aby se s jistotou nacházely uvnitř tkáňové vložky fantomu. Získané dosahy pro vypočtenou a naměřenou dávkovou distribuci v jednotlivých bodech od sebe byly odečteny. Nakonec byly vyhodnoceny průměrné rozdíly v dosahu mezi naměřenou a vypočtenou dávkovou distribucí na základě DECT či SECT kalibrace pro každou tkáň.

5.4 Plánování dávkových distribucí pro CT snímky pacientů

Jak již bylo avizováno v teoretické části, pro porovnání dávkových distribucí vypočtených pomocí DECT a SECT metody v geometrii pacienta byla vybrána diagnóza karcinomu prostaty se šířením do lymfatických uzlin a diagnóza nádoru

vedlejších dutin nosních. Vzhledem k tomu, že kalibrace byly provedeny pro diagnostický CT skener, nebyly k dispozici snímky pacientů pořízené tímto skenerem, jimiž by byly skutečně diagnostikovány vybrané karcinomy. Pro plánování protonové léčby proto byly vybrány snímky pacientů získané za účelem jiných diagnostických vyšetření. Do těchto snímků pak byly zakresleny imaginární nádory. Struktury pro ozáření karcinomů a příslušné OAR byly zakresleny v plánovacím systému Eclipse (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, California, USA) ve Fakultní nemocnici Motol podle tamních plánů pro ozáření skutečných pacientů trpících těmito onemocněními.

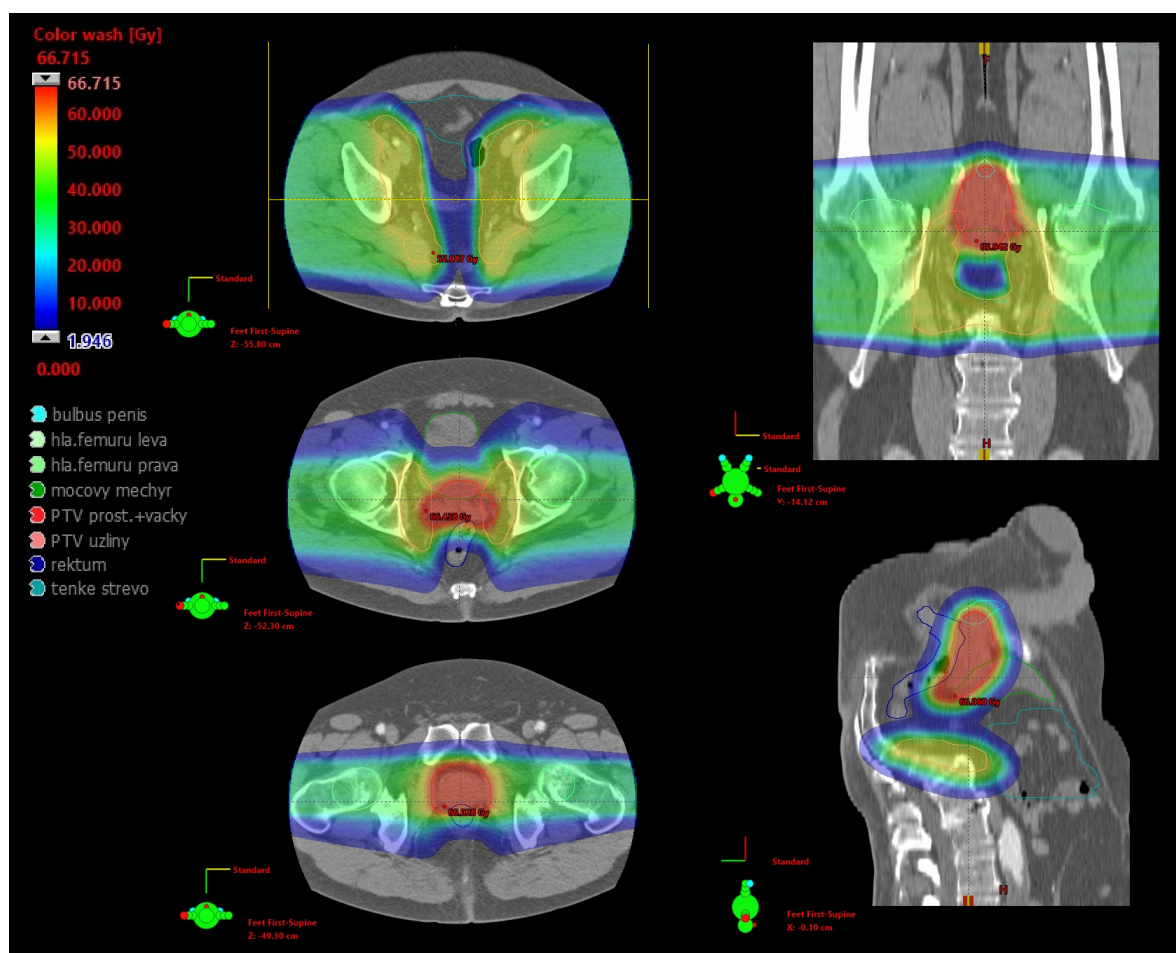
V PTC v Praze pak byly ozařovací plány vždy optimalizovány na základě SECT snímků. Následně pak byly veškeré parametry plánů přenesené na DECT snímky, kde byl výpočet dávky proveden bez další optimalizace. V dávkových distribucích vypočtených pomocí DECT snímků se tudíž promítne rozdíl mezi mapami fyzikálních hustot vypočtenými danými kalibracemi.

5.4.1 Plánování protonové léčby pro karcinom prostaty

Plánování protonové léčby karcinomu prostaty se šířením do lymfatických uzlin bylo provedeno jako dvouúrovňový simultánní integrovaný boost, kde do vysokodávkové oblasti byla zahrnuta prostata a semenné vajíčky a do nízkodávkové oblasti pánevní uzliny. Cílová dávka pro PTV s prostatou a semennými vajíčky byla 63 Gy (při frakcionaci 21x3 Gy) a pro PTV pánevních uzlin 48,3 Gy (při frakcionaci 21x2,3 Gy). Pro ozáření byly vybrány typické směry laterálních polí pod úhlem 90° a 270°. Nejprve byly zakresleny pomocné struktury pro výběr množiny doručitelných píků od jednotlivých polí do cílových objemů. Ve struktuře pro každé pole byla zahrnuta prostata se semennými vajíčky a uzlina nacházející se na straně daného pole. Laterální rozestup spotů byl stanoven na 5 mm, PWM bylo zvoleno rovno 0,8 a rozlišení výpočetní mřížky rovno 2 mm. Tloušťka řezu použitých CT snímků byla 5 mm.

V důsledku malého FOV použitého CT skeneru se pacient nevešel na CT snímky v plné šíři a má proto oříznuté boky. V klinické praxi by to samozřejmě znamenalo velký problém, v našem případě to však na srovnání plánů získaných pomocí DECT

a SECT kalibrace nemá významný vliv. Pro plán bylo pouze zapotřebí použít range shifter, neboť v důsledku oříznutí boků pacienta na snímcích se kraje pánevních uzlin nacházely v malé hloubce. Pro optimalizaci byly dále použity pomocné struktury vytvořené jako lemy pro jednotlivá PTV, pomocí nichž se zvyšuje strmost dávkového gradientu za hranicemi PTV. Dávková distribuce byla optimalizována technikou SFUD. Několik řezů z výsledného plánu je ukázáno na obrázku 5.10.



Obrázek 5.10: Plán protonové léčby pro karcinom prostaty se šířením do lymfatických uzlin: vlevo transverzální řezy v rovině lymfatických uzlin s naznačenými směry polí, v rovině prostaty se semennými vajíčky a v rovině samotné prostaty, vpravo nahoře frontální řez a vpravo dole sagitální řez.

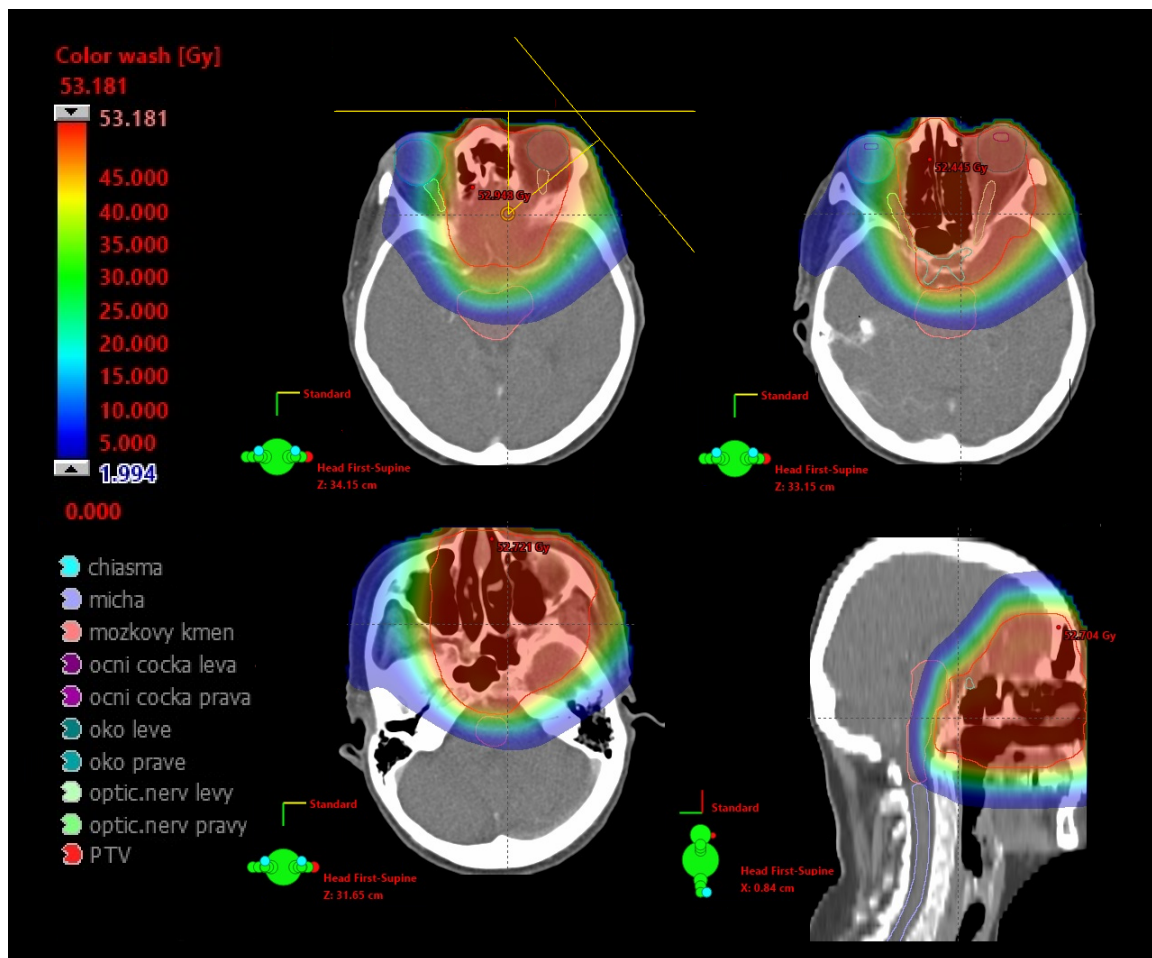
5.4.2 Plánování protonové léčby pro nádor vedlejších dutin nosních

V případě snímků použitých pro plánování protonové léčby nádoru vedlejších dutin nosních se sice hlava pacienta vešla do FOV, v rámci skenovacího protokolu však byly snímky oříznuty tak, že v některých rovinách chybí část pacientova nosu. Toto oříznutí by však podobně jako u pánve nemělo mít vliv na jevy zkoumané v této práci.

Pro ozáření zakresleného PTV byla zvolena dvě pole z úhlů 0° a 50° . Vzhledem k tomu, že tumor vedlejších dutin nosních je velmi povrchový, byl pro plán opět použit range shifter. Dávka předepsaná pro tento tumor byla 50,4 Gy (frakcionace 28x1,8 Gy). Použitý laterální rozestup spotů byl 4 mm, rozlišení výpočetní mřížky 2 mm, pro PWM byla použita hodnota 0,8 a tloušťka řezu CT snímku byla 5 mm. Pro optimalizaci dávky byla opět použita pomocná struktura definovaná jako lem kolem PTV, přičemž optimalizace byla provedena technikou MFUD pro větší konformitu vysokodávkové oblasti. Získaný plán pro SECT snímky je ukázán na obrázku 5.11 včetně naznačených směrů polí.

5.4.3 Metody vyhodnocení

Vyhodnocení patientských plánů získaných na základě DECT a SECT kalibrace bylo provedeno v plánovacím systému Eclipse. Pro obě anatomie byly vypočteny rozdílové dávkové distribuce a maximální rozdíl v dávce. Pomocí programu MATLAB pak byly vypočteny průměrné dávkové rozdíly v oblastech, kde byl rozdíl v dávce vyšší než stanovená prahová hodnota. Z DECT a SECT plánů byly navíc v plánovacím systému vypočteny a porovnány dávkově-objemové histogramy (DVH) pro relevantní struktury. Z DVH pak byly pro dané struktury vypočteny maximální dávky, střední dávky a dávky, jejichž hodnotu a vyšší dostane 1%, 2%, 95% a 98% objemu struktury.



Obrázek 5.11: Plán protonové léčby pro nádor vedlejších dutin nosních: vyznačené směry polí, tři transverzální řezy v různých rovinách a jeden sagitální řez.

Kapitola 6

Výsledky

6.1 Kalibrace DECT a SECT pro plánování proto- nové léčby

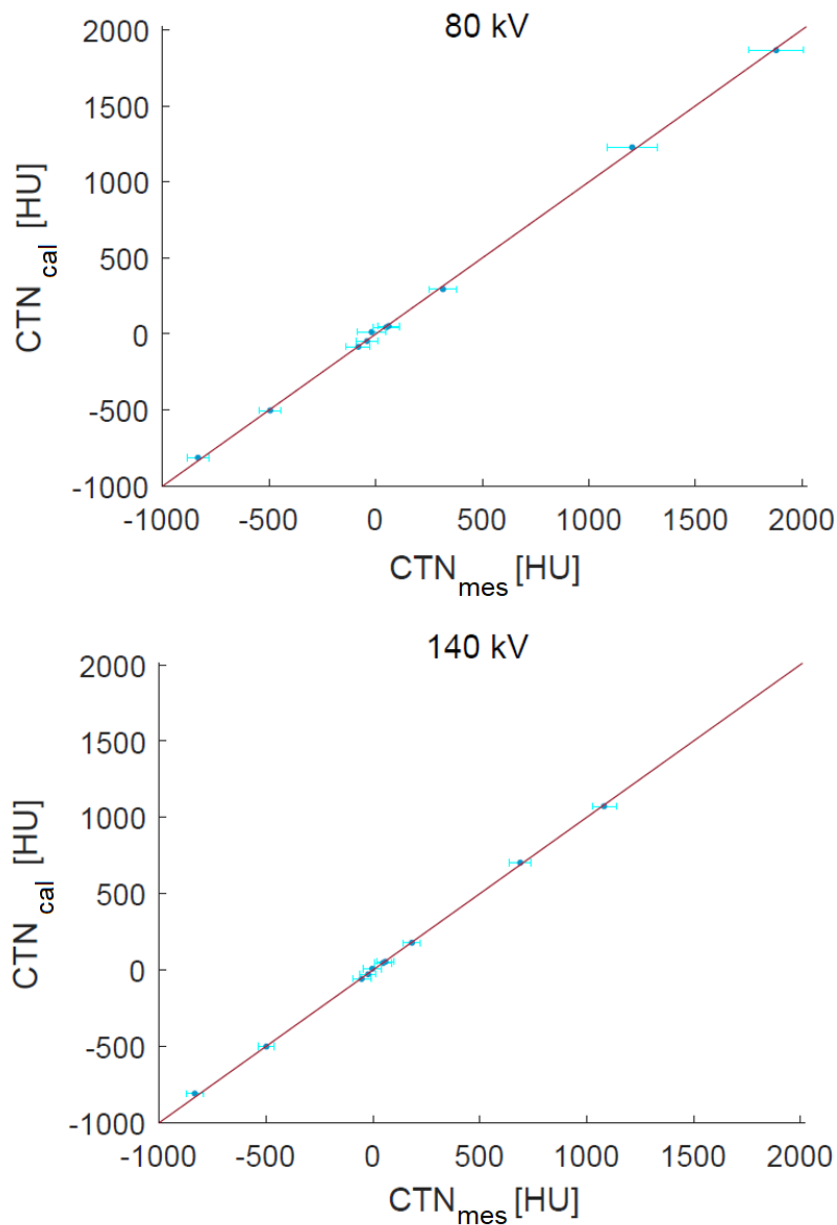
Za účelem validace získaných parametrů K vystupujících v parametrizaci CTN byly pomocí této parametrizace vypočtena teoretická CT čísla tkáňově ekvivalentního CIRS fantomu dosazením relativních elektronových hustot a efektivních atomových čísel z tabulky 5.2. Vypočtená CT čísla pak byla porovnána s naměřenými průměrnými CTN vložek fantomu. Naměřená CT čísla CTN_{mes} a vypočtená CT čísla CTN_{cal} jsou zanesena v tabulce 6.1. Z těchto hodnot byly vypočteny absolutní rozdíly CTN jako $\Delta CTN = CTN_{cal} - CTN_{mes}$ a relativní rozdíly CTN jako $(\Delta CTN)_{rel} = \Delta CTN / (CTN_{mes} + 1000)$. Relativní rozdíly byly vztaženy k $(CTN_{mes} + 1000)$ kvůli porovnání výsledných hodnot s literaturou. Rozdíly CTN jsou rovněž zaneseny v tabulce 6.1. Vyšší hodnoty rozdílů CTN se objevují především u vložky napodobující plíce při nádechu. Pro každou z parametrizací byla vypočtená CTN vynesena do grafů v závislosti na naměřených CTN spolu s identickou funkcí, která představuje ideální případ, kdy se vypočtená a naměřená CT čísla rovnají. Pro pánevní fantom jsou tyto závislosti na obrázku 6.1. a pro hlavový fantom na obrázku 6.2. Vykreslené chybové úsečky představují směrodatné odchylky naměřených CTN vynásobené dvěma.

Tabulka 6.1: Naměřená CT čísla CTN_{mes} , vypočtená CT čísla CTN_{cal} , absolutní rozdíly CT čísel ΔCTN a relativní rozdíly CT čísel $(\Delta CTN)_{rel}$ pro CIRS fantom, CTN_{cal} byla vypočtena pomocí parametrů K pro fantom pánve a hlavy v tabulce 5.3.

Materiál	Fantom pánve							
	CTN_{mes} [HU]		CTN_{cal} [HU]		ΔCTN [HU]		$(\Delta CTN)_{rel}$ [%]	
	80 kV	140 kV	80 kV	140 kV	80 kV	140 kV	80 kV	140 kV
Plíce (nádech)	-834,2	-834,1	-813,3	-809,9	20,93	24,18	12,62	14,57
Plíce (výdech)	-495,6	-499,2	-502,9	-501,6	-7,27	-2,39	-1,44	-0,48
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	-40,9	-22,6	-46,3	-28,1	-5,36	-5,47	-0,56	-0,56
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	315,3	182,2	294,6	178,6	-20,69	-3,63	-1,57	-0,31
Játra	60,4	58,0	52,3	54,2	-8,13	-3,77	-0,77	-0,36
Sval	49,4	47,5	43,8	46,1	-5,57	-1,39	-0,53	-0,13
Tuková tkáň	-81,8	-53,3	-83,9	-58,1	-2,04	-4,80	-0,22	-0,51
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1202,9	689,3	1227,0	702,9	24,12	13,62	1,09	0,81
Hutná kostní tkáň (1250 mg/cm ³ HA)	1878,3	1081,4	1865,1	1072,7	-13,24	-8,73	-0,46	-0,42
Voda	-19,4	-3,0	12,3	8,0	31,68	10,97	3,23	1,10

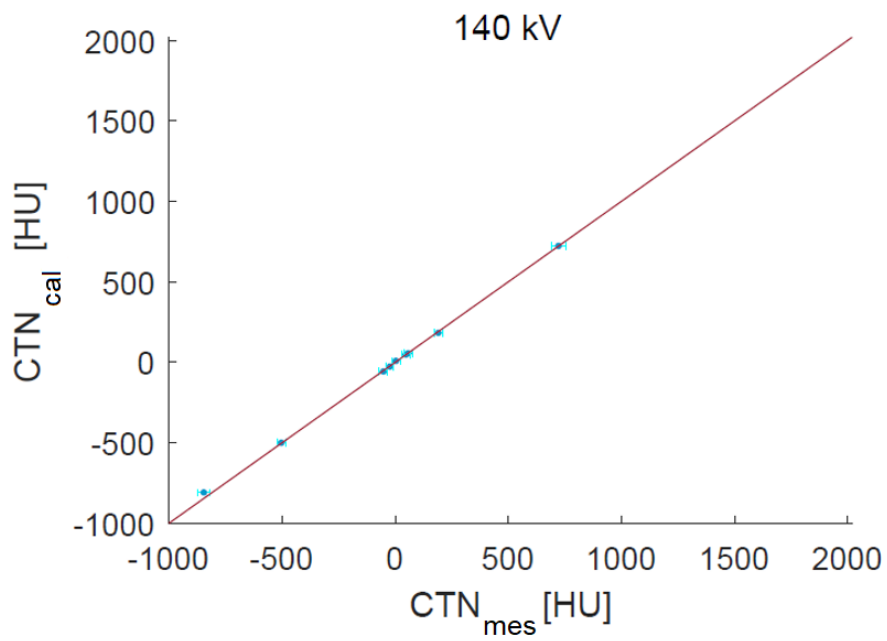
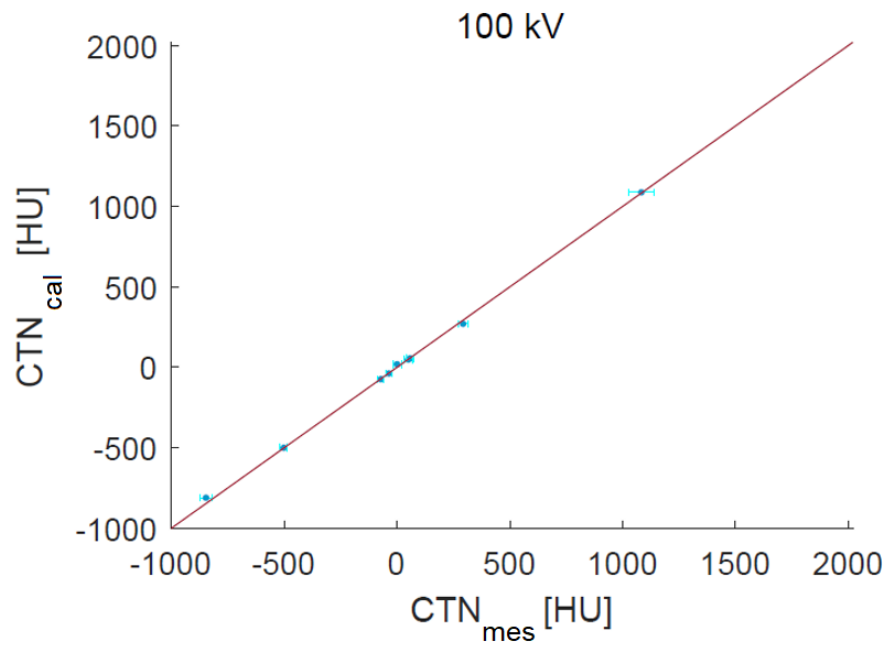
Materiál	Fantom hlavy							
	CTN_{mes} [HU]		CTN_{cal} [HU]		ΔCTN [HU]		$(\Delta CTN)_{rel}$ [%]	
	80 kV	140 kV	80 kV	140 kV	80 kV	140 kV	80 kV	140 kV
Plíce (nádech)	-847,3	-846,9	-811,75	-809,69	35,60	37,19	23,32	24,29
Plíce (výdech)	-502,6	-504,3	-500,89	-500,80	1,75	3,50	0,35	0,71
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	-36,6	-23,7	-38,90	-26,81	-2,32	-3,10	-0,24	-0,32
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	291,9	190,0	270,05	182,78	-21,86	-7,26	-1,69	-0,61
Játra	58,2	57,6	55,84	55,99	-2,41	-1,57	-0,23	-0,15
Sval	48,8	46,7	47,41	47,86	-1,41	1,19	-0,13	0,11
Tuková tkáň	-72,1	-52,3	-74,79	-57,07	-2,67	-4,78	-0,29	-0,50
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1082,7	721,8	1087,39	723,31	4,69	1,47	0,23	0,09
Voda	-0,3	2,9	18,47	7,99	18,78	5,12	1,88	0,51

Podobně, jako byla ověřena správnost získaných parametrizací CTN, byla testována i správnost provedení DECT a SECT kalibrace. Pomocí obou kalibrací byly vypočteny průměrné fyzikální hustoty vložek CIRS fantomu, které byly porovnány s příslušnými publikovanými fyzikálními hustotami. Absolutní odchylka hustoty byla vypočtena jako $\Delta\rho = \rho_{cal} - \rho_{ref}$ a relativní odchylka jako $\Delta\rho$ vztažená k ρ_{ref} . Tato data jsou zanesena v tabulce 6.2 pro DECT kalibraci a v tabulce 6.3 pro SECT kalibraci. Referenční a vypočtené hustoty byly opět vyneseny do grafů.

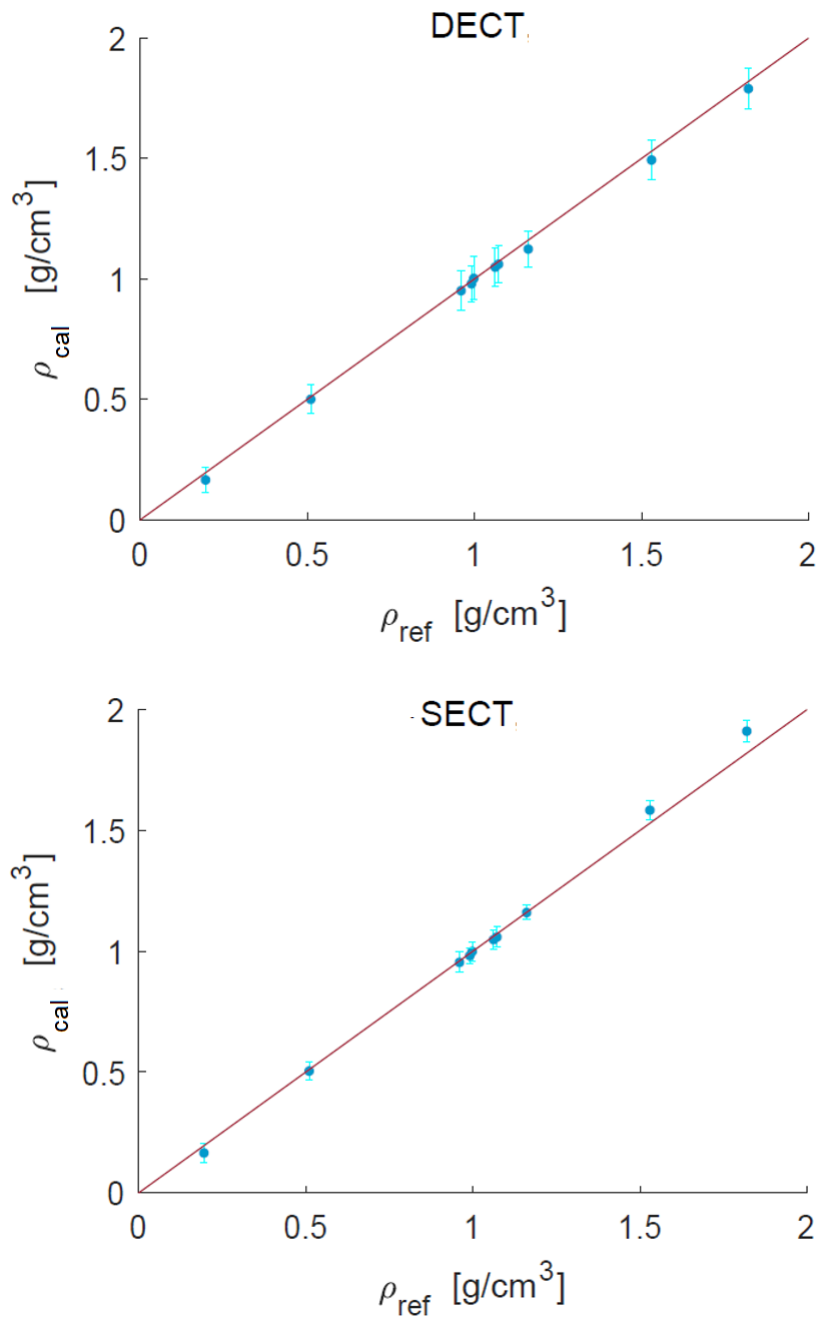


Obrázek 6.1: Závislost vypočtených CTN pánevního CIRS fantomu na naměřených CTN pro snímek pořízený při napětí 80 kV a snímek pořízený při napětí 140 kV, červená linka představuje identickou funkci.

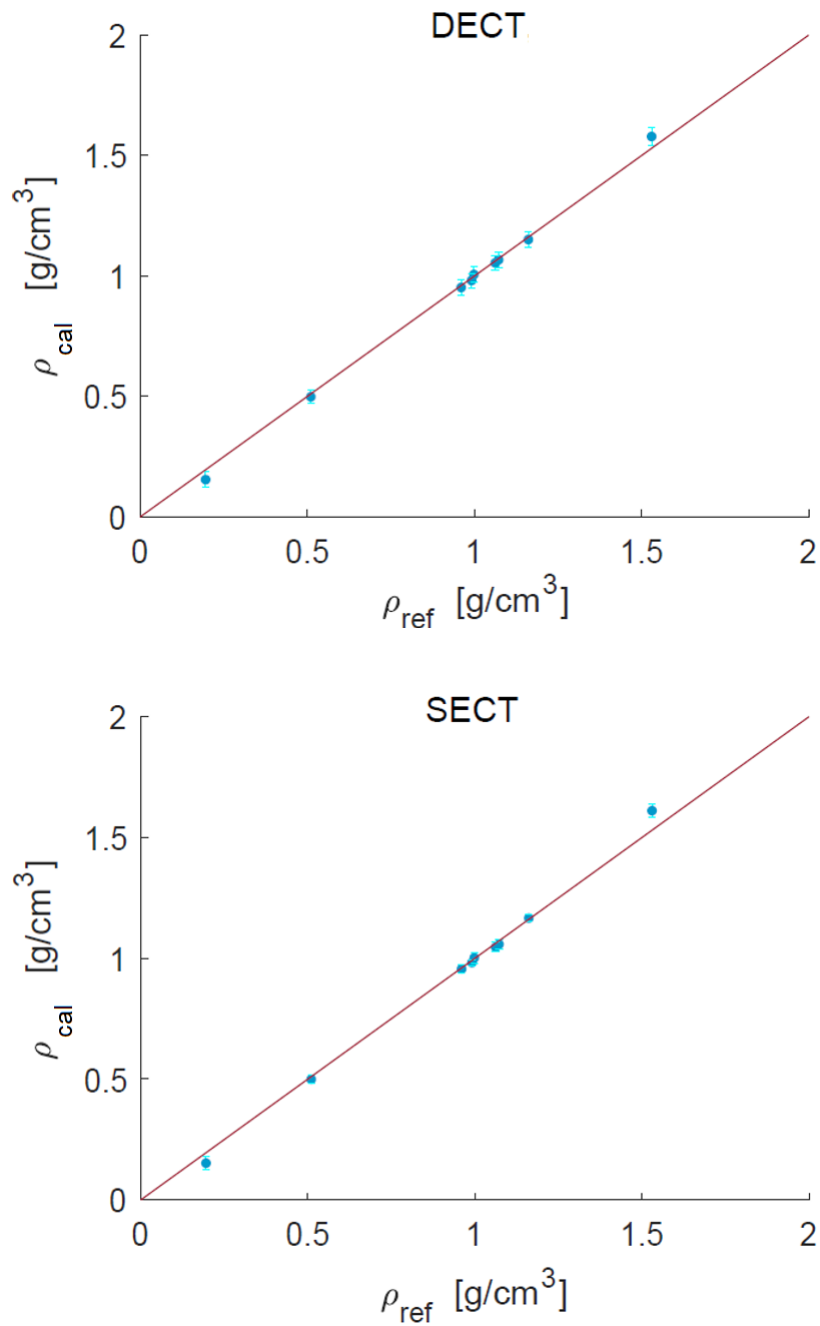
Na obrázku 6.3 jsou vyneseny hustoty vypočtené pomocí DECT a SECT kalibrace pro pánevní fantom a na obrázku 6.4 hustoty vypočtené pomocí DECT a SECT kalibrace pro hlavový fantom. Chybové úsečky byly určeny jako dvě směrodatné odchylky souboru vypočtených fyzikálních hustot.



Obrázek 6.2: Závislost vypočtených CTN hlavového CIRS fantomu na naměřených CTN pro snímek pořízený při napětí 100 kV a snímek pořízený při napětí 140 kV, červená linka představuje identickou funkci.



Obrázek 6.3: Vypočtené fyzikální hustoty materiálů v pánevním CIRS fantomu pomocí DECT a SECT kalibrace vynesené v závislosti na referenčních fyzikálních hustotách materiálů a identická funkce.



Obrázek 6.4: Vypočtené fyzikální hustoty materiálů v hlavovém CIRS fantomu pomocí DECT a SECT kalibrace vynesené v závislosti na referenčních fyzikálních hustotách materiálů a identická funkce.

Tabulka 6.2: Referenční fyzikální hustoty vložek CIRS fantomu ρ_{ref} [7], vypočtené fyzikální hustoty vložek CIRS fantomu pomocí DECT kalibrace ρ_{cal} , absolutní odchylka vypočtené fyzikální hustoty $\Delta\rho$ a relativní odchylka $\delta\rho_{rel}$.

Fantom pánve				
	ρ_{ref} [g/cm ³]	ρ_{cal} [g/cm ³]	$\Delta\rho$ [g/cm ³]	$\delta\rho_{rel}$ [-]
Plíce (nádech)	0,195	0,165	-0,030	-15,59%
Plíce (výdech)	0,510	0,500	-0,010	-1,94%
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	0,991	0,980	-0,011	-1,13%
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	1,161	1,124	-0,037	-3,15%
Játra	1,072	1,061	-0,011	-1,06%
Sval	1,062	1,049	-0,013	-1,26%
Tuková tkáň	0,960	0,951	-0,009	-0,92%
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1,530	1,494	-0,036	-2,35%
Hutná kostní tkáň (1250 mg/cm ³ HA)	1,820	1,790	-0,030	-1,65%
Voda	0,998	1,002	0,004	0,37%
Fantom hlavy				
	ρ_{ref} [g/cm ³]	ρ_{cal} [g/cm ³]	$\Delta\rho$ [g/cm ³]	$\delta\rho_{rel}$ [-]
Plíce (nádech)	0,195	0,154	-0,041	-20,82%
Plíce (výdech)	0,510	0,498	-0,012	-2,27%
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	0,991	0,981	-0,010	-1,01%
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	1,161	1,151	-0,010	-0,85%
Játra	1,072	1,067	-0,005	-0,43%
Sval	1,062	1,054	-0,008	-0,79%
Tuková tkáň	0,960	0,952	-0,008	-0,83%
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1,530	1,579	0,049	3,20%
Voda	0,998	1,006	0,008	0,77%

Tabulka 6.3: Referenční fyzikální hustoty vložek CIRS fantomu ρ_{ref} [7], vypočtené fyzikální hustoty vložek CIRS fantomu pomocí SECT kalibrace ρ_{cal} , absolutní odchylka vypočtené fyzikální hustoty $\Delta\rho$ a relativní odchylka $\delta\rho_{rel}$.

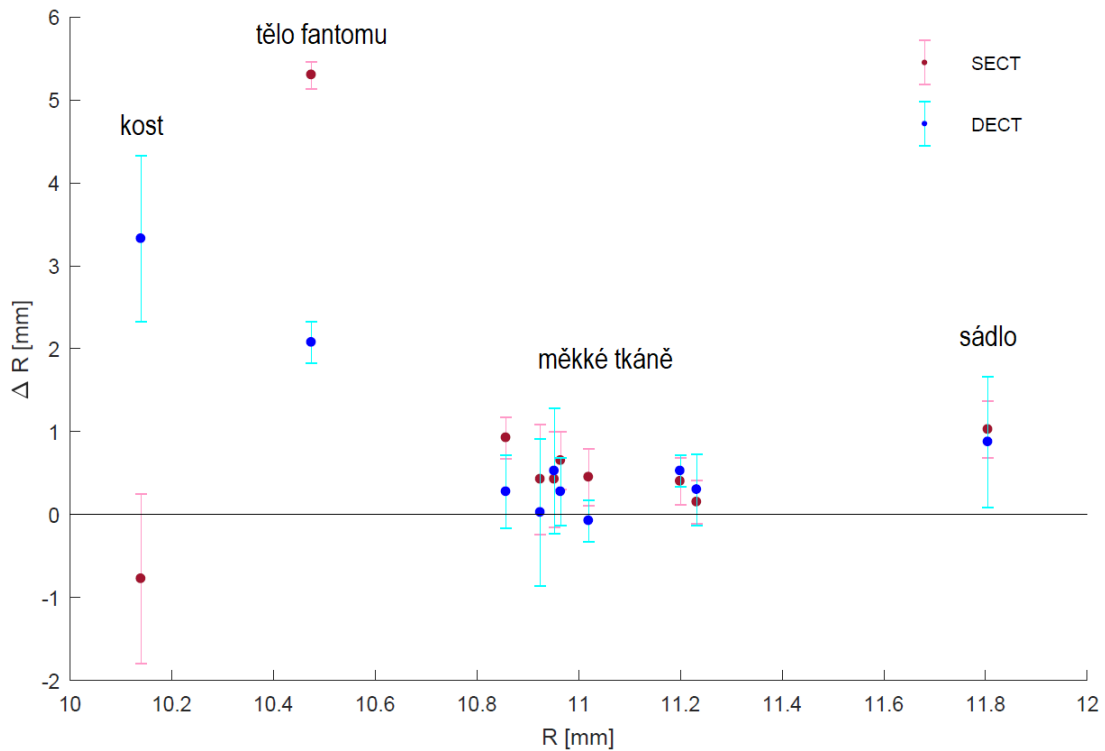
Fantom pánve				
	ρ_{ref} [g/cm ³]	ρ_{cal} [g/cm ³]	$\Delta\rho$ [g/cm ³]	$\delta\rho_{rel}$ [-]
Plíce (nádech)	0,195	0,165	-0,030	-15,38%
Plíce (výdech)	0,510	0,504	-0,006	-1,22%
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	0,991	0,982	-0,009	-0,89%
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	1,161	1,160	-0,001	-0,08%
Játra	1,072	1,059	-0,013	-1,20%
Sval	1,062	1,048	-0,014	-1,33%
Tuková tkáň	0,960	0,954	-0,006	-0,58%
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1,530	1,584	0,054	3,51%
Hutná kostní tkáň (1250 mg/cm ³ HA)	1,820	1,911	0,091	5,01%
Voda	0,998	0,999	0,001	0,12%
Fantom hlavy				
	ρ_{ref} [g/cm ³]	ρ_{cal} [g/cm ³]	$\Delta\rho$ [g/cm ³]	$\delta\rho_{rel}$ [-]
Plíce (nádech)	0,195	0,152	-0,043	-22,00%
Plíce (výdech)	0,510	0,499	-0,011	-2,22%
Prsní tkáň (50% žláza / 50% tuk)	0,991	0,982	-0,009	-0,87%
Pevná trámčitá kost (200 mg/cm ³ HA)	1,161	1,166	0,005	0,40%
Játra	1,072	1,058	-0,014	-1,33%
Sval	1,062	1,046	-0,016	-1,51%
Tuková tkáň	0,960	0,956	-0,004	-0,43%
Hutná kostní tkáň (800 mg/cm ³ HA)	1,530	1,611	0,081	5,29%
Voda	0,998	1,002	0,004	0,39%

6.2 Porovnání naměřených a vypočtených dávkových distribucí pro fantom

Pro každou vložku tkáňového fantomu byly získány čtyři hodnoty rozdílů mezi naměřenými dosahy a dosahy vypočtenými na základě DECT a SECT kalibrace (jako $R_{SECT} - R_{mes}$ a $R_{DECT} - R_{mes}$). Z těchto dat byly vypočteny průměrné rozdíly v dosazích pro jednotlivé tkáně a jejich směrodatné odchylky, které jsou zaneseny v tabulce 6.4. Dosahy pro kostní dřev nebyly vyhodnocovány, neboť ve vložce se vytvořilo velké množství vzduchových bublin a nebyla proto dostatečně homogenní. Pro dotvoření získaných dat ale byly vyhodnoceny dosahy v oblasti těla fantomu. Průměrné rozdíly v dosazích pro SECT a DECT kalibraci byly vyneseny do grafu na obrázku 6.5 v závislosti na průměrném naměřeném dosahu, kde je velikost chybových úseček rovna dvojnásobku směrodatných odchylek rozdílů v dosahu.

Tabulka 6.4: Průměrný rozdíl mezi dosahy určenými na základě SECT/DECT a naměřenými dosahy $\overline{\Delta R}$, standardní odchylka rozdílu STD a maximální rozdíl ΔR_{max} .

	SECT			DECT		
	$\overline{\Delta R}$ [mm]	STD [mm]	ΔR_{max} [mm]	$\overline{\Delta R}$ [mm]	STD [mm]	ΔR_{max} [mm]
Sádlo	1,03	0,17	1,20	0,88	0,39	1,20
Ledvina 1	0,45	0,17	0,60	-0,07	0,13	0,20
Ledvina 2	0,15	0,13	0,30	0,30	0,22	0,50
Játra	0,65	0,17	0,80	0,27	0,21	0,50
Kost	-0,77	0,51	1,50	3,33	0,50	3,70
Mozek	0,40	0,14	0,50	0,53	0,10	0,60
Slezina	0,43	0,29	0,60	0,52	0,38	0,80
Vepřová plec	0,93	0,13	1,10	0,28	0,22	0,50
Hovězí zadní	0,43	0,33	0,80	0,03	0,44	0,50
Tělo fantomu	5,30	0,08	5,40	2,07	0,13	2,20



Obrázek 6.5: Průměrné rozdíly mezi dosahy vypočtenými pomocí SECT/DECT kalibrace a naměřenými dosahy zvířecích tkání v závislosti na průměrném naměřeném dosahu, velikost chybových úseček je rovna dvojnásobku směrodatných odchylek rozdílů v dosahu.

6.3 Porovnání vypočtených dávkových distribucí pro CT snímky pacientů

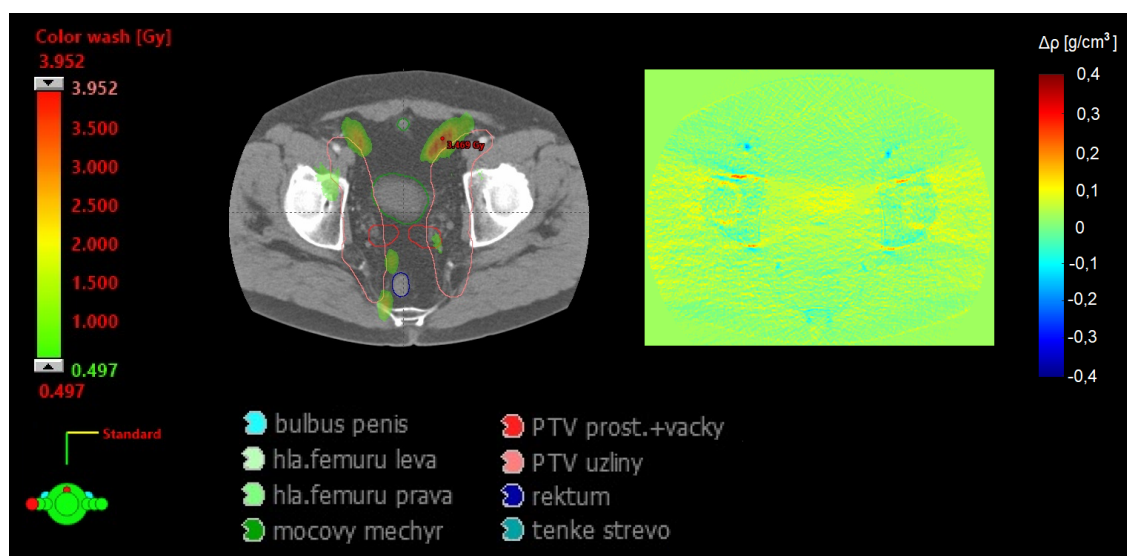
Ze získaných dávkových distribucí vypočtených na základě SECT a DECT snímků pacientů byly vypočteny distribuce rozdílů dávek jako $D_{DECT} - D_{SECT}$. K tomu byly vypočteny mapy rozdílů fyzikálních hustot získaných pomocí daných kalibrací z patientských snímků opět jako $\rho_{DECT} - \rho_{SECT}$. Distribuce kladných dávkových rozdílů pro plány karcinomu prostaty spolu s příslušnými mapami rozdílů fyzikálních hustot jsou na obrázku 6.6, totéž pro záporné distribuce dávkových rozdílů pro plány karcinomu prostaty je na obrázku 6.7 a distribuce kladných dávkových rozdílů pro plány nádoru vedlejších dutin nosních jsou na obrázku 6.8. Průměrné rozdíly v dávce, maximální rozdíly v dávce a relativní maximální rozdíly v dávce vztažené k předepsané

dávce jsou zaneseny v tabulce 6.5.

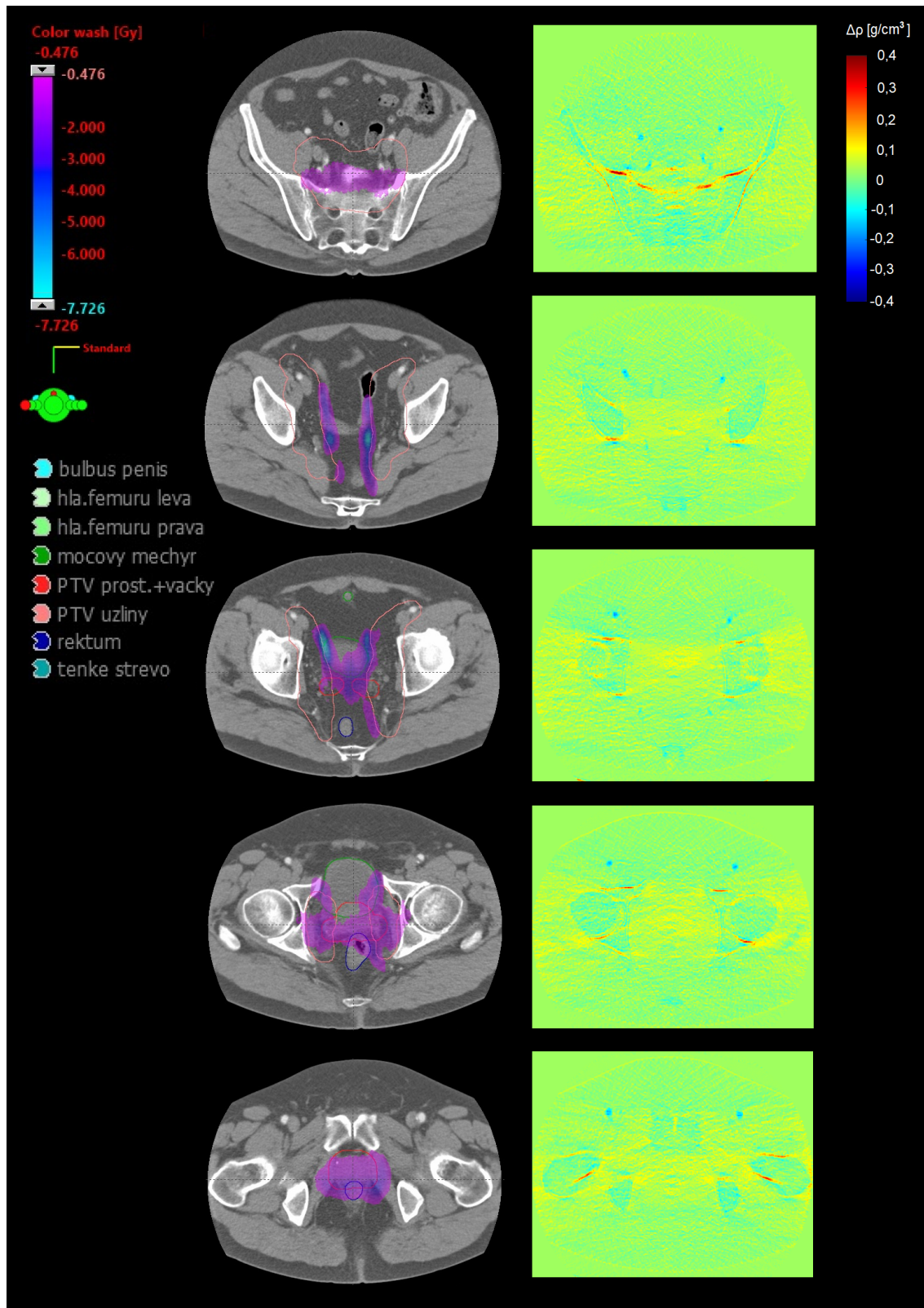
Tabulka 6.5: Rozdíl mezi dávkou z DECT a SECT plánu, ΔD_{mean} je průměrný rozdíl dávek, STD je standardní odchylka, ΔD_{max} maximální rozdíl dávek, $(\Delta D)_{rel}$ je relativní maximální rozíl vztažen k předepsané dávce v [%].

	ΔD_{mean} [Gy]	STD [Gy]	ΔD_{max} [Gy]	$(\Delta D)_{rel}$ [%]
Pánev (neg.)	-1,20	0,79	-7,73	-12,3
Pánev (poz.)	0,99	0,55	3,95	6,3
Hlava	1,26	0,65	3,90	7,7

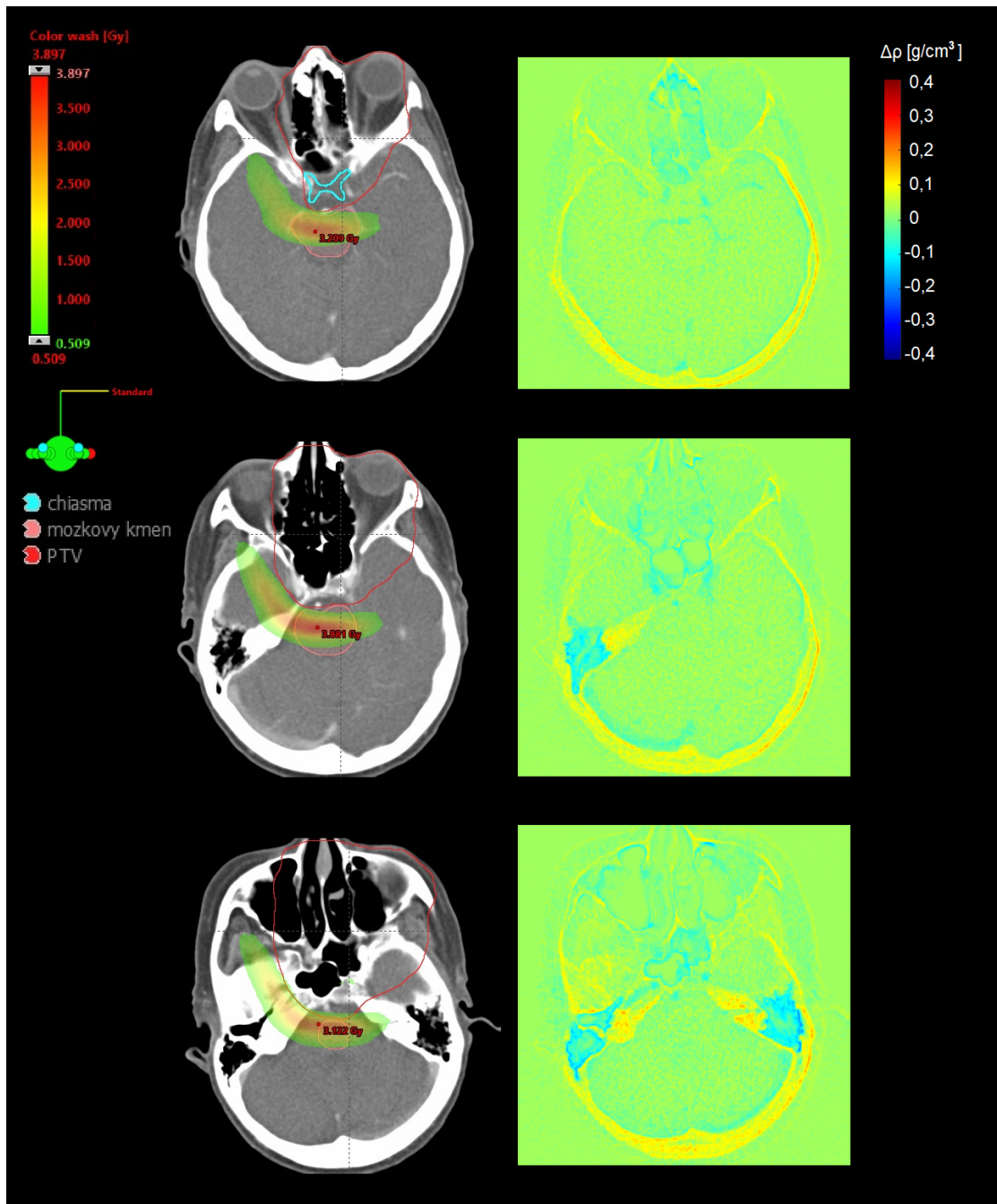
Na obrázcích 6.9 a 6.10 jsou vykresleny dávkově objemové histogramy pro DECT a SECT plány prostaty a vedlejších dutin nosních. V tabulkách 6.6 a 6.7 jsou zaneseny veličiny získané z dávkově-objemových histogramů. Veličiny používané u daných struktur pro dávkové limity jsou v tabulkách podbarveny šedě.



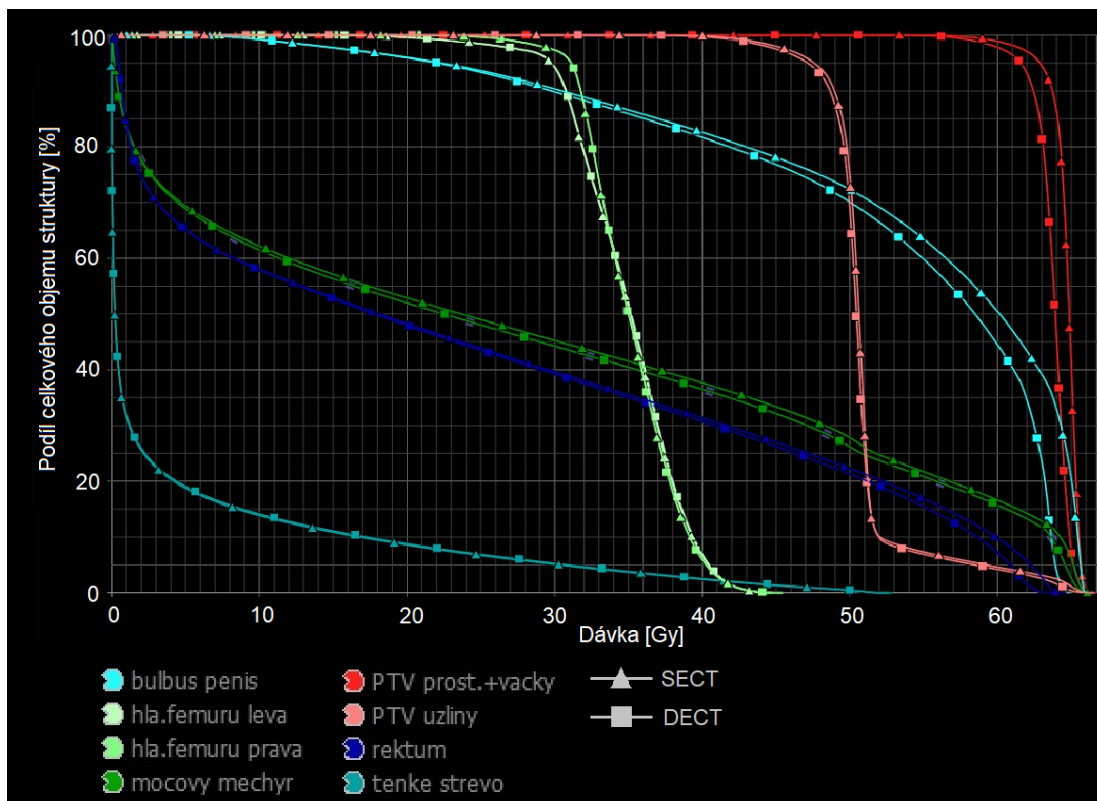
Obrázek 6.6: Distribuce kladných dávkových rozdílů pro plány karcinomu prostaty spolu s mapami příslušných rozdílů fyzikálních hustot.



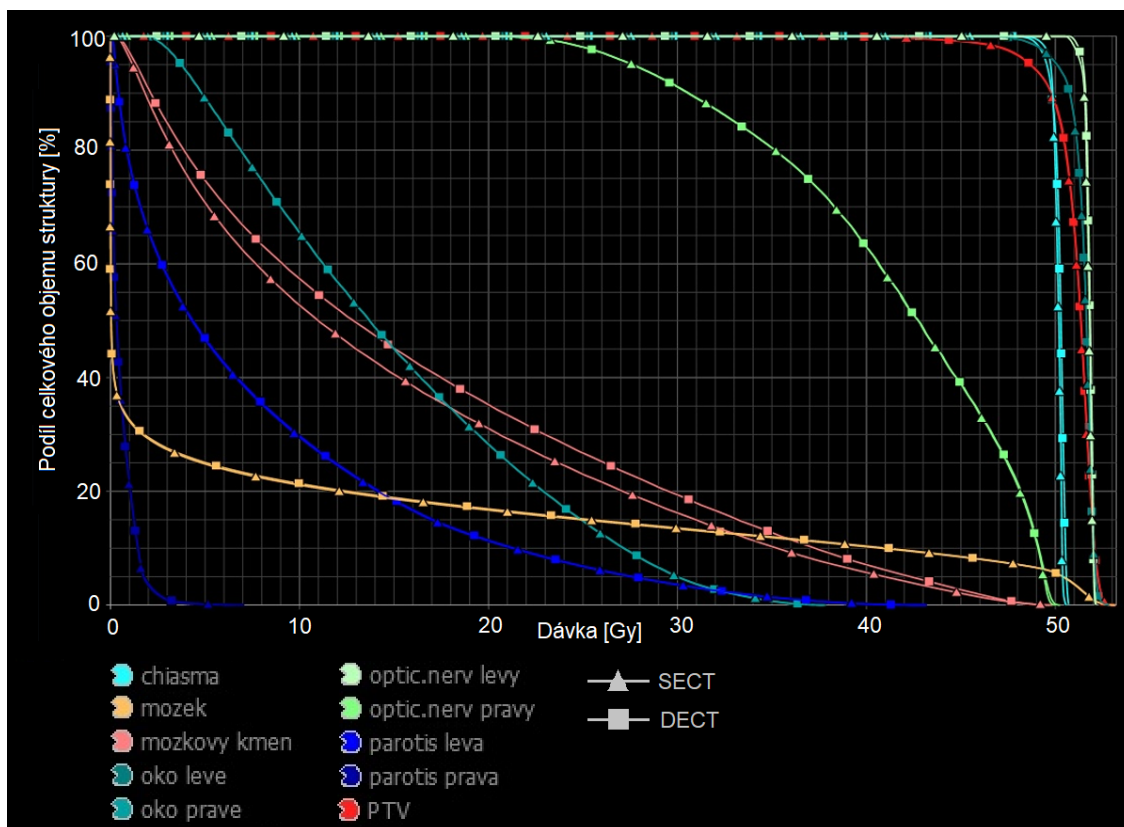
Obrázek 6.7: Distribuce záporných dávkových rozdílů pro plány karcinomu prostaty spolu s mapami příslušných rozdílů fyzikálních hustot.



Obrázek 6.8: Distribuce kladných dávkových rozdílů pro plány nádoru vedlejších dutin nosních s mapami rozdílů fyzikálních hustot.



Obrázek 6.9: Dávkově-objemový histogram (DVH) pro DECT a SECT plány prostaty.



Obrázek 6.10: Dávkově-objemový histogram (DVH) pro DECT a SECT plány vedlejších nosních dutin.

Struktura	D_{max} [Gy]		D_{mean} [Gy]		D 1.0% [Gy]		D 2.0% [Gy]		D 95.0% [Gy]		D 98.0% [Gy]	
	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT
Močový měchýř	66,25	66,14	28,12	27,47	65,63	65,35	65,49	65,12	0,19	0,19	0,07	0,07
Tenké střevo	52,64	52,96	4,44	4,54	46,73	47,04	41,70	42,13	0,00	0,00	0,00	0,00
Hlava femuru levá	44,61	44,87	34,90	34,97	42,28	42,31	41,54	41,59	29,76	29,81	26,34	26,46
Hlava femuru pravá	45,52	45,52	35,16	35,18	42,32	42,33	41,48	41,49	31,12	31,14	29,12	29,16
PTV prostata+váčky	66,72	66,55	64,65	63,70	65,96	65,67	65,83	65,47	62,88	61,59	61,25	59,84
PTV uzliny	66,64	66,48	51,04	50,79	65,07	64,47	64,45	63,59	47,60	47,16	45,06	44,39
Bulbus penis	66,02	64,89	53,91	52,46	65,80	64,36	65,74	64,19	22,42	22,09	14,39	14,25
Rektum	64,62	63,80	24,66	24,20	63,53	62,28	63,21	61,82	0,47	0,46	0,33	0,33

Tabulka 6.6: Hodnoty maximálních dávek, středních dávek a dávek, jejichž hodnotu a vyšší dostane 1%, 2%, 95% a 98% objemu struktury získané z DVH pro plány prostaty.

Struktura	D_{max} [Gy]		D_{mean} [Gy]		D 1.0% [Gy]		D 2.0% [Gy]		D 95.0% [Gy]		D 98.0% [Gy]	
	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT	SECT	DECT
Mozkový kmen	49,91	49,70	15,04	16,50	46,74	47,17	45,11	45,87	1,17	1,36	0,73	0,86
Chiasma	50,60	50,74	50,13	50,22	50,47	50,67	50,43	50,64	49,75	49,55	49,47	49,16
Oko levé	52,88	52,89	51,47	51,47	52,36	52,35	52,27	52,27	50,10	50,10	49,15	49,15
Oko pravé	37,76	37,89	14,95	14,97	34,41	34,47	32,90	32,94	3,76	3,78	2,95	2,96
Oční čočka levá	52,34	52,33	51,70	51,70	52,31	52,30	52,25	52,25	51,16	51,15	51,08	51,08
Oční čočka pravá	20,35	20,40	12,45	12,48	19,33	19,38	18,82	18,87	7,65	7,66	7,07	7,08
Mícha	2,34	2,50	0,04	0,04	0,93	1,00	0,57	0,62	0,00	0,00	0,00	0,00
PTV	53,18	53,22	51,02	51,05	52,54	52,55	52,42	52,43	48,68	48,72	47,07	47,17
Parotis pravá	6,55	7,09	0,57	0,58	2,91	3,02	2,43	2,51	0,03	0,03	0,02	0,02
Parotis levá	43,20	43,22	7,87	7,93	36,20	36,25	33,34	33,41	0,26	0,26	0,17	0,17
Optický nerv pravý	50,06	50,25	41,32	41,35	49,66	49,80	49,56	49,69	27,66	27,63	25,14	25,12
Optický nerv levý	52,15	52,19	51,77	51,82	52,08	52,12	52,06	52,10	51,36	51,47	51,03	51,23
Mozek	53,18	53,22	8,09	8,17	51,99	52,01	51,58	51,63	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabulka 6.7: Hodnoty maximálních dávek, středních dávek a dávek, jejichž hodnotu a vyšší dostane 1%, 2%, 95% a 98% objemu struktury získané z DVH pro plány nádoru vedlejších dutin nosních.

Kapitola 7

Diskuse

Odchytky mezi teoretickými a naměřenými CTN CIRS fantomu stanovované v rámci validace parametrizace CTN se po většinou shodují s literaturou [1] [9] a vypočtená CTN jsou obvykle v dobré shodě s naměřenými CTN. Neplatí to však pro vložku simulující plíce v nádechu, u které se vyskytuje vysoký relativní rozdíl. Relativní rozdíl u této vložky sice zvyšuje nízká hodnota jmenovatele, ke kterému je vztažena, ale i absolutní odchylka CTN plicní vložky jsou jedny z největších. To může být způsobeno nesprávným složením fantomu použitým pro výpočet parametrů K . V této práci totiž bylo použito publikované složení fantomu, které se však nemusí shodovat se složením fantomu použitým pro kalibraci DE a SECT. Každá šarže fantomů může mít totiž odlišné složení a výrobce ho navíc může v průběhu let měnit. Zda je parametrizace CTN do takové míry závislá na dosazeném složení bylo otestováno výpočtem CTN ze složení referenčních tkání. Vypočtené relativní rozdíly CTN dosahovaly až 90 %, z čehož lze soudit, že parametrizace CTN je výrazně citlivá na dosazené složení.

Dále byly vyhodnoceny odchylky mezi fyzikálními hustotami CIRS fantomu vypočtenými pomocí SECT a DECT kalibrace a referenčními fyzikálními hustotami. Toto vyhodnocení není vhodné pro porovnávání nebo stanovení přesnosti jednotlivých kalibrací ze stejných důvodů, ze kterých není vhodné použít CIRS fantom pro ověření vypočtených dávkových distribucí pomocí daných kalibrací měření. Je však možné se pomocí něj ujistit o správnosti provedení kalibrací. Odchytky opět

neodhalily žádná závažná pochybení. Nejvyšší hodnoty se vyskytovaly u kostí a plic v případě SECT kalibrace. Tyto odchylky ale korelují s odchylkami dat kostních a plicních vložek od SECT kalibrační křivky. To je však způsobeno použitím kalibrační křivky na materiály, pro které není určena, nikoli nedostatkem v realizaci metody. Správnost kalibrační proto byla považována za ověřenou.

Rozdíly v naměřených a vypočtených dosazích pro tkáňový fantom nepotvrzují očekávanou převahu DECT nad SECT. Obě kalibrace vykazují dobrou přesnost vypočtených dosahů pro měkké tkáně. Průměrná hodnota rozdílu dosahů v měkkých tkáních pro SECT kalibraci je rovna 0,56 mm a pro DECT kalibraci 0,34 mm. Pro měkké tkáně tedy DECT kalibrace vykazuje o něco vyšší přesnost pro odhad dosahu svazku než SECT kalibrace. Vzhledem k tomu, že přesnost polohovacího systému DigiPhantu je 0,5 mm, nemůže být těmito výsledky přikládána velká váha. U kostní tkáně pak naopak odhaduje SECT kalibrace dosah protonů daleko přesněji. V případě dosahu za tělem fantomu vyrobeným z epoxidové pryskyřice dosahuje výrazně lepších výsledků DECT metoda. Vzhledem k tomu, že epoxidová pryskyřice je polymerní materiál stejně jako plastový fantom, na jehož datech byla kalibrace vytvořena, je možné se domnívat, že DECT kalibrace je citlivá na materiály použité pro stanovení parametrizace CT skeneru. Druhou možnou příčinou zjištěných nejistot je nahrazení \hat{Z} a \tilde{Z} za Z_{eff} prováděné v rámci DECT výpočtu. Průměrné rozdíly v dosazích pro DECT totiž mají vzestupnou tendenci se snižujícím se dosahem protonů a tedy i zvyšujícím se hustotě tkání. Aproximace dvou různých efektivních čísel jedním bude mít nejspíše větší dopad s rostoucím Z materiálu. V každém případě potenciál DECT pro výrazné zpřesnění výpočtu dávkových distribucí nebyl v rámci tohoto experimentu prokázán.

Navzdory tomu se v dávkových distribucích vypočtených na základě DECT a SECT snímků pacientů vyskytují značné rozdíly. V plánech pro léčbu karcinomu prostaty byly zjištěny záporné rozdíly v dávce až do -7,7 Gy a kladné rozdíly sahající ke 4 Gy, což odpovídá -12 % a 6 % z předepsané dávky do prostaty. U plánů pro tumor vedlejších dutin nosních byl maximální rozdíl v dávce roven 3,9 Gy neboli 7,7 % z předepsané dávky. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s objevenými rozdíly dávek za použití DECT výpočtu pro odhad relativních brzdných schopností tkání

ve studii [9]. Za účelem nalezení příčiny rozdílů v SECT a DECT dávkových distribucích byly vypočteny rozdíly map fyzikálních hustot odvozených pomocí kalibrací z patientských snímků. Záporné dávkové rozdíly v plánech pro karcinom prostaty korelují s rozdíly ve snímkách hustot způsobenými artefakty z kostí - v oblastech, kde fotonový svazek CT skeneru procházel oběma hlavicemi femuru a především, kde procházel větší tloušťkou hutné kosti. Kladné rozdíly zase způsobuje jódový kontrast v tepnách. U map fyzikálních hustot hlavy se sice také vyskytují značné rozdíly v oblastech hutné kosti, díky vyššímu skenovacímu napětí druhé rentgenky jsou však výrazně nižší než v oblasti pánve. Kladné rozdíly v dávkových distribucích pro ozáření vedlejších dutin nosních jsou však způsobeny tkání v nosních dutinách. Na základě získaných dat proto není možné udělat jednoznačný závěr o kvalitách DECT kalibrace. Z výsledků měření se sice zdá, že pro pužití na různé typy tkání je SECT kalibrace přesnější, hlavní rozdíly mezi dávkovými distribucemi pro prostatu ale způsobuje hutná kost, na níž nebyla provedena měření, a tudíž nemůžeme říct, která z kalibrací odhaduje její hustotu lépe.

Závěr

V diplomové práci byly porovnány SECT a DECT metody kalibrace pro plánování protonové léčby na základě fyzikálních hustot tkání. Prvním způsobem porovnání těchto metod byl experiment založený na měření dosahu protonů pro fantom se zvířecími tkáněmi, jenž byl navržen specificky pro tuto práci. Fantom obsahující 10 vložek s celkem 9 různými zvířecími tkáněmi byl nejprve skenován pomocí DECT v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a poté ozářen v PTC. Naměřené dosahy byly následně porovnány s plány založenými na SECT a DECT snímcích. Toto porovnání nepotvrdilo hypotézu, že by odvození fyzikálních hustot pomocí DECT kalibrace mohlo výrazně zpřesnit plánování protonové léčby. Z dat plyne, že DECT kalibrace může záviset na materiálech, pomocí nichž jsou stanoveny parametrizace CT čísel. Pro houbovitou kostní tkáň totiž SECT odhaduje dosahy s výrazně vyšší přesností než DECT, v oblasti pro tělo fantomu vyrobené z epoxidové pryskyřice však DECT vykazuje vyšší přesnost. Druhou možnou příčinou nepřesnosti DECT je aproximativní nahrazení \hat{Z} a \tilde{Z} za Z_{eff} provedené v rámci výpočtu DECT, které může mít větší dopad na výpočet hustoty tkání s vyšší hustotou.

Druhou metodou porovnání SECT a DECT kalibrací pro plánování protonové léčby bylo vyhodnocení rozdílů mezi dvěma plány pro dvě různé diagnózy - pro karcinom vedlejších dutin nosních a pro karcinom prostaty se šířením do lymfatických uzlin. Mezi oběma plány existují rozdíly v rozsahu -12 až +6 % předepsané dávky pro karcinom prostaty a sahající až k 8 % předepsané dávky pro vedlejší dutiny nosní. Tato skutečnost naznačuje, že mezi DECT a SECT plány existují rozdíly. Z rozdílových distribucí fyzikálních hustot vypočtených pomocí DECT a SECT kalibrace je patrné, že rozdíly mezi dávkovými distribucemi naplánovanými pro karcinom prostaty jsou způsobeny přítomností obrazových artefaktů a odchylkami hustot v

hutné kostní tkáni. Měření pro hutnou kostní tkáň však nebylo provedeno, a proto nelze určit, která z dávkových distribucí vypočtených pomocí DECT nebo SECT je přesnější. Pro rozřešení tohoto problému by v budoucnu bylo zapotřebí identifikovat příčinu chybného výpočtu hustoty houbovitě kosti DECT metodou a ověřit přesnost obou metod kalibrace měřením za přítomnosti dalších tkání, a to především hutné kosti. Z vyhodnocených dat však lze soudit, že pro DECT kalibraci by neměly být použity snímky pořízené s napětím 80 kV kvůli velkému vlivu vznikajících obrazových artefaktů na vypočtenou dávkovou distribuci.

V průběhu zpracování diplomové práce byl v PTC pořízen DECT skener, což dále prohlubuje přínos práce pro budoucí klinickou praxi. Tato práce může sloužit jednak jako vodítko pro implementaci výstupů DECT kalibrace do plánovacího systému, který počítá dávkové distribuce na základě fyzikálních hustot tkání, jak je tomu v PTC v Praze, dále pak jako ukazatel na případné problémy, které s implementací DECT kalibrace mohou vzniknout.

Seznam použité literatury

- [1] YANG, Ming. *DUAL ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY FOR PROTON THERAPY TREATMENT PLANNING*. Houston, Texas, 2011. Disertace. The University of Texas. Dostupné také z: http://digitalcommons.library.tmc.edu/utgsbs_dissertations/167/
- [2] SECO, Joao a Maria Francesca SPADEA. Imaging in particle therapy: State of the art and future perspective. *Acta Oncologica*. 2015, 54(9), 1254-1258. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1075665. ISSN 0284-186X. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2015.1075665>
- [3] PAGANETTI, Harald. Proton Beam Therapy. *Proton Beam Therapy*. IOP Publishing, 2016, 2016. DOI: 10.1088/978-0-7503-1370-4ch1. ISBN 978-0-7503-1370-4. Dostupné také z: <http://iopscience.iop.org/book/978-0-7503-1370-4/chapter/bk978-0-7503-1370-4ch1>
- [4] DE MARZI, L, C LESVEN, R FERRAND, J SAGE, T BOULÉ a A MAZAL. Calibration of CT Hounsfield units for proton therapy treatment planning: use of kilovoltage and megavoltage images and comparison of parameterized methods. *Physics in Medicine and Biology*. 2013, 58(12), 4255-4276. DOI: 10.1088/0031-9155/58/12/4255. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=12/a=4255?key=crossref.48bc90c6dc85de629fe0572872178755>
- [5] BUSSIERE, Marc R. a Judith A. ADAMS. Treatment Planning for Conformal Proton Radiation Therapy. *SAGE journals*. 2016, 2(5), 389-399. DOI: 10.1177/153303460300200504. ISSN 1533-0346. Dostupné také z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153303460300200504>

- [6] SCHAFFNER, B a E PEDRONI. The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power. *Physics in Medicine and Biology*. 1998, 1986, 43(6), 1579-1592. DOI: 10.1088/0031-9155/43/6/016. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/43/i=6/a=016?key=crossref.44a553a6374b9036eca9bb3354fff29d>
- [7] ALMEIDA, Isabel P, Lotte E J R SCHYNS, Ana VANIQUEI, et al. *Monte Carlo proton dose calculations using a radiotherapy specific dual-energy CT scanner for tissue segmentation and range assessment*. 2018, 63(11). DOI: 10.1088/1361-6560/aabb60. ISSN 1361-6560. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/63/i=11/a=115008?key=crossref.1158d3131fbe699a3444383d0cadbf1d>
- [8] SCHNEIDER, Wilfried, Thomas BORTFELD a Wolfgang SCHLEGEL. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in Medicine and Biology*. 2000, 45(2), 459-478. DOI: 10.1088/0031-9155/45/2/314. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/45/i=2/a=314?key=crossref.e78c9ce7980571a8752f2265863c8960>
- [9] ZHU, Jiahua a Scott N. PENFOLD. Dosimetric comparison of stopping power calibration with dual-energy CT and single-energy CT in proton therapy treatment planning. *Medical Physics*. 2016, 43(6Part1), 2845-2854. DOI: 10.1118/1.4948683. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4948683>
- [10] HUDOBIVNIK, Nace, Florian SCHWARZ, Thorsten JOHNSON, et al. Comparison of proton therapy treatment planning for head tumors with a pencil beam algorithm on dual and single energy CT images. *Medical Physics*. 2016, 43(1), 495-504. DOI: 10.1118/1.4939106. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4939106>
- [11] SCHNEIDER, Uwe, Eros PEDRONI a Antony LOMAX. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phy-*

- sics in Medicine and Biology*. 1996, 41(1), 111-124. DOI: 10.1088/0031-9155/41/1/009. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/41/i=1/a=009?key=crossref.7cef62664dbeba7f6a11f0639b13a9e8>
- [12] JACKSON, Daphne F. a D.J. HAWKES. X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Physics Reports*. 1981, 70(3), 169-233. DOI: 10.1016/0370-1573(81)90014-4. ISSN 03701573. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0370157381900144>
- [13] NEWHAUSER, Wayne D, Annelise GIEBELER, Katja M LANGEN, Dragan MIRKOVIC a Radhe MOHAN. Can megavoltage computed tomography reduce proton range uncertainties in treatment plans for patients with large metal implants?. *Physics in Medicine and Biology*. 2008, 53(9), 2327-2344. DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/009. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/53/i=9/a=009?key=crossref.309608edbaeb4384a1ee575db39c37c6>
- [14] HÜNEMOHR, Nora, Harald PAGANETTI, Steffen GREILICH, Oliver JÄKEL a Joao SECO. Tissue decomposition from dual energy CT data for MC based dose calculation in particle therapy. *Medical Physics*. 2014, 41(6Part1). DOI: 10.1118/1.4875976. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4875976>
- [15] BÄR, Esther, Arthur LALONDE, Gary ROYLE, Hsiao-Ming LU a Hugo BOUCHARD. The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties. *Medical Physics*. 2017, 44(6), 2332-2344. DOI: 10.1002/mp.12215. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mp.12215>
- [16] TAASTI, Vicki T., Jørgen B. B. PETERSEN, Ludvig P. MUREN, Jesper THYGESEN a David C. HANSEN. A robust empirical parametrization of proton stopping power using dual energy CT. *Medical Physics*. 2016, 43(10), 5547-5560. DOI: 10.1118/1.4962934. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4962934>

- [17] WOHLFAHRT, Patrick, Christian MÖHLER, Volker HIETSCHOLD, et al. Clinical Implementation of Dual-energy CT for Proton Treatment Planning on Pseudo-monoenergetic CT scans. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2017, 97(2), 427-434. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.022. ISSN 03603016. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301616333429>
- [18] HEISMANN, B. J., J. LEPPERT a K. STIERSTORFER. Density and atomic number measurements with spectral x-ray attenuation method. *Journal of Applied Physics*. 2003, 94(3), 2073-2079. DOI: 10.1063/1.1586963. ISSN 0021-8979. Dostupné také z: <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1586963>
- [19] PARK, Peter C., X. Ronald ZHU, Andrew K. LEE, Narayan SAHOO, Adam D. MELANCON, Lifei ZHANG a Lei DONG. A Beam-Specific Planning Target Volume (PTV) Design for Proton Therapy to Account for Setup and Range Uncertainties. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012, 82(2), e329-e336. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.011. ISSN 03603016. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301611006717>
- [20] MCCOLLOUGH, Cynthia H., Shuai LENG, Lifeng YU a Joel G. FLETCHER. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*. 2015, 276(3), 637-653. DOI: 10.1148/radiol.2015142631. ISSN 0033-8419. Dostupné také z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015142631>
- [21] HSIEH, Jiang. *Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances*. 2nd ed. Bellingham, Wash.: SPIE Press, c2009. ISBN 978-0-8194-7533-6.
- [22] HAN, Dong, Jeffrey V. SIEBERS a Jeffrey F. WILLIAMSON. A linear, separable two-parameter model for dual energy CT imaging of proton stopping power computation. *Medical Physics*. 2016, 43(1), 600-612. DOI: 10.1118/1.4939082. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4939082>

- [23] VILCHES-FREIXAS, Gloria, Jean Michel LÉTANG, Nicolas DUCROS a Simon RIT. Optimization of dual-energy CT acquisitions for proton therapy using projection-based decomposition. *Medical Physics*. 2017, 44(9), 4548-4558. DOI: 10.1002/mp.12448. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mp.12448>
- [24] LANDRY, Guillaume, Joao SECO, Mathieu GAUDREAULT a Frank VERHAEGEN. Deriving effective atomic numbers from DECT based on a parameterization of the ratio of high and low linear attenuation coefficients. *Physics in Medicine and Biology*. 2013, 58(19), 6851-6866. DOI: 10.1088/0031-9155/58/19/6851. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=19/a=6851?key=crossref.05afa46d286284d5aa838789464b94a4>
- [25] VAN ELMPT, Wouter, Guillaume LANDRY, Marco DAS a Frank VERHAEGEN. Dual energy CT in radiotherapy: Current applications and future outlook. *Radiotherapy and Oncology*. 2016, 119(1), 137-144. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.026. ISSN 01678140. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016001146>
- [26] BAZALOVA, Magdalena, Jean-François CARRIER, Luc BEAULIEU a Frank VERHAEGEN. Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*. 2008, 53(9), 2439-2456. DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/015. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/53/i=9/a=015?key=crossref.c42f501684c33a703224ce8744e09d59>
- [27] KANEMATSU, Nobuyuki, Taku INANIWA a Minoru NAKAO. Modeling of body tissues for Monte Carlo simulation of radiotherapy treatments planned with conventional x-ray CT systems. *Physics in Medicine and Biology*. 2016, 61(13), 5037-5050. DOI: 10.1088/0031-9155/61/13/5037. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=13/a=5037?key=crossref.6957e7b4663e3c2d794d8fa535aaec3b>
- [28] BEAULIEU, Luc, ?sa CARLSSON TEDGREN, Jean-François CARRIER, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation

- methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Medical Physics*. 2012, 39(10), 6208-6236. DOI: 10.1118/1.4747264. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4747264>
- [29] FIPPEL, Matthias a Martin SOUKUP. A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy. *Medical Physics*. 2004, 31(8), 2263-2273. DOI: 10.1118/1.1769631. ISSN 00942405. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.1769631>
- [30] SOUKUP, Martin, Matthias FIPPEL a Markus ALBER. A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*. 2005, 50(21), 5089-5104. DOI: 10.1088/0031-9155/50/21/010. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/50/i=21/a=010?key=crossref.d26e45f94e710de832fca244a5dcd17b>
- [31] PAGANETTI, Harald, ed. *Proton Therapy Physics*. Druhé vydání. Boca Raton: CRC Press, 2019. ISBN 978-1-138-62650-3.
- [32] LOMAX, Antony J., Terence BÖHRINGER, Alessandra BOLSI, et al. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: Initial experiences. *Medical Physics*. 2004, 31(11), 3150-3157. ISSN 00942405. Dostupné z: [doi:10.1118/1.1779371](https://doi.org/10.1118/1.1779371)
- [33] SHINOHARA, Eric. Module 13: Treatment Volumes and Treatment Planning in Proton Therapy. *Oncolink* [online]. 18.5.2009 [cit. 2019-05-12]. Dostupné z: <https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/oncolink-university/proton-therapy-professional-education/oncolink-proton-education-modules/module-13-treatment-volumes-and-treatment-planning-in-proton-therapy>
- [34] NENOFF, Lena, Michael MATTER, Johanna HEDLUND LINDMAR, et al. Daily adaptive proton therapy – the key to innovative planning approaches for paranasal cancer treatments: passive scattering proton therapy versus

- volumetric-modulated arc therapy. *Acta Oncologica*. 2019, 58(10), 1423-1428. ISSN 0284-186X. Dostupné z: doi:10.1080/0284186X.2019.1641217
- [35] Proton Therapy Case Study - Prostate Cancer. *Johns Hopkins Medicine* [online]. Baltimore: Johns Hopkins Medicine [cit. 2020-7-20]. Dostupné z: <https://clinicalconnection.hopkinsmedicine.org/news/proton-therapy-case-study-prostate-cancer>
- [36] NAVRÁTIL, Matěj, osobní komunikace, Protonové centrum v Praze
- [37] ONG, Ashley L.K., K.W. ANG, Zubin MASTER, et al. Intensity-modulated radiotherapy for whole pelvis irradiation in prostate cancer: A dosimetric and plan robustness study between photons and protons. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2018, 6(5), 11-19. ISSN 24056324. Dostupné z: doi:10.1016/j.tipsro.2018.02.001
- [38] KAMRAN, Sophia C., Jay O. LIGHT, Jason A. EFSTATHIOU, et al. Proton versus photon-based radiation therapy for prostate cancer: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2019, 22(4), 509-521. ISSN 1365-7852. Dostupné z: doi:10.1038/s41391-019-0140-7
- [39] FUJI, Hiroshi, Shusuke YOSHIKAWA, Masako KASAMI, et al. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care. *Radiation Oncology*. 2014, 9(1), 574-584. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/1748-717X-9-162
- [40] KUBEŠ, Jiří a kol. *Souhrn indikací k protonové radioterapii*. Praha: Proton Therapy Center Czech, 2016.
- [41] *Věstník ministerstva zdravotnictví České republiky: Národní radiologické standardy - radiační onkologie*. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2016.
- [42] WIDESOTT, Lamberto, Alessio PIERELLI, Claudio FIORINO, et al. Helical Tomotherapy vs. Intensity-Modulated Proton Therapy for Whole Pelvis Irradiation in High-Risk Prostate Cancer Patients: Dosimetric, Normal Tissue Com-

- plication Probability, and Generalized Equivalent Uniform Dose Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011, 80(5), 1589-1600. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.005
- [43] ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2010, 14(2), 81-91. ISSN 2336-5692. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1134/S1547477109010130>
- [44] *Rakovina prostaty: léčba* [online]. PTC Praha [cit. 2021-1-24]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/cs/lecba-rakoviny/prostata/>
- [45] CAO, Wenhua, Gino LIM, Yupeng LI, et al. Improved Beam Angle Arrangement in Intensity Modulated Proton Therapy Treatment Planning for Localized Prostate Cancer: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care. *Cancers*. 2015, 7(2), 574-584. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers7020574
- [46] HILLBRAND, Martin a Dietmar GEORG. Assessing a set of optimal user interface parameters for intensity-modulated proton therapy planning. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2010, 11(4), 93-104. ISSN 15269914. Dostupné z: doi:10.1120/jacmp.v11i4.3219
- [47] KUBEŠ, Jiří. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. *Onkologie*. Olomouc: Solen, 2010, 4(2), 79-83. ISSN 1803-5345. Dostupné také z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>
- [48] *Léčebné standardy Protonového centra v Praze*. PTC Praha. Praha, 2021.
- [49] Léčba nádorů hlavy a krku. *Protonové centrum Praha* [online]. Praha [cit. 2020-6-30]. Dostupné z: https://www.ptc.cz/cs/lecba-rakoviny/hlava-a-krk/?fbclid=IwAR1u8S7K7l0NS-qjocr6dE6S9aXKIksuMBveGEpm6RaRptbN_QsOX8YPMWQ
- [50] LIN, Yi-Lan, Ryosuke KOHNO, Mitsuhiro KAWASHIMA, et al. Proton beam therapy of periorbital sinonasal squamous cell carcinoma: Two case reports and

review of literature. *World Journal of Clinical Oncology*. 2020, 11(8), 655-672. ISSN 2218-4333. Dostupné z: doi:10.5306/wjco.v11.i8.655

- [51] OCK, Ulrike, Dietmar GEORG, Joachim BOGNER, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2004, 58(1), 147-154. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/S0360-3016(03)01452-4
- [52] HU, Weixu, Jiyi HU, Qingting HUANG, et al. Particle Beam Radiation Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. *Frontiers in Oncology*. 2020, 10(10), 1423-1428. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2020.572493
- [53] FUKUMITSU, Nobuyoshi, Toshiyuki OKUMURA, Masashi MIZUMOTO, et al. Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or Recurrent Nasal Cavity and Paranasal Sinus Carcinoma Treated With Proton Beam: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012, 83(2), 704-711. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2011.07.032
- [54] DIONISI, Francesco, Maurizio AMICHETTI, Carlo ALGRANATI, et al. Unresectable Ameloblastoma Successfully Treated with Definitive Proton Therapy: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 2017, 4(1), 7-13. ISSN 2331-5180. Dostupné z: doi:10.14338/IJPT-17-00008.1
- [55] ZENDA, Sadamoto, Ryosuke KOHNO, Mitsuhiko KAWASHIMA, et al. Proton Beam Therapy for Unresectable Malignancies of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: photons versus protons in the paranasal sinus. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2011, 81(5), 1473-1478. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.009

- [56] NARITA, Yuki, Takahiro KATO, Takashi ONO, et al. Effect of anatomical change on dose distribution during radiotherapy for maxillary sinus carcinoma: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. *The British Journal of Radiology*. 2018, 9(1), 574-584. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr.20180273
- [57] Proteus PLUS: Excelence in proton therapy. *IBA Protont therapy technology* [online]. [cit. 2021-6-12]. Dostupné z: <https://www.iba-worldwide.com/proton-therapy/proton-therapy-solutions/proteus-plus>
- [58] KARAMYSHEVA, G. A., S. A. KOSTROMIN, Mitsuhiko KAWASHIMA, et al. Beam dynamics study in the C235 cyclotron for proton therapy: Two case reports and review of literature. *Physics of Particles and Nuclei Letters*. 2009, 6(1), 84-90. ISSN 1547-4771. Dostupné z: doi:10.1134/S1547477109010130
- [59] KLEEVEN, Wiel. *IBA Proton Therapy Systems: Accelerators, beamlines and gantry technology* [online]. Ion Beam Applications, 2017 [cit. 2021-5-13]. Dostupné z: https://www.bvsabr.be/js/tinymce/plugins/moxiemanager/data/files/20170626/IBA_WKleeven.pdf
- [60] EL-SAFTAWY, Ashraf Ali Mohammed. *Regulating the Performance Parameters of Accelerated Particles*. Zigazig: Zigazig University, 2013.
- [61] A Look Behind the Gantry. *SCCA Proton Therapy Center* [online]. Seattle: Seattle Cancer Care Alliance, 2018 [cit. 2020-9-21]. Dostupné z: <https://www.sccaprotontherapy.com/newsletter/april-2018/sci-med-apr-18>
- [62] *Proton Therapy System: Clinical User's Guide* [online]. Ion Beam Applications, 2019 [cit. 2021-4-21]. Dostupné z: <https://fcc.report/FCC-ID/2AHZSHPV3C-MOB/4471333.pdf>
- [63] SÚKUPOVÁ, Lucie. Dual energy CT. *Lucie Súkupová* [online]. 13.7.2015 [cit. 2020-03-02]. Dostupné z: <http://www.sukupova.cz/dual-energy-ct/>
- [64] KRAŠNICKI, Tomasz, Przemyslaw PODGÓRSKI, Maciej GUZIŃSKI, Anna CZARNECKA, Krzysztof TUPIKOWSKI, Jerzy GARCAREK a Marek SASI-

ADEK. *Novel clinical applications of dual energy computed tomography*. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University, 2012, , 831–841. ISSN 1899–5276. Dostupné také z: https://www.researchgate.net/publication/235778114_Novel_clinical_applications_of_dual_energy_computed_tomography

- [65] YANG, M, G VIRSHUP, J CLAYTON, X R ZHU, R MOHAN a L DONG. Theoretical variance analysis of single- and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues. *Physics in Medicine and Biology*. 2010, 55(5), 1343-1362. DOI: 10.1088/0031-9155/55/5/006. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/55/i=5/a=006?key=crossref.dfc557bb88c6d3a5127ef1dd48a5f62f>
- [66] Standard Atomic Weights. *Commission of Isotopic Abundances and Atomic Weights* [online]. International Union of Pure and Applied Chemistry [cit. 2020-5-12]. Dostupné z: https://www.ciaaw.org/atomic-weights.htm?fbclid=IwAR1O1JsrTypf3pk6libU8die4Ql5Ui29KmMBUWIAjd4X_zJcJK6PYU
- [67] *Patient Plan QA Device for Particle Therapy: Fast 2D and 3D Dose Measurement for Patient QA in Water* [online]. IBA Dosimetry, 2015 [cit. 2021-4-3]. Dostupné z: https://www.iba-dosimetry.com/fileadmin/user_upload/products/03_proton_therapy/DigiPhant/PT-QA_Digiphant-Rev.1.pdf
- [68] WOHLFAHRT, Patrick, Christian MÖHLER, Steffen GREILICH a Christian RICHTER. Comment on: Dosimetric comparison of stopping-power calibration with dual-energy CT and single-energy CT in proton therapy treatment planning [Med. Phys. 43(6), 2845-2854 (2016)]. *Medical Physics* [online]. 2017, 44(10), 5533-5536. ISSN 00942405. Dostupné z: [doi:10.1002/mp.12418](https://doi.org/10.1002/mp.12418)