

UNIVERZITET U BEOGRADU

FIZIČKI FAKULTET

Stevan S. Pecić

**KALIBRACIJA RADIOHROMATSKOG
FILMA ZASNOVANA NA GRADIJENTNIM
RADIJACIONIM POLJIMA**

Doktorska Disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHYSICS

Stevan S. Pečić

**RADIOCHROMIC FILM CALIBRATION
BASED ON GRADIENT RADIATION FIELDS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024.

Mentor:

Prof. dr. Ivan Belča,
Fizički fakultet Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr. Rastko Vasilić,
Fizički fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr. Zoran Nikolić,
Fizički fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr. Nebojša Milošević,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane: _____

Ova disertacija je koncipirana i većim delom izrađena pod mentorstvom profesora Miloša Vičića. Kao čovek enciklopedijskog znanja i vanrednog duha, profesor Vičić je od 2019. godine, do svojih poslednjih dana 2023. godine, presudno uticao na moj istraživački rad i bavljenje fizikom. Disertaciju posvećujem njegovoj svetloj uspomeni. Iskreno se zahvaljujem svom drugom mentoru, profesoru Ivanu Belči, koji je značajno uticao na izradu disertacije i podržao sve moje istraživačke poduhvate. Veliku zahvalnost za nesebično preneto znanje i nemerljivo zalaganje dugujem profesoru Slobodanu Deviću. Naposljetku, srdačno se zahvaljujem profesoru Strahinji Stojadinoviću na intenzivnoj podršci, kao i na hirurški preciznim komentarima koji su značajno oblikovali rezultate. Disertacija je u velikoj meri i svedočanstvo o kolektivnom doprinosu ovih izuzetnih pojedinaca.

Prikazani rezultati su ostvareni kroz rad na Fizičkom fakultetu, uz korišćenje eksperimentalnih resursa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije i Kliničkog centra Srbije. Koristim ovu priliku da zahvalim ovim institucijama na omogućenim resursima, bez kojih eksperimentalno istraživanje ne bi bilo izvedeno. Naročito se zahvaljujem Borku Nidžoviću i Ljubomiru Kuriju, sa kojima sam imao privilegiju da radim i učim. Zahvaljujem se Kristini Mojsilović i Milošu Mošiću na svim prijateljskim, konstruktivnim i dekonstruktivnim razgovorima, kao i ostalim kolegama iz laboratorije za elektroniku na korisnim savetima i prijatnoj atmosferi za rad. Posebno sam zahvalan svojoj porodici na pruženoj ljubavi, razumevanju i strpljenju.

Autor

Rezime

Ova disertacija istražuje razvoj alternativnog pristupa kalibraciji radiohromatskog filma, fokusirajući se na upotrebu gradijentnih radijacionih polja. U odnosu na uniformno ozračen film, prednost gradijenta ogleda se u tome što jedna ekspozicija sadrži veliki broj različitih i unapred poznatih vrednosti doze, omogućavajući efikasniju kalibraciju.

Metodologija razvijena u ovom radu obuhvata eksperimentalne i numeričke tehnike kalibracije s akcentom na primenu fizičkog klinastog filtera kao osnovnog gradijenta doze. Definisan je koeficijent dinamičkog opsega, čija procena ukazuje na značajan uticaj parametara kao što su dubina i veličina polja, dok je uticaj kvaliteta snopa zanemarljiv. Ispitana je merna nesigurnost kalibracije za slučaj gradijentnog polja, pri čemu su definisana maksimalna odstupanja i prikazan model ukupne nesigurnosti dobijen propagacijom nesigurnosti. Obazirući se na značaj postupka skeniranja filma, posebno su diskutovane teme prostorne rezolucije i uticaja artefakta lateralnog odziva.

Radi proširenja kalibracionog opsega, metodologija prikazuje mogućnosti ekstrapolacije i kombinacije višestrukih gradijenata. Kroz formalizam opisane metode, analizirane su mogućnosti optimizacije pozicioniranja gradijenata radi ravnomernije distribucije kalibracionih tačaka, uz demonstraciju optimizacije postupka kroz histogram kalibracionih tačaka. Optimizacija rasporeda gradijenata omogućila je konvergenciju za sedam ekspozicija u opsegu [1, 10] Gy i osam ekspozicija u opsegu [1, 20] Gy. Na osnovu postojećih rezultata, prikazan je algoritam za opšti slučaj kalibracije gradijentnim poljem.

Metodologija ima potencijal za implementaciju u okviru standardnih kliničkih uslova, omogućavajući rutinsko merenje filmom i pojednostavljenje procedure kontrole kvaliteta. Automatizacija protokola otvara mogućnost široke primene, posebno za kompleksna gradijentna polja karakteristična za savremene terapijske izvore.

Ključne reči: Radiohromatski film, Radijaciona dozimetrija, Medicinska fizika

Naučna oblast: Fizika

Uža naučna oblast: Primenjena fizika

UDK broj: [/]

Summary

This dissertation explores the development of an alternative approach to radiochromic film calibration, focusing on the use of gradient radiation fields. Compared to uniformly irradiated film, the advantage of the gradient is that one exposure contains a large number of different and previously known dose values, allowing for more efficient calibration.

The methodology developed in this work includes experimental and numerical calibration techniques with an emphasis on the application of a physical wedge filter as the basic dose gradient. The dynamic range coefficient is defined, the evaluation of which indicates a significant influence of parameters such as depth and field size, while the influence of beam quality is negligible. The measurement uncertainty of the calibration for the case of the gradient field was examined, where the maximum deviations were defined and the total uncertainty model obtained by uncertainty propagation was presented. Taking into account the importance of the film scanning process, the topics of spatial resolution and the effect of lateral response artifacts were discussed in particular.

In order to extend the calibration range, the methodology shows possibilities of extrapolation and combination of multiple gradients. Through the formalism of the described method, the possibilities of optimizing the positioning of the gradients for a more even distribution of calibration points were analyzed, with a demonstration of the optimization of the procedure through a histogram of calibration points. Optimization of the gradient placement enabled convergence for seven exposures in the range [1, 10] Gy and eight exposures in the range [1, 20] Gy. Based on the existing results, an algorithm for the general case of gradient field calibration is presented.

The methodology has the potential to be implemented within standard clinical settings, enabling routine film measurement and simplifying quality control procedures. Automation of the protocol opens the possibility of wide application, especially for complex gradient fields characteristic of modern therapeutic sources.

Keywords: Radiochromic film, Radiation dosimetry, Medical physics

Field of Study: Physics

Specific Field of Study: Applied Physics

UDC Number: [/]

Sadržaj

Uvod	1
1 Dozimetrija radiohromatskim filmovima	4
1.1 Fizičke osobine radiohromatskog filma	7
1.2 Modeli odziva na apsorbovanu dozu	11
1.3 Kalibracija radiohromatskog filma	12
1.4 Numeričke metode kalibracije	17
1.5 Merenje apsorbovane doze	20
1.6 Procena merne nesigurnosti	23
1.7 Obrada signala radiohromatskog filma	28
2 Kalibracija zasnovana na gradijentnim poljima	32
2.1 Kalibracija klinastim filterom	33
2.1.1 Referentna kalibracija	36
2.1.2 Opis kalibracione procedure	36
2.1.3 Rezultati kalibracije	38
2.1.4 Parametrizacija klinastog profila	42
2.1.5 Dinamički opseg polja	43
2.2 Merna preciznost kalibracije gradijentom	47
2.2.1 Doprinos filma	47
2.2.2 Doprinos profila doze	48
2.2.3 Procena nesigurnosti	50
2.3 Uticaj prostorne rezolucije	52
2.3.1 Dve fundamentalne teoreme	53
2.3.2 Zaobilaženje artefakta lateralnog odziva	55
2.4 Generalizovani algoritam kalibracije gradijentom	56
3 Tehnike proširenja kalibracionog opsega	58
3.1 Ekstrapolacija	59
3.2 Upotreba višestrukih gradijenata	61
3.3 Optimizacija pozicioniranja gradijenata	62
3.4 Diskusija rezultata optimizacije	70
4 Zaključak	72

A	Digitalizacija filma	74
B	Primeri implementacije u programskom okruženju MATLAB	76
B.1	Funkcija preprocess_scan	77
B.2	Funkcija load_and_preprocess_images	78
B.3	Funkcija calibrate_film	80
B.4	Funkcija segment_dose_profile	81
B.5	Funkcija gradient_calibration	82
B.6	Funkcija optimize_gradient_distribution	85

Uvod

Radijaciona dozimetrija predstavlja oblast fizike koja se bavi merenjem i procenom doze jonizujućeg zračenja u materijalima, pri čemu je posebno važna doza apsorbovana u biološkim sredinama. Osnovne dozimetrijske veličine su apsorbovana doza, ekspoziciona doza, kerma (kinetička energija oslobođena u materijalu) i ekvivalentna doza. Apsorbovana doza (D) se definiše kao količina energije koju jonizujuće zračenje prenese na jedinicu mase materijala, sa jedinicom mere Grej [Gy]:

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} [\text{Gy}] \quad (1)$$

gde je $\bar{E}$ srednja energija preneti deliću mase dm . Ekspoziciona doza meri sposobnost zračenja da jonizuje vazduh i izražava se u kulonima po kilogramu (C/kg). Kerma (Akronim - engl. *Kinetic Energy Released per unit Mass*) predstavlja kinetičku energiju oslobođenu u jedinici mase, dok ekvivalentna doza uzima u obzir biološki efekat različitih vrsta zračenja i izražava se u Sivertima (Sv). U domenu primene jonizujućeg zračenja za medicinske svrhe, apsorbovana doza je najvažnija veličina zbog direktne korelacije sa biološkim efektima. Ipak, varljivo jednostavna definicija često stavlja u senku mnoštvo fizičkih fenomena koji su pristupni pri računanju i merenju ove fizičke veličine.

Značaj preciznog merenja doze i razumevanja svih fenomena koji na nju utiču posebno dolazi do izražaja u radioterapiji, gde preciznost isporuke doze direktno utiče na ishod lečenja. Početkom 1970-ih, Hering je publikovao studiju pod naslovom „*The degree of precision required in the radiation dose delivered in cancer radiotherapy.*“ [1]. U svojoj studiji analizirao je praksu medicinske dozimetrije i prijavio kliničke slučajeve u kojima su grupama pacijenata davane neprecizno određene doze. Rezultati Heringove analize sugerisali su da je kliničkim procedurama potreban sistem sposoban da isporuči planiranu distribuciju doze sa preciznošću od $\pm 5\%$ ili većom. Ovaj rad istakao je sušinsku važnost preciznog merenja i izračunavanja distribucije doze, na čemu se temelji savremena radioterapija. Takođe, dijagnostičke procedure zahtevaju poznavanje apsorbovane doze sa maksimalnim odstupanjem od $\pm 10\%$ [2]. Precizno izračunavanje apsorbovane doze u ljudskom tkivu zahteva uzimanje u obzir brojnih faktora. Takav račun može uključiti nepravilne i nagnute ulazne površine, poremećaje doze u nehomogenostima (kao što je plućno tkivo), gubitak elektronske ravnoteže u određenim situacijama (npr. kada snop prolazi kroz vazдушnu šupljinu kao što je bronhus), rasejanje na ivicama kolimatora, prodiranje fotona kroz sekundarne kolimatore i elektronsku kontaminaciju materijala. Korišćenjem približnih računa i Monte Karlo metoda može se postići veoma visoka preciznost, čemu teži savremena radijaciona dozimetrija u medicini [3].

Eksperimentalno merenje doze vrši se instrumentom koji se naziva dozimetar, postavljanjem merne sonde u radijaciono polje. Ova sonda obično ima različit sastav u poređenju sa sredinom u kojoj se meri doza. U osnovi, sonda se sastoji od nosećih struktura i radnog materijala koji pretvara energiju deponovanu zračenjem u merljivu veličinu. Prisutnost sonde u merenom medijumu stvara heterogenosti koje imaju dvojake posledice. Prvo, prisustvo sonde, usled promenjenih koeficijenata interakcije, može u određenim slučajevima značajno promeniti fluencu i spektar radijacionog polja. Takođe, apsorbovana doza u radnom medijumu sonde je drugačija od doze koja bi bila apsorbovana u merenoj sredini. Za korektno računanje doze u datoj tački polja u merenoj sredini, moraju se uzeti u obzir ove dve okolnosti, zbog čega su za fotonska zračenja razvijene tzv. teorije šupljine [4]. Takve teorije za cilj imaju izračunavanje odnosa apsorbovanih doza u mernoj sondi - šupljini, i sredini koja tu šupljinu okružuje. Termin „šupljina” potiče od činjenice da su prvi uređaji za merenje doze bile jonizacione komore kod kojih je merna sredina bila vazduh unutar komore - šupljine. U današnjem jeziku dozimetrije, šupljinom se smatra svaki materijal koji se razlikuje od medijuma u kome se meri doza.

Primarni standardi u metrologiji apsorbovane doze zasnovani su na kalorimetriji, koja omogućava merenje po definiciji, koristeći porast temperature medijuma kao posledicu apsorpcije jonizujućeg zračenja. Prema definiciji, apsorbovana doza je energija deponovana po jedinici mase materijala, gde kalorimetri upravo mere ovu veličinu na apsolutan način, nezavisno od kalibracije drugih dozimetara. U skladu sa takvom prirodom merenja, kalorimetrija predstavlja osnov za kalibraciju drugih dozimetara, ali svoju primenu retko nalazi izvan laboratorijskih uslova. Takva okolnost je posledica specifičnih uslova rada koje ovakav instrument zahteva, kao što su višestepena stabilizacija temperature sa visokom rezolucijom i strogo uniformna distribucija zračenja u uzorku. Važno je napomenuti da je apsolutno merenje doze moguće isključivo u uslovima standardne laboratorije, za šta se pored kalorimetara koriste i hemijski etaloni (Frickeov rastvor) ili specijalne jonizacione komore [2]. Nakon što se referentna merila doze kalibrišu pomoću kalorimetara, terenski instrumenti za rutinsku upotrebu bivaju kalibrisani u odnosu na referentni instrument.

Za referentni i terenski instrument se uglavnom biraju jonizacione komore, a naročito u radioterapiji, gde je preciznost doze od prioriteta. Jonizacione komore funkcionišu na principu prikupljanja naelektrisanja nastalog jonizacijom gasa unutar komore koji biva izložen jonizujućem zračenju. Očitavanje naelektrisanja vrši se elektrometrom koji naelektrisanje pretvara u naponski signal. Jonizacione komore predstavljaju standard po svojoj visokoj tačnosti i stabilnosti, što ih čini primarnim izborom za referentna merenja. U radioterapiji, jonizacione komore se koriste za kalibraciju izvora zračenja i za verifikaciju planiranih ozračivanja. Alternativu jonizacionim komorama predstavljaju optički stimulisani luminiscentni dozimetri (OSLD) [5] koji nude dobru preciznost i mogućnost višekratnog očitavanja, zatim poluprovodnički dozimetri koji se odlikuju trenutnim očitavanjem i visokom prostornom rezolucijom, kao i termoluminiscentni dozimetri (TLD) koji su dugo predstavljali standard za *in-vivo* dozimetriju [6].

Jedna od značajnijih inovacija u ovom domenu je radiohromatski film, razvijen za potrebe metroloških laboratorija. Dozimetrija radiohromatskim filmom zasniva se na materijalima koji menjaju boju po izlaganju jonizujućem zračenju, omogućavajući vizuelizaciju i kvantifikaciju apsorbovane doze. Prvi radovi iz ove oblasti datiraju iz druge polovine 20. veka, gde je najveći broj istraživanja izveden u laboratorijama Nacionalnog instituta za standarde i tehnologiju (NIST) [7]. Renesansa radiohromatskog filma započinje početkom 2000-ih godina, sa pojavom naprednih radioterapijskih modaliteta, poput intenzitetom modulirane radioterapije (IMRT), gde savremeni filmovi nalaze veliku primenu [8]. U poređenju sa tradicionalnim radiografskim filmom, radiohromatski poseduje niz važnih prednosti. Na prvom mestu, ovakav tip filma je samorazvijajući, što znači da nije potreban nikakav naknadni hemijski tretman za očitavanje. Takođe, interval doza koje se mogu meriti radiohromatskim filmom je značajno širi u odnosu na radiografski. Najzad, hemijski sastav filma je skoro radijaciono ekvivalentan ljudskom tkivu, što ukazuje da je zavisnost očitavanja apsorbovane doze od spektra radijacionog polja minimalna [2]. Ipak, radiohromatski film ima i nekoliko nedostataka. Naime, promena boje kao posledica ozračivanja, nije identična za svaku proizvedenu seriju filma. Kao neizbežna posledica varijabilnosti u proizvodnom procesu, odziv filma varira od serije do serije filma, pa se svaka kutija filma mora zasebno kalibrisati. Štaviše, neželjeni signal koji nastaje kao ambijentalna posledica utiče da i sama kalibracija ima rok trajanja, pa merenje posle dužeg vremenskog perioda čak i za identičnu seriju filma zahteva novu kalibraciju. Odziv filma zavisi od brojnih eksperimentalnih uslova i postupka očitavanja, što dodatno usložnjava merenje. Potraga za optimalnom metodom i modelom odziva filma još uvek je otvoreno pitanje, čemu svedoči veliki broj publikacija iz ove oblasti [9].

Predstojeći tekst sadrži sistematsko istraživanje kalibracionog postupka zasnovanog na upotrebi gradijentnih radijacionih polja. Glava 1 bavi se dozimetrijom radiohromatskim filmovima, uključujući istorijat razvoja, fizičke osobine, modele odziva, kalibraciju i obradu signala. Glava 2 predstavlja kalibraciju zasnovanu na gradijentnim poljima, sa posebnim osvrtom na kalibraciju klinastim filterom i mernu preciznost. U glavi 3 opisane su tehnike proširenja kalibracionog opsega kroz ekstrapolaciju, upotrebu višestrukih gradijenata i optimizaciju njihovog pozicioniranja. Konačno, zaključak rada je predstavljen u glavi 4. Kroz dodatke A i B obrađene su periferne teme digitalizacije merenja i primeri implementacije softverskih rešenja u programskom okruženju MATLAB.

Glava 1

Dozimetrija radiohromatskim filmovima

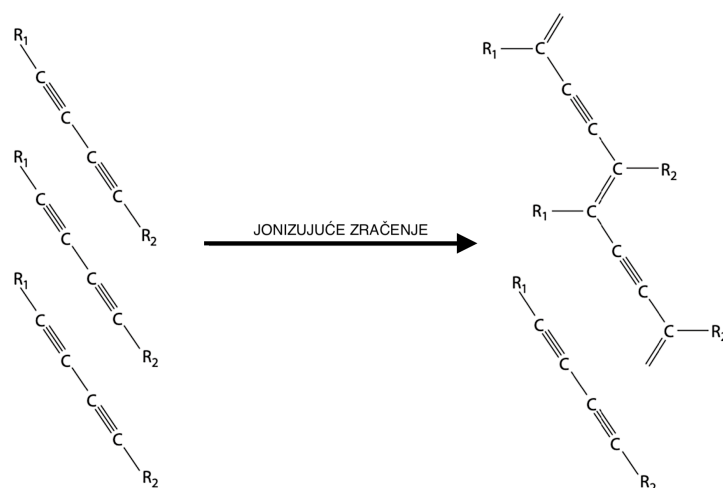
Pionirom radiohromatskog procesa može se smatrati Žozef Nisefor Nijeps, jedan od pionira fotografije, čiji eksperimenti datiraju sa početka 19. veka. Ovi eksperimenti su izvedeni pre otkrića X-zraka od strane Vilhelma Konrada Rendgena (Godina 1895.), a daleko pre upotrebe konvencionalnih radiografskih filmova [10]. Nijeps je za osnovu koristio lim od cinka, na koju je nanosio polimernu smešu ugljovodonika nalik asfaltu, tada poznatu kao judejski bitumen. Postavljajući na prozor premazanu ploču i izlažući je sunčevoj svetlosti tokom 8 sati, primetio je formiranje trajne bitumenske slike. Stvaranje ove slike pripisao je unakrsnom povezivanju nezasićene polimerne smeše ugljovodonika u bitumenu. Budući da je stvaranje slike direktna posledica apsorbovanog sunčevog zračenja, Nijeps je svoj postupak nazvao heliografija. Tokom 19. veka, fotografija se ubrzano razvijala, a vizuelizacija jonizujućeg zračenja počela je sa Rendgenovim eksperimentima. Proučavajući električna pražnjenja u vakuumu, Rendgen je pod specifičnim uslovima primetio sjaj sa ekrana presvučenog barijum-platinocijanidom kad god bi struja prolazila između dve elektrode u napunjenoj katodnoj cevi. Nekoliko nedelja intenzivnog eksperimentisanja dovelo je do izveštaja lokalnom medicinskom društvu u Nemačkoj, a zatim i do prve dodeljene Nobelove nagrade za fiziku 1901. godine [11]. Osobina X-zračenja da prolaskom kroz anatomsku sredinu projektuje lokalnu elektronsku gustinu, oslikavajući unutrašnju strukturu, unela je revoluciju u medicinskoj praksi, gde je do tada jedini pristup unutrašnjosti organizma zahtevao hiruršku intervenciju [12]. Sa primećenim potencijalom za medicinsku upotrebu, razvijaju se radiografski filmovi na bazi srebro-halida [13]. Do skorije pojave digitalne radiografije, ovakvi filmovi bili su neizostavni alat u medicinskoj dijagnostici. Pod određenim uslovima, radiografski film je moguće koristiti i za merenje dvodimenzionalnih raspodela apsorbovane doze. Film je sastavljen od optički providne poliesterske osnove na koju je naneta emulzija, koja sadrži mikroskopske kristale srebro bromida. Pod uticajem jonizujućeg zračenja, dolazi do razgradnje molekula AgBr, što rezultuje formiranjem slike. Nakon hemijske obrade (tzv. „razvijanja”) filma, u supstratu ostaju čestice metalnog srebra, čija koncentracija odgovara lokalnoj fluenci deponovanog jonizujućeg zračenja. U optičkom domenu, povećana koncentracija srebra izaziva zacrnjenje filma. Ovo zacrnjenje može se posmatrati kao promena transmisije/optičke gustine, pa se kvantifikacija zacrnjenja vrši optičkim densitometrom.

Kod radiografskog filma, posledica ozračivanja održava se na smanjenu transmisiju ili apsorpciju svetlosti. Sa druge strane, strukturne promene nastale ozračivanjem mogu se kod nekih materijala odraziti i na promenu spektralne apsorpcije i refleksije, što ljudsko čulo vida percipira kao promenu boje. Početkom 1960-ih, Meklaflin i saradnici [14] izvestili su o razvoju bezbojnih čvrstih rastvora koji su podvrgnuti radio-sintezi za svrhu dobijanja organskih boja [15]. Uspostavljanjem veze između apsorbovane doze i rezultujuće boje, ovakav rastvor dobija funkciju dozimetra. Ipak, rani oblici ovih rastvora, koji su nazvani radiohromatski, imali su koristan opseg merenja od 10^3 – 10^6 Gy, što je ograničilo njihovu upotrebu na područje visokih doza, sa primenama poput sterilizacije hrane, sterilizacije medicinskih instrumenata i kontrole industrijskih procesa. Dalji razvoj ove tehnologije doveo je do čvrstih supstanci koje ispoljavaju radiohromizam. Posledično, takve supstance su u malim količinama uniformno dispergovane na providni substrat, što je rezultovalo proizvodnjom filma sa radiohromatskim osobinama. U savremenim radiohromatskim filmovima kristalni diacetileni su aktivne supstance koje dovode do promene boje. Diaceten (C_4H_2) je visoko nezasićeni ugljovodonični monomer koji sadrži tri jednostruke veze i dve trostruke veze ($H - C \equiv C - C \equiv C - H$). Nakon izlaganja zračenju monomeri diacetilena podležu polimerizaciji, čija je makroskopska posledica promena boje filma u plavu ili crvenu, u zavisnosti od sastava [16]. Za merenje radijacije je nesrećna okolnost da ovakav medijum pokazuje osetljivost i na toplotu [17] (termohromizam) i UV zračenje [18], pa će izlaganje spoljašnjem svetlu i skladištenje u toploj sredini uneti neželjeni signal¹. Osnova na koju se nanosi aktivni medijum uglavnom je providni polimer na bazi najlona, vinila ili stirena.

Sredinom 1980-ih pojavio se novi radiohromatski film dizajniran za neindustrijsku primenu. Razvijen u kompaniji *ISP* (Danas deo konzorcijuma *Ashland Inc.*), ovaj film komercijalno nazvan *GAFchromic* (u slobodnom prevodu Gafhromatski), istraživali su Meklaflin i saradnici [19]. Ova grupa istraživača pokazala je da je promena boje u gafhromatskim filmovima zaista rezultat polimerizacije diacetilenskog monomera [20]. Takođe, primetili su da je proces polimerizacije završen u roku od 2 ms nakon izlaganja jednom 50 ns elektronskom impulsu od 20 Gy. Štaviše, Meklaflin i saradnici [19] primetili su post-polimerizaciju nakon zračenja, koja u granicama merljivosti saturiše u prvih 24 sata.

U ranoj fazi razvoja, Gafhromatski film bio je koristan u dozimetriji za radioaktivne izvore kobalt-60 i stroncijum-90/itrijum-90, pokrivajući aktivnosti u rasponu od 1 do 300 MBq [21]. Međutim, ranih 2000-ih predstavljen je novi film pod komercijalnim nazivom terapija eksternim snopom (engl. *External Beam Therapy* - EBT). Aktivni sloj - modifikacija monomera koji je korišćen u ranijim filmovima, bio je sastavljen od litijumove soli kristala pentakoza-10, 12-dijonske kiseline [22]. Sa atomskim sastavom od 42,3 % C, 39,7% H, 16,2% O, 1,1% N, 0,3% Li i 0,3% Cl, EBT je uključio umereni element atomskog broja hlora ($Z = 17$), što je rezultovalo skoro tkivno-ekvivalentnim efektivnim atomskim brojem $Z_{\text{eff}} = 6,98$. Takođe, značajno je da je novi aktivni sloj pokazao povećanu osetljivost, pružajući raspon doze od 0,01–8

¹Prema IUPAC-u (Međunarodna unija za čistu i primenjenu hemiju), polimerizacija je proces pretvaranja monomera ili smeše monomera u polimer, a fotopolimerizacija je polimerizacija čiji je rast lanca iniciran vidljivom svetlošću, ultraljubičastim zračenjem ili jonizujućim zračenjem.

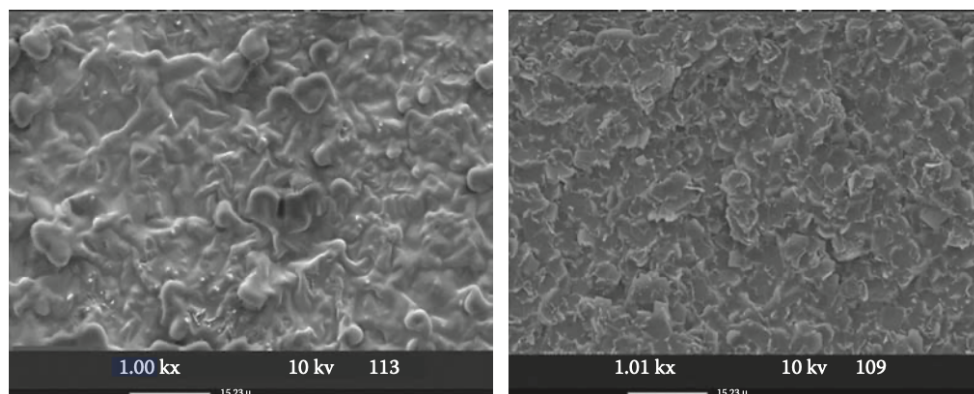


Slika 1.1: Mehanizam radiohromatskog procesa - polimerizacija monomera diacetilena

Gy. Na mikroskopskom nivou, monomeri diacetilena izloženi toploti, UV ili jonizujućem zračenju, prolaze progresivnu 1,4-polimerizaciju, stvarajući obojene polimerne lance (Slika 1.1). Dužina ovih lanaca se povećava sa nivoom izloženosti jonizujućem zračenju [23], što se kroz optičke osobine odražava kao promena boje ili zacrnjenje. Ovaj fenomen je prikazan mikroskopijom radiohromatskog filma na Slici 1.2.

Tabela 1.1: Procentualni elementalni sastav savremenih radiohromatskih filmova (Preuzeto iz [24])

Model filma	H	Li	C	O	Na	Al	S	Cl	Z_{eff}
HD-V2	38.8	0.1	43.5	17.5	0.1	/	/	0.1	6.73
MD-V3	38.3	/	43.9	17.7	/	/	/	/	6.68
EBT2	40.0	0.1	42.7	17.1	/	0.2	/	/	6.70
EBT3	38.4	0.1	43.7	17.7	/	0.2	/	/	6.71
EBT-XD	38.3	0.1	44.0	17.6	/	0.1	/	/	6.70
RTQA2	42.1	/	38.2	18.5	/	0.1	0.5	/	22.71



Slika 1.2: Prikaz monomera (levo) i polimera (desno) koristeći elektronsku mikrofotografiju (Preuzeto iz [24])

1.1 Fizičke osobine radiohromatskog filma

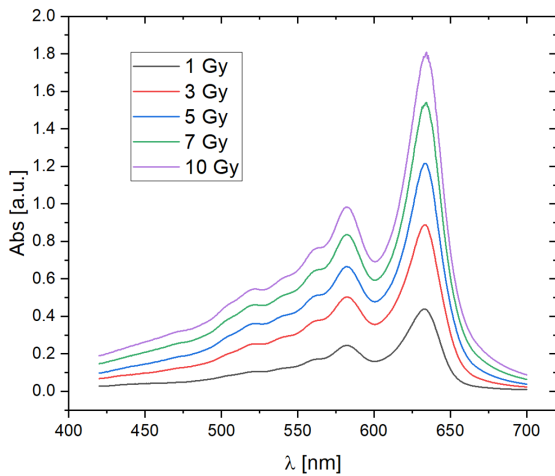
Struktura i sastav radiohromatskih filmova su se tokom vremena razvili u pravcu specifičnih zahteva koji se pojavljuju u medicinskoj fizici. Filmovi prilagođeni kliničkoj upotrebi zahtevaju različite nivoe osetljivosti u zavisnosti od intenziteta izvora i modaliteta upotrebe. Na primer, tehnike poput stereotaktičke radiohirurgije zahtevaju veće doze, što povlači upotrebu manje osetljivog filma u svrhu većeg dinamičkog opsega. Nasuprot tome, dijagnostički postupci koji uključuju minimalne doze zračenja zahtevaju što veću osetljivost instrumenta. Kako bi u radijacionoj osetljivosti bio ekvivalentan ljudskom tkivu, efektivni atomski broj (elementalni sastav) radiohromatskog filma se u proizvodnom procesu prilagođava na približnu vrednost Z_{eff} ljudskog tkiva². Ovim postupkom se postiže slaba energijska osetljivost za kilovoltažne izvore, kod kojih je povećano prisustvo fotoelektričnog efekta, izrazito osetljivog na atomski broj apsorbera ($\propto Z^4$). Da bi se zadovoljile ove praktične potrebe u dozimetriji, hemijski sastav i koncentracija aktivnih monomera se prilagođavaju željenoj nameni. Tabela 1.1 prikazuje hemijski sastav savremenih radiohromatskih filmova, kao i odgovarajuće efektivne atomske brojeve. U opštem slučaju, zavisnost od energije snopa ima veliki uticaj na računanje apsorbovane doze, uzevši u obzir prisustvo različitih procesa na atomskom nivou. Za slučaj radiohromatskog filma, utvrđeno je da odziv na dozu modela EBT3 veoma slabo zavisi od energije za snopove megavoltažnih fotona. Sa druge strane, za kilovoltažne snopove su izmerene razlike do 11% u zavisnosti od doze, rezolucije i boje korišćenog kanala [26].

Apsorpcioni spektar radiohromatskog filma daje potpunu sliku o promeni boje koja odgovara apsorbovanoj dozi. Apsorpcioni profili, kao i njihova relativna jačina, zavise od elektronske i molekulske strukture filma koja je rezultat elementalnog sastava. Ovi profili takođe zavise od interakcija između molekula u uzorku, kristalne strukture aktivnog sloja, kao i od nekoliko ambijentalnih faktora poput temperature, pritiska i primenjenog elektromagnetnog polja. S obzirom na kompleksnu strukturu i prisustvo različitih hemijskih elemenata u kristalu, apsorpcioni spektar je konvolucija velikog broja apsorpcionih domena. Ovakav spektar se empirijski može dekomponovati u Lorenc profile, kao što su pokazali Dević i saradnici [27]. Takav razvoj dat je jednačinom 1.1, koja sumira doprinos svakog pojedinačnog spektralnog profila ukupnoj apsorpciji.

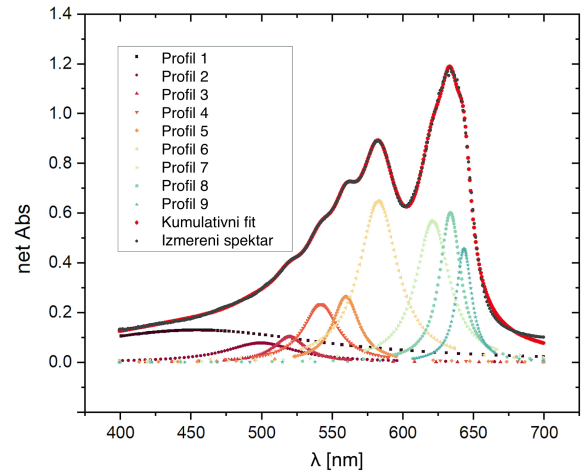
$$Abs(\lambda) = \sum_{i=1}^n \frac{2I_i}{\pi} \frac{\omega_i}{4(\lambda - \lambda_{ci})^2 + \omega_i^2} \quad (1.1)$$

U ovoj jednačini, $Abs(\lambda)$ predstavlja apsorpciju na talasnoj dužini λ , I_i je intenzitet - površina ispod i -tog apsorpcionog profila, ω_i je širina na polovini maksimuma za i -ti profil, dok λ_{ci} označava talasnu dužinu centra i -tog apsorpcionog profila. Alternativno, apsorpcioni spektar se može razložiti koristeći mehanicističke modele [28; 29; 30; 31; 32]. Iz apsorpcionog spektra se uočavaju maksimumi, pri čemu se za EBT seriju filma ovi maksimumi nalaze na oko 635 nm (crveni kanal) i 583 nm (zeleni kanal).

²U praksi se pokazuje da ovaj kriterijum važi za meko tkivo, koje uključuje organe, mišiće, masno tkivo i vezivno tkivo, i ima relativno nizak efektivni atomski broj u poređenju sa gustim tkivima poput kostiju [25]



(a) Promena apsorpcionog spektra radiohromatskog filma u funkciji apsorbovane doze za nivoe $D = 1, 3, 5, 7, 10$ Gy.



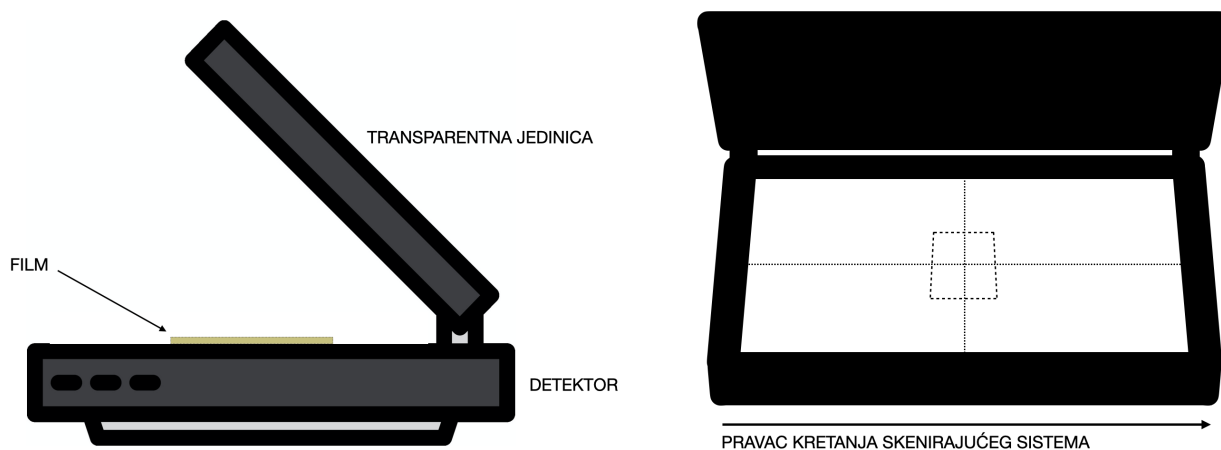
(b) Dekompozicija apsorpcionog spektra koristeći Lorencove profile, data izrazom 1.1, za EBT3 film i apsorbovanu dozu $D = 3$ Gy.

Promena boje radiohromatskog filma je posledica polimerizacije koja je relativno spor proces. Filmovima može biti potrebno izvesno vreme da razviju punu boju, i to vreme varira u zavisnosti od vlažnosti, vremena izlaganja i energije zračenja. Tipično ovaj proces dostiže saturaciju u roku od 24h [33]. Za neke od ranijih filmova (npr. MD-55), apsorbanca raste i do 16% u toku prva 24 sata po ozračivanju [34]. U odnosu na radiografski film, važna prednost radiohromatskog filma ogleda se u otklanjanju nužnog post-procesiranja (tzv. „razvijanja”) filma nakon iradijacije. Ova okolnost omogućila je sekvencijalno očitavanje filma nakon iradijacije, što u praksi olakšava rutinsku upotrebu. Za razliku od radiografskog filma, radiohromatski filmovi su skoro neosetljivi na vidljivu svetlost tako da za rad sa njima nisu potrebne mračne sobe. Filmovi se mogu isecati u bilo kom obliku i sve operacije se mogu sprovoditi u prisustvu vidljive svetlosti. Međutim, treba imati u vidu da prekomerno izlaganje radiohromatskih filmova (mesecima) može dovesti do merljivog zatamnjenja, pa se preporučuje da se filmovi čuvaju u zatvorenim kutijama ili tamnim kovertima kada se ne koriste.

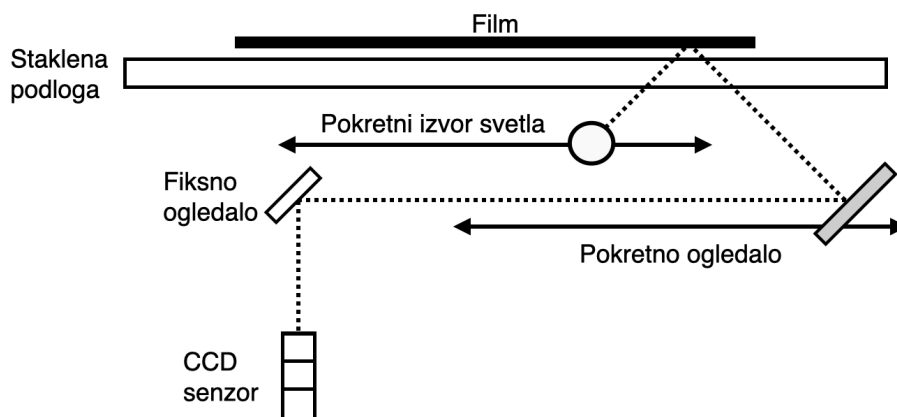
Pri izlaganju uniformnom radijacionom polju, lokalne i regionalne fluktuacije u odzivu filma karakterišu neuniformnost odziva [33]. Lokalna neuniformnost se odnosi na varijacije u očitavanju filma unutar mernog regiona od interesa i kvantifikovana je procentualnom (relativnom) standardnom devijacijom odziva filma na srednju vrednost regiona od interesa [35]. Na ovu lokalizovanu neuniformnost utiču aktivni sloj samog filma [33] i prostorna i signalna rezolucija skenera, veličina piksela, dubina piksela i elektronski šum skenera [34]. Jedna od glavnih prednosti radiohromatskog filma jeste kvantifikacija i vizuelizacija radijacionog polja sa visokom rezolucijom. Teoretski, granica rezolucije filma zavisi od dimenzije aktivnog monomera/formiranog polimera u sastavu filma i međusobnog rastojanja između aktivnih centara. Ova rezolucija nalazi se u opsegu $10\text{-}100\ \mu\text{m}$. Nasuprot tome, praktično merljiva prostorna rezolucija određena je instrumentom za očitavanje filma. Naposljetku, prostornu rezoluciju sistema za skeniranje definiše nekoliko faktora kao što su fizička rezolucija, veličina izvora svetlosti, brzina uzrokovanja, efekti rasipanja svetlosti usled prisustva filma i

sporedni izvori zalutalog/ambijentalnog svetla unutar skenera [36].

U osnovi, postoje dva pristupa očitavanju filma: Prvi metod je upotreba rasterskog densitometra, a drugi upotreba kamere za imidžing. Densitometar koji koristi kameru sastoji se od CCD (engl. Charge-Coupled Device) kamere visoke rezolucije postavljene iznad svetlosnog panela. Iznad svetlosnog panela postavlja se film, dok sa druge strane filma kamera snima svetlost koja prolazi kroz film [37]. U praksi se najčešće sreću dokument skeneri sa linijskim CCD senzorom, ilustrovani Slikom 1.4. Korišćenje dokument skenera u film dozimetriji je detaljno opisano u radu Devića i saradnika [38], gde je pokazano da kalibracioni protokol zasnovan na upotrebi skenera može postići merne nesigurnosti do 2%. Važno je napomenuti da izbor metode merenja može značajno uticati na kvalitet rezultata u različitim regionima doza. Izvesni rezultati iz literature [39] sugerišu da se pri merenju niskih doza preferira skeniranje u refleksionom režimu, prvenstveno zbog redukcije relativnog šuma koji se javlja kao posledica slabog odziva filma. Nasuprot tome, transmisiona merenja se ističu po tome što pružaju pouzdanije procene merne nesigurnosti kroz širi spektar dinamičkog opsega, zbog čega su češće u upotrebi. Uz relativno jednostavan mehanizam očitavanja dokument skenera dolaze i svojstveni artefakti. Prvi artefakt je problem interferencije, uočen od strane Glukmana i Rajnštajna [40], koji se manifestuje kao efekat sličan Njutnovim prstenovima zbog interferencije tankog filma. Ovaj problem se može uspešno rešiti na dva načina: korišćenjem difuzne staklene ploče ili nanošenjem anti-reflektivnog premaza. Drugi značajan problem je artefakt rasipanja svetlosti, koji su istražili Dempsi i saradnici [41], koji dovodi do gubitka optičke gustine i posebno je problematičan u područjima sa visokom optičkom gustinom ili velikim gradijentima optičke gustine. Za rešavanje ovog drugog problema, primenjuju se tehnike filtriranja šuma i dekonvolucije, kao i korekcije lateralnog odziva skenera [42].

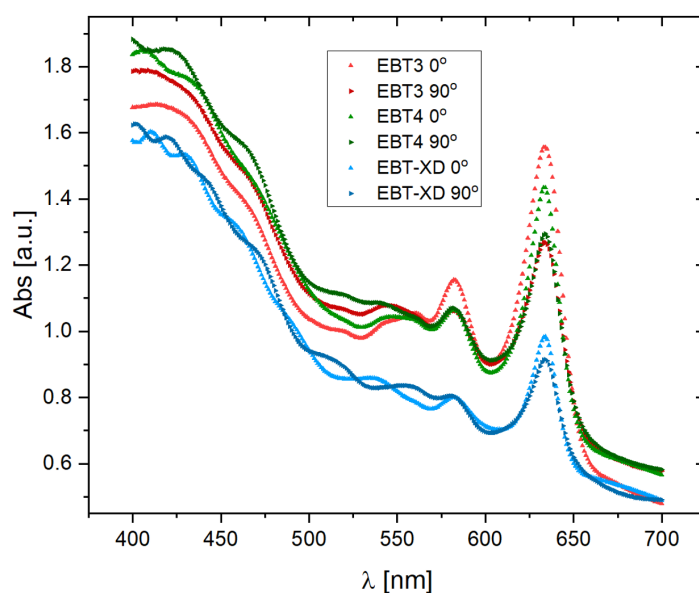


Slika 1.4: Struktura i geometrija transmisijonog densitometra za očitavanje filma.



Slika 1.5: *Mehanizam skeniranja za refleksioni režim CCD skenera (Preuzeto sa Wikimedia Commons [43])*

Klasen i saradnici [44] izvestili su o uticaju polarizovane svetlosti na rezultate očitavanja radiohromatskog filma. U svojoj analizi, zaključili su da aktivni sloj filma polarizuje upadnu svetlost, uzevši u obzir pravilnu cilindričnu strukturu zračenjem-indukovanih polimernih lanaca. Kako je većina izvora svetlosti u određenoj meri linearno polarizovana, stoga je važno održavati doslednost u orijentaciji filma tokom očitavanja [45]. Između ostalog, ova činjenica ograničila je upotrebu laserskih densitometara u dozimetriji filmom [46], kao strogo polarizovanih svetlosnih izvora. Pored inherentne polarizacije, zazor između površine filma i skenirajuće površine dovodi do pojave interferencionih Njutnovih prstenova prilikom skeniranja. Ovaj artefakt uklonjen je dodatkom silika čestica u zaštitni poliesterski substrat [24].



Slika 1.6: *Osetljivost apsorpcionog spektra na polarizaciju za 0 i 90 stepeni i tri različita tipa filma*

1.2 Modeli odziva na apsorbovanu dozu

Posmatrajući na mikroskopskom nivou, model jedinstvenog sudara (engl. *Single hit model*) je fundamentalni koncept u razumevanju odziva materijala na jonizujuće zračenje [47]. Ovaj model opisuje verovatnoću da materijal apsorbuje zračenje u jednoj interakciji, što povlači mehanizam jedna upadna čestica - jedan događaj. Primena ovog modela nalazi se za različite mehanizme interakcije zračenja sa materijom, što uključuje i sredine koje prolaze kroz dinamiku polimerizacije. U kontekstu radiohromatskih filmova, model jedinstvenog sudara omogućava procenu verovatnoće da jedna upadna čestica pokrene proces polimerizacije jednog monomera koji se nalazi u aktivnom sloju filma [48; 28]. Dinamika polimerizacije, u okviru dozimetrije jonizujućeg zračenja, odnosi se na proces u kome apsorbovano zračenje inicira rast polimernih lanaca unutar posmatranog materijala. Takav rast - formiranje lanaca diktira promene fizičkih svojstava (promena boje kod radiohromatskog filma), koje su merljive i neophodne za optičku kvantifikaciju doze.

Radiohromatski filmovi pokazuju jedinstven odgovor na apsorbovano zračenje, što ih razlikuje od tradicionalnih radiografskih filmova. Analitički oblik odziva radiohromatskog filma na apsorbovanu dozu zavisi od referentne optičke veličine kojom se kvantifikuje radijaciono-indukovana promena boje. U opštem slučaju, ova veličina može biti transmisija, refleksija ili apsorpcija [49]. Ipak, izolovanje radijaciono-indukovanog signala i minimalni uticaj sistematskih grešaka ostvaruje se uvođenjem izvedenih funkcija odziva poput optičke gustine. Pregled tipičnih optičkih veličina i sledećih prenosnih funkcija u film dozimetriji dat je u Tabeli 1.2. Veličine PV_{exp} i PV_{unexp} predstavljaju intenzitet piksela ozračenog i neozračenog filma, respektivno, dok PV_{bckg} predstavlja vrednost piksela pozadinskog (engl. *zero-light*) skena. PV_{refl} i PV_{trans} predstavljaju vrednosti piksela za slučaj refleksionog i transimisionog modaliteta skeniranja, respektivno.³

Tabela 1.2: Najčešće korišćene optičke veličine i prenosne funkcije za očitavanje radiohromatskog filma

Optička veličina	Prenosna funkcija
Transmitansa	$T = \frac{PV_{trans}}{PV_0}$
Reflektansa	$R = \frac{PV_{refl}}{PV_0}$
Optička gustina	$OD = -\log_{10} T = \log_{10} \frac{PV_0}{PV_{trans}}$
Neto optička gustina	$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} = \log_{10} \frac{PV_{unexp} - PV_{bckg}}{PV_{exp} - PV_{bckg}}$
Normalizovana vrednost piksela	$PV_{norm} = \frac{PV_{control}}{PV_{exp}} - 1$

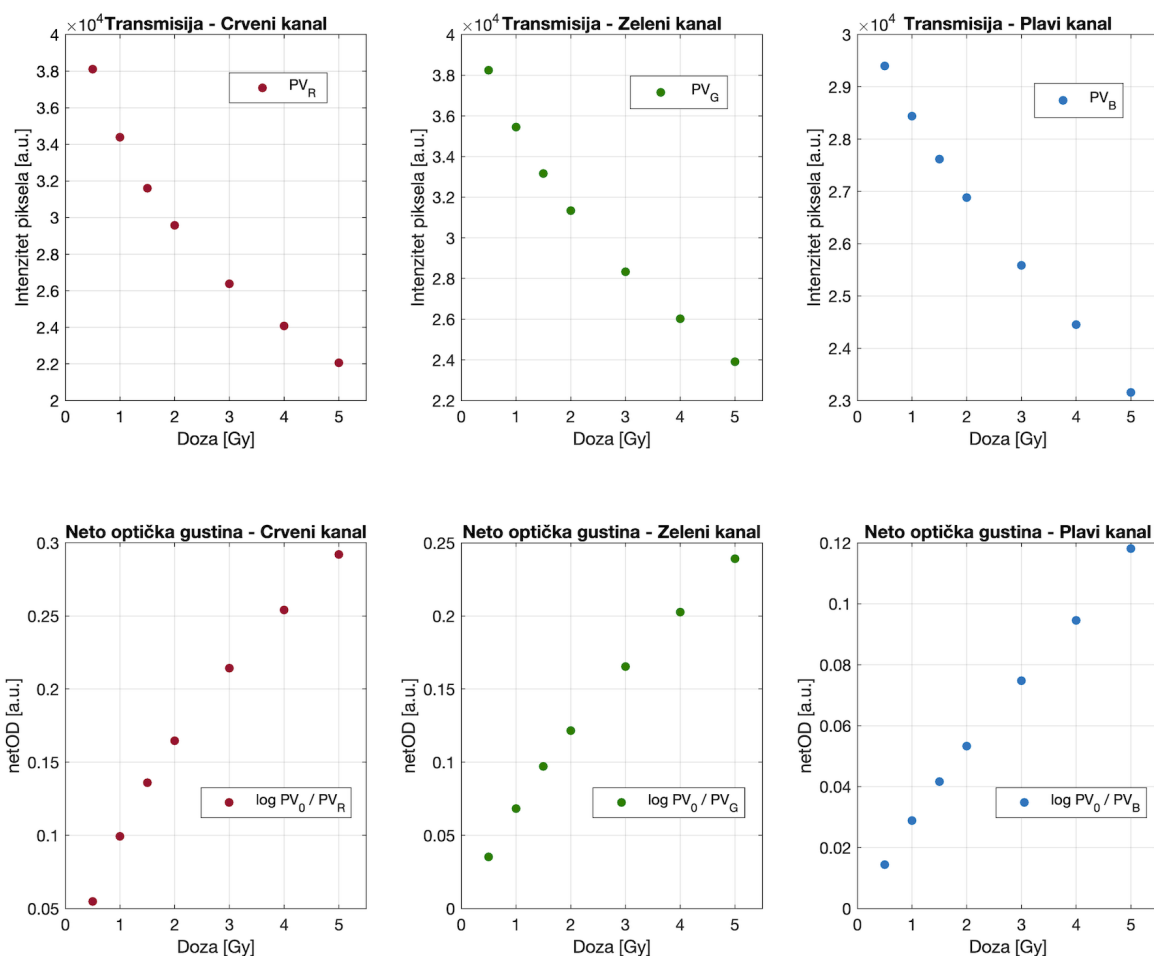
Digitalna reprezentacija fotografije podrazumeva razlaganje na trodimenzionalni bazis boja. Kako je u slikarskoj praksi od davnina poznato, svaka boja koju ljudsko oko percipira može se posmatrati kao linearna kombinacija tri osnovne boje. Dokument skeneri u boji, tj.

³U fizici, pojam intenziteta često se koristi u različitim kontekstima, što može dovesti do višeznačnosti. U optici, intenzitet predstavlja srednju vrednost energije po jedinici površine, dok se kod jonizujućeg zračenja intenzitet može odnositi na fluks čestica ili energetski fluks. U kontekstu digitalizacije slike, intenzitet označava jačinu registrovanog signala na detektoru, koji se prevodi u diskretne nivoe u granicama opsega digitalizacije. Pri šesnaestobitnoj rezoluciji merenja, intenzitet piksela može imati 2^{16} različitih vrednosti, od 0 do 65535.

kolor CCD detektori. obično proizvode slike čiji se pikseli sastoje od tri boje. Načesto su to crvena zelena i plava boja, sa skraćenicom RGB (engl. *Red-Green-Blue*), pa se skenirana slika može razložiti u odgovarajuće tri slike - kanala [50]. Izolovanjem jednog kanala koji u spektru odgovara uskom opsegu talasnih dužina, promena boje može se posmatrati kao promena prozračnosti filma (transmisija), analogno tradicionalno korišćenom radiografskom filmu. Optička gustina kao prenosna funkcija poseduje niz prednosti: Pre svega, ovakva veličina prikazuje logaritamsku promenu, pokrivajući veliki opseg doza. Takođe, upotrebom optičke gustine moguće je donekle zaobići inherente varijacije u odzivu uzorkovane nehomogenošću aktivnog sloja, kao i neuniformnom iradijacijom - odzivom detektora prilikom očitavanja. Najzad, ovakva prenosna funkcija može uračunati i doprinos termalnog šuma samog detektora uvođenjem tzv. zero-light signala, koji proširuje opseg merenja za signale bliske saturaciji tj. velike doze. Da bi se otklonila nelinearna zavisnost, Dević i saradnici [51] su predložili linearizovani funkcional optičke gustine. S obzirom na karakterističan apsorpcioni spektar filma, pouzdanost merenja se može poboljšati snimanjem optičkog odziva na više talasnih dužina. U slučaju trokanalnih RGB skenera, ova mogućnost rezultuje kombinovanjem odziva za sva tri pojedinačna kanala [52]. Približna linearnost odziva se može postići i uvođenjem normalizovanog intenziteta piksela [53]. U ovom slučaju, skeniranje pre iradijacije zamenjeno je kontrolnim uzorkom koji služi za eliminaciju ambijentalnih i nejonizujućih doprinosa polimerizaciji aktivnog sloja filma. U zelenom kanalu dokument skenera, ova prenosna funkcija pokazuje linearno ponašanje do 40 Gy [53].

1.3 Kalibracija radiohromatskog filma

Merenje radiohromatskim filmom omogućeno je vezom između apsorbirane doze i izmerene referentne optičke veličine. Veza ove dve veličine uspostavlja se kalibracionom funkcijom koja se dobija ozračivanjem filma različitim dozama iz željenog opsega. Na taj način se dobijaju odgovarajući parovi izabrane optičke prenosne funkcije za svaku vrednost doze, da bi se zatim fitovanjem krive kroz izmerene vrednosti dobila kalibraciona funkcija. Parametri fitovanja zavise u prvom redu od serije i tipa filma. Sekundarno, na fit će uticati izbor densitometra kojim je izvršena kalibracija, a zatim i orijentacija filma, uslovi skeniranja, kao i numerička obrada skenova [49]. Za potrebe kalibracije, brzina doze upotrebljenog izvora mora biti adekvatna, kako bi izlaganje filmova bilo izvodljivo u razumnom vremenu. Uzevši kriterijum efikasnosti iradijacije u obzir, linearni akceleratori i Kobalt-60 izvori se tipično koriste za svrhu kalibracije filma. Tipična brzina doze dostupna na savremenim akceleratorima je oko 2 Gy/min, dok su kobaltni izvor sposobni da proizvedu brzinu doze od oko 4 Gy/min. Ukoliko se film koristi za dozimetriju kilovoltažnih snopova, kalibracija se vrši upotrebom izvora sa odgovarajućom energijom snopa. Da bi se obezbedila pouzdana kalibracija filma, ključno je da polje zračenja obezbedi konzistentnu dozu, sa varijacijom u profilu koja ne prelazi 3% u regionu od interesa (ROI) [36]. Takođe, region od interesa mora sadržati dovoljan broj tačaka, kako bi histogram na datom regionu bio opisan normalnom distribucijom (u praksi više



Slika 1.7: Odziv radiohromatskog filma u crvenom, zelenom i plavom kanalu, za slučaj transmisije i neto optičke gustine.

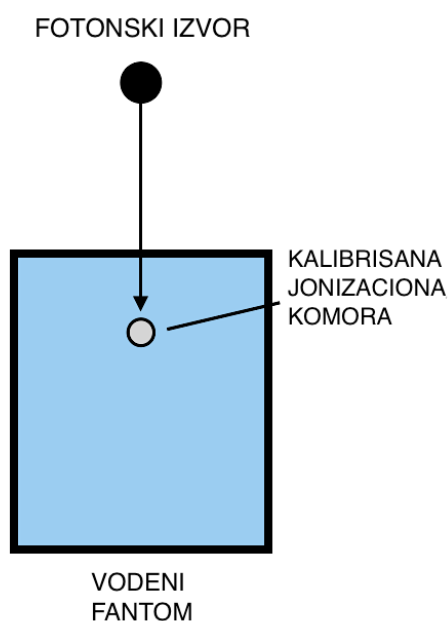
od 20 tačaka). Pod ovim uslovom, opravdana je upotreba standardne devijacije za procenu merne nesigurnosti, gde nivo poverenja od $\pm 1\sigma$ prati verovatnoća od 68%.

Kobalt-60, istorijski najvažniji izvor za radioterapiju, u velikoj meri je zamenjen savremenim linearnim akceleratorima [54]. Kobaltne izvore su još uvek u upotrebi, posebno u stereotaktičnoj radiokirurgiji gde je odlučujuća prednost visoka prostorna rezolucija postignuta fokusiranjem vrlo uskih snopova. Iako kobalt nudi stabilnost energije snopa i dobru brzinu doze, akceleratori su primarni izbor za terapiju zračenjem zbog lakše kontrole i mogućnosti za modulaciju snopa. U terapijske svrhe moguće je koristiti i visokoenergetske snopove protona ili teških jona, koji pokazuju izvesene prednosti u pogledu optimizacije tretmana i rezultujućeg biološkog efekta. Ipak, u najvećem broju slučajeva, savremena radioterapija zasniva se na linearnom akceleratoru i fotonskim poljima. Linearni akcelerator ubrzava elektrone da bi stvorio visokoenergetski snop reda veličine MeV. Da bi se proizveo fotonski snop, ubrzani snop elektrona se sudara sa metom od volframa ili bakra. Proizvedeni snop fotona sa dalje kolimiše i oblikuje prema neophodnim eksperimentalnim zahtevima. Alternativno, za odre-

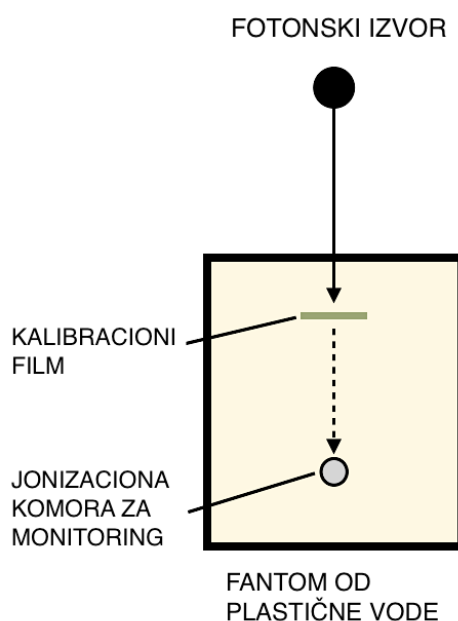
đene slučajeve koriste se elektronski snopovi. U opštem slučaju, referentno fotonsko polje linearnog akceleratora je uniformno polje veličine $10 \times 10 \text{ cm}^2$, na referentnom rastojanju od izvora. Savremeni linearni akceleratori su opremljeni unutrašnjim jonizacionim komorama koje prate i kontrolišu dozu zračenja u toku iradijacije.

Prilikom iradijacije filma, nekoliko komada filma dobijenih od jednog ili više listova filma identičnog modela i proizvodne serije, podvrgnuto je zračenju korišćenjem fiksiranih parametara radijacionog polja. Pre iradijacije filma, potrebno je proveriti izlaz fotonskog izvora koristeći referentnu jonizacionu komoru. U slučaju megavoltažnih snopova, film se postavlja na dubinu unutar čvrstog fantoma ekvivalentnu dubini u vodenom fantomu, u kome je doza prethodno izmerena jonizacionom komorom. Za ovaj postupak neophodno je ispratiti smer-nice date protokolima za dozimetriju megavoltažnih snopova (Procedura prikazana na slici 1.8), gde standard predstavljaju protokol TG-51 [55] i TRS-398 [56]. Da bi se odredio broj monitor jedinica koji odgovara željenoj dozi za iradijaciju filma, uzima se odnos dobijen iz postupka dnevne provere izlaza akceleratora. Ova vrednost je približno 100 monitor jedinica za 1 Gy. Ozračivanje filmova sa nekoliko različitih doza je standardna metoda za kalibraciju radiohromatskog filma. Uprkos zadovoljavajućim rezultatima, ova metoda usporava rutinsko korišćenje filma. Alternativno, nekoliko različitih vrednosti doze moguće je dobiti promenom dubine; U ovom slučaju će doza ispratiti tzv. PDD krivu, koja je nakon izvesne dubine (1.5 cm za 6 MV kvalitet energije primarnog snopa) monotono opadajuća funkcija doze [57].

PROVERA IZLAZA IZVORA X-ZRAČENJA

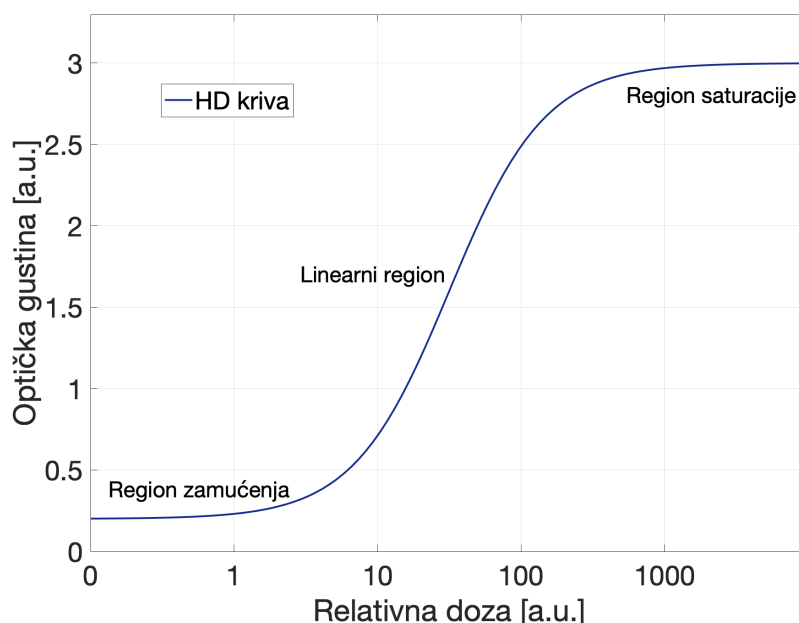


REFERENTNA IRADIJACIJA RADIOHROMATSKOG FILMA



Slika 1.8: Shematski prikaz kalibracione procedure. Provera izlaza izvora X zračenja vrši se u skladu sa propisanim protokolom za dozimetriju megavoltažnog zračenja, konkretno protokol TRS-398 [56] ili TG-51 [55]

Pri opisivanju kinetike hemijskih reakcija za modeliranje se često koriste logističke funkcije. Imajući u vidu na logističku prirodu iscrpljivanja dostupnih aktivnih centara za zacrtnjenje, radiografski film se karakteriše logističkim modelom [13]. Haunsfild-Dauning (H&D) kriva je karakteristika radiografskih filmova koja prikazuje odnos između optičke gustine filma i apsorbovane doze zračenja. Ova kriva, uopšteno prikazana na Slici 1.9, opisuje posledičnu dinamiku promene optičke gustine izazvanu promenom koncentracije srebra u emulziji, a praktično služi za kalibraciju radiografskog filma na apsorbovanu dozu. Velika prednost je široka linearna oblast u kojoj se ovakav film obično koristi, što omogućava jednostavan linearni model odziva filma i omogućava relativno merenje doze.



Slika 1.9: Model odziva radiografskog filma - Haunsfild-Dauning (H&D) kriva

U opštem slučaju, odziv radiografskog filma je opisan diferencijalnom jednačinom, čije je rešenje poznato kao Grin-Sandersova jednačina [58]:

$$y = y_{\min} + \frac{y_{\max} - y_{\min}}{1 + 10^{\beta(\log x_0 - \log x)}} \quad (1.2)$$

gde parametri $y_{\min}$ i $y_{\max}$ opisuju dinamiku filma, b je kontrast filma, a k_0 je apscisa tačke infleksije senzitometrijske krive. U studiji koju je sproveo Kasolaro [59], pokazano je da zatamnjenje radiohromatskog filma prati istu diferencijalnu jednačinu kao i fotografski procesi. Pored toga, studija Rodrigeza i saradnika [60] je demonstrirala upotrebljivost relativnih promena u dostupnosti monomera za svrhu nalaženja kalibracione funkcije.

U slučaju korišćenja optičke gustine kao referentne optičke veličine, odziv radiohromatskog filma je na celom korisnom opsegu doza nelinearan, pa je u skladu sa tim potreban relativno veliki broj tačaka za modeliranje odziva. Za upotrebu optičke gustine, neki istraživači predlažu od 8 do 12 tačaka za pouzadnu kalibraciju [34]. Donekle je moguće ovaj problem ublažiti korišćenjem gore navedene normalizovane vrednosti piksela, ali je zavisnost linearna samo u izvesnom opsegu doza. Takođe, postavlja se pitanje izbora kalibracione funkcije na

koju se merni podaci fituju. Bušar i saradnici [61] su predložili niz uslova koje kalibraciona funkcija mora ispuniti da bi opisala ponašanje radiohromatskog filma: Funkcija uključuje tačku (0, 0) i pokazuje monotono rastuće ponašanje. Dalje, ovakva funkcija ima najviše jednu prečnu tačku u domenu od interesa. Ako postoji tačka prečba, ona se mora pojaviti između nule i polovine vrednosti saturacije. Konačno, izmerene vrednosti se moraju nasumično rasporediti oko kalibracione krive⁴. Nelinearna ili uslovno linearna zavisnost intuitivno povlači upotrebu polinoma viših stepena (> 1) i eksponencijalnih funkcija, za koje ne postoji fizički osnov. U literaturi se mogu naći nekoliko modela za kalibracionu funkciju:

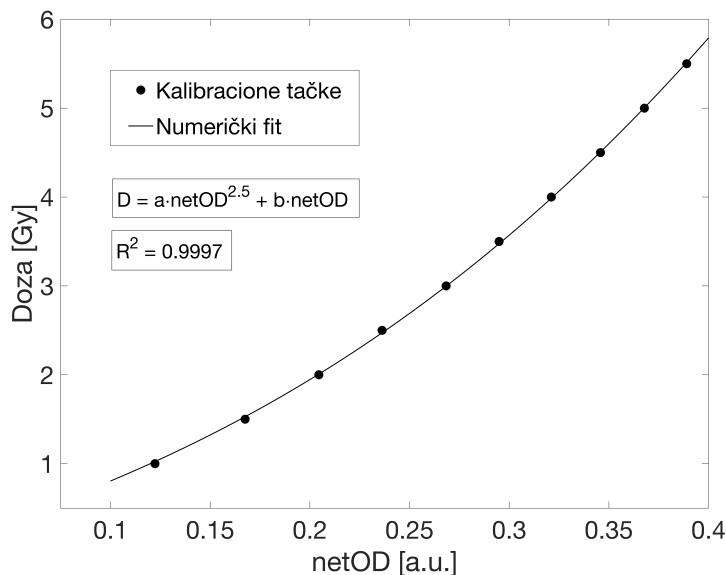
$$PV = a + \frac{b}{D - c} \quad (1.3)$$

$$D = a \cdot netOD + b \cdot netOD^n \quad (1.4)$$

$$D = \frac{a \cdot netT}{1 - b \cdot netT} \quad (1.5)$$

$$OD = a_1 - a_2 e^{-a_3 D} \quad (1.6)$$

$$OD = a_1 - a_2(1 + a_3 D)e^{-a_3 D} \quad (1.7)$$

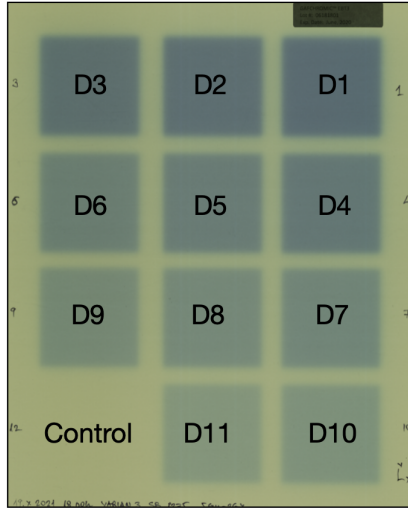


Slika 1.10: Primer kalibracione krive za slučaj upotrebe neto optičke gustine.

Jedan od tipičnih analitičkih oblika za modelovanje odziva radiohromatskog filma je racionalna funkcija [62], predstavljena izrazom 1.3. Glavna prednost ovakve funkcije je invertibilnost - koeficijenti a i b se prenose između kalibracione funkcije i merenja doze. U slučaju korišćenja optičke gustine, nešto robusniji oblik dobija se stepenom funkcijom (Izraz 1.4) ko-

⁴Ovaj uslov može biti proveren kroz distribuciju ostataka, o čemu je diskutovano u okviru naredne sekcije.

ja sabira doprinos linearnog i kvadratnog člana [38]. U opisanoj eksperimentalnoj postavci, broj tačaka odgovara broju ozračenih filmova, pa je za pouzdanu kalibraciju potrebno utrošiti pozamašnu količinu filma. Najzad, postojanost kalibracije je omogućena ukoliko se merenje vrši neznatno nakon kalibracije (pod uslovom da nema neželjenih ambijentalnih doprinosa), pa se u literaturi mogu naći i protokoli za rekalkulaciju [63].



$$D_1 > D_2 > \dots > D_{11}$$

$$OD = f(D)$$

Slika 1.11: Primer kalibracionog lista: Na filmu su ozračena polja sa uniformnom dozom koja se koriste za dobijanje jedinstvene vrednosti referentne optičke veličine kao i korespondentne merne nesigurnosti.

1.4 Numeričke metode kalibracije

Numeričke metode predstavljaju matematički osnov u postupku kalibracije i modeliranja sistema, pri čemu izbor metoda odlučuje efikasnost i robusnost nalaženja modela. Za ove potrebe, savremeni softverski paketi koriste algoritme za minimizaciju funkcije, omogućavajući približno rešavanje problema i nalaženje optimalnih parametara koristeći računarske resurse. Zadatak optimizacije se u matematičkom smislu može formulisati kao nalaženje vektora parametara $\mathbf{x}$ koji minimizuje funkciju cilja $f(\mathbf{x})$:

$$\min_{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n} f(\mathbf{x}) \quad (1.8)$$

pri čemu mogu postojati ograničenja u formi jednakosti ili nejednakosti:

$$g_i(\mathbf{x}) \leq 0, \quad h_j(\mathbf{x}) = 0 \quad (1.9)$$

Optimizacione metode mogu se podeliti na determinističke i stohastičke. Determinističke metode, poput gradijentnih metoda, koriste gradijent funkcije cilja da iterativno ažuriraju rešenja. Iako su ove metode efikasne za jednostavne i glatke funkcije, mogu biti osetljive na lokalne minimume kod složenijih problema. S druge strane, stohastičke metode, poput genetskih algoritama i simuliranog kaljenja, uvode elemente nasumičnosti u pretragu rešenja.

Simulirano kaljenje (engl. *simulated annealing*) zasniva se na principima termodinamike, simulirajući postupno hlađenje sistema kako bi se dostigao globalni minimum funkcije cilja [64]. *Particle swarm* optimizacija (PSO) inspirisana je socijalnim ponašanjem jata ptica ili riba, gde svaka jedinka (čestica) prilagođava svoje kretanje na osnovu sopstvenog i globalnog najboljeg položaja [65]. Genetski algoritmi, sa druge strane, oponašaju proces prirodne evolucije, koristeći operacije selekcije, ukrštanja i mutacije nad populacijom potencijalnih rešenja kako bi se kroz generacije razvila sve bolja rešenja problema [66]. Iako su genetski algoritmi i PSO robusne metode za globalnu optimizaciju, njihova primena najviše dolazi do izražaja kod problema sa velikim brojem lokalnih optimuma, nelinearnim ograničenjima ili kada je prostor pretrage izrazito složen, dok za jednostavnije probleme sa glatkim funkcijama cilja ove metode mogu biti računski neefikasne u poređenju sa determinističkim pristupima [67].

Tri hijerarhijski uređene determinističke metode koje se često primenjuju u kontekstu numeričkog fitovanja podataka su gradijentno spuštanje (engl. *gradient descent*), Gaus-Njutn metod i Levenberg-Markuardt metod. Gradijentno spuštanje je najprostiji iterativni optimizacioni algoritam koji minimizuje funkciju greške $E(\theta)$ kretanjem u pravcu negativnog gradijenta:

$$\theta_{n+1} = \theta_n - \eta \nabla E(\theta_n) \quad (1.10)$$

gde je θ_n trenutni vektor parametara, η faktor učenja, a $\nabla E(\theta_n)$ gradijent funkcije greške u trenutnom koraku. Ova metoda omogućava fleksibilnost ali može biti spora u konvergenciji kod kompleksnih funkcija. Nešto robusnije ponašanje pokazuje Gaus-Njutnova metoda, koja nalazi primenu za rešavanje nelinearnih problema najmanjih kvadrata. Kod ove metode, ažuriranje parametara se vrši prema:

$$\theta_{n+1} = \theta_n - H^{-1} \nabla E(\theta_n) \quad (1.11)$$

Metoda koristi aproksimaciju Hesijan matrice H Jakobi matricom J , što daje:

$$H \approx J^T J \quad (1.12)$$

gde je J Jakobi matrica parcijalnih izvoda funkcije greške, a H Hesijan matrica. Jakobi matrica sadrži prve parcijalne izvode funkcije greške po svim parametrima i predstavlja linearnu aproksimaciju preslikavanja u okolini trenutne tačke. S druge strane, Hesijan matrica sadrži druge parcijalne izvode i opisuje lokalnu zakrivljenost funkcije greške, što je ključno za određivanje optimalnog pravca i veličine koraka u procesu optimizacije. Aproksimacija Hesijana pomoću Jakobijeve matrice je računski efikasnija i omogućava bržu konvergenciju, ali metod može biti osetljiv na početne uslove. Hibridna metoda koja proizilazi iz prethodne dve je Levenberg-Markuardt algoritam, koji kombinuje karakteristike gradijentnog spuštanja i Gaus-Njutn metode, adaptivno menjajući parametar λ kako bi osigurao stabilnu i brzu konvergenciju:

$$\theta_{n+1} = \theta_n - (J^T J + \lambda I)^{-1} J^T e \quad (1.13)$$

gde je e vektor ostataka, I je jedinična matrica, a λ predstavlja tzv. faktor prigušenja. Ovaj metod je robusniji i efikasniji za rešavanje nelinearnih optimizacionih problema sa velikim brojem parametara.

U eksperimentalnom računu neophodno je izvršiti procenu odstupanja za svaki prijavljeni rezultat. Nezavisno od evaluacije greške i merne nesigurnosti, uspešnost samog numeričkog postupka može se parametrizovati. Drugim rečima, za objektivnu procenu uspešnosti postupka kalibracije, potrebno je uvesti statističke metrike koje ocenjuju kvalitet dobijene kalibracije. Među često korišćenim metrikama izdvajaju se prosečna kvadratna greška (engl. *mean squared error*), χ^2 greška, koeficijent determinacije (R^2) i rezidualna analiza. Prosečna kvadratna greška (MSE) definiše se kao:

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (1.14)$$

gde je y_i izmerena vrednost, $\hat{y}_i$ predviđena vrednost, a n je broj tačaka. χ^2 greška ocenjuje verovatnoću da je razlika između izmerenih i procenjenih vrednosti posledica slučajnih varijacija:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sigma_i^2} \quad (1.15)$$

gde je σ_i standardna devijacija za svaku vrednost y_i . Koeficijent determinacije (R^2) daje proporciju varijanse u zavisnoj promenljivoj koja je objašnjena modelom:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad (1.16)$$

gde je $\bar{y}$ prosečna vrednost zavisne promenljive.

Konačno, rezidualna analiza omogućava ispitivanje odstupanja između modela i podataka, identifikujući sistematske greške.

$$r_i = y_i - \hat{y}_i \quad (1.17)$$

gde je r_i ostatak za svaku tačku. Pod pretpostavkom slučajnih i međusobno nezavisnih izvora odstupanja, distribucija ostataka prati normalnu raspodelu.

Svaka od navedenih metrika ima svojstvene prednosti i oblasti primene. Srednja kvadratna greška (MSE) je posebno korisna kada je potrebno penalizovati veća odstupanja, što je čini pogodnom za optimizacione probleme gde su velike greške nepoželjne. Međutim, MSE ne uzima u obzir eksperimentalne nesigurnosti pojedinačnih merenja. Tu prednost pokazuje χ^2 metrika, koja eksplicitno uključuje merne nesigurnosti i time daje statistički značajniju ocenu kvaliteta fita, posebno kod heteroskedastičnih podataka gde merna nesigurnost varira između tačaka. R^2 koeficijent je intuitivna mera koja se kreće između 0 i 1, što je čini

pogodnom za poređenje različitih modela i laku komunikaciju rezultata, ali može dati numerički dobar rezultat čak i za vidljivo loše fitove. Prilagođeni R^2 (engl. *Adjusted R^2*) prevazilazi prekomernu parametrizaciju tako što penalizuje dodavanje novih parametara i time daje realniju sliku o kvalitetu modela kada se poredi više modela sa različitim brojem parametara. Konačno, rezidualna analiza je vrlo upotrebljiva za identifikaciju sistematskih grešaka i proveru pretpostavki modela, posebno kroz grafičku reprezentaciju ostataka u funkciji nezavisnih promenljivih.

1.5 Merenje apsorbovane doze

Fizički osnov merenja doze filmom fundamentalno se objašnjava interakcijama jonizujućeg zračenja sa materijom. Jonizujuće zračenje sastavljeno od nenaelektrisanih čestica, poput fotona, često prati prefiks indirektno. Razlog ovakvog izbora reči nalazi se u činjenici da nenaelektrisane čestice ne deponuju energiju direktno, već pri prodiranju u materijalnu sredinu stvaraju naelektrisane čestice koje deponuju energiju, dominantno kroz procese ekscitacije i jonizacije. Na biološkom nivou, dejstvo jonizujućeg zračenja ostvaruje se kroz stvaranje slobodnih radikala unutar ćelija, koji nastaju radiolizom vode i drugih molekula. Ovi reaktivni hemijski proizvodi mogu izazvati oštećenja esencijalnih biomolekula, poput DNK, uključujući prelome lanaca i promene u nukleotidnim bazama, što može rezultirati ćelijskom disfunkcijom, apoptozom ili trajnim genetskim mutacijama⁵.

U slučaju radiohromatskog filma, ove interakcije dovode do hemijskih promena u materijalu filma kroz proces polimerizacije, što se odražava kao promena spektralne apsorpcije - boje filma. Elektroni, koji su direktno jonizujuće čestice, u ovim procesima dominiraju jer kroz sudare prenose energiju koja izaziva promene u strukturi materijala. U protonskoj terapiji, specifične karakteristike protonskih snopova, poput oštrog gradijenta doze na kraju dometa (Bragov pik) i povišenog linearnog prenosa energije (LET), zahtevaju posebnu pažnju pri kalibraciji i interpretaciji odziva filma [68]. Slično tome, u terapiji teškim jonima, filmovi omogućavaju precizno merenje prostorne raspodele doze uz visoku rezoluciju, što je posebno značajno za karakterizaciju oštih lateralnih penumbri i fragmentacionih repova karakterističnih za snopove ugljenika i drugih teških jona [48; 69].

Protokol TRS-398 [56] uvodi tzv. $N_{D,w}$ formalizam za određivanje apsorbovane doze u vodi za visokoenergetske fotonske i elektronske snopove. Ova metodologija predstavlja značajan napredak u odnosu na ranije protokole zasnovane na vazdušnoj kermi, jer omogućava direktnije određivanje apsorbovane doze u vodi (Odatle oznaka w u sufiksu, engl. *water*). Jonizaciona komora se kalibriše direktno na apsorbovanu dozu u vodi, u referentnom kvalitetu snopa Q_0 (Za megavoltažne snopove referentni kvalitet predstavlja kobalt-60), čime se eliminiše potreba za više konverzionih faktora koji su bili neophodni u ranijim protokolima.

⁵Primarni efekat jonizujućeg zračenja je kalorimetrijski, s obzirom na to da se većina energije apsorbovane u tkivu inicijalno konvertuje u toplotu, dok se samo manji deo energije prenosi na hemijske reakcije koje dovode do bioloških posledica. Zanimljivo je da taj mali deo energije od svega par procenata može imati vrlo jak biološki efekat.

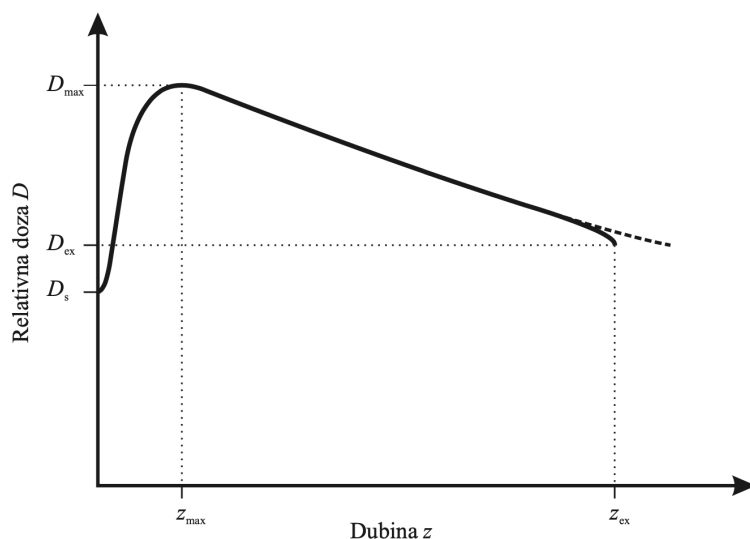
Apsorbovana doza u vodi $D_{w,Q}$ za kvalitet snopa Q se određuje kao proizvod očitavanja dozimetra M_Q korigovanog za uticaj temperature, pritiska i drugih faktora, kalibracionog faktora jonizacione komore N_{D,w,Q_0} i faktora k_{Q,Q_0} koji koriguje razliku između kvaliteta snopa pri kalibraciji i pri merenju. Faktor k_{Q,Q_0} se određuje teorijski ili eksperimentalno i zavisi od konstrukcije jonizacione komore i energije zračenja. Ovaj pristup je danas široko prihvaćen u kliničkoj praksi zbog svoje robusnosti i direktne povezanosti sa primarnim etalonima apsorbovane doze u vodi.

Po definiciji, apsorbovana doza se posmatra kao skalarna fizička veličina, što objašnjava veliku primenjivost radiohromatskog filma, budući da je rezultat merenja upravo skalarno polje. U praksi, merenja doze mogu u geometrijskom smislu pripadati različitim dimenzijama. Usrednjavanje optičke prenosne funkcije po regionu od interesa bi predstavljalo skalarno merenje, budući da je rezultat dat skalarnom veličinom. Jednodimenzionalna merenja najčešće obuhvataju dozne profile, gde se doza meri duž jedne prostorne ose, pri čemu je rezultat vektor. Dvodimenzionalna merenja omogućavaju računanje mapa raspodele doze, čime se prikazuje prostorna raspodela doze u ravni. Dozne mape se često koriste u formi izodoznih linija/površina, kao i za statističke metrike poput histograma. Za potpunu sliku dozne distribucije u trodimenzionalnom prostoru moguće je koristiti više filmova od kojih svaki predstavlja jednu od ravni, što zahteva upotrebu specijalno dizajniranih fantoma. Radiohromatski filmovi mogu se koristiti direktno u vodi, kao i u čvrstim fantomima, najčešće izrađenim od ABS plastike ili tzv. čvrste vode⁶.

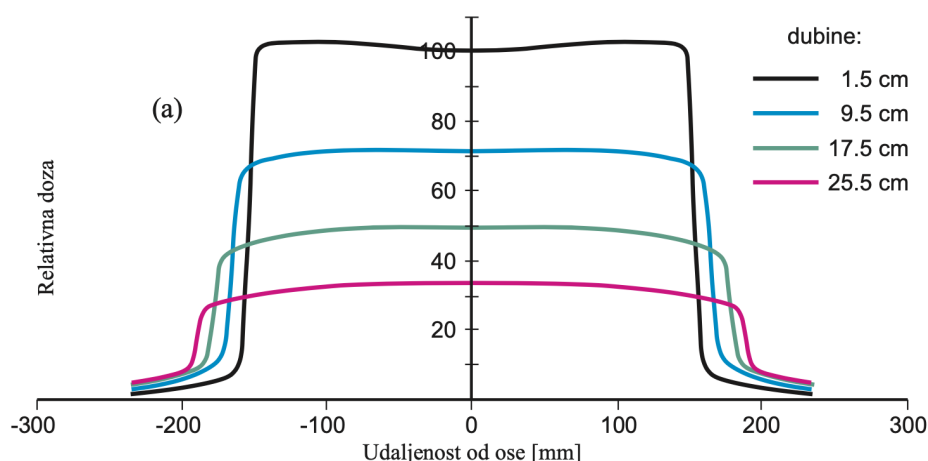
Za karakterizaciju terapijskih snopova linearnog akceleratora ključna su dva tipa merenja: procentualna dubinska doza (PDD) i lateralni profili snopa. PDD opisuje kako se doza menja sa dubinom duž centralne ose snopa, i karakteriše se sa nekoliko važnih parametara. Nakon početnog regiona površinske doze (engl. *build-up region*), gde doza raste do svog maksimuma usled postizanja elektronske ravnoteže, sledi region gde doza (približno) eksponentijalno opada sa dubinom. Ovaj pad je posledica nekoliko faktora: atenuacije primarnih fotona, zakona inverznog kvadrata rastojanja, kao i doprinosa rasejanih fotona. Lateralni profili snopa, sa druge strane, karakterišu prostornu raspodelu doze upravno na centralnu osu snopa. U modernim linearnim akceleratorima, homogenost profila se postiže uz pomoć posebnog filtera za homogenizaciju - poravnanje snopa (engl. *flattening filter*), koji kompenzuje inherentnu anizotropiju fotonskog snopa nastalog zakočnim zračenjem. Međutim, ovaj filter takođe uvodi i varijaciju energetskog spektra sa radijalnom udaljenošću od centralne ose, što rezultuje različitim karakteristikama prodornosti snopa na različitim pozicijama u snopu. Za preciznu karakterizaciju kompleksnih dozimetrijskih svojstava terapijskih snopova neophodna su detaljna merenja sa visokom prostornom rezolucijom, gde radiohromatski filmovi pokazuju dobru pouzdanost.

U kliničkoj dozimetriji, film nalazi široku primenu u različitim aspektima kontrole kvaliteta. U okviru kontrole kvaliteta terapijskih planova zračenja, radiohromatski filmovi omogućavaju precizno merenje i verifikaciju raspodele doze u pacijentu, posebno kod savremenih

⁶Komercijalno dostupan pod nazivom na engleskom jeziku *SolidWater*, što je zaštićen naziv od strane proizvođača



Slika 1.12: Procentualna dubinska raspodela doze (PDD) za fotonski snop megavoltažne energije [70]



Slika 1.13: Lateralni profili za polje veličine $30 \times 30 \text{ cm}^2$ i kvalitet snopa od 6 MV [70]

tehnika isporuke doze kao što su intenzitetom modulirana radioterapija (IMRT) i volumetrijska lučna terapija (VMAT). Što se tiče komisioniranja i kontrole kvaliteta samog terapijskog izvora, film se najviše koristi za testiranje performansi i mehaničke preciznosti radijacionog izvora, uključujući proveru koincidencije svetlosnog i zračnog polja, uniformnosti i simetrije zračnog polja, kao i tačnosti pozicioniranja kolimatora i ostalih modulatora snopa. Radiohromatski filmovi su naročito korisni u gama analizi, kvantitativnoj metodi za poređenje izmerenih i planiranih raspodela doze za radioterapijske planove. Ova metoda omogućava procenu odstupanja između stvarno isporučene i planirane doze, pri čemu se koristi kombinacija dva kriterijuma: razlika u dozi i prostorna udaljenost između tačaka na izmerenoj i planiranoj raspodeli (Na engleskom jeziku se koristi skraćenica DTA od reči *distance-to-agreement*). Zahvaljujući visokoj prostornoj rezoluciji i preciznosti, filmovi omogućavaju detaljno mapiranje raspodele doze i identifikaciju eventualnih odstupanja. Gama analiza obično koristi tolerancije od nekoliko procenata za razliku u dozi i nekoliko milimetara za prostornu razliku [71].

1.6 Procena merne nesigurnosti

Merna nesigurnost predstavlja neizbežan deo svakog kalibracionog procesa, a njeno precizno određivanje ključno je za pouzdanost rezultata. Kako je naglašeno u okviru uvodne sekcije, uloga merne nesigurnosti u medicinskoj dozimetriji je značajna, budući da se kriterijumi za ocenu uspešnosti i procenu rizika temelje na maksimalnim odstupanjima. Međunarodna organizacija za standardizaciju (ISO) je napravila dokument pod nazivom *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM) [72], koji predstavlja standardizovan vodič za procenu ukupne nesigurnosti u merenju. Ovaj dokument nudi iscrpne informacije o važnim pojmovima u analizi merne nesigurnosti poput raspodela verovatnoće, budžeta nesigurnosti, slobodnih parametara i faktora pokrivenosti. GUM obezbeđuje sveobuhvatan okvir koji osigurava da se svi izvori nesigurnosti pravilno uzmu u obzir kroz izgradnju budžeta nesigurnosti. Pored toga, NIST je proizveo dokument koji dodatno objašnjava ovaj vodič (NIST Technical Note 1297 [73]), čime je sprovođenje prelodžene metodologije znatno olakšano. Za radioterapiju je preciznost merenja doze od suštinske važnosti, imajući u vidu da čak i male nesigurnosti mogu značajno uticati na geometriju i veličinu tretirane zapremine. Na primer, u slučajevima gde su gradijenti doze veliki, kao što je 20% po milimetru, nesigurnost od samo 10% u merenju doze može rezultovati greškom u širini profila od 1 mm. Ova greška može direktno uticati na pozicioniranje izodoznih linija (npr. 50% izodozna linija u stereotaktičkim poljima), gde povećanje doze za 10% u centru polja može proširiti tretirani volumen za čak 25%. Takve promene mogu dovesti do neplaniranog zračenja zdravih tkiva ili nedovoljne pokrivenosti ciljane regije.

Evaluacija merne nesigurnosti za film dozimetriju sastoji se iz doprinosa procesa ozračivanja i očitavanja podataka. Budući da su sve funkcionalne zavisnosti poznate, procena se vrši propagacijom merne nesigurnosti za slučaj nekorelisanih promenljivih. Uzevši da se srednja vrednost intenziteta piksela uzima kao polazna vrednost pri računanju optičke gustine (ili druge prenosne funkcije), standardna devijacija piksela na regionu od interesa predstavljaće mernu nesigurnost u slučaju dovoljno velikog regiona⁷ koji sadrži normalno raspodeljenu populaciju. Budući da se u okviru ovog rada standardna devijacija koristi i kao relativna metrika, važno je skrenuti pažnju na definiciju: Procena standardne devijacije ne zavisi od toga da li je funkcija gustine verovatnoće normalna (Gausova) raspodela. Standardna devijacija može biti definisana za trougao, pravougaonu funkciju, i slično. Međutim, samo kada je funkcija gustine verovatnoće normalna raspodela, interval od ± 1 standardne devijacije odgovara nivou poverenja od 68%.

Za radiohromatski film, na propagaciju merne nesigurnosti uticaće dve okolnosti: Izbor optičke prenosne funkcije i izbor analitičkog oblika kalibracione funkcije. U studiji Van Batuma i saradnika [74] sprovedena je analiza preciznosti EBT filma koji je bio ozračen u vode-

⁷Empirijsko pravilo daje uslov > 25 vrednosti. U skladu sa tim zahtevom, potrebno je izabrati odgovarajuću rezoluciju za veličinu regiona 5×5 piksela. Oblik regiona od interesa je najčešće kvadratnog oblika. Međutim, za radijalno simetrična polja izbor kvadratnog ROI može uneti sistematsku grešku, pa se u ovom slučaju bira kvazi-radijalni (ili eliptični) ROI oko centra izabranog regiona.

nom fantomu, gde su za analizu koristili standardni CCD skener. Njihovi rezultati su prijavili ukupnu mernu nesigurnost od oko 1.3% (za nivo poverenja jedne standardne devijacije). Ovi rezultati su u skladu sa istraživanjem koje su sprovedi Saur i Frengen [75], koji su utvrdili da nesigurnost na nivou dve standardne devijacije iznosi približno 4%, uz napomenu da je najveća preciznost za apsolutnu dozimetriju u vodi dostignuta na nivou doze od 2 Gy. Pored toga, Dević i saradnici [38] su predstavili protokol za preciznu kalibraciju filma koristeći ravni dokument skener, u kome je pokazana propagacija nesigurnosti za neto optičku gustinu i polinomski oblik odziva. U okviru te analize je validirana merna nesigurnost od 2%, za slučaj korišćenja dokument skenera u jednom kanalu. Ovaj rezultat je dovoljan za korišćenje filma u kliničkoj praksi, budući da je merna nesigurnost referentne jonizacione komore tipično do 2%, dok se drugi personalni dozimetri, poput luminescentnih i elektronskih dozimetara, kreću u opsegu od 2 do 10%.

Sabiranje nesigurnosti u kvadraturama koristi se kada postoji više nezavisnih izvora nesigurnosti koji utiču na merenje. Pretpostavlja se da su ove nesigurnosti međusobno nezavisne, te se njihov uticaj sabira kroz kvadratnu sumu. Tipična praksa u fizici jeste da se merna nesigurnost proceni korišćenjem metode propagacije nesigurnosti, koja se koristi kada je veličina od interesa funkcija nekoliko nezavisnih promenljivih. U osnovi, ova metoda podrazumeva izračunavanje parcijalnih izvoda funkcije u odnosu na svaku promenljivu i kombinovanje ovih izvoda sa standardnim nesigurnostima odgovarajućih promenljivih. Ako je veličina f funkcija niza nezavisnih promenljivih $x_1, x_2, \dots, x_n$, pripadajuća standardna nesigurnost σ_f može se proceniti prema sledećoj formuli:

$$\sigma_f = \sqrt{\sum_{j=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_j} \cdot \sigma_{x_j} \right)^2} \quad (1.18)$$

U literaturi se ovaj izraz često naziva koren iz sume kvadrata, gde se svaki član u sumi odnosi na doprinos pojedinačne promenljive ukupnoj nesigurnosti rezultata. Parcijalni izvod $\frac{\partial f}{\partial x_i}$ predstavlja osetljivost veličine f na promene u promenljivoj x_i , dok σ_{x_i} predstavlja standardnu nesigurnost te promenljive. Kvadratno sabiranje je specijalan slučaj propagacije nesigurnosti kada se rezultat meri kao zbir promenljivih bez korelacije.

U slučaju radirohromatskog filma, neto promena optičke gustine (netOD^i) može se izračunati na sledeći način:

$$\text{netOD}^i = \text{OD}_{\text{exp}}^i - \text{OD}_{\text{unexp}}^i = \log_{10} \left(\frac{PV_{\text{unexp}}^i}{PV_{\text{exp}}^i} \right) \quad (1.19)$$

sa odgovarajućom nesigurnošću:

$$\sigma_{\text{netOD}} = \frac{1}{\ln(10)} \sqrt{\left(\frac{\sigma_{PV_{\text{unexp}}^i}}{PV_{\text{unexp}}^i} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_{PV_{\text{exp}}^i}}{PV_{\text{exp}}^i} \right)^2} \quad (1.20)$$

Prosečna promena optičke gustine ($\overline{\text{netOD}}$) može se izračunati korišćenjem otežinjene srednje vrednosti N uzorkovanih regiona:

$$\overline{\text{netOD}} = \sum_{i=1}^N (\omega^i \cdot \text{netOD}^i) \quad (1.21)$$

sa odgovarajućim normalizovanim težinama izračunatim kao:

$$\omega^i = \frac{1/(\sigma_{\text{netOD}})^2}{\sum_{i=1}^N (1/(\sigma_{\text{netOD}})^2)} \quad (1.22)$$

i odgovarajućom standardnom devijacijom $\overline{\text{netOD}}$:

$$\sigma_{\overline{\text{netOD}}} = \sqrt{\frac{N}{\sum_{i=1}^N \left(\frac{1}{\sigma_{\text{netOD}^i}}\right)^2}} \quad (1.23)$$

$$\sigma_{\text{netOD}} = \frac{1}{\ln 10} \sqrt{\frac{(\sigma_{PV_{unexp}}(D))^2 + (\sigma_{bckg}(D))^2}{(PV_{unexp}(D) - PV_{bckg}(D))^2} + \frac{(\sigma_{PV_{exp}}(D))^2 + (\sigma_{bckg}(D))^2}{(PV_{exp}(D) - PV_{bckg}(D))^2}} \quad (1.24)$$

Važno je napomenuti da dva dodatna merenja mogu uticati na tačnost i preciznost merenja. Konkretno, tamni (ili pozadinski) signal, koji detektor registruje kada je potpuno pokriven i izolovan od izvora svetlosti (označen kao PV_{bckg} i σ_{bckg}), takođe može imati uticaj, posebno prilikom merenja na višim dozama gde film saturiše ⁸. U tom slučaju, neto optička gustina ozračenog filma se računa kao:

$$\text{netOD} = \log_{10} \frac{PV_{unexp} - PV_{bckg}}{PV_{exp} - PV_{bckg}}, \quad (1.25)$$

gde je merna nesigurnost:

$$\sigma_{\text{netOD}} = \frac{1}{\ln 10} \sqrt{\frac{(\sigma_{PV_{pre}})^2}{(PV_{pre} - PV_{bckg})^2} + \frac{(\sigma_{PV_{posle}})^2}{(PV_{posle} - PV_{bckg})^2} + \left[\frac{PV_{pre} - PV_{posle}}{(PV_{pre} - PV_{bckg}) \cdot (PV_{posle} - PV_{bckg})} \right]^2 \cdot (\sigma_{bckg})^2} \quad (1.26)$$

Po analogiji sa kontrolnom grupom u biološkim i medicinskim istraživanjima, u literaturi je predložena upotreba kontrolnog filma. Takav film je istih dimenzija i oblika kao i merni delovi filma, nije ozračen, ali biva obrađen (skeniran i analiziran) na potpuno isti način kao i ozračeni set filmova [76]. Njegov odziv se zatim oduzima od odziva ozračenih filmova, čime se dobija poboljšanje tačnosti merenja. Ovo uvećanje je, doduše, kompromisno, budući da dolazi na račun uvećane merne nesigurnosti.

U slučaju upotrebe kontrolnog filma, neto optička gustina i pripadajuća merna nesigurnost se računaju kao:

⁸Diskutovano detaljnije u sekciji 1.7

$$\Delta(\text{netOD}) = \text{netOD} - \text{netOD}^{\text{control}} = \log \frac{PV_{\text{pre}} - PV_{\text{bckg}}}{PV_{\text{posle}} - PV_{\text{bckg}}} - \log \frac{PV_{\text{pre}}^{\text{control}} - PV_{\text{bckg}}}{PV_{\text{posle}}^{\text{control}} - PV_{\text{bckg}}} \quad (1.27)$$

$$\sigma_{\text{netOD}} = \frac{1}{\ln 10} \sqrt{\begin{aligned} & \frac{(\sigma_{PV_{\text{pre}}})^2}{(PV_{\text{pre}} - PV_{\text{bckg}})^2} + \frac{(\sigma_{PV_{\text{posle}}})^2}{(PV_{\text{posle}} - PV_{\text{bckg}})^2} \\ & + \left[\frac{PV_{\text{pre}} - PV_{\text{posle}}}{(PV_{\text{pre}} - PV_{\text{bckg}}) \cdot (PV_{\text{posle}} - PV_{\text{bckg}})} \right]^2 \cdot (\sigma_{\text{bckg}})^2 \\ & + \frac{(\sigma_{PV_{\text{pre}}^{\text{control}}})^2}{(PV_{\text{pre}}^{\text{control}} - PV_{\text{bckg}})^2} + \frac{(\sigma_{PV_{\text{posle}}^{\text{control}}})^2}{(PV_{\text{posle}}^{\text{control}} - PV_{\text{bckg}})^2} \\ & + \left[\frac{PV_{\text{pre}}^{\text{control}} - PV_{\text{posle}}^{\text{control}}}{(PV_{\text{pre}}^{\text{control}} - PV_{\text{bckg}}) \cdot (PV_{\text{posle}}^{\text{control}} - PV_{\text{bckg}})} \right]^2 \cdot (\sigma_{\text{bckg}})^2 \end{aligned}} \quad (1.28)$$

Za kalibracionu funkciju oblika:

$$D = a \cdot \text{netOD} + b \cdot \text{netOD}^n \quad (1.29)$$

Merna nesigurnost se može razložiti na eksperimentalnu komponentu:

$$\sigma_{D_{\text{exp}}}(\%) = \frac{\sqrt{(a + nb\text{netOD}^{n-1})^2 \cdot \sigma_{\text{netOD}}^2}}{D_{\text{fit}}} \cdot 100 \quad (1.30)$$

i komponentu koja potiče od numeričkog fita:

$$\sigma_{D_{\text{fit}}}(\%) = \frac{\sqrt{\text{netOD}^2 \cdot \sigma_a^2 + \text{netOD}^{2n} \cdot \sigma_b^2}}{D_{\text{fit}}} \cdot 100 \quad (1.31)$$

Ukupna merna nesigurnost za svaku dozu D dobija se sabiranjem po kvadraturama:

$$\sigma_{D_{\text{tot}}}(\%) = \frac{\sqrt{\text{netOD}^2 \cdot \sigma_a^2 + \text{netOD}^{2n} \cdot \sigma_b^2 + (a + n \cdot b \cdot \text{netOD}^{n-1})^2 \cdot \sigma_{\text{netOD}}^2}}{D_{\text{fit}}} \cdot 100 \quad (1.32)$$

U slučaju korišćenja transmitanse:

$$D = \frac{a \cdot \text{net}T}{1 - b \cdot \text{net}T} \quad (1.33)$$

merne nesigurnosti su oblika:

$$\left(\frac{\sigma_D}{D} \right)^{\text{exp}} [\%] = \frac{\sigma_{\Delta T}}{\Delta T \cdot (1 + b \cdot \Delta T)} \cdot 100 \quad (1.34)$$

$$\left(\frac{\sigma_D}{D}\right)^{\text{fit}} [\%] = \sqrt{\left(\frac{1}{a}\right)^2 \sigma_a^2 + \left(\frac{b}{1 + b \cdot \Delta T}\right)^2 \sigma_b^2} \cdot 100 \quad (1.35)$$

$$\left(\frac{\sigma_D}{D}\right) [\%] = \sqrt{\left(\frac{1}{\Delta T \cdot (1 + b \cdot \Delta T)}\right)^2 \sigma_{\Delta T}^2 + \left(\frac{1}{a}\right)^2 \sigma_a^2 + \left(\frac{b}{1 + b \cdot \Delta T}\right)^2 \sigma_b^2} \cdot 100 \quad (1.36)$$

U zavisnosti od načina upotrebe filma, potrebno je uzeti u obzir nesigurnosti različitog porekla. Prvo, kalibracija snopa referentnog izvora doprinosi mernoj nesigurnosti apsorbovane doze sa tipičnom vrednošću od oko 0,9% [36]. Ova procena obuhvata doprinose nesigurnosti koji potiču od jonizacije komore i kalibracije elektrometra, kao i nesigurnosti vezane za ambijentalne uslove, sa korekcijama na temperaturu, pritisak i vlažnost vazduha. Energija snopa je još jedan faktor koji se uzima u obzir, dominantno za kilovoltazne snopove gde je izražen uticaj spektra, usled prethodno pomenutog fotoelektričnog efekta [77]. Položaj filma u odnosu na snop je obično zanemarljiv u oblastima slabih varijacija u dozi. Kalibracija skenera, koja može biti izvedena upotrebom kalibrisanih ND filtera optičke gustine, generalno je zanemarljiva, pod pretpostavkom da su očitavanja skenera relativna. Uniformnost filma varira u zavisnosti od tipa filma i serije, sa vrednošću do 1,5% za trenutno dostupne filmove [62]. Orijentacija filma tokom procesa čitanja postaje problem sa laserskim densitometrima koji pokazuju jaku zavisnost od ugla. Minimizacija merne nesigurnosti kalibracije postiže se između ostalog i ograničavanjem oblasti od interesa (ROI) u svakom kalibracionom filmu na poznatu uniformnu oblast. Prostorna rezolucija tokom čitanja predstavlja kompromis između visoke rezolucije (male veličine piksela) i manje varijacije od piksela do piksela, sa potencijalnom nesigurnošću od 2% za male oblasti piksela [61]. Veličina regiona od interesa (ROI) tokom analize utiče na nesigurnost očitavanja, pri čemu veći ROI daje više nesigurnosti, ali sa uvećanjem tačnosti. Odabir empirijskih funkcija fitovanja, posebno u rasponima malih doza, i povezani parametri fitovanja doprinose nesigurnostima, sa tipičnom vrednošću od 1.5% [75]. U opštem slučaju, mernu nesigurnost je moguće proceniti računajući doprinose svih izvora merne nesigurnosti po kvadraturama [54]. Finalno, validacija procenjene merne nesigurnosti vrši se poređenjem odstupanja filmom izmerene doze od referentne vrednosti, pri čemu je referentna vrednost izmerena jonizacionom komorom u protokolarnim uslovima [38].

1.7 Obrada signala radiohromatskog filma

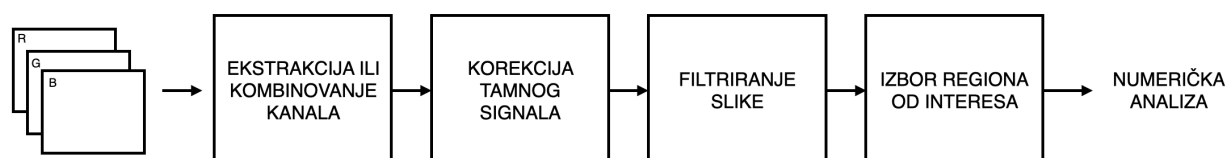
Nakon skeniranja, digitalna slika radiohromatskog filma se obrađuje različitim tehnikama kako bi se izolovao koristan signal i smanjio uticaj neželjenog šuma [36]. U okviru film dozimetrije, koraci u obradi signala najčešće su ekstrakcija ili kombinovanje kanala, korekcija signala i izbor regiona. Radiohromatski filmovi reaguju na zračenje promenom boje, što se u domenu digitalne fotografije manifestuje kroz promenu intenziteta u različitim kolor kanalima. Analiza može ići u dva pravca: Analiza jednog kolor kanala (obično crvenog) gde film pokazuje najveću osetljivost i najmanju nesigurnost. Ovaj pristup pojednostavljuje numeričku obradu, ali se može javiti zasićenje signala ranije u poređenju sa zelenim ili plavim kanalom, gde je odziv manje osetljiv. Izbor kanala odlučuju pre svega dinamički opseg merenja, ali i oblik odziva i pripadajuća merna nesigurnost. Drugi izbor je kombinacija svih kolor kanala (crvenog, zelenog i plavog) [52], čime se može poboljšati tačnost. Ova metoda je nešto kompleksnija za implementaciju, i dolazi po ceni uvećanja ukupne merne nesigurnosti.

Tamni signal (U literaturi je prisutan termin engl. *Zero light* signal) predstavlja vrednost koju skener registruje kada nema svetlosti koja dopire do senzora. Ovaj signal može biti rezultat elektronskog šuma i drugih unutrašnjih faktora u skeneru. Za precizno merenje, neophodno je izvršiti korekciju tamnog signala tako što se njegova vrednost oduzima od očitanoog signala skenirane slike. Ovo se postiže skeniranjem netransparentnog materijala bez prisustva filma. Na ovaj način, uvođenjem posebnog skena za tamni signal proširuje se dinamički opseg time što se od merenja oduzima usrednjena optička gustina tamnog signala, koja je posledično pomerena od nulte vrednosti. Izazov u eliminaciji tamnog signala leži u činjenici da su pojedini pikseli (tzv. vrući pikseli) posledica termičkog šuma u detektoru. Za eliminaciju ovih piksela najbolje rezultate daje hlađenje samog senzora, pri čemu je empirijsko pravilo da za dekadu niže u temperaturi amplituda šuma opada za polovinu. Ova tehnika je praktično kompleksnija za implementaciju ali uspešnija obzirom da vrući pikseli mogu biti slučajno raspoređeni između sukcesivnih merenja, pri čemu identifikacija pozicije takvih piksela nije pouzdana. Sa druge strane, tačke na skeneru koje ne reaguju na svetlost i daju konstantnu ili nultu vrednost signala kolokvijalno se nazivaju mrtvi pikseli. Prisustvo mrtvih piksela može dovesti do netačnih očitavanja u određenim delovima slike. Identifikacija i korekcija mrtvih piksela se može izvršiti korišćenjem softverskih alata koji mapiraju ove artefakte. Mrtvi pikseli se mogu eliminisati koristeći binarnu masku, ili substituisati koristeći interpolaciju vrednosti okolnih piksela. U domenu dozimetrije filmom, korekcija mrtvih piksela je naročito važna za merenje visokih doza koje brzo saturišu optičku gustinu filma, pa je i uticaj šuma u tom mernom regionu značajno veći.

Filtriranje slike je neophodno za smanjenje šuma i uklanjanje artefakata koji mogu uticati na merenje. Za potrebe analize predstavljenih rezultata upotrebljena su dva tipa filtera. Medijana filter je statistički filter koji zamenjuje vrednost svakog piksela medijanom vrednosti piksela iz okolnog regiona. Ova tehnika je u obradi slike naročito efikasna za uklanjanje diskretnih tipova šuma, poput prašine i ogrebotina, dok zadržava prisutne ivice i detalje [78].

Takođe, medijana je kao statistički deskriptor manje osetljiva na velike skokove i promene u posmatranom uzorku, a kakvi često prate akviziciju fizičkih signala. U domenu procesiranja slika veliku primenljivost je našao i tzv. Viner (Wiener) filter, koji predstavlja adaptivnu tehniku filtriranja šuma primenom pikseli prilagođenog filtera, na osnovu lokalne srednje vrednosti i varijanse regiona od interesa. Viner filter je naročito koristan kod slika sa promenljivim nivoima šuma, jer prilagođava jačinu filtriranja prema lokalnim statističkim parametrima [79]. Kako se kod radiohromatskog filma mogu naći promenljivi regioni optičke gustine, očekivano je da je amplituda šuma u tim regionima drugačija, pa je upotreba Viner filtera opravdana.

Konačno, izbor ROI predstavlja izbor regiona unutar skenirane slike kako bi se analiza fokusirala na područja filma koja su relevantna. Ovaj postupak eliminiše uticaj artefakata prisutnih u nerelevantnim delovima filma, kao što su ivice ili neozračene zone. Kada se filmovi skeniraju za svrhu kalibracije, ROI treba pažljivo odabrati kako bi bio reprezentativan za dozu koju je film primio. Takođe, u slučaju uniformnih polja, izabrani region mora sadržati dovoljan broj tačaka da bi uzimanje srednje vrednosti i standardne devijacije bilo opravdano. Nakon obrade slike uniformno ozračenog filma, vrši se statistička analiza kako bi se iz domena digitalne slike prešlo u merljive veličine. Srednja vrednost piksela predstavlja prosečan odziv filma na apsorbovanu dozu zračenja u odabranom ROI, i ova vrednost se koristi kao reprezentativna za dozu u tom regionu. Dodatno, standardna devijacija ukazuje na varijabilnost u odzivu filma unutar ROI, što se dalje koristi za procenu merne nesigurnosti.



Slika 1.14: Blok dijagram obrade signala radiohromatskog filma

Postupci kojima prethodi numerička obrada podataka su kalibracija filma, merenje doze i specifični geometrijski i dozimetrijski testovi i analize. U okviru ove sekcije prikazan je opis kalibracione procedure i merenja doze u kontekstu obrade podataka i softvera. Eksperimentalni tok aktivnosti kalibracije filma može se opisati sledećom listom:

1. **Priprema kalibracionih uzoraka:** Ozračivanje serije uzoraka filma poznatim dozama zračenja.
2. **Skeniranje uzoraka:** Digitalizacija ozračenih uzoraka, pod istim uslovima koji će biti korišćeni za nepoznate uzorke.
3. **Obrada slika:** Primena prethodno opisanih tehnika obrade slike (korekcija tamnog signala, filtriranje, ekstrakcija kanala i regiona od interesa).
4. **Ekstrakcija vrednosti:** Izračunavanje srednjih vrednosti piksela za ROI na svakom kalibracionom uzorku i računanje izabrane optičke prenosne funkcije.
5. **Kreiranje kalibracione krive:** Povezivanje dobijenih vrednosti optičke prenosne funkcije sa korespondentnim dozama zračenja, a zatim fitovanje matematičkog modela.
6. **Validacija modela:** Provera tačnosti kalibracione krive korišćenjem nezavisnih test uzoraka i korišćenjem statističkih metrika za ocenu kvaliteta.

U domenu softvera, predstavljeni redosled aktivnosti može se opisati sledećim pseudokodom:

Algorithm 1 Pseudokod za kalibraciju radiohromatskog filma

- 1: **Ulaz:** Skup filmskih uzoraka sa poznatim dozama D_i , skenirane slike I_i
 - 2: **Izlaz:** Kalibraciona kriva $f(O) = D$
 - 3: **for** svaki uzorak i **do**
 - 4: Učitaj sliku I_i
 - 5: Ekstrahuj relevantan kanal(e) iz I_i (npr. crveni, zeleni, plavi)
 - 6: Odaberi ROI na slici I_i
 - 7: Primeni korekciju signala na I_i
 - 8: Primeni odgovarajuće filtriranje na I_i (npr. median, Wiener)
 - 9: Izračunaj srednju vrednost optičke gustine (ili druge funkcije) O_i unutar ROI
 - 10: **end for**
 - 11: Fituj funkciju $f(O)$ koristeći parove (O_i, D_i)
 - 12: Proveri kalibracionu krivu korišćenjem nezavisnih test uzoraka
 - 13: Sačuvaj kalibracionu krivu $f(O)$ za buduću upotrebu
-

Nakon što je kalibraciona kriva uspostavljena, ona se može koristiti za određivanje nepoznatih doza iz novih skeniranih uzoraka filma. Kalibracionom postupku sledi izračunavanje merne nesigurnosti, korišćenjem standardne devijacije unutar ROI, i računanjem propagacije grešaka. Alternativno, kako je opisano kroz sekciju 2.2, analiza može uključiti više nezavisnih izvora nesigurnosti vezanih za varijabilnost u mernoj proceduri, procesu skeniranja i obradi slike, na osnovu kojih je moguće proceniti mernu nesigurnost.

Sekvenca operacija u programskom smislu može se zapisati kao:

1. **Skeniranje nepoznatog uzorka:** Digitalizacija uzorka filma sa nepoznatom dozom pod istim uslovima skeniranja kao prilikom kalibracije, uključujući iste parametre osvetljenja, rezolucije i geometrije skeniranja.
2. **Obrada slike:** Primena istih korekcija tamnog signala i tehnika obrade slike (npr. filtriranje i ekstrakcija kanala) koje su korišćene tokom kalibracije.
3. **Ekstrakcija vrednosti:** Izračunavanje vrednosti optičke gustine (ili relevantne funkcije) u odabranom ROI na uzorku.
4. **Primena kalibracione krive:** Korišćenje kalibracione funkcije $f(O)$ za konverziju izračunate optičke prenosne funkcije u odgovarajuću dozu zračenja D .

Što se kroz pseudokod predstavlja na sledeći način:

Algorithm 2 Pseudokod za merenje doze radiohromatskim filmom

- 1: **Ulaz:** Skenirana slika nepoznatog uzorka I , kalibraciona kriva $f(O)$
 - 2: **Izlaz:** Procena doze D
 - 3: Učitaj sliku I
 - 4: Ekstrahuj kanal(e) od interesa iz I
 - 5: Primeni korekciju tamnog signala i filtriranje na I
 - 6: Odaberi ROI na I
 - 7: Izračunaj srednju optičku gustinu O u ROI
 - 8: Izračunaj dozu $D = f(O)$
-

Opisani algoritmi za kalibraciju i merenje doze predstavljaju standardizovani pristup dozimetriji radiohromatskim filmom, gde je posebna pažnja posvećena konzistentnosti postupka obrade podataka. Ključni aspekt cele procedure je održavanje identičnih uslova tokom kalibracije i kasnijeg merenja, što uključuje parametre skeniranja, načine obrade slike i metode ekstrakcije podataka. Uspešnost merenja doze direktno zavisi od kvaliteta kalibracije, pa je validacija kalibracione krive nezavisnim test uzorcima poželjan korak u osiguravanju pouzdanosti merenja. Pored same procene doze, sistematski pristup proceni merne nesigurnosti, koji uključuje sve relevantne izvore grešaka, obezbeđuje kompletnu informaciju o nivou poverenja merenja.

Glava 2

Kalibracija zasnovana na gradijentnim poljima

Kalibracioni postupci u dozimetriji megavoltažnih snopova i kalibracioni postupci uglavnom se ograničavaju na uniformna polja. Takva merenja su pouzdana jer se dozimetar nalazi u polju čiji je plato veći od veličine samog dozimetra, pri čemu se greške u pozicioniranju svode na minimum. Izmerena vrednost apsorbovane doze predstavlja usrednjenu vrednost po površini/zapremini upotrebljenog dozimetra, čime se efektivno usrednjava izmerena vrednost. Sledeći ovakvu praksu, merenje apsorbovane doze radiohromatskim filmom je najpouzdanije kada se film ozrači uniformnim radijacionim poljem, a vrednost referentne optičke veličine usrednji po regionu od interesa koji sadži dovoljno veliki broj tačaka. Kalibracija radiohromatskog filma nalaže ekspoziciju nekoliko homogenih polja čija se srednja vrednost optičke prenosne funkcije može korelisati sa apsorbovanom dozom. Alternativu korišćenju višestrukih homogenih polja pruža gradijentno polje, koje proizvodi veliki broj tačaka u jednoj ekspoziciji. U optici se upotrebom tzv. sivih filtera sa opadajućom optičkom gustinom duž jedne ose može dobiti gradijent u intenzitetu propuštene svetlosti. Po ovoj analogiji, postepena atenuacija radijacionog snopa omogućava niz monotono opadajućih vrednosti apsorbovane doze duž jednog pravca. S obzirom na drugačije fizičke fenomene koji su prisutni u fizici jonizujućeg zračenja u odnosu na optički domen, izvedba filtera nije planarnog oblika već zahteva geometriju koja odgovara atenuacionim sposobnostima materijala za željeni kvalitet snopa. Ove karakteristike izražene su kroz maseni koeficijent slabljenja za nenaelektrisane čestice, koji uzima u obzir efekte gustine materijala. Alternativno, za naelektrisane čestice, zaustavna moć daje gubitak energije po jedinici pređenog puta u materijalu.

Gradijenti doze u savremenoj radioterapiji igraju ključnu ulogu u optimizaciji zračnog polja. Ovaj koncept odnosi se na postepeno opadanje doze zračenja unutar tkiva tokom izloženosti radijacionim snopovima. U modernim terapijskim praksama, poput intenzitetom modulisanе radioterapije (IMRT) i zapreminski modulisanе lučne terapije (VMAT), postizanje oštarih gradijenata doze ključno je za maksimalan terapijski učinak na ciljano tkivo. Uz primarni cilj maksimalne isporuke doze u regionu ciljanog tkiva, postoji i sekundarni cilj - minimalno oštećenje okolnog zdravog tkiva. Praćenje i precizna analiza distribucije doze omogućuju optimizaciju tretmana i prilagođavanje doze prema individualnim konturama ciljanog tkiva, čime se doprinosi uspešnosti i sigurnosti radioterapijskih postupaka. Da bi se

proizveo prostorni gradijent doze, neophodni su modifikatori snopa. Takvi elementi, poput klinastog (wedge) filtera i višelisnog (multi-leaf) kolimatora (MLC), omogućavaju modulaciju intenziteta zračenja duž snopa, stvarajući gradijent u dozi. Klinasti filteri se u praksi primarno koriste za postizanje opadajuće doze prema dubini tkiva, pružajući mogućnost gradijenta doze prema anatomskim varijacijama pacijenta. Višelisni kolimatori, s druge strane, omogućavaju precizno oblikovanje snopa zračenja prema konturama regiona od interesa, čime se u praksi postiže oštar gradijent doze između zahvaćenog tkiva i okolnih zdravih struktura. Sinergijska upotreba ovih modifikatora pruža visok stepen kontrole nad distribucijom doze, čime se postiže optimalni terapijski učinak.

Za svrhu kalibracije filma, gradijenti doze su do sada upotrebljavani kroz posebno dizajnirane planove [80; 81]. U tom slučaju modulacija snopa vrši se višelisnim kolimatorom, a rezultat je dvodimenzionalna mapa doze sa unapred poznatim vrednostima, zadatim u softveru za planiranje. Upoređivanjem planiranog polja sa dobijenom mapom optičke gustine na filmu može se proceniti kalibraciona funkcija. Gradijenti se takođe mogu generisati i u jednoj dimenziji, pri čemu je rezultat profil doze - vektor. Prvi metod za kalibraciju ovog tipa predstavio je Roska [82], uvevši metodu koja koristi gradijente doze merenjem profila doze sa različitim monitorskim jedinicama i procenom doznih tačaka interpolacijom. Ova tehnika koristi stereotaktičko polje na jednom filmu, stvarajući istovremeno kalibracionu krivu i profil doze. Sličan pristup kalibraciji predložili su Reš i saradnici [81], optimizujući funkciju kalibracije upotrebom konstantnog odnosa profila doze kao ograničenje u algoritmu za optimizaciju. Na sličan način, klinasti filteri mogu se koristiti za generisanje gradijenata doze, omogućavajući postupak kalibracije kroz upotrebu monotono opadajućih doza duž jednog pravca.

2.1 Kalibracija klinastim filterom

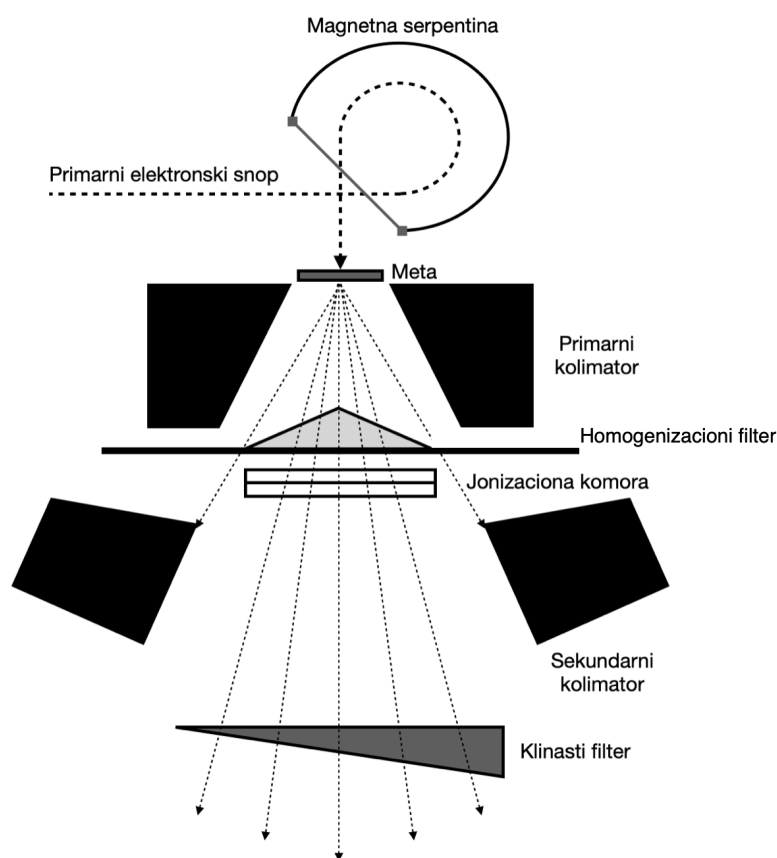
Fizički klinovi se koriste za modifikaciju snopa u radioterapiji sa ciljem optimizacije zapreminske raspodele doze. Ovaj jednostavni modulator snopa stvara monotono opadajući niz doza duž jednog pravca. Klinasti filteri se karakterišu po nominalnom uglu, definisanom kao nagib izodoze na određenoj dubini [54], i obično su dostupni kao jedinice sa nominalnim uglom od 15°, 30°, 45° i 60°. Intenzitet snopa zračenja se smanjuje kada se klinasti filter postavi na putanju zraka, a ovo smanjenje se izražava kao faktor klina i računa se kao odnos doza D_w i D_0 , sa i bez klina respektivno, na referentnoj dubini d , pri veličini polja FS , za identične eksperimentalne uslove:

$$WF(FS, d) = \frac{D_w(FS, d)}{D_0(FS, d)} \quad (2.1)$$

Fizički klinovi su jednostavni modifikatori snopa sa unapred definisanim uglovima, koji se mogu umetnuti u glavu za tretman linearnog akceleratora u četiri različite orijentacije. Polje proizvedeno fizičkim klinom je u praksi dobro poznato [83], a kroz literaturu temeljno istraženo [84; 85; 86; 87]. Alternativno, u slučaju takozvanih dinamičkih klinova [88; 89],

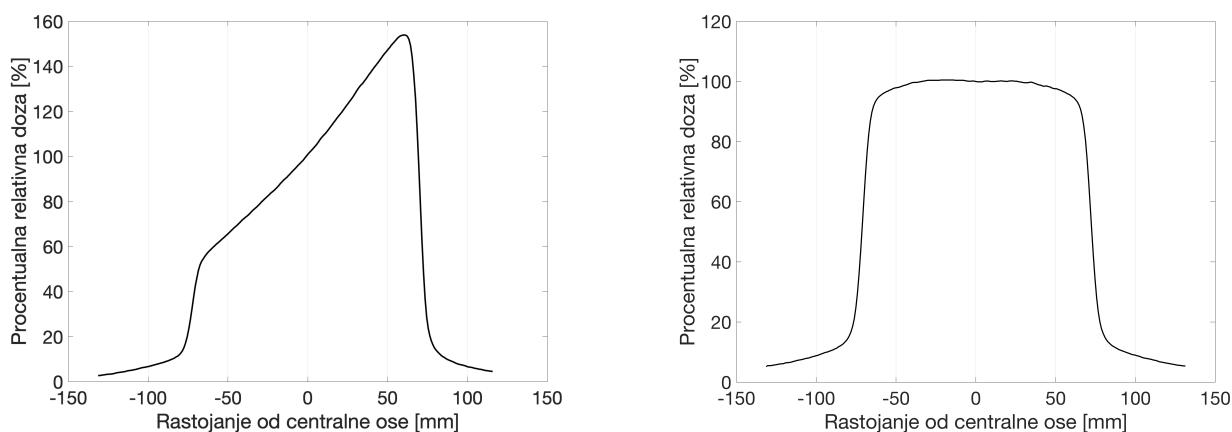


Slika 2.1: Set fizičkih klinova različitih nominalnih uglova (Aktina Medical ©)

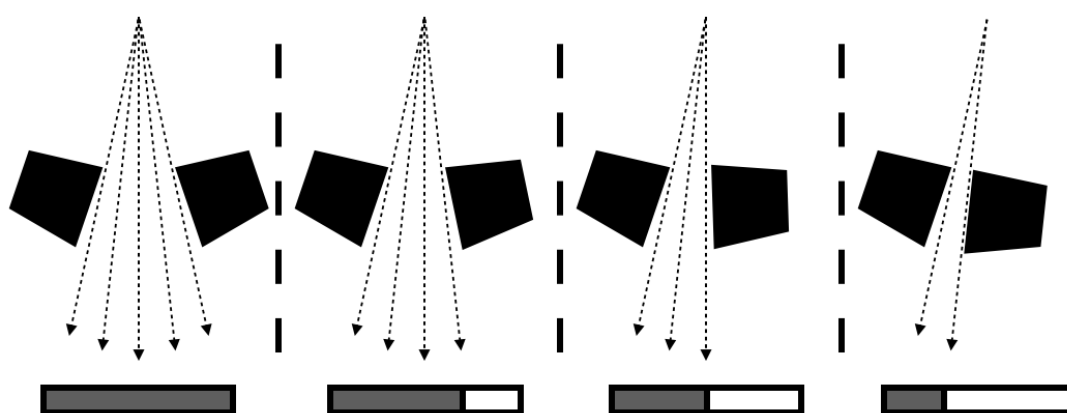


Slika 2.2: Geometrijski sklop linearnog akceleratora sa fizičkim klinom

opadajuća raspodela doze se postiže kretanjem jedne od čeljusti kolimatora u dva različita smera. Takođe, u nekim izvedbama akceleratora, proizvoljan ugao klina manji od 60 stepeni može se proizvesti kombinovanjem fizičkog klinastog polja od 60 stepeni sa homogenim poljem [90], čime se efektivno smanjuje nagib profila doze. Iako se isti oblik gradijenta može dobiti korišćenjem bilo koje od tri metode generisanja klinastog polja, potrebno je voditi računa o merenjima referentne doze gde je energijski spektar važan, budući da svaka od metoda ima različit doprinos otvrdnjavju snopa - promeni energijskog spektra [87].



Slika 2.3: Longitudinalni (levo) i lateralni (desno) profil fizičkog klina



Slika 2.4: Sekvenca rada dinamičkog klinastog filtera. Četiri etape pokazuju sekvencijalno zatvaranje jednog od kolimatora, čime se efektivno postiže oblik polja klinastog filtera u ozračenoj ravni.

Izbor klinastih modifikatora vezan je za praksu medicinske dozimetrije u radioterapiji. Kako se u ovoj oblasti nalazi najšira primena radiohromatskih filmova, razumno je diskutovati predloženu metodu kalibracije u okvirima dostupnih modifikatora snopa. Za slučaj industrije ili istraživačkih laboratorijskih uslova u kojima filmovi nalaze primenu, metodologija se može razvijati na osnovu dostupnih modifikatora. Ipak, fizički klin je *de facto* najjednostavniji način za dobijanje gradijenta u dozi, pa je očekivano da se upotrebom drugačijih modifikatora ne mogu uopštiti zaključci. U okviru narednih sekcija predstavljen je eksperimentalni i numerički postupak kalibracije zasnovane na gradijentnim poljima koristeći profil klinastog filtera. Bivajući najjednostavnije, ovo polje pruža mogućnost za jednostavan razvoj metodologije kalibracije, eksperimentalnih i numeričkih postupaka, istraživanje mogućnosti proširenja opsega, kao i procenu odstupanja i merne nesigurnosti rezultujuće kalibracije.

2.1.1 Referentna kalibracija

Za validaciju, predložena metoda kalibracije klinastim filterom upoređena je sa standardnom kalibracijom serije GafChromic® EBT3 filma, koja je usvojena kao referentna kalibracija. Da bi se izbegla greška koju stvara zakrivljenost filma u odnosu na površina skenera [91] i artefakt lateralnog odziva skenera, za ovu svrhu je napravljen specijalni providni PMMA pozicioner filma. Kalibracija je izvršena izlaganjem deset $2.54 \text{ cm} \times 20.32 \text{ cm}$ EBT3 traka homogenim 6 MV $15 \text{ cm} \times 15 \text{ cm}$ poljima fotona, koristeći Elekta Versa HD linearni akcelerator. Fotonska polja su dizajnirana da isporučuju doze u rasponu od 1 Gy do 5.5 Gy, u koracima od 0.5 Gy. Postupci ozračivanja i skeniranja sprovedeni su prema protokolu Devića i saradnika [38]. Za ozračivanje, filmske trake su postavljane u fantom od čvrste vode PTW RW3, na 100 cm SSD i dubinu od 5 cm.

Pre skeniranja filmskih traka, lampa Epson 12000XL ravnog skenera je zagrejana do radne temperature izvođenjem 5 probnih skeniranja i 5 skeniranja praznog skenera. Nakon zagrevanja, svaka traka je skenirana 5 puta pre i posle zračenja, sa rezolucijom od 127 dpi u transmissionom režimu. Tamni signal je dobijen skeniranjem improvizovane trake - aluminijumske folije umetnute između dva papira, isečene na dimenzije korišćene filmske trake. Dobijeni skenovi filma su sačuvani kao RGB TIFF slike, filtrirani medijana filterom i usrednjeni, nakon čega je rezultujući prosečni sken filtriran Vinerovim filtrom, sa kernelom dimenzija 7×7 piksela. Regija od interesa (ROI) dimenzija $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ je izabrana za izračunavanje srednjih vrednosti piksela crvenog kanala, iz kojih je izvedena neto optička gustina (netOD) prema izrazu 2.2:

$$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} = \log_{10} \frac{PV_{unexp} - PV_{bckg}}{PV_{exp} - PV_{bckg}} \quad (2.2)$$

gde PV_{exp} i PV_{unexp} predstavljaju srednje vrednosti piksela ozračenih i neozračenih filmskih traka, redom, dok PV_{bckg} predstavlja srednju vrednost piksela trake za tamni signal. Kalibraciona kriva filma je uspostavljena fitovanjem izmerenih tačaka koristeći model:

$$D = a \cdot netOD + b \cdot netOD^n \quad (2.3)$$

2.1.2 Opis kalibracione procedure

Kada su normalizovani profil doze i faktor klina precizno izmereni, kalibracija se može postići samo jednom ekspozicijom filma. Jednom determinisani profil doze i faktor klina za izmerenu jedinicu mogu se naknadno koristiti za kalibraciju proizvoljne serije filma. Kako bi se poboljšala tačnost kalibracije, neophodno je parametre (profil i faktor) samog fizičkog klina proveriti pod različitim eksperimentalnim uslovima, pre nego što se parametri usvoje za kalibraciju filma. U opštem slučaju, umesto klinastog filtera moguće je koristiti bilo koji aplikator sa nepravilnim bočnim ili uzdužnim profilom. Za rutinsku primenu, moguće je dizajnirati poseban aplikator, čiji bi profil i atenuacija na centralnoj osi bili izmereni u referentnim uslovima, a zatim bi se rutinski koristili za kalibraciju filma. Za potrebe kalibracije

pomoću klinastog polja, kreiran je referentni dozni profil fizičkog klina, koristeći motorizovani fizički klin od 60 stepeni (PV). Takva izvedba klinastog filtera kombinuje homogena polja sa poljem klinastog filtera od 60 stepeni, kako bi se dobilo klinasto polje manjeg nagiba - efektivnog ugla. Merenja su obavljena upotrebom fotonskih snopova kvaliteta 6 MV, sa otvorom kolimatora od 15 cm × 15 cm.

Referentni uzdužni i poprečni profili dobijeni su u standardnom trodimenzionalnom vođenom fantomu koristeći par CC13 jonizacionih komora. Skeniranje je obavljeno brzinom od 1 mm/s i sa rezolucijom od 1 mm. Ova rezolucija je niža od korišćene rezolucije skeniranja filma, tako da su profili doze izmereni komorama interpolirani do rezolucije filma. Važno je napomenuti da se prilikom merenja profila doze $D(x)$ sistemom jonizacionih komora varijacije u signalu odražavaju kroz šum u snimljenom signalu. Koristeći referentnu jonizacionu komoru, eliminiše se zavisnost od brzine doze i od apsolutne veličine doze. Merna nesigurnost jonizacione komore uključuje nesigurnosti kalibracije same komore, kao i nesigurnosti zbog pozicioniranja komore tokom merenja. Na preciznost snimljenog profila uticaće i brzina snimanja, kao i rezolucija snimanja profila. U predstavljenim merenjima upotrebljena je brzina od 1 mm/s i rezolucija 1 mm. Izbor ovih parametara je kompromis nastao iz empirijskog iskustva koje je dalo prihvatljive rezultate u pogledu utrošenog vremena i minimizacije šuma u signalu. Izbor sporije brzine bi svakako poboljšao stabilnost merenja usled minimalnih vibracija pri zaustavljanju kretanja sistema. Međutim, treba uzeti u obzir da brzina doze linearnog akceleratora ima izvesni drift i da se ova okolnost mora uzeti u obzir pri dugim ekspozicijama. Deklarisana merna nesigurnost komore CC13 koja je upotrebljena za snimanje profila je bila 2.2 %. Kao što je napomenuto, uparivanjem dve ovakve komore, i merenjem njihovog relativnog odnosa, sistemska odstupanja u signalu su eliminisana.

Faktor klinastog filtera izmeren je koristeći protokol za određivanje apsorbovane doze TRS-398 [56]. Izmereni faktor klinastog filtera na centralnoj osi, pri rastojanju izvor-površina (SSD) od 100 cm i na dubini od 5 cm, iznosio je 0,2654. Doslednost ovog faktora unutar opsega izmerenih vrednosti doze potvrđena je ponovljenim merenjem faktora za $D_{CAX} = 2$ Gy, koja su dala uklapanje rezultata do na petu sigurnu cifru. Ovaj koeficijent slabljenja zatim je upotrebljen za izračunavanje monitorskih jedinica koje odgovaraju centralnim dozama za planirana gradijentna polja.

Profili optičke gustine za fizički klin dobijeni su izlaganjem pet filmova poljima koja odgovaraju apsorbovanim dozama od 1, 2, 3, 4 i 5 Gy na centralnoj osi (CAX) i na dubini od 5 cm. Precizno postavljanje filma u fantom, bez rotacije i uz paralelno poravnavanje ivica filma s ivicama skenera, od suštinskog je značaja kako bi se izbeglo izobličenje zabeleženih profila, kao posledica rotacije filma ¹. Filmske trake su pozicionirane korišćenjem lasera u terapijskoj sobi, u okviru identične postavke *SolidWater* fantoma koja se koristi za ozračivanje referentnih kalibracionih traka na dubini od 5 cm u SSD postavci ². Filmovi su ozračeni korišćenjem istog

¹Lateralni profil filtera nije potpuno ravan na platou, kao što se vidi sa Slike 2.3

²SSD je akronim nastao od *Source-to-skin distance*, što sa na srpskom jeziku prevodi kao Fokusno-kožna distanca. Iz ovog razloga, u praksi medicinske fizike na srpskom jeziku je često usvojen akronim FKD, koji je potpuno ekvivalentan po definiciji.

polja kao referentni klinasti profil, a zatim skenirani prateći identičnu proceduru primenjenu na pomenute referentne filmove.

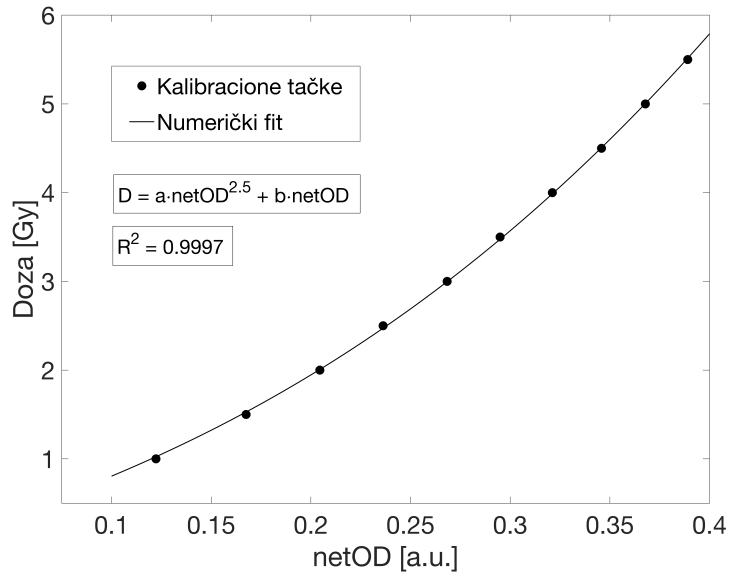
Skeniranje ozračenih filmova izvršeno je prateći proceduru za slučaj referentnih kalibracionih filmova. Na osnovu rezultujućih skenova, dobijene su mape neto optičke gustine korišćenjem jednačine (2.2). Za potrebe obrade skenova, razvijene su skripte u programskom paketu Matlab, o čemu je više diskutovano u Dodatku B. Na skenove je primenjen medijana filter sa prozorom od 10x10 piksela, a zatim Viner filter sa prozorom veličine 7x7 piksela. Nakon uklanjanja šuma, 25 centralnih linija duž ose klina je izolovano iz mape neto optičke gustine (netOD) i usrednjeno. Razlog za broj 25 jeste centralna granična teorema, čija je jedna od posledica da se za broj uzoraka veći od 25 može uvesti srednja vrednost i standardna devijacija, jer su podaci normalno raspodeljeni. Za ovaj uslov neophodno je i da rezolucija skeniranja bude dovoljno dobra, tako da ukupna širina od interesa ne prelazi iz oblasti platoa. Kako bi ovaj kriterijum bio ispunjen, potrebno je proceniti širinu platoa na osnovu poprečnog profila korišćenog fizičkog klina.

Metod numeričkog gradijenta, kao što je opisano u [92], iskorišćen je za definisanje granica polja. Da bi se osigurala tačnost ekstrakcije polja, izračunata je dužina izdvojenog netOD profila u jedinicama apsolutne dužine. Ako je film pozicioniran ispod izocentra, dužina profila je nešto duža od naznačenog otvora kolimatora za tu osu, imajući u vidu uticaj divergencije snopa po dubini. Da bi se poboljšala razumljivost rezultata, niz tačaka merenja je sortiran na monotono rastući ili opadajući način, olakšavajući još jednu segmentaciju da bi se izolovao region koji obuhvata 20% do 80% dužine profila. Ova sekundarna segmentacija je efektivno eliminisala zaostalu polusenku (*penumbra*), koja je neizbežna posledica širine kvazi-tačkastog izvora fotonskog snopa. Na kraju, rezultujući profil optičke gustine je poravnat korišćenjem algoritma pokretne srednje vrednosti. Ova metoda poravnava profil menjajući središnju vrednost u zadatom prozoru piksela (npr. 10 piksela) srednjom vrednošću svih piksela koje taj prozor obuhvata.

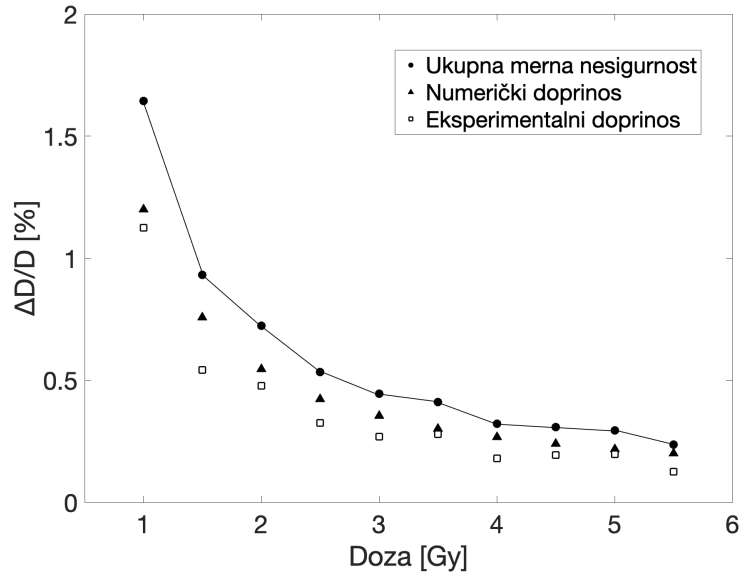
2.1.3 Rezultati kalibracije

Referentna kalibraciona kriva, dobijena postupkom koji je opisan u okviru Sekcije 2.1.1, prikazana je na slici 2.5. Merna nesigurnost doze izračunata je prateći analizu nesigurnosti u kojoj se izdvaja eksperimentalna i fit komponenta [49]. Odgovarajuće distribucije pojedinačnih eksperimentalnih i fit nesigurnosti, kao i ukupne merne nesigurnosti prikazane su na slici 2.6. U literaturi je prijavljena merna nesigurnost od 2% postignuta preciznom kalibracijom radiohromatskog filma [38]. Kao što je prikazano na slici 2.6, nesigurnosti referentne kalibracije u ovom radu bile su manje od 2% za doze iznad 1 Gy. Za potrebe kliničke dozimetrije ova granična greška omogućava pouzdano merenje u skladu sa važećim protokolima [55].

Model fitovanja pokazuje sledeće rezultate: koeficijent determinacije je $R^2 = 0.99982$, dok je srednja kvadratna greška $RMSE = 0.02043$. Ostaci se kreću u opsegu od -0.03 do 0.03 , pri čemu su većinom blizu nule. Ova mala odstupanja i simetrična distribucija ostataka oko nule ukazuju na to da model nema značajne sistematske greške, što je u skladu sa očekivanjem



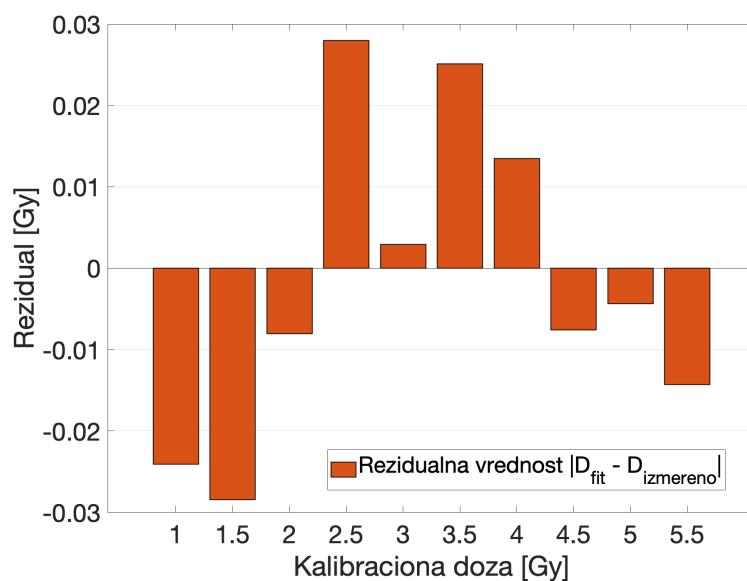
Slika 2.5: Fit referentne kalibracije



Slika 2.6: Distribucija nesigurnosti referentne kalibracije. Eksperimentalne i fit komponentne nesigurnosti računane su prateći izraze 1.30 i 1.31. Ukupna nesigurnost je kvadratna suma komponentnih nesigurnosti i eksplicitno je data izrazom 1.32.

metrike R^2 i niskom RMSE vrednošću. U Tabeli 2.1 prikazane su vrednosti R^2 metrike i RMSE za sve snimljene gradijente.

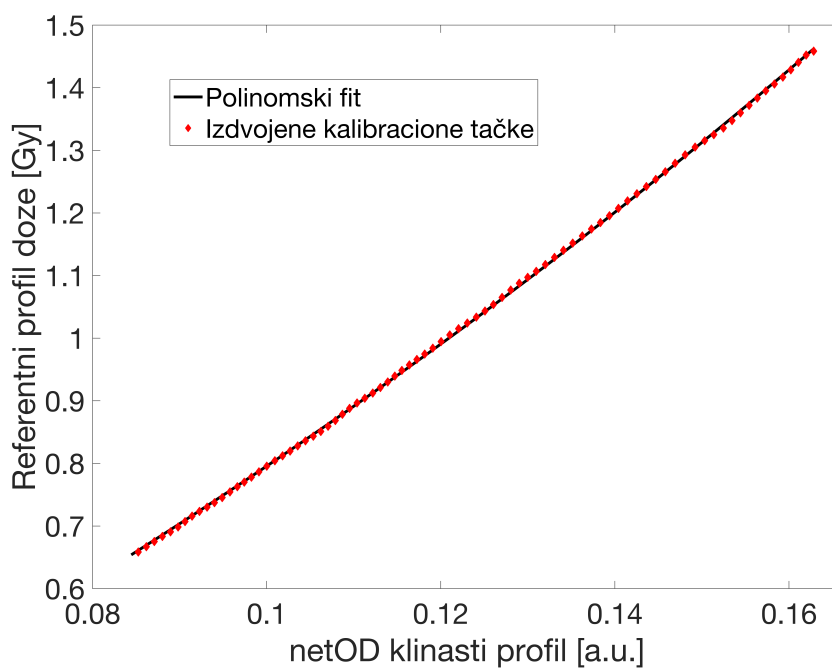
Koristeći rezoluciju od 254 DPI, dobijena je efektivna dužina piksela od 0.1 mm, dok je procesiranje profila doze i netOD profila proizvelo je više od 500 merenih tačaka za jedan dozni gradijent. Izmeren referentni dozni profil za $D_{CAX} = 1 \text{ Gy}$, kao funkcija filmom zabeleženog netOD profila, prikazan je na slici 2.8, pri čemu tačke na prikazanom grafiku direktno oslikavaju kalibracionu krivu, i predstavljaju uzak segment mernog opsega, na kome je zavisnost skoro idealno linearna. Korišćenjem standardnog nelinearnog algoritma za fitovanje, sa zadatim analitičkim modelom, dobija se kalibraciona kriva.



Slika 2.7: Distribucija ostataka za referentnu kalibraciju. Ostaci su dati u merama apsolutnog odstupanja [Gy].

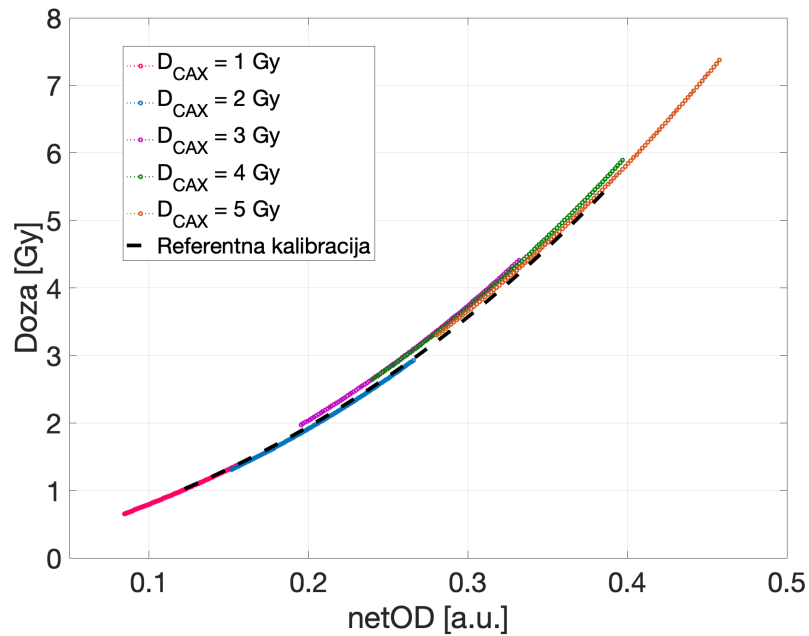
Tabela 2.1: R^2 i RMSE vrednosti za kalibraciju klinastim filterom pri različitim dozama.

Doza [Gy]	R^2 [%]	RMSE [Gy]
1	99.99	0.00229
2	99.98	0.00702
3	99.97	0.01229
4	99.98	0.01302
5	99.95	0.02729

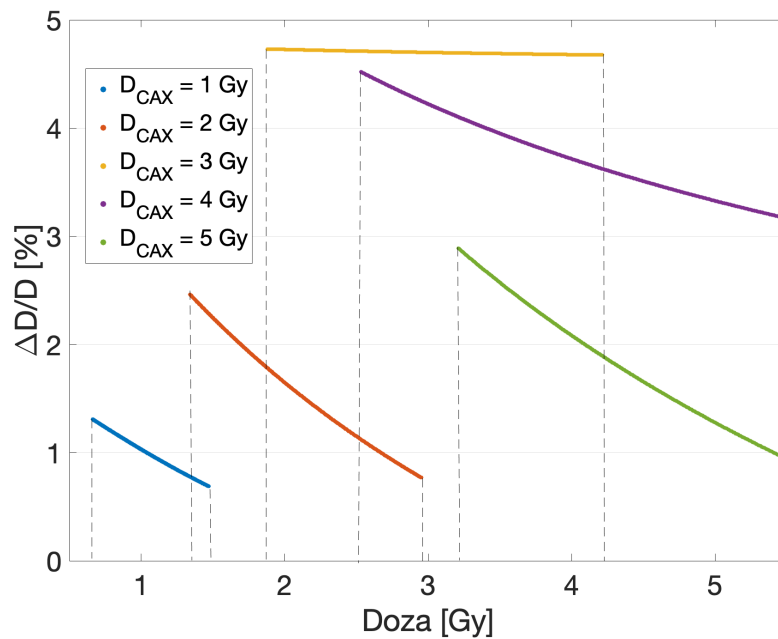


Slika 2.8: Dozni profil kao funkcija izmerenog netOD profila. Polinomski analitički oblik fitovanja izmerenih tačaka pokazuje kalibracionu funkciju korišćenog filma.

Nezavisna analiza uspešnosti dobijenih fitova prikazana je poređenjem odstupanja od referentne kalibracije. Poređenje kalibracione krive dobijene klinastim filterom za $D_{CAX} = 1, 2, 3, 4$ i 5 Gy sa referentnom kalibracionom krivom, prikazano je na slici 2.9. Odstupanje dobijenih fitova za $D_{CAX} = 1, 2, 3, 4$ i 5 Gy od tačaka referentne kalibracije prikazano je na slici 2.10.



Slika 2.9: Kalibracione krive za $D_{CAX} = [1, 2, 3, 4, 5]$ Gy polja u poređenju sa referentnom kalibracijom.



Slika 2.10: Relativna odstupanja gradijentnih fitova za $D_{CAX} = [1, 2, 3, 4, 5]$ Gy od referentne kalibracije.

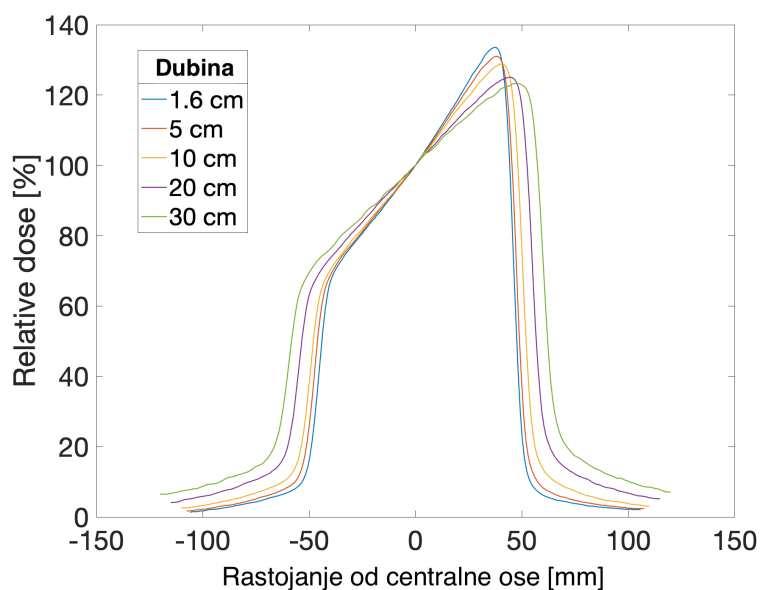
Prikazani rezultati pokazuju da je odstupanje manje od 3% za gradijente sa $D_{CAX} = 1\text{ Gy}$, $D_{CAX} = 2\text{ Gy}$ i $D_{CAX} = 5\text{ Gy}$ i manje od 5% za $D_{CAX} = 3\text{ Gy}$ i $D_{CAX} = 4\text{ Gy}$. Ova analiza pokazuje da je odstupanje kalibracije gradijentom u odnosu na referentnu kalibraciju unutar 2%, što je u okvirima procenjene merne nesigurnosti prikazane na slici 2.6. Ova preliminarna analiza pokazuje da kalibracija gradijentom može pružiti fit unutar granica procenjene nesigurnosti referentne kalibracije. Dalja evaluacija uspešnosti kalibracije može se ostvariti korišćenjem numeričkih metoda za parametrizaciju kvaliteta regresije, kao i zasebnom analizom merne nesigurnosti, što je prikazano u sekciji 2.2.

2.1.4 Parametrizacija klinastog profila

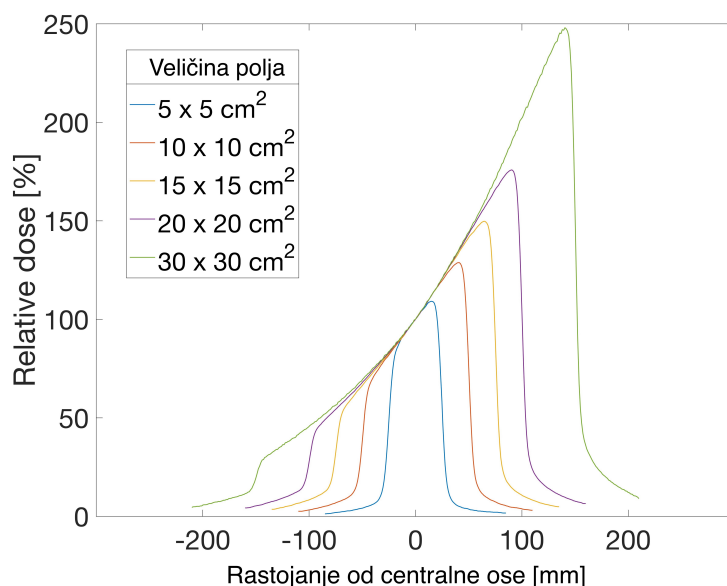
Nagib profila klinastog filtera definisan je dimenzijama fizičkog klina. Varijabilnost ovog parametra može se postići korišćenjem posebnih tehnika poput dinamičke kolimacije ili univerzalnog klina, kao što je pomenuto u uvodu. Eksperimentalni parametri koji utiču na oblik polja klinastog filtera su veličina polja (otvor kolimatora), dubina merenja u fantomu i energija snopa. U literaturi se mogu naći studije koje se bave zavisnošću faktora klina u funkciji navedenih eksperimentalnih parametara [87; 84; 85]. Kako je klinasti faktor određen faktorom klina i oblikom profila, osetljivost na eksperimentalne uslove uticaće u izvesnoj meri i na oblik profila.

Rezultati ovog rada odnose se i na parametrizaciju oblika profila klinastog filtera. Takva parametrizacija je od naročitog interesa jer omogućava procenu dinamičkog opsega polja, a dalje i optimizaciju polja prema zahtevima kalibracije. Prvi korak u parametrizaciji jeste izdvajanje monotono rastućeg/opadajućeg platoa iz izmerenog profila. Analitički oblik i modeliranje klinastih polja istraživali su Lebron i saradnici [93; 92], gde je demonstrirana parametrizacija i numerička segmentacija homogenih polja, procentualne raspodele doze po dubini (PDD) i profila klinastog filtera. Ideja ovih studija jeste izdvajanje polja na osnovu polusenke, koja se može izdvojiti gradijentom, kao i logističkom regresijom, pri čemu tačka infleksije postavlja granicu polja. Problem polusenke posledica je konačnih dimenzija kvazitačkastog izvora, što donekle ograničava mogućnosti precizne kolimacije radijacionog snopa sa ostrim granicama.

Za potrebe istraživanja oblika profila i parametrizacije, profili klinastog filtera generisani su korišćenjem Elekta® Versa HD linearnog akceleratora, koji u sklopu glave akceleratora sadrži univerzalni klin nominalnog ugla od 60 stepeni, sa kvalitetom fotonskog snopa od 6 MV. Linijski profili dobijeni su motorizovanim 3D vodenim fantomom opremljenim parom CC13 jonizacionih komora. Merenja su obavljena za veličine polja od $\{5 \times 5, 10 \times 10, 15 \times 15, 20 \times 20\}$ cm², na dubinama od $\{5, 10, 15, 20, 30\}$ cm, i sa energijama snopa fotona od 6, 10 i 15 MV. Slike 2.11, 2.12 i 2.13 prikazuju dobijene klinaste profile, pri čemu se sa grafika uočava razlika u obliku profila za različite veličine polja, dubine i kvalitete snopa. Dodatno, na Slici 2.14 je prikazana procentualna dubinska raspodela doze, za slučaj sa klinastim filterom i otvorenog polja (bez klinastog filtera).



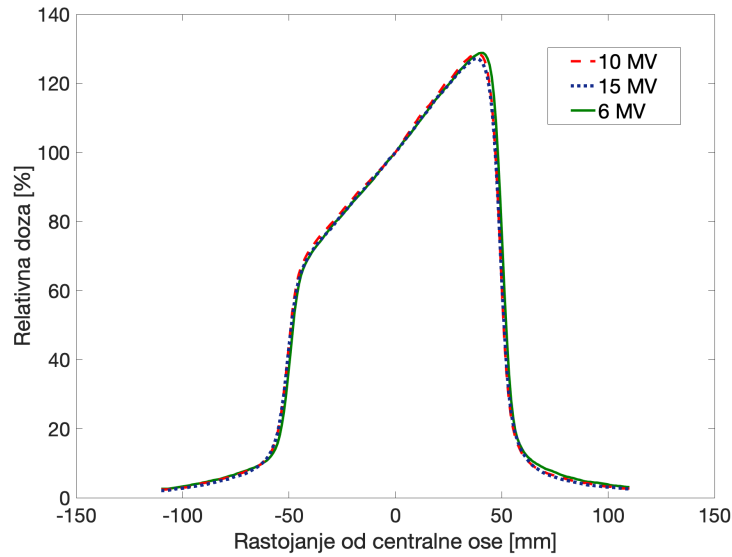
Slika 2.11: Oblik klinastog profila u zavisnosti od dubine



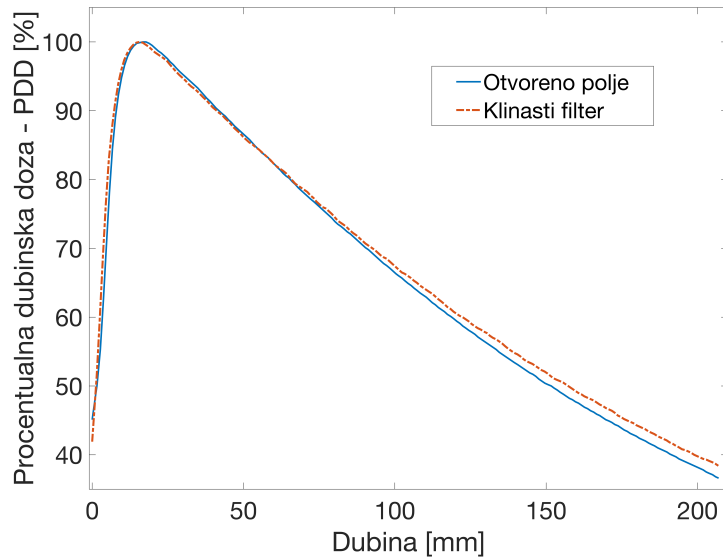
Slika 2.12: Oblik klinastog profila u zavisnosti od veličine polja

2.1.5 Dinamički opseg polja

Važan parametar u razvoju kalibracione metode koja se bazira na gradijentu doze jeste dinamički opseg - raspon doza koje jedinstveni gradijent obuhvata. Pri proceni dinamičkog opsega obrađeni su profili klinastog filtera, kako bi se izdvojio koristan plato profila. Najpre je izračunat numerički gradijent za profil, kojim se definišu pozicije fizičkih ivica polja [92]. Nakon segmentacije, izdvaja se oblast između 20 i 80 % dužine profila, koja daje plato na kojem su vrednosti doze monotonno raspoređene. Kao što je razmatrano u prethodnim radovima [84; 85; 87], oblik klinastog profila je funkcija udaljenosti od izvora, veličine polja, efektivnog ugla klina i korišćene energije snopa. U smislu dinamičkog opsega doze, klinasta polja se mogu okarakterisati koeficijentom koji procenjuje dinamički opseg, pri čemu segmentacija



Slika 2.13: Oblik klinastog profila u zavisnosti od energije



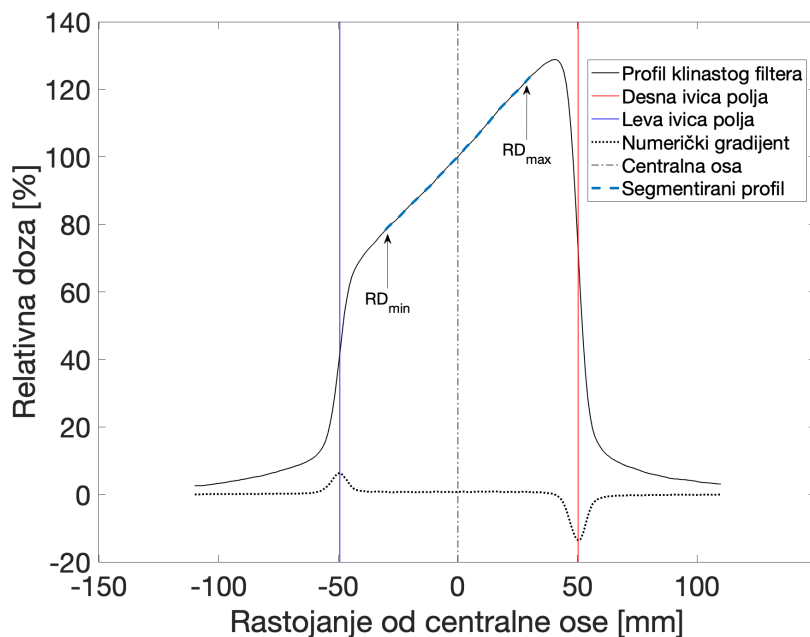
Slika 2.14: Procentualna dubinska doza izmerena za otvoreno polje i za polje klinastog filtera (6 MV kvalitet snopa i veličina polja $10 \times 10 \text{ cm}^2$)

platoa profila doze omogućava jednostavno određivanje maksimalnih i minimalnih vrednosti u odnosu na centralnu dozu. Na osnovu ovih ekstermalnih vrednosti se zatim računa dinamički opseg klinastog polja, koji je definisan kao razlika između maksimalne i minimalne relativne doze (RD), na platou normalizovanog profila:

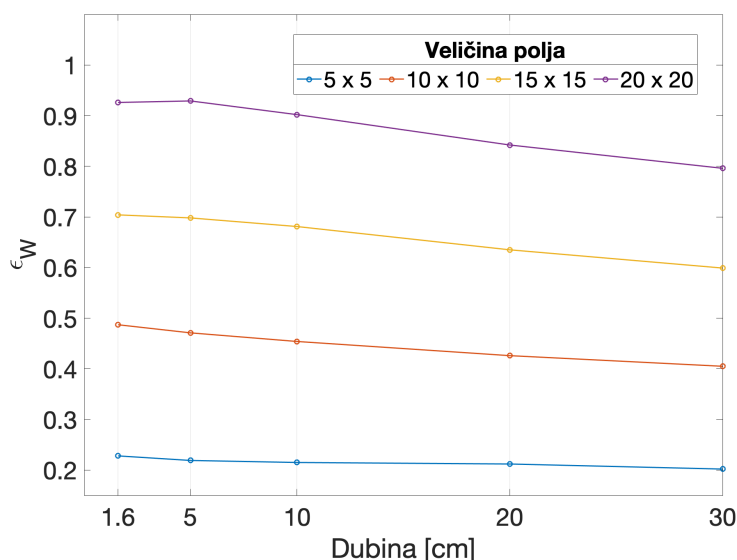
$$\epsilon_W = RD_{max} - RD_{min}, \Big|_{D_{CAX}=1} \quad (2.4)$$

Grafički prikaz opisane procedure segmentacije klinastog platoa i ekstrakcije polja prikazan je na slici 2.15.

Slike 2.16, 2.17 i 2.18 prikazuju pripradajuće zavisnosti koeficijenta dinamičkog opsega od veličine polja, dubine i energije/kvaliteta snopa.

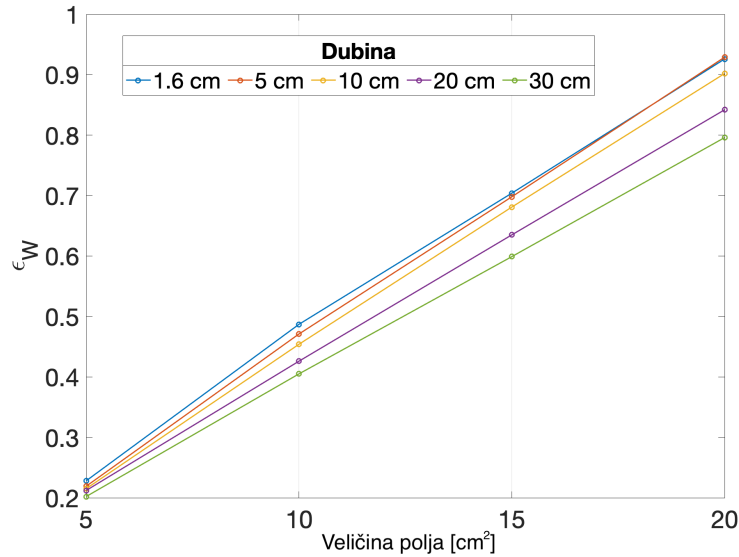


Slika 2.15: Segmentacija platoa profila doze za polje dimenzija $10 \times 10 \text{ cm}^2$ proizvedeno fizičkim klinom od 60 stepeni. Isprekidane linije predstavljaju numeričke vrednosti gradijenta, pomoću kojih se identifikuju vrhovi i koriste za procenu pozicije ivica.

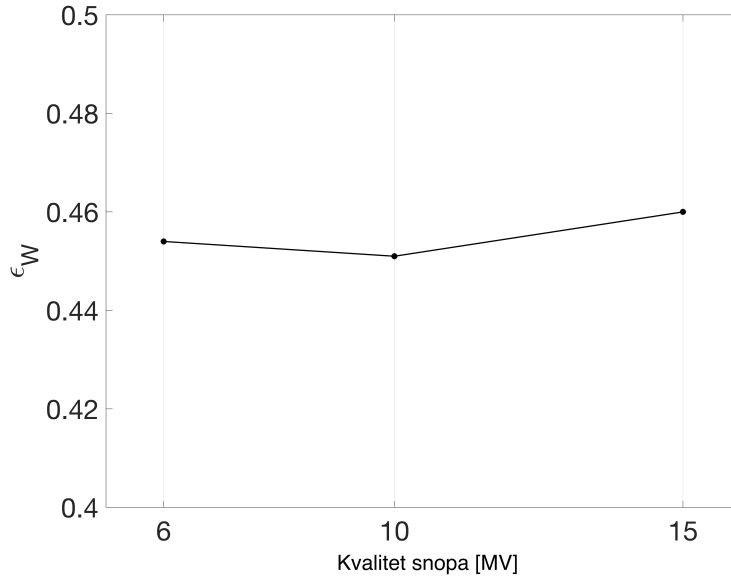


Slika 2.16: Zavisnost koeficijenta dinamičkog opsega ϵ_W od dubine

Tabela 2.2 prikazuje vrednosti koeficijenta ϵ_W izračunatog za snop od 6 MV sa klinastim filterom od 60 stepeni pri tipičnim veličinama polja od $5 \times 5 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$, $15 \times 15 \text{ cm}^2$, $20 \times 20 \text{ cm}^2$ i na dubinama od 1.6 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm i 30 cm. Tabela pokazuje da je maksimum ϵ_W postignut za veličinu polja $20 \times 20 \text{ cm}^2$ na dubini 5 cm. Za manje veličine polja ovaj maksimum postiže se na dubini od 1.6 cm. Ipak, važno je pomenuti da je 1.6 cm tik ispod dubine maksimalne doze (D_{max}), a kalibracija filmova na dubinama u blizini maksimuma se ne preporučuje. Razlog za ovu praksu jeste otežano računanje apsorbirane doze u okolini elektronskog ekvilibrijuma zbog velike osetljivosti na elektronsku kontaminaciju.



Slika 2.17: Zavisnost koeficijenta dinamičkog opsega ϵ_W od veličine polja



Slika 2.18: Zavisnost koeficijenta dinamičkog opsega ϵ_W od kvaliteta snopa

U okviru dinamičkog opsega definisanog izrazom 2.4, zavisnost od veličine polja može se shvatiti kao rezultat povećane dužine profila, koja je direktno proporcionalna dinamičkom opsegu. Nasuprot tome, dubina merenja i energija snopa posledice su spektralne promene snopa nakon prolaska kroz klinasti filter, što utiče na oblik profila.

Fundamentalna analiza dinamičkog opsega bila bi moguća upotrebom Monte Karlo simulacija radijacionog transporta. Za takve potrebe postoje gotova rešenja poput programskog paketa EGSnrc [94], u okviru koga postoji modul BEAMnrc za simulaciju radijacionog izvora [95]. Simulacija sa definisanom geometrijom, kao i simulacija depozicije doze za sredinu od interesa, proizvela bi raspodelu doze u tri dimenzije na osnovu koje bi bilo moguće izdvojiti poprečne profile, kao i procentualni pad doze sa dubinom. Na ovaj način bi bilo moguće temeljno ispitati uticaj geometrije modulatora na dinamički opseg. Takođe, simulacijom bi bilo

Tabela 2.2: Koeficijenti dinamičkog opsega za klinasti filter od 60 stepeni i snop od 6 MV za slučaj varijacije dubine i veličine polja

Dubina / Veličina polja	$5 \times 5 \text{ cm}^2$	$10 \times 10 \text{ cm}^2$	$15 \times 15 \text{ cm}^2$	$20 \times 20 \text{ cm}^2$
1.6 cm	0.228	0.487	0.704	0.926
5 cm	0.219	0.471	0.698	0.929
10 cm	0.215	0.454	0.681	0.902
20 cm	0.212	0.426	0.635	0.842
30 cm	0.202	0.405	0.599	0.796

moгуće dizajnirati sofisticiraniji modulator snopa koji ne mora nužno biti klinastog oblika. U radu Reša i saradnika [81] predstavljena je namenski dizajnirana distribucija doze koja sadrži dva ključna segmenta: plato koji omogućava pouzdanu referencu kroz usrednjavanje doze, i gradijentni deo koji služi za procenu kalibracione krive. Prateći ovakav pristup, modulator snopa se može prilagoditi eksperimentalnim uslovima tako da istovremeno generiše uniformni i gradijentni segment radijacionog polja.

2.2 Merna preciznost kalibracije gradijentom

Analiza merne nesigurnosti za postupak kalibracije gradijentnim poljem zahteva nešto drugačiji pristup u poređenju sa kalibracijom uniformnim poljima. Potrebno je uzeti u razmatranje doprinos pojedinačnih mernih vrednosti koje čine jedan gradijent - tj. profil gradijenta. Za slučaj upotrebe klinastog filtera za kalibraciju filma, ukupna merna nesigurnost može se razdvojiti na doprinos filma - profila optičke gustine, i doprinos profila doze koji je izmeren jonizacionom komorom. Uzevši u obzir da se na osnovu ove dve veličine formira kalibracija, procena merne nesigurnosti za zavisnu i nezavisnu promenljivu daje mogućnost za otežnjenu regresiju prilikom procene kalibracione krive.

2.2.1 Doprinos filma

Merna nesigurnost profila referentne optičke veličine može se proceniti slično analizi koja je predstavljena u okviru sekcije 1.6. Fundamentalna razlika nalazi se u merenju profila nasuprot uniformnom polju na čijoj površini se usrednjavanjem piksela dobija jedinstvena vrednost. Optička gustina $OD(x)$ duž x -ose data je kao:

$$OD(x) = \log_{10} \left(\frac{PV_{\text{exp}}(x)}{PV_{\text{control}}(x)} \right) \quad (2.5)$$

gde su $PV_{\text{exp}}(x)$ izmerene vrednosti piksela na poziciji x ozračenog filma, a $PV_{\text{control}}(x)$ izmerene vrednosti piksela na poziciji x kontrolnog filma. Kombinovana nesigurnost optičke gustine $\sigma_{OD(x)}$ na poziciji x može se tada proceniti propagacijom nesigurnosti:

$$\sigma_{OD(x)}^2 = \left(\frac{\partial OD(x)}{\partial PV_{\text{exp}}(x)} \right)^2 \cdot \sigma_{PV_{\text{exp}}(x)}^2 + \left(\frac{\partial OD(x)}{\partial PV_{\text{control}}(x)} \right)^2 \cdot \sigma_{PV_{\text{control}}(x)}^2 \quad (2.6)$$

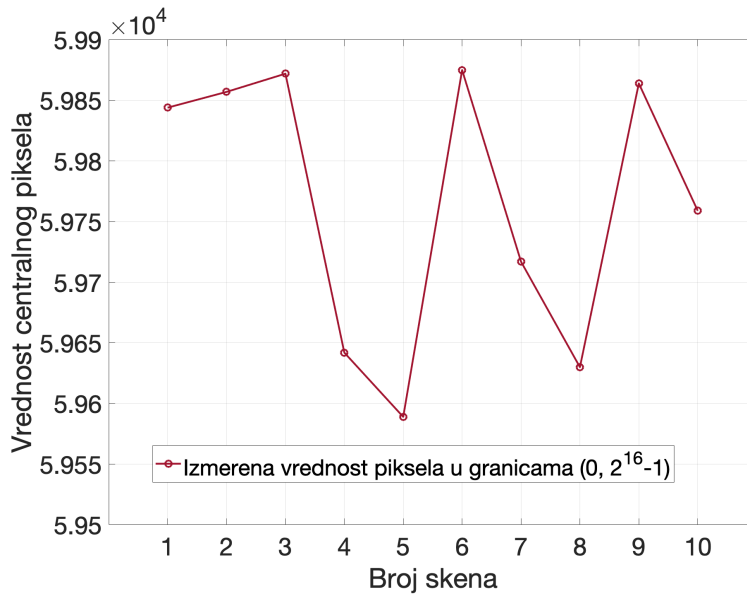
Izvodi funkcije $OD(x)$ u odnosu na $PV_{\text{exp}}(x)$ i $PV_{\text{control}}(x)$ su:

$$\frac{\partial OD(x)}{\partial PV_{\text{exp}}(x)} = \frac{1}{\ln(10)} \cdot \frac{1}{PV_{\text{exp}}(x)}, \quad \frac{\partial OD(x)}{\partial PV_{\text{control}}(x)} = -\frac{1}{\ln(10)} \cdot \frac{1}{PV_{\text{control}}(x)} \quad (2.7)$$

Zamena ovih izraza u 2.6 daje:

$$\sigma_{OD(x)} = \frac{1}{\ln(10)} \cdot \sqrt{\frac{\sigma_{PV_{\text{exp}}(x)}^2}{PV_{\text{exp}}(x)^2} + \frac{\sigma_{PV_{\text{control}}(x)}^2}{PV_{\text{control}}(x)^2}} \quad (2.8)$$

Procena mernih nesigurnosti $\sigma_{PV_{\text{exp}}(x)}$ i $\sigma_{PV_{\text{control}}(x)}$ za slučaj kalibracije uniformnim poljima proističe iz računanja srednje vrednosti. Kako standardnu devijaciju u vrednosti piksela nije moguće dobiti prilikom nalaženja srednje vrednosti, za procenu odstupanja, uzimaju se ponovljena merenja jednog piksela. Laraga-Gutierrez i saradnici [96] prijavili su mernu nesigurnost manju od 0.6% u očitavanju vrednosti piksela (PV) neozračenog filma i 2 Gy ozračenog filma, za 50 ponovljenih merenja u režimu transmisije. Konzistentnost očitavanja intenziteta centralnog piksela filma evaluirana je kroz seriju od 10 ponovljenih skenova pri rezoluciji od 50 DPI (Veličina piksela od 0.5 mm). Rezultati merenja za neozračeni film prikazani na Slici 2.19. Ponovljena analiza za ozračene filmove dala je relativnu standardnu devijaciju od 0.15%, 0.20% i 0.36% za filmove ozračene dozama od 0 Gy, 2 Gy i 10 Gy, respektivno. Uzevši rastući trend sa dozom, vrednost od 0.6% koju su prijavili Laraga-Gutierrez i saradnici [96] uzeta je kao granično odstupanje.



Slika 2.19: Konzistentnost očitavanja jedinstvenog piksela neozračenog filma u crvenom kanalu.

2.2.2 Doprinosa profila doze

U slučaju uniformnih polja, merna nesigurnost kalibracionih doza se najčešće ne uzima eksplicitno u obzir prilikom procene kalibracione krive. Merna nesigurnost definisana je određivanjem apsorbovane doze (U ovom radu sledeći protokol TRS-398 [56]). Za kalibraciju gra-

dijentnim poljem, nesigurnost profila doze može se razložiti na tri komponente: nesigurnost faktora klinova, nesigurnost računanja doze, i nesigurnost izmerenog doznog profila. Jednostavniji pristup evaluaciji merne nesigurnosti podrazumevao bi nezavisnu procenu i sabiranje ova tri doprinosa u kvadraturama. U tom slučaju, nesigurnosti faktora klinova (σ_{klin}), nesigurnost određivanja apsorbovane doze (σ_{doza}) i nesigurnost izmerenog doznog profila (σ_{profil}) u sumi kvadaratura dale bi ukupnu mernu nesigurnost (σ_{ukupno}):

$$\sigma_{ukupno} = \sqrt{\sigma_{klin}^2 + \sigma_{doza}^2 + \sigma_{profil}^2} \quad (2.9)$$

Budući da je funkcionalna zavisnost poznata, kombinovana standardna nesigurnost u doznom profilu može se izračunati korišćenjem zakona propagacije nesigurnosti koji je dat izrazom 1.18 u okviru sekcije 1.6, pod pretpostavkom da su nesigurnosti međusobno nekorelisane. Profil doze $D(x)$ na poziciji x može se napisati kao:

$$D(x) = y(x) \cdot D_{CAX} \quad (2.10)$$

gde je $y(x)$ normalizovani dozni profil na poziciji x , a D_{CAX} je doza dobijena množenjem broja monitorskih jedinica. Centralna doza D_{CAX} može se predstaviti kao proizvod:

$$D_{CAX} = WF \cdot D_{NMU} \quad (2.11)$$

gde WF predstavlja faktor klina, a D_{NMU} centralnu dozu određenu bez klinastog filtera, pri čemu je N_{MU} broj monitorskih jedinica određen na osnovu brzine doze, koristeći protokol za određivanje apsorbovane doze TRS-398 [56]. Iako je faktor klina dat izrazom 2.1 - odnosom doza sa klinom i bez klina, merna nesigurnost koja prati faktor klina nije jednaka nesigurnosti određivanja centralne doze. Budući da se faktor klina dobija iz odnosa dve izmerene doze (sa klinom i bez klina), ukupna merna nesigurnost faktora klina mora uključiti nesigurnosti oba merenja, čak i kada vode poreklo od identične procedure određivanja apsorbovane doze. Uvodeći izraz 2.11, merna nesigurnost doznog profila data izrazom 2.10, procenjena propagacijom nesigurnosti za slučaj nekorelisanih promenljivih, biće:

$$\sigma_{D(x)}^2 = \left(\frac{\partial D(x)}{\partial y(x)} \right)^2 \cdot \sigma_{y(x)}^2 + \left(\frac{\partial D(x)}{\partial D_{NMU}} \right)^2 \cdot \sigma_{D_{NMU}}^2 + \left(\frac{\partial D(x)}{\partial WF} \right)^2 \cdot \sigma_{WF}^2 \quad (2.12)$$

Zamenjujući parcijalne izvode jednačina postaje:

$$\sigma_{D(x)}^2 = D_{NMU}^2 \cdot WF^2 \cdot \sigma_{y(x)}^2 + y(x)^2 \cdot WF^2 \cdot \sigma_{D_{NMU}}^2 + D_{NMU}^2 \cdot y(x)^2 \cdot \sigma_{WF}^2 \quad (2.13)$$

Kombinovana nesigurnost relativnog doznog profila $y(x)$, merenog jonizacionim komorama duž x -ose, može se empirijski proceniti kao:

$$\sigma_{y(x)}^2 = k^2 \cdot \sigma_{R(x)}^2 + \left(\frac{\Delta D}{\Delta x} \right)^2 \cdot \sigma_x^2 \quad (2.14)$$

gde je k kalibracioni ili skalirajući faktor koji se koristi za pretvaranje očitavanja jonizacionih komora u vrednosti doze, $\sigma_{R(x)}$ nesigurnost u očitavanju jonizacione komore na poziciji x , uključujući kalibracionu nesigurnost, šum i ponovljivost merenja, $\frac{\Delta D}{\Delta x}$ gradijent doznog profila na poziciji x , koji uzima u obzir osetljivost merenja doze na promene u poziciji, a σ_x nesigurnost u poziciji jonizacione komore duž x -ose, izazvana mehaničkim nepreciznostima ili ograničenjima u rezoluciji sistema.

U oblastima strmog gradijenta doze $\frac{\Delta D}{\Delta x}$, blizu polusenke ili ivica polja, čak i male nesigurnosti u poziciji mogu dovesti do značajnih varijacija u merenju doze. Sistem za pozicioniranje jonizacionih komora *IBA Dosimetry: Blue Phantom 2* ima deklarisanu tačnost pozicioniranja od $\pm 0.1 \text{ mm}$. Budući da je zavisnost od tačnosti pozicioniranja filma eliminisana upotrebom segmentacije numeričkim gradijentom, uticaj tačnosti sistema za merenje profila doze je od zanemarljivog uticaja. Merna nesigurnost koja je posledica ponovljivosti u pozicioniranju sistema je očekivano mala, uzevši u obzir kretanje sistema koje je izvedeno step motorima i kugličnim navojnim vretenima sa visokom rezolucijom. Step motori se deklariraju brojem impulsa koji su potrebni za jedan pun krug rotacije. Standardni motori zahtevaju 200 impulsa za jedan obrtaj, a upotrebom tzv. mikroimpulsa, moguće je dobiti rezoluciju od $1/32$ impulsa. To znači da je za jedan krug potrebno $32 \times 200 = 6400$ impulsa. Mehanički sistem za linearno kretanje je obično izveden koristeći navojna vretena koja se deklariraju korakom od npr. 1 mm za jedan obrtaj, što znači da jedan mikroimpuls dovodi do pomeraja od $1 \text{ mm} / 6400 \simeq 0.16 \mu\text{m}$. Za korak sistema koji pozicionira jonizacionu komoru od $\Delta x = 1 \text{ mm}$, ova rezolucija može se usvojiti za nesigurnost, što procentualno daje $\sigma_x = 0.16\%$. Standardna praksa u metrologiji je da se za nesigurnost rezolucije uzima pola vrednosti najmanje jedinice rezolucije. Međutim, ukoliko postoje dodatni izvori nesigurnosti (kao što su mehaničke tolerancije, termalne ekspanzije, smetnje u signalu upravljanja itd.) može se uzeti dvostruka ili majorirana rezolucija. Uzimajući u obzir dodatne izvore nesigurnosti, za ovaj slučaj se može usvojiti majorirana vrednost $\sigma_x = 0.2\%$.

2.2.3 Procena nesigurnosti

U tabeli 2.3 prikazane su vrednosti za pojedinačne komponente merne nesigurnosti, procenjene na osnovu izraza 2.13.

Tabela 2.3: Procenjene merne nesigurnosti za pojedinačne komponente merenja filmom i određivanja profila apsorbovane doze

Simbol	Opis	Procena
$\sigma_{D_{NMU}}$	Nesigurnost određivanja apsorbovane doze	1.5%
σ_{PV}	Nesigurnost vrednosti piksela	0.6%
σ_x	Nesigurnost očitavanja pozicije	0.2%
σ_{WF}	Nesigurnost faktora klina	0.1%

Sabiranjem članova u kvadraturama, ukupna merna nesigurnost se od merne nesigurnosti $\sigma_{D_{NMU}}$ razlikuje na drugoj decimali. Doprinos merenja faktora klina i određivanja pozicije oči-

tavanja doze, dakle, imaju zanemarljiv uticaj na ukupnu mernu nesigurnost. Doprinos profila doze može se proceniti zamenom konkretnih vrednosti. Za dozu od 3 Gy daje se $D_{NMU} = 300$ monitor jedinica. Koristeći fizički klin faktora $WF = 0.264$, $y(x) = 1$, i merne nesigurnosti $\sigma_x = 0.2\%$, $\sigma_{D_{NMU}} = 1.5\%$, dobija se ukupna merna nesigurnost $\sigma_{D_x} = 0.627\%$. U slučaju doprinosa filma, merna nesigurnost $\sigma_{OD(x)}$ procenjena je korišćenjem vrednosti nesigurnosti eksperimentalnog i kontrolnog PV signala, koji su iznosili 0.6% od odgovarajućih vrednosti. Za ovaj proračun korišćene su vrednosti piksela od 31000 za ozračeni (PV_{exp}) i 43000 za kontrolni film ($PV_{control}$), koje prilično odgovaraju 3 Gy ozračenom i kontrolnom filmu u crvenom kanalu, respektivno. Zamenom ovih vrednosti dobija se $\sigma_{OD(x)} = 0.369\%$. Važno je napomenuti da su upotrebljene vrednosti PV_{exp} i $PV_{control}$ ilustrativni primeri i da će stvarne vrednosti zavisiti od specifičnih uslova ekspozicije filma.

U ovoj analizi pretpostavljamo da su parametri nekorelisani. Ukoliko bi postojale korelacije između parametara, poput korelacije između faktora klina i centralne doze, dodatni termini bi se morali uvesti u račun nesigurnosti. Ovo bi zahtevalo dodatnu analizu kovarijacija između promenljivih koje učestvuju u formiranju profila doze $D(x)$. Sve prikazane vrednosti mernih nesigurnosti u tabeli 2.3 predstavljaju standardnu mernu nesigurnost (1σ , nivo poverenja 68%). Za dobijanje proširene merne nesigurnosti sa nivoom poverenja od 95% (2σ), potrebno je prikazane vrednosti pomnožiti sa faktorom $k = 2$. Tako bi proširena merna nesigurnost za određivanje apsorbovane doze iznosila 3.0%, za nesigurnost vrednosti piksela 1.2%, za nesigurnost očitavanja pozicije 0.4%, a za nesigurnost faktora klina 0.2%. Iako bi iskazivanje rezultata sa proširenom mernom nesigurnošću obezbedilo veći nivo poverenja u merenja, standardna merna nesigurnost je zadržana radi poređenja sa podacima iz literature i drugim eksperimentalnim rezultatima, što predstavlja uobičajenu praksu u dozimetrijskim merenjima.

Prema rezultatima Bušara i saradnika [61], pokazano je da se nesigurnost od 0.9% za apsolutna i 0.45% za relativna merenja doze može postići korišćenjem kalibracione krive sa 12 tačaka pri dozi od 2,2 Gy, uz pet ponavljanja merenja. Dalje, korišćenjem kalibracije sa 35 tačaka, nesigurnosti se mogu smanjiti na 0.8% za apsolutna i 0.4% za relativna merenja, pri čemu je napomenuto da zanemarivanje kovarijansi između tačaka može dovesti do značajnih grešaka. U predstavljenim rezultatima, kalibraciona kriva sa 7 kalibracionih tačaka, određena u skladu sa preporukama Devića i saradnika [38] upotrebljena je za referentnu kalibraciju. Razlika u pripadajućim mernim nesigurnostima posledica je različitog eksperimentalnog postupka i primenjenog protkola za obradu slike. Pretpostavljena je nekorelisanost parametara, ali je naglašeno da bi u slučaju postojanja korelacija (npr. između faktora klina i centralne doze) dodatni termini morali biti uključeni, uz sprovođenje analize kovarijacija. Vodeći se izrazom 2.13, merenje doznog profila se može optimizovati tako što se akcenat stavi na dominantni član u izrazu za propagaciju nesigurnosti. U ovom slučaju analiza doprinosa bi uzela u obzir red veličine članova u izrazu, gde su tipične vrednosti $D = 300$ MU ili 300 cGy, $WF = 0.2$, $y(x) = (0.1 \text{ } 1.5)$. Dominantni član u izrazu za nesigurnost doze je:

$$D_{NMU}^2 \cdot y(x)^2 \cdot \sigma_{WF}^2 \quad (2.15)$$

Ovaj član ima najveći doprinos ukupnoj nesigurnosti (približno 93.48%), što ukazuje da se optimizacija merenja može usmeriti u pravcu smanjenja nesigurnosti faktora klina (σ_{WF}). U poređenju sa nesigurnošću referentne kalibracije, postoje izvesne razlike u pristupu. Prvo, kalibracija gradijentom izvedena je bez tamnog signala, što uvećava mernu nesigurnost. Takođe, jedinstvena vrednost bez usrednjavanja piksela imaće manju nesigurnost u poređenju sa usrednjavanjem regiona kod uniformnog polja. Merna nesigurnost merenja doze kao nezavisne veličine biće veća samim tim što postoje dodatni koraci u određivanju doze. U slučaju gradijenta, na nesigurnost određivanja doze vezuju se nesigurnost faktora klina kao i nesigurnost očitavanja pozicije.

2.3 Uticaj prostorne rezolucije

Radiohromatski filmovi predstavljaju superioran dozimetrijski sistem u pogledu prostorne rezolucije zahvaljujući svojoj fino zrnastoj strukturi, što im daje značajnu prednost u odnosu na druge tipove dozimetara. Međutim, efektivna rezolucija merenja može biti ograničena različitim faktorima, uključujući inherentni šum sistema za digitalizaciju, nesigurnosti u procesu kalibracije, i varijacije u odzivu filma, koje su posebno izražene u regionima niskih doza. Istorijski posmatrano, HD-810 model radiohromatskog filma odlikovao se izuzetno visokom prostornom rezolucijom koja je dostizala približno 1200 linija po milimetru [36]. Savremeni radiohromatski filmovi su evoluirali u svojoj strukturi i karakteristikama, kako bi se merni opseg proširi ka nižim dozama. Shodno tome, noviji modeli filma se baziraju na igličastim diacetilenskim mikrokristalima. Ovi kristali tipično imaju prečnik od 1 do 2 mikrometara i dužinu između 15 i 25 mikrometara, što rezultuje odnosom širine i visine od približno 1:10. Implementacija većih kristala u novijim generacijama filmova dovela je do povećanog rasejanja svetlosti i konsekventnog smanjenja prostorne rezolucije u odnosu na ranije modele. EBT-XD model, iako takođe koristi igličaste kristale sličnih prečnika, odlikuje se povoljnijim odnosom stranica od približno 1:3, što predstavlja kompromis između osetljivosti i prostorne rezolucije. U opštem slučaju, prostorna rezolucija radiohromatskih filmova fundamentalno je ograničena svojstvenom mikrostrukturom. Teorijska granica rezolucije posledica je dve veličine: karakteristične dimenzije aktivnih monomernih jedinica, odnosno nastalih polimernih lanaca, kao i prostorne distribucije aktivnih centara polimerizacije. Eksperimentalna istraživanja pokazuju da se efektivna prostorna rezolucija nalazi u intervalu od 10 do 100 mikrometara, ali da se upotrebom specijalnog denistometra koji koristi konfokalnu Raman spektroskopiju rezolucija može povećati ispod 10 mikrometara [97]. Unutrašnja rezoluciona granica manifestuje se nezavisno od kvaliteta sistema za digitalizaciju i predstavlja teorijski maksimum prostorne rezolucije koji se može postići takvim instrumentom. Za potrebe adekvatne rekonstrukcije gradijentnog polja, uticaj prostorne rezolucije je od suštinskog značaja.

2.3.1 Dve fundamentalne teoreme

U osnovi analize rezolucije dozimetrijskih sistema mogu biti upotrebljene dve fundamentalne teoreme koje opisuju različite aspekte merenja: centralna granična teorema, koja opisuje statistiku uniformnih polja, i teorema o uzorkovanju, koja definiše uslove za adekvatnu rekonstrukciju gradijentnih polja. Centralna granična teorema i zakon velikih brojeva čine teorijski osnov za analizu uniformnih polja. Prema ovim teoremama, kada se meri dovoljan broj nezavisnih uzoraka, njihova srednja vrednost teži normalnoj (Gausovoj) raspodeli, bez obzira na inicijalnu raspodelu pojedinačnih merenja. Ova osobina omogućava preciznu karakterizaciju merne nesigurnosti kroz analizu statističkih fluktuacija oko srednje vrednosti, što granatuje nivo poverenja od 68% za jednu standardnu devijaciju. U praksi, to znači da se pri merenju doze u homogenom polju očekuje normalna raspodela vrednosti oko prave vrednosti doze. Za razliku od uniformnih polja, analiza gradijentnih polja može se zasnovati na teoremi o uzorkovanju, poznatoj kao Nikvistov kriterijum [98]. Prema ovom fundamentalnom principu teorije signala, frekvencija uzorkovanja mora biti najmanje dvostruko veća od najviše frekvencije prisutne u signalu:

$$f_s \geq 2f_{\max} \quad (2.16)$$

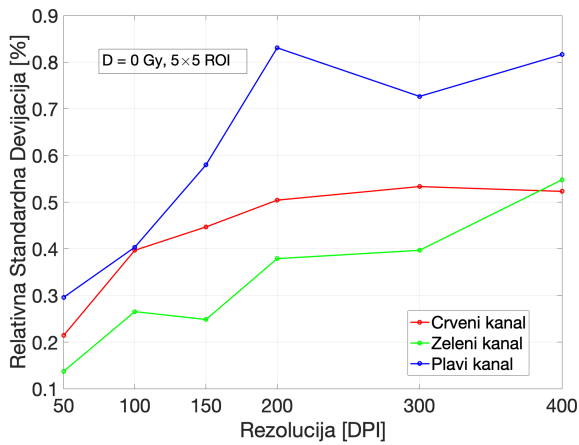
gde f_s predstavlja frekvenciju uzorkovanja, a $f_{\max}$ najvišu frekvenciju prisutnu u signalu. Neadekvatno uzorkovanje rezultuje pojavom aliasinga, fenomena koji se manifestuje pogrešnom interpretacijom visokih frekvencija kao nižih, što dovodi do izobličenja rekonstruisanog signala. Gradijentna polja karakteriše kontrolisana prostorna varijacija doze. Najčešće se implementiraju linearni gradijenti, gde doza pokazuje linearnu zavisnost od pozicije, mada se pod određenim uslovima mogu primeniti i eksponencijalni ili kompleksniji oblici gradijenta. Pri analizi ovih polja, Nikvistov kriterijum dobija dodatnu dimenziju; Dok u uniformnim poljima frekvencija uzorkovanja primarno utiče na preciznost merenja srednje vrednosti doze, u gradijentnim poljima ona direktno određuje sposobnost sistema da verno reprodukuje prostornu varijaciju doze. U slučaju linearnog gradijenta, prostorna frekvencija je određena brzinom promene doze po jedinici dužine, dok za kompleksnije gradijente najviša prostorna frekvencija odgovara regionu sa najbržom promenom doze.

Dodatna okolnost koja utiče na pravilnu rekonstrukciju gradijentnog polja odnosi se na vezu između rezolucije skeniranja i šuma koji je prisutan u dobijenoj slici. Odnos signal-šum (SNR) i prostorna rezolucija predstavljaju spregnute parametre koji utiču na kvalitet merenja dozne distribucije. SNR se matematički definiše kao:

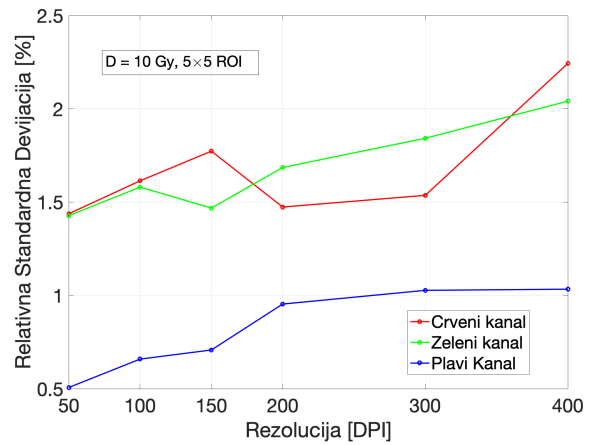
$$\text{SNR} = \frac{\mu}{\sigma} \quad (2.17)$$

gde μ reprezentuje srednju vrednost signala, a σ standardnu devijaciju šuma. Povećanje prostorne rezolucije, koje se postiže redukcijom dimenzija piksela, degradira SNR, usled smanjenja broja fotona koji doprinose formiranju signala po pojedinačnom pikselu. Ova inverzna relacija može se aproksimirati sledećim izrazom:

$$\text{SNR} \propto \frac{1}{\sqrt{\text{rezolucija}}} \quad (2.18)$$



Slika 2.20: Uticaj rezolucije na standardnu devijaciju za $D = 0$ Gy i 5×5 ROI.



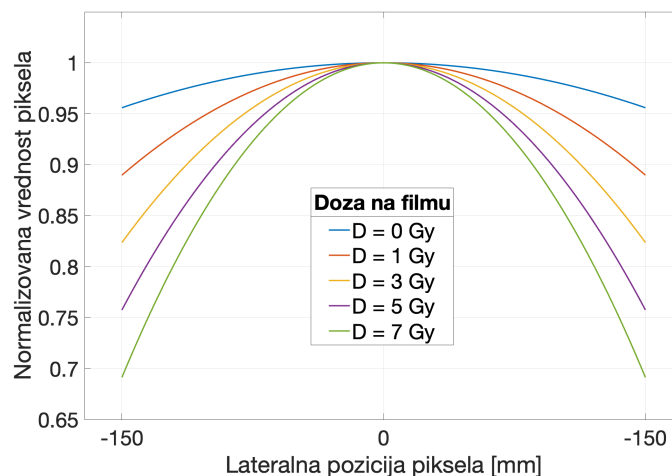
Slika 2.21: Uticaj rezolucije na standardnu devijaciju za $D = 10$ Gy i 5×5 ROI.

Praktične posledice ovih teorema manifestuju se kroz različite pristupe optimizaciji merenja. Kod uniformnih polja, ključni parametar je veličina regiona od interesa (ROI). Povećanje dimenzija ROI rezultuje poboljšanom statistikom i redukcijom merne nesigurnosti, što je direktna posledica centralne granične teoreme. Međutim, preveliki ROI može maskirati fine prostorne varijacije i doprineti uvećanju ukupne merne nesigurnosti time što se za procenu uzima veća populacija. Sa druge strane, kod gradijentnih polja, prioritet je osiguravanje adekvatne prostorne rezolucije koja zadovoljava Nikvistov kriterijum. Primera radi, za detekciju struktura dimenzije 0,1 milimetara, neophodna je veličina piksela od 0,05 mm. Prelazeći u frekventni domen, dobija se frekvencija uzorkovanja od minimum 20 linija po milimetru, što pri konverziji u rezoluciju skeniranja iznosi približno 51 tačaka po inču (DPI). Ova rezolucija je lako dostižna koristeći savremene CCD skenere sa transparentnom jedinicom. U praksi, optimalna rezolucija skeniranja najčešće se nalazi u opsegu od 50 do 500 DPI za većinu kliničkih aplikacija, pri čemu dalje povećanje rezolucije ne dovodi do značajnog poboljšanja kvaliteta merenja zbog dominacije šuma u sistemu. Sa slika 2.20 i 2.21 se uočava trend u relativnoj standardnoj devijaciji prema višim rezolucijama. Za slučaj crvenog kanala kod neozačenog filma (Slika 2.20), i plavog kanala kod ozačenog filma (Slika 2.21), uočava se pravilan trend i saturacija u standardnoj devijaciji nakon rezolucije od 300 DPI.

U realnoj situaciji merenja kompleksne dozne distribucije, potrebno je komplementarno usvajanje dve navedene fundamentalne teoreme koje. U realnim sistemima, oba aspekta moraju biti adekvatno balansirana kako bi se postigla optimalna karakterizacija dozimetrijskog sistema. Ovo je posebno značajno kod složenih dozimetrijskih problema koji kombinuju potrebu za visokom preciznošću merenja i vernom rekonstrukcijom prostornih varijacija doze.

2.3.2 Zaobilaženje artefakta lateralnog odziva

Lateralna zavisnost odziva (engl. *Lateral Response Artifact* - LRA) predstavlja fenomen prisutan u dozimetriji visokorezolucionih detektora. Poppinga i saradnici [99] eksperimentalno su odredili lateralne funkcije odziva $K(x)$ i njihov radijalno simetrični ekvivalent $K(r)$ za nekoliko detektora korišćenih u dozimetriji uskih fotonskih snopova. Koristili su kombinaciju usko kolimisanog snopa (tzv. *slit-beam* tehnika), radiohromatskog filma i numeričke dekonvolucije kako bi potvrdili Monte Carlo predikciju postojanja negativnih delova krive kod određenih detektora, što je rezultat poremećaja sekundarnog elektronskog polja kod detektora sa povećanom gustinom elektrona. Ovaj artefakt predstavlja značajan problem i pri digitalizaciji radiohromatskih filmova ravnim skenerom [42]. U homogenim poljima, LRA može indukovati sistematske greške u računanju doze. Takođe, pri merenju profila, planova i doznih distribucija sa promenljivim regionima, ovaj artefakt pravi značajna odstupanja u izmerenom signalu. U osnovi, ovaj artefakt je posledica geometrije kretanja sistema izvor svetla - detektor, što se posledično odražava kroz razlike u optičkim putevima za centralne i periferne regione skeniranog uzorka. Za slučaj radiohromatskog filma i A3 skenera, aproksimativni model lateralnog odziva je prikazan na Slici 2.22.



Slika 2.22: Približni model lateralnog odziva pri skeniranju radiohromatskog filma za slučaj A3 skenera po rezultatima Menegotija i saradnika [100].

Oblik modela za korekciju LRA u gradijentnim poljima može se izraziti kao:

$$D_{\text{corr}}(x) = D_{\text{meas}}(x) \cdot f(x) \quad (2.19)$$

gde D_{corr} predstavlja korigovanu dozu, D_{meas} izmerenu dozu, a $f(x)$ funkciju korekcije koja zavisi od pozicije na skeneru. Za kolor skenere, eksperimentalno je utvrđeno da funkcija korekcije ima kvadratnu ili polinomsku formu višeg reda.

Uzevši u obzir prisustvo ovog artefakta, korišćenje gradijentnih polja predstavlja značajnu prednost, omogućavajući merenje apsorbovane doze duž jasno definisanog linijskog profila. Gradijentna polja se u kontekstu kalibracije filma prevode u profile apsorbovane doze duž jedne dimenzije. Prilikom digitalizacije takvih linijskih profila, skeniranje se može usmeriti

tako da se region merenja postavi duž longitudinalne ose, čime se omogućava pravolinijsko praćenje doze. Na ovaj način, artefakti lateralne zavisnosti odziva (LRA) imaju minimalan uticaj na merenja, jer je svaki deo skeniranog profila izložen jednakoj geometriji skenera, bez drastičnih promena u optičkim putevima između centralnih i perifernih regiona.

2.4 Generalizovani algoritam kalibracije gradijentom

Implementacija predstavljenog metoda kalibracije gradijentnim poljem zahteva pristup koji uključuje eksperimentalnu postavku, kontrolu kvaliteta merenja i robusnu numeričku obradu podataka. Ključni aspekt implementacije je izbor odgovarajućeg gradijentnog polja, pri čemu se mogu koristiti različiti modifikatori snopa dostupni u kliničkoj praksi ili specijalno dizajnirani aplikatori za potrebe kalibracije. Nezavisno od izbora modaliteta, neophodno je obezbediti stabilnost i reproducibilnost gradijentnog polja, kao i precizno poznavanje algoritma kalibracije u opštem slučaju. Na osnovu prethodno analiziranih rezultata, u okviru ove sekcije je dato generalizovano algoritamsko rešenje za kalibraciju gradijentnim poljem. Proces kalibracije može se razdvojiti na sledeće korake:

1. **Priprema referentnog gradijentnog polja:** Profil gradijentnog polja se meri pomoću odgovarajućeg dozimetra, kao što je jonizaciona komora, u kontrolisanim uslovima zračenja. Profil se normira na $D_{CAX} = 1$ Gy na centru, a zatim množi dozama kojima će biti izloženi kalibracioni filmovi, kako bi se dobili korespondentni profili za kalibraciju.
2. **Ekspozicija kalibracionih filmova:** Uzorci filma se ozračuju referentnim gradijentnim poljem koje pokriva širok opseg doza. Važno je da se uzorci ozrače pod identičnim uslovima kao prilikom snimanja referentnog gradijentnog polja. Precizno pozicioniranje je neophodno, kako bi se izbegla neželjena rotacija ili translacija u odnosu na centralnu osu.
3. **Skeniranje filmova:** Ozračeni filmovi se skeniraju i obrađuju pod istim uslovima kao budući nepoznati uzorci. Dobijene slike se pretvaraju u mape referentne optičke veličine, npr. optičke gustine.
4. **Obrada profila:** Centralne linije profila se izoluju i usrednjavaju kako bi se smanjio šum i sistemske varijacije. Numerički gradijent se koristi za određivanje granica polja i segmentaciju profila.
5. **Prilagođavanje podataka:** Na rezultujući profil optičke gustine primenjuje se metoda pokretne srednje vrednosti, kako bi se podaci poravnali i dobila glatka kriva. Ukoliko je rezolucija skeniranja filma veća od rezolucije doznog profila gradijentnog polja, interpolacijom tačaka u dozni profil se izjednačavaju rezolucije.
6. **Računanje kalibracione krive:** Na osnovu dobijenog profila optičke prenosne funkcije i referentnog doznog profila, kreira se kalibraciona kriva.

7. **Validacija:** Kalibraciona funkcija se testira na nezavisnim uzorcima kako bi se potvrdila tačnost. Statističke metode se koriste za ocenu kvaliteta krive.

Na osnovu ovih koraka, pseudokod za kalibraciju u okviru standardnih programskih jezika se može predstaviti na sledeći način:

Algorithm 3 Kalibracija radiohromatskog filma korišćenjem gradijentnog polja

- 1: **Ulaz:** Skenirana slika I , normirani gradijentni profil $P(x)$, centralna doza D_{CAX}
 - 2: **Izlaz:** Kalibraciona kriva $f(O) = D$
 - 3: Izračunaj profil doze kao: $D(x) = D_{CAX} \cdot P(x)$
 - 4: Ozračići uzorak gradijentnim poljem, skeniraj sliku I
 - 5: Ekstrahuj relevantne kanale i primeni filtriranje na I
 - 6: Izaberi centralnu liniju profila i izvrši segmentaciju platoa
 - 7: Izračunaj odabranu optičku prenosnu funkciju $O(x)$ duž profila
 - 8: Poravnaj i interpoliraj $O(x)$ sa $D(x)$
 - 9: Kreiraj kalibracionu krivu $f(O) = D$ koristeći parove $(O(x), D(x))$
 - 10: Validiraj i sačuvaj kalibracionu krivu $f(O)$
-

Predstavljeni algoritam pruža osnovu za razvoj kalibracionih procedura, u generalnom slučaju upotrebe gradijentnog polja. Ova apstrakcija takođe daje osnovu za razvoj automatizovanih sistema kalibracije radiohromatskih filmova zasnovanih na gradijentnim poljima. Implementacija ovakvog sistema zahteva integraciju sistema za planiranje, hardverskih komponenti za precizno pozicioniranje i skeniranje filmova i softverskih rešenja za automatsku obradu podataka i procenu kalibracionih funkcija. Posebnu pažnju treba posvetiti optimizaciji parametara numeričke obrade, kao što su veličina prozora za usrednjavanje, kriterijumi za segmentaciju profila i izbor metode filtriranja. Konkretna implementacija ovakvog algoritma, u okviru programskog okruženja MATLAB, diskutovana je u okviru Dodatka B.

Glava 3

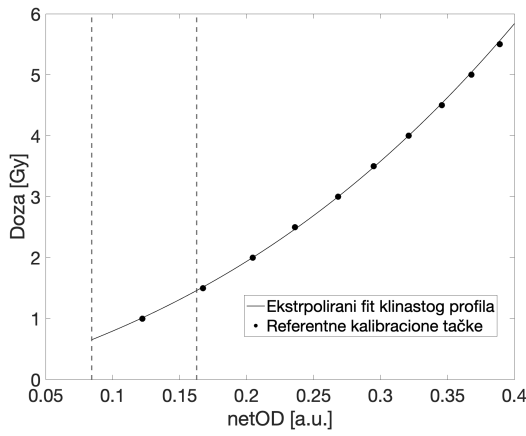
Tehnike proširenja kalibracionog opsega

Prema rezultatima iz sekcije 2.1, pojedinačni gradijenti, dobijeni skeniranjem filma sa rezolucijom od 254 DPI, mogu sadržati preko 500 različitih vrednosti doze. U kontekstu dinamičkog opsega, broj ekspozicija dovoljan da obuhvati ceo merni opseg doza obično je od dve do četiri ekspozicije, vodeći se preporukom proizvođača za model EBT3, čiji opseg merenja je od 0.1 do 10 Gy, u skladu sa preporukom proizvođača. Kalibracioni opseg može se proširiti na dva načina: Prvi je ekstrapolacija kalibracione krive ka regionima koji nisu obuhvaćeni ekspozicijom, kako bi se ceo kalibracioni opseg pokrio kalibracionim tačkama. Druga opcija je upotreba višestrukih gradijenata, gde svaki gradijent pokriva jedan deo kalibracionog opsega. Uvođenje višestrukih gradijenata, međutim, otvara pitanje pozicioniranja pojedinačnih gradijenata. Iako nasumično pozicioniranje može biti dovoljno dobro, regioni kalibracionog opsega biće nejednako pokriveni kalibracionim tačkama. Drugim rečima, pri konstantnoj prostornoj rezoluciji i parametrima radijacionog polja, gustina kalibracionih tačaka biće u regionima nižih doza veća, i ekvivaletno manja u regionu viših doza. Kako bi se proces kalibracije optimizovao u pogledu opsega merenja, potrebno je uvesti metode za ravnomerno proširenje dinamičkog opsega kalibracije, o čemu je iscrpno diskutovano u ostatku ovog poglavlja.

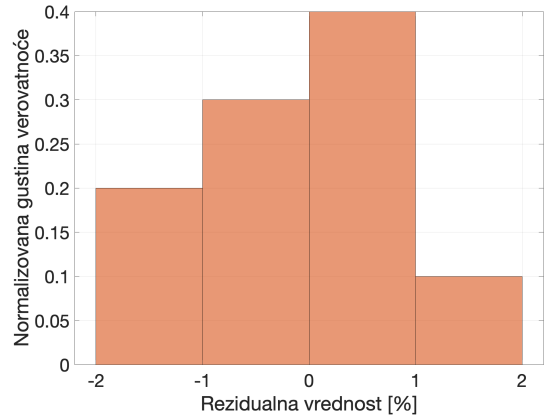
Da bi se postigla ujednačena gustina kalibracionih tačaka, potreban je broj ekspozicija veći od dovoljnog za prekrivanje opsega. U poređenju sa homogenim poljima, gde je potreban broj ekspozicija obično između 5 i 10, gradijenti doze na različitim nivoima nude superiornu alternativu. Gradijenti centrirani oko niskih doza su gušći i proizvode veći broj tačaka po jedinici opsega kada su veličina polja i rezolucija merenja doze konstantne. Stoga, iako se broj ekspozicija može proceniti na osnovu iskustva, postizanje ujednačene gustine kalibracionih tačaka nije trivijalan problem. Ovaj zadatak se može smatrati osnovnom formom optimizacije upotrebe višestrukih gradijenata, što se može interpretirati kao minimizacija fluktuacija u rezultujućem histogramu doze, za sve ekspozicije.

3.1 Ekstrapolacija

U pogledu implementacije, najjednostavniji način za proširenje kalibracionog opsega podrazumeva ekstrapolaciju postojeće kalibracione krive na više ili niže doze u odnosu na početni opseg. Ovaj proces omogućava korišćenje već konstruisane kalibracione krive, koja je originalno proizvedena na uskom gradijentnom opsegu doza, kako bi se stvorila nova kriva koja pokriva širi domen, uključujući doze izvan početnog opsega. Pristup uključuje naknadno proširenje referentne kalibracione krive i konstruisanje proširene kalibracione krive preko novog, šireg domena. Kao rezultat ove metodologije, fitovi za centralne doze $D_{CAX} = 1$ Gy, $D_{CAX} = 3$ Gy i $D_{CAX} = 5$ Gy, zajedno sa pripadajućim distribucijama ostataka, prikazani su na slikama 3.1a, 3.1b, 3.2a, 3.2b, 3.3a i 3.3b.

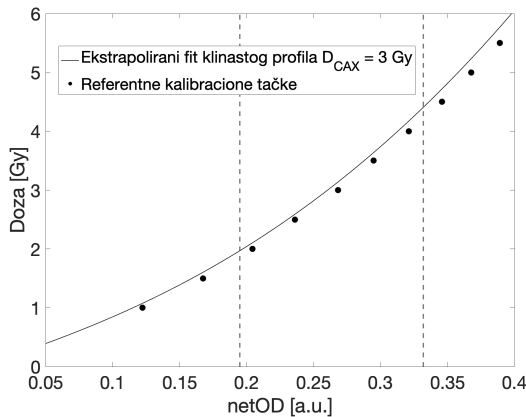


(a) Ekstrapolirani fit za $D_{CAX} = 1$ Gy gradijent dobijen klinastim filterom. Isprekidane linije označavaju granice dobijenog gradijenta.

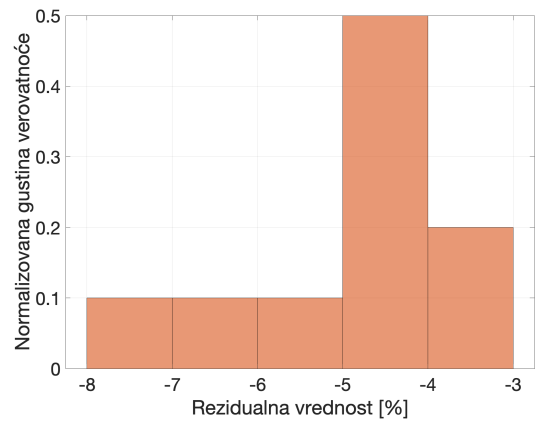


(b) Distribucija ostataka za ekstrapolirani fit za $D_{CAX} = 1$ Gy gradijent.

Slika 3.1: Ekstrapolacija i distribucija ostataka za $D_{CAX} = 1$ Gy gradijent.

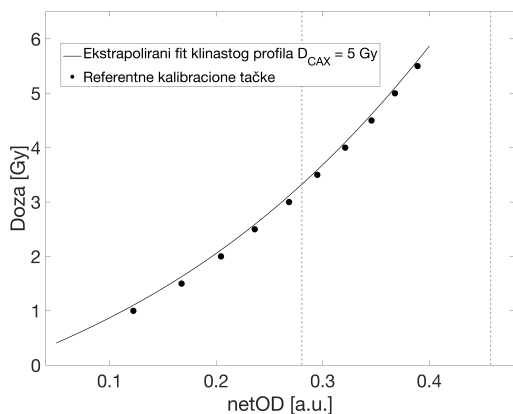


(a) Ekstrapolirani fit za $D_{CAX} = 3$ Gy gradijent dobijen klinastim filterom. Isprekidane linije označavaju granice dobijenog gradijenta.

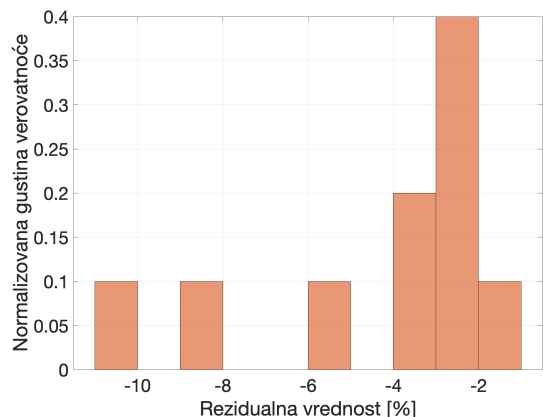


(b) Distribucija ostataka za ekstrapolirani fit za $D_{CAX} = 3$ Gy gradijent.

Slika 3.2: Ekstrapolacija i distribucija ostataka za $D_{CAX} = 3$ Gy gradijent.



(a) Ekstrapolirani fit za $D_{CAX} = 5$ Gy gradijent dobijen klinastim filterom. Isprekidane linije označavaju granice dobijenog gradijenta



(b) Distribucija ostataka za ekstrapolirani fit za $D_{CAX} = 5$ Gy gradijent.

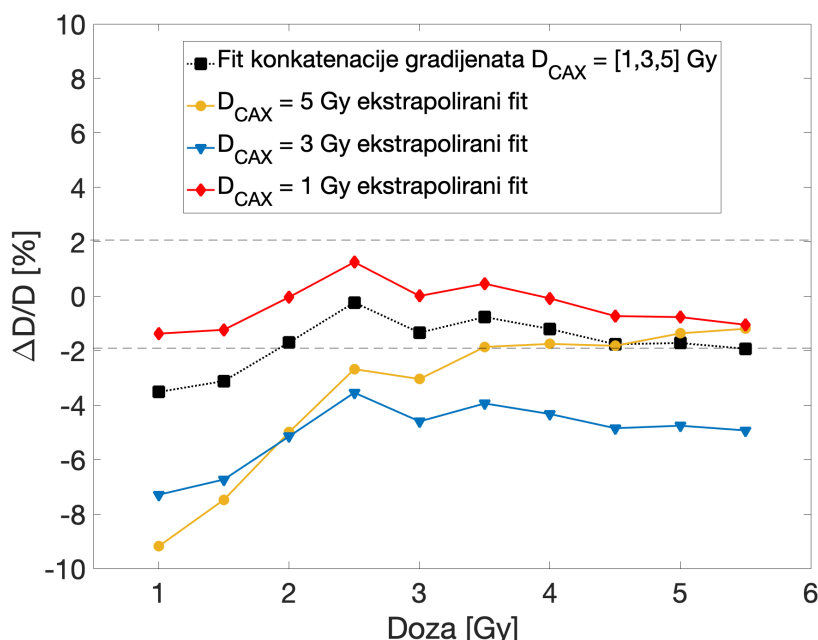
Slika 3.3: Ekstrapolacija i distribucija ostataka za $D_{CAX} = 5$ Gy gradijent.

Uopšteno govoreći, ekstrapolacija je značajno osetljiva na upotrebljeni analitički model. Tim pre, može se pretpostaviti da će pravilno izabran model koji prati dinamiku promene boje filma biti najmanje osetljiv na ovakvu metodu. U modeliranju fizičkih sistema česta je stranputica da se sistemi sa nelinearnim ponašanjem fituju polinomima viših stepena, stepenim i eksponencijalnim funkcijama, za čiju upotrebu u velikom broju slučajeva ne postoji racionalni fizički osnov. Drugim rečima, ukoliko parametri u modelu nemaju jasnu fizičku reprezentaciju, vrlo je verovatno da takav model daje dobre rezultate isključivo na vrlo uskom posmatranom opsegu, i pod specifičnim uslovima. Jedan od tipičnih problema sa polinomima stepena viših stepena jeste oscilacija funkcije na krajevima, što se ne može pripisati gotovo nijednom fizičkom fenomenu i predstavlja matematički artefakt. Za slučaj radirohromatskog filma je uočeno da polinomski analitički oblik drugog stepena sa korigovanim kvadratnim članom $n = 2.5$ najpouzdanije fituje ekstrapoliranu krivu kada je prenosna funkcija optička gustina [49]. Merna nesigurnost je najveća u regionu nižih doza, budući da su signali slabiji pa je uticaj šuma veći. Ukoliko se koristi ekstrapolacija, kvalitet merenja može se poboljšati time što su kalibracione tačke iz regiona veće merne nesigurnosti, pa je i odstupanje ekstrapoliranog dela kalibracione krive očekivano manje.

Distribucija ostataka je značajna metrika koja u slučaju kalibracije oslikava nekoliko pojava. U osnovi, ova pojava ukazuje na nejednaku varijansu duž kalibracionog opsega što može biti posledica više okolnosti. Vizualizacijom distribucije ostataka se mogu uočiti homoskedastičnost ili heteroskedastičnost, pri čemu odstupanje od normalne raspodele centrirane oko nule može biti vizuelni indikator. Alternativno, ove osobine se mogu ispitati upotrebom statističkih testova. Pre svega, loš izbor analitičkog modela će se odraziti kroz rast varijanse u jednom pravcu. Takođe, raspodela ostataka sa značajnim ofsetom u odnosu na nulu može ukazati na odstupanje u apsolutnoj dozi, što je direktna posledica računanja faktora kojim se množi profil referentne doze. Na tu činjenicu mogu uticati merenje faktora klina, kao i određivanje apsolutne doze u vodi po protokolu, kao što je diskutovano u sekciji 2.2.

3.2 Upotreba višestrukih gradijenata

Nedovoljan dinamički opseg gradijenta doze može se kompenzovati višestrukim ekspozicijama filma, dajući višestruke gradijente doze. Kao što je pomenuto u uvodu, višestruki gradijenti doze se mogu koristiti za pristup kalibraciji filma zasnovan na interpolaciji ili na optimizaciji. U ovom kontekstu, primena višestrukih doznih gradijenta ima za cilj ravnomerno popunjavanje željenog opsega doza kalibracionim tačkama. U najjednostavnijem slučaju, demonstrirana je konkatencija tri profila u jedan profil. Kao što je slučaj sa kalibracijom jednim gradijentom, ovaj postupak ograničava metodu dobijanja kalibracione krive na jednostavan postupak fitovanja, bez uvođenja dodatnog formalizma. Slika 3.4 prikazuje poređenje odstupanja doze u odnosu na referentnu kalibraciju kada se koriste višestruki gradijenti i ekstrapolirana kalibracija filma za $D_{CAX} = 1, 3$ i 5 Gy.



Slika 3.4: Distribucija nesigurnosti za višestruko fitovanje klinastih polja i ekstrapolirano uklapanje u poređenju sa BC tačkama.

Rezultati pokazuju da je odstupanje bilo ispod 10% za $D_{CAX} = 5$ Gy i $D_{CAX} = 3$ Gy gradijente i ispod 2% za $D_{CAX} = 1$ Gy gradijent. Za ekstrapolirani fit je uočljivo odstupanje od referentne kalibracije manje od 2% za $D_{CAX} = 1$ Gy. Jedno fitovanje sa pet spojenih gradijenata doze proizvelo je prihvatljivo odstupanje doze unutar 3% od referentne kalibracije. U poređenju sa ekstrapoliranim fitovanjem sa jednim gradijentom, višestruki gradijenti smanjuju sistematsku grešku, efektivnim usrednjavanjem slučajnih varijacija u izmerenom signalu. Međutim, dobro slaganje ekstrapoliranog fita $D_{CAX} = 1$ Gy sugeriše da bi korišćenje jednog gradijenta dalo prihvatljive rezultate. Sa više ekspozicija istog polja, tačnost bi mogla biti dodato poboljšana, a priprema za merenje svedena na minimum, što bi dalo nezanemarljivu prednost u slučaju rutinskog izvođenja kalibracije.

3.3 Optimizacija pozicioniranja gradijenata

U jednostavnom slučaju fiksni parametara klinastog polja, korišćenje višestrukih gradijenata za ravnomerno pokrivanje opsega otvara pitanje pravilnog pozicioniranja pojedinačnih gradijenata. Kako bi kalibracione tačke ravnomerno prekrile željeni opseg, potrebno je egzaktno definisati pozicije pojedinačnih gradijenata. U slučaju fiksni parametara, položaj gradijenta jedinstveno se određuje njegovom centralnom dozom. Variranjem parametara koji utiču na oblik klinastog profila može se postići željeni ϵ_W u skladu sa potrebama kombinovanja gradijenata, kako je pokazano u sekciji 2.1.5. Vodeći se ovom okolnošću, za osnovnu metaheuristiku kombinovanja gradijenata odabran je metod koji za rezultat optimizacije daje seriju centralnih doza $[D_1^{CAX}, D_2^{CAX}, \dots, D_N^{CAX}]$, gde je N broj ekspozicija.

Koncept dinamičkog opsega omogućava identifikaciju položaja granica gradijenta reinterpretacijom jednačine 2.4 i izračunavanjem granica kao:

$$L_B = D^{CAX} \left(1 - \frac{\epsilon_W}{2}\right) \quad (3.1)$$

$$U_B = D^{CAX} \left(1 + \frac{\epsilon_W}{2}\right) \quad (3.2)$$

Koristeći ove relacije, položaji prvog i poslednjeg gradijenta su trivijalni i mogu se odrediti kao:

$$D_1^{CAX} = \frac{D_{min}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}} \quad (3.3)$$

$$D_n^{CAX} = \frac{D_{max}}{1 + \frac{\epsilon_W}{2}} \quad (3.4)$$

gde je $[D_{min}, D_{max}]$ predviđeni opseg doza. Dakle, problem pronalaženja optimalnog rasporeda gradijenata se svodi na pozicioniranje gradijenata počevši od drugog do $n - 1$ gradijenta.

Ujednačavanje histograma

Adekvatno izabrani gradijenti doze kumulativno popunjavaju posmatrani opseg doza, što se u histogramu doza uočava popunjavanjem pojedinačnih binova. Preklapanje gradijenata dovodi do povećane gustine tačaka u određenim delovima opsega, zbog čega se optimizuje položaj gradijenata, kako bi dobijeni histogram doze bio što ravnomerniji. U kontekstu optimizacije, ovaj cilj se postiže minimizacijom standardne devijacije visina binova u histogramu.

Neka je n ukupan broj binova u histogramu, i neka x_i predstavlja broj tačaka u i -tom binu. Standardna devijacija σ se tada računa kao:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2} \quad (3.5)$$

gde μ predstavlja srednju vrednost histograma:

$$\mu = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3.6)$$

Standardna devijacija binova histograma procenjuje nejednakost gustine tačaka merenja unutar posmatranog opsega doze. Budući da takva funkcija procenjuje uspešnost ujednačavanja binova, u ovom radu je upotrebljena kao funkcija minimizacije za izbor gradijenata doze. Za potrebe minimizacije može se uvesti i kvadrat odstupanja, ili neka od standardnih metrika za kvalitet regresije, bez gubitka opštosti. Fino podešavanje algoritma pozicioniranja može se postići uvođenjem dodatnih parametara u funkciju minimizacije; radi jednostavnosti, ovaj rad je ograničen na najosnovniji oblik optimizacije koji se bavi izjednačavanjem gustine mernih tačaka. Kao rezultat optimizacije pozicija, dobija se niz centralnih doza. Kumulativni efekat ovog izbora centralnih doza je da rezultujući gradijenti doze ujednačeno popunjavaju željeni opseg kalibracionim tačkama.

Kriterijum prekrivanja

Koristeći jednačine 3.1, 3.2, 3.3 i 3.4, moguće je proceniti broj ekspozicija potrebnih za prekrivanje predviđenog opsega doza, uzevši u obzir koeficijent dinamičkog opsega ϵ_W . Da bi se odredio minimalni broj ekspozicija, potrebno je razmotriti jednostavan slučaj kada nema preklapanja između gradijenata. U ovom slučaju, broj ekspozicija potrebnih za pokrivanje opsega doze odgovara tačnom broju ekspozicija ukoliko su gradijenti povezani svojim krajevima. Prema jednačini 3.2, donja granica drugog gradijenta data je kao:

$$D_2^{LB} = D_1^{CAX} (1 + \frac{\epsilon_W}{2}) = D_{min} (\frac{1 + \frac{\epsilon_W}{2}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}}) \quad (3.7)$$

$$D_2^{CAX} = \frac{D_{min}^{LB}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}} = D_1^{CAX} (\frac{1 + \frac{\epsilon_W}{2}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}}) = D_{min} \frac{(1 + \frac{\epsilon_W}{2})}{(1 - \frac{\epsilon_W}{2})^2} \quad (3.8)$$

Indukcijom se može pokazati da se centralna doza N-tog gradijenta izražava kao:

$$D_N^{CAX} = D_{min} \frac{(1 + \frac{\epsilon_W}{2})^{N-1}}{(1 - \frac{\epsilon_W}{2})^N} \quad (3.9)$$

čija je gornja granica data jednačinom 3.2:

$$D_N^{UB} = D_{min} (\frac{1 + \frac{\epsilon_W}{2}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}})^N \quad (3.10)$$

Kriterijum za pokrivanje opsega doze $[D_{min}, D_{max}]$ je da gornja granica N-tog (poslednjeg) gradijenta prelazi gornju granicu potrebnog opsega doze:

$$D_N^{UB} > D_{max} \quad (3.11)$$

U kombinaciji sa izrazom 3.10, ovaj kriterijum se može napisati kao:

$$D_{min}(\frac{1 + \frac{\epsilon_W}{2}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}})^N > D_{max} \quad (3.12)$$

Uzimanjem logaritma jednačine 3.13 i manipulacijom izrazom kriterijuma, minimalni broj ekspozicija za punu pokrivenost je dat kao:

$$N_{eq} > \frac{\log \frac{D_{max}}{D_{min}}}{\log \frac{1 + \frac{\epsilon_W}{2}}{1 - \frac{\epsilon_W}{2}}} \quad (3.13)$$

Majorirana vrednost broja N_{eq} dobijena izrazom 3.13 procenjuje broj ekspozicija potreban i dovoljan da predviđeni opseg doze bude prekriven kalibracionim tačkama.

Algoritam pozicioniranja

Procena pozicija gradijenata računanjem centralnih doza izvršena je numeričkim putem, koristeći optimizacioni algoritam. Konkretno, optimizacija je izvršena korišćenjem tzv. simuliranog kaljenja (engl. *simulated annealing*) [101], što predstavlja jednu od optimizacionih metoda koje koriste analogiju sa realnim fizičkim sistemom, kako bi potraga za globalnim ekstremumom bila robusnija, ali i kako bi parametri optimizacije bili bliži ljudskoj intuiciji. Ovaj algoritam inspirisan statističkom termodinamikom je dostupan u bibliotekama svih standardnih programskih jezika, a u ovom radu korišćena je implementacija dostupna u paketu za optimizaciju u okviru *MATLAB* okruženja. Opravdano, jednostavniji deterministički algoritam može biti upotrebljen u ovom scenariju, uz pretpostavku da kvalitet rezultata nije izgubljen¹. Izbor konkretnog algoritma simuliranog kaljenja je prvenstveno empirijske prirode, budući da je ovaj algoritam dao dobre rezultate u vremenskom okviru od nekoliko sekundi. Takođe, optimizacija je uspešno izvedena koristeći standardne računarske resurse. Finalno, sama metoda uspešno radi uz minimalno podešavanje inicijalnih parametara. U opštem slučaju, za jednostavan optimizacioni problem bez diskontinuiteta i neanaličkih funkcija, opravdano je koristiti gradijentne metode poput Njutnovog metoda.

Kako bi se algoritam optimizacije testirao, parametri dinamičkog opsega zabeleženi u eksperimentalnoj postavci opisanoj ranije korišćeni su za generisanje sintetičkih gradijenata doze. Ovi sintetički gradijenti su dalje pozicionirani, po čemu su parametri algoritma, poput broja iteracija i ograničenja, namešteni. Početna pretpostavka za centralne doze od druge do $(N - 1)$ ekspozicije generisana je korišćenjem generatora slučajnih brojeva. Maksimalan broj iteracija ograničen je na 1000, što je uočeno kao tačka saturacije u promeni vrednosti minimizacije funkcije. Parametar funkcije temperature namešten je na eksponencijalno smanjenje temperature tokom optimizacije. Temperatura, kao srednja kinetička energija u fizici, u kontekstu optimizacije meri verovatnoću da rešenje odstupa od svog inicijalnog položaja.

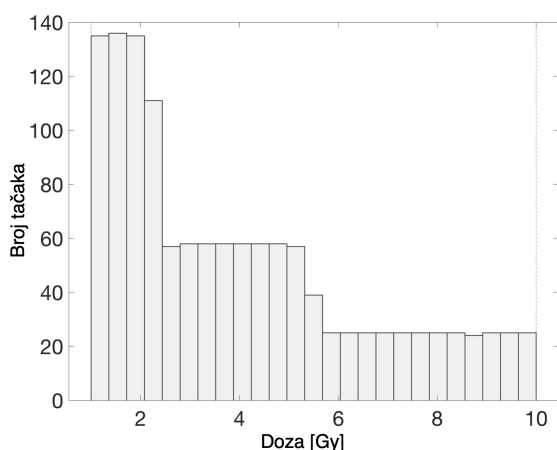
¹Matematička teorija algoritama pokazuje da ne postoji jedinstveni optimizacioni algoritam koji daje najbolje rezultate za sve vrste problema. Prema teoremi žargonskog naziva NFL (engl. *No-Free-Lunch* - „Nema besplatnog ručka”), koju su dokazali Volpert i Makređi [64], ako neki algoritam A nadmašuje algoritam B u rešavanju određene vrste problema, onda će algoritam B biti bolji od A u rešavanju nekih drugih problema. Ova teorema važi i za determinističke i za stohastičke slučajeve.

Inicijalna vrednost temperature je nameštena na 1000, što je utiče na početni kompromis između istraživanja i eksploatacije tokom procesa optimizacije.

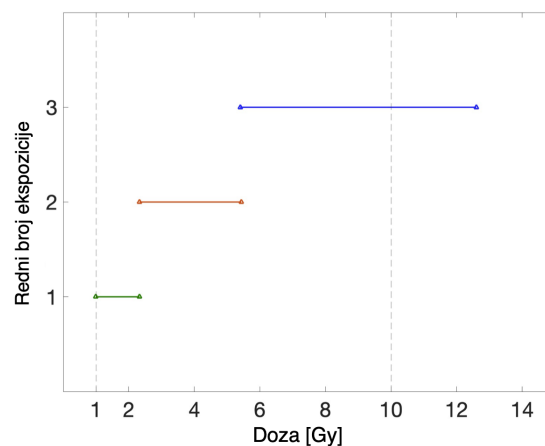
Za ovaj eksperiment, sintetički gradijenti su proizvedeni sa unapred definisanom vrednošću od 500 mernih tačaka. U realnom scenariju, ovaj broj jedinstvenih vrednosti doze bi odgovarao merenju filma dužine 10 cm sa prostornom rezolucijom koja odgovara veličini piksela od 0.2 mm, što se prevodi u rezoluciju od 127 DPI, lako dostižnu koristeći savremene detektore. Veličina binova izračunata je deljenjem opsega doze sa 25, kako bi se postigao empirijski minimum veličine populacije koja pokazuje normalnu raspodelu, prema centralnoj graničnoj teoremi. Ovaj pristup obezbedio je da standardna devijacija kao minimizaciona funkcija bude dobro definisana. Važno je napomenuti da izračunata standardna devijacija zavisi od veličine binova histograma po apsolutnoj vrednosti. Svakako, ako se veličina binova održava konzistentnom tokom različitih merenja sa promenljivim parametrima, takva okolnost nema uticaja na krajnji rezultat optimizacije.

Rezultati optimizacije

Optimizacija pozicioniranja gradijenta je testirana za polje klinastog filtera dinamičkog opsega $\epsilon_W = 0.8$, za kalibracioni opseg doza [1,10] Gy i 8 ekspozicija. Dobijeni histogram rezultujuće doze prikazan je na slici 3.5. Položaji pojedinačnih gradijenata na posmatranom opsegu, zajedno sa njihovom pokrivenošću dozom, ilustrovani su na slici 3.6. Kada se razmatraju kriterijumi pokrivenosti, gradijenti mogu da obuhvataju oblasti izvan opsega da bi se obezbedila puna pokrivenost kalibracionog opsega od interesa. Neoptimizovani histogram prikazan na slici 3.5 paradoksalno odražava donekle eksponencijalnu zavisnost. Ipak, uvođenjem dodatnih preklapajućih gradijenata, ovakav oblik se gubi. Ukoliko se zanemari uslov ravnomerne gustine kalibracionih tačaka, ovakav histogram funkcionalno prati raspodelu merne nesigurnosti.

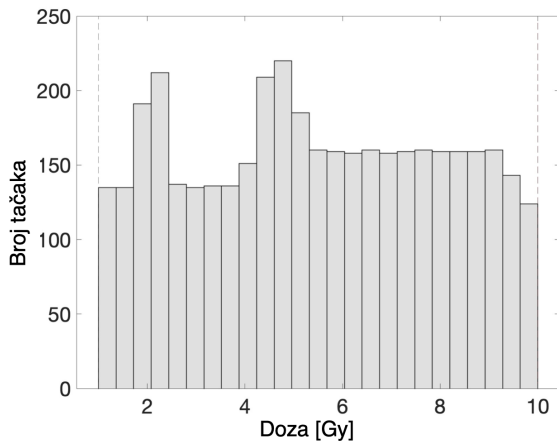


Slika 3.5: Histogram doze postignut proizvoljnim pozicioniranjem gradijenta sa povezanim gradijentima, za opseg doze od [1,10] Gy.

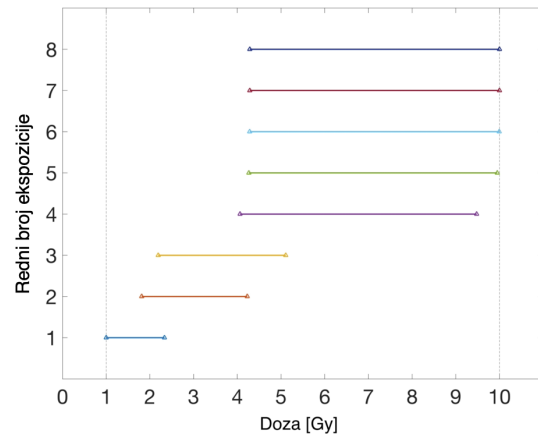


Slika 3.6: Pozicioniranje gradijenta i prekrivenost za opseg doza od [1,10] Gy, za slučaj povezanih gradijenata.

Dobijeni histogram doze koji je postignut optimizacijom prikazan je na slici 3.7. Pozicije pojedinačnih gradijenata pozicioniranih optimizacionim algoritmom su ilustrovane na slici 3.8. Imajući u vidu cilj optimizacije, očekuje se da će se više gradijenata pozicionirati u oblasti većih doza. Ovo objašnjava širenje gradijenata viših doza, što proizvodni manji broj kalibracionih tačaka za pojedinačne binove u tim oblastima.



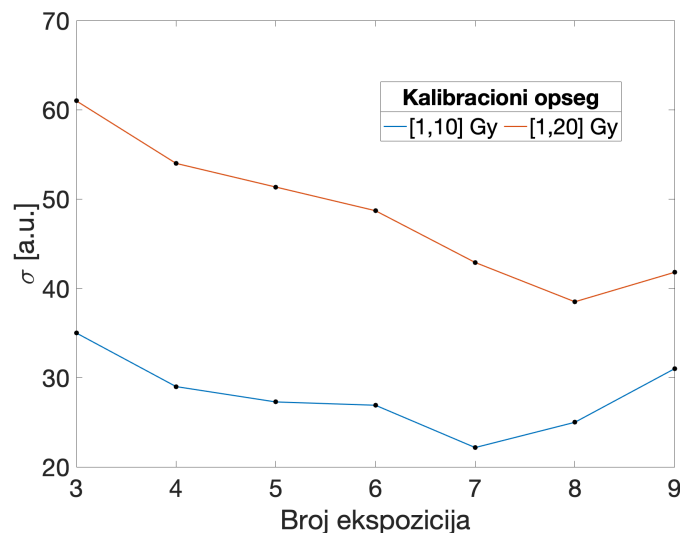
Slika 3.7: Histogram doze postignut optimizacijom pozicioniranja gradijenta unutar klinastog polja za opseg doze od [1,10] Gy.



Slika 3.8: Gradijentno pozicioniranje postignuto optimizacijom i pokrivanjem doze ili opsegom doze od [1,10] Gy. Grafik prikazuje optimizovano pozicioniranje gradijenata.

Slika 3.9 prikazuje odnos između broja ekspozicija i standardne devijacije histograma doze. Ovaj grafik ilustruje kako broj ekspozicija utiče na ujednačavanje pokrivenosti kalibracionog opsega. Iz prikazanih rezultata uočava se da apsolutna standardna devijacija postiže minimum za 7 ekspozicija u [1,10] Gy i 8 ekspozicija u opsegu [1,20] Gy. Jednačina 3.13 daje procenu od 3 ekspozicije za opseg [1,10] Gy i 4 ekspozicije za opseg [1, 20] Gy. Ova analiza može sugerisati pravilo da se uzima broj ekspozicija dva puta veći od N_{eq} . Ipak, treba napomenuti da ove smernice možda neće važiti za sve slučajeve. Opisana procedura optimizacije je osetljiva na parametre algoritma, tako da broj ekspozicija treba usvojiti isključivo kao smernicu za konkretan eksperimentalni scenario.

Donekle paradoksalno, analiza standardne devijacije u odnosu na broj ekspozicija sugerise sličan broj ekspozicija u poređenju sa kalibracijom homogenog polja. Ishod je, međutim, potpuno drugačiji kada se uzme u obzir da svaki gradijent može da sadrži više od 500 tačaka kalibracije. Ovo dovodi do više od 4000 tačaka kalibracije za opseg [1,10] Gy, ujednačeno pokrivajući ceo region doze. Optimalni parametri u pogledu dimenzija filma bi eventualno trebalo da budu ograničeni na slučaj kada je veličina polja jednaka ili manja od $15 \times 15 \text{ cm}^2$, imajući u vidu tipičnu dimenziju filma i praksu sečenja. Trenutni modeli radiohromatskog filma su uglavnom dimenzija $8'' \times 10''$. Kao što je prikazano u tabeli 2.2, za klin od 60 stepeni i snop kvaliteta 6 MV, najveći dinamički opseg ϵ_W od 0.926 je dobijen na dubini od 1.6 cm i za veličinu polja od $20 \times 20 \text{ cm}^2$.

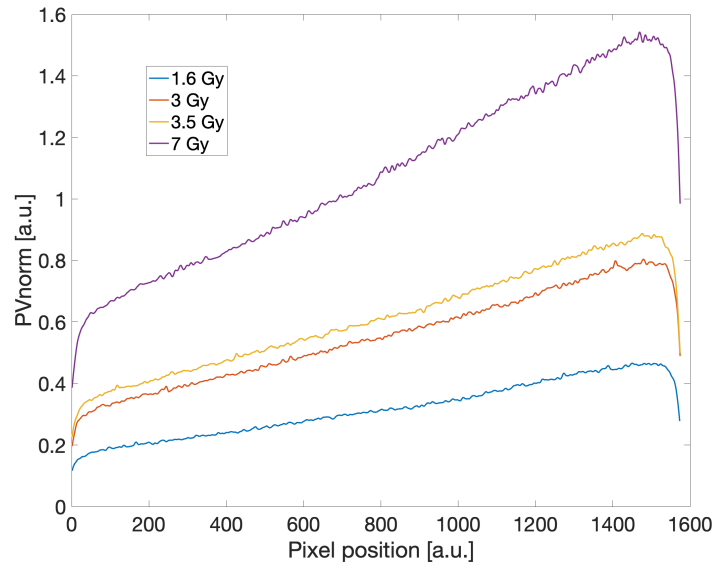


Slika 3.9: Odnos između broja ekspozicija i standardne devijacije histograma doze. Grafikon ilustruje uticaj broja ekspozicija na uniformnost pokrivenosti opsega doze.

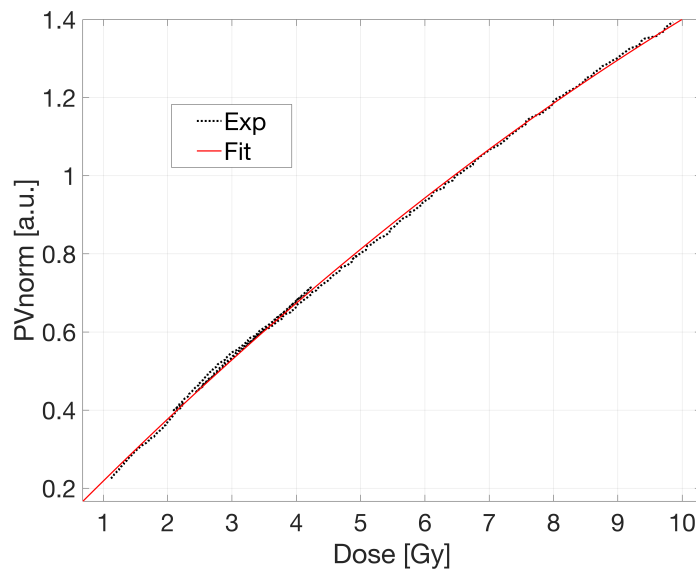
Eksperimentalna potvrda optimizacije

Procedura optimizacije opisana u prethodnim sekcijama, potvrđena je eksperimentalnom izvedbom kalibracije filma, koristeći klinasti filter. Prateći proceduru optimizacije, za kalibracioni opseg [1,20] Gy, predloženi algoritam je testiran ozračivanjem osam EBT3 filmova, korišćenjem Elekta Versa HD linearnog akceleratora sa snopovima fotona kvaliteta 6 MV. Radijaciona polja su dobijena koristeći otvor kolimatora od $15 \times 15 \text{ cm}^2$, fizički klin od 60 stepeni i postavljanjem filma na dubinu od 5 cm. Jednaka gustina kalibracionih tačaka u čitavom opsegu kalibracije zahtevala je 3 pojedinačna zračenja/filma gradijentima centralnih doza 1.6, 3.0 i 3.5 Gy i 5 zračenja/filmova sa gradijentom doze centriranim na 7 Gy. Ovih pet zračenja sa 7 Gy gradijentima doze je usrednjeno i obrađeno kao jedan profil. Tokom ozračivanja, uz ozračene filmove je uključen i kontrolni film za naknadno oduzimanje pozadinskog signala koji proizilazi iz ambijentalnih uslova. Nakon ozračivanja, filmovi su skenirani koristeći EPSON 12000XL skener, prema protokolu Devića i saradnika [38]. Skeniranja su sačuvana u 48-bitnom TIFF formatu, a zatim je ekstrahovan zeleni kanal. Prateći metodu koju su predstavili Aldelajdžan i saradnici [53], normalizovana vrednost piksela (PVnorm) iz kanala zelene boje je upotrebljena kao funkcija odziva. U istom radu je pokazano da veličina PVnorm iz zelenog kanala čini zavisnost ove veličine od doze linearnom. Prilikom računanja PVnorm mape izdvojeno je centralno područje i usrednjeno je 25 centralnih linija. Na kraju, PVnorm profil klina je izvučen iz rezultujućeg profila linije, prateći numeričku segmentaciju ivica gradijenta prikazanu na slici 2.15. Od ovog ivično segmentiranog profila odabrano je područje koje obuhvata 20 do 80 % dužine profila. Dobijeni izabrani region je poravnat korišćenjem algoritma pokretne srednje vrednosti (engl. *moving mean*), sa veličinom prozora od 25 piksela. Za svaki klinasti profil, odgovarajući profil doze je generisan množenjem normalizovanog profila sa odgovarajućom centralnom dozom. Nakon toga, originalni klinasti profil i profil doze su podvrgnuti segmentaciji i filtriranju koristeći istu proceduru.

Koristeći optimizovane parametre, 8 filmova je ozračeno dozama od 1.6, 3, 3.5 i 7 Gy na centralnoj osi. Neobrađeni PVnorm profili klina su prikazani na slici 3.10. Korespondencija između profila doze i PVnorm je omogućila da se izmerene vrednosti spoje u jedan niz kalibracionih tačaka. Takav niz je fitovan i prikazan na slici 3.11.



Slika 3.10: Izdvojeni profili klinastog filtera (Prenosna funkcija je normalizovana vrednost piksela)

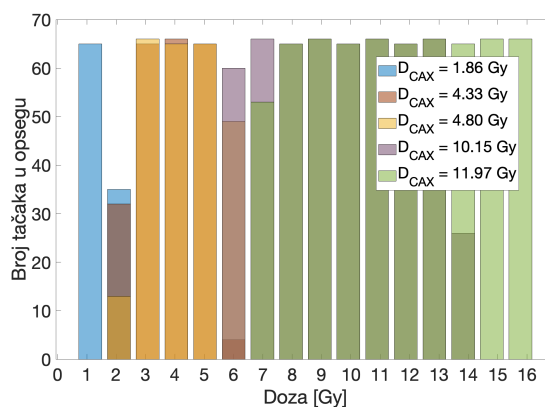
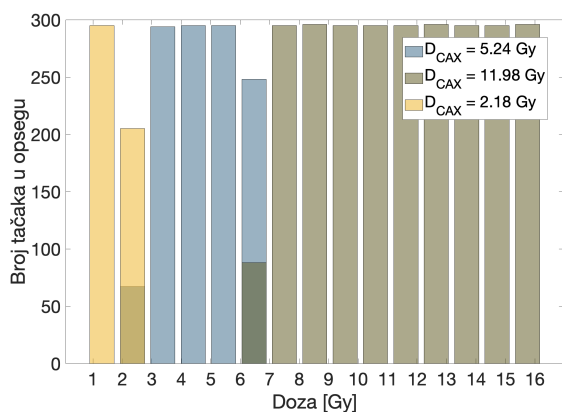


Slika 3.11: Kalibraciona kriva konstruisana koristeći gradijente sa slike 3.10, čije su pozicije određene predstavljenim optimizacionim algoritmom. Analitički model je funkcija data izrazom 1.4, pri čemu je korigovani kvadratni član $n=2.5$ dao najbolje uklapanje.

Variranje prostorne rezolucije za svrhu ujednačavanja histograma

Predstavljena tehnika optimizacije zasnovana na pozicioniranju gradijenata uzima jednak broj tačaka za različite gradijente. U opštijim scenarijima, podešavanja rezolucije se mogu izvršiti. Ideja ovog metoda jeste da se koristi ravnomerno pozicioniranje gradijenata koji su povezani krajevima, a da se u odnosu na rezultujući histogram menja rezolucija skeniranja svakog od pojedinačnih gradijenata, tako da gradijenti viših doza dostižu broj tačaka gradijenta sa najnižom centralnom dozom. U ovoj skripti se vrši prilagođavanje broja mernih tačaka za gradijente doza na osnovu referentnog gradijenta, koji je najmanji među definisanim centralnim dozama. Prvo, pronalazimo indeks i vrednost najmanjeg gradijenta (npr. 2.18 Gy), a zatim postavljamo osnovni broj mernih tačaka (U ovom slučaju 500 tačaka) za referentni gradijent. U petlji se za svaki gradijent izračunava odnos udaljenosti prema referentnom gradijentu, što omogućava prilagođavanje broja mernih tačaka za više gradijente, čime se postiže ravnomerna gustina tačaka. Ovaj pristup koristi proporcionalno povećanje broja tačaka u zavisnosti od vrednosti gradijenta, čime se osigurava da se svaki region doza popunjava približno jednakim brojem kalibracionih tačaka. Konačno, u svrhu prikaza algoritma, generišu se vektori gradijenata sa prilagođenim brojem mernih tačaka. Rezultat su rezolucije ili odnos rezolucija redno pozicioniranih gradijenata.

Na slikama 3.12 i 3.13 prikazan je histogram za slučaj variranja rezolucije. Rezultat ovakvog algoritma je prilagođavanje drugog gradijenta sa 500 na 1199 tačaka, i trećeg gradijenta sa 500 na 2746.



Slika 3.12: Histogram za slučaj variranja rezolucije, inicijalna rezolucija 500 tačaka. Slika 3.13: Inicijalna rezolucija 100 tačaka.

Koristeći adaptivnu rezoluciju, broj tačaka u susednim binovima histograma se održava približno konstantnim. Ovakav pristup može imati praktične prednosti u pogledu smanjenog broja ekspozicija sa održanim uslovom uniformne gustine tačaka u opsegu. Inherentno velika prostorna rezolucija i mogućnost prilagođavanja rezolucije skeniranja filma u ovom slučaju daju veliku prednost, što se koristeći druge tipove dozimetara ne može trivijalno postići. Budući da rezolucija skeniranja od 254 DPI daje približno 500 tačaka, uvećanje na 2746 tačaka se prevodi u skaliranje za faktor 5.49, dajući prilagođenu rezoluciju od skoro 1400 DPI. Ova rezolucija može biti zahtevna po pitanju računarskog vremena i memorije pa se variranje re-

zolucije može prilagoditi smanjenjem rezolucije inicijalnog - najnižeg gradijenta. Ukoliko se rezolucija najnižeg gradijenta smanji na ~ 100 DPI, najviši gradijent bi zahtevao rezoluciju skeniranja od 540 DPI, što je iskustveno prikladnije po pitanju računarskih resursa. Alternativno, algoritam može poći od najvišeg gradijenta i prilagoditi niže gradijente smanjujući rezoluciju. Ovakav pristup, međutim, može dovesti do procene suviše male rezolucije, za koju nije ispunjen uslov skeniranja opisan u sekciji 2.3.

3.4 Diskusija rezultata optimizacije

U poređenju sa konvencionalnim metodama kalibracije koje koriste homogena polja, predloženi pristup sa gradijentima pokazuje značajne prednosti u pogledu efikasnosti i broja kalibracionih tačaka. Dok tradicionalne metode zahtevaju posebnu ekspoziciju za svaku kalibracionu tačku, ovaj metod omogućava dobijanje velikog broja kalibracionih tačaka iz samo nekoliko ekspozicija. Međutim, treba napomenuti da ova prednost dolazi uz cenu kompleksnijeg procesa pripreme ekspozicija i potrebe za prikupljanjem parametara polja pre kalibracije. Prikazani rezultati su ograničeni na slučaj kada je histogram doza optimizovan za ravnomerno prekrivanje. Ovo je razumna pretpostavka kada su pokrivenost i gustina izmerenih vrednosti doze od interesa. Međutim, neke primene mogu zahtevati veću gustinu u regionu nižih ili viših doza. Prevedeno u podešavanje optimizacije, funkcija minimizacije tada više nije standardna devijacija, već odstupanje od zadate funkcije distribucije. Za radiohromatski film, otežinjavanje se može koristiti za modeliranje odstupanja od eksponencijalno opadajuće funkcije koja odražava distribuciju merne nesigurnosti. Gradijenti veće gustine na nižim dozama omogućavaju kompenzaciju nesigurnosti merenja filmom time što proizvode veći broj kalibracionih tačaka u oblastima doze gde je signal slabiji.

Važan aspekt koji treba razmotriti je robusnost predložene metode u odnosu na eksperimentalne nesavršenosti. Iako optimizacioni algoritam pokazuje dobru konzistentnost u idealnim uslovima, praktična implementacija može biti osetljiva na faktore kao što su nehomogenosti u odzivu filma, geometrijske nesavršenosti postavke i varijacije u procesu skeniranja. Ovi efekti mogu biti posebno izraženi kada se koristi pristup sa varijabilnom rezolucijom skeniranja. Za polje $10 \times 10 \text{ cm}^2$, procena dinamičkog opsega se može izvesti direktno iz trigonometrijskih principa, kako je nagib unapred poznat po definiciji. U slučaju nemonotoničkih gradijenata, metoda se može prilagoditi kroz sortiranje kalibracionih tačaka i naknadnu primenu konzistentnog analitičkog šablona za segmentaciju. Dodatno, širi dinamički opseg se može postići promenom definicije opsega, uvodeći razmatranje vrednosti od 10% do 90% umesto korišćenih 20% do 80%. Kako su parametri koji utiču na oblik profila često ograničeni na nekoliko poznatih vrednosti, problem optimizacije se može transformisati u istraživanje prostora diskretnih parametara, što bi dalo bržu i stabilniju konvergenciju rešenja. Za veće ciljne zapremine i širi opseg doze, korišćenje polja veličine $20 \times 20 \text{ cm}^2$ na dubini od 5 cm može da optimizuje isporuku doze usled najvećeg ϵ_W za dubinu veću od d_{max} (1.5 cm za 6 MV kvalitet snopa). U slučaju manjih polja, podaci iz Tabele 2.2 mogu poslužiti za procenu.

Iako je metod prvenstveno razvijen za kalibraciju radiohromatskog filma, princip optimizacije pozicioniranja gradijenata može se primeniti i na druge dozimetrijske sisteme koji mogu meriti prostorne distribucije doze. Modifikacija funkcije cilja optimizacije može se prilagoditi specifičnim zahtevima različitih sistema merenja, uzimajući u obzir njihove jedinstvene karakteristike odziva i prostorne rezolucije. Važno je naglasiti da trenutna izvedba optimizacionog algoritma pretpostavlja idealne uslove akvizicije podataka skeniranjem filma. U realnom slučaju, uticaj šuma i različitih eksperimentalnih doprinosa mogu dati drugačiji ishod optimizacije.

Buduća istraživanja i razvoj tehnika proširenja opsega mogla bi se usmeriti na nekoliko pravaca. Prvi je proširenje modela kako bi se uključili efekti neidealnosti akvizicije podataka, kao i razvoj robustnijih algoritama za segmentaciju profila koji bi imali minimalnu osetljivost na šum u podacima. Drugi pravac bi mogao istražiti kako različiti oblici funkcije cilja utiču na kvalitet kalibracije u različitim domenima primene. Konačno, mogla bi se ispitati primena metode na druge dozimetrijske sisteme i razvoj specifičnih protokola optimizacije za svaki sistem posebno. Implementacija metoda kroz sistem za planiranje u velikoj meri bi ubrzala proces kalibracije, sa nezanemarljivim uticajem na kontrolu kvaliteta planova i ostale rutinske postupke u radioterapijskoj fizici.

Glava 4

Zaključak

Predstavljena doktorska disertacija sadrži postignute rezultate na temu kalibracije radiohromatskog filma koristeći gradijente doze. Uzevši polje klinastog filtera kao najprostiji oblik gradijenta doze, ispitane su mogućnosti kalibracije i tehnike za proširenje opsega. Predstavljena je optimizacija pozicioniranja gradijenata kojom se može postići ravnomerna distribucija kalibracionih tačaka. Kroz prikazane rezultate je predstavljena kalibracija fizičkim klinastim filterom, što daje bazičnu metodologiju za upotrebu gradijenta. Od uvodnog poglavlja, oblast dozimetrije radiohromatskog filma je opisana hronološki i strukturno, počevši od fundamentalnih saznanja do praktičnih aspekata upotrebe.

U poređenju sa referentnom kalibracijom izvedenom homogenim poljima, čija je merna nesigurnost bila manja od 2%, kalibracija klinastim filterom bila je u granicama odstupanja procenjene merne nesigurnosti. Uveden je koeficijent dinamičkog opsega ϵ_W koji daje opseg doza obuhvaćenih jedinstvenom ekspozicijom, na osnovu kojeg su parametrizovane zavisnosti od dubine, veličine polja i kvaliteta snopa. Vodeći se definicijom dinamičkog opsega, procenjeni su koeficijenti dinamičkog opsega za variranje ova tri eksperimentalna parametra. Maksimalna veličina polja od $20 \times 20 \text{ cm}^2$ i minimalna dubina merenja od 1.6 cm dale su najveći dinamički opseg od $\epsilon_W = 0.926$, dok je kvalitet snopa pokazao zanemarljiv uticaj na oblik profila, a u skladu sa tim i na dinamički opseg. Kroz rezultate je prikazana analiza merne nesigurnosti za slučaj kalibracije klinastim filterom. Analiza je izvedena razmatrajući doprinos profila optičke gustine dobijen filmom i profil doze izmeren jonizacionom komorom, uključujući propagaciju nesigurnosti i evaluaciju ključnih parametara. Utvrđeno je da dominantan doprinos ukupnoj nesigurnosti potiče od nesigurnosti faktora klina, što ukazuje na potrebu optimizacije ovog aspekta merenja. Korolar analize rezultata gradijentnih polja na primeru klinastog filtera predstavlja diskusija prostorne rezolucije i metodologije skeniranja. Data je napomena o uticaju fundamentalnih teorema iz statistike i teorije telekomunikacija na izbor minimalne rezolucije skeniranja, uticaja šuma na višim rezolucijama, kao i efektivna minimizacija artefakta lateralnog odziva omogućena linijskom akvizicijom profila na filmu.

Za svrhu proširenja nedovoljnog kalibracionog opsega, ispitana je ekstrapolacija i kombinacija višestrukih gradijenata. Ekstrapolacija gradijenta centriranog na $D_{CAX} = 1 \text{ Gy}$ pokazala je dobro uklapanje sa referentnom kalibracijom ispod 2% odstupanja, nakon čega slede gradijenti $D_{CAX} = 3 \text{ Gy}$ i $D_{CAX} = 5 \text{ Gy}$, sa maksimalnim odstupanjima od 10%. Na osnovu dinamičkog opsega izvršena je optimizacija pozicioniranja gradijenata na osnovu pripada-

jućih centralnih doza. Optimizovan raspored gradijenata dao je konvergenciju algoritma za sedam ekspozicija u opsegu [1, 10] Gy i osam ekspozicija u opsegu [1, 20] Gy. U rezultatima su prikazani histogrami kalibracionih tačaka, kojima je demonstrirano proizvoljno i optimizovano pozicioniranje gradijenata. Konačno, prikazana je optimizacija pozicioniranja za slučaj variranja prostorne rezolucije, čime je postignuta jednako dobra ujednačenost histograma doze.

Dok je u ovom radu detaljno demonstrirana primena fizičkog klinastog filtera kao osnovnog gradijentnog polja, metodologija se može proširiti i na druge tipove gradijentnih polja u radioterapiji. Procentualna dubinska doza (PDD) predstavlja standardno radijaciono polje koje bi se moglo iskoristiti za kalibraciju gradijentom, posebno u regionu posle maksimalne doze gde postoji monotona promena doze sa dubinom. Stereotaktička polja, karakteristična po ostrim gradijentima na ivicama malih polja, pružaju mogućnost za kalibraciju u oblasti visokih prostornih gradijenata doze, što je od posebnog značaja za verifikaciju visokopreciznih modaliteta. U domenu protonske terapije, Bragov pik sa svojim karakterističnim strmim gradijentom predstavlja povoljnu priliku za primenu gradijentne kalibracije u uslovima brzih promena doze. Alternativni pristup bi zahtevao specifičnu optimizaciju u pogledu akvizicije i obrade podataka, pre svega prostorne rezolucije i broja mernih tačaka. Svakako, korišćenje postojećih terapijskih polja za kalibraciju predstavlja prirodno proširenje predstavljene metodologije. Razvijena kalibraciona metodologija sadrži potencijal za implementaciju unutar sistema za planiranje terapije, čime bi se omogućila rutinska verifikacija planova zračenja, i olakšano sprovođenje dozimetrijskih testova koji koriste film. Pod pretpostavkom unapred definisanih kalibracionih parametara, implementacija efikasne kalibracije bi omogućila automatizovano poređenje doznih mapa dobijenih filmom sa predikcijama sistema za planiranje, uz izvođenje gama analize kao standardnog dela verifikacionog protokola. Time bi se značajno pojednostavila procedura kontrole planova karakterističnih za savremenu radioterapiju.

Imajući u vidu da je tačnost merenja doze bazični kriterijum za upotrebu radiohromatskog filma, razmatranje metoda kalibracije ima suštinski značaj za ovu oblast. Budući da su savremeni tipovi radiohromatskog filma svega dve decenije u rutinskoj upotrebi, mnoga pitanja su još uvek predmet rasprave u literaturi. Prema tome, rezultati predstavljeni u ovoj disertaciji imaju nezanemarljivo mesto u aktivnoj diskusiji kalibracionih metoda. Razvoj savremenih terapijskih modaliteta prati mogućnosti za modulaciju snopa radi što bolje konformalnosti terapije, čime se potreba pouzdanog merenja neravnomernih polja sa visokom rezolucijom prirodno nameće. U svetlu ovih okolnosti, očekuje se da radiohromatski film nađe primenu u budućim eksperimentalnim zahtevima. Proširenje metodologije na druge tipove planarnih dozimetara je moguće uz prilagođavanje fizičkim fenomenima koji prate različite instrumente. Jonizacione komore, poluprovodnički i luminiscentni dozimetri koriste drugačije mehanizme detekcije zračenja, ali su takođe prisutni u formi linijskih i dvodimenzionalnih detektora. Problemi vezani za kalibraciju, poput efikasnosti procedure, stabilnosti i homogenosti odziva, i procene merne nesigurnosti su jednako prisutni. Uzevši to u obzir, rezultati iz ove disertacije pružaju osnovu za primenu kalibracije gradijentom na proizvoljan planarni dozimetar.

Dodatak A

Digitalizacija filma

U okviru ove disertacije, digitalizacija je realizovana primenom A3 dokument skenera opremljenog transparentnom jedinicom i LED izvorom svetlosti. Imajući u vidu direktnu korelaciju između kvaliteta digitalizacije i tačnosti određivanja apsorbovane doze, posebna pažnja je posvećena podešavanju parametara i proceduri skeniranja. Komercijalni uređaji koje se koriste za digitalizaciju radiohromatskog filma mogu se svrstati u dve kategorije:

- **Profesionalni ravni (engl. *flatbed*) skeneri** predstavljaju optimalno rešenje za dozimetriju. Ovi uređaji poseduju visoku optičku rezoluciju (maksimalno 2400-4800 dpi), stabilan izvor svetlosti i mogućnost fine kontrole parametara skeniranja.
- **Imidžing kamere i densitometri**, primarno nalaze primenu u istraživačkim laboratorijama. U kliničkim uslovima, ranije upotrebljavani rasterski densitometri zamenjeni su daleko pristupačnijim kolor dokument skenerima za radiohromatske filmove, dok je dijagnostička radiografija evoluirala u pravcu digitalnih skenera.

Za kvalitetnu analizu radiohromatskih filmova, skener mora posedovati sledeće karakteristike:

- Visoku optičku rezoluciju (Poželjno 300 DPI ili bolju)
- Podršku za 16-bitnu digitalizaciju po kanalu
- Mogućnost kontrole i isključivanja automatskih korekcija
- Dobru homogenost svetlosti preko cele aktivne površine

Važno je napomenuti da orijentacija filma prilikom skeniranja može uticati na rezultate zbog polarizacionih efekata, te je neophodno održavati konzistentnu orijentaciju između kalibracionog i mernog skeniranja. U tu svrhu, za potrebe skeniranja filmova upotrebljenih u okviru ove disertacije, napravljena je klirtna ploča dimenzija A3 i debljine 3 mm, sa isečkom za film dimenzija 2.54 cm × 20 cm koji se nalazi na centru skenirajuće površine.

Proces skeniranja radiohromatskih filmova može se realizovati primenom dva fundamentalno različita pristupa. Prvi pristup podrazumeva režim refleksije, gde se detekcija zasniva na svetlosti reflektovanoj sa površine filma. Međutim, za potrebe dozimetrijske analize, značajno precizniji rezultati se postižu primenom režima transmisije, gde svetlost prolazi kroz film pre detekcije. Ovaj drugi pristup je implementiran u svim merenjima predstavljenim u okviru disertacije. Kvalitet digitalizacije u značajnoj meri zavisi od nekoliko ključnih parametara akvizicije:

- **Prostorna rezolucija** predstavlja fundamentalni parametar koji određuje nivo detaljnosti digitalizovane slike. Na primer, rezolucija od 254 DPI rezultuje veličinom piksela od 0.1 mm, što omogućava detekciju finih prostornih varijacija u intenzitetu zatamnjenja filma. Međutim, povećanje prostorne rezolucije iznad određene granice može dovesti do degradacije odnosa signal-šum, što posledično uvećava mernu nesigurnost.
- **Dinamički opseg digitalizacije**, determinisan dubinom boje, predstavlja drugi kritični parametar. Implementacija 48-bitnog režima skeniranja (16 bita po kanalu) obezbeđuje optimalan dinamički opseg za kvantifikaciju intenziteta zatamnjenja filma.
- **Termička stabilizacija sistema** je identifikovana kao značajan faktor koji utiče na reproducibilnost merenja. Eksperimentalno je utvrđeno da je neophodno izvršiti minimalno pet preliminarne skeniranja pre započinjanja merenja, čime se postiže termička ravnoteža LED izvora i obezbeđuje stabilnost spektralnih karakteristika i intenziteta emitovane svetlosti.

Izbor adekvatnog formata digitalne slike predstavlja esencijalni aspekt procesa digitalizacije. Formati koji implementiraju algoritme kompresije sa gubitkom informacija, poput JPEG formata, nisu pogodni za dozimetrijsku analizu usled potencijalnog unošenja artefakata izmenom metapodataka i degradacije kvaliteta signala. Za potrebe kvantitativne analize radiohromatskih filmova, TIFF format (engl. *Tagged Image File Format*) se pokazao kao optimalno rešenje. Ovaj format omogućava skladištenje podataka bez kompresije, podržava visoku dubinu boje od 16 bita po kanalu i obezbeđuje očuvanje relevantnih metapodataka poput rezolucije skeniranja. Takođe, veličina digitalizovanog fajla može predstavljati izazov praktične prirode pri arhiviranju podataka, imajući u vidu da jedan sken filma formata 20×25 cm na rezoluciji od 300 DPI tipično zauzima između 150 i 200 MB memorijskog prostora.

Dodatak B

Primeri implementacije u programskom okruženju MATLAB

U okviru ovog dodatka prikazani su primeri implementacije funkcija u programskom okruženju MATLAB, koje su razvijene za obradu i analizu skeniranih slika radiohromatskog filma. Ove funkcije prikazuju ključne korake predprocesiranja slika, standardnu kalibraciju uniformnim poljima, kalibraciju doza koristeći gradijentne profile, kao i optimizaciju distribucije centralnih doza za ravnomernu pokrivenost kalibracionog opsega.

Važno je napomenuti da prikazani kodovi ne predstavljaju konačnu i optimalnu implementaciju, već smernicu koja može poslužiti za razvoj koda prilagođenog konkretnim eksperimentalnim uslovima. Prikazani MATLAB kodovi ilustruju ključne aspekte implementacije funkcija u domenu radiohromatskog filma, pružajući osnovu za razumevanje procesa, od predprocesiranja skeniranih slika do optimizacije distribucije doza. Međutim, određeni aspekti zahtevaju dalju razradu kako bi implementacija bila prilagođena specifičnim potrebama. Na primer, parametri za filtriranje i region interesa trenutno su fiksni, što otežava prilagođavanje specifičnostima eksperimentalnih podataka. Kodove bi trebalo učiniti fleksibilnijim i otpornijim na varijacije u kvalitetu skenova poput nekonzistentnog skeniranja ili grešaka pri pozicioniranju filma. Konačno, modularnost i čitljivost koda su neophodni koraci za razvoj biblioteke prilagođene potrebama korisnika. Validacija modela kalibracije zahteva dalje proširenje koda, budući da upotrebljene prenosne funkcije i odgovarajući analitički modeli mogu biti nedovoljni za precizno opisivanje eksperimentalnih podataka. Za takav slučaj neophodno je razmatranje analize ostataka i ostalih statističkih metrika. Optimizacija distribucije doza zasnovana na simulacionom kaljenju može se unaprediti uvođenjem alternativnih metoda, ili preformulacijom na jednostavniji optimizacioni problem. Proširenje na multikanalnu analizu, koja bi uključila sve kolor kanale slike, dodatno bi povećalo tačnost i robusnost kalibracione procedure i merenja doze.

B.1 Funkcija preprocess_scan

```
1 function processed_img = preprocess_scan(I, dark_signal, channel,  
2 use_dark_signal, use_median_filter, use_wiener_filter)  
3     % I - Skenirana slika filma u RGB formatu  
4     % dark_signal - Skenirana slika tamnog signala (opciono, moze biti [])  
5     % channel - String ('red', 'green', 'blue') za izbor kanala boje  
6     % use_dark_signal - Boolean, true za primenu korekcije tamnog signala  
7     % use_median_filter - Boolean, true za primenu medijan filtera  
8     % use_wiener_filter - Boolean, true za primenu Viner filtera  
9     % processed_img - Obradena pojedinačna slika  
10  
11     % Provera unosa  
12     if size(I, 3) ~= 3  
13         error('Ulazna slika I mora biti RGB.');
```

14 end

15 if use_dark_signal && isempty(dark_signal)
16 error('Tamni signal je potreban ako je use_dark_signal true.');

17 end

18 if use_dark_signal && (~isequal(size(I), size(dark_signal)) || size(dark_signal, 3) ~= 3)
19 error('Tamni signal mora biti RGB slika iste veličine kao I.');

20 end

21

22 % Mapiranje kanala na indekse
23 channel_map = struct('red', 1, 'green', 2, 'blue', 3);
24 if ~isfield(channel_map, channel)
25 error('Nevalidan kanal. Izaberi ''red'', ''green'' ili ''blue''.');

26 end

27 channel_idx = channel_map.(channel);
28
29 % Selekcija ROI (region od interesa) od strane korisnika
30 fprintf('Izaberi ROI za ulaznu sliku.\n');

31 roi_rect = []; % Inicijalizacija ROI pravougaonika
32 try
33 figure, imshow(I), title('Izaberi ROI');

34 roi_rect = round(getPosition(imrect)); % Dobijanje ROI od korisnika
35 close;

36 catch
37 close;

38 error('Selekcija ROI nije završena. Pokušaj ponovo.');

39 end

40

41 % Provera dimenzija ROI
42 if any(roi_rect(3:4) <= 0)
43 error('Nevalidne dimenzije ROI. Izaberi validan region.');

44 end

45

46 % Sečenje ROI iz ulazne slike
47 img_channel = imcrop(I(:, :, channel_idx), roi_rect);

```

48
49 % Korekcija tamnog signala (ako je omogućena)
50 if use_dark_signal
51     dark_signal_channel = imcrop(dark_signal(:, :, channel_idx), roi_rect);
52     img_channel = img_channel - dark_signal_channel;
53     img_channel(img_channel < 0) = 0; % Osiguranje nenegativnih vrednosti
54 end
55
56 % Primena medijana filtera (ako je omogućeno)
57 if use_median_filter
58     img_channel = medfilt2(img_channel, [3, 3]);
59 end
60
61 % Primena Viner filtera (ako je omogućeno)
62 if use_wiener_filter
63     img_channel = wiener2(img_channel, [5, 5]);
64 end
65
66 % Vraćanje obrađene slike
67 processed_img = img_channel;
68 end

```

B.2 Funkcija load_and_preprocess_images

```

1 function [images_cell, control_piece] = load_and_preprocess_images(dark_signal, channel,
2 use_dark_signal, use_median_filter, use_wiener_filter)
3     % dark_signal - Skenirana slika tamnog signala
4     % channel - String ('red', 'green', 'blue') za izbor kanala boje
5     % use_dark_signal - Boolean, true za primenu korekcije tamnog signala
6     % use_median_filter - Boolean, true za primenu medijan filtera
7     % use_wiener_filter - Boolean, true za primenu Wiener filtera
8     % images_cell - Celijski niz obrađenih slika
9     % control_piece - Obrađena slika nekoriscenog filma (kontrolni uzorak)
10
11 % Korisnički izbor kalibracionih slika
12 [filenames, pathname] = uigetfile({'*.tif', 'TIFF datoteke (*.tif)'}, ...
13                                     'Izaberite TIFF slike za kalibraciju', ...
14                                     'MultiSelect', 'on');
15
16 % Obrada slučaja kada korisnik otkaže izbor datoteka
17 if isequal(filenames, 0)
18     error('Datoteka nije izabrana.');

```

```

25
26 % Korisnicki izbor kontrolnog uzorka
27 [control_filename, control_path] = uigetfile({'*.tif', 'TIFF datoteke (*.tif)'}, ...
28                                             'Izaberite nekorisćeni kontrolni uzorak');
29
30 % Obrada slucaja kada korisnik otkaze izbor
31 if isequal(control_filename, 0)
32     error('Kontrolni uzorak nije izabran.');
```

```

33 end
34
35 % Učitavanje i obrada kontrolnog uzorka
36 control_img = imread(fullfile(control_path, control_filename));
37 control_piece = preprocess_scan(control_img, dark_signal, channel, use_dark_signal,
38 use_median_filter, use_wiener_filter);
39
40 % Inicijalizacija celije za čuvanje obrađenih slika
41 n_files = length(filenamees);
42 images_cell = cell(1, n_files);
43
44 % Obrada svake izabrane slike
45 for i = 1:n_files
46     % Učitavanje slike
47     img_path = fullfile(pathname, filenamees{i});
48     img = imread(img_path);
49
50     % Obrada slike
51     images_cell{i} = preprocess_scan(img, dark_signal, channel, use_dark_signal,
52 use_median_filter, use_wiener_filter);
53
54     fprintf('Obrađena slika %d od %d: %s\n', i, n_files, filenamees{i});
55 end
56 end

```

B.3 Funkcija calibrate_film

```
1 function calibration_curve = calibrate_film(D, image_set, control_piece, mode, ...
2     custom_func)
3     % D - Poznate doze (vektor)
4     % image_set - Skenirane slike (celijski niz ili 3D matrica obrađenih slika)
5     % control_piece - Skenirana slika nekorišćenog filma (jedna 2D slika)
6     % mode - String: 'raw_transmission', 'net_optical_density' ili 'custom'
7     % custom_func - Korisnički definisana funkcija ili tip funkcije za 'custom' mod
8
9     % Validacija moda
10    if ~ismember(mode, {'raw_transmission', 'net_optical_density', 'custom'})
11        error('Pogrešan mod. Izaberi 'raw_transmission', 'net_optical_density' ili 'custom'.');
12    end
13
14    % Provera da li je image_set celijski niz ili numerički niz
15    if ~iscell(image_set) && isnumeric(image_set) && ndims(image_set) == 3
16        n_samples = size(image_set, 3);
17        image_set = squeeze(mat2cell(image_set, size(image_set, 1), size(image_set, 2), ...
18            ones(1, n_samples))));
19    elseif ~iscell(image_set)
20        error('Ulazni image_set mora biti celijski niz ili 3D numerički niz slika.');
```

```
21    end
22
23    % Validacija dimenzija
24    n_samples = length(D);
25    if n_samples ~= length(image_set)
26        error('Broj doza (D) mora odgovarati broju slika (image_set).');
```

```
27    end
28
29    % Inicijalizacija neto vrednosti
30    net_values = zeros(1, n_samples);
31
32    for i = 1:n_samples
33        img = image_set{i};
34
35        % Izračunavanje srednje vrednosti piksela u slici
36        mean_img = mean(img(:));
37
38        % Izračunavanje srednje vrednosti piksela za kontrolni uzorak
39        mean_control = mean(control_piece(:));
40
41        % Računanje transmisije ili neto optičke gustine
42        if strcmp(mode, 'raw_transmission')
43            net_values(i) = mean_img; % Transmisija
44        else
45            net_values(i) = -log10(mean_img / mean_control); % Neto optička gustina
46        end
47    end
```

```

48
49 % Fitovanje kalibracione funkcije
50 if strcmp(mode, 'raw_transmission')
51     fit_options = fitoptions('Method', 'NonlinearLeastSquares');
52     fit_type = fittype('a + b / (x - c)', 'options', fit_options);
53     calibration_curve = fit(net_values', D', fit_type);
54 elseif strcmp(mode, 'net_optical_density')
55     fit_options = fitoptions('Method', 'NonlinearLeastSquares', ...
56         'StartPoint', [1, 1], 'Lower', [0, 0], 'Upper', [Inf, Inf]);
57     n = 2.6;
58     fit_type = fittype(sprintf('a*x + b*x^%d', n), 'options', fit_options);
59     calibration_curve = fit(net_values', D', fit_type);
60 else
61     if isempty(custom_func) || ~isa(custom_func, 'fittype')
62         error('Za ''custom'' mod, potrebno je obezbediti validnu fittype funkciju.');


---



```

B.4 Funkcija segment_dose_profile

```

1 function [segmented_profile, grad_dose_profile] = segment_dose_profile(dose_profile)
2     % dose_profile - Ulazni vektor profila doze (1D niz)
3     % segmented_profile - Izlazni segmentirani deo profila doze (20%-80% dužine)
4     % grad_dose_profile - Numerički gradijent profila doze
5
6     % Provera validnosti ulaza
7     if isempty(dose_profile) || length(dose_profile) < 2
8         error('Ulazni profil doze mora imati barem dve tačke.');

```

```

12     grad_dose_profile = gradient(dose_profile);
13
14     % Pronalaženje indeksa rastuće i opadajuće ivice
15     [~, rising_edge_idx] = max(grad_dose_profile);
16     [~, falling_edge_idx] = min(grad_dose_profile);
17
18     if falling_edge_idx <= rising_edge_idx
19         error('Indeks opadajuće ivice mora biti veći od indeksa rastuće ivice.');
```

```

20     end
21
22     % Ekstrakcija segmenta na osnovu 20%-80% dužine između ivica
23     total_length = falling_edge_idx - rising_edge_idx + 1;
24     monotonic_start = rising_edge_idx + round(0.2 * total_length);
25     monotonic_end = rising_edge_idx + round(0.8 * total_length);
26
27     monotonic_start = max(monotonic_start, 1);
28     monotonic_end = min(monotonic_end, length(dose_profile));
29
30     % Ekstrakcija segmenta profila doze
31     segmented_profile = dose_profile(monotonic_start:monotonic_end);
32 end

```

B.5 Funkcija gradient_calibration

```

1 function calibration_curve = gradient_calibration(I, P, D_CAX)
2     % I - Skenirana slika
3     % P - Normalizovani gradijent profil (1D niz)
4     % D_CAX - Doza na centralnoj osi (skalarna vrednost)
5
6     % Izračunavanje profila doze
7     D_profile_original = P * D_CAX; % Skaliranje normalizovanog profila sa dozom
8
9     % Ekstrakcija crvenog kanala iz skenirane slike
10    img_red = I(:, :, 1);
11
12    % Selekcija centralne linije profila (vertikalna sredina slike)
13    central_line = img_red(:, round(size(img_red, 2) / 2));
14
15    % Izračunavanje optičke gustine (OD) profila
16    max_value = 65535; % Maksimalna intenzitet
17    OD = -log(double(central_line) / double(max_value)); % Računanje OD
18    OD = OD(:); % Osiguranje da je OD kolona
19
20    % Interpolacija profila doze da odgovara dužini OD
21    original_points = linspace(1, length(D_profile_original), length(D_profile_original));
22    new_points = linspace(1, length(D_profile_original), length(OD));
23    D_profile = interp1(original_points, D_profile_original, new_points, 'linear');
```

```

25 % Izračunavanje numeričkog gradijenta
26 grad_OD = gradient(OD); % Računanje gradijenta
27
28 % Pronalaženje indeksa rastuće i opadajuće ivice
29 [~, rising_edge_idx] = max(grad_OD); % Rastuća ivica (maksimalni gradijent)
30 [~, falling_edge_idx] = min(grad_OD); % Opadajuća ivica (minimalni gradijent)
31
32 % Validacija i ograničavanje indeksa
33 if falling_edge_idx <= rising_edge_idx
34     error('Indeks opadajuće ivice mora biti veći od indeksa rastuće ivice.');

```

```

75     hold on;
76
77     yyaxis right;
78     plot(grad_OD, 'r-', 'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Numerički gradijent');
79     ylabel('Numerički gradijent');
80
81     % Obeležavanje ivica
82     xline(rising_edge_idx, '--g', 'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Rastuća ivica');
83     xline(falling_edge_idx, '--m', 'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Opadajuća ivica');
84
85     xlabel('Indeks');
86     title('OD profil i numerički gradijent sa ivicama');
87     legend('show');
88     grid on;
89     hold off;
90
91     % Drugi grafikon: Poređenje profila
92     subplot(3, 1, 2);
93     plot(OD, 'k-', 'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Originalni OD profil');
94     hold on;
95     plot(start_idx:end_idx, OD(start_idx:end_idx), 'b-', 'LineWidth', 1.5, ...
96           'DisplayName', 'Razdvojeni profil (gradijent)');
97     plot(monotonic_start:monotonic_end, OD(monotonic_start:monotonic_end), 'r-', ...
98           'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Ekstraktovani 20%-80% profil');
99     xlabel('Indeks');
100    ylabel('Optička gustina (OD)');
101    title('OD profili: Originalni, Razdvojeni i Ekstraktovani');
102    legend('show');
103    grid on;
104    hold off;
105
106    % Treći grafikon: Kalibraciona kriva
107    subplot(3, 1, 3);
108    plot(OD_monotonic, D_profile_interp, 'bo-', 'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Podaci');
109    hold on;
110
111    % Evaluacija fitovane krive za OD podatke
112    fitted_values = feval(calibration_curve, OD_monotonic);
113    plot(OD_monotonic, fitted_values, 'r-', 'LineWidth', 1.5, 'DisplayName', 'Fit');
114
115    xlabel('Optička gustina [a.u.]');
116    ylabel('Doza [Gy]');
117    title('Kalibraciona kriva (OD vs. Doza)');
118    legend('show');
119    grid on;
120    hold off;
121 end

```

B.6 Funkcija optimize_gradient_distribution

```
1 function optimized_CAX_doses = optimize_gradient_distribution(wedge_dynamic_range, ...
2     calibration_dose_range, number_of_exposures, measurement_points, histogram_bins)
3     % wedge_dynamic_range - Dinamički opseg doza klina (procenat, npr. 0.2 za 20%)
4     % calibration_dose_range - Niz koji sadrži minimalnu i maksimalnu kalibracionu dozu [Gy]
5     % number_of_exposures - Broj različitih CAX doza koje treba optimizovati
6     % measurement_points - Broj merenih tačaka između minimalne i maksimalne doze klina
7     % histogram_bins - Širina binova za histogram prikaz doza [Gy]
8
9     % Granice gradijenta
10    lb = calibration_dose_range(1) * (1 + wedge_dynamic_range / 2);
11    ub = calibration_dose_range(2) * (1 - wedge_dynamic_range / 2);
12
13    % Inicijalizacija sa slučajnim vrednostima za CAX doze
14    rng(0);
15    initial_CAX_doses = lb + (ub - lb) .* rand(1, number_of_exposures);
16
17    % Postavka ograničenja za optimizaciju
18    lb_matrix = lb * ones(1, number_of_exposures);
19    ub_matrix = ub * ones(1, number_of_exposures);
20
21    % Opcije za optimizaciju
22    options = optimoptions('simulannealbnd', 'Display', 'iter', 'MaxIterations', 1000);
23
24    % Optimizacija
25    optimized_CAX_doses = simulannealbnd(@(x) cost_function(x, wedge_dynamic_range, ...
26        calibration_dose_range, measurement_points, histogram_bins), initial_CAX_doses, ...
27        lb_matrix, ub_matrix, options);
28
29    % Sortiranje optimizovanih centralnih (CAX) doza
30    optimized_CAX_doses = sort(optimized_CAX_doses);
31
32    % Izračunavanje svih (kumulativnih) vrednosti doza u histogramu
33    all_doses = compute_doses(optimized_CAX_doses, wedge_dynamic_range, measurement_points);
34
35    % Vizuelizacija histograma za sve vrednosti doza
36    figure;
37    histogram(all_doses, 'BinWidth', histogram_bins, 'FaceColor', [0, 0.5, 0.8]);
38    xlabel('Doza [Gy]');
39    ylabel('Broj pojava');
40    title('Histogram svih doza nakon optimizacije');
41    grid on;
42 end
43
44 % Pomoćna funkcija 1
45 function cost = cost_function(CAX_doses, wedge_dynamic_range, calibration_dose_range, ...
46     measurement_points, histogram_bins)
47     % CAX_doses - Vektor trenutnih vrednosti CAX doza za optimizaciju
```

```

48 % wedge_dynamic_range - Dinamički opseg doza klina
49 % calibration_dose_range - Minimalna i maksimalna kalibraciona doza [Gy]
50 % measurement_points - Broj tačaka po gradijentu
51 % histogram_bins - Širina binova za histogram
52
53 doses = compute_doses(CAX_doses, wedge_dynamic_range, measurement_points);
54 bin_edges = calibration_dose_range(1):histogram_bins:calibration_dose_range(2);
55 counts = histcounts(doses, bin_edges);
56
57 % Standardna devijacija histogram binova
58 std_dev = std(counts);
59
60 % Procenat pokrivanja željenog opsega doza
61 coverage = (max(doses) - min(doses)) / ...
62     (calibration_dose_range(2) - calibration_dose_range(1));
63
64 % Penal za pokrivenost na granicama opsega doza
65 lower_penalty = abs(min(doses) - calibration_dose_range(1));
66 upper_penalty = abs(max(doses) - calibration_dose_range(2));
67
68 % Konačna vrednost
69 cost = std_dev + lower_penalty + upper_penalty - coverage;
70 end
71
72 % Pomoćna funkcija 2
73 function doses = compute_doses(CAX_doses, wedge_dynamic_range, measurement_points)
74     % CAX_doses - Vektor centralnih doza (CAX)
75     % wedge_dynamic_range - Dinamički opseg doza klina
76     % measurement_points - Broj tačaka unutar opsega svake CAX doze
77
78     doses = [];
79     for i = 1:numel(CAX_doses)
80         min_dose = CAX_doses(i) * (1 - wedge_dynamic_range / 2);
81         max_dose = CAX_doses(i) * (1 + wedge_dynamic_range / 2);
82         doses = [doses; linspace(min_dose, max_dose, measurement_points)'];
83     end
84 end

```

Bibliografija

- [1] D. Herring, The Degree of Precision Required in the Radiation Dose Delivered in Cancer Radiotherapy, Enviro-med, 1970.
URL <https://books.google.rs/books?id=RWL-HAAACAAJ>
- [2] E. B. Podgorsak, Radiation Physics for Medical Physicists, 3rd Edition, Graduate Texts in Physics, Springer Cham, 2016. doi:10.1007/978-3-319-25382-4.
- [3] M. Goitein, Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering, Springer New York, 2007.
- [4] J. Haider, L. Skarsgard, G. Lam, A general cavity theory, Physics in Medicine & Biology 42 (3) (1997) 491–500. doi:10.1088/0031-9155/42/3/004.
- [5] A. S. Pradhan, J. I. Lee, J. L. Kim, Recent developments of optically stimulated luminescence materials and techniques for radiation dosimetry and clinical applications, Journal of Medical Physics 33 (3) (2008) 85–99. doi:10.4103/0971-6203.42748.
- [6] E. Tochilin, N. Goldstein, W. G. Miller, Beryllium oxide as a thermoluminescent dosimeter, Health Physics 16 (1) (1969) 1–7. doi:10.1097/00004032-196901000-00001.
- [7] C. G. Soares, New developments in radiochromic film dosimetry, Radiation Protection Dosimetry 120 (1-4) (2006) 100–106. doi:10.1093/rpd/nci698.
- [8] A. Taylor, M. E. Powell, Intensity-modulated radiotherapy–what is it?, Cancer Imaging 4 (2) (2004) 68–73. doi:10.1102/1470-7330.2004.0003.
- [9] T. Santos, T. Ventura, M. do Carmo Lopes, A review on radiochromic film dosimetry for dose verification in high energy photon beams, Radiation Physics and Chemistry 179 (2021) 109217. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109217>.
- [10] J. Kosar, Light-Sensitive Systems, John Wiley & Sons, 1965.
- [11] Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Wilhelm_Röntgen, [Online; accessed 25.10.2024] (2023).
- [12] G. J. Bansal, Digital radiography. a comparison with modern conventional imaging, Postgraduate Medical Journal 82 (969) (2006) 425–428. doi:10.1136/pgmj.2005.038448.

- [13] S. Pai, I. J. Das, J. F. Dempsey, K. L. Lam, T. J. LoSasso, A. J. Olch, J. R. Palta, L. E. Reinstein, D. Ritt, E. E. Wilcox, Tg-69: Radiographic film for megavoltage beam dosimetry (2007). doi:10.1118/1.2736779.
- [14] W. L. McLaughlin, L. Chalkley, Measurement of radiation dose distributions with photochromic materials, *Radiology* 84 (1965) 124–5. doi:10.1148/84.1.124.
- [15] W. L. McLaughlin, C. Yun-Doug, C. G. Scares, A. M. Accelerator, G. V. Dyk, D. F. Lewis, Sensitometry of the response of a new radiochromic film dosimeter to gamma radiation and electron beams (1991).
- [16] Y. Watanabe, G. N. Patel, P. Patel, Evaluation of a new self-developing instant film for imaging and dosimetry, *Radiation Protection Dosimetry* 120 (2006) 121–124. doi:10.1093/rpd/nci551.
- [17] A. D. Koulouklidis, S. Cohen, J. Kalef-Ezra, Thermochromic phase-transitions of gafchromic films studied by z-scan and temperature-dependent absorbance measurements, *Medical Physics* 40 (11) (2013) 112701. doi:https://doi.org/10.1118/1.4823761.
- [18] T. Katsuda, R. Gotanda, T. Gotanda, T. Akagawa, N. Tanki, T. Kuwano, K. Yabunaka, Comparing three uv wavelengths for pre-exposing gafchromic ebt2 and ebt3 films, *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16 (2015) 449–457. doi:10.1120/jacmp.v16i6.5663.
- [19] W. L. McLaughlin, J. Puhl, M. Al-Sheikhly, C. Christou, A. Miller, A. Kovács, L. Wojnarovits, D. F. Lewis, Novel radiochromic films for clinical dosimetry, 1996.
- [20] G. Patel, Diacetylenes as radiation dosage indicators, *Radiation Physics and Chemistry* (1977) 18 (5) (1981) 913–925. doi:https://doi.org/10.1016/0146-5724(81)90282-X.
- [21] C. Soares, P. Darley, M. Charles, J. Baum, Hot Particle Dosimetry Using Extrapolation Chambers and Radiochromic Foils, *Radiation Protection Dosimetry* 39 (1-3) (1991) 55–59. doi:10.1093/rpd/39.1-3.55.
- [22] A. Rink, D. F. Lewis, S. Varma, I. A. Vitkin, D. A. Jaffray, Temperature and hydration effects on absorbance spectra and radiation sensitivity of a radiochromic medium, *Medical Physics* 35 (10) (2008) 4545–4555. doi:https://doi.org/10.1118/1.2975483.
- [23] W. McLaughlin, M. Al-sheikhly, D. Lewis, A. Kovaacutecs, L. Wojnaacuterovits, A Radiochromic Solid State Polymerization Reaction, ed. by R.L. Clough, J.H. O'Donnell and S.W. Shalaby, Am. Chem. Soc. , Washington, DC, 1996.
- [24] A. Karellas, B. R. Thomadsen, Radiochromic Film: Role and Applications in Radiation Dosimetry, Taylor Francis, 2018.

- [25] Shivaramu, Effective atomic numbers for photon energy absorption and photon attenuation of tissues from human organs, *Medical Dosimetry* 27 (1) (2002) 1–9. doi:[https://doi.org/10.1016/S0958-3947\(01\)00078-4](https://doi.org/10.1016/S0958-3947(01)00078-4).
- [26] C.-T. S, M.-J. G, D.-M. I, C. M, Energy Dependence of the New GafChromic- EBT3 Film's Dose Response-Curve, *Medical Physics* 6 (11) (2012) 3724. doi:10.1118/1.4735153.
- [27] S. Devic, N. Tomic, Z. Pang, J. Seuntjens, E. B. Podgorsak, C. G. Soares, Absorption spectroscopy of ebt model gafchromic™ film, *Medical Physics* 34 (2007) 112–118. doi:10.1118/1.2400615.
- [28] F. D. Moral, J. A. Vázquez, J. J. Ferrero, P. Willisch, R. D. Ramírez, A. Teijeiro, A. L. Medina, B. Andrade, J. Vázquez, F. Salvador, D. Medal, M. Salgado, V. Muoz, From the limits of the classical model of sensitometric curves to a realistic model based on the percolation theory for gafchromic ebt films, *Medical Physics* 36 (2009) 4015–4026. doi:10.1118/1.3187226.
- [29] M. Callens, W. Crijns, V. Simons, I. D. Wolf, T. Depuydt, F. Maes, K. Haustermans, J. D'Hooze, E. D'Agostino, M. Wevers, H. Pfeiffer, K. V. D. Abeele, A spectroscopic study of the chromatic properties of gafchromic™ ebt3 films, *Medical Physics* 43 (2016) 1156–1166. doi:10.1118/1.4941312.
- [30] M. B. Callens, W. Crijns, T. Depuydt, K. Haustermans, F. Maes, E. D'Agostino, M. Wevers, H. Pfeiffer, K. V. D. Abeele, Modeling the dose dependence of the vis-absorption spectrum of ebt3 gafchromic™ films, *Medical Physics* 44 (2017) 2532–2543. doi:10.1002/mp.12246.
- [31] A. Darafsheh, E. Y. León-Marroquín, D. J. Mulrow, M. Baradaran-Ghahfarokhi, T. Zhao, R. Khan, On the spectral characterization of radiochromic films irradiated with clinical proton beams, *Physics in Medicine and Biology* 64 (7 2019). doi:10.1088/1361-6560/ab23cd.
- [32] E. Y. León-Marroquín, D. Mulrow, A. Darafsheh, R. Khan, Response characterization of ebt-xd radiochromic films in megavoltage photon and electron beams, *Medical Physics* 46 (2019) 4246–4256. doi:10.1002/mp.13708.
- [33] M. J. Butson, P. K. Yu, T. Cheung, P. Metcalfe, Radiochromic film for medical radiation dosimetry, *Materials Science and Engineering: R: Reports* 41 (3) (2003) 61–120. doi:[https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(03\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(03)00034-2).
- [34] A. Niroomand-Rad, C. R. Blackwell, B. M. Coursey, K. P. Gall, J. M. Galvin, W. L. McLaughlin, A. S. Meigooni, R. Nath, J. E. Rodgers, C. G. Soares, Radiochromic film dosimetry: Recommendations of aapm radiation therapy committee task group 55 (1998).

- [35] A. Niroomand-Rad, S.-T. Chiu-Tsao, C. G. Soares, A. S. Meigooni, A. S. Kirov, Comparison of uniformity of dose response of double layer radiochromic films (md-55-2) measured at 5 institutions, *Physica Medica* 21 (1) (2005) 15–21. doi:[https://doi.org/10.1016/S1120-1797\(05\)80015-8](https://doi.org/10.1016/S1120-1797(05)80015-8).
- [36] A. Niroomand-Rad, S. T. Chiu-Tsao, M. P. Grams, D. F. Lewis, C. G. Soares, L. J. V. Battum, I. J. Das, S. Trichter, M. W. Kissick, G. Massillon-JL, P. E. Alvarez, M. F. Chan, Report of aapm task group 235 radiochromic film dosimetry: An update to tg-55, *Medical Physics* 47 (2020) 5986–6025. doi:[10.1002/mp.14497](https://doi.org/10.1002/mp.14497).
- [37] B. S. Rosen, C. G. Soares, C. G. Hammer, K. A. Kunugi, L. A. DeWerd, A prototype, glassless densitometer traceable to primary optical standards for quantitative radiochromic film dosimetry, *Medical Physics* 42 (7) (2015) 4055–4068. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4922134>.
- [38] S. Devic, J. Seuntjens, E. Sham, E. B. Podgorsak, C. R. Schmidlein, A. S. Kirov, C. G. Soares, Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner, *Medical Physics* 32 (2005) 2245–2253. doi:[10.1118/1.1929253](https://doi.org/10.1118/1.1929253).
- [39] J. Kalef-Ezra, K. Karava, Radiochromic film dosimetry: Reflection vs transmission scanning, *Medical Physics* 35 (6Part1) (2008) 2308–2311. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2919092>.
- [40] G. R. Gluckman, L. E. Reinstein, Comparison of three high-resolution digitizers for radiochromic film dosimetry, *Medical Physics* 29 (8) (2002) 1839–1846. doi:<https://doi.org/10.1118/1.1485056>.
- [41] J. F. Dempsey, D. A. Low, S. Mutic, J. Markman, A. S. Kirov, G. H. Nussbaum, J. F. Williamson, Validation of a precision radiochromic film dosimetry system for quantitative two-dimensional imaging of acute exposure dose distributions, *Medical Physics* 27 (10) (2000) 2462–2475. doi:<https://doi.org/10.1118/1.1290488>.
- [42] D. Lewis, M. F. Chan, Correcting lateral response artifacts from flatbed scanners for radiochromic film dosimetry, *Medical Physics* 42 (1) (2015) 416–429. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4903758>.
- [43] W. Commons, Cpt hardware-input-scanner-flatbed, preuzeto sa Vikimedijine Ostave (2024).
- [44] N. V. Klassen, L. van der Zwan, J. Cygler, Gafchromic md-55: Investigated as a precision dosimeter, *Medical Physics* 24 (12) (1997) 1924–1934. doi:<https://doi.org/10.1118/1.598106>.
- [45] M. J. Butson, P. K. N. Yu, T. Cheung, D. Inwood, Polarization effects on a high-sensitivity radiochromic film institute of physics publishing physics in medicine polarization effects on a high-sensitivity radiochromic film (2003).

- [46] J. F. Dempsey, D. A. Low, A. S. Kirov, J. F. Williamson, Quantitative optical densitometry with scanning-laser film digitizers, *Medical Physics* 26 (8) (1999) 1721–1731. doi:<https://doi.org/10.1118/1.598664>.
- [47] J. A. Martín-Viera Cueto, V. Parra Osorio, C. Moreno Sáiz, F. Navarro Guirado, F. J. Casado Villalón, P. Galán Montenegro, A universal dose–response curve for radiochromic films, *Medical Physics* 42 (1) (2015) 221–231. arXiv:<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1118/1.4903301>, doi:<https://doi.org/10.1118/1.4903301>.
- [48] B. Spielberger, M. Scholz, M. Krämer, G. Kraft, Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation, *Physics in Medicine Biology* 46 (11) (2001) 2889. doi:[10.1088/0031-9155/46/11/309](https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/11/309).
- [49] S. Devic, N. Tomic, D. Lewis, Reference radiochromic film dosimetry: Review of technical aspects (4 2016). doi:[10.1016/j.ejmp.2016.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.02.008).
- [50] R. Gonzalez, R. Woods, *Digital Image Processing*. 4th Edition, Pearson Education, New York, 2018.
- [51] S. Devic, N. Tomic, S. Aldelaijan, F. Deblois, J. Seuntjens, M. F. Chan, D. Lewis, Linearization of dose-response curve of the radiochromic film dosimetry system, *Medical Physics* 39 (2012) 4850–4857. doi:[10.1118/1.4736800](https://doi.org/10.1118/1.4736800).
- [52] A. Micke, D. F. Lewis, X. Yu, Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction, *Medical Physics* 38 (2011) 2523–2534. doi:[10.1118/1.3576105](https://doi.org/10.1118/1.3576105).
- [53] S. Aldelaijan, S. Devic, Comparison of dose response functions for ebt3 model gafchromic™ film dosimetry system, *Physica Medica* 49 (2018) 112–118. doi:[10.1016/j.ejmp.2018.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.05.014).
- [54] P. Cherry, A. M. Duxbury, *Practical Radiotherapy Physics and Equipment*, Wiley-Blackwell, 2019.
- [55] P. R. Almond, P. J. Biggs, B. M. Coursey, W. F. Hanson, M. S. Huq, R. Nath, D. W. O. Rogers, Aapm’s tg-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams (1999).
- [56] Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, no. 398 (Rev. 1) in *Technical Reports Series*, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Vienna, 2024. doi:<https://doi.org/10.61092/iaea.ve7q-y94k>.
- [57] L. Chang, S. Y. Ho, T. F. Lee, S. A. Yeh, H. J. Ding, P. Y. Chen, Calibration of ebt2 film using a red-channel pdd method in combination with a modified three-channel technique, *Medical Physics* 42 (2015) 5838–5847. doi:[10.1118/1.4930253](https://doi.org/10.1118/1.4930253).

- [58] H. C. Lee, Introduction to Color Imaging Science, Cambridge University Press, 2005.
- [59] P. Casolaro, L. Campajola, F. Capua, The physics of radiochromic process: One calibration equation for all film types, Journal of Instrumentation 14 (8 (2019)). doi: 10.1088/1748-0221/14/08/P08006.
- [60] C. Rodríguez, L. C. Martínez, Radiochromic ebt2 and ebt3 sensitometry based on growth of two color phases of the polymer, Medical Physics 46 (2019) 1896–1904. doi:10.1002/mp.13424.
- [61] H. Bouchard, F. Lacroix, G. Beaudoin, J.-F. Carrier, I. Kawrakow, On the characterization and uncertainty analysis of radiochromic film dosimetry, Medical Physics 36 (6Part1) (2009) 1931–1946. doi:https://doi.org/10.1118/1.3121488.
- [62] D. Lewis, A. Micke, X. Yu, M. F. Chan, An efficient protocol for radiochromic film dosimetry combining calibration and measurement in a single scan, Medical Physics 39 (10) (2012) 6339–6350. doi:https://doi.org/10.1118/1.4754797.
- [63] C. Ruiz-Morales, J. A. Vera-Sánchez, A. González-López, Optimizing the recalibration process in radiochromic film dosimetry, Physics in Medicine Biology 65 (1) (2020) 015016. doi:10.1088/1361-6560/ab58dd.
- [64] D. Wolpert, W. Macready, No free lunch theorems for optimization, IEEE Transactions on Evolutionary Computation 1 (1) (1997) 67–82. doi:10.1109/4235.585893.
- [65] M. R. Bonyadi, Z. Michalewicz, Particle swarm optimization for single objective continuous space problems: A review, Evolutionary Computation 25 (1) (2017) 1–54. arXiv:https://direct.mit.edu/evco/article-pdf/25/1/1/1535702/evco_r_00180.pdf, doi:10.1162/EVCO_r_00180.
- [66] S. Katoch, S. S. Chauhan, V. Kumar, A review on genetic algorithm: past, present, and future, Multimedia Tools and Applications 80 (5) (2021) 8091–8126, epub 2020 Oct 31. doi:10.1007/s11042-020-10139-6.
- [67] X.-S. Yang, in: Nature-Inspired Optimization Algorithms (Second Edition), Academic Press, 2021. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821986-7.00008-1.
- [68] L. Zhao, I. J. Das, Gafchromic ebt film dosimetry in proton beams, Physics in Medicine Biology 55 (10) (2010) N291. doi:10.1088/0031-9155/55/10/N04.
- [69] M. Martišíková, B. Ackermann, S. Klemm, O. Jäkel, Use of gafchromic® ebt films in heavy ion therapy, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 591 (1) (2008) 171–173, radiation Imaging Detectors 2007. doi:https://doi.org/10.1016/j.nima.2008.03.088.

- [70] M. Vičić, Osnovi fizike radijacione terapije, Deo 1: Teleterapija, Fizički fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2014.
- [71] S. Das, V. Kharade, V. P. Pandey, A. Kv, R. K. Pasricha, M. Gupta, Gamma index analysis as a patient-specific quality assurance tool for high-precision radiotherapy: A clinical perspective of single institute experience, *Cureus* 14 (10) (2022) e30885. doi:10.7759/cureus.30885.
- [72] Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, 1st Edition, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1995, iSBN: 92-67-10188-9.
- [73] B. N. Taylor, W. H. Kuyatt, NIST Technical Note 1297: Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results, Tech. Rep. 1297, National Institute of Standards and Technology (NIST), Gaithersburg, MD (1994).
URL <https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/Legacy/TN/nbstechnicalnote1297.pdf>
- [74] L. J. van Battum, D. Hoffmans, H. Piersma, S. Heukelom, Accurate dosimetry with gafchromic™ ebt film of a photon beam in water: What level is achievable?, *Medical Physics* 35 (2) (2008) 704–716. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2828196>.
- [75] S. Saur, J. Frengen, Gafchromic ebt film dosimetry with flatbed ccd scanner: A novel background correction method and full dose uncertainty analysis, *Medical Physics* 35 (7Part1) (2008) 3094–3101. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2938522>.
- [76] S. Aldelaijan, F. Alzorkany, B. Moftah, I. Buzurovic, J. Seuntjens, N. Tomic, S. Devic, Use of a control film piece in radiochromic film dosimetry, *Physica Medica* 32 (1) (2016) 202–207. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.12.004>.
- [77] B. Arjomandy, R. Tailor, A. Anand, N. Sahoo, M. Gillin, K. Prado, M. Vicic, Energy dependence and dose response of gafchromic ebt2 film over a wide range of photon, electron, and proton beam energies, *Medical Physics* 37 (2010) 1942–1947. doi:10.1118/1.3373523.
- [78] T. Huang, G. Yang, G. Tang, A fast two-dimensional median filtering algorithm, *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing* 27 (1) (1979) 13–18. doi:10.1109/TASSP.1979.1163188.
- [79] N. Wiener, Extrapolation, Interpolation, and Smoothing of Stationary Time Series: With Engineering Applications, The MIT Press, 1949. arXiv:https://direct.mit.edu/book-pdf/2313079/book_9780262257190.pdf, doi:10.7551/mitpress/2946.001.0001.
- [80] I. Méndez, V. Hartman, R. Hudej, A. Strojnik, B. Casar, Gafchromic ebt2 film dosimetry in reflection mode with a novel plan-based calibration method, *Medical Physics* 40 (1) (2013) 011720. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4772075>.

- [81] A. F. Resch, F. P. Cabal, M. Regodic, W. Lechner, G. Heilemann, P. Kuess, D. Georg, H. Palmans, Accelerating and improving radiochromic film calibration by utilizing the dose ratio in photon and proton beams, *Medical Physics* 49 (2022) 6150–6160. doi:10.1002/mp.15828.
- [82] F. Rosca, A novel film calibration method, applied to stereotactic cone commissioning, *International Journal of Radiology and Radiation Oncology* 5 (2019) 009–014, 18.10.2023. Pokazano da se koristeći poznati odnos doznih profila mogu generisati dodatne tačke za kalibraciju. doi:10.17352/ijrro.000033.
- [83] F. M. Khan, Dosimetry of wedged fields with asymmetric collimation, *Medical Physics* 20 (1993) 1447–1451. doi:10.1118/1.597108.
- [84] J. R. Palta, I. Daftari, N. Suntharalingam, Field size dependence of wedge factors (1988). doi:10.1118/1.596217.
- [85] R. C. Tailor, D. S. Followill, W. F. Hanson, A first order approximation of field-size and depth dependence of wedge transmission, *Medical Physics* 25 (1998) 241–244. doi:10.1118/1.598187.
- [86] A. Popescu, K. Lai, K. Singer, M. Phillips, Wedge factor dependence with depth, field size, and nominal distance - a general computational rule, *Medical Physics* 26 (1999) 541–549. doi:10.1118/1.598555.
- [87] M. Ahmad, A. Hussain, W. Muhammad, S. Q. A. Rizvi, Matiullah, Studying wedge factors and beam profiles for physical and enhanced dynamic wedges, *Journal of Medical Physics* 35 (2010) 33–41. doi:10.4103/0971-6203.57116.
- [88] P. K. Kijewski, L. M. Chin, B. E. Bjärngard, Wedge-shaped dose distributions by computer-controlled collimator motion, *Medical Physics* 5 (1978) 426–429. doi:10.1118/1.594440.
- [89] M. Martin, J. H. Moeller, W. L. Lee, Dynamic wedge field techniques through computer-controlled collimator motion and dose delivery (1990). doi:10.1118/1.596533.
- [90] P. L. Petti, R. L. Siddon, Effective wedge angles with a universal wedge (1985).
- [91] A. L. Palmer, D. A. Bradley, A. Nisbet, Evaluation and mitigation of potential errors in radiochromic film dosimetry due to film curvature at scanning, *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16 (2015) 425–431. doi:10.1120/jacmp.v16i2.5141.
- [92] S. Lebron, G. Yan, J. Li, B. Lu, C. Liu, A universal parameterized gradient-based method for photon beam field size determination, *Medical Physics* 44 (2017) 5627–5637. doi:10.1002/mp.12573.

- [93] S. Lebron, B. Lu, G. Yan, D. Kahler, J. G. Li, B. Barraclough, C. Liu, Parameterization of photon beam dosimetry for a linear accelerator, *Medical Physics* 43 (2016) 748–760. doi:10.1118/1.4939261.
- [94] National Research Council of Canada, EGSnrc: Monte Carlo Simulation Software for Electrons and Photons, Ottawa, Canada, available at <https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc> (2024).
- [95] National Research Council of Canada, BEAMnrc: A Monte Carlo Simulation System for Radiotherapy Beam Modelling, Ottawa, Canada, available at <https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/BEAMnrc.html> (2024).
- [96] J. M. Lárraga-Gutiérrez, O. A. García-Garduño, C. Treviño-Palacios, J. A. Herrera-González, Evaluation of a led-based flatbed document scanner for radiochromic film dosimetry in transmission mode, *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 47 (2018) 86–91. doi:10.1016/j.ejmp.2018.02.010.
- [97] J. A. Mirza, R. Hernández Millares, G. I. Kim, S.-Y. Park, J. Lee, S.-J. Ye, Characterization of radiochromic films as a micrometer-resolution dosimeter by confocal raman spectroscopy, *Medical Physics* 46 (11) (2019) 5238–5248. doi:<https://doi.org/10.1002/mp.13778>.
- [98] H. Nyquist, Regeneration theory, *The Bell System Technical Journal* 11 (1) (1932) 126–147. doi:10.1002/j.1538-7305.1932.tb02344.x.
- [99] D. Poppinga, J. Meyners, B. Delfs, A. Muru, D. Harder, B. Poppe, H. K. Looe, Experimental determination of the lateral dose response functions of detectors to be applied in the measurement of narrow photon-beam dose profiles, *Physics in Medicine & Biology* 60 (24) (2015) 9421–9436. arXiv:2015Nov19, doi:10.1088/0031-9155/60/24/9421.
- [100] L. Menegotti, A. Delana, A. Martignano, Radiochromic film dosimetry with flatbed scanners: A fast and accurate method for dose calibration and uniformity correction with single film exposure, *Medical Physics* 35 (1) (2008) 3078–3085. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2936334>.
- [101] R. Burkard, F. Rendl, A thermodynamically motivated simulation procedure for combinatorial optimization problems, *European Journal of Operational Research* 17 (2) (1984) 169–174. doi:[https://doi.org/10.1016/0377-2217\(84\)90231-5](https://doi.org/10.1016/0377-2217(84)90231-5).

Biografija autora

Stevan Pecić je rođen 27. avgusta 1996. godine u Kraljevu. Završio je prirodno-matematički smer Gimnazije Vuk Karadžić u Trsteniku 2015. godine, a iste godine upisuje osnovne studije fizike na Fizičkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Primenjena i kompjuterska fizika. Diplomirao je 2019. godine, a master studije je završio na istom fakultetu 2020. godine, odbranivši master rad pod nazivom „Monte Karlo dozimetrija i redukcija varijanse za rotaciono simetrične slučajeve", rađen pod mentorstvom profesora dr. Miloša Vičića. Doktorske studije je započeo 2020. godine na Fizičkom fakultetu, gde je od aprila 2021. godine zaposlen i angažovan na izvođenju računskih vežbi. Do sada je učestvovao u nastavi iz predmeta: Masena spektrometrija i fizika vakuuma, Osnovi elektronike, Automatsko upravljanje i Arhitektura računara i operativni sistemi. Autorov istraživački rad pripada oblastima film dozimetrije i Monte Karlo simulacija radijacionog transporta. U ovim oblastima publikovao je četiri rada objavljena u međunarodnim časopisima i jedno saopštenje sa međunarodne konferencije štampano u celini. Rezultate svojih istraživanja predstavio je usmenim izlaganjima na međunarodnoj konferenciji Balkanske Unije Fizičara 2022. godine u Beogradu i Prolećnom sastanku Nemačkog društva fizičara 2024. godine u Berlinu, kao i na nacionalnoj 21. Konferenciji mladih istraživača u nauci i inženjerstvu materijala 2023. godine u Beogradu.

Publikacije:

1. S. Pecić, M. Vičić, I. Belča, ... , S. Dević, Physical wedge as a tool for radiochromic film calibration, *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2023.05.008>.
2. S. Pecić, M. Vičić, Lj. Kurij, ... , S. Dević, Spectroscopic parametrization of dose-dependent changes in EBT3 film, *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 223, p. 111893, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2024.111893>.
3. S. Pecić, I. Belča, S. Stojadinović, ... , S. Dević, Dynamic range and optimization strategies for radiochromic film calibration using gradient radiation fields, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 25, no. 10, pp. e14481, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/acm2.14481>.
4. S. Pecić, S. Dević, I. Belča, ... , S. Stojadinović, Spectral Characterization and Comparison of EBT3, EBT4, and EBT-XD Radiochromic Films, Accepted 12.12.2024., *Physics in Medicine and Biology*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad9f1b>.

Izjava o autorstvu

Potpisani: Stevan Pecić

Broj indeksa: 8006/2020

Izjavljujem da je doktorska disertacija pod naslovom:

KALIBRACIJA RADIOHROMATSKOG FILMA ZASNOVANA NA GRADIJENTNIM RADIJACIONIM POLJIMA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu,

Potpis doktoranda

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Stevan Pecić

Broj indeksa: 8006/2020

Studijski program: Primenjena fizika

Naslov rada: **KALIBRACIJA RADIOHROMATSKOG FILMA ZASNOVANA NA GRADIJENT-NIM RADIJACIONIM POLJIMA**

Mentor: dr. Ivan Belča

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu** Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu,

Potpis doktoranda

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković” da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

KALIBRACIJA RADIOHROMATSKOG FILMA ZASNOVANA NA GRADIJENTNIM RADIJACIONIM POLJIMA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (*Creative Commons*) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- ③ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu,

Potpis doktoranda

1. **Autorstvo:** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno:** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada:** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima:** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerada:** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima:** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.