



INSTYTUT FIZYKI JĄDROWEJ
IM. HENRYKA NIEWODNICZAŃSKIEGO
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Charakterystyka widm liniowego przekazu energii
w radioterapii protonowej z modulacją
intensywności wiązki**

Paulina Stasica-Dudek

Promotor:

dr hab. inż. Renata Kopec,
prof. IFJ PAN

Promotor pomocniczy:

dr inż. Jan Gajewski

Krakow, 2025 r.



Narodowe Centrum Badań i Rozwoju

Praca została zrealizowana przy wsparciu finansowym Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w ramach grantu LIDER XII o numerze LIDER/43/0222/L-12/20/NCBR/2021 pod kierownictwem dr. inż. Jana Gajewskiego.



NARODOWA AGENCJA
WYMIANY AKADEMICKIEJ



Paulina Stasica-Dudek dziękuje za wsparcie finansowe udzielone przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej w ramach programu STER Umiejętności i Rozwoju Szkół Doktorskich (numer PPI/STE/2020/1/00020 oraz BPI/STE/2023/1/00027/U/00001).

Pragnę z całego serca podziękować moim promotorom — dr hab. Renacie Kopec, prof. IFJ PAN oraz dr. Janowi Gajewskiemu — za stworzenie przestrzeni do rozwoju, poświęcony czas, opiekę merytoryczną oraz trudne do przecenienia wsparcie na wszystkich etapach realizacji tej pracy. Szczególne podziękowania kieruję także do Dr. hab. Antoniego Rucińskiego za nieustanne motywowanie do działania oraz nieocenione zaangażowanie w mój rozwój.

Dziękuję także koleżankom i kolegom z CCB. W szczególności pragnę podziękować dr Marzenie Rydygier oraz mgr. Dawidowi Krzempkowi za cenne wskazówki oraz wsparcie w realizacji prac eksperymentalnych.

Serdecznie dziękuję Prof. Carlosowi Granja oraz Dr. Cristinie Oancea za dzielenie się swoim bogatym doświadczeniem w dziedzinie detektorów pikselowych, poświęconą uwagę oraz opiekę podczas mojego stażu w Pradze.

Dziękuję także Prof. Keithowi Shubertowi oraz Dr. Hanh Nguyen za dzielenie się doświadczeniem w zakresie sztucznej inteligencji.

Na końcu, choć nie mniej ważne, pragnę podziękować mojej rodzinie. Szczególnie dziękuję moim rodzicom oraz mężowi, którzy wytrwale wspierali mnie w trakcie tej drogi.

Abstrakt

Radioterapia protonowa z modulacją intensywności wiązki (z ang. *Intensity-Modulated Proton Therapy*, IMPT) pozwala na lepszą ochronę zdrowych tkanek w porównaniu do konwencjonalnie stosowanych metod radioterapii wykorzystujących wiązki fotonowe lub elektronowe. W odróżnieniu od radioterapii konwencjonalnej, jakość promieniowania w mieszanych polach produkowanych przez wiązki protonowe jest zmienna, co wpływa na efektywność biologiczną oddziaływania protonów z komórkami w ciele pacjenta. Jakość promieniowania opisana może być rozkładem linowego przekazu energii (z ang. *linear energy transfer*, LET) i współczesne systemy do planowania leczenia pozwalają na uwzględnienie tego parametru w procesie optymalizacji planów napromieniania obok standardowo stosowanego rozkładu dawki. Do tej pory jednak brakuje komercyjnie dostępnych rozwiązań dla eksperymentalnej walidacji obliczeń oraz procedur kontroli i zapewniania jakości uwzględniających LET. Celem niniejszej pracy jest opracowanie metod eksperymentalnej weryfikacji jakości mieszanych pól promieniowania z uwzględnieniem LET pojedynczych protonów, co pozwoli w przyszłości na bezpieczne zastosowanie optymalizacji LET w planowaniu leczenia, poprawę skuteczności terapii oraz zminimalizowanie jej skutków ubocznych.

W tej pracy do charakterystyki LET zastosowano rozwinięty w CERN i skomercjalizowany przez firmę ADVACAM (Praga, Czechy) zminiaturyzowany półprzewodnikowy detektor pikselowy MiniPIX Timepix3. Detektor ten pozwala na śledzenie i pomiar energii depozycji od pojedynczych cząstek, umożliwiając identyfikację śladów protonów oraz charakterystykę LET w mieszanych polach promieniowania. Na podstawie pomiarów ze źródłem Am-241 oraz pojedynczymi wiązkami protonowymi w powietrzu oceniono wpływ modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na działanie detektora. Następnie wykonano pomiary ze zredukowanym prądem wiązki dla pojedynczych wiązek ołówkowych, planu napromieniania poszerzonego piku Bragga, a także planów leczenia zoptymalizowanych z modulacją intensywności w fantomie jednorodnym i antropomorficznym. Identyfikacji śladów protonów dokonano wykorzystując metody sztucznej inteligencji.

Modyfikacja ustawień elektroniki odczytu detektora pozwoliła zmniejszyć poziom zajęcia pikseli i skrócić czas trwania sygnału dla protonów o 80%. Ponadto poprzez podniesienie progu detekcji, liczba zajętych pikseli została dodatkowo zmniejszona o 20-40%. Wyniki pomiarów dla planów napromienienia w fantomach jednorodnych porównano z wynikami symulacji Monte Carlo uzyskując zgodność kształtu widm

oraz wartości średnich LET ważonego dawką. W fantomie antropomorficznym zaobserwowano różnice w kształcie widm wykraczające poza zakres niepewności, co może być spowodowane różnicami między rzeczywistymi a zaimplementowanymi w kodzie Monte Carlo przekrojami czynnymi na reakcje jądrowe.

Eksperymentalna charakterystyka LET w warunkach terapii protonowej ma na celu walidację obliczeń oraz zapewnienie i kontrolę jakości planów terapeutycznych IMPT zoptymalizowanych z uwzględnieniem dawki i LET. W niniejszej pracy zaproponowano metodologię oceny jakości promieniowania w terapii protonowej poprzez pomiary widm LET w jednorodnych i klinicznych polach IMPT. Prosty układ pomiarowy i komercyjna dostępność detektora pozwalają na zastosowanie opracowanej metodologii w dowolnym ośrodku radioterapii protonowej. W przyszłości, planowane jest rozszerzenie i testy opracowanej metodologii w radioterapii wiązkami ciężkich jonów.

Abstract

Intensity-modulated proton therapy (IMPT) offers improved protection for healthy tissues compared to conventional radiotherapy methods in which photon or electron beams are applied. Unlike conventional radiotherapy, the radiation quality in mixed fields generated by proton beams is variable, affecting the biological effectiveness of proton interactions with cells in the patient's body. Radiation quality can be quantified with the linear energy transfer (LET) distribution, and modern treatment planning systems allow optimization of irradiation plans taking into account this parameter along with the standard dose distribution. However, no commercially available experimental solutions are currently available for validating LET calculations or implementing quality control and assurance procedures that account for LET. This work proposes a methodology for experimental validation of the quality of mixed radiation fields quantified by single-proton LET. This will enable a safe implementation of LET optimization in treatment planning, enhancing the effectiveness of therapy and reducing side effects in the future.

In this work, a miniaturized semiconductor pixel detector, MiniPIX Timepix3, developed at CERN and commercialized by ADVACAM (Prague, Czech Republic), was used for LET characterization. This detector allows tracking and measuring the energy depositions from single particles, enabling the identification of proton tracks and the characterization of LET in mixed radiation fields. The impact of modifications to the readout electronics settings on the detector performance was assessed based on measurements with an Am-241 source and single proton beams in air. Next, measurements with reduced beam current were performed for single pencil beams, a plan irradiated with the spread-out Bragg peak technique, and intensity-modulated proton therapy treatment plans in a homogeneous and anthropomorphic phantom. Proton tracks were identified using artificial intelligence methods.

As a result of modified detector readout settings, the signal duration for protons was reduced by 80%. Moreover, by increasing the detection threshold, the number of occupied pixels was additionally reduced by 20-40%. The measurement results for irradiation plans in homogeneous phantoms were compared with the results of Monte Carlo simulations, achieving an agreement of the spectra shape and dose-averaged LET values. In the anthropomorphic phantom, differences in the shape of spectra exceeded the uncertainty range, which may be caused by differences between the actual cross sections for nuclear reactions and those implemented in the Monte

Carlo code.

Experimental characterization of LET in proton therapy conditions is necessary to validate calculations and ensure the quality of the IMPT treatment plans optimized with dose and LET. This work proposes a methodology for assessing the radiation quality in proton radiotherapy by measuring LET spectra in homogeneous and clinical IMPT fields. A simple experimental setup and commercial availability of the detector allow the application of the developed methodology in any proton radiotherapy center. In the future, it is planned to extend and test the developed methodology in heavy-ion radiotherapy.

Spis treści

1	Wprowadzenie, cel i zakres pracy	10
2	Radioterapia protonowa i dozymetria	15
2.1	Aspekty fizyczne	15
2.1.1	Podstawowe wielkości i jednostki dozymetryczne	15
2.1.2	Rodzaje oddziaływań protonów z materią	16
2.1.3	Zdolność hamowania	17
2.1.4	Wielkości charakteryzujące jakość promieniowania	19
2.1.5	Zasięg wiązki	20
2.1.6	Fluktuacja energii i zasięgu wiązki	21
2.1.7	Reakcje jądrowe	22
2.1.8	Rozproszenie wiązki	23
2.2	Aspekty radiobiologiczne	25
2.2.1	Wpływ promieniowania na DNA	25
2.2.2	Przeżywalność komórek i model liniowo-kwadratowy	26
2.2.3	Względna skuteczność radiobiologiczna i dawka biologiczna w praktyce klinicznej	27
2.2.4	Zmienność i modelowanie względnej skuteczności radiobiologicznej	29
2.3	Dostarczanie wiązki i skanowanie wiązką ołówkową	30
2.4	Podstawy planowania leczenia i radioterapia protonowa z modulacją intensywności	32
2.5	Zapewnianie i kontrola jakości	34
2.6	Realizacja radioterapii protonowej	38
2.7	Jakość promieniowania w radioterapii protonowej	39
2.7.1	Planowanie leczenia z uwzględnieniem jakości promieniowania	39
2.7.2	Eksperymentalna charakterystyka jakości promieniowania	42
2.8	Detektory półprzewodnikowe	45
2.8.1	Struktura pasmowa półprzewodnika	47
2.8.2	Złącze PN	50

2.8.3	Właściwości detektorów półprzewodnikowych i hybrydowe detektory pikselowe	50
3	Materiały i metody	54
3.1	Ośrodek radioterapii protonowej	54
3.1.1	Charakterystyka wiązki	54
3.1.2	Skanowanie wiązką ołówkową z niskim prądem	56
3.2	Kod Monte Carlo FRED	57
3.3	Detektor Timepix3	57
3.3.1	MiniPIX Timepix3 Flex	57
3.3.2	Przetwarzanie sygnału i tryby pracy detektora	58
3.3.3	Detekcja pojedynczych cząstek	60
3.3.4	Odpowiedź energetyczna i kalibracja detektora	60
3.3.5	Dedykowane oprogramowanie PixetPro i wybrane formaty zapisu danych	62
3.4	Dostosowanie parametrów elektroniki odczytu i rekalkulacja detektora	62
3.5	Przetwarzanie danych z detektora	64
3.5.1	Klasteryzacja sygnału	64
3.5.2	Wyznaczenie zdeponowanej energii	67
3.5.3	Identyfikacja cząstek	67
3.5.4	Parametryzacja śladów	68
3.6	Wpływ modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na odpowiedź detektora	69
3.6.1	Pomiary ze źródłem α	69
3.6.2	Pomiary z zastosowaniem wiązek protonowych	69
3.6.3	Symulacje Monte Carlo	70
3.6.4	Analiza danych	72
3.7	Stabilność prądu wiązki	73
3.8	Jakość promieniowania w mieszanych polach	73
3.8.1	Pomiary dla pojedynczej wiązki w fantomie jednorodnym . . .	74
3.8.2	Pomiary dla SOBP w fantomie jednorodnym	74
3.8.3	Pomiary dla IMPT w fantomie jednorodnym	76
3.8.4	Pomiary dla IMPT w fantomie antropomorficznym	76
3.8.5	Symulacje Monte Carlo	76
3.8.6	Analiza danych	77
3.9	Wpływ niskoenergetycznych protonów na charakterystykę jakości promieniowania	79
3.10	Analiza RBE w mieszanych polach promieniowania	79
4	Wyniki	81
4.1	Weryfikacja pomiaru zdeponowanej energii	81
4.1.1	Pomiary ze źródłem α	81

4.1.2	Pomiary z wiązkami protonowymi	81
4.2	Wpływ modyfikacji ustawień na odpowiedź detektora	85
4.2.1	Maksymalna wartość sygnału	85
4.2.2	Poziom zajęcia pikseli	86
4.2.3	Czas trwania sygnału	88
4.3	Identyfikacja protonów w mieszanym polu promieniowania	89
4.4	Stabilność prądu wiązki skanującej w trybie niskich prądów	89
4.5	Widma zdeponowanej energii, LET oraz LET _D	91
4.5.1	Pojedyncze wiązki w fantomie jednorodnym	91
4.5.2	Plan SOBP w fantomie jednorodnym	93
4.5.3	Plan IMPT w fantomie jednorodnym	96
4.5.4	Plan w fantomie antropomorficznym	96
4.6	Wpływ niskoenergetycznych protonów na charakterystykę jakości pro- mieniowania	96
4.7	Analiza RBE w mieszanych polach promieniowania	100
5	Dyskusja	104
6	Podsumowanie	113
	Bibliografia	114

Lista wybranych skrótów

CCB	Centrum Cyklotronowe Bronowice
CNN	konwolucyjne sztuczne sieci neuronowe (z ang. <i>convolutional neural network</i>)
CSDA	przybliżenie spowalniania ciągłego (z ang. <i>continuous slowing down approximation</i>)
CT	tomografia komputerowa (z ang. <i>computed tomography</i>)
GPU	procesor graficzny (z ang. <i>graphics processing unit</i>)
ICRU	Międzynarodowa Komisja ds. Jednostek i Pomiarów Promieniowania (z ang. <i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>)
IFJ PAN	Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
IMPT	radioterapia protonowa z modulacją intensywności wiązki (z ang. <i>Intensity-Modulated Proton Therapy</i>)
IMRT	radioterapia z modulacją intensywności wiązki (z ang. <i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>)
LET	liniowy przekaz energii (z ang. <i>linear energy transfer</i>)
MC	metoda obliczeniowa Monte Carlo
MPV	wartość najbardziej prawdopodobna (z ang. <i>the most probable value</i>)
MU	jednostki monitorowe (z ang. <i>monitor units</i>)
OAR	narząd krytyczny (z ang. <i>organ at risk</i>)
PBS	ołówkowa wiązka skanująca (z ang. <i>pencil beam scanning</i>)
PSQA	zapewnianie jakości indywidualnych planów terapeutycznych (z ang. <i>Patient-Specific Quality Assurance</i>)
RBE	względna skuteczność biologiczna (z ang. <i>relative biological effectiveness</i>)
TPS	system planowania leczenia (z ang. <i>treatment planning system</i>)
WER	stosunek ekwiwalentu wody (z ang. <i>water-equivalent ratio</i>)
WET	grubość ekwiwalentu wody (z ang. <i>water-equivalent thickness</i>)

Rozdział 1

Wprowadzenie, cel i zakres pracy

Niemalże natychmiast po odkryciu promieniowania X przez Wilhelma Roentgena w 1895 roku [1] zaobserwowano, że długotrwała ekspozycja na promieniowanie powoduje skutki biologiczne wnioskując, że może ono również niszczyć komórki nowotworowe. Uznaje się, że promieniowanie X zostało po raz pierwszy zastosowane do terapii nowotworu przez Emila H. Grubbe zaledwie dwa miesiące po odkryciu Roentgena [2]. Mimo braku powodzenia leczenia, wydarzenie to dało początek radioterapii, a pionierskie działania m.in. Marii Skłodowskiej-Curie napędziły rozwój tej metody i szerszego zastosowania promieniowania w medycynie [3].

Przez ponad sto lat nastąpił ogromny postęp radioterapii, w szczególności z wykorzystaniem promieniowania fotonowego. Techniki takie jak radioterapia z modulacją intensywności wiązki (z ang. *Intensity-Modulated Radiation Therapy*, IMRT) oraz radiochirurgia stereotaktyczna skutecznie wykorzystują właściwości fizyczne wiązek fotonowych.

Celem radioterapii jest dostarczenie jak najwyższej dawki terapeutycznej do objętości nowotworu w celu zniszczenia jego komórek przy jednoczesnym zachowaniu jak najniższej dawki w tkankach zdrowych otaczających guz. Poziom dopasowania rozkładu dawki do objętości guza określa się jako konformalność rozkładu, przy czym bardziej konformalny rozkład dawki pozwala na wyższe prawdopodobieństwo wyleczenia nowotworu i zminimalizowanie ryzyka skutków ubocznych.

W 1946 roku Robert R. Wilson zaproponował zastosowanie w radioterapii wiązek hadronów. Zwrócił on uwagę, że skończony zasięg tych wiązek pozwoli na napromienienie określonej lokalizacji w ciele pacjenta przy zredukowanej dawce dostarczonej do tkanek zdrowych w porównaniu z wiązkami fotonowymi, które penetrują tkanki na całej głębokości [4].

Od momentu pierwszej radioterapii z wykorzystaniem wiązek protonowych w 1954 roku w *Lawrence Berkeley National Laboratory* [5] radioterapia hadronowa nieustannie się rozwija. Radioterapia protonowa z modulacją intensywności wiązki (z ang. *Intensity-Modulated Proton Therapy*, IMPT), odpowiednik IMRT w radioterapii konwencjonalnej, stanowi obecnie standard dostarczania terapeutycznych wiązek protonowych. Zgodnie z przewidywaniami Wilsona [4], również wiązki cięższych jonów,

w tym węgla, są obecnie stosowane w radioterapii m.in. w ośrodkach *Heidelberg Ion Beam Therapy Center* w Niemczech oraz *The National Institutes for Quantum Science and Technology* w Japonii. Według danych opublikowanych na stronie *Particle Therapy Co-Operative Group* obecnie funkcjonuje na świecie 128 ośrodków radioterapii z wykorzystaniem protonów i (lub) cięższych jonów w 46 krajach, a na etapie planowania lub budowy jest kolejnych 65 ośrodków [6]. Radioterapia protonowa jest szczególnie korzystna w przypadku pacjentów pediatrycznych [7] oraz pacjentów z guzami zlokalizowanymi w pobliżu narządów krytycznych (z ang. *organ at risk*, OAR), takimi jak nowotwory okolicy okołordzeniowej [8], głowy i szyi [9].

We wspomnianej już wcześniej publikacji z 1946 roku Wilson, powołując się na prace Raymonda E. Zirkle [10], zwrócił uwagę na fakt, że efekt biologiczny wiązki jonowej będzie zależał od gęstości jonizacji, która jest wyższa na końcu zasięgu wiązki. W celu kwantyfikacji jakości promieniowania w 1947 roku Louis H. Gray zaproponował tzw. średnią liniową gęstością jonów (z ang. *mean linear ion density*) [11, 12], a w 1952 roku, Zirkle i in. [13] zaproponowali wielkość fizyczną zwaną liniowym przekazem energii (z ang. *linear energy transfer*, LET) jako miarę energii przekazanej przez cząstkę jonizującą do danego medium na danej długości drogi (rozdział 2.1.4).

Jednym z głównych wyzwań w rozwoju radioterapii hadronowej pozostaje nadal charakterystyka mieszanych pól promieniowania, wytwarzanych przez wiązki jonów w ciele pacjenta, wykraczająca poza pomiar i symulacje dawki fizycznej. Charakterystyka tzw. jakości promieniowania obejmuje określenie typu oraz LET cząstek w celu lepszego przewidywania efektów biologicznych.

Obecnie, aby odzwierciedlić wyższą skuteczność biologiczną protonów w stosunku do fotonów stosowanych w konwencjonalnej radioterapii, dawkę fizyczną skaluje się za pomocą współczynnika zwanego względną skutecznością biologiczną (z ang. *relative biological effectiveness*, RBE). W praktyce klinicznej radioterapii protonowej stosuje się stałą wartość $RBE = 1,1$ zalecaną przez Międzynarodową Komisję ds. Jednostek i Pomiarów Promieniowania (z ang. *International Commission on Radiation Units and Measurements*, ICRU) [14] — rozdział 2.2.3. Założenie o RBE równym 1,1 bazuje na konserwatywnym podejściu mającym na celu niedopuszczenie do podania zbyt niskiej dawki do obszaru guza. Uproszczenie to wzbudza jednak kontrowersje, ponieważ zaniedbuje zależność wartości RBE od zmiennej jakości promieniowania, która jest uwzględniana w modelach zmiennego RBE zależnego od LET [15, 16, 17, 18] (rozdział 2.2.4). Obecnie jednak modele te nie są stosowane w planowaniu radioterapii protonowej.

LET, który kwantyfikuje jakość promieniowania, może różnić się nawet dziesięciokrotnie dla pierwotnych i wtórnych protonów na tej samej głębokości [19]. Wzrost RBE wraz z LET na końcu zasięgu wiązki protonowej jest jednym z powodów, dla których unika się stosowania kierunków i energii wiązek, które mogłyby się zatrzymywać w bliskim sąsiedztwie OAR. Wiele badań wskazuje na związek podwyższonego LET i RBE protonów ze zmianami radiograficznymi i skutkami ubocznymi terapii,

w szczególności martwicy w obszarze mózgu [20, 21, 22, 23, 24]. Pomimo, że inne badania sugerują brak konsensusu w tej kwestii m.in. z powodu różnic w radiowrażliwości pomiędzy pacjentami [25, 26, 27], optymalizacja planów leczenia z uwzględnieniem rozkładów LET stanowi potencjalne rozwiązanie w celu redukcji skutków ubocznych i zwiększenia skuteczności radioterapii protonowej.

Informacja na temat jakości promieniowania w danej objętości może zostać scharakteryzowana przez widmo wartości LET wszystkich protonów lub, prościej, przez pojedynczą wartość średnią, na której zwykle bazują modele zmiennego RBE [15, 16, 17, 18]. R. Grün i in. [28] wykazali jednak, że pojedyncza wartość średniego LET nie jest wystarczająco reprezentatywna w złożonych, mieszanych polach promieniowania, w których RBE traci liniową zależność od LET. Biorąc pod uwagę trudności w powiązaniu wartości średniego LET i ryzyka nekrozy w zdrowych tkankach [25, 26, 27], coraz częściej zwraca się uwagę na znaczenie całego widma LET dla określania skutków biologicznych.

Obecnie coraz większy nacisk kładzie się na uwzględnienie jakości promieniowania w optymalizacji planów terapeutycznych w celu lepszego wykorzystania właściwości radiobiologicznych wiązek protonowych [29, 30, 31, 32, 33]. Podczas gdy dostępne są szybkie metody obliczeniowe oparte o symulacje Monte Carlo (MC) [34], a także metody optymalizacji planów terapeutycznych uwzględniających LET (rozdział 2.7.1), nadal brakuje komercyjnie dostępnych eksperymentalnych metod walidacji symulacji, systematycznej charakterystyki wartości LET w warunkach klinicznych, szczególnie przy zastosowaniu IMPT, a także procedur zapewniania i kontroli jakości w tym zakresie. Z punktu widzenia praktyki klinicznej istotna jest prostota obsługi, miniaturyzacja a także komercyjna dostępność detektora mogącego posłużyć do tego celu. Te wymagania stanowią obecnie przeszkodę dla praktycznego zastosowania detektorów mikrodozymetrycznych w rutynie klinicznej (rozdział 2.7.2).

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest zaproponowanie metodologii i dokonanie eksperymentalnej weryfikacji jakości mieszanych pól promieniowania produkowanych podczas radioterapii protonowej, co pozwoli w przyszłości na walidację obliczeń LET oraz ulepszenie procedur planowania leczenia i kontroli jakości. Istotnym aspektem tej pracy jest pomiar zdeponowanej energii oraz LET pojedynczych cząstek mieszanego pola promieniowania z zastosowaniem komercyjnie dostępnego i zminiaturyzowanego detektora Timepix3 [35].

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zbadano wpływ zmodyfikowanych ustawień na odpowiedź detektora Timepix3 oraz stabilność zredukowanego prądu wiązki. Wyniki tych badań były istotne ze względu na ograniczoną maksymalną gęstość strumienia cząstek, którą jest w stanie zmierzyć detektor, a także efekt wysycenia sygnału dla wysokich wartości zdeponowanej energii na piksel. Następnie przeprowadzono prace eksperymentalne oraz symulacje MC obejmujące charakterystykę jakości mieszanego pola promieniowania wytworzonego przez pojedyncze wiązki ołówkowe oraz dla planów napromienionych technikami SOBP i IMPT w fantomie jednorod-

nym i antropomorficznym. Eksperymenty te odzwierciedlają standardowe procedury dozymetryczne zapewniania i kontroli jakości stosowane w radioterapii protonowej. Niniejszą pracę doktorską poprzedziło studium przydatności detektora półprzewodnikowego do charakterystyki mieszanych pól promieniowania produkowanych przez pojedyncze ołówkowe wiązki protonowe w wodzie, przeprowadzone z wykorzystaniem detektora starszej generacji, co zostało opisane w pracy magisterskiej [36] oraz w publikacji Stasica i in. (2023) [37].

W rozdziale 2 tej pracy przedstawiono fizyczne i radiobiologiczne podstawy radioterapii protonowej, jej realizację, obecny status eksperymentalnej charakterystyki jakości promieniowania w radioterapii protonowej, a także podstawy detekcji promieniowania za pomocą detektorów półprzewodnikowych. W rozdziale 3 przedstawiono materiały i metody, w tym ośrodek radioterapii protonowej, detektor, układy eksperymentalne, przeprowadzone symulacje MC oraz przetwarzanie i analizę danych. W rozdziale 4 przedstawiono wyniki, w szczególności te dotyczące weryfikacji wpływu modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na odpowiedź detektora oraz charakterystykę LET dla planów IMPT w różnych fantomach. W rozdziale 5 przedstawiono dyskusję wyników, a w rozdziale 6 podsumowano wyniki i wnioski wynikające z realizacji niniejszej pracy doktorskiej.

Poniżej przedstawiono spis artykułów, w których opublikowano wyniki uzyskane w ramach realizacji niniejszej pracy:

1. **Paulina Stasica-Dudek**, Carlos Granja, Renata Kopeć, Dawid Krzempek, Cristina Oancea, Antoni Ruciński, Marzena Rydygier, Mateusz Winiarz, Jan Gajewski, *Experimental validation of LET in Intensity-Modulated Proton Therapy with a miniaturized pixel detector*, *Physics in Medicine & Biology*, 2025, DOI: 10.1088/1361-6560/adcaf9 (cytowany jako [38]);
2. **Paulina Stasica-Dudek**, Cristina Oancea, Carlos Granja, Konrad Guguła, Jan Jakubek, Renata Kopeć, Dawid Krzempek, Michal Matous, Antoni Ruciński, Marzena Rydygier, Jan Gajewski, *Technical report: Configuration of Timepix3 read-out parameters for spectral measurements in proton therapy applications*, *Physica Medica*, 2025, DOI: 10.1016/j.ejmp.2024.104885 (cytowany jako [39]).

Poniżej przedstawiono spis artykułów o powiązanej tematyce opublikowanych w czasie realizacji niniejszej pracy:

1. **Paulina Stasica**, Hanh Nguyen, Carlos Granja, Renata Kopeć, Lukas Marek, Cristina Oancea, Łukasz Raczyński, Antoni Ruciński, Marzena Rydygier, Keith Schubert, Reinhard Schulte, Jan Gajewski, *Single proton LET characterization with the Timepix detector and artificial intelligence for advanced proton therapy*

- treatment planning, Physics in Medicine & Biology*, 2023, DOI: 10.1088/1361-6560/acc9f8 (cytowany jako [37]);
2. Jan Gajewski, Damian Borys, Angelica De Gregorio, Renata Kopeć, Nils Krah, Dawid Krzempek, Vincenzo Patera, Ilaria Rinaldi, Marzena Rydygier, David Sarrut, Angelo Schiavi, Tomasz Skóra, **Paulina Stasica-Dudek**, Antoni Ruciński *LET spectra scoring for applications in proton radiotherapy, Computers in Biology and Medicine*, 2025, DOI: 10.1016/j.compbimed.2025.110802 (cytowany jako [34]);
 3. Carlos Granja, Jaroslav Šolc, Jan Gajewski; Antoni Ruciński, **Paulina Stasica**, Marzena Rydygier, Lukas Marek, Cristina Oancea, *Composition and Spectral Characterization of Mixed-Radiation Fields with Enhanced Discrimination by Quantum Imaging Detection, IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2024, DOI: 10.1109/tns.2024.3369972 (cytowany jako [40]);
 4. Carlos Granja, Jan Jakubek, Pavel Soukup, Martin Jakubek, Daniel Turecek, Lukas Marek, Stepan Polansky, Jan Gajewski, Antoni Ruciński, **Paulina Stasica**, Marzena Rydygier, Andrej Novák, Dusan Poklop, *Spectral and directional sensitive composition characterization of mixed-radiation fields with the miniaturized radiation camera MiniPIX Timepix2, Journal of Instrumentation*, 2022, DOI: 10.1088/1748-0221/17/11/c11014 (cytowany jako [41]);
 5. Racell Nabha, Olivier Van Hoey, Carlos Granja, Alessio Parisi, Marijke De Saint-Hubert, Lara Struelens, Cristina Oancea, Edmond Sterpin, Vaclav Zach, Jan Štursa, Antoni Ruciński, Jan Gajewski, **Paulina Stasica**, Filip Vanhavere, *A novel method to assess the incident angle and the LET of protons using a compact single-layer Timepix detector, Radiation Physics and Chemistry*, 2022, DOI: 10.1016/j.radphyschem.2022.110349 (cytowany jako [42]);
 6. Carlos Granja, Jan Jakubek, Pavel Soukup, Martin Jakubek, Daniel Turecek, Lukas Marek, Cristina Oancea, Stefan Gohl, Benedikt Bergmann, Stanislav Pospisil, Milan Malich, Marco Vuolo, Alan Owens, Vaclav Zach, Jan Štursa, David Chvátil, Václav Olšanský, Antoni Ruciński, Jan Gajewski, **Paulina Stasica**, Zdenek Vykydal, Jaroslav Šolc, *MiniPIX Timepix3 — a miniaturized radiation camera with onboard data processing for online characterization of wide-intensity mixed-radiation fields, Journal of Instrumentation*, 2022, DOI: 10.1088/1748-0221/17/03/C03019 (cytowany jako [43]).

Rozdział 2

Radioterapia protonowa i dozymetria

W rozdziale przedstawiono fizyczne i radiobiologiczne podstawy radioterapii protonowej (rozdziały 2.1 oraz 2.2) wraz z praktycznymi aspektami dostarczania wiązki (rozdział 2.3) i realizacji radioterapii protonowej (rozdział 2.6) istotnymi w kontekście niniejszej pracy. Następnie przedstawiony został obecny status implementacji jakości promieniowania w planowaniu leczenia oraz metod jej eksperymentalnej charakterystyki za pomocą różnych typów detektorów (rozdział 2.7). Na koniec omówiono podstawy detekcji promieniowania z wykorzystaniem detektorów półprzewodnikowych, co stanowi istotny aspekt przeprowadzonych prac eksperymentalnych (rozdział 2.8).

2.1 Aspekty fizyczne

2.1.1 Podstawowe wielkości i jednostki dozymetryczne

W rozdziale tym przedstawiono podstawowe wielkości i jednostki istotne z punktu widzenia niniejszej pracy doktorskiej. Fluencja, Φ , jest to liczba cząstek dN wcho-
dzących do kuli o polu powierzchni wielkiego koła da [44]:

$$\Phi = \frac{dN}{da} \quad . \quad (2.1)$$

Fluencja zwykle wyrażana jest w $\frac{1}{m^2}$ lub $\frac{1}{cm^2}$. Gęstość strumienia cząstek, $\dot{\Phi}$, jest pochodną fluencji po czasie t :

$$\dot{\Phi} = \frac{d\Phi}{dt} \quad . \quad (2.2)$$

Gęstość strumienia cząstek zwykle wyrażana jest w $\frac{1}{m^2s}$ lub $\frac{1}{cm^2s}$.

Dawka pochłonięta, D , jest średnią energią $d\bar{\epsilon}$ przekazaną przez dowolne promieniowanie jonizujące do materii o jednostkowej masie dm [45]:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad . \quad (2.3)$$

Jednostką dawki pochłoniętej jest grej (Gy), gdzie $1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$. Moc dawki pochłoniętej, $\dot{D}$, określa przyrost dawki pochłoniętej dD w przedziale czasu dt :

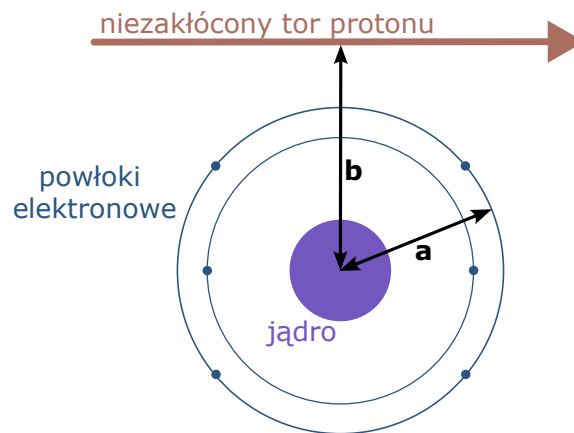
$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad . \quad (2.4)$$

Jednostką mocy dawki jest $\frac{\text{Gy}}{\text{s}}$.

Podczas gdy energia promieniowania w konwencjonalnej radioterapii wyrażana jest w kilowoltach (kV), energię w radioterapii protonowej wyraża się zazwyczaj w elektronowoltach (eV). Energię nominalną wiązek protonowych wyraża się zwykle w MeV, a zdeponowaną energię — w keV.

2.1.2 Rodzaje oddziaływań protonów z materią

Protony w zakresie energii stosowanym w radioterapii (do około 230-240 MeV) wchodzi w reakcje z medium przez oddziaływania elektromagnetyczne i jądrowe. Typ oddziaływania zależy od parametru zderzenia b oraz klasycznego promienia atomu a wynoszącego od ułamka do kilku angstromów [44]. Definicje parametrów a i b przedstawia rysunek 2.1.



Rysunek 2.1: Schemat przedstawiający klasyczny promień atomu a oraz klasyczny parametr zderzenia b . Zaadaptowano z Attix (2004) [44].

Gdy $b \gg a$, zachodzą tzw. zderzenia miękkie. Oddziaływanie kulombowskie cząstki z atomem ośrodka wpływa na atom jako całość wzbudzając go lub, rzadziej, doprowadzając do jonizacji. W efekcie tego oddziaływania przekazywana jest niewielka ilość energii rzędu kilku eV. Choć przekazywane energie są niewielkie, prawdopodobieństwo tego rodzaju zderzeń jest stosunkowo wysokie, przez co ten typ oddziaływania odpowiada za istotną ilość energii przekazanej przez promieniowanie do ośrodka [44].

Kiedy $b \approx a$, istnieje wyższe prawdopodobieństwo, że proton przekaże elektronowi atomu ośrodka energię przewyższającą energię wiązania i dojdzie do jonizacji

atomu ośrodka. Energia przekazana elektronowi może być na tyle wysoka, że elektron ten będzie zdolny do jonizacji kolejnych atomów ośrodka (tzw. elektron δ). Opisane oddziaływania elektromagnetyczne z elektronami atomów ośrodka powodują kwazi-ciągłe hamowanie protonu i odchylenie go o niewielki kąt o pomijalnym wpływie na rozmiar wiązki.

W przypadku gdy $b \ll a$, może dojść do oddziaływań elektromagnetycznych lub jądrowych protonu z jądrem atomu ośrodka. Elektromagnetyczne oddziaływanie z jądrami atomów ośrodka powoduje rozproszenie protonów o znaczny kąt. Wysokoenergetyczny proton przechodząc przez ośrodek podlega wielu takim oddziaływaniom, co znane jest jako wielokrotne rozpraszanie kulombowskie (z ang. *Multiple Coulomb Scattering*, MCS). Wpływ MCS na rozproszenie wiązki opisano w rozdziale 2.1.8. Zderzenia nieelastyczne polegają na reakcjach jądrowych cząstki (protonu) z jądrami atomów ośrodka, co opisano w rozdziale 2.1.7. Zachodzi także emisja promieniowania hamowania (z niem. *Bremsstrahlung*), jednak dla zakresu energii wiązek protonowych stosowanych w radioterapii straty energii w wyniku tego zjawiska są pomijalne.

2.1.3 Zdolność hamowania

Masową zdolność hamowania wiązki jonowej, $\frac{S}{\rho}$, definiuje się jako:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho ds} \quad , \quad (2.5)$$

gdzie ρ to gęstość materiału, a $\frac{dE}{ds}$ opisuje liniową zdolność hamowania, tj. stratę energii dE na jednostkowej drodze ds .

Całkowita masowa zdolność hamowania stanowi sumę masowej kolizyjnej (elektronowej) zdolności hamowania $\frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{el}$, masowej jądrowej zdolności hamowania $\frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{nuc}$ oraz masowej radiacyjnej zdolności hamowania $\frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{rad}$:

$$\frac{S}{\rho} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{el} + \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{nuc} + \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{rad} \quad . \quad (2.6)$$

Elektronowa zdolność hamowania, $\left(\frac{dE}{ds} \right)_{el}$, zwana także kolizyjną, jest spowodowana elektromagnetycznym oddziaływaniem cząstki hamowanej z atomami lub elektronami atomowymi, które prowadzi do ekscytacji lub jonizacji. Jądrowa zdolność hamowania, $\left(\frac{dE}{ds} \right)_{nuc}$, wynika z elastycznych zderzeń z jądrami atomów ośrodka, w których przekazywana jest energia odrzutu, tj. energia kinetyczna, jaką zyskuje jądro w wyniku zasady zachowania pędu. Radiacyjna zdolność hamowania, $\left(\frac{dE}{ds} \right)_{rad}$, wynika z emisji promieniowania hamowania w polach elektrycznych jąder i elektronów atomów [46].

Średnią stratę energii cząstki na jednostkowej drodze na skutek kolizyjnej zdolności hamowania opisuje teoretyczne równanie zaproponowane przez Hansa Bethe [47]

z poprawką Felixa Blocha [48], znane jako równanie Bethe-Blocha:

$$-\frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{ds} \right)_{el} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{ds} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right], \quad (2.7)$$

gdzie N_A jest liczbą Avogadro, r_e jest klasycznym promieniem elektronu, m_e jest masą spoczynkową elektronu, c jest prędkością światła, Z i A to liczba atomowa i masowa ośrodka absorbującego, z jest ładunkiem jonu, $\beta = \frac{v}{c}$ gdzie v jest prędkością jonu, $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$, a I jest średnim potencjałem jonizacyjnym ośrodka. δ jest współczynnikiem korekcji związanym z gęstością ośrodka istotnym dla wysokich energii, a C jest współczynnikiem korekcji na ekranowanie ładunku stosowanym dla bardzo niskich energii, kiedy prędkość cząstki jest porównywalna z prędkością elektronu na orbicie atomowej [49, 50]. Jednostką najczęściej stosowaną do opisu liniowej zdolności hamowania, $\frac{dE}{ds}$, jest $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, natomiast do opisu masowej zdolności hamowania, $\frac{S}{\rho}$ — $\frac{\text{MeVcm}^2}{\text{g}}$.

Zgodnie z równaniem Bethe-Blocha, gdy cząstka traci energię i zwalnia, kolizyjna masowa zdolność hamowania rośnie eksponencjalnie. Na końcu zasięgu monoenergetycznej wiązki zdolność hamowania osiąga maksimum, a wszystkie pierwotne cząstki się zatrzymują. Zależność ta prowadzi do charakterystycznego profilu dawki wiązek protonów i cięższych jonów w wodzie (lub ciele pacjenta), który znany jest jako krzywa Bragga — rysunki 2.2 i 2.5a. Nazwa ta pochodzi od nazwiska Williama H. Bragga, który w 1904 roku wykazał eksperymentalnie, że gęstość jonizacji gwałtownie wzrasta blisko końca zasięgu cząstek α [51, 52].

Przyjmuje się, że równanie Bethe-Blocha bez uwzględnienia korekcji prawidłowo opisuje zdolność hamowania w zakresie energii od 3 do 300 MeV [53]. Straty energii związane z jądrową zdolnością hamowania, podobnie jak z radiacyjną, są w tym zakresie energii pomijalne — rysunek 2.3.

Jeżeli materiał jest złożony z wielu pierwiastków, do wyznaczenia całkowitej masowej zdolności hamowania można zastosować zasadę addytywności Bragga. Zasada ta stanowi, że atomy wnoszą wkład w zdolność hamowania w sposób niemal niezależny, przez co ich efekty są addytywne:

$$\frac{S}{\rho} = \sum_i w_i \left(\frac{S}{\rho} \right)_i, \quad (2.8)$$

gdzie w_i jest ułamkiem masowym i -tego pierwiastka. Zasada ta pomija wpływ wiązań chemicznych. Zależność masowej zdolności hamowania w wodzie od energii wiązki protonowej przedstawia rysunek 2.3.

Woda jest stosowana w radioterapii jako materiał referencyjny, ponieważ posiada gęstość oraz skład pierwiastkowy zbliżony do tkanki. Dzięki temu możliwe jest wprowadzenie pojęcia względnej zdolności hamowania (z ang. *relative stopping power*, RSP). RSP definiuje się jako stosunek zdolności hamowania danego materiału do zdolności hamowania materiału referencyjnego (wody). Wielkość ta stosowana jest w planowaniu leczenia w celu modelowania rozkładu dawki w tkankach pacjenta.

2.1.4 Wielkości charakteryzujące jakość promieniowania

LET jest powszechnie stosowaną wielkością fizyczną służącą do charakterystyki jakości pola promieniowania w radioterapii hadronowej. LET danego materiału, dla cząstki naładowanej danego typu i energii definiuje się jako:

$$\text{LET}_\Delta = \frac{dE_\Delta}{ds} \quad , \quad (2.9)$$

gdzie dE_Δ to średnia energia stracona przez cząstkę naładowaną pokonującą drogę ds na skutek oddziaływań elektromagnetycznych, pomniejszona o sumę średnich energii kinetycznych wtórnych elektronów, wyższych niż określona wartość progowa Δ . Jeżeli $\Delta \rightarrow \infty$, tzw. nieograniczony LET, oznaczany jako LET_∞ , jest równy co do wartości bezwzględnej liniowej kolizyjnej zdolności hamowania [45]. LET jest zwykle wyrażany w $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ lub $\frac{\text{MeV}}{\text{cm}}$.

Chociaż pełniejszą informację o charakterystyce jakości mieszanego pola promieniowania w danym punkcie pola zawiera widmo wartości LET wszystkich cząstek, w praktyce często wyznacza się wartości średnie LET dla wszystkich, bądź jedynie wybranych cząstek. W radioterapii protonowej najczęściej stosowaną metodą uśredniania LET jest ważenie dawką [54]. LET ważony dawką, LET_D , można wyznaczyć jako:

$$\text{LET}_D = \frac{\sum_i d_i \text{LET}_i}{\sum_i d_i} \quad , \quad (2.10)$$

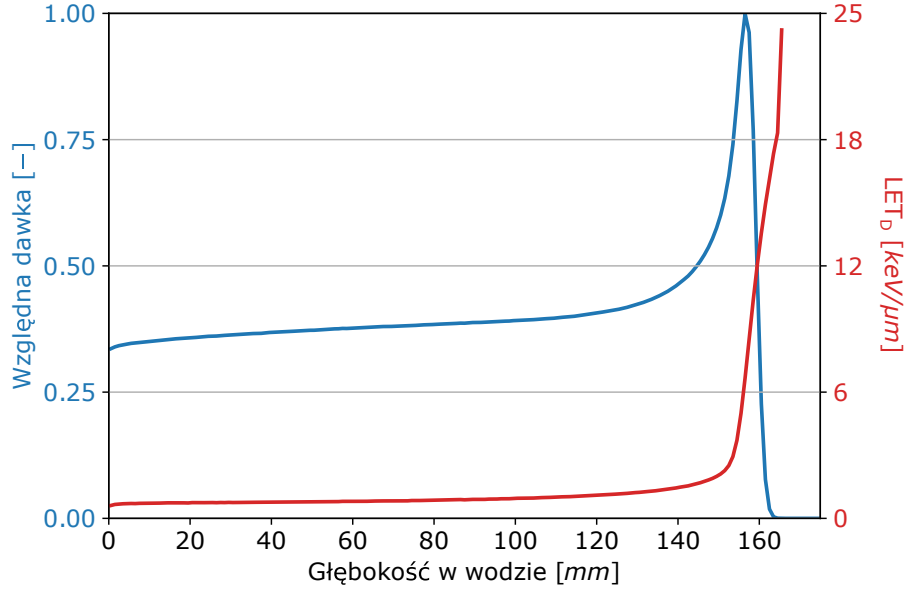
gdzie d_i jest dawką zdeponowaną przez daną cząstkę. Inną metodą uśredniania LET jest ważenie fluencją [54]:

$$\text{LET}_\Phi = \frac{\sum_i \Phi_i \text{LET}_i}{\sum_i \Phi_i} \quad . \quad (2.11)$$

Obecnie rekomendowaną wielkością do charakterystyki jakości promieniowania w radioterapii protonowej jest LET_D obliczany dla pierwotnych i wtórnych protonów [55].

Jak pokazano na rysunku 2.3, zdolność spowalniania, a zatem także LET_∞ protonów, rośnie wraz ze spadkiem energii kinetycznej w zakresie od 300 do 3 MeV. Rysunek 2.2 przedstawia profil głębokościowy LET_D dla wiązki protonowej o energii 150 MeV w wodzie. Wartości LET_D w obszarze plateau dawki wynoszą typowo do kilku $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, natomiast na spadku dystalnym piku Bragga LET_D wzrasta gwałtownie do ponad 20 $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$.

Jednocześnie należy mieć na uwadze ograniczenia charakterystyki jakości promieniowania za pomocą parametru LET. W rzeczywistości, cząstki o tej samej wartości nieograniczonego LET mogą wykazywać różny efekt biologiczny ze względu na zasięg elektronów δ . W radioterapii protonowej jednak, w przeciwieństwie do terapii wiązkami cięższych jonów, LET_D jest dobrym przybliżeniem. Jest tak, ponieważ przez pojedyncze komórki, przy standardowo stosowanych wielkościach dawek, przechodzi wystarczająco duża liczba protonów (od setek do tysięcy), aby zaszła równowaga pomiędzy elektronami δ opuszczającymi i wchodzącymi do danej objętości [56].



Rysunek 2.2: Profile głębokościowe dawki (kolor niebieski) oraz LET_D (kolor czerwony) w wodzie dla wiązki protonowej o energii 150 MeV. Symulacje wykonane za pomocą kodu MC FRED.

Inną wielkością stosowaną w kontekście charakterystyki jakości promieniowania jest energia liniowa, y , zdefiniowana jako [46]:

$$y = \frac{\epsilon}{\bar{l}} \quad , \quad (2.12)$$

gdzie ϵ to energia zdeponowana w pojedynczym zdarzeniu w mikroskopowej objętości o średniej długości cięciwy $\bar{l}$. Jednostką y jest $\frac{J}{m}$, ale może być również wyrażona w $\frac{keV}{\mu m}$. W przeciwieństwie do LET, y jest wielkością stochastyczną i jest powszechnie stosowana w mikrodozymetri (rozdział 2.7.2) oraz w modelowaniu radiobiologicznym w m.in. modelu mikrodozymetryczno-kinetycznym [57] (rozdział 2.2.4). Jeszcze dalej idącym podejściem jest charakterystyka depozycji energii w skali nano za pomocą wielkości nanodozymetrycznych, takich jak wielkość klastra jonizacji [58].

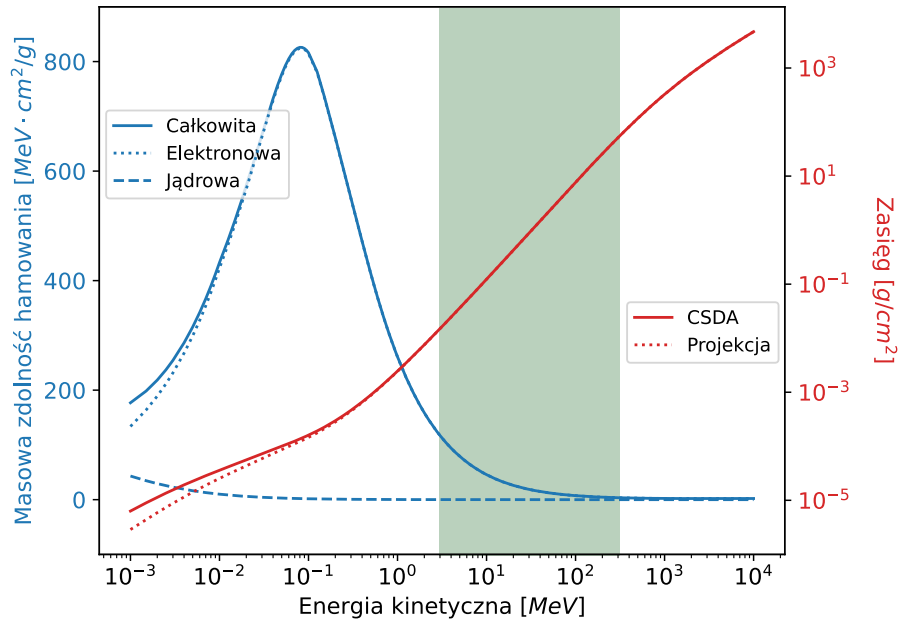
2.1.5 Zasięg wiązki

Średni zasięg protonu oznacza głębokość w medium, na jaką cząstka będzie penetrować materiał, zmierzona wzdłuż początkowego kierunku cząstki (projekcja). W przybliżeniu zasięg protonu, R , można wyznaczyć zakładając, że proton porusza się po linii prostej i traci energię w sposób ciągły, co znane jest jako przybliżenie ciągłego spowalniania (z ang. *continuous slowing down approximation*, CSDA). Wówczas można scałkować odwrotność masowej (lub liniowej) zdolności hamowania od

energii początkowej E_0 do wartości bliskiej zeru E_1 :

$$\rho R = \int_{E_0}^{E_1} \left(\frac{1}{\rho} \frac{dE}{ds} \right)^{-1} dE \quad . \quad (2.13)$$

Stosując powyższą metodę zaniedbuje się efekt MCS, przez co otrzymaną wielkością jest średnia całkowita droga przebyta przez proton. Mimo to, w zakresie energii początkowych wiązek stosowanych w radioterapii (od kilkudziesięciu do około 240 MeV), wpływ tego efektu na zasięg wiązki jest pomijalny, co pokazano na rysunku 2.3.



Rysunek 2.3: Zależność elektronowej, jądrowej i całkowitej zdolności hamowania wody od energii protonu (kolor niebieski) oraz zasięg protonów wyznaczony przy założeniu CSDA oraz z uwzględnieniem MCS (kolor czerwony). Wykres sporządzony na podstawie bazy danych PSTAR NIST [59]. Na zielono oznaczono zakres energii wiązek protonowych od 3 do 300 MeV, który jest prawidłowo opisywany przez równanie Bethe-Blocha bez korekcji.

2.1.6 Fluktuacja energii i zasięgu wiązki

Ponieważ spowalnianie protonów zachodzi w skończonej liczbie zderzeń wzdłuż toru cząstki i ma charakter stochastyczny, zachodzą fluktuacje wartości energii zdeponowanej przez protony monoenergetycznej wiązki. Zgodnie z teorią Nielsa Bohra, fluktuacje strat energii po przejściu cząstek przez grubą warstwę mają w przybliżeniu rozkład normalny [60]. Podczas gdy rozkład wartości zdeponowanej energii po przejściu przez odpowiednio grubą warstwę jest symetryczny, dla cienkich warstw rozkład

ten jest asymetryczny z wartością mody mniejszą od wartości średniej [50]. Rozmycie (rozrzut) zdeponowanej energii w cienkich warstwach może być wyznaczone na podstawie teorii Landaua [61] lub Vavilova [62].

Na skutek rozmycia energetycznego protony mogą zatrzymywać się na różnych głębokościach, co powoduje poszerzenie piku Bragga. Zasięg protonów monoenergetycznej wiązki jest opisany rozkładem normalnym. Wyrażone w procentach wartości odchyłeń standardowych średniego przewidywanego zasięgu wiązek protonowych zostały opublikowane przez Josepha F. Janni [63]. W zakresie energii stosowanym w radioterapii rozmycie zasięgu wyrażone jako procent średniego zasięgu dla lekkich materiałów wynosi około 1,2% [53].

2.1.7 Reakcje jądrowe

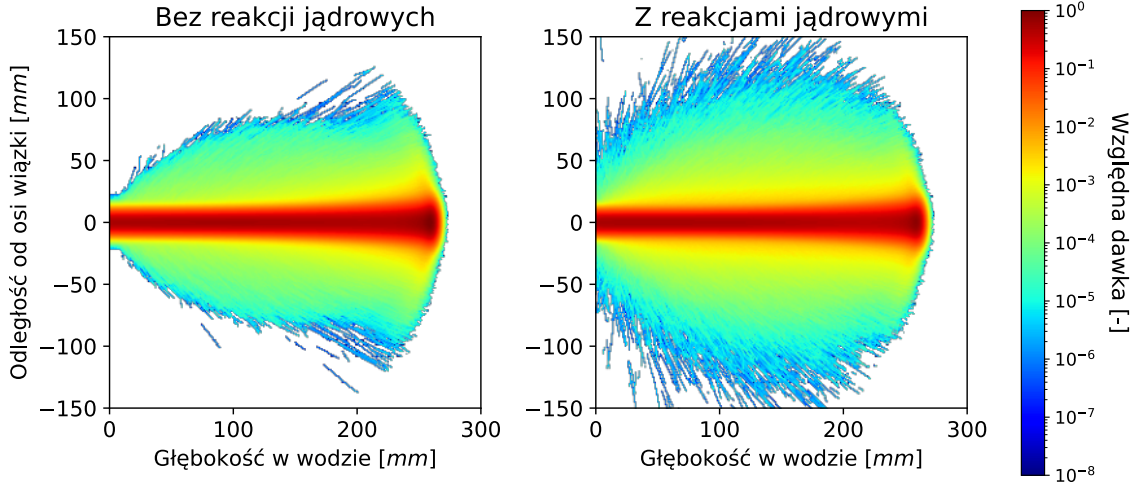
Zderzenie protonu z jądrem atomu ośrodka może prowadzić do reakcji jądrowej, jeżeli proton posiada wystarczającą energię kinetyczną, aby pokonać barierę kulombowską wynikającą z elektrostatycznego odpychania między protonem a jądrem. Prawdopodobieństwo reakcji jądrowych wzrasta z energią wiązki protonowej i może sięgać nawet 25% dla 200 MeV [64].

Produktami tych reakcji mogą być m.in. fotony γ z deekscytacji wzbudzonych jąder, wtórne protony, rzadziej deuterony i tryt oraz cięższe jony, głównie cząstki α , a także jądra resztkowe. Uwolnione cząstki naładowane mają wysoki LET, co sprawia, że wykazują wysoką skuteczność radiobiologiczną. Podczas radioterapii protonowej z zastosowaniem wiązek o wysokiej energii wtórne protony odpowiadają za około 10% dawki całkowitej [50]. Deuterony i cięższe jony stanowią mniej niż 1% terapeutycznej zaabsorbowanej dawki [65]. Ponieważ ich zasięg jest niewielki, zwykle deponują one energię blisko miejsca produkcji [50].

W trakcie radioterapii wiązkami protonowymi powstają także neutrony o szerokim zakresie energii od neutronów prędkich do termicznych (ponad 10 rzędów wielkości) [66]. Jako że są silnie przenikliwe, a ich efektywność biologiczna jest około 20 razy wyższa niż protonów [67], potencjalnie odpowiadają za zwiększone ryzyko późnych efektów ubocznych terapii [68]. Ponadto, w wyniku reakcji jądrowych powstają lekkie radioaktywne izotopy, głównie C-11, N-13, O-15, emitujące pozytony w rozpadach β^+ [69]. W wyniku anihilacji pozytonów z elektronami ośrodka dochodzi do powstania fotonów γ .

Produkty reakcji jądrowych, w szczególności te lżejsze (wtórne protony), mogą przenosić energię na istotne odległości powodując rozproszenie wiązki (podrozdział 2.1.8), co przedstawiono na rysunkach 2.4 i 2.5b. W wyniku tego rozproszenia zachodzi także redukcja wysokości piku Bragga w stosunku do obszaru plateau. Reakcje jądrowe są także powodem, dla którego występuje charakterystyczny obszar narastania dawki na pierwszych 1-2 cm głębokości w wodzie. Jest on spowodowany znacznym zasięgiem cząstek wtórnych, głównie protonów, oraz ich dominującą emisją

w kierunkach do przodu [70]. Wpływ reakcji jądrowych na kształt krzywej Bragga pokazuje rysunek 2.5a.



Rysunek 2.4: Wpływ reakcji jądrowych na dwuwymiarowy rozkład dawki od pojedynczej wiązki protonowej o energii 200 MeV w wodzie — dwuwymiarowy rozkład dawki z wyłączonymi (po lewej) i włączonymi (po prawej) nieelastycznymi reakcjami jądrowymi dla modelu Rossi-Greisen z poprawką à la Fippel [71]. Symulacje wykonane za pomocą kodu MC FRED — śledzone są tylko pierwotne i wtórne protony, deuterony i cząstki α . Energia od innych cięższych wtórnych cząstek naładowanych została zdeponowana w miejscu ich produkcji.

2.1.8 Rozproszenie wiązki

Przechodząc przez ośrodek proton ulega wielu niezależnym i przypadkowym rozproszeniom na skutek oddziaływań elektromagnetycznych pierwotnych protonów z jądrami atomów ośrodka, co znane jest jako MCS. Dla małych wartości kątów rozproszenia protonów, zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym, są one w przybliżeniu opisane rozkładem normalnym. Dla większych kątów rozkład ten odbiega od normalnego. Jedną z przyczyn tego zjawiska są rzadkie rozproszenia protonów o duże kąty spowodowane oddziaływaniami elektromagnetycznymi z jądrami atomów o bardzo małej wartości parametru zderzenia b . W efekcie dla małych wartości kątów rozproszenia θ profil poprzeczny przyjmuje kształt funkcji rozkładu normalnego, natomiast dla większych kątów dawka maleje wraz z $1/\sin\frac{\theta}{2}$ zgodnie z przekrojem czynnym Rutherforda.

Teoria MCS była rozwijana przez Bruna Rossiego i Kennetha Greisena, którzy w 1941 roku zaproponowali prosty wzór na pierwiastek średniego kwadratowego kąta

rozproszenia $\theta_{\text{Rossi-Greisen}}$ po przejściu przez ośrodek o grubości L [72, 73]:

$$\theta_{\text{Rossi-Greisen}} = \frac{21\text{MeV}}{pv} \sqrt{\frac{L}{L_R}} \quad , \quad (2.14)$$

gdzie pv jest iloczynem pędu i prędkości cząstki (współczynnik kinetyczny), a L_R jest długością radiacyjną charakterystyczną dla danego materiału ośrodka.

Teorię rozprożeń cząstek naładowanych, która precyzyjniej unifikuje obszary niskich i wysokich kątów, przedstawił w 1947 roku Gert Moliere [74]. Teoria ta była dalej rozwijana przez Hansa A. Bethe [75], a następnie przez Alfreda O. Hansona [76]. W 1975 roku Virgil L. Highland sparametryzował rozwiniętą przez Moliere, Bethe i Hansona teorię w celu uproszczenia obliczeń. Otrzymał prostą funkcję [73], która później została zmodyfikowana przez Bernarda Gottschalka [77]:

$$\theta_{\text{Highland}} = \frac{14,1\text{MeV}}{pv} z \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left(1 + \frac{1}{9} \log \frac{L}{L_R} \right) \quad , \quad (2.15)$$

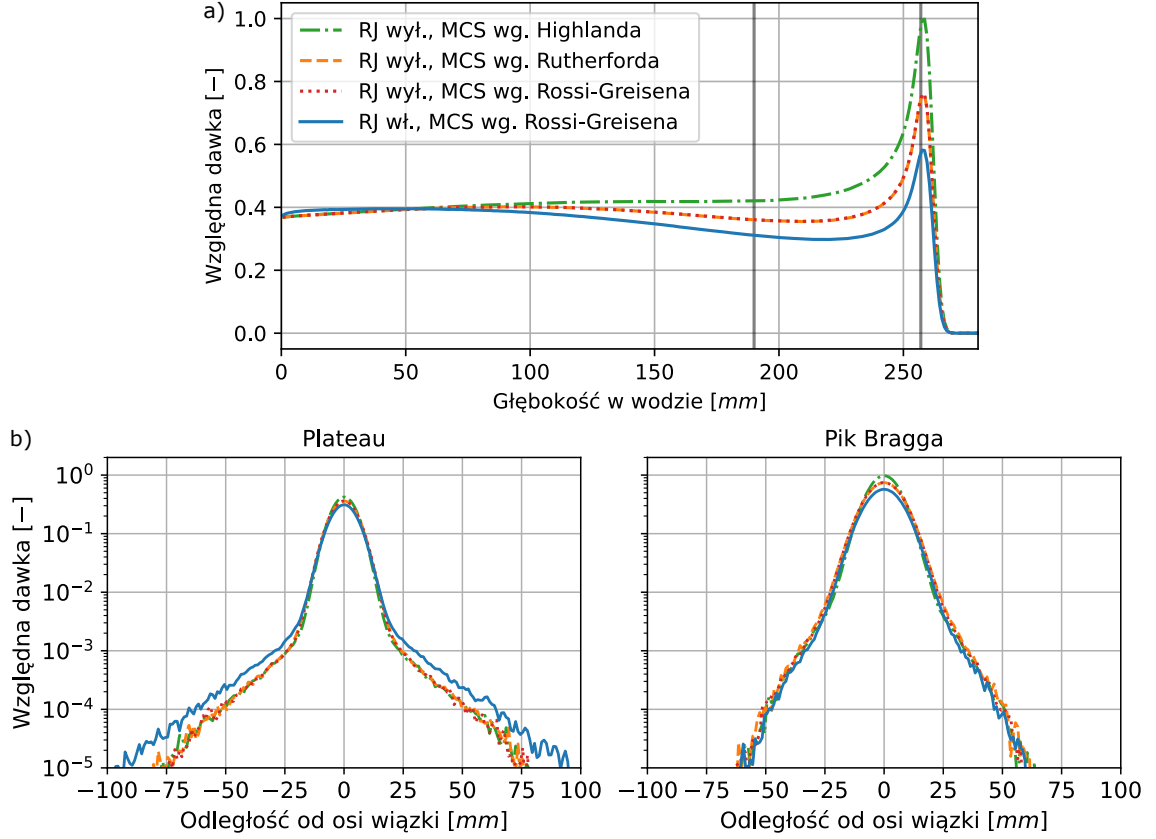
gdzie z jest ładunkiem cząstki podzielonym przez ładunek elementarny. Highland założył, że warstwa, przez którą przechodzi cząstka, jest wystarczająco cienka, tak że pv nie zmienia się znacząco. W związku z tym, powyższy wzór nie może być stosowany do grubszych warstw. Gottschalk zaproponował bardziej ogólny wzór:

$$\theta_{\text{Highland}} = 14,1z \left(1 + \frac{1}{9} \log \frac{t}{L_R} \right) \left(\int_0^t \left(\frac{1}{pv} \right)^2 \frac{1}{L_R} dt' \right)^{1/2} \quad , \quad (2.16)$$

który dla cienkich warstw jest równoważny ze wzorem 2.15. Wzór Highlanda opisuje rozproszenie wiązki niemalże tak dobrze, jak pełne obliczenia Moliere ($\pm 5\%$) i jest wystarczający do opisu kwazi-normalnej części rozkładu.

Drugim powodem, dla którego rozkład normalny nieprawidłowo opisuje dawkę dla dużych kątów rozprożeń, są produkty reakcji jądrowych protonów z jądrami ośrodka — rysunki 2.4 i 2.5b. Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, produkty oddziaływań jądrowych emitowane są zwykle pod dużymi kątami w stosunku do wiązki pierwotnej i powodują powstanie charakterystycznego niskodawkowego halo wokół profilu dawkowego wiązki [53].

Rysunek 2.5 przedstawia porównanie profili dawki dla pojedynczej wiązki protonowej z i bez reakcji jądrowych oraz dla trzech modeli MCS: pojedynczy rozkład normalny na podstawie wzoru Highlanda, podwójny rozkład normalny z ogonami według Rutherforda oraz pojedynczy rozkład normalny na podstawie wzoru Rossi-Greisen z poprawką à la Fippel [71].



Rysunek 2.5: Wpływ reakcji jądrowych i zastosowania różnych modeli MCS na profile dawki dla pojedynczej wiązki protonowej o energii 200 MeV w wodzie. (a) Profil podłużny wiązki przedstawiający krzywą Bragga z włączonymi (kolor niebieski) i wyłączonymi (kolor zielony, pomarańczowy i czerwony) reakcjami jądrowymi (RJ) dla różnych modeli MCS. (b) Profile poprzeczne wiązki w obszarze plateau po lewej oraz w pikie Bragga po prawej. Głębokości profili poprzecznych zaznaczono na profilu podłużnym szarymi pionowymi liniami. Symulacje wykonano za pomocą kodu MC FRED — śledzone są tylko pierwotne i wtórne protony, deuterony i cząstki α . Energia od innych cząstek wtórnych jest deponowana w miejscu ich produkcji.

2.2 Aspekty radiobiologiczne

2.2.1 Wpływ promieniowania na DNA

Celem radioterapii jest doprowadzenie do śmierci komórek nowotworowych rozumianej jako pozbawienie ich zdolności do proliferacji. W przypadku radioterapii najistotniejszą przyczyną śmierci komórek są nienaprawione uszkodzenia cząsteczki kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), która zawiera kluczową informację genetyczną dotyczącą struktury białek budujących organizm. DNA posiada strukturę drugorzędową w postaci podwójnej helisy nici kwasu nukleinowego połączonych poprzez

zasady azotowe wiązaniami wodorowymi.

Promieniowanie może powodować jonizację atomów struktury DNA, co znane jest jako efekt bezpośredni. Może także powodować jonizację w innych cząsteczkach, głównie wody, która stanowi ponad 70% masy komórki [78]. W procesie radiolizy wody, powstają wolne rodniki i reaktywne formy tlenu, które mogą dyfundować do obszaru helisy DNA i z nią reagować powodując uszkodzenia, co znane jest jako efekt pośredni. Uszkodzenia DNA mogą polegać m.in. na modyfikacji zasad azotowych, pojedynczym przerwaniu nici DNA (z ang. *single-strand breaks*, SSB) lub podwójnym przerwaniu nici DNA (z ang. *double-strand breaks*, DSB). Przyjmuje się, że DSB występuje, jeżeli uszkodzenia obu nici znajdują się w odległości do 10 par zasad (kilku nm). Jeżeli w obrębie DSB występują dodatkowe uszkodzenia, jest ono wówczas określane jako złożone DSB. Podczas gdy pojedyncze lub niewielkie skupiska uszkodzeń DNA są łatwe do eliminacji poprzez mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA specyficzne dla komórek eukariotycznych, duże skupiska uszkodzeń w odległości do kilku nm z większym prawdopodobieństwem doprowadzają do śmierci komórki [58].

Zgodnie z powyższym, promieniowanie jest bardziej efektywne biologicznie, gdy energia deponowana jest gęściej, a uszkodzenia występują jednocześnie stosunkowo blisko siebie. Z tego powodu, promieniowanie o wyższym LET powoduje wyższy stopień uszkodzeń. Według pracy Nikjoo i in. (1998) [79] promieniowanie o wysokim LET (cząstki α , protony na końcu zasięgu) powoduje dezaktywację 85% napromienionych komórek w porównaniu z 30% komórek dla promieniowania fotonowego, które uszkadza DNA pośrednio poprzez elektrony o niskim LET.

2.2.2 Przeżywalność komórek i model liniowo-kwadratowy

Modelem powszechnie stosowanym do szacowania skutków radiobiologicznych w radioterapii i ochronie radiologicznej jest model liniowo-kwadratowy (z ang. *linear-quadratic*, LQ). Model ten zakłada, że uszkodzenia DNA mogą występować na skutek interakcji pojedynczej cząstki promieniowania z nicią DNA lub dwóch niezależnych zdarzeń. Według tego modelu, śmierć komórki na skutek uszkodzeń spowodowanych przez pojedynczą cząstkę jest proporcjonalna do dawki, a przez dwa niezależne zdarzenia — do kwadratu dawki. Model ten zakłada również, że średnia liczba letalnych uszkodzeń w komórce ma rozkład Poissona.

Model LQ opisuje krzywą przeżywalności komórek, czyli frakcję S komórek, które przeżyły napromienianie daną dawką promieniowania jonizującego D :

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad , \quad (2.17)$$

gdzie α i β są parametrami opisującymi radiowrażliwość komórek i zwykle są one uzyskiwane na podstawie eksperymentów in-vitro.

Krzywa przeżywalności komórek jest zazwyczaj przedstawiana w skali logarytmicznej. W obszarze niskich dawek, kiedy to dominuje prawdopodobieństwo uszkodzeń od pojedynczych cząstek opisane przez parametr α , jest ona w przybliżeniu

linią prostą. W obszarze wyższych dawek rośnie prawdopodobieństwo uszkodzeń pochodzących od dwóch niezależnych zdarzeń. Wówczas przeżywalność spada w skali logarytmicznej wraz z kwadratem dawki, co opisuje parametr β [80]. Rysunek 2.6a przedstawia wpływ komponentu liniowego zależnego od α oraz kwadratowego zależnego od β na kształt krzywej przeżywalności.

Stosunek α i β stanowi miarę wewnętrznej radiowrażliwości danego rodzaju tkanki i jest wyrażany w Gy. Duże wartości $\alpha/\beta > 10$ Gy są charakterystyczne dla komórek rakowych, które szybko proliferują i mają ograniczoną zdolność do naprawy, natomiast niskie wartości α/β rzędu 3 – 5 Gy są charakterystyczne głównie dla komórek zdrowych. Wyjątek stanowią nowotwory wolno proliferujące, takie jak rak prostaty [81].

Rysunek 2.6b przedstawia krzywe przeżywalności dla komórek o niskiej i wysokiej wartości α/β . Dla komórek o małej wartości α/β występuje efekt ochronny w obszarze niskich dawek, ponieważ czas pomiędzy uszkodzeniami od dwóch niezależnych zdarzeń jest wykorzystywany przez komórki na naprawę uszkodzeń. Z tego też powodu w radioterapii stosuje się tzw. frakcjonowanie dawki, czyli wielokrotne poddawanie pacjenta napromienieniu niższą dawką, zwykle do 2 Gy, zamiast jednorazowego napromienienia dawką wyższą.

Kształt krzywej przeżywalności zależy także od rodzaju promieniowania. Rysunek 2.6c przedstawia krzywą przeżywalności dla dwóch linii komórkowych o niskim i wysokim stosunku α/β dla promieniowania fotonowego oraz protonów o różnej wartości LET. Wraz ze wzrostem LET protonów, przeżywalność maleje, a krzywe ją opisujące stają się bardziej zbliżone do linii prostych. Dzieje się tak ponieważ mechanizmy naprawcze komórki nie są w stanie nadążyć za uszkodzeniami.

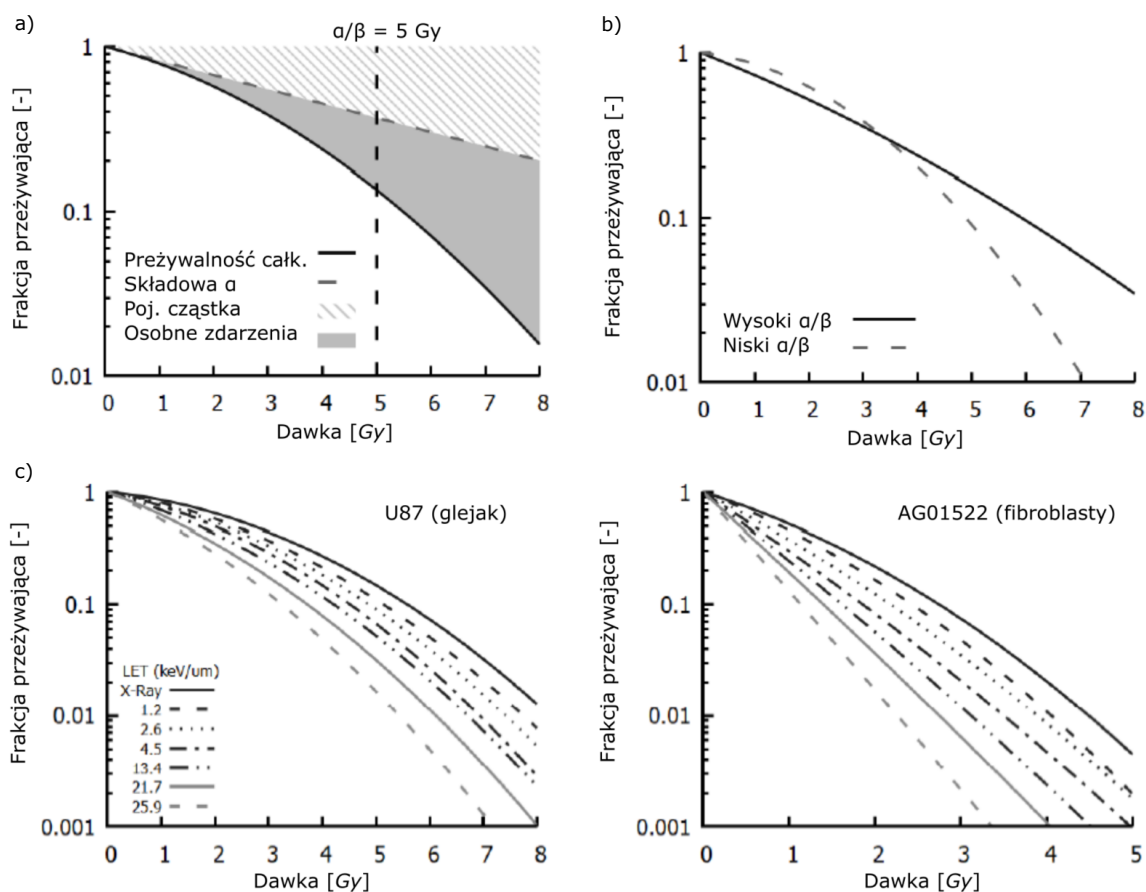
2.2.3 Względna skuteczność radiobiologiczna i dawka biologiczna w praktyce klinicznej

Różnice w odpowiedzi danego typu komórek na różne rodzaje promieniowania są opisywane za pomocą współczynnika RBE zdefiniowanego jako stosunek dawki promieniowania referencyjnego D_{ref} i promieniowania danego typu D_{test} , które odpowiadają temu samemu poziomowi przeżywalności komórek [82]:

$$\text{RBE} = \left(\frac{D_{\text{ref}}}{D_{\text{test}}} \right)_{\text{izoefekt}} . \quad (2.18)$$

Ponieważ wartości dawek przepisanych na nowotwór oraz ograniczenia dawek na OAR w radioterapii protonowej bazują na doświadczeniu z radioterapii konwencjonalnej, dawkę fizyczną dostarczoną przez wiązki protonowe skaluje się za pomocą RBE w celu otrzymania dawki biologicznej wyrażonej w Gy(RBE). Wówczas, RBE oblicza się stosując jako referencję promieniowanie fotonowe, zwykle promieniowanie γ od źródła Co-60.

W praktyce klinicznej stosuje się rekomendowane przez ICRU założenie o stałej wartości RBE równej 1,1 [14]. Wartość ta, bazująca na wynikach badań z lat sześćdziesiątych-osiemdziesiątych [83, 84, 85], została uznana za najniższą możliwą wartość RBE dla protonów, a jej stosowanie miało zapewnić napromienienie obszaru guza odpowiednio wysoką dawką. Stosując to założenie optymalizacja planu napromienienia, a także kontrola dozymetryczna, mogą być realizowane bazując wyłącznie na wartości dawki fizycznej.



Rysunek 2.6: Krzywe przeżywalności. (a) Krzywa przeżywalności z oznaczonym komponentem od pojedynczych i podwójnych zdarzeń. Wpływ na przeżywalność od obu składowych jest równy dla $\alpha/\beta = 5$ Gy. (b) Porównanie krzywych przeżywalności dla linii komórkowych o wysokim i niskim stosunku α i β , który wynosi odpowiednio 10 Gy i 3 Gy. (c) Krzywe przeżywalności dla fotonów oraz protonów o różnej wartości LET (wartości w różnych punktach poszerzonego piku Bragga) dla linii komórkowej glejaka (wysoki α/β) po lewej oraz fibroblastów (niski α/β) po prawej. Zaadaptowano z McMahon (2018) [80].

2.2.4 Zmienność i modelowanie względnej skuteczności radiobiologicznej

Założenie o stałej wartości RBE stanowi uproszczenie pomijające zależność RBE od parametrów fizycznych i biologicznych. RBE wzrasta m.in. ze spadkiem dawki (rysunek 2.7a), co jest szczególnie istotne dla tkanek o niskim α/β . RBE wzrasta również ze spadkiem α/β (rysunek 2.7b), co również sugeruje podwyższony RBE w zdrowych tkankach. Zależność ta może być korzystna przy leczeniu nowotworów charakteryzujących się niskimi wartościami α/β takich jak rak prostaty.

W szczególności obserwuje się wzrost RBE z LET [86, 87, 88, 89]. Na rysunku 2.7 (c) przedstawiono RBE w funkcji LET_D dla niskich i wysokich wartości α/β , gdzie dla 2 Gy i przedziału wartości LET_D istotnego klinicznie RBE wzrasta nawet do 1,6 – 1,7. Wzrost RBE z LET, który gwałtownie rośnie na końcu fizycznego zasięgu wiązki (rysunek 2.2), powoduje wydłużenie efektywnego biologicznie zasięgu nawet o 4,5 mm [90]. Jednoczesny wzrost RBE wraz ze spadkiem α/β oraz wzrostem LET sugeruje niedoszacowanie wartości RBE w tkankach zdrowych w obszarze dystalnym przy granicy z objętością tarczową (rozdział 2.4) zakładając stałą wartość RBE. W związku z tym założenie stałego RBE w praktyce klinicznej skutkuje koniecznością stosowania istotnych marginesów w obszarze tarczowym (rozdział 2.4) oraz unikania napromieniania wiązkami o kierunkach, dla których za spadkiem dystalnym piku Bragga występują OAR.

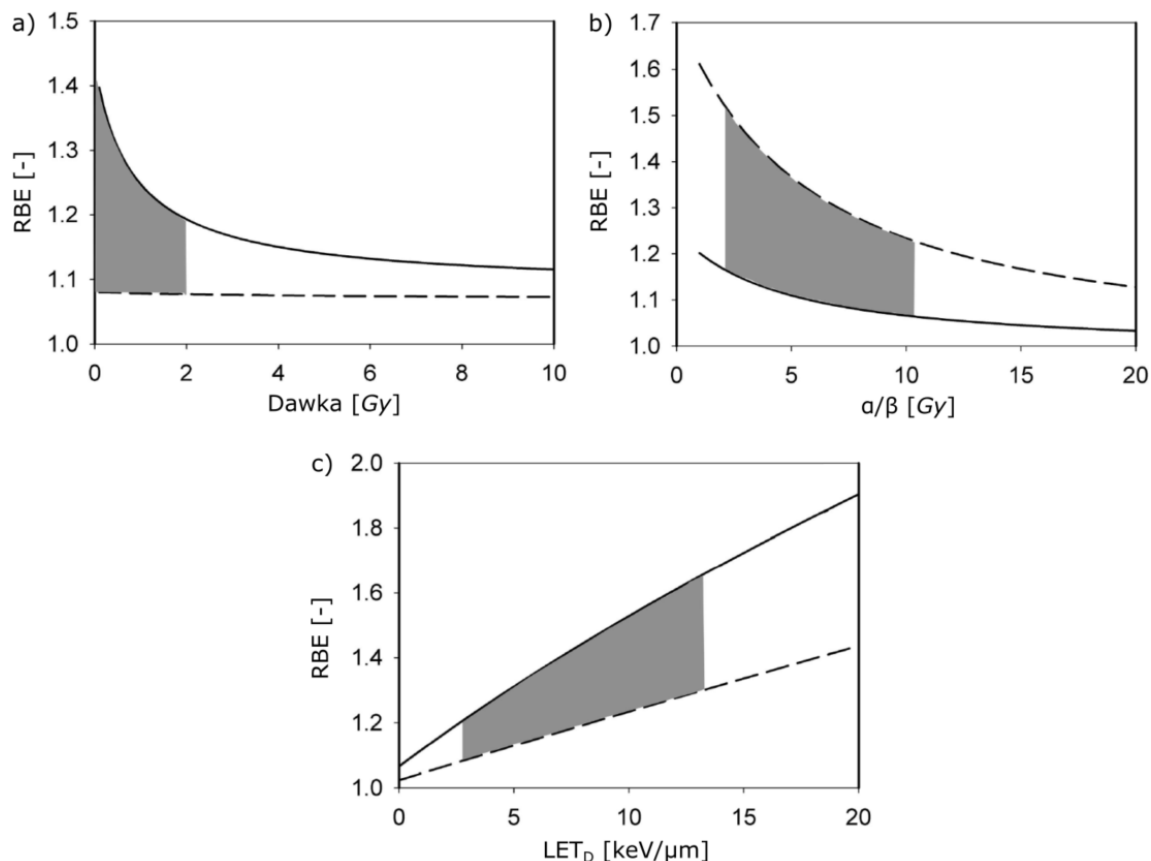
W celu modelowania zmiennego RBE zaproponowane zostały różne modele fenomenologiczne i biofizyczne [91] takie jak model Wilkens i Oelfke [15], Carabe [16], Wedenberg [17], McNamara [18], MKM (z ang. *microdosimetric-kinetic model*) [57] oraz LEM (z ang. *local effect model*) [92]. Większość modeli zmiennego RBE opiera się na modelu LQ, który pozwala na wyznaczenie wartości RBE w zależności od parametrów α i β dla protonów (indeks p) i promieniowania referencyjnego (indeks x), a także dawki od protonów D_p :

$$RBE = \frac{D_x}{D_p} = -\frac{1}{2D_p} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x + \frac{1}{D_p} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + \frac{\alpha_p}{\alpha_x} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x D + \frac{\beta_p}{\beta_x} D^2} \quad . \quad (2.19)$$

Na przykład, model Wilkens i Oelfke [15] zakłada stały $\beta_p = \beta_x$ i α zależny od LET_D . Model Wedenberg [17] również zakłada stałą wartość $\beta_p = \beta_x$, a α_p/α_x zależy od LET_D oraz $(\alpha/\beta)_x$. Model Carabe [16] wykorzystuje bazującą na modelu LQ koncepcję RBE_{max} oraz RBE_{min} , których wartości również zależą od LET_D . Powyższe modele wykorzystują parametry dopasowania do danych eksperymentalnych dla różnych linii komórkowych. Mikrodozymetryczno-kinetyczny model [57] zamiast LET zakłada stałą wartość $\beta_p = \beta_x$ oraz α_p zależną od y (rozdział 2.1.4).

Większość modeli zakłada liniową zależność RBE od LET_D . W pracy Grün i in., 2019 [28] wykazano jednak, że w złożonych mieszanych polach promieniowania, w których zależność RBE od LET traci liniowy przebieg, pojedyncza wartość średnia

LET_D nie jest wystarczająco reprezentatywna i należy rozważyć całe widma wartości LET.



Rysunek 2.7: Przewidywania modelu empirycznego wartości RBE dla protonów. (a) RBE w funkcji dawki dla $LET_D = 2,5$ keV μ m dla $(\alpha/\beta)_x = 2$ Gy (linia ciągła) i $(\alpha/\beta)_x = 10$ Gy (linia przerywana). (b) RBE w funkcji $(\alpha/\beta)_x$ dla 2 Gy dawki od fotonów i dla $LET_D = 2$ keV/ μ m (linia ciągła) oraz $LET_D = 10$ keV/ μ m (linia przerywana). (c) RBE w funkcji LET_D dla 2 Gy dawki od fotonów i dla $(\alpha/\beta)_x = 2$ Gy (linia ciągła) oraz $(\alpha/\beta)_x = 10$ Gy (linia przerywana). Na szaro zaznaczono przedziały wartości istotnych klinicznie. Zaadaptowano z Paganetti (2018) [89].

2.3 Dostarczanie wiązki i skanowanie wiązką ołówkową

Do przyspieszania jonów służą różnego typu akceleratory takie jak cyklotrony oraz synchrotrony. W tym rozdziale opisano zasadę działania cyklotronu izochronicznego, który wykorzystywany był w eksperymentalnej części niniejszej pracy.

Na system dostarczania wiązki składają się: źródło jonów, akcelerator, układy ekstrakcji, selekcji energii, transportu i formowania wiązki, a także system kontroli

parametrów wiązki. W przypadku protonów i lekkich jonów, stosuje się zwykle źródło jonów typu PIG (z ang. *penning ion gauge*) [93]. Źródło jonów znajdujące się w centrum cyklotronu stanowi komora jonizacyjna wypełniona wodorem, gdzie pomiędzy katodę a anodę podaje się wysokie napięcie powodując ciągle wyładowanie — tzw. łuk elektryczny, w którym następuje jonizacja gazu. Następnie protony są ekstrahowane ze źródła pod wpływem pola elektrycznego.

Klasyczny cyklotron [94, 95] składa się z dwóch półkolistych elektrod, zwanych duantami, umieszczonych w komorze próżniowej, a także elektromagnesu wytwarzającego w niej pole magnetyczne. Do duantów doprowadzone jest zmienne napięcie, które zmienia kierunek pola elektrycznego w szczeliny między nimi. Proton ekstrahowany ze źródła w szczeliny pośrodku cyklotronu jest przyspieszany w tym polu w kierunku jednego z duantów.

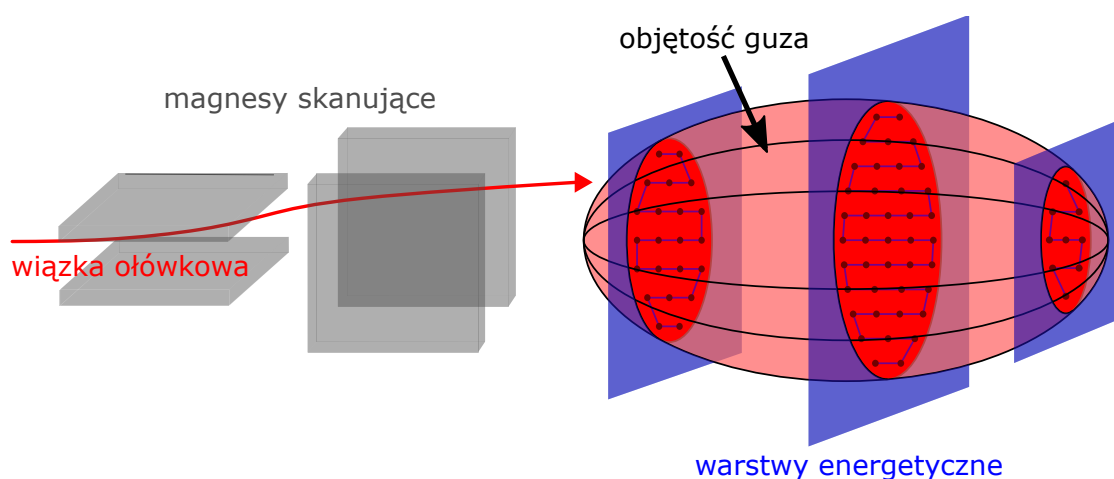
Wewnątrz duantów, pod wpływem pola magnetycznego o kierunku prostopadłym do kierunku ruchu cząstki, na proton działa siła Lorentza, która powoduje zakrzywienie toru jego ruchu. Proton porusza się po okręgu powracając do szczeliny. Jednocześnie kierunek pola elektrycznego pomiędzy duantami zmienia się na przeciwny i proton jest ponownie przyspieszany w szczeliny w kierunku drugiego z duantów. Jeżeli częstotliwość ruchu protonu po okręgu jest zsynchronizowana z częstotliwością zmian pola elektrycznego w szczeliny, proton będzie poruszał się po spiralnym torze, stopniowo ulegając przyspieszeniu wielokrotnie przechodząc przez szczeliny.

Maksymalna energia osiągana przez proton przyspieszany przez klasyczny cyklotron jest ograniczona przez efekt relatywistycznego wzrostu masy. Z tego powodu, stosuje się specjalne ukształtowane pole magnetyczne, którego indukcja wzrasta wraz z promieniem, aby skompensować relatywistyczny wzrost masy cząstki [96]. Czas jednego obiegu protonu w takim cyklotronie jest stały niezależnie od promienia orbity. Cyklotron taki zwany jest izochronicznym.

Po osiągnięciu przez protony energii maksymalnej, specjalny magnes, tzw. deflektor, odchyła tor wiązki. Opuszczając cyklotron, wiązka trafia do systemu selekcji energii składającego się ze wstawionego w tor wiązki degradera w postaci dysku zbudowanego z różnych materiałów (np. aluminium, grafit, beryl) o zmiennej grubości oraz magnetycznego systemu selekcji energii [97]. Na całej linii wiązka transportowana jonowodem próżniowym jest formowana za pomocą systemu magnesów kwadrupolowych, a w celu zmiany jej kierunku stosowane są magnesy dipolowe.

Obecnie najpowszechniej stosowaną metodą radioterapii protonowej jest IMPT (rozdział 2.4). Realizowana jest ona poprzez stosowanie techniki skanowania wiązką ołówkową (z ang. *pencil beam scanning*, PBS) z wykorzystaniem stanowisk napromienienia pacjenta wyposażonych w obrotowe ramię, tzw. gantry. Obrotowe gantry umożliwia obrót końcowej części jonowodu wokół stołu, na którym spoczynkowy jest pacjent, pozwalając na napromienienie go pod różnymi kątami. Głowica gantry wyposażona jest w pary elektromagnesów dipolowych zakrzywiających tor wiązki w obu kierunkach prostopadłych do osi wiązki — tzw. magnesów skanujących.

Zasadę skanowania wiązką ołówkową przedstawia rysunek 2.8. Za pomocą dipolowych magnesów skanujących system kieruje wiązkę przez kolejne punkty w objętości tarczowej na danej głębokości pokrywając ją w kierunku lateralnym zgodnie z planem napromienienia (rozdział 2.4). Czas trwania napromieniania pojedynczej pozycji wiązki jest rzędu pojedynczych milisekund. Pokrycie objętości tarczowej na różnych głębokościach odbywa się poprzez zmianę energii wiązki za pomocą selektora energii. W IMPT standardowo stosowany jest zmienny prąd wiązki od kilku do kilkuset nA, którego wartość jest modulowana dla każdej pozycji wiązki. Głowica gantry wyposażona jest w system kontroli składający się z szeregu przelotowych pozycjoczułych komór jonizacyjnych, które weryfikują pozycję i rozmiar wiązki, a także zarejestrowany ładunek.



Rysunek 2.8: Zasada skanowania wiązką ołówkową. W polu magnetycznym dipolowych magnesów skanujących wiązka ołówkowa zmienia swój kierunek. Objętość guza jest napromieniana na różnych głębokościach poprzez modulację energii wiązki. Dzięki uprzejmości Jana Gajewskiego.

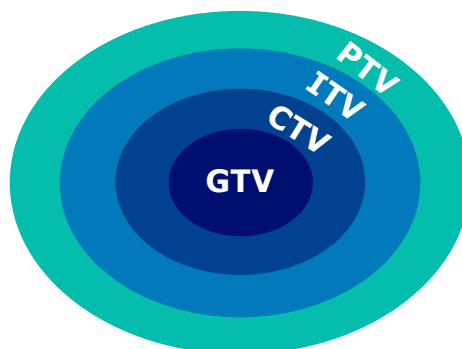
2.4 Podstawy planowania leczenia i radioterapia protonowa z modulacją intensywności

Planowanie leczenia ma na celu ustalenie optymalnego sposobu napromienienia pacjenta, tak aby uzyskać konformalny rozkład dawki i zmaksymalizować prawdopodobieństwo wyleczenia przy minimalizacji ryzyka skutków ubocznych. Oprogramowanie, które stosuje się do planowania leczenia to system planowania leczenia (z ang. *treatment planning system*, TPS). Podczas planowania leczenia danego pacjenta informację wejściową do TPS stanowi m.in. obrazowanie metodą tomografii komputerowej (z ang. *computed tomography*, CT) pacjenta z naniesionymi konturami struktur objętości tarczowej oraz OAR.

Rekomendacje dotyczące konturowania zostały przedstawione w raportach ICRU numer 50, 62, 78 i 83 [98, 99, 14, 100]. Na podstawie skanu CT, a także w wielu przypadkach dodatkowego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) i (lub) pozytonowej tomografii emisyjnej (z ang. *positron emission tomography*, PET), lekarz przygotowuje kontur makroskopowej objętości guza (z ang. *gross tumor volume*, GTV). Objętość GTV stanowi wyraźnie widoczny w obrazowaniu obszar oraz jest wyczuwalna w badaniu palpacyjnym.

Obszar GTV jest poszerzany o margines wynikający z ryzyka wystąpienia mikroskopowych zmian subklinicznych wokół GTV, co stanowi kliniczną objętość tarczową (z ang. *clinical target volume*, CTV). Zmiany rozmiaru, kształtu i położenia guza w trakcie terapii, mogą być uwzględnione poprzez dodatkowy margines, stanowiąc wewnętrzną objętość tarczową (z ang. *internal target volume*, ITV). Stosowanie ITV jest zalecane, gdy niepewność wynikająca ze zmian CTV jest znaczna w porównaniu z niepewnością pozycjonowania.

Wreszcie, uwzględniając niepewność pozycjonowania pacjenta, a także kierunku i zasięgu wiązek, wyznacza się planowaną objętość tarczową (z ang. *planning target volume*, PTV). Przepisana dawka powinna być dostarczona do całego obszaru PTV, aby zapewnić, że zostanie nią pokryty cały CTV z uwzględnieniem koniecznych marginesów. Schemat przedstawiający struktury GTV, CTV, ITV, oraz PTV przedstawia rysunek 2.9. Istotne jest także oznaczenie OAR, które ze względu na promieniowrażliwość i konieczność ograniczenia dawki w tych obszarach, mogą wpływać na planowanie leczenia.



Rysunek 2.9: Schemat struktur GTV, CTV, ITV oraz PTV.

Oprócz obrazu CT pacjenta z naniesionymi konturami, informacje wejściowe do TPS stanowią także dawka przepisana przez radioterapeutę oraz ograniczenia dawek na OAR. Na podstawie tych informacji plan terapeutyczny jest przygotowywany w systemie TPS przy zastosowaniu modelu obliczeniowego wiązki zaimplementowanego na podstawie danych dozymetrycznych (rozdział 2.5) oraz modelu transportu promieniowania.

Dostępne komercyjne i stosowane klinicznie TPS (RayStation [101], Eclipse [102]) są wyposażone w analityczne lub oparte o metody MC modele transportu promie-

niowania pozwalające na wyznaczenie rozkładu dawki. Kody transportu wiązki działające w oparciu o metody MC pozwalają na dokładniejsze obliczenia w porównaniu z algorytmami analitycznymi [103, 104], jednak odbywa się to kosztem dłuższego czasu obliczeń. W celu przyspieszenia obliczeń wykorzystuje się procesory graficzne (z ang. *graphics processing unit*, GPU) [71], co zostało zastosowane również w komercyjnym TPS [105].

TPS wyznacza nominalne energie (zasięgi) oraz kierunki wiązek skanujących. Zasięg wiązki jest obliczany przez TPS na podstawie początkowej energii protonów oraz RSP ośrodka, która jest uzyskiwana na podstawie jednostek Hounsfielda (ang. Hounsfield Unit, HU) z obrazowania CT pacjenta oraz kalibracji HU-RSP przygotowanej na etapie konfiguracji TPS (rozdział 2.5). Dla każdej wiązki ołówkowej TPS wyznacza także liczbę protonów przypadającą na jednostkę monitorową (z ang. *monitor unit*, MU), która to wielkość jest proporcjonalna do ładunku zarejestrowanego przez przelotową komorę jonizacyjną w głowicy gantry, tak aby spełnić założenia planu.

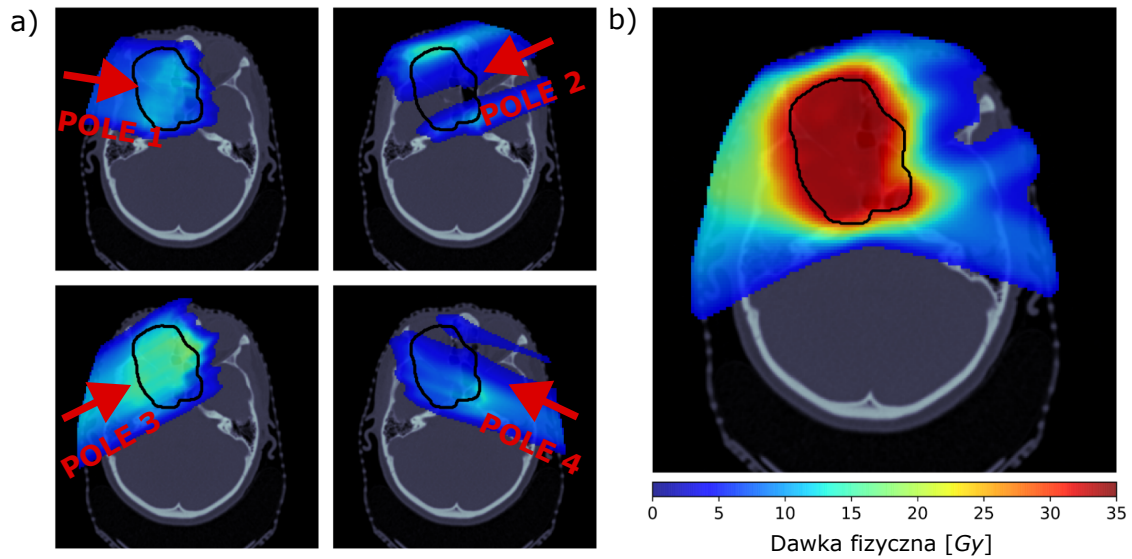
IMPT jest obecnie najczęściej stosowaną metodą radioterapii protonowej i pozwala na wysoką konformalność rozkładu dawki [6, 106]. W technice IMPT, plan terapeutyczny składa się zwykle z kilku pól (kierunków napromienienia), których superpozycja pokrywa jednorodnie obszar tarczowy zadaną dawką — rysunek 2.10. Inną techniką dostarczania radioterapii jest metoda jednorodnej dawki w pojedynczym polu (z ang. *Single Field Uniform Dose*, SFUD), w której każde z pól jednorodnie pokrywa obszar tarczowy (bez modulacji intensywności).

Jakość planu można ocenić na podstawie histogramów dawka-objętość (z ang. *dose-volume histograms*, DVHs) dla różnych struktur, które pozwalają ocenić dawkę dostarczoną do zadanej objętości struktury. Obecnie coraz częściej uwzględnia się także tzw. odporność planu (z ang. *robustness*), tj. wpływ niepewności pozycjonowania oraz zasięgu wiązek protonowych na jakość dostarczonej dawki. Wówczas często zamiast PTV stosowany jest CTV z uwzględnieniem odporności planu [107, 108]. Przygotowany plan terapeutyczny podlega dozymetrycznej kontroli jakości (rozdział 2.5) oraz akceptacji przez lekarza.

2.5 Zapewnianie i kontrola jakości

Rekomendacje oraz dyskusję na temat zapewniania jakości w radioterapii protonowej zawiera raport ICRU numer 78 [14]. Poniższy rozdział skupia się na wybranych procedurach z zakresu planowania i realizacji leczenia, na które w szczególności składają się konfiguracja TPS, kompleksowa weryfikacja procedury radioterapii, okresowe pomiary dozymetryczne oraz dozymetryczna weryfikacja planów terapeutycznych pacjentów.

Konfiguracja TPS (z ang. *commissioning* — rozruch, konfiguracja) w danym ośrodku wymaga dopasowania modelu obliczeniowego wiązki w oparciu o dane po-



Rysunek 2.10: Plan IMPT składający się z czterech pól. Obszar tarczowy został zaznaczony czarnym konturem. (a) Rozkłady dawki dla czterech niejednorodnych pól. (b) Superpozycja czterech niejednorodnych pól jednorodnie pokrywająca objętość tarczową.

miarowe dla danego stanowiska. Konieczna jest także implementacja krzywej kalibracji CT, która umożliwia przeliczenie jednostek HU skanu CT pacjenta na wartości względnej zdolności hamowania protonów w materiale.

W ramach konfiguracji TPS wykonuje się pomiary rozkładu dawki względnej dla dostępnego zakresu energii, np. od 70 do 220 MeV co 10 MeV. Pomiary te obejmują dwuwymiarowe rozkłady dawki w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki protonowej w powietrzu. Pomiary dwuwymiarowego rozkładu dawki powtarza się w płaszczyźnie izocentrum oraz w kilku odległościach proksymalnych i dystalnych od płaszczyzny izocentrum wzdłuż osi wiązki. Do pomiarów profili poprzecznych w powietrzu powszechnie stosuje się detektor scyntylacyjny z kamerą CCD (z ang. *charge-coupled device*) Lynx (IBA, Belgia).

Dla zadanego zakresu energii wykonywane są także pomiary profili głębokościowego rozkładu dawki w fantomie. W tym celu stosowane są zwykle komory jonizacyjne o średnicy powyżej 8 cm, pozwalające na pomiar profili głębokościowego rozkładu dawki z uwzględnieniem rozproszonych protonów (np. Bragg Peak Chamber, PTW, Niemcy). Komora jonizacyjna umieszczana jest w fantomie wodnym wyposażonym w silnik krokowy pozwalający na zmianę głębokości, na której znajduje się detektor (np. Blue Phantom, IBA). Ponieważ powtarzanie pomiaru na wielu głębokościach jest czasochłonne, alternatywnie stosowane są dostępne komercyjnie wielowarstwowe komory jonizacyjne (np. Giraffe, IBA).

Wymagane dane pomiarowe do TPS obejmują także wartości absolutne daw-

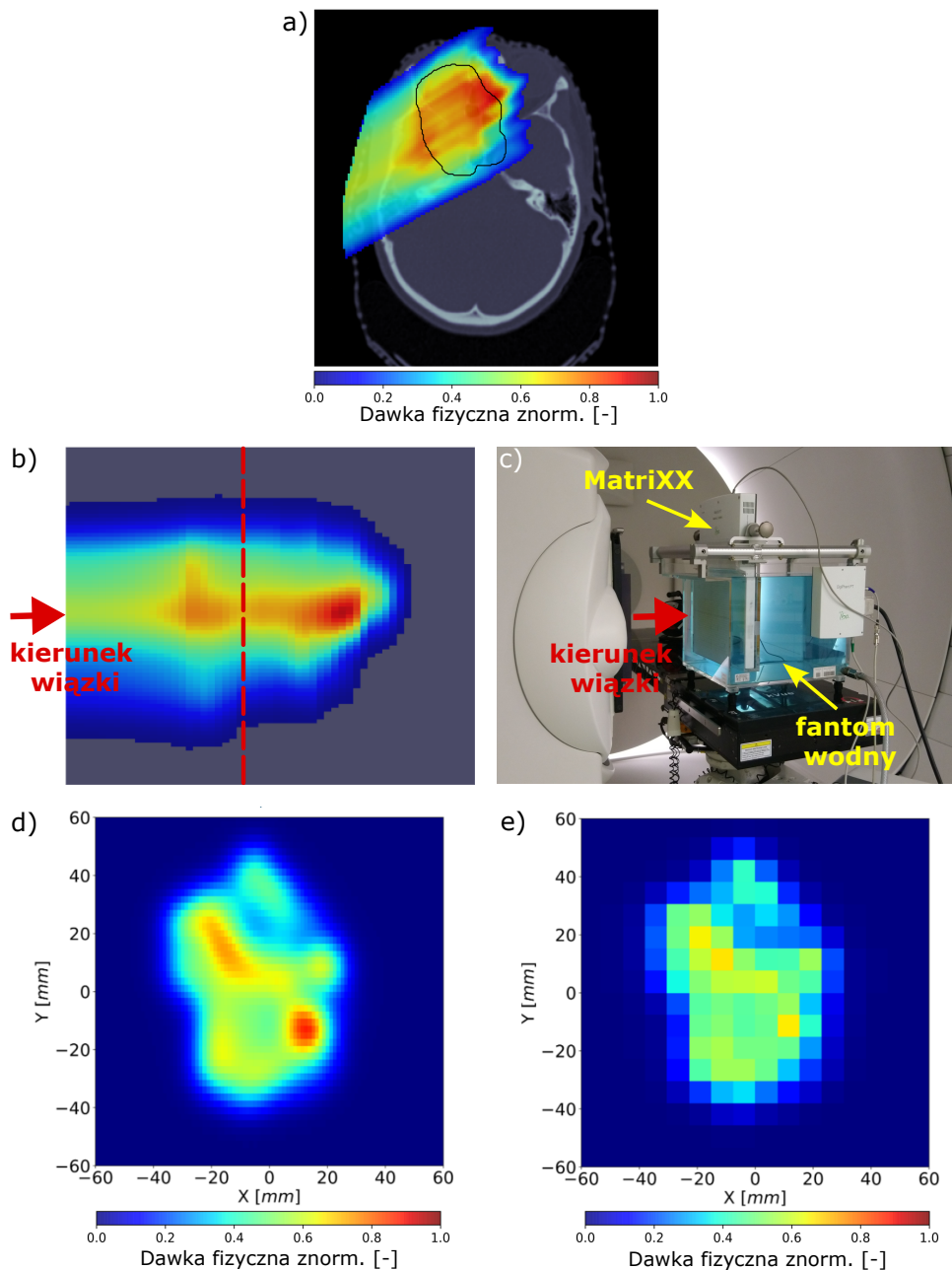
ki w celu wyznaczenia współczynnika kalibracyjnego pozwalającego na absolutną normalizację rozkładów dawki od pojedynczej wiązki ołówkowej. Do pomiarów referencyjnych standardowo stosuje się komory jonizacyjne o niewielkiej średnicy, np. płasko-równoległą komorę Markus (PTW).

Ze względu na złożoność systemu dostarczania wiązki i planowania leczenia, zalecane jest przeprowadzenie kompleksowej weryfikacji procedury radioterapii (z ang. *end-to-end*). Do tego celu najczęściej stosuje się niejednorodny fantom antropomorficzny, np. fantom głowy Proton Therapy Dosimetry Head (CIRS, USA). Fantomy takie imitują anatomię człowieka i są wykonane z materiałów tkankopodobnych. Mogą zawierać przestrzenie powietrzne (np. zatoki, jamy ustne, nosowe) oraz być zbudowane z materiałów o różnych gęstościach imitujących kości i tkanki miękkie.

W celu weryfikacji stabilności parametrów wiązek, które zostały wprowadzone do TPS podczas jego konfiguracji, przeprowadzane są okresowe testy eksploatacyjne wykonywane z różną częstotliwością: codzienne, tygodniowe, miesięczne, kwartalne, półroczne i roczne. Testy te obejmują m.in. kontrolę wydajności wiązki, tj. wartości dawki przypadającej na 1 MU (np. Semiflex, PTW), rozmiaru i symetrii profili poprzecznych wiązki (Lynx, IBA), profili podłużnych wiązki (Giraffe, IBA) oraz jednorodności pola promieniowania (Lynx, IBA) [109, 110, 111]. Każdy ośrodek określa własne procedury i zakres przeprowadzanych testów kontrolnych, niemniej jednak muszą one być zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2022 r. w sprawie testów eksploatacyjnych urządzeń radiologicznych i urządzeń pomocniczych.

Oprócz okresowych testów kontroli jakości, przeprowadzana jest dozymetryczna kontrola indywidualnych planów terapeutycznych pacjentów (z ang. Patient-Specific Quality Assurance, PSQA) — rysunek 2.11. Celem takiej weryfikacji dozymetrycznej jest sprawdzenie, czy rozkład dawki przygotowany w TPS i zaakceptowany przez lekarza jest zgodny z tym, co zostanie zrealizowane na stanowisku radioterapii.

Dla każdego pola planu terapeutycznego rozkład dawki jest przeliczany przez system TPS z niejednorodnej geometrii CT pacjenta do jednorodnego medium. Taka procedura jest niezbędna, ponieważ w praktyce nie da się idealnie odwzorować geometrii pacjenta, natomiast możliwe jest wykonanie pomiarów w jednorodnym fantomie. Pomiar rozkładu dawki dla wybranego pola wykonuje się za pomocą dwuwymiarowej matrycy komórek jonizacyjnych (Matrixx, IBA) umieszczonej w fantomie wodnym na wybranych głębokościach lub za fantomem stałym składającym się z wielu płyt z materiału ekwiwalentnego wodzie. Do takich materiałów należą polimer poli(metakrylan metylu) (PMMA) oraz polistyren z domieszką tlenku tytanu (RW3). Rozkłady dawek otrzymane z pomiarów i symulacji są następnie porównywane, np. przy pomocy analizy indeksu gamma [112].



Rysunek 2.11: Schemat PSQA dla planu IMPT. (a) Rozkład dawki w geometrii CT pacjenta dla wybranego pola planu IMPT (pole 3, rysunek 2.10) podlegającego weryfikacji. (b) Symulacja rozkładu dawki w wodzie wykonana w systemie TPS z oznaczoną za pomocą czerwonej linii głębokością, na której weryfikowany jest rozkład dawki. (c) Układ eksperymentalny do pomiaru rozkładu dawki za pomocą detektora MatriXX (IBA) na wybranej głębokości w fantomie wodnym. (d) Rozkład dawki na wybranej głębokości otrzymany na podstawie symulacji. (e) Rozkład dawki otrzymany na podstawie pomiarów. Dzięki uprzejmości Jana Gajewskiego.

2.6 Realizacja radioterapii protonowej

Niezależnie od metody napromienienia, proces radioterapii składa się z następujących etapów:

1. Decyzja terapeutyczna — decyzja o kwalifikacji do radioterapii.
2. Pozycjonowanie i unieruchamianie pacjenta — w celu uzyskania powtarzalności geometrii układu podczas obrazowania oraz dostarczania kolejnych frakcji przepisanej dawki, wymagane jest odpowiednie spozycjonowanie i unieruchomienie pacjenta (immobilizacja), np. za pomocą odpowiednich podpórek lub, w przypadku nowotworów okolic głowy i szyi, termoplastycznych masek.
3. Obrazowanie — obrazowanie metodą CT z wykorzystaniem tomografu, dla którego została wykonana kalibracja HU-RSP. Obrazowanie to jest konieczne w celu symulacji rozkładu dawki na etapie komputerowego planowania leczenia.
4. Konturowanie — naniesienie konturów objętości tarczowej oraz OAR z odpowiednimi marginesami (rozdział 2.4). W celu lokalizacji nowotworu często stosowana jest fuzja CT z pozytonową tomografią emisyjną (z ang. *positron emission tomography*, PET) lub rezonansem magnetycznym.
5. Komputerowe planowanie leczenia — ma na celu uzyskanie konformalnego rozkładu dawki poprzez optymalizację sposobu napromienienia wybraną techniką (rozdział 2.4).
6. Kontrola jakości planu leczenia — weryfikacja obliczeń rozkładu dawki należąca do procedur zapewniania i kontroli jakości (rozdział 2.5).
7. Akceptacja planu leczenia przez lekarza i fizyka medycznego.
8. Powtarzalne napromienianie pacjenta zaplanowaną liczbą frakcji. Na każde napromienianie składa się procedura unieruchomienia oraz pozycjonowania pacjenta, przesłanie planu leczenia do systemu dostarczania wiązki oraz dostarczenie wiązki zgodnie z planem.
9. Zastosowanie procedur adaptacji planu leczenia na podstawie analizy kontrolnych obrazów 2D i 3D.

2.7 Jakość promieniowania w radioterapii protonowej

2.7.1 Planowanie leczenia z uwzględnieniem jakości promieniowania

Uwzględnienie zmiennej jakości promieniowania, kwantyfikowanej za pomocą LET w planowaniu leczenia może być realizowane np. poprzez modelowanie zmiennego RBE zależnego od LET lub optymalizację rozkładów LET w sposób bezpośredni. W obu przypadkach wymagane są metody oferujące wystarczająco szybki czas i akceptowalną dokładność obliczeń wartości LET. Istnieją spełniające te warunki modele analityczne takie jak jednowymiarowy model LET zaproponowany przez Jan J. Wilkens i Uwe Oelfke [113] uwzględniający zmienność LET wzdłuż profilu podłużnego wiązki oraz stały LET wzdłuż profili poprzecznych. Zaproponowane zostały także modele trójwymiarowe LET [114, 115], które uwzględniają zmienność LET zarówno w kierunku podłużnym, jak i poprzecznym.

Na ogół większą dokładność obliczeń od modeli analitycznych oferują metody oparte na symulacjach MC. Kody MC ogólnego zastosowania takie jak Geant4 [116], FLUKA [117] lub MCNP [118] wymagają długiego czasu obliczeń oraz wysokich mocy obliczeniowych. Alternatywę stanowią kody MC dedykowane dla zastosowań w radioterapii protonowej oferujące uproszczone modele fizyczne, np. GMC [119] lub MCSquare [120]. Kod MC FRED (z ang. *Fast paRticle thErapy Dose evaluator*), oprócz uproszczonego modelu fizycznego, oferuje akcelerację obliczeń z wykorzystaniem kart graficznych GPU [71], co pozwala na przeliczenie rozkładu dawki dla danego planu leczenia w ciągu kilku minut [121, 26]

Symulacje MC dostarczają informacji o całej historii każdej cząstki przechodzącej przez dany ośrodek, co pozwala na wyznaczenie zarówno LET pojedynczej cząstki, jak i widm LET wszystkich cząstek oraz średniej wartości LET w danej objętości, np. LET_D (rozdział 2.1.4). W kolejnych krokach symulacji MC cząstka, przechodząc przez medium, traci energię, a co za tym idzie zmianie ulega także jej LET. Z tego powodu, konieczne jest uśrednienie LET pojedynczej cząstki w danej objętości. Różne metody wyznaczania LET w symulacjach MC zostały przedstawione przez Miguel A. Cortés-Giraldo i Alejandro Carabe [122].

Jednym ze sposobów na uwzględnienie zmiennej jakości promieniowania w planowaniu leczenia jest modelowanie zmiennego RBE zależnego od LET, co zostało przedstawione w rozdziale 2.2.4. Obecnie, ze względu na znaczne niepewności związane z modelowaniem zmiennego RBE oraz jego silną korelację z LET, sugerowane jest optymalizowanie planów poprzez uwzględnienie wartości LET bezpośrednio [123, 31].

Rozkład LET może zostać zmodyfikowany poprzez zmianę kąta, liczby, jak i wag wiązek. Na przykład, zwiększanie kąta pomiędzy wiązkami pozwala na zredukowanie

obszarów o wysokim LET w OAR [27]. Z kolei stosowanie większej liczby wiązek pozwala na bardziej konformalny rozkład LET, co w szczególności może być wykorzystane w terapii łukowej (z ang. *Proton Arc Therapy*) [27]. Sposobem na podwyższenie LET_D w objętości tarczowej może być podwyższenie wag wiązek o niskich energiach [124].

Wyżej wymienione podejścia są stosowane w technice znanej jako „malowanie” LET (z ang. *LET painting*), odpowiednika „malowania” dawką (z ang. *dose painting*). Metoda ta została po raz pierwszy zaproponowana przez Neilsa Basslera i in. w celu zredukowania radiooporności spowodowanej hipoksją w objętości tarczowej poprzez zwiększenie wartości LET [125]. W tej i innych pracach wykazano, że możliwe jest zmodyfikowanie rozkładu LET bez znaczącego wpływu na rozkład dawki fizycznej [125, 126, 127], co jest szczególnie istotne z punktu widzenia implementacji optymalizacji LET w praktyce klinicznej.

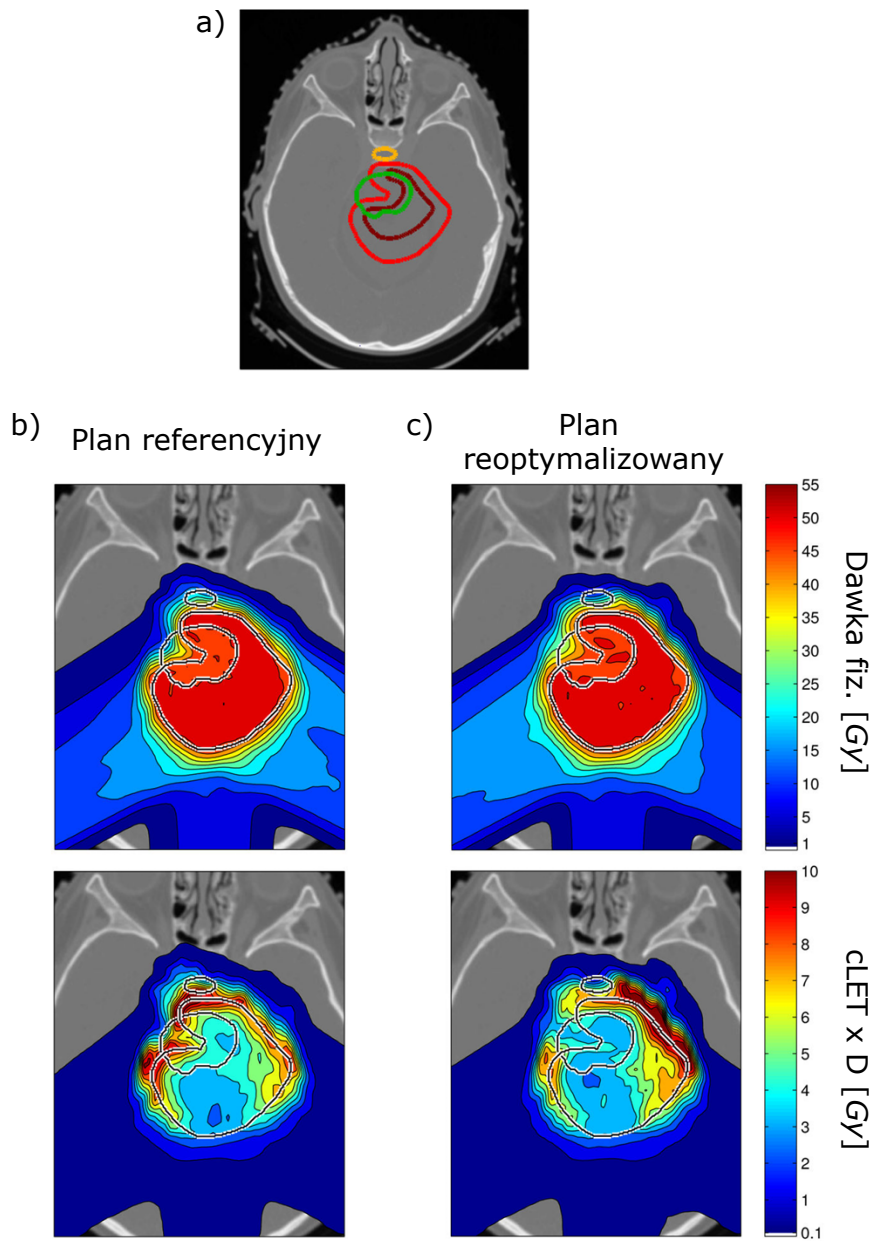
Celem optymalizacji rozkładu LET jest maksymalizacja wartości LET w wokselach należących do objętości tarczowej i minimalizacja LET w tkankach zdrowych bez pogorszenia rozkładu dawki. Optymalna konfiguracja planu może zostać znaleziona poprzez minimalizację funkcji celu [27]:

$$F(x) = \min (F_D(x) + F_{LET}(x)) \quad , \quad (2.20)$$

gdzie $F_D(x)$ i $F_{LET}(x)$ to składowe funkcje celu dotyczące odpowiednio rozkładu dawki i LET. Optymalizacja może odbywać się dwuetapowo. W pierwszym kroku minimalizowana jest $F_D(x)$ — rozkład dawki optymalizowany jest w taki sposób, aby spełnić obowiązujące wymagania. Następnie, dla ustalonego rozkładu dawki, minimalizowana jest funkcja $F_{LET}(x)$ w celu optymalizacji rozkładu LET.

W pracy Unkelbach i in. (2016) [128] przedstawiono optymalizację dwuetapową planu IMPT pacjenta, u którego objętość tarczowa częściowo pokrywała się z obszarem OAR (pień mózgu) — rysunek 2.12a. W pierwszym etapie plan IMPT został zoptymalizowany tak, aby spełnić warunki związane z dawką fizyczną (plan referencyjny). W drugim etapie plan został reoptymalizowany w celu redukcji wysokiego iloczynu LET i dawki w objętościach OAR przy zachowaniu warunków dotyczących dawki. W referencyjnym planie leczenia zaobserwowano podwyższoną wartość iloczynu $cLET$ i dawki w obszarze pnia mózgu (rysunek 2.12b), gdzie c to parametr skalujący. Wartość ta została zredukowana w wyniku reoptymalizacji (rysunek 2.12c). Ostatnio podobne podejście zostało zastosowane w otwartym oprogramowaniu, przy wykorzystaniu akceleracji GPU, pozwalając na znaczną redukcję wartości LET_D oraz iloczynu LET i dawki w OAR, jednocześnie zachowując konformalność rozkładu dawki [129].

Alternatywnie, minimalizacja obu funkcji celu w równaniu 2.20 może odbywać się jednocześnie [130, 107, 108, 131], oferując szerszą przestrzeń rozwiązań, a zatem potencjalnie lepszej jakości plany napromienienia [27, 30]. Rozwiązanie to wymaga jednak większej mocy obliczeniowej. Aby ocenić wpływ niepewności zasięgu



Rysunek 2.12: Porównanie planu referencyjnego oraz reoptymalizowanego z uwzględnieniem LET dla pacjenta z wyściółczakiem. (a) Tomografia CT pacjenta z zaznaczonymi konturami struktur: objętość tarczowa na czerwono, GTV na brązowo, pień mózgu na zielono, przysadka mózgowa na żółto. (b) Rozkład dawki (na górze) oraz iloczynu cLET i dawki (na dole) dla planu referencyjnego. (c) Rozkład dawki (na górze) i iloczynu cLET i dawki (na dole) dla planu reoptymalizowanego. Zaadoptowano z Unkelbach i in. (2016) [128].

wiązek i pozycjonowania pacjenta na rozkład LET, w badaniu odporności planu leczenia (rozdział 2.4) uwzględniana jest, obok analizy DVH, analiza histogramów LET-objętość [108].

2.7.2 Eksperymentalna charakterystyka jakości promieniowania

Podczas gdy nowoczesne systemy planowania leczenia pozwalają na symulację rozkładów LET w geometrii CT pacjenta, obliczenia te wymagają eksperymentalnej walidacji, a co za tym idzie potrzebne są odpowiednie detektory pozwalające na charakterystykę jakości promieniowania. Poniżej omówiono wybrane detektory pasywne i aktywne wykorzystywane do pomiarów średnich wartości lub widm LET i energii liniowej y .

Do detektorów pasywnych, które znalazły zastosowanie w charakterystyce LET, zaliczają się detektory luminescencyjne. Wykorzystują one zjawisko luminescencji polegające na emisji promieniowania elektromagnetycznego przez niektóre półprzewodniki lub izolatory po uprzedniej absorpcji energii promieniowania jonizującego. Emisja promieniowania elektromagnetycznego może nastąpić natychmiast po absorpcji energii lub w wyniku późniejszej stymulacji detektora. Stymulacja może polegać na podgrzaniu w przypadku detektorów termoluminescencyjnych (z ang. *thermoluminescence detector*, TL) lub naświetleniu w przypadku detektorów optoluminescencyjnych (z ang. *optically stimulated luminescence detector*, OSL). Dzięki niewielkim rozmiarom (rzędu mm), detektory luminescencyjne pozwalają na kwazi-punktowy pomiar średnich wartości LET.

Standardowe detektory TL występują w formie pastylek o średnicy kilku mm i grubości poniżej 1 mm. Krzywe TL przedstawiają zależność emisji światła TL od temperatury w trakcie wygrzewania detektora. Wyznaczenie LET w detektorach TL polega na wykorzystaniu faktu, że wysokotemperaturowe piki krzywych TL są wzmocnione przy absorpcji promieniowania o wysokim LET. Wówczas LET może zostać wyznaczony na podstawie stosunku intensywności emitowanego światła TL w zakresie wysokich temperatur i intensywności światła w tym samym zakresie temperatur dla promieniowania referencyjnego [132, 133]. Alternatywną metodą wyznaczenia LET jest wykorzystanie dwóch detektorów TL wykazujących różną zależność wydajności termoluminescencji od gęstości jonizacji, np. LiF:Mg,Ti (MTS) i LiF:Mg,Cu,P (MCP) [134].

Detektory OSL występują zwykle w postaci cienkich foli o grubości poniżej 100 μm , które docina się w kształt dysków o średnicy poniżej 1 mm. Do wyznaczenia średniego LET może być wykorzystany stosunek intensywności emitowanego światła OSL z pasma UV i niebieskiego [135]. Detektory te zostały wykorzystane do wyznaczenia LET protonów [136, 137, 138]. Mislav Bobić i in. wykorzystali detektory OSL do charakterystyki LET_D planów IMPT w fantomie antropomorficznym [139].

Przykładem pasywnego detektora pozwalającego na pomiar śladów od pojedynczych cząstek jonizujących (detektor śladowy) jest detektor FNT (z ang. *fluorescent nuclear track detector*) wykorzystujący fotoluminescencję. Kryształy detektorów FNT mają rozmiar kilku milimetrów. LET można wyznaczyć na podstawie zależności od intensywności fluorescencji [140]. Zdolność do śledzenia pojedynczych cząstek umożliwia wyznaczenie widm LET protonów i cięższych jonów [141, 142]. Ograniczeniem stosowania tego detektora jest nakładanie się śladów wielu cząstek, co wymusza prowadzenie pomiarów z niskimi intensywnościami wiązki.

Znaczny czas wymagany do analizy danych z detektorów pasywnych ogranicza możliwość ich zastosowania w rutynowych testach okresowych oraz kontroli jakości planów terapeutycznych pacjentów. W tym celu konieczne jest zastosowanie detektorów aktywnych [143]. Przykładem tego typu urządzeń są detektory mikrodozymetryczne. Pozwalają one na pomiar energii zdeponowanej w pojedynczych zdarzeniach, na podstawie której wyznacza się widma energii liniowej y i jej średnie wartości (rozdział 2.1.4).

Najpowszechniej stosowanym mikrodozymetrem jest tkankopodobny gazowy licznik proporcjonalny (z ang. *tissue equivalent proportional counter*, TEPC). Objętość czynna detektora TEPC (zwykle sferyczna lub cylindryczna) jest zdefiniowana przez ścianki z tkanokopodobnego plastiku lub pole elektryczne. Jest ona wypełniona tkanokopodobnym gazem, np. czystym propanem utrzymywanym pod niskim ciśnieniem od 0,9 do 9,5 kPa, co pozwala na symulowanie efektów zachodzących w tkance o objętości kuli o mikrometrowej średnicy, mimo że objętość czynna ma makroskopowy rozmiar [144]. Katodę stanowi ściana detektora, a anodę cienki drut przechodzący przez środek objętości czynnej. Efekt wzmocnienia gazowego, wynikający z zastosowania silnego pola elektrycznego, pozwala na detekcję zdeponowanej energii rzędu kilku eV [12].

Pierwszy detektor TEPC, a zarazem pierwszy mikrodozymetr, został zbudowany przez Haralda H. Rossiego w 1955 roku [145]. Zminiaturyzowane detektory TEPC, tzw. mini-TEPC, o objętości czynnej mniejszej niż 1 mm^3 , w których gaz znajduje się pod ciśnieniem bliskim atmosferycznemu, pozwalają na pomiary wiązek protonowych o wysokich intensywnościach [146, 147].

Kolejne ulepszenie stanowi połączenie detektora mini-TEPC z powielaczem typu GEM (z ang. *gaseous electrons multiplier*), co po raz pierwszy zaproponowane zostało przez Farahmunda w 2003 roku [148]. Powielacze GEM wykonane są z folii izolacyjnej o grubości około $50 \mu\text{m}$ posiadającej otwory o średnicy około $100 \mu\text{m}$ ($50 - 100$ otworów na mm^2 powierzchni) i pokrytej z obu stron warstwą metalu. Przykładając napięcie z obu stron folii formowane jest silne pole elektryczne wewnątrz otworów, gdzie wygenerowane przez cząstkę jonizującą elektrony ulegają powieleniu. Często, w celu uzyskania większego wzmocnienia, stosowane jest kilka warstw foli [149, 150].

Stanisław Pszona (Narodowe Centrum Badań Jądrowych) zaproponował w 1976 roku koncepcję budowy detektora nanodozymetrycznego, którego zasada działania

polega na pomiarze jonów dodatnich w objętości wypełnionej gazem o ciśnieniu zredukowanym do 1–3 mbar (0,1 – 0,3 kPa) symulując objętości w skali nano [151]. Od tego czasu, powstało kilka nanodozymetrów takich jak IC (z ang. *Ion-Counting*) zbudowany przez Instytut Naukowy Weizmana (Izrael) we współpracy z Uniwersytetem Loma Linda i Uniwersytetem Kalifornijskim w San Diego (USA) [152, 153], Startrack (z ang. *Structure of hadronic track counter*) zbudowany w Narodowym Instytucie Fizyki Jądrowej we Włoszech (INFN) [154] czy JetCounter zbudowany w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Polsce [155]. Zaproponowany i rozwijany jest także detektor FIRE (z ang. *Frequency of Ion REgistration*) [156, 157] działający na podobnej zasadzie, co detektory GEM. Niemniej jednak wszystkie istniejące detektory nanodozymetryczne są nadal w fazie badań i nie zostały zastosowane w warunkach klinicznych. Istotny problem stanowi miniaturyzacja tych urządzeń.

Alternatywę dla mikrodozymetrów gazowych stanowią detektory półprzewodnikowe oparte o działanie złącza PN, co zostało opisane w rozdziale 2.8. Pierwszy mikrodozymetr półprzewodnikowy zbudowany z krzemu domieszkowanego litem zbudował John F. Dicello i in. [158]. Początkowo ograniczenie tych detektorów stanowiło zaburzenie pola elektrycznego wzdłuż ścieżki rejestrowanej cząstki i jego rozszerzenie poza obszar zubożony (z ang. *funneling effect*) [159].

Technologia detektorów SOI (z ang. *silicon on insulator*) zaproponowana w 1999 roku przez Anatola B. Rosenfelda i Petera D. Bradleya pozwoliła na otrzymanie dobrze zdefiniowanej objętości czynnej detektora półprzewodnikowego [160]. Od tego czasu powstało pięć generacji detektorów SOI, które zostały zastosowane w radioterapii hadronowej [161] m.in. w fantomie antropomorficznym w jednorodnym polu wytworzonym przez wiązki protonowe [162].

Innym obiecującym kandydatem na objętość czynną mikrodozymetru jest diament, głównie ze względu na wysoką odporność na promieniowanie, wysoką mobilność nośników ładunku oraz niski poziom szumu dzięki szerokiej przerwie energetycznej (tabela 2.1) [163, 164, 144]. Mikrodozymetry diamentowe zostały zastosowane do pomiarów widm energii liniowej y dla wiązek protonowych [165, 166].

Aktywnym odpowiednikiem detektorów śladowych, takich jak detektor FNT, są półprzewodnikowe hybrydowe detektory pikselowe, których zasada działania została opisana w rozdziale 2.8. Detektory pikselowe z rodziny Timepix [167] są komercyjnie dostępne i zminiaturyzowane. Na podstawie śladów pojedynczych cząstek można wnioskować o typie promieniowania [168, 169, 170, 171, 37], a także wyznaczyć LET [172, 171, 173].

Detektor Timepix został zastosowany do charakterystyki LET dla pojedynczych ołówkowych wiązek protonowych [42, 37], skolimowanych i nieskolimowanych pól wytworzonych przez wiązkę protonową [174, 175], a także promieniowania rozproszonego i wtórnego wytworzonego w fantomach przez wiązki cięższych jonów [176, 172]. Poprzez integrację sygnału w detektorze możliwy jest jednoczesny pomiar mocy dawki [177]. Ostatnio detektor Tiempix3 został zastosowany do charakterystyki LET

monoenergetycznych wiązek protonów i cięższych jonów [178] oraz promieniowania rozproszonego w fantomie wytworzonego przez wiązkę protonową [40].

Detektor Timepix został zastosowany do charakterystyki widm LET w mieszanym polu promieniowania wytworzonym przez pojedynczą protonową wiązkę ołówkową w fantomie wodnym [37]. Badania te, wykonane w ramach pracy magisterskiej przez autorkę niniejszej pracy doktorskiej, wykazały, że średnia różnica pomiędzy wartościami LET_D otrzymanymi na podstawie pomiarów i symulacji wyniosła 17%. Wyniki dla dwóch wybranych pozycji detektora w fantomie przedstawia rysunek 2.13. Widma otrzymane na podstawie pomiarów znormalizowano do liczby protonów, które przeszły przez sensor w symulacjach MC, analogicznie do wyników niniejszej pracy.

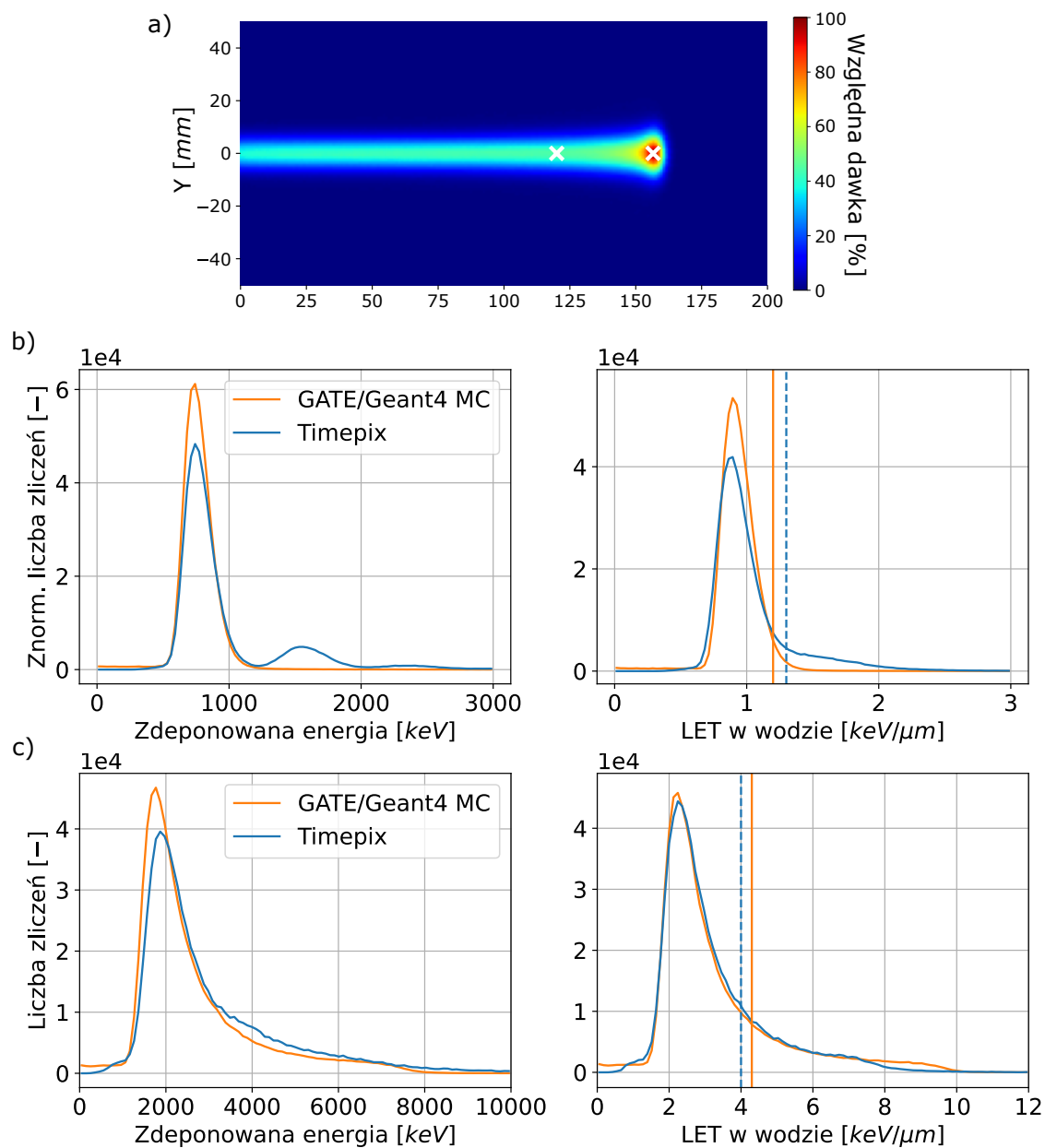
Obecnie detektory z rodziny Timepix są jedynymi dostępnymi komercyjnie detektorami aktywnymi umożliwiającymi pomiar LET. Głównym ograniczeniem detektorów Timepix jest klatkowy tryb pracy detektora ze znacznym czasem martwym, co uniemożliwia pomiar ciągły wiązki skanującej. Klatkowy tryb pracy wiąże się także z efektem nakładania sygnału od wielu protonów, który powoduje deformację widm zdeponowanej energii i LET, a także wpływa na wartości średnie LET. Efekt ten można zaobserwować na rysunku 2.13, w szczególności na wykresie widma zdeponowanej energii zmierzonym na głębokości 120 mm, gdzie widoczny jest dodatkowy pik w obszarze około 1500 keV. Jest on wynikiem nakładania się sygnału od dwóch protonów.

Nowsza wersja detektora z rodziny Timepix, detektor Timepix3, umożliwia pomiar w trybie kwazi-ciągłym, w którym sygnał z poszczególnych pikseli może być odczytywany niezależnie. Pozwala to na częstsze próbkowanie sygnału i umożliwia pomiar wolny od efektu nakładania się śladów. Oba tryby pracy detektorów opisano szczegółowo w rozdziale 3.3.2. Istotną przeszkodą w zastosowaniu detektorów Timepix3 do pomiaru w warunkach skanowania wiązką protonową (rozdział 2.3) jest wysycanie sygnału oraz ograniczona wartość maksymalnej gęstości strumienia cząstek jakie są w stanie mierzyć, która jest rzędu wielkości niższa niż stosowana klinicznie (rozdział 3.1.2).

Alternatywę dla półprzewodnikowych detektorów Timepix stanowi połączenie detektora TEPC z potrójnym powielaczem typu GEM oraz chipu Timepix [179]. Detektor taki, znany jako GEMPix, został zastosowany do trójwymiarowej charakterystyki wiązki węglowej [180, 181].

2.8 Detektory półprzewodnikowe

W tym rozdziale przedstawiono podstawy fizyczne działania detektorów półprzewodnikowych, ich właściwości oraz wprowadzenie do hybrydowych detektorów pikselowych.



Rysunek 2.13: (a) Symulacja MC rozkładu dawki w wodzie dla pojedynczej ołówkowej wiązki protonowej o energii nominalnej 150 MeV z zaznaczonymi pozycjami środka sensora. Widma LET w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów detektorem Timepix oraz symulacji (GATE/Geant4) dla głębokościach 120,0 mm (b) oraz 156,6 mm (c). Pionowe linie na widmach LET wskazują wartości LET_D. Na podstawie Stasica i in. (2023) [37] z zastosowaniem normalizacji do liczby protonów, które przeszły przez sensor w symulacjach MC.

2.8.1 Struktura pasmowa półprzewodnika

W wyniku nakładania się funkcji falowych atomów, dla N atomów znajdujących się blisko siebie, każdy poziom energetyczny rozszczepia się na N podpoziomów. Dla rosnącej liczby atomów w układzie, przy stałej odległości między środkami atomów (R), poziomy energetyczne rozszczepiają się na coraz więcej podpoziomów w zakresie energii, który zależy od R . Dla liczby atomów na mol rzędu liczby Avogadra $N_A = 10^{23} \frac{1}{\text{mol}}$, podpoziomy energetyczne mają tak bliskie sobie wartości, że tworzą kwazi-ciągłe pasmo [182].

Sytuacja taka zachodzi dla ciał stałych o strukturze krystalicznej. Pasma powstałe z rozszczepienia poziomu walencyjnego nazywane jest pasmem walencyjnym i może być całkowicie lub częściowo wypełnione elektronami. Wyżej od pasma walencyjnego znajduje się pasmo przewodnictwa, w którym elektrony mogą się swobodnie poruszać. Pasma energetyczne rozdzielone są obszarami energii niedostępnych — tzw. pasmami wzbronionymi (przerwami energetycznymi).

Prawdopodobieństwo zajęcia poziomu energetycznego, E , przez elektron opisuje funkcja Fermiego-Diraca [182]:

$$F(E) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{E - E_F}{kT}\right)} \quad , \quad (2.21)$$

gdzie k to stała Boltzmana, T to temperatura bezwzględna, a E_F to energia poziomu Fermiego, dla którego prawdopodobieństwo obsadzenia wynosi jedną drugą. W temperaturze zera bezwzględnego wszystkie stany poniżej E_F są obsadzone, a powyżej E_F — puste.

W zależności od poziomu obsadzenia pasm oraz wielkości przerw energetycznych między nimi, ciała stałe dzielimy na izolatory, półprzewodniki i metale (przewodniki). Dla idealnego izolatora szerokość przerwy energetycznej jest na tyle duża, że prawdopodobieństwo zajęcia stanów w paśmie przewodnictwa wynosi zero, a poziom Fermiego leży w przerwie energetycznej. W metalach pasmo przewodnictwa i walencyjne zachodzą na siebie lub pasmo przewodnictwa jest częściowo zapełnione pozwalając na przemieszczanie się elektronów. Poziom Fermiego w metalach leży w paśmie przewodnictwa.

Pośrednią grupę stanowią kryształy kowalentne (atomowe) zwane półprzewodnikami. W półprzewodnikach przerwa energetyczna jest mniejsza niż w izolatorach. Rozróżnienie między półprzewodnikami o szerokiej przerwie energetycznej a izolatorami nie jest ścisłe [183], ale przyjmuje się, że dla półprzewodników przerwa energetyczna wynosi do kilku eV (np. 1,12 eV dla Si, 1,42 eV dla GaAs, 5,5 eV dla diamentu - tabela 2.1). Jeżeli elektron z pasma walencyjnego otrzyma energię przekraczającą wartość przerwy energetycznej, może przejść do pasma przewodnictwa. Uwolniony elektron pozostawia po sobie wakat — tzw. dziurę. Dziura może zostać uzupełniona przez inny sąsiadujący elektron pozostawiający po sobie inną dziurę. Zatem, zarówno wolny elektron, jak i dziura dyfundują i stanowią nośniki ładunku.

W przypadku braku wzbudzenia termicznego (w temperaturze zera bezwzględnego) półprzewodnik ma pasmo walencyjne wypełnione elektronami, a pasmo przewodzenia puste. Wówczas, zachowuje się jak idealny izolator. Wraz ze wzrostem temperatury, rezystancja półprzewodnika maleje, ponieważ coraz więcej elektronów może przejść do pasma przewodnictwa.

Ze względu na losowy charakter ruchu termicznego, średnia prędkość nośników ładunku bez przyłożonego zewnętrznego pola jest równa zero. W przypadku występowania zewnętrznego pola elektrycznego, elektrony oraz dziury będą się przemieszczać w kierunku odpowiednio przeciwnym lub zgodnym z kierunkiem pola — będzie zachodzić przewodnictwo elektryczne.

Przewodnictwo wynikające ze wzbudzeń termicznych nazywane jest przewodnictwem samoistnym, a półprzewodnik zawierający niewiele zanieczyszczeń w stosunku do liczby wygenerowanych par elektron-dziura nazywa się półprzewodnikiem samoistnym. Koncentracja wolnych elektronów, n , w równowadze termodynamicznej jest dana wzorem:

$$n = N_C e^{-\frac{E_C - E_F}{kT}}, \quad (2.22)$$

gdzie N_C to efektywna gęstość stanów w paśmie przewodnictwa, a E_C to dolna granica pasma przewodnictwa. Podobnie, koncentracja dziur, p , jest dana wzorem:

$$p = N_V e^{-\frac{E_F - E_V}{kT}}, \quad (2.23)$$

gdzie N_V to efektywna gęstość stanów w paśmie walencyjnym, a E_V to górna granica pasma walencyjnego [184].

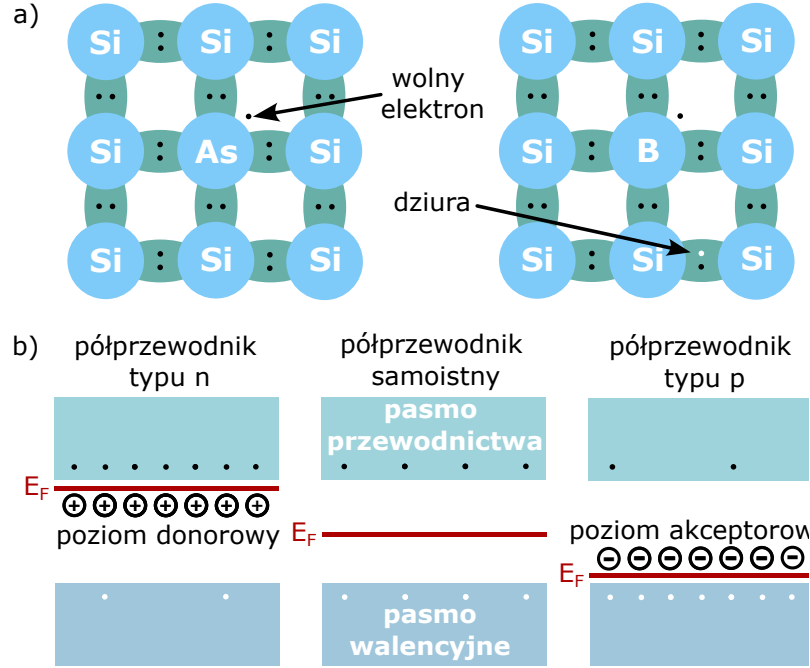
Zakładając, że w półprzewodniku samoistnym $n = p$ można otrzymać wyrażenie na energię poziomu Fermiego w półprzewodniku samoistnym [184]:

$$E_i = \frac{E_C + E_V}{2} + \frac{2kT}{4} \ln \left(\frac{m_p}{m_n} \right), \quad (2.24)$$

gdzie m_p jest efektywną masą dziury, a m_n jest efektywną masą elektronu. Zatem, w przypadku półprzewodnika samoistnego, poziom Fermiego leży blisko środka przerwy pomiędzy pasmem walencyjnym a pasmem przewodnictwa. Odchylenie od środka przerwy energetycznej wynika z różnic pomiędzy efektywnymi masami elektronów i dziur.

W celu zwiększenia przewodnictwa, stosuje się domieszkowanie, które polega na zastąpieniu niektórych atomów sieci krystalicznej atomami innego pierwiastka o liczbie elektronów walencyjnych różnej od liczby elektronów walencyjnych atomu półprzewodnika. Wyróżnia się domieszkowanie typu n oraz p .

W domieszkowaniu typu n (półprzewodnik typu n) dodawane są domieszki atomów pierwiastków, których powłoki walencyjne mają o jeden elektron więcej, niż atomy półprzewodnika (np. arsen, antymon, fosfor) — rysunek 2.14a. Elektron ten nie bierze udziału w wiązaniu atomów w sieci krystalicznej i wymaga względnie niewielkiej energii wzbudzenia, aby przejść do pasma przewodnictwa.



Rysunek 2.14: (a) Dwuwymiarowy schemat wiązań w strukturze krystalicznej krzemu domieszkowanego arsenem — półprzewodnik typu n, oraz borem — półprzewodnik typu p. Zaadoptowano z Sze i Lee (2012) [185]. (b) Struktura pasmowa półprzewodnika typu n, samoistnego oraz typu p. Zaadoptowano z Lutz (2001) [184].

Z kolei w domieszkowaniu typu p (półprzewodnik typu p) dodawane są domieszki atomów pierwiastków, których powłoki walencyjne mają o jeden elektron mniej, niż atomy półprzewodnika (np. glin, bor, ind, gal) — rysunek 2.14b. Wówczas, z powodu braku elektronu do pary, nie może zostać utworzone wiązanie kowalencyjne, a dodatkowa dziura w paśmie walencyjnym stanowi nośnik ładunku.

Z punktu widzenia modelu pasmowego, domieszkowanie powoduje powstanie dodatkowych poziomów energetycznych w paśmie wzbronionym, co przedstawiono na rysunku 2.14b. W przypadku domieszkowania typu n dodatkowy poziom powstaje blisko pasma przewodnictwa (różnica około 0,05 eV). W temperaturze pokojowej poziom ten będzie niemalże całkowicie zjonizowany (poziom donorowy), a elektrony przejdą do pasma przewodnictwa. W przypadku domieszkowania typu p, dodatkowy poziom powstaje blisko pasma walencyjnego i zostanie zapełniony elektronami z pasma walencyjnego, w którym powstaną dziury (poziom akceptorowy).

Zakładając, że $n = N_D$, gdzie N_D to koncentracja domieszek donorowych, z równania 2.22 otrzymuje się:

$$E_C - E_F = kT \ln \left(\frac{N_C}{N_D} \right) . \quad (2.25)$$

Na podstawie tego równania widać, że im większa koncentracja domieszek donorowych, tym mniejsza różnica $E_C - E_F$. Oznacza to, że poziom Fermiego w półprze-

wodniku typu n przesuwają się w kierunku dolnej części pasma przewodnictwa. Z kolei, w półprzewodniku typu p poziom Fermiego przesuwają się w kierunku górnej części pasma walencyjnego, co pokazano na rysunku 2.14b.

2.8.2 Złącze PN

Złącze PN to połączenie dwóch półprzewodników niesamoistnych typu n i p. Powstaje ono poprzez implantację jonów, dyfuzję domieszek lub hodowanie warstwy półprzewodnika jednego typu na warstwie drugiego. Na styku złącza PN wolne elektrony z półprzewodnika typu n dyfundują do obszaru półprzewodnika typu p, gdzie rekombinują z dziurami. Analogiczny mechanizm zachodzi dla dziur z półprzewodnika typu p. Wówczas obszar przy złączu w półprzewodniku typu n zostaje naładowany dodatnio, a w półprzewodniku typu p — ujemnie.

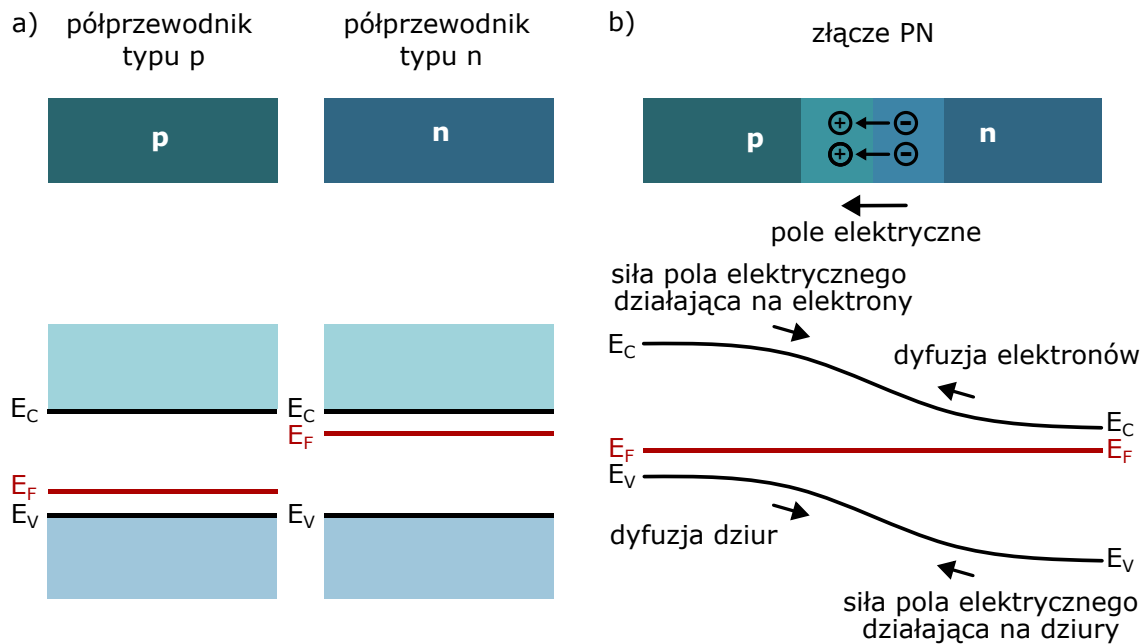
Powstała na skutek dyfuzji nośników ładunku różnica potencjałów nazywana jest napięciem wbudowanym. Napięcie to powoduje tzw. prąd unoszenia równoważący prąd dyfuzji. W stanie równowagi termodynamicznej poziom Fermiego musi być równy na całej długości złącza, zatem wartość wbudowanego napięcia jest równa różnicy poziomów Fermiego półprzewodników n i p przed utworzeniem złącza, jak przedstawiono na rysunku 2.15. Obszar, w którym brakuje wolnych nośników ładunku, nazywany jest warstwą zubożoną.

Przykładając do złącza PN zewnętrzne źródło napięcia (napięcie polaryzacji), przy ujemnym biegunie przyłożonym do obszaru półprzewodnika typu p, a dodatnim — do obszaru półprzewodnika typu n (polaryzacja zaporowa), zachodzi poszerzenie obszaru zubożenia. Przez złącze nieustannie przepływa niewielki prąd wynikający z przyłożonego wysokiego napięcia (prąd upływu), a także prąd ciemny spowodowany termiczną migracją nośników. Jeżeli napięcie jest przyłożone odwrotnie (w kierunku przewodzenia), złącze PN przewodzi prąd po przekroczeniu napięcia progowego zachowując się jak przewodnik o małym oporze.

2.8.3 Właściwości detektorów półprzewodnikowych i hybrydowe detektory pikselowe

W uproszczeniu, działanie detektorów półprzewodnikowych polega na pomiarze impulsu prądowego wytworzonego przez ładunek wygenerowany w obszarze zubożonym złącza PN przy zastosowaniu polaryzacji zaporowej złącza. Przechodząc przez warstwę zubożoną, foton lub cząstka jonizująca może wygenerować w niej pary elektron-dziura. Pary te, pod wpływem pola elektrycznego, zostają rozdzielone i wywołują impuls prądowy w obwodzie.

Detektory półprzewodnikowe wyróżniają się niewielką wartością energii koniecznej do wyprodukowania nośników ładunku, która jest o rząd wielkości mniejsza niż w przypadku detektorów gazowych. Wartości przerw energetycznych dla popularnych



Rysunek 2.15: (a) Poziomy (pasma) energetyczne w półprzewodnikach typu p i n przed uformowaniem złącza PN. (b) Schemat złącza PN z zaznaczonym kierunkiem pola elektrycznego oraz schemat poziomów energetycznych wzdłuż złącza PN. E_C oznacza pasmo przewodnictwa, E_V — pasmo walencyjne, a E_F — poziom energii Fermiego. Zaadoptowano z Sze i Lee (2012) [185].

materiałów półprzewodnikowych stosowanych w detekcji promieniowania przedstawia tabela 2.1.

W przypadku fotonów, detekcja promieniowania następuje pośrednio poprzez detekcję elektronów powstałych w wyniku zjawiska Comptona, fotoelektrycznego lub kreacji par. Czułość detektorów półprzewodnikowych na fotony zależy od materiału sensora (wyższa dla wyższej liczby atomowej materiału sensora) i jest ograniczona dla fotonów o wysokiej energii. W przypadku cząstek jonizujących bezpośrednio, jonizacja następuje wielokrotnie wzdłuż drogi cząstki w objętości czynnej detektora. Dzięki wysokiej gęstości objętości czynnej detektory półprzewodnikowe oferują wysoką czułość na cząstki naładowane. W celu detekcji neutronów, może zostać zastosowana dodatkowa warstwa innego materiału (konwertera), np. zawierającego Li-6. W procesie wychwytu neutronów termicznych powstają m.in. cząstki α , które jako cząstki naładowane mogą być zarejestrowane przez detektor półprzewodnikowy.

Na redukcję sygnału można wpływać rekombinacją ładunków, a także pułapowanie nośników ładunku spowodowane przez lokalne defekty sieci krystalicznej. Z tego względu istotne jest stosowanie materiałów wysokiej jakości. Promieniowanie, w szczególności neutrony oraz cząstki naładowane o wysokim LET, powodują uszkodzenia materiału detektora, np. poprzez zwiększenie liczby defektów sieci krystalicznej (tzw. starzenie detektora). Powoduje to wzrost szumu i pogorszenie rozdzielczości

energetycznej.

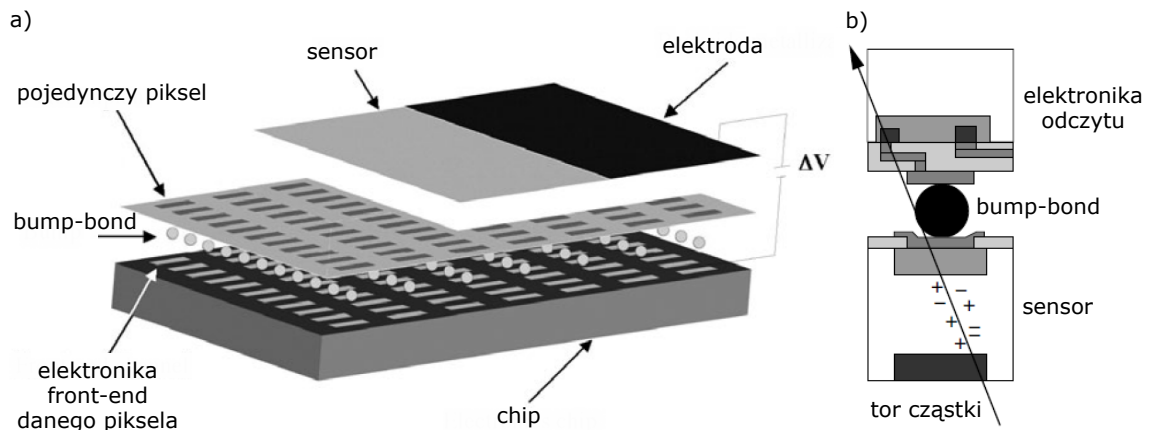
Tabela 2.1: Wartości przerwy energetycznej w temperaturze pokojowej dla popularnych półprzewodników [186, 187].

Półprzewodnik	Przerwa energetyczna [eV]
Ge	0,67
Si	1,11
GaAs	1,43
CdTe	1,58
SiC	2,86
diamant	5,5

W detektorach krzemowych złącze PN stanowi zazwyczaj cienką wysokodomieszkowaną (koncentracja domieszek akceptorowych $> 10^{18} \frac{1}{\text{cm}^3}$) warstwę półprzewodnika typu p na grubej warstwie niskodomieszkowanego (koncentracja domieszek donorowych $\approx 10^{12} \frac{1}{\text{cm}^3}$) półprzewodnika typu n [188]. W celu uzyskania informacji przestrzennej stosowane elektrody dzielone są na segmenty w formie pasków lub pikseli [189]. Detektor pikselowy składa się z dwuwymiarowej matrycy wielu radio-czułych segmentów. Jeżeli segmenty odpowiadające danym elektrodom mają być niewielkie (poniżej 1 mm), konieczne jest zastosowanie techniki łączenia elektroniki odczytu z objętością czynną zwanej z ang. *bump-bonding*. Technika ta pozwala na uzyskanie gęstego upakowania pikseli o niewielkich rozmiarach [190]. Detektory wytworzone w tej technologii nazywane są detektorami hybrydowymi — rysunek 2.16. Takie podejście pozwala na bardziej elastyczną integrację elektroniki odczytu i różnych materiałów sensora.

Detektory pikselowe rozwijane są w celu badań z zakresu fizyki cząstek i fizyki wysokich energii prowadzonych w ośrodku CERN. Główną motywacją ich rozwoju jest uzyskanie wysokiej rozdzielczości przestrzennej, co pozwala na dokładniejszą rekonstrukcję wierzchołków zdarzeń. Do pierwszych detektorów pikselowych zaliczają się m.in. czip OmegaD zastosowany w eksperymencie WA94 i WA97 na hali SPS (z ang. *Super Proton Synchrotron*) [191, 188] oraz detektor zastosowany w eksperymencie DELPHI na Wielkim Zderzaczu Elektronowo-Pozytonowym (z ang. *Large Electron-Positron Collider*, LEP) [192, 188]. Detektory pikselowe o dużej powierzchni są obecnie wykorzystywane w eksperymentach na Wielkim Zderzaczu Hadronów (z ang. *Large Hadron Collider*, LHC), w tym ALICE (z ang. *A Large Ion Collider Experiment*) [193, 194], CMS (z ang. *Compact Muon Solenoid*) [195] oraz ATLAS (z ang. *A Toroidal LHC ApparatuS*) [196, 197].

Zainteresowanie zastosowaniem hybrydowych detektorów pikselowych w dziedzinach spoza badań fizyki wysokich energii zaowocowało powstaniem w latach dzie-



Rysunek 2.16: (a) Schemat budowy hybrydowego detektora pikselowego. (b) Jeden z wielu pikseli hybrydowego detektora pikselowego. Zaadoptowano z Rossi i in. (2016) [188].

więćdziesiątych pierwszej kolaboracji Medipix. W ramach tej i kolejnych kolaboracji Medipix opracowano w 2005 roku chip Medipix2 pozwalający na zliczanie pojedynczych fotonów, co stanowiło przewagę nad stosowanymi w obrazowaniu medycznym detektorami pasywnymi lub kamerami CCD. W 2013 roku powstał chip Medipix3 pozwalający na pomiar z minimalnym czasem martwym [198]. Komercyjnie dostępnymi wersjami detektorów Medipix są detektory z rodziny Timepix, produkowane przez czeską firmę ADVACAM. Dzięki możliwości zastosowania objętości czynnych o różnej grubości (od 100 do 1000 μm) i z różnego materiału (m.in. Si, GaAs, CdTe, SiC) są one szeroko stosowane w badaniach z zakresu fizyki (np. [199, 200]), promieniowania kosmicznego (np. [201, 202, 203]), obrazowaniu (np. [204, 205, 206]) oraz radioterapii hadronowej (np. [176, 207, 208, 177, 209, 37, 210, 178]).

Rozdział 3

Materialy i metody

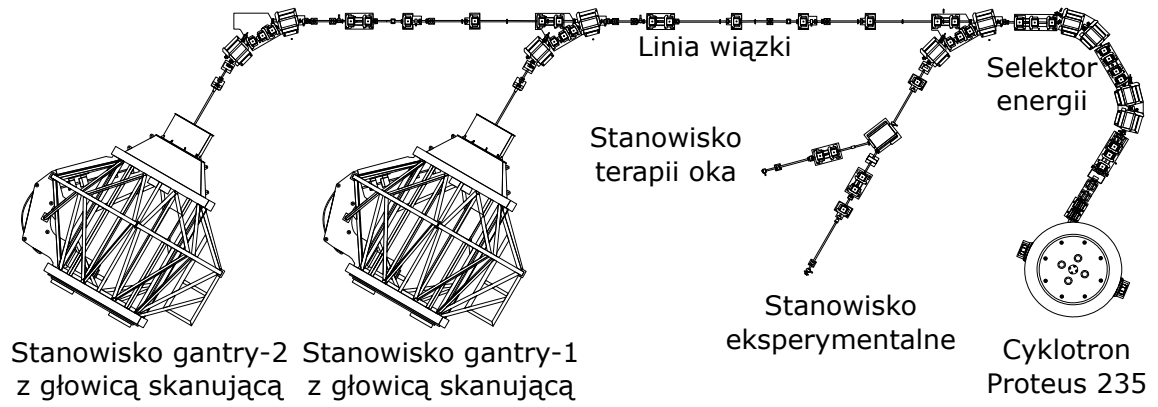
3.1 Ośrodek radioterapii protonowej

W Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie radioterapia protonowa była realizowana w latach 2011-2015 z wykorzystaniem cyklotronu AIC-144 [211, 212]. Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB) przy IFJ PAN oferuje IMPT od 2016 roku stanowiąc obecnie jedyny ośrodek radioterapii protonowej w Polsce. Ośrodek wyposażony jest w izochroniczny cyklotron C-230 (IBA) przyspieszający protony do maksymalnej energii 230 MeV (około 228 MeV na stanowisku leczenia). Planowanie leczenia odbywa się za pomocą TPS Eclipse v. 16.1 (Varian Medical Systems, USA), w którym skonfigurowany jest analityczny algorytm obliczania i optymalizacji dawki.

CCB posiada dwa stanowiska do napromieniania guzów w dowolnej lokalizacji w ciele pacjenta (gantry), stanowisko do terapii oka oraz halę eksperymentalną, jak przedstawiono na rysunku 3.1. Stanowiska gantry wyposażone są w obrotowe głowice dostarczające skanującą wiązkę ołówkową pod dowolnym kątem. Dokładność pozycjonowania obrotowego ramienia gantry wynosi $0,1^\circ$. Do precyzyjnego pozycjonowania pacjenta służy system obrazowania rentgenowskiego oraz wizyjnego (VisionRT), a także system wskaźników laserowych oraz stół terapeutyczny na ruchomym ramieniu robotycznym o sześciu stopniach swobody (rysunek 3.2).

3.1.1 Charakterystyka wiązki

Energia protonów opuszczających cyklotron wynosi 230 MeV. Selektor energii umieszczony w dalszej części jonowodu pozwala na wybór energii wiązki od 70 do 226 MeV, co odpowiada zasięgowi wiązki w wodzie od 4,2 do 31,8 cm. Istnieje możliwość wstawienia w głowicę gantry modulatora zasięgu z PMMA o grubości 4 cm (ok. 4,2 mm ekwiwalentu wody), aby dodatkowo obniżyć energię wiązki w celu napromienienia płytko położonych guzów. Rozmiar poprzeczny wiązki (σ) wynosi od około 2,5 do 15 mm w zależności od energii wiązki i zastosowania modulatora zasięgu. W standardowym trybie pracy cyklotronu prąd wiązki wynosi od 1 do 600 nA na

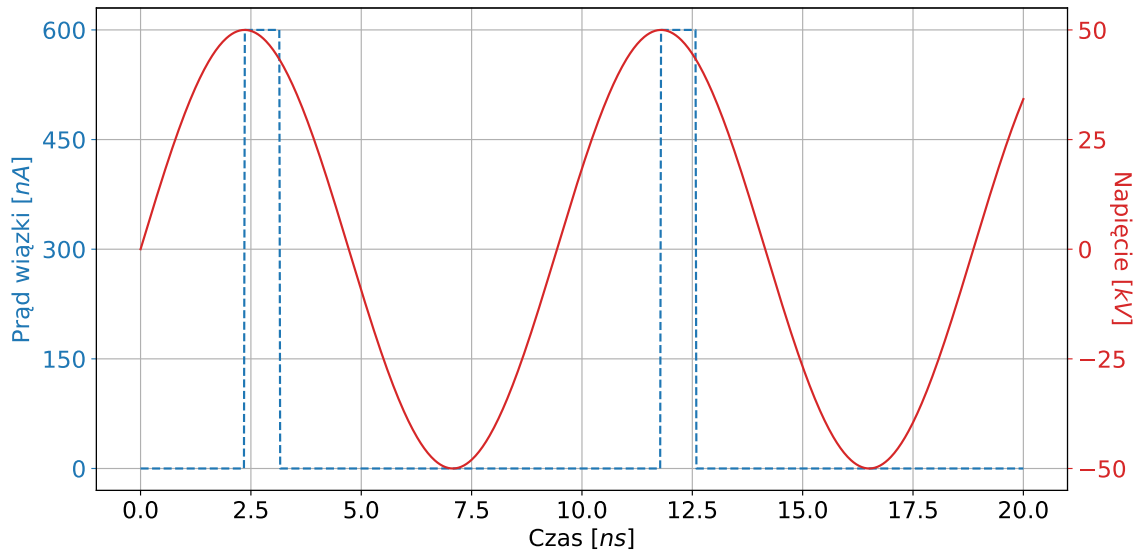


Rysunek 3.1: Plan ośrodka CCB obrazujący przebieg linii wiązki oraz dostępne stanowiska.



Rysunek 3.2: Pokój terapeutyczny do napromienienia dowolnej lokalizacji w ciele pacjenta wyposażony w obrotowe gantry oraz stół terapeutyczny na robotycznym ramieniu.

wyjściu cyklotronu. Wydajność transmisji wiązki zależy od energii i wynosi od około 7,9% dla 230 MeV do około 0,2% dla 70 MeV. Wiązka posiada kwazi-ciągłą strukturę czasową. Częstotliwość pracy generatora zmiennego napięcia wynosi 106 MHz, a czas trwania impulsu prądowego to 0,79 ns. Strukturę czasową wiązki przedstawia rysunek 3.3.



Rysunek 3.3: Struktura czasowa wiązki z cyklotronu C-230.

3.1.2 Skanowanie wiązką ołówkową z niskim prądem

Najniższy prąd wiązki dostępny w standardowym trybie pracy cyklotronu wynosi 1 nA, co odpowiada około 10^9 protonów na sekundę na wyjściu cyklotronu i powyżej około 10^8 protonów na sekundę na gantry w zależności od energii wiązki (wydajności transmisji). Zareportowana w pracy Granja i in. (2022) [43] maksymalna liczba protonów na sekundę, jaką może zmierzyć detektor MiniPIX Timepix3 jest na poziomie około $10^5 - 10^6$. W związku z tym, zastosowano opracowaną przez inżynierów i techników cyklotronu CCB IFJ PAN metodę skanowania wiązką ołówkową, w której natężenie prądu wiązki zostało zredukowane.

W celu napromienienia planu terapeutycznego niskimi prądami, cyklotron jest obsługiwany w trybie serwisowym sterowanym za pomocą oprogramowania SCD (z ang. *Scanning Controller Diagnostics*). Napięcie duantów ustawiane jest na nieznacznie różniące się wartości, zmniejszając wydajność ekstrakcji protonów ze źródła. Pozwala to na zredukowanie wartości prądu wiązki do pojedynczych pA (10^6 protonów na sekundę na wyjściu cyklotronu). Dokładną wartość napięcia duantów ustawiano podczas testów na podstawie odpowiedzi detektora MiniPIX Timepix3. Ponieważ nie ma możliwości modulacji tak niskiego prądu, w celu zachowania wag wiązek przy napromienianiu planów IMPT, modulowany jest czas napromienienia każdej pozycji.

Metoda ta pozwala na napromieniania monoenergetycznej warstwy w czasie około jednej minuty.

3.2 Kod Monte Carlo FRED

W niniejszej pracy wykorzystano kod MC FRED v.3.70.0 [71]. Jak wspomniano w rozdziale 2.7.1, istotną zaletą tego kodu jest znaczne przyspieszenie obliczeń rozkładów dawki w porównaniu z kodami ogólnego zastosowania dzięki uproszczonym modelom fizyki oraz możliwości akceleracji obliczeń z wykorzystaniem GPU. W kodzie MC FRED transportowane są pierwotne i wtórne protony, deuterony i cząstki α , podczas gdy energia cięższych jonów, neutronów, fotonów γ i elektronów δ jest deponowana w punkcie ich produkcji. Symulacje przeprowadzono wykorzystując zweryfikowany eksperymentalnie kliniczny model wiązki protonowej dla stanowisk gantry w CCB oraz kalibrację CT [121].

3.3 Detektor Timepix3

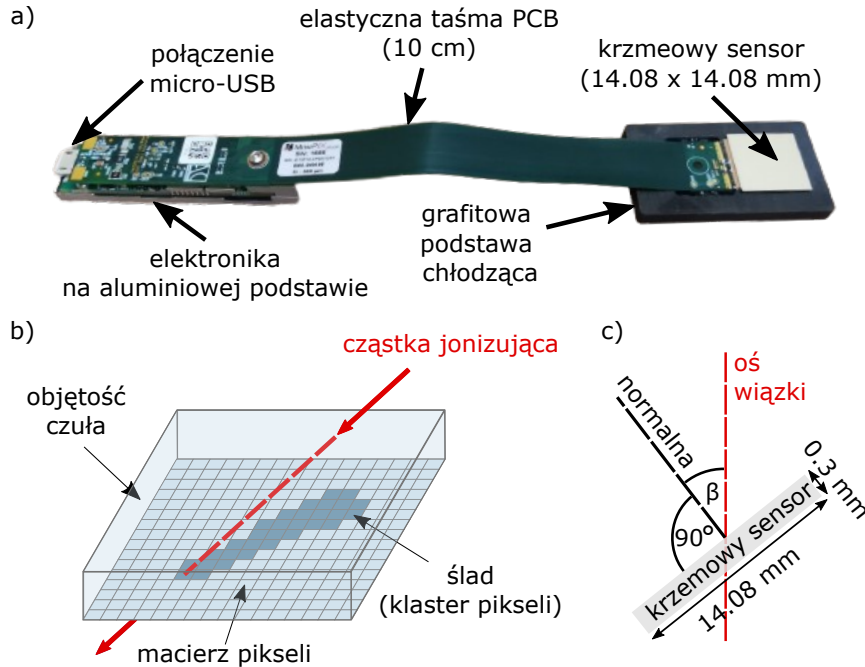
3.3.1 MiniPIX Timepix3 Flex

W celu realizacji niniejszej pracy zastosowano komercyjnie dostępny półprzewodnikowy pikselowy detektor Timepix3 [35]. Kluczową zaletą detektora Timepix3 jest możliwość śledzenia pojedynczych protonów (rozdział 3.3.3) w sposób kwazi-ciągły (rozdział 3.3.2), co jest wymagane w celu pomiaru pól promieniowania wytworzonych przez wiązki skanujące, tj. zmieniające swoją pozycję w trakcie pomiaru. Kwazi-ciągłość pracy detektora Timepix3 jest tutaj rozumiana jako możliwość rejestracji nowego sygnału w części pikseli w tym samym czasie, gdy poprzedni sygnał jest nadal przetwarzany przez inne piksele. Przy odpowiednio niskiej gęstości strumienia cząstek prawdopodobieństwo trafienia protonów w te same piksele w podobnym czasie maleje, co niweluje stratę sygnału z powodu czasu martwego w poszczególnych pikselach.

Czip Timepix3 stanowi matryca 256×256 pikseli o rozmiarze $55 \times 55 \mu\text{m}$, co przekłada się na $14,08 \times 14,08 \text{ mm}$ powierzchni czulej. Zastosowano detektor ze zminiaturyzowaną elektroniką odczytu MiniPIX (ADVACAM) [43] oraz z krzemowym sensorem o grubości $300 \mu\text{m}$ — rysunek 3.4a. W wersji Flex [213, 214] detektor jest pozbawiony aluminiowej obudowy, której obecność wpływałaby na wynik pomiaru. Czip umieszczony jest na grafitowej podstawie pozwalającej na odprowadzanie ciepła i jest połączony z elektroniką odczytu za pomocą elastycznej taśmy PCB (z ang. *printed circuit board*) o długości 10 cm.

Dedykowana obudowa z PMMA została zaprojektowana i zbudowana przez Dział Budowy Aparatury i Infrastruktury Naukowej IFJ PAN w celu usztywnienia i ochrony detektora — rysunek 3.9a. Przednia część obudowy przed sensorem ma grubość

1 mm. Dzięki wodoszczelności i kompatybilności z fantomem Blue Phantom (IBA) detektor może być zastosowany w przyszłości do pomiarów w wodzie.



Rysunek 3.4: (a) Detektor MiniPIX Timepix3 w konfiguracji Flex zastosowany w niniejszej pracy. (b) Zasada śledzenia pojedynczych cząstek naładowanych w detektorze Timepix. (c) Definicja kąta padania cząstki β . Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [39].

3.3.2 Przetwarzanie sygnału i tryby pracy detektora

Każdy z pikseli detektora Timepix3 posiada indywidualną elektronikę odczytu (z ang. *application-specific integrated circuit*, ASIC) składającą się z przedwzmacniacza z obwodem sprzężenia zwrotnego Krummenachera [215], dyskryminatora, wzmacniacza, przetworników analogowo-cyfrowych (z ang. *analog-to-digital converter*, ADC) oraz liczników cyfrowych. Obwód Krummenachera zapewnia kompensację upływu prądu oraz stały prąd rozładowania. Dyskryminator sygnału posiada zadany globalny próg detekcji (z ang. *energy threshold*, E_{thld}) i przetwornik analogowo-cyfrowy (z ang. *Digital-to-Analog Converter*, DAC) pozwalający na korekcję sygnału w celu ujednolicenia odpowiedzi wszystkich pikseli.

Jeżeli wartość wzmocnionego sygnału przekroczy zadaną globalnie wartość progową E_{thld} , uruchamiany jest zegar o częstotliwości 640 MHz. Jego praca jest zatrzymywana przez krawędź wznoszącą zegara o częstotliwości 40 MHz operującego w sposób ciągły. Możliwy jest zatem pomiar następujących wielkości:

- liczba zdarzeń — liczba przekroczeń przez sygnał wartości progowej;

- czas trwania sygnału (z ang. *Time over Threshold*, ToT) — wyrażony w liczbie cykli zegara o częstotliwości 40 MHz (czas trwania jednego cyklu równy 25 ns), dla których sygnał pozostaje powyżej wartości progowej E_{thld} (liczba krawędzi wznoszących);
- zintegrowany czas trwania sygnału (z ang. *integrated ToT*, iToT) — dla wszystkich zdarzeń w danym pikselu w czasie trwania akwizycji;
- czas pojawienia się sygnału (z ang. *Time of Arrival*, ToA) — czas pierwszego cyklu zegara o częstotliwości 40 MHz (pierwszej krawędzi wznoszącej), dla którego sygnał przekracza wartość progową E_{thld} ;
- fToA (z ang. *fine ToA*) — liczba cykli zegara o częstotliwości 640 MHz (czas trwania jednego cyklu równy 1,56 ns) od momentu przekroczenia przez impuls wartości progowej E_{thld} do pierwszej krawędzi wznoszącej zegara o częstotliwości 40 MHz.

Każdy piksel detektora Timepix3 ma trzy liczniki cyfrowe: 4-, 10- i 14-bitowy. Liczniki te mogą być wykorzystane do pomiaru różnych konfiguracji wymienionych powyżej wielkości. W zależności od celu pomiaru, może być on przeprowadzony w jednym z dwóch dostępnych trybów pracy detektora: klatkowym lub kwazi-ciągłym. W trybie klatkowym sygnał jest zbierany we wszystkich pikselach jednocześnie w czasie akwizycji trwającym od kilku do kilkuset milisekund. Po akwizycji sygnału następuje odczyt danych ze wszystkich pikseli, w trakcie którego detektor jest nieaktywny. Czas martwy detektora MiniPIX Timepix3 w tym trybie jest wyższy niż w przypadku detektora Timepix MiniPIX i wynosi minimum 60 ms.

W trybie klatkowym 10 bitów można wykorzystać do zarejestrowania liczby zdarzeń. Wówczas 14 bitów jest stosowane do zarejestrowania iToT. Wadą trybu klatkowego jest efekt nakładania się śladów od wielu cząstek, jeżeli w czasie akwizycji danej ramki cząstki te wywołały sygnał w tych samych lub przylegających do siebie pikselach. Klastry pikseli składające się ze śladów wytworzonych przez wiele cząstek mogą być trudne do identyfikacji. Powodują one pojawienie się dodatkowych pików w widmie energii oraz zniekształcenie widma LET (rysunek 2.13). Z tego powodu, zastosowanie tego trybu jest niezasadne przy wyższych prądach wiązki.

Zaletą detektora Timepix3 jest możliwość pomiaru w trybie kwazi-ciągłym, który nie jest dostępny w detektorze Timepix. W trybie kwazi-ciągłym rejestracja i odczyt sygnału w danym pikselu zachodzi natychmiast po pojawieniu się sygnału i niezależnie od pozostałych pikseli. Dzięki temu, w czasie gdy część pikseli jest zajęta odczytem, inne mogą rejestrować kolejne sygnały. Sygnał może być zbierany i przetwarzany w sposób ciągły jeżeli liczba zdarzeń nie przekracza $40 \times 10^6 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$. Czas martwy rośnie wraz ze wzrostem poziomu zajęcia matrycy pikseli (procentem zajętych pikseli) [35]. W związku z tym gęstość strumienia cząstek oraz poziom zajęcia

pikseli powinny być zachowane na jak najniższym poziomie. Wpływ na czas martwy ma także jednorodność rozkładu sygnału na matrycy pikseli [216].

W trybie kwazi-ciągłym 18 bitów można wykorzystać do rejestracji fToA i ToA zapewniając rozdzielczość czasową na poziomie 1,5625 ns. Tak precyzyjny pomiar czasu jest konieczny w celu klasteryzacji sygnału od poszczególnych cząstek, które produkują ślady składające się z wielu pikseli (rozdział 3.3.3). Dzięki klasteryzacji sygnału w czasie, dane zebrane w trybie kwazi-ciągłym są praktycznie wolne od efektu nakładania się śladów występującego w trybie klatkowym. W tym przypadku jednak, do rejestracji ToT można użyć tylko 10 bitów. Ponieważ wartość 1023 jest przeznaczona na informację o błędzie (z ang. *overflow*), maksymalna wartość ToT jest ograniczona do 1022.

3.3.3 Detekcja pojedynczych cząstek

Cząstki naładowane, takie jak elektrony, protony lub cząstki α , wytwarzają zwykle ślady składające się z wielu przylegających do siebie pikseli — tzw. klastry pikseli. Dany klaster charakteryzuje się konkretnym rozmiarem, kształtem i rozkładem sygnału w poszczególnych pikselach, co ogólnie określa się jako morfologię klastra.

Ze względu na dyfuzję ładunku elektrycznego w objętości czulej, ciężkie cząstki naładowane takie jak protony i cząstki α wytwarzają ślady wykraczające poza obszar pikseli, przez które przeszły. Zjawisko to jest to znane jako efekt dzielenia ładunku (z ang. *charge-sharing effect*) [217, 218] — rysunek 3.4b. Zakres dyfuzji ładunku elektrycznego od punktu jego kreacji zależy od czasu zbierania ładunku, który z kolei zależy od napięcia polaryzacji sensora oraz głębokości, na której wytworzone zostały nośniki ładunku [217, 219, 220, 221, 222].

Innym efektem, który wpływa na morfologię klastra w przypadku ciężkich naładowanych cząstek, jest tzw. efekt przesłuchu (z ang. *cross-talk effect*). Występuje on, gdy wysoki ładunek w danym pikselu indukuje poprzez sprzężenie pojemnościowe sygnał w obwodach sąsiednich pikseli. Efekt ten jest silniejszy w przypadku wysokich wartości zdeponowanej energii i powoduje powiększenie śladu, a także przeszacowanie wartości całkowitej energii zdeponowanej przez daną cząstkę [223]. Poza efektami dzielenia ładunku i przesłuchu, wpływ na morfologię śladu mają także materiał i grubość objętości czynnej, ustawienia parametrów elektroniki odczytu, a także typ cząstki, jej kierunek oraz energia kinetyczna.

3.3.4 Odpowiedź energetyczna i kalibracja detektora

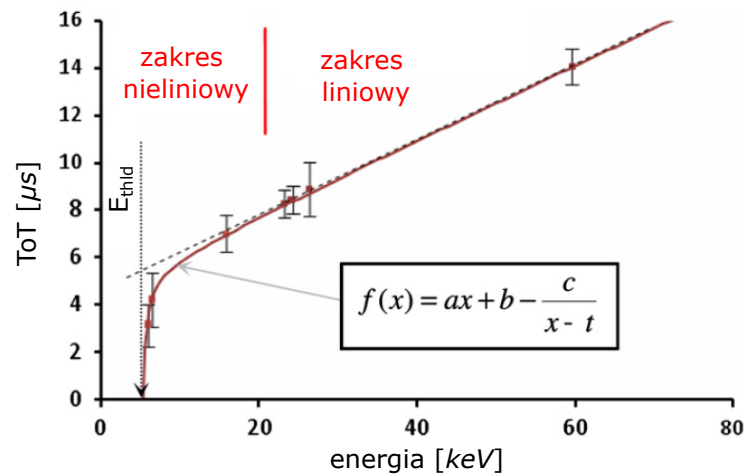
Aby wyznaczyć zdeponowaną energię w każdym pikselu, konieczne jest przeprowadzenie kalibracji energetycznej indywidualnie dla poszczególnych pikseli matrycy oraz dla określonych ustawień parametrów elektroniki odczytu. Funkcja kalibracji opisuje zależność wartości ToT od energii zdeponowanej w danym pikselu. Zależność ta ma różny przebieg dla różnych zakresów wartości energii zdeponowanej na piksel.

W zakresie bardzo niskich energii (do kilkunastu keV) funkcja ta ma przebieg nieliniowy. Od kilkunastu do kilkuset keV funkcja ma przebieg liniowy. Powyżej pewnej wartości zdeponowanej energii zależność ta traci liniowy przebieg. Standardowa procedura kalibracji nie obejmuje tego obszaru, co skutkuje niedoszacowaniem zmierzonej wartości zdeponowanej energii. Podczas gdy dla detektora Timepix niedoszacowanie wartości energii zachodzi dla zdeponowanej energii powyżej 850 keV [222], dla detektora Timepix3 efekt ten zachodzi już powyżej 150-160 keV [224]. Wartości te dotyczą energii zdeponowanej w pojedynczym pikselu. Ze względu m.in. na efekt dzielenia ładunku, całkowita energia zdeponowana przez proton w sensorze stanowi zwykle sumę sygnału w klastrze składającym się z wielu pikselach.

Standardowo kalibrację wykonuje się dla niskich wartości zdeponowanej energii pochodzących od źródeł fotonów γ i promieniowania charakterystycznego. Jak zademonstrowano w [225], wystarczy zmierzyć trzy punkty kalibracyjne, aby uzyskać cztery parametry funkcji kalibracji (a , b , c i t) dla każdego z pikseli. Funkcja ta opisana jest wzorem [225]:

$$\text{ToT} = aE + b - \frac{c}{E - t} \quad , \quad (3.1)$$

gdzie E to zdeponowana energia wyrażona w keV. Kalibrację przeprowadza się indywidualnie dla każdego z pikseli, a jej wynikiem są cztery dwuwymiarowe macierze parametrów a , b , c i t dla wszystkich pikseli. Przebieg funkcji przedstawia rysunek 3.5. Kalibracja dla standardowych ustawień detektora wykorzystanego w tej pracy została wykonana dla fotonów γ od źródła Am-241 (59,5 keV), linii K indu (24,0 keV) oraz linii K żelaza (6,4 keV).



Rysunek 3.5: Przebieg funkcji kalibracyjnej w zakresie niskich energii. Zaadoptowano z Jakubek (2011) [225].

3.3.5 Dedykowane oprogramowanie PixetPro i wybrane formaty zapisu danych

Dedykowane oprogramowanie PixetPro (ADVACAM) [226] jest dostępne dla najpopularniejszych systemów operacyjnych (Linux, Windows, MacOS). Pozwala ono na konfigurację ustawień detektora, maskowanie uszkodzonych pikseli, wizualizację surowych danych, kontrolę poziomu zajęcia pikseli i temperatury, a także akwizycję danych i ich zapis w odpowiednim formacie. Podczas wykonywania pomiarów zastosowano wersję programu v. 1.7.8.

W ramach niniejszej pracy doktorskiej wykonano pomiary w trybie klatkowym, których wyniki zapisano do plików w formacie CLOG (z ang. *clusters log*), a także w trybie kwazi-ciągłym, których wyniki zapisano w formacie T3PA (z ang. *Timepix3 pixels ASCII file*). Pliki CLOG są to pliki tekstowe zawierające rekordy zarejestrowanych klatek oraz klastrów pikseli w każdej klatce, w której został zarejestrowany sygnał. Linia oznaczająca nową klatkę zawiera informację o numerze klatki, czasie jej rejestracji w formacie UNIX oraz zadany czas akwizycji. Linia dotycząca klastra pikseli zawiera informację o każdym pikselu należącym do danego klastra: jego pozycji w macierzy (X i Y) oraz zarejestrowaną wartość sygnału, np. iToT. Pliki w formacie T3PA są to pliki tekstowe zawierające informacje o każdym pikselu, w którym zarejestrowano sygnał, w tym indeks piksela (od 0 do $256^2 - 1$), ToA, fToA oraz ToT, a także informację o ewentualnym błędzie.

3.4 Dostosowanie parametrów elektroniki odczytu i rekaliibracja detektora

Domyślne ustawienia parametrów elektroniki odczytu detektora Timepix3 są odpowiednie dla standardowych zastosowań detektora, które obejmują obrazowanie za pomocą promieniowania rentgenowskiego [204, 205]. Dla detektora wykorzystanego w tej pracy parametry elektroniki odczytu zostały zmodyfikowane w celu zoptymalizowania wydajności detektora w mieszanych polach promieniowania ze szczególnym uwzględnieniem detekcji cząstek o wysokim LET w kwazi-ciągłym trybie pracy.

Standardowe ustawienia obejmują niski próg detekcji E_{thld} , który pozwala na detekcję fotonów i cząstek naładowanych o niskim LET takich jak elektrony. Najniższa możliwa wartość progu detekcji E_{thld} pozwalająca na redukcję szumu wynosi zwykle około 3-5 keV. Dla standardowych ustawień detektora zastosowanego w niniejszej pracy E_{thld} wynosi 3 keV.

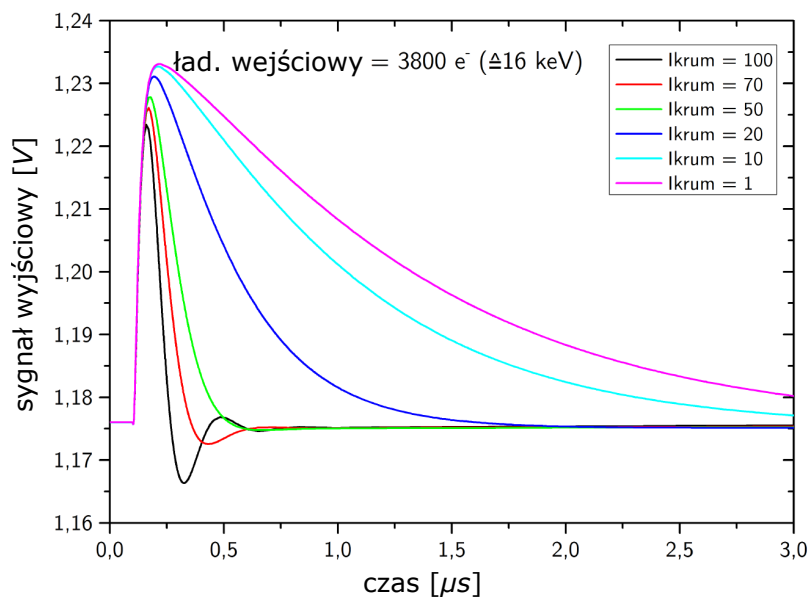
Wiązki protonowe wytwarzają w fantomie lub ciele pacjenta wtórne fotony i elektrony charakteryzujące się niskim LET i są zwykle pomijane w modelowaniu radiobiologicznym. Zwiększając próg detekcji E_{thld} można zredukować czułość detektora na promieniowanie fotonowe lub cząstek o niskim LET redukując tym samym poziom

zajęcia pikseli w mieszanych polach promieniowania. Podwyższony próg zmniejsza również rozmiar klastra od ciężkich cząstek naładowanych, jako że sygnały o amplitudzie poniżej progu detekcji E_{thld} nie będą rejestrowane. Dotyczy to w szczególności pikseli o niskim sygnale spowodowanym efektem przesłuchu oraz dzielenia ładunku. Do celów niniejszej pracy zastosowano E_{thld} równy 12 keV jako kompromis pomiędzy czułością na rzeczywiste niskie sygnały a redukcją rozmiaru śladu oraz sygnału od elektronów i fotonów w mieszanym polu promieniowania.

I_{Krum} , prąd wejściowy przedwzmacniacza Krummenachera (rozdział 3.3.2), jest zwykle na poziomie kilku nA i określa maksymalny prąd upływu, który może zostać skompensowany. Wartość prądu I_{Krum} ma istotny wpływ na kształt impulsu prądowego będącego wynikiem rejestracji zebranych przez piksel elektronów, w tym na czas zaniku impulsu wyjściowego przedwzmacniacza. Zależność między ToT a ładunkiem wejściowym jest w idealnym przypadku liniową funkcją I_{Krum} — dla danej wartości I_{Krum} zarejestrowana wartość ToT zależy liniowo od amplitudy sygnału, która z kolei zależy od energii zdeponowanej w danym pikselu. Im wyższa wartość prądu I_{Krum} , tym krótszy sygnał wyjściowy (niższa liczba cykli zegara), co przedstawiono na rysunku 3.6. Wartość prądu I_{Krum} podawana może być bezpośrednio w nA lub jako wartość nastawy 8-bitowego DAC sterującego tym prądem (wartości od 0 do 255) [227]. Stosowane w tej pracy wartości nastaw 5 i 30 odpowiadają odpowiednio około 1,2 nA oraz 7,2 nA. Standardowo, stosowana jest niska wartość I_{Krum} , np. 5, w celu uzyskania jak najlepszej rozdzielczości energetycznej. Wartość $I_{\text{Krum}} = 5$ została zastosowana dla standardowych ustawień detektora wykorzystanego w niniejszej pracy.

Ograniczony zakres ToT w trybie kwazi-ciągłym do wartości 1022 (rozdział 3.3.2) powoduje wysycenie sygnału dla zdeponowanej energii o wartości około 400-500 keV na piksel dla $I_{\text{Krum}} = 5$. Skutkuje to niedoszacowaniem całkowitej energii zdeponowanej przez daną cząstkę o wysokim LET. Również długi czas trwania sygnału jest niepożądany, ponieważ ogranicza możliwość rejestracji sygnału od kolejnych cząstek. Poprzez zastosowanie wyższej wartości prądu I_{Krum} można zniwelować efekt wysycenia oraz skrócić czas trwania sygnału, a tym samym zredukować poziom zajęcia pikseli. Dobór odpowiedniej wartości stanowi jednak kompromis pomiędzy czasem trwania sygnału a rozdzielczością energetyczną. Na podstawie dostępnych w literaturze danych [228] oraz testów różnych ustawień detektora wykonanych przez autorkę tej pracy w Dziale Badawczo-Rozwojowym firmy ADVACAM zastosowano wartość I_{Krum} równą 30 (7,2 nA).

Po zmianie ustawień detektora wymagana była ponowna kalibracja, która została wykonana dla fotonów γ od źródła Am-241 (59,5 keV), linii K indu (24,0 keV) oraz linii K cyrkonu (15,8 keV). Rysunek 3.7 przedstawia dwuwymiarowe matryce parametrów a, b, c i t wraz z rozkładami ich wartości. Rysunek 3.8 przedstawia przykładowe krzywe funkcji kalibracji w dwóch wybranych pikselach dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień detektora.



Rysunek 3.6: Symulacja impulsu wyjściowego przedwzmacniacza dla różnych wartości I_{Krum} w detektorze Timepix z objętością czułą z arsenku galu. Zaadoptowano z Hamann i in. (2015) [228].

3.5 Przetwarzanie danych z detektora

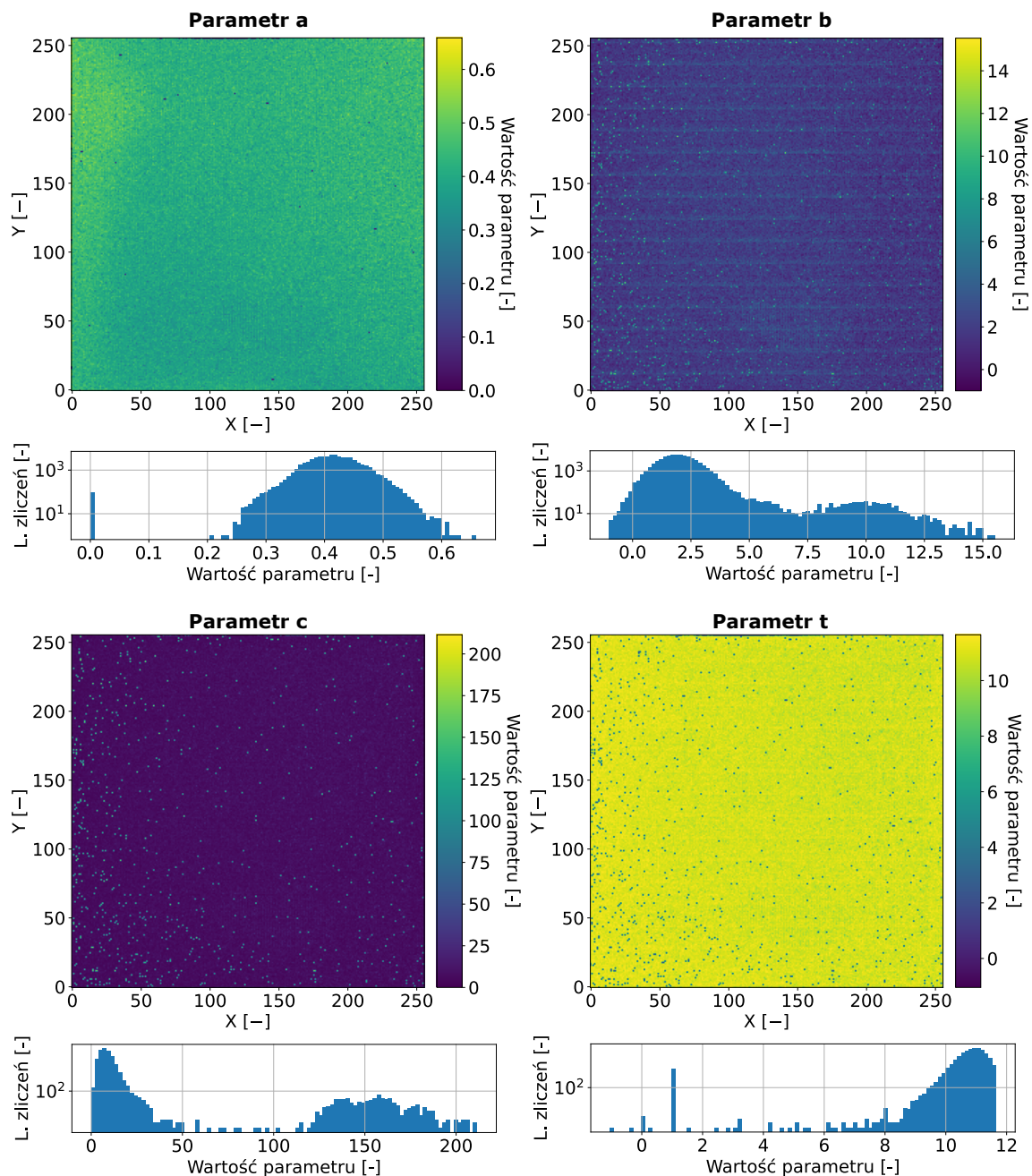
Przetwarzanie oraz analizę danych wykonano w języku Python. Przygotowano bibliotekę funkcji pozwalających na wczytanie surowych danych zapisanych w formacie CLOG lub T3PA oraz ich analizę. Na analizę surowych danych otrzymywanych z detektora składają się następujące kroki:

1. klasteryzacja sygnału,
2. zastosowanie funkcji kalibracji energetycznej,
3. identyfikacja śladów protonów,
4. parametryzacja śladów.

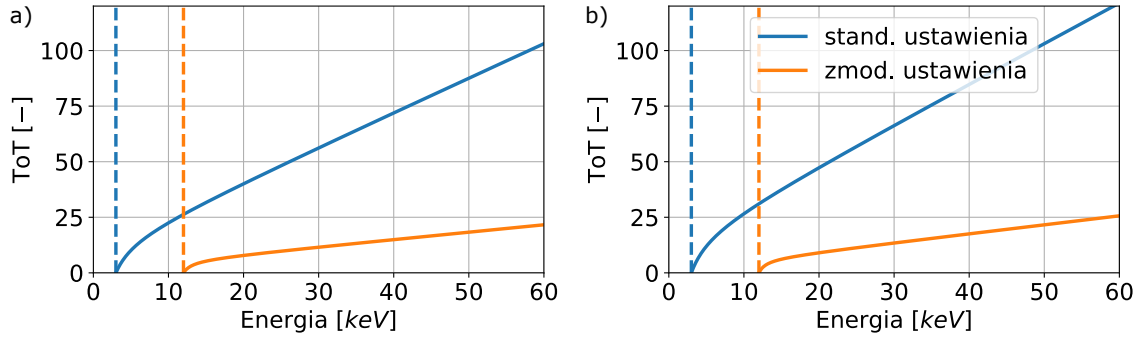
Kroki te opisano w kolejnych podrozdziałach.

3.5.1 Klasteryzacja sygnału

Klasteryzacja sygnałów z detektora polega na zrekonstruowaniu śladu wyprodukowanego przez pojedynczą cząstkę, na który składa się sygnał z wielu pikseli. Dane zebrane w trybie klatkowym i zapisane w formacie CLOG są domyślnie sklasteryzowane, ale dane zebrane w trybie kwazi-ciągłym i zapisane w plikach T3PA wymagają klasteryzacji w trójwymiarowej przestrzeni fazowej składającej się z pozycji piksela



Rysunek 3.7: Zwizualizowane macierze parametrów a, b, c i t wraz z rozkładami ich wartości dla rekalkulacji ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora.



Rysunek 3.8: Przykładowe krzywe funkcji kalibracji dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień detektora dla pozycji piksela $X = 50$ i $Y = 50$ (a) oraz $X = 150$ i $Y = 150$ (b). Pionowe przerywane linie oznaczają E_{thld} .

w matrycy w osiach X i Y oraz czasu akwizycji danego piksela (ToA). W tym celu wyznaczono czas pojawienia się każdego sygnału w nanosekundach na podstawie następującego wzoru [229]:

$$t = \text{ToA} \cdot t_1 - f\text{ToA} \cdot t_2 \quad , \quad (3.2)$$

gdzie t_1 to rozdzielczość czasowa (długość trwania jednego cyklu) zegara o częstotliwości 40 MHz wynosząca 25 ns, a t_2 to rozdzielczość czasowa zegara o częstotliwości 640 MHz wynosząca 1,5625 ns.

W celu klasteryzacji sygnału zastosowano algorytm SparseCCL (z ang. *Connected Components Labeling in sparse matrices*) opublikowany w pracy Hennequin i in. (2019) [230] (Algorytmy 3-7). Algorytm pozwala na klasteryzację dwuwymiarowych obrazów wykorzystując macierze rzadkie, co pozwala na zredukowanie wymaganej mocy obliczeniowej. Jak zasugerowano we wspomnianej publikacji, algorytm może być rozszerzony do większej liczby wymiarów. Do celów niniejszej pracy doktorskiej algorytm zaimplementowano w języku Python i rozszerzono do trzech wymiarów — pozycji piksela w osi X , pozycji piksela w osi Y oraz czasu. Zmodyfikowano algorytm `is_adjacent()` dodając warunek sprawdzający, czy różnica czasu pojawienia się sygnału była mniejsza bądź równa zadanej różnicy czasu Δ_t (okno czasowe klasteryzacji). Zmodyfikowano także algorytm `is_far_enough()`, tak aby sprawdzał, czy różnica czasu między sygnałami jest większa niż Δ_t w celu ograniczenia obszaru poszukiwań i skrócenia czasu obliczeń. Zastosowano wartość $\Delta_t = 150$ ns.

Jako, że 14 bitów jest wykorzystywanych do pomiaru czasu przy pomocy zegara o częstotliwości 40 MHz, maksymalna wartość ToA wynosi 409,6 μs . Jeżeli czas buforowania danych i ich transferu jest większy niż ta wartość, zarejestrowana wartość ToA może nie być prawidłowa [216]. Podczas analizy zaobserwowano, że część śladów nie pojawia się w całości w zadanym oknie czasowym, tylko we fragmentach oddalonych o dokładnie 409,6 μs , co skutkuje zniekształceniem widm zdeponowanej energii i LET. W związku z tym, po przeprowadzeniu klasteryzacji przeszukiwano

dane pod względem klastrow oddalonych od siebie o $409,6 \pm 0,1 \mu\text{s}$. Następnie, dla klastrow oddalonych o $409,6 \pm 0,1 \mu\text{s}$ sprawdzono, czy do siebie przylegają. Jeżeli klastry spełniały oba te warunki, łączono je w jeden.

3.5.2 Wyznaczenie zdeponowanej energii

W celu wyznaczenia zdeponowanej energii E na podstawie sygnału ToT lub iToT zastosowano dwuwymiarowe macierze parametrów funkcji kalibracji (rysunek 3.7). Zdeponowaną energię w każdym pikselu wyznaczono przekształcając wzór 3.1:

$$E = \frac{1}{2a} \left(at + \text{ToT} - b + \sqrt{(b + at - \text{ToT})^2 + 4ac} \right) . \quad (3.3)$$

Aby skorygować wartość zdeponowanej energii w zakresie nieliniowym odpowiedzi detektora dla wysokich wartości zdeponowanej energii (rozdział 3.3.4), zastosowano dwie funkcje korekcji zaproponowane przez Mihai i in. (2025) [224]. Parametry tych funkcji zostały otrzymane na podstawie kalibracji detektora Timepix3 z zastosowaniem monoenergetycznych wiązek protonowych o niskiej energii otrzymanych za pomocą generatora Van-de-Graaffa oraz cząstek α emitowanych przez źródło Am-241.

W pierwszej iteracji stosuje się następujący wielomian trzeciego stopnia dla wartości energii powyżej 150 keV, aby otrzymać skorygowaną wartość zdeponowanej energii E_{C1} :

$$E_{C1} = -1,019 + 1,153 \cdot E + -0,002302 \cdot E^2 + 0,000009 \cdot E^3 . \quad (3.4)$$

W drugiej iteracji stosuje się następujący wielomian drugiego stopnia dla wartości energii powyżej 600 keV, aby otrzymać skorygowaną wartość zdeponowanej energii E_{C2} :

$$E_{C2} = 870,82 - 2,2157 \cdot E + 0,0029778 \cdot E^2 . \quad (3.5)$$

3.5.3 Identyfikacja cząstek

Model identyfikacji cząstek został opracowany na podstawie metodologii przedstawionej w pracy Stasica i in. (2023) [37] wykorzystując konwolucyjne sztuczne sieci neuronowe (z ang. *convolutional neural network*, CNN). W niniejszej pracy doktorskiej zastosowano model EfficientNET [231] o mniejszej liczbie parametrów (wag) w porównaniu z VGG-16 zastosowanym wcześniej [37]. Wykorzystano model wstępnie przetrenowany przy użyciu bazy danych Image-NET [232].

Następnie przygotowano zbiór danych pomiarowych z pól referencyjnych zmierzonych za pomocą detektora Timepix z krzemowym sensorem o grubości $300 \mu\text{m}$. Zbiór danych zawiera:

- 9000 śladów fotonów X zmierzonych w laboratorium ADVACAM;

- 7856 śladów elektronów zmierzonych na mikrotronie MT-25 Instytutu Fizyki Jądrowej Czeskiej Akademii Nauk;
- 8829 śladów protonów zmierzonych dla pojedynczych wiązek w powietrzu na cyklotronie U-120M Instytutu Fizyki Jądrowej Czeskiej Akademii Nauk (13-31 MeV) oraz cyklotronie C-230 w CCB IFJ PAN (70-200 MeV) dla różnych kątów padania β (rysunek 3.4c) [177, 173, 42, 37].

Dla każdego śladu wygenerowano obraz odpowiadający formatowi wejściowemu do modelu EfficientNET. Ponieważ pomiary były często wykonywane w jednym kierunku azymutalnym (w płaszczyźnie sensora), dokonano augmentacji danych polegającej na obrocie każdego obrazu o 90° , 180° i 270° , aby zredukować wpływ kierunku azymutalnego cząstki na wynik identyfikacji.

Zbiór został wykorzystany do trenowania i walidacji wstępnie przetrenowanego modelu (z ang. *fine-tuning*) z wykorzystaniem akceleracji GPU. Zbiór został losowo podzielony na dane testowe i treningowe stosując dziesięciokrotną walidację krzyżową w celu oceny modelu. Na podstawie wyników każdej iteracji wyznaczono dokładność, precyzję, czułość i swoistość. Następnie wyznaczono wartości średnie parametrów oraz ich odchylenia standardowe dla wszystkich iteracji. Na koniec poddano model trenowaniu na całym zbiorze danych. Gotowy model zastosowano do identyfikacji protonów w mieszanych polach promieniowania.

3.5.4 Parametryzacja śladów

Przygotowane skrypty pozwalają wyznaczyć dla każdego klastra następujące parametry określające jego morfologię:

- zdeponowana energia — suma energii zdeponowanej we wszystkich pikselach, która odpowiada całkowitej energii zdeponowanej przez daną cząstkę w sensorze;
- rozmiar klastra — liczba pikseli, w których sygnał przekroczył E_{thld} ;
- wysokość klastra — wartość sygnału w pikselu o najwyższym sygnale w klastrze wyrażona w jednostce liczby ToT lub keV po zastosowywaniu funkcji kalibracji;
- długość klastra l_{2D} — maksymalna odległość między pikselami w klastrze;
- długość drogi cząstki l_{3D} — wyznaczona na podstawie długości klastra i grubości sensora, zakładając, że cząstka nie zatrzymała się w krzemowym sensorze;
- LET w krzemie, LET_{Si} — równy stosunkowi całkowitej energii zdeponowanej w klastrze pikseli i długości drogi cząstki:

$$LET_{Si} = \frac{E_{C2}}{l_{3D}} \quad ; \quad (3.6)$$

- LET w wodzie, LET_{Aq} — obliczony na podstawie wartości LET_{Si} stosując funkcję konwersji zaproponowaną przez Bentona i in. (2010) [233] obejmującą szeroki zakres energii cząstek naładowanych:

$$LET_{Aq} = 10^{(-0,2902 + 1,025 \cdot \log LET_{Si})} \quad . \quad (3.7)$$

3.6 Wpływ modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na odpowiedź detektora

W celu weryfikacji wpływu modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na odpowiedź detektora wykonano pomiary z zastosowaniem cząstek α i pojedynczych wiązek protonowych o różnych energiach i kątach padania.

3.6.1 Pomiary ze źródłem α

Pomiary cząstek α przeprowadzono przy użyciu źródła Am-241 w laboratorium ADVACAM. Źródło umieszczono na uchwycie w powietrzu w odległości około 2 cm nad sensorem, co spowodowało redukcję nominalnej energii cząstek α z 5,5 MeV do około 2,0 MeV. Pomiary wykonano stosując klatkowy tryb pracy detektora rejestrując liczbę zdarzeń oraz iToT. Napięcie polaryzacji ustawiono na 80 V, co pozwala na całkowitą polaryzację sensora. Czas akwizycji wynosił 10 ms. W celu utrzymania stałej temperatury około 26°C zastosowano chłodzenie aktywne w postaci wentylatorów. Pomiary powtórzono dla standardowych ($E_{thld} = 3$ keV i $I_{Krum} = 5$) oraz zmodyfikowanych ($E_{thld} = 12$ keV i $I_{Krum} = 30$) konfiguracji ustawień detektora.

Następnie, pomiędzy źródłem a sensorem, umieszczono folię kaptonową w celu zatrzymania cząstek α . Po odfiltrowaniu cząstek α wykonano pomiary dla promieni γ (59,5 keV). Najpierw pomiary przeprowadzono w trybie klatkowym. Ze względu na niską statystykę, powtórzono je następnie w trybie kwazi-ciągłym. Wyniki pomiaru w obu trybach połączono w celu poprawy statystyki, co było możliwe, ponieważ dla depozycji niskoenergetycznych pomiary w obu trybach dają równoważne wyniki.

3.6.2 Pomiary z zastosowaniem wiązek protonowych

Pomiary z pojedynczymi wiązkami protonów przeprowadzono na jednym ze stanowisk w CCB IFJ PAN wyposażonym w obrotowe gantry. Detektor był umieszczony w ochronnej obudowie wykonanej z PMMA. Przed sensorem znajdowała się warstwa PMMA o grubości 1 mm. Detektor spozycjonowano na stole terapeutycznym w izocentrum pokoju. Napięcie ustawiono na 80 V w celu uzyskania pełnej polaryzacji. Akwizycję danych przeprowadzono w trybie klatkowym mierząc liczbę zdarzeń oraz iToT. Czas akwizycji pojedynczej ramki wynosił od 5 do 20 ms i był dostosowywany do gęstości strumienia protonów. Detektor był obsługiwany zdalnie z pokoju kontrolnego.

W trakcie pomiarów z pojedynczymi wiązkami protonów cyklotron był obsługiwany w trybie serwisowym. Zastosowano prąd ciemny cyklotronu, który jest niestabilny, ale wystarczająco niski, aby zmierzyć go za pomocą Timepix3 w trybie klatkowym bez nasycenia detektora i minimalizując nakładanie się sygnału. Pomiary przeprowadzono dla różnych wartości kąta padania β (rysunek 3.4c), przy czym odpowiedni kąt uzyskano poprzez obrót gantry wokół izocentrum z dokładnością do $0,1^\circ$. Ze względu na inne elementy układu niepewność pozycjonowania kąta oszacowano na $\pm 2^\circ$. Wykonano pomiary dla kątów β wynoszących 0° (kierunek wiązki prostopadły w stosunku do płaszczyzny sensora), 45° i 80° (kierunek wiązki zbliżony do równoległego w stosunku do płaszczyzny sensora). Pomiary powtórzono dla energii wiązki protonów 150, 70 i 32 MeV. Najniższą energię, 32 MeV, uzyskano poprzez zastosowanie nominalnej energii wiązki o wartości 80 MeV i modulatora zasięgu z PMMA umieszczonego w głowicy gantry.

Następnie wykonano pomiar za fantomem stałym z płyt RW3 (PTW) [234] o grubości 78 mm. Zmierzona wartość stosunku ekwiwalentu wody (z ang. *water-equivalent ratio*, WER) dla fantomu RW3 stosowanego w CCB wynosi 1,035. Grubość ekwiwalentu wody (z ang. *water-equivalent thickness*, WET) wynosiła zatem 80 mm. Sensor został ustawiony pod kątem 45° do kierunku wiązki. Detektor był obsługiwany w trybie kwazi-ciągłym mierząc ToT oraz ToA. Jednorodne pole o rozmiarze $5 \times 5 \text{ cm}^2$ zostało napromienione wiązką skanującą w trybie niskiego prądu (rozdział 3.1.2) o energii 162 MeV w taki sposób, że środek sensora znajdował się na głębokości piku Bragga. Pomiar został powtórzony dla obu ustawień detektora. W celu utrzymania stałej temperatury zastosowano wentylatory chłodzące. Temperatura kontrolowana za pomocą oprogramowania PixetPro ustabilizowała się na poziomie około 28°C .

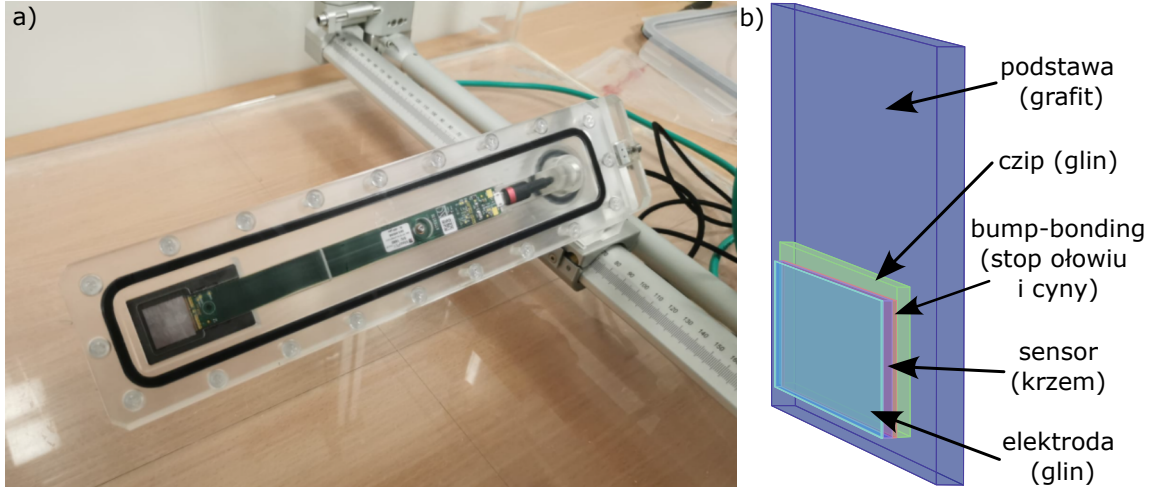
3.6.3 Symulacje Monte Carlo

Zaimplementowano szczegółową geometrię detektora, uwzględniając wszystkie struktury i materiały w odległości do około 2 cm od środka sensora. Geometria detektora obejmowała następujące elementy: grafitową podstawę, układ scalony z krzemu, warstwę łączącą sensor z elektroniką wykonaną ze stopu cynowo-ołowiowego (*bump-bonding*), sensor z krzemu, elektrodę z aluminium i obudowę z PMMA. Schemat zaimplementowanej geometrii bez obudowy z PMMA przedstawia rysunek 3.9b.

Bump-bonding zaimplementowano jako warstwę jednorodną o odpowiednio obniżonej gęstości, zamiast definiowania wielu osobnych połączeń, co znacznie wydłużyłoby symulacje. Gęstość elementu *bump-bonding* została wyznaczona jako wartość średnia uwzględniając objętość połączeń wykonanych ze stopu oraz przerw pomiędzy nimi wypełnionych powietrzem. Potencjał jonizacyjny oraz długość radiacyjna zostały zdefiniowane na podstawie tablic zdolności hamowania otrzymanych na podstawie symulacji GATE/Geant4. Wartości parametrów materiałów wykorzystanych w definicji geometrii detektora zaprezentowano w tabeli 3.1.

3.6. Wpływ modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na odpowiedź detektora

Następnie wykonano symulacje dla pojedynczych wiązek protonowych o różnych energiach obracając detektor o odpowiedni kąt. Dla każdego kroku symulacji zapisywana była cała przestrzeń fazowa dla pierwotnych i wtórnych protonów, w tym zdeponowana energia. Na tej podstawie obliczono energię zdeponowaną przez poszczególne protony we wszystkich krokach w objętości sensora oraz wyznaczono widma zdeponowanej energii.



Rysunek 3.9: (a) Zdjęcie detektora w dedykowanej wodoszczelnej obudowie zamontowanej na szynach silnika krokowego fantomu wodnego Blue Phantom (IBA). (b) Schemat geometrii detektora zaimplementowany w symulacjach MC (skala nie jest zachowana). Na schemacie nie pokazano obudowy z PMMA, która została uwzględniona w symulacjach.

Tabela 3.1: Wartości gęstości, potencjału jonizacyjnego i długości radiacyjnej materiałów zastosowanych w geometrii detektora w symulacjach FRED MC.

nazwa materiału	gęstość [g/cm ³]	potencjał jonizacyjny [eV]	długość radiacyjna [g/cm ²]
PMMA	1,190	74,000	40,550
glin	2,699	166,000	24,010
krzem	2,310	173,000	21,827
grafit	1,700	78,000	42,700
stop cyny i ołowiu	3,940	71,656	662,512

3.6.4 Analiza danych

Na podstawie rozmiaru klastrow odfiltrowano dane w celu usunięcia tła i nakładających się śladów zmierzonych w trybie klatkowym. Pomiarzy wykonane przy użyciu źródła Am-241 w trybie klatkowym zostały przeanalizowane w celu weryfikacji kalibracji oraz oceny wpływu zmiany ustawień parametrów elektroniki odczytu na działanie detektora. W tej pracy dla widma zdeponowanej energii od fotonów γ odfiltrowano sygnał dla zdeponowanej energii poniżej 55,0 keV w celu redukcji tła. Następnie widma zdeponowanej energii od fotonów γ i cząstek α znormalizowano do całki pod krzywą. Do pików od fotonów γ (około 59,5 keV) i cząstek α (około 2 MeV) wykonano dopasowanie rozkładu normalnego i porównano parametry dopasowania. Dokonano także wizualizacji śladów cząstek α zmierzonych dla obu ustawień elektroniki odczytu.

Dla pojedynczych wiązek protonowych wyznaczono widma zdeponowanej energii dla symulacji MC oraz pomiarów ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami elektroniki odczytu. Do widm dopasowano rozkład Landaua i wyznaczono wartość najbardziej prawdopodobną (z ang. *the most probable value*, MPV) oraz parametr określający szerokość widma ξ . Następnie porównano wartości MPV dla pomiarów ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami, pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami i symulacji MC, a także pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami po zastosowaniu funkcji korekcyjnych (rozdział 3.5.2) oraz symulacji MC. Porównanie wykonano dla energii wiązek 32 MeV, 70 MeV i 150 MeV oraz kątów padania 0° i 45° w celu uwzględnienia niskich i wysokich wartości sygnału na piksel. Z porównania wykluczono pomiary pod kątem 80° ze względu na istotny wpływ niepewności pozycjonowania katowego $\pm 2^\circ$. Wpływ ten jest znacznie większy dla dużych kątów, kiedy wiązka pada na sensor niemalże równolegle. Na podstawie symulacji MC zaobserwowano, że np. dla wiązki protonowej o energii 70 MeV różnica MPV dla kątów padania 80° i 82° wynosi około 1 MeV.

Aby zbadać wpływ ustawień I_{Krum} na efekt wysycenia detektora w trybie kwazi-ciągłym wyznaczono widma wysokości klastrow dla pomiarów ze źródłem α i dla wiązek protonowych na głębokości piklu Bragga za fantomem stałym. Rozkłady wysokości klastrow zostały porównane dla obu ustawień detektora w jednostkach liczby ToT oraz po zastosowaniu funkcji kalibracyjnej w keV.

Następnie zbadano wpływ zmiany ustawień na poziom zajęcia pikseli. Ponieważ strumień cząstek α był stały podczas pomiaru, porównano poziom zajęcia pojedynczej ramki na sekundę dla obu ustawień detektora. Z kolei, ponieważ prąd wiązki był niestabilny podczas pomiaru z wiązkami protonów, porównano rozkłady oraz wartości średnie rozmiaru klastrow. Aby ocenić redukcję czasu trwania sygnału przy zwiększonym I_{Krum} , porównano, zarówno dla cząstek α , jak i protonów o różnych energiach, czas trwania sygnału w pikselu o najdłuższym sygnale w klastrze, tj. największej liczbie zliczeń ToT.

3.7 Stabilność prądu wiązki

Aby zbadać stabilność prądu wiązki w trybie niskich prądów (rozdział 3.1.2) wykonano pomiary detektorem Timepix3 w trybie kwazi-ciągłym w plateau głębokościowego rozkładu dawki dla prądu wiązki na poziomie około 5 pA, którą zastosowano przy wszystkich przedstawionych poniżej pomiarach z wiązką skanującą. Pomiar trwał około 10 min, co odpowiada czasowi potrzebnemu na pomiar planu składającego się z wielu warstw energetycznych. Dla każdego sygnału wyznaczono czas pojawienia się i zdeponowaną energię. Następnie wyznaczono sumę zdeponowanej energii w kolejnych przedziałach czasowych o długości 1 ms.

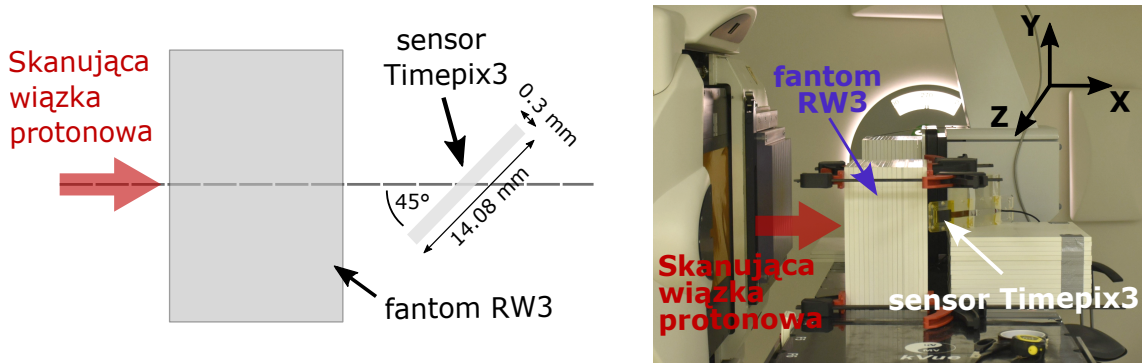
Wyznaczano względną wartość prądu w kolejnych przedziałach czasowych jako stosunek wartości zdeponowanej energii w danym przedziale do wartości średniej. Do histogramu wartości procentowych różnic dopasowano rozkład normalny. Odchylenie standardowe otrzymane na podstawie dopasowania zastosowano jako miarę niepewności wartości prądu.

3.8 Jakość promieniowania w mieszanych polach

W celu charakterystyki jakości promieniowania opracowano metodologię pomiaru widm zdeponowanej energii oraz LET dla planów IMPT. Pomiary wykonano w pokoju terapeutycznym wyposażonym w obrotowe gantry w CCB IFJ PAN. Najpierw wykonano pomiary dla pojedynczej wiązki ołówkowej w fantomie jednorodnym (rozdział 3.8.1). Następnie przeprowadzono serię eksperymentów z zastosowaniem fantomu jednorodnego i antropomorficznego dla jednorodnych i niejednorodnych (IMPT) planów napromienienia, co odpowiada standardowym procedurom zapewnienia i kontroli jakości uwzględniających dawkę. Przeprowadzone eksperymenty dla planów napromienienia oznaczono następująco:

- SOBP — pomiary dla jednorodnego planu napromieniania objętości $5 \times 5 \times 4 \text{ cm}^3$ w jednorodnym fantomie (rozdział 3.8.2);
- IMPT-A oraz IMPT-B — pomiary dla wybranego pola planu IMPT w jednorodnym fantomie dla dwóch różnych pozycji detektora oznaczonych jako A i B (rozdział 3.8.3);
- IMPT-C — pomiary dla wybranego pola planu IMPT w fantomie antropomorficznym (rozdział 3.8.4).

Dla każdego układu, krawędź fantomu od strony detektora była spozycjonowana w izocentrum w kierunku X, a środek płaszczyzny sensora był spozycjonowany w izocentrum w kierunku Y i Z. Schemat oraz zdjęcie układu z fantomem RW3 przedstawia rysunek 3.10.



Rysunek 3.10: Schemat (po lewej) i zdjęcie (po prawej) układu eksperymentalnego do pomiarów w fantomie jednorodnym. Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [38].

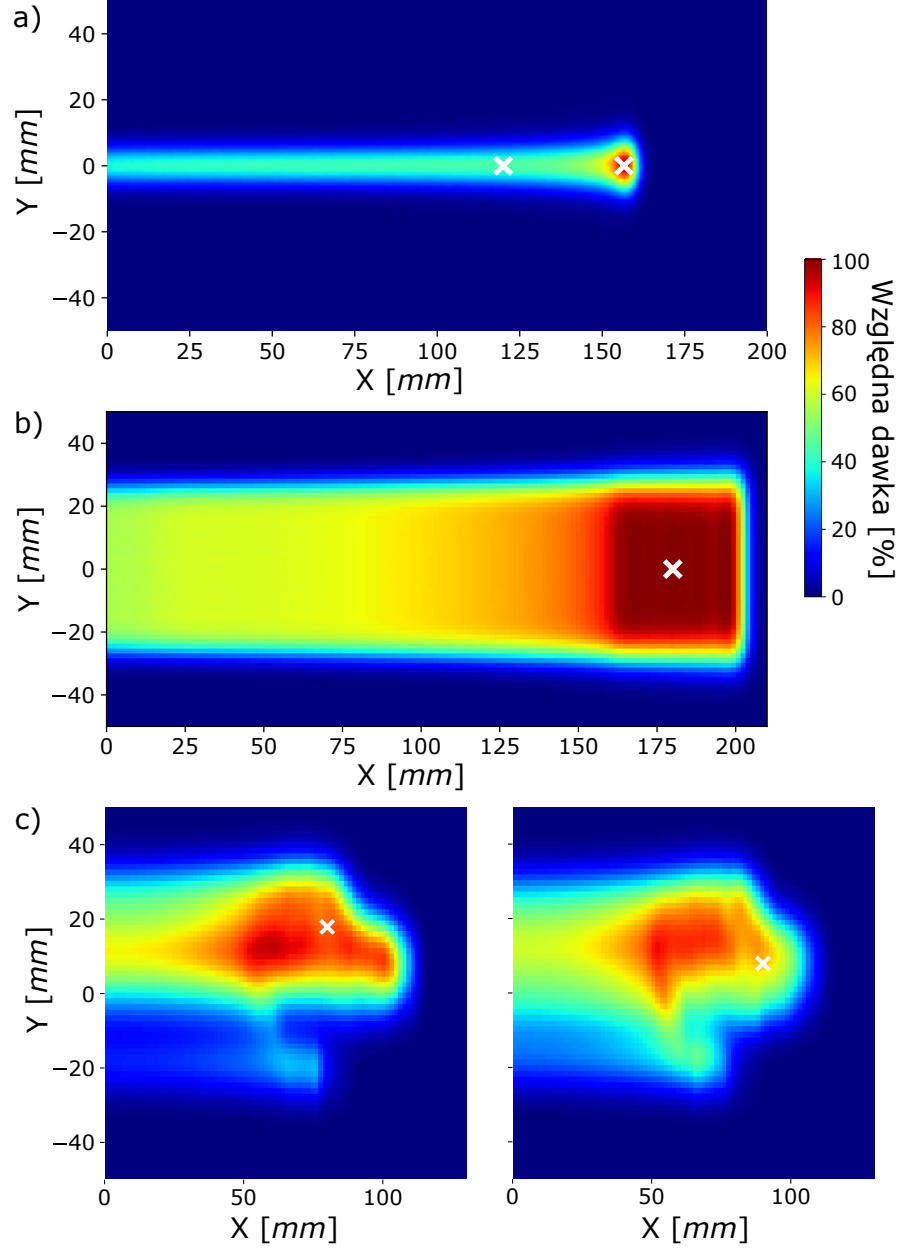
We wszystkich eksperymentach detektor był zamknięty w ochronnej obudowie z PMMA z okienkiem o grubości 1 mm przed sensorem. Detektor obsługiwano zdalnie z pokoju kontrolnego, a akwizycję danych kontrolowano za pomocą oprogramowania PixetPro. Pomiary wykonywano przy użyciu detektora w trybie kwazi-ciągłym mierząc ToT, ToA oraz fToA. Napięcie polaryzacji wynosiło 80 V (sensor w pełni spolaryzowany). Pomiary wykonywano w trybie niskich prądów (rozdział 3.1.2) oddzielnie dla każdej warstwy planów napromienienia przedstawionych poniżej. W celu utrzymania stałej temperatury podczas pomiarów zastosowano wentylatory chłodzące. Temperatura kontrolowana za pomocą oprogramowania PixetPro ustabilizowała się na poziomie około 28°C. W przypadku wszystkich wymienionych niżej eksperymentów gantry zostało obrócone, aby uzyskać wiązkę horyzontalną. Układ eksperymentalny składający się z fantomu i detektora Timepix3 był ustawiony na stole terapeutycznym.

3.8.1 Pomiary dla pojedynczej wiązki w fantomie jednorodnym

Pomiary wykonano dla pojedynczej ołówkowej wiązki protonowej o energii nominalnej 150 MeV. Jako fantom zastosowano stos płyt o odpowiedniej grubości z materiału RW3. Powierzchnię sensora ustawiono pod kątem 45° w stosunku do osi wiązki, aby zredukować liczbę śladów o wysokiej zdeponowanej energii na pikseli w zakresie nieliniowej odpowiedzi detektora. Pomiary powtórzono dla dwóch grubości fantomu, tj. 116 mm RW3 odpowiadające głębokości 120,0 mm w wodzie, oraz 151 mm RW3 odpowiadające głębokości 156,6 mm w wodzie (pik Bragga) — rysunek 3.11a.

3.8.2 Pomiary dla SOBP w fantomie jednorodnym

Wykonano pomiary w izocentrum planu SOBP o zasięgu 20 cm w wodzie, modulacji 4 cm i rozmiarze poprzecznym 5 × 5 cm². Plan składał się z 8 warstw ener-



Rysunek 3.11: Rozkłady względnej dawki otrzymane na podstawie symulacji w wodzie z oznaczonymi pozycjami środka sensora dla (a) pojedynczej wiązki ołówkowej o energii 150 MeV, (b) planu SOBP o zasięgu 20 cm w wodzie, modulacji 4 cm i rozmiarze poprzecznym $5 \times 5 \text{ cm}^2$ oraz (c) wybranego pola planu IMPT (IMPT-A po lewej i IMPT-B po prawej). Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [38].

getycznych (153,87 – 172,76 MeV) i 81 wiązek ołówkowych na warstwę. Planowana dawka fizyczna w tej objętości wynosiła 1,82 Gy, co odpowiadało dawce biologicznej 2 Gy(RBE) obliczonej dla stałego RBE = 1,1.

Detektor ustawiono pod kątem 45° za fantomem RW3 o grubości 174 mm, symulując w ten sposób 180 mm głębokości w wodzie, tak aby pozycja środka sensora odpowiadała środkowi rozkładu dawki (środek SOBP) — rysunek 3.11b. Ponownie, środek powierzchni sensora ustawiono pod kątem 45° w stosunku do osi wiązki.

3.8.3 Pomiary dla IMPT w fantomie jednorodnym

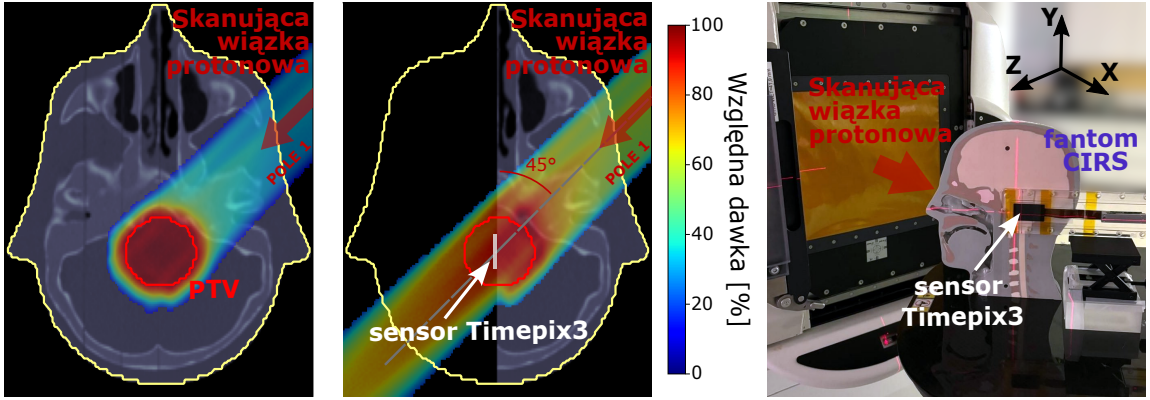
Stosując podobny układ eksperymentalny wykonano pomiary dla wybranego pola planu IMPT pacjenta z guzem przysadki mózgowej leczonego w CCB IFJ PAN. Wybrane pole planu IMPT składa się z 23 warstw energetycznych (79,29 – 123,09 MeV) i łącznie 587 wiązek ołówkowych. Pomiary powtórzono w dwóch pozycjach. Najpierw spozycjonowano środek sensora na $Y = 17,9$ mm i $Z = 2,0$ mm i ustawiono fantom z płyt RW3 o grubości 77 mm, co odpowiada głębokości $X = 80$ mm w wodzie (rysunek 3.11c po lewej). Następnie spozycjonowano środek sensora na $Y = 7,9$ mm i $Z = -6,0$ mm i ustawiono fantom z płyt RW3 o grubości 87 mm, co odpowiada głębokości $X = 90$ mm w wodzie (rysunek 3.11c po prawej). Punkty wybrano zgodnie z protokołem PSQA stosowanym w CCB IFJ PAN do pomiaru dawki. Zgodnie z tym protokołem dla zadanej przez fizyka warstwy energetycznej (głębokości w wodzie) algorytm wyszukuje punkt z najmniejszym gradientem dawki, tj. obszar o najbardziej jednorodnym rozkładzie dawki.

3.8.4 Pomiary dla IMPT w fantomie antropomorficznym

Układ eksperymentalny dla pomiarów z fantomem antropomorficznym przedstawia rysunek 3.12. Plan IMPT dla eksperymentu z fantomem antropomorficznym głowy (CIRS) został przygotowany dla zamodelowanej na obrazowaniu CT okrągłej struktury PTV o średnicy 4 cm, zlokalizowanej w środku fantomu. Aby uzyskać rozkład dawki IMPT, plan został przygotowany dla dwóch pól — pierwsze pole lateralnie do osi długiej pacjenta pod kątem 45° i drugie pole wzdłuż osi długiej pacjenta od szczytu głowy. Pomiary wykonano tylko dla pierwszego pola, składającego się z 13 warstw energetycznych (96,57 – 140,31 MeV) i łącznie 315 wiązek ołówkowych. Do pomiarów zastosowano połowę fantomu głowy, a środek sensora został spozycjonowany za fantomem w izocentrum pomieszczenia — rysunek 3.12.

3.8.5 Symulacje Monte Carlo

Wykonano symulacje MC w celu porównania z wynikami eksperymentalnymi, odzwierciedlając geometrię i warunki napromienienia poszczególnych układów pomiarowych. Symulowana geometria składała się z detektora ustawionego pod odpowiednim



Rysunek 3.12: Schemat z rozkładem dawki w geometrii CT fantomu (po lewej) i zdjęcie (po prawej) układu eksperymentalnego do pomiarów w fantomie antropomorficznym. Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [38].

kątem w stosunku do kierunku wiązki oraz fantomu. Dla pomiarów z fantomem RW3 został zastosowany blok o odpowiednich wymiarach stosując definicję tego materiału zaimplementowaną w kodzie FRED. Dla pomiarów z fantomem połowy głowy CIRS zastosowano obraz CT fantomu.

Geometria detektora obejmowała podstawę z grafitu, układ scalony z krzemu, *bump-bonding* ze stopu cynowo-ołowiowego, sensor z krzemu, aluminiową elektrodę i obudowę ochronną z PMMA, jak opisano w rozdziale 3.6.3. Dla każdego kroku symulacji zapisywana była cała przestrzeń fazowa dla pierwotnych i wtórnych protonów, włączając w to zdeponowaną energię oraz pozycję początkową i końcową w trzech wymiarach. Nie symulowano żadnych efektów związanych z elektroniką, takich jak nieliniowa odpowiedź energetyczna detektora czy czas martwy pomiaru.

W celu uwzględnienia niepewności pozycjonowania detektora, którą przyjęto na poziomie ± 1 mm, symulacje powtórzono dla przesunięcia detektora o 1 mm w kierunku Y i Z (ortogonalnie do osi wiązki). Ponieważ pomiędzy detektorem a fantomem znajduje się powietrze, niepewność pozycjonowania w kierunku X (wzdłuż osi wiązki) nie ma istotnego wpływu na stratę energii protonów.

3.8.6 Analiza danych

Ponieważ przedstawione podejście ma na celu walidację symulacji MC, analizę wyników symulacji przeprowadzono w taki sposób, aby odpowiadała warunkom danych pomiarowych. Na podstawie plików przestrzeni fazowej wyznaczono energię zdeponowaną przez każdy proton oraz długość projekcji ścieżki protonu w sensorze na powierzchnię sensora, odpowiadającą długości śladu l_{2D} zarejestrowanego przez detektor. Następnie długość drogi protonu l_{3D} obliczono na podstawie długości śladu (projekcji) oraz grubości sensora $300 \mu m$ zakładając, że proton nie zatrzymał się w sensorze (analogicznie do analizy danych pomiarowych). Wartość nieograniczone-

go LET (LET_{∞}) każdego protonu została obliczona jako stosunek całkowitej energii zdeponowanej w sensorze i długości drogi.

Wyznaczono widma (histogramy) zdeponowanej energii i LET protonów dla poszczególnych warstw energetycznych danego planu oraz ich sumę dla całego planu. Symulacje powtórzono dla przesunięć detektora ± 1 mm w osiach ortogonalnych do osi wiązki modelując w ten sposób niepewność wynikającą z dokładności pozycjonowania detektora. Niepewność ta oznaczona została na widmach zdeponowanej energii i LET w postaci zacienionych obszarów pomiędzy minimalnymi i maksymalnymi wartościami w binach uzyskanymi w wyniku przesunięć pozycji detektora.

Dane pomiarowe poddano przetwarzaniu i parametryzacji, jak opisano w rozdziale 3.5. W celu identyfikacji typu cząstki na podstawie zarejestrowanych śladów zastosowano model CNN (rozdział 3.5.3). Następnie odfiltrowano z danych rozpoznane fotony i elektrony i wyznaczono widma zdeponowanej energii i LET protonów w wodzie osobno dla każdej warstwy energetycznej. Następnie widma otrzymane na podstawie pomiarów znormalizowano do liczby protonów, które przeszły przez objętość sensora w symulacjach MC (całki pod widmem z symulacji). Metoda ta różni się od zastosowanej przez autorkę niniejszej pracy w publikacji Stasica-Dudek i in. (2025) [38], gdzie widma otrzymane na podstawie pomiarów znormalizowano do wysokości pików widm otrzymanych na podstawie symulacji MC w celu lepszego porównania kształtu widm. Następnie dokonano superpozycji widm dla wszystkich warstw energetycznych danego planu i pozycji detektora.

Podczas gdy zmiany prądu wiązki nie wpływają na widma zdeponowanej energii i LET protonów dla pomiarów z pojedynczą wiązką, w przypadku złożonych planów napromienienia, składających się z wielu wiązek i warstw energetycznych, niestabilność prądu wiązki może powodować zniekształcenie widm. Na podstawie testów stabilności prądu wiązki założono niepewność wartości prądu równą wyrażonemu w procentach odchyleniu standardowemu otrzymanemu na podstawie analizy stabilności prądu (rozdział 3.7). Obliczono niepewności liczby protonów w binach widm dla poszczególnych warstw, a następnie wyznaczono niepewność złożoną dla wszystkich warstw planów napromienienia, którą oznaczono zacienionym obszarem na widmach.

Zarówno w przypadku wyników symulacji MC, jak i pomiarów, LET_D obliczono dla każdej warstwy energetycznej jako średnią ważoną wartości LET poszczególnych protonów. Jako czynnik wagowy zastosowano energię zdeponowaną w objętości czynnej przez k -ty proton, E_k , zgodnie ze wzorem:

$$LET_D = \frac{\sum_k LET_k E_k}{\sum_k E_k} . \quad (3.8)$$

Następnie obliczono średnią ważoną LET_D dla planów złożonych z wielu warstw energetycznych stosując te same wagi, które zostały zastosowane do normalizacji widm pomiarowych. Obliczono względne procentowe różnice między wartościami LET_D uzyskanymi na podstawie wyników pomiarów i symulacji MC, przy czym odniesienie stanowiły wyniki symulacji MC.

3.9 Wpływ niskoenergetycznych protonów na charakterystykę jakości promieniowania

Jak opisano w rozdziale 3.8.6, analizę wyników symulacji MC przeprowadzono w taki sposób, aby odzwierciedlała warunki pomiarów. Na podstawie pozycji początkowych i końcowych danego protonu w sensorze wyznaczono długość rzutu na powierzchnię sensora, a następnie długość drogi przy założeniu, że proton nie zatrzymał się w sensorze. Dla wyników symulacji MC długość drogi w sensorze można wyznaczyć także bez założenia o przejściu protonu przez sensor, aby ocenić wpływ zatrzymywania się protonów w sensorze na widma LET oraz LET_D.

W tym celu wykonano dodatkową analizę wyników symulacji MC dla planów napromienienia (SOBP, IMPT-A, IMPT-B, IMPT-C) sumując długości kroków w sensorze dla każdego protonu. Na podstawie tak obliczonej długości drogi protonu w sensorze wyznaczono widma LET i wartości LET_D. Otrzymane widma z wynikami symulacji MC oraz pomiarów, które otrzymano stosując założenie, że proton nie zatrzymał się w sensorze. Wyznaczono różnice względne wartości LET_D wyznaczonych dla wyników symulacji MC z i bez uwzględnienia zatrzymywania protonów, przy czym odniesienie stanowiły wartości wyznaczone z uwzględnieniem zatrzymywania.

3.10 Analiza RBE w mieszanych polach promieniowania

RBE obliczono dla każdej warstwy poszczególnych planów napromienienia na podstawie modelu Wedenberga [17] wykorzystując wartości średnie LET_D oraz LET pojedynczych protonów. Obliczenia przeprowadzono dla wyników eksperymentalnych oraz symulacji MC zgodnie z metodologią zaproponowaną w pracy Muñoz i in. (2024) [142]. Założono wartości parametrów radiowrażliwości dla glejaka (linia komórkowa A-172): $\alpha_X = 0,405 \frac{1}{\text{Gy}}$ i $\beta_X = 0,0588 \frac{1}{\text{Gy}^2}$ [235].

Parametr radiowrażliwości α modelu liniowo-kwadratowego obliczono dla k-tego protonu za pomocą następującego wzoru:

$$\alpha_k = \alpha_X \left[1 + c \left(\left[\frac{\alpha}{\beta} \right]_X \right)^{-1} \text{LET}_k \right] ,$$

gdzie $c = 0,434 \frac{\text{Gy}\mu\text{m}}{\text{keV}}$ [17]. Zgodnie z modelem Wedenberga przyjęto, że parametr radiowrażliwości β jest stały i równy β_X . Następnie obliczono średnią ważoną α z wartością LET dla każdego protonu jako współczynnikiem wagowym:

$$\alpha = \frac{\sum_k^n \text{LET}_k \alpha_k}{\sum_k^n \text{LET}_k} . \quad (3.9)$$

Dodatkowo parametr α obliczono przy użyciu pojedynczej wartości LET_D.

Na podstawie uzyskanych wartości α , RBE wyznaczono przy użyciu następującego wzoru [17]:

$$\text{RBE} = -\frac{1}{2D} \left[\frac{\alpha}{\beta} \right]_X + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left[\frac{\alpha}{\beta} \right]_X^2 + \frac{\alpha}{\alpha_X} \left[\frac{\alpha}{\beta} \right]_X D + \frac{\beta}{\beta_X} D^2} \quad , \quad (3.10)$$

gdzie D jest dawką dostarczoną do objętości sensora dla danej warstwy panu napromienienia i przeliczoną na dawkę w wodzie.

Wartości RBE obliczono dla każdej warstwy energetycznej każdego planu. Następnie obliczono średnią ważoną RBE dla superpozycji widm od poszczególnych warstw danego planu przy użyciu wag uzyskanych na podstawie symulacji MC. Na koniec wyznaczono względne różnice procentowe pomiędzy wartościami RBE uzyskanymi na podstawie widm LET (pojedynczych protonów) oraz wartości średnich LET_D .

Rozdział 4

Wyniki

4.1 Weryfikacja pomiaru zdeponowanej energii

4.1.1 Pomiary ze źródłem α

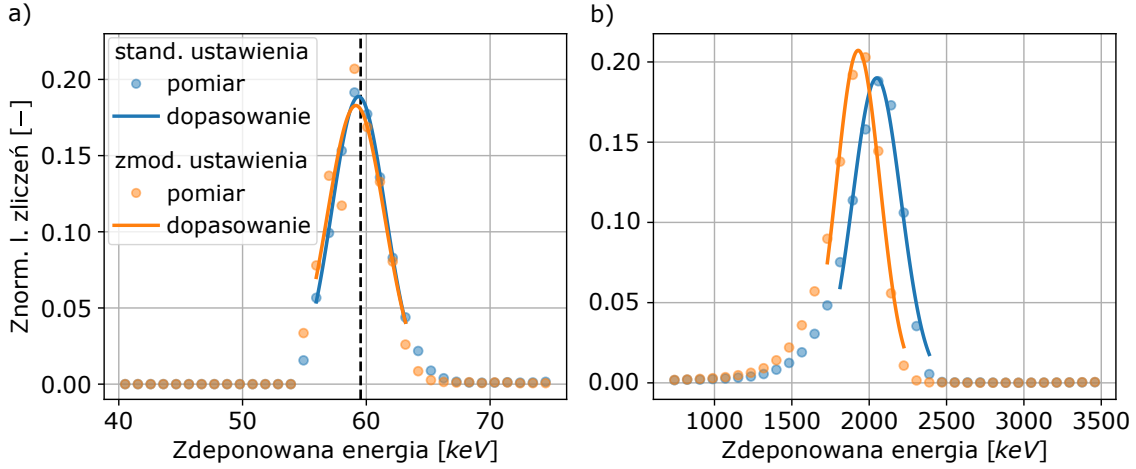
Rysunek 4.1a przedstawia porównanie widm zdeponowanej energii fotonów γ od źródła Am-241 dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień elektroniki odczytu detektora (E_{thld} , I_{Krum}). Średnia i odchylenie standardowe dopasowanej funkcji rozkładu normalnego dla standardowych ustawień wynoszą odpowiednio 59,38 keV i 2,16 keV (szerokość połówkowa $\approx 5,09$). Średnia i odchylenie standardowe dla pomiaru ze zmodyfikowanymi ustawieniami wynoszą odpowiednio 59,16 keV i 2,31 keV (szerokość połówkowa $\approx 5,44$). Względna różnica odchyłeń standardowych (szerokości połówkowych) wyniosła około 6,9%.

Widma zdeponowanej energii dla cząstek α zostały porównane na rysunku 4.1b. Chociaż warunki pomiaru były podobne, dla zmodyfikowanych ustawień zaobserwowano przesunięcie pozycji pików w kierunku niższych wartości. Średnia i odchylenie standardowe dopasowania funkcji rozkładu normalnego wynoszą 2049,15 keV i 155,70 keV dla standardowych ustawień detektora. Średnia i odchylenie standardowe dla pomiaru ze zmodyfikowanymi ustawieniami wynoszą 1928,98 keV i 139,86 keV. Względna różnica między średnimi wartościami wynosi około 5,9%.

4.1.2 Pomiary z wiązkami protonowymi

Rysunek 4.2 przedstawia przykładowe widma zdeponowanej energii wraz z dopasowaniem funkcji Landaua zmierzone dla wiązki protonowej o energii 70 MeV w powietrzu dla kąta padania wiązki β wynoszącego 0° oraz 45° . Widma zostały porównane dla pomiarów ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami elektroniki odczytu detektora, dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami i wyników symulacji MC oraz dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora po zastosowaniu funkcji korekcji energii (rozdział 3.5.2) i wyników symulacji MC.

Zaobserwowano zgodność pozycji pików dla standardowych i zmodyfikowanych

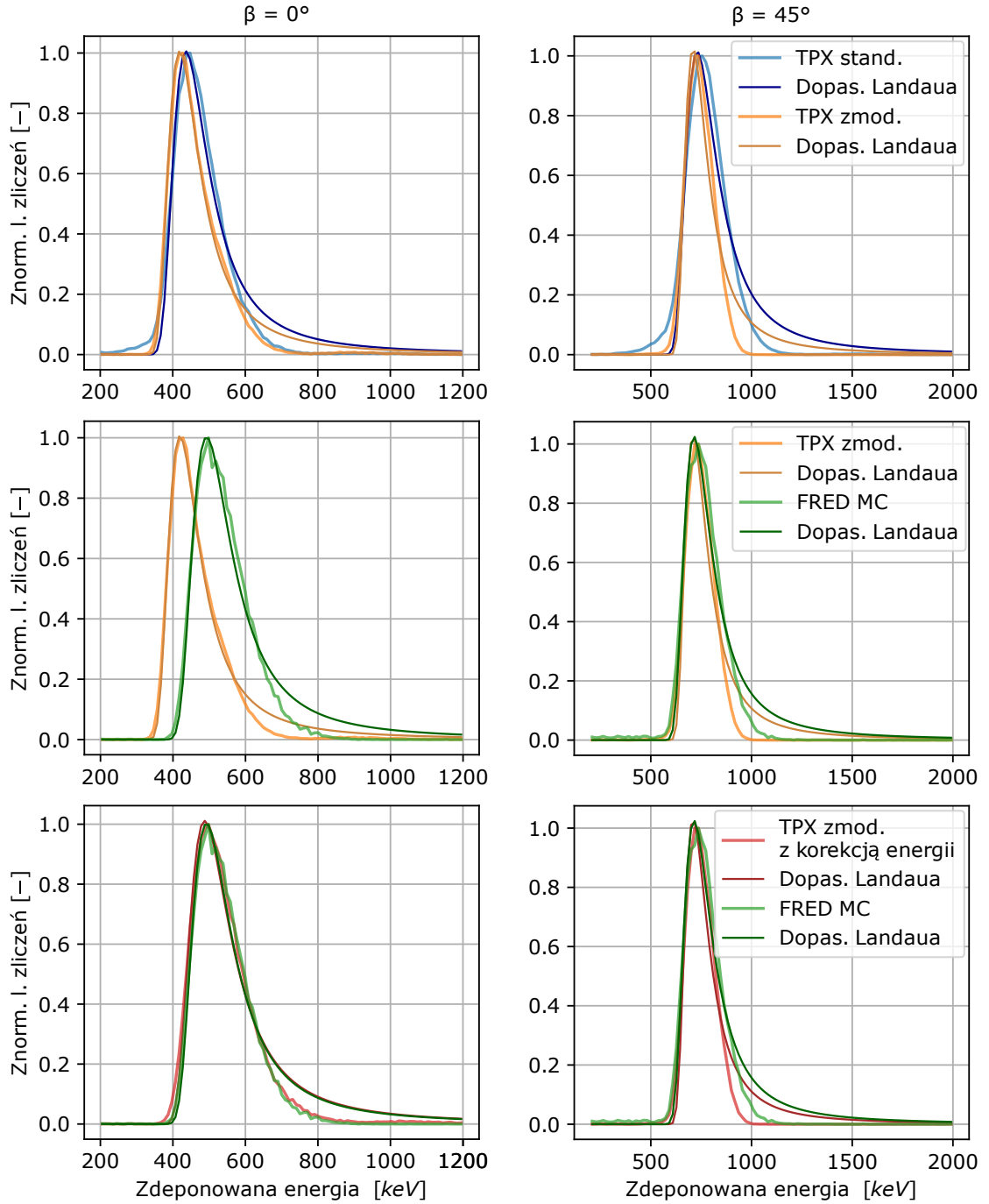


Rysunek 4.1: Widma zdeponowanej energii zmierzone przez detektor Timepix3 z $300\ \mu\text{m}$ krzemowym sensorem dla fotonów γ (a) oraz cząstek α (b) od źródła Am-241. Widma porównano dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień detektora. Na widmie zdeponowanej energii dla fotonów γ (a) pionową przerywaną linią oznaczono energię $59,54\ \text{keV}$. Punkty oznaczają wyniki pomiarów, a linie ciągłe — dopasowanie funkcji rozkładu normalnego. Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025)[39] z zastosowaniem wstępnego przetwarzania i normalizacji zgodnie z opisem w rozdziale 3.6.4.

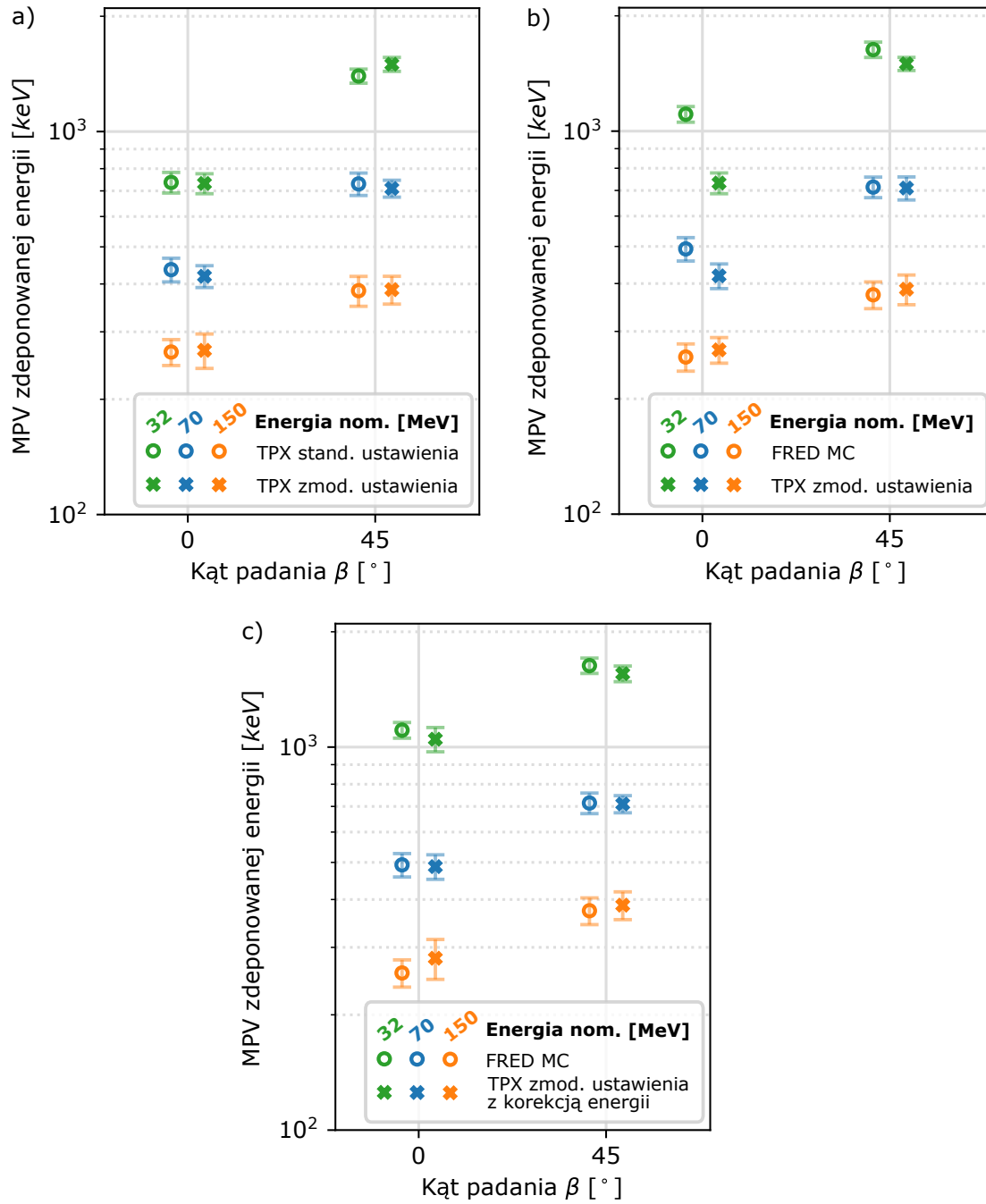
ustawień detektora. Dla pomiarów pod kątem 0° pik zdeponowanej energii jest przesunięty względem wyników symulacji MC w kierunku niższych wartości. Po zastosowaniu funkcji korekcji energii pozycje pików otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC są zgodne.

Rysunek 4.3 przedstawia porównanie wartości MPV otrzymanych na podstawie dopasowania funkcji Landaua dla wiązek protonowych o energiach $32\ \text{MeV}$, $70\ \text{MeV}$ i $150\ \text{MeV}$. Podobnie do rysunku 4.2, porównanie przedstawiono dla pomiarów ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami detektora (rysunek 4.3a), dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora i symulacji MC (rysunek 4.3b) oraz dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora po zastosowaniu funkcji korekcji energii oraz symulacji MC (rysunek 4.3c).

Na rysunku 4.3a zaobserwowano zgodność MPV w granicach niepewności dla wyników pomiarów przeprowadzonych ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami detektora. Na rysunku 4.3b dla pomiarów pod kątem 0° oraz dla niskich energii wiązki zaobserwowano niedoszacowanie wartości MPV w stosunku do wyników symulacji MC wykraczające poza granice niepewności ($\pm\xi$). Po zastosowaniu funkcji korekcji energii wartości MPV otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji są zgodne w granicach niepewności dla wszystkich przeprowadzonych pomiarów i symulacji (rysunek 4.3c).



Rysunek 4.2: Widma zdeponowanej energii wraz z dopasowaniem funkcji Landaua zmierzone przez detektor Timepix3 z $300\ \mu\text{m}$ krzemowym sensorem dla wiązki protonowej o energii 70 MeV w powietrzu dla kąta padania wiązki β wynoszącego 0° (po lewej) oraz 45° (po prawej). Widma zostały porównane i przedstawione dla pomiarów ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami detektora (na górze), dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora i symulacji MC (pośrodku) oraz dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora po zastosowaniu funkcji korekcji energii (rozdział 3.5.2) i symulacji MC (na dole).

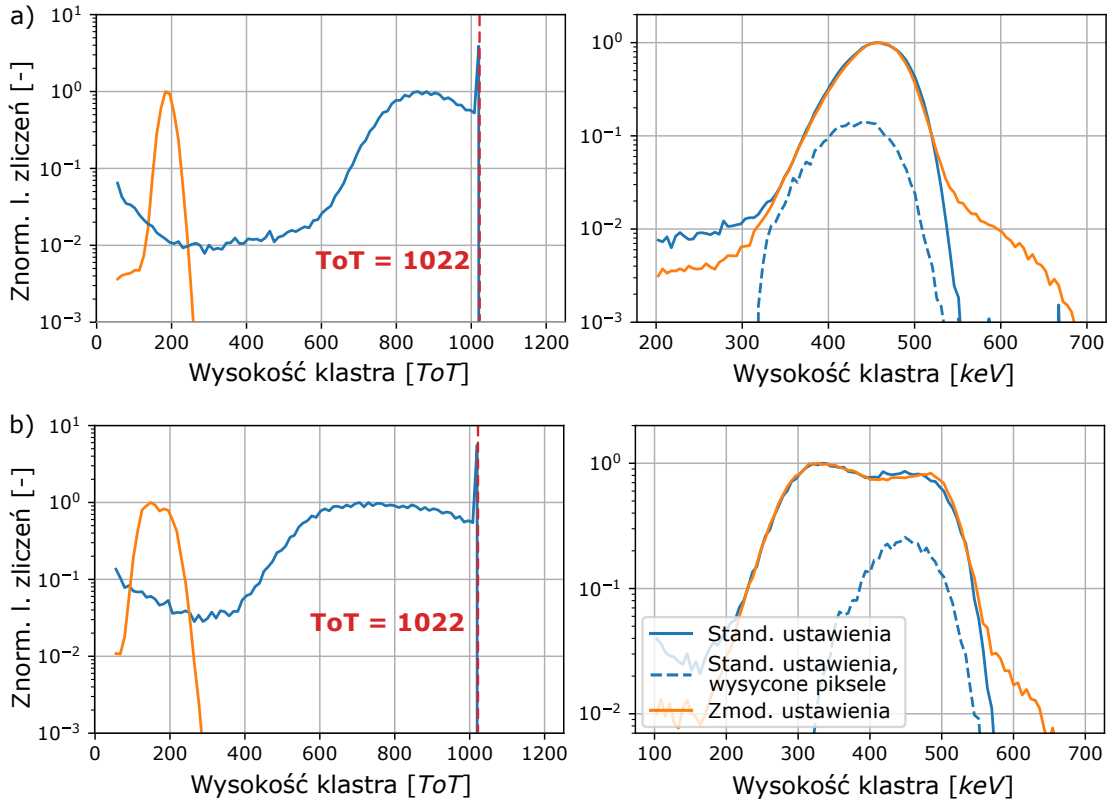


Rysunek 4.3: MPV zdeponowanej energii dla wiązek protonowych o energiach 32 MeV, 70 MeV i 150 MeV. Wyniki porównano dla pomiarów ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami detektora (a), dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora i symulacji MC (b) oraz dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora po zastosowaniu korekcji energii i symulacji MC (c).

4.2 Wpływ modyfikacji ustawień na odpowiedź detektora

4.2.1 Maksymalna wartość sygnału

Rysunek 4.4 przedstawia porównanie widm wysokości (maksymalnej wartości sygnału w danym klastrze pikseli) w jednostkach liczby zliczeń ToT oraz keV dla cząstek α od źródła Am-241 oraz protonów na głębokości piku Bragga. W obu przypadkach, dla standardowych ustawień, zaobserwowano pik dla $ToT = 1022$ deformujący kształt widma. Wartości ToT są zredukowane dla zmodyfikowanych ustawień elektro-

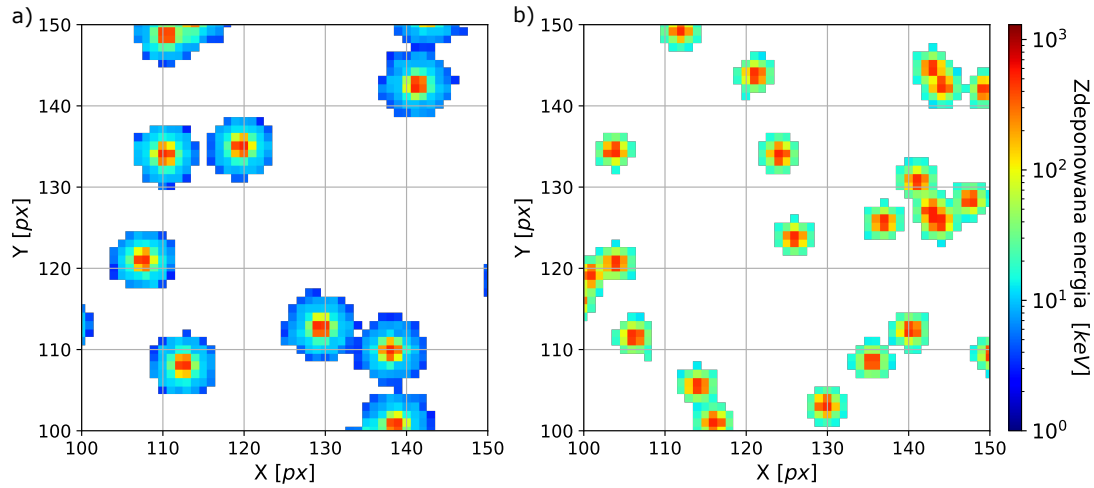


Rysunek 4.4: Porównanie rozkładów wysokości klastrów dla standardowych oraz zmodyfikowanych ustawień elektroniki odczytu detektora. Wyniki przedstawiono dla pomiarów cząstek α od źródła Am-241 (a) oraz dla monoenergetycznej warstwy o rozmiarze $5 \times 5 \text{ cm}^2$ napromienionej wiązką protonową o energii 162 MeV za fantomem z płyt RW3 (pik Bragga) (b). Wysokości klastrów porównano w jednostkach liczby zliczeń ToT (po lewej) oraz keV (po prawej). Po lewej stronie czerwona pionowa linia oznacza wartość ToT równą 1022. Po prawej stronie przerywana linia przedstawia kontrybucję śladów z co najmniej jednym wysyconym pikselem. Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [39].

niki odczytu detektora, co pozwala na szerszy zakres mierzalnych depozycji energii widocznych na widmach wysokości klastra po zastosowaniu kalibracji energetycznej. Kontrybucja klastrów z co najmniej jednym wysyconym pikselem dla standardowych ustawień jest oznaczona linią przerywaną.

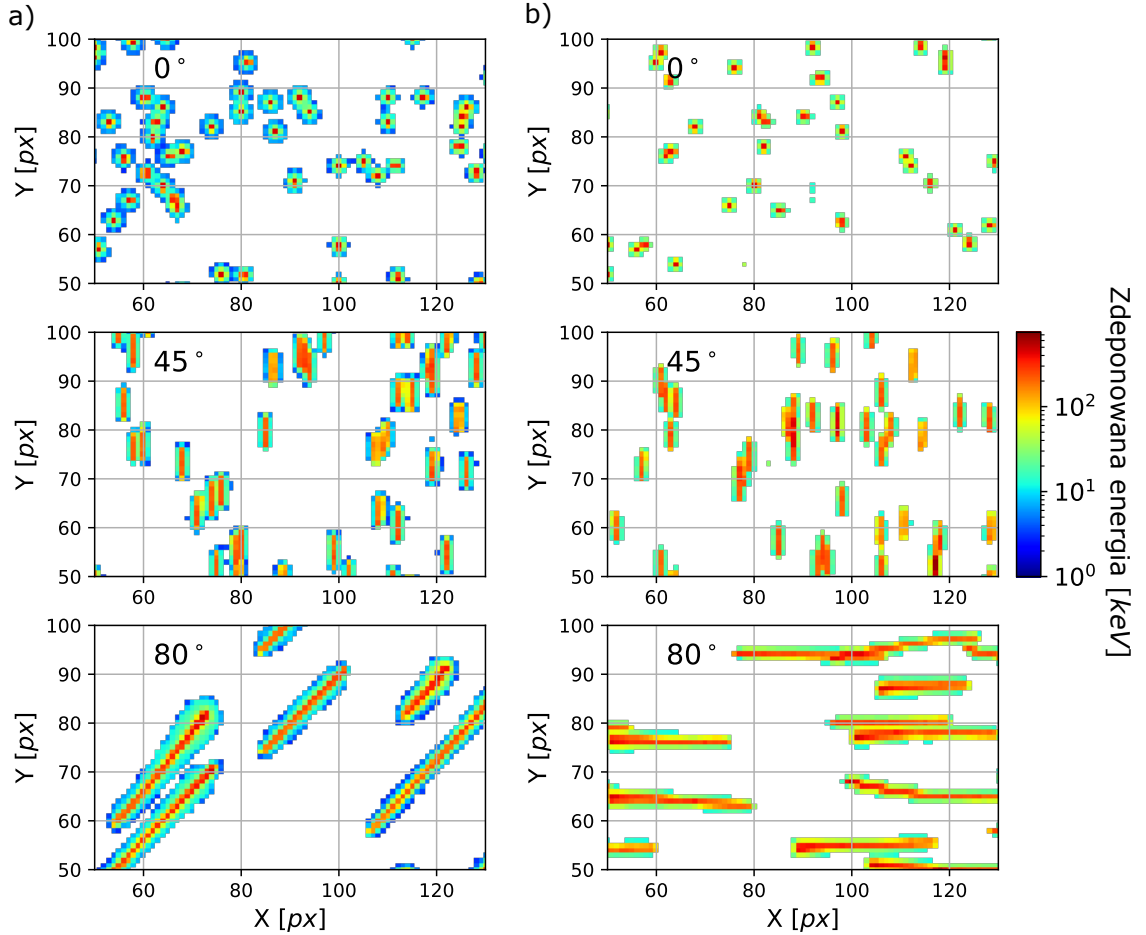
4.2.2 Poziom zajęcia pikseli

Rysunek 4.5 przedstawia ślady wytworzone przez cząstki α od źródła Am-241 zmierzone dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień elektroniki odczytu detektora. Rysunek 4.6 przedstawia z kolei ślady wytworzone przez protony o energii 32 MeV padające na powierzchnię sensora pod różnymi kątami β porównane dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień elektroniki odczytu detektora. W obu przypadkach można zaobserwować redukcję sygnału o niskiej wartości (poniżej około 12 keV) na peryferiach śladów, a tym samym redukcję rozmiaru śladów dla zmodyfikowanych ustawień.



Rysunek 4.5: Ślady wytworzone przez cząstki α dla standardowych (a) i zmodyfikowanych (b) ustawień elektroniki odczytu detektora. Pokazany jest fragment matrycy pikseli o rozmiarze 50×50 pikseli (około $7,6 \text{ mm}^2$). W celu wizualizacji dane zintegrowano w czasie, podczas gdy ślady od pojedynczych cząstek zostały zarejestrowane jako oddzielne klastry pikseli. Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [39].

W przypadku pomiarów cząstek α ze zmodyfikowanymi ustawieniami, poziom zajęcia matrycy pikseli został zredukowany o 60% dla stałego strumienia cząstek, tj. 2,6 razy mniej pikseli było zajętych w kolejnych klatkach. Rysunek 4.7a przedstawia rozkłady rozmiaru śladów dla pomiarów z wiązkami protonów o różnych energiach (32 MeV, 70 MeV oraz 150 MeV) dla kąta padania $\beta = 45^\circ$ porównane dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień elektroniki odczytu detektora. Średnia redukcja rozmiaru klastra, a tym samym redukcja poziomu zajęcia pikseli, wynosi od około

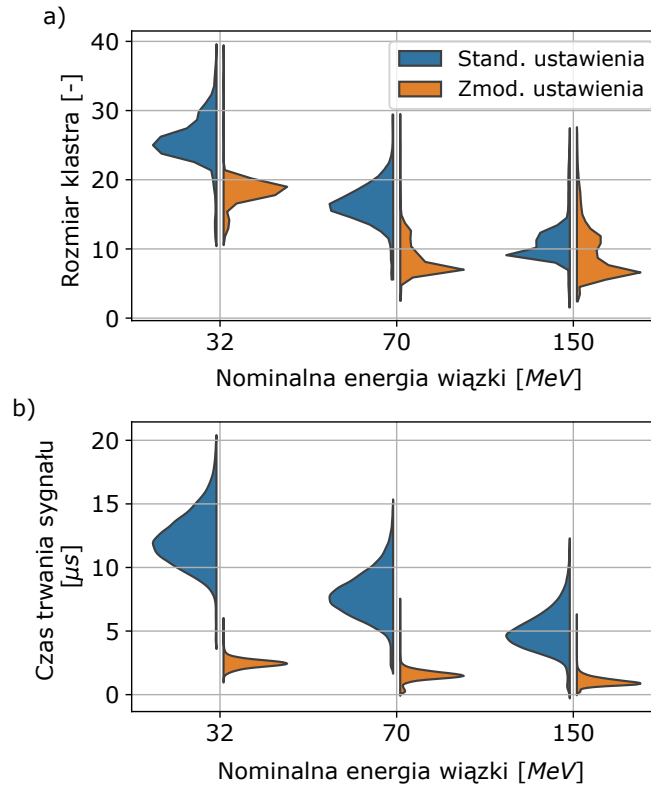


Rysunek 4.6: Ślady (klastry pikseli) wytworzone przez protony o energii 32 MeV dla kąta padania β wynoszącego 0° (na górze), 45° (pośrodku) i 80° (na dole) porównane dla standardowych (a) i zmodyfikowanych (b) ustawień elektroniki odczytu detektora. Dla każdego pomiaru pokazany jest fragment matrycy pikseli o rozmiarze 50×80 pikseli (około $12,1 \text{ mm}^2$). W celu wizualizacji dane zintegrowano w czasie, podczas gdy ślady od pojedynczych cząstek zostały zarejestrowane jako oddzielne klastry pikseli. Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [39].

20% do 40%, w zależności od energii kinetycznej protonów.

4.2.3 Czas trwania sygnału

Dla pomiarów ze źródłem cząstek α średni czas trwania sygnału w pikselu o najwyższej wartości ToT został skrócony z $18,6 \mu\text{s}$ dla $I_{Krum} = 5$ do $4,1 \mu\text{s}$ dla $I_{Krum} = 30$. Względna różnica wynosi około 78%. Rysunek 4.7b przedstawia porównanie rozkładów czasu trwania sygnału w pikselu o najdłużej trwającym sygnale w klastrze dla pomiarów z wiązkami protonów o różnych energiach (32 MeV, 70 MeV oraz 150 MeV) i dla kąta padania $\beta = 45^\circ$. Rozkłady zostały porównane dla standardowych oraz zmodyfikowanych ustawień elektroniki odczytu detektora. Redukcja średniego czasu trwania sygnału dla wyższego I_{Krum} jest na poziomie około 80%.



Rysunek 4.7: Porównanie rozkładów rozmiaru klastra (a) i czasu trwania sygnału w pikselu o najdłuższej amplitudzie sygnału, tj. największej liczbie zliczeń ToT (b). Przedstawiono wyniki dla pomiarów wykonanych dla wiązek protonowych o różnych energiach i kąta padania $\beta = 45^\circ$ ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami detektora. Zaadoptowano z Stasica-Dudek i in. (2025) [39].

4.3 Identyfikacja protonów w mieszanym polu promieniowania

Wartości średnie oraz odchylenia standardowe parametrów opisujących zdolność modelu CNN do identyfikacji typu promieniowania otrzymane na podstawie dziesięciokrotnej walidacji krzyżowej przedstawiono w tabeli 4.1. Czułość, swoistość oraz precyzja identyfikacji protonów wynoszą powyżej 97,0%, natomiast dokładność modelu wynosi około 76,6%.

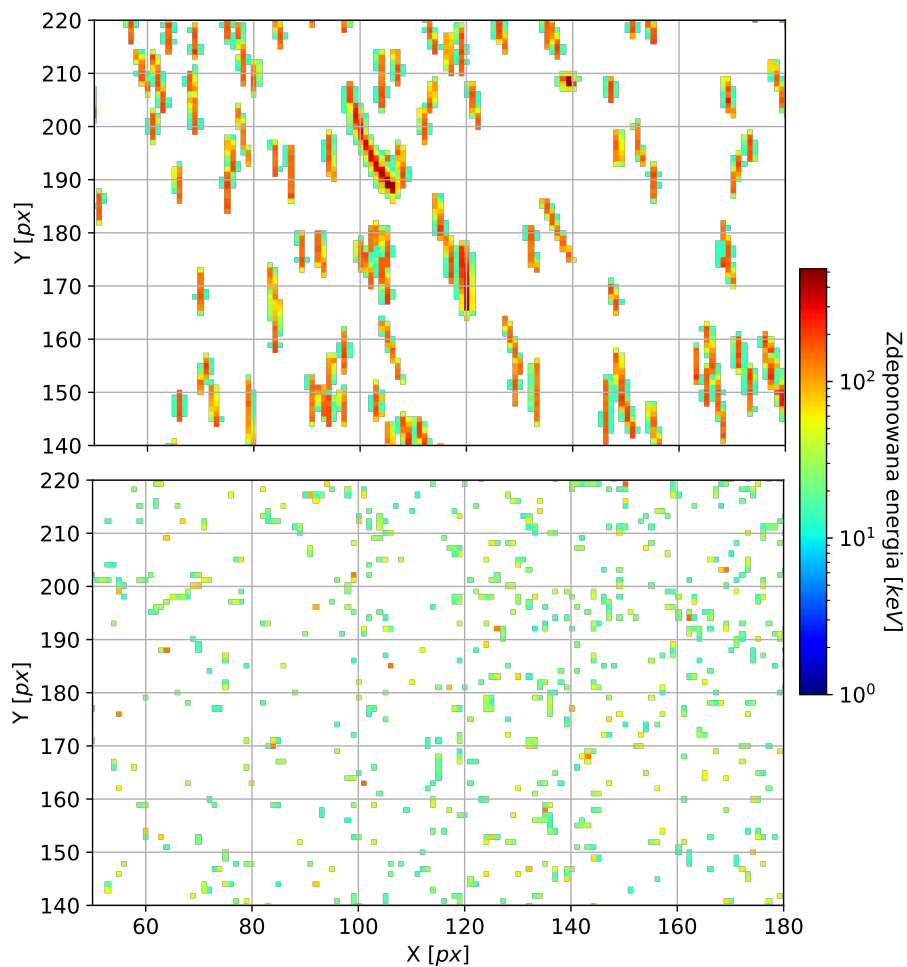
Model został zastosowany do identyfikacji śladów protonów zarejestrowanych podczas pomiarów pojedynczych wiązek oraz planów terapeutycznych (rozdział 4.5). Przykładowe ślady protonów oraz elektronów i fotonów zidentyfikowanych w mieszanym polu promieniowania przy zastosowaniu niniejszego modelu przedstawia rysunek 4.8. Przedstawione ślady zostały zarejestrowane w różnych momentach pomiaru. Zaobserwować można protony o różnych kierunkach, co jest spowodowane pomiarem w trakcie skanowania wiązką ołówkową.

Tabela 4.1: Wartości średnie oraz odchylenia standardowe parametrów opisujących zdolność modelu do identyfikacji typu promieniowania otrzymane na podstawie dziesięciokrotnej walidacji krzyżowej wraz z typami promieniowania, których dotyczą.

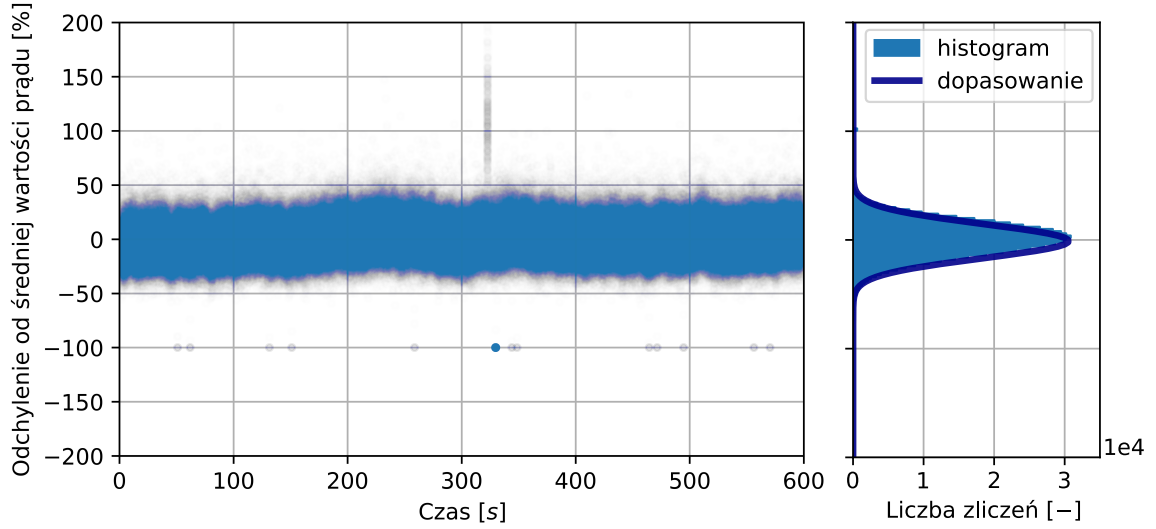
nazwa parametru	typ promieniowania	wartość średnia [%]	odchylenie standardowe [%]
czułość	protony	97,3	1,8
swoistość	protony	99,2	0,5
precyzja	protony	98,9	0,6
dokładność	wszystkie	76,6	3,5

4.4 Stabilność prądu wiązki skanującej w trybie niskich prądów

Rysunek 4.9 po lewej przedstawia procentowe odchylenie od wartości średniej prądu w przedziałach czasu o długości 1 ms podczas pomiaru trwającego około 10 min (600 s) z prądem wiązki na poziomie około 5 pA. Widoczny jest chwilowy wzrost oraz spadek do zera wartości względnej prądu między 300 i 400 sekundą. Wzrost trwa około 500 ms, a spadek — 250 ms. Na rysunku 4.9 po prawej przedstawiono histogram wartości tych różnic i dopasowanie rozkładu normalnego. Odchylenie standardowe dopasowania wyniosło 15,7%.



Rysunek 4.8: Przykładowe ślady rozpoznanych przez model CNN protonów (na górze) oraz fotonów lub elektronów (na dole) zmierzonych w mieszanym polu promieniowania wytworzonym przez wiązkę skanującą w fantomie stałym (SOBP, rozdział 4.5.2). W celu wizualizacji dane zintegrowano w czasie, podczas gdy ślady od pojedynczych cząstek zostały zarejestrowane jako oddzielne klastry pikseli.



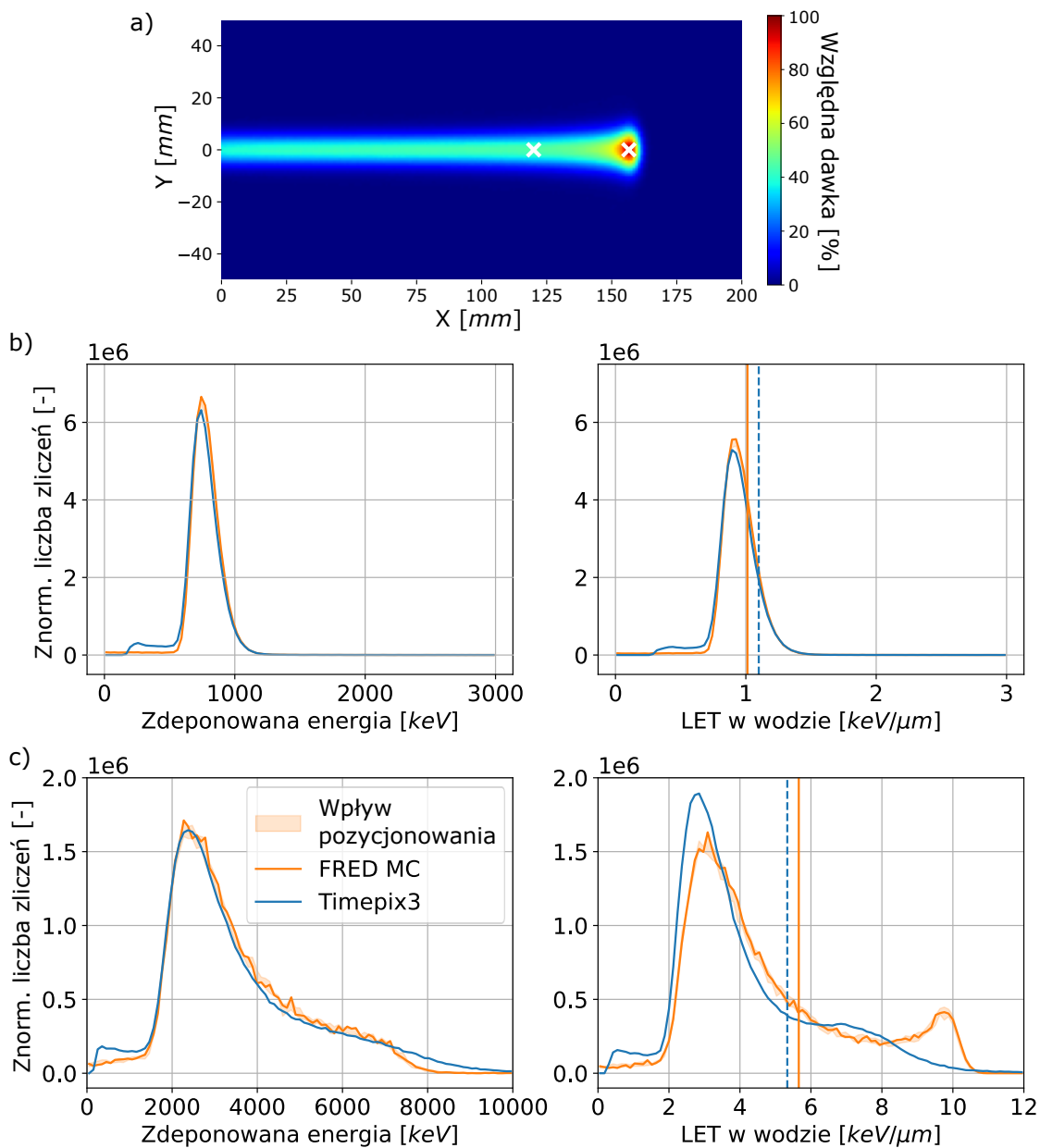
Rysunek 4.9: Procentowe odchylenie od wartości średniej prądu wiązki w przedziałach czasu o długości 1 ms podczas pomiaru trwającego około 600 s (po lewej) oraz histogram wartości względnej prądu wiązki (po prawej).

4.5 Widma zdeponowanej energii, LET oraz LET_D

4.5.1 Pojedyncze wiązki w fantomie jednorodnym

Rysunek 4.10a przedstawia rozkład dawki względnej dla wiązki ołówkowej o energii 150 MeV w wodzie z oznaczonymi pozycjami środka sensora, dla których zostały wykonane pomiary. Rysunek 4.10b przedstawia widma zdeponowanej energii i LET w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla pojedynczej wiązki protonowej o energii 150 MeV za fantomem RW3 o grubości 116 mm, co odpowiada głębokości w wodzie wynoszącej około 120 mm. Widma przedstawiono wraz z uwzględnieniem niepewności pozycjonowania. Na widmach zdeponowanej energii i LET w obszarze plateau zaobserwowano zgodność pozycji pików pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji MC. Różnica wysokości pików jest spowodowana nadmiarową liczbą zliczeń w obszarze niskich wartości zdeponowanej energii (poniżej 500 keV) i niskich wartości LET (poniżej około $0,7 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$). Te nadmiarowe zliczenia można zaobserwować również na kolejnych widmach zdeponowanej energii i LET. Wartości LET_D w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC wynoszą odpowiednio $1,10 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ i $1,01 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. Względna różnica tych wartości wynosi 8,9%.

Podobnie, rysunek 4.10c przedstawia widma zdeponowanej energii i LET w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla pojedynczej stacjonarnej wiązki protonowej o energii 150 MeV na głębokości pików Bragga, za fantomem RW3 o grubości 151 mm, co odpowiada głębokości w wodzie wynoszącej około 156 mm. Na widmie zdeponowanej energii można zaobserwować zgodność pozycji pików. Różnice



Rysunek 4.10: (a) Rozkład dawki otrzymany na podstawie symulacji w wodzie dla pojedynczej ołówkowej wiązki protonowej o energii nominalnej 150 MeV z zaznaczonymi pozycjami środka sensora na głębokości 120,0 mm i 156,6 mm. Widma LET w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów detektorem Timepix3 oraz symulacji FRED MC na głębokości 120,0 mm (b) oraz 156,6 mm (c) — odpowiednio 116 mm i 151 mm RW3. Pionowe linie na widmach LET wskazują wartości LET_D .

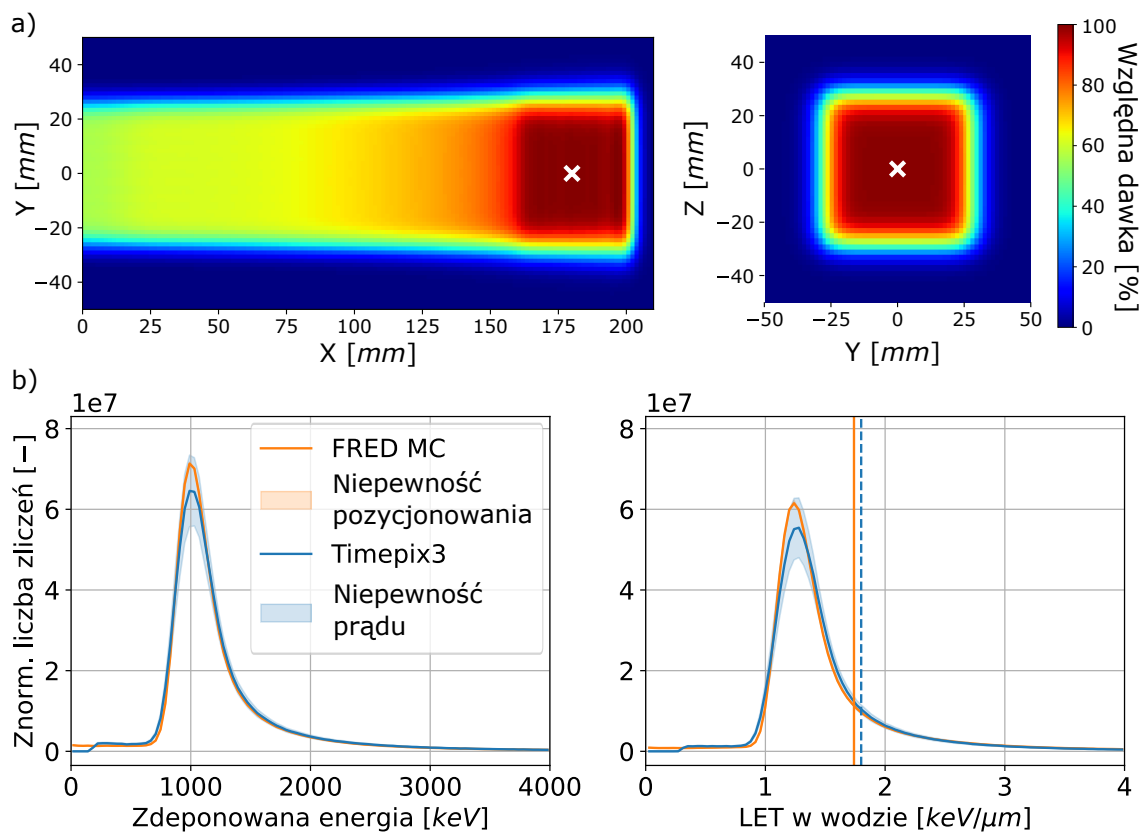
w liczbie zliczeń występują w obszarze powyżej 7000 – 8000 keV. W przypadku widm LET pozycje pików są podobne (względna różnica MPV wynosi 7,8%), natomiast można zaobserwować znaczne różnice w kształcie oraz wysokości widm. Kontrybucja protonów o LET powyżej $8 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ dla widma otrzymanego na podstawie pomiarów jest niższa w stosunku do wyników symulacji MC. Wartości LET_D w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC wynoszą odpowiednio $5,33 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ i $5,66 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. Względna różnica tych wartości wynosi 5,8%.

4.5.2 Plan SOBP w fantomie jednorodnym

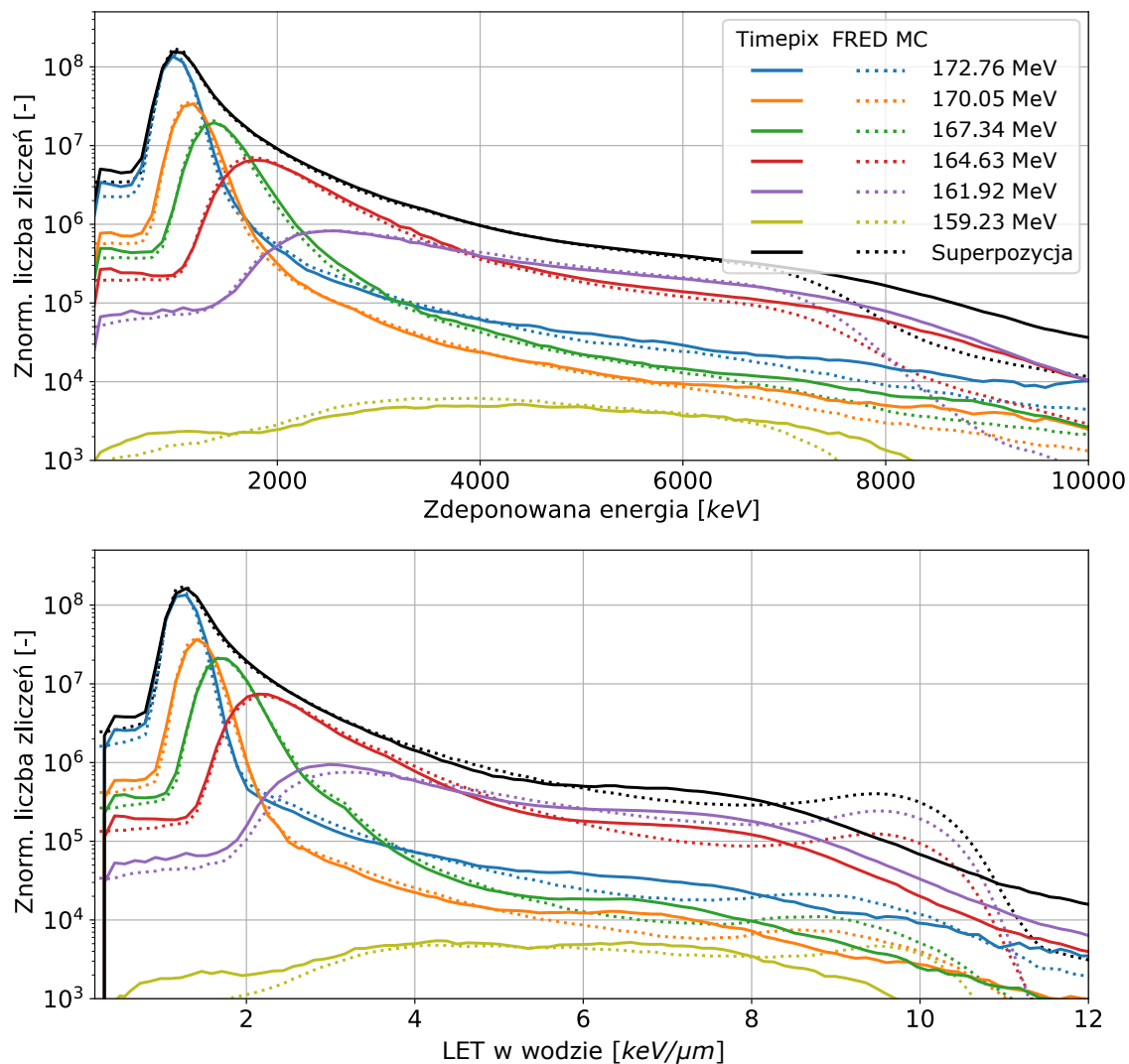
Rysunek 4.11a przedstawia rozkład dawki względnej dla planu SOBP w wodzie, z oznaczoną pozycją środka sensora. Rysunek 4.11b przedstawia porównanie widm zdeponowanej energii i LET w wodzie wyznaczonych dla planu SOBP w oznaczonej pozycji. Widma przedstawiono wraz z uwzględnieniem niepewności pozycjonowania i stabilności prądu wiązki. Wpływ niepewności pozycjonowania na poziomie 1 mm jest pomijalnie mały i niewidoczny na wykresie ze względu na jednorodność pola SOBP, którego rozmiar jest znacznie większy niż wymiary sensora. Widma zdeponowanej energii i LET otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji są zgodne w granicach niepewności. Wartości LET_D uzyskane dla planu SOBP wyniosły $1,80 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ i $1,74 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ odpowiednio dla wyników pomiarów i symulacji MC. Względna różnica wynosi około 3,4%.

Na rysunku 4.12 przedstawiono widma zdeponowanej energii i LET w wodzie otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla poszczególnych warstw energetycznych oraz dla superpozycji wszystkich warstw planu SOBP w skali logarytmicznej. Zasięg w fantomie RW3 wiązek skanujących dla dwóch warstw o najniższych energiach był zbyt niski, aby protony dotarły do detektora i widma dla tych energii nie zostały uwzględnione na wykresie. Ogony widm w zakresie wysokich wartości zdeponowanej energii oraz wysokich LET zostały wygładzone w celu poprawy czytelności wykresu stosując metodę średniej ruchomej (wygładzenie nie zostało uwzględnione przy wyznaczaniu LET_D). Położenia pików widm zdeponowanej energii i LET uzyskane na podstawie pomiarów i symulacji MC są zgodne dla poszczególnych warstw.

Porównując widma zdeponowanej energii na skali logarytmicznej można zaobserwować, że kontrybucja protonów dla wyników pomiarów jest przeszacowana w zakresie powyżej około 7000 keV w stosunku do wyników symulacji MC. W przypadku widm LET niedoszacowanie liczby protonów dla wyników uzyskanych na podstawie pomiarów występuje w obszarze LET powyżej $8 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, co również jest widoczne tylko w skali logarytmicznej. Względne różnice wartości LET_D obliczone dla pomiarów i symulacji dla poszczególnych warstw wahają się od 1,7% do 4,9%.



Rysunek 4.11: (a) Rozkład dawki otrzymany na podstawie symulacji dla planu SOBP w wodzie z oznaczoną pozycją środka sensora pośrodku jednorodnego pola. (b) Widma zdeponowanej energii (po lewej) oraz LET przekonwertowanego z krzemu do wody (po prawej) otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla pozycji środka sensora oznaczonej na rozkładzie dawki powyżej. Pionowe linie na widmie LET oznaczają wartości LET_D . Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.



Rysunek 4.12: Widma zdeponowanej energii (na górze) oraz LET przekonwertowanego z krzemu do wody (na dole) otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla poszczególnych warstw energetycznych planu SOBP. Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.

4.5.3 Plan IMPT w fantomie jednorodnym

Rysunek 4.13a przedstawia rozkład dawki względnej dla wybranego pola planu IMPT w wodzie z oznaczoną pozycją środka sensora (IMPT-A). Rysunek 4.13b przedstawia widma zdeponowanej energii i LET w wodzie dla wszystkich warstw energetycznych pola w jednorodnym fantomie dla wskazanej pozycji. Porównując widma zdeponowanej energii i LET otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC zaobserwowano zgodność pozycji pików w granicach niepewności. Uzyskane wartości LET_D wynoszą $1,88 \frac{keV}{\mu m}$ i $1,81 \frac{keV}{\mu m}$ odpowiednio dla wyników pomiarów i symulacji. Różnica względna wartości LET_D pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji MC dla całego planu wynosi około 3,9%. Różnice względne LET_D dla poszczególnych warstw wahały się od 0,1% do 7,5%.

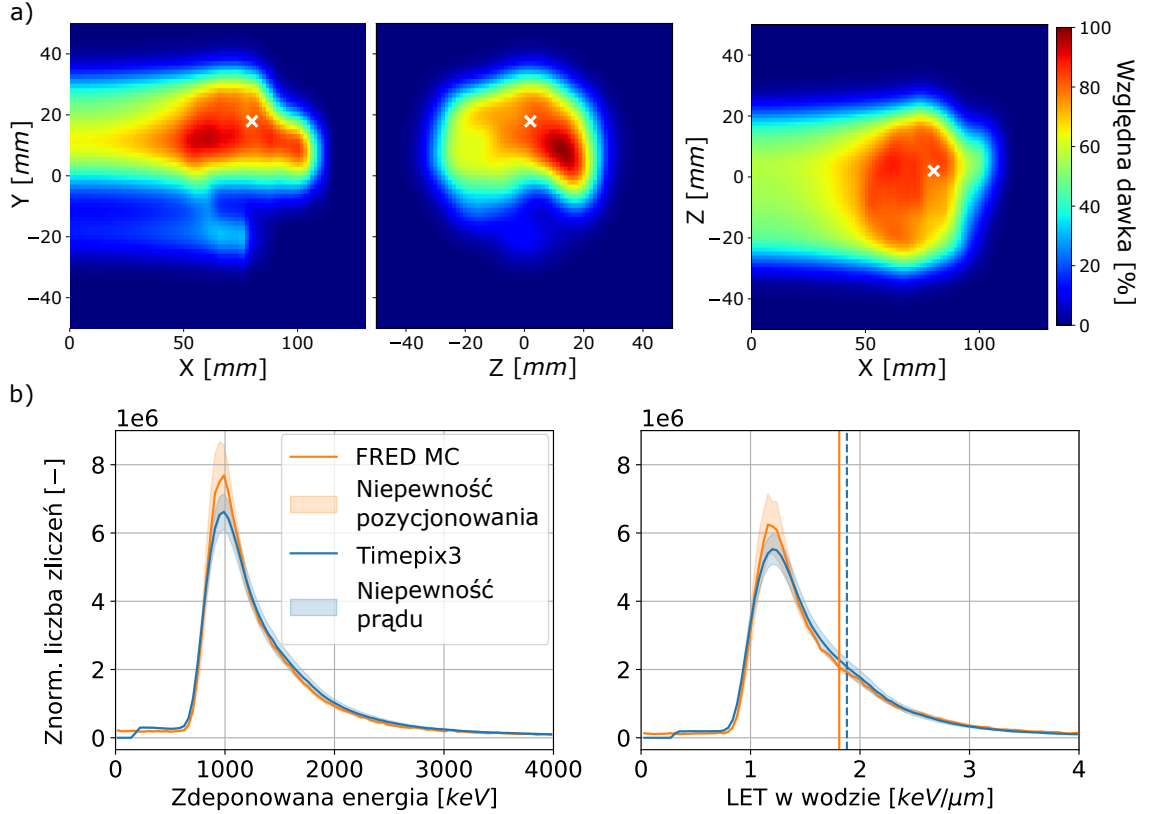
Podobnie, rysunek 4.14a przedstawia rozkład dawki względnej dla tego samego pola planu IMPT w wodzie z oznaczoną inną pozycją środka sensora (IMPT-B). Rysunek 4.14b przedstawia widma zdeponowanej energii i LET w wodzie dla wszystkich warstw pola w jednorodnym fantomie dla wskazanej pozycji pomiarowej. Uzyskano zgodność pozycji pików w granicach niepewności. Uzyskane wartości LET_D wynoszą odpowiednio $2,24 \frac{keV}{\mu m}$ i $2,17 \frac{keV}{\mu m}$ dla wyników pomiarów i symulacji. Różnica względna wartości LET_D pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji dla całego planu wynosi około 3,2%. Różnice względne LET_D dla poszczególnych warstw wahały się od 2,0% do 4,6%.

4.5.4 Plan w fantomie antropomorficznym

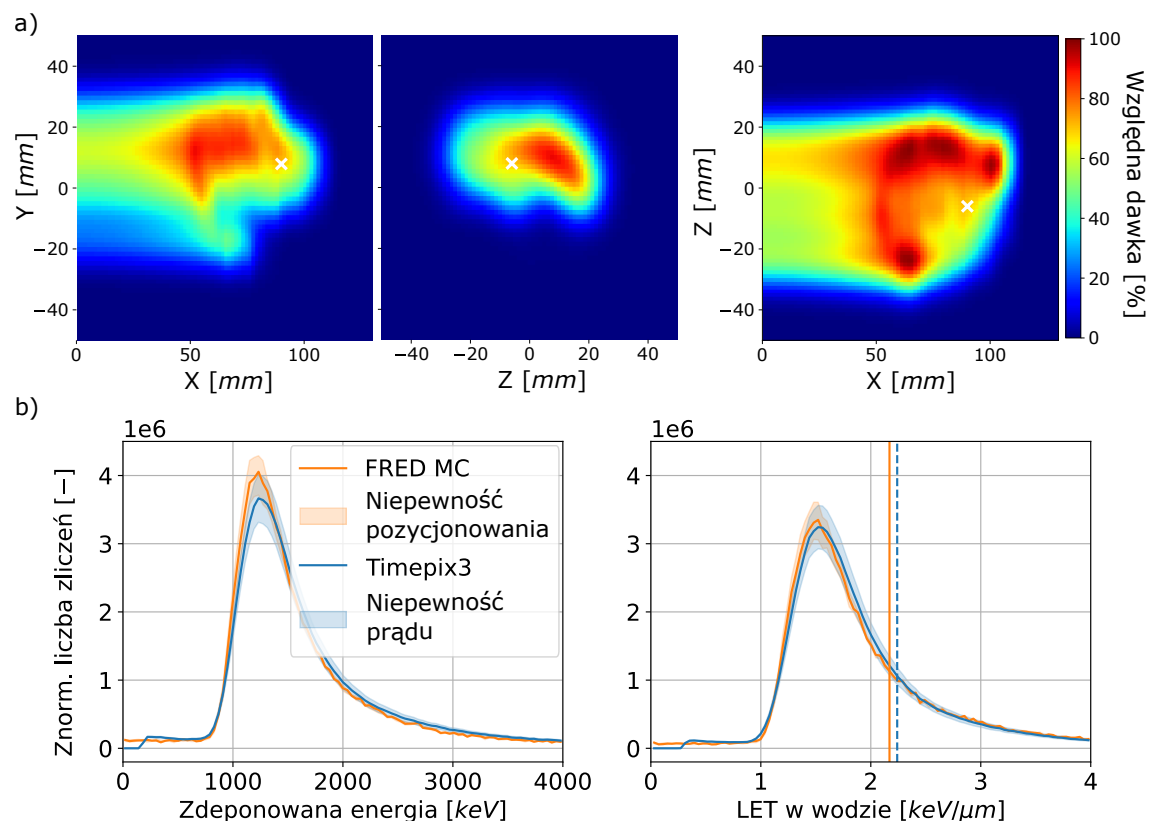
Rysunek 4.15a przedstawia rozkład dawki względnej dla wybranego pola planu IMPT w geometrii CT fantomu z oznaczoną pozycją sensora (IMPT-C). Rysunek 4.15b przedstawia widma zdeponowanej energii i LET dla układu przedstawionego powyżej. Pozycje pików dla wyników pomiarów i symulacji MC są zgodne w granicy niepewności. LET_D wynosi około $1,64 \frac{keV}{\mu m}$ dla wyników pomiarów oraz $1,67 \frac{keV}{\mu m}$ dla wyników symulacji MC. Różnica względna wartości LET_D pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji MC wynosi 1,8%. Różnice względne dla poszczególnych warstw energetycznych wyniosły od 0,6% do 17,4%.

4.6 Wpływ niskoenergetycznych protonów na charakterystykę jakości promieniowania

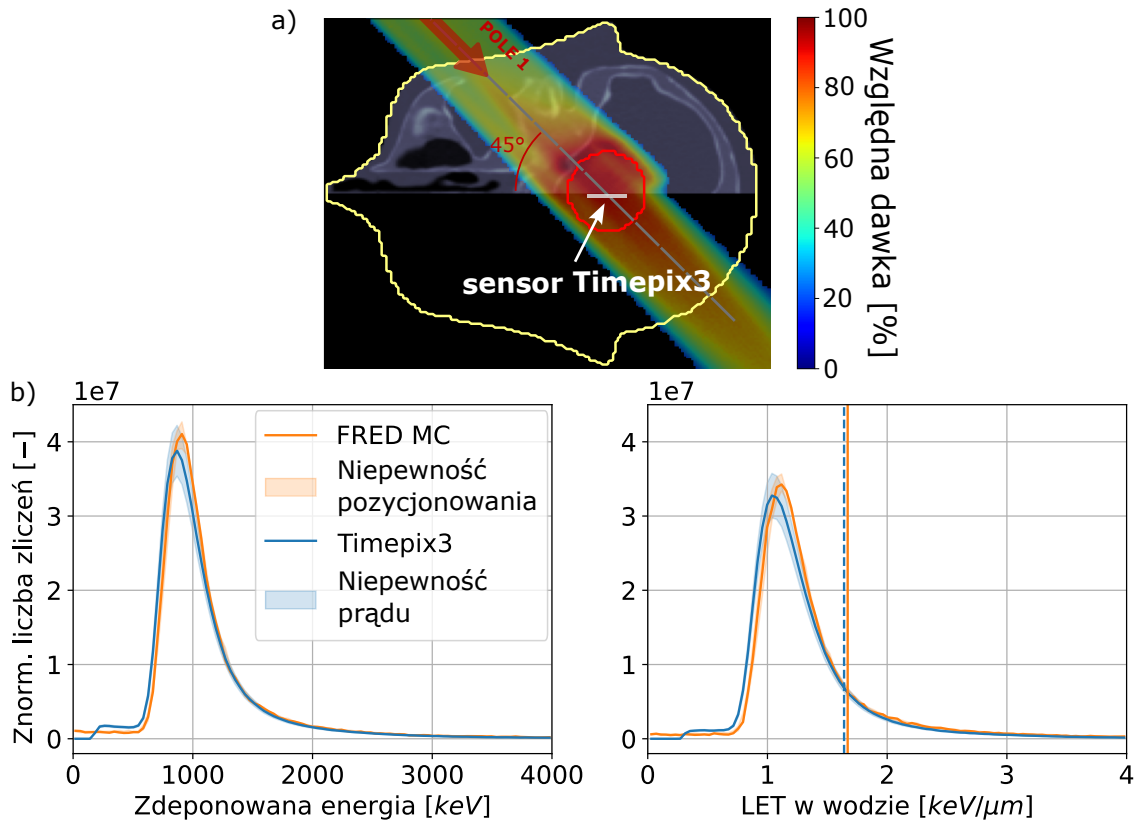
Rysunek 4.16 przedstawia porównanie widm LET w wodzie otrzymanych na podstawie wyników pomiarów i symulacji MC, przy czym dla symulacji MC przedstawiono widma wyznaczone przy założeniu, że proton przechodzi przez całą grubość sensora, oraz uwzględniając zatrzymywanie protonów. Porównanie przedstawiono dla



Rysunek 4.13: (a) Rozkład dawki otrzymany na podstawie symulacji dla wybranego pola planu IMPT w wodzie z oznaczoną przybliżoną pozycją środka sensora (IMPT-A). (b) Widma zdeponowanej energii (po lewej) oraz LET przekonwertowanego z krzemu do wody (po prawej) otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla pozycji środka sensora oznaczonej na rozkładzie dawki powyżej. Pionowe linie na widmie LET oznaczają wartości LET_D. Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.



Rysunek 4.14: (a) Rozkład dawki otrzymany na podstawie symulacji dla wybranego pola planu IMPT w wodzie z oznaczoną przybliżoną pozycją środka sensora (IMPT-B). (b) Widma zdeponowanej energii (po lewej) oraz LET przekonwertowanego z krzemu do wody (po prawej) otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla pozycji środka sensora oznaczonej na rozkładzie dawki powyżej. Pionowe linie na widmie LET oznaczają wartości LET_D . Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.



Rysunek 4.15: (a) Rozkład dawki w geometrii CT fantomu z oznaczoną pozycją sensora. (b) Widma zdeponowanej energii (po lewej) oraz LET przekonwertowanego z krzemu do wody (po prawej) otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla pola planu IMPT w fantomie antropomorficznym (IMPT-C) i wskazanej pozycji. Pionowe linie na widmie LET oznaczają wartości LET_D. Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.

planu SOBP w fantomie jednorodnym, IMPT w fantomie jednorodnym (IMPT-A, IMPT-B) oraz IMPT w fantomie antropomorficznym (IMPT-C).

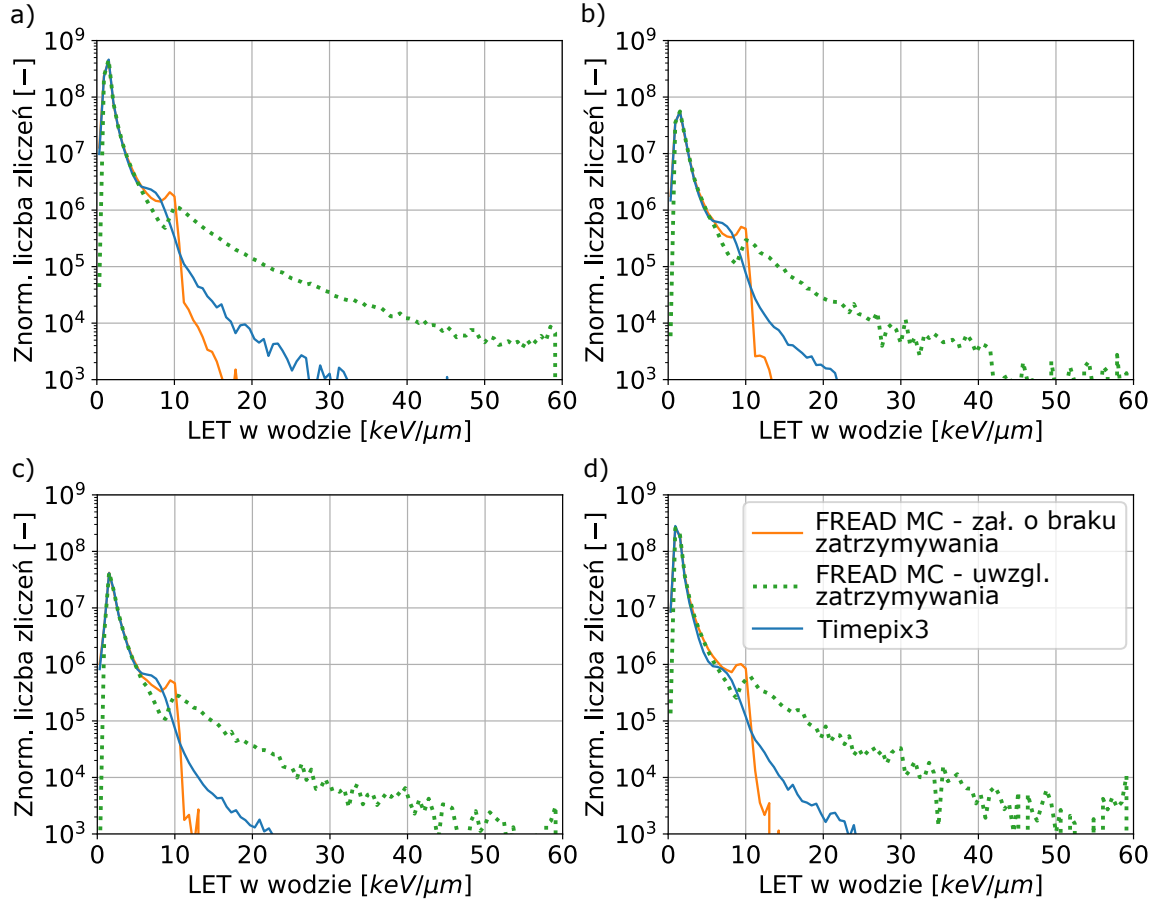
Dla widm otrzymanych na podstawie rzeczywistej długości drogi protonu w krzemie zaobserwowano wyższą liczbę zliczeń w zakresie wartości LET powyżej $10 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ w porównaniu z wynikami pomiarów i symulacji, dla których zastosowano założenie o przejściu protonu przez sensor. Tabela 4.2 przedstawia porównanie wartości LET_D wyznaczonych na podstawie symulacji z i bez uwzględnienia zatrzymywania protonów. Względne różnice średnich wartości LET_D wyniosły od 3,7% dla IMPT-A do 5,6% dla IMPT-C.

4.7 Analiza RBE w mieszanych polach promieniotwórczości

Tabela 4.3 przedstawia wartości RBE otrzymane na podstawie modelu Wedenberga [17] dla poszczególnych warstw planu SOBP porównane dla wyników pomiarów i symulacji MC. Wartości RBE wyznaczone uwzględniając LET pojedynczych protonów porównano z wartościami obliczonymi na podstawie LET_D .

Wartości RBE otrzymane na podstawie wyników symulacji MC wynoszą od 1,07 dla warstwy energetycznej planu SOBP o najwyższej energii do 1,45 dla warstwy energetycznej o najniższej energii. W przypadku wyników pomiarów wartości RBE wynoszą od 1,09 dla warstwy energetycznej o najwyższej energii do 1,42 – 1,43 dla warstwy energetycznej o najniższej energii. Zarówno w przypadku wyników symulacji MC, jak i pomiarów, względne różnice między wartościami obliczonymi na podstawie LET pojedynczych protonów oraz LET_D wynoszą poniżej 1%.

Tabela 4.4 przedstawia wartości RBE obliczone dla planu SOBP w fantomie jednorodnym, IMPT w fantomie jednorodnym (IMPT-A, IMPT-B) oraz IMPT w fantomie antropomorficznym (IMPT-C). Wartości RBE dla poszczególnych pól obliczone jako średnia ważona wartości RBE wszystkich warstw energetycznych dla danego pola, wynoszą od 1,10 do 1,14 w przypadku wyników symulacji MC oraz od 1,11 do 1,14 w przypadku wyników pomiarów. Ponownie, zarówno w przypadku wyników symulacji MC, jak i pomiarów, względne różnice między wartościami obliczonymi na podstawie widm LET oraz średnich wartości LET_D są poniżej 1%.



Rysunek 4.16: Porównanie widm LET w wodzie otrzymanych na podstawie pomiarów i symulacji MC dla długości drogi protonu wyznaczonej przy założeniu, że przecho-
dzą on przez całą grubość sensora oraz uwzględniając zatrzymywanie. Porównanie
przedstawiono dla planu SOBP w fantomie jednorodnym (a), IMPT w fantomie jed-
norodnym w pierwszej pozycji (IMPT-A, b), IMPT w fantomie jednorodnym w dru-
giej pozycji, (IMPT-B, c) oraz IMPT w fantomie antropomorficznym (IMPT-C, d).
Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji da-
nych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.

Tabela 4.2: Porównanie wartości LET_D otrzymanych na podstawie symulacji MC dla długości drogi protonu wyznaczonej przy założeniu, że przeszedł on przez całą grubość sensora, oraz uwzględniając zatrzymywanie w sensorze. Wartości przedstawiono dla planu SOBP w fantomie jednorodnym, IMPT w fantomie jednorodnym w pierwszej pozycji (IMPT-A), IMPT w fantomie jednorodnym w drugiej pozycji (IMPT-B) oraz IMPT w fantomie antropomorficznym (IMPT-C). Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.

	LET_D [$keV/\mu m$]		wzgl. różnica [%]
	zał. o braku zatrzymywania	uwzgl. zatrzymywania	
SOBP	1,74	1,82	4,4
IMPT-A	1,81	1,88	3,7
IMPT-B	2,17	2,27	4,4
IMPT-C	1,67	1,77	5,6

Tabela 4.3: Wartości RBE wyznaczone na podstawie modelu Wedenberga [17] uwzględniając LET pojedynczych protonów (z ang. *single proton*, RBE_{SP}) oraz na podstawie średnich wartości LET_D (RBE_{LET_D}) dla poszczególnych warstw energetycznych planu SOBP. Przedstawiono wartości otrzymane na podstawie symulacji MC (FRED MC) i pomiarów (Timepix3) [38].

warstwa energetyczna [MeV]	FRED MC			Timepix3		
	RBE_{SP}	RBE_{LET_D}	wzgl. różnica [%]	RBE_{SP}	RBE_{LET_D}	wzgl. różnica [%]
172,76	1,07	1,07	0,02	1,09	1,09	0,22
170,05	1,09	1,09	0,02	1,10	1,10	0,18
167,34	1,12	1,12	0,04	1,12	1,13	0,22
164,63	1,21	1,21	0,38	1,23	1,23	0,10
161,92	1,37	1,36	0,64	1,37	1,37	0,16
159,23	1,45	1,45	0,18	1,42	1,43	0,26

Tabela 4.4: Wartości RBE wyznaczone na podstawie modelu Wedenberga [17] uwzględniając LET pojedynczych protonów (z ang. *single proton*, RBE_{SP}) oraz na podstawie średnich wartości LET_D (RBE_{LET_D}). Wartości przedstawiono dla planu SOBP w fantomie jednorodnym, IMPT w fantomie jednorodnym w pierwszej pozycji (IMPT-A), IMPT w fantomie jednorodnym w drugiej pozycji (IMPT-B) oraz IMPT w fantomie antropomorficznym (IMPT-C). Przedstawiono wartości otrzymane na podstawie symulacji MC (FRED MC) i pomiarów (Timepix3). Na podstawie Stasica-Dudek i in. (2025) [38] z zastosowaniem innej normalizacji danych zgodnie z opisem w rozdziale 3.8.6.

	FRED MC			Timepix3		
	RBE_{SP}	RBE_{LET_D}	wzgl. różnica [%]	RBE_{SP}	RBE_{LET_D}	wzgl. różnica [%]
SOBP	1,10	1,10	0,03	1,11	1,11	0,20
IMPT-A	1,11	1,11	0,01	1,12	1,12	0,20
IMPT-B	1,14	1,14	0,00	1,14	1,14	0,17
IMPT-C	1,10	1,10	0,02	1,10	1,10	0,30

Rozdział 5

Dyskusja

Podczas gdy nowoczesne TPS pozwalają na optymalizację planów napromienienia z uwzględnieniem rozkładu LET, do tej pory brakuje eksperymentalnych rozwiązań oraz rekomendacji w kwestii procedur kontroli i zapewniania jakości obejmujących jakość promieniowania w radioterapii protonowej. Celem niniejszej pracy doktorskiej było zaproponowanie metodologii eksperymentalnej weryfikacji jakości mieszanych pól promieniowania kwantyfikowanej za pomocą LET na poziomie pojedynczych protonów, do czego wykorzystano komercyjnie dostępny i zminiaturyzowany detektor MiniPIX Timepix3.

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zbadano wpływ modyfikacji ustawień elektroniki odczytu na odpowiedź detektora, dokonano identyfikacji protonów w mieszanym polu promieniowania z wykorzystaniem metod sztucznej inteligencji, zbadano stabilność zredukowanego prądu wiązki oraz wykonano serię eksperymentów z zastosowaniem pojedynczych wiązek protonowych oraz planów napromienienia SOBP i IMPT. Zbadano także wpływ zatrzymywania się protonów w sensorze na wyniki pomiaru oraz widm LET na wartości RBE.

Standardowe ustawienia elektroniki odczytu detektora MiniPIX Timepix3 obejmują niski próg detekcji (E_{thld}) oraz niską wartość prądu I_{Krum} . Taka konfiguracja ustawień ma na celu zapewnienie wysokiej rozdzielczości energetycznej, a także wysokiej czułości na cząstki o niskim LET oraz fotony. Jest to istotne z punktu widzenia standardowych zastosowań detektora, które obejmują m.in. obrazowanie za pomocą promieni rentgenowskich [236, 204]. Takie warunki operacyjne detektora odbiegają od zastosowań w radioterapii protonowej, gdzie istotny jest pomiar zdeponowanej energii od cięższych cząstek naładowanych, podczas gdy sygnał od fotonów lub cząstek wtórnych o niskim LET ma drugorzędne znaczenie.

Standardowo stosowana niska wartość prądu I_{Krum} przy ograniczonej liczbie bitów w kwazi-ciągłym trybie pracy detektora powoduje ograniczenie zakresu wartości mierzalnych depozycji energii i wysycenie sygnału. Jednocześnie niski próg detekcji oraz niski prąd I_{Krum} nie są optymalnym rozwiązaniem w warunkach wysokich gęstości strumienia cząstek, gdzie korzystniejsze jest zminimalizowanie wielkości śladów i skrócenie czasu trwania sygnału w celu redukcji poziomu zajęcia pikseli.

Z tego względu w niniejszej pracy zbadano wpływ modyfikacji ustawień detektora na jego odpowiedź w warunkach pomiarów protonów i cząstek α . Modyfikacje te obejmowały podwyższoną wartość progu detekcji E_{thld} z 3 keV do 12 keV oraz prądu I_{Krum} z 5 (1,2 nA) do 30 (7,2 nA). Następnie wykonano pomiary ze źródłem Am-241 oraz klinicznymi wiązkami protonowymi przy użyciu standardowych i zmodyfikowanych ustawień detektora. W pierwszej kolejności zweryfikowano pomiar zdeponowanej energii. Na rysunku 4.1a można zaobserwować, że pozycje pików zdeponowanej energii fotonów γ (59,54 keV) od źródła Am-241 pokrywają się. Jest to zgodne z oczekiwaniami, jako że linia ta została zastosowana podczas kalibracji detektora, jednak wyższa szerokość połówkowa dla zmodyfikowanych ustawień jest wynikiem zastosowania wyższej wartości I_{Krum} .

W przypadku widma energii zdeponowanej przez cząstki α na rysunku 4.1b można zaobserwować przesunięcie pików w kierunku niższych wartości dla pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami detektora. Może to być spowodowane podwyższoną wartością E_{thld} i redukcją sygnału o niskiej wartości. Efekt ten można zaobserwować także na wizualizacji śladów cząstek α na rysunku 4.5. Redukcja zmierzonej wartości zdeponowanej energii dla wyższej wartości E_{thld} będzie miała większe znaczenie dla cząstek naładowanych cięższych od protonów, których ślady charakteryzują się tzw. niskoenergetycznym *halo* wokół centralnych pikseli o wysokiej wartości sygnału. Chociaż część tego niskoenergetycznego sygnału wynika z efektu dzielenia ładunku i stanowi rzeczywistą część energii zdeponowanej przez cząstkę w sensorze, część tego sygnału wynika także z efektu przesłuchu, który powoduje przeszacowanie wartości zdeponowanej energii [223].

Na rysunku 4.2 porównano widma zdeponowanej energii wraz z dopasowaniem funkcji rozkładu Landaua otrzymane na podstawie pomiarów i symulacji MC dla wiązki protonowej o energii 70 MeV pod kątem 0° i 45° . Otrzymano bardzo dobrą zgodność widm zmierzonych ze standardowymi i zmodyfikowanymi ustawieniami elektroniki odczytu detektora. Porównano także widma otrzymane na podstawie pomiarów ze zmodyfikowanymi ustawieniami oraz symulacji MC. Dla pomiarów pod kątem 0° zaobserwowano przesunięcie widma zdeponowanej energii w kierunku niższych wartości w porównaniu z symulacjami MC, podczas gdy dla pomiarów pod kątem 45° pozycje pików są zgodne. Wynika to z faktu, że dla pomiarów pod mniejszym kątem wartości zdeponowanej energii na piksel są wyższe niż w przypadku, kiedy kąt padania jest większy. Dla wysokich wartości zdeponowanej energii na piksel (powyżej 150 keV) odpowiedź detektora wchodzi w zakres nieliniowy i dochodzi do niedoszacowania zmierzonej wartości zdeponowanej energii [222, 224]. Po zastosowaniu funkcji korekcji energii [224] otrzymano zgodność widm.

Na rysunku 4.3 przedstawiono porównanie MPV dla wiązek protonowych o różnych energiach pod kątem 0° i 45° . Porównując MPV dla standardowych i zmodyfikowanych ustawień uzyskano zgodność w granicach niepewności (rysunek 4.3a). Porównując MPV pomiędzy wynikami pomiarów dla zmodyfikowanych ustawień i symulacji

MC zaobserwowano niedoszacowanie MPV zdeponowanej energii wykraczające poza granice niepewności, przy czym różnica rośnie dla pomiarów z wyższymi wartościami energii zdeponowanej na piksel. Po zastosowaniu funkcji korekcji energetycznej otrzymano zgodność MPV w granicy niepewności dla wszystkich pomiarów.

Porównując widma wysokości klastrów na rysunku 4.4 można zaobserwować wysycenie sygnału w trybie kwazi-ciągłym dla pomiarów ze standardowymi ustawieniami zarówno dla cząstek α , jak i protonów na głębokości piku Bragga. Dla zmodyfikowanych ustawień zaobserwowano brak piku od wysyconych pikseli na widmie wysokości wyrażonej w liczbie ToT oraz szerszy zakres wysokości klastrów po zastosowaniu kalibracji energetycznej. Zastosowanie wyższej wartości I_{Krum} skutkuje krótszym czasem trwania sygnału, a tym samym mniejszą liczbą ToT odpowiadającą tej samej wartości zdeponowanej energii. Pozwala to na rejestrację szerszego zakresu energii przy ograniczeniu ToT do 1022 w trybie kwazi-ciągłym. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pomiarów w obszarze piku Bragga, gdzie depozycje energii na piksel mogą przewyższać 400 – 500 keV. Podczas gdy efekt nasycenia w trybie kwazi-ciągłym można zredukować poprzez zwiększenie I_{Krum} , w następnym kroku należy zastosować funkcję korekcji kalibracji, aby uwzględnić nieliniową odpowiedź detektora w zakresie wysokich wartości sygnału.

Dla pomiarów cząstek α w wyniku zwiększenia E_{thld} poziom zajęcia matrycy pikseli został zredukowany o 60%, a w wyniku zwiększenia prądu I_{Krum} średni czas trwania sygnału został skrócony o 78%. W przypadku pomiarów z wiązkami protonowymi uzyskano redukcję poziomu zajęcia pikseli o 20-40% poprzez wyeliminowanie pikseli o niskiej energii poniżej E_{thld} (rysunek 4.7a). Dodatkowo została zredukowana czułość detektora na fotony i elektrony o niskim LET. Czas trwania sygnału został skrócony wraz ze wzrostem I_{Krum} o około 80% w porównaniu ze standardowymi ustawieniami, jak przedstawiono na rysunku 4.7b.

Całkowity czas zajęcia piksela stanowi sumę czasu trwania sygnału oraz czasu wymaganego do odczytu sygnału (czas martwy). Czas odczytu sygnału dla detektora Timepix3 w trybie kwazi-ciągłym wzrasta wraz z poziomem zajęcia matrycy pikseli [35]. W związku z tym wpływ redukcji czasu trwania sygnału na czas zajęcia piksela będzie zależeć od liczby zajętych pikseli. W przypadku protonów o energii 32 MeV przy kącie padania 45° średni czas trwania sygnału (w pikselu o najdłuższym sygnale w klastrze) wynosi $12,2 \mu s$ dla $I_{Krum} = 5$ i $2,5 \mu s$ dla $I_{Krum} = 30$. Na podstawie danych przedstawionych przez Poikela i in. (2014) [35, rysunek 1], jeśli poziom zajęcia wynosi około 20% (około 13107 pikseli), czas odczytu wynosi około $100 \mu s$. W takim przypadku względna różnica między całkowitym czasem zajęcia piksela dla $I_{Krum} = 30$ (suma czasu trwania sygnału i czasu odczytu, $100 \mu s + 2,5 \mu s$) i $I_{Krum} = 5$ ($100 \mu s + 12,2 \mu s$) jest równa 8,6%. Podobnie, jeśli poziom zajęcia wynosi około 2% (1311 pikseli), czas zajęcia zostaje skrócony o 43,7%, a jeśli poziom zajęcia wynosi około 0,2% (131 pikseli), czas zajęcia zostaje skrócony o 73,5%. Zmodyfikowane ustawienia detektora zastosowano dla wszystkich eksperymentów w mieszanych polach

promieniowania.

W celu identyfikacji śladów protonów w mieszanych polach promieniowania zastosowano wstępnie przetrenowany model sztucznej inteligencji CNN EfficientNET oraz dane z referencyjnych pól promieniowania. Na podstawie dziesięciokrotnej walidacji krzyżowej otrzymano parametry czułości, swoistości i precyzji identyfikacji śladów protonów powyżej 97%, przy czym odchylenia standardowe dla każdego z tych parametrów wyniosły poniżej 2%. Parametry te są szczególnie istotne, ponieważ wskazują na zdolność modelu do poprawnego rozpoznawania śladów protonów oraz poprawnego rozpoznawania śladów, które nie pochodzą od protonów. Dokładność modelu wynosząca 76,63% wynika z trudności modelu w rozróżnianiu pomiędzy sygnałem od fotonów i elektronów, co ma drugorzędne znaczenie i nie wpływa na wyniki dotyczące protonów w tej pracy.

W kolejnym kroku, zbadano stabilność prądu wiązki protonowej na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN w trybie niskich prądów poprzez pomiar detektorem MiniPIX Timepix3. Niepewność wartości prądu oszacowano na $\pm 15,7\%$. W trakcie pomiaru zaobserwowano trwające poniżej sekundy wzrosty i spadki wartości prądu. Zwraca to uwagę na konieczność opracowania w przyszłości systemu monitorowania wiązki w trybie niskich prądów.

Następnie przeprowadzono eksperymentalną charakterystykę widm LET oraz średnich wartości LET_D dla pojedynczych wiązek protonowych oraz planów napromienienia SOBP i IMPT w fantomie stałym i antropomorficznym zgodnie ze standardami zapewniania i kontroli jakości uwzględniającymi dawkę fizyczną. Pozycjonowanie sensora i stabilność prądu wiązki uznano za główne źródła niepewności charakterystyki widm zdeponowanej energii oraz LET (odpowiednio 1 mm i 15,7%). Aby ocenić wpływ niepewności pozycjonowania, przeprowadzono symulacje przesunięć pozycji sensora w płaszczyźnie prostopadłej do kierunku wiązki. Niepewność prądu wiązki uwzględniono przy analizie danych pomiarowych.

Wyznaczono widma zdeponowanej energii oraz LET, które przekonwertowano z krzemu do wody. Widma dla pojedynczych wiązek i poszczególnych warstw energetycznych planów napromienienia znormalizowano do liczby protonów trafiających w sensor uzyskanej na podstawie symulacji MC. Następnie wyznaczono superpozycję widm od wielu warstw energetycznych dla poszczególnych planów napromienienia. Wyznaczono także wartości średnie LET_D .

Wyniki pomiarów dla pojedynczej wiązki ołówkowej przedstawiono na rysunku 4.10. Dla widm zdeponowanej energii otrzymano bardzo dobrą zgodność pozycji pików pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji MC zarówno w plateau, jak i na głębokości piku Bragga. Różnice w kształcie widma zaobserwowano w obszarze zdeponowanej energii powyżej 7000 – 8000 keV oraz LET w wodzie powyżej $8 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$.

W przypadku widm zdeponowanej energii i LET dla planów SOBP i IMPT w fantomie jednorodnym pozycje pików są zgodne w granicach niepewności dla wyników pomiarów i symulacji MC (rysunki 4.11, 4.13 i 4.14). Na rysunku 4.12 zaprezentowano

wano także widma dla poszczególnych warstw energetycznych planu SOBP, w tym w obszarze spadku dystalnego pików Bragga. Podobnie jak w przypadku widm dla pojedynczych wiązek, różnice w liczbie zliczeń można zaobserwować w zakresie wartości zdeponowanej energii powyżej 7000 – 8000 keV oraz LET w wodzie powyżej $8 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. Różnica w liczbie protonów w tych obszarach wynosi do około jednego rzędu wielkości, jednak występuje ona dla liczby protonów około trzech rzędów wielkości niższej niż w obszarze pików. Większe różnice między pozycjami pików zaobserwowano z kolei dla pomiaru z zastosowaniem antropomorficznego fantomu głowy 4.15.

Zastosowanie funkcji korekcji kalibracji energetycznej zaproponowanej przez Mihai i in. (2025) [224] pozwoliło ograniczyć efekt nieliniowej odpowiedzi detektora dla wysokich wartości zdeponowanej energii na piksel, co przedstawiono na rysunkach 4.2 i 4.3. Parametry tych funkcji korekcji zostały otrzymane na podstawie kalibracji innego detektora niż zastosowany w niniejszej pracy. Na wartości tych parametrów może wpływać wiele czynników, w tym temperatura, starzenie się detektora, ustawienia elektroniki odczytu i efekt przesłuchu. Jak wskazano w pracy Mihai i in. (2025) [224], pierwsza funkcja korekcji może być stosowana uniwersalnie dla krzemowych sensorów Timepix3. Parametry drugiej funkcji, która jest stosowana dla energii powyżej 600 keV na piksel, mogą jednak różnić się pomiędzy detektorami. Z tego powodu rozbieżności zaobserwowane w ogonach widm zdeponowanej energii i LET mogłyby zostać potencjalnie zredukowane przeprowadzając kalibrację dla wysokich wartości zdeponowanej energii dla detektora zastosowanego w niniejszej pracy. Ze względu na brak dostępu do dobrze zdefiniowanych niskoenergetycznych wiązek protonowych oraz aparatury do pomiaru w próżni zastosowano wartości parametrów kalibracji zaproponowane oryginalnie przez Mihai i in. (2025) [224].

Na widmach zdeponowanej energii i LET otrzymanych na podstawie pomiarów zaobserwowano w zakresie niskich wartości (do około 500 keV i $0,7 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$) nadmiarowe zliczenia w stosunku do wyników symulacji MC. Stanowią one reszty fragmentów klastrów protonów, których nie udało się połączyć na etapie korekcji ToA. Mogą one wynikać z opóźnienia sygnału wykraczającego poza czas pomiaru lub sytuacji, gdy proton pozostawia ślad w pikselach, których część wciąż przetwarza sygnał od poprzedniej cząstki. Efekt ten mógłby zostać zmniejszony poprzez dalszą redukcję prądu wiązki (gęstości strumienia protonów). Alternatywnie, identyfikacja i odfiltrowanie takich niekompletnych śladów mogłoby zostać dokonane przy wykorzystaniu modelu CNN.

Na różnice obserwowane dla SOBP na widmach LET w skali logarytmicznej może również wpływać efekt dzielenia ładunku. Morfologia klastra oraz efekt dzielenia ładunku nie są obecnie odzwierciedlone w symulacjach MC. Efekt ten może prowadzić do pozornego wydłużenia zmierzonego śladu dla protonów o wysokim LET, co skutkuje niedoszacowaniem zmierzonej wartości LET w porównaniu z symulacjami MC. W niniejszej pracy wpływ tego efektu na długość śladu jest jednak zmniejszony poprzez wykorzystanie wysokiego progu detekcji E_{thld} .

Dla pomiarów w fantomie antropomorficznym głowy (CIRS) zaobserwowano większe względne różnice widm zdeponowanej energii i LET w porównaniu do pomiarów w fantomach jednorodnych. Może to wynikać z niedoskonałości reprezentacji właściwości ośrodka fantomu antropomorficznego za pomocą krzywej kalibracji CT. Ponadto, przekroje czynne na reakcje jądrowe mogą nie być wystarczająco dokładnie odzwierciedlone w symulacjach MC.

Względne różnice wartości LET_D pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji MC dla pojedynczej wiązki wynoszą 8,9% w obszarze plateau i 5,8% na głębokości piku Bragg. Względne różnice wartości LET_D pomiędzy wynikami pomiarów i symulacji MC dla pojedynczych warstw energetycznych planów w fantomach jednorodnych wynosiły od 0,1% do 7,5%, natomiast w fantomie antropomorficznym od 0,6% do 17,4%.

Dla pomiarów z pojedynczymi wiązkami protonowymi z zastosowaniem detektora starszej generacji MiniPIX Timepix obsługiwanego w trybie klatkowym średnia różnica pomiędzy wartościami LET_D otrzymanymi na podstawie pomiarów i symulacji MC (GATE/Geant4) wyniosła 17% [37]. Pomimo szerszego zakresu poprawnej odpowiedzi energetycznej detektora Timepix w porównaniu z detektorem Timepix3, efekt nakładania się śladów występujący w trybie klatkowym powoduje zniekształcenie widm zdeponowanej energii i LET (rysunek 2.13), a tym samym wpływa na wartość LET_D . Inne badanie wykazało zgodność w granicach 12% między wartościami średnimi LET ważonej fluencją uzyskanymi na podstawie pomiarów detektorem Timepix i symulacji TOPAS MC dla pojedynczych wiązek protonowych w powietrzu [42]. W innej pracy zaobserwowano różnice poniżej 7% w szerokim zakresie średnich LET dla pojedynczych wiązek protonów i cięższych jonów w powietrzu uzyskanych na podstawie pomiarów detektorem Timepix3 i symulacji FLUKA MC [178].

W niniejszej pracy LET oszacowano jako stosunek energii zdeponowanej przez dany proton do długości jego drogi w sensorze. Podczas gdy definicja LET w raportach ICRU numer 16 [237] i 85 [46] odnosi się do nieskończonej małej długości drogi, wartość długości drogi otrzymana na podstawie pomiarów i symulacji w niniejszej pracy jest rzędu setek mikrometrów. Ponadto, podczas gdy LET jest zasadniczo wielkością deterministyczną (niestochastyczną) dla danego materiału, typu i energii cząstki, jak wskazano w raporcie ICRU numer 98 [238], LET szacowany w niniejszej pracy jest wielkością stochastyczną charakteryzującą się widmem. Wynika to ze stochastycznej natury oddziaływań promieniowania w ośrodku (rozdział 2.1.6), co prowadzi do fluktuacji wartości zdeponowanej energii i długości drogi cząstek [239, 240, 241].

Główne ograniczenie omawianej metodologii stanowi konieczność napromieniania planów IMPT stosując prąd wiązki zredukowany do pojedynczych pA. Chociaż pomyślnie przeprowadzono pomiary stosując zredukowany prąd wiązki w trybie serwisowym akceleratora, skanowanie wiązką ołówkową przy prądach na poziomie pA nie jest obecnie możliwe do zrealizowania w trybie klinicznym lub trybie kontroli ja-

kości systemu dostarczania wiązki. Dlatego też wdrożenie proponowanej metodologii do praktyki klinicznej wymaga modernizacji systemu dostarczania wiązki umożliwiającej monitorowanie wiązki o niskim prądzie. Ponadto obecne ograniczenia na poziomie oprogramowania uniemożliwiają przeprowadzenie napromieniania wiązką skanującą o niskim prądzie w czasie powyżej jednej minuty. To ograniczenie wymusza wykonanie oddzielnego pomiaru dla każdej warstwy energetycznej danego planu.

Ograniczeniem charakterystyki LET przy pomocy krzemowego sensora o znacznej grubości jest konieczność stosowania założenia o przejściu protonu przez sensor. Prowadzi to do przeszacowania długości drogi i niedoszacowania LET dla protonów, które tracą całą swoją energię i zatrzymują się w sensorze. Na podstawie danych PSTAR [59] dla kąta padania 45° protony o energii poniżej około 7,5 MeV zatrzymują się w sensorze. Dla protonu o energii 7 MeV przy kącie padania 45° wartość LET uzyskana na podstawie pomiaru (zakładając, że proton przeszedł przez sensor) wynosi $17,3 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ w krzemie ($9,5 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ w wodzie), podczas gdy wartość LET obliczona dla rzeczywistej długości drogi wynosi $18,1 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ ($10,0 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ w wodzie). Jest to zgodne z wynikami analizy symulacji MC przedstawionymi na rysunku 4.16. Szacunki te wykonano zakładając CSDA oraz prawidłowy pomiar zdeponowanej energii. W niniejszej pracy, względna różnica wartości LET_D otrzymanych na podstawie symulacji przy założeniu o przejściu cząstki przez sensor oraz uwzględniając zatrzymywanie protonów dla różnych planów napromienienia wyniosła do 5,6% (tabela 4.2).

Planowane w przyszłości opracowanie zaawansowanych symulacji morfologii klastra przy użyciu pakietu Allpix Squared [242] w połączeniu z metodami rozpoznawania opartymi na sztucznej inteligencji może potencjalnie zostać wykorzystane do identyfikacji śladów protonów, które zatrzymały się w sensorze i prawidłowego oszacowania ich długości drogi. Alternatywnie w przyszłości można zastosować detektor składający się z dwóch zsynchronizowanych sensorów Timepix3 (jeden pod drugim), co pozwoli na identyfikację koincydencji czasowej cząstek, jak zademonstrowano w pracy Granja i in. (2025) [243]. Pierwszy sensor służyłby pomiarowi wartości zdeponowanej energii, podczas gdy drugi sensor mógłby być wykorzystany do identyfikacji protonów, które nie zatrzymały się w pierwszym sensorze. Niemniej jednak, ponieważ przedstawione w niniejszej pracy podejście ma na celu walidację symulacji MC, w analizie wyników symulacji założono, że protony przeszły przez całą grubość sensora. Zatem, założenie o przejściu protonu przez sensor nie wpływa na zgodność wyników pomiarów i symulacji MC.

Wpływ na wartość LET ma także strata energii protonu w materiale krzemowego sensora o znacznej grubości i uśrednianie LET po długości drogi, która jest rzędu setek mikrometrów. Powoduje to zawyżenie wartości LET w stosunku do rzeczywistej początkowej wartości dla protonu wchodzącego w sensor. Z tego też powodu występują różnice wartości LET dla protonów o różnym kącie padania, co pokazano w pracy Stasica i in. (2023) [37]. Efekt ten jest jednak odzwierciedlony w symulacjach MC i nie wpływa na różnice między wynikami pomiarów i obliczeń. Wpływ straty

energii protonów w trakcie przechodzenia przez sensor na szacowaną wartość LET można w przyszłości zredukować do pewnego stopnia poprzez wyznaczanie LET na podstawie fragmentu śladu od strony, od której proton wszedł w sensor.

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zaimplementowano w symulacjach MC szczegółową geometrię oraz właściwości materiałów detektora, w tym objętości czynnej. Następnie otrzymane wartości LET w krzemie przekonwertowano do wody. Choć przekroje czynne na fragmentację w krzemie i w wodzie różnią się, obecnie uważa się, że różnica ta ma ograniczony wpływ na widmo zdeponowanej energii i LET [143]. W niniejszej pracy zastosowano funkcję konwersji LET z krzemu do wody obejmującą szeroki zakres energii cząstek naładowanych [233]. Autorzy cytowanej pracy nie analizują niepewności konwersji, jednak oczekuje się, że funkcja ta zapewnia lepsze wyniki niż stosowanie pojedynczej wartości współczynnika konwersji stosowanej w innych pracach, np. Felix-Bautista i in. (2024) [178].

Fakt, że materiał sensora nie jest tkankopodobny, a także jego znaczna grubość na poziomie setek mikrometrów, są podstawowymi ograniczeniami oceny LET i charakterystyki jakości promieniowania w mikroskali. Efekty radiobiologiczne występujące w skali odpowiadającej rozmiarowi jądra komórkowego (od kilku do kilkudziesięciu mikrometrów) będą lepiej odzwierciedlone przez energię liniową, y , mierzoną za pomocą mikrodozymetrów tkankopodobnych lub krzemowych [244, 12, 161]. Jeszcze dokładniej, efekty radiobiologiczne promieniowania można ocenić stosując wielkości nanodozymetryczne [58]. Niemniej jednak, Timepix jest obecnie jedynym komercyjnie dostępnym aktywnym detektorem, który pozwala na eksperymentalną charakterystykę widm LET i średnich wartości LET_D w krzemie [143], które można przekonwertować do wartości w wodzie [233].

Porównanie wartości RBE wyznaczonych na podstawie LET pojedynczych protonów i wartości LET_D w warunkach napromienienia pól planów SOBP i IMPT wykazało, że względne różnice są mniejsze niż 1% zarówno dla wyników eksperymentalnych, jak i symulacji MC. Różnice poniżej 1% zaobserwowano wcześniej również dla pojedynczych wiązek jonowych w pracy Felix-Bautista i in. (2024) [178], gdzie autorzy zasugerowali, że różnice te mogą być większe dla złożonych planów napromienienia. Potencjalnie, wpływ widma LET na wartość RBE może być większy dla planów napromienienia w przypadku wiązek jonów cięższych niż protony (helu, węgla, tlenu).

Ocena istotności różnic wartości RBE wyznaczonych na podstawie widm LET i wartości LET_D wykracza poza zakres niniejszej pracy. Obecnie, biorąc pod uwagę znaczne niepewności związane z radiobiologią eksperymentalną i modelowaniem RBE, sugeruje się bezpośrednie włączenie wartości LET do optymalizacji planów leczenia w radioterapii protonowej [123, 31]. W związku z tym, istnieje potrzeba metod eksperymentalnej walidacji LET, przy czym walidacja widm stanowi dokładniejszą metodę weryfikacji obliczeń niż porównanie wartości średnich LET, np. LET_D .

Biorąc pod uwagę kompaktowy rozmiar i dostępność detektora MiniPIX Time-

pix3, ma on potencjał szerokiego zastosowania w ośrodkach terapii protonowej przez fizyków medycznych, którym brakuje obecnie komercyjnych rozwiązań pozwalających na eksperymentalną charakterystykę jakości promieniowania. Wdrożenie detektora Timepix3 do procedur zapewnienia i kontroli jakości planów leczenia, czy też zastosowanie w badaniach naukowych konfrontujących wyniki symulacji z danymi pomiarowymi, może przyczynić się do szerszego zastosowania planowania leczenia uwzględniającego LET.

Większe możliwości pod względem szerszego zakresu prawidłowej odpowiedzi energetycznej oferują inne detektory z rodziny Timepix — Timepix2 [245, 246] oraz Timepix4 [247], które posiadają adaptacyjną regulację wzmocnienia (z ang. *adaptive gain*). Pierwsze pomiary wykorzystujące detektor Timepix2 w klinicznych natężeniach wiązek protonowych zostały zaprezentowane w pracy Oancea i in. (2024) [248]. Podczas gdy dostępny już komercyjnie zminiaturyzowany detektor Timepix2 (MiniPIX Sprinter, ADVACAM) działa w trybie klatkowym, nadal nieodstępny komercyjnie Timepix4 działa w trybie kwazi-ciągłym i oferuje około dziesięciokrotnie wyższą maksymalną szybkość transmisji danych w porównaniu z detektorem Timepix3. Obecnie obiektem badań jest również zastosowanie węgla krzemu jako materiału objętości czynnej detektora Timepix3. Materiał ten charakteryzuje się zwiększoną odpornością na promieniowanie oraz możliwością działania w szerszym zakresie temperaturowym w porównaniu do tradycyjnie stosowanego krzemu [249, 250].

Rozdział 6

Podsumowanie

Technika IMPT pozwala uzyskać lepszą niż konwencjonalne metody radioterapii konformalność rozkładu dawki w obszarze nowotworu i ochronę zdrowych tkanek. Nowoczesne systemy planowania terapii umożliwiają optymalizację planów napromieniania uwzględniając rozkład LET obok standardowo stosowanego rozkładu dawki. Biorąc pod uwagę rosnącą popularność takiego podejścia, istnieje potrzeba prostych do implementacji rozwiązań eksperymentalnej walidacji obliczeń i symulacji LET.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie metod eksperymentalnej weryfikacji jakości mieszanych pól promieniowania kwantyfikowanej za pomocą LET z wykorzystaniem zminiaturyzowanego i komercyjnie dostępnego detektora MiniPIX Timepix3. W wyniku dostosowania ustawień detektora uzyskano redukcję efektu wysycenia dla wysokich wartości zdeponowanych energii oraz obniżenie poziomu zajęcia pikseli, co jest istotne jest z punktu widzenia głównego celu niniejszej pracy.

Wreszcie wykonano pomiary dla planów IMPT w fantomach jednorodnych i antropomorficznych oraz dokonano identyfikacji śladów protonów wykorzystując metody sztucznej inteligencji. Wyniki pomiarów porównano z symulacjami MC uzyskując bardzo dobrą zgodność. Przedstawiona metodologia i wyniki wykazały, że detektor Timepix3 może być wykorzystany do weryfikacji LET dla planów IMPT oferując możliwość śledzenia pojedynczych protonów w sposób kwazi-ciągły.

Planowane są dalsze prace obejmujące testowanie detektora składającego się z dwóch sensorów w celu identyfikacji protonów zatrzymujących się w sensorze oraz czipów nowszej generacji. W szczególności zastosowanie czipu Timepix4 mogłoby mieć istotne znaczenie w rozszerzeniu metodologii o pomiary wiązek cięższych jonów.

Bibliografia

- [1] W. Roentgen. “On a new kind of rays”. *Medical Physics* 59.3 (1896), 227–231. DOI: 10.1126/science.3.59.227.
- [2] E. H. Grubbé. “Priority in the Therapeutic Use of X-rays”. *Radiology* 21.2 (1933), 156–162. DOI: 10.1148/21.2.156.
- [3] A. Gasinska. “The contribution of women to radiobiology: Marie Curie and beyond”. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 21.3 (2016), 250–258. DOI: 10.1016/j.rpor.2015.11.006.
- [4] R. Wilson. “Radiological Use of Fast Protons”. *Radiology* 47.5 (1946), 487–491. DOI: 10.1148/47.5.487.
- [5] J. H. Lawrence. “Proton irradiation of the pituitary”. *Cancer* 10.4 (1957), 795–798. DOI: 10.1002/1097-0142(195707/08)10:4<795::AID-CNCR2820100426>3.0.CO;2-B.
- [6] Particle Therapy Co-Operative Group. październik 2024. URL: <https://www.ptcog.site/>.
- [7] T. Heike, B. Timmermann. “Paediatric proton therapy”. *British Journal of Radiology* 93.1107 (2019), 20190601. ISSN: 0007-1285. DOI: 10.1259/bjr.20190601.
- [8] A. M. Chhabra, J. W. Snider, A. J. Kole, M. Stock, A. L. Holtzman, R. Press, C. J. Wang, H. Li, H. Lin, C. Shi, M. McDonald, M. Soike, J. Zhou, P. Sabouri, S. Mossahebi, R. Colaco, F. Albertini, C. B. Simone. “Proton Therapy for Spinal Tumors: A Consensus Statement From the Particle Therapy Cooperative Group”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (2024). ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.04.007.
- [9] P. Blanchard, G. B. Gunn, A. Lin, R. L. Foote, N. Y. Lee, S. J. Frank. “Proton Therapy for Head and Neck Cancers”. *Seminars in Radiation Oncology* 28.1 (2018). Head and Neck Cancer Update, 53–63. ISSN: 1053-4296. DOI: 10.1016/j.semradonc.2017.08.004.
- [10] R. E. Zirkle. “Biological Effectiveness of Alpha Particles as a Function of Ion Concentration Produced in their Paths”. *The American Journal of Cancer* 23.3 (1935), 558–567. ISSN: 0099-7374. DOI: 10.1158/ajc.1935.558.

-
- [11] L. H. Gray. “The Distribution of the Ions Resulting From the Irradiation of Living Cells”. *British Journal of Radiology* (1947). URL: <https://www.osti.gov/biblio/4424171>.
- [12] G. Magrin, H. Palmans, M. Stock, D. Georg. “State-of-the-art and potential of experimental microdosimetry in ion-beam therapy”. *Radiotherapy and Oncology* 182 (2023), 109586. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109586.
- [13] R.E. Zirkle, D.F. Marchbank, K.D. Kuck. “Exponential and sigmoid survival curves resulting from alpha and x irradiation of *Aspergillus* spores.” *Journal of cellular physiology. Supplement* 39.Suppl. 1 (1952), 75 – 85. ISSN: 07371462. DOI: 10.1002/jcp.1030390408.
- [14] ICRU. “ICRU Report No. 78, Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy.” *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* (2007), 222. DOI: 10.1093/jicru/ndm041.
- [15] J. J. Wilkens, U. Oelfke. “A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams”. *Physics in Medicine & Biology* 49.13 (2004), 2811. DOI: 10.1088/0031-9155/49/13/004.
- [16] R. G. Dale A. Carabe-Fernandez, B. Jones. “The incorporation of the concept of minimum RBE (RBEmin) into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments”. *International Journal of Radiation Biology* 83.1 (2007), 27–39. DOI: 10.1080/09553000601087176.
- [17] M. Wedenberg, B. K. Lind, B. Hårdemark. “A model for the relative biological effectiveness of protons: The tissue specific parameter α/β of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes”. *Acta Oncologica* 52.3 (2013), 580–588. DOI: 10.3109/0284186X.2012.705892.
- [18] A. L. McNamara, J. Schuemann, H. Paganetti. “A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data”. *Physics in Medicine & Biology* 60.21 (2015), 8399. DOI: 10.1088/0031-9155/60/21/8399.
- [19] C. Grassberger, H. Paganetti. “Elevated LET components in clinical proton beams”. *Physics in Medicine & Biology* 56.20 (2011), 6677. DOI: 10.1088/0031-9155/56/20/011.
- [20] C. R. Peeler, D. Mirkovic, U. Titt, P. Blanchard, J. R. Gunther, A. Mahajan, R. Mohan, D. R. Grosshans. “Clinical evidence of variable proton biological effectiveness in pediatric patients treated for ependymoma”. *Radiotherapy and Oncology* 121.3 (2016), 395–401. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.11.001.

- [21] M. S. Gentile, B. Y. Yeap, H. Paganetti, C. P. Goebel, D. E. Gaudet, S. L. Gallotto, E. A. Weyman, M. L. Morgan, S. M. MacDonald, D. Giantsoudi, J. Adams, N. J. Tarbell, H. Kooy, T. I. Yock. “Brainstem Injury in Pediatric Patients With Posterior Fossa Tumors Treated With Proton Beam Therapy and Associated Dosimetric Factors”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 100.3 (2018), 719–729. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.026.
- [22] T. S.A. Underwood, C. Grassberger, R. Bass, S. M. MacDonald, N. M. Meyersohn, B. Y. Yeap, R. B. Jimenez, H. Paganetti. “Asymptomatic Late-phase Radiographic Changes Among Chest-Wall Patients Are Associated With a Proton RBE Exceeding 1.1”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 101.4 (2018), 809–819. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.037.
- [23] E. Bahn, J. Bauer, S. Harrabi, K. Herfarth, J. Debus, M. Alber. “Late Contrast Enhancing Brain Lesions in Proton-Treated Patients With Low-Grade Glioma: Clinical Evidence for Increased Periventricular Sensitivity and Variable RBE”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 107.3 (2020), 571–578. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.013.
- [24] S. B. Harrabi, B. von Nettelbladt, C. Gudden, S. Adeberg, K. Seidensaal, J. Bauer, E. Bahn, A. Mairani, M. Alber, T. Haberer, J. Debus, K. Herfarth. “Radiation induced contrast enhancement after proton beam therapy in patients with low grade glioma – How safe are protons?” *Radiotherapy and Oncology* 167 (2022), 211–218. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.035.
- [25] A. Niemierko, J. Schuemann, M. Niyazi, D. Giantsoudi, G. Maquilan, H. A. Shih, H. Paganetti. “Brain Necrosis in Adult Patients After Proton Therapy: Is There Evidence for Dependency on Linear Energy Transfer?” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 109.1 (2021), 109–119. ISSN: 1879355X. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.058.
- [26] M. Garbacz, F. Giuseppe-Cordoni, M. Durante, J. Gajewski, K. Kisielewicz, N. Krah, R. Kopeć, P. Olko, V. Patera, I. Rinaldi, M. Rydygier, A. Schiavi, E. Scifoni, T. Skóra, F. Tommasino, A. Rucinski. “Study of relationship between dose, LET and the risk of brain necrosis after proton therapy for skull base tumors”. *Radiotherapy and Oncology* 163 (2021), 143–149. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.08.015.
- [27] M. McIntyre, P. Wilson, P. Gorayski, E. Bezak. “A Systematic Review of LET-Guided Treatment Plan Optimisation in Proton Therapy: Identifying the Current State and Future Needs”. *Cancers* 15.17 (2023). ISSN: 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers15174268.

-
- [28] G. Rebecca, T. Friedrich, E. Traneus, M. Scholz. “Is the dose-averaged LET a reliable predictor for the relative biological effectiveness?” *Medical Physics* 46.2 (2019), 1064–1074. DOI: 10.1002/mp.13347.
- [29] C. Grassberger, A. Trofimov, A. Lomax, H. Paganetti. “Variations in Linear Energy Transfer Within Clinical Proton Therapy Fields and the Potential for Biological Treatment Planning”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 80.5 (2011), 1559–1566. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.027.
- [30] W. Deng, Y. Yang, C. Liu, M. Bues, R. Mohan, W. W. Wong, R. H. Foote, S. H. Patel, W. Liu. “A Critical Review of LET-Based Intensity-Modulated Proton Therapy Plan Evaluation and Optimization for Head and Neck Cancer Management”. *International Journal of Particle Therapy* 8.1 (2021), 36–49. ISSN: 2331-5180. DOI: 10.14338/IJPT-20-00049.1.
- [31] H. Paganetti, C. B. Simone, W. R. Bosch, D. Haas-Kogan, D. G. Kirsch, H. Li, X. Liang, W. Liu, A. Mahajan, M. D. Story, P. A. Taylor, H. Willers, Y. Xiao, J. C. Buchsbaum. “NRG Oncology White Paper on the Relative Biological Effectiveness in Proton Therapy”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (2024). ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.07.2152.
- [32] H. Sallem, S. Harrabi, E. Traneus, K. Herfarth, J. Debus, J. Bauer. “A model-based risk-minimizing proton treatment planning concept for brain injury prevention in low-grade glioma patients”. *Radiotherapy and Oncology* 201 (2024), 110579. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110579.
- [33] T. Ortkamp, H. Sallem, S. Harrabi, M. Frank, O. Jäkel, J. Bauer, N. Wahl. *Let’s play POLO: Integrating the probability of lesion origin into proton treatment plan optimization for low-grade glioma patients*. 2025. URL: <https://arxiv.org/abs/2506.13539>.
- [34] J. Gajewski, D. Borys, A. De Gregorio, R. Kopeć, N. Krah, D. Krzempek, V. Patera, I. Rinaldi, M. Rydygier, D. Sarrut, A. Schiavi, T. Skóra, P. Stasica-Dudek, A. Rucinski. “LET spectra scoring for applications in proton radiotherapy”. *Computers in Biology and Medicine* 196 (2025), 110802. DOI: 10.1016/j.combiomed.2025.110802.
- [35] T. Poikela, J. Plosila, T. Westerlund, M. Campbell, M. De Gaspari, X. Llopert, V. Gromov, R. Kluit, M. van Beuzekom, F. Zappone, V. Zivkovic, C. Brezina, K. Desch, Y. Fu, A. Kruth. “Timepix3: a 65K channel hybrid pixel readout chip with simultaneous ToA/ToT and sparse readout”. *Journal of Instrumentation* 9.05 (2014), C05013. DOI: 10.1088/1748-0221/9/05/C05013.

- [36] P. Stasica. “Semiconductor pixel detectors for energy deposition measurements in mixed radiation fields”. Praca magisterska. Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie, 2021.
- [37] P. Stasica, H. Nguyen, C. Granja, R. Kopeć, L. Marek, C. Oancea, Ł. Raczynski, A. Rucinski, M. Rydygier, K. Schubert, R. Schulte, J. Gajewski. “Single proton LET characterization with the Timepix detector and artificial intelligence for advanced proton therapy treatment planning”. *Physics in Medicine & Biology* 68.10 (2023), 104001. DOI: 10.1088/1361-6560/acc9f8.
- [38] P. Stasica-Dudek, C. Granja, R. Kopeć, D. Krzempek, C. Oancea, A. Rucinski, M. Rydygier, M. Winiarz, J. Gajewski. “Experimental validation of LET in intensity-modulated proton therapy with a miniaturized pixel detector”. *Physics in Medicine & Biology* 70.9 (2025), 095007. DOI: 10.1088/1361-6560/adcaf9.
- [39] P. Stasica-Dudek, C. Oancea, C. Granja, K. Guguła, J. Jakubek, R. Kopeć, D. Krzempek, M. Matous, A. Rucinski, M. Rydygier, J. Gajewski. “Configuration of Timepix3 read-out parameters for spectral measurements in proton therapy applications”. *Physica Medica* 130 (2025), 104885. ISSN: 1120-1797. DOI: 10.1016/j.ejmp.2024.104885.
- [40] C. Granja, J. Solc, J. Gajewski, A. Rucinski, P. Stasica, M. Rydygier, L. Marek, C. Oancea. “Composition and Spectral Characterization of Mixed-Radiation Fields With Enhanced Discrimination by Quantum Imaging Detection”. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 71.4 (2024), 921–931. DOI: 10.1109/TNS.2024.3369972.
- [41] C. Granja, J. Jakubek, P. Soukup, M. Jakubek, D. Turecek, L. Marek, S. Polansky, J. Gajewski, A. Rucinski, P. Stasica, M. Rydygier, A. Novak, D. Poklop. “Spectral and directional sensitive composition characterization of mixed-radiation fields with the miniaturized radiation camera MiniPIX Timepix2”. *Journal of Instrumentation* 17.11 (2022), C11014. DOI: 10.1088/1748-0221/17/11/C11014.
- [42] R. Nabha, O. Van Hoey, C. Granja, A. Parisi, M. De Saint-Hubert, L. Struelens, C. Oancea, E. Sterpin, V. Zach, J. Stursa, A. Rucinski, J. Gajewski, P. Stasica, F. Vanhavere. “A novel method to assess the incident angle and the LET of protons using a compact single-layer Timepix detector”. *Radiation Physics and Chemistry* 199 (2022), 110349. ISSN: 0969-806X. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2022.110349.
- [43] C. Granja, J. Jakubek, P. Soukup, M. Jakubek, D. Turecek, L. Marek, C. Oancea, S. Gohl, B. Bergmann, S. Pospisil, M. Malich, M. Vuolo, A. Owens, V. Zach, J. Stursa, D. Chvatil, V. Olsansky, A. Rucinski, J. Gajewski, P. Stasica, Z. Vykydal, J. Solc. “MiniPIX Timepix3 — a miniaturized radiation camera

- with onboard data processing for online characterization of wide-intensity mixed-radiation fields”. *Journal of Instrumentation* 17.03 (2022), C03019. DOI: 10.1088/1748-0221/17/03/C03019.
- [44] F. H. Attix. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Federal Republic of Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
- [45] ICRU. “Report 90: Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications”. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* (2016). DOI: 10.1093/jicru/ndw029.
- [46] ICRU. “Report 85. Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation”. *Journal of the ICRU* 11.1 (2011), 1–45. ISSN: 1473-6691. DOI: 10.1093/jicru/ndr011.
- [47] H. Bethe. “Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie”. *Annalen der Physik* 397.3 (1930), 325–400. DOI: 10.1002/andp.19303970303.
- [48] F. Bloch. “Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie”. *Annalen der Physik* 408.3 (1933), 285–320. DOI: 10.1002/andp.19334080303.
- [49] ICRU. “Report 49. Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles”. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* (1993). DOI: 10.1118/1.597176.
- [50] W. D. Newhauser, R. Zhang. “The physics of proton therapy”. *Physics in Medicine & Biology* 60.8 (2015), R155. DOI: 10.1088/0031-9155/60/8/R155.
- [51] W. H. Bragg, R. Kleeman. “LXXIV. On the ionization curves of radium”. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 8.48 (1904), 726–738. DOI: 10.1080/14786440409463246.
- [52] A. Brown, H. Suit. “The centenary of the discovery of the Bragg peak”. *Radiotherapy and Oncology* 73.3 (2004), 265–268. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.09.008.
- [53] H. Paganetti. *Proton Therapy Physics*. USA: CRC Press Taylor & Francis Group, 2012. ISBN: 9781439836446.
- [54] Fredrik Kalholm, Leszek Grzanka, Erik Traneus, Niels Bassler. “A systematic review on the usage of averaged LET in radiation biology for particle therapy”. *Radiotherapy and Oncology* 161 (2021), 211–221. ISSN: 0167-8140. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.04.007.

- [55] A. Lühr, D. Wagenaar, D. B. P. Eekers, L. Glimelius, S. J.M. Habraken, S. Harrabi, M. C.A. Kramer, R. I. M., A. Vaniqui, A. Dasu, D. C. Weber. “Recommendations for reporting and evaluating proton therapy beyond dose and constant relative biological effectiveness”. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 33 (2025), 100692. ISSN: 2405-6316. DOI: 10.1016/j.phro.2024.100692.
- [56] H. Paganetti. “Interpretation of proton relative biological effectiveness using lesion induction, lesion repair, and cellular dose distribution”. *Medical Physics* 32.8 (2005), 2548–2556. DOI: 10.1118/1.1949807.
- [57] R. B. Hawkins. “A Microdosimetric-Kinetic Model for the Effect of Non-Poisson Distribution of Lethal Lesions on the Variation of RBE with LET”. *Radiation Research* 160.1 (2003), 61–69. DOI: 10.1667/RR3010.
- [58] A. Rucinski, A. Biernacka, R. Schulte. “Applications of nanodosimetry in particle therapy planning and beyond”. *Physics in Medicine & Biology* 66.24 (2021), 24TR01. DOI: 10.1088/1361-6560/ac35f1.
- [59] M.J. Berger, J.S. Coursey, M.A. Zucker, J. Chang. *ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.3)*, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD. (2005). październik 2024. URL: <http://physics.nist.gov/Star>.
- [60] N. Bohr. “LX. On the decrease of velocity of swiftly moving electrified particles in passing through matter”. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 30.178 (1915), 581–612. DOI: 10.1080/14786441008635432.
- [61] L. D. Landau. “On the energy loss of fast particles by ionization”. *J. Phys.* 8.4 (1944), 201–205. URL: <https://cds.cern.ch/record/216256>.
- [62] P V Vavilov. “Ionization losses of high-energy heavy particles”. *Soviet Phys. JETP* 5 (1957). URL: <https://www.osti.gov/biblio/4311507>.
- [63] J. F. Janni. “Proton Range-Energy Tables, 1 keV-10 GeV, Energy Loss, Range, Path Length, Time-of-Flight, Straggling, Multiple Scattering, and Nuclear Interaction Probability. Part I. For 63 Compounds”. *Atomic Data and Nuclear Data Tables* 27 (1982), 147. DOI: 10.1016/0092-640X(82)90004-3.
- [64] H. Breuer, B. J. Smit. *Proton Therapy and Radiosurgery*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000, pp. XVI, 288. ISBN: 978-3-662-04301-1. DOI: 10.1007/978-3-662-04301-1.
- [65] ICRU. “Report 59. Clinical Proton Dosimetry. Part I: Beam Production, Beam Delivery and Measurement of Absorbed Dose”. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* (1998), 66. DOI: 10.1088/0031-9155/45/10/000.

-
- [66] J. Vedelago, S. Schmidt, C. Stengl, C. P. Karger, O. Jäkel. “Secondary neutrons in proton and light ion beam therapy: a review of current status, needs and potential solutions”. *Radiation Measurements* 176 (2024), 107214. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2024.107214.
- [67] ICRP. “The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection”. *Annals of the ICRP* 37 (2007), 1–332.
- [68] W. D. Newhauser, M. Durante. “Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy”. *Nature Reviews Cancer* 11 (2011), 438–448. ISSN: 1474-1768. DOI: 10.1038/nrc3069.
- [69] T. Rodríguez-González, C. Guerrero, C.M. Bäcker, J. Bauer, C. Bäumer, S. Brons, W. Jentzen, M.C. Jiménez-Ramos, M.Á. Millán-Callado, C. Schömers, B. Timmermann, J.M. Quesada, R. Capote. “Production of ^{11}C , ^{13}N and ^{15}O in proton-induced nuclear reactions up to 200 MeV”. *Nuclear Data Sheets* 187 (2023), 579–596. DOI: 10.1016/j.nds.2023.01.004.
- [70] H. Paganetti. “Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles”. *Physics in Medicine & Biology* 47.5 (2002), 747. DOI: 10.1088/0031-9155/47/5/305.
- [71] A. Schiavi, M. Senzacqua, S. Pioli, A. Mairani, G. Magro, S. Molinelli, M. Ciocca, G. Battistoni, V. Patera. “Fred: a GPU-accelerated fast-Monte Carlo code for rapid treatment plan recalculation in ion beam therapy”. *Physics in Medicine & Biology* 62.18 (2017), 7482. DOI: 10.1088/1361-6560/aa8134.
- [72] B. Rossi, K. Greisen. “Cosmic-Ray Theory”. *Rev. Mod. Phys.* 13 (4 1941), 240–309. DOI: 10.1103/RevModPhys.13.240.
- [73] V. L. Highland. “Some practical remarks on multiple scattering”. *Nuclear Instruments and Methods* 129.2 (1975), 497–499. ISSN: 0029-554X. DOI: 10.1016/0029-554X(75)90743-0.
- [74] G. Molière. “Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II. Mehrfach- und Vielfachstreuung”. *Zeitschrift Naturforschung Teil A* 3.2 (1948), 78–97. DOI: 10.1515/zna-1948-0203.
- [75] H. A. Bethe. “Molière’s Theory of Multiple Scattering”. *Physical Review* 89 (6 1953), 1256–1266. DOI: 10.1103/PhysRev.89.1256.
- [76] A. O. Hanson, L. H. Lanzl, E. M. Lyman, M. B. Scott. “Measurement of Multiple Scattering of 15.7-Mev Electrons”. *Physical Review* 84 (4 1951), 634–637. DOI: 10.1103/PhysRev.84.634.

- [77] B. Gottschalk, A.M. Koehler, R.J. Schneider, J.M. Sisterson, M.S. Wagner. “Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 74.4 (1993), 467–490. ISSN: 0168-583X. DOI: 10.1016/0168-583X(93)95944-Z.
- [78] G. M. Cooper. “The Molecular Composition of Cells, The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition”. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000. ISBN: 0-87893-106-6.
- [79] H. Nikjoo, S. Uehara, W. E. Wilson, M. Hoshi, D. T. Goodhead. “Track structure in radiation biology: theory and applications”. *International Journal of Radiation Biology* 73.4 (1998), 355–364. DOI: 10.1080/095530098142176.
- [80] S. J. McMahon. “The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges”. *Physics in Medicine & Biology* 64.1 (2018), 01TR01. DOI: 10.1088/1361-6560/aaf26a.
- [81] N. S. Hegemann, M. Guckenberger, C. Belka, U. Ganswindt, F. Manapov, M. Li. “Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer”. *Radiation Oncology* 9.275 (2014). DOI: 10.1186/s13014-014-0275-6.
- [82] E. L. Alpen. *Chapter 14 - High Linear Energy Transfer Radiation Effects, Radiation Biophysics (Second Edition)*. USA: Academic Press, 1998. ISBN: 978-0-12-053085-4. DOI: 10.1016/B978-012053085-4/50016-8.
- [83] G. V. Dalrymple, I. R. Lindsay, J. D. Hall, J. C. Mitchell, J. J. Ghidoni, H. L. Kundel, I. L. Morgan. “The Relative Biological Effectiveness of 138-Mev Protons as Compared to Cobalt-60 Gamma Radiation”. *Radiation Research* 28.2 (1966), 489–506. ISSN: 00337587, 19385404. DOI: 10.2307/3572211.
- [84] J. Tepper, L. Verhey, M. Goitein, H. D. Suit, D. Phil, A. M. Koehler. “In vivo determinations of RBE in a high energy modulated proton beam using normal tissue reactions and fractionated dose schedules”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2.11 (1977), 1115–1122. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/0360-3016(77)90118-3.
- [85] M. Urano, M. Goitein, L. Verhey, O. Mendiondo, H. D. Suit, A. Koehler. “Relative biological effectiveness of a high energy modulated proton beam using a spontaneous murine tumor In vivo”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 6.9 (1980), 1187–1193. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/0360-3016(80)90172-8.
- [86] B. G. Wouters, G. K. Y. Lam, U. Oelfke, K. Gardey, R. E. Durand, L. D. Skarsgard. “Measurements of Relative Biological Effectiveness of the 70 MeV Proton Beam at TRIUMF Using Chinese Hamster V79 Cells and the High-Precision Cell Sorter Assay”. *Radiation Research* 146.2 (1996), 159–170. ISSN: 0033-7587. DOI: 10.2307/3579588.

-
- [87] A. Courdi, N. Brassart, J. Hérault, P. Chauvel. “The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons”. *British Journal of Radiology* 67.800 (2014), 800–804. ISSN: 0007-1285. DOI: 10.1259/0007-1285-67-800-800.
- [88] H. Paganetti. “Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer”. *Physics in Medicine & Biology* 59.22 (2014), R419–R472. ISSN: 13616560. DOI: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
- [89] H. Paganetti. “Proton Relative Biological Effectiveness – Uncertainties and Opportunities”. *International Journal of Particle Therapy* 5.1 (2018), 2–14. ISSN: 2331-5180. DOI: 10.14338/IJPT-18-00011.1.
- [90] M. Garbacz, J. Gajewski, M. Durante, K. Kisielewicz, N. Krah, R. Kopeć, P. Olko, V. Patera, I. Rinaldi, M. Rydygier, A. Schiavi, E. Scifoni, T. Skóra, A. Skrzypek, F. Tommasino, A. Ruciński. “Quantification of biological range uncertainties in patients treated at the Krakow proton therapy centre”. *Radiation Oncology* 17 (2022), 50. DOI: 10.1186/s13014-022-02022-5.
- [91] L McNamara A., H. Willers, H. Paganetti. “Modelling variable proton relative biological effectiveness for treatment planning”. *British Journal of Radiology* 93.1107 (2019), 20190334. ISSN: 0007-1285. DOI: 10.1259/bjr.20190334.
- [92] M. Scholz, G. Kraft. “Calculation of Heavy Ion Inactivation Probabilities Based on Track Structure, X Ray Sensitivity and Target Size”. *Radiation Protection Dosimetry* 52.1-4 (1994), 29–33. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a082156.
- [93] F.M. Penning. “Ein neues manometer für niedrige gasdrucke, insbesondere zwischen 10^{-3} und 10^{-5} mm”. *Physica* 4.2 (1937), 71–75. ISSN: 0031-8914. DOI: 10.1016/S0031-8914(37)80123-8.
- [94] E. O. Lawrence, M. S. Livingston. “The Production of High Speed Light Ions Without the Use of High Voltages”. *Physical Review* 40 (1 1932), 19–35. DOI: 10.1103/PhysRev.40.19.
- [95] E. O. Lawrence, M. S. Livingston. “The Multiple Acceleration of Ions to Very High Speeds”. *Physical Review* 45 (9 1934), 608–612. DOI: 10.1103/PhysRev.45.608.
- [96] K. Strijckmans. “The isochronous cyclotron: principles and recent developments”. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 25.2 (2001), 69–78. ISSN: 0895-6111. DOI: 10.1016/S0895-6111(00)00056-2.
- [97] Yves Jongen. “Review on cyclotrons for cancer therapy”. Proceedings of CYCLOTRONS 2010, Lanzhou, China. 2010. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:113917152>.

- [98] ICRU. “ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy”. *Medical Physics* 21.6 (1994), 833–834. DOI: 10.1118/1.597396.
- [99] ICRU. “ICRU Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. International Commissions on Radiation Units and Measurements (Supplement to ICRU Report 50): Bethesda, MD, USA. Report 62”. *Radiation Protection Dosimetry* 133 (2009), 60–62. DOI: 10.1093/rpd/ncp005.
- [100] ICRU. “Report 83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)”. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 10 (1 2010), 112.
- [101] D. Bodensteiner. “RayStation: External beam treatment planning system”. *Medical Dosimetry* 43.2 (2018), 168–176. ISSN: 0958-3947. DOI: 10.1016/j.meddos.2018.02.013.
- [102] N. Sahoo, F. Poenisch, X. Zhang, Y. Li, M. Lii, H. Li, A. S. Gautam, R. Wu, M. Gillin, X. R. Zhu. “3D treatment planning system—Varian Eclipse for proton therapy planning”. *Medical Dosimetry* 43.2 (2018). Special Issue: 3D Treatment Planning Systems, 184–194. ISSN: 0958-3947. DOI: 10.1016/j.meddos.2018.03.006.
- [103] S. Huang, K. Souris, S. Li, M. Kang, G. Janssens, A. Lin, E.H. Garver, C. Ainsley, Y. Xiao, L. Lin. “Assessment of Clinical Impact of Analytical Dose Calculation in TPS for Proton PBS Treatment Using Fast Monte Carlo Simulation”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 102 (2018), S57–S58. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.165.
- [104] P. Yepes, A. Adair, D. Grosshans, D. Mirkovic, F. Poenisch, U. Titt, Q. Wang, R. Mohan. “Comparison of Monte Carlo and analytical dose computations for intensity modulated proton therapy”. *Physics in Medicine & Biology* 63.4 (2018), 045003. DOI: 10.1088/1361-6560/aaa845.
- [105] M. Janson, L. Glimelius, A. Fredriksson, E. Traneus, E. Engwall. “Treatment planning of scanned proton beams in RayStation”. *Medical Dosimetry* 49.1 (2024). Treatment Planning in Proton Therapy, 2–12. ISSN: 0958-3947. DOI: 10.1016/j.meddos.2023.10.009.
- [106] A. C. Moreno, S. J. Frank, A. S. Garden, D. I. Rosenthal, C. D. Fuller, G. B. Gunn, J. P. Reddy, W. H. Morrison, T. D. Williamson, E. B. Holliday, J. Phan, P. Blanchard. “Intensity modulated proton therapy (IMPT) – The future of IMRT for head and neck cancer”. *Oral Oncology* 88 (2019), 66–74. ISSN: 1368-8375. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.015.

-
- [107] Y. An, J. Shan, S. H. Patel, W. Wong, S. E. Schild, X. Ding, M. Bues, W. Liu. “Robust intensity-modulated proton therapy to reduce high linear energy transfer in organs at risk”. *Medical Physics* 44.12 (2017), 6138–6147. DOI: 10.1002/mp.12610.
- [108] C. Liu, S. H. Patel, J. Shan, S. E. Schild, C. E. Vargas, W. W. Wong, X. Ding, M. Bues, W. Liu. “Robust Optimization for Intensity Modulated Proton Therapy to Redistribute High Linear Energy Transfer from Nearby Critical Organs to Tumors in Head and Neck Cancer”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 107.1 (2020), 181–193. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.013.
- [109] J. Lambert, C. Bäumer, B. Koska, X. Ding. “Daily QA in proton therapy using a single commercially available detector”. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 15.6 (2014), 217–228. DOI: 10.1120/jacmp.v15i6.5005.
- [110] A. Mirandola, S. Molinelli, G. Vilches Freixas, A. Mairani, E. Gallio, D. Panizza, S. Russo, M. Ciocca, M. Donetti, G. Magro, S. Giordanengo, R. Orecchia. “Dosimetric commissioning and quality assurance of scanned ion beams at the Italian National Center for Oncological Hadrontherapy”. *Medical Physics* 42.9 (2015), 5287–5300. DOI: 10.1118/1.4928397.
- [111] O. Actis, D. Meer, S. König, D. C. Weber, A. Mayor. “A comprehensive and efficient daily quality assurance for PBS proton therapy”. *Physics in Medicine & Biology* 62.5 (2017), 1661. DOI: 10.1088/1361-6560/aa5131.
- [112] D. A. Low. “Gamma Dose Distribution Evaluation Tool”. *Journal of Physics: Conference Series* 250.1 (2010), 012071. DOI: 10.1088/1742-6596/250/1/012071.
- [113] J. J. Wilkens, U. Oelfke. “Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy”. *Medical physics* 30.5 (2003), 806–815. ISSN: 0094-2405. DOI: 10.1118/1.1567852.
- [114] S. Hirayama, T. Matsuura, H. Ueda, Y. Fujii, T. Fujii, S. Takao, N. Miyamoto, S. Shimizu, R. Fujimoto, K. Umegaki, H. Shirato. “An analytical dose-averaged LET calculation algorithm considering the off-axis LET enhancement by secondary protons for spot-scanning proton therapy”. *Medical Physics* 45.7 (2018), 3404–3416. DOI: 10.1002/mp.12991.
- [115] W. Deng, X. Ding, J. E. Younkin, J. Shen, M. Bues, S. E. Schild, S. H. Patel, W. Liu. “Hybrid 3D analytical linear energy transfer calculation algorithm based on precalculated data from Monte Carlo simulations”. *Medical Physics* 47.2 (2020), 745–752. DOI: 10.1002/mp.13934.

- [116] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araújo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytrcek, G. Cooperman, D. Zschesche. “GEANT4-a simulation toolkit”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* 506 (2003), 250. DOI: 10.1016/S0168-9002(03)01368-8.
- [117] G. Battistoni, F. Broggi, M. Brugger, M. Campanella, M. Carboni, F. Cerutti, P. Colleoni, C. D’Ambrosio, A. Empl, A. Fasso, A. Ferrari, A. Ferrari. “The FLUKA code and its use in hadron therapy”. *Il Nuovo Cimento C* 31 (2008), 69–75. DOI: 10.1393/ncc/i2008-10281-9.
- [118] X-5 Monte Carlo Team. “MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5 Volume I: Overview and Theory, LA-UR-03-1987”. *Los Alamos National Laboratory, USA* (2003).
- [119] N. Depauw, B. Clasié, T. Madden, A. Rosenfeld, H. Kooy. “GMC [’gimik]: a one-variable Monte Carlo dose algorithm for proton therapy”. *Journal of Physics: Conference Series* 489.1 (2014), 012010. DOI: 10.1088/1742-6596/489/1/012010.
- [120] K. Souris, J. A. Lee, E. Sterpin. “Fast multipurpose Monte Carlo simulation for proton therapy using multi- and many-core CPU architectures”. *Medical Physics* 43.4 (2016), 1700–1712. DOI: 10.1118/1.4943377.
- [121] J. Gajewski, M. Garbacz, C. W. Chang, K. Czerska, M. Durante, N. Krah, K. Krzempek, R. Kopeć, L. Lin, N. Mojżeszek, V. Patera, M. Pawlik-Niedzwiecka, I. Rinaldi, M. Rydygier, E. Pluta, E. Scifoni, A. Skrzypek, F. Tommasino, A. Schiavi, A. Rucinski. “Commissioning of GPU-Accelerated Monte Carlo Code FRED for Clinical Applications in Proton Therapy”. *Frontiers in Physics* 8 (2021). ISSN: 2296-424X. DOI: 10.3389/fphy.2020.567300.
- [122] M. A. Cortes-Giraldo, A. Carabe. “A critical study of different Monte Carlo scoring methods of dose average linear-energy-transfer maps calculated in voxelized geometries irradiated with clinical proton beams”. *Physics in Medicine & Biology* 60.7 (2015), 2645. DOI: 10.1088/0031-9155/60/7/2645.
- [123] H. Paganetti, D. Giantsoudi. “Relative Biological Effectiveness Uncertainties and Implications for Beam Arrangements and Dose Constraints in Proton Therapy”. *Seminars in Radiation Oncology* 28.3 (2018), 256–263. ISSN: 1053-4296. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.02.010.
- [124] F. Guan, C. Geng, D. Ma, L. Bronk, M. Kerr, Y. Li, D. Gates, B. Kroger, N. Sahoo, U. Titt, D. Grosshans, R. Mohan. “RBE Model-Based Biological Dose Optimization for Proton Radiobiology Studies”. *International Journal*

- of Particle Therapy* 5.1 (2018), 160–171. ISSN: 2331-5180. DOI: 10.14338/IJPT-18-00007.1.
- [125] N. Bassler, O. Jäkel, C. S. Søndergaard, J. B. Petersen. “Dose- and LET-painting with particle therapy”. *Acta Oncologica* 49.7 (2010), 1170–1176. DOI: 10.3109/0284186X.2010.510640.
- [126] C. Grassberger, A. Trofimov, A. Lomax, H. Paganetti. “Variations in Linear Energy Transfer Within Clinical Proton Therapy Fields and the Potential for Biological Treatment Planning”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 80.5 (2011), 1559–1566. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.027.
- [127] M. Fager, I. Toma-Dasu, M. Kirk, D. Dolney, E. S. Diffenderfer, N. Vapiwala, A. Carabe. “Linear Energy Transfer Painting With Proton Therapy: A Means of Reducing Radiation Doses With Equivalent Clinical Effectiveness”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 91.5 (2015), 1057–1064. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.049.
- [128] J. Unkelbach, P. Botas, D. Giantsoudi, B. L. Gorissen, H. Paganetti. “Re-optimization of Intensity Modulated Proton Therapy Plans Based on Linear Energy Transfer”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 96.5 (2016), 1097–1106. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.038.
- [129] D. Borys, J. Gajewski, T. Becher, Y. Censor, R. Kopeć, M. Rydygier, A. Schiavi, T. Skóra, A. Spaleniak, N. Wahl, A. Wochnik, A. Ruciński. “GPU-accelerated FREDopt package for simultaneous dose and LETd proton radiotherapy plan optimization via superiorization methods”. *Physics in Medicine & Biology* 70.15 (2025), 155011. DOI: 10.1088/1361-6560/ade841.
- [130] H. S. W. C. Tseung, J. Ma, C. R. Kreofsky, D. J. Ma, C. Beltran. “Clinically Applicable Monte Carlo-based Biological Dose Optimization for the Treatment of Head and Neck Cancers With Spot-Scanning Proton Therapy”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 95.5 (2016), 1535–1543. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.041.
- [131] W. Gu, D. Ruan, W. Zou, L. Dong, K. Sheng. “Linear energy transfer weighted beam orientation optimization for intensity-modulated proton therapy”. *Medical Physics* 48.1 (2021), 57–70. DOI: 10.1002/mp.14329.
- [132] N. Vana, W. Schöner, M. Fugger, Y. Akatov. “Absorbed Dose Measurement and LET Determination with TLDs in Space”. *Radiation Protection Dosimetry* 66.1-4 (1996), 145–152. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a031703.

- [133] T. Berger, M. Hajek, M. Fugger, N. Vana. “Efficiency-corrected dose verification with thermoluminescence dosimeters in heavy-ion beams”. *Radiation Protection Dosimetry* 120.1-4 (2006), 361–364. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/rpd/nci581.
- [134] A. Parisi, S. Chiriotti, M. De Saint-Hubert, O. Van Hoey, C. Vandevoorde, P. Beukes, E. Alexander de Kock, J. Symons, J. N. Camero, J. Slabbert, P. Mégret, E. Debrot, D. Bolst, A. Rosenfeld, F. Vanhavere. “A novel methodology to assess linear energy transfer and relative biological effectiveness in proton therapy using pairs of differently doped thermoluminescent detectors”. *Physics in Medicine & Biology* 64.8 (2019), 085005. DOI: 10.1088/1361-6560/aaff20.
- [135] J. Brage Christensen, I. Domingo Muñoz, N. Bassler, C. Stengl, L. Bossin, M. Togno, S. Safai, O. Jäkel, E. G. Yukiara. “Optically stimulated luminescence detectors for dosimetry and LET measurements in light ion beams”. *Physics in Medicine & Biology* 68.15 (2023), 155001. DOI: 10.1088/1361-6560/acdfb0.
- [136] G. Sawakuchi, N. Sahoo, P. Gasparian, M. Rodriguez, L. Archambault, U. Titt, E. Yukiara. “TH-C-BRB-02: Determination of Average LET of Therapeutic Proton Beams Using Al₂O₃:C Optically Stimulated Luminescence (OSL) Detectors”. *Medical Physics* 37.6Part28 (2010), 3453–3453. DOI: 10.1118/1.3469486.
- [137] D. A. Granville, N. Sahoo, G. O. Sawakuchi. “Calibration of the Al₂O₃:C optically stimulated luminescence (OSL) signal for linear energy transfer (LET) measurements in therapeutic proton beams”. *Physics in Medicine & Biology* 59.15 (2014), 4295. DOI: 10.1088/0031-9155/59/15/4295.
- [138] Jeppe Christensen, Michele Togno, Lily Bossin, Oskari Pakari, Sairos Safai, Eduardo Yukiara. “Improved simultaneous LET and dose measurements in proton therapy”. *Scientific Reports* 12 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-10575-4.
- [139] M. Bobić, J. B. Christensen, H. Lee, E. Choulilitsa, K. Czerska, Michele T., S. Safai, E. G. Yukiara, B. A. Winey, A. J. Lomax, H. Paganetti, F. Albertini, K. P. Nesteruk. “Optically stimulated luminescence dosimeters for simultaneous measurement of point dose and dose-weighted LET in an adaptive proton therapy workflow”. *Frontiers in Oncology* 13 (2024). ISSN: 2234-943X. DOI: 10.3389/fonc.2023.1333039.
- [140] G. J. Sykora, M. S. Akselrod, E. R. Benton, N. Yasuda. “Spectroscopic properties of novel fluorescent nuclear track detectors for high and low LET charged particles”. *Radiation Measurements* 43.2 (2008). Proceedings of the

- 15th Solid State Dosimetry (SSD15), 422–426. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2007.11.009.
- [141] I. D. Munoz, L. N. Burigo, T. Gehrke, S. Brons, S. Greilich, O. Jäkel. “Sensitivity correction of fluorescent nuclear track detectors using alpha particles: Determining LET spectra of light ions with enhanced accuracy”. *Medical Physics* 50.4 (2023), 2385–2401. DOI: 10.1002/mp.16083.
- [142] I. D. Muñoz, D. García-Calderón, R. Felix-Bautista, L. N. Burigo, J. B. Christensen, S. Brons, A. Runz, P. Häring, S. Greilich, J. Seco, O. Jäkel. “Linear Energy Transfer Measurements and Estimation of Relative Biological Effectiveness in Proton and Helium Ion Beams Using Fluorescent Nuclear Track Detectors”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 120.1 (2024), 205–215. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.02.047.
- [143] J. B. Christensen, I. D. Muñoz, P. Bilski, V. Conte, P. Olko, L. Bossin, A. Vestergaard, S. Agosteo, A. Rosenfeld, L. Tran, Ž. Knežević, M. Majer, I. Ambrožová, A. Parisi, T. Gehrke, M. Martišíková, N. Bassler. “Status of LET assessment with active and passive detectors in ion beams”. *Radiation Measurements* 177 (2024), 107252. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2024.107252.
- [144] G. Parisi, F. Romano, G. Schettino. “Microdosimetry for hadron therapy: A state of the art of detection technology”. *Frontiers in Physics* 10 (2022). ISSN: 2296-424X. DOI: 10.3389/fphy.2022.1035956.
- [145] H. H. Rossi, W. Rosenzweig. “A Device for the Measurement of Dose as a Function of Specific Ionization”. *Radiology* 64.3 (1955), 404–411. DOI: 10.1148/64.3.404.
- [146] P. Kliauga. “Measurement of Single Event Energy Deposition Spectra at 5 nm to 250 nm Simulated Site Sizes”. *Radiation Protection Dosimetry* 31.1-4 (1990), 119–123. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/rpd/31.1-4.119.
- [147] L. De Nardo, V. Cesari, G. Donà, G. Magrin, P. Colautti, V. Conte, G. Torioli. “Mini-TEPCs for radiation therapy”. *Radiation Protection Dosimetry* 108.4 (2004), 345–352. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/rpd/nch023.
- [148] M. Farahmand, A. J. J. Bos, C. W. E. van Eijk. “Gas electron multiplier (GEM) operation with tissue-equivalent gases at various pressures”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 506.1 (2003), 160–165. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/S0168-9002(03)01374-3.
- [149] F. Sauli. “GEM: A new concept for electron amplification in gas detectors”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 386.2 (1997), 531–534. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/S0168-9002(96)01172-2.

- [150] F. Sauli. “The gas electron multiplier (GEM): Operating principles and applications”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 805 (2016). Special Issue in memory of Glenn F. Knoll, 2–24. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2015.07.060.
- [151] S. Pszona. “A track ion counter”. *Proceedings. 5. Symposium on microdosimetry. Verbania Pallanza, Italy, 22-26 September 1975* 3 (1976). URL: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:07279367.
- [152] G. Garty, S. Shchemelinin, A. Breskin, R. Chechik, G. Assaf, I. Orion, V. Bashkirov, R. Schulte, B. Grosswendt. “The performance of a novel ion-counting nanodosimeter”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 492.1 (2002), 212–235. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/S0168-9002(02)01278-0.
- [153] G. Hilgers, T. Braunroth, H. Rabus. “Characterisation of the PTB ion counter nanodosimeter’s target volume and its equivalent size in terms of liquid H₂O”. *Radiation Physics and Chemistry* 191 (2022), 109862. ISSN: 0969-806X. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2021.109862.
- [154] L. De Nardo, A. Alkaa, C. Khamphan, V. Conte, P. Colautti, P. Ségur, G. Torielli. “A detector for track-nanodosimetry”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 484.1 (2002), 312–326. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/S0168-9002(01)01989-1.
- [155] S. Pszona, R. Gajewski. “An Approach to Experimental Microdosimetry at the Nanometre Scale”. *Radiation Protection Dosimetry* 52.1-4 (1994), 427–430. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a082228.
- [156] M. Casiraghi, V. Bashkirov, F. Hurley, R. Schulte. “A novel approach to study radiation track structure with nanometer-equivalent resolution”. *The European Physical Journal D* 68 (2014), 111. DOI: 10.1140/epjd/e2014-40841-0.
- [157] F. Vasi, I. Kempf, J. Besserer, U. Schneider. “FIRE: A compact nanodosimeter detector based on ion amplification in gas”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 999 (2021), 165116. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2021.165116.
- [158] J. F. Dicello, H. I. Amols, M. Zaider, G. Trippard. “A Comparison of Microdosimetric Measurements with Spherical Proportional Counters and Solid-State Detectors”. *Radiation Research* 82.3 (1980), 441–453. ISSN: 00337587, 19385404. DOI: 10.2307/3575311.

-
- [159] C. M. Hsieh, P. C. Murley, R. R. O'Brien. "A field-funneling effect on the collection of alpha-particle-generated carriers in silicon devices". *IEEE Electron Device Letters* 2.4 (1981), 103–105. DOI: 10.1109/EDL.1981.25357.
- [160] A.B. Rosenfeld, P.D. Bradley. "Semiconductor Microdosimetry in Mixed Radiation and Photon Fields: Present and Future". *Radiation Protection Dosimetry* 85.1-4 (1999), 385–388.
- [161] A. B. Rosenfeld. "Novel detectors for silicon based microdosimetry, their concepts and applications". *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 809 (2016). Advances in detectors and applications for medicine, 156–170. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2015.08.059.
- [162] D. Wagenaar, L. T. Tran, A. Meijers, G. G. Marmitt, K. Souris, D. Bolst, B. James, G. Biasi, M. Povoli, A. Kok, E. Traneus, M. J. van Goethem, J. A. Langendijk, A. B. Rosenfeld, S. Both. "Validation of linear energy transfer computed in a Monte Carlo dose engine of a commercial treatment planning system". *Physics in Medicine & Biology* 65.2 (2020), 025006. DOI: 10.1088/1361-6560/ab5e97.
- [163] S. Almaziva, Marco Marinelli, E. Milani, G. Prestopino, A. Tucciarone, C. Verona, G. Verona-Rinati, M. Angelone, M. Pillon. "Extreme UV single crystal diamond Schottky photodiode in planar and transverse configuration". *Diamond and Related Materials* 19.1 (2010), 78–82. ISSN: 0925-9635. DOI: 10.1016/j.diamond.2009.11.007.
- [164] M. Rydygier, M. Jastrząb, D. Krzempek, T. Nowak, L. Grzanka, P. Bednarczyk, L. Stolarczyk. "Radiotherapy Proton Beam Profilometry With scCVD Diamond Detector In Single Particle Mode". *Radiation Protection Dosimetry* 180.1-4 (2018), 282–285. ISSN: 0144-8420. DOI: 10.1093/rpd/ncx305.
- [165] I. A. Zahradnik, M. T. Pomorski, L. De Marzi, D. Tromson, P. Barberet, N. Skukan, P. Bergonzo, G. Devès, J. Herault, W. Kada, T. Pourcher, S. Saada. "scCVD Diamond Membrane based Microdosimeter for Hadron Therapy". *physica status solidi (a)* 215.22 (2018), 1800383. DOI: 10.1002/pssa.201800383.
- [166] C. Verona, G. A. P. Cirrone, G. Magrin, M. Marinelli, S. Palomba, G. Petringa, G. Verona Rinati. "Microdosimetric measurements of a monoenergetic and modulated Bragg Peaks of 62 MeV therapeutic proton beam with a synthetic single crystal diamond microdosimeter". *Medical Physics* 47.11 (2020), 5791–5801. DOI: 10.1002/mp.14466.

- [167] R. Ballabriga, M. Campbell, X. Llopart. “Asic developments for radiation imaging applications: The medipix and timepix family”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 878 (2018), 10–23. DOI: 10.1016/j.nima.2017.07.029.
- [168] T. Holy, E. Heijne, J. Jakubek, S. Pospisil, J. Uher, Z. Vykydal. “Pattern recognition of tracks induced by individual quanta of ionizing radiation in Medipix2 silicon detector”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 591.1 (2008). Radiation Imaging Detectors 2007, 287–290. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2008.03.074.
- [169] Z. Vykydal, J. Bouchami, M. Campbell, Z. Dolezal, M. Fiederle, D. Greiffenberg, A. Gutierrez, E. Heijne, T. Holy, J. Idarraga, J. Jakubek, V. Kral, M. Kralik, C. Lebel, C. Leroy, X. Llopart, D. Maneuski, M. Nessi, V. O’Shea, M. Platkevic, S. Pospisil, M. Suk, L. Tlustos, P. Vichoudis, J. Visschers, I. Wilhelm, J. Zemlicka. “The Medipix2-based network for measurement of spectral characteristics and composition of radiation in ATLAS detector”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 607.1 (2009). Radiation Imaging Detectors 2008, 35–37. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2009.03.104.
- [170] J. Bouchami, A. Gutiérrez, T. Holy, A. Houdayer, J. Jakubek, C. Lebel, C. Leroy, J. Macana, J.P. Martin, S. Pospíšil, S. Prak, P. Sabella, C. Teyssier. “Measurement of pattern recognition efficiency of tracks generated by ionizing radiation in a Medipix2 device”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 633 (2011). 11th International Workshop on Radiation Imaging Detectors (IWORID), S187–S189. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2010.06.163.
- [171] C. Granja, J. Jakubek, S. Polansky, V. Zach, P. Krist, D. Chvatil, J. Stursa, M. Sommer, O. Ploc, S. Kodaira, M. Martisikova. “Resolving power of pixel detector Timepix for wide-range electron, proton and ion detection”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 908 (2018), 60–71. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2018.08.014.
- [172] L. Opalka, C. Granja, B. Hartmann, J. Jakubek, O. Jaekel, M. Martisikova, S. Pospisil, J. Solc. “Linear energy transfer and track pattern recognition of secondary radiation generated in hadron therapy beam in a PMMA target”. *Journal of Instrumentation* 8.02 (2013), C02047. DOI: 10.1088/1748-0221/8/02/C02047.

- [173] C. Granja, C. Oancea, J. Jakubek, L. Marek, E. Benton, S. Kodaira, J. Miller, A. Rucinski, J. Gajewski, P. Stasica, V. Zach, J. Stursa, D. Chvatil, P. Krist. “Wide-range tracking and LET-spectra of energetic light and heavy charged particles”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 988 (2021), 164901. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2020.164901.
- [174] S. Charyyev, C. W. Chang, J. Harms, C. Oancea, S. T. Yoon, X. Yang, T. Zhang, J. Zhou, L. Lin. “A novel proton counting detector and method for the validation of tissue and implant material maps for Monte Carlo dose calculation”. *Physics in Medicine & Biology* 66.4 (2021), 045003. DOI: 10.1088/1361-6560/abd22e.
- [175] R. Nabha, M. De Saint-Hubert, J. Marichal, J. Esser, O. Van Hoey, C. Bäumer, N. Verbeek, L. Struelens, E. Sterpin, K. Tabury, L. Marek, C. Granja, B. Timmermann, F. Vanhavere. “Biophysical characterization of collimated and uncollimated fields in pencil beam scanning proton therapy”. *Physics in Medicine & Biology* 68.6 (2023), 064001. DOI: 10.1088/1361-6560/acbe8d.
- [176] M. Martisikova, J. Jakubek, C. Granja, B. Hartmann, L. Opalka, S. Pospisil, O. Jaekel. “Measurement of secondary radiation during ion beam therapy with the pixel detector Timepix”. *Journal of Instrumentation* 6.11 (2011). ISSN: 17480221. DOI: 10.1088/1748-0221/6/11/C11014.
- [177] P. Stasica, J. Baran, C. Granja, N. Krah, G. Korcyl, C. Oancea, M. Pawlik-Niedźwiecka, S. Niedźwiecki, M. Rydygier, A. Schiavi, A. Rucinski, J. Gajewski. “A Simple Approach for Experimental Characterization and Validation of Proton Pencil Beam Profiles”. *Frontiers in Physics* 8 (2020). ISSN: 2296-424X. DOI: 10.3389/fphy.2020.00346.
- [178] R. Felix-Bautista, Y. Hamad, T. Yanez-Gonzalez, P. Ochoa-Parra, C. Granja, M. Martisikova, A. Mairani, T. Gehrke. “Towards precise LET measurements based on energy deposition of therapeutic ions in Timepix3 detectors”. *Physics in Medicine & Biology* 69.12 (2024), 125030. DOI: 10.1088/1361-6560/ad5267.
- [179] S.P. George, F. Murtas, J. Alozy, A. Curioni, A.B. Rosenfeld, M. Silari. “Particle tracking with a Timepix based triple GEM detector”. *Journal of Instrumentation* 10.11 (2015), P11003. DOI: 10.1088/1748-0221/10/11/P11003.
- [180] J. Leidner, M. Ciocca, S.P. George, A. Mirandola, F. Murtas, A. Rimoldi, M. Silari, A. Tamborini. “3D energy deposition measurements with the GEMPix detector in a water phantom for hadron therapy”. *Journal of Instrumentation* 13.08 (2018), P08009. DOI: 10.1088/1748-0221/13/08/P08009.
- [181] J. Leidner, F. Murtas, M. Silari. “Medical Applications of the GEMPix”. *Applied Sciences* 11.1 (2021). ISSN: 2076-3417. DOI: 10.3390/app11010440.

- [182] R. M. Eisberg, R. Resnick. *Quantum physics of atoms, molecules, solids, nuclei and particles; 2nd ed.* New York, NY: Wiley, 1985. URL: <https://cds.cern.ch/record/105889>.
- [183] J. Singleton. *Band Theory and Electronic Properties of Solids*. 2023. ISBN: 9780198506454. DOI: 10.1093/oso/9780198506454.001.0001.
- [184] G. Lutz. *Semiconductor Radiation Detectors: Device Physics*. Accelerator Physics Series. Springer Berlin Heidelberg, 2001. ISBN: 9783540648598.
- [185] S. M. Sze, M. K. Lee. *Semiconductor Devices: Physics and Technology, 3rd Edition*. USA: John Wiley & Sons Singapore Pte. Limited, 2012. ISBN: 9780470537947.
- [186] B. G. Streetman, S. K. Banerjee. *Appendix III Properties of Semiconductor Materials, Solid State Electronic Devices (7th edition)*. Pearson, 2015. ISBN: 978-1-292-06055-2.
- [187] D.R. Kania, M.I. Landstrass, M.A. Plano, L.S. Pan, S. Han. “Diamond radiation detectors”. *Diamond and Related Materials* 2.5 (1993), 1012–1019. DOI: 10.1016/0925-9635(93)90266-5.
- [188] L. Rossi, P. Fischer, T. Rohe, N. Wermes. *Pixel Detectors: From Fundamentals to Applications*. Particle Acceleration and Detection. Springer Berlin Heidelberg, 2006. ISBN: 9783540283331.
- [189] S. Seidel. “Silicon strip and pixel detectors for particle physics experiments”. *Physics Reports* 828 (2019), 1–34. ISSN: 0370-1573. DOI: 10.1016/j.physrep.2019.09.003.
- [190] M. Lozano, E. Cabruja, A. Collado, J. Santander, M. Ullán. “Bump bonding of pixel systems”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 473.1 (2001). Proceedings of the 9th International Workshop on Vertex Detectors, 95–101. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/S0168-9002(01)01127-5.
- [191] F. Anghinolfi, P. Aspell, K. Bass, W. Beusch, L. Bosio, C. Boutonnet, P. Burger, Michael Campbell, E. Chesi, C. Claeys, Jean-Claude Clemens, Maurice Cohen-Solal, Ingrid Debusschere, P.A. Delpierre, Domenico Di Bari, Bart Dierickx, Christian Enz, Ettore Focardi, F. Forti, J. Waisbard. “A 1006 Element Hybrid Silicon Pixel Detector With Strobed Binary Output”. *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 39 (1992), 654 –661. DOI: 10.1109/23.159682.
- [192] P. Chochula I in. “The DELPHI Silicon Tracker at LEP2: The DELPHI Silicon Tracker Group”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 412.2 (1998), 304–328. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/S0168-9002(98)00344-1.

-
- [193] M. Vito, G. Anelli, F. Antinori, A. Boccardi, G. Bruno, M. Burns, I. Cali, M. Campbell, M. Caselle, P. Chochula, M. Cinausero, A. Dalessandro, R. Dima, R. Dinapoli, D. Elia, D. Fabris, R. A. Fini, E. Fioretti, F. Formenti, T. Virgili. “The silicon pixel detector (SPD) for the ALICE experiment”. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics* 30 (2004), S1091. DOI: 10.1088/0954-3899/30/8/065.
- [194] The ALICE Collaboration. “The ALICE experiment at the CERN LHC”. *Journal of Instrumentation* 3.08 (2008), S08002. DOI: 10.1088/1748-0221/3/08/S08002.
- [195] The CMS Collaboration. “The CMS experiment at the CERN LHC”. *Journal of Instrumentation* 3.08 (2008), S08004. DOI: 10.1088/1748-0221/3/08/S08004.
- [196] The ATLAS Collaboration. “The ATLAS Experiment at the CERN Large Hadron Collider”. *Journal of Instrumentation* 3.08 (2008), S08003. DOI: 10.1088/1748-0221/3/08/S08003.
- [197] Daniel Froidevaux. *Integration of Detectors into a Large Experiment: Examples from ATLAS and CMS, Particle Physics Reference Library: Volume 2: Detectors for Particles and Radiation*. Ed. by Christian W. Fabjan, Herwig Schopper. Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 693–783. ISBN: 978-3-030-35318-6. DOI: 10.1007/978-3-030-35318-6_16.
- [198] R. Ballabriga, M. Campbell, X. Llopart. “An introduction to the Medipix family ASICs”. *Radiation Measurements* 136 (2020), 106271. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2020.106271.
- [199] B. Bergmann, T. Billoud, P. Burian, C. Leroy, P. Mánek, L. Meduna, S. Pospíšil, M. Suk. “Particle tracking and radiation field characterization with Timepix3 in ATLAS”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 978 (2020), 164401. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2020.164401.
- [200] I in. L. Glöggler. “High-resolution MCP-TimePix3 imaging/timing detector for antimatter physics”. *Measurement Science and Technology* 33.11 (2022), 115105. DOI: 10.1088/1361-6501/ac8221.
- [201] N. Stoffle, L. Pinsky, M. Kroupa, S. Hoang, J. Idarraga, C. Amberboy, R. Rios, J. Hauss, J. Keller, A. Bahadori, E. Semones, D. Turecek, J. Jakubek, Z. Vykydal, S. Pospisil. “Timepix-based radiation environment monitor measurements aboard the International Space Station”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* 782 (2015). DOI: 10.1016/j.nima.2015.02.016.

- [202] C. Granja, S. Polansky, Z. Vykydal, S. Pospisil, A. Owens, Z. Kozacek, K. Mellab, M. Simcak. “The SATRAM Timepix spacecraft payload in open space on board the Proba-V satellite for wide range radiation monitoring in LEO orbit”. *Planetary and Space Science* 125 (2016), 114–129. DOI: 10.1016/j.pss.2016.03.009.
- [203] N. Stoffle, T. Campbell-Ricketts, A. Castro, R. Gaza, C. Zeitlin, S. George, M. Abdelmelek, A. Schram. “HERA: A Timepix-based radiation detection system for Exploration-class space missions”. *Life Sciences in Space Research* 39 (2023), 59–66. DOI: 10.1016/j.lssr.2023.03.004.
- [204] J. Dudak. “High-resolution X-ray imaging applications of hybrid-pixel photon counting detectors Timepix”. *Radiation Measurements* 137 (2020), 106409. DOI: 10.1016/j.radmeas.2020.106409.
- [205] A. S. Tremsin, J. V. Vallerga, O. H. W. Siegmund, J. Woods, L. E. De Long, J. T. Hastings, R. J. Koch, S. A. Morley, Y. Chuang, S. Roy. “Photon-counting MCP/Timepix detectors for soft X-ray imaging and spectroscopic applications”. *Journal of Synchrotron Radiation* 28.4 (2021), 1069–1080. DOI: 10.1107/S1600577521003908.
- [206] A. Modry, J. Dammer, E. Trojanova, J. Jakubek, V. Sykora, L. Sefc. “SPECT imaging properties of the CdTe-Timepix3 detector used in a new prototype FullSPECT 3D multimodal preclinical imaging system: Comparison with scintillation gamma camera”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 1032 (2022), 166531. DOI: 10.1016/j.nima.2022.166531.
- [207] L. Marcu R. Al Darwish, E. Bezak. “Overview of current applications of the Timepix detector in spectroscopy, radiation and medical physics”. *Applied Spectroscopy Reviews* 55.3 (2020), 243–261. DOI: 10.1080/05704928.2019.1580202.
- [208] A. Rosenfeld, S. Alnaghy, M. Petasecca, D. Cutajar, M. Lerch, S. Pospisil, Valentina Giacometti, R. Schulte, V. Rosso, M. Würll, C. Granja, M. Martišíková, K. Parodi. “Medipix detectors in radiation therapy for advanced quality-assurance”. *Radiation Measurements* 130 (2020), 106211. ISSN: 13504487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2019.106211.
- [209] R. Felix-Bautista, L. Ghesquière-Diéríckx, L. Marek, C. Granja, P. Soukup, D. Turecek, L. Kelleter, S. Brons, M. Ellerbrock, O. Jäkel, T. Gehrke, M. Martišíková. “Quality assurance method for monitoring of lateral pencil beam positions in scanned carbon-ion radiotherapy using tracking of secondary ions”. *Medical Physics* 48.8 (2021), 4411–4424. DOI: 10.1002/mp.15018.

- [210] C. Oancea, C. Granja, L. Marek, J. Jakubek, J. Solc, E. Bodenstein, S. Gantz, J. Pawelke, J. Pivec. “Out-of-field measurements and simulations of a proton pencil beam in a wide range of dose rates using a Timepix3 detector: Dose rate, flux and LET”. *Physica Medica* 106 (2023), 102529. ISSN: 1120-1797. DOI: 10.1016/j.ejmp.2023.102529.
- [211] J. Swakon, P. Olko, D. Adamczyk, T. Cywicka-Jakiel, J. Dabrowska, B. Dulny, L. Grzanka, T. Horwacik, T. Kajdrowicz, B. Michalec, T. Nowak, M. Ptaszkiewicz, U. Sowa, L. Stolarczyk, M.P.R. Waligorski. “Facility for proton radiotherapy of eye cancer at IFJ PAN in Krakow”. *Radiation Measurements* 45.10 (2010). PROCEEDINGS OF THE 11TH SYMPOSIUM ON NEUTRON AND ION DOSIMETRY, 1469–1471. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2010.06.020.
- [212] E. Bakewicz, A. Budzanowski, R. Taraszkiewicz. “AIC-144 cyclotron: present status”. *Nukleonika* 48, suppl. 2 (2003), 117–121.
- [213] J. Solc, J. Jakubek, L. Marek, C. Oancea, J. Pivec, J. Smoldasova, J. Tesar, Z. Vykydal. “Monte Carlo modelling of pixel clusters in Timepix detectors using the MCNP code”. *Physica Medica* 101 (2022), 79–86. ISSN: 1120-1797. DOI: 10.1016/j.ejmp.2022.08.002.
- [214] C. Oancea, C. Bălan, J. Pivec, C. Granja, J. Jakubek, D. Chvatil, V. Olsansky, V. Chis. “Stray radiation produced in FLASH electron beams characterized by the MiniPIX Timepix3 Flex detector”. *Journal of Instrumentation* 17.01 (2022), C01003. DOI: 10.1088/1748-0221/17/01/c01003.
- [215] F. Krummenacher. “Pixel detectors with local intelligence: an IC designer point of view”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 305.3 (1991), 527–532. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/0168-9002(91)90152-G.
- [216] T. S. Poikela. “Readout Architecture for Hybrid Pixel Readout Chips”. czerwiec 2015. Turku U., 2015. URL: <https://cds.cern.ch/record/2042198>.
- [217] M. Campbell, V. Havranek, E. Heijne, T. Holy, J. Idarraga, J. Jakubek, C. Lebel, C. Leroy, X. Llopart, J. Novotny, S. Pospisil, L. Tlustos, Z. Vykydal. “Charge collection from proton and alpha particle tracks in silicon pixel detector devices”. *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. Vol. 2. 2007, pp. 1047–1050. DOI: 10.1109/NSSMIC.2007.4437190.
- [218] C. Leroy, C. Papadatos, M. Usman, M. Boussa. “Charge sharing investigation in a Timepix3 (TPX3) detector through ion probing”. *Journal of Instrumentation* 16.11 (2021), P11020. DOI: 10.1088/1748-0221/16/11/P11020.

- [219] M. Campbell, E. Heijne, T. Holý, J. Idárraga, J. Jakubek, C. Lebel, C. Leroy, X. Llopart, S. Pospíšil, L. Tlustos, Z. Vykydal. “Study of the charge sharing in a silicon pixel detector by means of α -particles interacting with a Medipix2 device”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 591.1 (2008), 38–41. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2008.03.096.
- [220] J. Bouchami, A. Gutiérrez, A. Houdayer, J. Idárraga, J. Jakubek, C. Lebel, C. Leroy, J. P. Martin, M. Platkevič, S. Pospíšil. “Study of charge sharing in a silicon pixel detector with heavy ionizing particles interacting with a Medipix2 device”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 607.1 (2009). Radiation Imaging Detectors 2008, 196–198. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2009.03.147.
- [221] M. Platkevic, P. Cermak, J. Jakubek, S. Pospisil, I. Stekl, Z. Vykydal, J. Zemlicka, C. Leroy, P. Allard, G. Bergeron, P. Soueid, C. Teyssier, R. Yapo-udjian, M. Fiederle, A. Fauler, G. A. Chelkov, O. Tolbanov, A. Tyazhev, J. Vissers. “Characterization of charge collection in various semiconductor sensors with energetic protons and Timepix device, 2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record” (2011), 4715–4719. DOI: 10.1109/NSSMIC.2011.6154765.
- [222] M. Sommer, C. Granja, S. Kodaira, O. Ploc. “High-energy per-pixel calibration of timepix pixel detector with laboratory alpha source”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 1022 (2022), 165957. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2021.165957.
- [223] B. Norlin, S. Reza, D. Krapohl, E. Fröjd, G. Thungström. “Readout cross-talk for alpha-particle measurements in a pixelated sensor system”. *Journal of Instrumentation* 10.05 (2015), C05025. DOI: 10.1088/1748-0221/10/05/C05025.
- [224] R. E. Mihai, B. Bergmann, P. Smolyanskiy. “Extending the time-over-threshold calibration of Timepix3 for spatial-resolved ion spectroscopy”. *arXiv* (2025). arXiv: 2501.04419 [physics.ins-det]. URL: <https://arxiv.org/abs/2501.04419>.
- [225] J. Jakubek. “Precise energy calibration of pixel detector working in time-over-threshold mode”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 633 (2011). 11th International Workshop on Radiation Imaging Detectors (IWORID), S262–S266. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2010.06.183.

-
- [226] Advacam. *Pixet software*. sierpień 2024. URL: <https://wiki.advacam.cz/index.php/PIXet>.
- [227] R. Ballabriga Sune, H. Bromberger, M. Campbell, X. Llopart Cudie, P. Christodoulou, V. Sriskaran, L. Tlustos. “A simulator for Timepix-like pixel front-ends”. *Journal of Instrumentation* 19.03 (2024), C03022. DOI: 10.1088/1748-0221/19/03/C03022. URL: <https://dx.doi.org/10.1088/1748-0221/19/03/C03022>.
- [228] E. Hamann, T. Koenig, M. Zuber, A. Cecilia, A. Tyazhev, O. Tolbanov, S. Procz, A. Fauler, M. Fiederle, T. Baumbach. “Investigation of GaAs:Cr Timepix assemblies under high flux irradiation”. *Journal of Instrumentation* 10.01 (2015), C01047. DOI: 10.1088/1748-0221/10/01/C01047.
- [229] Ghesquiere-Dierickx, Laura Marie Helene. “Carbon-ion radiotherapy monitoring in depth using secondary-ion tracking”. Praca doktorska. Medizinischen Fakultät Heidelberg der Ruprecht-Karls Universität, 2022.
- [230] A. Hennequin, B. Couturier, V. V. Gligorov, L. Lacassagne. “SparseCCL: Connected Components Labeling and Analysis for sparse images”. 2019 Conference on Design and Architectures for Signal and Image Processing (DASIP). 2019, pp. 65–70. DOI: 10.1109/DASIP48288.2019.9049184.
- [231] M. Tan, Q. Le. “EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks” (2019). DOI: 10.48550/arXiv.1905.11946.
- [232] J. Deng, W. Dong, R. Socher, L. J. Li, K. Li, L. Fei-Fei. “Imagenet: A large-scale hierarchical image database”. *2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. Ieee. 2009, pp. 248–255.
- [233] E. R. Benton, E. V. Benton, A. L. Frank. “Conversion between different forms of LET”. *Radiation Measurements* 45.8 (2010), 957–959. ISSN: 13504487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2010.05.008.
- [234] R.F. Hill, S. Brown, C. Baldock. “Evaluation of the water equivalence of solid phantoms using gamma ray transmission measurements”. *Radiation Measurements* 43.7 (2008), 1258–1264. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2008.01.019.
- [235] K. Tsuboi, Y. Tsuchida, T. Nose, K. Ando. “Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell lines with p53 mutation: clonogenic survival and cell-cycle analysis”. *International Journal of Radiation Biology* 74.1 (1998), 71–79. DOI: 10.1080/095530098141744.
- [236] S. Procz, C. Avila, J. Fey, G. Roque, M. Schuetz, E. Hamann. “X-ray and gamma imaging with Medipix and Timepix detectors in medical research”. *Radiation Measurements* 127 (2019), 106104. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2019.04.007.

- [237] ICRU. “Report 16. Linear Energy Transfer”. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* (1970).
- [238] L. A. Braby, V. Conte, M. Dingfelder, D. T. Goodhead, L. S. Pinsky, A. B. Rosenfeld, T. Sato, A. J. Waker, S. Guatelli, G. Magrin, H.-G. Menzel, M.-E. Brandan, P. Olko. “ICRU Report 98, Stochastic Nature of Radiation Interactions: Microdosimetry”. *Journal of the ICRU* 23.1 (2023), 1–168. DOI: 10.1177/14736691231211380.
- [239] J. J. Kolata, T. M. Amos, Hans Bichsel. “Energy-Loss Straggling of Protons in Silicon”. *Physical Review* 176 (2 1968), 484–489. DOI: 10.1103/PhysRev.176.484.
- [240] J. F. Janni. “Energy loss, range, path length, time-of-flight, straggling, multiple scattering, and nuclear interaction probability: In Two Parts. Part 1. For 63 Compounds Part 2. For Elements $1 \leq Z \leq 92$ ”. *Atomic Data and Nuclear Data Tables* 27.4 (1982), 341–529. ISSN: 0092-640X. DOI: 10.1016/0092-640X(82)90005-5.
- [241] F.F. Selau, H. Trombini, R.C. Fadanelli, M. Vos, P.L. Grande. “On the energy-loss straggling of protons in elemental solids: The importance of electron bunching”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 497 (2021), 70–77. ISSN: 0168-583X. DOI: 10.1016/j.nimb.2021.03.006.
- [242] S. Spannagel, K. Wolters, D. Hynds, N. Alipour Tehrani, M. Benoit, D. Danneheim, N. Gauvin, A. Nürnberg, P. Schütze, M. Vicente. “Allpix2: A modular simulation framework for silicon detectors”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 901 (2018), 164–172. ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2018.06.020.
- [243] C. Granja, H. Chanal, V. Zach, D. Chvátil, C. Oancea, D. Poklop, V. Olšanský, J. Jakubek. “High-resolution mapping of secondary cosmic rays with miniaturised stacked pixel telescope”. *Acta Polytechnica* 65.1 (2025), 16–24. DOI: 10.14311/AP.2025.65.0016.
- [244] A. Parisi, P. Olko, J. Swakoń, T. Horwacik, H. Jabłoński, L. Malinowski, T. Nowak, L. Struelens, F. Vanhavere. “Microdosimetric characterization of a clinical proton therapy beam: comparison between simulated lineal energy distributions in spherical water targets and experimental measurements with a silicon detector”. *Physics in Medicine & Biology* 67.1 (2022), 015006. DOI: 10.1088/1361-6560/ac4563.

-
- [245] W.S. Wong, J. Alozy, R. Ballabriga, M. Campbell, I. Kremastiotis, X. Llopart, T. Poikela, V. Sriskaran, L. Tlustos, D. Turecek. “Introducing Timepix2, a frame-based pixel detector readout ASIC measuring energy deposition and arrival time”. *Radiation Measurements* 131 (2020), 106230. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2019.106230.
- [246] B. Bergmann, P. Smolyanskiy, P. Burian, S. Pospisil. “Experimental study of the adaptive gain feature for improved position-sensitive ion spectroscopy with Timepix2”. *Journal of Instrumentation* 17.01 (2022), C01025. DOI: 10.1088/1748-0221/17/01/C01025.
- [247] X. Llopart, J. Alozy, R. Ballabriga, M. Campbell, R. Casanova, V. Gromov, E.H.M. Heijne, T. Poikela, E. Santin, V. Sriskaran, L. Tlustos, A. Vitkovskiy. “Timepix4, a large area pixel detector readout chip which can be tiled on 4 sides providing sub-200 ps timestamp binning”. *Journal of Instrumentation* 17.01 (2022), C01044. DOI: 10.1088/1748-0221/17/01/C01044.
- [248] C. Oancea, A. Resch, S. Barna, G. Magrin, L. Grevillot, D. Hladik, L. Marek, J. Jakubek, C. Granja. “High-count-rate particle tracking in proton and carbon radiotherapy with Timepix2 operated in ultra-short acquisition time”. *Journal of Instrumentation* 19.11 (2024), C11002. DOI: 10.1088/1748-0221/19/11/C11002.
- [249] A. Novak, C. Granja, A. Sagatova, J. Jakubek, B. Zatko, V. Vondracek, M. Andriik, V. Zach, S. Polansky, A. Rathi, C. Oancea. “Silicon Carbide Timepix3 detector for quantum-imaging detection and spectral tracking of charged particles in wide range of energy and field-of-view”. *Journal of Instrumentation* 18.11 (2023), C11004. DOI: 10.1088/1748-0221/18/11/C11004.
- [250] N. Kurucova, C. Granja, D. Hladik, A. Sagatova, B. Zatko. “Temperature dependence compensation of X-ray spectrometry with MiniPIX Timepix3 SiC detector”. *Journal of Instrumentation* 20.02 (2025), C02033. DOI: 10.1088/1748-0221/20/02/C02033.