

Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego
Polskiej Akademii Nauk



Rozprawa doktorska

**Dozymetria w przestrzennie frakcjonowanej
radioterapii protonowej**

Agata Toboła-Galus

Promotor:
dr hab. inż. Jan Swakoń, prof. IFJ PAN

Zakład Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej (NZ62)
Oddział Zastosowań Fizyki (NO6)
Kraków, 2023

Pragnę serdecznie podziękować:

Promotorowi, dr hab. inż. Janowi Swakoniowi, za zaangażowanie,
poświęcony czas, merytoryczną pomoc podczas
prowadzenia badań naukowych oraz pisania rozprawy doktorskiej.

Prof. Pawłowi Olko za wprowadzenie do ‘świata’ protonów.

Wszystkim osobom zaangażowanym w przeprowadzenie eksperymentów,
szczególnie **Agnieszce Wochnik, Natalii Mojżeszek,**
Mariuszowi Kłosowskiemu, Leszkowi Grzance.

Szczególne słowa wdzięczności kieruje do mojego **Męża**
za wsparcie, motywację i wiarę we mnie

oraz

do **Rodziców** za możliwość kształcenia się,
zdobywania cennej wiedzy, poznawania ciekawych ludzi.

Dziękuję moim **Dzieciom**, że w niełatwy świat dorosłych
wprowadzają nieograniczoną radość!

Spis treści

1	Wprowadzenie i cel pracy	15
1.1	Wprowadzenie	15
1.2	Cele pracy	17
1.3	Zakres pracy	18
2	Wybrane własności wiązki protonowej.....	20
2.1	Oddziaływanie protonów z materią	20
2.2	Podstawowe wielkości fizyczne stosowane do opisu wiązki protonowej.....	21
	<i>Liniowa zdolność hamowania</i>	21
	<i>Masowa zdolność hamowania</i>	21
	<i>Fluencja</i>	23
	<i>Strumień cząstek</i>	23
	<i>Gęstość strumienia</i>	23
	<i>Dawka pochłonięta</i>	23
	<i>Moc dawki pochłoniętej</i>	23
	<i>Równoważnik dawki</i>	24
	<i>Grubość ekwiwalentu wodnego WET</i>	24
	<i>Liniowe przekazanie energii</i>	25
	<i>Względna skuteczność biologiczna</i>	25
	<i>Zasięg wiązki protonów w materiale i stragglng zasięgu</i>	26
2.3	Rozkład głębokościowy dawki wiązki protonowej – krzywa Bragga	28
2.4	Poszerzony pik Bragga SOB.....	30
	<i>Metody formowania poszerzonego piku Bragga</i>	31
2.5	Promieniowanie wtórne i rozproszone w radioterapii protonowej	33
3	Radioterapia protonowa	36
3.1	Radioterapia	36
3.2	Radioterapia protonowa	37
3.2.1	Rozkłady dawek w radioterapii protonowej i fotonowej.....	38
3.2.2	Radioterapia nowotworów oka	40
3.3	Wytwarzanie radioterapeutycznych wiązek protonowych.....	41
3.4	Główne techniki dostarczania wiązki w radioterapii protonowej	42
	<i>Radioterapia protonowa wiązkami formowanymi pasywnie</i>	42

	<i>Radioterapia protonowa olówkową wiązką skanującą</i>	43
3.5	Radioterapia protonowa w IFJ PAN	44
3.5.1	Stanowiska radioterapii nowotworów oka w IFJ.....	46
	<i>Stanowisko przy cyklotronie AIC-144</i>	46
	<i>Stanowisko przy cyklotronie Proteus C-235</i>	48
3.5.2	Procedura leczenia nowotworów oka w IFJ	48
4	Przestrzennie frakcjonowana radioterapia protonowa.....	51
4.1	Przestrzennie frakcjonowana radioterapia przy pomocy promieniowania megawoltowego	51
4.1.1	Radioterapia mikro-wiązkami MRT i mini-wiązkami MBRT	54
4.2	Przestrzennie frakcjonowana radioterapia protonowa	58
4.2.1	Wybrane metody formowania mini-wiązek protonowych	60
4.2.2	Przegląd badań przedklinicznych i obliczeniowych dotyczących zastosowania przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.	62
5	Metody dozymetryczne wykorzystywane w dozymetrii wiązki protonowej i do pomiaru dawek poza polem napromieniania.	67
5.1	Dozymetria wiązki protonowej w warunkach referencyjnych.....	67
5.2	Wybrane metody dozymetrii względnej wykorzystywane w radioterapii protonowej i przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej.....	69
	<i>Komory jonizacyjne</i>	70
	<i>Urządzenia aktywne do dwuwymiarowych pomiarów rozkładów dawki</i>	72
	<i>Dwuwymiarowa dozymetria pasywna za pomocą folii TLD</i>	74
5.3	Wybrane metody dozymetrii wykorzystywane do pomiaru promieniowania wtórnego i rozproszonego w radioterapii protonowej	75
6	Przestrzennie frakcjonowana wiązka protonowa na potrzeby radioterapii nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144	80
6.1	Metody badania przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.....	80
6.1.1	Założenia dla obliczeń i symulacje <i>Monte Carlo</i>	80
6.1.2	Pomiary głębokościowych i poprzecznych rozkładów dawki.....	82
6.2	Wstępne pomiary rozkładów dawki od kolimatorów z pojedynczym otworem.....	83
6.3	Obliczenia <i>Monte Carlo</i> dla monoenergetycznej wiązki formowanej kolimatorami wielootworkowymi	84
6.3.1	Parametry kolimatorów wielootworkowych użyte w symulacjach	85

6.3.2	Obliczenia rozkładów dawki w zależności od odległości c-t-c oraz średnicy otworu d	85
6.3.3	Obliczenia rozkładów dawki dla kolimatorów szczelinowych.....	88
6.3.4	Sprawdzenie wpływu materiału kolimatora na kształt rozkładu głębokościowego dawki	89
6.3.5	Optymalizacja odległości CPD dla kolimatorów gridowych	90
6.4	Pomiary poprzecznych i głębokościowych rozkładów dawki od wiązki monoenergetycznej, formowanych przez wybrane kolimatory gridowe	91
6.4.1	Przygotowanie kolimatorów gridowych na potrzeby pomiarów	91
6.4.2	Weryfikacja pomiarowa lateralnych rozkładów dawki formowanej przez kolimatory gridowe.....	92
6.4.3	Rozkłady lateralne dawki dla różnych odległości pomiędzy kolimatorem gridowym a izocentrum stanowiska dla wiązek monoenergetycznych	93
6.4.4	Pomiary głębokościowych rozkładów dawki w fantomie wodnym	95
6.5	Porównanie pomiarów z wynikami symulacji <i>Monte Carlo</i> i ich dyskusja.....	97
6.5.1	Porównanie lateralnych rozkładów dawki.....	97
6.5.2	Głębokościowe rozkłady dawki.....	99
6.6	Przestrzennie frakcjonowana modulowana wiązka protonowa	102
6.6.1	Elementy mechaniczne układu formowania SOBP przy pomocy wiązki przestrzenie frakcjonowanej	103
6.6.2	Weryfikacja pomiarowa poprzecznych i głębokościowych rozkładów dawki w SOBP dla wiązek gridowych.	105
6.7	Dyskusja wyników i wnioski	114
7	Rozkład dawki promieniowania wtórnego i rozproszonego w fantomie wodnym w przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonów – eksperyment „Grid Project” EURADOS 2018.....	118
7.1	Eksperyment „Grid Project” grupy WG9 EURADOS.....	118
7.1.1	Przygotowanie i dozymetria pola promieniowania na potrzeby eksperymentu „Grid Project”	119
7.1.2	Symulacje <i>Monte Carlo</i>	120
7.1.3	Kolimator gridowy	122
7.1.4	Dozymetria pola promieniowania na potrzeby eksperymentu „Grid Project”	123
7.1.5	Wybór i uzasadnienie planu napromieniania.....	132
7.2	Układ pomiarowy i warunki napromieniania.....	133
7.2.1	Fantom wodny zastosowany w eksperymencie	133

7.2.2	Detektory promieniowania gamma i neutronów wykorzystane w eksperymencie	135
7.2.3	Warunki napromieniania	137
7.3	Wyniki pomiarów dawek promieniowania gamma D_γ , gamma-równoważnika dawki od neutronów D_n i równoważnika dawki od neutronów H napromienionych w trakcie eksperymentu	139
7.3.1	Rozkłady dawki i gamma-równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F1 w fantomie wodnym.....	139
7.3.2	Rozkłady równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F2 w fantomie wodnym	141
7.3.3	Rozkłady dawki, gamma-równoważnika dawki oraz równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F3 w fantomie wodnym	142
7.3.4	Rozkłady równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F4 w fantomie wodnym	144
7.3.5	Rozkłady dawki i gamma-równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F5 w fantomie wodnym.....	144
7.3.6	Widma neutronowe promieniowania wtórnego.....	146
7.4	Analiza i dyskusja wyników uzyskanych z detektorów TLD, RPL i PADC, eksponowanych w polu promieniowania wtórnego wytwarzanego przez przestrzenie frakcjonowaną wiązkę protonów	148
7.4.1	Porównanie rozkładów promieniowania wtórnego i rozproszonego w przypadku napromienienia techniką grid i techniką wiązki skanującej.	153
7.4.2	Porównanie uzyskanych wyników dawek od promieniowania wtórnego i rozproszonego z danymi literaturowymi	159
7.5	Podsumowanie i wnioski	161
8	Podsumowanie i wnioski końcowe	164
	LITERATURA.....	167
	ZAŁĄCZNIKI	180
	Załącznik I.....	180
	Załącznik II	182

LISTA SKRÓTÓW

BP	pik Bragga (ang. <i>Bragg Peak</i>)
CCB	Centrum Cyklotronowe Bronowice
CCD	matryca światłoczuła (ang. <i>Charge-Coupled Device</i>)
CPD	odległość fantom-kolimator (ang. <i>Collimator to Phantom Distance</i>)
CSDA	przybliżenie ciągłego spowalniania (ang. <i>Continuous Slowing Down Approximation</i>)
c-t-c	odległość między środkami otworów kolimatora (ang. <i>center to center distance</i>)
DF	spadek dystalny (ang. <i>Distal Fall-Off</i>)
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
FWHM	szerokość połówkowa (ang. <i>Full Width at Half-Maximum</i>)
ICPO	Institut Curie Proton Therapy Centre w Orsay
LET	liniowe przekazanie energii (ang. <i>Linear Energy Transfer</i>)
MBRT	radioterapia mikro-wiązkowa (ang. <i>Microbeam Radiation Therapy</i>)
MC	<i>Monte Carlo</i> , metoda obliczeniowa
MCP	detektor termoluminescencyjny na bazie LiF aktywowany magnezem, miedzią i fosforem
MCS	wielokrotne rozpraszania kulombowskie (ang. <i>Multiple Coulomb Scattering</i>)
MRT	radioterapia mini-wiązkowa (ang. <i>Minibeam Radiation Therapy</i>)
MTS	detektor termoluminescencyjny na bazie LiF aktywowany magnezem i tytanem
NPI CAS	Nuclear Physics Institute Czech Academy of Sciences
OSL	detektor optycznie stymulowanej luminescencji
PADC	detektory śladowe oparte o węglan allilodiglikolu (ang. <i>poly-allyl diglycolcarbonate</i>)
PBS	ołówkowa wiązka skanując (ang. <i>Pencil Beam Scanning</i>)
PMMA	polimer, z którego wytwarza się szkło akrylowe (ang. <i>polymethyl methacrylate</i>)
pMRT	mini-wiązkowa radioterapia protonowa (ang. <i>proton Minibeam Radiation Therapy</i>)
pSFRT	przestrzennie frakcjonowana radioterapia protonowa (ang. <i>proton Spatially Fractionated Radiation Therapy</i>)
PVDR	stosunek dawki pik do doliny (ang. <i>Peak-to-Valley Dose Ratio</i>)
RBI	Ruđer Bošković Institute
RM	modulator zasięgu (ang. <i>Range Modulator</i>)
RPL	detektory radiofotoluminescencyjne
RS	dyskryminator zasięgu (ang. <i>Range Shifter</i>)
SFRT	przestrzennie frakcjonowana radioterapia (ang. <i>Spatially Fractionated Radiation Therapy</i>)
SOBP	poszerzony pik Bragga (ang. <i>Spread-Out Bragg Peak</i>)
TLD	detektory termoluminescencyjne
TPS	system planowania leczenia (ang. <i>Treatment Planning System</i>)
UAB	Universitat Autònoma de Barcelona
WER	stosunek ekwiwalentu wody (ang. <i>Water Equivalent Ratio</i>)
WET	grubość ekwiwalentu wody (ang. <i>Water Equivalent Thickness</i>)

Streszczenie

Radioterapia protonowa jest jedną z metod leczenia nowotworów, w której odpowiednio uformowana wiązka protonów precyzyjnie napromienia obszar guza przy jednoczesnym oszczędzeniu otaczających zdrowych tkanek oraz narządów krytycznych pacjenta. Pewnym ograniczeń radioterapii są możliwe komplikacje wywołane reakcjami skóry w miejscu wejścia wiązki terapeutycznej w ciało pacjenta, m.in. w przypadku pasywnie formowanej wiązki protonowej do napromienienia nowotworów oka prowadzonej przez częściowo lub całkowicie zamkniętą powiekę.

Jedną z możliwości zmniejszenia niepożądanego reakcji tkanek znajdujących się na drodze wiązki do guza, jest zastosowanie nowego sposobu formowania wiązki protonowej. Jest to technika, zwana przestrzennie frakcjonowaną radioterapią protonową pSFRT (ang. *proton Spatially Fractionated Radiation Therapy*) lub gridową radioterapią protonową (ang. *Proton Grid Therapy*). Metoda ta polega na uzyskaniu bardzo niejednorodnego rozkładu dawki w rejonie wejścia wiązki w tkanki pacjenta i jednorodnego rozkładu dawki w objętości guza. Tak uformowany rozkład dawki można uzyskać stosując np. kolimatory gridowe o odpowiednio dobranych parametrach siatki. Badania radiobiologiczne, w tym badania prowadzone na zwierzętach oraz testy kliniczne prowadzone na pacjentach pokazują, że tkanka zdrowa niejednorodnie napromieniona tak uformowaną wiązką regeneruje się szybciej i spada liczba powikłań u pacjentów.

W trakcie realizacji niniejszej pracy przebadano w jaki sposób można uformować przestrzennie frakcjonowaną wiązkę protonową, która mogłaby zostać użyta w radioterapii protonowej nowotworów oka. Badania obliczeniowe dla kilku modeli kolimatorów gridowych dostarczyły danych, które pomogły wybrać optymalne konfiguracje fizycznych kolimatorów. Dla dwóch wybranych kolimatorów przeprowadzono weryfikację poprzecznego i głębokościowego rozkładu dawki na stanowisku do radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144, z wykorzystaniem dostępnej aparatury do kontroli jakości wiązki. Następnie, przy pomocy zaprojektowanych modulatorów energii przeprowadzono weryfikację rozkładów formowanego poszerzonego piku Bragga SOBPa dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.

Na kształt poprzecznych i głębokościowych rozkładów dawki istotny wpływ mają parametry zastosowanego kolimatora, jak średnica otworu d oraz geometria układu napromieniania (odległość fantomu od kolimatora CPD (ang. *Collimator to Phantom Distance*)). Zmniejszając wartość CPD można uzyskać głębszą frakcjonację wiązki, zwiększając CPD zmniejsza się przestrzenna frakcjonacja wiązki charakteryzowana przez parametr PVDR (ang. *Peak to Valley Dose Ratio*). Minimalna odległość CPD, która jest możliwa przy napromienianiu pacjenta pozwala, niezależnie od szerokości modulacji, na uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki dopiero od pewnej głębokości, umożliwiając tym napromienianie głęboko położonych guzów i prowadzenia wiązki przez powiekę. Zgromadzone dane pomiarowe, przedstawione analizy i uzyskane wyniki prowadzą do wniosku, że możliwe jest uformowanie pola promieniowania, które będzie mogło być wykorzystane do zabiegów w radioterapii protonowej nowotworów oka.

Drugim celem pracy było zbadanie rozkładów dawek dostarczanych przez promieniowanie wtórne i rozproszone powstające w trakcie przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej formowanej kolimatorem gridowym. Przedstawione w pracy wyniki są efektem współpracy w ramach European Radiation Dosimetry Group EURADOS i przeprowadzonego w ramach Working Group WG9 eksperymentu „Grid Project”.

Analiza wyników wykazała, że dla pola wiązki $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$, bliżej kolimatora gridowego dominują dawki od promieniowania gamma D_γ , a bliżej środka SOBPa dominują neutrony termiczne wyrażone przez gamma-równoważnik dawki od neutronów D_n . Wraz z oddalaniem się od kolimatora oraz pola wiązki protonowej udział promieniowania gamma maleje szybciej niż udział neutronów termicznych, spada również udział neutronów prędkich na skutek ich spowolnienia. Wartości dawek D_γ/D_p , D_n/D_p w obszarze półcienia pola wiązki nie przekraczają 200 mGy/Gy , a równoważnika dawki H/D_p są na poziomie 20 mSv/Gy . W odległości 45 cm od kolimatora gridowego wartości dawki pochłoniętej, gamma-równoważnik dawki i równoważnika dawki od neutronów spadają odpowiednio do wartości rzędu $0,1\text{ mGy/Gy}$, $0,5\text{ mGy/Gy}$ i $0,5\text{ mSv/Gy}$.

Napromienianie techniką grid generuje wyższe dawki od promieniowania wtórnego i rozproszonego niż w przypadku napromieniania wykonywanych techniką PBS (ang. *Pencil Beam Scanning*). W przypadku promieniowania gamma oszacowano 5-krotny wzrost dawki pochłoniętej, w przypadku γ -równoważnika dawki od neutronów 15-krotny wzrost, równoważnika dawki od neutronów 8-krotny. Dawki te nie odbiegają jednak od dawek, na jakie eksponowani są pacjenci w przypadku zabiegów napromieniania wykonywanych wiązką protonową formowaną technikami pasywnymi.

Abstract

Proton radiotherapy is one of the methods of cancer treatment in which a properly shaped beam of protons precisely irradiates the tumor area while sparing the surrounding healthy tissues and the patient's critical organs. Some of the limitations of radiotherapy are possible complications caused by skin reactions at the point of entry of the therapeutic beam into the patient's body, e.g. in the case of a passively formed proton beam to irradiate eye tumors through a partially or fully closed eyelid.

One possibility to reduce the adverse reaction of tissues in the path of the beam to the tumor is the use of a new method of proton beam formation. This is a technique called proton Spatially Fractionated Radiation Therapy (pSFRT) or Proton Grid Therapy. This method consists in obtaining a very inhomogeneous dose distribution in the area of beam entry into the patient's tissues and a homogeneous dose distribution in the tumor volume. Dose distribution formed in this way can be obtained using grid collimators with appropriate grid parameters. Radiobiological studies, including studies on animals and clinical tests on patients, show that healthy tissue irradiated with a beam formed in this way regenerates faster and the number of complications in patients decreases.

During the implementation of this work, it was investigated how to form a spatially fractionated proton beam that could be used in proton radiotherapy of eye tumors. Monte Carlo simulations for several models of grid collimators provided data for selecting the optimal configuration of physical collimators. Finally, for two collimators, verification of the lateral and depth distribution of the dose was carried out on the facility for proton radiotherapy of eye tumors at the AIC-144 cyclotron, using the available equipment for beam quality control in radiotherapy. Then, using the designed modulators, the distributions of the formed spread out Bragg Peak (SOBP) for the spatially fractionated proton beam were verified.

The shape of the lateral and depth dose distributions is significantly influenced by the parameters of the collimator used, such as the diameter of the hole d and the geometry of the irradiation system - Collimator to Phantom Distance (CPD). By reducing the CPD value, a larger fractionation of the beam can be obtained, by increasing the CPD, the spatial fractionation of the beam, characterized by the PVDR (Peak to Valley Dose Ratio) parameter, decreases. The minimum CPD distance that is possible with irradiated patients allows, regardless of the modulation, to obtain a uniform dose distribution only from a certain depth, thus enabling the irradiation of deep-situated tumors and leading the beam through the eyelid. The collected measurement data presented analyzes and obtained results lead to the conclusion that it is possible to form a radiation field that can be used for proton radiotherapy treatments of eye tumors.

The second aim of the study was to investigate the distribution of doses delivered by secondary radiation generated during spatially fractionated proton radiotherapy. The "Grid Project" experiment was carried out in cooperation with the European Radiation Dosimetry Group EURADOS in CCB IFJ PAN.

The analysis of the results showed that for the 10 cm \times 10 cm \times 10 cm beam field, out-of-field doses from gamma radiation D_γ dominate closer to the grid collimator, and thermal neutrons expressed by the γ -equivalent neutron dose D_n dominate closer to the center of the SOBP. With the distance from the collimator and the field of the proton beam, the contribution of gamma radiation decreases faster than the contribution of thermal neutrons, and the contribution of fast neutrons also decreases due to their slowdown. The dose values D_γ/D_p , D_n/D_p in the penumbra area of the beam field do not exceed 200 mGy/Gy, and the neutron dose equivalent H/D_p was obtained at the level of 20 mSv/Gy. At a distance of 45 cm from the grid collimator, these values decrease to values of the order of 0.1 mGy/Gy, 0.5 mGy/Gy and 0.5 mSv/Gy, respectively.

Grid irradiation generates higher doses from secondary radiation than in the case of irradiation using the Pencil Beam Scanning (PBS) technique. In the case of gamma radiation, a 5-fold increase in the absorbed dose was estimated, in the case of γ -equivalent neutron dose, a 15-fold increase, and an 8-fold increase in the neutron dose equivalent. However, these doses do not differ from the doses to which patients are exposed in the case of irradiation procedures performed with a proton beam formed using passive techniques.

1 Wprowadzenie i cel pracy

1.1 Wprowadzenie

Radioterapia protonowa jest jedną z metod leczenia nowotworów, w której do napromieniania guza stosuje się odpowiednio uformowaną wiązkę protonów. Charakterystyczne dla radioterapii protonowej jest to, że odpowiednia dawka promieniowania jest precyzyjnie dostarczana do leczonego nowotworu przy jednoczesnym oszczędzeniu otaczających zdrowych tkanek oraz narządów krytycznych pacjenta. Jednym z ograniczeń radioterapii są możliwe komplikacje wywołane reakcjami skóry w miejscu wejścia wiązki terapeutycznej w ciało pacjenta. Reakcje te mogą być szczególnie nasilone przy stosowaniu tzw. hypofrakcjonacji, czyli podawania dawki terapeutycznej w mniejszej liczbie frakcji i odpowiednio wyższej dawce frakcyjnej lub w przypadku podania jednorazowo pełnej dawki terapeutycznej. Z sytuacją taką mamy do czynienia np. w przypadku radioterapii protonowej czerniaka błony naczyniowej oka, gdzie dawka całkowita 60 Gy(RBE) jest podawana najczęściej w czterech frakcjach po 15 Gy(RBE).

Jedną z możliwości zmniejszenia dawki w narządach krytycznych znajdujących się na drodze wiązki do guza, jest zastosowanie przestrzennej frakcjonacji wiązki protonowej. Jest to innowacyjna technika, zwana przestrzennie frakcjonowaną radioterapią protonową pSFRT (ang. *proton Spatially Fractionated Radiation Therapy*) lub gridową radioterapią protonową (ang. *Proton Grid Therapy*). Metoda ta polega na zastosowaniu równoległych mini-wiązek do napromienienia zmian nowotworowych, uzyskując bardzo niejednorodny rozkład dawki w rejonie wejścia wiązki w tkanki pacjenta i jednorodnego rozkładu dawki w objętości guza. Tak uformowany rozkład dawki można uzyskać stosując np. odpowiednio zaprojektowane kolimatory. Badania radiobiologiczne, w tym badania prowadzone na zwierzętach oraz testy kliniczne prowadzone na pacjentach pokazują, że tkanka zdrowa niejednorodnie napromieniona tak uformowaną wiązką regeneruje się szybciej i spada liczba powikłań u pacjentów.

Jedynym ośrodkiem w Polsce, w którym napromienia się nowotwory pacjentów onkologicznych wiązkami protonów jest CCB w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. Od 2011 roku prowadzone są tu zabiegi napromieniania pacjentów onkologicznych. W okresie od 2011 do 2015 roku prowadzono radioterapię protonową nowotworów oka wykorzystując wiązkę o energii 60 MeV produkowaną w cyklotronie izochronicznym AIC-144. Od 2016 roku radioterapia protonowa nowotworów oka odbywa się w nowym ośrodku z wykorzystaniem wiązki protonowej z cyklotronu Proteus C-235 na stanowisku dedykowanym terapii oka. CCB IFJ PAN posiada również dwa stanowiska z ramieniem obrotowym tzw. gantry wyposażone w głowice z wiązką skanującą, na których prowadzone są napromieniania pacjentów z nowotworami zlokalizowanymi poza narządem wzroku.

Tematyka pracy doktorskiej dotyczy zagadnień przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej zarówno w związku z radioterapią protonową nowotworów oka, jak i przestrzennie frakcjonowaną radioterapią protonową dla nowotworów zlokalizowanych w innych narządach.

W radioterapii protonowej nowotworów oka odpowiednio uformowana wiązka jest najczęściej podawana przez część proksymalną gałki ocznej. W celu ochrony powieki, powieka jest odsuwana poza pole promieniowania przy pomocy retraktorów, tak, aby zarówno skóra powieki, jak i krawędź powieki nie znajdowały się w polu wiązki protonowej. Całkowite odsunięcie powieki z pola promieniowania nie zawsze jest możliwe. Szczególnie trudne jest to w przypadku leczenia osób młodych, gdy skóra powieki jest bardziej sprężysta i mniej podatna na rozciąganie. Napromienianie przez częściowo zamkniętą powiekę nie jest wskazane zarówno ze względu na wysoką wrażliwość krawędzi powieki na zdeponowaną dawkę i występowanie w tym obszarze powikłań popromiennych jak i na związane z takim wprowadzeniem wiązki zmiany kształtu w obszarze dystalnym wiązki. Uszkodzenie krawędzi powieki może również powodować trwałe zmiany w strukturze komórek nabłonka rogówki, mechaniczne podrażnienie rogówki przez opuchniętą krawędź powieki, a nawet jej perforację (Konstantinidis et al., 2015), (Romanowska-Dixon et al., 2016). Aby ograniczyć napromienienie krawędzi powieki można przeprowadzić napromienianie przez zamkniętą powiekę, co znacząco ogranicza dawkę na krawędź powieki, ale powoduje objęcie wiązką znacznej powierzchni skóry powieki. Badania kliniczne potwierdziły zmniejszenie objawów popromiennych oka i uczucia dyskomfortu pacjenta. Napromieniania guza przez zamkniętą powiekę praktykuje się w Royal Liverpool University Hospital i Douglas Cyclotron w Clatterbridge Cancer Centre, ośrodkach radioterapii protonowej oka (Damato et al., 2013). W latach 1992-2007 ośrodki te przeprowadziły badania kliniczne dla 63 pacjentów po napromienieniu przez zamkniętą powiekę. Obserwacja pacjentów trwała 2,5 roku, (Konstantinidis et al., 2015). U 15 pacjentów napromienienia prowadzono z objęciem krawędzi powieki (dawka na brzeg powieki wynosiła 26,5 Gy(RBE)), przez co wystąpiły objawy popromienne w postaci utraty rzęs, czy podrażnienia rogówki. U żadnego z 48 pacjentów, którzy byli leczeni z pominięciem krawędzi powieki, nie rozwinęły się istotne problemy z powiekami lub powierzchnią oka, przy zachowaniu pełnej kontroli guza. U części pacjentów odnotowano zaczerwienienie, obrzęk (Konstantinidis et al., 2015). Po 10 latach od zabiegu napromienienia u 95 % chorych nie wystąpiła wznowa guza.

Możliwym rozwiązaniem uniknięcia lub zmniejszenia powikłań skóry powieki mogłoby być zastosowanie wiązki przestrzennie frakcjonowanej do napromieniania nowotworów oka przez zamkniętą powiekę. Bardzo niejednorodny rozkład dawki w części proksymalnej przestrzennie frakcjonowanej wiązki potencjalnie mógłby przyczynić się do obniżenia uszkodzeń popromiennych powierzchni skóry powieki ze względu na mechanizmy biologiczne prowadzące do znacznie szybszych regeneracji tkanek napromienionych mini-wiązką, w obszarach wysokiej dawki, poprzez komórki 'nienapromienione', które w trakcie

ekspozycji znalazłyby się w sąsiadujących obszarach niskiej dawki. Na większych głębokościach w ciele pacjenta mini-wiązki protonowe ze względu na rozproszenia, poszerzają się na tyle, że zanikają piki i doliny, a rozkład dawki w obszarze docelowym staje się jednorodny.

Innym ważnym aspektem zastosowania przestrzennej frakcjonacji wiązki protonowej jest szczególna zależność dawka-objętość (Sheikh et al., 2019). Zastosowanie bardzo wąskich wiązek pola promieniowania zwiększa tolerancję zdrowych tkanek na wyższe dawki (Curtis, 1967), (Hopewell, 2000), co w przypadku radioterapii protonowej nowotworów oka, również mogłoby przyczynić się do zmniejszenia powikłań zdrowych tkanek znajdujących się na drodze wiązki protonowej.

W radioterapii nowotworów zlokalizowanych w innych częściach ciała problemem staje się napromieniowanie skóry oraz narządów, które znajdują się na drodze wiązki protonowej przed obszarem tarczowym i występowanie w tych obszarach powikłań popromiennych. Stąd zastosowanie wiązki przestrzennie frakcjonowanej daje szansę zmniejszenia pojawienia się powikłań w tkankach, przez które prowadzona jest wiązka do nowotworu. Jednakże przy stosowaniu kolimatorów gridowych do formowania wiązki, który powinien znajdować się blisko ciała pacjenta, ze względu na rozproszenia wiązki protonowej na kolimatorze, należy spodziewać się zwiększonego promieniowania wtórnego (gamma, neutrony) generowanego przy przejściu wiązki przez kolimator. Promieniowanie to będzie docierać do obszarów odległych objętości napromienianej protonami i może być przyczyną powstawania nowotworów wtórnych. Dawki od promieniowania wtórnego i rozproszonego silnie zależą od techniki formowania wiązki, wielkości pola terapeutycznego oraz stosowanej energii protonów.

1.2 Cele pracy

W rozprawie doktorskiej dotyczącej dozymetrii w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej zostały postawione dwa cele:

W odniesieniu do radioterapii protonowej nowotworów oka celem pracy było sprawdzenie możliwości formowania przestrzennie frakcjonowanych rozkładów dawki dla wiązki protonowej formowanej przy pomocy kolimatorów gridowych i zaprojektowanych modulatorów energii, optymalizacja parametrów kolimatorów oraz określenie odpowiedniej geometrii układu formowania wiązki w stosunku do pola napromienienia. Optymalizacja parametrów kolimatorów gridowych oraz optymalizacja geometrii układu formowania wiązki realizowana była przy pomocy symulacji układu formowania wiązki technikami *Monte Carlo* z użyciem programu FLUKA (Ferrari et al., 2005). Weryfikację pomiarową rozkładów dawki dla pól formowanych przez specjalnie zaprojektowane i wytworzone kolimatory gridowe wykonano przy pomocy dostępnych metod pomiarowych, rozwiniętych w IFJ PAN do stosowania w praktyce klinicznej przy radioterapii protonowej nowotworów oka.

W przypadku zastosowania przestrzenie frakcjonowanej radioterapii protonowej do napromieniania dużych pól (o wymiarach $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$) z wykorzystaniem ołówkowej wiązki skanującej celem pracy było zbadanie rozkładów promieniowania rozproszonego i wtórnego, które generowane jest przy formowaniu wiązki przestrzenie frakcjonowanej przy pomocy kolimatora gridowego. Przygotowany i zweryfikowany układ formowania przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonowej został wykorzystany do przeprowadzenia eksperymentu „Grid Project” realizowanego w ramach współpracy European Radiation Dosimetry Group EURADOS Working Group 9 mającego na celu ocenę rozkładu dawek od promieniowania gamma i neutronów generowanych przez taki kolimator. Pomiarów przeprowadzono przy pomocy trzech typów detektorów pasywnych (detektory termoluminescencyjne TLD, detektory radiofotoluminescencyjne RPL, detektory śladowe PADC) umieszczonych w fantomie wodnym.

1.3 Zakres pracy

Badania realizowane na potrzeby rozprawy doktorskiej zostały wykonane w Zakładzie Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej NZ62 oraz w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

Wyniki badań uzyskane podczas realizacji założonych celów rozprawy doktorskiej przedstawiono w dwóch rozdziałach 6 i 7, odpowiednio zatytułowanych: „Przestrzenie frakcjonowana wiązka protonowa na potrzeby radioterapii nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144” oraz „Rozkład dawki promieniowania wtórnego i rozproszonego w fantomie wodnym w przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonów – eksperyment „Grid Project” EURADOS 2018”

Przedstawione w rozdziale 6 wyniki obliczeniowe oraz eksperymentalne dotyczą formowania przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonowej formowanej za pomocą kolimatorów gridowych na potrzeby radioterapii nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144. Część obliczeniową dotyczącą optymalizacji parametrów kolimatorów z wykorzystaniem programu FLUKA oraz ich analizę, jak i opracowanie wyników pomiarowych wykonała samodzielnie autorka pracy. Wszystkie symulacje MC były prowadzone na klastrze obliczeniowym komputera dużej mocy obliczeniowej Prometheus, który zainstalowany jest w Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Do uruchamiania danych wejściowych oraz konwersji danych wykorzystano skrypty udostępnione dzięki uprzejmości dr Leszka Grzanki. W eksperymenty na stanowisku do terapii oka przy cyklotronie AIC-144 zaangażowani byli pracownicy IFJ PAN. Wszystkie kolimatory i modulatory energii wykorzystane w eksperymentach wykonano w Dziale Budowy Aparatury i Infrastruktury Naukowej DAI IFJ PAN.

Przedstawione w rozdziale 7 wyniki obliczeniowe oraz eksperymentalne dotyczą eksperymentu „Grid Project” realizowanego w ramach EURADOS. Uzyskane wyniki badań

są efektem współpracy autorki z międzynarodową grupą EURADOS WG9. Eksperyment przeprowadzono w CCB IFJ PAN, w który zaangażowani byli członkowie grupy EURADOS WG9 oraz pracownicy IFJ PAN.

Przygotowanie detektorów i odczyty dawek zarejestrowanych przez detektory wykonywali członkowie grupy WG9 w swoich ośrodkach naukowych. Zamieszczone w pracy wyniki symulacji MC widma wtórnego promieniowania neutronowego wewnątrz fantomu wodnego wykonał członek grupy EURADOS WG9 Miguel Caballero-Pacheco z ośrodka naukowego Universitat Autònoma de Barcelona UAB. Na podstawie uzyskanych danych obliczeniowych autorka pracy wykonała wykresy prezentowane w tym rozdziale.

W ramach pracy przeprowadzono zbiorczą analizę wyników uzyskanych z pomiarów promieniowania gamma i neutronów przez grupy badawcze uczestniczące w projekcie. Wyniki eksperymentu „Grid Project” porównano z rezultatami otrzymanymi z eksperymentu przeprowadzonego w ramach EURADOS WG9 w ośrodku radioterapii w Trento (Stolarczyk et al., 2018), w trakcie którego wykorzystywane były podobne metody dozymetryczne, zastosowano ten sam fantom wodny, podobną geometrię napromieniania i pola promieniowania zlokalizowane na takiej samej głębokości o wymiarach $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$, formowane przy pomocy ołówkowej wiązki skanującej.

Do zadań autorki należało zaproponowanie i przedstawienie planu eksperymentu podczas EURADOS Annual Meeting 2018 w Lizbonie; zaprojektowanie i weryfikacja wykonanego w DAI IFJ PAN kolimatora gridowego; przeprowadzenie dozymetrii wiązki formowanej kolimatorem gridowym oraz porównanie uzyskanych rozkładów dawki z obliczonym rozkładem dla takiej samej geometrii przy pomocy oprogramowania FLUKA; analiza i opracowanie danych eksperymentalnych.

2 Wybrane własności wiązki protonowej

2.1 Oddziaływanie protonów z materią

Protony to cząstki elementarne o dodatnim ładunku elektrycznym $e = +1,602 \cdot 10^{-19}$ C i masie spoczynkowej $m_p = 1,6726 \cdot 10^{-27}$ kg.

Protony przyspieszone do energii od 60 do 250 MeV znajdują zastosowanie w radioterapii do leczenia zmian nowotworowych zlokalizowanych w ciele pacjenta. Poruszająca się ciężka cząstka naładowana oddziałuje elektromagnetycznie z elektronami powłok atomowych oraz jądrami atomów ośrodka tracąc energię. W wyniku wielokrotnych zderzeń ostatecznie protony zatrzymują się na określonej głębokości deponując największą część swojej energii pod koniec zasięgu.

Przy przejściu protonów przez materię, dominującym procesem jest oddziaływanie kulombowskie z elektronami atomów ośrodka. Rozproszenia niesprężyste protonów na elektronach atomów prowadzą do wzbudzenia oraz jonizacji atomów (Strzałkowski, 1978). Za straty energii protonów odpowiedzialne są głównie interakcje protonów z elektronami znajdującymi się na zewnętrznej powłoce tzw. elektronami walencyjnymi atomów tworzących ośrodek. Efektem tego oddziaływania jest oderwanie elektronu walencyjnego, co prowadzi do jonizacji atomów ośrodka (Hrynkiewicz, 2001). W wyniku jonizacji powstają m.in. elektrony zwane elektronami delta (δ -elektron), które posiadając wystarczającą energię przyczyniają się do jonizacji kolejnych atomów. Do wzbudzenia atomu dochodzi, wówczas gdy protony przekazują energię elektronom znajdującym się na wewnętrznych powłokach atomu. Stan tak wzbudzonego atomu jest stanem nietrwałym, co prowadzi do jego deekscytacji do normalnego stanu poprzez emisję fotonu lub elektronu walencyjnego.

Z uwagi na duże różnice masy spoczynkowej protonu i elektronu ($m_p \sim 1840 m_e$), proton podczas oddziaływania kulombowskiego z elektronami praktycznie nie zmienia trajektorii (Gottschalk, 2018), a przy każdym zderzeniu zostaje utracona bardzo mała część jego energii kinetycznej. Do znaczącej utraty energii protonu dochodzi w wyniku wielu kolejnych aktów jonizacji, a ilościowo straty energii protonu określa tzw. zdolność hamowania S (patrz podrozdział 2.2). Zdolność hamowania protonu S jest odwrotnie proporcjonalna do jego energii kinetycznej, czyli do jego kwadratu prędkości v^2 .

$$S \sim \frac{1}{v^2} \quad (2.1)$$

Protony przechodząc przez ośrodek, oprócz zderzeń z elektronami, ulegają oddziaływaniom z dodatnimi potencjałami jąder atomowych wskutek wielokrotnych rozprożeń kulombowskich MCS (ang. *Multiple Coulomb Scattering*) (Moliere, 1948), (Moliere, 1947). W przeciwieństwie do zderzeń z elektronami elastyczne zderzenia protonów z jądrami prowadzą do zmiany trajektorii protonów ze względu na zbliżone lub większe masy

jąder. Podczas wielokrotnych rozprożeń protonów następują względnie duże straty ich energii.

Wysokoenergetyczne protony oddziałując z jądrami atomów mogą wywołać różnego typu reakcje jądrowe (Gotein, 2008). Niesprężyste oddziaływanie protonu z jądrem atomowym może prowadzić do przemiany jądrowej, w której z wzbudzonego jądra emitowana jest cząstka wtórna (proton, neutron, foton lub nukleon) (Newhauser & Zhang, 2015).

Protony mogą również zostać wyhamowane w polu elektrycznym jądra atomowego co skutkuje wygenerowaniem fotonów promieniowania hamowania (niem. *Bremsstrahlung*), (Cohen et al., 1963). W zakresie energii cząstek stosowanych nowotworów radioterapii protonowej zjawisko to jest znikome.

2.2 Podstawowe wielkości fizyczne stosowane do opisu wiązki protonowej

Liniowa zdolność hamowania

Straty energii protonu wzdłuż jego toru określa liniowa zdolność hamowania S . Jest to wielkość opisująca szybkość, z jaką cząstki naładowane stopniowo tracą energię na swojej drodze przechodząc przez materię. Liniowa zdolność hamowania S definiowana jest jako (ICRU 85, 2011):

$$S = - \frac{dE}{dx} \quad (2.2)$$

gdzie E jest średnią energią traconą przez wiązkę protonów na drodze x . Jednostką zdolności hamowania S w układzie SI jest J/m, choć częściej zdolność hamowania podawana jest w keV/ μ m.

Masowa zdolność hamowania

W radioterapii stosuje się też wielkość nazywaną masową zdolnością hamowania, S/ρ , która wyraża zdolność hamowania przypadającą na jednostkę gęstości materiału ρ (ICRU 85, 2011):

$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} \quad (2.3)$$

Wielkość ρdx jest tzw. gęstością powierzchniową materiału. Masowa zdolność hamowania cząstki w danym ośrodku zależy od gęstości ośrodka, przez który przechodzi wiązka oraz od rodzaju i energii cząstki. Wielkość ta w układzie SI wyrażona jest w J·m²/kg, a często podawana jest w MeV·cm²/g

Formułę opisującą stratę energii cząstek naładowanych zaproponowali Bragga i Kleeman. Pierwotnie formuła ta była określona dla cząstek alfa (Bragg & Kleeman, 1905):

$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} = - \frac{E^{1-p}}{\rho \alpha p} \quad (2.4)$$

Wielkość p jest stałą, której wartość zależy od energii wiązki protonów, a α jest stałą, związaną z rodzajem materiału absorbera. Wartości parametrów α i p można wyznaczyć poprzez dopasowanie zasięgu i strat energii do danych teoretycznych lub eksperymentalnych (Newhauser & Zhang, 2015).

Stratę energii wiązki protonów można opisać z dobrym przybliżeniem przy pomocy formuły 2.4. Jednak znacznie dokładniejszy opis średnich strat energii cząstek naładowanych z uwzględnieniem efektów kwantowych został podany przez Bethego (Bethe, 1930) oraz Blocha (Bloch, 1933):

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.5)$$

gdzie N_A to liczba Avogadro, r_e to klasyczny promień elektronu, m_e to masa elektronu, Z to liczba atomowa ośrodka, A to masa atomowa ośrodka, z to ładunek protonu, c to prędkość światła, $\beta = \frac{v}{c}$, gdzie v to prędkość protonu, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$, I to średni potencjał jonizacyjny materiału ośrodka, δ to poprawka relatywistyczna wynikająca z ekranowania elektronów zewnętrznych powłok przez elektrony bliższe jądra, istotna dla materiałów o dużej gęstości, a C jest poprawką relatywistyczną związaną z elektronami zewnętrznymi powłok, szczególnie istotna dla energii protonów porównywalnych z energią elektronów w atomach (Newhauser & Zhang, 2015).

Z formuły Bethego – Blocha charakteryzującej efektywność oddziaływania cząstki naładowanej w konkretnym ośrodku można wyciągnąć kilka istotnych zależności. Zdolność hamowania protonu jest proporcjonalna do odwrotności kwadratu prędkości protonu $\frac{1}{v^2}$ (przybliżenie klasyczne) lub $\frac{1}{\beta^2}$ (przybliżenie relatywistyczne) oraz jest proporcjonalna do kwadratu ładunku protonu z . Na stratę energii wiązki protonów wpływ ma rodzaj ośrodka, przez który przechodzi wiązka protonów. Liniowy współczynnik hamowania jest proporcjonalny do gęstości absorbera ρ , a przy założeniu, że przekaz energii odbywa się poprzez oddziaływanie kulombowskie pomiędzy elektronami atomów a protonem, współczynnik S zależy też od gęstości elektronowej ośrodka. Stosunek liczby atomowej do liczby masowej ośrodka Z/A nie zmienia się znacząco dla większości materiałów, przez które może przechodzić wiązka. Dla pierwiastków wchodzących w skład materiałów konstrukcyjnych układów prowadzenia oraz formowania wiązki protonów, przykładowo wynosi on dla aluminium 0,43, a dla ołowiu 0,4. Biorąc pod uwagę skład tkanek ludzkich, w których przeważają węgiel, tlen, czy azot, Z/A wynosi około 0,5. Wyjątkiem jest wodór ($Z/A=1$), choć wodoru w ludzkim ciele wagowo jest około 10%. Zdolność hamowania zależy również od średniego potencjału wzbudzenia materiału absorbera I , który rośnie znacząco ze wzrostem liczby atomowej Z , od 19 eV dla wodoru, do 820 eV dla ołowiu. Jednak wpływ wartości potencjału jonizacji I na wartość zdolności hamowania S jest niewielki, gdyż S jest proporcjonalne do wyrażenia $\ln(I/I)$.

Fluencja

Fluencja Φ jest wielkością fizyczną charakteryzującą wiązkę promieniowania, zdefiniowaną jako liczba cząstek dN przechodzących przez sferę o przekroju da prostopadłym do kierunku ruchu cząstek (ICRU 85, 2011):

$$\Phi = \frac{dN}{da} \quad (2.6)$$

Jednostką fluencji jest $1/m^2$.

Strumień cząstek

Strumień cząstek \dot{N} jest to przyrost liczby cząstek dN w czasie dt (Wyckoff, 1980):

$$\dot{N} = \frac{dN}{dt} \quad (2.7)$$

Jednostką strumienia cząstek jest $1/s$.

Gęstość strumienia

Gęstość strumienia cząstek φ określa się jako przyrost fluencji $d\Phi$ w jednostce czasu dt :

$$\varphi = \frac{d\Phi}{dt} \quad (2.8)$$

Gęstość strumienia cząstek φ wyrażana jest w $1/(m^2 \cdot s)$.

Dawka pochłonięta

Dawkę pochłoniętą D definiuje się jako stosunek średniej wartości energii przekazanej przez promieniowanie do elementu masy ośrodka, przez które przechodzi promieniowanie, do masy tego elementu (ICRU 33, 1980). Dawka pochłonięta wyrażona jest wzorem:

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} \quad (2.9)$$

gdzie $d\bar{E}$ to średnia energia promieniowania przekazana materii, dm to masa ośrodka pochłaniającego promieniowanie. Jednostką dawki pochłoniętej w układzie SI jest J/kg, w radioterapii nazywana jest grejem.

$$1 [\text{Gy}] = 1 [\text{J/kg}].$$

Moc dawki pochłoniętej

Moc dawki pochłoniętej \dot{D} jest pojęciem określającym dawkę pochłoniętą w jednostce czasu (ICRU 33, 1980), wyrażana jako stosunek:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad (2.10)$$

gdzie dD to wartość dawki pochłoniętej, dt to czas w jakim nastąpiła absorpcja energii. Jednostką mocy dawki pochłoniętej \dot{D} w układzie SI jest J/(kg·s), wyrażanym również jako Gy/s.

Równoważnik dawki

Równoważnik dawki H jest to dawka pochłonięta ważona współczynnikiem jakości promieniowania Q określającym rodzaj promieniowania (fotony, elektrony, protony, neutrony, cząstki α) (ICRU 33, 1980). Równoważnik dawki wyrażony jest jako iloczyn:

$$H = D \cdot Q \quad (2.11)$$

W układzie SI jednostką równoważnika dawki H jest J/kg, nazywany siwertem.

$$1 [\text{Sv}] = 1 [\text{J/kg}]$$

Współczynnik jakości promieniowania Q , zdefiniowany przez ICRP (ang. *International Commission on Radiological Protection*) i ICRU (ang. *International Commission on Radiation Units and Measurements*), ma opisać ryzyko wystąpienia stochastycznych skutków oddziaływania promieniowania jonizującego z organizmem w zależności od liniowego przekazania energii LET (ICRP, 1990).

Grubość ekwiwalentu wodnego WET

W radioterapii mierzone wartości wygodnie jest odnosić do tego samego medium, co znacznie ułatwia ich porównanie. W rekomendacjach opracowanych przez ICRU (ICRU 59, 1998) oraz IAEA (ang. *International Atomic Energy Agency*) (IAEA TRS 398, 2000) zaleca się wykonywanie pomiarów dozymetrycznych w fantomach wodnych. Ze względu na specyfikę różnych dozymetrów wykorzystywanych do pomiarów dawek, pomiary dozymetryczne wykonywane są również w fantomach stałych. Fantomy stałe najczęściej wykonywane są z materiałów o własnościach dozymetrycznych podobnych do wody (ang. *water-equivalent*) lub tkanki (ang. *tissue-equivalent*).

W dozymetrii wiązki protonowej, do przeliczania parametrów pomiędzy materiałami, z którego wykonany jest fantom stały, zdefiniowano pojęcie grubości ekwiwalentu wodnego WET (ang. *Water Equivalent Thickness*). Z definicji WET jest to grubość warstwy wody t_w , po przejściu której protony tracą taką samą energię, co po przejściu przez materiał o grubości t_m . Wartość WET można wyliczyć na podstawie wzoru (Zhang i in. 2010):

$$WET = t_w = t_m \frac{\rho_m \overline{S_m}}{\rho_w \overline{S_w}} \quad (2.12)$$

gdzie ρ_m i ρ_w są odpowiednio gęstościami materiału i wody, a $\overline{S_m}$ i $\overline{S_w}$ oznaczają odpowiednio średnią masową zdolność hamowania w materiale i średnia masowa zdolność hamowania w wodzie.

W praktyce, wartość WET najprościej wyznaczyć pomiarowo poprzez wstawienie w tor wiązki materiału o danej grubości t_m . Różnica między zasięgiem w wodzie ($R_{90\%,w}$) i zasięgiem w badanym materiale ($R_{90\%,m}$) określa grubość ekwiwalentu wodnego tego materiału:

$$WET = R_{90\%,w} - R_{90\%,m} \quad (2.13)$$

Doświadczalnie wartości WET dla materiału należy wyznaczać dla energii zbliżonych do tych, dla których materiał będzie następnie używany, ponieważ grubość ekwiwalentu wodnego materiału zależy od energii i jakości promieniowania. W pomiarach klinicznych operuje się również bezwymiarowym parametrem WER (ang. *Water Equivalent Ratio*) wyrażający stosunek grubości wody t_w do grubości materiału t_m (Zhang, Taddei, et al., 2010):

$$WER = \frac{t_w}{t_m} \quad (2.14)$$

Liniowe przekazanie energii

Liniowe przekazanie energii LET (ang. *Linear Energy Transfer*) jest to ilość energii dE , którą cząstka jonizująca o danej energii przekazuje do ośrodka na drodze dx (ICRU 85, 2011):

$$LET = -\frac{dE}{dx} \quad (2.15)$$

Jednostką miary liniowego przekazania energii LET w układzie SI jest J/m. W praktyce często stosuje się jednak jednostki używane w mikro dozymetrii keV/ μ m lub MeV/cm. Liniowe przekazanie energii zależy od energii cząstki, rodzaju promieniowania, a także ośrodka przez, który przechodzi cząstka.

Względna skuteczność biologiczna

W radioterapii do porównania działania różnych typów promieniowania na struktury biologiczne wprowadzono współczynnik względnej skuteczności biologicznej, w nomenklaturze polskiej oznaczany WSB . W pracy przyjęto oznaczenie angielskie RBE (ang. *Relative Biological Effectiveness*). Wartość RBE definiuje się jako stosunek dawki promieniowania referencyjnego do dawki promieniowania testowego potrzebnej do wywołania tego samego efektu biologicznego. Za promieniowanie referencyjne przyjmuje się najczęściej, zgodnie z rekomendacjami protokołu IAEA TRS-398, promieniowanie gamma, którego źródłem jest izotop ^{60}Co (IAEA TRS 398, 2000):

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_t} \quad (2.16)$$

gdzie D_{ref} jest dawką promieniowania referencyjnego wywołującego określony efekt biologiczny, D_t jest dawką testowego promieniowania powodującego ten sam efekt biologiczny. Badanym efektem może być przykładowo przeżywalność komórek.

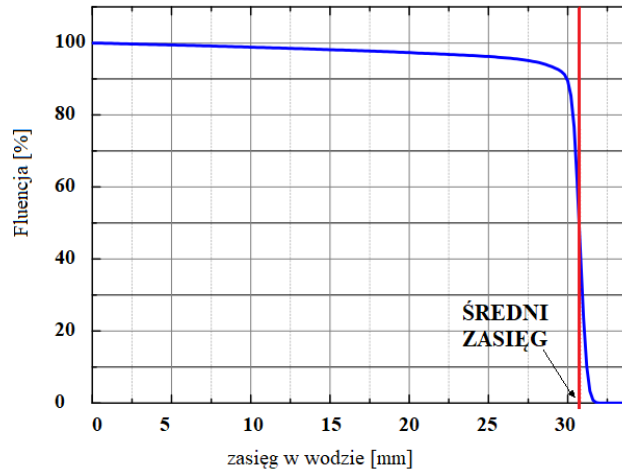
Wartość RBE jest wielkością wyznaczaną empirycznie. Wiele eksperymentów (Wouters et al., 2015), (Bettega et al., 2000), (Britten et al., 2013) (Słonina et al., 2014), (Paganetti et al., 2002) wykonanych na różnych wiązках protonowych oraz materiałach biologicznych dowiodły, że wartości RBE dla protonów mogą zmieniać się w zakresie od 1,0 do 1,3 (Paganetti, 2014). Ciężkie cząstki naładowane powodują więcej uszkodzeń biologicznych niż promieniowanie pośrednio jonizujące, takie jak promieniowanie X i γ (IAEA, 2010). Według wytycznych Raportu ICRU nr 78 na potrzeby radioterapii protonowej przyjęto wartość RBE równą 1,1 (ICRU 78, 2007), co znacząco upraszcza planowanie leczenia oraz przeliczenie dawki fizycznej uwzględniającej rodzaj stosowanego promieniowania. Obecnie coraz częściej rozważa się uwzględnienie zmienności RBE w zależności od energii lub wartości LET protonów, wprowadzając do systemów planowania wartości LET w celu otrzymania jednorodnego rozkładu dawki biologicznej.

W licznych publikacjach spotyka się pojęcie dawki ważonej po RBE , zwanej również dawką biologiczną, która jest iloczynem dawki fizycznej oraz wartości RBE (ICRU 78, 2007). Jednostką D_{RBE} jest Gy(RBE).

Zasięg wiązki protonów w materiale i straggling zasięgu

Zasięg wiązki protonów definiuje się jako głębokość w ośrodku, na której zatrzymała się połowa protonów wiązki (Newhauser & Zhang, 2015). Ze względu na stochastycznie zmienny charakter zderzeń, nawet cząstki wiązki monoenergetycznej, mające tę samą energię początkową, nie zatrzymają się dokładnie na tej samej głębokości, tylko fluktuują wokół pewnej wartości średniej. Liczba zderzeń potrzebnych do zatrzymania protonów w ośrodku będzie się nieznacznie różnić dla każdej cząstki. Skutkuje to zjawiskiem zmienności zasięgu znanym *straggling zasięgu* lub *straggling energetyczny* (Strzałkowski, 1978). Rozmycie energetyczne wiązki jest wynikiem oddziaływań cząstek naładowanych z ośrodkiem absorbera, ale również z elementami traktu wiązki transportującymi i formującymi wiązkę wygenerowaną w cyklotronie (Gottschalk, 2004). W konsekwencji zasięg jest z natury średnią wielkością, określoną dla wiązki, a nie dla poszczególnych cząstek.

Na podstawie definicji, zasięg protonów w ośrodku można określić np. przez pomiar ich fluencji. Przykładową zmianę fluencji wiązki protonów o energii 60 MeV w wodzie przedstawia rysunek 2.1, na którym również zaznaczono średni zasięg protonów. Początkowe łagodne obniżenie krzywej fluencji protonów spowodowany jest usuwaniem protonów w wyniku reakcji jądrowych. Natomiast następujący gwałtowny spadek krzywej jest wynikiem obniżenia liczby pierwotnych protonów na skutek całkowitej utraty energii. Koniec krzywej fluencji opada z zależnością sigmoidalną spowodowaną przez stochastyczny rozkład strat energii poszczególnych cząstek.



Rysunek 2.1 Względna zmiana fluencji dla wiązki protonów o energii 60 MeV w funkcji głębokości w wodzie (niebieska linia). Głębokość, na której fluencja protonów zmniejszy się o połowę określa średni zasięg wiązki protonów (czerwona linia).

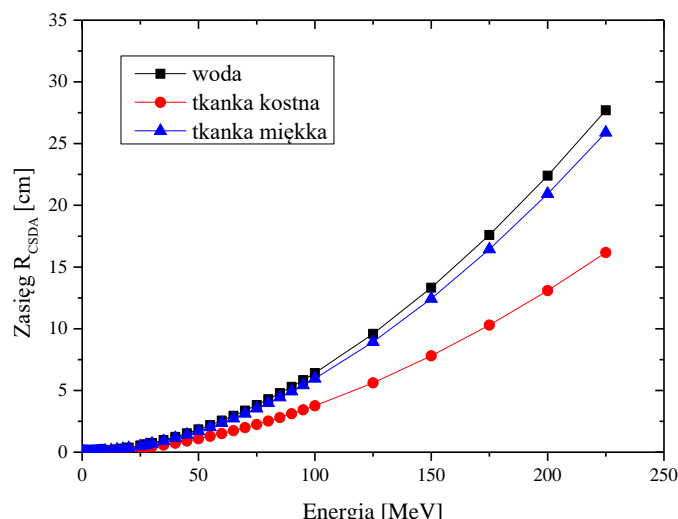
W praktyce klinicznej przyjmuje się, że przybliżony zasięg wiązki protonów można wyznaczyć z pomiaru rozkładu dawki głębokiej. Przyjmuje się wtedy, że zasięg wiązki protonów odpowiada 80% lub 90% (w zależności od przyjętej konwencji) maksimum dawki na spadku dystalnym w rozkładzie głębokościowym dawki (Paganetti, 2012b).

Analitycznie średni zasięg protonów R w danym ośrodku można wyznaczyć poprzez całkowanie strat energii protonów o energii początkowej (E_{in}), aż do osiągnięcia energii końcowej zmierzającej do 0 (E_{final}) posługując się tzw. przybliżeniem ciągłego spowalniania *CSDA* (ang. *Continuous Slowing Down Approximation*) zgodnie ze wzorem (ICRU 49, 1993):

$$R(E_{in}) = \int_{E_{in}}^{E_{final}} \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)^{-1} dE \quad (2.17)$$

Przybliżenie *CSDA* zakłada, że przekaz energii spowalnianej cząstki naładowanej następuje jedynie w zderzeniach z elektronami ośrodka (Gotein, 2008). W podejściu tym zaniedbuje się wielokrotne rozproszenia kulombowskie MCS, czy fluktuacje strat energii. Zasięg R uzyskany na podstawie *CSDA* jest więc przybliżeniem całkowitej drogi, jaką przebyły protony aż do zatrzymania się. Wartości zasięgu protonów uzyskane z *CSDA* dla szeregu materiałów dostępne są w formie tabel np. na stronie NIST (National Institute of Standards and Technology) w bazie PSTAR (Berger, 2005).

Na rysunku 2.2 przedstawiono zależności zasięgu R od energii protonów dla wody ($\rho = 1,0 \text{ g/cm}^3$), tkanki miękkiej ($\rho = 1,04 \text{ g/cm}^3$) oraz tkanki kostnej ($\rho = 1,85 \text{ g/cm}^3$) na podstawie danych z bazy PSTAR (Berger, 2005). Wraz ze wzrostem gęstości materiału maleje zasięg wiązki protonów. W przybliżeniu zakłada się, że zasięg R jest odwrotnie proporcjonalny do gęstości materiału. Łatwo też zauważyć, że dobrym ekwiwalentem dla tkanki miękkiej jest woda.



Rysunek 2.2 Zależność zasięgu R_{CSDA} dla wody, tkanki miękkiej i kostnej w funkcji energii protonów, na podstawie danych z bazy PSTAR (Berger, 2005).

W literaturze znaleźć można również inne stosowane przybliżenia umożliwiające obliczenie wartości zasięgu. Jednym z nich jest zaproponowana przez Bragga-Kleemana'a (Bragg & Kleeman, 1905) zależność energetyczna zasięgu R :

$$R(E_{in}) = \alpha E_{in}^p \quad (2.18)$$

gdzie E_{in} to początkowa energia kinetyczna protonów, α to stała zależna od rodzaju materiału a p czynnik uwzględniający zależność zasięgu od energii. Wartości parametrów α i p wyznaczone za pomocą modeli analitycznych przedstawia tabela 2.1.

Tabela 2.1 Parametry α i p do obliczania zasięgu protonów w wodzie za pomocą reguły Bragga-Kleemana.

	α [MeV/cm]	p
(Pettersen et al., 2018)	0,00262	1,736
(Bortfeld, 1997)	0,00220	1,770

Przykładowo według Bortfelda (Bortfeld, 1997), wzór 2.18 umożliwiający obliczenie średniego zasięgu wiązki protonów w wodzie przyjmie postać w [MeV/cm]:

$$R = 0,0022 \cdot E^{1,77} \quad (2.19)$$

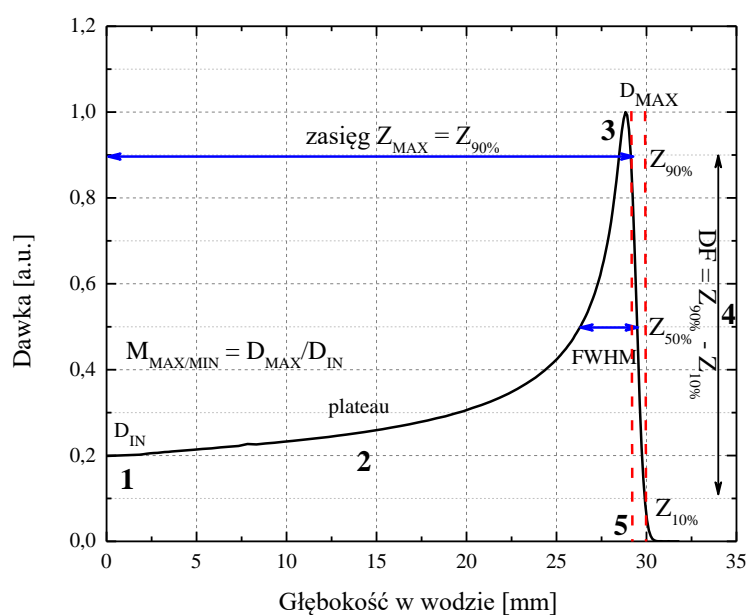
2.3 Rozkład głębokościowy dawki wiązki protonowej – krzywa Bragga

Krzywa przedstawiająca depozycję dawki dla cząstek naładowanych w funkcji głębokości w materiale nazywana jest *krzywą Bragga*, a charakterystyczny wzrost deponowanej dawki pod koniec zasięgu określany jest *pikiem Bragga* BP (ang. *Bragg Peak*). Stosowana powszechnie nazwa krzywej została nadana na cześć Williama Henry Bragga, który

w 1903 roku opisał zależność strat energii dla cząstki alfa w funkcji drogi w absorberze (Bragg & Kleeman, 1904), (Bragg & Kleeman, 1905).

Rozkład głębokościowy dawki – krzywą Bragga – dla wiązki protonowej o energii 60 MeV w wodzie przedstawiono na rysunku 2.3. Na krzywej wskazać można kilka charakterystycznych części (1-5), są to dawka wlotowa D_{IN} i obszar wlotowy wiązki (1), obszar *plateau* (2), maksimum dawki D_{MAX} (3), obszar spadku dystalnego *DF* (ang. *Distal Fall-off*) (4), zasięg wiązki z_{MAX} (5). Istotnymi parametrami są szerokość piksu Bragga w połowie jego wysokości *FWHM* (ang. *Full Width and Half Maximum*) oraz stosunek dawki w maksimum piksu Bragga do dawki wlotowej (D_{MAX}/D_{IN}).

W obszarze wlotowym (punkt 1) określa się dawkę wlotową D_{IN} na głębokości z_0 , czyli w możliwie najpłycej położonym punkcie pomiarowym. W obszarze tym zaobserwować można efekt narastania dawki tzw. build-up elektronowy i jądrowy (Carlsson & Carlsson, 1977). Efekt narastania dawki jest to niewielki obszar wzrostu dawki pochłoniętej w pobliżu powierzchni absorbera, na który pada wiązka protonów. Wysokoenergetyczna wiązka protonów w wyniku oddziaływań z ośrodkiem może generować elektrony wtórne (delta) oraz protony wtórne o energiach kinetycznych wystarczających do przebycia kilku milimetrów w tkance (Newhauser & Zhang, 2015), stąd też we wlotowej części rozkładu głębokościowego możliwe jest zwiększenie dawki. Efekt ten dla wiązek o niższych energiach jest trudny do zmierzenia. Jest on widoczny na krzywej pomiarowej dopiero dla wiązki protonowej o wyższych energiach. Na podniesienie wartości dawki wlotowej i poziomu *plateau* krzywej Bragga wpływ mają również elementy formujące wiązkę znajdujące się bezpośrednio przed fantomem np. kolimatory lub elementy układu pomiarowego będące źródłem rozproszeń (Van Luijk et al., 2001).



Rysunek 2.3 Rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla wiązki protonowej – krzywa Bragga, znormalizowany do dawki D_{MAX} . Na rysunku zaznaczono charakterystyczne punkty, na podstawie których zdefiniowane zostały parametry opisujące rozkład głębokościowy.

Punkt 2 jest to obszar *plateau* rozciągający się od powierzchni absorbera do głębokości przed wzrostem dawki w pikie Bragga. Procesy fizyczne zachodzące w tym obszarze wpływają na wzrost średnich strat energii protonów. Wraz z malejącą energią protonów rośnie zdolność hamowania, która w przybliżeniu jest odwrotnie proporcjonalna do kwadratu prędkości protonów. Ponadto przy dostatecznie dużej energii protonów mogą zachodzić reakcje jądrowe, w wyniku których powstają wtórne cząstki, np. dla wiązki o energii 160 MeV w przemianach jądrowych bierze udział ok. 20% protonów wiązki pierwotnej (Gotein, 2008). Każde rozpraszanie nieelastyczne powoduje, że do obszaru maksymalnej depozycji energii, w pobliżu pikie Bragga, dociera mniej protonów a dawka podnosi się w obszarze *plateau* (Gottschalk, 2004).

Pik Bragga (punkt 3) to obszar największego przekazu energii do ośrodka i jest efektem szybkiego wzrostu średnich start energii cząstek o stosunkowo niskiej energii przy niewielkich rozproszeniach wiązki. Obszar pikie Bragga jest charakteryzowany poprzez szerokość połówkową *FWHM* pikie. Niekiedy podaje się też szerokość pikie na wysokości 80% wartości maksymalnej.

Obszar spadku dystalnego *DF* (punkt 4), jest to obszar szybkiego spadku dawki znajdującego się za maksimum krzywej Bragga. Spadek jest wynikiem całkowitej utraty energii przez cząstki oraz ubytku protonów pod koniec zasięgu. W radioterapii protonowej szerokość krawędzi *DF* wyznacza się jako zakres od 90% do 10% dawki maksymalnej lub jako zakres od 80% do 20% dawki maksymalnej. W pracy przyjęto następującą definicję szerokości spadku dystalnego:

$$DF = z_{90\%} - z_{10\%} \quad (2.20)$$

Zasięg wiązki protonowej z_{MAX} (punkt 5), najczęściej przyjmuje się dla głębokości, na której występuje 80% maksimum dawki na krawędzi dystalnej pikie Bragga (Gottschalk, 2018), natomiast w radioterapii protonowej nowotworów oka przyjmuje się 90% maksimum dawki na krawędzi dystalnej pikie Bragga (wówczas zasięg oznaczany $z_{90\%}$). W rzeczywistości zasięg wiązki protonowej znajduje się pomiędzy tymi wartościami. W pracy przyjęto:

$$z_{MAX} = z_{90\%} \quad (2.21)$$

2.4 Poszerzony pik Bragga SOBP

Poszerzony pik Bragga SOBP (ang. *Spread out Bragg Peak*) formuje się poprzez superpozycję przesuniętych względem siebie monoenergetycznych pików Bragga, w celu pokrycia konformalną dawką całego obszaru napromienienia. Na rysunku 2.4 przedstawiono w jaki sposób formowany jest SOBP z pojedynczych pików Bragga o odpowiednio dobranych zasięgach. Szerokość modulacji SOBP jest definiowana zgodnie z protokołem TRS-398 jako szerokość płaskiego obszaru pomiędzy 95% dawki w części proksymalnej i 95% dawki w części dystalnej obszaru modulacji (IAEA TRS 398, 2000).

W praktyce klinicznej m.in. w radioterapii protonowej nowotworów oka, często szerokość modulacji określana jest najczęściej pomiędzy wartością 100% (lub 99%) części proksymalnej *plateau*, a wartością 90% w części dystalnej *plateau* i taką konwencję przyjęto w pracy.

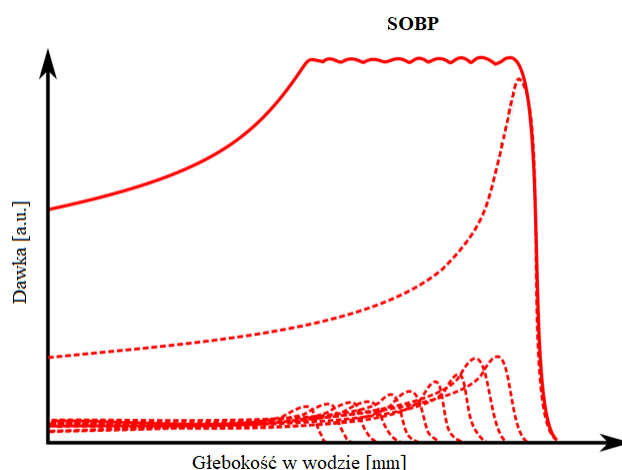
Metody formowania poszerzonego pików Bragga

W radioterapii stosowanych jest kilka metod formowania poszerzonego pików Bragga. Zarówno w metodach pasywnych jak i aktywnych poszerzenie uzyskuje się przez nałożenie się pojedynczych pików Bragga o odpowiednio dobranych oraz zasięgach i wagach.

W przypadku wiązek formowanych pasywnie wykorzystuje się modulatory zasięgu, w postaci śmigieł z odpowiednio dobranymi grubościami sektorów śmigieł, tak aby ukształtowane przez te sektory składowe pików Bragga o niższych energiach, po uśrednieniu, uformowały płaski rozkład dawki o wymaganej szerokości.

Inną metodą jest zastosowanie filtrów grzebieniowych o odpowiednio dobranych grubościach i kątach „zębów” filtra.

W przypadku wiązki skanującej SOBP powstaje w sposób aktywny. Formowanie płaskiego rozkładu dawki polega na napromienianiu warstwy obszaru terapeutycznego znajdującej się na wybranej głębokości pojedynczymi ołówkowymi wiązkami zwanymi spotami („spot po spocie”), a następnie po zmianie energii wiązki i napromienieniu kolejnej warstwy odpowiednio dobraną fluencją cząstek. W przypadku cyklotronów, zmiana energii wiązki dla poszczególnych warstw jest realizowana przez odpowiednie ustawienie degradera (element zmniejszający energię wiązki) i selektora energii dla każdej warstwy, a w przypadku synchrotronów poprzez przyspieszenie protonów do energii wymaganej do napromienienia warstwy na zadanej głębokości.



Rysunek 2.4 Poszerzony pik Bragga SOBP (najwyższa krzywa) uformowany w wyniku superpozycji przesuniętych względem siebie pojedynczych pików Bragga o odpowiednio dobranych zasięgach i z odpowiednio dobranymi wagami.

Dla poszerzonego piku Bragga można wyróżnić charakterystyczne obszary tj. zasięg wiązki, obszar wlotowy, obszar *plateau*, czyli obszar stałej dawki (zakres modulacji), krawędź proksymalną i dystalną.

Na rysunku 2.5 przedstawiono przykładowy rozkład głębokościowy dawki dla poszerzonego piku Bragga. Na krzywej numerami zaznaczono istotne, z punktu widzenia radioterapii, obszary i punkty.

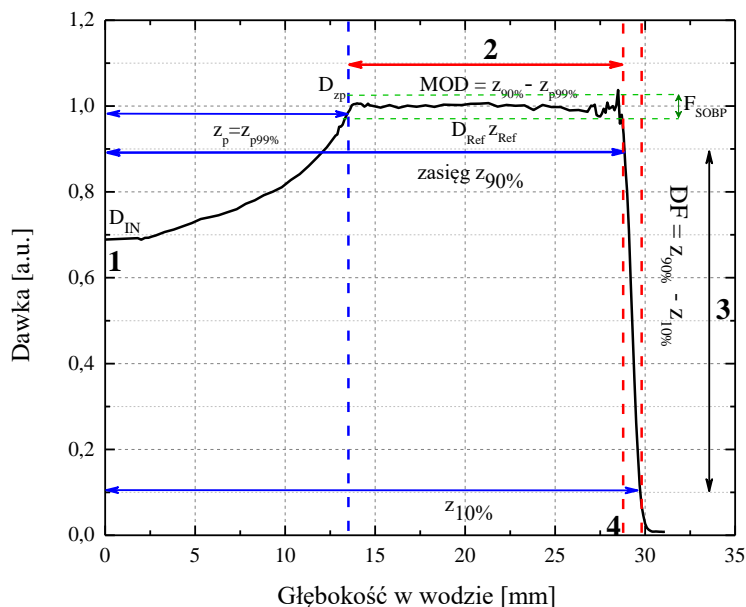
W obszarze wlotowym (punkt 1), na głębokości z_0 (możliwie najbliższym wlotowi wiązki punkcie pomiarowym) definiuje się dawkę wlotową D_{IN} . Przy niepełnej modulacji dawka D_{IN} jest niższa (nawet o kilkadziesiąt procent) od dawki w obszarze *plateau*. W przypadku pełnej modulacji oraz w przypadku modulacji równej zasięgowi wiązki dawka wlotowa D_{IN} jest równa dawce w całym obszarze modulacji.

Obszar *plateau* SOBP (punkt 2), charakteryzuje się płaskim rozkładem dawki. Środek SOBP określa punkt referencyjny z_{Ref} , w którym mierzona jest dawka referencyjna D_{Ref} . Charakterystycznym parametrem obszaru 2 jest szerokość modulacji MOD , wyrażającej różnicę między zasięgami obszaru płaskiego dla wartości dawki w części dystalnej i proksymalnej SOBP. Szerokość modulacji jest definiowana jako:

$$MOD = z_{90\%} - z_{p99\%} \quad (2.22)$$

W przypadku SOBP o pełnej modulacji szerokość modulacji jest równa zasięgowi wiązki.

W obrębie *plateau* wyznacza się parametr F_{SOBP} definiowany jako rozstęp wartości (różnicę wartości maksymalnej i minimalnej) pomiędzy $D_{z_{p99\%}}$, a $D_{z_{90\%}}$, określający jednorodność dawki w obszarze *plateau* SOBP.



Rysunek 2.5 Rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla wiązki modulowanej z zaznaczonymi charakterystycznymi punktami.

Obszar spadku dystalnego DF (punkt 3), obszar, w którym dawka spada od wartości 90% do 10% dawki maksymalnej na krawędzi dystalnej:

$$DF = z_{90\%} - z_{10\%} \quad (2.23)$$

Zasięg wiązki z_{MAX} (punkt 4), głębokość w materiale, której odpowiada 90% wartości dawki maksymalnej na krawędzi dystalnej SOBP.

2.5 Promieniowanie wtórne i rozproszone w radioterapii protonowej

Wysokoenergetyczne protony wiązki terapeutycznej oddziałując z elementami konstrukcyjnymi stanowisk radioterapeutycznych oraz z tkankami ciała pacjenta, rozpraszają się i generują cząstki wtórne. Złożoność oddziaływań protonów z otaczającą materią można przedstawić na przykładowych reakcjach jądrowych typu: (p,p'), (p,n), (p, γ), (p, α), (p,2p'), (p,2p'n), (p,p'n) (Paganetti, 2002). Produktami reakcji mogą być zasadniczo dowolne lekkie lub ciężkie cząstki, jak neutrony, protony, lekkie jony (cząstki alfa) lub fotony gamma. Wszystkie cząstki wiązki pierwotnej oraz produkty wtórne oddziałują z otaczającą materią. W zależności od rodzaju i energii cząstek, będą podlegały różnym kolejnym procesom atomowym i jądrowym, często deponując energię w miejscach odległych od napromienianego obszaru.

W wytworzonym polu promieniowania wtórnego i rozproszonego największy wkład do dawki mają neutrony i promieniowanie gamma. Emitowane kwanty gamma są konsekwencją odzbudzenia jąder w wyniku nieelastycznych zderzenia z protonami. Źródłem fotonów gamma również są wtórne cząstki np. neutrony powstałe w reakcjach jądrowych (p,n), które również mogą prowadzić do wzbudzenia, a nadmiar energii unoszony jest przez kwant gamma.

W radioterapii protonowej zdecydowana większość dawki deponowanej w obszarze poza obszarem przeznaczonym do napromienienia i poza drogą wiązki w tkance pomiędzy wlotem wiązki w ciało pacjenta, a guzem jest dostarczana za pośrednictwem neutronów (Demarco et al., 2013), (Fontenot et al., 2008). Neutrony mogą posiadać bardzo wysokie energie (nawet do kilkuset MeV) i ulegać głównie sprężystym zderzeniom jądrowym, dopóki nie ulegną termalizacji i nie zostaną wychwycone.

Neutrony klasyfikowane są według ich energii w sposób przedstawiony w tabeli 2.2:

Tabela 2.2 Podział neutronów ze względu na ich energie kinetyczną (Attix, 2017)

klasyfikacja	Zakres energii kinetycznej neutronu
Termiczne	$E < 0,5 \text{ eV}$, najbardziej prawdopodobne $E = 0,025 \text{ eV}$
Epitermiczne	$1 \text{ eV} \leq E \leq 1 \text{ keV}$
Pośrednie	$1 \text{ keV} \leq E \leq 50 \text{ keV}$
Prędkie	$50 \text{ keV} \leq E < 20 \text{ MeV}$
Wysokoenergetyczne	$E > 20 \text{ MeV}$

Neutrony jako cząstki nienaładowane, nie powodują bezpośredniej jonizacji ośrodka, tylko oddziałują z jądrami atomowymi materii, nawet przy bardzo małych energiach (pomijamy tu oddziaływanie elektromagnetyczne momentu magnetycznego neutrony z momentami magnetycznymi elektronów i jądra materii). Do zjawisk wywoływanych przez neutrony należą elastyczne i nieelastyczne rozpraszanie neutronów (Attix, 2017). W rozproszeniach sprężystych, w reakcjach typu (n,n) , zostaje zachowana sumaryczna energia kinetyczna całego układu złożonego z neutronu pierwotnego, jądra materii i neutronu wtórnego. Podczas rozproszenia niesprężystego $(n,n'\gamma)$ dochodzi do wzbudzenia jądra z natychmiastową reemisją nadmiaru energii wzbudzenia w postaci kwantu gamma. Neutrony również mogą zostać zaabsorbowane przez jądro, zachodzi wówczas reakcja typu (n,γ) , wskutek której nadmiar energii unoszony jest przez foton gamma.

Oddziaływanie neutronów z jądrami mogą również zainicjować reakcje jądrowe typu (n,p) , (n,α) , (n,d) itd., w których powstają produkty reakcji np. protony lub cząstki α (Dziunikowski, 1995).

Prawdopodobieństwo zajścia poszczególnych oddziaływań zależy od energii neutronu. Elastyczne rozpraszanie neutronów oraz wychwyty neutronów występuje w całym zakresie energii, od termicznych do wysokoenergetycznych neutronów. Nieelastyczne rozpraszanie neutronów zachodzi tylko przy wysokich energiach neutronów (Attix, 2017).

Skutkiem oddziaływań neutronów z tkankami w ludzkim ciele jest produkcja protonów, jąder odrzutu oraz fotonów. Neutrony termiczne oddziałują głównie poprzez wychwyty z atomami azotu oraz tlenu. Neutrony o energiach powyżej 50 eV oddziałują głównie w zderzeniach elastycznych z atomami wodoru. Jonizacje wywoływane przez cząstki naładowane powodują powstanie elektronów o wystarczająco wysokich energiach, aby wzbudzić lub jonizować sąsiednie cząsteczki, prowadząc do kaskad jonizacji. Skutkiem jonizacji przez cząstki naładowane są miejscowe, trudne do naprawy uszkodzenia DNA w jądrze komórkowym (Gasińska, 2001).

Dawka od neutronów wtórnych generowanych podczas radioterapii protonowej jest znacznie niższa w porównaniu z pierwotną dawką protonów (Hälg et al., 2014), (Stolarczyk et al., 2018), jednak jej znajomość jest istotna ze względu na oceny ryzyka wystąpienia wtórnego nowotworu. Wynika to ze względnej skuteczności biologicznej neutronów, która zależy od ich energii. Przyjmuje się, że dla neutronów termicznych RBE wynosi 5, dla neutronów prędkich RBE wynosi 10 (Gasińska, 2001).

Niepożądane dawki poza polem w radioterapii protonowej zależą w dużej mierze od techniki dostarczania wiązki protonowej, miejsca leczenia, czy charakterystyki pola promieniowania (zasięgu wiązki czy szerokości SOBP) (Schneider et al., 2002), (Yan et al., 2002), (Mesoloras et al., 2006), (Zheng et al., 2007), (Zacharatou Jarlskog et al., 2008), (Wroe et al., 2009). W przypadku radioterapii protonowej wykorzystując ołówkową wiązkę skanującą większość promieniowania wtórnego jest generowana w wyniku interakcji protonów z ciałem pacjenta.

W przypadku radioterapii protonowej technikami pasywnymi, głównym źródłem promieniowania wtórnego i rozproszonego są komponenty rozpraszające i formujące wiązkę, które w składzie mają takie pierwiastki jak aluminium ($Z=13$), żelazo ($Z=26$), miedź ($Z=29$), cynk ($Z=30$). Wraz ze wzrostem liczby Z rośnie prawdopodobieństwo reakcji jądrowych, w których produkowane są neutrony np. w reakcjach (p,n) , $(p,2n)$, $(p,p'n)$ (Paganetti, 2002). Nieelastyczne interakcje wysokoenergetycznych protonów na atomach elementów konstrukcyjnych i formujących trakt wiązki powodują wytwarzanie neutronów o wysokiej energii. Dominującym źródłem dawki od neutronów jest końcowy kolimator, najczęściej wykonany z mosiądzu, który często umieszczany jest w odległości od kilku do kilkudziesięciu cm od ciała pacjenta (Jiang et al., 2005) (Mesoloras et al., 2006) (Zheng et al., 2007).

3 Radioterapia protonowa

3.1 Radioterapia

Radioterapia jest metodą leczenia nowotworów wykorzystująca energię promieniowania jonizującego (Kordek et al., 2004). Polega na dostarczeniu odpowiedniej dawki promieniowania w celu zatrzymania rozrostu guza (Hrynkiewicz, 2001). Jonizacja, która zachodzi w komórkach żywych powoduje różnorodne zjawiska fizykochemiczne prowadzące do określonych efektów biologicznych np. śmierci komórki. W radioterapii stosuje się przeważnie wiązki fotonowe (promieniowanie X i gamma), wiązki cząstek naładowanych (elektrony, protony, jony lekkich cząstek m.in. jony węgla, jony helu), a także wiązki neutronowe (Baskar et al., 2012). Każdy z wymienionych rodzajów promieniowania ma wywołać podobny efekt terapeutyczny i zniszczyć komórki nowotworowe.

Radioterapię, ze względu na sposób dostarczania dawki można podzielić na teleradioterapię, brachyterapię i terapię radioizotopową.

Teleradioterapia polega na napromienieniu nowotworu za pomocą zewnętrznych wiązek promieniowania, których źródłem jest urządzenie dostarczające wiązkę promieniowania, przeważnie akcelerator, a źródło wiązki jest na zewnątrz pacjenta.

Brachyterapia polegająca na napromienianiu nowotworu „od wewnątrz” poprzez wprowadzenie zamkniętego źródła promieniotwórczego do ciała pacjenta, które można umieścić bezpośrednio w tkance nowotworu (brachyterapia śródtkankowa) lub w bliskim jego otoczeniu (brachyterapia wewnątrzprzewodowa).

W terapii radioizotopowej stosowane są otwarte źródła promieniowania w postaci radiofarmaceutyków, które podawane są pacjentowi drogą dożylną lub doustną.

W radioterapii stosuje się dwie strategie leczenia: radykalną i paliatywną. Leczenie radykalne ma na celu całkowite zniszczenie struktury nowotworu i wyleczenie chorego, przy jak najmniejszym ryzyku powikłań.

Leczenie paliatywne jest praktykowane w przypadkach terminalnych, zwykle gdy nie ma już metod, które pozwoliłyby na całkowite i radykalne wyleczenie z choroby nowotworowej. Podstawowym celem leczenia paliatywnego jest poprawa jakości życia i możliwie wydłużenie życia chorego, poprzez złagodzenie przebiegu choroby, zmniejszenie dolegliwości ograniczając wystąpienie objawów.

Radioterapię często stosuje się w skojarzeniu z chirurgią, chemioterapią lub terapią radiofarmaceutykami.

Pierwsze eksperymentalne zabiegi terapeutyczne z użyciem promieniowania jonizującego zostały przeprowadzone wkrótce po odkryciu promieniowania rentgenowskiego przez Wilhelma Roentgena w 1895 roku. Już w tym samym roku E. Grubbe (Chicago, USA) napromieniował pacjentkę chorą na raka piersi (Vujošević, 2010). Rok później Victor Despeignes, pionier radioterapii onkologicznej we Francji, zaobserwował regresję objętości

guza po zastosowaniu promieniowania X w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (Despeignes, 1896). Trzy lata po odkryciu radu przez polską noblistkę Marię Skłodowską-Curie w 1898 roku, Henri Danlos z Hôpital Saint Louis w Paryżu, zastosował źródło radowe w leczeniu raka skóry (Vujošević, 2010), (Degiovanni, 2015). W ciągu kolejnych 50 lat radioterapia rozwijała się bardzo intensywnie, pojawiły się lampy rentgenowskie, betatrony, urządzenia generujące promieniowanie rentgenowskie w zakresie 50–500 keV. Na początku lat 50 XX wieku do radioterapii wprowadzono izotopowe źródła promieniowania m.in. izotop kobaltu ^{60}Co , który jest emitерem promieniowania gamma o energiach 1,17 MeV oraz 1,33 MeV. Wykorzystanie izotopu ^{60}Co w specjalnych aparatach, nazywanych bombami kobaltowymi, umożliwiło leczenie guzów głębiej położonych w ciele pacjenta (Podgorsak, 2005). W kolejnych latach bomby kobaltowe w znaczącej mierze zostały zastąpione medycznymi akceleratorami liniowymi. Pierwszy akcelerator liniowy zbudowano już w 1928 roku, a 20 lat później nastąpił znaczący ich rozwój. Takie urządzenia mogą generować niemalże monoenergetyczne wiązki elektronów lub wiązki fotonów X o energii do 25 MV.

3.2 Radioterapia protonowa

Początki idei radioterapii protonowej sięgają lat 40 XX wieku, kiedy działały już pierwsze cyklotrony przyspieszające protony. Pierwszy cyklotron powstał w 1930 roku. Stosunkowo szybko prototyp cyklotronu rozbudowywano umożliwiając tym przyspieszenie protonów do coraz wyższych energii (Lawrence & Livingston, 1931). W 1946 roku Robert Wilson przedstawił ideę zastosowania wiązek protonów do radioterapii (Wilson, 1946). Wizjonerska praca amerykańskiego fizyka przyczyniła się do rozpoczęcia intensywnych prac nad rozwojem technologii umożliwiającej wykorzystanie protonów do leczenia nowotworów, w tym budowy cyklotronów przyspieszających cząstki do energii wymaganych w praktyce klinicznej.

Po kilku latach od opublikowania pracy Roberta Wilsona protony znalazły zastosowanie w medycynie. Pierwsze zabiegi wiązkami protonowymi wykonali w 1954 roku C. Tobias i J. Lawrence w Lawrence Berkley Laboratory (Tobias et al., 1958). Przez wiele lat radioterapia protonowa prowadzona była w instytucjach badawczych, gdyż tylko takie ośrodki dysponowały odpowiednimi akceleratorami. Pierwszy obiekt szpitalny, posiadający dedykowany do celów medycznych akcelerator protonów, został zbudowany i zaczął działać w Loma Linda University Medical Center w Kalifornii w 1990 roku (Slater et al., 1992).

Równolegle podejmowano próby leczenia cięższymi jonami. Pionierskie prace wdrożeniowe do radioterapii ciężkich jonów przeprowadzono w Lawrence Berkley Laboratory, gdzie w latach 1957–1992 jonami helu leczono ponad 2000 pacjentów (Castro et al., 1994), (Degiovanni, 2015), (Jermann, 2015). W latach 1975–1992 około 400 pacjentów było również leczonych cięższymi jonami, m.in. jonami węgla, azotu, tlenu, neonu i argonu (Castro et al., 1994), (Jermann, 2015). Po napromieniowaniu neonem i argonem zaobserwowano jednak działania niepożądane (Degiovanni, 2015), w tym śmiertelne

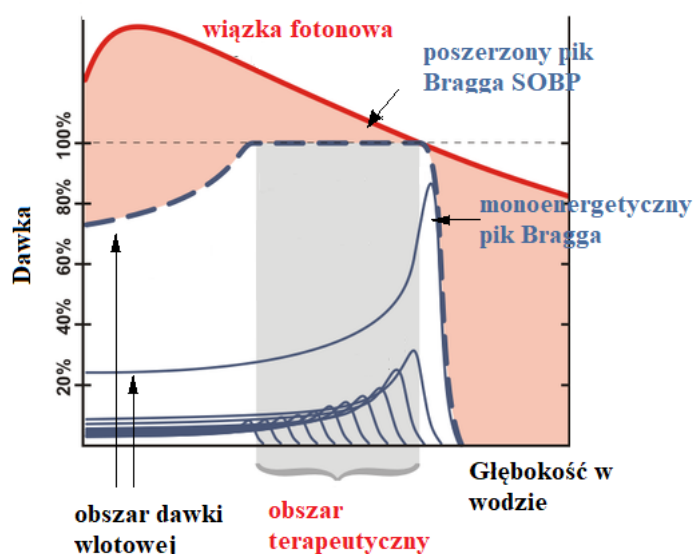
powikłania (Castro et al., 1994), co zdecydowało o wstrzymaniu użycia tych jonów w radioterapii. Według najnowszego raportu opublikowanego w 2021 roku przez Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), od 1954 roku około 280000 pacjentów napromieniano wiązką protonową, co stanowi około 86% wszystkich pacjentów leczonych wiązkami hadronowymi. Od 1994 roku około 41500 pacjentów leczono jonami węgla, a 3500 pacjentów innymi rodzajami cząstek (Jermann, 2022).

W Polsce jedynym ośrodkiem, w którym wykonuje się radioterapię protonową, jest Centrum Cyklotronowe Bronowice w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. W 2011 roku w ramach eksperymentu medycznego odbyły się pierwsze napromienienia wiązką protonów nowotworów gałki ocznej. Do końca 2012 roku wykonano zabiegi dla 15 pacjentów. Od 2013 roku współpracując z Kliniką Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, prowadzone są radioterapie protonowe nowotworów oka finansowane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Obecnie ośrodek dysponuje dwoma stanowiskami gantry wyposażonymi w głowice skanujące z wiązką ołówkową, pozwalającymi na napromienienie guzów dowolnie zlokalizowanych w ciele pacjenta, oraz dedykowane stanowisko do radioterapii protonowej oka.

3.2.1 Rozkłady dawek w radioterapii protonowej i fotonowej

W radioterapii o konformalności rozkładu dawki w obszarze terapeutycznym oraz dawkach w obszarach poza nim w znaczącej mierze decyduje rodzaj promieniowania. Na rysunku 3.1 przedstawiono głębokościowe rozkłady dawki dla protonów i fotonów. Dla fotonów początkowo obserwuje się narastanie dawki do pewnej głębokości, a po osiągnięciu maksimum powoli maleje. Zjawisko wzrostu dawki nazywane z ang. *build-up* (powiększenie) i związane jest z brakiem równowagi elektronowej (Podgorsak, 2005). Maksimum deponowanej energii położone jest tym głębiej im wyższa jest średnia energia wiązki fotonowej. Napromieniając zmiany chorobowe położone głębiej niż kilka centymetrów dostarczona do guza dawka jest coraz niższa. Uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki w całym obszarze guza uzyskuje się stosując często kilka wiązek podawanych z różnych kierunków. Przy rozkładzie dawki dla fotonów nie uniknie się również narażenia tkanek położonych głębiej, za napromienianym guzem. Wpływa to na zwiększenie objętości zdrowych tkanek, które otrzymują niepożądaną dawkę. W prawdzie stosowanie zaawansowanych technik w radioterapii wiązkami fotonowymi takich jak: radioterapia ze zmiennym natężeniem wiązki IMRT (ang. *Intensity Modulated Radiation Therapy*), stereotaktyczna radioterapia SBRT (ang. *Stereotactic Body Radiation Therapy*), dynamiczna radioterapia łukowa RA (ang. *Rapid Arc*), radioterapia sterowana obrazem IGRT (ang. *Image Guided Radiation Therapy*) pozwoliły na coraz bardziej precyzyjne podawanie dawki do objętości tarczowej, ale w odniesieniu do oszczędzenia tkanek zdrowych, czynnikiem ograniczającym są fizyczne parametry wiązki (Sas-Korczyńska et al., 2016).

W przypadku napromieniania przy pomocy wiązki protonowej największa depozycja energii protonów następuje pod koniec ich zasięgu w ośrodku, na bardzo wąskim obszarze. Za pikiem Bragga dawka gwałtownie spada. Ze względu na kształt rozkładu głębokościowego dawki wiązki protonowej możliwe jest oszczędzenie tkanek zdrowych zlokalizowanych zarówno przed oraz za obszarem napromienianym. Pojedynczy pik Bragga jest wąski i nie pokrywa całego obszaru guza. Uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki w całej objętości leczonej jest możliwe dzięki superpozycji wielu pojedynczych pików Bragga, której wynikiem jest poszerzony pik Bragga SOB. Rozkład taki charakteryzuje się wyższą dawką wlotową względem dawki wlotowej dla monoenergetycznego pojedynczego pik Bragga, ale nie większą niż w obszarze terapeutycznym (*plateau*) o stałej dawce, co widać na rysunku 3.1



Rysunek 3.1 Porównanie głębokościowych rozkładów dawki w wodzie dla wiązek protonowych i fotonowych. Rysunek na podstawie (Levin et al., 2005).

Radioterapia protonowa jest szczególnie zalecana w przypadku leczenia guzów zlokalizowanych blisko narządów krytycznych, w których przekroczenie dawki granicznej może prowadzić do komplikacji (Paganetti, 2012a). Skutkiem klinicznym redukcji dawki w napromienionej objętości narządów krytycznych jest zmniejszenie toksyczności radioterapii, a to przekłada się na mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych (uszkodzeń popromiennych). Maleje również ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów (Gasińska, 2001).

W przypadku chorób nowotworowych u dzieci, dla których najistotniejsze jest precyzyjne napromienienie guza z jak największą ochroną zdrowych tkanek, ale i zmniejszenie ryzyka rozwoju późnych powikłań generowanych przez promieniowanie wtórne i rozproszone, radioterapia protonowa na świecie staje się standardową metodą leczenia (Sas-Korczyńska et al., 2016).

3.2.2 Radioterapia nowotworów oka

Nowotwory złośliwe narządu wzroku to nowotwory rosnące w okolicy gałki ocznej, oczodołu i sąsiednich struktur takich jak np. powieka. W obrębie każdej części oka mogą to być nowotwory pierwotne, jak i nowotwory wtórne, czyli takie, które powstały w wyniku przerzutu nowotworu złośliwego rozwijającego się pierwotnie w innym narządzie. Najczęściej wykrywanym nowotworem wewnątrzgałkowym oka jest czerniak błony naczyniowej (Shields & Shields, 2009). Ten typ nowotworu jest zaliczany do rzadkich nowotworów. Zachorowalność w populacji określa się na 6 do 10 przypadków na 1 mln osób w ciągu roku (Isager et al., 2004), (McLaughlin et al., 2005). Nowotwory te wykrywane są dość późno zazwyczaj w zaawansowanym, trudnym do leczenia stadium, gdyż długo nie dają objawów, albo pojawiające się objawy są bardzo mało charakterystyczne (Leśniak et al., 2015).

Większość zmian nowotworowych powiek i spojówek, zarówno rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, czy bardzo agresywne czerniaki usuwa się chirurgicznie (Bogdali & Romanowska-Dixon, 2015), natomiast czerniaki zlokalizowane wewnątrz gałki ocznej, szczególnie umiejscowione w tylnej części oka, leczy się głównie poprzez napromienianie (Damato et al., 2013), (Morawski et al., 2015).

W leczeniu radioterapeutycznym w ośrodkach onkologii okulistyki stosowaną techniką jest brachyterapia. Technika ta polega na nasyceniu powierzchni gałki ocznej ponad podstawą guza aplikatorów zawierającego izotopy promieniotwórcze. Do leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych stosuje się izotopy β -promieniotwórcze: ^{104}Ru , ^{106}Ru (Bogdali & Romanowska-Dixon, 2015) oraz izotopy γ -promieniotwórcze: ^{125}I , ^{103}Pa (Wilson & Hungerford, 1999), (Wang et al., 2013).

Pewnej grupy guzów, np. guzów zlokalizowanych na tarczy nerwu wzrokowego, ze względu na położenie i brak możliwości wszycia aplikatorów, nie da się leczyć za pomocą brachyterapii, wtedy można zastosować napromienianie zewnętrznymi wiązkami protonowymi lub fotonowymi albo chirurgiczne usunięcie gałki ocznej.

Radioterapia protonowa w wybranych przypadkach pozwala oszczędzić struktury krytyczne zlokalizowane w sąsiedztwie guza przez co stanowi konkurencję do klasycznej teleradioterapii wykorzystującej promieniowanie X (Weber et al., 2005). W ograniczonym zakresie stosuje się też napromienianie nowotworów oka przy pomocy radioterapii stereotaktycznej, polegającej na podaniu bardzo wysokiej dawki promieniowania na mały obszar guza w jednej frakcji (Muller et al., 2005), m.in. za pomocą urządzenia typu Cyberknife.

Radioterapia protonowa nowotworów oka, a właściwie radioterapia protonowa nowotworów gałki ocznej, została opracowana w pierwszej połowie lat 70-tych XX wieku przy współpracy Harvard Cyclotron Laboratory (HCL), Massachusetts Eye and Ear Infirmary (MEEI) oraz Massachusetts General Hospital (MGH) (Gragoudas et al., 1977), (Gragoudas et al., 1978). W 1974 roku wykonano pierwsze próby napromieniania guzów prowadząc eksperyment na małpach. Rok później przeprowadzono pierwszą radioterapię oka na pacjencie

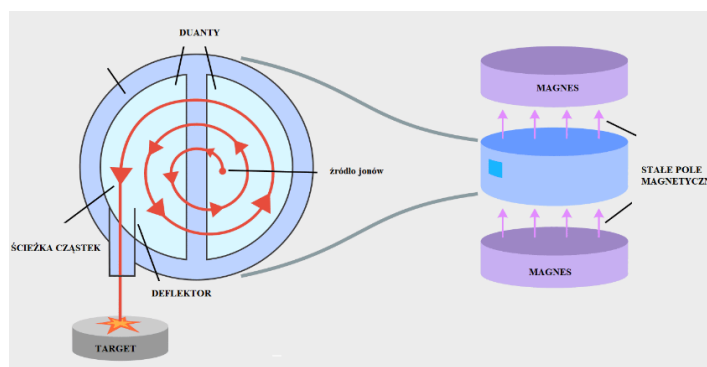
(Constable & Koehler, 1974), (Constable et al., 1976). W MGH opracowano program do planowania radioterapii protonowej nowotworów oka EYEPLAN (Goitein & Miller, 1983), który w dalszym ciągu jest narzędziem stosowanym do planowania radioterapii protonowej nowotworów oka (Dobler & Bendl, 2002), (Daftari et al., 2010), (Hrbacek et al., 2012). Kolejne dedykowane stanowisko do radioterapii protonowej nowotworów oka powstało w Instytucie Paula Scherera w Szwajcarii, a od 1984 roku rozpoczęto tam rutynową radioterapię protonową nowotworów zlokalizowanych w obrębie gałki ocznej (Zografos et al., 1990). W Europie sukcesywnie zaczęło przybywać takich ośrodków, m.in. w Wielkiej Brytanii w Clatterbridge, we Francji w Orsay pod Paryżem oraz w Nicei, w Niemczech w Berlinie, we Włoszech w Catanii na Sycylii. Obecnie techniczne możliwości prowadzenia radioterapii protonowej nowotworów oka posiada około 16 ośrodków na świecie (Damato et al., 2013).

Sumaryczną dawkę jaką podaje się podczas napromieniania wiązką protonową nowotworów oka wynosi od 50 do 70 Gy(RBE) dostarczaną przeważnie w 4 lub 5 frakcjach przez 4 lub 5 kolejnych dni (Damato et al., 2013), (Dendale et al., 2006), (Sas-Korczyńska, et al., 2014), (Hrbacek et al., 2016). Najpowszechniej stosowanym sposobem frakcjonowania w przypadku czerniaka błony naczyniowej jest podawanie 60 Gy(RBE) w czterech frakcjach po 15 Gy(RBE) podawanych dzień po dniu.

3.3 Wytwarzanie radioterapeutycznych wiązek protonowych

Wiązkę protonową o energiach wykorzystywanych w radioterapii produkuje się w akceleratorach cyklicznych, takich jak cyklotrony, synchrociklotrony oraz synchrotrony.

Obecnie wykorzystywane w radioterapii protonowej cyklotrony produkują wiązki protonów energii, najczęściej z przedziału 230–250 MeV. Taka energia protonów pozwala napromienić guzy znajdujące się w dowolnej lokalizacji ciała pacjenta. Schemat budowy cyklotronu przedstawiono na rysunku 3.2.



Rysunek 3.2 Schemat przedstawiający budowę cyklotronu. Na cyklotron składa się m.in. dwa elektromagnesy wytwarzających stałe pole magnetyczne, wewnątrz którego umieszczona jest komora akceleracji. W centralnej części komory znajduje się źródło protonów. W komorze są również dwie elektrody (duanty), rozsunięte tak, że między nimi znajduje się szczelina. Do duantów doprowadzane jest wysokie napięcie wytwarzające w szczelinie stałe pole elektryczne. Oscylujące w czasie napięcie powoduje przyspieszenie cząstek, a silne pole magnetyczne wywierane przez magnesy zakrzywiają ich trajektorie. Rysunek na podstawie: <https://oncologymedicalphysics.com/cyclotron-particle-accelerators/>.

Przy rozpędzaniu cząstek do bardzo dużych prędkości, zbliżonych do prędkości światła w próżni, w klasycznych cyklotronach napotkano ograniczenia. Efekty relatywistyczne wpływają na przyrost masy cząstki, a to wpływa na zmianę częstotliwość krążenia cząstek i ostatecznie prowadzi do utraty synchronizacji. Możliwymi rozwiązaniami są np.: zwiększenie średnicy komory akceleracji, zmiana natężenia pola magnetycznego wzdłuż promienia komory akceleracji, zwiększenie pola magnetycznego cyklotronu (przez wprowadzenie magnesów nadprzewodzących), zmiana wartości pola elektrycznego przyspieszającego cząstki lub zastosowanie całkowicie innej konstrukcji akceleratora. Dlatego obecnie stosowane urządzenia to nie klasyczne cyklotrony, lecz cyklotrony izochroniczne, synchrociklotrony oraz synchrotrony. Te ostatnie wykorzystywane są również do przyspieszania jonów o większej masie, głównie jonów węgla. Trwają też prace nad budową liniowych akceleratorów protonowych, które będą produkowały wiązki na potrzeby radioterapii hadronowej (Degiovanni et al., 2017).

3.4 Główne techniki dostarczania wiązki w radioterapii protonowej

Współczesne ośrodki kliniczne radioterapii protonowej korzystają przeważnie z gotowych rozwiązań komercyjnych akceleratorów cyklicznych oferowanych przez wyspecjalizowane firmy, z dedykowanymi liniami wiązki i jednym lub kilkoma pomieszczeniami terapeutycznymi. Wiązka wyprowadzona na zewnątrz akceleratora ma najczęściej energię z przedziału 230-250 MeV i jest prowadzona jonowodami do stanowisk napromieniania. W torze prowadzenia wiązki znajdują się układy formowania, takie jak degrader oraz selektor energii pozwalające na dobór odpowiedniej energii i intensywności wiązki, tak aby na stanowisko napromieniania dostarczona została wiązka o wymaganych do napromienienia parametrach. W układzie prowadzenia wiązki znajdują się układy soczewek kwadrupolowych utrzymujące wiązkę z jonowodzie oraz zestawy magnesów korygujących kierunek wiązki i magnesy służące do kierowania wiązki do poszczególnych stanowisk terapeutycznych.

Obecnie stosowane są dwie główne techniki formowania wiązki wykorzystywanej w radioterapii pacjentów: napromienianie wiązką formowaną pasywnie (ang. *passive scattering*) oraz metodę aktywnego skanowania (ang. *active scanning*) wiązką ołówkową PBS (ang. *Pencil Beam Scanning*) (Paganetti, 2005).

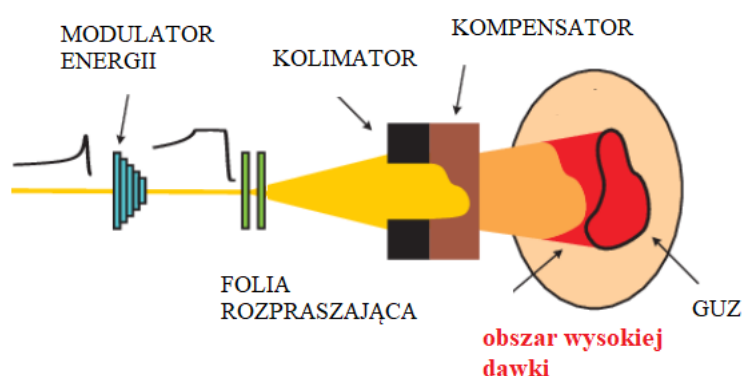
Radioterapia protonowa wiązkami formowanymi pasywnie

W technice pasywnego formowania wiązki protonowej obszar guza napromieniany jest jednorodnym rozkładem dawki uzyskiwanym przy pomocy ustawionych w torze wiązki mechanicznych elementów formujących. Płaski, lateralny rozkład fluencji formuje się stosując tzw. układy rozpraszania wiązki o różnym stopniu złożoności, od najprostszycych, z jedną folią rozpraszającą (ang. *single scattering*) poprzez układy z dwoma foliami i centralnie

umieszczonym elementem zatrzymującym wiązkę (ang. *double scattering*), aż po złożone układy składające się z odpowiednio dobranych materiałów wykonanych w kształcie pierścieni o różnej grubości.

Formowanie wiązki przy pomocy pojedynczej folii rozpraszającej wymaga umieszczenia układu rozpraszania daleko od izocentrum stanowiska. Przy takim układzie można otrzymać płaski rozkład poprzeczny wiązki i strome półcienie pola napromieniania. Jednak metoda ta skutkuje znacznym spadkiem fluencji wiązki pierwotnej i z tego powodu jest stosowana przy napromienianiu małych pól, np. nowotworów oka (Bonnett et al., 1993), (Michalec et al., 2010). Mniejsze straty fluencji wiązki w trakcie formowania można uzyskać poprzez dodanie drugiej folii rozpraszającej lub szeregu elementów rozpraszających umieszczonych na drodze wiązki. Układ taki może zostać umieszczony bliżej izocentrum niż pojedyncza folia rozpraszająca w układzie typu *single scattering*.

Pozostałe elementy formowania wiązki takie jak: modulatory energii, kolimatory oraz kompensatory zapewniają płaski głębokościowy rozkład dawki i dopasowanie części dystalnej pola promieniowania do kształtu guza. Kolimator pacjenta ogranicza poprzeczy kształt pola promieniowania, tak aby wiązka obejmowała jedynie poprzeczny przekrój guza. Przykładowa konfiguracja układu formowania wiązki pasywnej przedstawiona została na rysunku 3.3, gdzie kolorem czerwonym zaznaczono obszar stałej dawki terapeutycznej deponowanej w obszarze leczonym. W wielu przypadkach stała głębokość modulacji powoduje, że w części proksymalnej (przed guzem) występują obszary wysokiej dawki. Jest to jeden z powodów, dla których aktywne metody skanowania są uważane za lepsze i preferowane w niektórych przypadkach (ICRU 59, 1998).



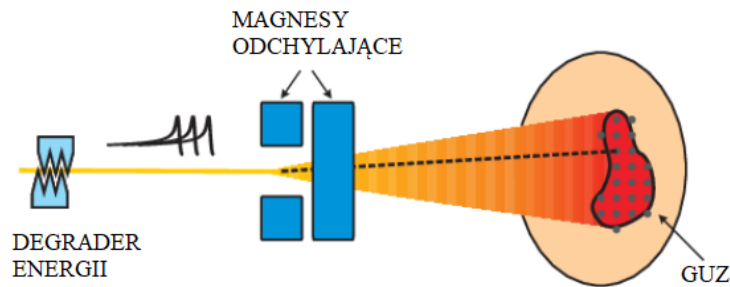
Rysunek 3.3 Przykład formowania wiązki protonowej metodami pasywnymi, z pomocą mechanicznych elementów formowania i folii rozpraszających. Na podstawie (Schätti, 2013).

Radioterapia protonowa ołówkową wiązką skanującą

Radioterapia protonowa ołówkową wiązką skanującą PBS polega na dostarczaniu dawki do obszaru guza wiązką ołówkową o średnicy kilku milimetrów. Obszar guza napromieniany jest w płaszczyźnie x-y ‘punkt po punkcie’ zaczynając od największej koniecznej energii (od najgłębszej warstwy). Następnie energia wiązki jest redukowana, dzięki czemu napromieniana

jest płyciej położona warstwa. Proces jest powtarzany, aż do momentu dostarczenia zaplanowanej dawki w całą objętości guza. Odchylenie wiązki odbywa się przy pomocy dwóch magnesów odchylających. Schemat zasady działania skanowania ołówkową wiązką protonową przedstawiono na rysunku 3.4.

Wyróżnić można dwie główne metody skanowania: skanowanie punktowe i ciągłe. Stosując technikę skanowania punktowego, wiązka jest wyłączana między każdym punktem depozycji dawki, podczas gdy w trybie ciągłym wiązka jest zatrzymywana tylko między zmianą warstwy napromieniania (Paganetti, 2005).



Rysunek 3.4 Schemat metody aktywnego skanowania wąską wiązką ołówkową. Rysunek przedrukowany z (Schätti, 2013).

Do redukcji energii wiązki wychodzącej z cyklotronu służy układ degradera energii. Jest on zbudowany najczęściej z lekkich materiałów, takich jak beryl lub grafit i skonstruowany w taki sposób, aby móc zmieniać grubość wprowadzanego w wiązkę materiału absorbera, redukując przez to energię wiązki. Magnesy kwadrupolowe i dipolowe umieszczone za degraderem energii w połączeniu z układem odpowiednio dobranych szczelin stanowią układ selektora energii wiązki, który decyduje o energii wiązki prowadzonej do stanowiska napromieniania oraz o jej rozmyciu energetycznym. Dalej za pomocą systemu transportu wiązki nazywanym jonowodem oraz zestawu magnesów kwadrupolowych i dipolowych wiązka kierowana jest do pomieszczeń terapeutycznych.

Metoda aktywnego skanowania wiązką ołówkową znacząco redukuje dawkę, zarówno dla dystalnej, jak i proksymalnej części objętości napromienianego obszaru. Ponadto prowadzi do mniejszych kosztów operacyjnych poprzez brak konieczności projektowania i wykonywania indywidualnych mechanicznych elementów formujących wiązkę (modulatory, kolimatory i kompensatory), co jest wymagane w technikach pasywnych. Taki sposób formowania wiązki zmniejsza też rozproszenia wiązki o elementy formujące wiązkę i generację cząstek wtórnych, takich jak neutrony, zmniejszając narażenie pacjenta na działanie niepożądanego promieniowania wtórnego (Hälg et al., 2014).

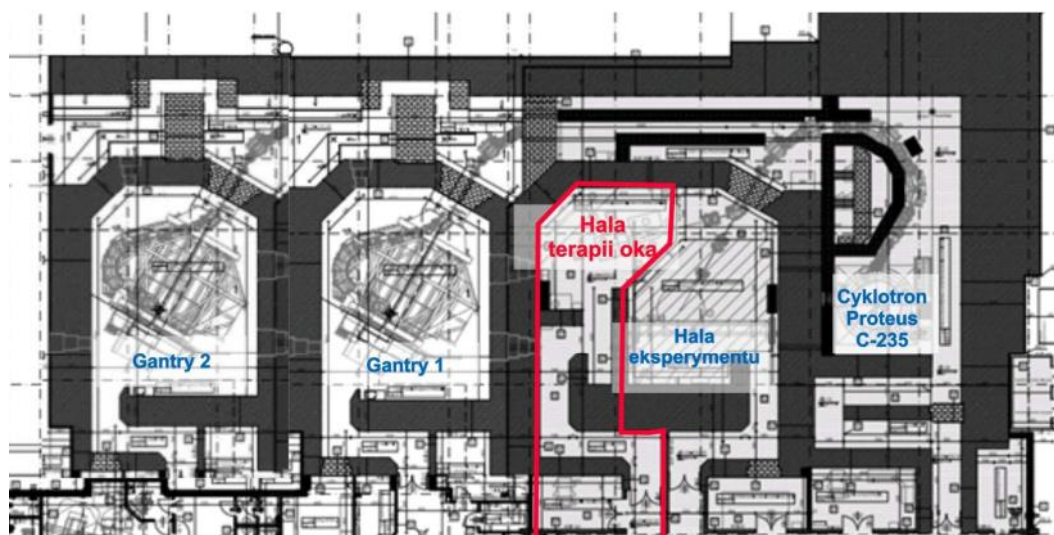
3.5 Radioterapia protonowa w IFJ PAN

W IFJ PAN są zainstalowane dwa cyklotrony izochroniczne przyspieszające wiązkę protonów: cyklotron AIC-144 oraz Cyklotron Proteus C-235. Cyklotron AIC-144 służy

obecnie do prowadzeni prac badawczych. Cyklotron Proteus C-235 przeznaczony jest przede wszystkim do prowadzenia radioterapii protonowej.

Cyklotron izochroniczny AIC-144 zbudowany został w IFJ PAN w latach 90 XX wieku. W cyklotronie AIC-144 wiązka protonów przyspieszana jest do energii około 60 MeV, co zapewniało wystarczający zasięg do napromieniania nowotworów oka znajdujących się większości lokalizacji w gałce ocznej. Do 2010 roku trwała budowa stanowiska umożliwiająca wykonywanie radioterapii protonowej nowotworów oka oraz modernizacja cyklotronu i traktu prowadzenia wiązki. W 2011 roku przeprowadzono pierwszą w Polsce radioterapię protonową nowotworów oka pacjentów okulistycznych z guzami zlokalizowanymi wewnątrz gałki ocznej. Na stanowisku tym radioterapia prowadzona była regularnie od 2011 roku do końca 2015 roku (Sas-Korczyńska et al., 2016).

W 2016 roku na terenie IFJ PAN otwarto Centrum Cyklotronowe Bronowice CCB. Zainstalowany w CCB cyklotron Proteus C-235 (firmy Ion Beam Applications IBA, Belgia) produkuje wiązkę protonów o energii 230 MeV. Wiązka z nowego cyklotronu jest doprowadzona do dwóch stanowisk z urządzeniami terapeutycznymi typu gantry, wykorzystujących ołówkową wiązkę skanującą oraz dedykowanego stanowiska do radioterapii protonowej nowotworów oka, zbudowanego od podstaw przez zespoły IFJ PAN. Ośrodek dysponuje również w Hale Eksperymentalną, znajdującą się poza częścią medyczną ośrodka, udostępniając wiązki protonowe na potrzeby badań z fizyki jądrowej. Schemat układu pomieszczeń i transportu wiązki protonowej przedstawia rysunek 3.5.



Rysunek 3.5 Plan budynku CCB z zaznaczonym czerwoną linią obszarem przeznaczonym na radioterapię protonową nowotworów oka oraz opisanymi pozostałymi pomieszczeniami, takimi jak, stanowiska typu Gantry 1, Gantry 2, Hala eksperymentu i pomieszczenie z Cyklotronem Proteus C-235.

Wiązka protonów w cyklotronie Proteus C-235 przyspieszana jest do energii 230 MeV. Przy pomocy układu degradera można zmieniać energię wiązki w zakresie od 230 MeV do 70 MeV. Taki zakres energetyczny pozwala na napromienianie nowotworów zlokalizowanych

na głębokości od około 4 cm do 32 cm ekwiwalentu wody. Poprzez wsunięcie w światło wiązki dyskryminatora zasięgu RS (ang. *Range Shifter*) napromieniane mogą być też nowotwory znajdujących się płycej niż 4 cm. Obrotowe ramię umożliwia wybór najbardziej optymalnego kąta, pod którym będzie padać promieniowanie.

Obrotowa konstrukcja gantry ma średnicę 11 m. Zamontowane są na niej głowica skanująca wraz z jonowodem oraz zestawem magnesów dipolowych i skanujących (IBA, 2014). Gantry wyposażone jest w komory jonizacyjne oraz układ weryfikacji i położenia pacjenta składający się z lamp rentgenowskich. Komory jonizacyjne kontrolują położenie wiązki ołówkowej, a także monitorują ilość dostarczonej w trakcie zabiegu napromieniania dawki.

3.5.1 Stanowiska radioterapii nowotworów oka w IFJ

Stanowisko przy cyklotronie AIC-144

Stanowisko radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 znajduje się w Hali Terapii Oka. Wiązka jest wprowadzana do pomieszczenia jonowodem, w odległości 11 m od izocentrum stanowiska umieszczono folię rozpraszającą. Na ostatnim odcinku traktu wiązki, w Hali Terapii Oka umieszczona została ława optyczna, na której zainstalowano elementy służące do formowania wiązki protonowej, takie jak modulator zasięgu, dyskryminator energii i kolimatory. Rzeczywisty układ elementów formowania wiązki na stanowisku radioterapii oka przy cyklotronie AIC-144 przedstawia rysunek 3.6.



Rysunek 3.6 Elementy formujące wiązkę protonową umieszczone na ławie optycznej, od prawej układ dyskryminatora zasięgu, układ modulatora zasięgu oraz zestaw trzech komór jonizacyjnych (Swakoń, 2019).

Układ modulatora zasięgu wiązki umożliwia poszerzenie piku Bragga, zapewniając płaski rozkład głębokościowy dawki w wybranym zakresie. Śmigła układu modulatora zasięgu wykonywane są z PMMA (ang. *polymethyl methacrylate*). Dla każdego zasięgu

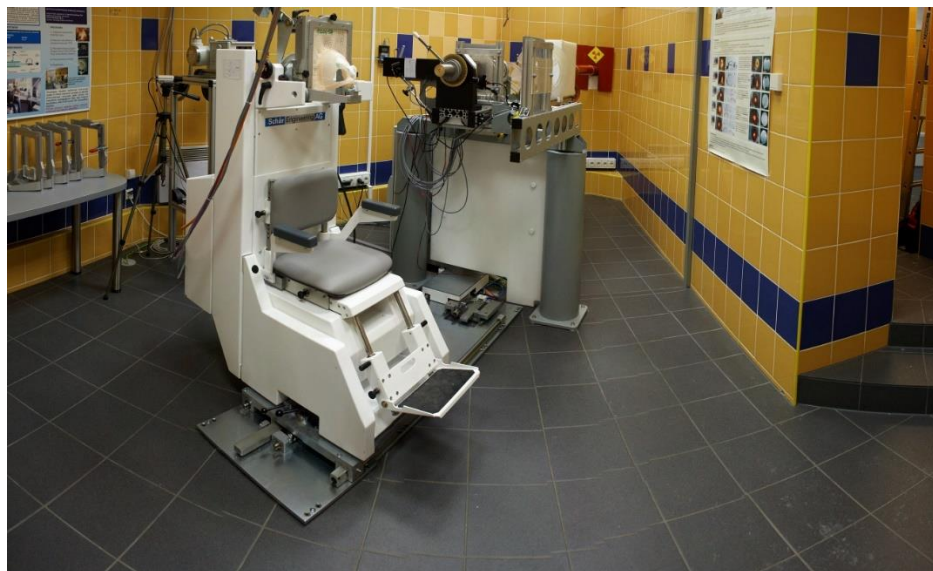
i modulacji konieczne jest wykonanie indywidualnego śmigła optymalizując ilości i grubości warstw sektorów umieszczonych na łopatkach śmigła.

Kształt poprzecznego rozkładu dawki dopasowywany jest do kształtu przekroju poprzecznego guza pacjenta poprzez zastosowanie mosiężnego kolimatora, którego apertura odpowiada poprzecznemu przekrojowi guza powiększonemu o marginesy lateralne. Dla każdego pacjenta przed rozpoczęciem terapii, na podstawie informacji z planu terapii projektuje się i wytwarza indywidualny kolimator, oraz dobiera lub wykonuje śmigło modulatora zasięgu.

Konformalność rozkładu dawki w dystalnej części napromienianego obszaru można poprawiać stosując kompensator, w przypadku radioterapii protonowej nowotworów oka są to tzw. kliny. Kliny ograniczają zasięg wiązki w wybranym obszarze części dystalnej, co pozwala chronić struktury krytyczne np. nerw wzrokowy.

Na ławie optycznej umieszczony jest również system kontroli wiązki. Jest to zespół komór jonizacyjnych oraz współpracujących z nimi elektrometrów, które kontrolują parametry wiązki (prąd lub ładunek) w trakcie napromieniania. Dwa elektrometry podłączone do komór przelotowych tworzą dwa niezależne tory dozymetryczne odliczające dostarczaną w trakcie radioterapii dawkę.

Stanowisko radioterapii oka wyposażone jest w system komputerowy czasu rzeczywistego, służący do sterowania i kontroli stanowiska, systemy pozycjonowania i weryfikacji pozycji pacjenta oraz pozostałe systemy pomocnicze takich jak, system komunikacji z pacjentem, systemy dozymetrii środowiskowej (dozymetry promieniowania gamma i neutronów), czy systemy pozycjonerów laserowych.



Rysunek 3.7 Stanowisko do napromieniania nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144. (fot. D. Gil)

Układ pozycjonowania i weryfikacji pozycji pacjenta składa się z dedykowanego fotela do radioterapii oka oraz systemu weryfikacji pozycji oka. Przedstawiony na rysunku 3.7 fotel do radioterapii oka umożliwia unieruchomienie i precyzyjne przesuwane i ustawienie pacjenta

do wymaganej w trakcie terapii pozycji. Do ustalania kierunku patrzenia pacjenta i weryfikacji pozycji oka służy system pozycjonowania oka. Zadaniem tego systemu jest wybór i kontrola odpowiedniego kierunku patrzenia pacjenta podczas terapii. System ten jest wyposażony w diodę LED, która ustala punkt fiksacji oka, czyli wynikający z planu terapii kierunek patrzenia pacjenta w trakcie napromieniania. Potwierdzeniem poprawności ułożenia oka są wykonywane zdjęcia RTG obrazujące markery tantalowe naszyte na powierzchnię gałki ocznej na etapie przygotowywania do zabiegu. W trakcie podawania dawki terapeutycznej prowadzona jest stała kontrola pozycji oka przez lekarza prowadzącego zabieg. W przypadku zmiany kierunku patrzenia przez pacjenta procedura dostarczania wiązki może zostać wstrzymana lub przerwana przez operatora.

Stanowisko przy cyklotronie Proteus C-235

Do stanowiska radioterapii protonowej nowotworów oka w Hali Terapii Oka przy cyklotronie Proteus C-235 doprowadzana jest wiązka o energii 70 MeV. Jonowód kończy się 150 cm za ścianą pomieszczenia terapii. Cały proces formowania wiązki prowadzony jest na odcinku pomiędzy końcówką układu jonowodu a izocentrum stanowiska, na ławie optycznej o długości około 200 cm. Podobnie, jak na stanowisku przy cyklotronie AIC-144, wiązka formowana jest przez takie elementy jak modulator energii, dyskryminator energii, kolimator, które znajdują się na ławie optycznej. Zasadnicza różnica pomiędzy cyklotronami AIC-144 i Proteus C-235 polega jednak na zastosowanym systemie rozpraszania. Na stanowisku tym, ze względu na brak możliwości umieszczenia folii rozpraszającej w dużej odległości od izocentrum, układ rozpraszania umieszczono w obrębie ławy optycznej. Głównymi elementami są dwie tantalowe folie rozpraszające i materiał dyskryminatora zasięgu.

Stanowisko również jest wyposażone w zestaw aparatów rentgenowskich układu pozycjonowania oka ustawionych względem siebie ortogonalnie, robotyczny fotel do radioterapii oka umożliwiający unieruchomienie i pozycjonowanie pacjenta oraz szereg systemów pomocniczych umożliwiających pełną kontrolę stanowiska oraz pozycjonowania oka pacjenta.

3.5.2 Procedura leczenia nowotworów oka w IFJ

Procedura leczenia nowotworów zlokalizowanych wewnątrz gałki ocznej wiązką protonową składa się z kilku etapów, które realizowane są przy współpracy pomiędzy zespołami lekarzy pielęgniarzek fizyków i techników i inżynierów (Sas-Korczyńska, Walasek, et al., 2014), (Swakoń, 2019).

Pierwszy etap procedury realizowany jest w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, gdzie prowadzona jest kwalifikacja do zabiegu, przeprowadza się badania pacjenta i diagnostykę mającą na celu określenie parametrów gałki ocznej pacjenta oraz wielkość i położenie guza. W trakcie zabiegu

chirurgicznego na twardówkę oka zostają naszyte znaczniki tantalowe niezbędne do pozycjonowania oka pacjenta w trakcie dalsze części procedury.

Kolejne etapy realizowane są w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN, gdzie fizycy we współpracy z zespołem lekarzy przygotowują pacjenta do napromieniania.

W trakcie pierwszej wizyty pacjenta przygotowuje się system unieruchamiania głowy pacjenta oraz wykonuje serię zdjęć RTG oka pacjenta, które są niezbędne do wykonania planu terapii. Następnie przygotowany jest plan terapii oraz w trakcie kolejnej wizyty pacjenta, weryfikowana możliwość realizacji planu.

Po wyborze optymalnego wariantu planu i jego zatwierdzeniu przez lekarza radioterapeutę, projektowanie i wykonanie są indywidualne elementy formowania wiązki, tj. kolimator oraz śmigło modulatora.

Sam proces napromieniania rozłożony jest na cztery kolejne dni. W każdym dniu pacjent jest pozycjonowany na stanowisku terapii oka i podawana jest dawka frakcyjna 15 Gy(RBE). Podczas zabiegu pacjent jest pozycjonowany przy pomocy specjalnego fotela do radioterapii protonowej nowotworów oka. Głowa pacjenta jest unieruchamiana przy pomocy indywidualnie przygotowanej maski termoplastycznej oraz gryzaka. Elementy te przedstawiono na rysunku 3.8.



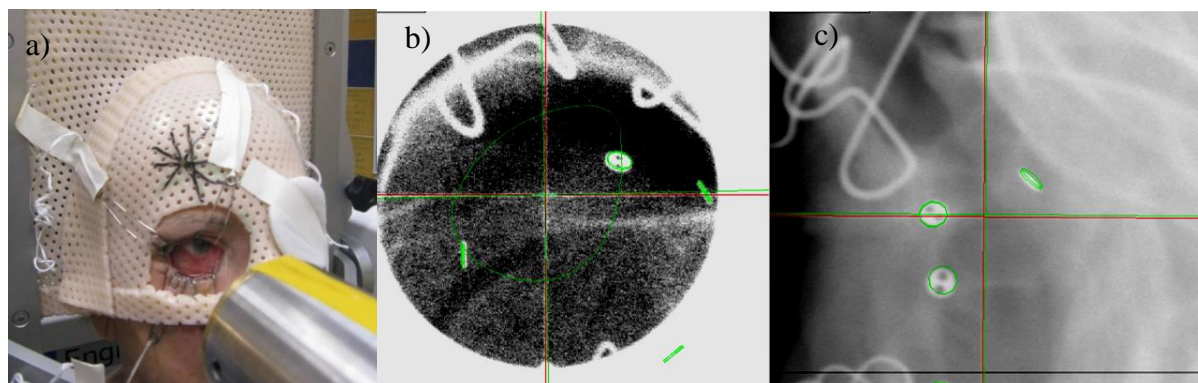
Rysunek 3.8 Elementy systemu unieruchamiania pacjenta, maski termoplastyczne oraz gryzaki zamontowane na ramach do fotela do radioterapii protonowej oka (fot. J. Swakoń).

Na stanowiskach radioterapii protonowej oka w IFJ PAN wiązkę wprowadza się bezpośrednio w gałkę oczną. W trakcie terapii powieka leczonego oka pacjenta jest odsunięta poza pole wiązki protonowej za pomocą retraktorów powiek (tzw. haczyki).

Na rysunku 3.9a przedstawiono zdjęcie pacjenta z założonymi retraktorami, których zadaniem jest odsunięcie powiek poza pole wiązki protonowej. Dzięki takiemu zabiegowi wiązka może zostać wprowadzona w obszar guza przez spojówkę lub bezpośrednio w gałkę oczną. Na rysunkach 3.9b i 3.9c przedstawiono odpowiednio aksjalne i lateralne zdjęcia rentgenowskie, na których widoczne są zarysy retraktorów. Na rysunku 3.9b, zieloną linią zaznaczono obrys kolimatora pacjenta. Jak widać, retraktory na zdjęciu znajdują się w znacznej

odległości od obrysu kolimatora, potwierdzając tym odsunięcie powieki i jej krawędzi poza obszar wiązki protonowej.

Często problem jest odsunięcie powieki leczonego oka poza pole napromieniania za pomocą retraktorów. Napromienianie przez częściowo zamkniętą powiekę nie jest wskazane zarówno ze względu na wysoką wrażliwość krawędzi powieki na dawkę i częste występowanie w tym obszarze powikłań popromiennych. Ponieważ krawędź powieki ma większą grubość i trudny do zamodelowania w systemie do planowania kształt, powoduje to zmniejszenie konformalności rozkładu dawki w dystalnej części gałki ocznej.



Rysunek 3.9 Przykład zastosowania retraktorów do odsunięcia powieki z pola promieniowania, a) pacjent z założoną maską i retraktorami, które odsuwają powiek poza pole promieniowania, b) aksjalne zdjęcie RTG z widocznymi markerami tantalowymi oraz retraktorami powiek, zieloną linią zaznaczono obrys apertury kolimatora pacjenta, c) lateralne zdjęcie RTG z widocznymi markerami tantalowymi oraz retraktorami powiek (fot. J. Swakoń).

Zabiegiem oszczędzającym powiekę może być zastosowanie przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej (Tobola-Galus et al., 2018). W przypadku prowadzenia wiązki przez całkowicie zamkniętą powiekę unika się trudności z odsuwaniem powiek poza pole promieniowania. W takim przypadku powiek całkowicie zakrywa gałkę oczną zblizoną warstwą tkanki, nie deformuje rozkładu dawki w części dystalnej gałki ocznej. W dalszym ciągu pozostaje problem napromieniania przez bardziej wrażliwą na promieniowanie tkankę, czyli skórę powieki. I tu pomocna może okazać się przestrzennie frakcjonowania radioterapia protonowa wykorzystująca kolimatory wielootworkowe do zróżnicowania przestrzennego rozkładu dawki w części proksymalnej narządu wzroku.

4 Przestrzennie frakcjonowana radioterapia protonowa

4.1 Przestrzennie frakcjonowana radioterapia przy pomocy promieniowania megawoltowego

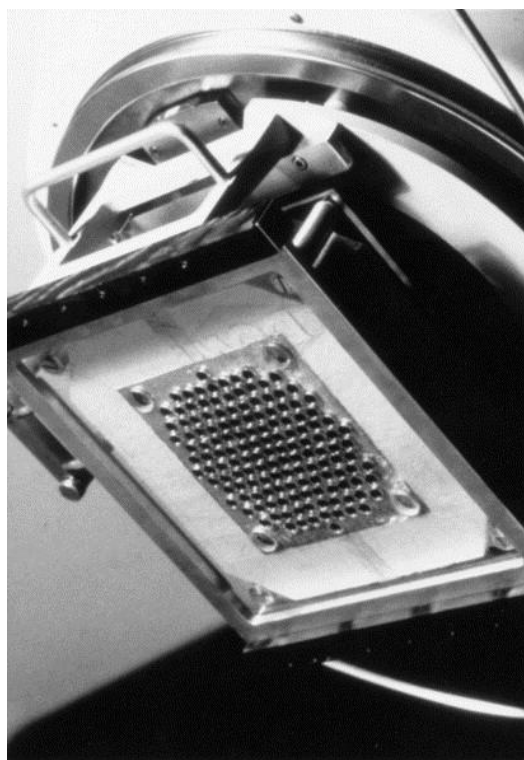
Napromienianie guzów, zwłaszcza cechujących się dużą promienioopornością, np. glejaki, w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak ośrodkowy układ nerwowy, często wymaga znalezienia kompromisu między dawką dostarczaną, a maksymalną dawką tolerancyjną dla poszczególnych narządów. Problem ten również często dotyczy pacjentów pediatrycznych, stąd niezwykle ważne jest znalezienie nowatorskich technik dostarczania wiązek promieniowania jonizującego, które pozwolą lepiej ochronić tkanki w rejonach poza obszarem tarczowym. Jedną z kilku stosowanych metod, dla których zaobserwowano zmniejszenie odczynów popromiennych oraz poprawienie tolerancji tkanek na wyższe dawki m.in. na powierzchni skóry, jest metoda określana jako przestrzennie frakcjonowana radioterapia SFRT (ang. *Spatially Fractionated Radiation Therapy*). W SFRT pole napromienienia składa się z wielu wąskich lub ołówkowych równoległych wiązek, formujących wysoce niejednorodny rozkład dawki charakteryzujący się naprzemiennymi regionami wysokiej dawki (piki) i niskiej dawki (doliny).

Koncepcja SFRT została wprowadzona na początku XX wieku w celu zmniejszenia obrażeń skóry, które często występowały u pacjentów po napromienianiu nowotworów przez wiązki rentgenowskie. W 1909 roku niemiecki lekarz A. Köhler zaproponował zastosowanie perforowanego ekranu, czyli siatki otworów, w celu zmniejszenia niekorzystnych odczynów popromiennych (Köhler, 1909).

Zastosowanie kolimatora z wieloma otworami stwarza warunki podobne do leczenia wieloma, równoległymi wiązkami ołówkowymi. Takie siatki używane były aż do momentu pojawienia się megawoltowych aparatów rentgenowskich (lata 50-te XX wieku), które umożliwiły znaczące oszczędzanie zdrowych tkanek. Idea zastosowania „terapii siatkowej” zwanej również terapią gridową (ang. *grid therapy*), nastąpił powrót w latach siedemdziesiątych XX wieku przy napromienianiu przy pomocy aparatów kobaltowych (Muth et al., 1977).

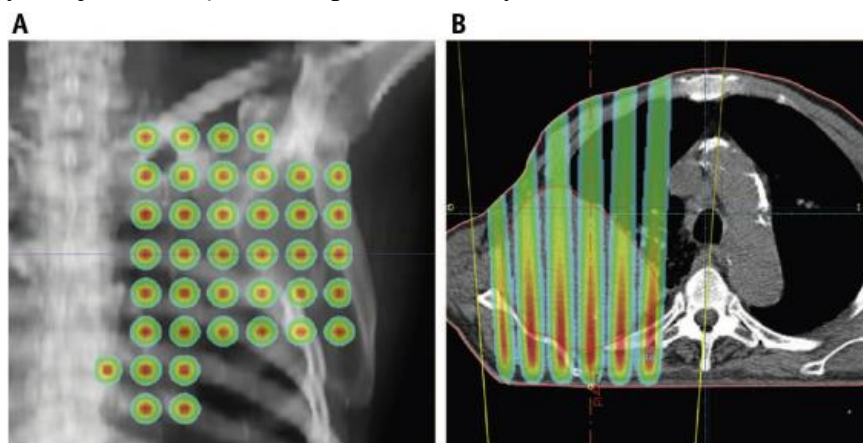
Niespełna 20 lat później w ośrodkach radioterapii powrócono do napromieniania wiązkami fotonowymi (megawoltowymi) generowanymi przez liniowe akceleratory medyczne (liniaki), które zapewniają dostarczenie odpowiednich dawek w obszar leczony, z niewielkim narażeniem zdrowych tkanek (Mohiuddin, 1990). Obecnie terapia gridowa stosowana jest w kilku amerykańskich szpitalach i kierowana głównie do pacjentów paliatywnych, w celu zmniejszenia obszernych zmian nowotworowych lub złagodzenia choroby przy minimalnym uszkodzeniu normalnych tkanek, poprzez dostarczenie pojedynczych dużych dawek frakcyjnych (Mohiuddin et al., 1999), (Zwicker et al., 2004), (Peñagaricano et al., 2010), (Narayanasamy et al., 2017). Przestrzenne frakcjonowanie dawki uzyskuje się za pomocą mosiężnych kolimatorów w kształcie siatki umieszczonych na wyjściu głowicy akceleratora

medycznego. Na rysunku 4.1 przedstawiono zdjęcie kolimatora gridowego zainstalowanego na głowicy akceleratora liniowego firmy Phillips w ośrodku radioterapii Jefferson University Hospitals w Filadelfii, USA.



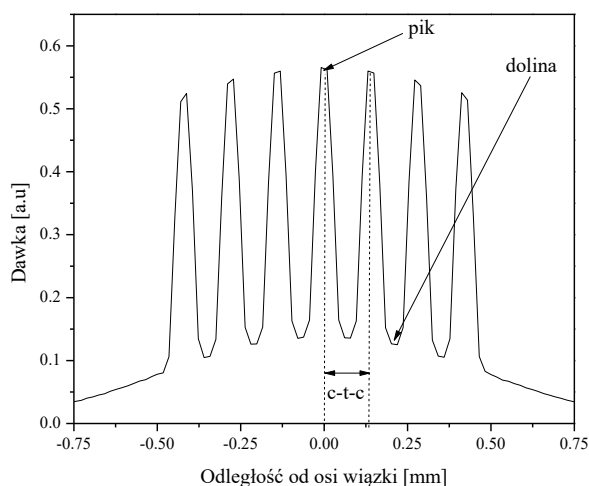
Rysunek 4.1 Kolimator siatkowy, o średnicy otworu 1,3 cm i odległości między środkami otworów 1,8 cm, dedykowany dla wiązki fotonów o energii 6 MV, używany klinicznie w ośrodku radioterapii Jefferson University Hospitals w Filadelfii, USA. (Zwicker et al., 2004).

Przykładowy plan radioterapeutyczny dla 18 MV fotonowych wiązki gridowej o średnicy pojedynczej mini-wiązki 1 cm przedstawia rysunek 4.2.



Rysunek 4.2 Plan leczenia pacjenta z rakiem płuca wiązką gridową. Po lewej: Widok przedni (coronal). Po prawej: Widok poprzeczny (axial). Niejednorodny rozkład dawki osiąga szczyt przy wejściu w pobliżu skóry i osłabia się, gdy zbliża się w rejon guza. Obraz zaczerpnięty z pracy (Billena & Khan, 2019).

Efektym zastosowania wielootworkowego kolimatora jest uzyskanie bardzo niejednorodnego rozkładu dawki. Profil poprzeczny wiązki składa się z pików z wysokimi dawkami, a w przestrzeniach między nimi tworzą się doliny z niskimi dawkami. Przykładowy profil poprzeczny przestrzennie frakcjonowanej wiązki prezentuje rysunek 4.3.



Rysunek 4.3 Profil poprzeczny przestrzennie frakcjonowanej wiązki. Na wykresie zaznaczono obszar wysokiej dawki –pik oraz obszar niskiej dawki – dolina. Odległość między środkami dwóch sąsiadujących miniwiązek nazywana jest odległością c-t-c (center-to-center distance).

Stosunek PVDR (ang. *Peak-to-Valley Dose Ratio*) pomiędzy maksymalną dawką w pikach i minimalną dawką w dolinach, jest ważnym parametrem dozymetrycznym, ponieważ wpływa na odpowiedź biologiczną tkanek (Dilmanian, 2002). PVDR zależy od energii i szerokości wiązki padającej, a także od odległości między wiązkami, oznaczanej w niniejszej pracy jako c-t-c (ang. *center-to-center*) wielkości pola napromieniowania i rodzaju tkanek. Wysokie wartości PVDR i niskie wartości dawki w obszarze doliny są pożądane, aby zapewnić oszczędzanie zdrowych tkanek w obszarze niskiej dawki oraz szybszą naprawę uszkodzonych miejsc w obszarze wyższej dawki (Dilmanian, 2002). Terapia gridowa ma jednak pewne ograniczenia, gdyż wykorzystywane równoległe wiązki o rozmiarach około 1,0 cm o energiach megawoltowych ulegają silnym rozproszeniom w tkankach, co skutkuje obniżeniem dawki w obszarach wysokiej dawki.

Wraz z pojawieniem się synchrotronów pojawiły się nowe możliwości radioterapeutyczne. W synchrotronach możliwe jest wytworzenie kilowoltowych wiązek rentgenowskich o minimalnej rozbieżności, co znacząco zmniejsza rozproszenia w tkankach. Na początku lat 90 XX wieku Slatkin wraz z zespołem z Brookhaven National Laboratory zaproponowali napromienianie bardzo wąskimi, płaskimi wiązkami o szerokości 25-50 μm i parametrze c-t-c 200-400 μm (Slatkin et al., 1992), (Slatkin et al., 1995). Równoległe badania nad mikroskopijnie cienkimi wiązkami prowadzono we francuskim ośrodku European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) w Grenoble. Obecnie radioterapia mikro-wiązkowa MRT (ang. *Microbeam Radiation Therapy*) jest badana również w innych ośrodkach synchrotronowych m.in. w Japonii i Australii (Dilmanian et al., 2001), (Bouchet et al., 2010).

4.1.1 Radioterapia mikro-wiązkami MRT i mini-wiązkami MBRT

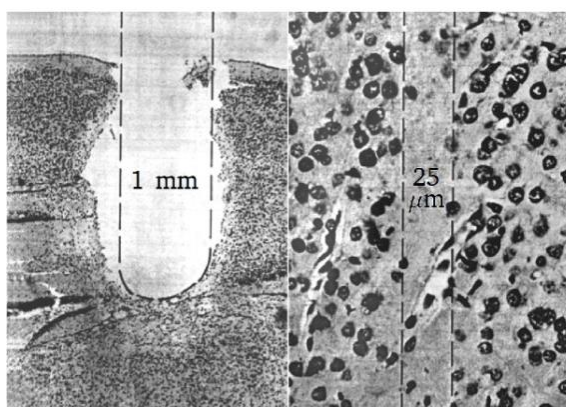
Połączenie terapii gridowej z bardzo wąskimi wiązkami rentgenowskimi w celach terapeutycznych nazwane zostało radioterapią mikro-wiązkową MRT. MRT podobnie jak terapia gridowa charakteryzuje się przestrzennie bardzo niejednorodnym rozkładem dawki z naprzemiennie występującymi obszarami wysokiej i niskiej dawki. Szereg równoległych mikro-wiązek jest generowany przez specjalnie zaprojektowany kolimator szczelinowy.

Pierwszy eksperyment radiobiologiczny z zastosowaniem mikro-wiązek przeprowadzony na mózgach myszy w National Synchrotron Light Source NSLS w 1995 r. wykazał, że po podaniu dawek rzędu setek, a nawet tysięcy grejów, dostarczonych wzdłuż rejonów wysokiej dawki (pików), w mózgach zwierząt nie zaobserwowano poważnych zmian w tkankach, takich jak np. martwica (Slatkin et al., 1995). Heterogeniczność dawki uzyskana przy zastosowaniu kolimatora utrzymywała się na stosunkowo dużych głębokościach tkanek. W eksperymencie tym wykazano, że tak wysokie dawki są wciąż dobrze tolerowane przez normalne tkanki.

Kolejne liczne eksperymenty przy zastosowaniu bardzo niejednorodnych rozkładów dawek przeprowadzone na modelach zwierzęcych skupiały się na określeniu biologicznych skutków MRT, uzyskane wyniki potwierdziły wyższą granicę przeżywalności normalnych tkanek przy podaniu dawek kilkuset grejów, przy równoczesnym uszkodzeniu komórek nowotworowych (Laissue et al., 2001), (Dilmanian, 2002), (Zhong, 2003), (Dilmanian, 2003), (Laissue et al., 2013), (Bouchet et al., 2016). W czasie eksperymentu zauważono związek występowania efektu oszczędzania zdrowych tkanek w zależności od rozstawienia mikro-wiązek. Odpowiedź normalnej tkanki na MRT zależała od stopnia uszkodzeń tkanek w rejonie niskich dawek (dolin), które silnie związane są z dostarczoną tam dawką (Dilmanian, 2002).

Wyniki przeprowadzonych do tej pory eksperymentów z bardzo niejednorodnymi przestrzennymi rozkładami dawki wskazują na aktywację różnych mechanizmów biologicznych, nie do końca dobrze rozpoznanych, jak efekt obserwatora, czy efekt abskopalny (łac. *ab* – w oddaleniu, *scopos* – cel działania), nie tylko tych związanych z bezpośrednim uszkodzeniem DNA, które uważane są jako główny efekt wywołany przez promieniowania jonizujące. W przypadku zastosowania mini-wiązek szczególnym efektem jest zależność dawka-objętość (Sheikh et al., 2019). Użycie bardzo wąskich wiązek pola promieniowania zwiększa tolerancję zdrowych tkanek na wyższe dawki (Curtis, 1967), (Hopewell, 2000), co zostało już zauważone w latach 60 XX wieku. Curtis, Zeman i współpracownicy z Brookhaven National Laboratory zaobserwowali pierwsze zaskakujące wyniki dotyczące przestrzennego frakcjonowania promieniowania jonizującego w zakresie mikroskopowym po serii badań nad skutkami promieniowania kosmicznego (Zeman, 1959), (Zeman, 1961), (Curtis, 1967). W swoim eksperymencie napromieniali mózgi myszy wiązkami deuteronów o zmiennych szerokościach i z różnymi dawkami. Zaobserwowali silną, nieliniową zależność między wrażliwością na promieniowanie, a objętością narażonej tkanki. Kryterium tolerancji dawki

było definiowane na podstawie obserwowanych zmian histologicznych po 24 dniach po ekspozycji. Podczas gdy napromienianie przy pomocy wiązki deuteronów dawką 140 Gy dostarczone w wiązce o szerokości 1,0 mm spowodowało uszkodzenie naczyń krwionośnych i martwicę tkanek, ta sama dawka dostarczona wiązką o szerokości 25 μm nie wywołała obserwowalnych zmian na poziomie komórkowym. W przypadku wiązki o tej samej szerokości potrzebne były dawki 4000 Gy do wywołania śmierci komórek nerwowych i glejowych. Nawet przy tak dużych dawkach struktura tkanki pozostawała nienaruszona, a naczynia krwionośne nie zostały poważnie uszkodzone (Zeman, 1961). Na rysunku 4.4 przedstawiono obrazy histologiczne mózgow myszy ilustrujące efekt dawka-objętość.



Rysunek 4.4 Obrazy histologiczne mózgow myszy ilustrujące efekt dawka-objętość. Po lewej stronie obserwuje się całkowite zniszczenie tkanki po napromieniowaniu wiązką deuteronu 22,5 MeV o średnicy 1 mm i dawce wejściowej 280 Gy. Po prawej obraz histologiczny po przejściu wiązki o szerokości 25 μm . Do wywołania śmierci komórek węższą wiązką konieczna jest znacznie wyższa dawka wejściowa rzędu kilku kGy. Zacerpnięte z pracy (Zeman, 1961).

Efekt dawka-objętość można wytłumaczyć m.in. mechanizmem utraty komórek macierzystych. Yaes w swoich obserwacjach opisał hipotezę, iż dla każdego narządu istnieje krytyczna objętość, która może zostać ponownie zasiedlona przez pojedynczą przeżywającą komórkę macierzystą, a w efekcie tego mechanizmu nieuszkodzone komórki z pobliskiej tkanki migrują w celu naprawy uszkodzeń radiacyjnych (Yaes, 1988). Dzięki efektowi oszczędzania tkanek przez zastosowanie przestrzennie frakcjonowanej wiązki zwiększona zostaje szansa na biologiczną naprawę mikroskopijnych zmian wywołanych wysoką dawką przez minimalne napromieniowanie sąsiadujących komórek.

Zaskakująca biologiczna skuteczność MRT zarówno w obszarze zdrowych tkanek, jak i zmian nowotworowych może wynikać również z kilku innych hipotetycznych mechanizmów komórkowych uruchamianych w chwili uszkodzenia struktur. Innym możliwym mechanizmem zachodzącym na poziomie komórkowym może być zwiększona zdolność normalnych komórek, w przeciwieństwie do komórek nowotworowych, do wywoływania skutecznej odpowiedzi naprawczej w celu usunięcia uszkodzonych komórek. Crosbie wraz z zespołem prowadził obserwacje na grupie myszy zdrowych oraz grupie myszy z wszczepionymi zmianami nowotworowymi. U chorych myszy zaobserwowano zjawisko tzw. wymieszania się komórek, tj. komórki nieuszkodzone zastępowały śmiertelnie

uszkodzone komórki, podczas gdy napromieniowane komórki u zdrowej myszy wykazywały minimalną migrację (Crosbie et al., 2010). W efekcie, szybkie wymieszanie „śmiertelnie” napromieniowanych komórek z nieszkodzonymi komórkami guza może wzmocnić komunikację komórkową. Ta rozległa migracja komórek w guzie, jak również powstawanie pęknięć podwójnej nici DNA w komórkach nienapromieniowanych (Kashino et al., 2009), może być wywołana tzw. efektami obserwatora (ang. *bystander effects*) (Lobachevsky et al., 2015), (Siegbahn, 2017). Komórki poddane promieniowaniu jonizującemu mogą wysyłać sygnały do pobliskich nienapromieniowanych, czyli nieszkodzonych komórek. Przeniesienie efektu obserwatora pomiędzy komórkami nowotworowymi obejmuje aktywację cytokin zapalnych, ligandów śmierci oraz reaktywnych form tlenu i azotu (Wang et al., 2018).

Oprócz efektów obserwatora, w radioterapii scharakteryzowano dwa inne efekty sygnalizacji komórkowej: efekty kohorty (ang. *cohort effect*) oraz efekt abskopalny (ang. *abscopal effect*) (Fernandez-Palomo et al., 2013). Efekty kohorty reprezentują zjawisko, w których napromieniowane komórki mogą wytwarzać sygnały zmniejszające przeżywalność sąsiednich komórek w napromieniowanej objętości. Efekty te wskazują na znaczenie komunikacji komórkowej podczas napromieniania przy nierównomiernym rozkładzie dawki. W przeciwieństwie do tego efektu, efekty abskopalne pojawiają się w nienapromienionych komórkach oddalonych od obszarów napromieniowanych wysoką dawką frakcyjną. W odpowiedzi abskopalnej pośredniczą głównie limfocyty T odpowiedzialne za komórkową odpowiedź odpornościową (Wang et al., 2018). Prowadzone badania kliniczne wykazały, że efekt ten może poprawić skuteczność terapeutyczną w przypadku zmian innych niż docelowe znajdujące się poza polem radiacyjnym. Żywotność komórek jest zmniejszona nie tylko przez bezpośrednie efekty napromieniowania, ale także z powodu sygnałów emitowanych z pobliskich napromieniowanych komórek. Stosowanie miejscowego leczenia w jednym obszarze raka może skutkować zmniejszeniem się komórek raka w nienapromieniowanym obszarze. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska jest nadal niejasny, ale uważa się, że miejscowe leczenie może przygotować układ odpornościowy do ataku na komórki nowotworowe w odległym regionie (Siva et al., 2015). Zjawisko to może mieć rewolucyjny wpływ na obecną radioterapię poprzez ustanowienie bardziej wydajnych i mniej toksycznych modeli radiobiologicznych do planowania leczenia w porównaniu z modelami konwencjonalnymi (Wang et al., 2018).

Istnieją również hipotezy, że oba te efekty mogą również brać udział w procesie gojenia uszkodzeń popromiennych zdrowych tkanek, poprzez indukowane sygnały naprawcze wysyłane przez komórki nienapromieniowanych do tych wystawionych na ekspozycję (Siva et al., 2015) (Fernandez-Palomo et al., 2016), aktywację układu odpornościowego (Bouchet et al., 2015), czy też rolę między innymi naczyń krwionośnych poprzez efekt szybkiej naprawy naczyń (Dilmanian et al., 2015). Pozostaje wciąż wiele pytań, wiele badań klinicznych jest w toku w celu znalezienia na nie odpowiedzi, a także metod, które mogłyby wzmocnić efekt abskopalny.

Ponadto liczne obserwacje wykazały zróżnicowaną odpowiedź zdrowych tkanek w porównaniu ze zmianami nowotworowymi. W radioterapii mikro-wiązkami zmiany w strukturach guza obserwowano przy niejednorodnych rozkładach dawki. W kilku badaniach opisano opóźnienie wzrostu guza, a w niektórych przypadkach całkowitą jego ablację (Dilmanian et al., 2001), (Dilmanian, 2002), (Bouchet et al., 2010). Uważa się, że wynika to częściowo ze szkodliwych uszkodzeń naczyń krwionośnych guza. Zmiany układu krwionośnego po napromienieniu mikro-wiązkami bardzo dokładnie przebadał Bouchet. Opisał m.in., że w strukturach nowotworowych obserwuje się zmniejszenie liczby naczyń krwionośnych (Bouchet et al., 2013) oraz, że dochodzi do uszkodzenia ich śródbłonna (Bouchet et al., 2015), przy czym w normalnych tkankach w układzie naczyniowym nie obserwuje się większych zmian (Bouchet et al., 2010). Zmiany wywołane MRT w guzach przyczyniają się do spadku perfuzji krwi a to skutkuje niedotlenieniem komórek nowotworowych (Bouchet et al., 2010), (Bouchet et al., 2013), (Bouchet et al., 2015).

We wczesnych etapach rozwoju metody przestrzennego frakcjonowania wiązki, MRT uważane było wyłącznie za technikę onkologiczną. W 1998 roku Laissue i współpracownicy (Laissue et al., 1998) opisali skuteczność terapeutyczną MRT na modelu zwierzęcym złośliwego guza mózgu. Cztery lata później opublikowano pierwszą pracę na temat potencjalnej przydatności MRT do leczenia niezłośliwych chorób naczyniowych (Dilmanian et al., 2003) jak i skupiono się na ocenie tolerancji normalnych tkanek w radioterapii mikro-wiązką (Laissue, 1999), opisując skuteczność terapeutyczną i wysoką tolerancję normalnych tkanek.

Zastosowanie kliniczne MRT jako metody onkologicznej do dziś pozostaje na etapie eksperymentalnym i wciąż jest w fazie rozwoju. Główny techniczny problem MRT wynika z konieczności stosowania bardzo wysokich dawek w celu utrzymania wymaganego profilu wiązki (promieniowanie rentgenowskie o niskiej energii <200 keV z małym rozpraszaniem pozwala na uzyskanie bardzo wysokich wartości PVDR), stąd technika ta możliwa jest do prowadzenia tylko w dużych ośrodkach synchrotronowych.

Podobne efekty oszczędzania tkanek można osiągnąć łącząc ideę przestrzennie frakcjonowanej dawki z szerszymi, niż w MRT, milimetrowymi polami. Radioterapia mini-wiązką MBRT (ang. *Minibeam Radiotherapy*) została zaproponowana przez Dilmanian w pracy (Dilmanian et al., 2006), wykorzystując w technice tej, płaskie wiązki o szerokości $500 - 700$ μm , oddzielone od siebie o 1200 μm lub większymi odstępami. Aby uzyskać odpowiednie wartości PVDR konieczne jest zastosowanie wyższych energii wiązek, a to skutkuje niższymi dawkami wejściowymi zapewniając przy tym taką samą deponowaną dawkę w guzie (Prezado et al., 2009). Mini-wiązka jest mniej podatna na rozproszenia niż mikro-wiązka (Deman et al., 2012). MBRT również uważana jest za obiecującą metodę leczenia złośliwych guzów np. mózgu przy zmniejszeniu powikłań popromiennych na powierzchni ciała, ponadto jest technicznie łatwiejszą metodą do wykonania, ze względu na rozmiary mini-wiązek, zwłaszcza pod względem dozymetrycznym (Prezado et al., 2009). MBRT dzięki

mniejszym wymaganiom w zakresie dostarczania mocy dawki, można zastosować przy użyciu konwencjonalnych aparatów terapeutycznych wytwarzających kilowoltowe wiązki rentgenowskie. Technika ta z łatwością może zostać wdrożona w klinicznych ośrodkach radioterapeutycznych funkcjonujących poza ośrodkami synchrotronowymi.

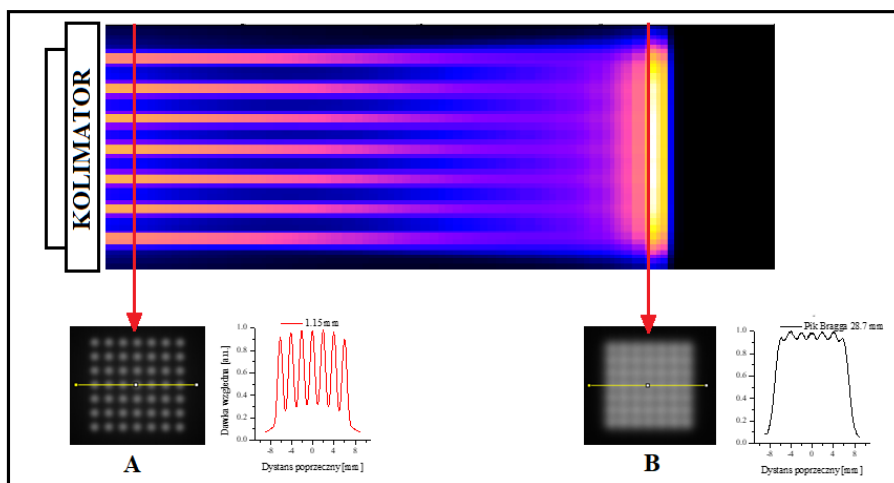
W licznych eksperymentach na zwierzętach wykazano, że MBRT znacznie zwiększa normalną odporność tkanek w odniesieniu do równomiernego napromieniania wiązkami konwencjonalnymi (Bijl et al., 2003), (Deman et al., 2012), (Prezado et al., 2015), z opóźnieniem wzrostu guza (Prezado et al., 2012). Deman i inni przeprowadzili napromienianie obszarów mózgu u zdrowych szczurów przy zastosowaniu mini-wiązek o szerokości 620 μm i c-t-c 1200 μm (Deman et al., 2012). W obszarze piku dawka frakcyjna promieniowania wynosiła 120 Gy. Po rocznej obserwacji histologicznej oraz diagnostyce obrazowej (rezonans magnetyczny) nie zaobserwowali żadnych zmian klinicznych. Systematyczne i długoterminowe badania tolerancji dawki na mózgach zdrowych szczurów przeprowadziła również Prezado (Prezado et al., 2015). Napromieniała obszar całego mózgu dawkami z zakresu od 50 Gy do 400 Gy za pomocą wiązek o szerokości 600 μm , rozmieszczonych co 1200 μm . Zwierzęta poddano rocznej obserwacji. Ustalono, że 100 Gy podane w jednej frakcji jest górnym progiem tolerancji dawki przez zdrowe tkanki (Dilmanian et al., 2006), (Prezado et al., 2015). Napromienianiu taką dawką towarzyszyła bardzo wysoka skuteczność kontroli guza (Sotiropoulos et al., 2021), (Prezado et al., 2012).

Przeprowadzone eksperymenty na modelach zwierząt potwierdzają znaczące zwiększenie oszczędzania normalnych tkanek. W radioterapii typu MBRT należy jednak wziąć pod uwagę to, że różne szerokości mini-wiązek i odstępy między nimi mogą prowadzić do różnych skutków biologicznych (Dilmanian, 2002).

4.2 Przestrzennie frakcjonowana radioterapia protonowa

Równoległe do badań prowadzonych nad mikro- i mini-wiązkami fotonowymi pojawiła się koncepcja wykorzystania przestrzennej frakcjonacji dawki w radioterapii hadronowej (Prezado & Fois, 2013). Z uwagi na rosnącą dostępność ośrodków radioterapeutycznych wiązkami cząstek naładowanych, a zwłaszcza wiązek protonowych oraz ze względu na zalety protonów w stosunku do fotonów, zaczęto rozważać formowanie mini-wiązek również w radioterapii protonowej. Połączenie radioterapii mini-wiązką protonową z ideą przestrzennego frakcjonowania dawki nazwano przestrzennie frakcjonowaną radioterapią protonową pSFRT (ang. *proton Spatially Fractionated Radiation Therapy*). Równorzędnie funkcjonującą nazwą jest gridowa terapia protonowa (ang. *Proton Grid Therapy*) lub radioterapia protonowa mini-wiązką pMRT (ang. *proton Minibeam Radiation Therapy*). W pracy przyjęto nazewnictwo pSFRT, gridowa terapia protonowa oraz radioterapia mini-wiązkami.

Przestrzennie frakcjonowana radioterapia protonowa, ze względu na własności protonów, przejawia korzystniejsze własności od przestrzennie modulowanych wiązek rentgenowskich. Naładowane cząstki, w przeciwieństwie do fotonów, mają dobrze określony zasięg, który zależy od ich energii. W przypadku protonów strata energii na drodze jest odwrotnie proporcjonalna do kwadratu prędkości protonu, co skutkuje narastaniem dawki wraz z głębokością w ośrodku. Maksymalna depozycja energii protonów następuje blisko końca ich zasięgu, w rejonie maksimum pików Bragga. Dzięki tym własnościom protonów możliwe jest uzyskanie dużego gradientu dawki między guzem a położonymi blisko guza narządami krytycznymi. Ponadto przy jednoczesnym zachowaniu modulacji dawki na początkowych głębokościach, wiązka protonowa jest rozpraszana poprzecznie wzdłuż drogi z powodu wielokrotnych rozprożeń kulombowskich, które umożliwiają przy dobranych parametrach kolimatora, uzyskanie na głębokości pików Bragga jednorodną, korzystną dawkę do napromieniania guza. W przypadku radioterapii przestrzennie frakcjonowaną wiązką rentgenowską zazwyczaj nie można uzyskać tak jednorodnej dawki w napromienianiu guzie.



Rysunek 4.5 2-D rozkład głębokościowy dawki uzyskany przez kolimator siateczkowy (u góry) oraz odpowiadające zmierzone rozkłady poprzeczne wiązki protonowej na wlocie wiązki (A) i w rejonie pików Bragga (B).

W pSFRT rozkład dawki w obszarze wejściowym wiązki, podobnie jak w MRT i MBRT jest bardzo nierównomierny. Profil poprzeczny wiązki składa się z pików z wysokimi dawkami, oddzielonymi niskimi dawkami – dolinami, co przedstawiono na rysunku 4.5. Uzyskanie jak największych wartości PVDR na wejściu wiązki korzystnie wpływa na oszczędzenie zdrowych tkanek, które są bardziej „chronione” w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii protonowej jednorodną dawką. Stosunek pików do dolin wraz z głębokością dynamicznie maleje, uzyskując w rejonie targetu wartości PVDR zbliżone do wartości 1. Wyrównanie się wartości dawek w rejonie pików i dolin świadczy o uzyskaniu jednorodnego profilu wiązki.

Jednym z negatywów stosowania bardzo wąskich wiązek protonów jest obserwowany spadek stosunku dawki w rejonie pików Bragga do dawki wejściowej. Wraz ze zmniejszaniem

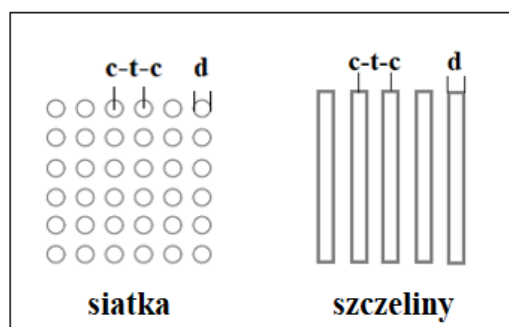
się wielkości apertury otworów w kolimatorze, rozkład głębokościowy dawki dla takiej wiązki protonów znacznie różni się od kształtu krzywej Bragga dla szerokiej wiązki. Dla małych średnic otworów mini-wiązki ulegają większym rozproszeniom co prowadzi do mniejszej liczby protonów, które docierają do maksymalnego zasięgu, a to neguje przewagę stosowania protonów np. nad fotonami (Hong et al., 1996). Dlatego też szerokości mini-wiązek protonowych powinny być optymalizowane by utrzymać jak najbardziej korzystny stosunek dawki wejściowej do dawki w pikie Bragga (Prezado & Fois, 2013). W przypadku stosowania mini-wiązek protonowych obserwuje się dodatkowy wzrost dawki w obszarze wlotowym, co jest spowodowane rozproszaniem na krawędziach otworów kolimatora (Titt et al., 2008). Efekt ten zmniejsza się wraz ze wzrostem odległości kolimatora od fantomu lub ciała pacjenta. Zagadnienie to zostało szerzej opisane w pracy (Hong et al., 1996).

4.2.1 Wybrane metody formowania mini-wiązek protonowych

Stanowiska radioterapii protonowej są projektowane tak, aby napromienić zadaną objętość guza stałą dawką. Realizowane jest to albo przy pomocy szerokiej wiązki w przypadku stosowania wiązek formowanych pasywnie, albo przy pomocy wiązki skanującej. W przypadku stosowania PBS typowe szerokości wiązki ołówkowej mają szerokość połówkową FWHM od około 3 mm do około 15 mm. Jest to zależne od konstrukcji głowicy, jak i od energii wiązki protonowej.

Mini-wiązki protonowe mogą być generowane podobnie jak mini-wiązki fotonowe, poprzez zamianę szerokiej wiązki w wąskie mini-wiązki przy pomocy odpowiednich kolimatorów. W publikowanych pracach stosowane mini-wiązki mają szerokość powyżej 300 μm z wartością c-t-c przeważnie dwukrotnie większą niż szerokość mini-wiązki. W kilku eksperymentach zastosowano mikro-wiązki o szerokości 25–100 μm rozmieszczone w odstępach 200–400 μm (Zlobinskaya et al., 2013), co pokazuje, że jest możliwe zmniejszanie średnicy i parametru c-t-c mini-wiązek protonowych.

Najprostszym rozwiązaniem pozwalającym na uformowanie mini-wiązki protonowej jest zastosowanie odpowiedniego kolimatora, które w dość prosty sposób pozwalają generować mini-wiązki. Często, stosowane kolimatory wielootworkowe są mosiężnymi bloki z wyfrezowanymi otworami. Grubość bloku kolimatora dobiera się do maksymalnej stosowanej energii protonów. Wzór otworów na kolimatorze może być w kształcie wąskich szczelin (Prezado & Fois, 2013), (Dilmanian et al., 2015), (Peucelle et al., 2015), (Lee et al., 2016b) lub w kształcie okrągłych otworów regularnie rozłożonych w układzie kwadratowym lub sześciokątnym (heksagonalnym) tworzących siatkę otworów – tzw. grid (Sammer et al., 2017), (Tobola-Galus et al., 2018). Rozmiar, kształt i rozmieszczenie otworów determinuje ostateczny wzór mini-wiązek oraz wpływa na formowany rozkład dawki. Przykładowe schematy rozmieszczenia mini-wiązek w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej przedstawiono na rysunku 4.6.



Rysunek 4.6 Układy mini-wiązek kolimatora stosowanego w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej: a) ołówkowe, b) płaskie, szczelinowe. Parametr c-t-c to odległość między środkami sąsiadujących mini-wiązek.

Istotnym problemem bezpośredniej implementacji pSFRT do celów klinicznych przy zastosowaniu wielootworkowych kolimatorów mechanicznych, jest znaczne zmniejszenie strumienia wiązki. Przykładowo dla kolimatora gridowego z otworami o średnicy otworu 1,0 mm i c-t-c 2,0 mm, dawka spada średnio 5-krotnie względem dawki dla kolimatora standardowego o aperturze 25 mm. Kolejna kwestia dotyczy ograniczonego zastosowania mechanicznych kolimatorów, które charakteryzują się stałymi parametrami. W sytuacji gdy wymagana jest zmiana układu mini-wiązek, konieczne jest zaprojektowanie i wytworzenie nowego kolimatora gridowego.

Odrębnym aspektem jest możliwość narażenia pacjenta na dodatkowe niepożądane dawki promieniowania generowane na skutek oddziaływań padającej na kolimator szerokiej wiązki. Zatrzymując ponad 80% protonów wiązki padającej na kolimator staje się on istotnym źródłem promieniowania gamma i neutronów.

Do uformowania wiązki pSFRT można zastosować skanującą wiązkę ołówkową, w której układ mini-wiązek jest formowany przez sekwencyjne umieszczanie kolejnych wiązek ołówkowych w określonych odległościach od siebie. Wykorzystując wiązki ołówkowe, obszar można napromieniać, jak w przypadku terapii gridowej dla wiązek fotonowych, w której wykorzystuje się wiązki o średnicy 1,0 cm. W pracach (Gao et al., 2018), (Mohiuddin et al., 2020) pokazano zadawalające wyniki uzyskane po napromienieniu kilku pacjentów przy pomocy PBS, ołówkową wiązką o średnicy 1,0 cm i c-t-c 2,0 cm.

Na stanowiskach z PBS do uzyskania mini-wiązek o średnicy mniejszych niż 1,0 cm stosuje się również kolimatory wielootworkowe (De Marzi et al., 2018) (Smith et al., 2022), (Charyyev et al., 2020). Zmierzone i obliczone dla takiej konfiguracji rozkłady dawek wykazały dobrą zgodność. Rozwiązanie takie pozwala na uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki w obszarze napromnianego guza przy zachowaniu przestrzennego frakcjonowania dawki na płytkich głębokościach (De Marzi et al., 2018).

Pojawiają się też nowe propozycje formowania wiązki grid wykorzystujące metody aktywne. W pracy (Sotiropoulos & Prezado, 2021) zaproponowano nowatorskie rozwiązanie z zastosowaniem tzw. kolimatora aktywnego. Jest to system kolimatora, wzorowany na

stosowanym w klasycznej radioterapii kolimatorze wielolistkowym, który byłby w stanie wytworzyć dowolną wymaganą mini-wiązkę.

Kolejnym proponowanym rozwiązaniem jest wykorzystanie pola magnetycznego umożliwiającego ogniskowanie mini-wiązek. Metoda ta jest na razie tylko w formie opracowywania koncepcji, a wyniki pochodzą z symulacji metodami MC. Celem prac jest dostosowanie głowic skanującej wiązki ołówkowej do generowania magnetycznie zogniskowanych mini-wiązek w pod kątem zastosowań klinicznych (Cavallone et al., 2022)(Schneider et al., 2020).

4.2.2 Przegląd badań przedklinicznych i obliczeniowych dotyczących zastosowania przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.

Przeprowadzone do tej pory badania efektów skuteczności biologicznej wywołanej przestrzenną frakcjonacją dawką potwierdzają znaczące zwiększenie oszczędzania zdrowych tkanek (Zlobinskaya et al., 2013), (Prezado et al., 2017a), (Sammer et al., 2019a). Uzasadnieniem stosowania tej metody napromieniania jest zmniejszenie powikłań na powierzchni ciała, głównie w skórze, albowiem skóra napromieniowana niższą dawką szybciej ulega regeneracji.

Koncepcję pSFRT po raz pierwszy zaproponowali naukowcy z Centrum Terapii Protonowej w Orsay (The Institut Curie - Proton Therapy Centre in Orsay ICPO) w 2013 roku prezentując wyniki symulacji MC dla wiązek protonowych o szerokości 700 μm i energii 105 MeV (Prezado & Fois, 2013). Wykazali, że korzystne rozkłady dawek uzyskane przez kliniczne mini-wiązki protonowe pozwoliłyby na napromienianie guza zlokalizowanego w mózgu. Zaobserwowano również, że możliwe jest uzyskanie w normalnych tkankach wartości PVDR porównywalnych jak w MBRT, dla których skuteczność biologiczna została potwierdzona w badaniach w 2011 roku (Prezado et al., 2011). Ten sam zespół w 2014 roku przeprowadził pierwszy eksperyment w ośrodku klinicznym w Orsay dla mini-wiązek protonowych o szerokości 400 μm i c-t-c 3200 μm oraz 700 μm i c-t-c 3500 μm utworzone za pomocą mosiężnego kolimatora szczelinowego (Peucelle et al., 2015).

W 2017 roku w pracy (Prezado et al., 2017b) przedstawiono wyniki eksperymentu wykonanego na mózgach szczurów (n=16). Połowa zwierząt została napromieniona standardową szeroką wiązką protonową, podczas gdy druga połowa została napromieniowana pMBRT (mini-wiązki szczelinowe o szerokości 400 μm , c-t-c 3200 μm), tą samą średnią dawką (25 Gy w jednej frakcji). Zwierzęta obserwowano przez 6 miesięcy. Szczury napromienione szeroką wiązką wykazywały utratę owłosienia w miejscu podania dawki, a skóra była mocno złuszczone. W badaniach obrazowania magnetycznego zaobserwowano znaczne uszkodzenia mózgow. Natomiast szczury w grupie po napromienianiu wiązką przestrzennie frakcjonowaną nie wykazywały uszkodzeń skóry, a nieznaczna utrata sierści nastąpiła w miejscach prowadzenia mini-wiązek. W badaniach MRI uszkodzenia mózgu były znacznie mniejsze. Wyniki te pokazują, że pMBRT prowadzi do wzrostu oporności normalnej

tkanki, a własność ta może prowadzić do skutecznego leczenia bardzo promienioopornych guzów, które obecnie są w większości leczone paliatywnie.

W kolejnych latach w ICPO przeprowadzono eksperyment oceniający wpływ frakcjonowania czasowego i przestrzennego (Bertho et al., 2021). W eksperymencie przeprowadzono radioterapię szczurów z rozwiniętym glejakiem, które napromieniano pMBRT stosując geometrię krzyżową (układ dwóch prostopadłych mini-wiązek). Do uzyskania mini-wiązek zastosowano mosiężny kolimator o grubości 6,5 cm z szczelinami o szerokości 400 μm i odległości c-t-c 2800 μm . Porównano odpowiedź napromienianych zwierząt w jednej i dwóch frakcjach. Dodatkową grupę zwierząt napromieniano również szeroką wiązką protonową. Zaobserwowano wzrost przeżywalności szczurów po pMBRT podawanym w dwóch frakcjach w biologicznej dawce równoważnej odpowiadającej jednej frakcji. W grupie tej nie odnotowano również widocznego uszkodzenia normalnej tkanki w porównaniu z innymi grupami napromieniowanymi. Konwencjonalne napromieniowanie szeroką wiązką spowodowało najpoważniejsze zmiany skórne.

W laboratorium SNAKE (Supraleitendes Nanoskop für angewandte Kernenergie-Experimente) w Monachium znajduje się akcelerator umożliwiający przeprowadzanie eksperymentów radiobiologicznych mikro-wiązką protonową o energii 20 MeV. W 2013 roku przeprowadzono tam eksperyment napromieniowania modelu sztucznej skóry mikro-wiązkami protonowymi o energii 20 MeV, dawką 2 Gy. Do uzyskania przestrzennej frakcjonacji zastosowali mikro-wiązki o średnicy w zakresie od 10-50 μm i c-t-c 500 μm (Zlobinskaya et al., 2013). Uzyskane wyniki porównano z próbkami tkanek sztucznej skóry napromienionymi dawką 2 Gy przy pomocy jednorodnej wiązki protonowej. Prace te pokazały, że przestrzenne frakcjonowanie wiązki zwiększa przeżywalność komórek skóry, zmniejsza odczyny zapalne (udział cytokin interleukina-6, TGF-Beta i ProMMP-1) oraz zmniejsza uszkodzenia genetyczne w porównaniu z napromienianiem jednorodną wiązką.

W 2015 roku powtórzono napromienienia w laboratorium SNAKE na modelu ucha myszy stosując mikro-wiązki protonowe o wielkości 180 $\mu\text{m} \times 180 \mu\text{m}$ (Girst et al., 2015). Po zastosowaniu przestrzennej frakcjonacji nie zaobserwowano niepożądanych reakcji skórnych ani obrzęku ucha. Natomiast reakcja taka wystąpiła po kilku tygodniach w grupie myszy napromienianych jednorodną wiązką.

Kolejny eksperyment przeprowadzonego na zwierzętach wykonane w ośrodku w Monachium (Sammer et al., 2019a). Celem badań było określenie wpływu mikro-wiązek protonowych o energii 20 MeV (średnia dawka 60 Gy została dostarczona w 16 mikro-wiązkach (4 x 4)) na skórę napromienianych myszy. Badano wpływ różnych kształtów i wielkości mikro-wiązek (parametr wiązki σ od 95 μm do 883 μm przy stałym c-t-c 1,8 mm) na skórę napromienianych myszy. Odpowiedź tkanek wywołaną promieniowaniem mierzono na podstawie widocznych reakcji skórnych i obrzęku ucha przez 90 dni po ekspozycji. Napromieniowanie jednorodną wiązką prowadziło do znacznego obrzęku ucha w porównaniu z grupą kontrolną, ponadto po 3-4 tygodniach po napromienianiu wystąpił rumień i łuszczenie

się naskórka. W przypadku zastosowania mikro-wiązek, stwierdzono, że wraz ze zmniejszaniem średnicy mikro-wiązki, maleją odczyny zapalne na skórze. W przypadku mniejszych pól mikro-wiązek widoczne odczyny popromienne były mniejsze a nawet znikome. Wyniki te potwierdzają, że radioterapia gridowa zapewnia, lepszą ochronę tkanek dla mniejszych spotów wiązek, ze względu na większą wartość PVDR. Nawet dla spotów o $\sigma = 0,558 \mu\text{m}$ (PVDR = 2,7) zaobserwowano znacznie mniej ostrych skutków ubocznych niż przy napromienianiu jednorodnym rozkładem dawki.

W omówionych powyżej pracach wykorzystywano wiązki protonowe o energiach niższych niż stosowane klinicznie. Pomimo to, prace te dostarczyły pierwszych istotnych wskazówek dotyczących potencjalnych korzyści w oszczędzaniu zdrowych tkanek techniką mikro-wiązki protonowej.

Znaczna część prac dotyczących zastosowania mini-wiązek protonowych polega na numerycznej optymalizacji różnych układów formowania mini-wiązek oraz obliczaniu uzyskiwanych rozkładów dawki. Poniżej przedstawiono wybrane prace dotyczące optymalizacji układu mini wiązek i badania uzyskiwanych rozkładów dawki.

W pracy (Dilmanian et al., 2015) przedstawiono wyniki symulacji *Monte Carlo* dla mini-wiązek protonowych o energii 109 MeV generowanej przez wolframowy kolimator szczelinowy o grubości 5 cm. Jako optymalne dla uformowania jednorodnego rozkładu dawki zaproponowano mini-wiązki o szerokości 300 μm i c-t-c 1,0 mm.

W artykule (Martínez-Rovira et al., 2017) zaproponowano kolimator wolframowy (z otworami o aperturze 700 μm i c-t-c 3500 μm) do generowanych mini-wiązek jonów węgla i tlenu w HIT (Heidelberg Ion-Beam Therapy Center). Kolimator miał służyć do wytworzenia wysokich wartości PVDR dla wiązek jonowych (blisko 60) w celu oszczędzenia zdrowej tkanki.

W pracy (Lee et al., 2016a) przedstawiono symulacje MC w wykonane przy pomocy platformy TOPAS do optymalizacji kolimatora dla wiązki protonowej o energii 50,5 MeV. Optymalną konfigurację, gwarantującą jednolitą dawkę w rejonie piku Bragga przy jednoczesnym zachowaniu modulacji po stronie wejścia wiązki, uzyskano dla szczelin o szerokość 300 μm i c-t-c 1,0 mm. Jako materiał kolimatora, ze względu na mniejszą produkcję neutronów zaproponowano żelazo zamiast wolframu. Wyliczenia pokazały, że wraz ze wzrostem grubości kolimatora (powyżej minimalnej wymaganej dla danej energii wiązki grubości kolimatora) uzyskuje się ostrzejsze półcienie oraz wyższe wartości PVDR na wejściu wiązki, jednak odbywa się to kosztem spadku mocy dawki wraz z grubością kolimatora.

W pracy (Guardiola et al., 2017) przedstawiono optymalizację geometrii kolimatora szczelinowego dla 100 MeV mini-wiązek protonowych, otrzymując zadawalający rozkład dawki dla konfiguracji kolimatora o aperturze 400 μm i c-t-c 3,2 mm. Sprawdzone również wpływ materiału kolimatora na rozkład PVDR oraz wydajność produkcji neutronów. Kolimator wolframowy zwiększa PVDR na płytkich głębokościach jednak udział neutronów jest nawet trzykrotnie wyższy niż w przypadku innych materiałów (żelazo, nikiel, mosiądz).

Mimo, iż szacowana całkowita dawka od neutronów jest mniejsza niż 1%, to jednak niepewność co do względnej skuteczności biologicznej (RBE) neutronów zwłaszcza w regionach dolin, jest trudna do oszacowania.

W pracy (Sammer et al., 2017) przedstawiono zupełnie inną koncepcję optymalizacji geometrii wiązki typu pSFRT (badano zarówno wiązki szczelinowe oraz ołówkowe) i odległości między mini-wiązkami pozwalające na uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki dla różnych lokalizacji i grubości guza. Celem pracy była ocena skuteczność różnych konfiguracji wiązek pod względem przeżywalności komórek. Przeżywalność obliczano za pomocą modelu liniowo-kwadratowego (LQ), który uwzględnia charakterystyczną nieliniową odpowiedź komórek wraz ze wzrostem dawki. Obliczenia dotyczące przeżycia komórek dla guza o grubości 5 cm otoczonego 10 cm zdrową tkanką pokazały zmniejszoną umieralność komórek zdrowych tkanek, nawet o 85%, zwłaszcza w warstwach powierzchniowych, przy jednoczesnym zniszczeniu komórek nowotworowych, jak w przypadku terapii konwencjonalnej. Dla wszystkich rodzajów konfiguracji wiązki przestrzennie frakcjonowanej zaobserwowano wyższą przeżywalność komórek zdrowej tkanki niż przy napromienianiu jednorodną wiązką protonową. Ponadto mini-wiązki formowane za pomocą kolimatora gridowego zapewniały wyższą przeżywalność komórek w porównaniu z mini-wiązkami szczelinowymi. Wyniki te pokazują, że zastosowanie kolimatorów gridowych może okazać się podejściem zwiększającym skuteczność biologiczną przestrzennego frakcjonowania, w stosunku do kolimatorów szczelinowych.

Zespół w National Cancer Center Korea przeprowadzili ocenę dozymetryczną możliwości oszczędzenia soczewki i ciała rzęskowego w leczeniu czerniaka gałki ocznej za pomocą przestrzennie frakcjonowanych mini-wiązek protonowych z wykorzystaniem mosiężnego kolimatora szczelinowego o szerokości szczeliny 0,4 mm i c-t-c 1,1 mm (Kim et al., 2020). Ocena dozymetryczna wykazała, że PVDR silnie zależy od odległości kolimatora od oka pacjenta i w zakresie odległości od 2 mm do 62 mm wahała się od 3,4 do 1,1.

Zagadnienia przestrzennie frakcjonowanej wiązki w radioterapii protonowej w IFJ PAN było poruszane w pracy (Kłodowska et al., 2015). W symulacjach MC korzystając z kodu FLUKA zbadano rozkłady PVDR przy użyciu skanującej wiązki ołówkowej dla kilku energii protonów (od 60 do 120 MeV). W obliczeniach stosując mini-wiązki o średnicy 1,0 mm oraz rozmieszczając je we wzorze diagonalnej siatki przy różnych c-t-c (od 1,0 do 8,0 mm) uzyskano wartości PVDR podobne do wartości dla MRT. Realizacja tak wąskich wiązek ołówkowych zogniskowanych magnetycznie jest jeszcze niemożliwa ze względu na brak odpowiednich głowic napromieniających. W większości klinicznych placówek prowadzących obecnie radioterapię protonową najmniejsze dostępne spoty wiązki mają kilka milimetrów średnicy, a szerokość spotu zależy od energii wiązki. Zatem dostępne fizycznie mini-wiązki mają znacznie gorsze parametry niż mini-wiązki które mogłyby maksymalnie oszczędzać zdrowe tkanki, przy zapewnieniu optymalnego rozkładu dawki w rejonie napromienianego obszaru.

Opublikowane w ostatnich latach prace pokazują gwałtowny wzrost zainteresowania mini-wiązkami oraz chęć wdrożenia takiej formy radioterapii protonowej do praktyki klinicznej.

W celu zwiększenia obszaru napromienienia oraz maksymalnego zmniejszenia dawki wejściowej w procesie planowania należałoby wziąć pod uwagę napromienianie mini-wiązkami więcej niż z jednego kierunku. W pracach (Henry, et al., 2017) i (Henry, et al., 2017) przedstawiono symulacje tego typu napromieniania. Pomimo że wymiary mini-wiązek, które symulowano w tych pracach są większe niż przewidywane do stosowania w pSFRT, zaproponowana w pracach metoda może być oferowana przez ośrodki radioterapii protonowej wyposażone w wiązkę skanującą. Poprzez zastosowanie naprzeciwległych lub krzyżowych protonowych wiązek gridowych można wytworzyć bardziej jednorodną dawkę w obszarze guza, niż w przypadku jednokierunkowych rozkładów przestrzennie frakcjonowanych mini-wiązek protonowych.

Pierwsze testy kliniczne polegające na napromienianiu grupy dziesięciu pacjentów paliatywnych z dużymi guzami gridową radioterapią protonową, przy pomocy wiązki o szerokości 1,0 cm (Mohiuddin et al., 2020), (Gao et al., 2018) przeprowadzono w latach 2016-2018 w ośrodku Northwestern Medicine Chicago Proton Center w USA. Napromieniania tą metodą przeprowadzono, gdyż nie istniała inna metoda terapeutyczna mogąca przynieść pomoc pacjentom. Przyczyną była wielkość guzów i ich położenie w bliskim sąsiedztwie organów krytycznych. Wynik radioterapii uznano jako pozytywny. Wskaźnik poprawy w zakresie łagodzenia objawów i częściowej regresji guza wyniósł 80% u wszystkich pacjentów, podczas gdy ostre działania niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów, z których wszystkie dość dobrze zostały tolerowane.

Przedstawione prace dotyczące badań prowadzonych z zakresu przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej wskazują na jej duży potencjał w skuteczności leczenia guzów przy znaczącym zwiększeniu oszczędzania normalnych tkanek zlokalizowanych na drodze wiązki. Przewagą pSFRT, w przeciwieństwie do klasycznej terapii gridowej, jest możliwość dostarczania jednorodnej dawki w obszar guza, przy zachowaniu przestrzennej frakcjacji na stosunkowo długim proksymalnym odcinku toru wiązki. Pierwsze wyniki eksperymentalne z badań na małych zwierzętach i pierwsze testy kliniczne dają obiecujące perspektywy na pomyślne wdrożenie pSFRT w praktyce klinicznej.

Jednak dalej otwarte pozostaje pytanie czy wykonane do tej pory symulacje komputerowe, eksperymenty radiobiologiczne na modelach zwierzęcych oraz przedkliniczne badania są na tyle wystarczające by móc przełożyć te niewątpliwie obiecujące wyniki, na stworzenie warunków klinicznych do rutynowego leczenia

5 Metody dozymetryczne wykorzystywane w dozymetrii wiązki protonowej i do pomiaru dawek poza polem napromieniania

Dozymetria promieniowania jonizującego zajmuje się określaniem dawki zdeponowanej przez promieniowanie jonizujące. W celu ilościowego oznaczenia dawki promieniowania definiuje się odpowiednie wielkości fizyczne, ich jednostki oraz warunki, w których wykonuje się pomiary m.in. określając warunki prowadzenia dozymetrii referencyjnej i dozymetrii względnej.

5.1 Dozymetria wiązki protonowej w warunkach referencyjnych

Dozymetria w warunkach referencyjnych odnosi się do wyznaczenia dawki pochłoniętej w tzw. warunkach referencyjnych, zgodnie z rekomendacjami zawartymi w protokołach dozymetrycznych. Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej (IAEA) opublikowała raport techniczny IAEA TRS-398 „Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water” (IAEA TRS 398, 2000). Dokument zawiera rekomendacje w jaki sposób należy prowadzić dozymetrię referencyjną i względną dla wiązki protonowej o energii w zakresie od 50 MeV do 250 MeV.

W raporcie określono warunki wykonywania dozymetrii dla zewnętrznych wiązek promieniowania, w tym dla wiązek protonowych. Przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowanych dozymetrów, fantomów dozymetrycznych i uchwytów do komór jonizacyjnych.

Warunki referencyjne, w których przeprowadza się pomiar powinny być odtwarzalne i istotne klinicznie (Newhauser & Zhang, 2015), a precyzja dostarczania wiązki w radioterapii nie powinna być obciążona niepewnością większą niż 5% (IAEA TRS 398, 2000).

W dozymetrii referencyjnej dozymetr kliniczny jest wzorcowany w laboratorium wzorcowania w odniesieniu do jednolitego wzorca dawki pochłoniętej. Celem wzorcowania zestawu dozymetrycznego jest wyznaczenie współczynnika kalibracyjnego dozymetru klinicznego $N_{D_{W,Q_0}}$. Protokół TRS-398 rekomenduje wykonywanie pomiarów dawki pochłoniętej w wodzie przy pomocy komór jonizacyjnych (cylindrycznych lub płasko-równoległych) współpracujących z odpowiednimi elektrometrami klasy referencyjnej, wzorcowanymi w warunkach referencyjnych wiązką promieniowania gamma ze źródła ^{60}Co (promieniowanie referencyjne o współczynniku jakości Q_0).

Dawka pochłonięta w wodzie $D_{W,Q}$, dla klinicznej wiązki protonowej o współczynniku jakości Q , innym niż współczynnik Q_0 promieniowania użytego do kalibracji komory jonizacyjnej umieszczonej w fantomie wodnym na głębokości referencyjnej Z_{ref} wyrażona jest wzorem 5.1 (IAEA TRS 398, 2000):

$$D_{W,Q} = M_Q \cdot N_{D_{W,Q_0}} \cdot k_{Q,Q_0} \quad (5.1)$$

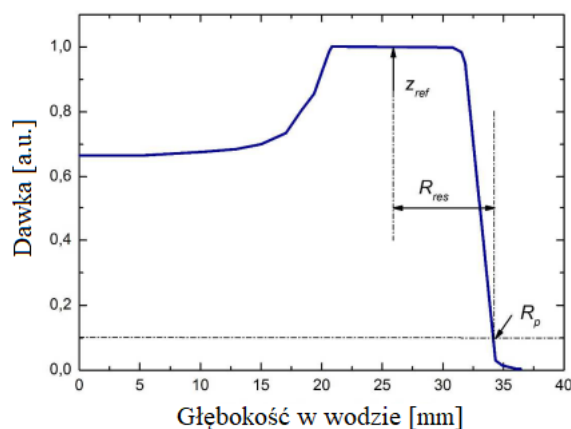
gdzie: M_Q to odczyt z elektrometru klasy referencyjnej, którego wskazania są korygowane o wszystkie znane współczynniki korekcji, tj. współczynniki: $k_{t,p}$ warunków atmosferycznych (ciśnienie i temperaturę), k_{elec} , kalibracji elektrometru, k_{pol} efektu polaryzacji, k_s rekombinacji jonów. N_{Dw,Q_0} to współczynnik kalibracji zestawu dozymetrycznego wyznaczony w warunkach referencyjnych, k_{Q,Q_0} to współczynnik jakości promieniowania, uwzględniający różnicę jakości promieniowania wiązki referencyjnej Q_0 oraz badanej wiązki Q . Wartości współczynnika k_{Q,Q_0} dla komór jonizacyjnych mogą być zmierzone, ale w praktyce korzysta się z wyliczonych wartości tabelarycznych.

Współczynnik uwzględniający warunki atmosferyczne wyznacza się według wzoru:

$$k_{t,p} = \frac{(273,2+t_1)p_0}{(273,2+t_0)p_1} \quad (5.2)$$

gdzie t_1 i p_1 są odpowiednio ciśnieniem i temperaturą, w jakiej przeprowadzono pomiary, t_0 i p_0 są wartościami referencyjnymi ciśnienia i temperatury (dla warunków standardowych $p_0=101.3$ kPa, $t_0 = 20^\circ\text{C}$).

Pomiary dawki pochłoniętej wykonuje się w polu poszerzonej wiązki protonowej, przyjmując za głębokość referencyjną z_{ref} środek SOBP jak zilustrowano na rysunku 5.1.



Rysunek 5.1 Rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla SOBP o energii 230 MeV. Na wykresie zaznaczono: z_{ref} - głębokość referencyjną, odpowiadającą środkowi poszerzenia SOBP, na której umieszcza się komorę jonizacyjną. R_{res} - tzw. głębokością rezydualną, jest to odległość od punktu R_p - zasięg praktyczny, odpowiadający wartości 10% dawki na spadku dystalnym SOBP. Rysunek na postawie (IAEA TRS 398, 2000).

W IFJ PAN dozymetrię referencyjną wiązki protonowej prowadzi się zgodnie z rekomendacjami zawartymi w protokole dozymetrycznym IAEA TRS-398.

Do pomiarów dozymetrycznych protonów wykorzystywane są komory cylindryczne typu PTW TM31010 w przypadku, gdy $R_{res} \geq 0.5$ g/cm² oraz komory płasko-równoległe komory typu Markusa (PTW 23343) gdy $R_{res} < 0.5$ g/cm². R_{res} to tzw. głębokość rezydualna, określająca odległość od zasięgu praktycznego (punktu R_p), odpowiadający wartości 10% dawki na spadku dystalnym SOBP. Komory jonizacyjne wykorzystywane w dozymetrii referencyjnej współpracują z dwoma typami elektrometrów klasy referencyjnej firmy PTW

Freiburg. Na stanowisku przy cyklotronie AIC-144 wykorzystywany jest elektrometr PTW UNIDOS, na stanowisku przy cyklotronie Proteus C-235 model, elektrometr PTW UNIDOS Weblin (Swakoń, 2019). Niepewność rozszerzona związana z wyznaczaniem dawki pochłoniętej dla wiązki protonowej w wodzie uwzględniająca niepewności kalibracji w laboratorium wzorcowym oraz niepewności pomiaru w warunkach klinicznych, niepewność wyznaczenia współczynnika k_Q , jak również niepewność związaną z pozycjonowaniem komory na głębokości odniesienia w fantomie wodnym oszacowana jest na poziomie 2% dla komór cylindrycznych i 2,3% dla komór płasko-równoległych (IAEA TRS 398, 2000).

Na stanowiskach radioterapii protonowej nowotworów gałki ocznej pomiary dawki referencyjnej przeprowadzane są w specjalnie wykonanym fantomie wodnym o objętości zgodnej z rekomendacjami protokołu TRS 398 dla małych pól. Minimalne wymiary poprzeczne fantomu wodnego wynoszą $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$, okienko fantomu ma średnicę 60 mm i wykonane jest z poliakrylu lub miki, ściany fantomu wykonane są z PMMA.

Dozymetria referencyjna na stanowiskach gantry w CCB IFJ PAN wykonywana jest przy pomocy zestawów dozymetrycznych składających się z cylindrycznych lub płasko-równoległych komór jonizacyjnych i elektrometrów PTW UNIDOS Weblin w fantomie wodnym.

5.2 Wybrane metody dozymetrii względnej wykorzystywane w radioterapii protonowej i przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej

Na potrzeby dozymetrii względnej stosuje się szereg metod dozymetrycznych. Są to zarówno metody jednowymiarowe, dwuwymiarowe i trójwymiarowe, aktywne oraz pasywne. Jednowymiarowe metody aktywne wykorzystują dozymetry punktowe, takie jak komory jonizacyjne o małej objętości, diody półprzewodnikowe i dozymetry diamentowe współpracujące z elektrometrami. Wśród wykorzystywanych detektorów pasywnych można wyróżnić detektory termoluminescencyjne (TLD) (Bilski et al., 2014), detektory optycznie stymulowanej luminescencji (OSL) (Sadel et al., 2014), dozymetry alaninowe (Mierzwińska et al., 2015) detektory żelowe (Avery et al., 2015) i inne.

Metody dwuwymiarowe wykorzystywane w dozymetrii względnej to zarówno metody pasywne, takie jak filmy fotochromiczne np. filmy Gafchromic EBT3 czy folie termoluminescencyjne (Kłosowski et al., 2014), dwuwymiarowe detektory OSL (Sadel et al., 2020), detektory żelowe oraz metody aktywne wykorzystujące dwuwymiarowe scyntylatory np. folie scyntylacyjne współpracujące z kamerami CCD (ang. *Charge-Coupled Device*) wykonującymi odczyt 2D (Rydygier et al., 2015). W pomiarach parametrów dużych pól promieniowania na stanowiskach gantry stosuje się matryce komór jonizacyjnych (Arjomandy et al., 2008) i matryce detektorów półprzewodnikowych (Pinsky & Pospisil, 2020).

W przypadku przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej pomiar dawki jest złożonym procesem ze względu na niejednorodność rozkładu dawki spowodowaną rozmiarem pojedynczych mini-wiązek i odległość pomiędzy nimi. W dozymetrii wiązek gridowych

zestawy metod dozymetrycznych muszą umożliwić wykonanie dozymetrii referencyjnej, jak i pomiary rozkładów przestrzennych wiązki z rozdzielczością wystarczającą do zobrazowania zmian dawki wynikających z niejednorodności wiązki. Istotne jest to zwłaszcza na wlocie wiązki i w części proksymalnej rozkładu głębokościowego dawki.

Nie ma dostępnych dedykowanych metod dozymetrycznych lub rekomendowanych do zastosowań w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej. Dlatego wykorzystuje się metody stosowane w radioterapii, które spełnią powyższe kryteria i pozwolą na pomiary dawki w warunkach referencyjnych oraz pomiary przestrzennych względnych rozkładów dawki.

Należy pamiętać, że pomiary w radioterapii typu grid wykonywane są w polach o dużej niejednorodności dawki, co może istotnie wpływać na wynik pomiaru. Poniżej omówiono metody dozymetryczne stosowane w dozymetrii i wiązki typu grid wykorzystane na potrzeby realizacji pracy.

Komory jonizacyjne

W radioterapii do dozymetrii wiązek terapeutycznych zgodnie z rekomendacjami raportów dozymetrycznych (IAEA TRS 398, 2000) standardem są komory jonizacyjne. Do pomiaru promieniowania jonizującego wykorzystywane jest zjawisko fizyczne jonizacji gazu w objętości czynnej komory jonizacyjnej. Komory jonizacyjne współpracują z elektrometrami klasy referencyjnej, pracującymi w trybie pomiaru ładunku lub w trybie pomiaru prądu stanowiąc zestaw dozymetryczny.

W dozymetrii stosowanej w radioterapii protonowej używane są komory płasko-równoległe, w których objętość czynna znajduje się pomiędzy dwoma równoległymi elektrodami oraz komory cylindryczne, w których elektroda centralna umieszczona jest w osi komory, a zewnętrzna elektroda znajduje się na ścianie zewnętrznej komory otaczając objętość czynną komory.

Komory jonizacyjne są dostępne w różnych rozmiarach i różnej objętości czynnej. Dobór stosowniej komory zależy między innymi od wielkości pola promieniowania, w którym wykonywany jest pomiar, od parametrów wiązki, od rodzaju fantomu, .

Płasko-równoległe komory jonizacyjne np. typu Markusa o promieniu elektrody zbiorczej równym 2,65 mm i objętości czynnej 0,055 cm³ (PTW, 2010) lub komory typu Advanced Markus o promieniu elektrody zbiorczej równej 2,5 mm (PTW, 2019) i objętości czynnej 0,02 cm³, dedykowane są do pomiarów rozkładów głębokościowych wiązki protonowej w wodzie, mogą być również używane do pomiarów w warunkach referencyjnych dla małych pól.

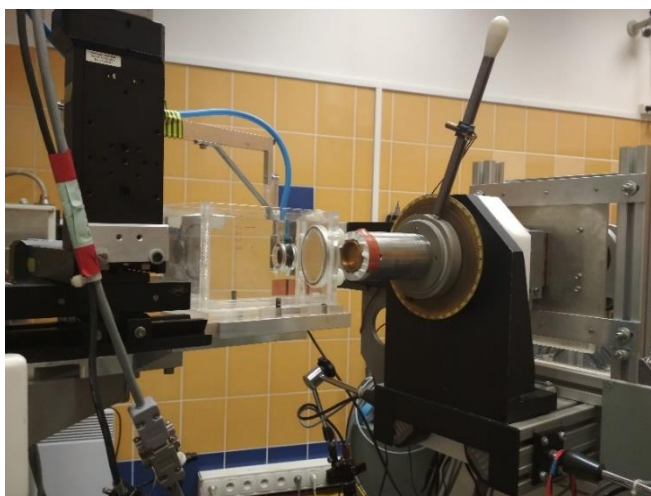
Przykładem komór cylindrycznych, które mogą być stosowane do pomiarów w małych polach promieniowania oraz w polach o wysokich gradientach dawki są komory typu PinPoint 31015 o objętości czynnej około 0,01 cm³ (PTW, 2008). Komory cylindryczne o większej objętości, np. komory Semiflex o objętości 0,125 cm³ (PTW, 2013b) lub komory Farmer

o objętości czynnej $0,6 \text{ cm}^3$ (PTW, 2013a) wykorzystywane są na w dozymetrii referencyjnej (Cheng, 2013) o ile wielkość pola na to pozwala.

W niniejszej pracy do pomiarów głębokościowych rozkładów dawek oraz w dozymetrii referencyjnej w przestrzenie frakcjonowanej wiązki w dedykowanym fantomie wodnym wykorzystano płasko-równoległą komorę jonizacyjną typu Markusa PTW 23343 (PTW, 2010).

W pomiarach przestrzennych rozkładów głębokościowych dawki od pól promieniowania formowanych przy pomocy wiązki przestrzenie frakcjonowanej wykonywanych komorą Markusa należy pamiętać, że średnica okienka wlotowego komory Markusa jest kilka razy większa zarówno od średnicy pojedynczej mini-wiązki, jak i od odległości c-t-c dla kolimatorów używanych do formowania wiązki. Np. ustawiając środek komory Markusa w osi centralnego otworu kolimatora siateczkowego np. o parametrach siatki c-t-c 2,0 mm i $d=1,0 \text{ mm}$, na średnicy objętości czynnej komory może znaleźć się pięć pełnych otworów oraz część 4 sąsiadujących otworów kolimatora. Ponieważ powierzchnia okna wlotowego komory Markus wynosi $22,1 \text{ mm}^2$, a powierzchnia pełnych otworów kolimatora w odpowiadającym tej powierzchni kole stanowi około $3,93 \text{ mm}^2$, stąd w części proksymalnej rozkładu głębokościowego dawki obszar wysokiej dawki stanowi około 20%, pozostała część tej powierzchni charakteryzuje się niską dawką, co prowadzi do dużych gradientów strumienia wiązki w objętości czynnej takiej komory. Na większych głębokościach, gdy mini-wiązki protonowe w wyniku rozproszeń poszerzają się, tworząc jednorodny poprzeczny rozkład dawki, komora znajduje się w jednorodnym polu promieniowania. Uzyskane w takim obszarze rozkładu głębokościowego wyniki są zbliżone do pomiarów prowadzonych w szerokich, jednorodnych polach promieniowania.

Na rysunku 5.2 przedstawiono zdjęcie układu do pomiaru rozkładu głębokościowego dawki wykonywanego przy pomocy komory Markusa w fantomie wodnym dla przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonowej, formowanej przy pomocy kolimatora siateczkowego o parametrach c-t-c 2,0 mm i $d=1,0 \text{ mm}$.



Rysunek 5.2 Układ do pomiaru rozkładu głębokościowego dawki przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonowej przy pomocy komory jonizacyjnej Markus PTW w fantomie wodnym, zainstalowany na stanowisku radioterapii oka przy cyklotronie AIC-144.

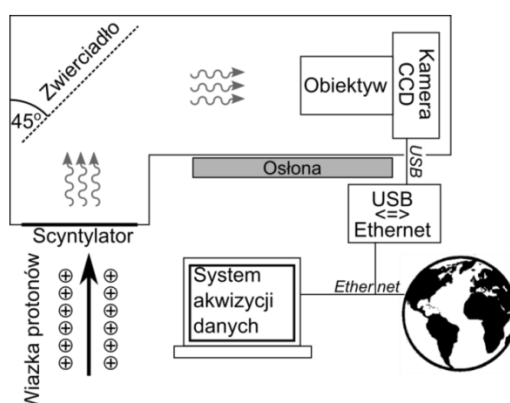
Urządzenia aktywne do dwuwymiarowych pomiarów rozkładów dawki

Do pomiaru poprzecznych rozkładów dawki stosowany są urządzenia wykorzystujące aktywne metody pomiaru dawki. W pracy stosowane były matryce komór jonizacyjnych oraz urządzenia rejestrujące przy pomocy kamer CCD obraz z foli scyntylacyjnych.

Kamera CCD z detektorem scyntylacyjnym ProBImS

W IFJ PAN do obrazowania wiązki protonowej na stanowiskach radioterapii protonowej nowotworów oka wykorzystywany jest system ProBImS (Proton Beam Imaging System) (Rydygier, 2016). Jest to niekomercyjne urządzenie zaprojektowane i zbudowane na potrzeby kontroli jakości wiązki w IFJ PAN. System ProBImS był projektowany do pracy z wiązkami wykorzystywanymi w terapii protonowej nowotworów oka, gdzie wymagana jest submilimetrowa precyzja weryfikacja pól promieniowania.

System pomiarowy składa się z scyntylatora, zwierciadła oraz kamery CCD o wysokiej rozdzielczości. Wiązka protonów w strukturze scyntylatora powoduje emisję światła, które dociera do zwierciadła. Promienie świetlne odbijane są od szklanego lustra, które następnie rejestruje kamera CCD ustawiona prostopadłe do osi wiązki. Układ optyczny umieszczony jest w światłoszczelnej osłonie. Użyteczne pole obrazowania kamery ProBImS wynosi $55 \text{ mm} \times 72 \text{ mm}$ a przestrzenna zdolność rozdzielcza zbudowanego systemu wynosi $0,0215 \text{ mm/piksel}$. Schemat systemu przedstawiono na rysunku 5.3.



Rysunek 5.3 Schemat budowy i zasada działania systemu ProBImS Akwizycja i analiza danych odbywa się za pomocą komputera podłączonego do sieci Ethernet, wyposażonego w specjalizowane oprogramowanie oparte na środowisku LabView 2010. (Rydygier, 2016).

Dedykowane oprogramowanie, napisane w środowisku LabView 2010 pozwala na obsługę układu pomiarowego, akwizycją danych oraz analizę zarejestrowanych obrazów.

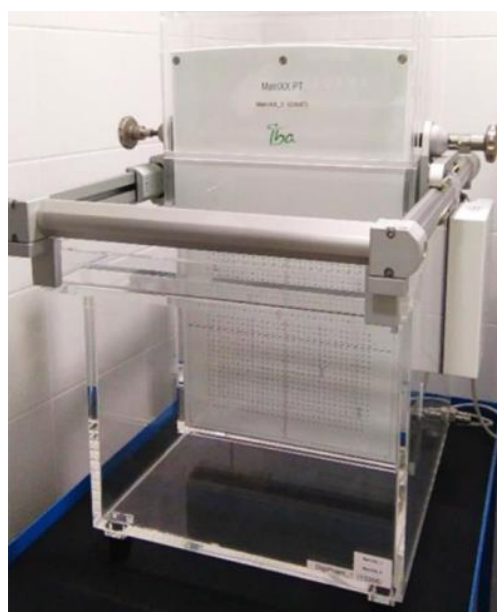
W niniejszej pracy, system ProBImS był głównym narzędziem stosowanym do rejestracji i pomiaru poprzecznych rozkładów małych pól (do średnicy 40 mm) przestrzennie frakcjonowanych wiązek protonowych, generowanych przez kolimatory gridowe o różnych parametrach siatki na stanowisku do terapii oka przy cyklotronie AIC-144, wiązką o energii 60 MeV.

Matryca komór jonizacyjnych MatriXX PT firmy IBA-Dosimetry.

W radioterapii protonowej do dwuwymiarowych pomiarów rozkładów dawki stosowane jest przedstawione na rysunku 5.4 urządzenie MatriXX PT firmy IBA-Dosimetry. Urządzenie MatriXX PT może współpracować z fantomem wodnym DigiPhant (IBA, 2014). Do akwizycji danych i wstępnej analizy danych służy współpracujące z urządzeniem oprogramowanie OmniProI'mRT.

MatriXX PT jest to matryca komór jonizacyjnych zawierająca 1020 płasko-równoległych komór jonizacyjnych, z których każda ma średnicę 4,5 mm i objętość czynną 0,028 cm³. Komory jonizacyjne oddalone są od siebie o 7,62 mm i rozmieszczone w urządzeniu w postaci dwuwymiarowej macierz detektorów o wymiarach 32 cm × 32 cm.

Detektory matrycy mogą być wykorzystywane do obrazowania kształtu pól promieniowania oraz weryfikacji rozkładów dawki. Zaletą urządzenia jest możliwość wykonywania pomiarów dawki w jednostkach dozymetrycznych po uprzednim wywzorcowaniu komór jonizacyjnych matrycy.



Rysunek 5.4 Matryca komór jonizacyjnych MatriXX PT wraz z fantomem wodnym DigiPhant firmy IBA – Dosimetry.

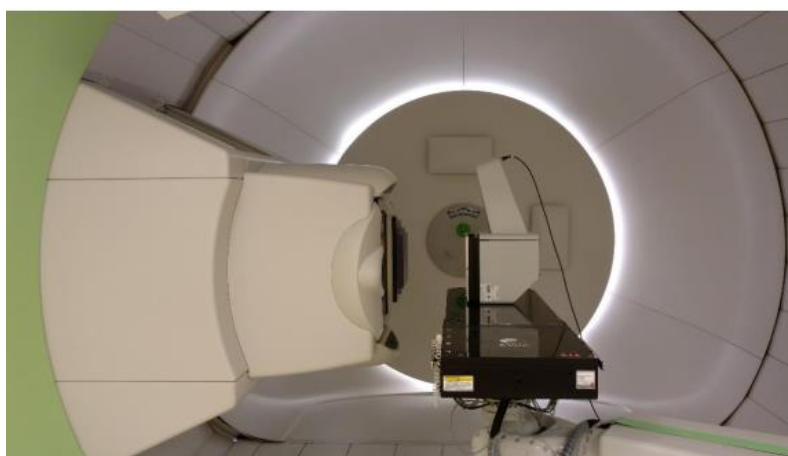
Ze względu na wymiary pojedynczej komory jonizacyjnej w matrycy oraz odległość pomiędzy komorami, urządzenie charakteryzuje się niewielką rozdzielczością przestrzenną. Przy pomiarach w fantomie wodnym ograniczeniem stanowi również obudowa matrycy umożliwiając pomiar od głębokości większej niż 3 cm w wodzie.

Kamera CCD z detektorem scyntylacyjnym LynX PT

LynX PT firmy IBA jest urządzeniem dedykowanym do pomiarów dwuwymiarowych rozkładów dawki. Urządzenie to działa w oparciu o ekran scyntylacyjny konwertujący fluencję wiązki promieniowania na światło widzialne, które jest rejestrowane przy pomocy kamery

CCD. Ekran scyntylacyjny zastosowany w urządzeniu wykonany jest na bazie związków gadolinu (IBA, 2014). Aby wiązka nie uszkadzała kamery, umieszcza się ją poza polem promieniowania, a światło emitowane ze scyntylatora odbijane jest przez lustro i kierowane do matrycy kamery CCD. Cały układ optyczny urządzenia umieszczony jest w światłoszczelnej obudowie.

Kamera wyposażona jest w filtr umożliwiający redukującą ilość światła docierającego do matrycy CCD, dzięki temu można dobrać czułość urządzenia do intensywności mierzonego promieniowania. Powierzchnia czynna urządzenia wynosi $300\text{ mm} \times 300\text{ mm}$ o zdolności rozdzielczej $0,5\text{ mm}$. Urządzenie może współpracować z fantomami płytowymi wykonanymi np. z materiału RW3 lub PMMA, co umożliwia pomiar przestrzennych rozkładów dawki na różnych głębokościach ekwiwalentu wody. Na rysunku 5.5 przedstawiono urządzenie LynX PT skonfigurowane do pomiarów względnych rozkładów dawki zainstalowane na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN.



Rysunek 5.5 Detektor typu LynX PT przygotowany do pomiarów wiązki protonowej na stanowiska gantry w CCB IFJ PAN.

W niniejszej pracy urządzenie LynX PT posłużyło do weryfikacji poprzecznych rozkładów dawki dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej o przekroju $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ przygotowywanej na potrzeby eksperymentu „Grid Project” grupy EURADOS.

Dwuwymiarowa dozymetria pasywna za pomocą folii TLD

W dwuwymiarowej dozymetrii metodami pasywnymi wykorzystuje się m.in. folie termoluminescencyjne. Detektory tego typu opracowano w IFJ PAN, od 2005 roku rozwijając metody produkcji detektorów planarnych, tzw. folii TL (Olko et al., 2006) i konstruując odpowiednie czytniki. Istotne w przypadku zastosowania detektorów planarnych m.in. w radioterapii było opracowanie folii TL zachowujących własności standardowych detektorów TLD. Obecnie detektory takie produkuje się z dwóch materiałów LiF domieszkowany magnezem, miedzią i fosforem oraz CaSO_4 domieszkowane dyspozem. Obydwa typy detektorów pozwalają na określenie odpowiedzi dawkowej w różnych zakresach dawki,

detektory typu MCP w zakresie od 0,2 μ Gy do 10 Gy, siarczan wapnia od 2 μ Gy do 10 Gy (Kłosowski, 2019).

W celu otrzymania folii TL o określonych właściwościach do materiału luminoforu, rozdrobnionego do ziaren o rozmiarach między 63 μ m a 125 μ m, dodaje się odpowiednie substancje chemiczne, przeważnie polimery, stanowiące spoiwo sproszkowanego luminoforu (Kłosowski, 2019). Dla folii z luminoforem LiF spoiwem polimerowym jest polietylo-tetrafluoroetylen ETFE. Folie TL produkowane są zwykle w maksymalnym rozmiarze 200 mm \times 200 mm \times 0,3 mm, ze względu na łatwość ich obróbki, kształt i rozmiar detektora planarnego łatwo dostosować do wymaganych potrzeb pomiarowych.

Procedura dozymetryczna TLD wymaga przeprowadzenia kilka etapów, na które składają się: wygrzewanie w zadanej temperaturze (anilacje przed i po ekspozycyjne), napromienianie w danym polu promieniowania mierzonego i referencyjnego (detektory kalibracyjne) oraz odczyt w czytniku termoluminescencyjnym. Czytnik TL podczas wygrzewania detektora w odpowiedniej temperaturze w dobranej funkcji grzania rejestruje światło luminescencji. Procesy fizyczne zachodzące w strukturze luminoforu pod wpływem temperatury można opisać za pomocą modelu pasma energetycznego wytwarzania dziur elektronowych po napromienowaniu.

Odczyt poekspozycyjny detektorów odbywa się z zastosowaniem czytnika laboratoryjnego, wyposażonego w ultraczułą kamerą CCD o wysokiej czułości. Zastosowane w pomiarach detektory oraz kamera CCD pozwalają na wykonywanie pomiarów dawki z rozdzielczością przestrzenną około 0,14 mm.

Odpowiedź detektorów powierzchniowych wykonanych z LiF:Mg,Cu,P na dawkę protonów zależy od ich energii. Ta zależność jest szczególnie wyraźna dla niskich energii, gdzie wydajność zmienia się o 50% w zakresie od 10 MeV do 100 MeV (Kłosowski, 2019). Dwuwymiarowy system TL mimo wymagającej procedury odczytu, kalibracji, anilacji oraz uwzględnieniu wydajności energetycznej sprawdza się w wielu zastosowaniach dozymetrycznych, takich jak pomiary w polach fotonowych, jonowych, czy precyzyjnych pomiarach mikro-wiązki (Kłosowski, 2019).

W niniejszej pracy został wykorzystany czytnik laboratoryjny dedykowany do odczytów detektorów typu MCP o maksymalnych wymiarach 50 mm \times 50 mm. Zastosowano detektory typu MCP o wymiarach 40 mm \times 40 mm i grubości 0,3 mm do pomiaru rozkładów poprzecznych przestrzennie frakcjonowanej wiązki oraz pomiarów dawek na różnych głębokościach w fantomie stałym PMMA.

5.3 Wybrane metody dozymetrii wykorzystywane do pomiaru promieniowania wtórnego i rozproszonego w radioterapii protonowej

Do detekcji neutronów oraz promieniowania gamma, generowanego przez wiązkę protonową w obszarze poza polem napromieniania stosuje się szereg metod pomiarowych,

zarówno aktywnych jak i pasywnych. Metody te oparte są o zjawiska jakie wywołuje dany rodzaj promieniowania oddziałując z materiałem detektora.

Do metod aktywnych zalicza się gazowe detektory (komory jonizacyjne, liczniki proporcjonalne, liczniki Geigera-Mullera), liczniki scyntylicyjne, liczniki półprzewodnikowe. Ogólna zasada wszystkich wymienionych detektorów polega na generowaniu sygnałów elektrycznych w ich objętości czynnej, które następnie są mierzone przez odpowiednią aparaturę elektroniczną detektora. Wymienione detektory nadają się do detekcji zarówno fotonów gamma jak i neutronów. W przypadku detekcji neutronów z uwagi na brak ładunku elektrycznego, na swojej drodze w materii nie wywołują efektów jonizacji. Detekcja neutronów odbywa się zatem metodami pośrednimi poprzez wprowadzenie do wnętrza dowolnego licznika materiałów tarczowych. Neutrony oddziałując z jądrami tarcz na skutek określonych reakcji jądrowych, w wyniku których powstają cząstki jonizujące np. protony, fotony, cząstki α itp., wówczas te cząstki generują w strukturze detektora mieralne zjawiska. Większość detektorów neutronów jest czuła na neutrony termiczne. Detekcja neutronów prędkich najczęściej polega na spowolnieniu neutronów do energii neutronów, które prowadzą do określonych reakcji jądrowych z substancją czynną detektora.

Do detekcji neutronów wykorzystuje się detektory śladowe (ang. *Track Etch Detectors*, CR-39), detektory termoluminescencyjne typu MTS czy detektory bąbelkowe. Do zbadania widma neutronów wykorzystuje się m.in. sfery Bonnera. Wśród detektorów pasywnych do detekcji fotonów wyróżnić można detektory luminescencyjne tj. termoluminescencyjne TL, radiofotoluminescencyjne RPL czy optycznie stymulowanej luminescencji OSL.

W eksperymencie grupy EURADOS WG9 w badaniach dawek poza polem w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowe zastosowane zostały wybrane, omówione poniżej, pasywne metody pomiaru promieniowania gamma i neutronów. Do detekcji promieniowania fotonowego posłużyły detektory luminescencyjne TL (MTS-6, MTS-7, TLD-700) oraz RPL. Do detekcji neutronów prędkich zastosowano detektory śladowe, do detekcji neutronów termicznych wykorzystano detektory TL typu MTS (para detektorów MTS-7 oraz MTS-6).

Detektory termoluminescencyjne TL

Najczęściej stosowanymi detektorami TL do detekcji promieniowania są detektory na bazie fluorku litu LiF. Ze względu na stosowane różne domieszki wyróżniamy detektory MTS na bazie LiF z domieszką Mg, Ti, oraz MCP na bazie LiF z domieszką Mg, Cu, P. Najczęściej detektory TL formowane są w kształcie pastylki o średnicy 4,5 mm i grubości 0,9 mm. W radioterapii najpowszechniej stosuje się detektory MTS. Wyróżnia się detektor MTS-N, który zawiera lit naturalny, MTS-7 wzbogacony w izotop ${}^7\text{Li}$ (99,993% ${}^7\text{Li}$ i 0,007% ${}^6\text{Li}$) oznaczany również jako TLD-700 i MTS-6 wzbogacony w ${}^6\text{Li}$ (95,6%) (Niewiadomski, 1991).

Procedura dozymetryczna pastylek TL jest bardzo podobna do opisanej dla folii TL (podrozdział 5.2).

Odpowiedź dawkowa detektorów wymaga zastosowania współczynników korekcji uwzględniających indywidualną czułości każdego detektora, zanik sygnału w czasie, nieliniowości odpowiedzi dawkowej oraz wydajności energetycznej. Detektory MTS wykazują liniową zależność odpowiedzi w zakresie od 20 μGy do 10 Gy, detektory MCP wykazują liniowość odpowiedzi w zakresie od 0,2 μGy do 10 Gy (Kłosowski, 2019). W detektorach TL zależność sygnału od dawki nie jest wyłącznie funkcją zaabsorbowanej dawki, ale zależy również od rodzaju promieniowania (Olko, 2004), dlatego należy uwzględnić odpowiednie współczynniki wydajności. Dzięki odpowiedniej kalibracji detektorów oraz uwzględnieniu wydajności energetyczną detektorów TL na dany rodzaj promieniowania, MTS i MCP są odpowiednie do pomiarów dawek w polu wiązki fotonowej i protonowej. Szczegółowo procedury kalibracji TLD opisano w artykule (Knežević i in. 2013).

W pracy (Miljanić i in. 2013) wykazano eksperymentalnie niewielką czułość detektorów MTS-7 na neutrony. Względna czułość MTS-7 na neutrony zmienia się wraz z energiami neutronów w zakresie od około 4% dla neutronów (od energii 1 MeV do 10 MeV) (Miljanić i in. 2007), pochodzących ze źródła stopu Pu-Be (Krpán i in. 2008) do 7,5% dla neutronów o energii 14,5 MeV. Przykładowo przekrój czynny detektorów MTS-7 dla neutronów o energii 4,5 MeV wynosi $\sigma_n = 2,5$ barn (Stolarczyk i in., 2018).

Do pomiarów dawek od neutronów termicznych wykorzystuje się parę detektorów MTS-6 i MTS-7 zbudowanych na bazie LiF w kształcie standardowych pastylek o średnicy 4,5 mm. Detektory z MTS-6 charakteryzują się wysokim przekrojem czynnym ($\sigma_n = 943,2$ barna) na wychwyt neutronów termicznych poprzez zachodzącą reakcję ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$ (Niewiadomski, 1991). Detektory z izotopem ${}^7\text{Li}$ są praktycznie nieczułe na neutrony termiczne. Dla reakcji ${}^7\text{Li}(n,\gamma){}^8\text{Li}$ przekrój czynny dla ${}^7\text{Li}$ wynosi $\sigma_n = 0,033$ barna (Niewiadomski, 1991). Wykorzystując różnicę w przekroju czynnym na wychwyt neutronów, umieszczenie w tym samym punkcie pomiarowym dwóch typów detektorów MTS umożliwia uzyskanie informacji o obecności neutronów termicznych poprzez porównanie sygnałów TL, uzyskanych w wyniku odczytu detektora TL. Sygnał netto z MTS-6 i MTS-7 jest określany jako gamma-równoważna dawka neutronów D_n , i jest jedynie wskaźnikiem fluencji neutronów termicznych.

Kalibracja detektorów typu MTS polega na napromienieniu znaną dawką zarówno detektora MTS-6 oraz MTS-7, w warunkach najbardziej zbliżonych do warunków eksperymentalnych. Większość dawki od neutronów w mieszanym polu promieniowania wtórnego i rozproszonego wytwarzanego w radioterapii protonowej jest osadzana w neutronach szybkich, które są termalizowane przez układ pomiarowy (przeważnie fantom), stąd fluencja neutronów termicznych może zmienić się dosyć znacząco na różnych głębokościach w zależności od układu, w którym prowadzone są pomiary.

W mieszanym polu promieniowania poza obszarem pierwotnej wiązki protonowej, dawka rejestrowana przez MTS-7 rejestrują praktycznie promieniowanie fotonowe, ale wkład od neutronów prędkich może być zauważalny, zwłaszcza przy porównaniach z wynikami

detektorów RPL typu GD-352M w tych samych punktach pomiarowych. Dawka rejestrowana przez detektor MTS-6 pochodzi od fotonów i neutronów (Pawel Bilski, 2006).

Detektory radiofotoluminescencyjne RPL

Do detekcji promieniowania fotonowego w mieszanym polu promieniowania bardzo dobrze sprawdzają się detektory radiofotoluminescencji RPL (Knežević i in. 2013), (Stolarczyk i in., 2018). Są to detektory na bazie szkła fosforanowego aktywowanego srebrem Ag. Przeważnie detektory mają kształt pręcików o średnicy 1,5 mm i długości 12 mm. W strukturze materiału detektora jony srebra tworzą defekty. Ekspozycja detektorów na promieniowanie jonizujące prowadzi do powstania stabilnych centrów barwnych, które zarówno absorbują i uwalniają energię pod wpływem czynnika luminescencyjnego. Odczyt detektorów w specjalnym czytniku polega na wzbudzeniu elektronów uwięzionych w centrach barwnych światłem z zakresu fal ultrafioletowych. Natężenie światła luminescencji jest proporcjonalne do pochłoniętej dawki. Elektrony po emisji światła wracają z powrotem do centrów w sieci materiału detektora, umożliwiając tym ich ponowne zastosowanie do pomiaru promieniowania.

Detektory RPL charakteryzują się szerokim zakresem detekcji dawki od 10 μ Gy do 500 Gy (Hsu et al., 2007).

W pomiarach pola mieszanego przestrzennie frakcjonowanej wiązki wykorzystano detektory RPL typu GD-352M pokryte filtrem z cyny, który redukuje wpływ fotonów o niskiej energii powstałych w procesie fotoelektrycznym (Miljanić et al 2013). RPL GD-352M wykazują zależność odpowiedzi energetyczną od -3,1% do +2,6% w zakresie energii od 30 keV do 662 keV (Knežević et al., 2013), zarówno dla detektorów eksponowanych z filtrem i bez filtra (typ GD-302) (Nishizawa et al., 2003).

Detektory RPL GD-352M wykazują niższą czułość na neutrony w porównaniu z detektorami TL MTS-7. Dla neutronów z zakresu od 1 MeV do 14,5 MeV względna czułość wynosi od 3,2% do 4,1% (Miljanić i in. 2008).

Detektory śladowe PADC

Do pomiaru dawki od neutronów prędkich wykorzystuje się detektory śladowe, w których materiał detektora stanowią polimery. Detektory śladowe stosuje się w formie cienkich pasków. Substancją czynną detektora stanowi polimer zawierający głównie wodór, węgiel i tlen (Jadrníčková & Spurný, 2008). Jako materiał detektora można zastosować różnorodne polimery, które są czułe na neutrony z różnych zakresów energii. Jako detektor, często stosowanym materiałem jest poliwęglan allilodiglikolu ($C_{12}H_{18}O_7$) PADC o gęstości 1,3 g/cm^3 znany jako CR-39. Tworzywo PADC stanowiące materiał detektora nadaje się do detekcji neutronów prędkich z zakresu od 0,5 MeV do 20 MeV (Castillo et al., 2013). W literaturze spotykanymi oznaczeniami tego typu detektor jest PADC, CR-39 lub TED. W niniejszej pracy wybrano skrót PADC.

Detektory PADC wykorzystują zjawisko powstawania uszkodzeń radiacyjnych w strukturze polimeru pod wpływem promieniowania. Jądra odrzutu emitowane w wyniku oddziaływania neutronu z materiałem detektora pozostawiają uszkodzenia w strukturze polimeru. W celu uzyskania informacji o zdeponowanej dawce detektor poddaje się odpowiedniej obróbce chemicznej (wytrawianiu w stężonym NaOH). Pod wpływem trawienia w miejscach gdzie wiązania polimerowe uległy zerwaniu proces trawienia jest szybszy. Po wytrawieniu w miejscach zerwania wiązań powstają zagłębienia, które są widoczne pod mikroskopem. Zliczając liczbę śladów na powierzchni, można określić gęstości śladów wytworzonych na powierzchni detektora. Gęstość śladów jest proporcjonalna do zaabsorbowanej dawki.

Wadą detektorów śladów cząstek jest czułość na reakcje jądrowe indukowane fotonami lub protonami powodujące powstawanie dodatkowych śladów, które sztucznie zwiększają liczbę ścieżek (Ipe et al., 1988).

W eksperymencie do pomiaru neutronów w mieszanym polu promieniowania wykorzystano dwa typy detektorów śladów cząstek, typu HARZLAS TD-1 (Nagade Landauer Ltd., Japonia) w formie cienkich pasków o długości 17 mm i grubości 0,9 mm stosowane przez ośrodek badawczy NPI CAS oraz detektory o strukturze warstwowej opracowane w ośrodku badawczym Universitat Autònoma de Barcelona (Domingo et al., 2013).

Z detektory HARZLAS TD-1 składową neutronową równoważnika dawki H wyznacza się na podstawie relacji pomiędzy śladami w substancji czynnej detektora, a LET cząstek (Jadrníčková & Spurný, 2008)

Detektory warstwowe śladów cząstek opracowane w UAB pokryte są warstwą 3 mm polietylenu, w której zachodzi rozpraszanie sprężyste szybkich neutronów. Kolejne warstwy stanowi poliwęglan o grubości 300 μm , oraz poliamidowo-nylonowa o grubości 100 μm , które umożliwiają rejestrowanie neutronów termicznych. Składową neutronową równoważnika dawki H wyznaczano na podstawie dawki pochłoniętej przy użyciu współczynnika jakości Q wyznaczonego eksperymentalnie (ICRP, 1990) oraz rozkładu fluencji neutronów obliczonych numerycznie z wykorzystaniem symulacji *Monte Carlo*.

6 Przestrzennie frakcjonowana wiązka protonowa na potrzeby radioterapii nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144

Przestrzennie frakcjonowana wiązka protonowa, która mogłaby posłużyć do napromienienia guza wewnątrzgałkowego przez powiekę musi spełniać założenia rozkładu dawki w obszarze proksymalnym oraz w obszarze *plateau*. W części proksymalnej rozkładu głębokościowego dawki powinny być widoczne wyraźne piki, związane z aperturami otworów, rozdzielone obszarami niskiej dawki tzw. dolinami. W obszarze *plateau* poszerzonego piku Bragga rozkład dawki powinien być jednorodny.

W celu sprawdzenia, czy przy pomocy kolimatorów gridowych można uformować taką wiązkę wykonano obliczenia *Monte Carlo* dla różnych konfiguracji kolimatorów, jak i samej konfiguracji układu napromieniania. Na podstawie wyników przeprowadzonych obliczeń zaprojektowano i wykonano kolimatory. Dla wybranych kolimatorów przeprowadzono pomiary rozkładów formowanych przez nie pól promieniowania. Następnie porównano wyniki symulacji z odpowiadającymi im pomiarami. Wyniki porównania stanowiły podstawę do zaproponowania sposobu formowania SOBP dla wiązki przestrzennie frakcjonowanej.

6.1 Metody badania przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej

6.1.1 Założenia dla obliczeń i symulacje *Monte Carlo*

Oprogramowanie do obliczeń transportu promieniowania oparte o metody *Monte Carlo* znalazło wiele zastosowań w radioterapii m.in. do obliczania rozkładów przestrzennych wiązki protonowej, projektowania linii wiązki, projektowania i testowania elementów formowania wiązki (zarówno dla technik pasywnego jak i aktywnego dostarczania wiązki), czy opracowania modeli wiązki (Seco & Verhaegen, 2016). Dostępny jest szereg programów wykorzystujących kody *Monte Carlo*, takie jak FLUKA, Geant4, MCNPX, SHIELD-HIT, TOPAS, które mogą być wykorzystywane do symulacji transportu cząstek (Ferrari et al., 2005), (Allison et al., 2006), (Pelowitz, 2011).

Symulacje MC w niniejszej pracy wykonano za pomocą programu FLUKA (Ferrari et al., 2005), wykorzystując ustawienia modelu HADROTHE, dedykowanego do obliczeń na potrzeby radioterapii hadronowej. Parametry tych ustawień zapewniają dobrą dokładność obliczeń w zakresie energii cząstek naładowanych stosowanych w radioterapii, ich wielokrotnych rozpraszania kulombowskich oraz mechanizmów jonizacji, jak i również umożliwiają śledzenie elektronów δ o energiach powyżej 100 keV oraz neutronów w zakresie energii od neutronów prędkich do neutronów termicznych (Ferrari et al., 2005).

W ustawieniu HARDOTHE w pliku wejściowym zamodelowano uproszczoną geometrię, w której uwzględniono model kolimatora zgodnie z rzeczywistymi rozmiarami i materiałami oraz model fantomu wodnego o wymiarach 5 cm × 5 cm × 5 cm. Pominięto linię wiązki od cyklotronu do stanowiska, zakładając transport wiązki od źródła umieszczonego przed kolimatorem do fantomu wodnego, w powietrzu. W kodzie FLUKA wiązka jest

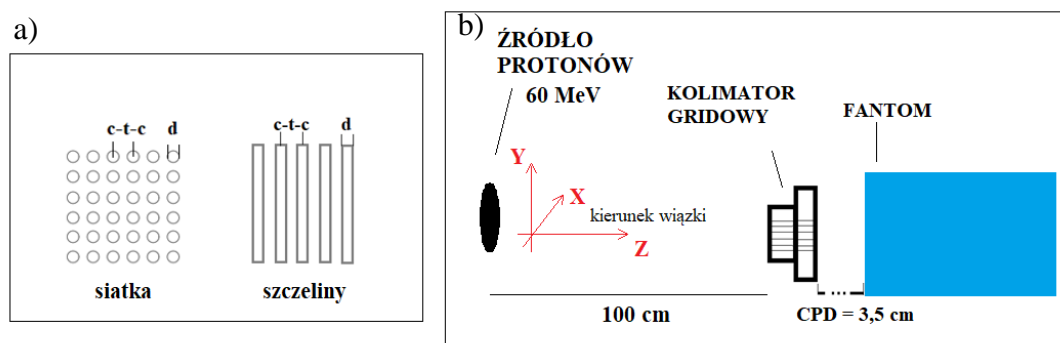
domyślnie prowadzona „poziomo” wzdłuż osi Z, natomiast kierunki X i Y są prostopadłe do osi wiązki, jak zobrazowano na rysunku 6.1b.

Do obliczania dawki wykorzystano opcję USERBIN (Ferrari i in. 2005). Dawkę deponowaną w osi prostopadłej do kierunku rozchodzenia się wiązki zliczano w siatce kartezjańskiej o wymiarach $1,5\text{ cm} \times 1,5\text{ cm} \times 3,5\text{ cm}$ (x, y, z zgodnie z rysunkiem 6.1b), z rozdzielczością w płaszczyźnie XY oraz osi Z równą 0,04 cm.

We wszystkich symulacjach MC użyto równoległej wiązki protonowej o energii 60 MeV, której źródło znajdowało się w odległości 100 cm od kolimatora, a średnica źródła protonów wynosiła 2,5 cm.

Kształt otworów kolimatora wybrano w układzie siatki (ang. *grid*) oraz szczelin. Kolimator z układem siatki przyjęto nazywać kolimatorem gridowym. Zmieniając konfigurację kolimatora m.in. średnicę otworu kolimatora d , odległości między otworami c-t-c, kształt otworów kolimatora, rodzaj materiału kolimatora (mosiądz, wolfram, nikiel, żelazo) oraz odległość kolimatora od fantomu wodnego CPD (ang. *Collimator to Phantom Distance*), wykonywano kolejno symulację w celu zbadania zmienności rozkładów głębokościowych i poprzecznych dawki w funkcji zadanych parametrów.

Rysunek 6.1a prezentuje schemat kolimatora gridowego i szczelinowego, a rysunek 6.1b schemat symulowanej geometrii.



Rysunek 6.1 a) Układ siatki oraz szczelin do formowania mini-wiązek protonowych, objaśniający definicję odległości od środka do środka otworu (c-t-c) i średnicę otworu d wykorzystany w tej pracy, b) schematyczne przedstawienie (bez skali) układu mini-wiązek oraz fantomu wodnego. Mini-wiązki protonowe są generowane z jednorodnej wiązki (źródło oddalone od kolimatora o 100 cm) przez kolimatory gridowe/szczelinowe. Parametr CPD to odległość kolimatora od fantomu wodnego.

Na podstawie obliczonych rozkładów poprzecznych wyznaczono rozkłady głębokościowe w wodzie dla obszarów wysokiej dawki (piku) oraz obszaru niskiej dawki (dolinie). Stosunek wartości w piku i dolinie PVDR oraz jego zmienność wraz z głębokością w wodzie jest istotnym parametrem w pSFRT. Na wlocie wiązki PVDR powinien być jak największy, zapewniając w ten sposób przestrzenną frakcjonację wiązki, a w obszarze piku Bragga zbliżone do 1, zapewniając tym jednorodność wiązki.

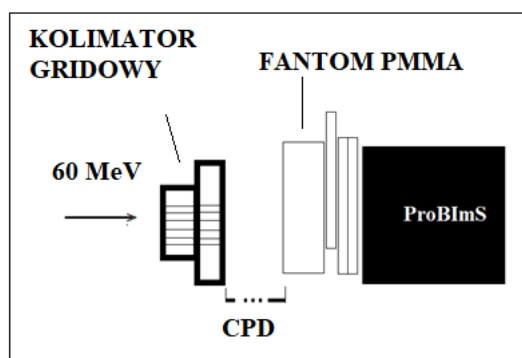
Osobne symulacje prowadzono również dla rozkładów głębokościowych w całym obszarze siatki, zawierający piki i doliny, dla różnych CPD.

Wszystkie symulacje MC były prowadzone na klastrze obliczeniowym komputera dużej mocy obliczeniowej Prometheus, który zainstalowany jest w Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Do uruchamiania danych wejściowych oraz konwersji danych wykorzystano skrypty udostępnione dzięki uprzejmości dr Leszka Grzanki. Symulację prowadzono równolegle na 25 procesach dla $6 \cdot 10^6$ cząstek, co znacząco przyspieszyło uzyskanie wyników symulacji. Czas trwania jednej sesji obliczeniowej nie przekraczał godziny. Całkowity czas obliczeń, który był wymagany do wykonania symulacji na potrzeby pracy wynosił ponad 300 godzin procesora.

6.1.2 Pomiary głębokościowych i poprzecznych rozkładów dawki

Wszystkie pomiary związane z formowaniem przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej na potrzeby radioterapii protonowej nowotworów oka przeprowadzono na stanowisku do terapii nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144. Na stanowisku tym dostępna jest wiązka pozioma o maksymalnej średnicy 40 mm. Przekrój poprzeczny wiązki służącej do napromieniania pacjentów ograniczany jest aperturą mosiężnego kolimatora o grubości bloku wynoszącej 8 mm. Standardowa odległość pomiędzy powierzchnią indywidualnego kolimatora pacjenta a izocentrum stanowiska wynosi 9,3 cm.

Podstawową aparaturą zastosowaną do pomiarów rozkładów pola promieniowania formowanego przy pomocy kolimatorów gridowych był system ProBImS współpracujący z fantomem z płyt PMMA. System ten zapewniał rozdzielczość lateralną pomiarów dawki rzędu 0,02 mm. Zastosowanie fantomu płytowego o znanych wartościach WET każdej płyty umożliwiało wykonanie pomiarów rozkładów poprzecznych wiązki na różnych głębokościach oraz wyznaczenie z takich pomiarów rozkładów głębokościowych dawki w wodzie. Na rysunku 6.2 przedstawiono schemat układu pomiarowego z urządzeniem ProBImS, fantomem płytowym oraz kolimatorem gridowym. Na rysunku zaznaczono odległość pomiędzy powierzchnią kolimatora gridowego a powierzchnią wlotową fantomu oznaczoną jako CPD.



Rysunek 6.2 Schemat układu pomiarowego z kamerą ProBImS i fantomem płytowym.

Do pomiarów rozkładów głębokościowych dawki w wodzie wykorzystano zestaw pomiarowy składający się z komory Markusa współpracującej z elektrometrem ERGEN oraz fantom wodny, który przedstawiono na rysunku 5.2.

Ze względu na małą średnicę (5,3 mm) objętości czynnej komory Markusa, która nie obejmuje dostatecznie szerokiego obszaru pola promieniowania, do wyznaczenia średnich względnych dawek na wybranych głębokościach zastosowano folie termoluminescencyjne, których ekspozycje wykonano w fantomie płytowym.

Wymienione powyżej metody stosowane były do pomiarów wszystkich testowanych konfiguracji kolimatorów gridowych.

6.2 Wstępne pomiary rozkładów dawki od kolimatorów z pojedynczym otworem

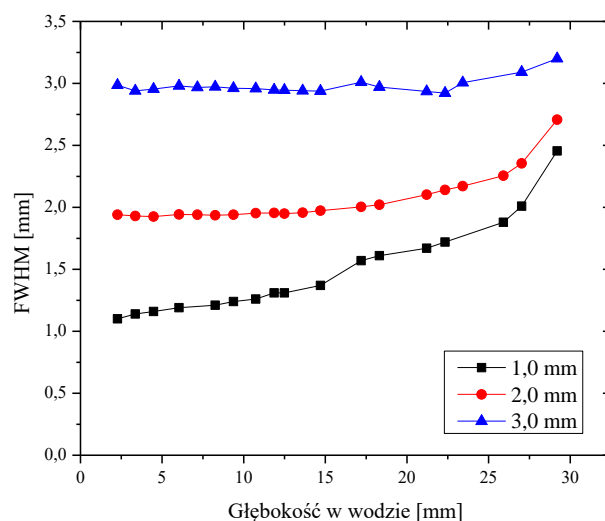
W celu sprawdzenia możliwości formowania wiązek protonowych ograniczonych kolimatorem o bardzo małej średnicy, podjęto próbę uformowania mini-wiązki przy pomocy kolimatorów z centralnie umieszczonym pojedynczym otworem o średnicach: 1,0 mm, 2,0 mm i 3,0 mm. Otwory wykonano w standardowym bloku kolimatora, który stosowany był kiedyś do formowania rozkładów dawki przy napromienianiu nowotworów oka wiązką z cyklotronu izochronicznego AIC-144. Przy wyborze średnic apertur poszczególnych kolimatorów kierowano się możliwością techniczną wykonania takich kolimatorów.

Pomiary pojedynczych mini-wiązek polegały na zmierzeniu rozkładów poprzecznych dawki na różnych głębokościach i ocenie poszerzania się mini-wiązki wraz z głębokością w wodzie. Badania eksperymentalne przeprowadzono na stanowisku do terapii nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144, dla wiązki o maksymalnej dostępnej energii. Schemat układu pomiarowego przedstawiono na rysunku 6.2. Odległość fantom-kolimator CPD wynosiła 3,5 cm. Jest to minimalna odległość kolimator-pacjent, dla której możliwe było napromienianie pacjentów z nowotworami oka.

Do określenia poszerzenia się mini-wiązek, dla każdego kolimatora wyznaczono szerokości połówkowe FWHM profilu wiązki wzdłuż profilu głębokościowego. Wartości szerokości połówkowych FWHM dla kolimatorów z pojedynczymi otworami o średnicy 1,0 mm, 2,0 mm i 3,0 mm w funkcji głębokości w wodzie przedstawiono na rysunku 6.3.

Dla wszystkich apertur kolimatorów obserwuje się poszerzenie wiązki w funkcji głębokości, jednak efekt poszerzenia maleje wraz z rosnącą średnicą otworu. Największy wzrost FWHM obserwuje się dla mini-wiązki o średnicy początkowej 1,0 mm. W rejonie pików Bragga uzyskuje się ponad dwukrotne poszerzenie mini-wiązki uformowanej przez kolimator o średnicy 1,0 mm. Wiązka o początkowej średnicy 2,0 mm poszerza się i pod koniec zasięgu jest szersza o 0,7 mm, co stanowi około 35% szerokości połówkowej na wlocie do fantomu. Wiązka o początkowej szerokości połówkowej 3,0 mm poszerza się o 0,2 mm (wzrost około 7% w stosunku do szerokości połówkowej na wlocie do fantomu). Na rysunku 6.3 nie

uwzględniono niepewności parametru FWHM, które wyznaczono z prawa przynoszenia niepewności i wynoszą $\pm 2\%$.



Rysunek 6.3 Wartości FWHM mini-wiązek protonowych wyznaczone dla kolimatorów o aperturach 1,0 mm, 2,0 mm i 3,0 mm.

Pomiary i porównanie szerokości połówkowych wykonane na różnych głębokościach ekwiwalentu wodnego dla mini-wiązek monoenergetycznych o różnej średnicy pokazały, że pojedyncza wiązka formowana przez kolimator o aperturze 1,0 mm ulega większemu rozproszeniu wraz z głębokością w wodzie niż wiązka formowana przez kolimatory o średnicy 2,0 mm i 3,0 mm. Stanowiło to istotną wskazówkę dotyczącą tego, jakie powinny być apertury otworów kolimatora gridowego.

Ponieważ minimalna średnica otworów jaką można było wykonać w kolimatorze wielootworkowym, stosując dostępne w DAI IFJ PAN metody do obróbki materiałów mosiężnych, wynosi 0,7 mm, rozkłady formowane przy pomocy mini-wiązek o mniejszych średnicach otworów można było sprawdzić jedynie przy pomocy symulacji *Monte Carlo*.

6.3 Obliczenia *Monte Carlo* dla monoenergetycznej wiązki formowanej kolimatorami wielootworkowymi

Kolejnym etapem pracy było przeprowadzanie symulacji *Monte Carlo* rozkładów pola promieniowania formowanego przy pomocy różnych kolimatorów wielootworkowych (gridowych i szczelinowych). Na podstawie wyników pomiarów dla wiązek formowanych pojedynczymi otworami zdecydowano, że symulacje numeryczne obejmą obliczenia dla kolimatorów gridowych o aperturze otworów w zakresie od 0,5 mm do 1,0 mm i różnych odległościach c-t-c.

Dla porównania zdecydowano się przeprowadzić symulacje dla czterech przykładowych kolimatorów szczelinowych o szerokości szczelin od 0,25 mm do 0,5 mm, pomimo braku możliwości technicznych w IFJ PAN wykonania tak wąskich szczelin. Celem

symulacji było zobrazowanie przestrzennych rozkładów dawki dla takich kolimatorów dla energii protonów 60 MeV.

Przy pomocy obliczeń *Monte Carlo* sprawdzono również wpływ materiału kolimatora oraz odległości CPD na rozkłady głębokościowe dawki. Ocena wpływu zmiany parametrów kolimatorów na rozkłady poprzeczne i głębokościowe wiązki posłużyła do wyboru odpowiedniej siatki fizycznego kolimatora.

6.3.1 Parametry kolimatorów wielootworkowych użyte w symulacjach

Wszystkie kolimatory zamodelowano jako walec o średnicy 40 mm i grubości 8 mm, w którym umieszczano odpowiednio rozmieszczone otwory lub szczeliny. Parametrami charakteryzującymi kolimator wielootworkowy były średnica pojedynczego otworu d i odległość między środkami sąsiadujących otworów, c-t-c. Symulacje wykonano dla kolimatorów z otworami o średnicy otworu d nie większej niż 1,0 mm. W obliczeniach, jako materiał kolimatora zastosowano mosiądz o gęstości 8,52 g/cm³.

Dla kolimatorów gridowych otwory rozmieszczono w centralnej części bloku kolimatora, w siatce o równych odstępach c-t-c. W zależności od konfiguracji modelu kolimatora siatka zawierała od 25 do 49 otworów. Dla kolimatora gridowego zamodelowano cztery warianty siatek:

- średnica otworu: 0,7 mm, c-t-c 1,4 mm;
- średnica otworu: 1,0 mm, c-t-c 2,0 mm;
- średnica otworu: 1,0 mm, c-t-c 3,0 mm;
- średnica otworu: 0,5 mm, c-t-c 2,0 mm.

Dla kolimatorów szczelinowych przygotowano model numeryczny kolimatora w postaci 5 równoległych szczelin o długości 9,8 mm i szerokości szczeliny d do 0,5 mm. Dla kolimatora szczelinowego zamodelowano cztery warianty szczelin:

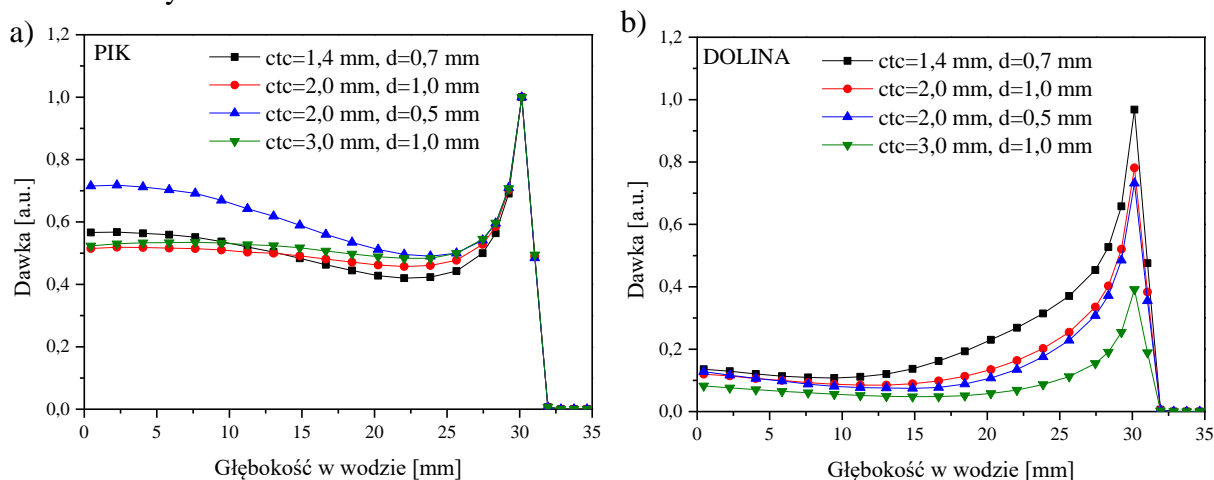
- $d= 0,25$ mm: c-t-c 0,75 mm;
- $d= 0,25$ mm: c-t-c 1,0 mm;
- $d= 0,5$ mm, c-t-c 1,0 mm;
- $d= 0,5$ mm, c-t-c 1,25 mm.

W obliczeniach dotyczących materiału kolimatora do modelu kolimatora zastosowano mosiądz, żelazo, nikiel i wolfram.

6.3.2 Obliczenia rozkładów dawki w zależności od odległości c-t-c oraz średnicy otworu d

W pierwszej kolejności zbadano wpływ odległości między środkami otworów c-t-c, siatki kolimatora i średnicy otworów siatki na zmianę wartości PVDR. Obliczenia przeprowadzono dla wartości CPD równej 3,5 cm. Dla wszystkich zasymulowanych geometrii z kolimatorami otworkowymi wyliczono głębokościowe oraz poprzeczne rozkłady dawki. W celu oceny zmienności parametru PVDR przeanalizowano rozkłady głębokościowe

w obszarze pików i dolin. Na wykresach nie uwzględniono wszystkich głębokości obliczeniowych.

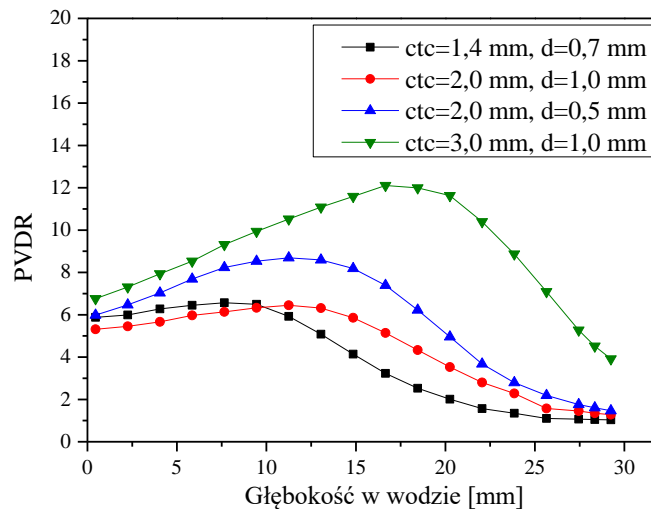


Rysunek 6.4 Rozkłady głębokościowe dawki obliczone przy pomocy programu FLUKA a) w centralnym pikie mini-wiązek, b) w obszarze doliny, dla różnych konfiguracji przestrzennie frakcjonowanej kolimacji. Dla każdego kolimatora gridowego wykonano osobno normalizację do maksimum w pikach Bragga. Kolor krzywych w pikach i dolinie odpowiada jednemu kolimatorowi. Niepewności na poziomie $\pm 5\%$, dla przejrzystości nie zostały naniesione na wykresy.

Na rysunku 6.4a przedstawione zostały rozkłady dla maksymalnej wartości w pikach dla centralnego otworu kolimatora gridowego, a na rysunku 6.4b rozkłady uzyskane dla sąsiadującego obszaru niskiej dawki (minimalnej wartości w dolinie) wyznaczone dla wszystkich symulowanych kolimatorów. Dla każdego kolimatora wartości na wykresie znormalizowano do maksymalnej dawki w pikach (dla głębokości 28,7 mm), tak aby możliwe było względne porównanie uzyskanych rozkładów.

Rozkłady głębokościowe dawki uzyskane, zarówno w pikach i dolinach, różnią się znacznie od kształtu krzywej Bragga dla szerokiej wiązki protonów. W przedstawionych na rysunku 6.4a rozkładach głębokościowych dawki, mniejszy rozmiar mini-wiązki przyczynia się do większych rozprożeń we wlotowej części wiązki i podwyższeniu dawki wlotowej. Stosunek dawki maksymalnej do dawki wlotowej D_{MAX}/D_{IN} dla kolimatora gridowego o średnicy otworu $d = 1,0$ mm jest bliski 2, dla średnicy $d = 0,7$ mm wynosi 1,75 oraz dla średnicy $d = 0,5$ mm wynosi 1,4. W przypadku rozkładów głębokościowych wyznaczonych w dolinach, stosunek D_{MAX}/D_{IN} jest na podobnym poziomie dla wszystkich kolimatorów i wynosi około 9. Dawka w dolinach wzrasta w funkcji głębokości osiągając największą wartość w obszarze pików Bragga. Szybszy wzrost dawki w dolinie jest osiągany w przypadku kolimatora o c-t-c 1,4 mm i $d = 0,7$ mm, natomiast dla c-t-c 3,0 mm i $d = 1,0$ mm przyrost jest najwolniejszy.

Na podstawie uzyskanych rozkładów głębokich dawki wyznaczonych w pikach i dolinach, obliczono stosunek PVDR w funkcji głębokości w wodzie. Na rysunku 6.5 przedstawiono PVDR dla symulowanych kolimatorów gridowych. Niepewności obliczeniowe wyznaczenia PVDR zostały wyznaczone z prawa przenoszenia niepewności i wynoszą $\pm 5\%$.

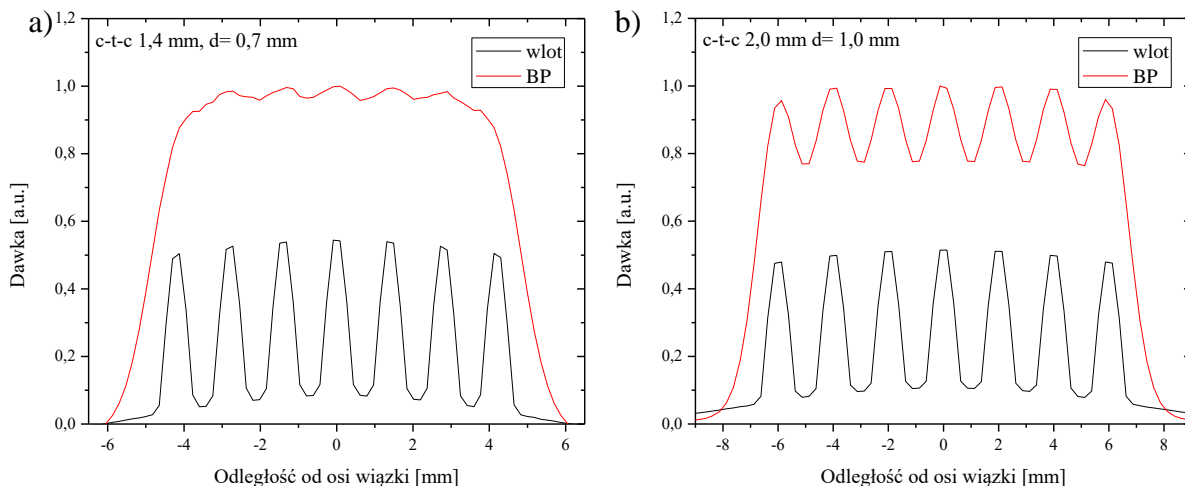


Rysunek 6.5 Obliczone rozkłady PVDR w funkcji głębokości dla czterech konfiguracji kolimatorów gridowych na podstawie symulacji MC. Na wykresie nie zaznaczono niepewności obliczeniowych wynoszących $\pm 5\%$.

Dla wszystkich konfiguracji siatek widoczna jest początkowa tendencja wzrostowa wartości PVDR wraz z głębokością, a następnie po 10-18 mm, stosunek pików do dolin maleje. Taki kształt krzywych PVDR wynika z powolnego przyrostu dawki wraz z głębokością w dolinach. W przypadku dwóch kolimatorów, c-t-c 2,0 mm, d= 1,0 mm oraz c-t-c 1,4 mm, d= 0,7 mm, początkowy wzrost PVDR jest niewielki, a wartości PVDR utrzymują się około wartości 6, aż do głębokości 10-12 mm w wodzie, gdzie następnie zaczynają maleć do wartości 1. Te dwa kolimatory wykazują najbardziej optymalne rozkłady PVDR w wodzie dla energii protonów 60 MeV. Dla kolimatora o średnicy otworu d= 0,7 mm oraz c-t-c 1,4 mm, PVDR na wlocie wynosi $5,9 \pm 0,3$, a w pikie Bragga $1,03 \pm 0,05$. Dla kolimatora o średnicy otworu d= 1,0 mm i c-t-c 2,0 mm w obszarze wlotowym PVDR wynosi $5,4 \pm 0,2$, w pobliżu maksimum BP $1,27 \pm 0,04$. Wartości bliskie jedności świadczą o uzyskaniu dobrej jednorodności dawki w pobliżu maksymalnej dawki.

W celu ilustracji różnic w wyliczonych rozkładach poprzecznych dawki na różnych głębokościach, na rysunku 6.6 przedstawiono profile poprzeczne dawki dla dwóch z symulowanych kolimatorów, tj. kolimatorów dla których wynosiło c-t-c 2,0 mm oraz 1,4 mm i aperturze otworów odpowiednio 1,0 mm i 0,7 mm, wyliczone dla głębokości na wlocie fantomu wodnego oraz w pobliżu maksymalnej pikie Bragga. Na profilach formowanych przez obydwie kolimatory, na wlocie fantomu widoczne są pikie i doliny o podobnej amplitudzie.

Dla kolimatora o d= 0,7 mm przedstawiony na rysunku 6.6a profil wiązki w pikie Bragga, jest płaski. Dla kolimatora o d = 1,0 mm na profilu przedstawionym na rysunku 6.6b, na głębokości maksimum pikie Bragga widoczne są pikie o amplitudzie około 20% wartości dawki maksymalnej. Mini-wiązki o średnicy 0,7 mm znacznie szybciej poszerzają się wraz z głębokością niż wiązki o średnicy 1,0 mm.

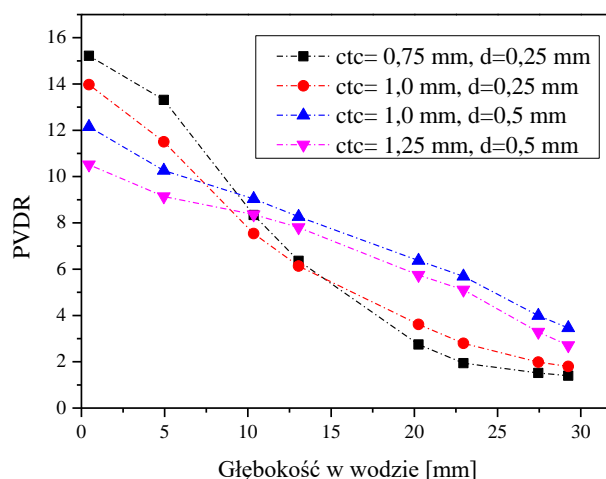


Rysunek 6.6 Rozkład poprzeczny wiązki na wlocie fantomu wodnego oraz w rejonie piku Bragga obliczone przy pomocy programu FLUKA dla kolimatorów: a) c-t-c 1,4 mm i d=0,7 mm oraz b) c-t-c 2,0 mm i d=1,0 mm.

Dla dwóch pozostałych kolimatorów c-t-c 3,0 mm (d= 1,0 mm) i c-t-c 2,0 mm (d= 0,5 mm) zwiększenie dystansu między otworami nie poprawia znacząco wartości PVDR na początkowych głębokościach, a dodatkowo w obszarze piku Bragga nie prowadzi do uzyskania jednorodnej wiązki (PVDR $3,9 \pm 0,2$ dla c-t-c 3,0 mm). Zastosowanie kolimatora gridowego dla energii protonów 60 MeV z otworami o średnicy 0,5 mm również nie prowadzi do zwiększenia PVDR na wlocie wiązki.

6.3.3 Obliczenia rozkładów dawki dla kolimatorów szczelinowych

Wyniki obliczeń przeprowadzonych dla kolimatorów szczelinowych przedstawiono w formie rozkładów zmiany PVDR w funkcji głębokości w wodzie, które zebrano na rysunku 6.7.



Rysunek 6.7 Porównanie wartości PVDR uzyskanych przy pomocy programu FLUKA dla kolimatorów szczelinowych. Niepewności obliczeniowe wyznaczone z prawa przenoszenia niepewności wynoszą $\pm 6\%$.

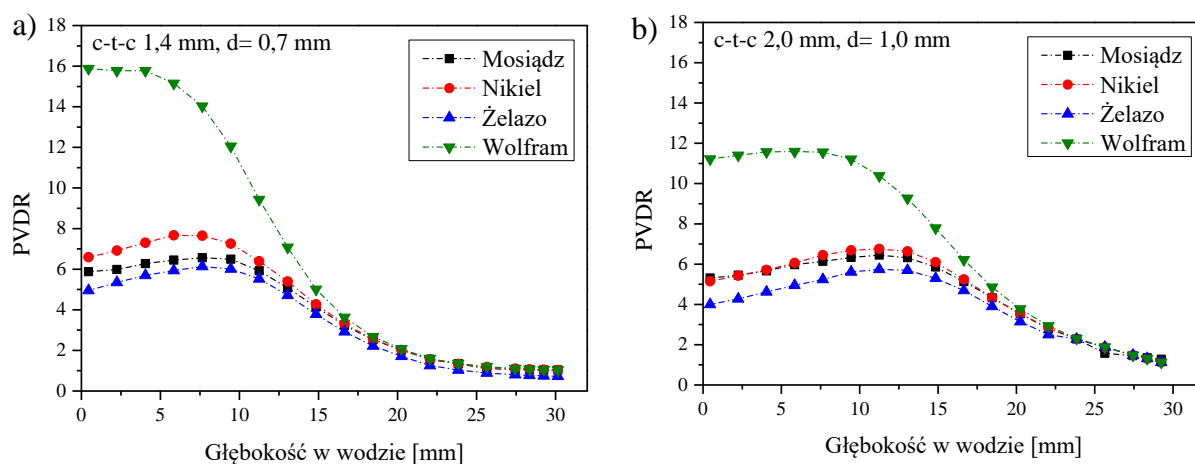
Dla kolimatorów szczelinowych wartości PVDR maleją wraz z głębokością. Najbardziej korzystny rozkład PVDR wykazuje kolimator c-t-c 0,75 mm i d= 0,25 mm. Na wlocie wiązki do fantomu wartość PVDR jest na poziomie $15,5 \pm 0,9$, a w obszarze piku Bragga spada do wartości $1,4 \pm 0,1$. Podobne rezultaty uzyskano dla kolejnego zaprojektowanego kolimatora (c-t-c 1,0 mm i d= 0,25 mm). W przypadku zastosowania szerszej szczeliny d= 0,5 mm, wartości PVDR na wlocie wynosi $12,1 \pm 0,6$ dla kolimatora o c-t-c 1,0 mm i $10,5 \pm 0,5$ dla kolimatora c-t-c 1,25 mm. Jednak w przypadku dwóch ostatnich kolimatorów w obszarze piku Bragga uzyskuje się wyższe wartości PVDR co świadczy o mniejszej jednorodności wiązki.

Znacznie wyższe wartości PVDR na wlocie uzyskano przy zastosowaniu szczelin niż siatki otworków, natomiast większą jednorodnością dawki w obszarze piku Bragga uzyskano dla kolimatorów gridowych.

Aby wykonać kolimatory szczelinowe o bardzo wąskich szczelinach stosuje się metodę elektroerozji, który nie jest dostępna w IFJ PAN. Z tego względu zrezygnowano z dalszego badania rozkładów wiązek formowanych kolimatorami szczelinowymi.

6.3.4 Sprawdzenie wpływu materiału kolimatora na kształt rozkładu głębokościowego dawki

Materiał kolimatora ma wpływ na kształt formowanego pola promieniowania. W obliczeniach przetestowano cztery materiały, z których można wykonać kolimatory, tj. wolfram, mosiądz, nikiel i żelazo. Na rysunku 6.8 przedstawiono wartości PVDR w funkcji głębokości w wodzie wyznaczone dla symulacji wykonanych dla takiej samej geometrii dla dwóch kolimatorów o różnej konfiguracji siatki otworów.



Rysunek 6.8 Zmiana PVDR w funkcji głębokości dla mini-wiązek generowanych przez kolimatory gridowego o parametrach a) c-t-c 1,4 mm, i d=0,7 mm, b) c-t-c 2,0 mm, i d=1,0 mm wykonane z mosiądzu, wolframu, żelaza, niklu, odległość kolimatora od fantomu wodnego wynosi 3,5 cm. Dane obliczeniowe uzyskano z symulacji MC. Niepewności obliczeniowe wyznaczone z prawa przenoszenia niepewności ($\pm 5\%$) dla przejrzystości nie zaznaczono na wykresach.

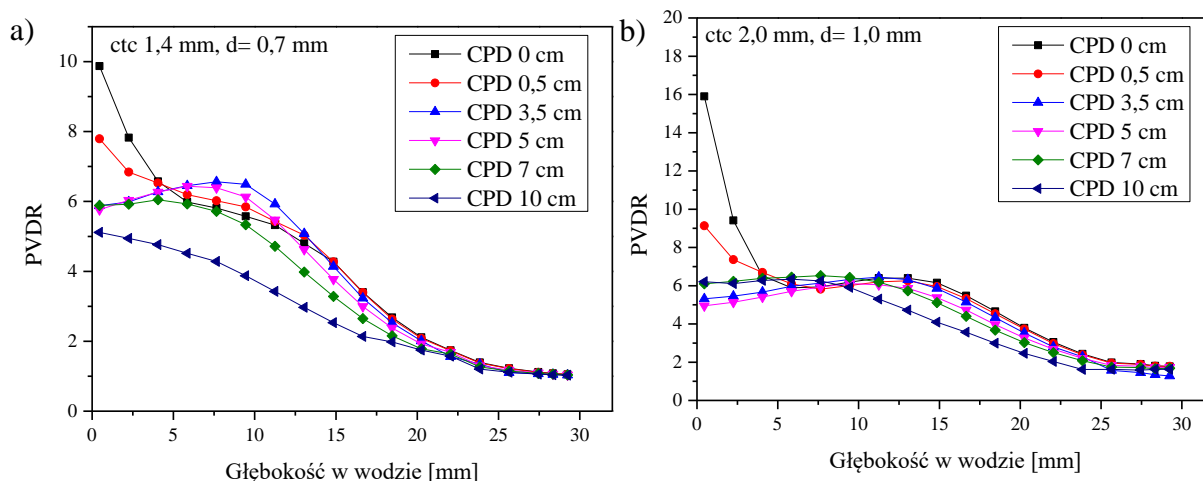
Dla kolimatorów mosiężnych, niklowych i żelaznych uzyskano zbliżone wartości PVDR wzdłuż rozkładu głębokościowego dawki w wodzie, natomiast dla kolimatora

wolframowego uzyskano dwukrotnie większą wartości PVDR w stosunku do reszty materiałów do głębokościach 10 mm w symulowanym fantomie wodnym. Na większych głębokościach krzywa PVDR dla wszystkich materiałów jest jednakowa.

Pomimo, że wolfram daje najkorzystniejszy stosunek PVDR z przebadanych materiałów, dyskwalifikują go, jako materiał na kolimatory, trudności związane z obróbką mechaniczną. Mosiądz, żelazo i nikiel dały zbliżone rozkłady zmienności PVDR. Zdecydowano, że w dalszych badaniach będą wykorzystywane jedynie kolimatory wykonane z mosiądzu, których technika wykonywania jest dobrze opracowana w DAI IFJ PAN.

6.3.5 Optymalizacja odległości CPD dla kolimatorów gridowych

Kolejnym badanym parametrem był wpływ odległości kolimatora od fantom wodnego CPD na rozkład dawki. Obliczenia wykonano ustawiając model fantomu wodnego w sześciu różnych odległościach od kolimatora gridowego 0 cm, 0,5 cm, 3,5 cm, 5 cm, 7 cm, 10 cm. Na rysunku 6.9 przedstawiono zmienność wartości PVDR w funkcji głębokości dla badanych odległości CPD dla kolimatorów mosiężnych o parametrach siatki c-t-c 1,4 mm i d= 0,7 mm i c-t-c 2,0 mm i d= 1,0 mm. Niepewności PVDR wyznaczono z prawa przenoszenia



Rysunek 6.9 Porównanie wartości PVDR w funkcji głębokości w wodzie uzyskanych przy pomocy programu FLUKA dla kolimatorów mosiężnych umieszczonych na różnych wartości CPD a) c-t-c 1,4 mm i d=0,7 mm oraz b) c-t-c 2,0 mm i d=1,0 mm. Niepewności obliczeniowe wynoszą $\pm 5\%$.

niepewności.

Zmniejszenie odległości fantomu do kolimatora (CPD 0 cm i 0,5 cm) pozwala uzyskać najlepszy stosunek piku do doliny. Przy odległości 0 cm, na wlocie fantomu wartość PVDR dla kolimatora o średnicy otworu 0,7 mm wynosi $9,8 \pm 0,5$ a dla otworu 1,0 mm wynosi $15,9 \pm 0,8$. Odsunięcie fantomu wodnego na odległość większą niż 3,5 cm od kolimatora wpływa na zmniejszenie wartości PVDR na początkowych głębokościach w wodzie do wartości PVDR około 6 dla obydwóch kolimatorów, dalsze zwiększenie parametru CPD do 7 cm lub 10 cm nie prowadzi do znaczących zmian parametru PVDR.

6.4 Pomiary poprzecznych i głębokościowych rozkładów dawki od wiązki monoenergetycznej, formowanych przez wybrane kolimatory gridowe

6.4.1 Przygotowanie kolimatorów gridowych na potrzeby pomiarów

Kierując się wynikami wykonanych symulacji *Monte Carlo* oraz biorąc pod uwagę techniczne możliwości wykonania kolimatorów wykonano trzy projekty kolimatorów, dla których przeprowadzono pomiary rozkładów uformowanego przez nie pola promieniowania. Wszystkie kolimatory wykonano w DAI IFJ PAN na bazie standardowego bloku kolimatora z mosiądzu o grubości 8 mm.

Wykonano kolimatory o następujących parametrach:

- kolimator nr 1: c-t-c 1,4 mm i średnicy otworu 0,7 mm, pole z otworkami $9,2 \text{ mm} \times 9,2 \text{ mm}$;
- kolimator nr 2: c-t-c 2,0 mm i średnicy otworu 1,0 mm, pole z otworkami $13 \text{ mm} \times 13 \text{ mm}$;
- kolimator nr 3: c-t-c 3,0 mm i średnicy otworu 1,0 mm, pole z otworkami $13 \text{ mm} \times 13 \text{ mm}$.

Na rysunku 6.10 przedstawiono zdjęcie wyprodukowanych mosiężnych kolimatorów gridowych oraz kolimator z pojedynczym otworem wykorzystany do sprawdzenia poszerzenia wiązki przechodzącej przez pojedynczy otwór o średnicy 1,0 mm.



Rysunek 6.10 Kolimatory gridowe wyprodukowane w IFJ PAN, kolimator nr 1 (c-t-c 1,4 mm, $d=0,7$ mm), kolimator nr 2 (c-t-c 2,0 mm, $d=1,0$ mm), kolimator nr 3 (c-t-c 3,0 mm, $d=1,0$ mm). W prawym górnym rogu znajduje się jednootworkowy kolimator o średnicy otworu 1,0 mm, wykorzystany do pierwszego etapu eksperymentów.

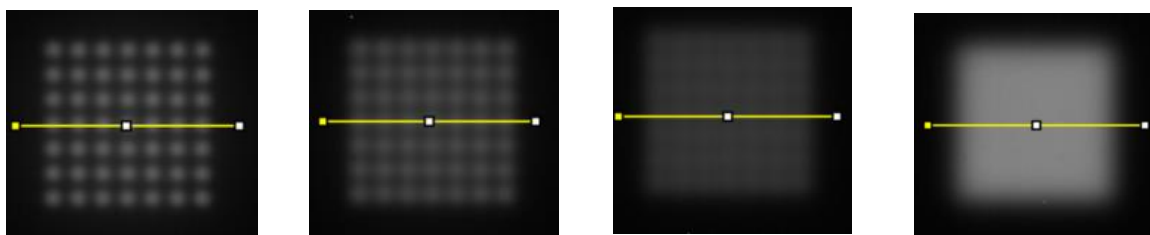
Pomiarową weryfikację rozkładów poprzecznych i głębokościowych przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej o energii 60 MeV formowanej przez wybrane kolimatory gridowe przeprowadzono dla kolimatorów gridowych o średnicy otworu 0,7 mm oraz 1,0 mm tj. kolimatora nr 1 i kolimatora nr 2.

Kolimator nr 3 wyeliminowano po wstępnych testach, które pokazały, że przy jego pomocy nie jest możliwe uzyskanie jednorodnego porzecznego rozkładu dawki nawet w pobliżu maksimum pików Bragga.

6.4.2 Weryfikacja pomiarowa lateralnych rozkładów dawki formowanej przez kolimatory gridowe

Na rysunku 6.11a przedstawiono obrazy zarejestrowane systemem ProBImS dla kolimatora nr 1 (c-t-c 1,4 mm i $d=0,7$ mm), zmierzone na głębokości 1,15 mm, 12,5 mm, 21,5 mm oraz 28,7 mm ekwiwalentu wody. Na rysunku 6.11b przedstawiono analogiczne obrazy zarejestrowane dla kolimatora 2 (c-t-c 2,0 mm i $d=1,0$ mm).

a) c-t-c 1,4 mm, $d=0,7$ mm



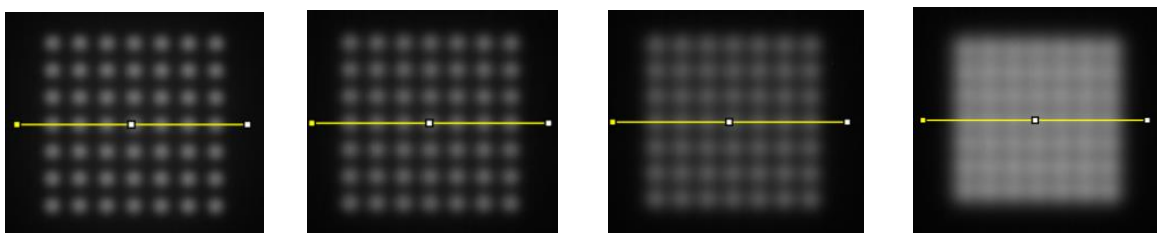
1,15 mm

12,5 mm

21,5 mm

28,7 mm

b) c-t-c 2,0 mm, $d=1,0$ mm



1,15 mm

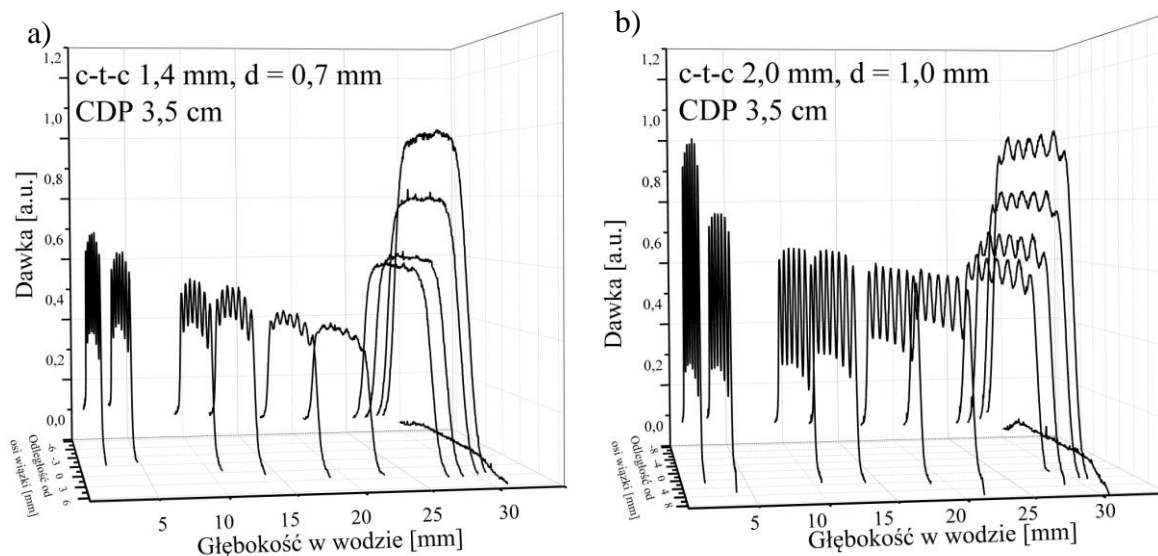
12,5 mm

21,5 mm

28,7 mm

Rysunek 6.11 Dwuwymiarowe rozkłady poprzeczne dawki zmierzone systemem ProBImS na wybranych głębokościach w fantomie PMMA (głębokości przeliczono na głębokości w wodzie) dla a) kolimatora nr 1 o aperturze 0,7 mm i c-t-c 1,4 mm, b) kolimatora nr 2 o aperturze 1,0 mm i c-t-c 2,0 mm

Na rysunku 6.12 przedstawiono trójwymiarowe rozkłady dawki wyznaczone dla kolimatora nr 1, rysunek 6.12a oraz dla kolimatora nr 2, rysunek 6.12b. Dla kolimatora nr 1 układ pików i dolin jest obserwowany do głębokości mniejszych niż 20 mm w wodzie. Można przyjąć, że wiązka na głębokości 21,5 mm jest już jednorodną wiązką, a w rejonie piku Bragga jednorodność rozkładu dawki jest na poziomie $\pm 1,2\%$. Dla kolimatora nr 2 na głębokości 21,5 mm w profilu wiązki widoczne są piki i doliny. W pobliżu maksimum piku Bragga uzyskano jednorodność dawki na poziomie $\pm 3,7\%$. W dwuwymiarowym przekroju wiązki widoczne są rozmyte spoty mini-wiązek.



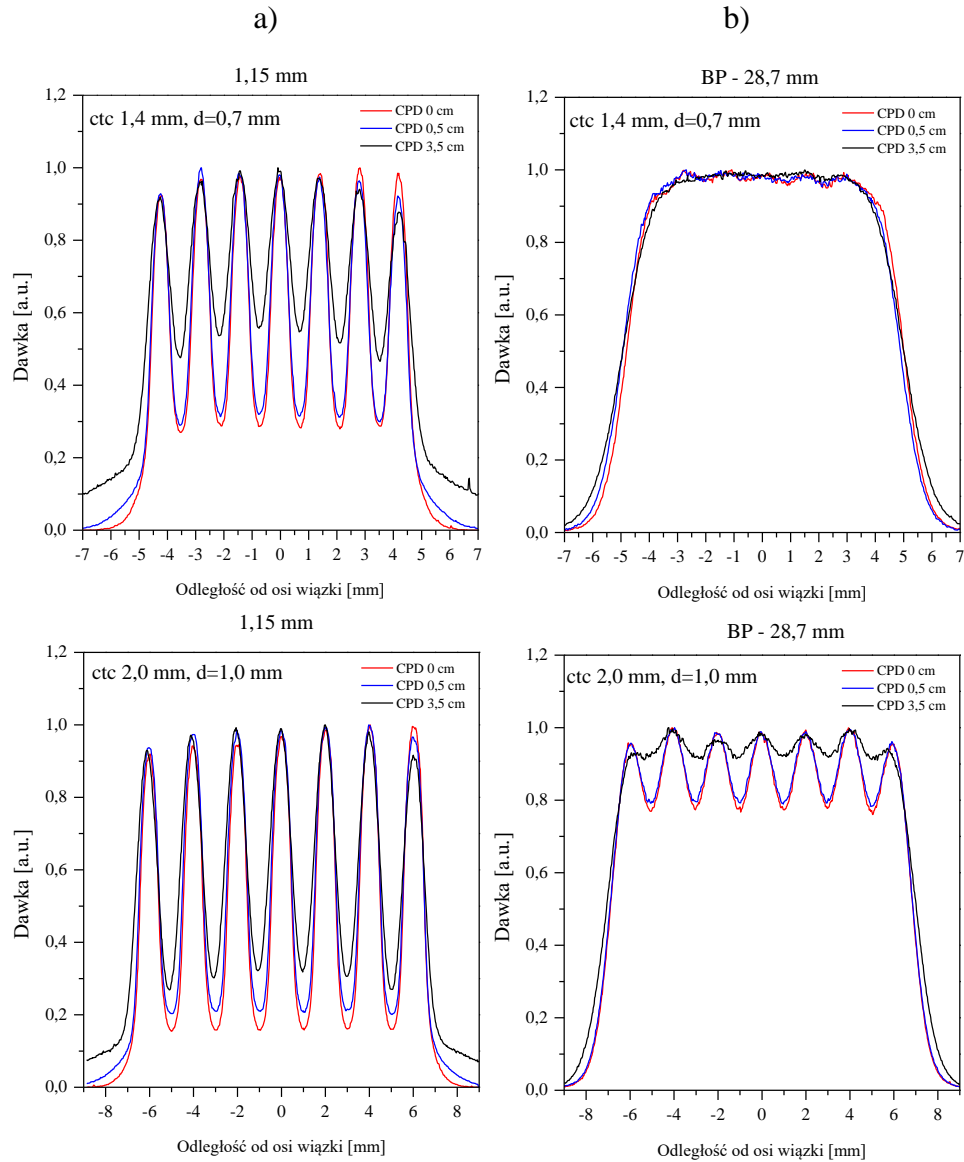
Rysunek 6.12 Trójwymiarowy rozkład głębokościowy dawki w wodzie uzyskane z obrazów zmierzonych systemem ProBImS dla wiązki protonowej o energii 60 MeV a) formowanej przez kolimator nr 1 b) formowanej przez kolimator nr 2.

6.4.3 Rozkłady lateralne dawki dla różnych odległości pomiędzy kolimatorem gridowym a izocentrum stanowiska dla wiązek monoenergetycznych

Pomiary rozkładów lateralnych dawki w zależności od odległości fantomu pomiarowego od kolimatora gridowego wykonano dla kolimatorów nr 1 i nr 2 dla trzech odległości kolimator fantom wynoszących 0 cm, 0,5 cm oraz 3,5 cm. Na podstawie obrazów zarejestrowanych systemem ProBImS wyznaczono rozkłady poprzeczne wiązki protonowej wzdłuż rozkładu głębokościowego dawki. Następnie wyznaczono wartości PVDR.

Na rysunku 6.13a zamieszczono rozkłady poprzeczne wiązki zarejestrowane w obszarze wlotowym (na głębokości 1,15 mm), a na rysunku 6.13b w pobliżu maksimum piku Bragga, zmierzone dla obydwóch kolimatorów. W celu porównania względnych zmian profili poprzecznych na tych samych głębokościach, profile znormalizowano niezależnie dla każdej głębokości pomiarowej i każdej wartości CPD.

Dla testowanych kolimatorów widoczne są wyraźne różnice kształtu rozkładów lateralnych dawki. Wpływ odległości kolimator-fantom jest wyraźnie widoczny dla rozkładu poprzecznego dawki na głębokości 1,15 mm. Większa odległość kolimator - fantom powoduje spadek wartości PVDR. Dla kolimatora nr 1 nawet przy całkowitym dosunięciu fantomu do kolimatora (CPD 0 cm) dawki w dolinie stanowią 30% dawki w piku. Odsunięcie fantomu o 0,5 cm znacząco nie wpływa na dawki w dolinach. Odległość 3,5 cm dawka w dolinach rośnie istotnie osiągając w dolinach 60% dawki w piku.

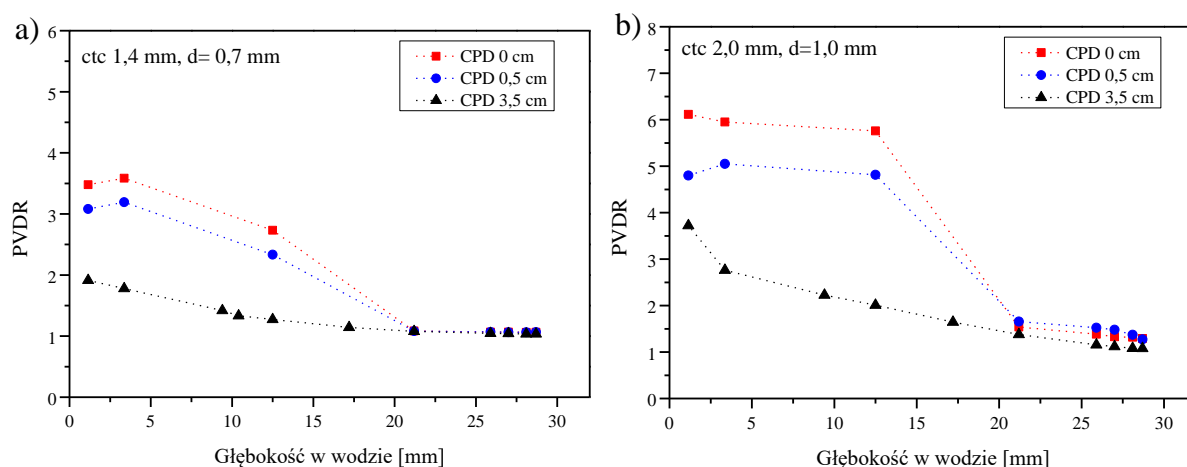


Rysunek 6.13 Porównanie profili poprzecznych zmierzonych za pomocą systemu ProBlMS dla różnych parametrów CPD (0 cm, 0,5 cm, 3,5 cm) dla dwóch kolimatorów nr 1 i nr 2 dla dwóch głębokości pomiarowych: a) 1,15 mm, b) 28,7 mm.

Dla kolimatora nr 2, zmiany piku do doliny wraz z odległością kolimator – fantom są znacznie mniejsze. Dawka w dolinie stanowi mniej niż 20% dawki w piku dla CPD 0 cm i rośnie do wartości 35% dla CPD 3,5 cm.

Przez szybkie poszerzanie się mini-wiązek o średnicy 0,7 mm formowanych kolimatorem nr 1 dla każdego CPD uzyskano jednorodność w rejonie piku Bragga, natomiast dla mini-wiązek o średnicy 1,0 mm formowanych kolimatorem nr 2 na głębokości 28,7 mm najkorzystniejszy rozkład dawki uzyskano dla CPD 3,5 mm jednak w dalszym ciągu widoczne są dla tu piki i doliny (jednorodność na poziomie 3,7%).

Ze zmierzonych profili poprzecznych wyznaczono parametr PVDR w funkcji głębokości w wodzie. Wyniki dla kolimatora nr 1 zamieszczono na rysunku 6.14a, a dla kolimatora nr 2 na rysunku 6.14b.

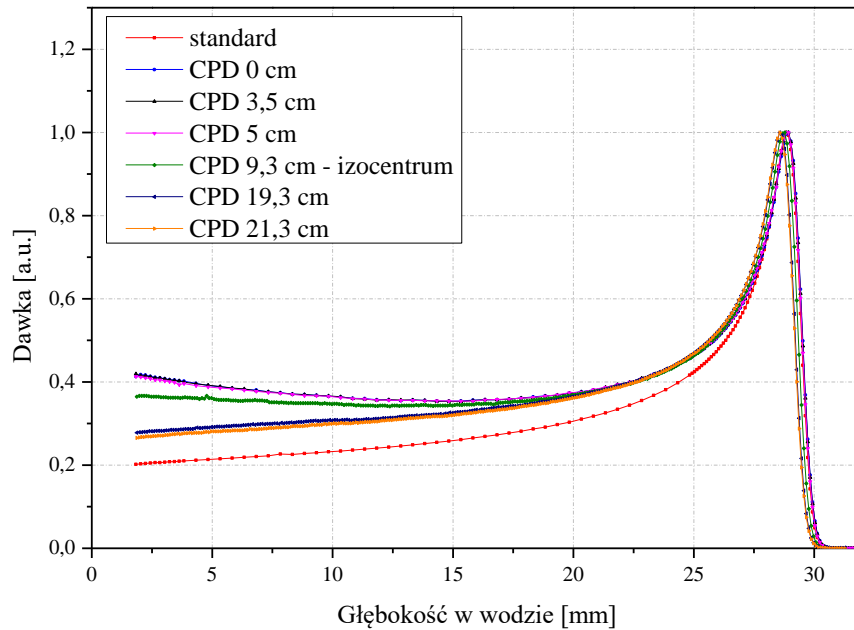


Rysunek 6.14 Wpływ parametru CPD na rozkłady PVDR wyznaczone na podstawie danych pomiarowych z systemem ProBImS dla: a) kolimatora nr 1 i b) kolimatora nr 2. Niepewności $u(PVDR)$ są na poziomie $\pm 3\%$.

Parametr CPD ma istotny wpływ na rozkład PVDR. Znacznie wyższe wartości PVDR na początkowych głębokościach uzyskano dla mniejszych odległości kolimator-fantom. Zarówno dla kolimatora nr 1 jak i nr 2, dla CPD 0 cm oraz 0,5 cm rozkładu PVDR jest inny niż dla CPD 3,5 cm. Wartości PVDR na pierwszych 15 mm w wodzie utrzymują się na wyższym poziomie. Spowodowane jest to niższymi dawkami w dolinach względem dawki w pikach. Natomiast dla CPD 3,5 cm i kolimatora nr 1 zysk z przestrzennej frakcjonacji jest już niewielki. Dla obydwu kolimatorów dla CPD 0 cm i 0,5 cm zrównanie się wartości dawki w pikach i dolinie jest już mierzalne na głębokości 22 mm w wodzie. Najniższe wartości PVDR uzyskano pod koniec zasięgu wiązki, dla kolimatora nr 1 wynoszą $1,06 \pm 0,05$, $1,06 \pm 0,05$ oraz $1,03 \pm 0,05$, dla kolimatora nr 2 wynoszą $1,29 \pm 0,06$, $1,27 \pm 0,06$ oraz $1,07 \pm 0,05$, odpowiednio dla CPD 0 cm, 0,5 cm i 3,5 cm.

6.4.4 Pomiary głębokościowych rozkładów dawki w fantomie wodnym

Dla kolimatora nr 2 zmierzono rozkłady głębokościowe dawki w wodzie dla różnych odległości CPD, zarówno bliższych jak i dalszych od izocentrum. Rozkłady przedstawiono na rysunku 6.15. Dla porównania, na rysunku 6.15 umieszczono rozkład głębokościowy dawki oznaczony jako „standard”, zmierzony komorą Markus w szerokiej wiązce o średnicy 25 mm dla fantomu pomiarowego umieszczonego w odległości CPD równej 9,3 cm (tj. pozycji izocentrum stanowiska).



Rysunek 6.15 Wpływ odległości CPD na rozkład głębokościowy dawki dla kolimatora nr 2 zmierzone komorą jonizacyjną Markus. Rozkłady głębokościowe zostały znormalizowane do maksimum dawki.

W przypadku pomiaru rozkładów głębokościowych dawki przy pomocy komory Markusa należy pamiętać, że średnica komory wynosi 5,3 mm a mini-wiązki są formowane otworami o średnicach 1,0 mm. Czyli pole powierzchni otworów znajdujących się w polu o średnicy okienka wlotowego komory Markusa do pola powierzchni tego okienka wynosi 20,8%. Pewne ograniczenie stanowi brak możliwości zmierzenia dawki wlotowej z powodu okienka fantomu oraz nakładki na komorę Markusa do pomiarów w wodzie, stąd minimalna głębokość na jakiej można wykonać pomiar wynosi 1,83 mm.

Zastosowanie kolimatora gridowego zwiększa dawkę wlotową względem pomiaru standardowego pików Bragga zmierzonego dla kolimatora o średnicy 25 mm. W części dystalnej krzywych Bragga przedstawionych na rysunku 6.15, dla odległości CPD mniejszych niż 9,3 cm dawka wlotowa jest wyższa dla wszystkich krzywych zmierzonych z kolimatorem gridowym niż dla krzywej zmierzonej z kolimatorem o aperturze 25 mm. Minimum dawki przypada na głębokości około 15 mm. Jest to związane z występowaniem wyraźnych pików i dolin, gdy odległość CPD jest mniejsza niż w 9,3 cm. W przypadku wartości CPD większy niż 9,3 cm, warstwa powietrza pomiędzy kolimatorem i fantomem powoduje większe rozproszenia i amplitudy pików są niższe, co powoduje, że kształt krzywych Bragga jest podobny do kształtu „standardowego”, ale wartości dawki w obszarze *plateau* pików Bragga są wyższe.

Zastosowanie kolimatora gridowego nie wpływa istotnie na zasięg wiązki protonowej. Niewielka zmiana zasięgu dla różnych głębokości związana jest ze zmianą kształtu krzywej Bragga. Nie zmienia się istotnie szerokość spadku dystalnego DF, różnice w wartościach są w granicach błędów pomiarowych. Znacząco, ponad dwukrotnie spada stosunek dawki

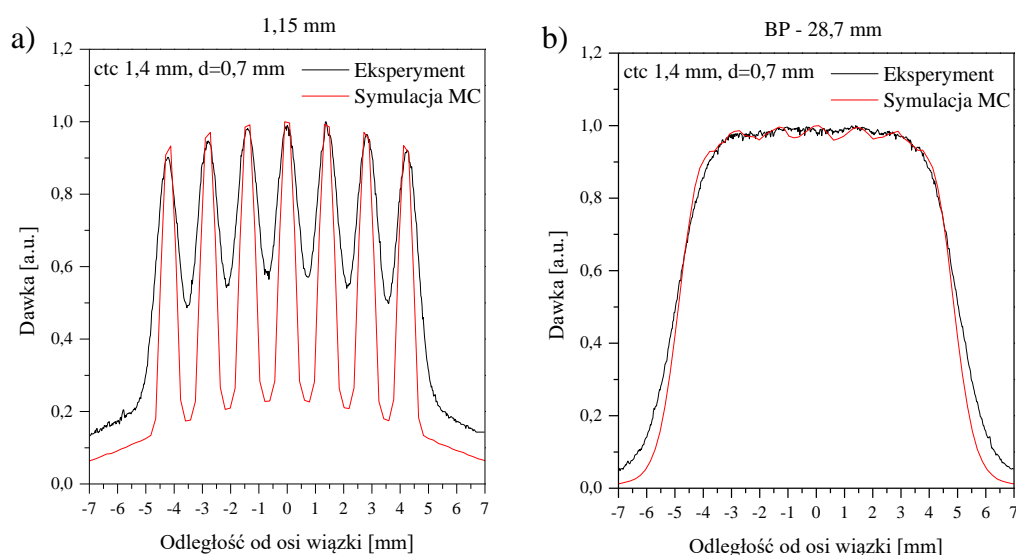
w maksimum do dawki wlotowej. Zwiększenie dystansu kolimator-fantom obniża dawkę na wlocie co wpływa na wzrost D_{MAX}/D_{IN} . Widoczny jest również znaczny (o ponad 25%) wzrost szerokości połówkowej FWHM piku Bragga, który zwiększa się dla kolimatora gridowego w miarę zmniejszania wartości CPD. W izocentrum stanowisku FWHM jest o 17%, a dla odległości 21,3 cm o 10% większe od pomiaru kolimatorem 25 mm w izocentrum.

6.5 Porównanie pomiarów z wynikami symulacji *Monte Carlo* i ich dyskusja

Ponieważ symulacje wykonane przy pomocy programu FLUKA wykonane były dla wiązki równoległej, przeprowadzono porównanie zgodności wyników uzyskanych z symulacji oraz wykonanych pomiarów. Porównanie wykonano dla kolimatorów nr 1 i nr 2.

6.5.1 Porównanie lateralnych rozkładów dawki

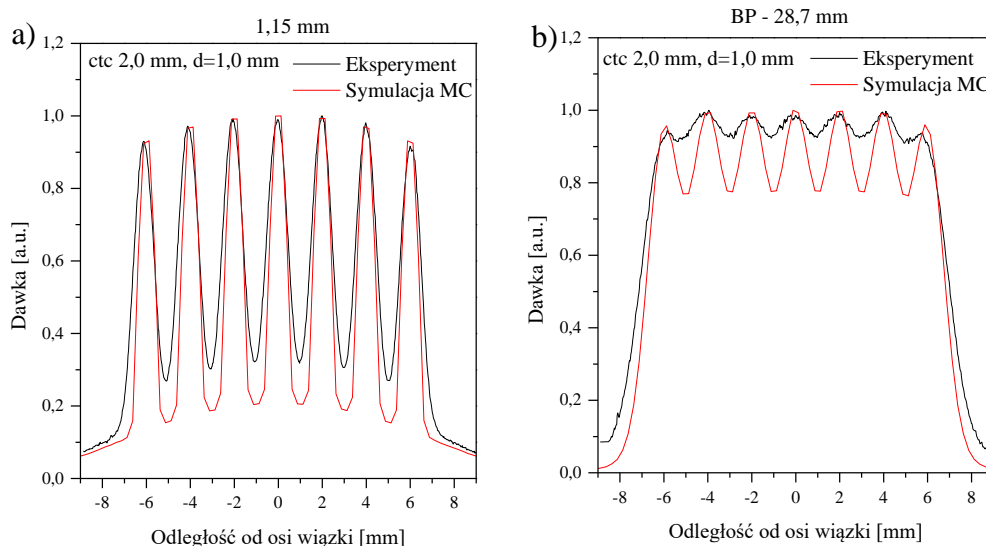
Na rysunku 6.16 przedstawiono profile poprzeczne dawki dla kolimatora nr 1 uzyskane z pomiarów systemem ProBImS oraz obliczonych przy pomocy programu FLUKA, dla dwóch głębokości 1,15 mm i 28,7 mm.



Rysunek 6.16 Porównanie obliczonych oraz zmierzonych profili poprzecznych wiązki przestrzenie frakcjonowanej na dwóch głębokościach a) 1,15 mm w wodzie i b) 28,7 mm w wodzie dla kolimatora nr 1. Profile zostały znormalizowane niezależnie, do wartości maksymalnych.

Dla kolimatora nr 1 wartości PVDR dla profili uzyskanych z symulacji MC dla głębokości 1,15 mm i 28,7 mm wynoszą $5,5 \pm 0,2$ i $1,03 \pm 0,05$ a dla profili uzyskanych z pomiarów wynoszą odpowiednio $1,9 \pm 0,1$ i $1,03 \pm 0,05$. Na głębokości 1,15 mm w wodzie na profilach poprzecznych, zarówno otrzymanych z symulacji MC, jak i z pomiarów, widoczne są wyraźne piki i doliny. W profilu otrzymanym z pomiaru, mini-wiązki poszerzają się na tyle, że w dolinach, dawka stanowi 60% dawki w piku. Profile z symulacji MC mają mniejsze poszerzenie mini-wiązek, dawka w dolinie na głębokości 1,15 mm stanowi 20% dawki w maksimum piku. W pobliżu maksimum BP profile wiązki zarówno pomiarowe, jak i otrzymane z symulacji MC wykazują brak zróżnicowania na piki i doliny.

Dla kolimatora nr 2 profile poprzeczne zmierzone i obliczone na głębokości 1,15 mm w fantomie wodnym i w pobliżu maksimum BP przedstawiono na rysunku 6.17. Doliny i piki widoczne są zarówno w profilu pomiarowym jak i w uzyskanym z symulacji *Monte Carlo* na obydwóch głębokościach. W profilu pomiarowym na głębokości 28,7 mm różnice pomiędzy pikami a dolinami są prawie 3-krotnie mniejsze niż w profilu uzyskanym z symulacji.



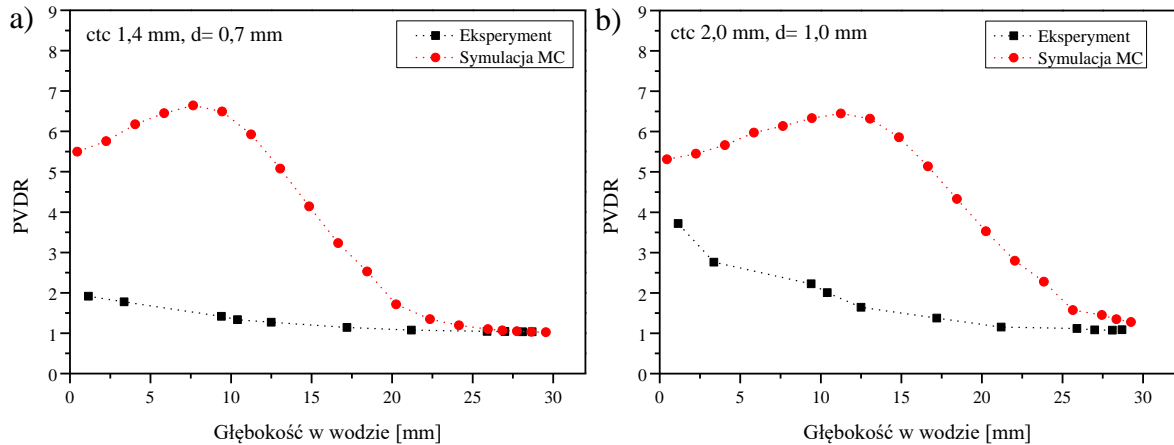
Rysunek 6.17 Porównanie obliczonych oraz zmierzonych profili poprzecznych wiązki przestrzennie frakcjonowanej na dwóch głębokościach: a) 1,15 mm w wodzie i b) 28,7 mm w wodzie dla kolimator nr 2. Profile zostały znormalizowane niezależnie do wartości maksymalnych.

Dla kolimatora nr 2 wartości PVDR dla profilu uzyskanych z symulacji MC dla głębokości 1,15 mm i 28,7 mm wynoszą $5,3 \pm 0,3$ i $1,27 \pm 0,07$ a dla profilu uzyskanych z pomiarów wynoszą odpowiednio $3,7 \pm 0,2$ i $1,07 \pm 0,05$.

Parametrem charakteryzującym głębokościowy rozkład dawki wiązki przestrzennie frakcjonowanej jest PVDR. Zmienność PVDR dla pól promieniowania formowanych kolimatorami nr 1 i nr 2 przedstawiono na rysunku 6.18.

Wartości PVDR wyznaczone eksperymentalnie spadają wraz ze wzrostem głębokości dla obydwóch kolimatorów, osiągając w pobliżu maksimum krzywej Bragga wartości bliskie jedności.

W rozkładach głębokościowych wyznaczonych na podstawie symulacji MC, początkowo następuje wzrost wartości PVDR, a następnie spadek. W pobliżu maksimum BP PVDR maleje do wartości bliskich jedności kolimatora nr 1, natomiast dla kolimatora nr 2 wynosi $1,27 \pm 0,07$.



Rysunek 6.18 Porównanie rozkładów PVDR obliczonych i zmierzonych dla kolimatorów: a) kolimatora nr 1 c-t-c 1,4 mm i średnicy otworu 0,7 mm oraz b) kolimatora nr 2 c-t-c 2,0 mm i $d=1,0$ mm. Odległość CPD wynosi 3,5 cm.

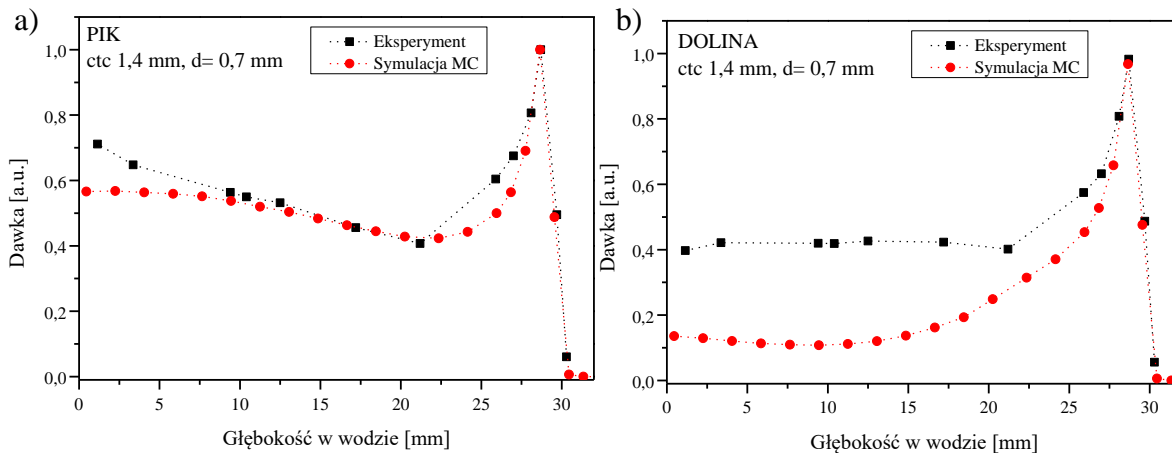
Przyjmując jako kryterium wyboru optymalnego kolimatora stosunek PDVR w obszarze wlotowym (1,15 mm) do PVDR w pobliży maksimum BP (28,7 mm), zarówno wyniki symulacji jak i dane pomiarowe pokazują, że korzystniejsze są rozkłady dawki otrzymane dla kolimator nr 2. Decydujące jest uzyskanie większego PVDR w obszarze wlotowym.

6.5.2 Głębokościowe rozkłady dawki

Rozkłady głębokościowe dawki wyznaczono dla kolimatorów nr 1 i nr 2 z rozkładów poprzecznych zmierzonych systemem ProBImS oraz z symulacji programem FLUKA przedstawiono odpowiednio na rysunkach 6.19 oraz 6.20. Punkty prezentujące wartości dawki na poszczególnych głębokościach w wodzie, zarówno dla dolin jak i dla pików zostały wyznaczone z części centralnych profili poprzecznych.

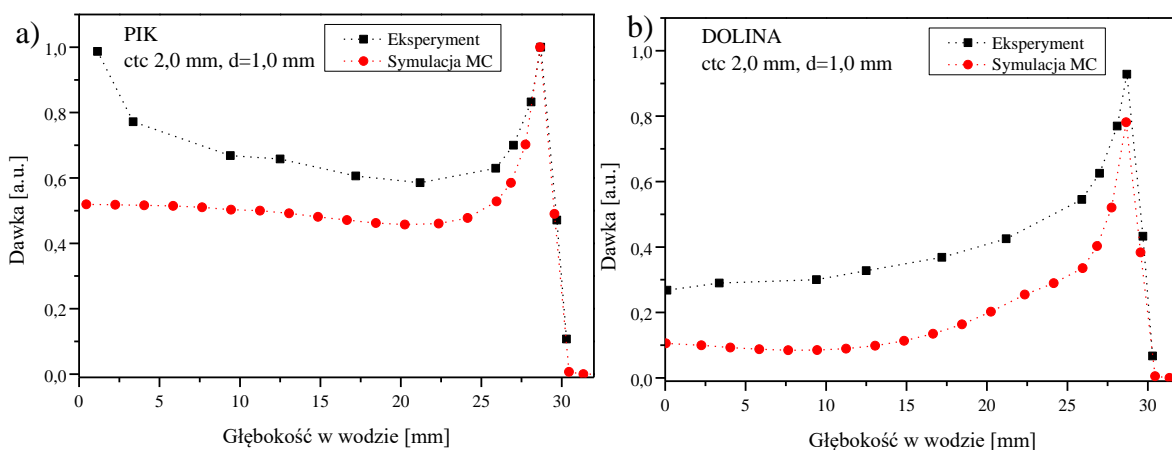
Dla pików są to wartości maksymalne z obszaru wysokiej dawki, dla doliny, minimalna wartość z obszaru niskiej dawki. Rozkłady dla pików i dolin zostały znormalizowane do maksymalnej wartości dawki w maksimum pików Bragga.

Dla przedstawionych na rysunku 6.19 rozkładów otrzymywanych dla kolimatora nr 1, zarówno w pikach i dolinie, na głębokości w pobliży maksimum pików Bragga, uzyskano zgodność wyników eksperymentalnych z danymi z symulacji MC. Widoczna jest różnica w dawkach otrzymywanych przy pomocy pomiarów i symulacji w obszarze wlotowym, gdzie wyniki pomiarów są około 20% wyższe niż otrzymane z symulacji. Dla rozkładów wyznaczonych dla pików w pomiarze systemem ProBImS stosunek dawki maksymalnej do dawki wlotowej wynosi 1,4, a w obliczeniach 1,7. W przypadku rozkładu dla doliny, dawka wzrasta w funkcji głębokości osiągając maksymalną wartość w obszarze pików Bragga. W warunkach eksperymentalnych do głębokości 20 mm dawki w dolinie są 3-krotnie wyższe niż wynika to z obliczeń.



Rysunek 6.19 Porównanie obliczonych oraz zmierzonych rozkładów głębokościowych dawki wiązki przestrzennie frakcjonowanej a) w pikie i b) w dolinie dla kolimatora nr 1.

Rozkłady głębokościowe dawki w pikie i dolinie dla kolimatora nr 2 przedstawiono na rysunku 6.20. Dla kolimatora nr 2 rozkłady dawki wyznaczone z symulacji MC zarówno dla pików jak i dla dolin są niższe niż rozkład wyznaczony eksperymentalnie z pomiarów systemem ProBImS. Rozkłady głębokościowe wyznaczone z danych pomiarowych (zarówno dla pików jak i dla dolin) w pobliżu maksimum Piku Bragga przyjmują takie same wartości, dzięki czemu uzyskuje się płaski rozkład poprzeczy dawki na tej głębokości. Rozkłady uzyskane z obliczeń MC nie zapewniają uzyskania płaskiego poprzecznego rozkładu dawki na podobnej głębokości.



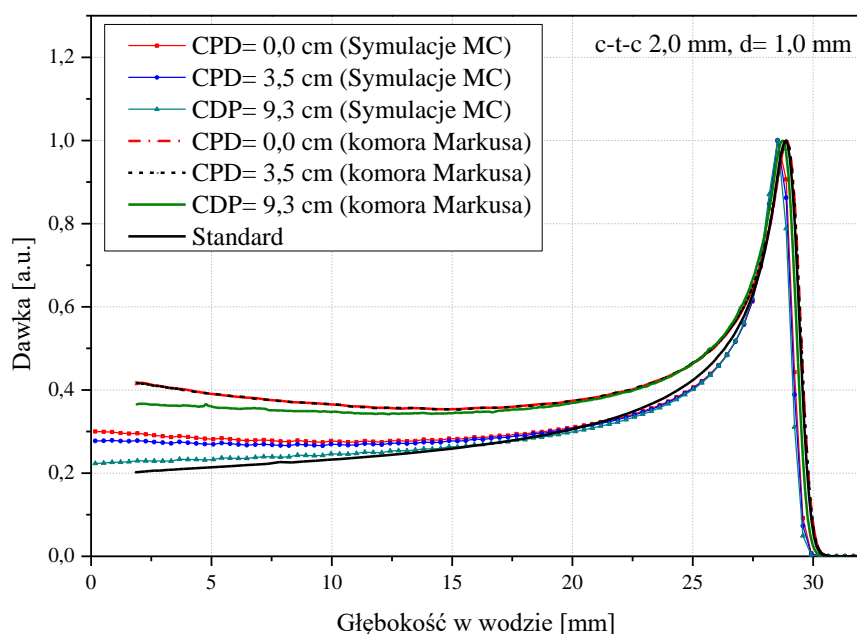
Rysunek 6.20 Porównanie obliczonych oraz zmierzonych rozkładów głębokościowych dawki wiązki przestrzennie frakcjonowanej a) w pikie i b) dolinie dla kolimatora nr 2.

Porównanie rozkładów głębokościowych wyznaczonych numerycznie w programie FLUKA z pomiarami wykonanymi komorą Markusa, ograniczono dla trzech wartości CPD 0 cm, 3,5 cm oraz 9,3 cm. Na rysunku 6.21 przedstawiono porównanie rozkładów głębokościowych dawki otrzymanych z symulacji MC i pomiarów Markusa w fantomie wodnym dla kolimatora nr 2. Na rysunku zamieszczono również rozkład głębokościowy dawki, opisany jako „Standard”, zmierzony dla kolimatora o aperturze 25 mm.

W tabeli 6.1 zebrano parametry opisujące rozkład głębokościowy dawki dla rozkładów przedstawionych na rysunku 6.21.

Tabela 6.1 Parametry rozkładu głębokościowego dawki dla kolimatora nr 2 zmierzone komorą Markusa i uzyskane w programie FLUKA.

Nazwa parametru	Pomiar komorą Markusa				Symulacje MC		
	Standar d	CPD 0 cm	CPD 3,5 cm	CPD 9,3 cm	CPD 0 cm	CPD 3,5 cm	CPD 9,3 cm
D_{MAX}/D_{IN}	4,82	2,32	2,33	2,93	3,33	3,60	4,48
Zasięg (dla $D_{90\%}$ na spadku dystalnym) [mm]	29,13	29,17	29,16	29,03	28,95	28,82	28,73
Szerokość spadku dystalnego DF [mm]	0,79	0,83	0,83	0,83	0,72	0,74	0,72
FWHM [mm]	3,19	4,03	3,98	3,74	2,47	2,60	2,62



Rysunek 6.21 Wpływ odległości CPD na rozkład głębokościowy dawki dla kolimatora nr 2 zmierzone komorą jonizacyjną Markusa oraz wyznaczone z symulacji MC. Rozkłady głębokościowe zostały znormalizowane do maksimum dawki.

Dane z tabeli 6.1 pokazują, że parametry rozkładów głębokościowych uzyskane w symulacji MC dla trzech CPD różnią się od parametrów rozkładów uzyskanych w pomiarze komora Markusa dla tych samych odległości kolimator-fantom. Istotną różnicę widać w wartości dawki wlotowej oraz FWHM. W symulacjach uzyskano około 40% niższą dawkę wlotową niż wskazały pomiary, co przekłada się na uzyskanie większych stosunków D_{MAX}/D_{IN} . Dla CPD= 9,3 cm zasymulowany rozkład głębokościowy niemal pokrywa się z krzywą zmierzoną dla kolimatora 25 mm ('Standard'). W symulacjach uzyskano mniejsze wartości FWHM niż w pomiarach komorą Markusa. Szerokość spadku dystalnego i zasięg (dla $D_{90\%}$ na spadku dystalnym) nie zmienia się istotnie w symulacjach wraz ze zmianą parametru CPD, a uzyskane wartości są mniejsze niż wskazały pomiary. Jedną z przyczyn widocznych różnic jest zbyt mały scoring zastosowany w symulacji w obszarze piku Bragga. Zastosowanie gęstszego próbkowania wpłynęłoby na dokładniejsze wartości zasięgu $Z_{90\%}$ oraz szerokości spadku dystalnego, ale znacznie wydłużyłoby obliczenia.

Na FWHM oraz dawkę wlotową wpływ mają rozproszenia wiązki protonowej na kolimatorze. Układ pomiarowy powoduje większe rozproszenia wiązki, niż układ symulowany, który zakłada idealnie równoległą wiązkę oraz idealnie równoległe otwory w kolimatorze.

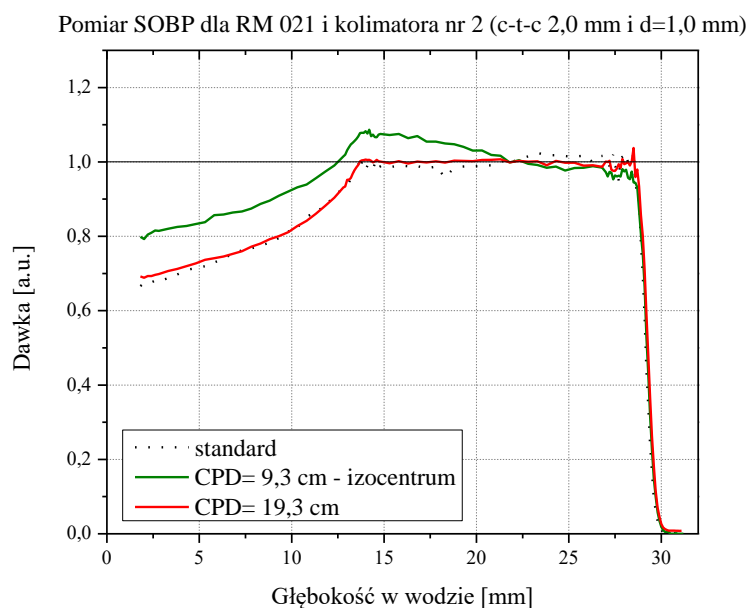
Porównanie parametrów charakteryzujących pola promieniowania wyznaczone z symulacji *Monte Carlo* i pomiarów wykonane dla wiązek uformowanych kolimatorami nr 1 i nr 2 wykazało, że obydwa kolimatory formują wiązkę w podobny sposób, tj. w obszarze wlotowym wartości PVDR są wysokie i spadają wraz ze wzrostem głębokości, aż do zaniku pików i dolin w pobliżu zasięgu wiązki. Wyższe wartości PVDR w części proksymalnej głębokościowego rozkładu dawki otrzymano dla kolimatora nr 2. Obserwowane różnice pomiędzy parametrami wyznaczonymi z symulacji i pomiarów mogą wynikać z uproszczonego modelu wiązki i przyjętej w symulacjach uproszczonej geometrii układu pomiarowego, gdyż w symulacjach zastosowano wiązkę idealnie równoległą, kolimator prostopadły do osi wiązki oraz idealnie równoległe względem siebie otwory w kolimatorze.

6.6 Przestrzennie frakcjonowana modulowana wiązka protonowa

Próba formowania poszerzonego piku Bragga (SOBP) dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej oraz zbadanie przestrzennych rozkładów dawki dla wiązki modulowanej, uformowanej przez kolimator z siatką otworów stanowiło finalny element sprawdzenia możliwości uformowania pola promieniowania, które mogłoby być wykorzystane w radioterapii protonowej nowotworów oka.

Badanie formowania poszerzonego piku Bragga przy pomocy kolimatora nr 2 i modulatora zaprojektowanego dla szerokiego pola promieniowania do formowania SOBP dla pełnego zasięgu i połowy modulacji (RM 021) pokazały, że powstałe SOBP ma wyraźne

pochylone *plateau* w stosunku do SOBP uformowanego przez kolimator o aperturze 25 mm (Baczmańska, 2019).



Rysunek 6.22 Rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla kolimatora nr 2 z uwzględnieniem różnych położenia kolimatora, 10 cm za izocentrum (czerwona krzywa) oraz w izocentrum stanowiska (zielona krzywa) dla modulatora RM 021. Na wykresie zaznaczono również przerywaną czarną linią rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla kolimatora standardowego o aperturze 25 mm. Pomiary realizowane były w ramach pracy inżynierskiej (Baczmańska, 2019).

Na rysunku 6.22 przedstawiono SOBP uformowane przy pomocy modulatora 021 oraz kolimatora nr 2 dla CPD 9,3 cm i 19,3 cm. Dla takiej konfiguracji równomierną dawkę w obszarze *plateau* można otrzymać oddalając układ pomiarowy o 10 cm poza izocentrum. Jednak w takiej odległości wiązka nie ma już cech przestrzennej frakcjonacji.

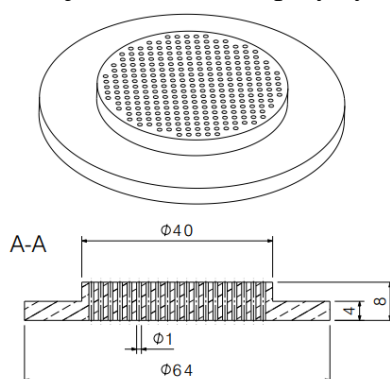
Przyczyną pochylecia *plateau* jest zmiana kształtu krzywej spadku fluencji w przypadku zastosowania kolimatora gridowego oraz kształt głębokościowego rozkładu dawki wiązki monoenergetycznej formowanej przez kolimator gridowy. Aby uzyskać płaski rozkład dawki w obszarze modulacji należało zaprojektować modulatory dedykowane do współpracy z kolimatorami gridowymi.

6.6.1 Elementy mechaniczne układu formowania SOBP przy pomocy wiązki przestrzenie frakcjonowanej

Na potrzeby kolejnych pomiarów zaprojektowano nowy kolimator, w którym siatka otworów odpowiadała siatce kolimatora nr 2, ale zwiększono powierzchnię, na której wykonano otwory. Nowy kolimator oznaczony jako kolimator nr 4 posiadał otwory o średnicy $d=1,0$ mm rozmieszczone w polu o średnicy 37 mm w odległości c-t-c 2,0 mm. Na rysunku 6.23 zamieszczono schemat tego kolimatora.

Aby przebadac rozkłady pola promieniowania w pełnym zakresie rozkładu głębokościowego dawki zaprojektowano dwa dedykowane modulatory.

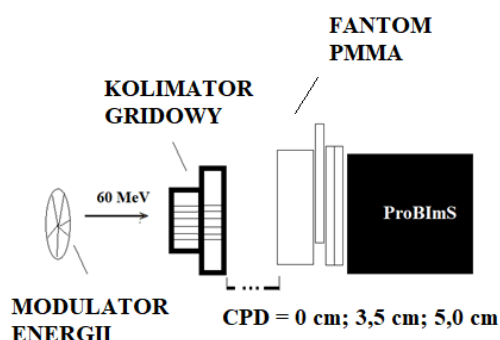
Do projektu śmigieł wykorzystano rozkład głębokościowy dawki formowany przy pomocy kolimatora gridowego nr 4, dla monoenergetycznej wiązki o maksymalnym zasięgu, zmierzony komorą jonizacyjną Markusa w fantomie wodnym ustawionym w izocentrum stanowiska. W obliczeniach użyto krzywej spadku fluencji stosowanej do projektowania modulatorów dla radioterapii protonowej na stanowisku przy cyklotronie AIC-144.



Rysunek 6.23 Schemat kolimatora wielootworkowego nr 4 o parametrach siatki c-t-c 2,0 mm i średnicy otworu 1,0 mm.

Na podstawie przygotowanych projektów wykonano dwa śmigła modulatorów energii: śmigło nr 092 14,5 mm modulacji wiązki i zasięgu 29 mm śmigło nr 094 dla zasięgu i modulacji równych 29,0 mm. Zasięgi i modulacje tych modulatorów wybrano tak, aby odpowiadały parametrami modulatorom z bazy modulatorów stanowiska terapii.

Dla modulatorów 092 i 094 wykonano pomiary rozkładów poprzecznych dawki dla wybranych głębokościach w fantomie płytowym PMMA. Zwiększając grubość warstwy przy zachowaniu stałej odległości pomiędzy kolimatorem a fantomem uzyskano rozkład głębokościowy. Rozkłady dawki 2D na danej głębokości mierzono za pomocą systemu scyntylicyjnego ProBImS. Pomiary wykonano dla trzech różnych odległości CPD, 0 cm, 3,5 cm i 5,0 cm. Schemat układu pomiarowego zamieszczono na rysunku 6.24.



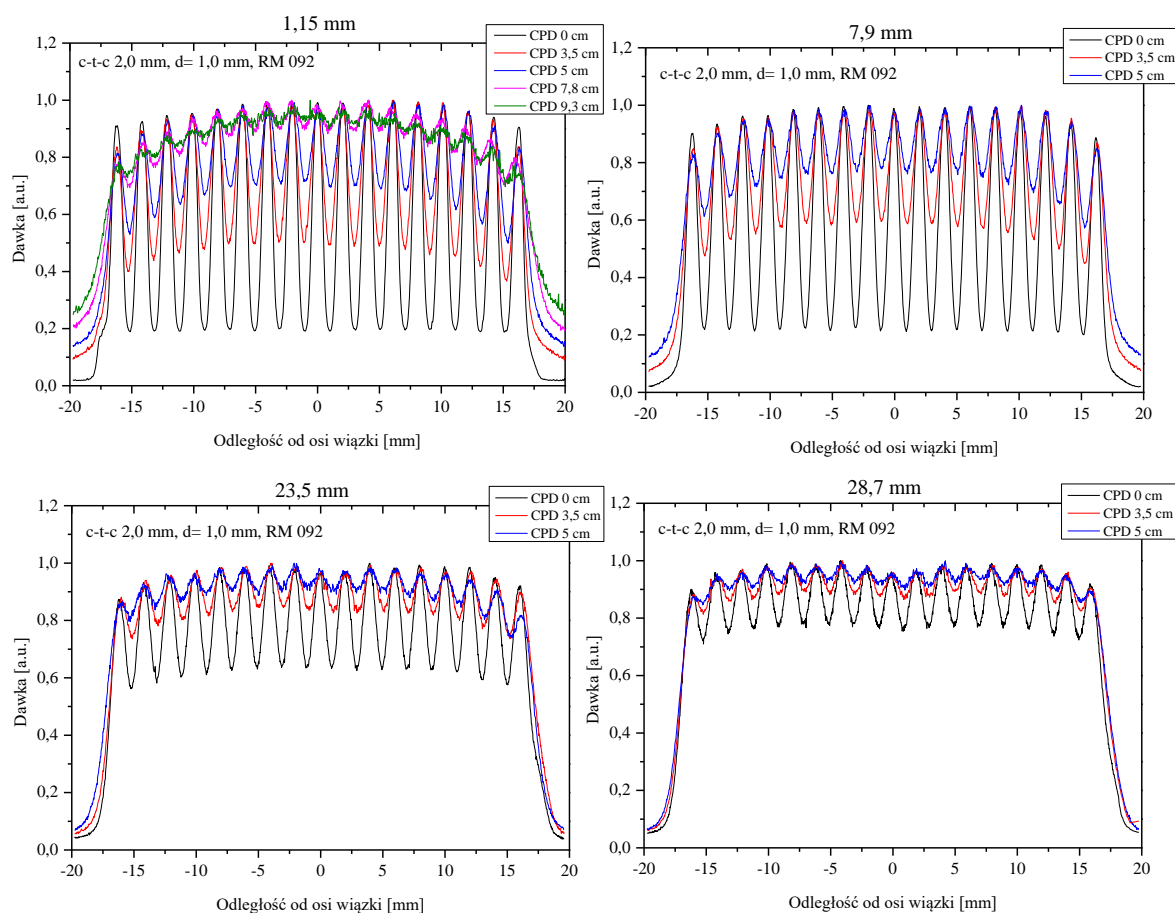
Rysunek 6.24 Schemat układu pomiarowego do weryfikacji poprzecznych rozkładów poszerzonej przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej za pomocą modulatora energii.

Pomiary głębokościowego rozkładu dawki wykonano w konfiguracji analogicznej do konfiguracji przedstawionej na rysunku 6.24, zastępując system ProBImS i fantom płytowy fantomem wodnym i komorą Markusa.

Do weryfikacji przestrzennie frakcjonowanej modulowanej wiązki zastosowano również detektory 2D-TLD typu LiF:Mg,Cu,P. Przygotowano dwa zestawy detektorów planarnych TL, które umieszczano w fantomach płytowych PMMA na różnych głębokościach. Tak przygotowane fantomy z detektorami napromienione zostały dawką 10 Gy przy pomocy wiązki gridowej uformowanej w pierwszym przypadku przy pomocy kolimatora nr 4 i modulatora 092 i kolimatora nr 4 i modulatora 094 w drugim przypadku. Napromienienia folii TL powtórzone dla dwóch odległości CPD: w odległości 9,3 mm oraz w odległości 3,5 cm. Do pomiaru dawki w punkcie referencyjnym (środek SOBP) wykorzystano komorę jonizacyjną Markusa współpracującą z elektrometrem klasy referencyjnej PTW UNIDOS.

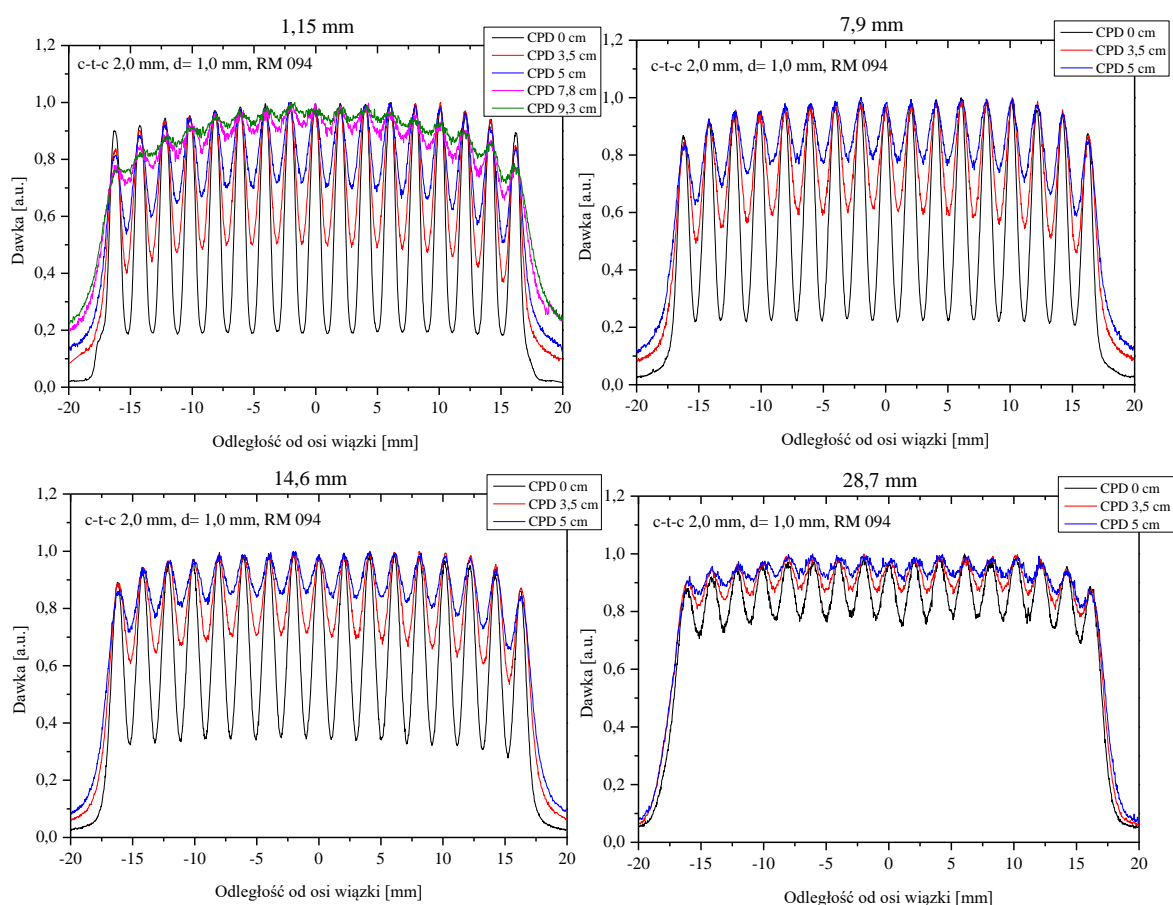
6.6.2 Weryfikacja pomiarowa poprzecznych i głębokościowych rozkładów dawki w SOBP dla wiązek gridowych

Na rysunku 6.25 przedstawiono profile poprzeczne formowane przy pomocy modulatora 092 zmierzone przy pomocy systemu ProBlmS na różnych głębokościach w SOBP i dla wartości CPD pomiędzy 0 cm a 5 cm. Na rysunku 6.26 przedstawiono podobne profile zmierzone dla modulatora 094.



Rysunek 6.25 Poprzeczne rozkłady dawki zmierzone układem ProBlmS dla wiązki uformowanej kolimatorem nr 4 wiązki i modulatorem 092, zmierzone na głębokościach 1,15 mm, 7,9 mm, 23,5 mm i 28,7 mm w wodzie, dla odległości kolimator-fantom w zakresie od 0 cm do 9,3 cm.

Kształty profili poprzecznych zmierzone na tych samych głębokościach i tych samych odległości CPD dla obydwóch modulatorów wyglądają podobnie. Na wszystkich przedstawionych profilach i na wszystkich mierzonych głębokościach widocznych na rysunkach, wraz ze wzrostem odległości CPD zmniejsza się różnica między pikami i dolinami. Aby pokazać zanik przestrzennej modulacji wraz ze wzrostem wartości CPD w całym obszarze modulacji, na rysunkach 6.25 i 6.26 dla głębokości 1,15 mm, poza profilami zmierzonymi w zakresie od 0 cm do 5 cm, umieszczono profile zmierzone dla wartości CPD wynoszących 7,8 cm i 9,3 cm. Dla takich wartości CPD widoczny jest znaczny wzrost dawki w dolinach, nawet w obszarze wlotowym wiązki.



Rysunek 6.26 Poprzeczne rozkłady dawki zmierzone układem ProBlmS dla wiązki uformowanej kolimatorem nr 4 i modulatorem 094, zmierzone na głębokościach: 1,15 mm, 7,9 mm, 14,6 mm i 28,7 mm w wodzie, dla odległości kolimator-fantom w zakresie od 0 cm do 5,0 cm.

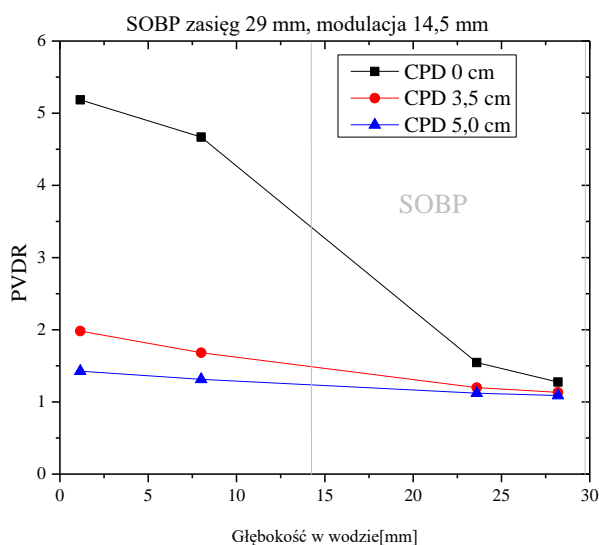
Kolejnym efektem, który można zauważyć na profilach zamieszczonych na rysunkach 6.25 i 6.26, który pojawia się wraz ze zwiększaniem CPD jest poszerzenie półcieni. Efekt ten widoczny jest wyraźniej na mniejszych głębokościach (1,15 mm i 7,9 mm). Szerokość półcieni rośnie zwłaszcza dla większych odległości CPD. Poszerzenie półcieni w proksymalnej części pola promieniowania można tłumaczyć rozproszeniami wiązki na krawędziach otworów w kolimatorze gridowym, co skutkuje powstawaniem protonów o niższej energii, rozproszonych pod większymi kątami. Ponadto, użyty do testów kolimator gridowy nr 4

produkuje szersze połączenie, gdyż nie posiada apertury ograniczającej obszar pola promieniowania, tak jak kolimatory stosowane w klasycznej radioterapii protonowej nowotworów oka.

Dla modulatora 092 modulacja zaczyna się na głębokości 14,5 mm w wodzie. Pomiar profilu poprzecznych zostały wykonane w połowie modulacji tj. na głębokości 23,5 mm, oraz pod koniec zasięgu wiązki, na głębokości 28,7 mm. Pod koniec zasięgu wiązki protonowej dla CPD 0 cm w rozkładzie poprzecznym dawki widoczne są wyraźne piki i doliny, ale ze wzrostem odległości CPD do 0 cm do 3,5 cm, a następnie do 5,0 cm profile poprzeczne w obszarze modulacji stają się bardziej jednorodne.

W przypadku modulatora 094, w obszarze wlotowym (głębokość 1,15 mm), na rysunku 6.26 obserwuje się przestrzenną frakcjonację wiązki i jest ona zależna od parametru CPD. W części wlotowej fantomu dla CPD 0 cm w profilu poprzecznym wiązki obserwuje się najniższe dawki w dolinach, które stanowią 20% dawki w pikach. Wraz ze zwiększaniem odległości fantomu od kolimatora wzrasta dawka w dolinach osiągając dla CPD 5,0 cm 70% dawki w pikach. Dla każdej wartości CPD dla modulatora 094, w części proksymalnej wiązki widoczna jest przestrzenna frakcjonacja wiązki. Wraz ze wzrostem głębokości, niejednorodności w postaci dolin i pików zmniejszają się. W połowie poszerzenia piku Bragga (głębokość 14,5 mm), dla CPD 0 cm stosunek pików do dolin wciąż jest duży, dawka w dolinach jest 2 a nawet 3-krotnie niższa niż dla większych CPD. Dla CPD 5,0 cm, dla 90% dawki maksymalnej piki i doliny zanikają, a wiązka staje się jednorodna w kierunku lateralnym. W pobliżu zasięgu wiązki poprzeczny rozkład dawki dla CPD 0 cm wciąż nie jest jednorodny, dla CPD 3,5 cm jednorodność jest na poziomie +/-7%, a dla CPD 5,0 cm na poziomie +/-4%.

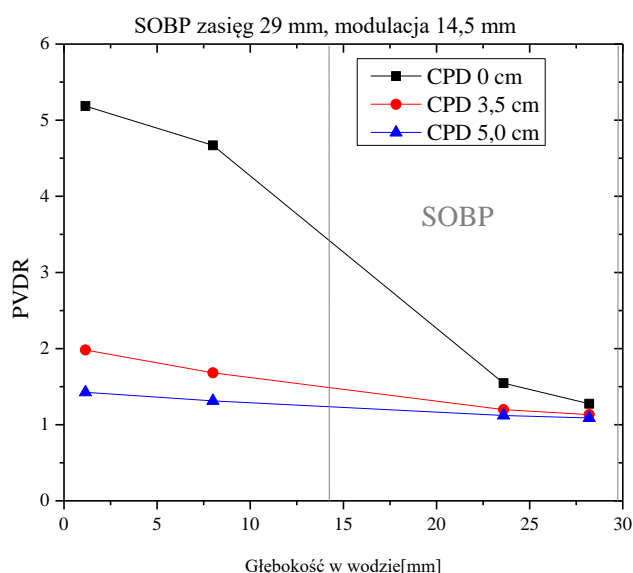
Na rysunku 6.27 przedstawiono zmiany wartości PVDR dla modulatora 092 w funkcji głębokości w wodzie, dla wartości CPD równych 0 cm, 3,5 cm oraz 5,0 cm.



Rysunek 6.27 Zmiany wartości PVDR dla wiązki formowanej kolimatorem nr 4 i modulatorem 092, dla odległości fantom-kolimator 0 cm, 3,5 cm oraz 5,0 cm.

Spadek wartości PVDR jest widoczny dla wszystkich odległości CPD. Najwyższe wartości parametru PVDR występują na małych głębokościach, osiągając wartość $5,2 \pm 0,2$ na głębokości 1,15 mm w wodzie dla odległości CPD 0 cm. Wartości PVDR maleją do wartości $1,27 \pm 0,04$, $1,13 \pm 0,03$ i $1,08 \pm 0,03$ na głębokości pomiarowej 28,7 mm w wodzie odpowiednio dla CPD 0 cm, 3,5 cm i 5,0 cm. Zmniejszenie odległości CPD, skutkuje wzrostem wartości PVDR i daje korzystny efekt w postaci wzrostu niejednorodności wiązki w obszarze wlotowym.

Na rysunku 6.28 przedstawiono zmiany wartości PVDR w funkcji głębokości w wodzie dla modulatora nr 094. Dla wszystkich przedstawionych na rysunku 6.28 wartości CPD wartości PVDR maleją wraz z głębokością w wodzie. Ze wzrostem wartości CPD, wartość PVDR maleje. Najwyższą wartość $5,3 \pm 0,2$ parametr PVDR osiąga na głębokości 1,15 mm w wodzie dla CPD 0 cm. Pod koniec zasięgu, na głębokości 28,7 mm PVDR osiąga wartości $1,31 \pm 0,04$, $1,15 \pm 0,02$ oraz $1,09 \pm 0,03$ odpowiednio dla CPD 0 cm, 3,5 cm oraz 5,0 cm.

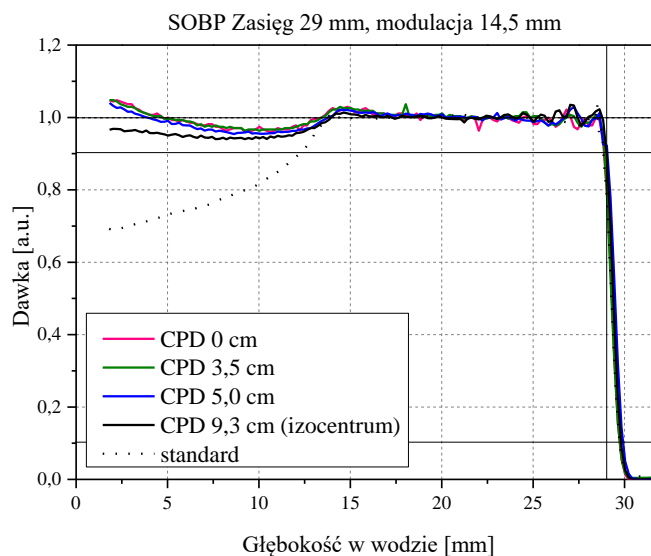


Rysunek 6.28 Zmiany wartości PVDR dla wiązki formowanej kolimatorem nr 4 i modulatorem 094 wyznaczone dla różnych wartości CPD.

Dla wiązek formowanych przy pomocy modulatorów nr 092 oraz 094 i kolimatora nr 4 wykonano również pomiary rozkładów głębokościowych dawki przy pomocy komory Markusa w fantomie wodnym w osi wiązki, ustawiając fantom w odległościach CPD 0 cm, 3,5 cm, 5,0 cm i 9,3 cm. Na rysunku 6.29 przedstawiono rozkłady głębokościowe dawki zmierzone dla CPD. Na rysunku umieszczono również rozkład głębokościowy dawki zmierzony dla standardowego modulatora 021. Pomiar z modulatorem 021 wykonano w konfiguracji referencyjnej z kolimatorem o aperturze 25 mm. Modulator 021 zaprojektowany został do formowania SOBP dla zasięgu 29 mm i modulacji 14,5 mm, co odpowiadało zasięgowi i modulacji, na jaką był zaprojektowany modulator 092.

Wszystkie rozkłady głębokościowe dawki uformowane przy pomocy modulatora 092 i kolimatora nr 4 charakteryzują się płaskim obszarem *plateau* oraz wyraźnym podwyższeniem

wartości dawki w części wlotowej SOBP. Wraz ze wzrostem odległości CPD dawki w obszarze wlotowym zmniejszają się, są jednak znacznie wyższe niż dla rozkładu

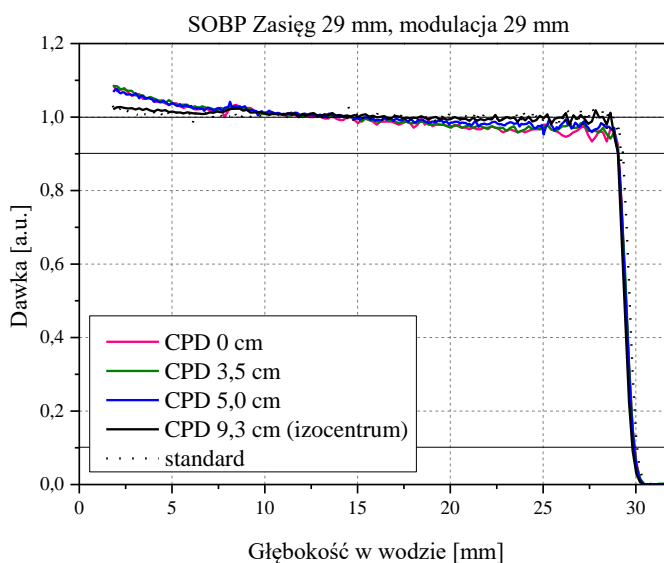


głębokościowego otrzymanego dla wiązki szerokiej. Jedynie dla odległości CPD 9,3 cm dawka w obszarze wlotowym jest niższa niż w obszarze *plateau*.

Rysunek 6.29 Rozkłady głębokościowe dawki w wodzie uformowane przy pomocy kolimatora nr 4 i modulatora 092, dla położenia fantomu wodnego: CPD równych 0 cm, 3,5 cm, 5,0 cm oraz 9,3 cm (izocentrum). Przerwaną czarną linią zaznaczono rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla kolimatora standardowego o średnicy 25 mm i modulatora 021.

Rysunek 6.30 Rozkłady głębokościowe dawki w wodzie uformowane przy pomocy kolimatora nr 4 i modulatora 094, dla położenia fantomu wodnego: CPD równych 0 cm, 3,5 cm, 5 cm oraz 9,3 cm. Przerwaną czarną linią zaznaczono rozkład głębokościowy dawki w wodzie dla kolimatora standardowego o średnicy 25 mm i modulatora 005.

Rozkłady głębokościowe dawki dla SOBP formowanego przy pomocy modulatora 094 i kolimator nr 4, zmierzone dla odległości CPD w zakresie od 0 cm do 9,3 cm zamieszczono na rysunku 6.30. Na rysunku umieszczono również rozkład głębokościowy dawki uzyskany



dla wiązki o szerokości 25 mm przy pomocy z modulatora 005, który pozwala na pełną modulację wiązki o zasięgu 29 mm.

Dla wszystkich SOBP zamieszczonych na rysunku 6.30, które były formowane przy pomocy kolimatora nr 4 i modulatora 094 widoczny jest wzrost dawki w obszarze proksymalnym rozkładu powyżej wartości zmierzonej w środku SOBP. Wartości dawki w obszarze wlotowym są wyższe do około 8 mm głębokości w wodzie. Dla rozkładów formowanych przestrzennie frakcjonowaną widoczne jest pochylenie *plateau* SOBP. Kąt nachylenia rośnie wraz ze zmieszczeniem odległości pomiędzy kolimatorem a układem pomiarowym.

W celu lepszego scharakteryzowania rozkładów dawki zamieszczonych na rysunkach 6.29 i 6.30 wyznaczono wielkości charakteryzujące rozkłady głębokościowe dawki w SOBP.

W tabeli 6.2 zamieszczono parametry poszerzonych pików Bragga formowanych przy pomocy modulatorów 092 i 094 i kolimatora nr 4 oraz SOBP dla wiązki szerokiej uformowanych przy pomocy modulatorów 021 ($z_{90\%} = 29$ mm MOD= 14,5 mm) i 005 ($z_{90\%} = 29$ mm, MOD= 29 mm) z użyciem kolimatora o aperturze 25 mm, zmierzone w odległości CPD równej 9,3 cm, tj. odległości pomiędzy kolimatorem, a izocentrum na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144.

Tabela 6.2 Parametry rozkładu głębokościowego dawki dla kolimatora nr 4 i modulatorów 092 i 094 oraz kolimatora o średnicy apertury 25 mm i modulatorów 021 oraz 005.

Nazwa parametru	Wartość parametru CPD									
	9,3 cm		0 cm		3,5 cm		5,0 cm		9,3 cm	
	modulator									
	021	005	092	094	092	094	092	094	092	094
D_{IN} [a.u.]	0,69	1,01	1,05	1,08	1,05	1,08	1,04	1,08	0,96	1,02
początek plateau z_p [mm]	13,8	0,00*	13,52	0,00*	13,58	0,00*	13,80	0,00*	13,80	0,00*
Dz_p [a.u.]	1,01	1,03	1,03	1,08	1,03	1,08	1,02	1,08	1,01	1,02
środek poszerzenia piku z_{Ref} [mm]	21,30	14,41	21,23	14,53	21,27	14,53	21,43	14,52	21,41	14,51
$z_{90\%}$ [mm]	28,82	28,81	28,94	29,06	28,95	29,05	29,06	29,04	29,02	29,01
$z_{10\%}$ [mm]	29,73	29,75	29,73	29,89	29,78	29,90	29,89	29,92	29,83	29,79
Szerokość modulacji MOD [mm]	15,02	28,81	15,42	29,06	15,37	29,05	15,26	29,04	15,22	29,01
Spadek dystalny DF [90%-10%] [mm]	0,89	0,82	0,79	0,83	0,83	0,85	0,83	0,88	0,81	0,78
Nachylenie plateau F_{SOBP} [%]	0,7	2,3	3,3	7,6	3,1	7,1	2,5	6,1	2,1	2,4

*wartości pomiarowe dla pełnego poszerzenia mierzone są od głębokości 1,87 mm (z_p) w wodzie, do wyznaczenia modulacji podaje się wartość 0,00 mm.

W pomiarach dla modulatorów 021 i 092 $z_p = z_{p99\%}$.

Na podstawie zgromadzonych w tabeli 6.3 danych można stwierdzić, że zasięgi SOBP dla wszystkich modulatorów, szerokości spadku dystalnego DF [90%-10%] oraz szerokości

modulacji MOD są zgodne z dokładnością do precyzji wykonanych pomiarów. Parametry te nie ulegają wyraźnym zmianom wraz ze zmianą odległości fantomu od kolimatora (CPD).

We wszystkich SOBP formowanych przy pomocy kolimatora gridowego nr 4, dawka wlotowa jest wyższa niż w przypadku SOBP formowanych modulatorami 021 i 005.

Wraz ze zmniejszaniem się odległości CPD dawki wlotowe wzrastają dla konfiguracji z modulatorami 092 i 094. W przypadku modulatora 092, dawka wlotowa wzrasta do wartości powyżej 1 dla odległości CPD mniejszych niż 9,3 cm. Należy jednak pamiętać, że pole promieniowania w obszarze wlotowym, zarówno dla modulatora 092 jak i 094 nie jest jednorodne.

Parametr CPD nie wpływa na szerokość modulacji zarówno dla modulacji 14,5 mm jak i 29 mm, natomiast wraz ze zmniejszaniem wartości CPD obserwuje się ujemne nachylenie *plateau*, co świadczy o spadku dawki z głębokością. Dla modulatora 092 ujemne nachylenie *plateau* jest rzędu 2–3%. Dla modulacji 29 mm, nachylenie *plateau* SOBP jest większe i wynosi 7,6%, 7,1% i 6,1% odpowiednio dla CPD 0 cm, 3,5 cm i 5,0 cm. Takie zmiany nachylenia *plateau* SOBP są znanym efektem związanym ze zmianą krzywej spadku fluencji, której kształt zmienia się wraz ze zmianą odległości od izocentrum.

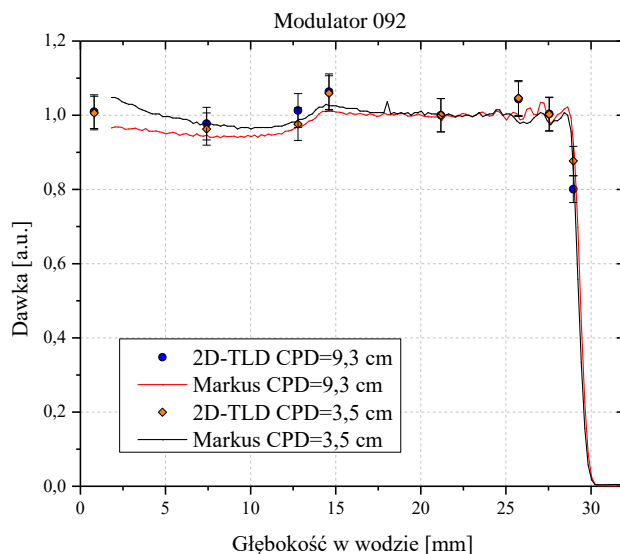
W przypadku modulatorów używanych w radioterapii protonowej nowotworów okazywaniem koniecznym jest, aby nachylenie *plateau* SOBP nie przekraczało wartości $\pm 2,5\%$ (ICRU 78, 2007). Śmigła modulatorów energii 092 i 094 zostały zaprojektowane na podstawie krzywych spadku fluencji zmierzonych dla odległości CPD wynoszącej 9,3 cm (izocentrum). Zauważono, że dla tak dużej odległości kolimator-fantom efekt rozpraszania mini-wiązki jest na tyle duży, że uzyskuje się niemalże jednorodną wiązkę już w obszarze wlotowym SOBP. Stąd zastosowanie kolimatora gridowego ma sens jedynie dla mniejszych odległości kolimator-fantom, co powoduje ujemne nachylenie *plateau* SOBP.

Na podstawie wyników pomiarów rozkładów głębokościowych dawki dla dwóch przebadanych modulatorów energii potwierdzono, że modulatory należy projektować indywidualnie do konkretnego ustawienia fantomu względem kolimatora gridowego, czego przyczyną jest inny kształt krzywych spadku fluencji w zależności od odległości od kolimatora. O ile w przypadku modulacji o szerokości 14,5 mm (dla CPD 5,0 cm oraz 9,3 cm) nachylenie *plateau* mieści się w marginesie $\pm 2,5\%$, tak w przypadku SOBP o modulacji 29 mm nachylenie *plateau* przekracza dopuszczalne wartości. Aby uniknąć takiego efektu należałoby wykonać pomiary spadku krzywych fluencji w odległości CPD dla której projektowano by konkretny kolimator.

W pracy podjęto próbę weryfikacji rozkładów lateralnych i głębokościowych dawki w SOBP uformowanych kolimatorami gridowymi i modulatorami 092 i 094.

Na rysunku 6.31 przedstawiono głębokościowe rozkłady dawki zmierzone dla kolimatora nr 4 i modulatora 092 dla odległości CPD 9,3 cm i 3,5 cm, wykonywane w fantomie wodnym przy pomocy komory Markusa i naniesiono wyniki pomiaru dawki wykonane

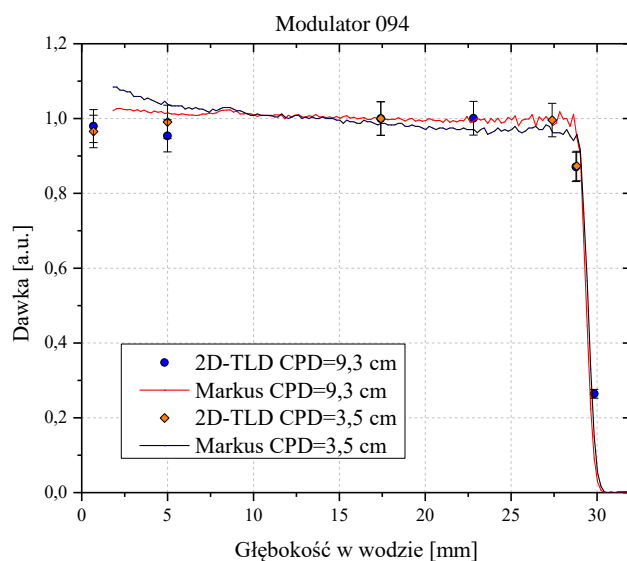
detektorami 2D-TLD. Wyniki pomiarów wykonanych detektorami 2D-TLD zostały znormalizowane do pomiaru wykonanego komorą Markusa w środku plateau SOBP dla CPD



= 9,3 cm. Widoczna jest dobra zgodność na poziomie niepewności pomiarowej względnych wartości dawki zmierzonej detektorami 2D-TLD z pomiarem wykonanym komorą Markusa.

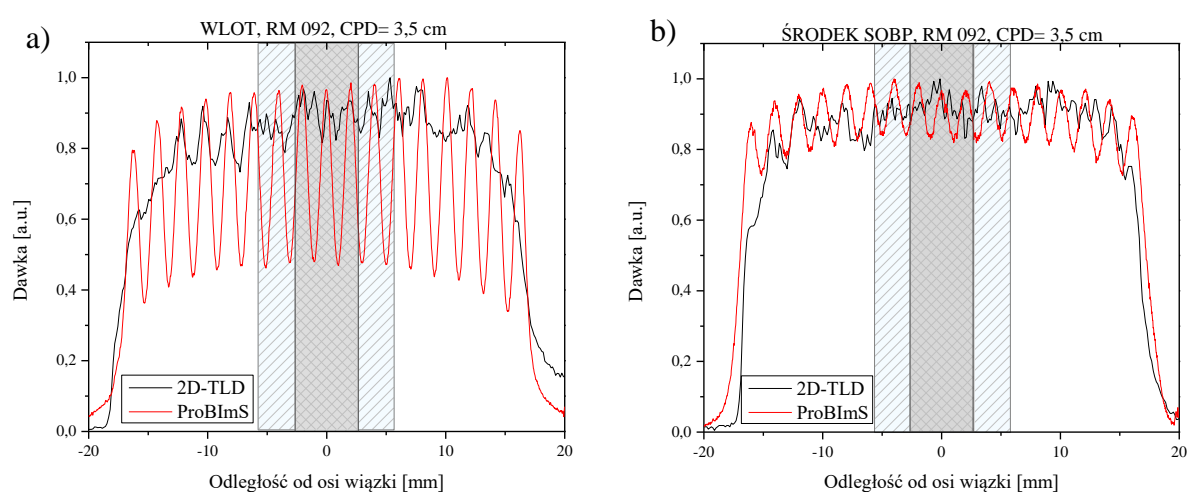
Rysunek 6.31 Porównanie dawki dla pomiarów uzyskanych z napromienienia detektorów 2D-TLD wiązką przestrzennie frakcjonowaną o modulacji 14,5 mm dla kolimatora nr 4 z pomiarami uzyskanymi komorą Markusa dla CPD = 9,3 cm (izocentrum stanowiska) i CPD 3,5 cm.

Dla pomiarów wykonanych dla modulatora 092 w odległości CPD 9,3 cm widoczna jest dobra zgodność względnych pomiarów dawki wykonanych detektorami 2D-TLD w obszarze *plateau*, w części proksymalnej rozkładu głębokościowego dawki z detektorów 2D-TLD są wyższe o około 4%, mieszczące się w granicach niepewności pomiarowej. Dla pomiaru wykonanego w odległości CPD 3,5 cm widoczna jest zgodność wyników w obszarze *plateau* i w części proksymalnej, z wyjątkiem dawki zmierzonej przez detektor położony na głębokości 0,6 mm.



Rysunek 6.32 Porównanie dawki dla pomiarów uzyskanych z napromienienia detektorów planarnych 2D-TLD wiązką przestrzennie frakcjonowaną dla kolimatora nr 4 i modulatora 094 z pomiarami uzyskanymi komorą Markusa dla CPD = 9,3 cm (izocentrum stanowiska) i CPD 3,5 cm.

Na rysunku 6.32 przedstawiono głębokościowe rozkłady dawki zmierzone dla kolimatora nr 4 i modulatora 094 dla odległości CPD 9,3 cm i 3,5 cm, wykony w fantomie wodnym przy pomocy komory Markusa i naniesiono wyniki pomiaru dawki wykonane detektorami 2D-TLD. Zamieszczone na rysunku wyniki pomiarów wykonanych detektorami 2D-TLD zostały znormalizowane do pomiaru wykonanego komorą Markusa w środku *plateau* SOBP dla CPD= 9,3 cm. Widoczna jest zgodność na poziomie niepewności pomiarowej względnych wartości dawki zmierzonej detektorami 2D-TLD z pomiarem wykonanym komorą Markusa, oprócz pomiaru wykonanego na wlocie wiązki do fantomu.



Rysunek 6.33 Porównanie profilu poprzecznego uzyskanego z odczytu napromienianego detektora 2D-TL na głębokościach 0,6 mm (wlot) i 21,2 mm (środek SOBP) oraz pomiaru systemem ProBImS na głębokościach 1,15 mm (wlot) i 23,5 mm (środek SOBP) dla kolimatora nr 4, CPD 3,5 cm oraz modulatora 092. Kolorem szarym oznaczono obszar pomiaru komorą Markusa – średnica 5,3 mm, oraz obszar odczytu sygnału TL z obrazu detektora – średnica 11 mm.

Dawki uzyskane z detektorów 2D-TLD są niższe od 10% do 20% do głębokości około 8 mm. W rzeczywistości rozkład głębokościowy dawki formowany przy pomocy kolimatorów 092 i 094 jest bardzo niejednorodny w obszarze do głębokości około 8 mm w wodzie, co można zobaczyć na rysunkach 6.25 i 6.26. Taki kształt rozkładów poprzecznych wiązki powoduje, że folie TL w inny sposób uśredniają dawkę niż komora Markusa użyta do pomiarów rozkładu głębokościowego. Różnice te są dobrze widoczne na rysunku 6.33, na którym nałożono rozkłady poprzecze uzyskane z systemu ProBImS i detektora 2D-TLD zarejestrowanych na głębokości odpowiednio dla wlotu 1,15 mm i 0,6 mm oraz dla środka SOBP 23,5 mm i 21,2 mm w wodzie dla CPD 3,5 cm i modulatora 092. Na rysunku 6.33 zaznaczono na szaro i zakreskowano obszar odpowiadający szerokości elektrody wlotowej komory Markusa użytej do pomiaru rozkładu głębokościowego dawki w wodzi oraz zakreskowany niebieski obszar odpowiadający szerokość z jakiej zliczano sygnał TL

z obrazu detektora na potrzeby wyznaczenia średniej dawki w punkcie ekspozycji detektora 2D-TLD.

Jak widać z rysunku, w silnie niejednorodnym polu promieniowania, z jakim mamy do czynienia w części wlotowej tak formowanych wiązek różne systemy dozymetryczne mogą dawać znaczne różnice w pomiarze dawki.

Pomiary rozkładów poprzecznych dawki wykonane detektorami 2D-TLD charakteryzowały się zbyt małą przestrzenną rozdzielczością, a problemy z wydajnością tych detektorów pozwoliły na wykorzystanie danych pomiarowych do porównanie dawek względnych mierzonych na wybranych głębokościach w fantomie i porównanie wyników z dawkami względnymi zmierzonymi przy pomocy komory Markusa w fantomie wodnym.

6.7 Dyskusja wyników i wnioski

Badania eksperymentalne dla formowania pojedynczych mini-wiązek wykazały, że największe w stosunku do średnicy otworu apertury kolimatora poszerzenie rozkładu głębokościowego mini-wiązki zmierzono dla kolimatora z otworem o średnicy 1,0 mm. Szerokość połówkowa wiązki FWHM dla tego kolimatora na głębokości 17,5 mm wynosiła 1,5 mm a na głębokości 28 mm wzrosła do 2,5 mm. Wyniki te dostarczyły informacji pozwalających przygotować bardziej złożone konfiguracje pól promieniowania z układem siatki otworów oraz szczelinowych, dla których wykonano obliczenia. Dla symulowanych pól promieniowania wyznaczono poprzeczne i głębokościowe rozkłady dawki w obszarze pików i dolin dla różnych konfiguracji układów średnic otworów i szczelin siatki, dla różnych wartości parametru c-t-c, odległości kolimator-fantom CPD oraz różnych materiałów kolimatora (mosiądz, żelazo, nikiel, wolfram). Wyniki obliczeń *Monte Carlo* dostarczyły danych, które pomogły wybrać konfiguracje kolimatora gridowego, materiał kolimatora oraz geometrię układu napromienienia do uzyskania optymalnego rozkładu dawki. Zaobserwowano, że zmniejszenie odległości CPD znacząco zwiększa wartości PVDR w proksymalnej części rozkładu głębokościowego dawki. Zmiany wartości parametru PVDR istotnie zależą od średnicy otworów kolimatora wielootworkowego oraz od odległości c-t-c.

Ponieważ kolimatory miały zostać wykonane w DAI IFJ PAN, na ostateczny wybór konfiguracji miały wpływ możliwości techniczne, jakie były dostępne w IFJ PAN. Kolimatory gridowe wykonano w standardowym bloku mosiądzu, w którym wykonywane są indywidualne kolimatory pacjenta. Zdecydowano przeprowadzić pomiary rozkładów głębokościowych dawki oraz pomiary rozkładów poprzecznych dawki w fantomie płytowym dla dwóch kolimatorów o parametrach c-t-c 1,4 mm i d= 0,7 mm (kolimator nr 1) oraz c-t-c 2,0 mm i d= 1,0 mm (kolimator nr 2).

Wartości PVDR wyznaczone eksperymentalnie zmniejszały się wraz ze wzrostem głębokości w wodzie dla obydwóch kolimatorów, osiągając w pobliżu maksimum krzywej Bragga wartości bliskie jedności. Porównanie pomiarów z wynikami symulacji *Monte Carlo*

pokazało dobrą zgodność kształtu rozkładów lateralnych w pobliżu maksimum pików Bragga. Wyraźne różnice stwierdzono pomiędzy zmierzonymi i symulowanymi kształtami profili poprzecznych w części proksymalnej rozkładu głębokościowego. Wartości PVDR dla profili pomiarowych są znacznie mniejsze niż wyznaczone dla profili otrzymanych metodą *Monte Carlo*. Widoczne są również wyraźne różnice pomiędzy rozkładami głębokościowymi dawki wyznaczonymi z symulacji i z pomiarów wzdłuż pików i dolin.

Porównanie rozkładów głębokościowych dawki zmierzonych komorą Markusa w fantomie wodnym dla różnych odległości CPD w zakresie od 0 cm do 9,3 cm potwierdziło wyniki uzyskane z pomiarów system ProBImS w fantomie PMMA. Wraz ze zmniejszaniem odległości CPD część proksymalna rozkładu głębokościowego dawki podnosiła się. Wzrost ten był znacznie wyższy dla dawek wyznaczonych z pomiarów niż dla dawek wyznaczonych z symulacji.

Przyczyną różnic występujących pomiędzy wielkościami wyznaczonymi z pomiarów i z symulacji mogły być m.in. rzeczywista geometria układu pomiarowego, która weryfikowana była przy pomocy pozycjonerów laserowych stanowiska ze skończoną precyzją oraz zniekształcenia wnoszone przez system ProBImS, związane z rozproszeniem światła na drodze pomiędzy scyntylatorem a matrycą kamery CCD, jak i uproszczony model wiązki zastosowany w obliczeniach zakładający idealnie równoległą wiązkę. Rzeczywista wiązka protonowa posiada niezerową dywergencję. Fizyczny układ, w którym przeprowadzono pomiary, ze względu na skończoną precyzję wykonania elementów formujących może być źródłem rozprożeń, których pozbawiony jest model zastosowany w symulacjach. Skutkuje to większym poszerzeniem pików i podniesieniem dawki w dolinach.

Największe znacznie może mieć brak zachowania równoległości pomiędzy powierzchniami kolimatora i fantomu. Potwierdziły to obliczenia wykonane przy pomocy programu FLUKA, w których zbadano wpływ pochylenia kolimatora względem osi wiązki o kąt od $0,1^\circ$ do $0,75^\circ$ na rozkład głębokościowy. Przy pochyleniu kolimatora o kąt $0,5^\circ$ zauważono spadek dawki względnej w pików Bragga o około 10%, a dla $0,75^\circ$ wartość PVDR na wlocie zmalała o około 30%. Wyniki z tych symulacji znajdują się w Załączniku nr I.

W symulacjach i pomiarach wykazano, że kolimatory gridowe mają najkorzystniejszy rozkład PVDR przy maksymalnym zbliżeniu fantomu wodnego do kolimatora. W praktyce klinicznej dosunięcie napromienianej powierzchni np. gałki ocznej do kolimatora, jest niemożliwe, np. ze względu na budowę twarzy. Przyjęto, że możliwe do realizacji w trakcie radioterapii może być ustawienie pacjenta od kolimatora w odległości CPD równej 3,5 cm. Zarówno kolimator nr 1 jaki nr 2 dla tej odległości spełniają kryteria przyjęte dla przestrzennej frakcjonacji wiązki uzyskując na wlocie stosunkowo duże wartości PVDR oraz jednorodną dawkę w obszarze napromieniania guza. Wyższe wartości PVDR na wlocie uzyskano dla kolimatora nr 2, gdzie stwierdzono niższe dawki w dolinach. Dlatego do formowania poszerzonego pików Bragga dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej wybrano kolimator o rozkładzie otworów takim jak w kolimatorze nr 2.

Do napromieniania guzów wewnątrzgałkowych konieczna jest wiązka, która zapewni jednorodny rozkład dawki w obszarze guza. W celu zbadania rozkładów dawki dla poszerzonego piku Bragga formowanego przez kolimatory gridowe zaprojektowano i wykonano dwa modulatory, dla pełnego zasięgu wiązki i pełnej modulacji oraz dla pełnego zasięgu i połowy modulacji. Projekty modulatorów, zgodnie z przyjętą procedurą w IFJ PAN, wykonano z wykorzystaniem krzywej Bragga zmierzonej z kolimatorem gridowym w izocentrum stanowiska.

Dla obydwóch modulatorów zmierzono rozkłady poprzeczne dawki na różnych głębokościach w wodzie oraz wyznaczono rozkłady głębokościowe wartości PVDR dla różnych wartości CPD. Zauważono, że dla odległości kolimator-fantom CPD= 9,3 cm efekt rozpraszania mini-wiązki jest na tyle duży, że uzyskuje się jednorodną wiązkę już w obszarze wlotowym SOBP. Pomiarów głębokościowych rozkładów dawek dla SOBP powtórzono dla mniejszych odległości kolimator-fantom. Pokazano jak zmieniają się kształt i parametry SOBP wraz ze zmianą CPD. W przypadku rozkładów głębokościowych, zaobserwowano pochylenie *plateau* SOBP wraz ze zmniejszaniem odległości CPD. Stąd zastosowanie kolimatora gridowego dla mniejszych odległości kolimator-fantom zapewnia korzyść z przestrzennie frakcjonowanej wiązki, ale uzyskuje się ujemne nachylenie *plateau* SOBP. Przyczyną tego jest inny kształt krzywych spadku fluencji w zależności od odległości od kolimatora. W przypadku modulatorów używanych w radioterapii protonowej nowotworów oka warunkiem koniecznym jest, aby nachylenie *plateau* SOBP nie przekraczało wartości $\pm 2,5\%$ (ICRU 78, 2007). O ile w przypadku modulacji o szerokości 14,5 mm (dla CPD 5,0 cm oraz 9,3 cm) nachylenie *plateau* mieści się w marginesie $\pm 2,5\%$, tak w przypadku SOBP o modulacji 29 mm nachylenie *plateau* przekracza dopuszczalne wartości.

Zależność wpływu odległości CPD na kształt rozkładu głębokościowego dawki prowadzi do wniosku, że do formowania SOBP dla wiązki gridowej modulatory muszą być projektowane dla każdego układu siatki kolimatora oraz geometrii układu napromienienia indywidualnie.

Zmiana odległości układu pomiarowego od kolimatora gridowego (snout) wpływa też na kształt rozkładu głębokościowego dawki, szczególnie w części proksymalnej. Podniesienie dawki wlotowej w stosunku do rozkładu referencyjnego jest tym większe im mniejsza jest odległość CPD. Parametr CPD znacząco wpływa na jednorodność wiązki w kierunku lateralnym w stosunku do kierunku wiązki. Im mniejsza jest odległość CPD tym bardziej niejednorodną wiązkę można otrzymać w obszarze wlotowym SOBP.

Profile poprzeczne wiązki zmierzone na różnych głębokościach w fantomie PMMA, dla różnych wartości parametru CPD, pokazują zmniejszanie się stosunku piki do doliny w obszarze wlotowym SOBP. Przy całkowitym dosunięciu fantomu do kolimatora na wlocie fantomu (CPD= 0 cm), w profilu poprzecznym wiązki widoczne są wyraźne piki odseparowane niskimi dawkami – dolinami, a stosunek piki do doliny PVDR jest największy. Wraz ze wzrostem odległości fantomu od kolimatora gridowego wartości PVDR spadają.

Dla modulatora 092, w części proksymalnej przed *plateau* SOBP, nie obserwuje się większych zmian w rozkładzie profili poprzecznych w stosunku do rozkładu zmierzonego na głębokości 1,15 mm. Efekt przestrzennej frakcjonacji wiązki dla CPD= 0 cm utrzymuje się na całej głębokości SOBP i nawet w profilu poprzecznym zmierzonym na końcu zasięgu wiązki widoczne są piki i doliny. Dla odległości CPD równych 3,5 cm oraz 5,0 cm przestrzenna frakcjonacja znacząco zmniejsza się od głębokości 15 mm w wodzie i w dystalnej części SOBP PVDR dla rozkładów poprzecznych wynosi odpowiednio nie więcej niż $1,13 \pm 0,5$ oraz $1,08 \pm 0,3$.

Podobnie rozkłady dawki w polu formowanym przy pomocy modulatora 094. Przy czym dla CPD 3,5 cm i 5,0 cm, wartości PVDR dla rozkładów porzecznych nie przekraczają odpowiednio $1,15 \pm 0,6$ i $1,09 \pm 0,4$ w części dystalnej.

Dla minimalnej odległości umożliwiającej przeprowadzenie napromieniania z kolimatorem gridowym oraz modulatorami 092 i 094 na stanowisku do terapii oka, która wynosi 3,5 cm, na wejściu wiązki PVDR jest bliskie 2. W artykule (Sammer et al., 2019b) zaobserwowano oszczędzenie tkanek zdrowych przy wartości PVDR równej 2,7. Na podstawie tych danych wywnioskować można, że kolimator gridowy o c-t-c 2,0 mm powinien przyczynić się do lepszej regeneracji skóry, w przypadku zastosowania wiązki gridowej do napromienienia nowotworu oka przez zamkniętą powiekę. W artykule (Kim et al., 2020) dla kolimatora szczelinowego (c-t-c 1,1 mm i d= 0,4 mm) dedykowanego również do radioterapii protonowej oka wykazano, że PVDR w zakresie odległości od 2 mm do 62 mm zmienia się od 3,4 do 1,1, co jest zgodne z uzyskanymi wynikami w pomiarach na stanowisku terapii oka przy AIC-144.

W eksperymencie przeprowadzonym przez zespół naukowców w ICPO (Orsay) znaczne oszczędzenie tkanek skóry zaobserwowano przy napromienieniu mózgów szczurów kolimatorem szczelinowym o szerokości szczeliny 0,4 mm i c-t-c 3,2 mm, dla energii protonów 100 MeV. W miejscu napromienianego obszaru, wartość PVDR wynosiła 6,5, a dawką w obszarze mini-wiązki 57 Gy. W pracy (Peucelle et al., 2015) dla kolimatora dla energii 100 MeV PVDR na wlocie określono na poziomie $8,2 \pm 0,5$ a w pikie Bragga $1,08 \pm 0,06$. Wartości PVDR przewyższają wartości uzyslane dla kolimatorów gridowych projektowanych dla energii 60 MeV, co jest spowodowane zastosowaniem grubszych kolimatorów, ze względu na wyższą energię wiązki protonowej.

7 Rozkład dawki promieniowania wtórnego i rozproszonego w fantomie wodnym w przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonów – eksperyment „Grid Project” EURADOS 2018

7.1 Eksperyment „Grid Project” grupy EURADOS WG9

Przedstawione w tej części rozprawy wyniki badań są efektem współpracy z grupą Dosimetry in Radiotherapy (WG9) European Dosimetry Group EURADOS. W ramach działania grupy zaproponowano projekt badawczy „Grid Project”, którego celem były pomiary rozkładów dawki promieniowania wtórnego i rozproszonego (gamma, neutrony) dla przestrzenie frakcjonowanej radioterapii protonowej formowanej przez kolimator gridowy z zastosowaniem techniki PBS. Pomiary eksperymentalne przeprowadzono w 2018 roku w CCB IFJ PAN, a w ich wykonanie zaangażowani byli członkowie grupy WG9 oraz pracownicy IFJ PAN.

Do pomiarów dawek poza polem promieniowania wykorzystano specjalny fantom wodny, umożliwiający ekspozycję detektorów na różnych głębokościach, wysokościach i w różnej odległości od osi wiązki. Wewnątrz fantomu wodnego, w specjalnych uchwytach umieszczono zestawy detektorów termoluminescencyjnych TL, radiofotoluminescencyjnych RPL oraz śladowych PADC.

W celu przeprowadzenia eksperymentu w CCB IFJ PAN należało wykonać prace związane z zaplanowaniem i weryfikacją odpowiednich pól promieniowania. Konieczne było zaprojektowanie i wykonanie kolimatora gridowego, który pozwoliłby uformować odpowiednią wiązkę.

Do uformowania przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej zaproponowano użycie miedzianego kolimatora gridowego o parametrach: średnicy otworu kolimatora 3,0 mm, odległości c-t-c 6,0 mm o grubość 40 mm.

Na stanowisku gantry, wykorzystującym ołówkową wiązkę skanującą, przy pomocy systemu planowania leczenia TPS (ang. *Treatment Planning System*), przygotowano plan napromieniania ze stałą dawką w objętości 10 cm × 10 cm × 10 cm umieszczonej na głębokości od 10 cm do 20 cm w wodzie.

Dla tak przygotowanego planu napromieniania wykonano weryfikację pomiarową pola wiązki promieniowania, a następnie dla tego samego planu napromieniania zweryfikowano kształt pola zmodyfikowany przy pomocy kolimatora gridowego. Weryfikację dawki i kontrolę jakości wiązki przed eksperymentem wykonali Pracowni Dozymetrii i Kontroli Jakości w CCB IFJ PAN oraz autorka pracy.

Wszystkie pomiary dozymetryczne wykonano na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN przy pomocy matrycy komórek jonizacyjnych MatriXX PT oraz urządzenia LynX PT współpracujących z fantomami dozymetrycznymi.

Eksperyment przeprowadzono w ciągu jednego dnia, wykonując 14 napromieniowań fantomu z zestawami detektorów TLD, RPL oraz detektorami PADC umieszczanymi w fantomie wodnym. W trakcie eksperymentu napromieniono 411 detektorów, a 361 poprawnie odczytanych detektorów wykorzystano do analizy danych.

Napromienione detektory były odczytywane przez grupy, które przygotowały detektory. Wyniki odczytu detektorów zostały przesłane do IFJ PAN, gdzie przeprowadzono ich analizę oraz opracowanie do określenia rozkładów pola promieniowania wtórnego i rozproszonego. Wyniki eksperymentu porównano z wynikami eksperymentu przeprowadzonego wcześniej w ramach współpracy EURADOS wykonanych dla podobnej geometrii z wykorzystaniem pól formowanych przy pomocy ołówkowych wiązek protonowych bez kolimatora gridowego wykonanego w 2013 roku przez grupę WG9 w Centro di Protonterapia (Trento, Włochy) (Stolarczyk et al., 2018).

7.1.1 Przygotowanie i dozymetria pola promieniowania na potrzeby eksperymentu „Grid Project”

Na potrzeby eksperymentu „Grid Project” grupy EURADOS WG9 w CCB IFJ PAN, zaproponowano napromienienie w fantomie wodnym, wiązką protonową o energii 173 MeV objętości 10 cm × 10 cm × 10 cm. Konfigurację napromieniania o podobnych parametrach zastosowano wcześniej w eksperymencie związanym z pomiarami rozkładów dawek promieniowania wtórnego dla ołówkowej skanującej wiązki protonowej przeprowadzonych w Trento (Stolarczyk et al., 2018).

Plan napromieniania przygotowany został w systemie planowania leczenia Eclipse v. 13.6. (TPS) przez zespół Pracowni Planowania Leczenia CCB IFJ PAN. W dostępnej wersji TPS nie ma możliwości zaimplementowania kolimatora gridowego. Dlatego nie można wygenerować i zoptymalizować płaskiego rozkładu dawki dla konfiguracji z kolimatorem gridowym i wiązką skanującą. Zdecydowano, że na potrzeby eksperymentu w TPS zostanie przygotowany plan napromieniania regularnego pola o parametrach jak najbardziej zgodnych z polem użytym w eksperymencie w Trento w 2013 roku (Stolarczyk et al., 2018). Podstawowe parametry napromieniania, zamieszczono w tabeli 7.1.

Tabela 7.1 Parametry planu napromieniania przygotowane w systemie Eclipse v. 13. 6 na potrzeby eksperymentu „Grid Project”.

Gantry	GTR3
Izocentrum [cm]	15
Zasięg [cm]	19,92
Max E [MeV]	172,36
Min E [MeV]	116,32
Rozmiar pola [cm x cm]	10 × 10
Modulacja [cm]	10
Promień spotu [mm]	6,25
Liczba warstw energii	22

Przyjęto, że dawka zdeponowana w środku SOBP, dla tak przygotowanego planu będzie wynosiła 2 Gy, (co odpowiadało 1495,15 jednostkom monitorowym MU, ang. *Monitor Units*).

7.1.2 Symulacje *Monte Carlo*

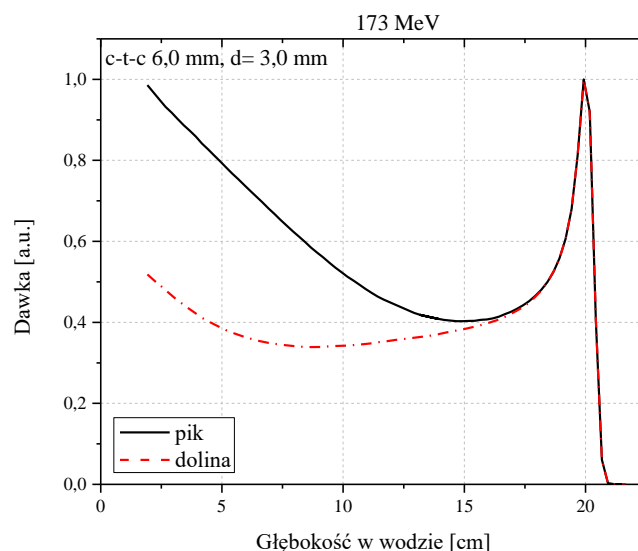
W celu wyznaczenia rozkładów głębokościowych dawki formowanych przez zaprojektowany kolimator w pobliżu osi wiązki wykonano symulacje MC z wykorzystaniem programu FLUKA. W ustawieniu modelu HADROTHE zastosowano uproszczony model wiązki protonów. Zamodelowano wiązkę równoległą, a w celu skrócenia obliczeń zmniejszono poprzeczne wymiary pola promieniowania.

Źródło protonów o wymiarach 5,5 cm × 5,5 cm umieszczono w odległości 50 cm od fantomu wodnego. Przyjęto równomierny rozkład protonów wychodzących ze źródła. W obliczeniach nie uwzględniono żadnych innych elementów układu prowadzenia wiązki, takich jak snout, czy jonowód.

Zastosowany w symulacjach kolimator miał wymiary 12 cm × 12 cm i grubość 4 cm. Otwory o średnicy $d = 3\text{ mm}$ umieszczono w odległościach c-t-c = 6 mm. Dla skrócenia obliczeń powierzchnię siatki otworów zmniejszono do wymiaru 4 cm × 4 cm, na który umieszczono 49 otworów w 7 rzędach, po 7 otworów w rzędzie. Ograniczenie liczby otworów nie wpływało istotnie na rozkłady dawki w pobliżu osi wiązki i dobrze odwzorowywało rozkład dawki w centralnej części kolimatora o wymaganym polu siatki 10 cm × 10 cm. Kolimator został umieszczony, tak jak przewidziano w eksperymencie, bezpośrednio przy ścianie fantomu. Fantom zasymulowano jako prostopadłościan wykonany z PMMA o grubość ściany 1,5 cm, o wymiarach 10 cm × 10 cm × 30 cm, wypełniony wodą.

Do obliczania dawki wykorzystano opcję USERBIN. Dawkę zdeponowaną w osi prostopadłej do kierunku rozchodzenia się wiązki zliczano w siatce kartezjańskiej o wymiarach 5 cm × 5 cm × 25 cm, z rozdzielczością w płaszczyźnie XY oraz osi Z równą 0,1 cm. Symulacje MC przeprowadzono dla $8 \cdot 10^6$ cząstek, na klastrze obliczeniowym komputera dużej mocy obliczeniowej Prometheus. Obliczenia wykonano dla monoenergetycznych wiązek o energii w zakresie od 173 MeV do 118 MeV z krokiem co 1 MeV.

Na rysunku 7.1 przedstawiono obliczony przy pomocy programu FLUKA rozkład głębokościowy dawki dla wiązki monoenergetycznej o energii 173 MeV tj. maksymalnej energii wiązki użytej do formowania SOBP. Nałożenie się czerwonego rozkładu głębokościowego wyznaczonego dla doliny z czarnym wykresem dla piku na głębokości 16 cm w wodzie świadczy o uzyskaniu jednorodności przestrzennie frakcjonowanej wiązki o energii 173 MeV. W części proksymalnej widoczne są znaczne różnice w dawce pomiędzy pikami i dolinami. Co wskazuje, że w części proksymalnej wiązka powinna być przestrzennie frakcjonowana. W obszarze do połowy *plateau*, będą widoczne piki i doliny, a powyżej głębokości 15 cm w wodzie rozkład porzeczy powinien być jednorodny.



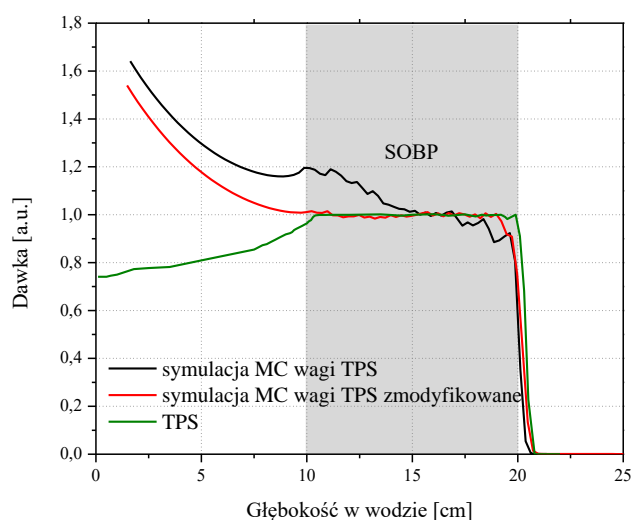
Rysunek 7.1 Rozkład głębokościowy dawki uzyskany w programie FLUKA w pik i dolinie dla monoenergetycznej wiązki protonów o energii 173 MeV.

W celu wyznaczenia poszerzonego pik Bragga formowanego przez kolimator gridowy wykorzystano symulacje MC dla wiązek monoenergetycznych o energiach odpowiadających warstwom wygenerowanym przez TPS. SOBP dla pików i dolin wyznaczono wykorzystując wagi poszczególnych wiązek protonowych formujących SOBP zapisane w plikach PLD (ang. *PBS layer definition*) wygenerowanych z rzeczywistego planu z TPS. W obliczeniach użyto 22 warstw energii protonów w zakresie od 118 do 173 MeV, które formowały modulację o szerokości 10 cm, od głębokości 10 cm (część proksymalna) do około 20 cm (część dystalna) w wodzie.

Na rysunku 7.2 zamieszczono rozkłady głębokościowe: otrzymany z planu napromieniania przygotowany w TPS na potrzeby eksperymentu (zielona krzywa), SOBP dla wiązki przestrzennie frakcjonowanej uzyskany z symulacji MC z uwzględnieniem wag wiązek wygenerowanych w systemie planowania leczenia TPS (czarna krzywa), oraz poszerzony pik Bragga uzyskany z symulacji MC dla wiązki przestrzennie frakcjonowanej ze zmodyfikowanymi wagami wiązek energii protonów dla poszczególnych warstw uzyskanych w TPS, które zapewniają płaski rozkład dawki (czerwona krzywa).

Obliczenia MC wykazały, że zastosowanie wag wiązek wygenerowanych w systemie TPS planu terapeutycznego przygotowanego do eksperymentu „Grid Project” do zasymulowanej przestrzennie frakcjonowanej poszerzonej wiązki protonowej w programie FLUKA spowodowały istotną modyfikację rozkładu dawki. Znacząco wzrosła dawka w obszarze wlotowym oraz w obszarze proksymalnym, powodując spadek *plateau* w kierunku obszaru dystalnego profilu głębokościowego. Zmodyfikowanie wag wiązek z systemu TPS w celu uzyskania płaskiego obszaru modulacji, wpływają na obniżenie dawki w części proksymalnej, jednak wciąż dawka wlotowa pozostała większa od dawki w środku SOBP. Uzyskany rozkład głębokościowy nie spełnia wymogów planu terapeutycznego. Na podstawie obliczeń MC ze zmodyfikowanymi wagami wiązek, w celu uzyskania płaskiego obszaru dawki

o szerokości 10 cm, od 10 cm do 20 cm w wodzie, należałoby zmienić plan napromienienia z innymi wagami poszczególnych spotów wiązek oraz np. przez dodanie jeszcze jednej warstwy o wyższej energii.

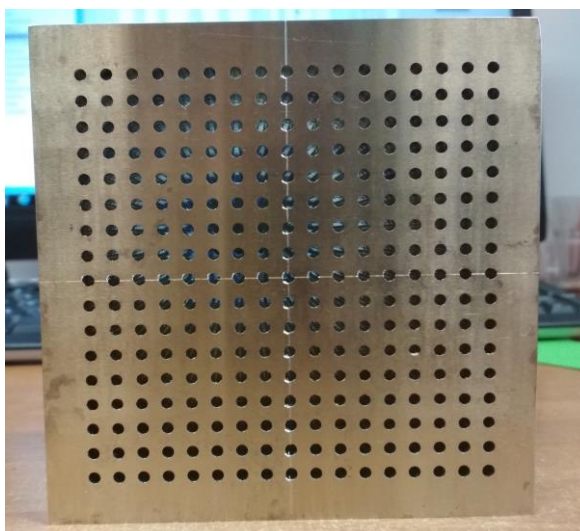


Rysunek 7.2 Głębokościowy rozkład dawki uzyskany w symulacjach MC w programie FLUKA z uwzględnieniem rzeczywistych wag wiązek z TPS, głębokościowy rozkład dawki uzyskany w symulacjach MC w programie FLUKA z optymalizacją wag wiązek zapewniający płaski rozkład dawki oraz rozkład dawki planu napromienienia z TPS.

Ze względu na planowane porównanie wyników pomiarowych dawek promieniowania wtórnego i rozproszonego dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej z eksperymentem przeprowadzonym w Trento dla wiązki skanującej, przygotowano plan napromieniania, w którym objętość napromieniania, zasięg wiązki i modulacja, były zgodne z polem zastosowanym w Trento (Stolarczyk et al., 2018). Różnice wynikały jedynie z różnic w parametrach wiązki skanującej na stanowisku gantry w IFJ PAN i w ośrodku w Trento.

7.1.3 Kolimator gridowy

Do eksperymentu „Grid Project” przygotowano mosiężny blok o wymiarach 120 mm × 120 mm i grubości 40 mm, która gwarantuje całkowite zatrzymanie wiązki protonów o energii 173 MeV. Bazując na symulacjach MC, zaprojektowano kolimator gridowy o parametrach c-t-c 6,0 mm i średnicy otworu 3,0 mm. Dział Budowy Aparatury i Infrastruktury Naukowej DAI IFJ PAN wykonał w bloku kolimatora 289 otworów, rozmieszczonych regularnie w 17 kolumnach, po 17 otworów w rzędzie, tworząc siatkę o powierzchni 99 mm × 99 mm. Na rysunku 7.3 przedstawiono wykonany na potrzeby eksperymentu kolimator gridowy.



Rysunek 7.3 Mosiężny kolimator o wymiarach 120 mm × 120 mm wykonany na potrzeby eksperymentu o parametrach siatki, średnica otwory 3,0 mm i c-t-c 6,0 mm. Wszystkie otwory tworzą pole siatki o powierzchni 99 mm × 99 mm.

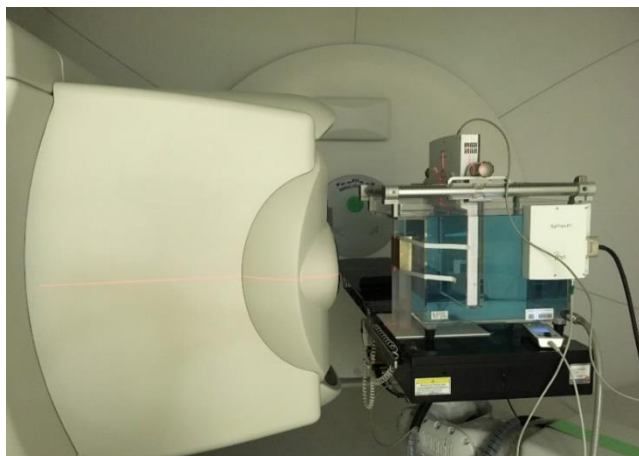
7.1.4 Dozymetria pola promieniowania na potrzeby eksperymentu „Grid Project”

Na podstawie wyników uzyskanych z symulacji MC spodziewano się, że zaplanowany w TPS rozkład jednorodnego pola promieniowania zostanie istotnie zmodyfikowany przez kolimator gridowy, jak i również, że dawka dostarczona w pole napromieniania przez wiązkę prowadzoną przez kolimator gridowy ulegnie zmianie, stąd konieczne było przeprowadzenie weryfikacji zarówno pola promieniowania uformowanego bez kolimatora jak i z kolimatorem oraz pomiar dawki dla obydwóch uformowanych pól. Dopiero na podstawie takich pomiarów można było określi, w jaki sposób należy skorygować liczbę dostarczonych jednostek monitorowych, aby w środku SOBP otrzymać oczekiwaną w eksperymencie dawkę.

Do weryfikacji pól promieniowania zastosowano dwa układy urządzeń: urządzenie MatriXX PT współpracujące z fantomem wodnym DigiPhant oraz urządzenie LynX PT współpracujące z fantomem stałym RW3.

Pomiary rozkładów dawki za pomocą urządzenia MatriXX PT

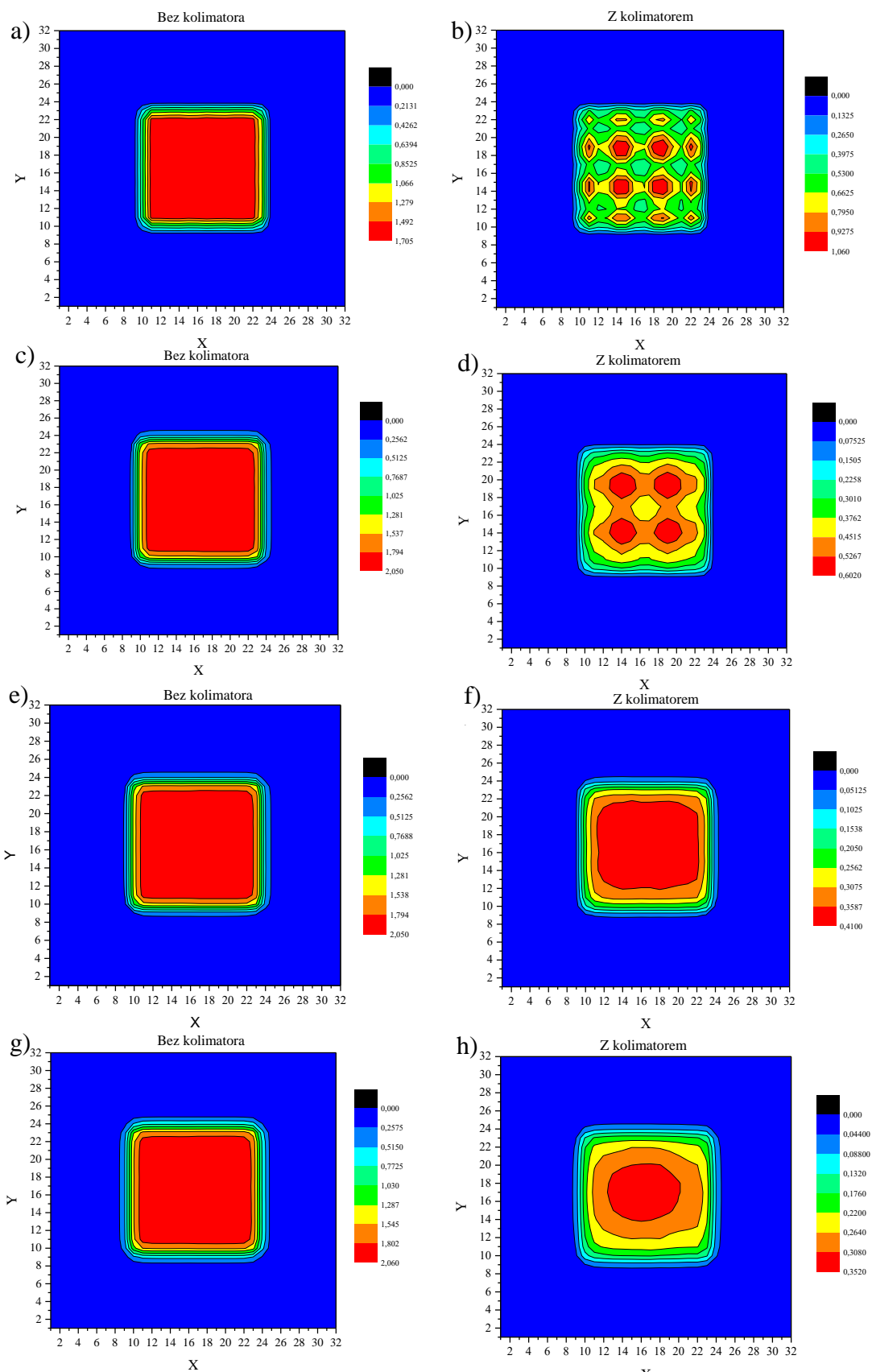
Na rysunku 7.4 przedstawiono użyty do pomiarów dawki zestaw pomiarowy z fantomem wodnym DigiPhant i urządzeniem MatriXX PT umieszczony na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN.



Rysunek 7.4 Fantom wodny DigiPhant z przymocowanym kolimatorem gridowym oraz zamontowaną wewnątrz matrycą MatriXX PT wykorzystaną do przeprowadzenia dozymetrii przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.

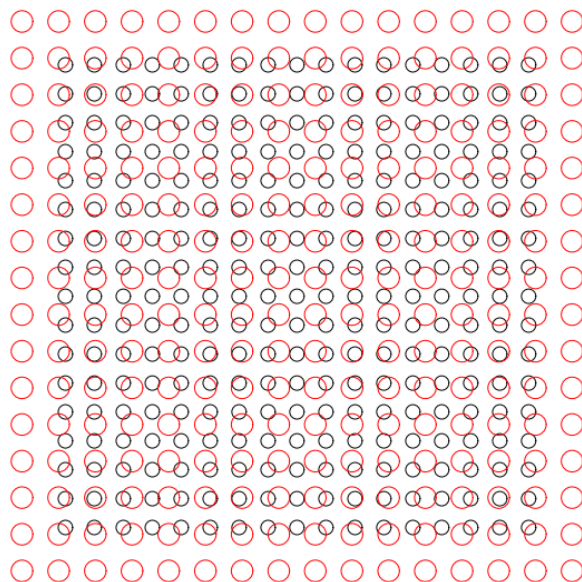
Rozkłady dawki w polu promieniowania zweryfikowano matrycą MatriXX PT na czterech głębokości w wodzie (3 cm, 10,5 cm, 15 cm i 19 cm). Najpłycej położony pomiar wykonano na głębokości 3 cm, ponieważ jest to minimalna głębokość pomiarowa dla systemu MatriXX PT. Na każdej z głębokości do weryfikacji pola wiązki bez oraz z kolimatorem gridowym zastosowano identyczną konfigurację pomiarową. Na rysunku 7.5 przedstawione zostały rozkłady 2D dawki z kolimatorem gridowym i bez kolimatora gridowego zmierzone detektorem MatriXX PT. Wyniki opracowano przy pomocy oprogramowania Origin.

Kolimator gridowy spowodował, że na głębokości 3 cm w części proksymalnej wiązki oraz na głębokości 10,5 cm na początku SOBP, uzyskano niejednorodne pole promieniowania. Jednak ze względu na rozmieszczenie komór jonizacyjnych urządzeniu MatriXX PT wyniki pomiarów uzyskane z tego urządzenia nie odzwierciedlają rzeczywistego kształtu, przestrzennie frakcjonowanego pola promieniowania, które w części wlotowej wiązki charakteryzuje się naprzemiennie obszarami niskich i wysokich dawek, zgodnie z rozłożeniem otworów w kolimatorze. Pomiary matrycą MatriXX PT na głębokościach 3 cm oraz 10,5 cm, które zebrano na rysunku 7.5b i 7.5d zarejestrowały tylko praktycznie kilka pików.



Rysunek 7.5 2-D rozkłady dawki zmierzone matrycą MatriXX PT na głębokościach 3 cm, 10,5 cm, 15 cm i 19 cm w wodzie bez kolimatora (po lewej) i z kolimatorem (po prawej). Pole matrycy wynosi 23,6 cm × 23,6 cm. Litery X i Y na osiach współrzędnych określają numery komór matrycy MatriXX PT. Skala wartości dawki wyrażona jest w gejach. Rozkłady opracowane w programie Origin.

W celu lepszego zrozumienia rozkładów dawki przedstawionych na rysunku 7.5, pozycje otworów kolimatora porównano z położeniami komór jonizacyjnych w MatriXX PT, co pokazano na rysunku 7.6. Matryca składa się z 1024 (32×32) komór, rozłożonych równomiernie z odległością 7,6 mm między środkami komór, średnica pojedynczej komory matrycy wynosi 4,5 mm, parametry kolimatora wynoszą $d= 3,0$ mm z odległością c-t-c 6,0 mm.



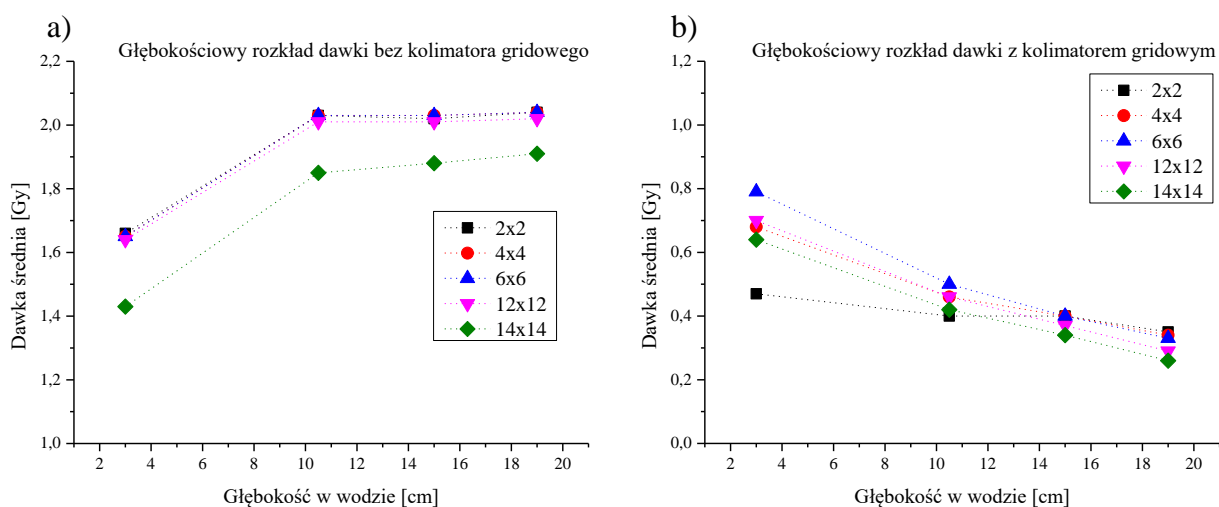
Rysunek 7.6 Porównanie rozmieszczenia otworów kolimatora względem usytuowania komór jonizacyjnych w matrycy MatriXX.

Na rysunku 7.6 przedstawiono nałożony schemat położenia układu komór matrycy oraz otworów kolimatora gridowego, tak że środek matrycy komór pokrywał się ze środkiem kolimatora. W części proksymalnej, w pomiarze wykonanym na głębokości 3 cm w wodzie, widoczne na rysunku 7.5b w profilach lateralnych piki powstały w wyniku całkowitego pokrycia się mini-wiązek z przekrojami komór jonizacyjnych. Na skutek rozproszeń protonów, prowadzących do poszerzania się mini-wiązek, na kolejnej głębokości pomiarowej, uzyskano zmieniony rozkład dawki, w którym wyróżnić można cztery obszary wysokiej dawki, co ilustruje rysunek 7.5d. Przedstawione na rysunkach 7.5f i 7.5h poprzeczne rozkłady dawki na głębokościach 15 cm i 19 cm, są już jednorodne.

Oszacowanie rzeczywistej zdeponowanej dawki na danej głębokości dla przestrzenie frakcjonowanej wiązki sprowadziło się do uśrednienia dawki z zarejestrowanego obszaru pola wiązki przez komory matrycy. Do porównania wybrano pięć centralnych obszarów zawierających odczyty z: 4 komór (2×2), 16 komór (4×4), 36 komór (6×6), 144 komór (12×12) i 196 komór (14×14). W tabeli 7.2 przedstawiono wyniki pomiarów dawek na różnych głębokościach, z uwzględnieniem pięciu obszarów uśredniania dawki dla konfiguracji kolimatorem i bez kolimatora. Na rysunku 7.7 przedstawiono głębokościowe rozkłady dawki wyrysowane na podstawie danych przedstawionych w tabeli 7.2.

Tabela 7.2 Wyniki dla pomiarów dawki na różnych głębokościach i dla różnych obszarów uśredniania w konfiguracji bez kolimatora i z kolimatorem gridowym.

Głębokość w wodzie [cm]	Dawka uśredniona [Gy] z komór jonizacyjnych matrycy MatriXX PT									
	bez kolimatora gridowego					z kolimatorem gridowym				
	2×2	4×4	6×6	12×12	14×14	2×2	4×4	6×6	12×12	14×14
3	1,66	1,65	1,65	1,64	1,43	0,47	0,68	0,79	0,70	0,64
10,5	2,03	2,03	2,03	2,01	1,85	0,40	0,46	0,50	0,46	0,42
15	2,02	2,03	2,03	2,01	1,88	0,40	0,40	0,40	0,37	0,34
19	2,04	2,04	2,04	2,02	1,91	0,35	0,34	0,33	0,29	0,26



Rysunek 7.7 Wykres przedstawiający zależność dawki od głębokości w wodzie dla pomiarów a) bez kolimatora i b) z kolimatorem, dla pięciu obszarów uśredniania dawki z matrycy MatriXX PT.

Dane zebrane w tabeli 7.2 i na rysunku 7.7 pokazują, że wybór pola o boku 10,4 cm, który zawiera 196 komór do uśredniania dawki, jest zbyt duży dla wiązki o polu 10 cm × 10 cm. Powoduje to, że uśredniona dawka jest mniejsza na wszystkich głębokościach pomiarowych. Dawki uśrednione z mniejszych obszarów tj. 1,9 cm × 1,9 cm (2×2 komór), 3,5 cm × 3,5 cm (4×4 komór), 5,0 cm×5,0 cm (6×6 komór), 9,6 cm×9,6 cm (12×12 komór) są ze sobą zgodne na wszystkich głębokościach dla konfiguracji bez kolimatora, a dla konfiguracji z kolimatorem dla głębokości 15cm i 19 cm.

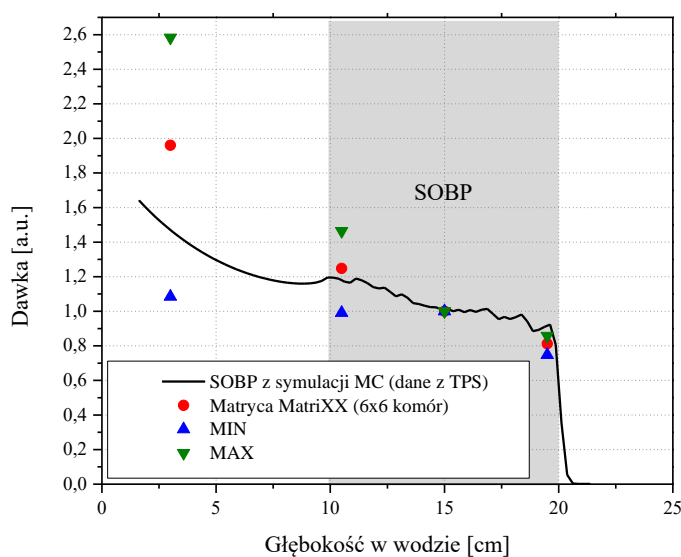
Wprowadzenie kolimatora gridowego zmieniło rozkład dawki głębokościowej powodując ujemne nachylenie *plateau* SOBP, co jest wyraźnie widoczne na rysunku 7.7b. Dla konfiguracji z kolimatorem gridowym znacznie wyższe dawki w stosunku do dawek zmierzonych dla środka SOBP zmierzono w części wlotowej wiązki. Np. różnica w zmierzonej dawce między początkiem (10,5 cm) a końcem (19 cm) *plateau* wyniosła 0,2 Gy, a różnica pomiędzy dawką w środku *plateau* a dawką w części dystalnej (3cm) wyniosła 0,4 Gy

Ze względu na rozmiary obszarów uśredniania, wyznaczone z obszarów o różnych powierzchniach dawki, zwłaszcza te na głębokościach 3 cm i 10,5 cm w wodzie znacząco się różnią. Za optymalny obszar uśredniania dawki z matrycy MatriXX PT wybrano 6 × 6 komór,

który obejmuje połowę obszaru pola wiązki. Obszar 2×2 komór oraz 4×4 komór był obszarem obejmującym zbyt mały fragment wiązki uwzględniający tylko częściowo obszar wysokiej dawki. Obszar 12×12 komór o polu $9,6 \text{ cm} \times 9,6 \text{ cm}$ obejmuje niemal całą powierzchnię siatki kolimatora, włącznie z krawędziami pola, na których występuje gradient dawki.

Dla obszaru 6×6 komór kolimator gridowy redukuje dawkę w obszarze SOBP około 5-krotnie w stosunku do zaplanowanej dawki. W połowie szerokości *plateau* SOBP, tj. na głębokości 15 cm w wodzie, średnia dawka zmierzona w układzie z kolimatorem gridowym wynosiła 0,4 Gy, a dla wiązki bez kolimatora 2,03 Gy. Redukcja dawki przez kolimator gridowy do 20% dawki zaplanowanej w TPS odpowiada stosunkowi powierzchni sumy apertur otworów kolimatora do powierzchni przygotowanego pola promieniowania bez kolimatora.

Względne wartości dawki z matrycy MatriXX PT (średnia dawka z komór 6×6) porównano na rysunku 7.8 z wynikami rozkładu głębokościowego dawki uzyskanego z symulacji MC dla wiązki przestrzennie frakcjonowanej z uwzględnieniem wag wiązek wygenerowanych w TPS (czarna linia). Na rysunku 7.8 zaznaczono również minimalne i maksymalne wartości dawek z obszaru 6×6 komór mierzone na czterech głębokościach przez MatriXX PT. Wartości dawki znormalizowano do środka SOBP.



Rysunek 7.8 Rozkład dawki głębokiej uzyskany z symulacji MC z nałożonymi wynikami z matrycy MatriXX PT (dawka średnia z 36 komór) oraz z minimalnymi (MIN) i maksymalnymi (MAX) wartościami w obrębie rejonu uśredniania dawki 6×6 komór.

W części *plateau* SOBP wyniki uzyskane z symulacji dobrze pokrywają się z wynikami pomiarów. Największa różnica pomiędzy pomiarami i obliczeniami jest widoczna na głębokości 3 cm. Dawka mierzona urządzeniem MatriXX jest o 40% wyższa, niż uzyskana z symulacji MC. W rzeczywistości mini-wiązki rozpraszają się na krawędzi kolimatora, powodując wzrost dawki na wlocie wiązki. Wynika to z różnic pomiędzy geometrią użytą w symulacjach, a rzeczywistą geometrią układu napromieniania. W symulacjach zastosowany model kolimatora zakłada równoległe względem siebie otwory oraz idealnie równoległą

wiązkę. W rzeczywistości wiązka użyta do napromieniania nie jest równoległa. Detektory matrycy nie są też detektorami punktowymi, ale posiadają średnicę 4,5 mm, co również może powodować podwyższenie mierzonej dawki w obszarze wlotowym. Przemawia za tym duży rozrzut wyliczonej dawki w zależności od obszaru uśredniania, co pokazano na rysunku 7.7b.

Wyznaczanie poprzecznych rozkładów dawki za pomocą dwuwymiarowego detektora scyntylacyjnego Lynx PT

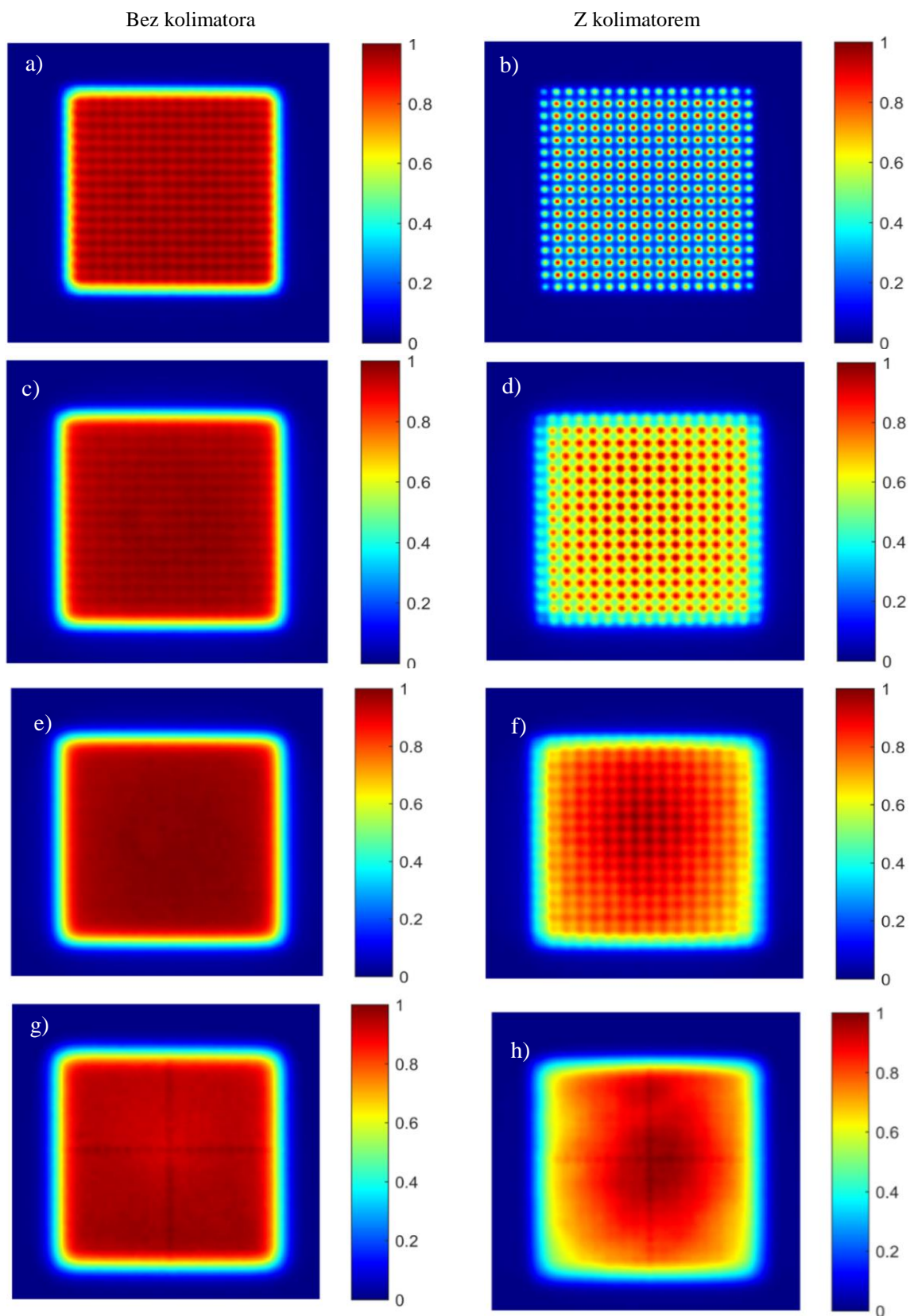
Rozkłady poprzecze pola promieniowania wykonane zostały przy pomocy urządzenia LynX PT w fantomie płytowym z materiału RW3 równoważnego wodzie ($WER=1,04$). Na rysunku 7.9 przedstawiono urządzenie LynX PT i fantom płytowy z zamontowanym na fantomie kolimatorem gridowy.

Pomiary rozkładów poprzecznych pola promieniowania wykonano na czterech głębokościach 0 cm, 10,5 cm, 15 cm i 19,5 cm w wodzie. Głębokość pomiaru ustalano poprzez umieszczenie płyt RW3 o odpowiedniej grubości przed urządzeniem LynX PT. Pomiary wykonano w konfiguracji bez i z kolimatorem umieszczonym w torze wiązki. Po każdej zmianie liczby wykorzystywanych płyt położenie stołu płyt fantomu zmieniano tak, aby izocentrum znajdowało się na głębokości 15 cm. Parametr rejestracji danych dobrano tak, aby intensywność pikseli obrazu znajdowała się w przedziale 40%-90% zakresu pomiarowego urządzenia LynX PT.



Rysunek 7.9 Układ pomiarowy dozymetrii kolimatora za pomocą detektora LynX PT. Po lewej stronie znajduje się głowica skanująca ustawiona pod kątem 270° , po prawej stronie znajduje się system pomiarowy LynX PT wraz z fantomem stałym RW3, na którym przytwierdzony jest mosiężny kolimator. Na fantomie płytowym widoczne są dwie przecinające się linie światła laserowego, które wskazują położenie izocentrum stanowiska gantry.

Analiza danych pomiarowych zebranych za pomocą urządzenia LynX PT polegała na wyznaczeniu rozkładów poprzecznych wiązki na różnych głębokościach, zarówno dla wiązki jednorodnej oraz dla wiązki przestrzennie frakcjonowanej. Na rysunku 7.10 przedstawiono poprzeczne rozkłady dawek zebrane przez detektor LynX PT.



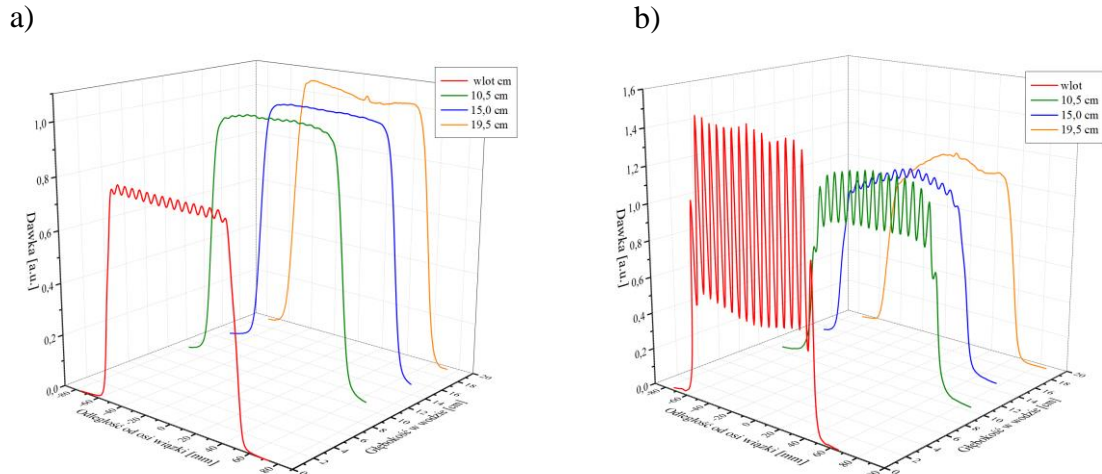
Rysunek 7.10 Znormalizowane poprzeczne rozkłady wiązki zmierzone systemem LynX PT, na czterech głębokościach pomiarowych: 0 cm, 10,5 cm, 15 cm i 19,5 cm w wodzie dla wiązki z kolimatozem i bez kolimatora.

Na rysunku 7.10, na obrazach wiązki zarejestrowanych w układzie pomiarowym bez kolimatora przedstawionych na rysunkach 7.10a, 7.10c, 7.10e oraz 7.10g, na dwóch pierwszych głębokościach pomiarowych widoczne są spoty od pojedynczych wiązek ołówkowych. W części proksymalnej rozkładu głębokościowego formowanego metodą PBS mogą występować takie niejednorodności dawki, ponieważ plany przygotowywane w TPS zapewniają jednorodność dawki jedynie w obszarze planowanym do napromienienia.

Dwuwymiarowe rozkłady dawek zarejestrowane dla konfiguracji dla kolimatora gridowego przedstawiono na rysunku 7.10b, 7.10d 7.10f oraz 7.10h. Detektor Lynx PT zarejestrował nierównomierny rozkład dawki na wejściu wiązki, rysunek 7.10b oraz na głębokości 10,5 cm, rysunek 7.10d. Jednorodny rozkład dawki uzyskano na głębokości 15 cm, rysunek 7.10f oraz 19,5 cm, rysunek 7.10h. Na brzegach formowanego przez kolimator pola promieniowania oraz w pobliżu maksimum zasięgu obserwuje się spadek dawki w stosunku do centrum pola promieniowania.

Przyczyną takiego kształtu rozkładu dawki, jest sposób formowania pola promieniowania i obliczania dawki przy pomocy wiązki ołówkowej przez TPS oraz zaimplementowany w TPS model pojedynczej wiązki ołówkowej. TPS optymalizuje rozkład spotów sumując w siatce punktów dawki od kilkunastu sąsiadujących wiązek ołówkowych. Do wyliczone przez TPS dawki wkład wnoszą części spotu odległe nawet o kilkanaście milimetrów od osi wiązki ołówkowej. Ponadto, punkt, w którym ma być dostarczona dawka jest bardziej odległy od osi wiązki, tym kąt pomiędzy osią wiązki a pojedynczą wiązką ołówkową jest większy. Fizyczny kolimator gridowy umieszczony przed fantomem wodnym w istotny sposób modyfikuje taki rozkład dawki, a TPS nie umożliwia prostego sposobu modelowania takiego modyfikatora wiązki.

Na podstawie otrzymanych rozkładów dwuwymiarowych wyznaczono profile poprzeczne dla każdej z mierzonych głębokości dla konfiguracji pomiarowej z kolimatorem oraz bez kolimatora gridowego. Na rysunku 7.11 przedstawiono trójwymiarowe rozkłady profili poprzecznych. Rozkład pola wiązki uzyskany dla pomiarów bez kolimatora przedstawiony na rysunku 7.11a jest zgodny z zaplanowanym z TPS. Profile wyznaczone w obszarze *plateau* są płaskie, pólcienie równe. Profile poprzeczne dla pomiarów z kolimatorem gridowym przedstawiono na rysunku 7.11b. W proksymalnym zakresie SOBP, profil składa się z wyraźnych pików i dolin. Wartość PVDR na wlocie wyniosła $2,9 \pm 0,14$. Stosunek wysokości pików do dolin maleje wraz z głębokością, uzyskując na początku SOBP PVDR równe $1,43 \pm 0,07$, a w środku SOBP na poziomie $1,12 \pm 0,05$. Jednorodny kształt poprzecznego rozkładu pola promieniowania uzyskano na głębokości 19,5 cm. Profil zmierzony na głębokości 19,5 cm nie jest symetryczny, prawdopodobnie przez minimalnie zrotowany kolimator względem osi wiązki. Na kształt uzyskanych rozkładów poprzecznych ma wpływ precyzja ustawienia kolimatora, względem osi wiązki, co w przypadku kolimatora o grubości 4 cm jest trudne do wykonania z dokładnością do 0,1 mm, gdy weryfikację pozycji wykonuje się przy pomocy symulatora laserowego.



Rysunek 7.11 Profile poprzeczne dla wiązki: a) bez kolimatora gridowego i b) z kolimatorem gridowym dla czterech głębokości pomiarowych zmierzonych detektorem LynX PT. Profile opracowano w programie Origin.

7.1.5 Wybór i uzasadnienie planu napromieniania

Ze względu na planowane porównania poziomów dawek promieniowania wtórnego i rozproszonego dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej z eksperymentem przeprowadzonym w Trento przez grupę EURADOS WG9, dla wiązki skanującej przygotowano implementację planu napromieniania jak najbardziej zbliżoną do planu napromieniania zastosowanego w Trento (Stolarczyk et al., 2018). Brak możliwości wykonania przy pomocy TPS planu uwzględniającego kolimator wymusił weryfikację pola formowanego przez kolimator jedynie metodami pomiarowymi. Porównanie zmierzonych dawek, dostarczonej w środek *plateau* SOBP przez wiązkę zmodyfikowaną kolimatorem gridowym i dostarczonej przez wiązkę bez kolimatora pozwoliło na oszacowanie, że przygotowany na potrzeby eksperymentu kolimator zmniejsza pięciokrotnie dawkę w stosunku do konfiguracji bez kolimatora.

Ponieważ w eksperymencie przeprowadzonym w Trento, dawka dostarczana wynosiła 10 Gy, zdecydowano, że w eksperymencie „Grid Project” zostanie odpowiednio zwiększona liczba podawanych jednostek monitorowych.

Różnice widoczne w zmierzonych rozkładach pól promieniowania formowanych z kolimatorem i bez kolimatora gridowego oraz redukcja dawki w wyniku zastosowania kolimatora gridowego zostały zaakceptowane na potrzeby przeprowadzenia eksperymentu. Zdecydowano, że w czasie eksperymentu w obszar napromieniania podana zostanie dawka 10 Gy co powinno zapewnić właściwy zakres dawek od promieniowania wtórnego i rozproszonego na użyte w eksperymencie detektory.

i 250 mm, jak pokazano na rysunku 7.12a. W każdej ramie można umieścić pięć rur z PMMA (rury od PI do PV) z detektorami, odpowiednio oddalonych od osi wiązki: 100 mm (PI oraz PV), 50 mm (PII oraz PIV) oraz w osi wiązki PIII. Średnica zewnętrzna każdej z rur wynosi 20 mm. Detektory umieszcza się w rurach w różnych odległościach d od osi wiązki (odległość d liczona jest wzdłuż dłuższego boku fantomu), w specjalnych uchwytach. Czerwone punkty rozmieszczone we wnętrzu fantomu oznaczają pozycje detektorów umieszczonych w rurach. Położenie detektorów w rurze ustala się odpowiednio dobranymi dystansami z PMMA w taki sposób, aby pozycje różnych typów detektorów, pomimo różnych rozmiarów detektorów użytych w pomiarach, znajdowały się na tych samych odległościach pomiarowych d .

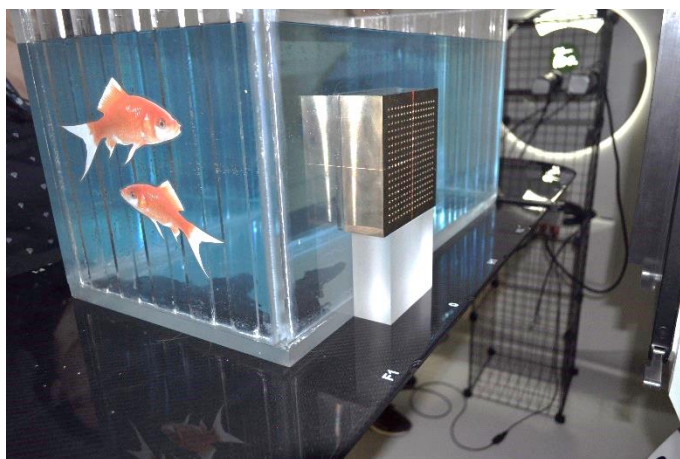
Fantom w trakcie napromieniania był ustawiony tak, aby izocentrum stanowiska znajdowało się w ramie F3, rurze PIII a oś wiązki w $d=0$ mm, wówczas rury z detektorami umieszczono w kierunku prostopadłym do wiązki protonów, tak że rury PI i PV znajdowały całkowicie poza pierwotnym polem promieniowania, rury PII i PIV znajdowały się na krawędzi pola wiązki (obszar półcieni) a część rury PIII znajdowała się w polu promieniowania protonowego. Ustawienie rur w obrębie jednej ramy jest symetryczne tzn. na wysokości PI i PV, oraz PII i PIV, dawki zmierzone przez detektory tego samego typu powinny być zbliżone.

W tabeli 7.3 zestawiono współrzędne dla poszczególnych ram i rur.

Tabela 7.3 Określenie głębokości i wysokości odpowiadających wszystkim rurom (P) i ramom (F) możliwym do umieszczenia w fantomie wodnym.

Odległość od osi wiązki [mm] Głębokość D [mm]	100	50	0	50	100
50	F1 PI	F1 PII	F1 PIII	F1 PIV	F1 PV
100	F2 PI	F2 PII	F2 PIII	F2 PIV	F2 PV
150	F3 PI	F3 PII	F3 PIII	F3 PIV	F3 PV
200	F4 PI	F4 PII	F4 PIII	F4 PIV	F4 PV
250	F5 PI	F5 PII	F5 PIII	F5 PIV	F5 PV

Na rysunku 7.13 przedstawiono fantom wodny z kolimatorem gridowym ustawiony na stole terapeutycznym na stanowisku gantry 4 podczas eksperymentu „Grid Project”.



Rysunek 7.13 Ustawienie fantomu wodnego z kolimatorem gridowym podczas eksperymentu „Grid Project” zrealizowanego na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN.

7.2.2 Detektory promieniowania gamma i neutronów wykorzystane w eksperymencie

Do pomiaru dawki promieniowania rozproszonego przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej formowanej kolimatorem gridowym wykorzystano detektory pasywne TLD, RPL i detektory śladowe PADC. Detektory te posłużyły do pomiaru dawki promieniowania gamma oraz neutronów.

Detektory luminescencyjne wykorzystane w dozymetrii promieniowania gamma

Do pomiaru dawki promieniowania gamma poza polem zastosowano następujące typy detektorów luminescencyjne: trzy typy detektorów TL na bazie fluorku litu: MTS-7 (^7LiF : Mg, Ti), MTS-6 (^6LiF : Mg, Ti), TLD-700 (^7LiF : Mg, Ti) oraz jeden typ detektora radioluminescencyjnego RPL (GD-352M). Te detektory luminescencyjne wybrano ze względu na ich wysoką czułość, niewielkie rozmiary fizyczne, dobrą dokładność, niski fading i łatwość odczytu (Knežević et al., 2013).

W eksperymencie użyto detektorów TL (typy MTS-7 i MTS-6) przygotowanych w Centrum Badań Jądrowych (SCK CEN) w Belgii. Zestaw detektorów został wywzorcowany w polu promieniowania gamma ^{60}Co wyznaczając dawkę pochłoniętą w wodzie, D_w . Detektory RPL (typ GD-352M) i TLD (TLD-700) przygotowano w instytucie Ruđer Bošković Institute w Chorwacji. Te detektory były wzorcowane przy użyciu źródła ^{60}Co , wyznaczając kermę w powietrzu, K_{air} , którą następnie przeliczono na D_w korzystając ze współczynnika określonego eksperymentalnie (Knežević et al., 2013).

Dawki wyznaczone przy pomocy detektorów TL i RPL w dalszej części rozdziału będą nazywane dawką promieniowania gamma D_γ . Różnicę netto między odczytami MTS-6 i MTS-7 zastosowano do obliczenia γ -równoważnika dawki od neutronów D_n .

Podstawowe własności dotyczące użytkowania tych dozymetrów zostały opisane w pracach (Knežević et al., 2013), (Knežević et al., 2018). Również w tych artykułach przedstawiono procedury obliczania niepewności dawki dla detektorów luminescencyjnych

(TLD i RPL). Niepewności pomiarowe dla detektorów RPL i TLD wyznaczono jako pierwiastek kwadratowy sumy kwadratów składowych niepewności względnych. W tabeli 7.4 podano niepewności pomiarowe dla poszczególnych typów detektorów.

Tabela 7.4 Zestawienie przyjętych niepewności pomiarowych dla detektorów pasywnych TLD oraz RPL.

Detektor	TLD	RPL
Niepewność pomiarowa	2,9% dla dawki > 2 mGy	2,1% dla dawki > 2 mGy
	4,2% dla dawki < 2 mGy	2,7% dla dawki < 2 mGy

Detektory śladowe wykorzystane do dozymetrii neutronów poza polem wiązki protonowej.

Do pomiarów równoważnika dawki od neutronów dla przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonów wewnątrz fantomu wodnego zastosowano detektory śladowe PADC wykonane na bazie polimeru CR-39. W eksperymencie zastosowano dwa typy detektorów oznaczone $PADC_{NPI}$ oraz $PADC_{UAB}$. Detektory $PADC_{NPI}$ typu HARZLAS TD-1 przygotowano a następnie odczytano w Instytucie Fizyki Jądrowej, Czeskiej Akademii Nauk w Pradze (NPI CAS). Detektory $PADC_{UAB}$ przygotowano i odczytano w Uniwersytecie w Barcelonie (Universitat Autònoma de Barcelona UAB).

Ośrodki te stosują różne metodologie wyznaczania równoważnika dawki od neutronów z pomiarów detektorami PADC. Dla detektorów $PADC_{NPI}$ równoważnik dawki od neutronów H, oznaczany w pracy H_{NPI} , obliczono na podstawie zależności pomiędzy parametrami uzyskanych śladów, a LET cząstek (Jadrníčková & Spurný, 2008). Neutrony o energii od 1 do 20 MeV są wykrywane za pomocą śladów od protonów odrzutu, które powstały w wyniku reakcji jądrowych zachodzących w materiale detektora neutronów z jądrami wodoru. Neutrony o wyższych energiach są wykrywane poprzez reakcje z jądrami węgla C i tlenu O, które również występują w materiale detektora (Jadrníčková & Spurný, 2008), (Pachnerová Brabcová et al., 2013). Niepewność H_{NPI} wynosi około 20%. Wartość ta związana jest z niepewnością statystyczną związaną z liczeniem śladów cząstek w różnych zakresach LET oraz niepewności krzywych kalibracji (Pachnerová Brabcová et al., 2013).

Równoważnik dawki od neutronów wyznaczany przez detektory $PADC_{UAB}$, przyjęto oznaczać H_{UAB} . Wartość równoważnika jest obliczana na podstawie relacji dawki pochłoniętej przy zastosowaniu wyznaczonego eksperymentalnie współczynnika jakości dla neutronów Q (ICRP 1991) oraz fluencji neutronów, uzyskanych na podstawie symulacji *Monte Carlo* widma neutronów w każdym punkcie pomiarowym. Niepewność tej metody wynosi około 30%.

Obliczenia MC niezbędne do wyznaczenia równoważnika dawki od neutronów na podstawie odczytu detektorów $PADC_{UAB}$ zostały wykonane przy pomocy oprogramowania MCNPX (wersja 2.7.0).

W obliczeniach zastosowano uproszczony układ geometrii eksperymentu. Składający się ze źródła wiązki umieszczonego w odległości 650 mm od izocentrum stanowiska. Fantomu wodnego o wymiarach $60 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ oraz umieszczonego na powierzchni fantomu kolimatora gridowego. Parametry modelu fantomu i kolimatora odpowiadały kolimatorowi i fantomowi użytemu w eksperymencie. W geometrii nie uwzględniono rur zawierających detektory oraz samych detektorów. Przestrzeń pomiędzy źródłem a fantomem wodnym wypełniono powietrzem. W geometrii użytej w symulacjach nie uwzględniono pozostałej części pomieszczenia i stanowiska gantry.

W symulacjach wykorzystano uproszczony model źródła skanującej wiązki protonowej. Zastosowano płaskie, jednorodne źródło o wymiarach $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Informacje o energii i wagach poszczególnych warstw pochodziły z pliku PLD generowanego przez TPS i użytego w trakcie napromienia detektorów. Wiązka składała się z 22 warstwy o energiach protonów w zakresie od 118 MeV do 173 MeV, co odpowiadało liczbie warstw w trakcie napromieniania.

W obliczeniach użyto standardowej konfiguracji programu MCNPX uwzględniając przy zliczaniu widma fluencji neutronów jedynie transport protonów, neutronów oraz fotonów.

Wyliczone rozkłady energetyczne wykorzystano do analizy zmienności widm energetycznych neutronów w punktach, w których były eksponowane dozymetry PADC_{UAB}, na głębokościach D równych 100 mm, 150 mm oraz 200 mm w fantomie wodnym.

7.2.3 Warunki napromieniania

Napromieniania przeprowadzono na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN. Podczas napromieniania fantom wodny usytuowano na stole terapeutycznym tak, że odległość pomiędzy źródłem a izocentrum wynosiła 100 cm. Gantry ustawiono w pozycji 90° .

Rozmieszczenie detektorów pasywnych oraz ich pozycje wewnątrz fantomu (numer ramy F i rury P) w trakcie napromieniania zebrano w tabeli 7.5. W tabeli podano również liczbę poszczególnych typów detektorów wykorzystanych w eksperymencie oraz zamieszczono informację o kształcie materiale detektora. Podano również nazwę instytucji, która dany typ detektora przygotowała.

Tabela 7.5 Zestawienie liczby poszczególnych detektorów wykorzystanych w eksperymencie, napromieniowanych w poszczególnych ramach i rurach.

Grupa badawcza	Typ detektora	Lokalizacja w fantomie wodnym (rama F i rura P)	Liczba detektorów	Kształt i wymiary detektora	Materiał
Ruder Bošković Institute (RBI), Zagrzeb, Chorwacja	RPL GD 352M	F 1, P II, III, F 3, P II, III, F 5, P II, III,	95	Pręcik, długość 12 mm, średnica 1,5 mm	Szkło fosforanowe aktywowane jonami Ag ⁺
	TLD-700 (RBI)	F 1, P III, IV, F 3, P I, IV, V F 5, P I, IV, V,	123	Pastylka, średnica 4,5 mm, grubość 0,9 mm	⁷ LiF: Mg, Ti,
Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN) Mol, Belgia	MTS-6 (SCK)	F 1, P I, II, III, F 3, P I, II, III, F 5, P I II, III,	87	Pastylka, średnica 4,5 mm, grubość 0,9 mm	⁶ LiF: Mg, Ti,
	MTS-7 (SCK)	F 1, P II, III, F 3, P II, III, F 5, P II, III,	87	Pastylka, średnica 4,5 mm, grubość 0,9 mm	⁷ LiF: Mg, Ti,
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Hiszpania	PADC (UAB)	F 2, P I, II, F 3, P I, II, III, F 4, P I, II, III,	100	Pasek, długość 17 mm, grubości 0,9 mm	węglan polialilodiglikolu C ₁₂ H ₁₈ O ₇
Nuclear Physics Institute (NPI CAS) Praga, Czechy	PADC (NPI)	F 3, P II, III,	14	Pasek, długość 17 mm, grubości 0,9 mm	węglan polialilodiglikolu C ₁₂ H ₁₈ O ₇

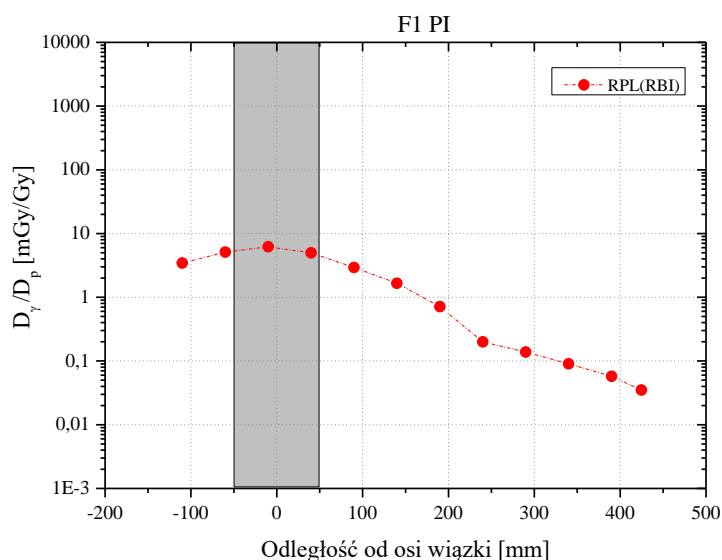
7.3 Wyniki pomiarów dawek promieniowania gamma D_γ , gamma-równoważnika dawki od neutronów D_n i równoważnika dawki od neutronów H napromienionych w trakcie eksperymentu

Wyniki pomiarowe odczytu detektorów przedstawiono w formie znormalizowanych rozkładów dawki pochłoniętej D_γ [mGy] dla promieniowania gamma, γ -równoważnik dawki od neutronów D_n [mGy] oraz równoważnika dawki od neutronów H [mSv] znormalizowanych do 1 Gy dawki zdeponowanej D_p [Gy] w izocentrum.

Przy prezentacji wyników przyjęto konwencję, że na wszystkich rysunkach na osi odciętych prezentowana jest odległość d – „Odległość od osi wiązki”. Głębokość w fantomie, na jakiej umieszczone były poszczególne ramy oznaczono w tekście jako D . Zaznaczony na wykresach szary obszar odpowiada szerokości pola wiązki protonowej. Linie poprowadzone pomiędzy punktami pomiarowymi mają charakter pomocniczy. Wszystkie wyniki wartości odczytu poszczególnych grup detektorów przedstawiono w skali logarytmicznej. Dane numeryczne zamieszczone na wykresach przedstawiono w formie liczbowej w Załączniku nr III.

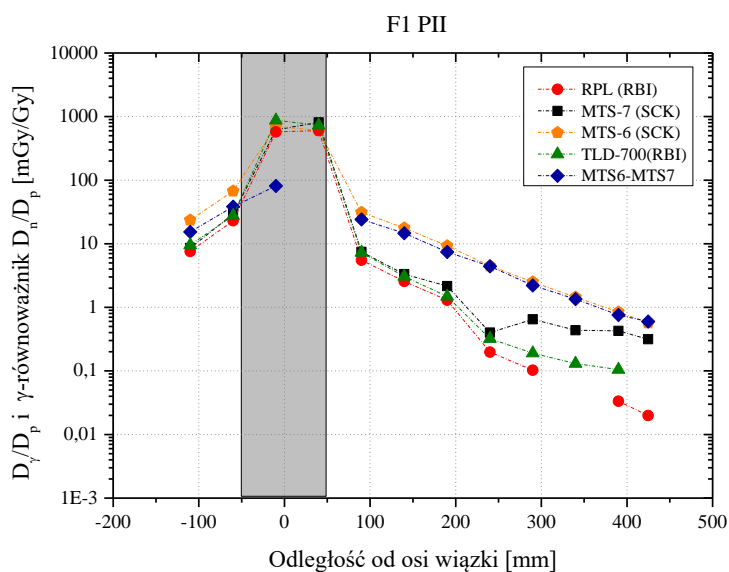
7.3.1 Rozkłady dawki i gamma-równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F1 w fantomie wodnym

Na rysunku 7.14 przedstawiono wyniki pomiarów dawki pochłoniętej D_γ wykonanych przy pomocy detektorów RPL umieszczonych w rurze PI, 100 mm poniżej osi wiązki.

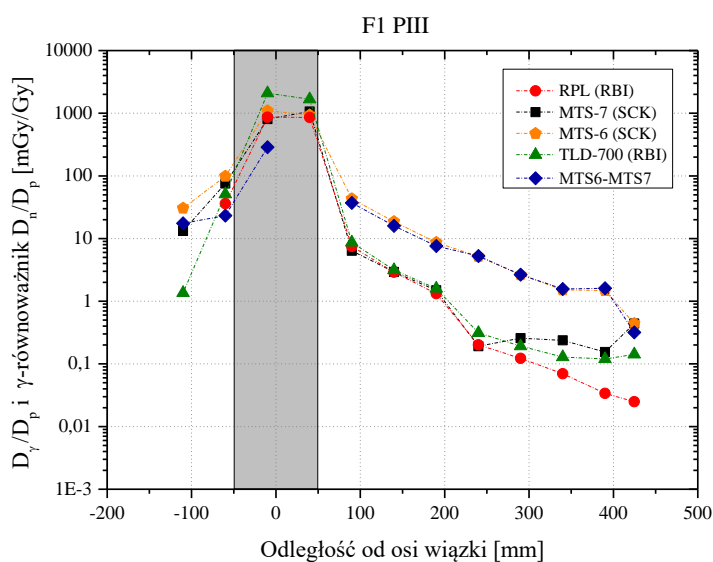


Rysunek 7.14 Wyniki odczytu detektorów RPL eksponowanych w ramie F1 i rurze PI przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

Na rysunkach 7.15 i 7.16 przedstawiono wyniki pomiarów dawki pochłoniętej D_γ i gamma-równoważnika dawki od neutronów D_n wykonanych przy pomocy detektorów RPL oraz TLD (MTS-7, MTS-6, TLD-700) umieszczonych odpowiednio w rurze PII, 50 mm poniżej osi wiązki i w rurze PIII, znajdującej się w osi wiązki.



Rysunek 7.15 Wyniki odczytu detektorów RPL, MTS-7, MTS-6 i TLD-700 eksponowanych w ramie F1 i rurze PII przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ oraz γ -równoważnika dawki od neutronów D_n na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .



Rysunek 7.16 Wyniki odczytu detektorów RPL, MTS-7, MTS-6 i TLD-700 eksponowanych w ramie F1 i rurze PIII przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ oraz γ -równoważnika dawki od neutronów D_n na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

Przedstawione na rysunkach 7.14, 7.15 i 7.16, wielkości uzyskane ze wszystkich typów detektorów eksponowanych w rurach PI, PII i PIII maleją wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki.

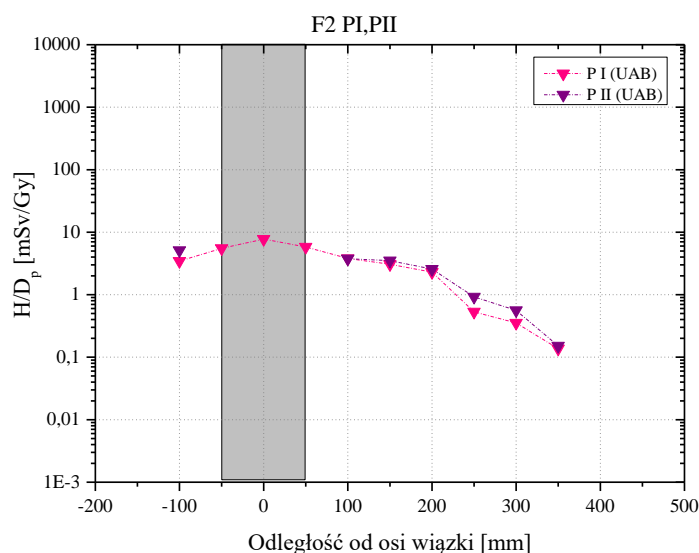
Stosunki D_γ/D_p uzyskane z detektorów RPL eksponowanych w obszarze pola wiązki protonowej w rurze PIII były na poziomie 0,86 Gy/Gy a w rurze PII 0,58 Gy/Gy. W podobny sposób, wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki zmniejszają się przedstawione na rysunkach 7.15 i 7.16 wartości D_γ/D_p uzyskane z pomiarów detektorami MTS-6, MTS-7 oraz TLD-700, przy czym umieszczone w polu wiązki protonowej detektory TLD-700 zmierzyły ponad dwukrotnie większą dawkę niż detektory MTS-7.

Poza polem wiązki protonowej, przedstawione na rysunkach 7.16, 7.15, i 7.14 wartości D_V/D_p uzyskane z pomiarów w rurach PIII, PII i PI zmieniły się wraz ze zmianą odległości od osi wiązki protonowej odpowiednio: dla detektorów RPL wartości D_V/D_p w PIII maleją od 36,01 mGy/Gy do 0,02 mGy/Gy, w PII od 23,05 mGy/Gy do 0,02 mGy/Gy, a w PI maleją od 6,21 mGy/Gy do 0,04 mGy/Gy; dla detektorów MTS-6 wartości D_V/D_p w PIII maleją od 98,82 mGy/Gy do 0,44 mGy/Gy, a w PII od 67,39 mGy/Gy do 0,57 mGy/Gy; dla detektorów MTS-7 wartości D_V/D_p w PIII maleją od 75,72 mGy/Gy do 0,44 mGy/Gy a w PII od 29,45 mGy/Gy do 0,32 mGy/Gy; dla detektorów TLD-700 wartości D_V/D_p w PIII maleją od 51,02 mGy/Gy do 0,14 mGy/Gy a w PII od 27,66 mGy/Gy do 0,11 mGy/Gy.

Wartości gamma-równoważnika dawki D_n/D_p poza obszarem wiązki protonowej zmieniły się odpowiednio dla detektorów eksponowanych w rurze PIII od 36,82 mGy/Gy do 0,01 mGy/Gy i dla detektorów eksponowanych w rurze PII od 37,94 mGy/Gy do 0,26 mGy/Gy.

7.3.2 Rozkłady równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F2 w fantomie wodnym

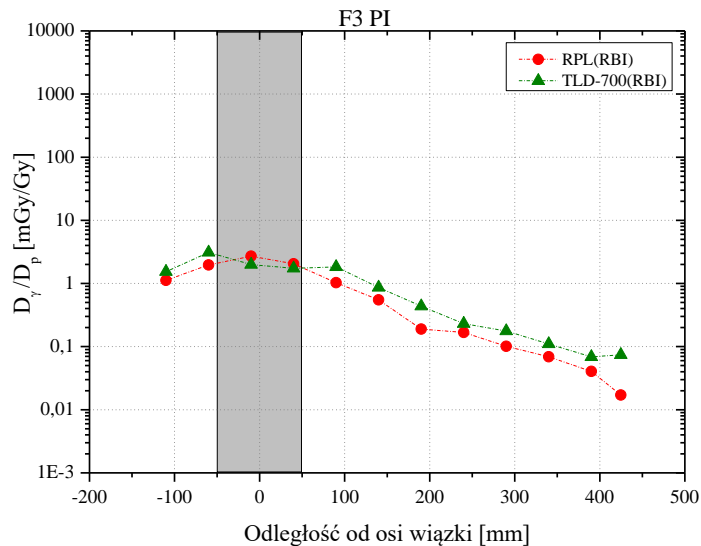
Na rysunku 7.17 przedstawiono wyniki pomiarów wykonanych przy pomocy detektorów $PADC_{UAB}$ umieszczonych w rurze PII, 50 mm poniżej osi wiązki i PI, 100 mm poniżej osi wiązki. Wartości H_{UAB} dla detektorów $PADC_{UAB}$ eksponowanych w rurach PII i PI maleją wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki. Wartości równoważnika dawki H_{UAB}/D_p poza obszarem wiązki protonowej zmieniły się dla detektora $PADC_{UAB}$ w rurze PII od 5,11 mSv/Gy do 0,15 mSv/Gy, a w rurze PI od 7,74 mSv/Gy do 0,13 mSv/Gy.



Rysunek 7.17 Wyniki odczytu detektorów $PADC_{UAB}$ eksponowanych w ramie F2 i rurach PI i PII przedstawione jako stosunek równoważnika dawki od neutronów H na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

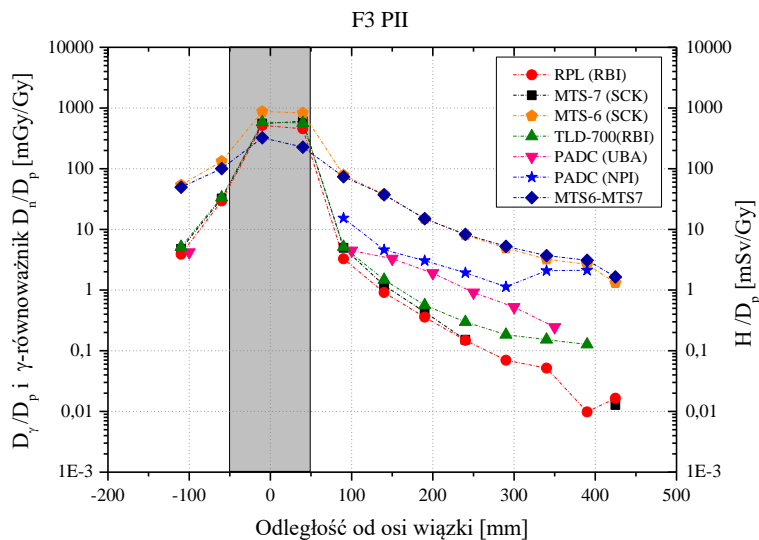
7.3.3 Rozkłady dawki, gamma-równoważnika dawki oraz równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F3 w fantomie wodnym

Na rysunku 7.18 przedstawiono wyniki dawki pochłoniętej wykonanych przy pomocy detektorów RPL oraz TLD-700 umieszczonych w rurze PI, 100 mm poniżej osi wiązki.

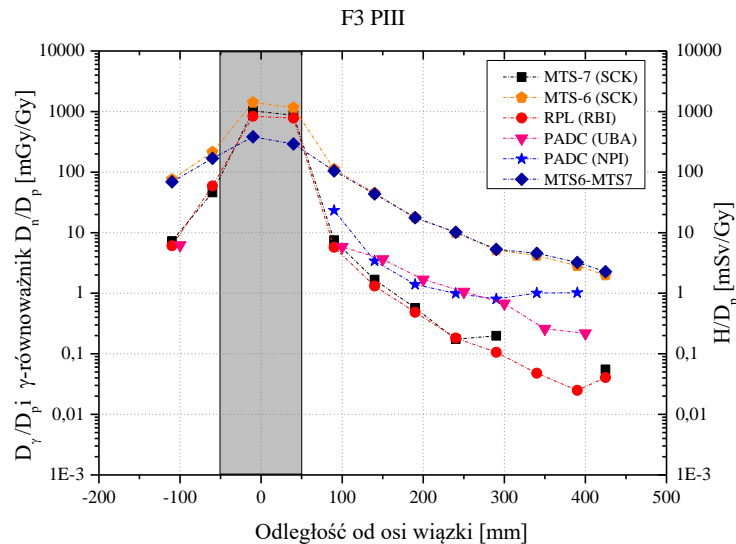


Rysunek 7.18 Wyniki odczytu detektorów RPL i TLD-700 eksponowanych w ramie F3 i rurce PI przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

Na rysunkach 7.19 i 7.20 przedstawiono wyniki pomiarów dawki pochłoniętej i gamma-równoważnika dawki od neutronów wykonanych przy pomocy detektorów RPL, TLD (MTS-7, MTS-6, TLD-700), oraz wyniki równoważnika dawki H_{UAB} i H_{NPI} zmierzone przy pomocy detektorów $PADC_{UAB}$ i $PADC_{NPI}$ umieszczonych odpowiednio w rurce PII, 50 mm poniżej osi wiązki i w rurce PIII, znajdującej się w osi wiązki.



Rysunek 7.19 Wyniki odczytu detektorów RPL, MTS-7, MTS-6, TLD-700, $PADC_{UAB}$ i $PADC_{NPI}$ eksponowanych w ramie F3 i rurce PII przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ , γ -równoważnika dawki od neutronów D_n oraz równoważnika dawki od neutronów H na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .



Rysunek 7.20 Wyniki odczytu detektorów RPL, MTS-7, MTS-6, TLD-700, $PADC_{UAB}$ i $PADC_{NPI}$ eksponowanych w ramie F3 i rurze PIII przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ , γ -równoważnika dawki od neutronów D_n oraz równoważnika dawki od neutronów H na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

Przedstawione na rysunkach 7.20, 7.19 i 7.18, wyniki uzyskane ze wszystkich typów detektorów eksponowanych w rurach PIII, PII i PI maleją wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki.

W obszarze pola wiązki protonowej D_γ/D_p uzyskane w rurze PIII z detektorów RPL były na poziomie 0,8 Gy/Gy, a w rurze PII 0,48 Gy/Gy. W podobny sposób, wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki zmniejszają się wartości D_γ/D_p uzyskane z pomiarów detektorami MTS-6, MTS-7, które odpowiednio były na poziomie 1,3 Gy/Gy w rurze PIII i 0,85 Gy/Gy w rurze PII oraz 0,95 Gy/Gy w rurze PIII i 0,57 Gy/Gy w rurze PII. oraz detektorami TLD-700, które były na poziomie 0,57 Gy/Gy w rurze PII.

Poza polem wiązki protonowej, wartości D_γ/D_p uzyskane z detektorów napromienionych w ramie F3, w rurach PIII, PII i PI zmieniały się wraz ze zmianą odległości od osi wiązki protonowej odpowiednio: dla detektorów RPL wartości D_γ/D_p w PIII maleją od 59,2 mGy/Gy do 0,04 mGy/Gy, w PII od 29,41 mGy/Gy do 0,02 mGy/Gy, w PI od 2,7 mGy/Gy do 0,02 mGy/Gy; dla detektorów MTS-6 wartości D_γ/D_p w PIII maleją od 214,46 mGy/Gy do 1,99 mGy/Gy, a w PII od 132,46 mGy/Gy do 1,32 mGy/Gy; dla detektorów MTS-7 wartości D_γ/D_p w PIII maleją od 46,21 mGy/Gy do 0,06 mGy/Gy a w PII od 32,32 mGy/Gy do 0,01 mGy/Gy; dla detektorów TLD-700 wartości D_γ/D_p w PII maleją od 33,57 mGy/Gy do 0,13 mGy/Gy.

Wartości gamma-równoważnika dawki D_n/D_p poza obszarem wiązki protonowej zmieniały się dla detektorów eksponowanych w rurze PIII od 168,25 mGy/Gy do 1,94 mGy/Gy i dla detektorów eksponowanych w rurze PII od 100,13 mGy/Gy do 1,3 mGy/Gy.

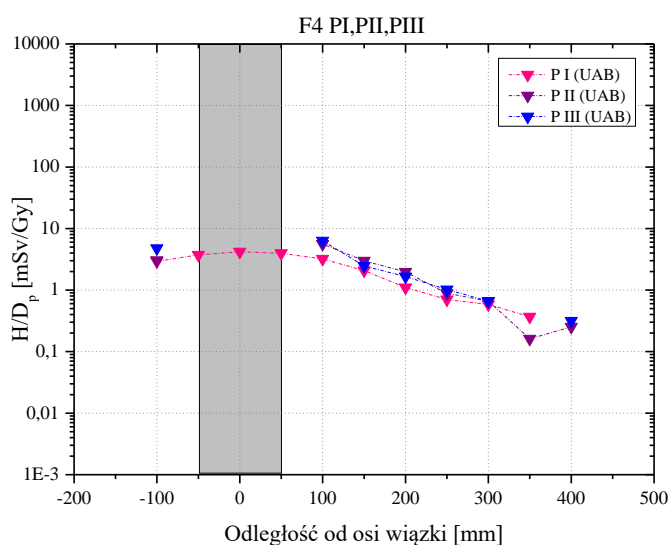
Wartości równoważnika dawki H/D_p , poza obszarem wiązki protonowej zmieniły się: H_{UAB} dla detektora $PADC_{UAB}$ w rurze PIII od 6,22 mSv/Gy do 0,22 mSv/Gy, w rurze PII od

4,48 mSv/Gy do 0,25 mSv/Gy. Wartości H_{NPI} dla detektora $PADC_{NPI}$ zmieniały się w rurze PIII od 23,34 mSv/Gy do 1,02 mSv/Gy, a w rurze PII od 15,35 mSv/Gy do 2,11 mSv/Gy.

7.3.4 Rozkłady równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F4 w fantomie wodnym

Na rysunku 7.21 przedstawiono wyniki pomiarów wykonanych przy pomocy detektorów $PADC_{UAB}$ umieszczonych w rurze PII, 50 mm poniżej osi wiązki i PI, 100 mm poniżej osi wiązki.

Przedstawione na rysunku 7.21 wyniki H_{UAB} uzyskane dla detektorów $PADC_{UAB}$ eksponowanych w rurach PIII, PII i PI maleją wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki.

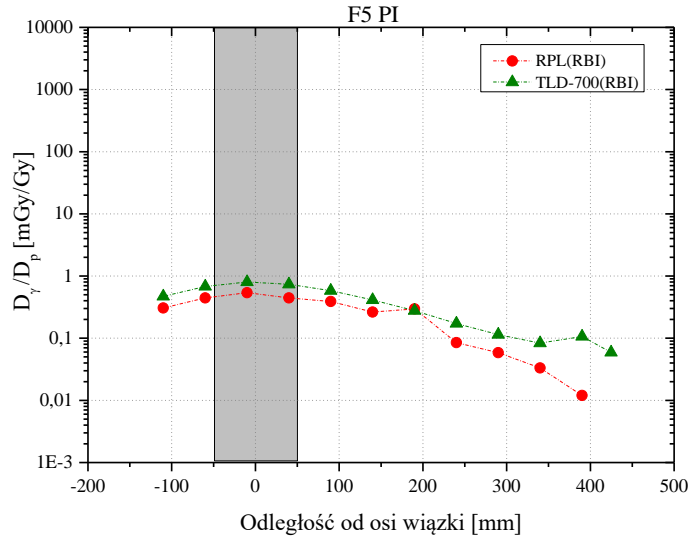


Rysunek 7.21 Wyniki odczytu detektorów $PADC_{UAB}$ eksponowanych w ramie F4 i rurach PI, PII, PIII przedstawione jako stosunek równoważnika dawki od neutronów H na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

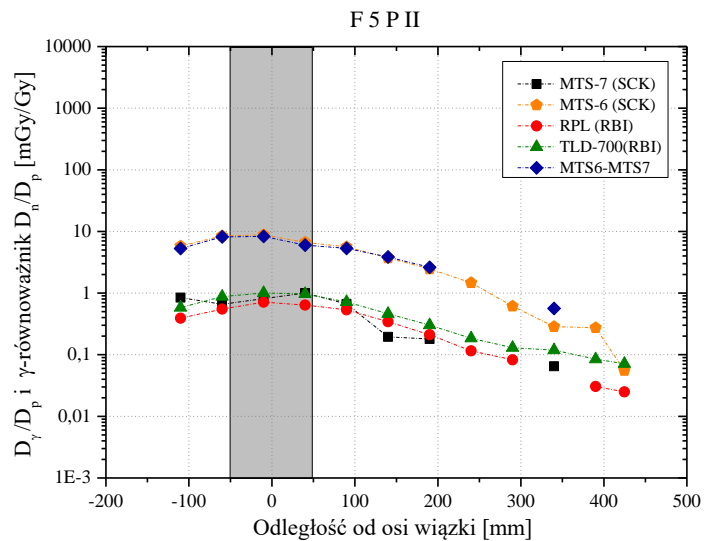
Wartości równoważnika dawki H_{UAB}/D_p poza obszarem wiązki protonowej zmieniły się w rurze PIII od 6,31 mSv/Gy do 0,31 mSv/Gy, w rurze PII od 5,58 mSv/Gy do 0,25 mSv/Gy, a w rurze PI od 4,19 mSv/Gy do 0,36 mSv/Gy.

7.3.5 Rozkłady dawki i gamma-równoważnika dawki od neutronów otrzymane z detektorów eksponowanych w ramie F5 w fantomie wodnym

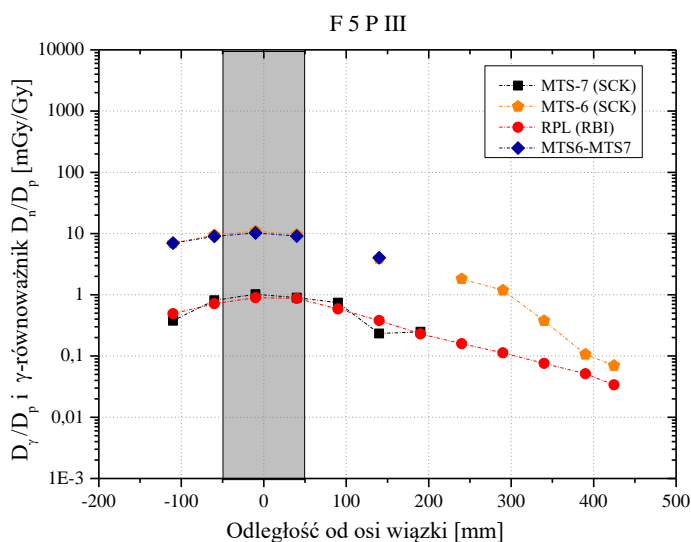
Na rysunkach 7.22, 7.23 i 7.24 przedstawiono wyniki pomiarów dawki pochłoniętej i gamma-równoważnika dawki od neutronów wykonanych przy pomocy detektorów RPL oraz TLD (MTS-7, MTS-6, TLD-700) umieszczonych odpowiednio w rurze PI, 100 mm poniżej osi wiązki, w rurze PII, 50 mm poniżej osi wiązki oraz w rurze PIII, znajdującej się w osi wiązki. Wszystkie rury na głębokości F5 znajdowały się za spadkiem dystalnym wiązki protonowej.



Rysunek 7.22 Wyniki odczytu detektorów RPL, TLD-700 eksponowanych w ramie F5 i rurze PI przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ , γ -równoważnika dawki od neutronów D_n oraz równoważnika dawki od neutronów H na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .



Rysunek 7.23 Wyniki odczytu detektorów RPL, MTS-7, MTS-6 i TLD-700 eksponowanych w ramie F5 i rurze PII przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ i γ -równoważnika dawki od neutronów D_n na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .



Rysunek 7.24 Wyniki odczytu detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6 eksponowanych w ramie F5 i rurze PIII przedstawione jako stosunek dawki pochłoniętej D_γ i γ -równoważnika dawki od neutronów D_n na dawkę zdeponowaną przez wiązkę protonową D_p .

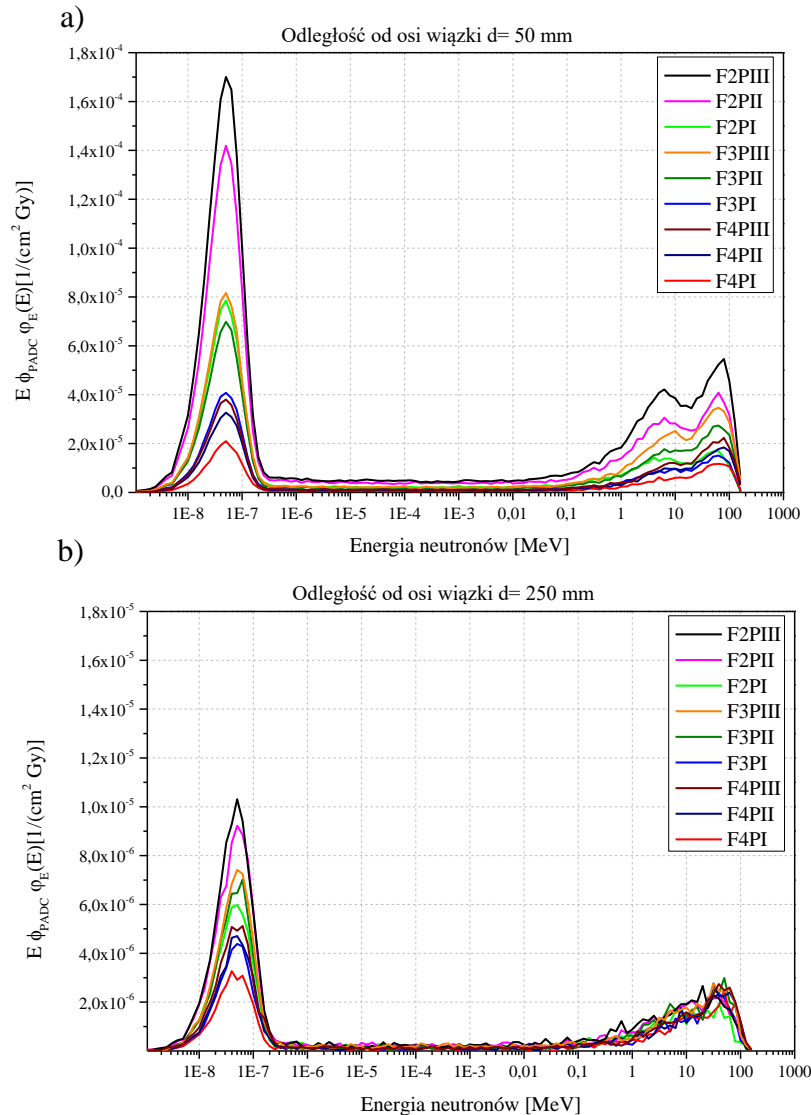
Przedstawione na rysunkach 7.24, 7.23 i 7.22 wyniki uzyskane ze wszystkich typów detektorów eksponowanych w rurach PIII, PII i PI maleją wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki. Wszystkie detektory w ramie F5 znajdowały się poza obszarem wiązki.

Wartości D_γ/D_p uzyskane w rurach PIII, PII i PI zmieniały się wraz ze zmianą odległości od osi wiązki protonowej odpowiednio: dla detektorów RPL wartości D_γ/D_p w PIII maleją od 0,9 mGy/Gy do 0,03 mGy/Gy, w PII od 0,71 mGy/Gy do 0,02 mGy/Gy, a w PI od 0,54 mGy/Gy do 0,01 mGy/Gy; dla detektorów MTS-6 wartości D_γ/D_p w PIII maleją od 10,92 mGy/Gy do 0,07 mGy/Gy, a w PII od 8,8 mGy/Gy do 0,06 mGy/Gy; dla detektorów MTS-7 wartości D_γ/D_p w PIII maleją od 1,02 mGy/Gy do 0,06 mGy/Gy a w PII od 1,0 mGy/Gy do 0,25 mGy/Gy; dla detektorów TLD-700 wartości D_γ/D_p w PII maleją od 1,0 mGy/Gy do 0,07 mGy/Gy, a w PI od 0,8 mGy/Gy do 0,06 mGy/Gy.

Wartości gamma-równoważnika dawki D_n/D_p poza obszarem wiązki protonowej zmieniały się odpowiednio dla detektorów eksponowanych w rurze PIII od 9,90 mGy/Gy do 0,07 mGy/Gy i dla detektorów eksponowanych w rurze PII od 7,99 mGy/Gy do 0,22 mGy/Gy.

7.3.6 Widma neutronowe promieniowania wtórnego

Uzupełnieniem część pomiarowej eksperymentu były obliczenia widm energetycznych neutronów promieniowania wtórnego. Rozkłady dawki były wyliczone dla wszystkich pozycji, z których eksponowane były detektory $PADC_{UAB}$. W pracy przedstawiono wyniki dla wybranych punktów, dla trzech głębokości 100 mm, 150 mm oraz 200 mm w fantomie wodnym. Położenia punktów odpowiadały położeniu detektorów w rurach PI, PII, PIII umieszczonych w ramach F2, F3, F4.



Rysunek 7.25 Widma fluencji neutronów $E\Phi_{\text{PADC}}\phi_E(E)$ znormalizowane do dawki zdeponowanej na wysokości (P I, P II, P III) oraz trzech głębokości (F2, F3, F4) obliczone na podstawie symulacji MC w fantomie wodnym dla odległości od osi wiązki a) $d= 50$ mm, b) $d= 250$ mm.

Na rysunku 7.25a przedstawiono widma energetyczne neutronów obliczone dla pozycji detektorów znajdujących się w odległości 50 mm od osi wiązki, a na rysunku 7.25b dla pozycji detektorów umieszczonych w odległości 250 mm od osi wiązki. Wartości widm energetycznych fluencji neutronów przedstawiono w przeliczeniu na 1 Gy wiązki protonowej. Na obydwóch rysunkach widoczne są podobne tendencje dotyczące wartości fluencji neutronów. Udział neutronów termicznych w widmie maleje o ponad rząd wielkości wraz ze wzrostem odległości z 50 mm do 250 mm od osi wiązki.

Najwyższe fluencje neutronów, niezależnie od zakresu energii uzyskano dla punktu znajdującego się w odległości 50 mm od osi wiązki, zlokalizowanego w ramie F2 w rurze PIII.

Na rysunku 7.25a widoczny jest wyraźny spadek fluencji neutronów wraz ze wzrostem odległości punktów pomiarowych od kolimatora. Z podobną sytuacją mamy do czynienia na rysunku 7.25b, dla punktów oddalonych o 250 mm. Porównując widma energetyczne

przedstawione na rysunku 7.25 można zauważyć, że wraz ze wzrostem odległości od osi wiązki wysokość pików od neutronów termicznych zmniejsza się o 70%, gdy wysokość pików od neutronów prędkich zmniejsza się prawie dwukrotnie. Widoczne są szybkie zmiany udziałów neutronów o różnych energiach w obszarze, w którym eksponowane były detektory PADCUAB. Wyniki odczytu równoważnika dawki od neutronów dla detektorów eksponowanych w poszczególnych punktach pomiarowych będą silnie zależały od kształtu widma neutronów w danym punkcie. Wpływ ten będzie większy im bliżej osi wiązki i kolimatora umieszczony był detektor.

7.4 Analiza i dyskusja wyników uzyskanych z detektorów TLD, RPL i PADC, eksponowanych w polu promieniowania wtórnego wytwarzanego przez przestrzennie frakcjonowaną wiązkę protonów

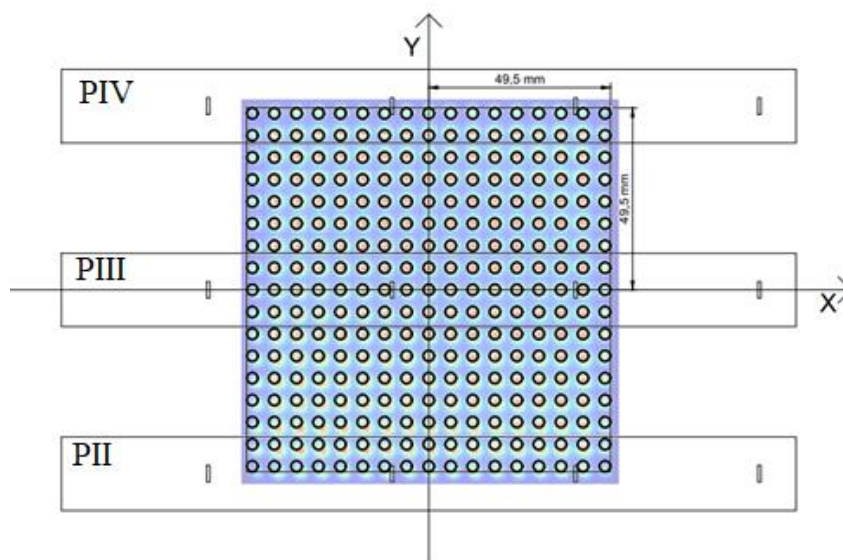
Wielkości dozymetryczne wyznaczone z odczytów detektorów eksponowanych w fantomie wodnym zależały znacząco od ich położenia w stosunku do wiązki protonowej. Detektory w ramkach F1, F3 i rurach P II, III, IV (d od -50 mm do +50 mm) znajdowały się bezpośrednio w wiązce protonów, podczas gdy detektory w rurze PI umieszczane w każdej ramie, jak i detektory umieszczone na głębokości $D=250$ mm (F5) znajdowały się poza wiązką protonową. W obszarze pola promieniowania wielkości dozymetryczne można porównywać jedynie z dawką pochłoniętą dostarczoną przez wiązkę protonową. W eksperymencie znacznie istotniejsze były pomiary dawki promieniowania wtórnego i rozproszonego poza wiązką protonową. Dobór detektorów pasywnych, takich jak TLD i RPL, umożliwił określenie dawki od promieniowania gamma D_γ . Do określenia gamma-równoważnika dawki od neutronów D_n wykorzystano pary detektorów MTS-6 oraz MTS-7, a do wyznaczenia równoważnika dawki od neutronów H detektory śladowe PADC.

W obszarze pola przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej, detektory tego samego typu rejestrowały znaczne zróżnicowanie mierzonych wielkości. Było to w dużym stopniu związane z kształtem rozkładu pola promieniowania w wiązce protonowej. W celu lepszego zobrazowania wzajemnych relacji pomiędzy położeniem detektorów i otworów kolimatora przygotowano rysunek 7.26. Na rysunku przedstawiono układ siatki otworów kolimatora gridowego, na który naniesiono położenie rur PII, PIII i PIV oraz pozycje detektorów w rurach (na rysunku zaznaczono pozycje detektorów TLD o grubości 0,9 mm) umieszczonych w wiązce protonowej. Na schemat naniesiono obraz zarejestrowany urządzeniem LynX PT na wlocie fantomu (Rysunek 7.10b).

Przedstawiony na rysunku 7.26 schemat ilustrujący położenie otworów kolimatora względem detektorów umieszczonych w rurach fantomu pokazuje, że gdyby mini-wiązki nie ulegały poszerzaniu detektory zlokalizowane w obszarze pola wiązki, dla od d -50 mm do +50 mm, nie powinny znaleźć się w pikach mini-wiązek protonowych. Na rysunku 7.11b widać, że na głębokości $D=50$ mm (F1), wiązka była jeszcze wiązką przestrzennie frakcjonowaną, a na głębokościach $D=150$ mm (F3) rozkład wiązki był już jednorodny.

Detektory RPL oraz TLD umieszczone w obszarze pola wiązki, zarówno w części proksymalnej (rama F1), jak i obszarze SOBP (rama F3) rejestrowały dawkę od wiązki protonowej.

Detektory PADC, ze względu na szybkie ich nasycanie się w wiązce protonowej, uniemożliwiające odczyt, umieszczane były tylko w części fantomu poza polem wiązki protonowej.

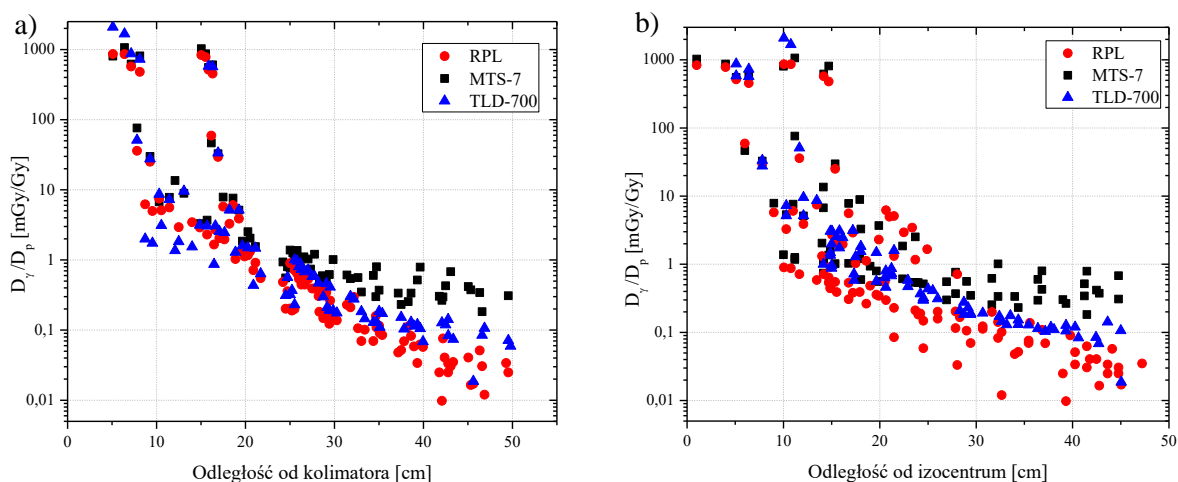


Rysunek 7.26 Schemat rur PII, PIII i PIV z umieszczonymi detektorami TLD w polu wiązki protonowej z nałożoną siatką otworów kolimatora gridowego.

Detektory w polu wiązki protonowej zlokalizowane bliżej kolimatora zmierzyły wyższe dawki niż w obszarze *plateau* SOBP. Na rysunku 7.27 przedstawiono dawki zmierzone przez detektory RPL, MTS-7 oraz TLD-700 w funkcji odległości od kolimatora oraz w funkcji odległości od izocentrum. Można zauważyć duże zmiany wartości D_v/D_p zarejestrowane przez detektory eksponowane w części proksymalnej wiązki protonowej. Wartości D_v/D_p zmieniały się od 500 mGy/Gy do 2000 mGy/Gy, co mogło być spowodowane przestrzenną frakcjonacją wiązki. W ramie F1 część detektorów mogła się znaleźć w pobliżu maksimum pików, a część w pobliżu dolin. W przypadku detektorów eksponowanych w obszarze *plateau* SOBP, w pobliżu izocentrum wartości D_v/D_p kształtują się na poziomie 800 mGy/Gy. Detektory eksponowane w półcieniach pola promieniowania lub w ich pobliżu zmierzyły wartości D_v/D_p w zakresie od 1,0 mGy/Gy do 100 mGy/Gy.

Wartości D_v/D_p zmierzone przez wszystkie detektory eksponowane w odległości powyżej 18 cm od kolimatora oraz w odległości 16 cm od izocentrum są poniżej 10 mGy/Gy i są coraz niższe wraz ze wzrostem tych odległości. Dla odległości powyżej 20 cm od kolimatora wartości D_v/D_p są poniżej 1,1 mGy/Gy i spadają do wartości poniżej 0,1 mGy/Gy dla odległości 50 cm od kolimatora. W przypadku tej samej odległości od izocentrum wartości D_v/D_p spadają od wartości niższych niż 1,0 mGy/Gy osiągając dla detektorów TLD-700 wartości około 0,1 mGy/Gy w odległości 45 cm.

Dawki D_V/D_p mierzone detektorami RPL są systematycznie niższe, niż dawki mierzone detektorami MTS-7 i TLD-700 i spadają szybciej ze wzrostem odległości od izocentrum niż ze wzrostem odległości od kolimatora.

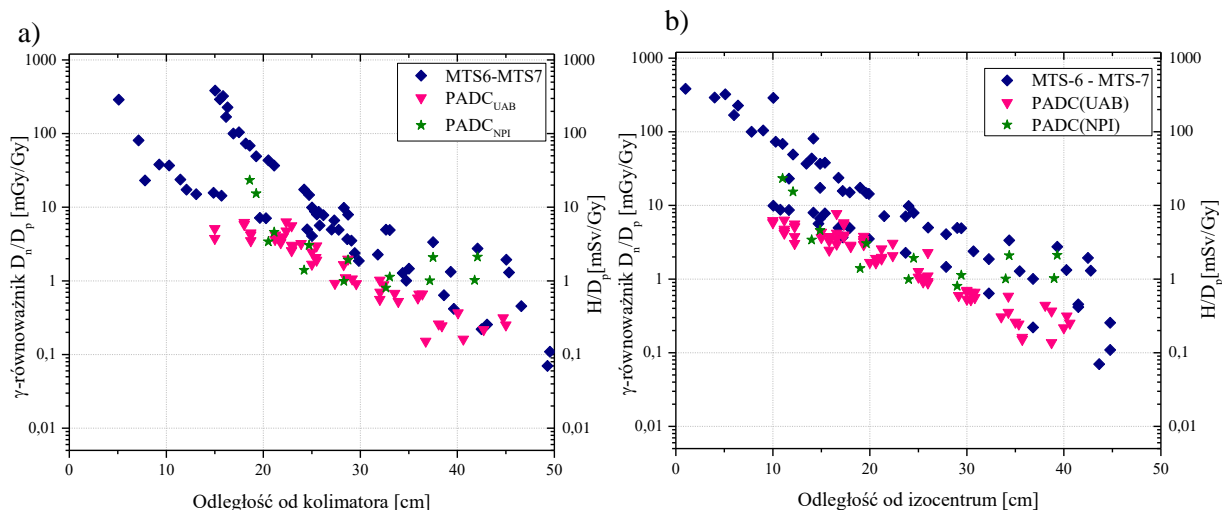


Rysunek 7.27 Dawki pochłonięte D_V/D_p zmierzone detektorami RPL, MTS-7 oraz TLD-700 w funkcji odległości a) od środka kolimatora, b) od izocentrum.

Dla odległości powyżej 20 cm kolimatora detektory MTS-7 zmierzyły systematycznie wyższe wartości D_V/D_p niż detektory TLD-700. Przyczyną różnicy w wynikach może być ustawienie detektorów w różnej odległości od osi wiązki. Różnice te mogą być również spowodowane tym, że detektory pochodziły od różnych producentów oraz były kalibrowane, przygotowywane do pomiarów i odczytywane w dwóch różnych ośrodkach badawczych.

Wyższe wartości dawek zmierzone detektorami MTS-7 od detektorów RPL mogą wynikać z większej czułości detektorów TL na neutrony prężkie (Miljanić i in. 2013), gdyż detektory LiF oparte o ^7Li , wykazują pewien niewielki wzrost wartości dawki, gdy są ekspozycjonowane w polu promieniowania, w którym znajdują się neutrony prężkie. Ponieważ prawdopodobieństwo produkcji neutronów prężkich jest wyższe w kierunku zgodnym z kierunkiem padania wiązki protonowej (Wroe et al., 2009), a przy malejącej energii protonów neutrony są emitowane pod większymi kątami, można tym tłumaczyć wyższą dawkę zarejestrowaną przez detektory MTS-7, szczególnie, że były one umieszczane bliżej osi wiązki protonowej, niż TLD-700.

Na rysunku 7.28 przedstawiono wykres zmian gamma-równoważnika dawki od neutronów D_n/D_p wyznaczony na podstawie pomiarów wykonanych przez parę detektorów MTS-6 i MTS-7 w funkcji odległości od kolimatora (rysunek 7.28a) oraz w funkcji odległości od izocentrum stanowiska (rysunek 7.28b). Detektory MTS-6 i MTS-7 rozmieszczone były zarówno w polu wiązki protonowej, jaki i w obszarze poza wiązką protonową. Najwyższe wartości D_n/D_p zmierzone zostały w obszarze *plateau* SOBP wiązki protonowej w pobliżu izocentrum. Wynosiły one około 340 mGy/Gy. Detektory ekspozycjonowane bliżej kolimatora gridowego zmierzyły wartości około 280 mGy/Gy.



Rysunek 7.28 Gamma-równoważnik dawki D_n/D_p obliczony z różnicy odczytu detektorów MTS-6 i MTS-7 oraz równoważnik dawki H/D_p obliczony na podstawie pomiaru detektorami $PADC_{UAB}$ oraz $PADC_{NPI}$ w odległości a) od kolimatora i b) od izocentrum.

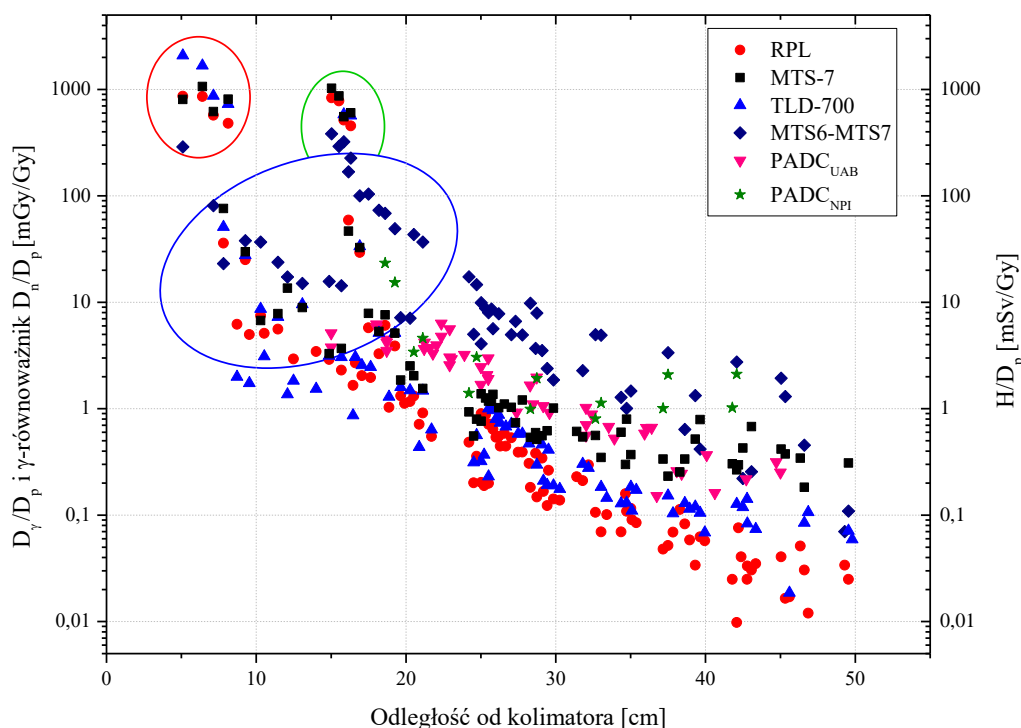
Na rysunku 7.28 zamieszczono również wykresy przedstawiające zmiany równoważnika dawki H/D_p zmierzone detektorami PADC z UAB i NPI w funkcji odległości od kolimatora oraz w funkcji odległości od izocentrum stanowiska. Detektory $PADC_{NPI}$ zmierzyły wyższe wartości równoważnika dawki H/D_p niż detektory $PADC_{UAB}$. Zarówno wraz ze wzrostem odległości od kolimatora, jak i wraz ze wzrostem odległości od izocentrum stanowiska, wartości H/D_p systematycznie maleją, od wartości około 8 mSv/Gy w odległości 15 cm od kolimatora i 10 cm od izocentrum, do wartości około 0,5 mSv/Gy dla odległości 45 cm od kolimatora i od izocentrum. Dla odległości powyżej 35 cm od kolimatora i izocentrum wartości H_{UAB}/D_p zmierzona detektorami $PADC_{UAB}$ maleje do wartości 0,2 mSv/Gy, a wartość H_{NPI}/D_p zmierzona detektorami $PADC_{NPI}$ maleje do 2 mSv/Gy. Przyczyna rozbieżności między detektorami PADC wynikają z różnych metod obliczenia równoważnika dawki od neutronów.

W tym samym zakresie odległości co zmiany H/D_p , wartości D_n/D_p wyznaczone z pomiarów detektorami MTS-7 i MTS-6 spadały od wartości 100 mGy/Gy do 10 mGy/Gy.

Na rysunku 7.28a w części proksymalnej do głębokości 25 cm od kolimatora widoczne są dwie wyraźne linie spadku gamma-równoważnika dawki od neutronów. Na rysunku 7.28b nie widać podobnej separacji wyników. W odległości powyżej 25 cm od kolimatora i 10 cm od izocentrum, wartości D_n/D_p spadają od 100 mGy/Gy do 5 mGy/Gy w odległości powyżej 40 cm. Taki rozkład wartości gamma-równoważników dawki D_n może wskazywać, że istotnym źródłem promieniowania jest zarówno kolimator, jak i napromieniana protonami objętość wody w fantomie.

Na rysunku 7.29 zamieszczono wyniki, ze wszystkich detektorów, które napromieniono w eksperymencie. Najwyższe wartości dawki zarejestrowano w obszarze proksymalnym (na rysunku 7.29 obszar czerwony) pola wiązki protonowej oraz w obszarze *plateau* SOBP (na rysunku 7.29 obszar zielony), przy czym wartości zmierzone w części proksymalnej są wyższe

niż w *plateau* SOBP. Poza polem wiązki protonowej obszarem niebieskim zaznaczono przedział wartości D_V/D_p , D_n/D_p oraz H/D_p , zmierzone przez detektory na krawędzi i bardzo blisko pola wiązki protonowej. Dla dalszych odległości od pola wiązki spadek dawki pochłoniętej od promieniowania gamma ma podobny charakter, niezależnie od typu użytych detektorów. Dawki od promieniowania gamma spadają o pięć rzędów wielkości na długości 45 cm.



Rysunek 7.29 Wykres zbiorczy przedstawiający wszystkie wyniki D_V/D_p , dla detektorów RPL, MTS-7, TLD-700, D_n/D_p dla pary detektorów MTS6-MTS7 oraz H/D_p PADCUAB, PADCNPI, które wykorzystano w pomiarach w fantomie wodnym dla wiązki gridowej, w funkcji odległości od kolimatora.

Wartości D_n/D_p poza wiązką protonową największy udział neutronów termicznych jest, blisko pola wiązki, wraz ze wzrostem odległości spada o ponad trzy rzędy wielkości.

W przypadku neutronów prędkich, równoważnik dawki H/D_p był mierzony tylko poza polem wiązki protonowej. Wartości H/D_p spadają na odcinku około 30 cm o ponad cztery rzędy wielkości.

Spadek zarejestrowanych wielkości dozymetrycznych charakteryzujących neutrony termiczne jest szybszy niż spadek wielkości charakteryzujących neutrony prędkie. Związane jest to z średnią długością drogi swobodnej w wodzie. Dla neutronów o energiach: 25 eV (termiczna), 2 MeV i 100 MeV, średnia droga swobodna obliczona na podstawie bazy danych Janis, wynosi odpowiednio 0,462 mm, 4,05 cm i 38,1 cm (Stolarczyk et al., 2018). Czynnikiem wpływającym na spadek strumienia neutronów prędkich jest ich spowalnianie w wodzie, a w przypadku neutronów termicznych jest ich absorpcja.

7.4.1 Porównanie rozkładów promieniowania wtórnego i rozproszonego w przypadku napromienienia techniką grid i techniką wiązki skanującej.

Zgromadzone w trakcie eksperymentu EURADOS „Grid Project” wyniki pomiarów dawek od neutronów i promieniowania gamma można porównać z podobnymi wynikami uzyskanymi w trakcie eksperymentu przeprowadzonego przez grupę EURADOS WG9 w 2013 roku w ośrodku radioterapii protonowej w Centro di Protonterapia (Trento, Włochy).

W eksperymencie przeprowadzonym w CCB IFJ PAN napromieniono pole podobne do zastosowanego w eksperymencie w Trento. Pole zostało zmodyfikowane poprzez wstawienie w wiązkę kolimatora gridowego. Kolimator ten znacząco zmienił rozkład dawki w obszarze proksymalnym wiązki

W obu przypadkach jako źródła promieniowania użyto skanującej wiązki protonowej z dedykowaną głowicą skanującą. Zastosowanie takiego samego zestawu dozymetrów umieszczonych w takich samych lub zbliżonych lokalizacjach w fantomie wodnym w obydwóch eksperymentach umożliwiło porównanie rozkładów dawek poza obszarem napromienienia.

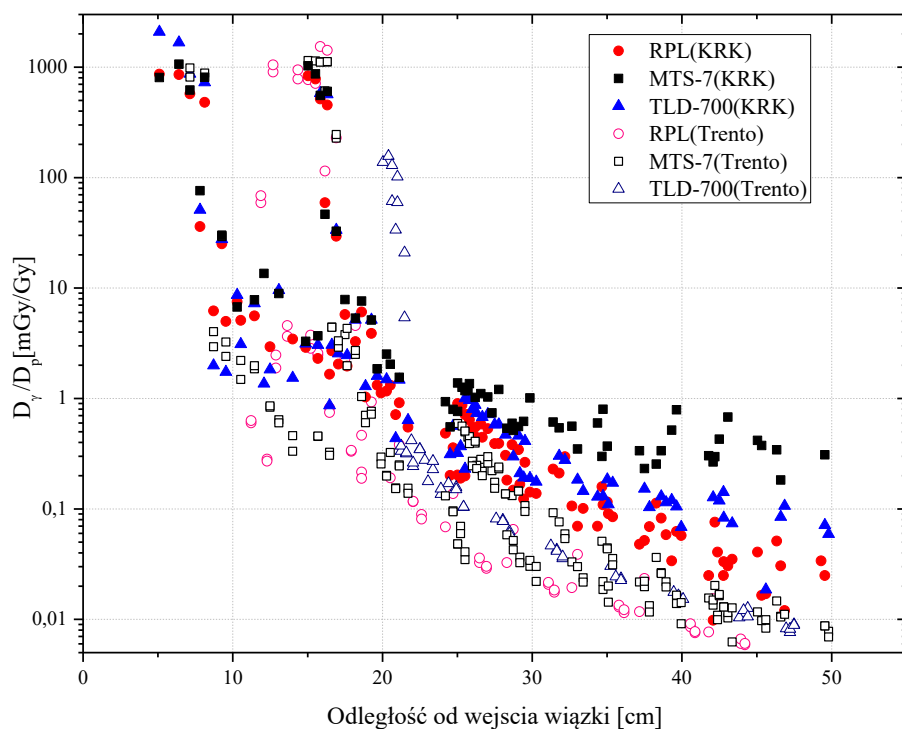
W eksperymencie w Trento w fantomie wodnym umieszczono detektory: MTS-6, MTS-7 przygotowane w IFJ PAN (w eksperymencie przeprowadzonym w Krakowie, TLD przygotowano w SCK-CEN), detektory RPL przygotowane w RBI, oraz detektory śladowe PADC przygotowane w UAB. Przy porównaniu wyników w legendzie zastosowano oznaczenia: KRK –eksperyment z wiązką gridową, oraz Trento – eksperyment z wiązką skanującą.

Na rysunku 7.30 przedstawiono wszystkie wyniki dla detektorów, które mierzyły dawki od promieniowania gamma, czyli wyniki z detektorów RPL, MTS-7 oraz TLD-700 w funkcji odległości od wejścia wiązki do fantomu wodnego.

W obszarze proksymalnym SOBP, w obu eksperymentach wartości dawki są na podobnym poziomie. W obszarze *plateau* SOBP, (w odległości 15 cm od wejścia wiązki) detektory w eksperymencie przeprowadzonym w Krakowie zmierzyły niższe dawki.

Poza polem wiązki protonowej wraz z odległością wartości D_v/D_p maleją od wartości 100 mGy/Gy zmierzonych w pobliżu krawędzi pola wiązki protonowej do wartości poniżej 0,3 mGy/Gy dla detektorów napromienionych w Krakowie i 0,01 mGy/Gy dla detektorów napromienionych w Trento. Przy czym grupy detektorów tych samych typów napromienione w podobnych odległościach od wlotu wiązki do fantomu, w eksperymencie w Krakowie zmierzyły wyższe dawki niż detektory eksponowane w trakcie eksperymentu w Trento. Różnice te zwiększają się wraz ze wzrostem odległości od wlotu wiązki do fantomu wodnego.

W odległości od 10 cm do 20 cm od wejścia wiązki wartości D_v/D_p są niższe od 10 mGy/Gy. Za spadkiem dystalnym wiązki protonowej w eksperymencie dla protonowej wiązki skanującej dawki promieniowania gamma maleją szybciej niż dla wiązki gridowej.



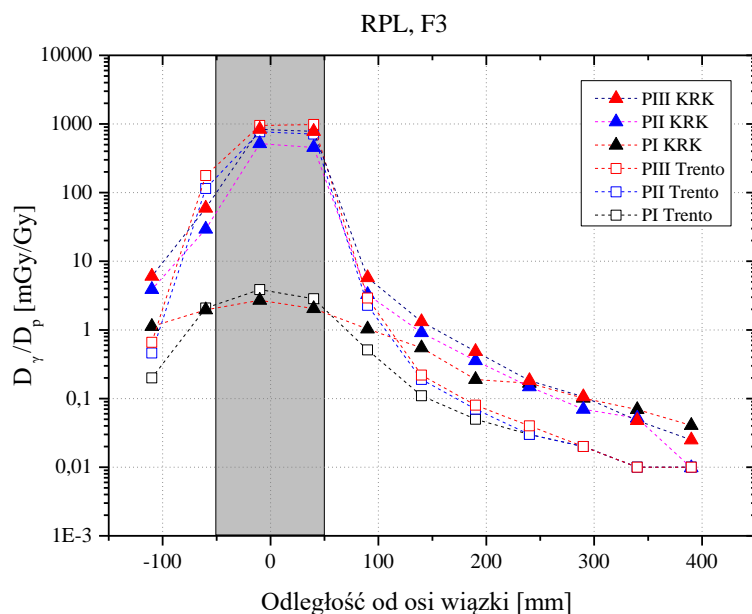
Rysunek 7.30 Porównanie dawki pochłoniętej D_V/D_p zmierzony detektorami RPL, MTS-7 oraz TLD-700 w funkcji odległości od wejścia wiązki w eksperymencie dla skanującej wiązki protonowej (Trento) oraz w eksperymencie dla wiązki gridowej (KRK).

W eksperymencie dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej formowanej kolimatorem gridowym poza polem wiązki protonowej detektory RPL(KRK) zmierzyły około 5-krotnie wyższe dawki promieniowania gamma niż RPL(Trento). Większe rozbieżności obserwuje się w przypadku detektorów TL, MTS-7 w odległości 30 cm od kolimatora zarejestrowały średnio 15 razy większe dawki niż w pomiarach w Trento, a detektorami TLD-700 dla wiązki gridowej zmierzyły średnio 10-krotnie większe dawki poza polem, co wskazuje na wyższy udział promieniowania gamma w eksperymencie dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.

Na obserwowane rozbieżności wyników wpływ ma inna geometria umieszczenia detektorów w fantomie wodnym w obu eksperymentach. Np. dla wiązki gridowej detektory MTS-7 umieszczone były w rurach w osi wiązki i 50 mm poniżej wiązki w trakcie eksperymentu w Trento detektory MTS-7 umieszczone były 50 mm oraz 100 mm poniżej osi wiązki. Podobnie, detektory TLD-700 w eksperymencie w Trento umieszczone były na spadku dystalnym wiązki protonowej we wszystkich dostępnych pozycjach w rurach. Na rysunku 7.30 wyniki z tych detektorów MTS-7 grupują się w odległości pomiędzy 10 cm a 22 cm od wlotu wiązki, a wartości D_V/D_p zawierają się w zakresie od 50 mGy/Gy do 150 mGy/Gy. W eksperymencie przeprowadzonym w Krakowie detektory tego typu umieszczane były głównie w rurach odległych o 50 mm oraz 100 mm od osi wiązki.

Porównanie wyników uzyskanych z detektorów RPL przeprowadzono dla detektorów eksponowanych ramach F3 i F5 w rurach PI, PII i PIII. W celu zobrazowania różnic w dawce

zarejestrowanych w detektorach umieszczonych w takich pozycjach, na rysunku 7.31 przedstawiono wyniki dla ramy F3.



Rysunek 7.31 Porównanie rozkładów dawki D_γ/D_p zmierzonych detektorami RPL w eksperymencie w Trento dla wiązki skanującej oraz w eksperymencie w Krakowie dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej na głębokości 150 mm (F3) w rurze w osi wiązki (PIII), 50 mm poniżej osi wiązki (PII) oraz 100 mm poniżej osi wiązki (PI).

W eksperymencie z kolimatorem gridowym, dawki rejestrowane od promieniowania gamma poza polem wiązki protonowej, widoczne na rysunku 7.31 dla odległości $d > 140$ mm był 5-krotnie wyższe niż w eksperymencie w Trento. Stosunek D_γ/D_p w rurze 100 mm poniżej osi wiązki w odległości $d = 90$ mm i $d = 290$ mm od osi wiązki wynosiły odpowiednio 1,0 mGy/Gy oraz 0,10 mGy/Gy w eksperymencie z kolimatorem gridowym, a wyniki uzyskane w eksperymencie Trento dały w tych samych punktach wartości odpowiednio 0,5 mGy/Gy i 0,02 mGy/Gy.

Wartości D_γ/D_p w osi wiązki otrzymane w eksperymencie z kolimatorem gridowym miały wartość 5,76 mGy/Gy dla $d = +90$ mm oraz 0,11 mGy/Gy dla $d = +290$ mm. W eksperymencie przeprowadzonym w Trento, w tych samych punktach pomiarowych, otrzymano 2,5 mGy/Gy oraz 0,01 mGy/Gy. Pomiary na głębokości ramy F5, za spadkiem dystalnym, wykazały 3-krotnie wyższe dawki w eksperymencie z kolimatorem gridowym niż w eksperymencie w Trento.

Na rysunku 7.32 zebrano wyniki gamma-równoważnika dawki D_n oraz równoważnika dawki H zmierzony detektorami PADC. W eksperymencie z wiązką gridową wykorzystano dwa rodzaje detektorów PADC z ośrodka UAB oraz NPI oraz detektory TL przygotowane w SCK-CEN. W eksperymencie w Trento wykorzystano jeden rodzaj detektorów PADC, przygotowany w UAB, detektory TL zostały przygotowane w IFJ PAN.

Analizując wyniki dawek promieniowania neutronowego, wyrażanych przez gamma-równoważnik dawki od neutronów oraz równoważnik dawki od neutronów w funkcji

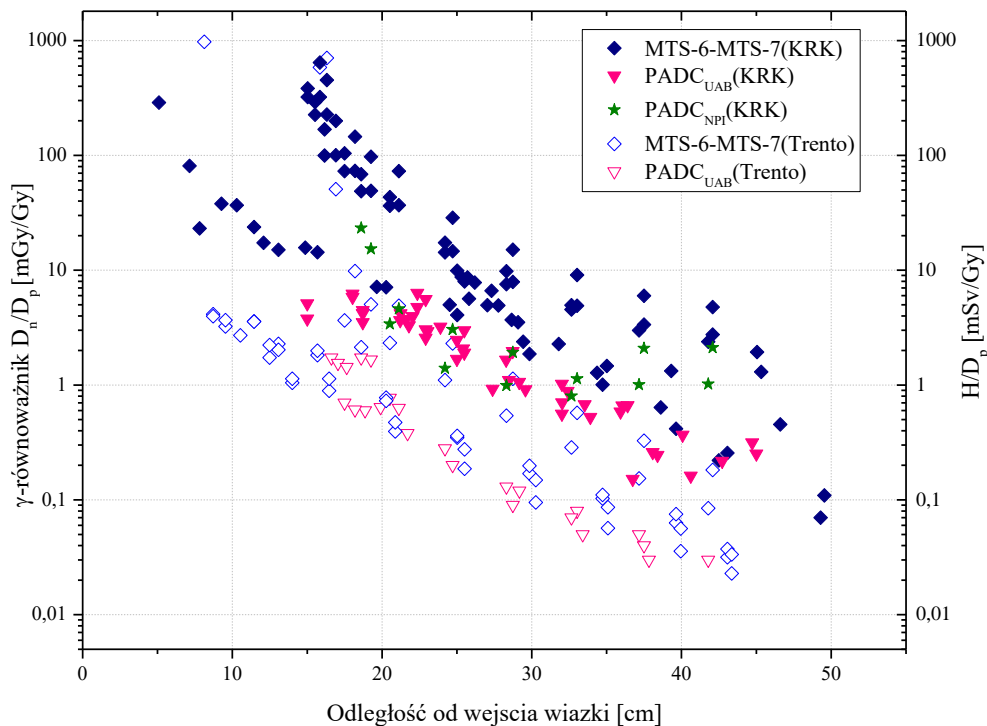
odległości od wejścia wiązki w fantom wodny, obserwuje się znaczące różnice między wynikami.

W obu eksperymentach, detektory MTS eksponowane w polu wiązki protonowej zmierzyły dawki nie przekraczające 1000 mGy/Gy.

Poza polem wiązki protonowej gamma-równoważniki dawki D_n/D_p oraz równoważniki dawki H/D_p otrzymane w obu eksperymentach systematycznie maleją. W pomiarach z wiązką gridową D_n/D_p zmieniały się od wartości 10 mGy/Gy w odległości 10 cm od wejścia wiązki do 100 mGy/Gy w odległości 20 cm. Te same wielkości zmierzone w tych samych odległościach w eksperymencie w Trento były o rząd wielkości niższe.

Wartości H/D_p w odległościach pomiędzy 10 cm a 20 cm od wlotu wiązki do fantomu zmieniały się w zakresie od 5 mSv/Gy do 8 mSv/Gy dla wiązki gridowej oraz w zakresie od 1,0 mSv/Gy do 2,5 mSv/Gy dla wiązki skanującej.

Wraz z oddalaniem się od wejścia wiązki systematycznie maleje udział neutronów termicznych oraz prędkich. Wartości gamma-równoważników dawki D_n/D_p oraz równoważnik dawki H/D_p maleje odpowiednio do 0,1 mGy/Gy i 0,4 mSv/Gy w pomiarach z Krakowa, oraz do 0,04 mGy/Gy i 0,03 mSv/Gy w pomiarach w Trento.

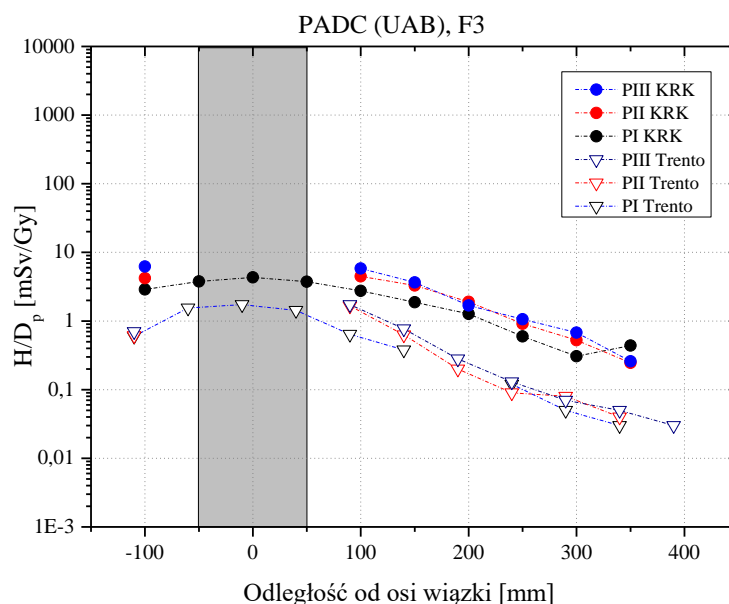


Rysunek 7.32 Porównanie gamma-równoważnika dawki D_n/D_p obliczony z różnicy odczytu detektorów MTS-6 i MTS-7 oraz równoważnika dawki H/D_p obliczony na podstawie pomiaru detektorami $PADC_{UAB}$ oraz $PADC_{NPI}$ w eksperymencie dla skanującej wiązki protonowej (Trento) oraz w eksperymencie dla wiązki gridowej (KRK).

Na rysunku 7.33 pokazano jak zmieniają się wartości H/D_p w miarę oddalania się od osi wiązki protonowej. Do porównania wybrano wyniki z detektorów $PADC_{UAB}$ umieszczone

w ramie F3 w rurach PI, PII i PIII. Wartości otrzymane w przestrzennie frakcjonowanej wiązce protonowej są dla wszystkich pozycji wyższe niż otrzymane w ołówkowej wiązce skanującej.

Największą różnicę uzyskano dla wysokości PI, gdzie stosunek równoważnika dawki $H/D_p(KRK)$ do równoważnika dawki $H/D_p(Trento)$ w obszarze d od -50 mm do +50 mm wynosi średnio 2,5, a w odległości $d > +90$ mm jest nawet 5-krotnie wyższy. W pracy (Stolarczyk et al., 2018) podano, że 10 cm od osi wiązki równoważnik dawki od neutronów wynosił ok. 0,7 mSv/Gy, a 30 cm od środka pola około 0,06 mSv/Gy. W eksperymencie z kolimatorem gridowym w tych samych punktach pomiarowych uzyskano odpowiednio 2,75 mSv/Gy i 0,31 mSv/Gy. Detektory $PADC_{UAB}$ umieszczone wyżej w fantomie wodnym tj. na wysokości pod osią wiązki w rurach PII i w obszarze pola wiązki zostały nasycone PIII i nie był możliwy ich odczyt. Poza polem wiązki stosunek H_{KRK}/D_p do H_{Trento}/D_p nie był stały i rósł z odległością od osi wiązki. W odległości 10 cm od osi wiązki H_{Trento}/D_p wynosił ok. 1,5 mSv/Gy, a 30 cm od środka pola 0,06 mSv/Gy, dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki odpowiednio 5,83 mSv/Gy oraz 0,68 mSv/Gy dla pomiarów prowadzonych w F3 i PIII.



Rysunek 7.33 Porównanie rozkładów równoważnika dawki H/D_p zmierzonych detektorami $PADC_{UAB}$ w eksperymencie w Trento dla wiązki skanującej oraz w eksperymencie w CCB dla przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej na głębokości 150 mm (F3) oraz w rurze w osi wiązki (PIII), 50 mm poniżej osi wiązki (PII) oraz 100 mm poniżej osi wiązki (PI).

Na rysunku 7.34 zebrano wyniki otrzymane ze wszystkich detektorów, które były eksponowane w trakcie eksperymentu w Trento oraz w eksperymencie w Krakowie. Porównanie wyników z tych eksperymentów pokazuje, że formowanie wiązki kolimatorem gridowym powoduje wzrost dawek wszystkich mierzonych w eksperymentach składowych promieniowania wtórnego i rozproszonego.

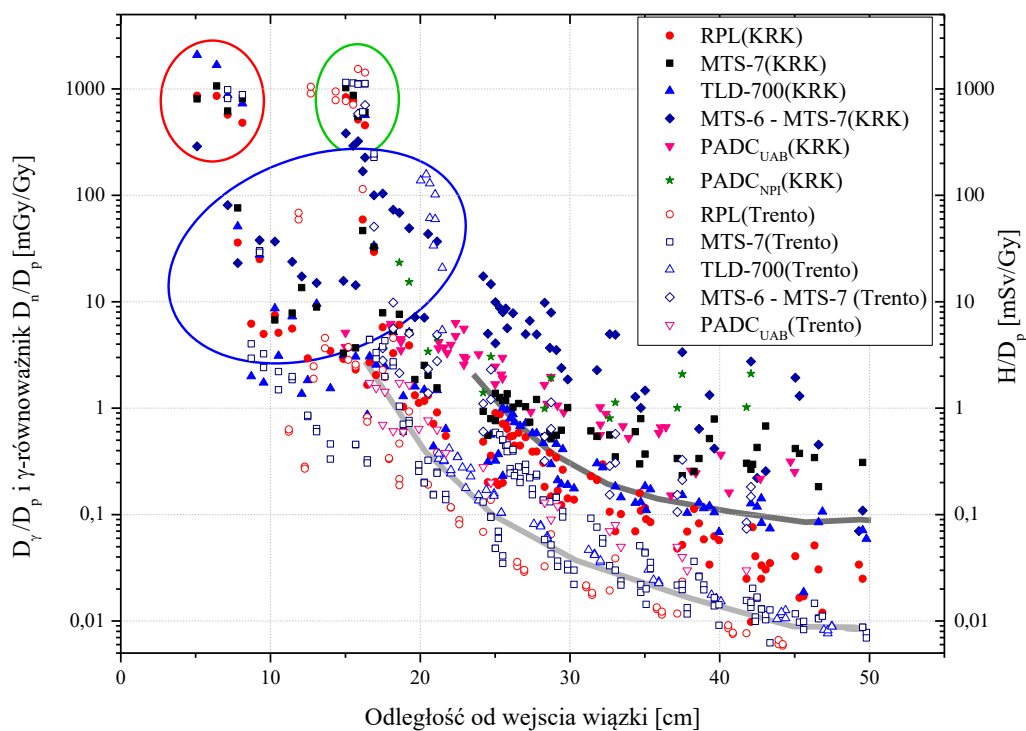
W przypadku promieniowania gamma stwierdzono 5-krotny wzrost dawki pochłoniętej D_v/D_p , poza wiązką protonową, w przypadku neutronów termicznych 15-krotny wzrost

gamma-równoważnika dawki D_n/D_p , a w przypadku neutronów prędkich 8-krotny wzrost równoważnika dawki H/D_p w stosunku do wartości zmierzonych w wiązce skanującej.

Kolimator gridowy znacząco wpływa na rozkład głębokościowy dawki powodując podniesienie dawki w proksymalnej części wiązki protonowej. Podwyższone wyniki dawki z detektorów umieszczonych w części proksymalnej wiązki protonowej zaznaczono czerwonym obrysem na rysunku 7.34. W obszarze blisko środka SOBP wyższe wartości zmierzły detektory w Trento. Obszar ten zaznaczono na rysunku 7.34 zielonym obrysem. Obrysem niebieskim objęto wyniki dla detektorów umieszczonych na krawędzi pola i w bardzo bliskim jego otoczeniu.

Na rysunku 7.34 zaznaczono krzywe spadku dawki promieniowania wtórnego i rozproszonego poza polem wiązki protonowej, dla wiązki przestrzennie frakcjonowanej (ciemnoszara krzywa) kolimatorem gridowym oraz dla wiązki skanującej (jasnoszara krzywa).

Wartości uzyskane poza polem wiązki w eksperymencie w Tranto są o około rząd wielkości niższe od uzyskanych w eksperymencie „Grid Project”.



Rysunek 7.34 Porównanie wyników dawki pochłoniętej D_γ/D_p zmierzonej detektorami RPL, MTS-7, TLD-700, gamma-równoważnika dawki D_n/D_p obliczony z różnicy detektorów MTS-6 i MTS-7 oraz równoważnika dawki H/D_p obliczony na podstawie pomiaru detektorami $PADC_{UAB}$ oraz $PADC_{NPI}$ w eksperymencie dla skanującej wiązki protonowej (Trento) oraz w eksperymencie dla wiązki gridowej (KRK).

7.4.2 Porównanie uzyskanych wyników dawek od promieniowania wtórnego i rozproszonego z danymi literaturowymi

Informacje dotyczące wartości dawek od promieniowania rozproszonego w radioterapii protonowej można znaleźć w wielu pracach (Zheng et al., 2007), (Zheng et al., 2008), (Pérez-Andjar et al., 2009), (Zhang, Pérez-Andújar, et al., 2010), (Schneider et al., 2015), (Mojżeszek et al., 2017) (Schneider et al., 2002), (Yan et al., 2002), (Mesoloras et al., 2006), (Zacharatou Jarlskog et al., 2008), (Wroe et al., 2009). Badania w tym kierunku prowadzone były zarówno dla wiązek formowanych pasywnie, jak i dla ołówkowych wiązek skanujących. Wpływ na wielkość dawek od promieniowania rozproszonego mają takie parametry jak techniki dostarczania wiązki, energii protonów, rozmiar pola terapeutycznego, a także warunków przeprowadzania pomiaru i rodzaj detektora neutronów (Schneider et al., 2002), (Yan et al., 2002), (Mesoloras et al., 2006), (Zheng et al., 2007), (Zacharatou Jarlskog et al., 2008), (Wroe et al., 2009), (Clasie et al., 2010). Wszystkie te czynniki powodują, że raportowanych dawek jest duży, a porównania trudne do przeprowadzenia.

Temat wtórnych neutronów w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej został poruszony dotychczas przez dwa zespoły badawcze. W pracy (Leite et al., 2021) przedstawiono porównanie równoważnika dawki od neutronów dla wiązki protonowej formowanej pasywnie DS, ołówkowej skanującej wiązki protonowej PBS oraz przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej pSFRT. Porównanie przeprowadzono w Centrum Terapii ICPO w Orsay dla wiązek protonowych z zakresu energii od 100 MeV do 200 MeV dla pola wiązki 5 cm × 5 cm o modulacji 9 cm. W technice DS oraz pSFRT zastosowano mosiężny kolimator o grubości 6,5 cm odpowiednio z pojedynczym otworem o średnicy 5,5 cm oraz z układem szczelinami o szerokości 0,4 mm i c-t-c 4,0 mm. Dawki podane w pracy zostały podane na całkowitą dawkę podawaną w trakcie radioterapii.

Równoważnik dawki od neutronów $H^*(10)$ obliczono przy użyciu algorytmów Monte Carlo a pomiary wykonano przy użyciu miernika WENDI-II. Obliczone metodą MC wartości $H^*(10)$ posiadały dobrą zgodność z pomiarami, oraz potwierdziły, że technika PBS daje najniższe dawki. W przypadku wiązki przestrzennej frakcjonacji, dawki od neutronów są niższe niż dla techniki pasywnej, mimo wyższych dawek od neutronów raportowanych dla narządów położonych bliżej napromienianej objętości (od 2,2 mGy do 43,4 mGy w przypadku pSFRT), podczas gdy narządy położone dalej od napromienianego pola otrzymały większą dawkę dla pasywnie rozpraszanej wiązki (od 0,8 mGy do 4,8 mGy dla pSFRT). Zmierzone wartości równoważnika dawki H przeliczone na 1 Gy dawki terapeutycznej w odległości 100 cm od izocentrum w osi wiązki wynosiły 0,13 mSv/Gy dla 150 MeV oraz 0,30 mSv/Gy dla 200 MeV. Pod kątem 90° do osi wiązki w odległości 3,6 m od izocentrum stanowiska $H^*(10)/D_p$ stanowił odpowiednio 0,06 mSv/Gy oraz 0,11 mSv/Gy.

W pracy (Charyyev & Chris Wang, 2020) przedstawiono wyniki przestrzennego równoważnika dawki $H^*(10)/D_p$, które zostały wyznaczone przy użyciu kodu Monte Carlo TOPAS i zweryfikowane przy użyciu miernika WENDI-II ustawianego pod różnymi kątami

(135°, 180°, 225° i 270°) w stosunku do osi wiązki i w różnych odległościach (11 cm, 58 cm i 105 cm) od izocentrum stanowiska. Obliczenia i pomiary wykonano dla dwóch konfiguracji układu napromieniania: konfiguracji z kolimatorem gridowym ($d= 3,0$ mm i c-t-c 6,0 mm) i bez kolimatora gridowego. Dla układu z kolimatorem gridowym stwierdzono 10-krotny wzrost przestrzennego równoważnika dawki od neutronów dla przestrzennej frakcjonacji wiązki. Wartości $H^*(10)/D_p$ zmieniła się od 3,23 mSv/Gy przy odległości 11 cm do 0,02 mSv/Gy przy odległości 105 cm.

Wyniki uzyskane w ramach eksperymentu „Grid Project” wykonanego w Krakowie pokazują zależności zbliżone z prezentowanymi w przedstawionych powyżej pracach. Równoważnik dawki od neutronów na dawkę terapeutyczną w odległości 14 cm od izocentrum stanowiska zmierzony detektorami $PADC_{UAB}$ wynosi 3,41 mSv/Gy, a zmierzony detektorami $PADC_{NPI}$ wynosiła 3,65 mSv/Gy.

Najwyższą wartość H_{NPI}/D_p , równą 23,34 mSv/Gy, zmierzono na głębokości 150 mm w odległości 4 cm od krawędzi pola wiązki protonowej. Najniższe wartości H_{UAB}/D_p 0,4 mSv/Gy i H_{NPI}/D_p 1 mSv/Gy zmierzono w punktach pomiarowych położonych najdalej od kolimatora, tj. w odległości 42 cm.

W pracy (Prusator et al., 2018), dla wiązek protonowych formowanych pasywnie raportowano wartości równoważnika dawki od neutronów na dawkę terapeutyczną na podobnym poziomie. Dla wiązki protonowej o energii 250 MeV i modulacji 20 cm zmierzone miernikiem WENDI II wartość H/D_p przez wiązkę malały od 0,5 mSv/Gy w odległości od 20 cm do 0,32 mSv/Gy w odległości 150 cm od izocentrum. W pracy (Han et al., 2017) dla wiązki protonów o energii 217,8 MeV i modulacji 5 cm i w pomiarach wykonanych detektorem WENDI-II umieszczonym w osi wiązki, w odległości 50 cm od izocentrum wartość równoważnika dawki od neutronów na dawkę terapeutyczną wynosiła 0,47 mSv/Gy, w odległości 100 cm 0,31 mSv/Gy, a w odległości 150 cm 0,21 mSv/Gy.

W 1997 roku (Binns & Hough, 1997) opublikowali wyniki z pomiaru równoważnika dawki od neutronów określonej dla pacjenta dla wiązki protonów o energii 200 MeV, która w zależności od miejsca pomiaru wyniosła od 33 mSv/Gy do 80 mSv/Gy.

Dla porównania, dla napromieniania przy pomocy wiązki protonowej o energii 177 MeV techniką PBS poza polem wiązki pierwotnej w zależności od miejsca pomiaru w fantomie wodnym wartości równoważnika dawki od neutronów zawierały się w przedziale od 0,9 mSv/Gy do 37 mSv/Gy (Schneider et al., 2002).

Porównując wartości uzyskane w eksperymencie „Grid Project” z danymi literaturowymi, można stwierdzić, że uzyskane dla przestrzenie frakcjonowanej wiązki protonowej wartości dawek promieniowania wtórnego i rozproszonego, zarówno od promieniowania gamma jak i od neutronów są zgodne co do rzędu wielkości z wielkościami raportowanymi w przypadku stosowania technik pasywnych dostarczania wiązki protonowej oraz przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.

7.5 Podsumowanie i wnioski

Przedstawione w pracy wyniki są efektem współpracy w ramach grupy EURADOS i przeprowadzonego w ramach tej grupy eksperymentu „Grid Project”.

Eksperyment polegał na napromienieniu pola promieniowania o wymiarach $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ umieszczonego w fantomie wodnym ołówkową wiązką skanującą. Wykorzystana do napromieniania wiązka ołówkowa, została zmodyfikowana poprzez umieszczenie w torze wiązki przed fantomem wodnym kolimatora gridowego.

Na potrzeby eksperymentu opracowany został projekt wykonania specjalnego kolimatora, który formował pole promieniowania przy pomocy siatki odpowiednio ustawionych otworów. Optymalizację parametrów kolimatora gridowego (c-t-c i odległość d od środka otworów) przeprowadzono przy pomocy programu FLUKA. Na podstawie wyników symulacji przygotowano projekt mosiężnego kolimatora gridowego, w którym w polu o wymiarach $99\text{ mm} \times 99\text{ mm}$ regularnie, w odstępach c-t-c $6,0\text{ mm}$ rozmieszczono otwory o średnicy $3,0\text{ mm}$. Grubość kolimatora określono na 40 mm .

Weryfikację planu i dozymetrię przeprowadzono dla dwóch konfiguracji układu napromieniania, dla konfiguracji geometrii odpowiadającej tej z planu napromieniania oraz konfiguracji układu napromieniania uzupełnioną o kolimator gridowy. Dozymetria wykonana w konfiguracji bez kolimatora miała na celu weryfikację poprawności przygotowanego planu napromieniania, sprawdzenie wartości dostarczonej dawki z dawką zaplanowaną oraz stanowiła punkt odniesienia dla dozymetrii wykonanej w układzie uzupełnionym o kolimator gridowy. Pomiary te dostarczyły informacji o dawce w polu promieniowania przewidzianym do wykonania napromieniania w trakcie eksperymentu. W trakcie dozymetrii przygotowywanych wiązek zmierzone zostały profile poprzeczne obydwóch pól promieniowania. Wykonano pomiary dawki i pomiary rozkładów dawki na różnych głębokościach w fantomie wodnym.

Istotnym wynikiem wykonanej dozymetrii było określenie, o ile należy zwiększyć liczbę podanych jednostek monitorowych, aby w połowie *plateau* SOBP otrzymać 2 Gy . Pomiary kształtu pola promieniowania wykonane urządzeniem LynX pokazały, że rozkład głębokościowy dawki w obszarze *plateau* SOBP jest pochylony w stronę krawędzi dystalnej wiązki, a profile poprzeczne nie są tak płaskie jak w przypadku pola formowanego przez skanującą wiązkę ołówkową bez kolimatora. Korekcja kształtu pola promieniowania wymagałaby zmiany planu napromieniania, w stopniu, który nie jest możliwy do realizacji oprogramowaniem Eclips. Dlatego w eksperymencie zdecydowano się na użycie przygotowanego pola promieniowania bez wprowadzania dodatkowych korekcji.

Napromienienia detektorów przeprowadzono na stanowisku gantry w CCB IFJ PAN dla fantomu wodnego wypełnionego zestawami różnych typów detektorów TLD, detektorów RPL oraz detektorów PADC.

Wszystkie wyniki uzyskane z detektorów uczestniczących w eksperymencie odczyty zostały przeliczone na 1 Gy dawki pochłoniętej, dostarczonej do izocentrum stanowiska przez wiązkę protonową. Dla tak znormalizowanych danych wyznaczone zostały rozkłady dawki, rozkłady gamma-równoważnika dawki od neutronów, oraz rozkłady równoważnika dawki od neutronów w geometrii związanej z osią wiązki protonowej i fantomem, w którym wykonano napromieniania. Uzyskano szereg rozkładów prezentujących parametry pola promieniowania zmierzone na różnych głębokościach w fantomie oraz w różnej odległości od osi wiązki.

Analiza zmienności pola promieniowania gamma, neutronów termicznych oraz neutronów prędkich w funkcji odległości od kolimatora gridowego oraz w funkcji odległości od izocentrum stanowiska gantry, czyli od środka *plateau* SOBP uformowanego przez wiązkę protonową wykazała, że najwyższe wartości dawki pochłoniętej zarejestrowano w obszarze proksymalnym pola wiązki protonowej oraz w obszarze *plateau* SOBP. Wartości zmierzone w części proksymalnej wiązki, były wyższe niż zmierzone w *plateau* SOBP. Dla detektorów napromienionych poza polem wiązki protonowej spadek dawki pochłoniętej od promieniowania gamma miał podobny charakter zarówno w funkcji odległości od kolimatora jaki i w funkcji odległości od izocentrum. Przy czym wartości dawek w funkcji odległości od kolimatora spadały wolniej ze wzrostem odległości od kolimatora niż w odległości od izocentrum. Wartości gamma-równoważników dawki od neutronów w polu wiązki nie przekraczały 1000 mGy/Gy. Poza wiązką protonową najwyższe wartości D_n zostały zmierzone blisko krawędzi obszaru pola terapeutycznego. Wraz ze wzrostem odległości D_n/D_p spada na długości 30 cm o ponad trzy rzędy wielkości.

W przypadku neutronów prędkich, wartości H/D_p spadają na odcinku około 30 cm o ponad cztery rzędy wielkości. Spadek wielkości dozymetrycznych związany z neutronami termicznymi jest szybszy niż spadek wielkości charakteryzujących neutrony prędkie.

Przedstawione w pracy rozkłady przestrzenne mierzonych wielkości dozymetrycznych pozwalają sformułować wniosek, że w przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej, w której wiązka formowana jest przy pomocy kolimatora gridowego, głównym źródłem promieniowania gamma i neutronów jest kolimator.

Zebrane w trakcie eksperymentu „Grid Project” dane dotyczące promieniowania wtórnego i rozproszonego zostały wykorzystane do sprawdzenia zmienności parametrów dozymetrycznych pola promieniowania wtórnego i rozproszonego pomiędzy napromienianiem techniką grid i techniką ołówkowej wiązki skanującej. W tym celu porównano wyniki uzyskane w eksperymencie „Grid Project” z wynikami przeprowadzonymi w ośrodku w Trento. Porównanie wyników pokazało, że formowanie wiązki kolimatorem gridowym powoduje wzrost dawek wszystkich mierzonych w eksperymentach składowych promieniowania wtórnego i rozproszonego w stosunku do napromieniania techniką PBS. Stwierdzono 5-krotny wzrost dawki pochłoniętej w przypadku napromieniania przestrzennie frakcjonowaną wiązką protonową stosunku do napromieniania techniką PBS. W przypadku neutronów termicznych stwierdzono 15-krotny wzrost gamma-równoważnika dawki od

neutronów, a w przypadku neutronów prędkich wzrost był 8-krotny. Przyczyną takich zmian było zastosowanie kolimatora gridowego, w którym znaczna część protonów została zatrzymana.

Wyniki zebrane w trakcie eksperymentu „Grid Project” porównano z danymi dostępnymi w literaturze. W szczególności z eksperymentami, w których wykorzystano pasywnie formowane wiązki protonowe formowane przy pomocy mosiężnych kolimatorów, a SOBP formowano przy pomocy śmigieł modulatorów zasięgu. Uzyskane dla przestrzeni frakcjonowanej wiązki protonowej wartości dawek promieniowania wtórnego i rozproszonego, zarówno od promieniowania gamma jak i od neutronów są, co do rzędu wielkości, zgodne z wielkościami raportowanymi w przypadku stosowania technik pasywnych dostarczania wiązki protonowej. Uzyskane wyniki są również zgodne z wielkościami raportowanymi w literaturze uzyskanymi w innych eksperymentach prowadzonych z wykorzystaniem przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej.

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

Radioterapia protonowa jest metodą, która w znacznym stopniu pozwala oszczędzać organy krytyczne, szczególnie te położone blisko napromienianej objętości. Wprowadzenie głowic wykorzystujących do napromieniania skanującą wiązkę ołówkową znacząco poprawiło konformalność dostarczanej dawki oraz zmniejszyło poziom promieniowania wtórnego i rozproszonego, na który narażeni są pacjenci w trakcie napromieniania.

Radioterapia nowotworów w niektórych lokalizacjach lub wielkość napromienianych guzów w szczególnych sytuacjach mogą powodować odczyny popromienne lub skutki uboczne, które próbuje się minimalizować.

Jednym z przypadków, w którym pasywnie formowana wiązka protonowa może powodować skutki uboczne w postaci powikłań popromiennych, jest radioterapia protonowa nowotworów oka, gdy napromienianie prowadzone jest przez częściowo lub całkowicie zamkniętą powiekę. Z sytuacją taką mamy do czynienia, gdy nie jest możliwe odsunięcie powieki poza pole wiązki protonowej, np. ze względu na anatomiczną budowę twarzy pacjenta lub niewielką rozciągliwość powieki pacjenta. Ponieważ w radioterapii protonowej nowotworów oka dawkę terapeutyczną podaje się metodą hypofracjonacji, liczba frakcji zredukowana jest najczęściej do czterech frakcji, a dawka 15 Gy(RBE), podawana w trakcie jednej frakcji może powodować uszkodzenia popromienne skóry powieki. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo takich powikłań, w pracy zaproponowano zastosowanie przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej, która mogłaby zostać wykorzystana do napromieniania oka przez powiekę.

Pomiary wykonano przy pomocy aparatury wykorzystywanej do kontroli jakości wiązki na stanowisku radioterapii. Wybrano aparaturę, która zapewniała możliwie wysoką rozdzielczość przestrzenną pomiarów dawki, zarówno w przypadku pomiarów profili poprzecznych jak i głębokościowych. Miało to istotne znaczenie, gdyż w wiązkach przestrzennie frakcjonowanych występują duże zmiany wartości dawki na małych odległościach. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu oprogramowania FLUKA, wykorzystanego do modelowania transportu promieniowania metody *Monte Carlo*.

W trakcie realizacji niniejszej pracy pokazano w jaki sposób można uformować przestrzennie frakcjonowaną wiązkę protonową, która mogłaby zostać użyta w radioterapii protonowej nowotworów oka. Obliczenia prowadzące do optymalizacji parametrów kolimatorów wielootworkowych oraz geometrii układu napromieniania przy użyciu oprogramowania FLUKA pozwoliły wytypować dwa kolimatory gridowe. Dla wytypowanych kolimatorów zweryfikowano pomiarowo rozkłady poprzeczne i głębokościowe dawki z wykorzystaniem aparatury stosowanej do kontroli jakości wiązki na stanowisku radioterapii oka przy cyklotronie AIC-144. Zaproponowane parametry kolimatorów gridowych umożliwiają uformowanie najkorzystniejszego rozkładu dawki na wlocie wiązki przy całkowitym dosunięciu układu pomiarowego do kolimatora. Dla minimalnej odległość CPD

3,5 cm, która jest możliwa przy napromienianych pacjenta na tym stanowisku optymalnym rozwiązaniem jest zastosowanie kolimatora o średnicy otworów 1,0 mm i c-t-c 2,0 mm.

Do napromieniania guzów wewnątrzgałkowych konieczna jest wiązka, która zapewni jednorodny rozkład dawki w obszarze guza. Do formowania SOBP dla wiązki gridowej o średnicy mini-wiązki 1,0 mm i odstępów od ich środków 2,0 mm, zaprojektowano modulatory dla pełnego zasięgu i połowy modulacji, dla których zmierzono rozkłady poprzeczne dawki na różnych głębokościach w wodzie oraz wyznaczono rozkłady głębokościowe wartości PVDR dla różnych wartości CPD.

Zgromadzone dane pomiarowe, przedstawione analizy i uzyskane wyniki prowadzą do wniosku, że możliwe jest uformowanie pola promieniowania, które będzie mogło być wykorzystane do zabiegów w radioterapii protonowej nowotworów oka. Kształt poprzecznych i głębokościowych rozkładów dawki będzie zależał zarówno od parametrów zastosowanego kolimatora, jak i od geometrii układu napromieniania. Badania pokazały, że duży wpływ na frakcjonowanie wiązki ma parametr CPD. Zmniejszając wartość CPD można uzyskać głębszą frakcjonację wiązki, zwiększając CPD zmniejsza się przestrzenna frakcjonacja wiązki charakteryzowana przez parametr PVDR. Dla wartościach CPD przekraczających 9,3 mm piki i doliny zanikają nawet na wlocie wiązki. Minimalna odległość CPD 3,5 cm, która jest możliwa przy napromienianych pacjenta pozwala, niezależnie od szerokości modulacji na uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki dopiero od pewnej głębokości. Nie jest to jednak przeszkodą w zastosowaniu wiązki gridowej w radioterapii protonowej nowotworów oka, gdyż metoda ta powinna być stosowana wyłącznie do napromieniania głęboko położonych guzów i prowadzenia wiązki przez powiekę.

Napromienianie przy pomocy przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej guza znajdującego się w gałce ocznej dla podania dawki terapeutycznej wymaga podania znacznie wyższej fluencji protonów niż ta jaka dostarczana jest przy klasycznej radioterapii protonowej. W przypadku terapii gridowej około 80% protonów jest zatrzymywanych w materiale kolimatora. Zatrzymywane w kolimatorze protony są źródłem promieniowania gamma i neutronów. Promieniowanie to deponuje energię w ciele pacjenta i może być przyczyną wtórnych nowotworów.

Zbadanie jak wyglądają rozkłady dawek dostarczanych przez promieniowanie wtórne i rozproszone powstające w trakcie przestrzennie frakcjonowanej radioterapii protonowej było drugim celem pracy. W ramach grupy EURADOS WG9 przeprowadzono eksperyment „Grid Project”. Analiza zmienności pola promieniowania gamma, neutronów termicznych oraz neutronów prędkich w funkcji odległości od kolimatora gridowego oraz w funkcji odległości od izocentrum stanowiska gantry, czyli od środka *plateau* SOBP uformowanego przez wiązkę protonową wykazała, że najwyższe wartości dawki pochłoniętej około 2000 mGy/Gy, zarejestrowano w obszarze proksymalnym pola wiązki protonowej. W obszarze *plateau* SOBP, zmierzono wartości na poziomie 800 mGy/Gy. Dla detektorów napromienionych poza polem wiązki protonowej spadek dawki pochłoniętej od promieniowania gamma D_v miał podobny

charakter zarówno w funkcji odległości od kolimatora jaki i w funkcji odległości od izocentrum. Najwyższe wartości dawki pochłoniętej D_V/D_p oraz gamma-równoważnika dawki D_n/D_p zmierzono w punktach najbliższej pola wiązki protonowej i nie przekraczały 200 mGy/Gy. Wraz ze wzrostem odległości D_V/D_p i D_n/D_p spada o ponad trzy rzędy wielkości na odcinku około 30 cm, w przypadku neutronów prędkich, wartości H/D_p spadają o ponad cztery rzędy wielkości.

Analiza porównawcza dwóch eksperymentów dotyczących pomiarów pola promieniowania wtórnego i rozproszonego pomiędzy napromienianiem techniką grid i techniką ołówkowej wiązki skanującej pokazało, że formowanie wiązki kolimatorem gridowym powoduje wzrost dawek wszystkich mierzonych w eksperymentach składowych promieniowania wtórnego i rozproszonego w stosunku do napromieniania techniką PBS. Stwierdzono 5-krotny wzrost dawki pochłoniętej od promieniowania gamma, 15-krotny wzrost gamma-równoważnika dawki od neutronów oraz 8-krotny wzrost równoważnika dawki od neutronów prędkich w przypadku napromieniania przestrzennie frakcjonowaną wiązką protonową stosunku do napromieniania techniką PBS.

Reasumując, napromienianie techniką grid, generuje wyższe dawki od promieniowania wtórnego i rozproszonego niż w przypadku napromieniania wykonywanych techniką PBS. Dawki te nie odbiegają jednak od dawek, na jakie eksponowani są pacjenci w przypadku zabiegów napromieniania wykonywanych wiązką protonową formowaną technikami pasywnymi, a korzyści wynikające z zastosowania techniki gridowej mogą polegać na większej ochronie tkanek zdrowych, które znajdują się na drodze wiązki protonowej.

Przedstawiony w pracy sposób formowania przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań nad wprowadzeniem przestrzennie frakcjonowanej wiązki protonowej w radioterapii nowotworów oka. Wprowadzenie napromieniania przez zamkniętą powiekę przy napromienianiu guzów zlokalizowanych w tylnej części gałki ocznej znacznie ułatwiłoby prowadzenie zabiegu i ograniczyłoby dyskomfort pacjenta związany z koniecznością stosowania retraktorów. Napromienienie powieki oraz proksymalnej części gałki ocznej przestrzennie frakcjonowaną wiązką protonową ma szansę znacząco ograniczyć powstawanie powikłań popromiennych i przyspieszyć proces regeneracji zdrowej tkanki w tych strukturach.

Wdrożenie takiej metody napromieniania wymaga jednak przeprowadzenia wielu badań, w szczególności dotyczących odpowiedzi struktur tkankowych na napromieniania metodą grid. Przebadane w ramach realizacji pracy rozkłady dawki dla wiązek protonowych formowane przy pomocy kolimatorów wielootworkowych mogą zostać wykorzystane do badań radiobiologicznych. Interesujące mogłoby być rozpoczęcie badań radiobiologicznych z wykorzystaniem struktur tkankowych, np. z wykorzystaniem sztucznej skóry. Wiązka protonowa, której własności dozymetryczne przedstawiono w rozprawie stanowi doskonałe narzędzie do prowadzenia takich prac.

LITERATURA

- Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Dubois, P. A., Asai, M., Barrand, G., Capra, R., Chauvie, S., Chytracsek, R., Cirrone, G. A. P., Cooperman, G., Cosmo, G., Cuttone, G., Daquino, G. G., Donszelmann, M., Dressel, M., Folger, G., Foppiano, F., ... Peirgentili, M. (2006). Geant4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1).
<https://doi.org/10.1109/TNS.2006.869826>
- Andreo, P., Burns, D. T., Nahum, J., Seuntjens, F. A. (2017). Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry. In *John Wiley & Sons* (Vol. 45, Issue 11). <https://doi.org/10.1002/mp.13164>
- Arjomandy, B., Sahoo, N., Ding, X., & Gillin, M. (2008). Use of a two-dimensional ionization chamber array for proton therapy beam quality assurance. *Medical Physics*, 35(9).
<https://doi.org/10.1118/1.2963990>
- Avery, S., Cardin, A., Lin, L., Kirk, M., Kassaei, A., & Maryanski, M. J. (2015). 3D dose verification with polymer gel detectors of brain-spine match line for proton pencil beam cranio-spinal: A preliminary study. *Journal of Physics: Conference Series*, 573(1).
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/573/1/012020>
- Baczańska, K. (2019). *Badanie rozkładów dawki w przestrzennie frakcjonowanej wiązce protonowej - praca inżynierska*. Akademia Górniczo-Hutnicza.
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. In *International Journal of Medical Sciences* (Vol. 9, Issue 3).
<https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Berger, M. J., Coursey J. S., Z. M. A. i C. J. (2005). *ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.3)* Natl. Inst. Stand. Technol. Online:
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>. 90(1993), 1–17.
- Bertho, A., Ortiz, R., Juchaux, M., Gilbert, C., Lamirault, C., Pouzoulet, F., Polledo, L., Liens, A., Warfving, N., Sebric, C., Jourdain, L., Patriarca, A., de Marzi, L., & Prezado, Y. (2021). First evaluation of temporal and spatial fractionation in proton minibeam radiation therapy of glioma-bearing rats. *Cancers*, 13(19). <https://doi.org/10.3390/cancers13194865>
- Bethe, H. (1930). Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Annalen Der Physik*, 397(3). <https://doi.org/10.1002/andp.19303970303>
- Bettega, D., Calzolari, P., Chauvel, P., Courdi, A., Herault, J., Iborra, N., Marchesini, R., Massariello, P., Poli, G. L., & Tallone, L. (2000). Radiobiological studies on the 65 MeV therapeutic proton beam at Nice using human tumour cells. *International Journal of Radiation Biology*, 76(10).
<https://doi.org/10.1080/09553000050151565>
- Bijl, H. P., Van Luijk, P., Coppes, R. P., Schippers, J. M., Konings, A. W. T., & Van Der Kogel, A. J. (2003). Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 57(1), 274–281.
[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00529-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00529-7)
- Billena, C., & Khan, A. J. (2019). A Current Review of Spatial Fractionation: Back to the Future? In *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (Vol. 104, Issue 1, pp. 177–187).
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.01.073>
- Bilski, P., Sa, del, M., Swakoń, J., & Weber, A. (2014). Dependence of the thermoluminescent high-temperature ratio (HTR) of LiF:Mg,Ti detectors on proton energy and dose. *Radiation Measurements*, 71, 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2014.02.023>
- Bilski, Paweł. (2006). Dosimetry of densely ionising radiation with three LiF phosphors for space applications. *Radiation Protection Dosimetry*, 120(1–4). <https://doi.org/10.1093/rpd/nci674>
- Binns, P. J., & Hough, J. H. (1997). Secondary dose exposures during 200 MeV proton therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, 70(1–4). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a031993>
- Bloch, F. (1933). Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Annalen Der Physik*, 408(3). <https://doi.org/10.1002/andp.19334080303>
- Bogdali, A., & Romanowska-Dixon, B. (2015). Czynniki ryzyka wznowy czerniaka naczyniówki leczonego metoda brachyterapii Ru-106. *Klinika Oczna*, 117(3), 169–172.
- Bonnett, D. E., Kacperek, A., Sheen, M. A., Goodall, R., & Saxton, T. E. (1993). The 62 MeV proton

- beam for the treatment of ocular melanoma at Clatterbridge. *British Journal of Radiology*, 66(790). <https://doi.org/10.1259/0007-1285-66-790-907>
- Bordy, J. M., Bessieres, I., D'Agostino, E., Domingo, C., D'Errico, F., Di Fulvio, A., Knežević, Ž., Miljanić, S., Olko, P., Ostrowsky, A., Poumarede, B., Sorel, S., Stolarczyk, L., & Vermesse, D. (2013). Radiotherapy out-of-field dosimetry: Experimental and computational results for photons in a water tank. *Radiation Measurements*, 57, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2013.06.010>
- Bortfeld, T. (1997). An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Medical Physics*, 24(12). <https://doi.org/10.1118/1.598116>
- Bortfeld, T., Paganetti, H., & Kooy, H. (2005). MO-A-T-6B-01: Proton Beam Radiotherapy — The State of the Art. *Medical Physics*, 32(6), 2048–2049. <https://doi.org/10.1118/1.1999671>
- Bouchet, A., Bräuer-Krisch, E., Prezado, Y., El Atifi, M., Rogalev, L., Le Clec'h, C., Laissue, J. A., Pelletier, L., & Le Duc, G. (2016). Better Efficacy of Synchrotron Spatially Microfractionated Radiation Therapy Than Uniform Radiation Therapy on Glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(5), 1485–1494. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.040>
- Bouchet, A., Lemasson, B., Christen, T., Potez, M., Rome, C., Coquery, N., Le Clec'H, C., Moisan, A., Bräuer-Krisch, E., Leduc, G., Rémy, C., Laissue, J. A., Barbier, E. L., Brun, E., & Serduc, R. (2013). Synchrotron microbeam radiation therapy induces hypoxia in intracerebral gliosarcoma but not in the normal brain. *Radiotherapy and Oncology*, 108(1), 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.013>
- Bouchet, A., Lemasson, B., Le Duc, G., Maisin, C., Bräuer-Krisch, E., Siegbahn, E. A., Renaud, L., Khalil, E., Rémy, C., Poillot, C., Bravin, A., Laissue, J. A., Barbier, E. L., & Serduc, R. (2010). Preferential effect of synchrotron microbeam radiation therapy on intracerebral 9l gliosarcoma vascular networks. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 78(5), 1503–1512. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.021>
- Bouchet, A., Serduc, R., Laissue, J. A., & Djonov, V. (2015). Effects of microbeam radiation therapy on normal and tumoral blood vessels. *Physica Medica*, 31(6), 634–641. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.04.014>
- Bragg, W. H., & Kleeman, R. (1904). LXXIV. On the ionization curves of radium. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 8(48), 726–738. <https://doi.org/10.1080/14786440409463246>
- Bragg, W. H., & Kleeman, R. (1905). XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 10(57), 318–340. <https://doi.org/10.1080/14786440509463378>
- Britten, R. A., Nazaryan, V., Davis, L. K., Klein, S. B., Nichiporov, D., Mendonca, M. S., Wolanski, M., Nie, X., George, J., & Keppel, C. (2013). Variations in the RBE for cell killing along the depth-dose profile of a modulated proton therapy beam. *Radiation Research*, 179(1), 21–28. <https://doi.org/10.1667/RR2737.1>
- Carlsson, C. A., & Carlsson, G. A. (1977). Proton dosimetry with 185MeV pions. Dose buildup from secondary protons and recoil electrons. *Health Physics*, 33.
- Castillo, F., Espinosa, G., Golzarri, J. I., Osorio, D., Rangel, J., Reyes, P. G., & Herrera, J. J. E. (2013). Fast neutron dosimetry using CR-39 track detectors with polyethylene as radiator. *Radiation Measurements*, 50. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2012.09.007>
- Castro, J. R., Linstadt, D. E., Bahary, J. P., Petti, P. L., Daftari, I., Collier, J. M., Gutin, P. H., Gauger, G., & Phillips, T. L. (1994). Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 29(4), 647–655. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90550-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90550-9)
- Cavallone, M., Prezado, Y., & De Marzi, L. (2022). Converging proton minibeam with magnetic fields for optimized radiation therapy: A proof of concept. *Cancers*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/cancers14010026>
- Charyyev, S., Artz, M., Szalkowski, G., Chang, C. W., Stanforth, A., Lin, L., Zhang, R., & Wang, C. K. C. (2020). Optimization of hexagonal-pattern minibeam for spatially fractionated radiotherapy using proton beam scanning. *Medical Physics*, 47(8).

- <https://doi.org/10.1002/mp.14192>
- Charyyev, S., & Chris Wang, C. K. (2020). Assessment of ambient neutron dose equivalent in spatially fractionated radiotherapy with protons using physical collimators. *Radiation Protection Dosimetry*, 189(2), 190–197. <https://doi.org/10.1093/RPD/NCAA030>
- Cheng, C.-W. (2013). Practical Implementation of Light Ion Beam Treatments. . In *Medical Physics* (Vol. 41, Issue 1). <https://doi.org/10.1118/1.4851515>
- Cohen, D., Moyer, B. J., Shaw, H. C., & Waddell, C. N. (1963). Bremsstrahlung from proton bombardment of nuclei. *Physical Review*, 130(4), 1505–1511. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.130.1505>
- Constable, I. J., Goitein, M., Koehler, A. M., & Schmidt, R. A. (1976). Small field irradiation of monkey eyes with protons and photons. *Radiation Research*, 65(2). <https://doi.org/10.2307/3574203>
- Constable, I. J., & Koehler, A. M. (1974). Experimental ocular irradiation with accelerated protons. *Investigative Ophthalmology*, 13(4).
- Crosbie, J. C., Anderson, R. L., Rothkamm, K., Restall, C. M., Cann, L., Ruwanpura, S., Meachem, S., Yagi, N., Svalbe, I., Lewis, R. A., Williams, B. R. G., & Rogers, P. A. W. (2010). Tumor Cell Response to Synchrotron Microbeam Radiation Therapy Differs Markedly From Cells in Normal Tissues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77(3), 886–894. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.035>
- Curtis, H. J. (1967). The use of deuteron microbeam for simulating the biological effects of heavy cosmic-ray particles. *Radiation Research. Supplement*, 7, 250–257. <https://doi.org/10.2307/3583718>
- Daftari, I. K., Mishra, K. K., O'Brien, J. M., Tsai, T., Park, S. S., Sheen, M., & Phillips, T. L. (2010). Fundus image fusion in EYEPLAN software: An evaluation of a novel technique for ocular melanoma radiation treatment planning. *Medical Physics*, 37(10). <https://doi.org/10.1118/1.3488891>
- Damato, B., Kacperek, A., Errington, D., & Heimann, H. (2013). Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 27(3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2013.06.014>
- De Marzi, L., Patriarca, A., Nauraye, C., Hierso, E., Dendale, R., Guardiola, C., & Prezado, Y. (2018). Implementation of planar proton minibeam radiation therapy using a pencil beam scanning system: A proof of concept study. *Medical Physics*, 45(11), 5305–5316. <https://doi.org/10.1002/mp.13209>
- Degiovanni, A., & Amaldi, U. (2015). History of hadron therapy accelerators. *Physica Medica*, 31(4), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.03.002>
- Degiovanni, A., Ungaro, D., & Stabile, P. (2017). LIGHT: A Linear Accelerator for Proton Therapy. *North American Particle Accelerator Conf.(NAPAC'16), Chicago, IL, USA, October 9-14, 2016*, 1282–1286.
- Deman, P., Vautrin, M., Edouard, M., Stupar, V., Bobyk, L., Farion, R., Elleaume, H., Rémy, C., Barbier, E. L., Estve, F., & Adam, J. F. (2012). Monochromatic minibeam radiotherapy: From healthy tissue-sparing effect studies toward first experimental glioma bearing rats therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82(4). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.013>
- Demarco, J., Kupelian, P., Santhanam, A., & Low, D. (2013). Shielding implications for secondary neutrons and photons produced within the patient during IMPT. *Medical Physics*, 40(7). <https://doi.org/10.1118/1.4807089>
- Dendale, R., Lumbroso-Le Rouic, L., Noel, G., Feuvret, L., Levy, C., Delacroix, S., Meyer, A., Nauraye, C., Mazal, A., Mammari, H., Garcia, P., D'Hermies, F., Frau, E., Plancher, C., Asselain, B., Schlienger, P., Mazon, J. J., & Desjardins, L. (2006). Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(3). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.020>
- Despeignes, V. (1896). Observation concernant un cas de cancer de l'estomac traité par les rayons Roentgen. *Lyon Med.*, 82, 428–430.
- Dilmanian, F. A., Kalef-Ezra, J., Petersen, M. J., Bozios, G., Vosswinkel, J., Giron, F., Ren, B.,

- Yakupov, R., & Antonakopoulos, G. (2003). Could X-ray microbeams inhibit angioplasty-induced restenosis in the rat carotid artery? *Cardiovascular Radiation Medicine*, 4(3), 139–145. [https://doi.org/10.1016/S1522-1865\(03\)00180-X](https://doi.org/10.1016/S1522-1865(03)00180-X)
- Dilmanian, F. A., Morris, G. M., Le Duc, G., Huang, X., Ren, B., Bacarian, T., Allen, J. C., Kalef-Ezra, J., Orion, I., Rosen, E. M., Sandhu, T., Sathé, P., Wu, X. Y., Zhong, Z., & Shivaprasad, H. L. (2001). Response of avian embryonic brain to spatially segmented x-ray microbeams. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*, 47(3), 485–493.
- Dilmanian, F. Avraham, Eley, J. G., & Krishnan, S. (2015). Minibeam therapy with protons and light ions: Physical feasibility and potential to reduce radiation side effects and to facilitate hypofractionation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 92(2), 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.018>
- Dilmanian, F. Avraham, Morris, G. M., Zhong, N., Bacarian, T., Hainfeld, J. F., Kalef-Ezra, J., Brewington, L. J., Tammama, J., & Rosen, E. M. (2003). Murine EMT-6 carcinoma: High therapeutic efficacy of microbeam radiation therapy. *Radiation Research*, 159(5), 632–641. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0632:MECHTE\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0632:MECHTE]2.0.CO;2)
- Dilmanian, F. Avraham, Zhong, Z., Bacarian, T., Benveniste, H., Romanelli, P., Wang, R., Welwart, J., Yuasa, T., Rosen, E. M., & Ansel, D. J. (2006). Interlaced x-ray microplanar beams: A radiosurgery approach with clinical potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(25), 9709–9714. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603567103>
- Dilmanian FA, Button TM, L. D. G. (2002). Response of rat intracranial 9L gliosarcoma to microbeam radiation therapy. *Neuro-Oncology*, 4, 26–38. <https://doi.org/10.1117/12.368185>
- Dobler, B., & Bendl, R. (2002). Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours. *Physics in Medicine and Biology*, 47(4). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/4/304>
- Domingo, C., De-San-Pedro, M., García-Fusté, M. J., Romero, M. T., Amgarou, K., & Fernández, F. (2013). Estimation of the response function of a PADC based neutron dosimeter in terms of fluence and Hp(10). *Radiation Measurements*, 50, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2012.02.016>
- Dziunikowski, B. K. S. (1995). *Cwiczenia laboratoryjne z jądrowych metod pomiarowych*. Wydawnictwa AGH.
- Fernandez-Palomo, C., Schültke, E., Bräuer-Krisch, E., Laissue, J. A., Blattmann, H., Seymour, C., & Mothersill, C. (2016). Investigation of abscopal and bystander effects in immunocompromised mice after exposure to pencilbeam and microbeam synchrotron radiation. *Health Physics*, 111(2), 149–159. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000525>
- Fernandez-Palomo, C., Schültke, E., Smith, R., Bräuer-Krisch, E., Laissue, J., Schroll, C., Fazzari, J., Seymour, C., & Mothersill, C. (2013). Bystander effects in tumor-free and tumor-bearing rat brains following irradiation by synchrotron X-rays. *International Journal of Radiation Biology*, 89(6), 445–453. <https://doi.org/10.3109/09553002.2013.766770>
- Ferrari, A., Sala, P. R., Fassò, A., & Ranft, J. (2005). FLUKA: A Multi-Particle Transport Code. In *Slac* (Vol. 773, Issue October).
- Fontenot, J., Taddei, P., Zheng, Y., Mirkovic, D., Jordan, T., & Newhauser, W. (2008). Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 53(6). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/6/012>
- Gao, M., Mohiuddin, M. M., Hartsell, W. F., & Pankuch, M. (2018). Spatially fractionated (GRID) radiation therapy using proton pencil beam scanning (PBS): Feasibility study and clinical implementation. *Medical Physics*, 45(4), 1645–1653. <https://doi.org/10.1002/mp.12807>
- Gasińska, A. (2001). *Biologiczne podstawy radioterapii: skrypt dla studentów fizyki medycznej oraz lekarzy specjalizujących się w zakresie radioterapii*. Akademia Górniczo-Hutnicza im. St. Staszica.
- Girst, S., Greubel, C., Reindl, J., Siebenwirth, C., Zlobinskaya, O., Dollinger, G., & Schmid, T. E. (2015). The influence of the channel size on the reduction of side effects in microchannel proton therapy. *Radiation and Environmental Biophysics*, 54(3). <https://doi.org/10.1007/s00411-015-0600-y>
- Goitein, M., & Miller, T. (1983). Planning proton therapy of the eye. *Medical Physics*, 10(3).

- <https://doi.org/10.1118/1.595258>
- Gotein, M. (2008). *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*. Springer, New York, NY.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-0-387-72645-8>
- Gottschalk, B. (2004). *Passive Beam Spreading in Proton Radiation Therapy*. 1–144.
<http://gray.mgh.harvard.edu/attachments/article/212/pbs.pdf>
- Gottschalk, B. (2018). Radiotherapy Proton Interactions in Matter. *ArXiv*.
- Gragoudas, E. S., Goitein, M., Koehler, A., Constable, I. J., Wagner, M. S., Verhey, L., Tepper, J., Suit, H. D., Brockhurst, R. J., Schneider, R. J., & Johnson, K. N. (1978). Proton Irradiation of Choroidal Melanomas: Preliminary Results. *Archives of Ophthalmology*, 96(9).
<https://doi.org/10.1001/archoph.1978.03910060217006>
- Gragoudas, E. S., Goitein, M., Koehler, A. M., Verhey, L., Tepper, J., Suit, H. D., Brockhurst, R., & Constable, I. J. (1977). Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. *American Journal of Ophthalmology*, 83(5). [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(77\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0002-9394(77)90133-7)
- Guardiola, C., Peucelle, C., & Prezado, Y. (2017). Optimization of the mechanical collimation for minibeam generation in proton minibeam radiation therapy: *Medical Physics*, 44(4), 1470–1478.
<https://doi.org/10.1002/mp.12131>
- Hälg, R. A., Besserer, J., Boschung, M., Mayer, S., Lomax, A. J., & Schneider, U. (2014). Measurements of the neutron dose equivalent for various radiation qualities, treatment machines and delivery techniques in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 59(10), 2457–2468. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/10/2457>
- Han, S. E., Cho, G., & Lee, S. B. (2017). An Assessment of the Secondary Neutron Dose in the Passive Scattering Proton Beam Facility of the National Cancer Center. *Nuclear Engineering and Technology*, 49(4). <https://doi.org/10.1016/j.net.2016.12.003>
- Harrison, R. M., Fulvio, A. Di, & Bordy, J.-M. (2017). *Dosimetry for second cancer risk estimation in radiotherapy: measurements in water phantoms* (Issue April).
- Henry, T., Bassler, N., Ureba, A., Tsubouchi, T., Valdman, A., & Siegbahn, A. (2017). Development of an interlaced-crossfiring geometry for proton grid therapy. *Acta Oncologica*, 56(11).
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1350287>
- Henry, T., Ureba, A., Valdman, A., & Siegbahn, A. (2017). Proton Grid Therapy: A Proof-of-Concept Study. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 16(6).
<https://doi.org/10.1177/1533034616681670>
- Hong, L., Goitein, M., Bucciolini, M., Comiskey, R., Gottschalk, B., Rosenthal, S., Serago, C., & Urie, M. (1996). A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 41(8), 1305–1330. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/41/8/005>
- Hopewell, J. W., & Trott, K. R. (2000). Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. In *Radiotherapy and Oncology* (Vol. 56, Issue 3, pp. 283–288). [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00236-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00236-X)
- Hrbacek, J., Hennings, F., & Lomax, A. (2012). PO-0936 EVALUATION OF AUTOMATIC OPTIMIZATION ALGORITHM FOR OCULAR PROTON THERAPY. *Radiotherapy and Oncology*, 103. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(12\)71269-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(12)71269-0)
- Hrbacek, Jan, Mishra, K. K., Kacperek, A., Dendale, R., Nauraye, C., Auger, M., Herault, J., Daftari, I. K., Trofimov, A. V., Shih, H. A., Chen, Y. L. E., Denker, A., Heufelder, J., Horwacik, T., Swakoń, J., Hoehr, C., Duzenli, C., Pica, A., Goudjil, F., ... Weber, D. C. (2016). Practice Patterns Analysis of Ocular Proton Therapy Centers: The International OPTIC Survey. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(1), 336–343.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.01.040>
- Hryniewicz, A. Z. (2001). Człowiek i promieniowanie jonizujące. In *Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN*.
- Hsu, S. M., Yang, H. W., Yeh, T. C., Hsu, W. L., Wu, C. H., Lu, C. C., Chen, W. L., & Huang, D. Y. C. (2007). Synthesis and physical characteristics of radiophotoluminescent glass dosimeters. *Radiation Measurements*, 42(4–5). <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.01.053>
- IAEA. (2010). IAEA Radiation biology. *Vienna*, 55(9 S), 2051–2057. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850501\)55:9+<2051::AID-CNCR2820551404>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850501)55:9+<2051::AID-CNCR2820551404>3.0.CO;2-Y)
- IAEA TRS 398. (2000). Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. *Tech. Reports Ser. 398*, 1–229.

- IBA. (2014). *Ion Beam Applications 2014 Proton Therapy System. System description*.
- ICRP, 1990. (1990). ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. In *International Commission on Radiological Protection*.
- ICRU 33. (1980). ICRU RAPORT 33 Radiation Quantities and Units. *Computational Methods in Reactor Shielding*, 16–55. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-028685-3.50005-8>
- ICRU 49. (1993). *Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles*.
- ICRU 59. (1998). *Clinical Proton Dosimetry Part I: Beam Production, Beam Delivery and Measurement of Absorbed Dose. Technical Report ICRU Report 59*.
- ICRU 78. (2007). *Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. Technical Report ICRU Report 78*.
- ICRU 85. (2011). ICRU REPORT 85: FUNDAMENTAL QUANTITIES AND UNITS FOR IONIZING RADIATION. *Journal of Cutaneous Pathology*, 30(2), 158–158. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2003.00021.x>
- Ipe, N. E., Busick, D. D., & Pollock, R. W. (1988). Factors Affecting the Response of the Bubble Detector BD-100 and a Comparison of its Response to CR-39. *Radiation Protection Dosimetry*, 23(1–4). <https://doi.org/10.1093/rpd/23.1-4.135>
- Isager, P., Ehlers, N., & Overgaard, J. (2004). Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000? *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 82(5), 509–516. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2004.00329.x>
- Jadrníčková, I., & Spurný, F. (2008). To the spectrometry of linear energy transfer in charged particle beams by means of track-etch detectors. *Radiation Measurements*, 43(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2008.04.010>
- Jermann, M. (2015). Particle Therapy Statistics in 2014. *International Journal of Particle Therapy*, 2(1), 50–54. <https://doi.org/10.14338/ijpt-15-00013>
- Jermann, M. (2022). *Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2021)* (pp. 1–3). Data collected by the Particle Therapy Co-Operative Group.
- Jiang, H., Wang, B., Xu, X. G., Suit, H. D., & Paganetti, H. (2005). Simulation of organ-specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment. *Physics in Medicine and Biology*, 50(18). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/18/007>
- Kashino, G., Kondoh, T., Nariyama, N., Umetani, K., Ohigashi, T., Shinohara, K., Kurihara, A., Fukumoto, M., Tanaka, H., Maruhashi, A., Suzuki, M., Kinashi, Y., Liu, Y., Masunaga, S. ichiro, Watanabe, M., & Ono, K. (2009). Induction of DNA Double-Strand Breaks and Cellular Migration Through Bystander Effects in Cells Irradiated With the Slit-Type Microplanar Beam of the Spring-8 Synchrotron. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(1), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.060>
- Kim, M., Kim, S. S., Kim, H., Moon, S. H., Lim, Y. K., Hwang, U. J., & Choi, S. H. (2020). Preliminary Dosimetric Study of Proton Minibeam Radiation Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma. *Journal of the Korean Physical Society*, 77(5), 447–451. <https://doi.org/10.3938/jkps.77.447>
- Kłodowska, M., Olko, P., & Waligórski, M. P. R. (2015). Proton microbeam radiotherapy with scanned pencil-beams - Monte Carlo simulations. *Physica Medica*, 31(6), 621–626. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.04.006>
- Kłosowski, M. (2019). *Dwuwymiarowa dozymetria termoluminescencyjna* (Vol. 1993346470). IFJ.
- Kłosowski, M., Liszka, M., Kopec, R., Bilski, P., & Kedzierska, D. (2014). Dosimetric properties and stability of thermoluminescent foils made from LiF: MG,Cu,P or CaSO4: Dy during long-term use. *Radiation Physics and Chemistry*, 104. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2014.03.021>
- Knežević, Ambrozova, I., Domingo, C., De Saint-Hubert, M., Majer, M., Martínez-Rovira, I., Miljanić, S., Mojzeszek, N., Porwol, P., Ploc, O., Romero-Expósito, M., Stolarczyk, L., Trinkl, S., Harrison, R. M., & Olko, P. (2018). Comparison of response of passive dosimetry systems in scanning proton radiotherapy-a study using paediatric anthropomorphic phantoms. *Radiation Protection Dosimetry*, 180(1–4). <https://doi.org/10.1093/RPD/NCX254>
- Knežević, Ž., Stolarczyk, L., Bessieres, I., Bordy, J. M., Miljanić, S., & Olko, P. (2013). Photon dosimetry methods outside the target volume in radiation therapy: Optically stimulated luminescence (OSL), thermoluminescence (TL) and radiophotoluminescence (RPL) dosimetry. *Radiation Measurements*, 57, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2013.03.004>

- Kohler A. (1909). Theorie einer Methode, bisher unmöglich unanwendbar hohe Dosen Rontgenstrahlen in der Tiefe des Gewebes zur therapeutischen Wirksamkeit zu bringen ohne schwere Schädigung des Patienten, zugleich eine Methode des Schutzes gegen Rontgenverbrennung überhaupt. *Fortschr Geb Roentgenstr*, 14, 27–9.
- Konstantinidis, L., Roberts, D., Errington, R. D., Kacperek, A., Heimann, H., & Damato, B. (2015). Transpalpebral proton beam radiotherapy of choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*, 99(2). <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305313>
- Kordek, R., Dyczka, J., & Jassem, J. (2004). *Onkologia. Podręcznik dla studentów. Radioterapia nowotworów*.
- Laissue, J A, Blattmann, H., Grotzer, M. A., Kaser-Hotz, B., Slatkin, D. N., & Wagner, H. P. (2001). *New prospects for brain tumour radiotherapy: Synchrotron light and Microbeam Radiation Therapy Microbeam radiation therapy (MRT): Milestones -Clinical prospects*. 23–26.
- Laissue, Jean A., Bartzsch, S., Blattmann, H., Bräuer-Krisch, E., Bravin, A., Dalléry, D., Djonov, V., Hanson, A. L., Hopewell, J. W., Kaser-Hotz, B., Keyriläinen, J., Laissue, P. P., Miura, M., Serduc, R., Siegbahn, A. E., & Slatkin, D. N. (2013). Response of the rat spinal cord to X-ray microbeams. *Radiotherapy and Oncology*, 106(1), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.007>
- Laissue, Jean A., Geiser, G., Spanne, P. O., Dilmanian, F. A., Gebbers, J. O., Geiser, M., Wu, X. Y., Makar, M. S., Mica, P. L., Nawrocky, M. M., Joel, D. D., & Slatkin, D. N. (1998). Neuropathology of ablation of rat gliosarcomas and contiguous brain tissues using a microplanar beam of synchrotron-wiggler-generated X rays. *International Journal of Cancer*, 78(5), 654–660. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19981123\)78:5<654::AID-IJC21>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19981123)78:5<654::AID-IJC21>3.0.CO;2-L)
- Lawrence, E. O., & Livingston, M. S. (1931). The production of high speed protons without the use of high voltages [3]. *Physical Review*, 38(4), 834. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.38.834>
- Lee, E., Meyer, J., & Sandison, G. (2016a). Collimator design for spatially-fractionated proton beams for radiobiology research. *Physics in Medicine and Biology*, 61(14), 5378–5389. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5378>
- Lee, E., Meyer, J., & Sandison, G. (2016b). Collimator design for spatially-fractionated proton beams for radiobiology research. *Physics in Medicine and Biology*, 61(14), 5378–5389. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5378>
- Leite, A. M. M., Ronga, M. G., Giorgi, M., Ristic, Y., Perrot, Y., Trompier, F., Prezado, Y., Créhange, G., & De Marzi, L. (2021). Secondary neutron dose contribution from pencil beam scanning, scattered and spatially fractionated proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 66(22). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac3209>
- Leśniak, A., Karska-Basta, I., Kobylarz, J., & Romanowska-Dixon, B. (2015). Guzy naczyniowe siatkówki w materiale Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. *Klinika Oczna*, 117(2), 136–141.
- Levin, W. P., Kooy, H., Loeffler, J. S., & DeLaney, T. F. (2005). Proton beam therapy. In *British Journal of Cancer* (Vol. 93, Issue 8). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602754>
- Lobachevsky, P., Ivashkevich, A., Forrester, H. B., Stevenson, A. W., Hall, C. J., Sprung, C. N., & Martin, O. A. (2015). Assessment and Implications of Scattered Microbeam and Broadbeam Synchrotron Radiation for Bystander Effect Studies. *Radiation Research*, 184(6), 650–659. <https://doi.org/10.1667/RR13720.1>
- Martínez-Rovira, I., González, W., Brons, S., & Prezado, Y. (2017). Carbon and oxygen minibeam radiation therapy: An experimental dosimetric evaluation: An. *Medical Physics*, 44(8), 4223–4229. <https://doi.org/10.1002/mp.12383>
- McLaughlin, C. C., Wu, X. C., Jemal, A., Martin, H. J., Roche, L. M., & Chen, V. W. (2005). Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*, 103(5), 1000–1007. <https://doi.org/10.1002/ncr.20866>
- Mesoloras, G., Sandison, G. A., Stewart, R. D., Farr, J. B., & Hsi, W. C. (2006). Neutron scattered dose equivalent to a fetus from proton radiotherapy of the mother. *Medical Physics*, 33(7). <https://doi.org/10.1118/1.2207147>
- Michalec, B., Swakoń, J., Sowa, U., Ptaszkiewicz, M., Cywicka-Jakiel, T., & Olko, P. (2010). Proton radiotherapy facility for ocular tumors at the IFJ PAN in Kraków Poland. *Applied Radiation and Isotopes*, 68(4–5). <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.11.001>

- Mierzwińska, G., Kłodowska, M., Michalec, B., Pędracka, A., Rydygier, M., Swakoń, J., & Waligórski, M. P. R. (2015). Application of alanine dosimetry in dose assessment for ocular melanoma patients undergoing proton radiotherapy - preliminary results. *Nukleonika*, *60*(3). <https://doi.org/10.1515/nuka-2015-0109>
- Mohiuddin M, Curtis DL, G. W., & L., K. (1990). Palliative treatment of advanced cancer using multiple nonconfluent pencil beam radiation. A pilot study. *Cancer*, *66*. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2003.12.001>
- Mohiuddin, Majid, Lynch, C., Gao, M., & Hartsell, W. (2020). Early clinical results of proton spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT). *British Journal of Radiology*, *93*(1107). <https://doi.org/10.1259/bjr.20190572>
- Mohiuddin, Mohammed, Fujita, M., Regine, W. F., Megooni, A. S., Ibbott, G. S., & Ahmed, M. M. (1999). High-dose spatially-fractionated radiation (GRID): A new paradigm in the management of advanced cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *45*(3), 721–727. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00170-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00170-4)
- Mojżeszek, N., Farah, J., Kłodowska, M., Ploc, O., Stolarczyk, L., Waligórski, M. P. R., & Olko, P. (2017). Measurement of stray neutron doses inside the treatment room from a proton pencil beam scanning system. *Physica Medica*, *34*. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.01.013>
- Moliere, G. (1947). Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen I. Einzelstreuung am abgeschirmten Coulomb-Feld1. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section A Journal of Physical Sciences*, *2*(3). <https://doi.org/10.1515/zna-1947-0302>
- Moliere, G. (1948). Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II Mehrfach-und Vielfachstreuung1. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section A Journal of Physical Sciences*, *3*(2). <https://doi.org/10.1515/zna-1948-0203>
- Morawski, K., Kulig-Stochmal, A., Drychowska-Jęmhorska, J. J., Kuhicka-Trzaska, A., & Romanowska-Dixon, B. (2015). Dostępne metody leczenia siatkówczaka--przegląd piśmiennictwa. In *Klinika oczna* (Vol. 117, Issue 1).
- Muller, K., Nowak, P. J. C. M., De Pan, C., Marijnissen, J. P., Paridaens, D. A., Levendag, P., & Luyten, G. P. M. (2005). Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *63*(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.058>
- Muth, C. P., Salewski, D., Glaser, F. H., & Heider, K. M. (1977). Grid method in telecobalt therapy. *Radiobiologia, Radiotherapia*, *18*(6), 691–699.
- Narayanasamy, G., Zhang, X., Meigooni, A., Paudel, N., Morrill, S., Maraboyina, S., Peacock, L., & Penagaricano, J. (2017). Therapeutic benefits in grid irradiation on Tomotherapy for bulky, radiation-resistant tumors. *Acta Oncologica*, *56*(8), 1043–1047. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1299219>
- Newhauser, W. D., & Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. In *Physics in Medicine and Biology* (Vol. 60, Issue 8, pp. R155–R209). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- Niewiadomski, T. (1991). *Dozymetria termoluminescencyjna w praktyce*.
- Nishizawa, K., Moritake, T., Matsumaru, Y., Tsuboi, K., & Iwai, K. (2003). Dose measurement for patients and physicians using a glass dosimeter during endovascular treatment for brain disease. *Radiation Protection Dosimetry*, *107*(4). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006397>
- Olko, P. (2004). Microdosimetric modelling of the relative efficiency of thermoluminescent materials. *Radiation Measurements*, *38*(4–6). <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2004.01.029>
- Olko, P., Marczevska, B., Czopyk, L., Czermak, M. A., Kłosowski, M., & Waligórski, M. P. R. (2006). New 2-D dosimetric technique for radiotherapy based on planar thermoluminescent detectors. *Radiation Protection Dosimetry*, *118*(2). <https://doi.org/10.1093/rpd/ncl019>
- Pachnerová Brabcová, K., Ambrožová, I., Kolísková, Z., & Malušek, A. (2013). Uncertainties in linear energy transfer spectra measured with track-etched detectors in space. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, *713*, 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2013.03.012>
- Paganetti, H. (2002). Nuclear interactions in proton therapy: Dose and relative biological effect distributions originating from the primary and secondary particles. *Physics in Medicine and Biology*, *47*(5). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/5/305>
- Paganetti, Harald. (2012a). Proton Therapy Physics. In *CRC Press*.

- <https://doi.org/10.1097/hp.0b013e31824e7040>
- Paganetti, Harald. (2012b). Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. In *Physics in Medicine and Biology* (Vol. 57, Issue 11).
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/R99>
- Paganetti, Harald. (2014). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. In *Physics in Medicine and Biology* (Vol. 59, Issue 22). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/R419>
- Paganetti, Harald, Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L. E., Goitein, M., Loeffler, J. S., & Suit, H. D. (2002). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53(2), 407–421.
[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02754-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02754-2)
- Pelowitz, D. B. (2011). MCNPX User's Manual. *Cell*, April.
- Peñagaricano, J. A., Moros, E. G., Ratanatharathorn, V., Yan, Y., & Corry, P. (2010). Evaluation of Spatially Fractionated Radiotherapy (GRID) and Definitive Chemoradiotherapy With Curative Intent for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Initial Response Rates and Toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(5), 1369–1375. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.030>
- Pérez-Andjar, A., Newhauser, W. D., & Deluca, P. M. (2009). Neutron production from beam-modifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. *Physics in Medicine and Biology*, 54(4). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/4/012>
- Pettersen, H. E. S., Chaar, M., Meric, I., Odland, O. H., Sølve, J. R., & Röhrich, D. (2018). Accuracy of parameterized proton range models; A comparison. *Radiation Physics and Chemistry*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.08.028>
- Peucelle, C., Nauraye, C., Patriarca, A., Hierso, E., Fournier-Bidoz, N., Martínez-Rovira, I., & Prezado, Y. (2015). Proton minibeam radiation therapy: Experimental dosimetry evaluation. *Medical Physics*, 42(12), 7108–7113. <https://doi.org/10.1118/1.4935868>
- Pinsky, L. S., & Pospisil, S. (2020). Timepix-based detectors in mixed-field charged-particle radiation dosimetry applications. In *Radiation Measurements* (Vol. 138).
<https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2019.106229>
- Podgorsak, E. B. (2005). Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. In *International Atomic Energy Agency, Vienna*.
- Prezado, Y., & Fois, G. R. (2013). Proton-minibeam radiation therapy: A proof of concept. *Medical Physics*, 40(3), 031712. <https://doi.org/10.1118/1.4791648>
- Prezado, Y., Martínez-Rovira, I., Thengumpallil, S., & Deman, P. (2011). Dosimetry protocol for the preclinical trials in white-beam minibeam radiation therapy. *Medical Physics*, 38(9), 5012–5020. <https://doi.org/10.1118/1.3608908>
- Prezado, Y., Thengumpallil, S., Renier, M., & Bravin, A. (2009). X-ray energy optimization in minibeam radiation therapy. *Medical Physics*, 36(11), 4897–4902.
<https://doi.org/10.1118/1.3232000>
- Prezado, Yolanda, Deman, P., Varlet, P., Jouvion, G., Gil, S., Le Clec'H, C., Bernard, H., Le Duc, G., & Sarun, S. (2015). Tolerance to Dose Escalation in Minibeam Radiation Therapy Applied to Normal Rat Brain: Long-Term Clinical, Radiological and Histopathological Analysis. *Radiation Research*, 184(3), 314–321. <https://doi.org/10.1667/RR14018.1>
- Prezado, Yolanda, Jouvion, G., Hardy, D., Patriarca, A., Nauraye, C., Bergs, J., González, W., Guardiola, C., Juchaux, M., Labiod, D., Dendale, R., Jourdain, L., Sebric, C., & Pouzoulet, F. (2017a). Proton minibeam radiation therapy spares normal rat brain: Long-Term Clinical, Radiological and Histopathological Analysis. *Scientific Reports*, 7(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-14786-y>
- Prezado, Yolanda, Jouvion, G., Hardy, D., Patriarca, A., Nauraye, C., Bergs, J., González, W., Guardiola, C., Juchaux, M., Labiod, D., Dendale, R., Jourdain, L., Sebric, C., & Pouzoulet, F. (2017b). Proton minibeam radiation therapy spares normal rat brain: Long-Term Clinical, Radiological and Histopathological Analysis. *Scientific Reports*, 7(1), S124–S125.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-14786-y>
- Prezado, Yolanda, Renier, M., & Bravin, A. (2009). A new method of creating minibeam patterns for synchrotron radiation therapy: A feasibility study. *Journal of Synchrotron Radiation*, 16(4),

- 582–586. <https://doi.org/10.1107/S0909049509012503>
- Prezado, Yolanda, Sarun, S., Gil, S., Deman, P., Bouchet, A., & Le Duc, G. (2012). Increase of lifespan for glioma-bearing rats by using minibeam radiation therapy. *Journal of Synchrotron Radiation*, 19(1), 60–65. <https://doi.org/10.1107/S0909049511047042>
- Prusator, M. T., Ahmad, S., & Chen, Y. (2018). Shielding verification and neutron dose evaluation of the Mevion S250 proton therapy unit. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(2). <https://doi.org/10.1002/acm2.12256>
- PTW. (2008). *User Manual PinPoint Chambers PinPoint 3D Chamber*.
- PTW. (2010). *PTW User Manual Markus Chamber Ionization Chamber Type 23343*.
- PTW. (2013a). *User Manual Farmer Chamber Ionization Chamber*.
- PTW. (2013b). *User Manual Ionization Chamber Type 31010, 31011, 31012, 31013 from serial 1000*.
- PTW. (2019). *User Manual Advanced Markus Chamber type 34045*.
- Romanowska-Dixon, B., Markiewicz, A., Sas-Korczyńska, B., Medoń, D., & Walasek, T. (2016). Ocena wewnątrzgałkowych powikłań po terapii protonowej czerniaków naczyniówki. *Klinika Oczna*, 118(4), 289–292.
- Rydygier, M. (2016). *Wyznaczanie rozkładów przestrzennych fluencji protonowych wiązek terapeutycznych*. Institute of Nuclear Physics Polish Academy of Sciences.
- Rydygier, M., Mierzwińska, G., Czaderna, A., Swakoń, J., & Waligórski, M. P. R. (2015). Studies of scintillator response to 60 MeV protons in a proton beam imaging system. *Nukleonika*, 60(3). <https://doi.org/10.1515/nuka-2015-0106>
- Sądel, M., Bilski, P., Kłosowski, M., & Sankowska, M. (2020). A new approach to the 2D radiation dosimetry based on optically stimulated luminescence of LiF:Mg,Cu,P. *Radiation Measurements*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2020.106293>
- Sadel, M., Bilski, P., & Swakoń, J. (2014). Relative TL and OSL efficiency to protons of various dosimetric materials. *Radiation Protection Dosimetry*, 161(1–4). <https://doi.org/10.1093/rpd/nct217>
- Sammer, M., Greubel, C., Girst, S., & Dollinger, G. (2017). Optimization of beam arrangements in proton minibeam radiotherapy by cell survival simulations. *Medical Physics*, 44(11), 6096–6104. <https://doi.org/10.1002/mp.12566>
- Sammer, M., Zahnbrecher, E., Dobiasch, S., Girst, S., Greubel, C., Ilicic, K., Reindl, J., Schwarz, B., Siebenwirth, C., Walsh, D. W. M., Combs, S. E., Dollinger, G., & Schmid, T. E. (2019a). Proton pencil minibeam irradiation of an in-vivo mouse ear model spares healthy tissue dependent on beam size. *PLoS ONE*, 14(11), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224873>
- Sammer, M., Zahnbrecher, E., Dobiasch, S., Girst, S., Greubel, C., Ilicic, K., Reindl, J., Schwarz, B., Siebenwirth, C., Walsh, D. W. M., Combs, S. E., Dollinger, G., & Schmid, T. E. (2019b). Proton pencil minibeam irradiation of an in-vivo mouse ear model spares healthy tissue dependent on beam size. *PLoS ONE*, 14(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224873>
- Sas-Korczyńska, B., Jakubowicz, J., & Reinfuss, M. (2016). Radioterapia protonowa w leczeniu najczęstszych nowotworów złośliwych. *Biuletyn PTO NOWOTWORY*, 1, 150–157.
- Sas-Korczyńska, B., Markiewicz, A., Romanowska-Dixon, B., & Pluta, E. (2014). Preliminary results of proton radiotherapy for choroidal melanoma – the Kraków experience. *Współczesna Onkologia*, 5, 359–366. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.42233>
- Sas-Korczyńska, B., Walasek, T., & Romanowska-Dixon, B. (2014). Radioterapia hadronowa w Krakowie - Przeszłość, terażniejszość i przyszłość. In *Nowotwory* (Vol. 64, Issue 3, pp. 251–257). <https://doi.org/10.5603/NJO.2014.0040>
- Schätti, a. (2013). Towards the Treatment of Moving Targets with Scanned Proton Beams: Experimental Verification of Motion Mitigation Techniques with Gantry 2 at PSI. In *ETH ZURICH* (Issue 21613).
- Schneider, C., Newhauser, W., & Farah, J. (2015). An analytical model of leakage neutron equivalent dose for passively-scattered proton radiotherapy and validation with measurements. *Cancers*, 7(2). <https://doi.org/10.3390/cancers7020795>
- Schneider, T., De Marzi, L., Patriarca, A., & Prezado, Y. (2020). Advancing proton minibeam radiation therapy: magnetically focussed proton minibeam at a clinical centre. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58052-0>
- Schneider, U., Agosteo, S., Pedroni, E., & Besserer, J. (2002). Secondary neutron dose during proton

- therapy using spot scanning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53(1). [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02826-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02826-7)
- Seco, J., & Verhaegen, F. (2016). Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy. In *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy*. <https://doi.org/10.1201/b13961>
- Sheikh, K., Hrinivich, W. T., Bell, L. A., Moore, J. A., Laub, W., Viswanathan, A. N., Yan, Y., McNutt, T. R., & Meyer, J. (2019). Comparison of treatment planning approaches for spatially fractionated irradiation of deep tumors. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(6), 125–133. <https://doi.org/10.1002/acm2.12617>
- Shields, C. L., & Shields, J. A. (2009). Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clinics in Dermatology*, 27(1), 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.010>
- Siegbahn, A. (2017). Grid therapy: Past, present, and future. *Radiotherapy and Oncology*.
- Siva, S., MacManus, M. P., Martin, R. F., & Martin, O. A. (2015). Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. In *Cancer Letters* (Vol. 356, Issue 1, pp. 82–90). <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.018>
- Slater, J. M., Archambeau, J. O., Miller, D. W., Notarus, M. I., Preston, W., & Slater, J. D. (1992). The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 22(2), 383–389. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90058-P](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90058-P)
- Slatkin, D. N., Spanne, P., Dilmanian, F. A., Gebbers, J. O., & Laissue, J. A. (1995). Subacute neuropathological effects of microplanar beams of x-rays from a synchrotron wiggler. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(19), 8783–8787. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8783>
- Slatkin, D. N., Spanne, P., Dilmanian, F. A., & Sandbora, M. (1992). Microbeam radiation therapy. *Medical Physics*, 19(6), 1395–1400. <https://doi.org/10.1118/1.596771>
- Słonina, D., Biesaga, B., Swakoń, J., Kabat, D., Grzanka, L., Ptaszkiewicz, M., & Sowa, U. (2014). Relative biological effectiveness of the 60-MeV therapeutic proton beam at the Institute of Nuclear Physics (IFJ PAN) in Kraków, Poland. *Radiation and Environmental Biophysics*, 53(4), 745–754. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0559-0>
- Smith, B. R., Nelson, N. P., Geoghegan, T. J., Patwardhan, K. A., Hill, P. M., Yu, J., Gutiérrez, A. N., Allen, B. G., & Hyer, D. E. (2022). The dosimetric enhancement of GRID profiles using an external collimator in pencil beam scanning proton therapy. *Medical Physics*, 49(4), 2684–2698. <https://doi.org/10.1002/mp.15523>
- Sotiropoulos, M., Brisebard, E., Le Dudal, M., Jouvion, G., Juchaux, M., Crépin, D., Sebric, C., Jourdain, L., Labiod, D., Lamirault, C., Pouzoulet, F., & Prezado, Y. (2021). X-rays minibeam radiation therapy at a conventional irradiator: Pilot evaluation in F98-glioma bearing rats and dose calculations in a human phantom. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 27, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.01.001>
- Sotiropoulos, M., & Prezado, Y. (2021). A scanning dynamic collimator for spot-scanning proton minibeam production. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97941-w>
- Stolarczyk, L., Trinkl, S., Romero-Expósito, M., Mojzeszek, N., Ambrozova, I., Domingo, C., Davidková, M., Farah, J., Kłodowska, M., Knežević, Liszka, M., Majer, M., Miljanić, S., Ploc, O., Schwarz, M., Harrison, R. M., & Olko, P. (2018). Dose distribution of secondary radiation in a water phantom for a proton pencil beam - EURADOS WG9 intercomparison exercise. *Physics in Medicine and Biology*, 63(8). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aab469>
- Strzałkowski A. (1978). *Wstęp do fizyki jądra atomowego*. PWN.
- Swakoń, J. (2019). *Zastosowanie wiązki z cyklotronów AIC-144 i Proteus C-235 do radioterapii protonowej nowotworów oka w IFJ PAN Jan Swakoń*. Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk.
- Titt, U., Zheng, Y., Vassiliev, O. N., & Newhauser, W. D. (2008). Monte Carlo investigation of collimator scatter of proton-therapy beams produced using the passive scattering method. *Physics in Medicine and Biology*, 53(2). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/2/014>
- Tobias, C. A., Lawrence, J. H., Born, J. L., Mccombs, R. K., Roberts, J. E., Anger, H. O., Low-Ber, B. V. A., & Huggins, C. B. (1958). Pituitary Irradiation with High-Energy Proton Beams A Preliminary Report. *Cancer Research*, 18(2), 121–134.
- Tobola-Galus, A., Swakoń, J., & Olko, P. (2018). Dosimetric characterization of collimators for

- spatially fractionated proton therapy of the eye. *Radiation Protection Dosimetry*, 180(1–4), 351–354. <https://doi.org/10.1093/RPD/NCY015>
- Van Luijk, P., Van 't Veld, A. A., Zelle, H. D., & Schippers, J. M. (2001). Collimator scatter and 2D dosimetry in small proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 46(3), 653–670. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/3/303>
- Vujošević, B., & Bokorov, B. (2010). Radiotherapy: Past and present. *Archive of Oncology*, 18(4), 140–142. <https://doi.org/10.2298/AOO1004140V>
- W. Zeman, H.J. Curtis, E. L. G. and W. H. (1959). Tolerance of mouse-brain tissue to high-energy deuterons. *Science*, 130(3391), 1760–1761. <https://doi.org/10.1126/science.130.3391.1760-a>
- W. Zeman, H. J. C. and C. P. B. (1961). Histopathologic Effect of High-Energy-Particle Microbeams on the Visual Cortex of the Mouse Brain. *Radiation Research*, 15(4), 496–514. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/3571293>
- Wang, R., Zhou, T., Liu, W., & Zuo, L. (2018). Molecular mechanism of bystander effects and related abscopal/ cohort effects in cancer therapy. *Oncotarget*, 9(26), 18637–18647. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24746>
- Wang, Z., Nabhan, M., Schild, S. E., Stafford, S. L., Petersen, I. A., Foote, R. L., & Murad, M. H. (2013). Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (Vol. 86, Issue 1, pp. 18–26). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.08.026>
- Weber, D. C., Bogner, J., Verwey, J., Georg, D., Dieckmann, K., Escudé, L., Caro, M., Pötter, R., Goitein, G., Lomax, A. J., & Miralbell, R. (2005). Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: A comparative study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(2). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.057>
- Wilson, M. W., & Hungerford, J. L. (1999). Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 106(8). [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90456-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90456-6)
- Wilson, R. R. (1946). Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*, 47(5), 487–491. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>
- Wouters, B. G., Skarsgard, L. D., Gerweck, L. E., Carabe-Fernandez, A., Wong, M., Durand, R. E., Nielson, D., Bussiere, M. R., Wagner, M., Biggs, P., Paganetti, H., & Suit, H. D. (2015). Radiobiological intercomparison of the 160 MeV and 230 MeV proton therapy beams at the harvard cyclotron laboratory and at massachusetts general hospital. *Radiation Research*, 183(2). <https://doi.org/10.1667/RR13795.1>
- Wroe, A., Clasio, B., Kooy, H., Flanz, J., Schulte, R., & Rosenfeld, A. (2009). Out-of-Field Dose Equivalents Delivered by Passively Scattered Therapeutic Proton Beams for Clinically Relevant Field Configurations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 73(1), 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.030>
- Wyckoff, H.O., A. Allisy, A., Fränz, H., Jennings, W.A., Kellerer, A.M., Lidén, K., R., & H.H. (1980). ICRU Report 33: Radiation Quantities and Units 2.1. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jicru/os17.2.Report33>
- Yaes, R. J., & Kalend, A. (1988). Local stem cell depletion model for radiation myelitis. *Mathematical and Computer Modelling*, 11(C), 1041–1046. [https://doi.org/10.1016/0895-7177\(88\)90651-6](https://doi.org/10.1016/0895-7177(88)90651-6)
- Yan, X., Titt, U., Koehler, A. M., & Newhauser, W. D. (2002). Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients outside of the proton radiation field. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 476(1–2). [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(01\)01483-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(01)01483-8)
- Zacharatou Jarlskog, C., Lee, C., Bolch, W. E., Xu, X. G., & Paganetti, H. (2008). Assessment of organ-specific neutron equivalent doses in proton therapy using computational whole-body age-dependent voxel phantoms. *Physics in Medicine and Biology*, 53(3). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/3/012>
- Zhang, R., Pérez-Andújar, A., Fontenot, J. D., Taddei, P. J., & Newhauser, W. D. (2010). An analytic model of neutron ambient dose equivalent and equivalent dose for proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55(23). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/23/S01>
- Zhang, R., Taddei, P. J., Fitzek, M. M., & Newhauser, W. D. (2010). Water equivalent thickness

- values of materials used in beams of protons, helium, carbon and iron ions. *Physics in Medicine and Biology*, 55(9). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/9/004>
- Zheng, Y., Fontenot, J., Taddei, P., Mirkovic, D., & Newhauser, W. (2008). Monte Carlo simulations of neutron spectral fluence, radiation weighting factor and ambient dose equivalent for a passively scattered proton therapy unit. *Physics in Medicine and Biology*, 53(1). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/1/013>
- Zheng, Y., Newhauser, W., Fontenot, J., Taddei, P., & Mohan, R. (2007). Monte Carlo study of neutron dose equivalent during passive scattering proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 52(15). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/15/008>
- Zhong, N., Morris, G. M., Bacarian, T., Rosen, E. M., & Dilmanian, F. A. (2003). Response of rat skin to high-dose unidirectional X-ray microbeams: A histological study. *Radiation Research*, 160(2), 133–142. <https://doi.org/10.1667/3033>
- Zlobinskaya, O., Girst, S., Greubel, C., Hable, V., Siebenwirth, C., Walsh, D. W. M., Multhoff, G., Wilkens, J. J., Schmid, T. E., & Dollinger, G. (2013). Reduced side effects by proton microchannel radiotherapy: Study in a human skin model. *Radiation and Environmental Biophysics*, 52(1), 123–133. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0450-9>
- Zografos, L., Perret, C., Egger, E., Gailloud, C., & Greiner, R. (1990). Proton beam irradiation of uveal melanomas at Paul Scherrer Institute (former SIN). *Strahlentherapie Und Onkologie*, 166(1).
- Zwicker, R. D., Meigooni, A., & Mohiuddin, M. (2004). Therapeutic advantage of grid irradiation for large single fractions. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58(4), 1309–1315. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.07.003>

ZAŁĄCZNIKI

Załącznik I

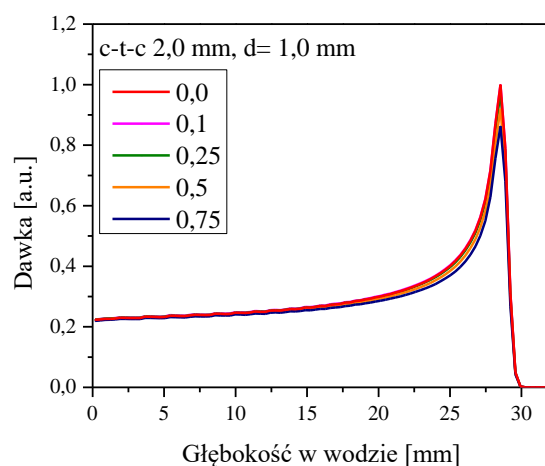
„Numeryczna weryfikacja wpływu precyzji ustawienia kolimatora w osi wiązki na zmiany parametru PVDR.”

Fizyczna wiązka protonowa charakteryzuje się zwykle niezerową dywergencją. W rzeczywistych układach napromieniania elementy formowania wiązki są ustawiane ze skończoną precyzją. W przypadku wiązki formowanej przy pomocy kolimatorów gridowych, wiązka wchodząca pod niewielkim kontem do otworów w kolimatorze lub niewielka zmiana kąta pomiędzy osią wiązki, a powierzchnią kolimatora może być rozpraszana na brzegach otworów kolimatora. Niewielkie zmiany w kącie pomiędzy osią wiązki, a powierzchnią kolimatora mogą zmieniać wartości PVDR dla wiązki fizycznej.

W celu zobrazowania wpływu małych zmian kąta ustawienia kolimatora gridowego w stosunku do osi wiązki przeprowadzono symulacje MC, których celem było sprawdzenie zmiany rozkładu głębokościowego dawki oraz zmienności PVDR w sytuacji pochylenia kolimatora gridowego o niewielki kąt (w zakresie od $0,1^\circ$ do $0,75^\circ$) względem osi wiązki protonowej.

Do obliczeń użyto programu FLUKA. W ustawieniu HARDOTHE w pliku wejściowym wykorzystano geometrię opisaną w podrozdziale 6.1.1. Obliczenia wykonano dla odległości fantom-kolimator CPD 9,3 cm, dla kolimatora nr 2 o średnicy otworu 1,0 mm i c-t-c 2,0 mm. Symulacje przeprowadzono dla geometrii, w których kąty pomiędzy normalną do powierzchni kolimatora gridowego a osią wiązki (oś Z na rysunku 6.1b) α wynosił: $0,1^\circ$, $0,25^\circ$, $0,5^\circ$, $0,75^\circ$.

Na rysunku II.1 przedstawiono względną zmianę kształtu rozkładów głębokościowych dawki uśrednioną z szerokości symulowanej wiązki (rozkłady obejmują obszar zarówno pików i dolin). Wyniki znormalizowano do maksymalnej dawki w pikie Bragga dla rozkładu obliczonego kolimatora ustawionego pod kątem $\alpha = 0,0^\circ$.

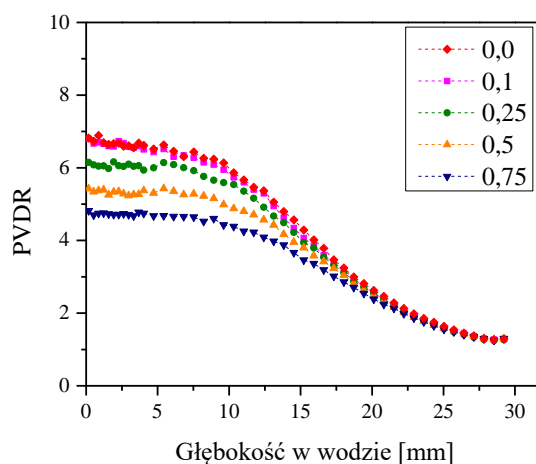


Rysunek I.1 Rozkłady głębokościowe dawki uzyskane z symulacji MC dla różnych niewielkich kątów α pochylenia kolimatora gridowego o c-t-c 2,0 mm i d= 1,0 mm względem osi wiązki.

Dla pochylenia $0,1^\circ$ i $0,25^\circ$ różnice w wysokości pików Bragga, widoczne na rozkładzie głębokościowym dawki są niewielkie i wynoszą odpowiednio 1% i 4% w stosunku do kąta α D_{MAX} dla

kąta $\alpha = 0,0^\circ$. Wraz ze wzrostem kąta α wysokość pików Bragga spada o 10% dla $\alpha = 0,5^\circ$ i o 17% dla kąta $\alpha = 0,75^\circ$.

Z wyliczonych przy pomocy symulacji MC rozkładów lateralnych dawki, wyznaczono przedstawione na rysunku I.2 wartości PVDR na różnych głębokościach w wodzie.



Rysunek I.2 Zmiany wartości parametru PVDR związane z małymi zmianami kąta pomiędzy kierunkiem wiązki protonowej, a normalną do powierzchni kolimatora gridowego.

Niewielka, niemożliwa do weryfikacji w rzeczywistym układzie napromieniania zmiana kąta pomiędzy wiązką, a kolimatorem znacząco wpływa na wartości parametru PVDR. Wraz ze wzrostem kąta α wartość parametru PVDR w części proksymalnej rozkładu głębokościowego, dla kąta $\alpha = 0,75^\circ$ zmniejsza się o 30%.

Obliczenia pokazały, jak niewielka zmiana kąta pomiędzy osią wiązki a kolimatorem może prowadzić do dużych zmian w wartościach PVDR w części proksymalnej rozkładu głębokościowego dawki w przestrzeni frakcjonowanej wiązce protonowej.

Załącznik II

„Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p , gamma-równoważnika od neutronów D_n/D_p oraz równoważnika dawki od neutronów H/D_p wyznaczone z odczytu detektorów wykorzystanych w eksperymencie „Grid Project”

Tabela II.1 Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6, eksponowanych w rurach PI i PII w ramie F1 (patrz podrozdział 7.3.1, rysunki 7.14 i 7.15).

d [mm]	F1 PII					F1PI
	D_γ/D_p i D_n/D_p [mGy/Gy]					
	MTS-7 (SCK)	MTS-6 (SCK)	RPL (RBI)	TLD-700 (RBI)	γ -równoważnik D_n	RPL (RBI)
-110	8,55	23,59	7,55	9,58	15,04	3,45
-60	29,45	67,39	23,05	27,67	37,94	5,10
-10	619,39	700,32	573,25	871,66	80,93	6,21
40	810,52	607,73	601,81	728,82	--	4,98
90	7,45	31,21	5,51	7,28	23,75	2,94
140	3,33	17,64	2,56	3,05	14,32	1,66
190	2,16	9,25	1,30	1,49	7,10	0,71
240	0,40	4,47	0,20	0,32	4,07	0,20
290	0,65	2,52	0,10	0,19	1,87	0,14
340	0,44	1,44		0,13	1,01	0,09
390	0,43	0,84	0,03	0,11	0,42	0,06
424.8	0,32	0,57	0,02	0,00	0,26	0,04

Tabela II.2 Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6 TLD-700 oraz gamma-równoważnika od neutronów D_n/D_p , wyznaczonego na podstawie odczytów detektorów MTS-7 i MTS-6, eksponowanych w rurze PIII w ramie F1 (patrz podrozdział 7.3.2, rysunek 7.16)

d [mm]	F1 P III				
	D_γ/D_p i D_n/D_p [mGy/Gy]				
	MTS-7 (SCK)	MTS-6 (SCK)	RPL (RBI)	TLD-700 (RBI)	γ -równoważnik D_n
-110	13,20	30,51	--	1,36	17,31
-60	75,72	98,82	36,01	51,02	23,09
-10	804,68	1093,20	863,33	2086,36	288,52
40	1064,03	938,95	857,73	1674,54	--
90	6,37	43,19	7,48	8,66	36,82
140	2,93	18,63	2,90	3,14	15,70
190	1,49	8,66	1,32	1,60	7,17
240	0,19	5,20	0,20	0,31	5,01
290	0,26	2,64	0,12	0,19	2,39
340	0,24	1,52	0,07	0,13	1,28
390	0,15	1,48	0,03	0,12	1,33
424.8	0,44	0,44	0,02	0,14	0,00

Tabela II.3 Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6 TLD-700 oraz gamma-równoważnika od neutronów D_n/D_p , wyznaczonego na podstawie odczytów detektorów MTS-7 i MTS-6, oraz równoważnika dawki od neutronów H/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów $PADC_{NPI}$ i $PADC_{UBA}$ eksponowanych w rurach PI i PII w ramie F3 (patrz podrozdział 7.3.3, rysunki 7.18 i 7.19)

d [mm]	F3 PII						F3 PI	
	D_γ/D_p i D_n/D_p [mGy/Gy]				H/D_p [mSv/Gy]		D_γ/D_p [mGy/Gy]	
	MTS-7 (SCK)	MTS-6 (SCK)	RPL (RBI)	γ -równoważnik D_n	PADC (NPI)	PADC (UBA)	RPL (RBI)	TLD-700 (RBI)
-110	4,77	53,85	3,89	49,08		4,20	1,12	1,54
-60	32,32	132,46	29,41	100,13		--	1,96	3,10
-10	553,66	876,01	515,97	322,34		--	2,70	1,99
40	603,48	830,18	454,14	226,70		--	2,04	1,74
90	4,97	78,17	3,28	73,21	15,35	4,48	1,03	1,83
140	1,19	37,96	0,91	36,77	4,60	3,30	0,55	0,87
190	0,43	15,10	0,36	14,67	3,05	1,91	0,19	0,44
240	0,15	8,07	0,15	7,92	1,93	0,91	0,17	0,23
290	-0,01	4,89	0,07	4,90	1,13	0,53	0,10	0,18
340	-0,13	3,23	0,05	3,36	2,09	0,25	0,07	0,11
390	-0,10	2,65	0,01	2,75	2,11	--	0,04	0,07
424,8	0,01	1,32	0,02	1,30	--		0,02	0,07

Tabela II.4 Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6 oraz gamma-równoważnika od neutronów D_n/D_p , wyznaczonego na podstawie odczytów detektorów MTS-7 i MTS-6, oraz równoważnika dawki od neutronów H/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów $PADC_{NPI}$ i $PADC_{UBA}$ eksponowanych w rurze PIII w ramie F3 (patrz podrozdział 7.3.3, rysunek 7.20)

d [mm]	F3 PIII					
	D_γ/D_p [mGy/Gy]				H/D_p [mSv/Gy]	
	MTS-7 (SCK)	MTS-6 (SCK)	RPL (RBI)	γ -równoważnik D_n	PADC (NPI)	PADC (UBA)
-110	7,25	75,78	6,06	68,53	--	6,22
-60	46,21	214,46	59,20	168,25	--	--
-10	1027,02	1410,06	834,78	383,04	--	--
40	868,94	1160,58	781,01	291,64	--	--
90	7,50	111,59	5,76	104,09	23,34	5,83
140	1,68	44,97	1,32	43,29	3,41	3,65
190	0,57	17,94	0,48	17,36	1,40	1,68
240	0,18	9,98	0,18	9,81	0,99	1,06
290	0,20	5,16	0,11	4,96	0,80	0,68
340	--	4,19	0,05	--	1,01	0,26
390	--	2,83	0,02	--	1,02	0,22
424,8	0,06	1,99	0,04	1,94	--	--

Tabela II.5 Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6, TLD-700 oraz gamma-równoważnika od neutronów D_n/D_p , wyznaczonego na podstawie odczytów detektorów MTS-7 i MTS-6, eksponowanych w rurach PI i PII w ramie F5 (patrz podrozdział 7.3.5, rysunki 7.22 i 7.23)

d [mm]	F5 PII				F5 PI	
	D_γ/D_p [mGy/Gy]				D_γ/D_p [mGy/Gy]	
	MTS-7 (SCK)	MTS-6 (SCK)	RPL (RBI)	γ -równoważnik D_n	RPL (RBI)	TLD-700 (RBI)
-110	0,84	5,78	0,39	4,94	0,31	0,47
-60	0,66	8,46	0,55	7,80	0,45	0,68
-10	0,82	8,80	0,71	7,99	0,54	0,80
40	1,00	6,65	0,64	5,65	0,44	0,74
90	0,67	5,63	0,53	4,96	0,39	0,58
140	0,20	3,71	0,34	3,51	0,26	0,41
190	0,18	2,46	0,21	2,28	0,30	0,28
240		1,47	0,12		0,08	0,17
290	-0,03	0,61	0,08		0,06	0,11
340	0,06	0,29		0,22	0,03	0,08
390	-0,18	0,27	0,03		0,01	0,11
424,8	-0,05	0,06	0,02	0,11	-0,01	0,06

Tabela II.6 Zestawienie wartości dawki pochłoniętej D_γ/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów RPL, MTS-7 i MTS-6 oraz gamma-równoważnika od neutronów D_n/D_p , wyznaczonego na podstawie odczytów detektorów MTS-7 i MTS-6, eksponowanych w rurze PIII w ramie F5 (patrz podrozdział 7.3.5, rysunek 7.24)

d [mm]	F5 PIII			
	D_γ/D_p [mGy/Gy]			
	MTS-7 (SCK)	MTS-6 (SCK)	RPL (RBI)	γ -równoważnik D_n
-110	0,38	7,00	0,49	6,62
-60	0,81	9,46	0,72	8,65
-10	1,02	10,92	0,90	9,90
40	0,90	9,63	0,87	8,73
90	0,74	--	0,59	--
140	0,23	3,92	0,38	3,69
190	0,25	--	0,23	--
240	--	1,83	0,16	--
290	--	1,19	0,11	--
340	--	0,38	0,08	--
390	--	0,11	0,05	--
424,8	--	0,07	0,03	0,07

Tabela II.7 Zestawienie wartości równoważnika dawki od neutronów H/D_p wyznaczonych z odczytów detektorów $PADC_{NPI}$ i $PADC_{UAB}$ eksponowanych w rurach PI, PII oraz PIII w ramach F2, F3 i F4 (patrz podrozdział 7.3.2, 7.3.3 i 7.3.4, rysunki 7.17, 7.19, 7.20 i 7.21)

d [mm]		F2		F3					F4		
		H/D_p [mSv/Gy]									
NPI	UAB	PI (UAB)	P II (UAB)	PI (UAB)	P II (UAB)	P II (NPI)	P III (UAB)	P III (NPI)	PI (UAB)	P II (UAB)	P III (UAB)
--	-100	3,44	5,12	2,88	4,20	--	6,22	--	2,93	3,04	4,76
--	-50	5,53	--	3,77	--	--	--	--	3,73	--	--
--	0	7,74	--	4,33	--	--	--	--	4,20	--	--
--	50	5,80	--	3,75	--	--	--	--	3,96	--	--
90	100	3,80	3,77	2,75	4,48	30,70	5,83	46,68	3,21	5,59	6,32
140	150	3,07	3,51	1,87	3,30	9,21	3,65	6,82	2,07	2,98	2,47
190	200	2,29	2,57	1,27	1,91	6,10	1,68	2,80	1,10	1,97	1,66
240	250	0,53	0,92	0,60	0,91	3,86	1,06	1,98	0,70	0,89	1,02
290	300	0,35	0,56	0,31	0,53	2,27	0,68	1,61	0,59	0,66	0,66
340	350	0,14	0,15	0,44	0,25	4,18	0,26	2,02	0,37	0,16	0,00
390	400	--	--	--	--	4,23	0,22	2,04	--	0,25	0,32