

Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego  
Polska Akademia Nauk

---



Rozprawa doktorska

# **Zastosowanie druku 3D do modyfikacji wiązki w radioterapii protonowej**

*Agnieszka Beata Wochnik*

*Promotorzy:*

Prof. dr hab. Paweł Olko  
Prof. dr hab. Piotr Warszyński

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

Kraków, 2022





**Fundusze  
Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



*Niniejsza rozprawa doktorska została wykonana w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój, nr projektu POWR.03.02.00-00-1004/16, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej.*



## Podziękowania

*Chciałabym serdecznie podziękować wszystkim osobom, bez zaangażowania których nie byłoby możliwe przygotowanie mojej rozprawy doktorskiej:*

*Mojemu Promotorowi i Mentorowi, prof. dr hab. Pawłowi Olko, który zawsze potrafił znaleźć dla mnie czas, zrozumienie i cierpliwość, który posiada naturalny dar do nauczania i tłumaczenia zjawisk fizycznych. Dziękuję za towarzyszenie mi podczas stawiania kolejnych kroków w świecie nauki, za wsparcie, ale też dużą swobodę w działaniu, za wiarę we mnie i stałe inspirowanie do podejmowania kolejnych wyzwań i wystąpień, za wprowadzenie do grupy EURADOS WG9, w której zaoferowano mi ogrom wiedzy i pomocy, ale także wspaniałą atmosferę i wartościowe znajomości. Dziękuję również za autentyczny zachwyt nad moimi wypiekami ☺*

*Dziękuję również mojemu drugiemu Promotorowi, prof. dr hab. Piotrowi Warszyńskiemu za umożliwienie mi podjęcia się interdyscyplinarnej tematyki badań.*

*Dziękuję członkom i członkiniom międzynarodowej grupy EURADOS WG9, na czele z wspaniałą dr Lilianą Stolarczyk, którzy przyjęli mnie z otwartymi ramionami, powierzyli prowadzenie dużego projektu i do końca w tych zadaniach wspierali.*

*Dziękuję prof. Katii Parodi i mgr Katharinie Niepel, za możliwość zrealizowania pod ich pieczę stażu naukowego i poszerzenia wiedzy na tematy związane z dwuenergetyczną tomografią komputerową.*

*Dr hab. Renacie Kopeć, mgr Tomkowi Kajdrowiczowi i całemu zespołowi z Pracowni Planowania Leczenia za ich nieszablonowe podejście do radioterapii protonowej, które zaowocowało współpracą i ukierunkowało tematykę moich dalszych prac badawczych. Za przygotowane przez nich plany leczenia oraz wsparcie merytoryczne na dalszych etapach analizy.*

*Kierownictwu Centrum Cyklotronowego Bronowice za możliwość współpracy, korzystania z wyposażenia ośrodka oraz wymieniaania wiedzy i doświadczeń z Pracownikami i Pracowniczkami..*

*Gabrysi Folyńskiej, Karolinie Sobkowicz, Dawidowi Krzempkowi, Kasi Krzempek, Natalii Mojżeszek, Kasi Czerskiej, Magdzie Garbacz – dziękuję zwłaszcza Wam, bo byliście dla mnie kopalnią wiedzy o codzienności pracy z pacjentami.*

*Dziękuję również współpracownikom i współpracowniczkom z Zakładu Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej, na czele z Kierownikiem dr hab. inż. Janem Swakoniem, za możliwość wymiany spostrzeżeń czy przedstawienia swoich wątpliwości i uzyskane wsparcie, a także Dominice Handzlik, za nieocenioną pomoc przy wszelkich niezbędnych dokumentach i formalnościach.*

*Dziękuję pracownikom Działu Budowy Aparatury i Infrastruktury Naukowej (DAI), zwłaszcza mgr inż. Marcinowi Curyło i mgr inż. Jaromirowi Ludwinowi, za umożliwienie stałego dostępu do drukarki 3D, znajdującej się w ich budynku, za towarzyszenie przy zapoznawaniu się z powierzonym mi sprzętem i niezliczone, ciekawe dyskusje na tematy związane z drukiem 3D i nie tylko.*

*Dziękuję moim towarzyszom i towarzyszkom kolejnych etapów realizacji studiów doktoranckich: Karolinie Stelmach, Agnieszce Dołędze, Kindze Jeleń, Karolinie Olbrich, Agacie Toboła-Galus, Jakubowi Baranowi, ponownie Kasi Czerskiej i Magdzie Garbacz – z Wami zawsze było różniej, dyskusje były ciekawe, a zajęcia niestraszne.*

*Dziękuję całej Mojej Rodzinie, bliższej i dalszej, za niezliczone pytania o to, co ja właściwie na tym doktoracie robię oraz ogrom wsparcia i żywe zainteresowanie postępami, sukcesami i porażkami.*

Pracę dedykuję trzem najważniejszym Mężczyznom  
w moim życiu:

**Synkowi**, oby nigdy nie zatracił dziecięcej ciekawości świata,

**Mężowi**, bo za wszelkimi osiągnięciami zawsze gdzieś z tyłu stoi ta druga osoba, która  
wspiera i przejmuje stery rodzinnego statku

oraz **Tacie**, który byłby dziś znanym naukowcem, gdyby urodził się w innym miejscu  
i może innym czasie, jestem tego pewna ☺





# Spis treści

---

WPROWADZENIE I CEL PRACY .....	17
<b>Wprowadzenie .....</b>	<b>17</b>
<b>Cel i zakres pracy .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Fizyczne aspekty radioterapii protonowej.....</b>	<b>21</b>
1.1 Oddziaływanie protonów z materią .....	21
1.1.1 Oddziaływania protonów z elektronami .....	22
1.1.2 Oddziaływania protonów z jądrami atomowymi .....	22
1.2 Wielkości stosowane do opisu wiązki protonowej i napromienianych materiałów .....	22
1.3 Charakterystyka terapeutycznej wiązki protonowej .....	25
1.4 Straty energii protonów .....	28
<b>2. Elementy fizyki medycznej w radioterapii protonowej.....</b>	<b>29</b>
2.1 Planowanie leczenia .....	29
2.1.1 Przygotowanie modelu pacjenta .....	29
2.1.2 Obliczanie rozkładu dawki .....	30
2.1.3 Objętości tarczowe .....	31
2.1.4 Założenia, optymalizacja i ewaluacja planu leczenia .....	31
2.2 Dozymetria wiązki protonowej .....	32
2.2.1 Konfiguracja systemu planowania leczenia .....	33
2.2.2 Weryfikacja rozkładów dawek obliczanych przez systemy planowania leczenia .....	33
2.2.3 System zapewnienia jakości .....	34
2.2.4 Detektory stosowane w dozymetrii ołówkowej wiązki protonowej .....	34
2.3 Dozymetria promieniowania rozproszonego .....	35
2.3.1 Dozymetria neutronowa z użyciem metod aktywnych .....	36
2.3.2 Dozymetria neutronowa z użyciem metod pasywnych .....	38
2.3.3 Detektory luminescencyjne .....	39
2.4 Komercyjne fantomy, stosowane w radioterapii protonowej .....	41
2.4.1 Fantomy wodne .....	41
2.4.2 Fantomy stałe .....	42
2.5 Modyfikatory wiązki .....	43
2.6 Własności druku 3D i jego zastosowanie w radioterapii .....	43
2.6.1 Metody wytwarzania addytywnego .....	44
2.6.2 Charakterystyka wybranych tworzyw termoplastycznych .....	45
2.7 Radioterapia protonowa z wykorzystaniem wiązki ołówkowej w CCB IFJ PAN .....	46
<b>3. Przegląd literatury związanej z zastosowaniem modyfikatorów wiązki protonowej .....</b>	<b>48</b>
3.1 Pierwsze zastosowania druku 3D w radioterapii .....	48
3.2 Materiały do druku 3D w radioterapii protonowej .....	48
3.3 Drukowane modyfikatory wiązki w radioterapii protonowej .....	50
3.4 Promieniowanie rozproszone generowane przez modyfikatory wiązki protonowej .....	52
<b>4. Materiały i metody badań.....</b>	<b>54</b>
4.1 Analiza wybranych materiałów do druku 3D pod kątem zastosowania w radioterapii protonowej .....	54
4.1.1 Wybrane materiały termoplastyczne .....	54
4.1.2 Technologia druku 3D .....	55
4.1.3 Wyznaczanie parametru WER dla wybranych materiałów .....	55
4.1.4 Wyznaczanie parametru SPR dla wybranych materiałów .....	58
4.2 Modyfikacja wiązki poprzez zastosowanie drukowanych kompensatorów protonów .....	63

4.2.1	Charakterystyka przypadków klinicznych oraz założenia planów leczenia .....	63
4.2.2	Konfiguracja zastosowanych dyskryminatorów zasięgu .....	65
4.2.3	Weryfikacja właściwości fizycznych materiału i ocena jakości wydrukowanego kompensatora .....	66
4.2.4	Weryfikacja dozymetryczna wydrukowanego kompensatora .....	69
4.2.5	Optymalizacja i ewaluacja planów leczenia .....	71
4.3	Promieniowanie rozproszone generowane przy zastosowaniu kompensatorów protonów ...	72
4.3.1	Warunki pomiarowe eksperymentu i ustalone dawki .....	72
4.3.2	Antropomorficzne fantomy dziecięce .....	73
4.3.3	Konfiguracja zastosowanych dyskryminatorów zasięgu .....	74
4.3.4	Układ pomiarowy .....	74
4.3.5	Dozymetria aktywna wewnątrz pomieszczenia terapeutycznego .....	75
4.3.6	Dozymetria pasywna dla pomiarów wewnątrz fantomów .....	76
4.3.7	Symulacje Monte Carlo .....	77
<b>5.</b>	<b>Wyniki badań.....</b>	<b>79</b>
5.1	Analiza wybranych materiałów do druku 3D pod kątem zastosowania w radioterapii protonowej.....	82
5.1.1	Parametr WER wybranych materiałów termoplastycznych.....	82
5.1.2	Parametr SPR wybranych materiałów termoplastycznych .....	83
5.2	Modyfikacja wiązki poprzez zastosowanie drukowanych kompensatorów protonów .....	83
5.2.1	Właściwości fizyczne wydrukowanych kompensatorów.....	83
5.2.2	Właściwości dozymetryczne wydrukowanych kompensatorów .....	84
5.2.3	Analiza porównawcza planów leczenia .....	86
5.3	Promieniowanie rozproszone generowane przy zastosowaniu kompensatorów protonów ...	93
5.3.1	Składowa neutronowa przestrzennego równoważnika dawki $H^*(10)$ .....	93
5.3.2	Dawki od promieniowania rozproszonego dla narządów zlokalizowanych poza polem terapeutycznym .....	94
5.3.3	Dawki od rozproszonego promieniowania neutronowego dla narządów zlokalizowanych poza polem promieniowania.....	97
5.3.4	Symulacje Monte Carlo .....	101
<b>6.</b>	<b>Dyskusja wyników .....</b>	<b>104</b>
6.1	Zgodność metod obliczeniowych z danymi eksperymentalnymi - parametr WER.....	104
6.2	Wpływ wybranego algorytmu kalibracji na wyznaczenie parametru SPR .....	104
6.3	Rozbieżność parametrów materiałowych .....	105
6.4	Znaczenie jakości wydruku dla przygotowania kompensatorów w radioterapii protonowej	106
6.5	Korelacja pomiędzy składową neutronową przestrzennego równoważnika dawki $H^*(10)$ , a położeniem wokół fantomu.....	106
6.6	Powtarzalność odpowiedzi detektorów aktywnych .....	108
6.7	Porównanie uzyskanych wyników dawek dla narządów zlokalizowanych poza polem promieniowania.....	109
6.8	Korelacja pomiędzy gamma-ekwiwalentną dawką neutronową, a składową neutronową równoważnika dawki .....	110
6.9	Interpretacja widm fluencji neutronów .....	111
6.10	Porównanie uzyskanych wyników dawek od promieniowania rozproszonego z danymi literaturowymi .....	111
	<b>Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>115</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>118</b>
	<b>Materiały dodatkowe.....</b>	<b>129</b>

## Lista skrótów

---

<b>3D CRT</b>	radioterapia konformalna 3D (ang. <i>3D Conformal Radiation Therapy</i> )
<b>AM</b>	technologia addytywna, druk 3D (ang. <i>Additive Manufacturing</i> )
<b>BC</b>	kompensator wiązki protonowej (ang. <i>Proton Beam Compensator</i> )
<b>BD</b>	detektory pęcherzykowe (ang. <i>bubble detectors</i> )
<b>BP</b>	pik Bragga (ang. <i>Bragg peak</i> )
<b>CCB</b>	Centrum Cyklotronowe Bronowice
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i> )
<b>CTV</b>	kliniczna objętość tarczowa (ang. <i>Clinical Target Volume</i> )
<b>CI</b>	indeks konformalności (ang. <i>Conformity Index</i> )
<b>DDD</b>	rozkład głębokościowy dawki (ang. <i>Depth-Dose Distribution</i> )
<b>DDF</b>	spadek dystalny dawki (ang. <i>Dose Distall Fall-Off</i> )
<b>DECT</b>	dwuenergetyczna tomografia komputerowa (ang. <i>Dual Ener Computed Tomography</i> )
<b>DVH</b>	histogram dawka-objętość (ang. <i>Dose-Volume Histogram</i> )
<b>FFF/FDM</b>	technologia druku z tworzyw termoplastycznych (ang. <i>Fused Filament Fabrication/Fused Deposition Modelling</i> )
<b>FWHM/<math>FWHM_{BP}</math></b>	szerokość połowkowa piksu Bragga (ang. <i>Full Width at Half-Maximum</i> )
<b>GTV</b>	całkowita objętość guza (ang. <i>Gross Tumour Volume</i> )
<b>HU</b>	jednostki Hounsfielda (ang. <i>Hounsfield Unit</i> )
<b>HMGU</b>	Helmholtz Zentrum München
<b>IFJ PAN</b>	Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk
<b>IDD</b>	integralna dawka głęboka (ang. <i>Integral Depth Dose</i> )
<b>IMPT</b>	radioterapia protonowa o modulowanej intensywności (ang. <i>Intensity Modulated Proton Therapy</i> )
<b>IMRT</b>	radioterapia fotonowa o modulowanej intensywności (ang. <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> )
<b>K</b>	kerma (ang. <i>kinetic ener released per mass unit</i> )
<b>LET</b>	liniowy przekaz energii (ang. <i>Linear Energy Transfer</i> )
<b>MCS</b>	wielokrotne rozpraszanie kulombowskie (ang. <i>Multiple Coulomb Scattering</i> )
<b>MLIC</b>	wielowarstwowa komora jonizacyjna (ang. <i>Multi-Layer Ionization Chamber</i> )
<b>MU</b>	jednostki monitorowe (ang. <i>Monitor Units</i> )
<b>NCBJ</b>	Narodowe Centrum Badań Jądrowych
<b>NPI CAS</b>	Nuclear Physics Institute Czech Academy of Sciences
<b>OAR</b>	narządy krytyczne (ang. <i>Organs At Risks</i> )
<b>PADC</b>	detektory śladowe oparte o węglan allilodiglikolu (ang. <i>poly-allyl diglycol carbonate</i> )
<b>PBS</b>	ołówkowa wiązka skanująca (ang. <i>Pencil Beam Scanning</i> )
<b>PCB</b>	obwód drukowany (ang. <i>Printed Circuit Board</i> )
<b>PDD</b>	procentowy rozkład głębokościowy dawki (ang. <i>Percent Depth-Dose Distribution</i> )

<b>PT</b>	radioterapia protonowa (ang. <i>Proton Therapy</i> )
<b>PTV</b>	planowana objętość tarczowa (ang. <i>Planning Target Volume</i> )
<b>RBI</b>	Ruder Bošković Institute
<b>RS</b>	dyskryminator zasięgu (ang. <i>Range Shifter</i> )
<b>RPL</b>	detektory radiofotoluminescencyjne (ang. <i>radiophotoluminescent detectors</i> )
<b>RSP</b>	względna zdolność hamowania (ang. <i>Relative Stopping Power</i> )
<b>SECT</b>	monoenergetyczna tomografia komputerowa (ang. <i>Single Energy Computed Tomography</i> )
<b>SLA</b>	technologia druku z żywic selektywnie utwardzanych światłem lasera (ang. <i>Stereolithography</i> )
<b>SLS</b>	technologia druku z materiałów w postaci proszkowej, utwardzanych selektywnym spiekaniem lasera (ang. <i>Selective Laser Sintering</i> )
<b>SPR</b>	stosunek zdolności hamowania (ang. <i>Stopping Power Ratio</i> )
<b>TLD</b>	detektory termoluminescencyjne (ang. <i>thermoluminescent detectors</i> )
<b>UAB</b>	Universitat Autònoma de Barcelona
<b>TPS</b>	system planowania leczenia (ang. <i>Treatment Planning System</i> )
<b>WED</b>	głębokość ekwiwalentu wody (ang. <i>Water Equivalent Depth</i> )
<b>WER</b>	stosunek ekwiwalentu wody (ang. <i>Water Equivalent Ratio</i> )
<b>WET</b>	grubość ekwiwalentu wody (ang. <i>Water Equivalent Thickness</i> )

## Streszczenie

---

### Zastosowanie druku 3D do modyfikacji wiązki w radioterapii protonowej

W nowoczesnych ośrodkach radioterapii protonowej dysponujących najnowszą techniką formowania wiązki w ołówkową wiązkę skanującą PBS (ang. *Pencil Beam Scanning*) najniższa możliwa energia wiązki protonów wynosi zwykle od 60 do 100 MeV, co odpowiada zasięgowi około 3.1-7.5 cm w wodzie. Leczenie zmian powierzchniowych wymaga zastosowania dyskryminatora zasięgu RS (ang. *Range Shifter*) w celu zmniejszenia zasięgu protonów. RS zmniejsza zasięg wiązki, ale usytuowany w pewnej odległości od pacjenta, rozprasza również wiązkę, pogarszając jej parametry, a w konsekwencji pogarszając rozkład dawki w pacjencie. Jako alternatywne rozwiązanie w Instytucie Fizyki jądrowej w Krakowie zaproponowano zastosowanie kompensatora wiązki protonowej BC (ang. *proton Beam Compensator*) wykonanego w technologii druku 3D i spersonalizowanego dla pacjenta. Taki BC pozwala na całkowitą redukcję przerwy powietrznej pomiędzy dyskryminatorem, a pacjentem, ograniczając rozproszenie wiązki.

Celem niniejszej pracy było przygotowanie i wdrożenie do praktyki klinicznej indywidualizowanych kompensatorów wiązki protonowej BC, pomocnych w leczeniu zmian powierzchniowych u dzieci. Przygotowano i porównano plany leczenia radioterapią protonową o modulowanej intensywności IMPT (ang. *Intensity Modulated Proton Therapy*) dla sześciorga dzieci z płytko położonymi zmianami nowotworowymi z użyciem dyskryminatorów zasięgu – RS i BC. Porównano rozkłady dawek, w tym pokrycie struktur tarczowych, a także dawki dla organów krytycznych OAR (ang. *Organs At Risks*). Przy współpracy w grupą EURADOS WG9 przeprowadzono pomiary porównawcze generowanego w dyskryminatorach promieniowania w CCB IFJ PAN. Zastosowano dwa fantomy antropomorficzne wieku dziecięcego (5 i 10 lat). Do pomiarów użyto zarówno detektorów aktywnych umieszczonych wewnątrz pokoju terapeutycznego, jak i detektorów pasywnych umieszczonych wewnątrz fantomów. Pomiary uzupełniono symulacjami Monte Carlo transportu promieniowania.

Analiza porównawcza planów leczenia wykazała, że zastosowanie BC zredukowało obszary napromienione niskimi dawkami i poprawiło dopasowanie kształtu izodoz do leczonej struktury. Ponadto, we wszystkich przypadkach uzyskano zmniejszenie ekspozycji narządów krytycznych. Dawki promieniowania rozproszonego mierzone podczas eksperymentu wraz z grupą EURADOS WG9 zarówno od fotonów, jak i od neutronów wtórnych były niższe dla BC, niż dla RS. Najwyższy stosunek dawek RS/BC dla promieniowania rozproszonego fotonowego uzyskano dla piersi - 12.5 i 13.2 odpowiednio dla fantomu 5 i 10 lat. W przypadku narządów znajdujących się bliżej izocentrum, takich jak tarczyca, dawki neutronowe były niższe dla BC, ale dla narządów bardziej odległych, takich jak pęcherz – dla RS.

W toku przeprowadzonych badań stwierdzono, że zastosowanie drukowanych kompensatorów BC, umieszczonych jak najbliżej pacjenta w leczeniu powierzchniowych zmian nowotworowych z zastosowaniem skanującej wiązki protonowej prowadzi do uzyskania bardziej konformalnego rozkładu dawki i nie wzmaga dawek od promieniowania wtórnego w porównaniu do RS, umieszczonego na wylocie wiązki w pewnej odległości od pacjenta. Drukowane kompensatory wiązki protonowej BC mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów pediatrycznych, a wprowadzenie ich do praktyki klinicznej przynosi zyski terapeutyczne.



## Abstract

---

### **The use of 3D printing for beam modification in proton therapy**

In modern cyclotron based proton therapy facilities with Pencil Beam Scanning (PBS) technology the lowest energy of proton beam ranges typically between 60 and 100 MeV which corresponds to proton range in water of about 3.1-7.5 cm. The irradiation of superficial lesions usually requires application of a range shifter (RS) to further reduce range of protons. RS situated at a certain distance from the patient body increases the spot size causing wider lateral penumbra and lower plan conformity which may finally result in a decrease of the target coverage. As an alternative solution, a patient-specific 3D printed proton beam compensator (BC) can be applied. A BC enables further reduction of the air gap and consequently reduction of the beam scattering.

The aim of this study was to prepare and implement individualized BC proton beam compensators into clinical practice to improve dose distribution for shallowly located tumours. Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) treatment plans for six children with shallow tumours with the use of pre-absorbers RS and BC were compared. For all patients dose distribution, including target coverage and doses to critical organs, were compared for these plans. Measurements radiation doses due to scattered radiation generated in pre-absorbers were performed with EURADOS WG9 in CCB IFJ. Two anthropomorphic phantoms - 5 and 10 years old – for a superficial target in the brain were applied. Both active detectors located inside the therapy room, and passive detectors placed inside the phantoms were used. Measurements were supplemented by Monte Carlo simulation of the radiation transport.

The comparative analysis of treatment plans demonstrated that the application of BC reduced the areas irradiated with low doses and improved the isodose shape matching to the treated structure. Moreover, in all cases a reduction in exposure of critical organs was observed. Out-of-field doses measured during EURADOS WG9 experiment from both secondary photons and neutrons were lower for BC than for RS. Photon dose inside phantoms led to higher out-of-field doses for RS than BC to almost all organs with The highest RS/BC ratio of photon out-of-field doses was obtained for breasts - 12.5 and 13.2 for 5y and 10y old child phantoms, respectively. For organs closest to the isocentre such as the thyroid, neutron doses were lower for BC, but for more distant organs like bladder - for RS.

It was found that the application of 3D printed BC placed in the near vicinity of patient in the treatment of superficial tumours led to the more conformal dose distribution as compared to RS placed at the nozzle and did not result in the increase of secondary radiation compared to the treatment with RS, placed far from the patient. Printed BC can be safely used for paediatric patients and their use into clinical practice brings clear therapeutic benefits.





# Wprowadzenie i cel pracy

---

## Wprowadzenie

Według najnowszych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, nowotwory złośliwe stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując w 2017 roku 26.3% zgonów mężczyzn i 23.1% zgonów kobiet (Didkowska i in. 2020). Liczba nowych zachorowań w każdym roku pozostaje zbliżona lub wykazuje lekko rosnącą tendencję, co będzie skutkowało około 1.5-krotnym wzrostem liczby zgonów nowotworowych w 2025 roku w porównaniu z 2006 rokiem (Didkowska, Wojciechowska, i Zatoński 2020). Światowa Organizacja Zdrowia podaje nowotwory jako główną przyczynę zgonów dzieci i młodzieży na całym świecie. Każdego roku diagnozuje się raka u około 300 000 dzieci w wieku od 0 do 19 lat (Steliarova-Foucher i in. 2017). Większość nowotworów wieku dziecięcego można wyleczyć za pomocą leków generycznych i innych form leczenia, w tym chirurgii i radioterapii, z wykorzystaniem zewnętrznych wiązek promieniowania (teleradioterapii) (Gupta i in. 2015).

Teleradioterapia jest ważnym elementem multimodalnego podejścia do leczenia raka. W ostatnich latach obserwowano ciągłą, znaczącą poprawę zarówno w radioterapii fotonowej (promieniowanie X), jak i protonowej, związaną z poprawą konformalności dawki, tj. stopnia dopasowania obszaru wysokiej dawki do obszaru, który chcemy objąć leczeniem (Flanz i Bortfeld 2013). Postęp technologiczny, przypadający zwłaszcza na przełom XX i XXI wieku, zaowocował lepszą kontrolą choroby i poprawą jakości życia, wynikającą z ograniczenia niepożądanych skutków ubocznych. Zaawansowanie techniki dostarczania i formowania wiązek terapeutycznych umożliwiły zminimalizowanie narażenia na promieniowanie tkanek zdrowych, przy zachowaniu skuteczności terapeutycznej w obszarze nowotworu (Ślosarek i in. 2015). Podobne korzyści niesie zastosowanie innego typu promieniowania. Terapeutyczny potencjał wiązki protonowej znano od ponad 80 lat (Wilson 1946), ale pozostała w strefie badań do lat 90. ubiegłego wieku, po czym nastąpił szybki jej rozwój wraz z powstaniem ponad 50 placówek radioterapii protonowej na świecie. Zainteresowanie radioterapią protonową (ang. *proton radiotherapy*, PT) wynika z fizycznych właściwości protonów, które jako cząstki naładowane, deponują największą frakcję energii pod koniec swojego toru, co pozwala na zaawansowane kształtowanie dawki wokół napromienianej zmiany i oszczędzenie tkanek zdrowych (Harald Paganetti 2017). Poprzez zmniejszenie niepożądanych średnich i niskich dawek promieniowania w normalnych strukturach tkankowych, radioterapia protonowa może potencjalnie zmniejszyć zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe szkodliwe skutki promieniowania, takie jak indukcja nowotworów wtórnych, osłabienie funkcji narządów lub opóźnienia wzrostu (Merchant 2013; Mizumoto i in.

2017). Z tego względu radioterapia protonowa jest szczególnie korzystna w leczeniu pierwotnych guzów mózgu u dzieci.

Współcześnie w radioterapii protonowej najbardziej konformalne plany leczenia uzyskuje się przy zastosowaniu ołówkowej wiązki skanującej (ang. *Pencil Beam Scanning*, PBS). Wiązki ołówkowe to silnie skoncentrowane wiązki protonów o określonej energii wejściowej, która określa jej zasięg, oraz rozmiarze poprzecznym od kilku do kilkunastu milimetrów. Przy użyciu dwóch par magnesów dipolowych wiązka jest odchylana w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki. Równomierne napromienienie leczonej zmiany polega na dostarczeniu wiązek ołówkowych punkt po punkcie i warstwa po warstwie do całego obszaru docelowego. Czas dostarczenia pojedynczej wiązki ołówkowej mieści się zwykle w zakresie od kilku do kilkudziesięciu ms (Kooy i in. 2010; Liszka i in. 2018). Technika PBS znana była od połowy lat 90-tych XX wieku (Pedroni i in. 1995; Lomax 1999), jednak wprowadzenie jej do radioterapii stanowiło wyzwanie technologiczne i nastąpiło dopiero kilkanaście lat później.

W ośrodkach radioterapii protonowej z technologią PBS najniższa możliwa energia wiązki protonów wynosi zwykle od 60 do 100 MeV, co odpowiada zasięgowi około 3.1-7.5 cm grubości ekwiwalentu wody (ang. *Water Equivalent Thickness*, WET) (Ding i in. 2018). Leczenie zmian powierzchniowych, szczególnie u dzieci, wymaga zastosowania dyskryminatora zasięgu (ang. *Range Shifter*, RS) w celu napromienienia płytszych warstw. RS, który jest umiejscowiony w pewnej odległości od pacjenta zmniejsza zasięg, ale jednocześnie rozprasza wiązkę, co pogarsza jej parametry (Titt i in. 2010; Shen i in. 2015), i w konsekwencji pogarsza rozkład dawki w pacjencie. Ponadto, w literaturze można również znaleźć informacje o trudnościach w prawidłowym modelowaniu dyskryminatora zasięgu w obecnie stosowanych systemach do planowania leczenia (ang. *Treatment Planning System*, TPS) (Matysiak i in. 2016; Fracchiolla i in. 2015). Na niektórych stanowiskach z PBS istnieje możliwość umieszczenia RS bliżej pacjenta i zmniejszeniu przerwy powietrznej pomiędzy dyskryminatorem zasięgu a pacjentem, dzięki umocowaniu go na ruchomym ramieniu (Matysiak i in. 2016; Shen i in. 2015; Pedroni i in. 2005). Przy zachowaniu płaskiego kształtu RS nie jest jednak możliwe całkowite zniwelowanie przerwy powietrznej, ponadto takie rozwiązanie zwiększa ryzyko ewentualnej kolizji RS z pacjentem podczas obrotu ramienia aparatu terapeutycznego. Większość ośrodków jest jednak na razie pozbawiona takiego udogodnienia, wówczas planując leczenie mogą jedynie umieścić RS na linii wiązki lub go stamtąd usunąć. W tych placówkach problem płytko zlokalizowanych guzów jest szczególnie trudny do rozwiązania.

Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB) w Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie było jednym z pierwszych ośrodków na świecie dysponujących skanującą wiązką protonową. Ośrodek oficjalnie otwarto w 2015 roku, w 2016 roku przeprowadzono radioterapie dla pierwszych pacjentów. Placówkę wyposażono w nowoczesny cyklotron

PROTEUS C-235 (firmy Ion Beam Application, Belgia), przyspieszający wiązki protonów od około 70 MeV do około 230 MeV. W podstawowym wyposażeniu stanowisk do napromieniania znajduje się dyskryminator zasięgu RS, na stale umocowany u wylotu wiązki protonowej. Radioterapia protonowa znajduje się obecnie w katalogu świadczeń gwarantowanych jako procedura medyczna 92.288 *Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów* (Dz. U. poz. 1520, z późn. zm.). W 2015 roku Zespół Konsultanta Krajowego do spraw Radioterapii Protonowej przedstawił listę wskazań klinicznych do radioterapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku (Dziadziuszko 2015). Wśród nich znajduje się aż 6 wskazań, dotyczących leczenia nowotworów wieku dziecięcego, których zasadność poparta jest dowodami naukowymi pochodzącymi z prospektywnych lub retrospektywnych badań klinicznych. Ograniczenie skutków ubocznych radioterapii jest priorytetem dla każdego pacjenta, jednak szczególnie ważne jest to w przypadku leczenia nowotworów dziecięcych. Ponieważ protony można precyzyjnie kontrolować, radioterapia protonowa jest korzystna w przypadku guzów zlokalizowanych w pobliżu ważnych narządów i tkanek. W wielu przypadkach nowotwory wieku dziecięcego są płytko położone, co wymusza zastosowanie dyskryminatora zasięgu RS. Plany leczenia, przygotowywane z zastosowaniem RS w wielu przypadkach okazują się nieoptymalne.

### **Cel i zakres pracy**

Nowatorskim podejściem do tego problemu jest wykorzystanie spersonalizowanego, dedykowanego dla indywidualnego pacjenta kompensatora wiązki protonowej (ang. *proton beam compensator*, BC). Takie rozwiązanie pozwala na całkowitą redukcję przerwy powietrznej pomiędzy kompensatorem a pacjentem dzięki dopasowaniu kształtu kompensatora do powierzchni ciała pacjenta lub maski, a także dostosowanie jego grubości do położenia leczonej zmiany. Jedną z możliwych technologii do produkcji indywidualizowanych kompensatorów jest prężnie rozwijająca się technologia addytywna. Druk 3D znalazł już zastosowanie w praktyce klinicznej, zgodnie z ideą medycyny personalizowanej, do produkowania elementów dostosowanych do pacjenta, takich jak bolusy, kompensatory, ale także fantomy czy elementy wspomagające prawidłowe unieruchomienie pacjenta podczas naświetlania, choć nigdy nie były dotąd zastosowane w radioterapii protonowej (Ju i in. 2014; Burleson i in. 2015; Craft i Howell 2017; Oh i in. 2017; Alssabbagh i in. 2017; Michiels i in. 2016).

Wraz z otwarciem działalności CCB IFJ PAN przy współpracy z Uniwersyteckim Szpitalem Dziecięcym w Krakowie rozpoczęto leczenie nowotworów wieku dziecięcego. Wdrożenie praktyk klinicznych uwidocznilo istniejące niedogodności w formowaniu skanującej wiązki ołówkowej. Minimalna energia 70 MeV wiązki protonów, uzyskiwana w selektorze energii systemu terapii, okazała się zbyt duża dla niektórych celów terapeutycznych, w szczególności do leczenia płytko położonych zmian. Zastosowanie dyskryminatora zasięgu (RS) powodowało rozproszenie wiązki protonowej, co prowadziło do pogorszenia rozkładów dawki.

Celem niniejszej pracy było opracowanie, zbadanie i wdrożenie do praktyki klinicznej indywidualizowanych kompensatorów wiązki protonowej (BC), wykonanych w technologii druku 3D. Osiągnięto to poprzez:

- Przeprowadzenie analizy materiałowej pod kątem parametrów oddziaływania z protonami i bezpieczeństwa użycia materiałów, wykorzystywanych w technologii addytywnej do zastosowania w radioterapii protonowej. Każdy element, umieszczany na drodze wiązki protonowej podczas napromieniania pacjenta musiał zostać szczegółowo przebadany, by prawidłowo ocenić jego wpływ na modyfikację wiązki terapeutycznej.
- Wykonanie indywidualizowanych kompensatorów wiązki protonowej i przetestowanie ich użyteczności. Opracowano procedurę wykonania w technologii druku 3D i akceptacji do użytku terapeutycznego kompensatorów. Wykonano analizę porównawczą planów leczenia przygotowanych przez pracowników Pracowni Planowania Leczenia (PPL) CCB dla konkretnych przypadków nowotworów wieku dziecięcego z zastosowaniem dwóch rodzajów dyskryminatorów zasięgu – RS zainstalowanych na stanowiskach terapeutycznych w CCB oraz indywidualizowanych kompensatorów BC.
- Przetestowanie przygotowanych kompensatorów pod kątem dawek od promieniowania rozproszonego generowanego podczas leczenia. Analiza promieniowania rozproszonego to ważny aspekt radioterapii, zwłaszcza w kontekście prawdopodobieństwa indukowania wtórnych nowotworów dla tkanek i narządów poza obszarem napromieniania. Analizę wykonano w ramach współpracy z Grupą Roboczą 9 Europejskiej Grupy Dozymetrii Promieniowania (European Radiation Dosimetry Group EURADOS Working Group 9, WG9). Przeprowadzono kampanię pomiarową w CCB z zastosowaniem fantomów dziecięcych oraz zestawu detektorów promieniowania fotonowego i neutronowego, zarówno pasywnych, jak i aktywnych. Otrzymane wyniki pozwoliły na ocenę porównawczą promieniowania rozproszonego, generowanego podczas realizacji leczenia zarówno z zastosowaniem RS, jak i BC.

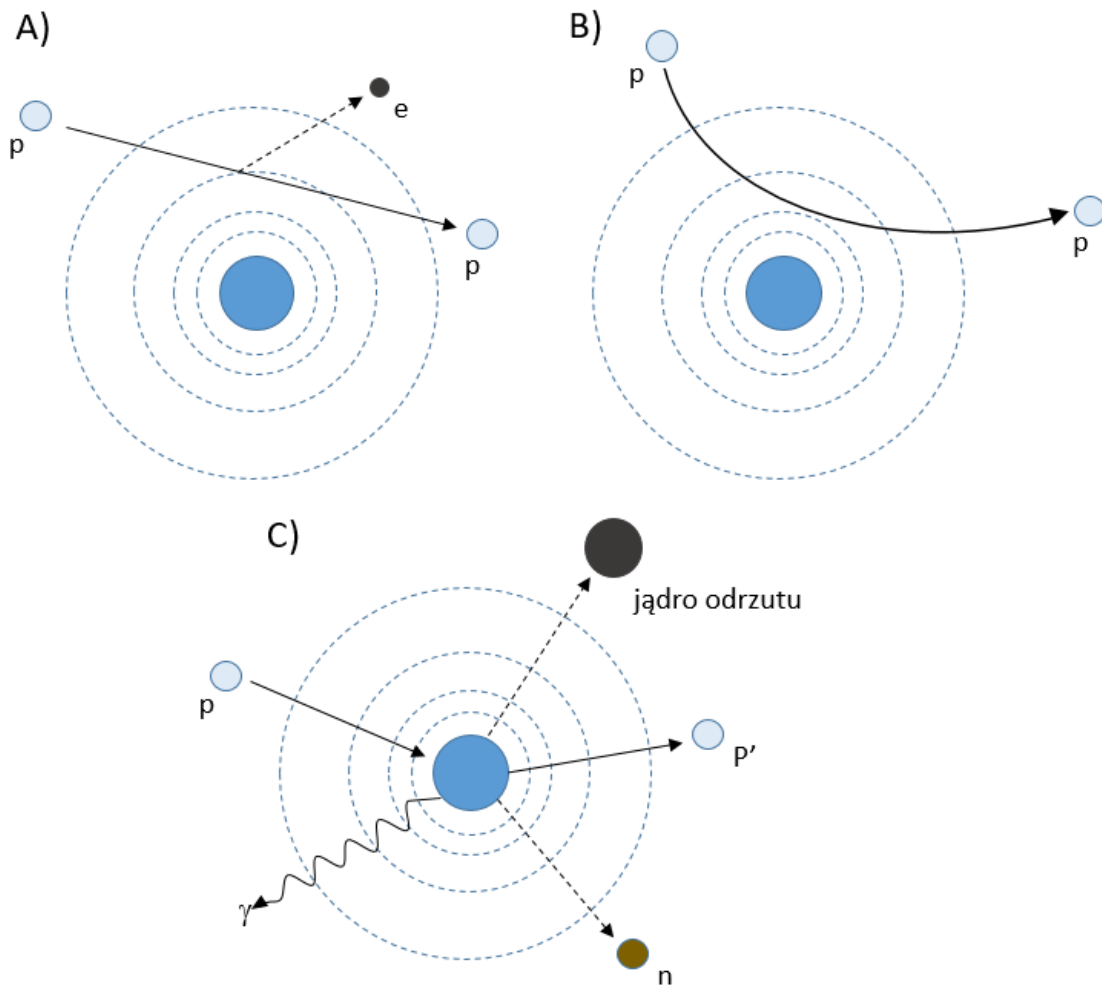
Niniejsza praca została wykonana w Samodzielnej Pracowni Radioterapii Protonowej oraz w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Poszczególne cele realizowano kompleksowo, przy współpracy z pracownikami CCB IFJ PAN oraz członkami grupy EURADOS WG9. Przedstawione w rozprawie wyniki obliczeń i pomiarów są efektem pracy wielu osób. W szczególności plany leczenia wykonali pracownicy Pracowni Planowania Leczenia PPL w CCB IFJ PAN, a odczyty dawek, uzyskanych podczas kampanii pomiarowej grupy EURADOS WG 9, wykonali poszczególni członkowie grupy. Szczegółowy wkład poszczególnych osób i zespołów jest przedstawiony na początku rozdziału z wynikami.

# 1. Fizyczne aspekty radioterapii protonowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono fizyczne podstawy oddziaływań wiązek protonowych o energiach do ok. 250 MeV z materią. Prawidłowe wykorzystanie właściwości fizycznych wiązki predysponuje ich użycie w radioterapii.

## 1.1 Oddziaływanie protonów z materią

Protony mogą oddziaływać z atomami lub jądrami ośrodka na trzy sposoby, które charakteryzują się odmiennymi mechanizmami przekazywania energii cząstek i rozpraszania wiązki, poprzez: rozpraszanie niesprężyste na elektronach ośrodka, rozpraszanie sprężyste na jądrach atomowych oraz reakcje jądrowe (Rys. 1.1). Ponadto w polu jądra atomowego może dojść do zmiany kierunku ruchu cząstki naładowanej, wskutek czego generowane jest promieniowanie hamowania (ang. *Bremsstrahlung*). Proces ten w kontekście radioterapii protonowej jest najczęściej pomijany ze względu na znikome prawdopodobieństwo wystąpienia (Newhauser i Zhang 2015).



Rys. 1.1 Schematyczne przedstawienie podstawowych oddziaływań protonów z materią. A) Straty energii poprzez niesprężyste zderzenia z elektronami. B) Rozpraszanie sprężyste w polu jądra atomowego. C) Reakcje jądrowe na drodze oddziaływań niesprężystych (p – proton, e – elektron, n – neutron,  $\gamma$  - promieniowanie gamma) [opracowanie własne na podstawie (Newhauser i Zhang 2015)].

### 1.1.1 Oddziaływania protonów z elektronami

Protony to ciężkie cząstki naładowane, które oddziałują z elektronami ośrodka za pośrednictwem siły kulombowskiej. Prowadzi to do wzbudzenia lub jonizacji atomów, znajdujących się na drodze protonu. W takim zderzeniu proton traci małą część swojej energii, co przy dużej różnicy masy między protonem i elektronem, nie powoduje zasadniczej zmiany kierunku pędu – porusza się w ustalonym kierunku. Dopiero przy niższych energiach, w okolicy kilku MeV prawdopodobieństwo rozproszenia protonu rośnie (Newhauser i Zhang 2015; Hrynkiewicz 2001). Taki mechanizm oddziaływania pozwala określić zasięg protonów, uwzględniając energię cząstki oraz właściwości absorbującego materiału. W niektórych przypadkach energia przekazana elektronowi jest wystarczająca do dalszej jonizacji. Powstająca w ten sposób cząstka wtórna, zwana delta elektronem, ma znacznie mniejszy zasięg niż cząstka pierwotna. Z punktu widzenia fizyki medycznej uznaje się więc, że ten rodzaj przekazu energii następuje w miejscu oddziaływania (Hrynkiewicz 2001).

### 1.1.2 Oddziaływania protonów z jądrami atomowymi

Protony mogą oddziaływać z jądrami atomowymi na trzy sposoby: poprzez oddziaływania kulombowskie (jak z elektronami) oraz sprężyste i niesprężyste oddziaływania jądrowe. Efektem oddziaływań kulombowskich są rozproszenia protonów pod większym kątem niż podczas interakcji z elektronami, z powodu większej masy jąder atomowych. Proces ten zachodzi stosunkowo często, stąd też nazywany jest wielokrotnym rozpraszaniem kulombowskim (ang. *Multiple Coulomb Scattering*, MCS) (Lomax 2009). Oddziaływania jądrowe to procesy, polegające na zderzeniach protonów bezpośrednio z jądrami atomowymi, wskutek czego są one albo elastycznie rozproszone (jądro pozostaje nienaruszone), albo poprzez utratę części swojej energii doprowadzają do zajścia reakcji jądrowej. Oddziaływania sprężyste występują częściej – są odpowiedzialne za stratę energii protonu rzędu 1% na cm penetracji. W oddziaływaniach niesprężystych produktami reakcji są emitowane pod różnymi kątami z jądra nukleony, w tym neutrony, lub inne lekkie cząstki wtórne. Prawdopodobieństwo występowania tego typu oddziaływania rośnie wraz z energią protonów – dla wysokoenergetycznych wiązek stosowanych w radioterapii protonowej (rzędu 200 MeV) wzrasta nawet do 25% (Breuer i Smit 2000).

## 1.2 Wielkości stosowane do opisu wiązki protonowej i napromienianych materiałów

Istnieje kilka wielkości fizycznych, których znajomość jest niezbędna do prawidłowego opisu i zrozumienia charakterystyki wiązek protonowych. Znajomość tych wartości jednoznacznie definiuje najważniejsze parametry, istotne z punktu widzenia radioterapii.

- Zdolność hamowania (ang. *stopping power*,  $S$ ) to wielkość, określająca zmianę (stratę) energii  $dE$  przypadającą na jednostkę długości przebytej drogi protonów ( $dl$ ) (ICRU 2011):

$$S = -\frac{dE}{dl} \left[ \frac{\text{J}}{\text{m}} \right]. \quad (1.1)$$

Uwzględniając wielkości charakterystyczne dla radioterapii protonowej, stosuje się również jednostkę  $\left[ \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}} \right]$ . Przekaz energii na drodze wiązki wyraża się także poprzez masową zdolność hamowania, uwzględniającą lokalną gęstość materiału ( $\rho$ ):

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dl} \left[ \frac{\text{J}\cdot\text{m}^2}{\text{kg}} \right]. \quad (1.2)$$

Zdolność hamowania podaje się również w odniesieniu do wody, jako SPR (ang. *Stopping Power Ratio*). Parametr SPR jest niezbędny do prawidłowego obliczenia rozkładu dawki w systemach planowania leczenia.

- Liniowy przekaz energii (ang. *Linear Energy Transfer*,  $LET$ ) to wielkość, określająca ilość energii absorbowanej przez materiał ( $dE$ ) na jednostkę odległości ( $dl$ ). Z definicji LET to wielkość dodatnia, w przeciwieństwie do zdolności hamowania  $S$ . Wielkości te są ze sobą ściśle powiązane i w pewnych warunkach są sobie równe (Gottschalk 2011).

$$LET = \frac{dE}{dl} \left[ \frac{\text{J}}{\text{m}^2} \right]. \quad (1.3)$$

- Fluencja ( $\Phi$ ) to wielkość, która określa ilość protonów ( $dN$ ) przechodzących przez sferę o przekroju ( $da$ ), prostopadłym do kierunku wiązki (ICRU 2011):

$$\Phi = -\frac{dN}{da} \left[ \frac{1}{\text{m}^2} \right]. \quad (1.4)$$

- Dawka pochłonięta ( $D$ ) to wielkość, określająca ilość zaabsorbowanej energii ( $dE$ ) na jednostkę masy absorbenta ( $dm$ ) (Hrynkiewicz 2001):

$$D = \frac{dE}{dm} \left[ \frac{\text{J}}{\text{kg}} \right]. \quad (1.5)$$

Jednostką SI dawki pochłoniętej jest grej (Gy), który odpowiada pochłonięciu energii 1 J przez 1 kg materii.

- Równoważnik dawki ( $H$ ) to iloczyn dawki pochłoniętej w określonym punkcie i współczynnika jakości  $Q$  dla danego rodzaju promieniowania, uwzględniający skuteczność biologiczną w indukowaniu następstw stochastycznych (Hrynkiewicz 2001):

$$H = D \cdot Q \left[ \frac{\text{J}}{\text{kg}} \right]. \quad (1.6)$$

Jednostką równoważnika dawki jest siwert (Sv), który ma taki sam wymiar jak Gy.

- Przestrzenny równoważnik dawki ( $H^*(10)$ ) w punkcie pola promieniowania to taki równoważnik dawki, który byłby wytworzony przez odpowiednie pole rozciągnięte i zorientowane w kuli ICRU [ref] na głębokości  $d$  wzdłuż promienia ustawionego w kierunku przeciwnym do kierunku pola. Wielkość tę mierzymy w celu kontroli dozymetrycznej otoczenia.
- Kerma (ang. *kinetic energy released per mass unit*,  $K$ ) to niestochastyczna wielkość stosowana w radiologii i dozymetrii promieniowania jonizującego, określająca energię kinetyczną przekazaną cząstkom naładowanym przez cząstkę jonizującą pośrednio (foton, neutron) na jednostkę masy absorbenta. Jednostką  $K$  jest Gy.

W dozymetrii neutronowej przy użyciu par detektorów termoluminescencyjnych Li-6/Li-7 stosuje się wielkość *gamma-ekwiwalentna dawka neutronowa* ( $D_n$ ) rozumiana jako różnica między odczytami dawek detektorów MTS-6 i MTS-7 (patrz podrozdział 2.3.3) wyrażona jako dawka pochłonięta od promieniowania gamma, generująca taką samą odpowiedź detektora termoluminescencyjnego.  $D_n$  jest uznawana jako wskaźnik fluencji neutronów termicznych w mieszanym polu  $n+\gamma$ .  $D_n$  wyraża się w jednostkach Gy (Knežević i in. 2018).

W celu standaryzacji opisu wiązki protonowej stosuje się definicje, kwantyfikujące równoważność materiału absorbentu w stosunku do standardowo wykorzystywanej wody. Materiał równoważny do wody to taki, który charakteryzuje się taką samą stratą energii, jak w przypadku warstwy wody. Parametry, określające napromieniany wiązką protonową materiał, inny niż woda, to:

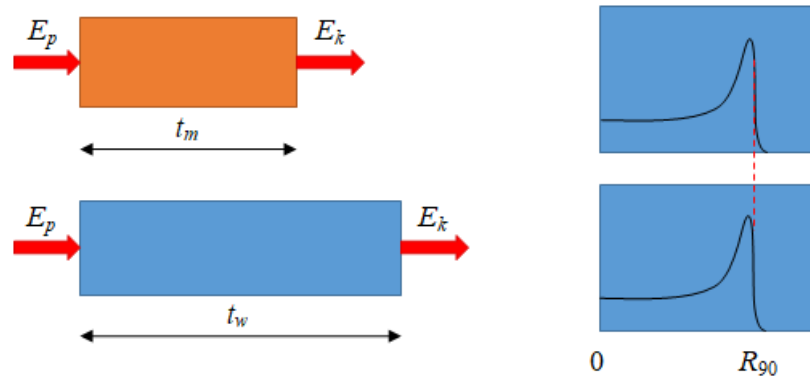
- grubość ekwiwalentu wody (ang. *Water Equivalent Thickness*,  $WET$ ) (Rys. 1.2), jest to grubość warstwy wody,  $t_w$ , po przejściu której protony stracą taką samą energię, co po przejściu przez materiał o grubości  $t_m$ :

$$WET = t_w = t_m \frac{\rho_m \overline{S}_m}{\rho_w \overline{S}_w} \text{ [mm]}, \quad (1.7)$$

gdzie  $\rho_m$  i  $\rho_w$  to gęstości odpowiednio materiału i wody, a  $\overline{S}_m$  i  $\overline{S}_w$  to średnia masowa zdolność hamowania w materiale absorbentu i w wodzie.  $WET$  może być wyznaczany eksperymentalnie poprzez pomiar zasięgu wiązki protonowej po przejściu przez daną warstwę materiału ( $R_{90m}$ ) względem takiego samego pomiaru w wodzie ( $R_{90}$ ). Wówczas  $WET$  określa się jako różnicę między tymi zasięgami:

$$WET = R_{90} - R_{90m} \text{ [mm]}. \quad (1.8)$$





Rys. 1.2 Poglądowy rysunek prezentujący definicję wielkości WET.  $E_p$  i  $E_k$  to wartości energii protonów, odpowiednio początkowa i końcowa, tj. po przejściu wiązki przez warstwę wody  $t_w$  lub materiału  $t_m$ . [opracowanie własne na podstawie (Zhang i in. 2010)].

- głębokość ekwiwalentu wody (ang. *Water Equivalent Depth, WED*), to wielkość stosowana zamiennie z WET, określa głębokość materiału, po przejściu której protony tracą taką samą energię, co po przejściu przez ekwiwalentną głębokość w wodzie. Wielkość ta jest pomocna do ustalania głębokości wykonania pomiarów w badanym materiale. W praktyce klinicznej parametr WED jest rzadko stosowany.
- stosunek ekwiwalentu wody (ang. *Water Equivalent Ratio, WER*), to wielkość bezwymiarowa, określająca stosunek  $t_w$  do  $t_m$  (Zhang i in. 2010).

$$WER = \frac{t_w}{t_m} \quad (1.9)$$

WER to użyteczny parametr, stosowany w praktyce klinicznej do porównań materiałów, ze względu na zbliżoną wartość dla różnych energii wiązek protonowych (Akbari, Yousefnia, i Mirrezaei 2014).

### 1.3 Charakterystyka terapeutycznej wiązki protonowej

Terapeutyczną wiązkę protonową charakteryzuje się za pomocą parametrów modeli wiązek stosowanych w Systemach Planowania Leczenia (ang. *Treatment Planning System, TPS*) oraz parametrów służących do weryfikacji jakości wiązek (ICRU 2007).

Fizyczne właściwości wiązki są wprowadzane do systemu planowania leczenia i stanowią podstawę do obliczeń rozkładów dawek. W modelach wiązki uwzględnia się źródło promieniowania oraz układ formowania wiązki. Ważnym punktem na planach leczenia jest izocentrum, odniesione do pewnych współrzędnych wewnątrz pokoju terapeutycznego i zintegrowane z pozostałym oprzyrządowaniem, służącym do monitorowania wiązki oraz pozycjonowania pacjenta.

Wiązkę protonową charakteryzuje się następującymi wielkościami (ICRU 2007):

- kierunek wiązki,

- energia wiązki  $E$  i rozmycie energetyczne  $dE/E$ ,
- dywergencja kątowna wiązki, jako korelacja pomiędzy średnim kierunkiem cząstek i położeniem w przestrzeni ( $\theta_x, \theta_y$ ),
- emitancja kątowna wiązki, jako rozkład cząstek wokół średniego kierunku,
- rozmiar wiązki w przekroju poprzecznym.

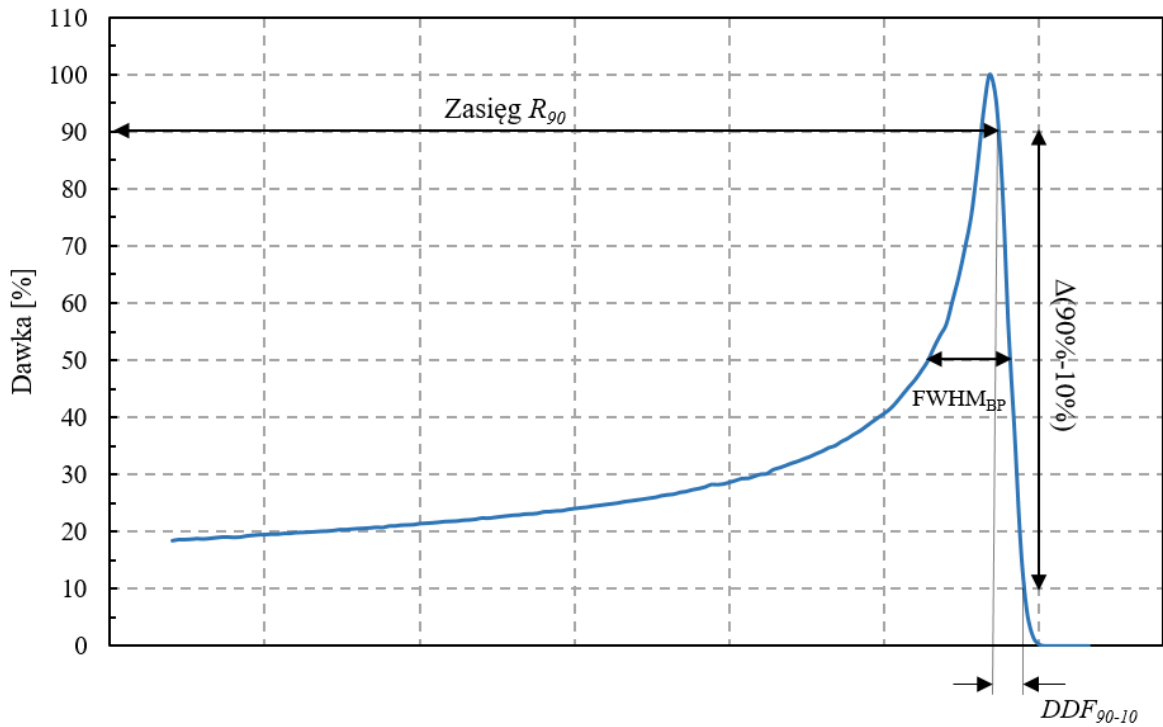
Do opisu rozmycia energetycznego wiązki zwykle stosuje się rozkład Gaussa, dlatego w opisie wiązki często przedstawia się odchylenie standardowe czy szerokość połówkową (ang. *full-width-at-half-maximum, FWHM*).

W przekroju poprzecznym wiązka pierwotna, tj. nierozproszona i niemodulowana, przybiera postać plamki (ang. *spot*), o średnicy od kilku do kilkunastu milimetrów, którą można opisać asymetrycznym rozkładem Gaussa 2D (Haberer i in. 2004).

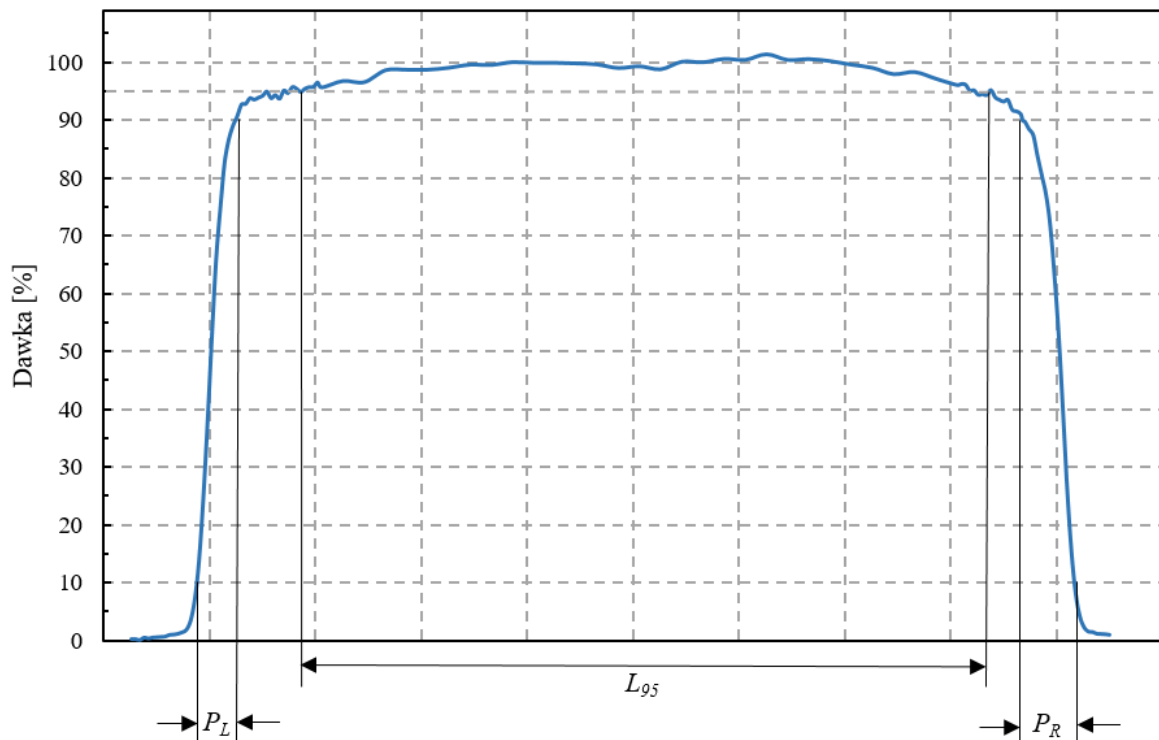
Do oceny jakości wiązki stosuje się następujące parametry, będące opisem profilów głębokościowego (Rys. 1.3) i poprzecznego (Rys. 1.4):

- rozkład głębokościowy dawki (ang. *Depth-Dose Distribution, DDD*), który reprezentuje rozkład dawki pochłoniętej w ośrodku, zwykle w wodzie, mierzonej wzdłuż osi wiązki. Dla wiązki protonowej rozkład ten jest opisywany tzw. krzywą Bragga (Bragg i Kleeman 1904; 1905), wyznaczaną eksperymentalnie, z charakterystycznym pikiem Bragga (ang. *Bragg peak, BP*), czyli maksimum dawki na końcu toru cząstek. Znormalizowana do wartości maksymalnej krzywa reprezentuje procentowy rozkład głębokościowy dawki (ang. *Percent Depth-Dose Distribution, PDD*);
- zasięg wiązki (ang. *Range, R*), który w radioterapii protonowej reprezentuje odległość, na jakiej występuje 90% maksymalnej dawki na spadku dystalnym piku Bragga;
- spadek dystalny dawki (ang. *Dose Distall Fall-Off, DDF*), to wielkość, która oznacza odległość między 80% a 20% lub między 90% a 10% maksymalnej dawki na spadku dystalnym piku Bragga;
- szerokość połówkowa piku Bragga  $FWHM_{BP}$ , która określa szerokość piku na poziomie 50% dawki maksymalnej *DDD*;
- stosunek max/plateau, określany jako stosunek dawki maksymalnej do dawki początkowej, obliczany dla krzywych *DDD* pojedynczego piku Bragga;
- półcienie boczne, lewy  $P_L$  i prawy  $P_R$  (ang. *penumbra*), wykorzystywane do opisu profilu poprzecznego wiązki protonowej, reprezentujące odległości między 80% a 20% lub między 90% a 10% maksymalnej wartości dawki na danej głębokości;

- szerokość pola promieniowania  $L_{95}$ , to w opisie profilu poprzecznego wiązki szerokość, w obrębie którego dostarczona dawka stanowi co najmniej 95% wartości zadanej.



Rys. 1.3 Parametry wiązki przedstawione na procentowym rozkładzie głębokościowym depozycji dawki (krzywa Bragga): zasięg  $R_{90}$ , szerokość połowkowa  $FWHM_{BP}$ , oraz spadek dystalny  $DDF_{90-10}$ .



Rys. 1.4 Parametry wiązki przedstawione na poprzecznym profilu: półcień boczny lewy  $P_L$  i prawy  $P_R$  (tutaj zaznaczone pomiędzy 90% i 10%) oraz szerokość pola promieniowania  $L_{95}$ .

## 1.4 Straty energii protonów

Straty energii protonów w ośrodku określa się poprzez ich zdolność hamowania (rozdział 1.2). Równanie opisujące średnie straty energii cząstek naładowanych z uwzględnieniem efektów kwantowych opublikowano w 1933 roku (Bethe 1930; Bloch 1933) w poniższej formie:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dl} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.10)$$

gdzie  $N_A$  to liczba Avogadro,  $r_e$  to klasyczny promień elektronu,  $m_e$  to masa elektronu,  $z$  to ładunek protonu,  $Z$  to liczba atomowa absorbenta,  $A$  to masa atomowa ośrodka,  $c$  to prędkość światła,  $\beta = v/c$ , gdzie  $v$  to prędkość protonu,  $\gamma = (1-\beta^2)^{-1/2}$ ,  $I$  to średni potencjał jonizacyjny materiału ośrodka,  $\delta$  oraz  $C$  to poprawki relatywistyczne, wynikające z przysłaniania ładunku cząstki padającej przez pole elektronów ośrodka ( $\delta$ ) i związane z elektronami zewnętrznymi powłok ( $C$ ) (Newhauser i Zhang 2015).

Dla protonów o energiach najczęściej stosowanych w radioterapii stosuje się uproszczoną formę wzoru 1.10 (Paganetti 2012a):

$$\frac{S}{\rho} = 0.3072 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left( \ln \frac{W_m}{I} \right) \left[ \frac{MeV}{g/cm^2} \right], \quad (1.11)$$

gdzie  $W_m$  jest największą możliwą stratą energii w pojedynczym zderzeniu ze swobodnym elektronem:

$$W_m = \frac{2m_e c^2 \beta^2}{1-\beta^2}. \quad (1.12)$$

## 2. Elementy fizyki medycznej w radioterapii protonowej

W niniejszym rozdziale zawarto opis praktycznych aspektów radioterapii protonowej, bazując na obecnie najnowszej metodzie napromieniania, którą jest technika skanowania wiązką ołówkową (PBS), tj. wiązką o kilkumilimetrowej średnicy przekroju poprzecznego. Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB IFJ PAN) jest wyposażone w cyklotron C-230 (Ion Beam Application, IBA), który dostarcza wiązkę do systemu radioterapii Proteus-235.

Kompleksowe przeprowadzenie radioterapii protonowej wymaga zastosowania algorytmów do obliczeń rozkładów dawki w objętości leczonej, zawartych w komputerowych systemach do planowania leczenia (TPS). Kolejnym niezbędnym elementem radioterapii jest weryfikacja dozymetryczna obliczeń i stała kontrola jakości parametrów stanowiska radioterapeutycznego i wiązki protonowej.

### 2.1 Planowanie leczenia

Proces planowania leczenia można określić jako procedurę, w której jako dane wejściowe podaje się model zarówno wiązki promieniowania, jak i anatomii pacjenta, a jako dane wyjściowe otrzymuje się dwa rodzaje informacji: instrukcje maszynowe, dotyczące leczenia (takie jak energia i kształt wiązki czy liczba dostarczanych protonów) oraz przewidywany rozkład dawki w ciele pacjenta, co pozwala na ilościowe określenie prawdopodobieństwa zniszczenia zmiany nowotworowej i wystąpienia powikłań w tkankach zdrowych. Przygotowanie planu dla radioterapii protonowej wiąże się z szeregiem konkretnych implikacji, istotnych dla projektowania i optymalizacji parametrów leczenia. Uwzględnić należy kluczowe zalety zastosowania protonów, takie jak skończony zakres i szybki spadek dawki po osiągnięciu maksymalnej wartości na odcinku dystalnym piku Bragga. Te parametry jednocześnie sprawiają, że uzyskanie zgodności pomiędzy dawką zaplanowaną, a podaną jest nietrywialne. Są to wyzwania, z którymi mierzą się firmy, opracowujące systemy do planowania leczenia. Uważa się, że wybranie techniki PBS to najlepszy sposób na zapewnienie wysokiej jakości napromieniania pacjentów (Schwarz 2011).

#### 2.1.1 Przygotowanie modelu pacjenta

Niezależnie od rodzaju użytego promieniowania, wszystkie plany leczenia w radioterapii oparte są na zestawie danych, uzyskanych podczas tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT) leczonego obszaru anatomicznego. Obrazy CT pozwalają na wygenerowanie trójwymiarowej mapy gęstości elektronowej pacjenta, która jest potrzebna do obliczenia osłabienia wiązki i tym samym rozkładu dawki w ciele pacjenta. Zastosowanie skanów CT do planowania radioterapii protonowej wymaga uwzględniania istotnych czynników:

- **Artefakty CT.**

Tomografia komputerowa jest kalibrowana pod obrazowanie tkanek biologicznych. Obecność materiałów o wysokiej liczbie atomowej  $Z$  u pacjenta (np. protezy biodrowe, złote wypełnienia) powoduje powstawanie tzw. artefaktów smugowych, ponieważ takie materiały silnie pochłaniają promieniowanie rentgenowskie. Artefakty mogą wprowadzać błędy w mapie gęstości elektronowej pacjenta i wpływać na błędne pomiary dozymetryczne (Wei i in. 2006). W praktyce klinicznej przypadki, w których u pacjenta w ciele znajdują się elementy o wysokiej liczbie atomowej traktowane są z zachowaniem szczególnej ostrożności.

- **Krzywa kalibracji.**

Do obliczeń transportu wiązki w ciele pacjenta stosuje się krzywą kalibracji, która określa ilościową zależność między jednostkami Hounsfielda (ang. Hounsfield Units,  $HU$ ), reprezentującymi zdolność osłabienia promieniowania w ośrodku, a zdolnością hamowania protonów (podrozdział 1.2). Współczynnik osłabienia na skalę Hounsfielda przelicza się według równania 2.1:

$$HU = \frac{\mu_X - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O} - \mu_{powietrza}} \cdot 1000 \quad (2.1)$$

gdzie  $\mu_X$  to liniowy współczynnik osłabienia dla materiału  $X$ , a  $\mu_{H_2O}$  i  $\mu_{powietrza}$  to liniowe współczynniki osłabienia wody i powietrza odpowiednio w warunkach standardowych.

W radioterapii protonowej stosuje się zwykle kalibrację stechiometryczną (Schneider, Pedroni, i Lomax 1996), w której uwzględnia się skład chemiczny każdego materiału, w szczególności liczbę atomową  $Z$  poszczególnych pierwiastków (Harald Paganetti 2012b; Bär i in. 2017).

### 2.1.2 Obliczanie rozkładu dawki

Obecnie stosuje się algorytmy do obliczania dawki o różnej dokładności i złożoności dla wiązki ołówkowej (Schaffner, Pedroni, i Lomax 1999; Soukup, Fippel, i Alber 2005; Pedroni i in. 2005; Ulmer i Schaffner 2011), które można uogólnić do postaci:

$$Dose(x, y, z) = DD(z) \cdot T(x, z, \sigma_x(z)) \cdot T(x, z, \sigma_y(z)), \quad (2.2)$$

gdzie  $z$  to głębokość w ośrodku wzdłuż kierunku wiązki,  $x$  i  $y$  to kierunki poprzeczne,  $DD$  to dawka głębokościowa, której wartość wyznacza się eksperymentalnie poprzez pomiary w fantomie wodnym, a  $T$  to poprzeczny rozkład dawki, obliczany na podstawie charakterystyki wiązki ołówkowej (wymiar, kształt, dywergencja i kierunek), również uwzględnieniem zasięgu protonów. Rozpraszanie wiązki wewnątrz ciała pacjenta jest następnie obliczane poprzez modelowanie odpowiednich procesów fizycznych (głównie wielokrotne rozpraszania kulombowskie i oddziaływania jądrowe). Obecnie najdokładniejsze algorytmy są oparte na parametryzacji wyników obliczeń Monte Carlo (podejście analityczne), ze względu na doskonałą

zdolność do symulacji rzeczywistych procesów interakcji fizycznych (Fippel i Soukup 2004; H. Paganetti i in. 2004; Tourovsky i in. 2005), ale nadal nie są one używane w rutynie klinicznej, ze względu na długi czas trwania obliczeń. W literaturze można jednak znaleźć wiele publikacji, prezentujących nowatorskie rozwiązania, uwzględniające większą moc obliczeniową współczesnych komputerów, a także prostsze, ale wystarczająco dokładne modele wiązek czy realizację obliczeń na kartach graficznych GPU (Jia i in. 2010; Schiavi i in. 2017). Obecnie algorytmy oparte na obliczeniach Monte Carlo są coraz częściej proponowane w nowych systemach planowania leczenia [ref np. RaySearch]. .

### 2.1.3 Objętości tarczowe

W radioterapii funkcjonują definicje wprowadzone m. in. w raportach ICRU 52, 78 i 83 (ICRU 1993; 2007; 2010), określające objętości tarczowe, czyli obszary ciała pacjenta napromieniane w celu osiągnięcia planowanego efektu terapeutycznego. Są to:

- GTV (ang. *Gross Tumour Volume*) – to możliwy do wykazania obszar zasięgu i umiejscowienia złośliwego wzrostu. W zależności od sytuacji klinicznej może to być guz pierwotny, regionalne węzły chłonne lub odległe przerzuty.
- CTV (ang. *Clinical Target Volume*) – to objętość, która zawiera dające się wykazać zmiany w obrębie GTV i/lub subkliniczne zmiany chorobowe, którą należy wyeliminować według zaleceń w zależności od rodzaju guza i występujących statystycznie nacieków dla różnych lokalizacji.
- PTV (ang. *Planning Target Volume*) – to objętość, w której uwzględnione są różne rodzaje zmian, niepewności oraz błędów związanych z czynnikami geometrycznymi. Te czynniki wymagają dodania marginesu wokół CTV. Zastosowanie objętości PTV w procesie planowania leczenia zapewnia, że przepisana dawka zostanie faktycznie dostarczona do CTV z klinicznie akceptowalnym prawdopodobieństwem.

Ponadto, wyznacza się objętości narządów krytycznych (ang. *organs at risk*, OAR), określające obszary tkanek zdrowych, szczególnie narażonych w przypadku napromienienia. Są to w zasadzie wszystkie tkanki, szczególnie te, znajdujące się w niedalekiej odległości od napromienianej zmiany. Podobnie jak w przypadku PTV, określając objętości OAR należy dodać marginesy, by skompensować niepewności planowania i napromieniania.

### 2.1.4 Założenia, optymalizacja i ewaluacja planu leczenia

Zastosowanie skanującej wiązki ołówkowej wprowadza dużą liczbę stopni swobody do planowania leczenia, ponieważ kontroli podlega położenie, energia i liczba protonów każdej pojedynczej wiązki. Planowanie polega więc na optymalizacji kierunków, kompozycji, intensywności i energii wiązek ołówkowych w celu osiągnięcia kompromisu

między pokryciem obszaru PTV, a maksymalnym oszczędzeniem tkanek zdrowych. Stosuje się tzw. „planowanie odwrotne” (ang. *inverse planning*), polegające na zadaniu istotnych parametrów, takich jak średnia czy maksymalna dawka dla określonych narządów, jednolitość pokrycia zmiany czy zaznaczenie obszarów szczególnie promieniowrażliwych. Są one następnie uwzględnione w algorytmie obliczeniowym i przygotowywany jest plan najlepiej dopasowany do tych założeń. Zgodnie z powszechnie przyjętą propozycją (Lomax 1999) „radioterapia protonowa o modulowanej intensywności” (ang. *intensity modulated proton therapy*, IMPT) to takie podejście do planowania i dostarczania wiązki, w którym ostateczny rozkład dawki (nie fluencji) jest sumaryczną reprezentacją wielu pól, z których każde dostarcza niejednorodny rozkład dawki w ciele pacjenta. Algorytm uwzględnia pożądane aspekty, szukając najlepszego rozwiązania, jednocześnie zakładając, że uzyskanie idealnego rozkładu dawki (jednolite napromienienie objętości leczonej przy ‘zerowej’ dawce wokół niej) jest fizycznie nieosiągalne (Schwarz 2011).

Przygotowany plan leczenia podlega ocenie poprzez weryfikację rozkładów dawek w poszczególnych przekrojach poprzecznych oraz histogramów dawka-objętość (ang. Dose-Volume Histogram, *DVH*) dla poszczególnych struktur tarczowych i OAR. Histogramy zawierają informacje o dawkach minimalnych, maksymalnych, średnich czy medianie dawki, a także odchyleniu standardowym, występujących dla wybranych i zdefiniowanych obszarów zainteresowania. W celu umożliwienia kompleksowego opisu planów leczenia wprowadza się współczynniki łączące ocenę dawek w PTV z oceną dawek w OAR. Podstawowym współczynnikiem proponowanym w porównywaniu planów i zastosowanym w niniejszej pracy jest indeks konformalności (ang. *conformity index*, *CI*):

$$CI = \frac{TV_{PIV(98\%)^2}}{TV \cdot V_{RI}} \quad (2.3)$$

gdzie  $TV$  oznacza objętość docelową (ang. *target volume*, to może być zarówno PTV, jak i OAR, zależnie od tego, dla jakiej struktury wyznacza się indeks  $CI$ ),  $TV_{PIV(98\%)}$  to objętość docelowa, pokrytaadaną dawką (tutaj izodozą 98%) i  $V_{RI}$ , określające całkowitą objętość, pokrytąadaną dawką. Parametr  $CI$  pozwala ocenić w jakim stopniu rozkład dawki jest zgodny z wielkością i kształtem objętości struktury (Paddick 2000).

## 2.2 Dozymetria wiązki protonowej

Na etapie przygotowywania ośrodka radioterapii protonowej do pracy klinicznej przeprowadzane są testy akceptacyjne, które sprawdzają zgodność systemu radioterapii ze specyfikacją.



Niezbędne jest także wykonanie konfiguracji systemu planowania leczenia poprzez pomiary parametrów, które należy wprowadzić do modeli analitycznych w TPS. Ponadto, przygotowuje się program zapewnienia jakości, którego zadaniem jest stała kontrola stabilności parametrów wiązki oraz ich zgodność z danymi dozymetrycznymi, oraz do weryfikacji rozkładów dawki obliczanych przez system TPS.

### 2.2.1 Konfiguracja systemu planowania leczenia

W systemach TPS opartych na analitycznych modelach transportu promieniowania (Eclipse – Varian Medical Systems, XiO – CMS Software Electra czy RayStation – RaySearch Americans) konfigurację przeprowadza się poprzez wyznaczenie rozkładu dawki w wodzie wzdłuż osi centralnej wiązki, a także w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki (Gillin i in. 2010; Saini i in. 2016; Mirandola i in. 2015). W tym celu wykonuje się pomiar integralnej dawki głębokiej (ang. *Integral Depth Dose*, IDD), która określa dla danej głębokości całkowitą energię pochłoniętą we wszystkich punktach na prostopadle do osi wiązki zorientowanej płaszczyźnie, pochodzącą zarówno od protonów jak i cząstek wtórnych (Lomax 2009). Modele analityczne oparte na IDD wymagają wprowadzenia do obliczeń (Ulmer i Schaffner 2011):

- rozkładu energetycznego wiązki,
- współczynnika normalizacji, pozwalającego na konwersję jednostek z [MeV/cm] na [Gy/MU] (*MU* – ang. Monitor Units, jednostki monitorowe),
- energii nominalnej wiązki protonowej (na wyjściu z głowicy skanującej).

### 2.2.2 Weryfikacja rozkładów dawek obliczanych przez systemy planowania leczenia

Weryfikacja poprawności obliczeń, wykonywanych przez TPS, to ostatni etap przygotowania placówki prowadzącej radioterapię do pracy klinicznej. Do testów wykorzystywane są fantomy antropomorficzne (podrozdział 2.4) oraz różnego typu detektory, umożliwiające ocenę obliczonych rozkładów dawek (Zheng i in. 2016; Grevillot i in. 2018). Weryfikowana jest poprawność każdego etapu przygotowywania planu leczenia: wykonanie tomografii komputerowej, przygotowanie i przeliczenie planu leczenia, odpowiednie pozycjonowanie pacjenta oraz poprawność pracy systemu dostarczenia wiązki. Podstawowym parametrem służącym do oceny procedury radioterapii jest zasięg wiązki protonowej. Obliczenia w TPS bazują na znajomości energii początkowej protonów oraz ich zdolności hamowania w ośrodku, którą uzyskuje się z obrazów CT po zastosowaniu odpowiedniej kalibracji (rozdział 2.1.1). Do pomiarów zasięgu wiązki protonowej stosuje się fantomy, zbudowane z materiałów tkankorównoważnych. Uzyskane wyniki porównuje się z zasięgiem obliczonym przez system TPS (Schaffner, Pedroni, i Lomax 1999; Mirandola i in. 2015).

Podczas rutynowej pracy ośrodka każdorazowo weryfikuje się również poprawność obliczeń planów leczenia. W tym celu plan jest przeliczany na rozkład dawki w wodzie, który następnie

jest sprawdzany dozymetrycznie. Pomiary wykonuje się w fantomie wodnym z zastosowaniem matrycy komórek jonizacyjnych, ustawionej w kierunku prostopadłym do padającej wiązki protonowej.

### 2.2.3 System zapewnienia jakości

W ostatnich dekadach radioterapia protonowa rozwijała się dynamicznie, co poskutkowało sporządzaniem indywidualnych programów zapewnienia jakości (ang. Quality Assurance, QA) przez poszczególne jednostki, z uwzględnieniem ogólnych wytycznych (Wambersie, DeLuca, i Seltzer 2005). Programy obejmują szereg testów przeprowadzanych z różną częstotliwością (dzienną, tygodniową, miesięczną, półroczną, roczną). Wykonuje się testy dozymetryczne (w celu sprawdzenia parametrów wiązki) oraz testy mechaniczne, weryfikujące prawidłową pracę systemu do pozycjonowania pacjenta, stołu terapeutycznego czy ramienia gantry, a także systemu bezpieczeństwa.

### 2.2.4 Detektory stosowane w dozymetrii ołówkowej wiązki protonowej

W radioterapii protonowej PBS do wyznaczania dawek stosuje się przede wszystkim dwa rodzaje detektorów - komory jonizacyjne oraz detektory dwuwymiarowe.

**Komory jonizacyjne** mogą być teoretycznie wykorzystywane jako dawkomierze absolutne, gdyż umożliwiają wyznaczenie dawki poprzez pomiar ładunku wytworzonego w komorze, (Hryniewicz 2001). W praktyce wymagane jest jednak kalibrowanie komór w polach referencyjnych (IAEA 2001). W CCB IFJ PAN komory są kalibrowane razem w elektrometrem UNIDOS (PTW Freiburg) względem dawki w wodzie w warunkach referencyjnych w polu promieniowania  $\gamma$   $^{60}\text{Co}$ , generowanego w aparacie Theratron 780E zgodnie z protokołem dozymetrycznym TRS-398 (IAEA 2001). Do kalibracji rozkładów dawki głębokiej wiązek ołówkowych wprowadzanych do TPS w fazie konfiguracji wykorzystano płasko-równoległą komorę jonizacyjną typu Markus PTW 23343 (PTW Freiburg) o objętości czynnej  $0.055\text{ cm}^3$ . W dziennych testach kontroli jakości stosuje się cylindryczne komory jonizacyjne typu Semiflex PTW 31010 (PTW Freiburg) o objętości czynnej  $0.125\text{ cm}^3$ . Do pomiaru rozkładu dawki głębokiej wiązki PBS stosuje się dużą płasko-równoległą komorę jonizacyjną Bragg Peak Chamber (BPC, PTW 34070) o objętości czynnej  $10.5\text{ cm}^3$ . Szybkie pomiary rozkładu dawki głębokiej wykonuje się z zastosowaniem detektora Giraffe (IBA dosimetry, Schwarzenbruck, Niemcy)(ang. *Multi-Layer Ionization Chamber*, MLIC), zbudowanego z 180 płasko-równoległych komór jonizacyjnych wykonanych w technologii PCB (tzw. obwód drukowany, ang. *Printed Circuit Board*) z mieszanki poliamidu i Duraver (Isola GmbH) (Bäumer i in. 2015). Każdą komorę jonizacyjną tworzą dwie płytki PCB z nadrukowaną elektrodą grafitową o średnicy 12 cm. Objętość czynna każdej komory to przestrzeń między płytkami o szerokości

1 mm. Wartość WET płytek szacuje się na 1.8 – 1.9 mm, co determinuje rozdzielczość detektora Giraffe.

**Detektory dwuwymiarowe** to powierzchniowe detektory, wykorzystywane do pomiaru rozkładu dawki w kierunku prostopadłym do padającej wiązki protonowej. W CCB IFJ PAN stosuje się detektory filmowe (Butson i in. 2003; Krzempek i in. 2018), folie TLD (Olko i in. 2006; Czopyk i in. 2007; Gajewski, Kłosowski, i Olko 2016), detektor scyntylacyjny LYNX (IBA Dosimetry) (Lin i in. 2014; Boberek i in. 2014; Shen i in. 2017), a także matrycę komór jonizacyjnych MatriXX (IBA Dosimetry) (Lin i in. 2014; Arjomandy i in. 2008; 2010).

### 2.3 Dozymetria promieniowania rozproszonego

Istotnym aspektem radioterapii protonowej jest problem narażenia pacjentów na promieniowanie rozproszone, ze względu na potencjalne ryzyko wywołania wtórnych nowotworów, zwłaszcza u dzieci (Packer i in. 2013; Stolarczyk i in. 2018). Niepożądane dawki w radioterapii protonowej zależą w dużej mierze od techniki dostarczania wiązki. Są to przede wszystkim neutrony i fotony wtórne, ale także rozproszone cząstki naładowane (Martino, Durante, i Schardt 2010; Zhu i in. 2013). W jednostkach radioterapii protonowej z systemem PBS większość promieniowania wtórnego jest generowana w wyniku interakcji protonów z ciałem pacjenta. Istotnym źródłem promieniowania wtórnego mogą być modyfikatory wiązki, wprowadzenie ich do praktyki klinicznej wymaga wykonania pomiarów pod kątem generowania cząstek rozproszonych, zawyżających dawkę dla organów krytycznych.

Wpływ promieniowania rozproszonego analizowano równoległe z wprowadzeniem protonów do zastosowań w radioterapii. Ustalono, że dawka pochłonięta od neutronów, jaką otrzymuje pacjent w trakcie radioterapii jest stosunkowo niewielka, jednak neutrony charakteryzują się wysoką względną skutecznością biologiczną (RBE, ang. *Relative Biological Effectiveness*) - dwudziestokrotnie wyższą niż w przypadku fotonów (Schneider i Hälg 2015). Ponadto, neutrony mają większy zasięg niż protony i wtórne cząstki naładowane, w związku z czym całe ciało jest narażone na ekspozycję. Dawka neutronowa nie jest częścią dawki terapeutycznej, lecz może mieć bezpośredni wpływ na wywoływanie późnych efektów ubocznych.

Zgodnie z Międzynarodową Komisją Ochrony Radiologicznej (ICRP, ang. International Commission on Radiological Protection) ocena narażenia na promieniowanie charakteryzujące się wysokimi wartościami LET uwzględnia tzw. współczynnik jakości promieniowania,  $Q$ . Dla wartości LET powyżej 10 keV/ $\mu\text{m}$   $Q$  rośnie, osiągając maksymalną wartość 30 dla LET =100 keV / $\mu\text{m}$ , a następnie maleje. Równoważnik dawki  $H$ , w określonym punkcie tkanki jest definiowany jako iloczyn  $Q$  i dawki pochłoniętej  $D$ . Ponieważ  $H$  jest definiowane w punkcie, jest wielkością dozymetryczną stosowaną najczęściej do oceny narażenia przy pomiarach punktowych w fantomach.

Dla scharakteryzowania narażenia całego organizmu człowieka ekspozowanego na promieniowanie jonizujące stosowana jest dawka efektywna  $E$ , która jest wyznaczana jako suma dawek równoważnych  $H_T$ , wyznaczonych z uwzględnieniem odpowiednich współczynników wagowych narządów lub tkanek  $w_T$  (Hrynkiewicz 2001).

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (2.4)$$

Ponieważ  $E$  jest wielkością niemierzalną, w ochronie radiologicznej stosuje się tzw. wielkości operacyjne, które estymują  $E$ , zwykle konserwatywnie. Dla pomiarów środowiskowych, w szczególności do pomiarów narażenia od neutronów, stosowany jest przestrzenny równoważnik dawki  $H^*(10)$ , który wyznacza się jako równoważnik dawki na głębokości 10 mm w prostym fantomie kulistym o średnicy 30 cm czyli w tzw. kuli ICRU.

$H^*(10)$  stosuje się do monitorowania dawki i służy do wyznaczenia narażenia dla osoby, znajdującej się miejscu, w którym znajduje się detektor (Roger Antoine Hälgl i Schneider 2020).

### 2.3.1 Dozymetria neutronowa z użyciem metod aktywnych

Neutrony nie posiadają ładunku elektrycznego. Dlatego do ich detekcji trzeba wykorzystać ich oddziaływania jądrowe z materią, które prowadzą do produkcji cząstek naładowanych. W wyniku reakcji jądrowych neutronów z atomami ośrodka powstają elektrony, protony, cząstki  $\alpha$  oraz inne cząstki naładowane, które z kolei wtórnie jonizują atomy gazu roboczego w detektorze. Sposób detekcji i jej wydajność zależy od energii neutronów, co przekłada się na mnogość stosowanych rozwiązań technicznych. W aktywnej dozymetrii neutronowej najczęściej wykorzystuje się gazowe detektory proporcjonalne, napełniane albo fluorkiem boru ( $\text{BF}_3$ ) wzbogaconym w izotop  $^{10}\text{B}$  albo helem wzbogaconym w izotop  $^3\text{He}$ . Wykonywane są najczęściej w formie cylindrów z cienkim drutem anody w osi cylindra i uziemioną obudową. Wydajność detekcji zależy od ciśnienia gazu, długości obszaru czynnego detektora i przekroju czynnego na absorpcję neutronu. Dzisiejsze detektory rejestrują neutrony termiczne z wydajnością bliską 100% (Dobrzyński 2013).

Do detekcji neutronów stosuje się również detektory zwane komorami rozszczepieniowymi, wykorzystujące zjawisko rozszczepienia zainicjowane pochłonięciem neutronu. Fragmenty rozszczepienia jonizują ośrodek komory. Jako jądra rozszczepialne stosuje się izotopy  $^{233}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ,  $^{237}\text{Np}$  lub  $^{239}\text{Pu}$ , naniesione w formie cienkiej warstwy na płytkę w komorze. Stosowany układ musi być zdolny do odróżnienia jonizacji wywołanej przyjsciem neutronu od jonizacji wywołanej cząstkami alfa, ponieważ wybrane izotopy są alfa-promieniotwórcze. Detektory te charakteryzują się stosunkowo niską wydajnością, ze względu na cienkie warstwy materiału rozszczepialnego (ok 1% neutronów wywołuje rozszczepienie) (Dobrzyński 2013).

W detekcji neutronów stosuje się również detektory scyntylacyjne, zwłaszcza do pomiarów, w których energię neutronu wyznacza się poprzez pomiar czasu przelotu od miejsca jego emisji do detektora. Uzyskanie wysokiej czasowej zdolności rozdzielczej nie jest możliwe w detektorach gazowych ze względu na ich rozmiar. Detektory scyntylacyjne wyposażone są w warstwę roboczą wykonaną ze szkła lub plastiku zawierającego izotop  $^{10}\text{B}$  lub  $^6\text{Li}$ . Absorpcja neutronu generuje cząstkę naładowaną, która następnie w ośrodku scyntylatora wywołuje fluorescencję. Kwanty światła padają na fotokatodę, z której wybijają elektrony, następnie przyspieszane wewnątrz fotopowielacza, powodując lawinę uwalnianych kolejnych elektronów i wzmacniając sygnał początkowy (Dobrzyński 2013; Roger Antoine Hälg i Schneider 2020).

Powyższe detektory neutronowe umożliwiają detekcję neutronów termicznych. Zarejestrowanie neutronów prędkich jest możliwe dzięki osłonięciu tych detektorów warstwą parafiny lub innego tworzywa, spalniającego neutrony (Dobrzyński 2013).

#### *Stosowane detektory aktywne*

Poniżej opisano kilka powszechnie znanych i stosowanych aktywnych detektorów neutronowych.

Berthold LB 6411 (Burgkhardt i in. 1997) to konwencjonalny miernik neutronów o masie 9.2 kg z umieszczonym centralnie licznikiem proporcjonalnym wypełnionym  $^3\text{He}$  o długości 10 cm, zewnętrznej średnicy 4 cm i zewnętrzną warstwą moderującą z polietylenu i kadmu o zewnętrznej średnicy 25 cm. Licznik służy do pomiarów składowej neutronowej przestrzennego równoważnika dawki  $H^*(10)$ , w zakresie energetycznym od neutronów termicznych do 20 MeV. Zależność jego zależności energetycznej szacuje się na  $\pm 30\%$  między 50 keV a 10 MeV. Umożliwia szybki pomiar ze względu na wysoką czułość – w granicach 3 zliczeń na nSv.

WENDI-II (ang. *The Wide Energy Neutron Detection Instrument second generation*) (Olsher i in. 2000) to detektor o masie 13.5 kg z centralnie umieszczonym licznikiem proporcjonalnym  $^3\text{He}$  otoczonym cylindryczną warstwą moderatora z polietylenu domieszkowanego borem o średnicy 22.9 cm i długości 21 cm. Rozszerzenie zakresu energii do 5 GeV dla pomiarów dawki neutronowej było możliwe dzięki zastosowaniu dodatkowej warstwy o grubości 1.5 cm z proszku wolframowego, zamkniętej wewnątrz moderatora.

Detektor NM2-458 i NM2B-495Pb (Mares, Sannikov, i Schraube 2002) o rozszerzonym zakresie energetycznym to mierniki neutronowe z umieszczonymi wewnątrz cylindrycznymi licznikami proporcjonalnymi trifluorku boru  $\text{BF}_3$  o średnicy 3.1 cm i długości 7.2 cm, otoczonymi wewnętrzną warstwą moderującą z polietylenu o grubości 1.7 cm, absorberem z kauczuku syntetycznego domieszkowanego boronem o grubości 0.6 cm i zewnętrzną warstwą moderatora polietylenowego o grubości 6.9 cm. Rozszerzenie zakresu energetycznego do 10 GeV w modelu NM2B-495Pb było możliwe dzięki dodaniu powłoki ołowianej o grubości 1 cm pomiędzy wewnętrzną warstwą moderującą a absorberem domieszkowanym boronem.

Detektory REM-2 i GW2 to zestaw cylindrycznych, rekombinacyjnych komór jonizacyjnych o objętości czynnej ok. 1800 cm<sup>3</sup> (Zielczyński, Golnik, i Gryziński 2008; Tulik i in. 2018). REM-2 to komora zawierająca elektrody zbudowane z materiałów równoważnych tkankom ludzkim i wypełniona gazem tkanko-równoważnym. Ze względu na tą tkankopodobność REM-2 umożliwia pomiar przestrzennego równoważnika dawki dla mieszanych pól neutronowego i fotonowego (Caresana i in. 2014; Murawski i in. 2018). Aby odjąć składową fotonową zastosowano metodę podwójnego detektora (Golnik i in. 2014), zestawiając REM-2 z komorą GW2, zawierającą aluminiowe elektrody i wypełnioną gazem CO<sub>2</sub>. Ze względu na swoją konstrukcję GW2 jest praktycznie nieczuły na neutrony.

### 2.3.2 Dozymetria neutronowa z użyciem metod pasywnych

Ocena dawki zaabsorbowanej wewnątrz ciała pacjenta jest możliwa m.in. pomiarem dawek neutronowych wewnątrz fantomów antropomorficznych. Detektory pasywne o rozmiarach od kilku do parędziesięciu milimetrów, umieszcza się wewnątrz fantomu w miejscach, odpowiadających położeniu różnych narządów. W dozymetrii neutronowej stosuje się detektory śladowe (węglan allilodiglikolu, ang. *poly-allyl diglycol carbonate*, PADC) i detektory pęcherzykowe (ang. *bubble detectors*, BD). Do pomiarów neutronów termicznych można zastosować zestaw dwóch typów detektorów termoluminescencyjnych (ang. *thermoluminescent detectors*, TL), opisanych szerzej w części 2.3.3 Detektory fotonowe. Wadą detektorów pasywnych jest konieczność ich obróbki i odczytu, co ogranicza zakres ich zastosowań.

#### *Detektory śladowe*

W detektorach śladowych do pomiarów neutronów jako substancję czynną stosuje się poliwęglanu allilodiglikolu (CR-39). W tego typu detektorach cząstka jonizująca po przejściu przez powierzchnię lub objętość czynną uszkadza strukturę detektora, co staje się widoczne po wytrawieniu w stężonym NaOH. Liczba śladów jest proporcjonalna do liczby zarejestrowanych cząstek, którą można skorelować z zaabsorbowaną dawką.

Detektory śladowe PADC typu HARZLAS TD-1 (Nagade Landauer Ltd., Japonia) stosowane są przez ośrodek badawczy Nuclear Physics Institute Czech Academy of Sciences (NPI CAS). Detektory przygotowane są w formie cienkich pasków o długości 17 mm i grubości 0.9 mm, ich gęstość wynosi 1.3 g/cm<sup>3</sup>. Składową neutronową równoważnika dawki  $H$  wyznacza się na podstawie relacji pomiędzy parametrami uzyskanych śladów, a LET cząstek (Jadrníčková, Spurný, i Molokanov 2008; Pachnerová Brabcová i in. 2013).

Detektory PADC o strukturze warstwowej (Domingo i in. 2013; García-Fusté i in. 2020) opracowano w ośrodku badawczym Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Składają się z: warstwy polietylenu (3 mm), w której w wyniku rozpraszania elastycznego szybkich neutronów (n,p) produkowane są protony, warstwy poliwęglanu (300 μm), wypłaszczającej odpowiedź

detektora oraz dodatkowej warstwy poliamidowo-nylonowej (100  $\mu\text{m}$ ), dodatkowo umożliwiającej rejestrowanie neutronów termicznych. Składową neutronową równoważnika dawki  $H$  wewnątrz fantomów wyznaczano na podstawie dawki pochłoniętej przy użyciu wyznaczonego eksperymentalnie współczynnika jakości  $Q$  (ICRP 1991). Ponadto, by wyznaczyć dawkę konieczne jest wykonanie symulacji Monte Carlo rozkładu fluencji neutronów w każdym punkcie pomiarowym.

#### *Detektory pęcherzykowe*

Detektory pęcherzykowe to inny rodzaj detektorów śladowych, w których śladem pozostawionym przez cząstki jonizujące są pęcherzyki gazu (potocznie bąbelki) wewnątrz objętości czynnej detektora. Detektory mają postać rurek, wewnątrz których kropelki aktywnej cieczy są rozproszone w żelowym polimerze. Gdy dochodzi do interakcji z neutronem, kropelki odparowują, tworząc widoczny pęcherzyk gazu zawieszony w żelu. Liczba powstałych pęcherzyków jest proporcjonalna do równoważnika dawki  $H$ . Detektory pęcherzykowe charakteryzują się brakiem czułości na promieniowanie gamma i niezależnością odpowiedzi od mocy dawki.

#### 2.3.3 Detektory luminescencyjne

Ten typ detektorów wykorzystuje zjawisko luminescencji, inaczej wyświecania domieszkowanej substancji krystalicznej, którą wcześniej naświetlono promieniowaniem jonizującym. Luminescencja może wystąpić po wygrzaniu detektorów (termoluminescencja) lub aktywowaniu ich promieniowaniem (radiofotoluminescencja). Emisja fotonów luminescencji jest w pewnych zakresach detekcji proporcjonalna do zaabsorbowanej dawki.

Właściwości termoluminescencyjne wykazuje wiele kryształów i minerałów naturalnych, w szczególności siarczan wapnia czy fluorek wapnia. Mechanizm termoluminescencji wiąże się z obecnością pasmowej struktury poziomów energetycznych w domieszkowanych kryształach. Energia dostarczana poprzez napromienienie kryształu powoduje przechodzenie elektronów z niżej położonego pasma walencyjnego do położonego wyżej pasma przewodnictwa poprzez pasmo wzbronione, gdzie elektrony zostają wychwycone w stosunkowo stabilnych pułapkach, pojawiających się w paśmie wzbronionym wskutek obecności domieszek i wad w kryształach. W wyniku podgrzewania pułapki są opróżniane, a elektrony powracając do pasma walencyjnego emitują światło, zwykle w okolicy nadfioletu. Odczyt detektorów następuje podczas kontrolowanego ogrzewania. Światło emitowane przez kryształ jest wzmacniane i przetwarzane na impulsy prądowe, prezentowane w formie wykresu zmiany częstości zliczeń w czasie, co odpowiada zmianie natężenia świecenia. Uzyskuje się w ten sposób krzywą wyświecania (temperaturową) detektora. Po odczycie detektor termoluminescencyjny musi zostać poddany

dalszej obróbce termicznej – anilacji, mającej na celu całkowite opróżnienie pułapek i w ten sposób wymazanie pamięci detektora (Hrynkiewicz 2001).

LiF:Mg,Ti jest pierwszym, najlepiej poznanym i najpowszechniej wykorzystywanym materiałem termoluminescencyjnym w dozymetrii promieniowania jonizującego. Materiał jest określany jako tkankopodobny dla promieniowania fotonowego we względu na zbliżoną do tkanek ludzkich wartość efektywnej liczby atomowej  $Z_{\text{eff}}$  (ok. 8.2), a co za tym idzie niewielką zależność energetyczną odpowiedzi. Detektory LiF:Mg,Ti są produkowane w IFJ PAN w Krakowie w postaci spiekanych pastylek, pod nazwą MTS-N, MTS-7 i MTS-6 z wykorzystaniem odpowiednio litu naturalnego lub wzbogaconego w izotop  $^7\text{Li}$  lub  $^6\text{Li}$  (Hrynkiewicz 2001).

Detektory MTS-6 dzięki wzbogaceniu o 95.6%  $^6\text{Li}$  oprócz promieniowania fotonowego są czułe również na neutrony termiczne. To pozwala na użycie ich razem z detektorami MTS-7 (zawierającymi czysty  $^7\text{Li}$ , 99.9%), które rejestrują praktycznie jedynie promieniowanie fotonowe. (Bilski 2006). Wykorzystano różnicę netto pomiędzy odczytami detektorów MTS-6 i MTS-7 w celu uzyskania gamma-ekwiwalentnej dawki neutronowej,  $D_n$  (patrz podrozdział 1.2).

Detektory radiofotoluminescencyjne (RPL) w formie szklanych pręcików opracowano pod koniec lat 60 (Piesch i in. 1986). Składają się one z aktywowanego srebrem szkła fosforanowego. Jony srebra tworzą defekty sieci materiału detektora. Napromieniowanie detektorów prowadzi do powstania stabilnych centrów barwnych, które są w stanie zarówno absorbować jak i uwalniać energię. Odczyt detektorów następuje poprzez naświetlanie ich światłem ultrafioletowym, które wzbudza elektrony uwięzione w centrach barwnych i powoduje emisję światła widzialnego (pomarańczowego) o natężeniu proporcjonalnym do pochłoniętej dawki. Elektrony po emisji światła wracają z powrotem do barwnych centrów. Dzięki temu detektory można odczytać ponownie (Y.C. i Hsu 2011). Zazwyczaj stosuje się szkła fosforanowe FD-7 (11.0% Na, 31.55% P, 51.16% O, 6.12% Al. I 0.17% Ag) o gęstości  $2.61 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ . Materiał ten charakteryzuje się wyższą efektywną liczbą atomową ( $Z_{\text{eff}} = 12.0$ ) niż tkanki miękkie ( $Z_{\text{eff}} = 7.4$ ). Oddziaływania pomiędzy promieniowaniem, a materiałem dozymetru zachodzą poprzez efekt fotoelektryczny i są intensywniejsze (nawet 4-krotnie) niż w przypadku tkanek miękkich w obszarze niskoenergetycznym (Perry 1987; Manninen, Koivula, i Nieminen 2012; Hsu i in. 2007). W celu poprawy odpowiedzi stosuje się filtry cynowe dla zakresu energii diagnostycznej (Hsu i in. 2006; Piesch i Burgkhardt 2009; Miljanić i in. 2013). W 1990 roku przy współpracy ATGC (Japonia) i KNRC (Niemcy) opracowano nowy system odczytu detektorów RPL. Główną modyfikacją nowego systemu było zastosowanie pulsacyjnego lasera ultrafioletowego jako źródła wzbudzenia zamiast światła ultrafioletowego. Intensywność, pobudzenie, czas i położenie takiego lasera można dokładnie kontrolować. Taka modyfikacja wpłynęła na skrócenie czasu wzbudzenia z sekund na mikrosekundy i tym samym skrócenie czasu odczytu (Y.C. i Hsu 2011).



## 2.4 Komercyjne fantomy, stosowane w radioterapii protonowej

Skuteczne wykorzystanie wysokoenergetycznych wiązek promieniowania do celów terapeutycznych zależy od poprawnej weryfikacji przestrzennego rozkładu dawki wokół pacjenta. Depozycja energii ma miejsce nie tylko w objętości tarczowej, ale też w tkankach, otaczających leczony obszar. Tolerancja tkanki zdrowej na promieniowanie staje się czynnikiem warunkującym sukces leczenia. Dokładna wiedza o rozkładzie dawki pozwala zbliżyć się do granicy tolerancji w kontrolowany sposób, maksymalizując efekt terapeutyczny promieniowania.

W radioterapii do pomiarów dozymetrycznych stosuje się fantomy, czyli bryły i materiały, podobne właściwościami do ludzkiej tkanki. Materiały fantomowe mogą obejmować wodę lub złożone mieszaniny chemiczne, które naśladują własności ludzkiego ciała pod względem transportu promieniowania (Frigo 2014).

Istnieją dwa główne zastosowania terapeutycznych fantomów dozymetrycznych:

- 1) do charakterystyki i kalibracji dostarczanych zewnętrznych wiązek promieniowania, oraz
- 2) do walidacji numerycznego modelowania i projektowania przestrzennego rozkładu dawki w systemach planowania leczenia.

Fantomy do pomiaru dawki terapeutycznej muszą spełniać podstawowe wymagania. Materiał, z którego są robione musi być podobny do tkanek ludzkich, mieć dobrze scharakteryzowany skład pierwiastkowy, być odporny na uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, a także wykazywać powtarzalną i dobrze rozumianą reakcję na promieniowanie. Fantomy powinny także mieć dostosowane do warunków w pokoju terapeutycznym wymiary i kształt i być stosunkowo łatwe w transporcie (Frigo 2014).

Fantomy stosowane w radioterapii możemy podzielić względem stosowanych materiałów na wodne i bezwodne. Woda to materiał powszechnie znany i dostępny, jest głównym składnikiem tkanek, ma znany i jednolity skład pierwiastkowy, nadaje się jako wzorzec do kalibracji. Zastosowanie fantomów bezwodnych, wykonanych z innych materiałów niż woda motywowane jest różnorodnością składu pierwiastkowego tkanek ludzkich, skąd wynika potrzeba wykorzystania heterogenicznych materiałów fantomowych. Zastosowanie wody jest na ogół ograniczone do płaskich geometrii, z uwzględnieniem grawitacji, wymaga zastosowania hydroizolacji podczas pomiarów detektorami, które nie mogą mieć bezpośredniego kontaktu z wodą.

### 2.4.1 Fantomy wodne

Fantomy wodne odgrywają kluczową rolę w dozymetrii weryfikującej poprawność działania systemu dostarczania wiązki promieniowania. Pozwalają również na systematyczną kontrolę wielu ważnych właściwości wiązki, takich jak symetria czy profile głębokościowe i poprzeczne.

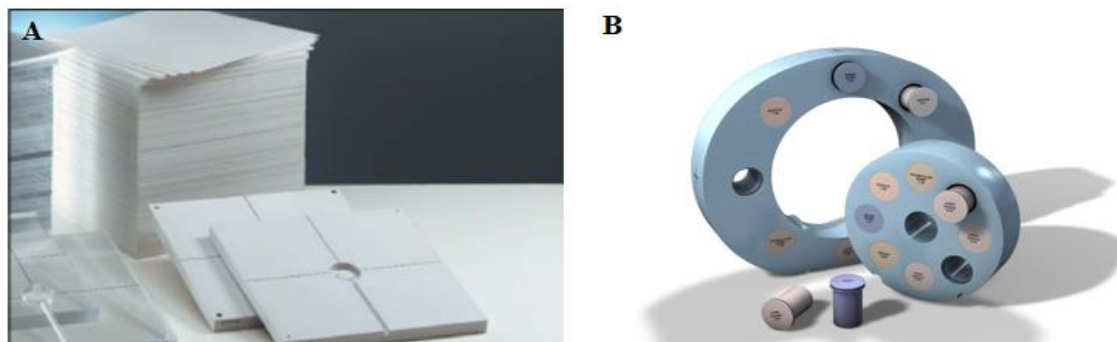
W CCB IFJ PAN do tego typu pomiarów stosuje się komercyjny fantom wodny Blue Phantom<sup>2</sup> (IBA Dosimetry) o wymiarach 47.8 cm x 47.8 cm x 41.0 cm. Charakteryzuje się rozdzielczością pozycjonowania 0.1 mm z dokładnością  $\pm 0.1$  mm.

#### 2.4.2 Fantomy stałe

Do produkcji fantomów stałych stosuje się materiały, będące pojedynczymi związkami, takie jak poli(metakrylan metylu) (PMMA) lub mieszaninami związków w żywicy epoksydowej. Fantomy mogą mieć budowę jednolitą, lub składać się z kilku elementów, reprezentujących różne tkanki, takich jak płuca, mięśnie, tłuszcz czy kości.

Jednym ze stosowanych fantomów stałych w CCB IFJ PAN jest komercyjny fantom RW3 (Slab Phantom, PTW Freiburg, Niemcy) (Rys. 2.1A), który składa się z kilkunastu płyt wykonanych z materiału równoważnego do wody (Goettingen White Water) o kombinacji grubości, umożliwiającej ustawienie sumarycznej głębokości fantomu z dokładnością do 1 mm.

Do wykonania krzywej kalibracji dla radioterapii protonowej w CCB IFJ PAN stosuje się fantom CIRS EDP (Electron Density Phantom, Model 062M, CIRS Inc.) (Rys. 2.1B), który składa się z dwóch zagnieżdżonych dysków, wykonanych z materiału o komercyjnej nazwie Plastic Water. Zastosowanie mniejszego, wewnętrznego dysku pozwala skanować konfigurację, odpowiadającą głowie pacjenta, cały zestaw to odtworzenie konfiguracji tułowia. Do fantomu dołączone są specjalne wkłady, z materiałów o gęstości elektronowej równoważnej dziewięciu różnym tkankom ludzkim, które można umieścić w 17 różnych miejscach w polu skanowania.



Rys. 2.1 A. Fantom RW3 (Slab Phantom, PTW Freiburg, Niemcy). B. Fantom CIRS EDP (Electron Density Phantom, Model 062M, CIRS Inc.) wraz z wkładami z materiałów tkankopodobnych.

Spośród fantomów bezwodnych warto wyróżnić fantomy antropomorficzne, które symulują struktury ludzkiego ciała. Kształt i wymiary takich fantomów odpowiadają ludzkim, wewnątrz umieszczone są struktury, symulujące organy, wykonane z materiałów równoważnych tkankom. Istnieje wiele wersji takich fantomów, przykładem są fantomy antropomorficzne reprezentujące dzieci w wieku 5 i 10 lat (odpowiednio typ 705D i 706D, ATOM, Computerized Imaging Reference Systems (CIRS), Inc., Norfolk, VA, USA) (Rys. 2.2). Fantomy te składają się odpowiednio z 26 i 32 warstw/plastrów, każdy o grubości 25 mm. Wykonane są z materiałów

tkanko-równoważnych i podzielone na obszary odpowiadające poszczególnym narządom, wewnątrz których znajdują się otwory o średnicy 5 mm, w które można włożyć detektory pasywne (odpowiednio 190 i 230 otworów w fantomie 5-latka i 10-latka).



Rys. 2.2 Fantomy antropomorficzne wieku dziecięcego CIRS, reprezentujące wiek 5 i 10 lat.

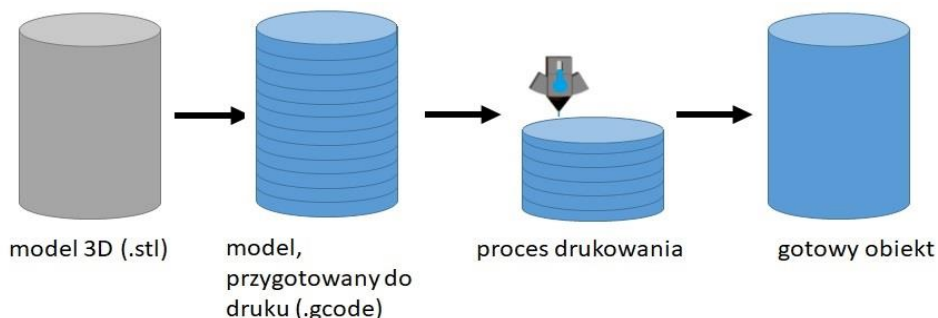
## 2.5 Modyfikatory wiązki

Zastosowanie w radioterapii nowoczesnego systemu dostarczania wiązki protonowej PBS nie wymaga używania dodatkowych elementów, modyfikujących wiązkę, specyficznych dla pacjenta lub pola promieniowania. Brak dodatkowego elementu w polu promieniowania niesie za sobą szereg korzyści: przyspiesza przygotowanie do leczenia, skraca czas napromieniania i leczenia, zmniejsza koszty, a także zmniejsza narażenie pacjenta na promieniowanie wtórne, wytwarzane wewnątrz takiego modyfikatora. System PBS narzuca jednak ograniczenia w leczeniu płytko położonych zmian nowotworowych. Najniższa energia wiązki protonów wynosi zwykle od 60 do 100 MeV, co odpowiada zasięgowi do 3.1 cm do 7.5 cm w wodzie lub materiałach równoważnych wodzie. Leczenie zmian powierzchniowych, zwłaszcza u dzieci, to jedyny przypadek, w którym wymagane jest zastosowanie modyfikatora wiązki w celu skrócenia zasięgu protonów. W CCB IFJ PAN takim modyfikatorem jest dyskryminator zasięgu RS (ang. *Range Shifter*), który umieszcza się na wylocie wiązki w pewnej odległości od ciała pacjenta. RS to płyta, wykonana z Lexanu ( $C_{16}H_{14}O_3$ ,  $\rho = 1.2 \text{ g cm}^{-3}$ ) o grubości 36.9 mm, co odpowiada 41.96 mm grubości ekwiwalentu wody WET.

## 2.6 Własności druku 3D i jego zastosowanie w radioterapii

Technologia addytywna (ang. *Additive Manufacturing*, AM) (inne nazewnictwo: druk 3D, druk przestrzenny, wytwarzanie addytywne) to technika produkcji obiektów trójwymiarowych na podstawie ich komputerowych modeli, polegająca na łączeniu kolejnych warstw materiału (Rys. 2.3). Modele są przygotowywane w postaci trójwymiarowej siatki trójkątów (format .stl), która

jest następnie zamieniana w ciąg komend maszynowych (format .gcode), umożliwiającą drukarce 3D wykonanie pożądanego obiektu.



Rys. 2.3 Schemat produkcji modeli trójwymiarowych za pomocą technologii addytywnej.

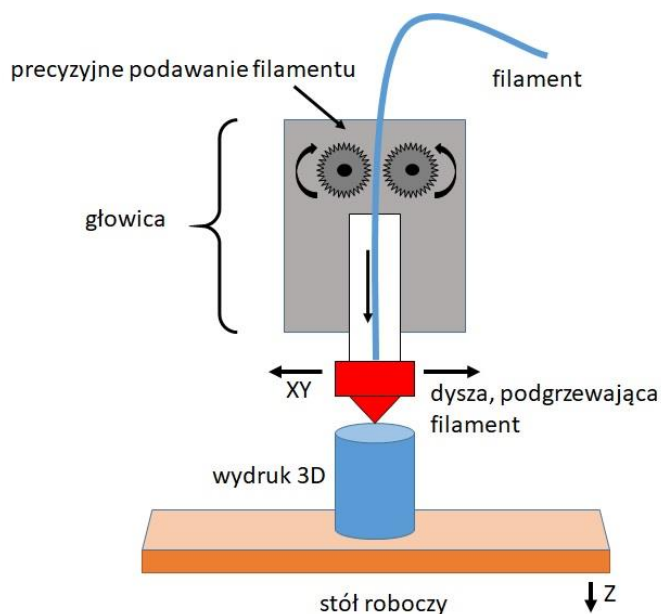
### 2.6.1 Metody wytwarzania addytywnego

Obecnie istnieje wiele metod wytwarzania addytywnego, które różnią się od siebie, oferują inne możliwości i są stosowane w odrębnych dziedzinach. Najpopularniejsze rodzaje druku 3D to:

- FFF/FDM (ang. *Fused Filament Fabrication/Fused Deposition Modelling*) – technologia druku z tworzyw termoplastycznych (termoplastików),
- SLA (ang. *Stereolithography*), technologia druku z żywic selektywnie utwardzanych światłem lasera,
- SLS (ang. *Selective Laser Sintering*), technologia druku z materiałów w postaci proszkowej (tworzyw sztucznych, ceramiki, metalu), utwardzanych selektywnym spiekaniem lasera.

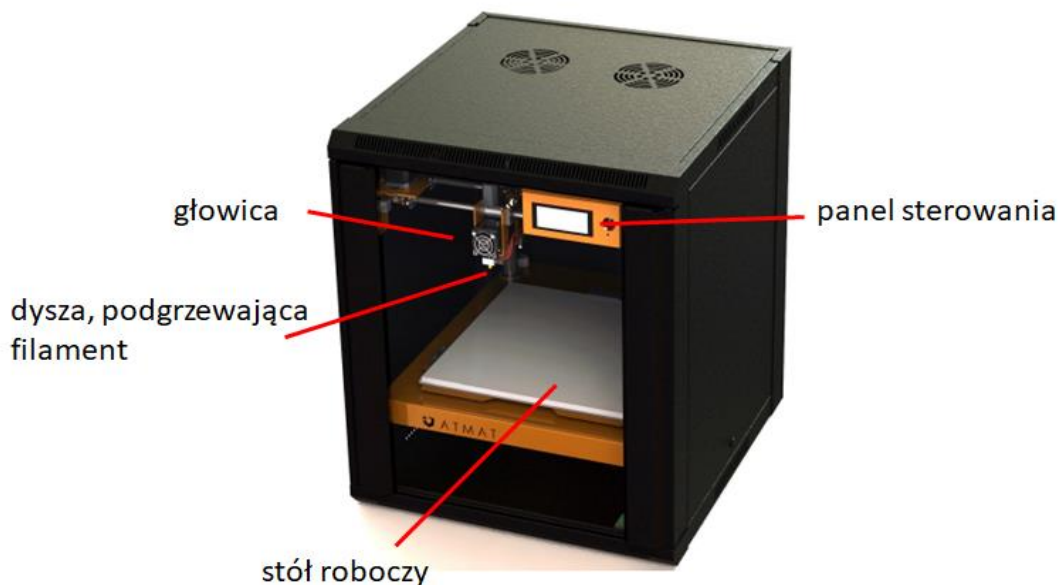
Podczas realizacji przedstawionych w niniejszej rozprawie badań wykorzystano technologię FDM/FFF. Wpływ na wybór tej techniki miało kilka aspektów: niski koszt zarówno drukarki i jej eksploatacji jak i materiałów (tzw. filamentów) do druku, łatwa dostępność do serwisu, duża przestrzeń robocza, szeroki wachlarz nietoksycznych materiałów termoplastycznych oraz podobne składy pierwiastkowe termoplastików do zawartości poszczególnych elementów w tkankach ludzkich. W technologii tej wykorzystuje się filamenty z tworzyw termoplastycznych, które dostarczane są do drukarki w postaci cienkiej żyłki i rozgrzewane w głowicy. Roztopiony materiał jest przeciskany przez odpowiednio dobraną dyszę, która nakłada na stół roboczy cienkimi liniami, warstwa po warstwie drukowany model 3D (Rys. 2.4). Półpłynne tworzywo spaja się pod wpływem wysokiej temperatury, po czym szybko zastyga, chłodzone otaczającym powietrzem. W tej metodzie niezbędne jest stosowanie dodatkowych podpór tam, gdzie wydruk musiałby być nakładany w powietrzu. Wydrukowane tą techniką modele mają widoczne na powierzchni wydruku warstwy oraz stosunkowo niewielką wytrzymałość na granicach warstw. Maksymalna rozdzielczość wydruku zależy od parametrów

stosowanej drukarki i może osiągać wartości 0.1 mm w osi Z (minimalna wysokość warstwy) oraz 0.2 mm w osi XY (minimalna szerokość pojedynczej ścieżki filamentu – średnicy dyszy).



Rys. 2.4 Schemat przedstawiający proces druku 3D techniką FFF/FDM.

W IFJ PAN znajduje się drukarka polskiej firmy ATMAT, pracująca w technologii FFF/FDM (model Signal, XL, ATMAT Sp. z o.o., Rys. 2.5).



Rys. 2.5 Drukarka 3D, pracująca w technologii FFF/FDM, będąca na wyposażeniu IFJ PAN.

### 2.6.2 Charakterystyka wybranych tworzyw termoplastycznych

Stosowane w technologii druku 3D FFF/FDM tworzywa termoplastyczne to polimery, które podczas procesu druku ulegają stopieniu i są podatne na modyfikacje. Dodatkową zaletą polimerów - istotną w zastosowaniach medycznych - jest ich podobieństwo pod względem składu

pierwiastkowego do tkanek ludzkich. Do analizy materiałowej wykonanej w ramach niniejszej rozprawy wybrano trzy najpopularniejsze tworzywa termoplastyczne:

- poli(laktyd), kwas polimlekowy (PLA),
- kopolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS),
- kopolimer poli(tereftalanu etylenu) z dodatkiem glikolu (PET-G).

PLA to polimer należący do grupy poliestrów alifatycznych, w pełni biodegradowalny. Jego pozorna gęstość wynosi  $1.24 \text{ g/cm}^3$ , a wzór cząsteczkowy to:  $(\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2)_n$ . Jest nierozpuszczalny w wodzie, bezwonny, niereaktywny i stabilny chemicznie, jeśli jest przechowywany zgodnie z odpowiednimi instrukcjami. PLA znalazł zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, w tym w produkcji biodegradowalnych implantów medycznych i opakowań do żywności.

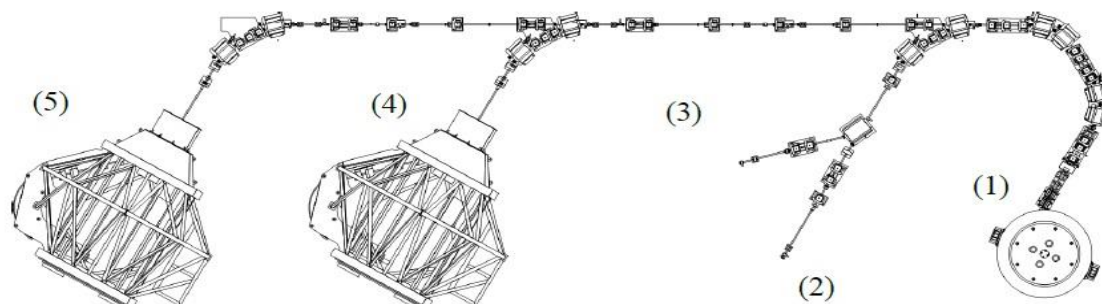
ABS to kopolimer otrzymywany podczas polimeryzacji trzech monomerów: akrylonitrylu, butadienu i styrenu. Jest to materiał amorficzny o gęstości  $1.05 \text{ g/cm}^3$  i wzorze chemicznym:  $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO})_n$ . Charakteryzuje się dużą twardością i odpornością na zarysowania, jest nierozpuszczalny w wodzie. Ze względu na dużą wytrzymałość i twardość znajduje zastosowanie w przemyśle wytwórczym, do produkcji elementów mieszkaniowych i meblowych, a także w dziale produkcji zabawek.

PET-G to kopolimer produkowany jako połączenie PET (politereftalan etylenu) i glikolu w różnych stężeniach. Jego gęstość pozorna wynosi  $1.27 \text{ g/cm}^3$ , a wzór cząsteczkowy to:  $(\text{C}_8\text{H}_8 \cdot \text{C}_4\text{H}_6 \cdot \text{C}_3\text{H}_3\text{N})_n$ . Jest przezroczysty i nierozpuszczalny w wodzie. Materiał ten łączy w sobie najbardziej pożądane cechy ABS i PLA - jest trwalszy, mocniejszy niż PLA, a nadruki pod naciskiem są dość elastyczne. Podobnie jak PLA, PET-G jest tworzywem sztucznym bezpiecznym dla żywności i dlatego jest stosowany w przemyśle spożywczym, ale nie ulega biodegradacji.

## **2.7 Radioterapia protonowa z wykorzystaniem wiązki ołówkowej w CCB IFJ PAN**

Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB) stanowi dział Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie. Ośrodek pracuje z wykorzystaniem wiązki protonów przyspieszanych w cyklotronie izochronicznym Proteus C-235 (IBA, Ion Beam Applications, S.A., Belgia). Cyklotron dostarcza do stanowisk terapeutycznych protony o energii od 70 do 230 MeV, osiągających zasięg od 4 do 30 cm w wodzie. Rozkład energii i emitancji wiązki regulowany jest poprzez magnesy kwadrupolowe i dipolowe oraz szczeliny i kolimatory, na które trafia wiązka protonowa po wygenerowaniu. Protony przyspieszane są w paczkach, tzw. mikro-impulsach, których czas trwania wynosi ok 0.8 ns. Przyspieszone protony są następnie kierowane do hali terapii oka, hali eksperymentalnej lub dwóch pomieszczeń z dedykowaną głowicą skanującą zamontowaną na obrotowej konstrukcji

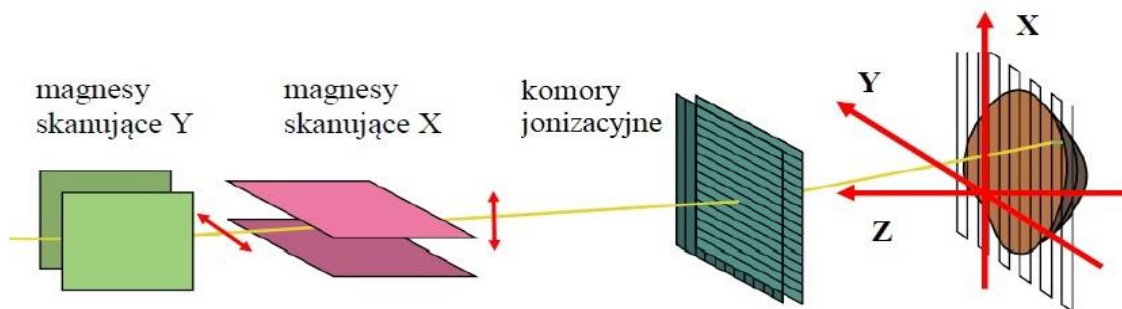
gantry o średnicy 11 m, umożliwiającej napromienianie pacjentów z dowolnego kierunku (Rys. 2.6).



Rys. 2.6 Schemat systemu produkcji i transportu wiązki protonowej, zastosowanego w CCB IFJ PAN. (1) Cyklotron Proteus C-235. (2) Hala eksperymentalna. (3) Hala terapii oka. (4) i (5) Stanowiska terapeutyczne wyposażone w dedykowaną głowicę skanującą [materiały udostępnione przez IBA].

Głowica skanująca zainstalowana w CCB IFJ PAN składa się z trzech komór jonizacyjnych, lampy rentgenowskiej, magnesów kwadrupolowych i magnesów skanujących. Wiązka dostarczana jest jonowodem, a magnesy nadają jej odpowiedni kierunek i wielkość. Detektory jonizacyjne monitorują dawkę, w także kontrolują jej rozmiar i położenie wiązki ołówkowej. Stanowiska terapeutyczne są wyposażone również w system obrazowania rentgenowskiego, centratory laserowe oraz robotyczny stół terapeutyczny, umożliwiający pozycjonowanie pacjenta z dużą precyzją.

Zastosowany w pomieszczeniach terapeutycznych system, wykorzystujący ołówkową wiązkę skanującą PBS to obecnie najbardziej zaawansowany rodzaj radioterapii protonowej. Kilkumilimetrowa wiązka pozwala na napromienianie zmian nowotworowych z wysoką precyzją. Magnesy skanujące pozwalają manipulować wiązką w celu jak najdokładniejszego dopasowania rozkładu dawki do kształtu guza. Napromienianie jest realizowane warstwowo – rozpoczyna się od najgłębszej warstwy nowotworu poprzez wygenerowanie wiązki o energii odpowiadającej jej położeniu. Wiązka jest następnie odchylana w dwóch pozostałych płaszczyznach przez magnesy i cała warstwa jest punkt po punkcie napromieniana (Rys. 2.7). W kolejnym etapie energia wiązki jest zmniejszana i skanowana jest kolejna warstwa. Cały proces powtarza się aż do momentu napromienienia całej objętości nowotworu i uzyskania odpowiedniego rozkładu dawki. Energie, położenie oraz wagi wiązek ołówkowych są dobierane przez system TPS.



Rys. 2.7 Napromienianie zmiany za pomocą techniki PBS [opracowanie własne na podstawie (IBA 2014)].

### 3. Przegląd literatury związanej z zastosowaniem modyfikatorów wiązki protonowej

#### 3.1 Pierwsze zastosowania druku 3D w radioterapii

Technologia addytywna przyczyniła się do postępów badawczych nie tylko w dziedzinie inżynierii, ale także w zastosowaniach medycznych. Powszechnie znane wykorzystanie druku D3 w przestrzeni medycznej to przygotowywanie kompleksowych modeli partii ciała pacjenta w celu zaplanowania i przygotowania zabiegów chirurgicznych (Nikitichev i in. 2018), implanty kostne (Pei i in. 2017), formy dentystyczne (Bhargav i in. 2018; Bibb, Eggbeer, i Williams 2006), oraz produkcja niedrogich i spersonalizowanych narzędzi do radioterapii, poprawiających jakość leczenia pacjentów. W radioterapii stosuje się modyfikatory wiązek, by dopasować leczenie do nieregularnych struktur anatomicznych pacjenta. Nowoczesne techniki radioterapii z możliwością modulowania intensywności wiązek wykorzystują takie modyfikatory jak bolusy (Burleson i in. 2015; Łukowiak i in. 2016; Zou i in. 2015; Park i in. 2016; Oh i in. 2017) i kompensatory (Evans i in. 1995; Ju i in. 2014; Michiels i in. 2018), które są spersonalizowanymi elementami, poprawiającymi rozkład dawki wewnątrz pacjenta. Druk 3D stosuje się także do przygotowywania indywidualizowanych immobilizerów (Verhey 1995; Michiels i in. 2016), wspomagających unieruchomienie pacjenta podczas napromieniania. W brachyterapii projektowane i drukowane są formy do miejscowego napromieniania z zastosowaniem źródeł izotopowych (Allan i in. 1998). Istotnym wykorzystaniem technologii addytywnej w radioterapii jest również produkcja indywidualizowanych, antropomorficznych fantomów, służących do walidacji kompleksowych planów leczenia, uwzględniających wysoką niejednorodność tkanek (Molineu i in. 2005; Craft i Howell 2017).

#### 3.2 Materiały do druku 3D w radioterapii protonowej

Przy planowaniu radioterapii protonowej kluczową rolę odgrywa znajomość zakresu penetracji wiązki – a tym samym zdolności hamowania – w różnych tkankach i materiałach. Protony oddziałują z materiałem, spowalniając i rozpraszając cząstki w wyniku oddziaływań elektromagnetycznych i reakcji jądrowych. Stopień ingerencji materiału w modyfikację wiązki



protonowej w praktyce określa się poprzez wyznaczenie dla nowego materiału parametru WER (patrz podrozdział 1.2) (Agnieszka Wochnik, Swakoń, i Olko 2019).

Pomimo dużego zainteresowania wykorzystaniem materiałów stosowanych w technologii addytywnej do zastosowań terapeutycznych, w literaturze można znaleźć stosunkowo niewiele prac, których celem było scharakteryzowanie ich właściwości radiologicznych. Pojedyncze prace, przedstawiające zastosowanie materiałów do druku 3D w praktyce klinicznej skupiają się na konkretnym przypadku, analizując pojedyncze próbki, konkretny materiał i model drukarki, a także sposób wypełniania wydruku (Dancewicz i in. 2017; Madamesila i in. 2016). Analiza materiału jest często traktowana jako cel pośredni, za którego osiągnięcie uznaje się charakterystykę materiału jako równoważnego wodzie w granicach niepewności (Cunha i in. 2015). Chociaż są to ważne punkty odniesienia, podkreślają one jedynie fakt, że zarówno materiały do druku 3D, jak i stosowane drukarki oraz oprogramowania cechuje wysoka różnorodność, którą należy uwzględnić. Co więcej, różne drukarki, pomimo zastosowania tych samych filamentów i oprogramowania, mogą wyprodukować element o innej gęstości. Z kolei te same materiały, używane przez inne grupy badawcze, mogą mieć inną średnią zdolność osłabienia wiązki promieniowania X (określaną w HU), istotną w procesie kalibracji tomografu komputerowego. Dotychczas kilka grup raportowało rozbieżności wyznaczanych eksperymentalnie wartości SPR (patrz podrozdział 1.2) dla protonów z obliczanymi w TPS, na podstawie CT materiału oraz zastosowanej krzywej kalibracji (Burlison i in. 2015; Craft i Howell 2017; Craft i in. 2018). Sugerowało to potrzebę nadpisywania prawidłowej wartości HU w planie leczenia dla drukowanych materiałów. Nadpisanie polegało na zaznaczeniu struktury kompensatora w TPS i wpisaniu ustalonej wcześniej wartości HU dla całej objętości struktury. Taki zabieg powoduje utratę informacji o niejednorodności kompensatora, którą uzyskuje się dzięki skanom CT. Każdorazowe wykonanie analizy filamentów i wydrukowanych akcesoriów, zwłaszcza wykonanie skanów CT w celu zapewnienia jakości i poprawnej weryfikacji ich wpływu na rozpraszanie wiązki protonowej staje się tym samym niezbędnym elementem pracy z akcesoriami, wyprodukowanymi z zastosowaniem technologii AM.

Propozycja nadpisywania prawidłowej wartości HU materiałów, w celu uzyskania zgodności wyznaczonego w TPS parametru SPR z wartością zmierzoną, to sposób na szybkie wyeliminowanie rozbieżności. Kosztem zastosowania takiego rozwiązania jest utrata informacji o niejednorodności wydruku. Ponadto, taki sposób wydaje się być jedynie półśrodkiem, ponieważ informacja o materiale, uzyskana ze skanów CT, powinna stanowić bazę do obliczeń rozkładu dawki. Aby w pełni wykorzystać potencjał radioterapii protonowej i uniknąć błędów w oszacowaniu dostarczonej dawki, precyzyjna konwersja jednostek HU na SPR jest niezbędna. Kalibracja, zaproponowana przez Schneidera i in. (Schneider, Pedroni, i Lomax 1996), określana jako metoda kalibracji stechiometrycznej, jest wystarczająco dokładna w szacowaniu SPR tkanek

ludzkich. Schaffner i Pedroni zweryfikowali kalibrację przy użyciu próbek tkanek zwierzęcych i uzyskali dokładność SPR 1.1% dla tkanek miękkich i 1.8% dla kości (Schaffner i Pedroni 1998). Uwzględniając niepewności w ocenie zasięgu protonów w nowszych artykułach podaje się dokładność rzędu 2.7-3.5%, podkreślając, że sposób wyznaczania SPR na podstawie skanów CT jest dużym ograniczeniem dokładności planowania leczenia (Harald Paganetti 2012b; Yang i in. 2012). Stosując kalibrację stechiometryczną, opartą na skanach tomograficznych wykonywanych na aparatach monoenergetycznych SECT (ang. *Single Energy Computed Tomography*), tj. stosujących jedną wartość energii promieniowania X (najczęściej 120 kV), uzyskuje się informacje o osłabieniu promieniowania przez skanowany materiał, które jest reprezentacją zarówno składu pierwiastkowego, jak i gęstości masowej – różne kombinacje tych parametrów mogą być reprezentowane taką samą liczbą HU – co ogranicza precyzję określania cech tkanki lub materiału. W literaturze w celu zminimalizowania wpływu tego źródła niepewności proponuje się zastosowanie skanów, wykonanych na dwuenergetycznym tomografie komputerowym (ang. *Dual Energy Computed Tomography*, DECT). Podstawą do obliczeń są wówczas dwie mapy liczb CT pacjenta (będących w liniowej zależności z HU), dla dwóch różnych energii, uzyskanych najczęściej dla napięć 80 i 140kV, co daje dodatkową informację o obrazowanych tkankach bądź materiałach. W ostatnich latach zaproponowano kilka odmiennych podejść przeprowadzania konwersji informacji zawartych w skanach CT na SPR, dla których wykazano poprawę dokładności w określaniu SPR, w tym dla materiałów nie-tkankowych (Bazalova i in. 2008; Saito 2012; Landry i in. 2013).

### **3.3 Drukowane modyfikatory wiązki w radioterapii protonowej**

W placówkach, zaopatrzonych w ołówkową wiązkę skanującą PBS konieczność użycia modyfikatora zasięgu wiązki pojawia się jedynie w przypadku napromieniania płytko położonych zmian, co jest szczególnie istotne w onkologii dziecięcej. Leczenie zmian powierzchniowych wymaga zastosowania dyskryminatora zasięgu RS w celu dostarczenia protonów do płytszych obszarów leczonej zmiany. RS, standardowo przymocowany u wylotu wiązki w pewnej odległości od ciała pacjenta, rozprasza wiązkę, wpływając na wzrost przekroju poprzecznego wiązki ołówkowej i pogorszenie jej konformalności (Titt i in. 2010; Shen i in. 2015) oraz poszerzenie półcieni bocznych. W konsekwencji zmniejsza precyzję pokrycia leczonej zmiany i pogarsza rozkład dawki w pacjencie. W literaturze raportowano również o trudnościach w prawidłowym modelowaniu dyskryminatora zasięgu w obecnie stosowanych systemach do planowania leczenia (Matysiak i in. 2016; Fracchiolla i in. 2015).

W niektórych ośrodkach z PBS istnieje możliwość przesunięcia RS w kierunku pacjenta w celu zminimalizowania przerwy powietrznej (Matysiak i in. 2016; Shen i in. 2015; Pedroni i in. 2005), jednak przy zachowaniu regularnego kształtu RS niemożliwe jest całkowite jej zlikwidowanie. Zastosowanie takiego ruchomego RS wymaga szczególnej ostrożności przy planowaniu leczenia,

by uniknąć kolizji ciężkiej płyty z pacjentem podczas przesuwania lub obrotu głowicy. Takie rozwiązanie z pewnością poprawia parametry rozproszonej wewnątrz dyskryminatora wiązki, jednak nie każda placówka posiada to udogodnienie. Część ośrodków ma możliwość jedynie umieścić lub usunąć RS z linii wiązki. W takich miejscach problem płytko położonych nowotworów jest trudny do rozwiązania.

Aby sprostać tym problemom, grupa fizyków z Filadelfii przygotowała i przedstawiła tzw. bolus uniwersalny (ang. *universal bolus*, UB), jako substytut RS (Both i in. 2014). UB miał kształt litery U i stałą grubość, umieszczano go wokół głowy pacjenta – miał więc zastosowanie jedynie do leczenia nowotworów okolic głowy i szyi. Bolus wykonano z jednorodnego materiału woskowego, uzyskując WET o wartości 5.5 cm. Przerwa powietrzna pomiędzy bolusem a ciałem pacjenta zmieniała się w zakresie od 2 do 8 cm, w zależności od wielkości głowy pacjenta i jego pozycji. Zastosowanie UB wykazało zależność rozmiaru poprzecznego wiązki ołówkowej od przerwy powietrznej – im bliżej bolusa znajdował się pacjent, tym mniejsze było rozproszenie.

Nowatorskim podejściem do problemu leczenia płytko położonych zmian jest zastosowanie medycyny zindywidualizowanej i zaprojektowanie kompensatora wiązki protonowej BC dopasowanego indywidualnie dla każdego pacjenta. Takie rozwiązanie pozwala na całkowitą redukcję przerwy powietrznej pomiędzy kompensatorem, a pacjentem poprzez dopasowanie kształtu kompensatora do powierzchni ciała pacjenta, a także dostosowanie jego grubości do położenia leczonej zmiany. Proponowaną technologią do produkcji indywidualizowanych kompensatorów jest druk 3D.

Zastosowanie technologii addytywnej w radioterapii protonowej dotychczas zaproponowano w kilku artykułach. W radioterapii wiązką protonową rozpraszaną pasywnie zaproponowano drukowany kompensator zamiast standardowo stosowanego, każdorazowo wykonywanego na frezarkach. Drukowane kompensatory pozwalały na dokładne odwzorowanie modelu i charakteryzowały się parametrami dozymetrycznymi porównywalnymi do standardowo stosowanej gamy różnych kompensatorów (Ju i in. 2014).

Potencjalne korzyści z zastosowania drukowanych, indywidualizowanych kompensatorów w celu zminimalizowania przerwy powietrznej w radioterapii protonowej z zastosowaniem PBS przedstawiła grupa badaczy z Leuven. Swoją propozycję poparli symulacjami Monte Carlo, w których wykazali znaczne zmniejszenie rozproszenia wiązki po zastosowaniu personalizowanego kompensatora w porównaniu z konwencjonalnymi rozwiązaniami z RS (Michiels i in. 2018).

### **3.4 Promieniowanie rozproszone generowane przez modyfikatory wiązki protonowej**

Wprowadzenie elementów drukowanych do radioterapii protonowej to długi i skomplikowany proces, wymagający szerokiego spojrzenia na wszystkie możliwe skutki zastosowania takiego rozwiązania. Wykazanie zysku terapeutycznego w postaci lepszego rozkładu dawki i redukcji narażenia narządów krytycznych to istotny element tego procesu, nadający sens podjętym działaniom. Równocześnie należy jednak rozważyć możliwe skutki uboczne, a następnie sprawdzić i zanegować ich występowanie. Dopiero wówczas można mówić o pełnym sprawdzeniu nowego podejścia do leczenia płytko położonych nowotworów wieku dziecięcego, jakim jest zastosowanie indywidualizowanych kompensatorów zasięgu wiązki protonowej.

Równoległe z analizą wpływu wprowadzenia kompensatorów do radioterapii na rozkłady dawek i narażenie pacjenta, należy przyjrzeć się problemowi generowania promieniowania wtórnego, istotnego w aspekcie radioterapii protonowej (patrz podrozdział 2.3). Wprowadzenie technologii PBS pozwoliło znacząco zredukować generowanie cząstek rozproszonych. Jednym z najistotniejszych źródeł wtórnego promieniowania gamma i neutronów są reakcje jądrowe protonów z atomami ośrodka, zachodzące w ciele pacjenta (H. Paganetti i Bortfeld 2005), ponieważ to jedyna przestrzeń, w której mogą zachodzić oddziaływania. Gdy w polu wiązki umieszczony zostaje dyskryminator zasięgu, pojawia się nowy, istotny element rozpraszający przyspieszone protony.

Wprowadzenie nowego rodzaju dyskryminatora zasięgu jakim jest drukowany kompensator BC wymaga sprawdzenia, jaki jest jego wpływ na ekspozycję pacjenta na promieniowanie wtórne w porównaniu z konwencjonalnie stosowanym dyskryminatorem RS. Grupa robocza EURADOS WG9, zajmująca się zagadnieniami związanymi z Dozymetrią Promieniowania w Radioterapii, specjalizuje się w badaniu dawek promieniowania rozproszonego generowanych podczas leczenia nowoczesnymi technikami radioterapii. W ramach tej działalności w latach 2010 -2022 przeprowadziła ona serię pomiarów dozymetrycznych promieniowania rozproszonego w ośrodkach radioterapii protonowej, badając m.in. poziom dawek i porównując charakterystyki stosowanych detektorów. Porównano działanie aktywnych monitorów neutronowych w polu promieniowania wtórnego, generowanego w fantomie wodnym przez system PBS w Trento Centro di Protonoterapia (Trydent, Włochy) (Farah i in. 2015). Podobne pomiary równoważnika dawki z zastosowaniem tego samego zestawu detektorów aktywnych umieszczonych wokół fantomu RW3 (podrozdział 2.4.2) wykonano w CCB IFJ PAN (Mojżeszek i in. 2017). Rozkład dawek wewnątrz fantomu wodnego poza polami promieniowania mierzono z zastosowaniem dozymetrii pasywnej w Trento Centro di Protonoterapia (Stolarczyk i in. 2018). Pomiary te pozwoliły zweryfikować skalę dawek, na które narażone są narządy znajdujące się poza polem promieniowania pierwotnego. Szczególną uwagę zwrócono na pacjentów pediatrycznych

leczonych protonami (Knežević i in. 2018). Badania porównawcze dawek pochodzących od promieniowania rozproszonego w narządach u dzieci przeprowadzono również dla konwencjonalnej fotonowej radioterapii konformalnej 3D (ang. 3D Conformal Radiation Therapy, *3D CRT*), dla radioterapii z modulowaną intensywnością (ang. Intensity Modulated Radiation Therapy, *IMRT*) (Majer i in. 2017) oraz z zastosowaniem aparatu do radioterapii stereotaktycznej GammaKnife (De Saint-Hubert i in. 2018).

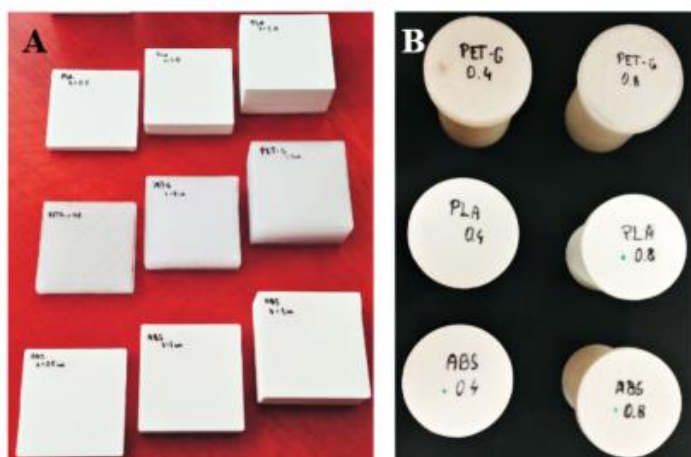
## **4. Materiały i metody badań**

### **4.1 Analiza wybranych materiałów do druku 3D pod kątem zastosowania w radioterapii protonowej**

Celem tej części badań było przeprowadzenie analizy materiałowej pod kątem parametrów oddziaływania z protonami i bezpieczeństwa użycia materiałów, wykorzystywanych w technologii addytywnej do zastosowania w radioterapii protonowej. Do analizy wybrano trzy materiały z tworzyw termoplastycznych dostępne komercyjnie, stosowane w technologii FFF/FDM. Z wybranych filamentów przygotowano próbne wydruki i wyznaczono trzema metodami parametr WER: stosując metody obliczeniowe Monte Carlo, wykorzystując procedurę przygotowywania planów leczenia, tj. wykonując skany CT i obliczając WER w systemie planowania leczenia, a także poprzez weryfikację dozymetryczną na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 (IFJ PAN). Ponadto, przygotowano alternatywny sposób konwersji HU-SPR, oparty na skanach tomograficznych wykonywanych na DECT. Stosując dwie odmienne metody kalibracji wyznaczono parametr SPR dla wydrukowanych próbek i zweryfikowano dozymetrycznie poprawność obliczeń na stanowisku gantry z dedykowaną głowicą skanującą w CCB IFJ PAN.

#### **4.1.1 Wybrane materiały termoplastyczne**

Do analizy wybrano próbki materiałów wykonanych z trzech tworzyw termoplastycznych – PLA, ABS i PET-G (patrz rozdział 2.6.2). Tworzywa termoplastyczne są dostępne komercyjnie w postaci cienkiego drutu o różnych średnicach zawiniętego na szpulę. W niniejszej pracy zastosowano filamenty o średnicy 1.75 mm. Z każdego materiału wydrukowano zestawy trzech płytek o wymiarach 5x5 cm i grubościach 0.5, 1 i 2 cm. Płytki te wykorzystano do wykonania pomiarów parametru WER (weryfikacja dozymetryczna) (Rys. 4.1A). Równolegle, wyznaczono WER poprzez symulacje Monte Carlo oraz, po wczytaniu obrazu tomograficznego, z wykorzystaniem TPS. Płytki wydrukowano z zastosowaniem dysz o średnicy 0.8 mm, zachowując wysokość warstwy 0.25 mm. Z każdego materiału wydrukowano także po dwa wkłady do fantomu CIRS EDP (Electron Density Phantom, Model 062M, CIRS Inc.) (Rys. 2.1B), z zastosowaniem dwóch rozmiarów dyszy 0.4 i 0.8 mm, zachowując wysokości warstw odpowiednio: 0.20 i 0.25 mm (Rys. 4.1B). Wkłady wykorzystano do weryfikacji wpływu procedury kalibracji na wyznaczanie parametru SPR.



Rys. 4.1 A. Wydrukowane płytki z materiałów termoplastycznych (od góry: PLA, PET-G, ABS) o wymiarach 5x5 cm i grubościach: 0,5, 1 i 2 cm. B. Wydrukowane z materiałów termoplastycznych (od góry: PET-G, PLA i ABS) wkłady do fantomu CIRS z zastosowaniem dwóch średnic dyszy drukującej: 0,4 i 0,8 mm.

#### 4.1.2 Technologia druku 3D

Każdy w zastosowanych materiałów wymagał innego ustawienia parametrów druku, tj. temperatury dyszy, grzanie stołu, chłodzenie/grzanie komory. Istotnym wymogiem było również uzyskanie możliwie jednorodnych próbek, co uzyskiwano poprzez zadanie 100% wypełnienia wydruków. Istotne ustawienia parametrów wydruku dla materiałów przedstawiono w Tab. 4.1.

Tab. 4.1 Istotne ustawienia parametrów drukarki dla poszczególnych materiałów.

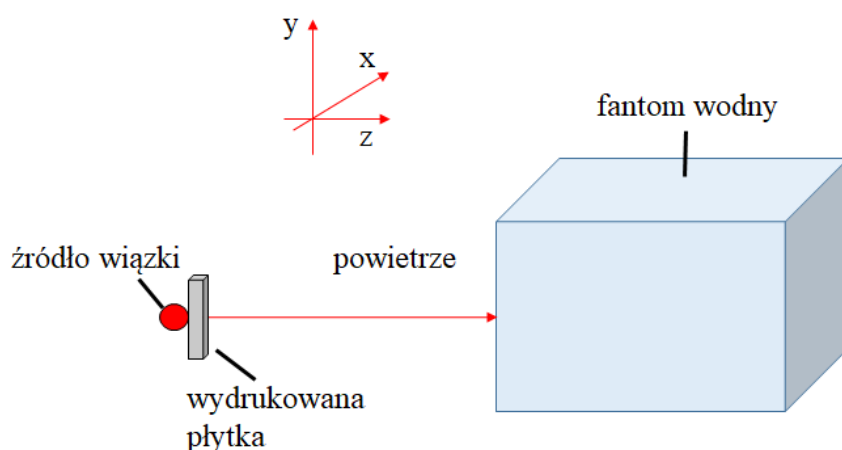
	temperatura stołu	temperatura dyszy	średnica dyszy	wysokość warstwy	prędkość drukowania	chłodzenie wydruku	grzanie komory
PLA	45°C	240°C	0,4 mm	0,20 mm	3700 mm·min <sup>-1</sup>	tak	nie
			0,8 mm	0,25 mm			
PET-G	80°C	255°C	0,4 mm	0,20 mm	3500 mm·min <sup>-1</sup>	tak	nie
			0,8 mm	0,25 mm			
ABS	90°C	260°C	0,4 mm	0,20 mm	3700 mm·min <sup>-1</sup>	nie	tak
			0,8 mm	0,25 mm			

#### 4.1.3 Wyznaczanie parametru WER dla wybranych materiałów

##### *Symulacje transportu promieniowania za pomocą metod Monte Carlo z wykorzystaniem kodu FLUKA*

Obliczenia transportu promieniowania przeprowadzono metodą Monte Carlo (MC) za pomocą kodu FLUKA w wersji 2011.2x.6 (Ferrari i in. 2005). Wybrano domyślny zestaw parametrów, używanych do obliczeń z zakresu radioterapii hadronowej (HADROTHER). Zastosowano estymator USRBIN do zliczania energii w regularnej strukturze przestrzennej wewnątrz fantomu. Ustalono parametry wiązki zgodne z rzeczywistymi, którymi charakteryzuje się wiązka produkowana przez cyklotron AIC-144 (energia 58 MeV, FWHM: 0.0028, rozkład gaussowski).

Fantom wodny zlokalizowano w odległości 85 mm od źródła wiązki. Za źródłem umieszczano kolejno płytki o różnych grubościach, ustalając ich skład pierwiastkowy według sumarycznego składu atomowego zastosowanych materiałów (PLA - H – 5.5%, C – 50.0%, O – 44.5%; PET-G - H – 8.05%, C – 85.3%, O – 6.65%; ABS: H – 9.7%, C - 63.7%, O – 14.2%). Grubości oraz gęstości płytek zmierzono i do symulacji użyto tych wartości rzeczywistych. Energię w kierunku prostopadłym do kierunku rozchodzenia się wiązki zliczano w siatce cylindrycznej, o promieniu 0.256 mm, z krokiem 0.1 mm (rozdzielczość w osi z), w celu porównania symulacji z pomiarami z zastosowaniem komory jonizacyjnej Markusa (typ PTW 23343). Schemat układu pomiarowego przedstawiono na Rys. 4.2.



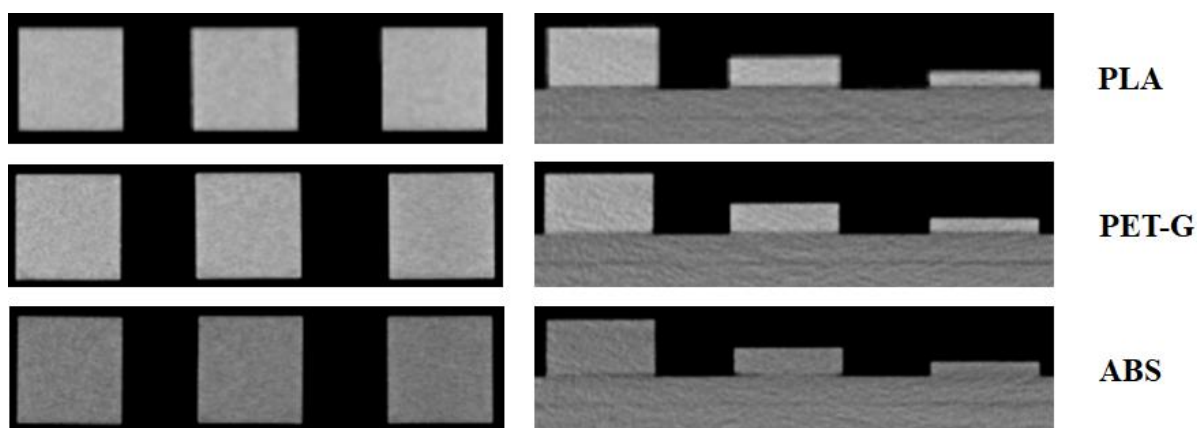
Rys. 4.2 Geometria obliczeń Monte Carlo parametru WER. Rozkład dawki głębokiej obliczono w fantomie wodnym. Obliczenia MC wykonano na klastrze obliczeniowym komputera dużej mocy Prometheus, zainstalowanym w Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET w Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie.

#### *Obliczenia transportu promieniowania za pomocą TPS*

Obliczenia transportu promieniowania wykonano w Systemie Planowania Leczenia (TPS, Eclipse, wersja 13.6) wykorzystując te same procedury jak do przygotowania planu leczenia (patrz podrozdział 2.1). Wykonano skany CT wysokiej rozdzielczości (0.6 mm) wszystkich wydrukowanych płytek na tomografie Siemens Somatom Definition AS (IFJ PAN) i wyeksportowano je do TPS. Przygotowano proste plany leczenia i obliczono rozkład dawki, co pozwoliło określić WER wszystkich płytek.

Skany tomograficzne płytek przedstawiono na Rys. 4.3.



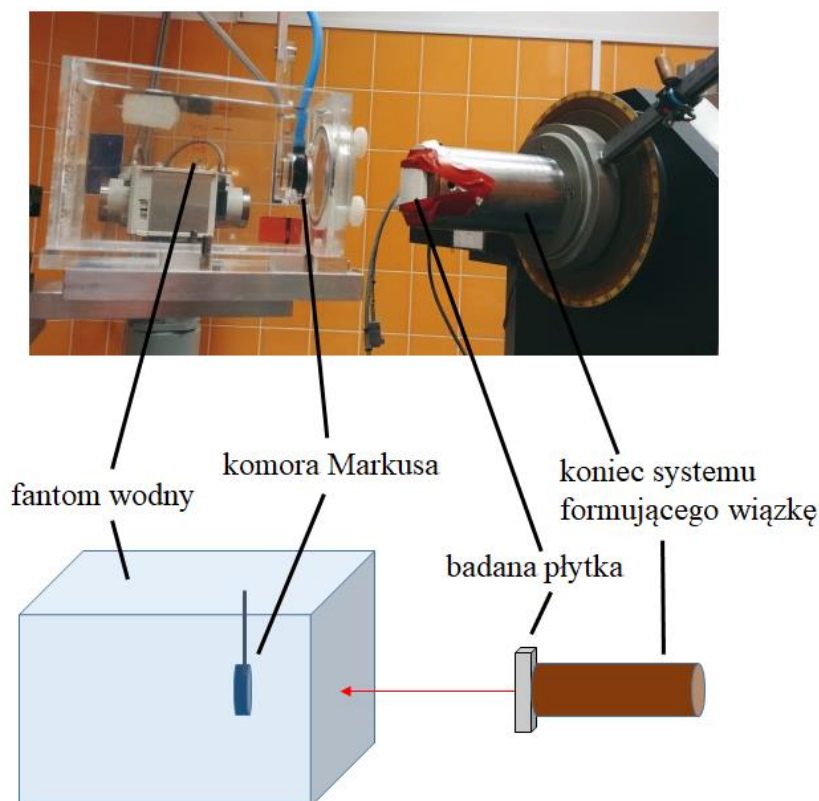


Rys. 4.3 Skany tomograficzne wydrukowanych z trzech materiałów termoplastycznych (PLA, PET-G, ABS) płytek o różnych grubościach (20, 10 i 5 mm).

*Weryfikacja dozymetryczna – pomiary na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 (IFJ PAN)*

Pomiary parametru WER wydrukowanych płytek wykonano na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 (IFJ PAN). Do grudnia 2012 roku cyklotron AIC-144 był jedynym działającym akceleratorem w Polsce, umożliwiającym wyprodukowanie wiązki odpowiedniej na potrzeby radioterapii protonowej (Swakoń 2019). Cyklotron produkuje wiązkę o energii 60 MeV, która dostarczana jest do pokoju terapeutycznego poprzez system transportu o długości 25 m, składający się z rury próżniowej, magnesów zakrzywiających, kwadrupolowych, korekcyjnych i ekranów scyntylacyjnych. Wiązka protonów jest następnie rozpraszana 25 mm folią tantalową i monitorowana przez zestaw sześciu elektrometrów, kontrolujących jej jednorodność i stabilność. Następnie wiązka może być formowana indywidualnie dla pacjenta poprzez zastosowanie odpowiednich kolimatorów i modulowanie jej zasięgu (Swakon i in. 2010).

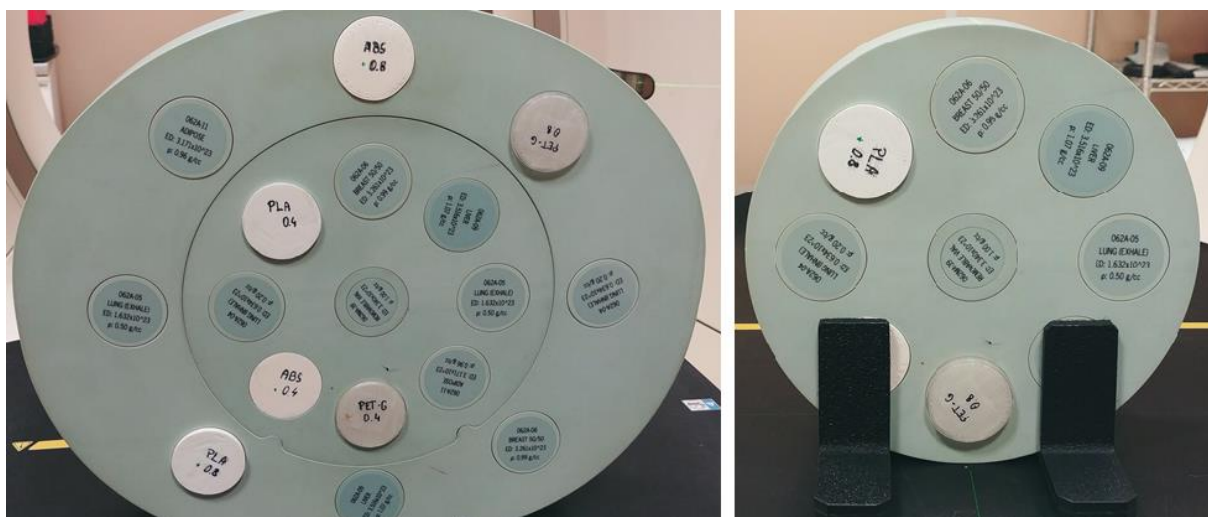
Dozymetrię rozkładu głębokościowego dawki standardowo wykonuje się w fantomie wodnym z zastosowaniem komory jonizacyjnej Markusa (typ PTW 23343) (podrozdział 2.2.4), którą umieszcza się wewnątrz fantomu. Pomiary wykonywane są z krokiem 0.1 mm. Dozymetria w tej geometrii umożliwia jednocześnie wyznaczenie wartości WER dla badanych materiałów poprzez porównanie zasięgów wiązki nierozproszonej z wiązką, przechodzącą przez badaną próbkę. Geometrię pomiarową na stanowisku radioterapii protonowej oka przy cyklotronie AIC-144 przedstawiono na Rys. 4.4



Rys. 4.4 Geometria pomiarowa na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 do wyznaczania rozkładu głębokościowego dawki i parametru WER dla poszczególnych materiałów.

#### 4.1.4 Wyznaczanie parametru SPR dla wybranych materiałów

Parametr SPR dla badanych materiałów wyznaczono, bazując na dwóch algorytmach kalibracji - stosowanej klinicznie stechiometrycznej krzywej kalibracji, zaimplementowanej w TPS oraz algorytmie, opartym na skanach tomograficznych DECT (Saito i Sagara 2017). W ramach tej pracy, algorytm zaproponowany przez Saito i Sagarę został zaimplementowany w CCB IFJ PAN i dostosowany do używanego w ośrodku fantomu kalibracyjnego CIRS EDP oraz aparatu tomograficznego Somatom Definition AS, pracującego w trybie DECT. Następnie wykonano skany tomograficzne (dla energii fotonów odpowiadających napięciu lampy rtg 80, 120 i 140 kV) fantomu CIRS EDP z umieszczonymi wewnątrz wkładkami z wydrukowanych materiałów (Rys. 4.5) i odczytano dla nich wartości SPR. Wkłady umieszczono w miejscach dedykowanych dla oryginalnych wkładów o najbardziej zbliżonej gęstości (PLA w miejsce Bone 200 o gęstości fizycznej  $1.16 \frac{g}{cm^3}$ , PET-G zamiast Bone 800 o gęstości fizycznej  $1.53 \frac{g}{cm^3}$  oraz ABS zamiast Muscle o gęstości fizycznej  $1.06 \frac{g}{cm^3}$ ).



Rys. 4.5 Fantom CIRS EDP z umieszczonymi w nim wkładkami z materiałów tkankopodobnych oraz wydrukowanymi próbkami materiałów termoplastycznych.

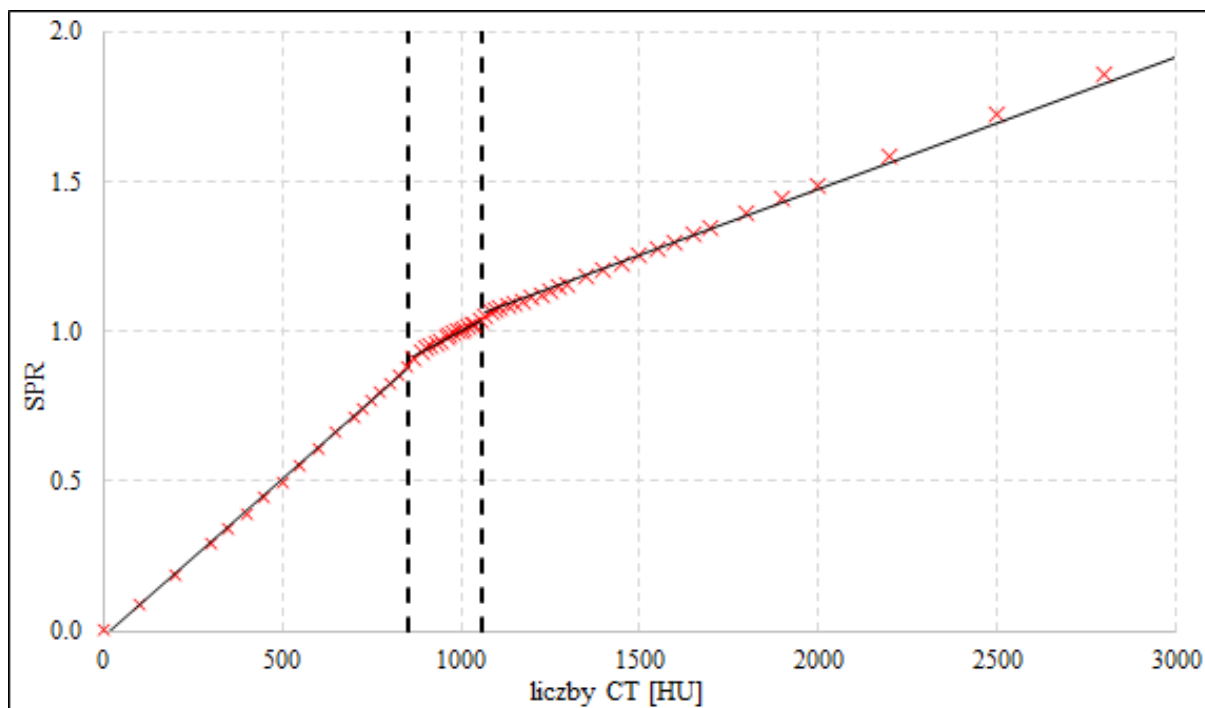
### *Kalibracja stechiometryczna oparta na skanach tomograficznych SECT*

W CCB IFJ PAN do konwersji HU-SPR stosuje się kalibrację stechiometryczną zaproponowaną przez Schneidera (Schneider, Pedroni, i Lomax 1996), opartą na skanach tomograficznych, wykonywanych na skanerze Somatom Definition AS oraz na zestawie danych literaturowych (Woodard i White 1986). Krzywa kalibracji jest na stałe zaimplementowana w TPS i wykorzystywana klinicznie.

Krzywą kalibracji wykonuje się na podstawie skanów fantomu CIRS EDP, który zawiera osiem standardowych wkładów, reprezentujących tkanki ludzkie oraz wkład z wodą. Obrazowanie fantomu ma na celu ustalenie zależności pomiędzy liczbami CT, które zwraca skaner, a jednostkami HU, będącymi uniwersalną informacją o zdolności osłabienia promieniowania X w materiale. Wartości HU dla wszystkich wkładów wylicza się na podstawie ich składu pierwiastkowego i gęstości, skorelowanie ich z liczbami CT daje informacje o pracy skanera i pozwala wprowadzić odpowiedni współczynnik korekcji. Bazą do wykonania stechiometrycznej krzywej kalibracji jest zestaw danych literaturowych, zawierający niezbędne parametry około 100 różnych tkanek ludzkich (Woodard i White 1986). Na podstawie tych informacji można wyznaczyć wartość SPR oraz współczynniki osłabienia promieniowania X w tych tkankach i przeliczyć je na liczby CT, tym samym uzyskując zestaw danych potrzebny do wyznaczenia krzywej kalibracji (liczba CT – SPR).

Krzywa kalibracji stosowana w CCB IFJ PAN (Rys. 4.6) jest połączeniem trzech regresji liniowych, dla różnych typów tkanek:

- płuca, zakres  $0 < HU < 850$ ,
- tkanki narządowe i tłuszczowe, zakres  $850 < HU < 1060$ ,
- tkanki kostne, zakres  $HU > 1060$ ,



Rys. 4.6 Krzywa kalibracji zależności pomiędzy SPR a liczbami CT, stosowana w CCB IFJ PAN.

#### *Kalibracja oparta na skanach tomograficznych DECT*

Algorytm konwersji liczb CT na SPR oparty na skanach tomograficznych DECT, użyty w niniejszej pracy (Saito i Sagara 2017), zastosowano do przeliczenia uzyskanych podczas obrazowania liczb CT dla każdego pojedynczego woksela (najmniejszej jednostki objętości). Efektem zastosowania takiej kalibracji jest mapa wartości SPR oparta na skanach CT.

Obrazowanie DECT generuje dwa zestawy skanów tomograficznych tych samych struktur, dla dwóch różnych, skrajnych, napięć na lampie rtg – wybrano napięcia 80 i 140 kVp. Na podstawie skanów fantomu kalibracyjnego uzyskuje się po dwie średnie wartości HU dla tkankopodobnych wkładów,  $HU_L$  (dla skanu 80 kV) i  $HU_H$  (dla skanu 140 kV). Od producenta fantomu uzyskuje się skład pierwiastkowy wkładów kalibracyjnych i na tej podstawie oblicza się względną gęstość elektronową,  $\hat{\rho}_e$  (wzór 4.1), średni potencjał jonizacji tkanek,  $\hat{I}$  (wzór 4.2) oraz efektywną liczbę atomową,  $Z_{eff}$  (wzór 4.3) dla każdego wkładu:

$$\hat{\rho}_e = \frac{\sum_i w_i \frac{Z_i}{A_i}}{\left(0.112 \cdot \frac{1}{1008} + 0.888 + \frac{8}{15.99}\right)} \quad (4.1)$$

$$\hat{I} = \exp\left(\frac{\sum_i w_i \frac{Z_i}{A_i} \ln I_i}{\sum_i w_i \frac{Z_i}{A_i}}\right) \quad (4.2)$$

$$Z_{eff} = \left( \frac{\sum_i w_i \frac{Z_i}{A_i} Z_i^m}{\sum_i w_i \frac{Z_i}{A_i}} \right)^{1/m} \quad (4.3)$$

gdzie  $I$  to potencjał jonizacji dla  $i$ -tego pierwiastka,  $Z$  to liczba atomowa,  $A$  to liczba masowa,  $\rho$  to gęstość masowa,  $a$   $m$  to wielkość stała wyznaczona eksperymentalnie i wynosi 3.3.

Na podstawie efektywnej liczby atomowej  $Z_{eff}$  następuje podział analizowanych wkładów na tkanki miękkie i kostne (wartością graniczną jest  $Z_{eff} = 8.8$ ). Bazując na wyliczonych dla każdego wkładu fantomu wartościach  $\hat{\rho}_e$ ,  $\hat{I}$  oraz  $Z_{eff}$ , z równań 4.4, 4.5 i 4.6 dopasowuje się parametry:  $a, b, \alpha, \gamma_L, c_1$  i  $c_2$ , gdzie dwa ostatnie współczynniki wyznaczone są osobno po rozdzieleniu na tkanki miękkie i kostne:

$$\hat{\rho}_e = a \frac{(1+\alpha)HU_H - \alpha HU_L}{1000} + b \quad (4.4)$$

$$\left( \frac{Z_{eff}}{Z_{eff,w}} \right)^m - 1 = \gamma_L \left( \frac{u_L}{\rho_e} - 1 \right) \quad (4.5)$$

$$\ln \frac{I}{I_w} = c_1 \left\{ \left( \frac{Z_{eff}}{Z_{eff,w}} \right)^m - 1 \right\} - c_0 \quad (4.6)$$

gdzie  $Z_{eff,w}$  to efektywna liczba atomowa wody, a  $u_L$  to parametr wynikający z przeliczenia jednostek HU wynoszący:  $\frac{HU_L}{1000} + 1$ , a  $I_w$  to potencjał jonizacji wody, który przyjęto 78 eV za publikacją (Ziegler 1999).

Uzyskane w ten sposób współczynniki kalibracyjne umożliwiają wyliczenie względnej gęstości elektronowej  $\hat{\rho}_e$  (wzór 4.4), efektywnej liczby atomowej  $Z_{eff}$  (wzór 4.5) (na podstawie której definiowana jest przynależność tkanki do grupy miękkich lub kostnych) oraz wielkości SPR (wzór 4.7) dla nieznanymi tkanek na podstawie zestawu skanów DECT.

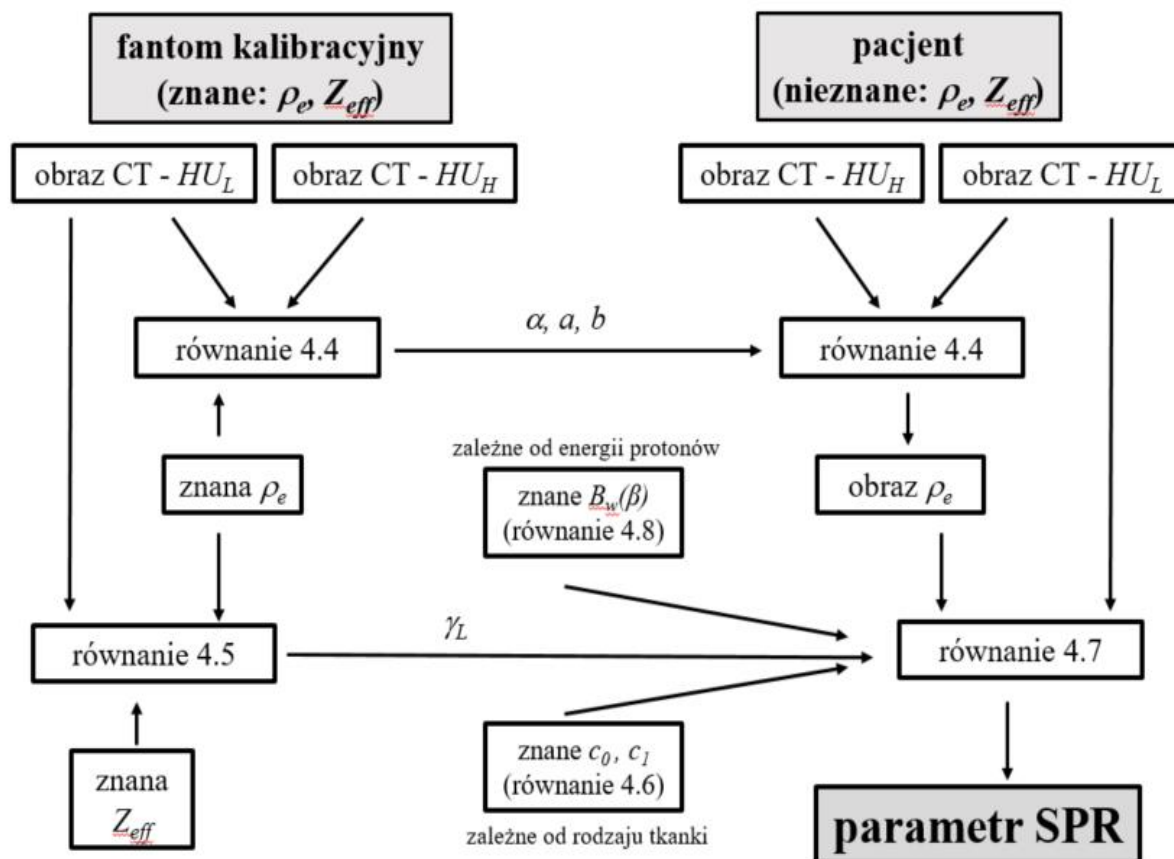
$$SPR = \hat{\rho}_e \left[ 1 - \frac{c_1 \gamma_L \left( \frac{u_L}{\rho_e} - 1 \right) - c_0}{B_w(\beta)} \right] \quad (4.7)$$

gdzie  $B_w(\beta)$  określone jest wzorem:

$$B_w(\beta) = \ln \left\{ \frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_w (1 - \beta^2)} \right\} - \beta^2 \quad (4.8)$$

gdzie  $\beta = v/c$ . Dla protonów o energii 200 MeV  $\beta = 0.5562$ .

Schemat procedury kalibracyjnej oraz wyznaczania parametru SPR dla nieznanymi tkanek na podstawie DECT, zastosowany w niniejszej pracy przedstawiono na Rys. 4.7.



Rys. 4.7 Schemat procedury wyznaczania parametru SPR dla nieznanymi tkanek na podstawie DECT, zastosowany w niniejszej pracy (Saito i Sagara 2017). Współczynniki kalibracyjne:  $a, b, \alpha, \gamma_L, c_1$  i  $c_2$  wyznaczone są na podstawie skanów fantomu kalibracyjnego, wielkości  $\hat{\rho}_e, Z_{eff}$  i  $B_w(\beta)$  są znane dla wkładów fantomu i stosowanej wiązki protonowej. Stosując te współczynniki, można wygenerować parametr SPR skanowanych materiałów lub tkanek o nieznanymi parametrach. (opracowanie własne na podstawie (Saito i Sagara 2017)).

Odpowiednie algorytmy obliczeniowe dla procedury kalibracji i wyznaczania parametru SPR dla nieznanymi materiałów przedstawiono w materiałach dodatkowych.

*Weryfikacja dozymetryczna – pomiary na stanowisku gantry z dedykowaną głowicą skanującą w CCB IFJ PAN*

Pomiary parametru SPR wydrukowanych płytek wykonano na stanowisku gantry z dedykowaną głowicą skanującą w CCB IFJ PAN. Dozymetrię rozkładu głębokościowego dawki wykonano w wielowarstwowej komorze jonizacyjnej Giraffe (rozdział 2.2.4).

W celu weryfikacji poprawności obliczeń parametru SPR na podstawie kalibracji, zmierzono zasięg pojedynczej wiązki dla energii protonów 200 MeV oraz zasięg takiej samej wiązki po przejściu przez wydrukowane wkłady materiałowe. Wkłady przyklejano na środku detektora Giraffe, tak, by wiązka przechodziła dokładnie przez ich środek. Wartości WER dla każdej próbki wyznaczano według wzoru 1.9, czyli jako stosunek grubości warstwy wody do grubości warstwy materiału, po przejściu której protony tracą taką samą energię. Parametr WER to wielkość bezwymiarowa, tak samo jak parametr SPR, który jest stosunkiem zdolności hamowania

protonów w materiale do zdolności hamowania protonów w wodzie, co można wyrazić (na podstawie wzoru 1.1) jako:

$$SPR = \frac{S_m}{S_w} = -\frac{dE_m}{dl_m} \cdot -\frac{dl_w}{dE_w}. \quad (4.9)$$

Wyznaczając SPR dla danego materiału, należy uwzględnić, że straty energii w warstwie materiału będą takie same jak w warstwie wody, czyli  $dE_m = dE_w$ . Wówczas:

$$SPR = \frac{dl_w}{dl_m} = WER. \quad (4.10)$$

## 4.2 Modyfikacja wiązki poprzez zastosowanie drukowanych kompensatorów protonów

Celem badań, przedstawionych w tej części rozprawy, jest ilościowe określenie potencjalnego zysku z zastosowania indywidualizowanych kompensatorów, wykonywanych w technologii addytywnej, do napromieniania płytko położonych zmian nowotworowych w radioterapii protonowej. Wykazano to poprzez porównanie planów leczenia, przygotowanych dla sześciu przypadków, każdorazowo wykonanych z użyciem dostępnego w CCB IFJ PAN dyskryminatora zasięgu RS oraz z drukowanym kompensatorem BC, umieszczanym bezpośrednio na masce pacjenta.

W tej części przedstawiono cały proces wykorzystania kompensatora w leczeniu PBS płytko położonych nowotworów wieku dziecięcego, obejmujący weryfikację dozymetryczną materiału, ocenę jednorodności i jakości druku oraz wyznaczenie prawidłowej wartości HU, etap projektowania i drukowania BC oraz pozycjonowanie pacjenta. Plany leczenia oraz histogramy dawka-objętość (DVH) porównano w kontekście konformalności planu oraz maksymalnego oszczędzenia narażenia tkanek zdrowych i organów krytycznych.

Opisana procedura wspomagania leczenia wiązką protonową płytko położonych zmian za pomocą indywidualnie projektowanych kompensatorów została zastosowana w latach 2018-2019 w CCB IFJ PAN do napromieniania pacjentów pediatrycznych kierowanych do placówki z Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie (USDK). Było to pierwsze tego typu zastosowanie indywidualnie drukowanych kompensatorów w radioterapii protonowej PBS.

### 4.2.1 Charakterystyka przypadków klinicznych oraz założenia planów leczenia

Do analizy porównawczej dwóch metod leczenia płytko położonych zmian z zastosowaniem dyskryminatorów zasięgu RS i BC wybrano sześciu pacjentów pediatrycznych z mięsakami zlokalizowanymi w okolicy głowy i szyi, w okolicy ust i oka, którzy otrzymali leczenie IMPT w CCB IFJ PAN. Plany leczenia wykonano na skanach CT, wykonanych w CCB IFJ PAN. Obszar tarczowy PTV zdefiniowano jako wyrysowany przez lekarza radioterapeutę z USDK

obszar CTV z uwzględnieniem marginesu 5 mm (definicje objętości tarczowych: podrozdział 2.1.3).

Dla wiązek protonowych obserwuje się podwyższoną względną skuteczność biologiczną (Relative Biological Effectiveness, RBE), szczególnie w obszarze pikę Bragga. Aby to uwzględnić, przy planowaniu radioterapii protonowej stosuje się podwyższoną, ale stałą wartość  $RBE = 1.1$  a dawkę pochłoniętą ważoną RBE podaje się w  $Gy_{RBE}$ . Stała wartość klinicznego RBE dla protonów jest wynikiem pewnego kompromisu pomiędzy obserwowanymi podwyższonymi wartościami RBE w eksperymentach komórkowych dla zatrzymujących się protonów, i niższymi (w okolicy 1) wartościami RBE dla szybkich protonów.

Ustalono dawki  $50.4 Gy_{RBE}$  dla 5 przypadków i  $55.8 Gy_{RBE}$  dla jednego przypadku dla objętości PTV. Obszary PTV dzielono na podobszary, leczenie w zależności od przypadku dzielono na etapy. Zalecana dawka frakcyjna wynosiła  $1.8 Gy_{RBE}$  do podania w odpowiednio 28 lub 31 frakcjach. Istotne informacje oraz zlecone dawki dla wybranych przypadków przedstawiono w Tab. 4.2.

Na etapie planowania leczenia zastosowano następujące zalecenia:

- 95% przepisanej dawki powinno być dostarczone do co najmniej 98% objętości PTV ( $D_{98} > 95\%$ ),
- nie więcej niż 2% objętości PTV może otrzymać dawkę wyższą niż 107% przepisanej wartości ( $D_2 \leq 107\%$ ).

Zastosowane w CCB dla analizowanych przypadków zalecenia dotyczące narażenia narządów krytycznych (OAR) przedstawiono w Tab. 4.3. Wartości graniczne dawek tolerancji zależą od promieniowrażliwości narządów i są ustalane przez lekarza prowadzącego w oparciu o modele i analizy prezentowane w literaturze (Emami i in. 1991; Marks i in. 2010). W zależności od typu narządu i ryzyka jego uszkodzenia zastosowano ograniczenia:

- nie więcej niż 2% objętości narządu krytycznego może otrzymać dawkę wyższą niż przepisana przez lekarza ( $D_{2\%} \leq$  dawka przepisana) – dla organów: pień mózgu, rdzeń kręgowy, nerwy wzrokowe, skrzyżowanie nerwów wzrokowych i przysadka mózgowa,
- dawka maksymalna dla narządu krytycznego nie może przekroczyć wartości określonej przez lekarza ( $D_{max} \leq$  dawka przepisana) – dla organów: oczy, soczewki i kanaliki łzowe,
- średnia dawka dla narządu krytycznego nie może przekroczyć wartości określonej przez lekarza ( $D_{mean} \leq$  dawka przepisana) – dla organów: ślinianki przyuszne, gruczoły łzowe i ślimak (ucho wewnętrzne).



Tab. 4.2 Charakterystyka wybranych przypadków i zlecone dawki dla obszarów tarczowych.

	przypadek 1	przypadek 2	przypadek 3	przypadek 4	przypadek 5	przypadek 6
pleć	męska	męska	męska	męska	żeńską	męska
lokalizacja nowotworu	górną lewą powieką	lewa okolica okołoustna	prawa okolica okołoustna	lewa część podniebienia	lewa część podniebienia	prawy oczodół
<b>PTV1</b> [Gy <sub>RBE</sub> ]	36	36	50.4	50.4	41.4	36
<b>PTV2</b> [Gy <sub>RBE</sub> ]	45	50.4		55.8	50.4	50.4
<b>PTV3</b> [Gy <sub>RBE</sub> ]	50.4					

Tab. 4.3 Dawki tolerancji dla narządów krytycznych, zastosowane w CCB w radioterapii nowotworów wieku dziecięcego, weryfikowane i zatwierdzone przez lekarza prowadzącego (użyte skróty: D<sub>2%</sub> - dawka w 2% objętości narządu, D<sub>max</sub> - dawka maksymalna, D<sub>mean</sub> - dawka średnia).

OAR	Dawki tolerancji
pień mózgu	D <sub>2%</sub> ≤ 55 Gy <sub>RBE</sub>
rdzeń kręgowy	D <sub>2%</sub> ≤ 45 Gy <sub>RBE</sub>
skrzyżowanie nerwów wzrokowych	D <sub>2%</sub> ≤ 54 Gy <sub>RBE</sub>
nerwy wzrokowe	D <sub>2%</sub> ≤ 54 Gy <sub>RBE</sub>
przysadka mózgową	D <sub>2%</sub> ≤ 45 Gy <sub>RBE</sub>
oczy	D <sub>max</sub> ≤ 50 Gy <sub>RBE</sub>
soczewki	D <sub>max</sub> ≤ 6 (14) Gy <sub>RBE</sub>
kanaliki łzowe	D <sub>max</sub> ≤ 10 Gy <sub>RBE</sub>
ślinianki przyuszne	D <sub>mean</sub> ≤ 30 Gy <sub>RBE</sub>
gruczoły łzowe	D <sub>mean</sub> ≤ 36 Gy <sub>RBE</sub>
ślimak (ucho wewnętrzne)	D <sub>mean</sub> ≤ 30 Gy <sub>RBE</sub>

#### 4.2.2 Konfiguracja zastosowanych dyskryminatorów zasięgu

W celu obniżenia energii protonów zastosowano dwa typy dyskryminatorów zasięgu. Dedykowany do tego celu i będący na wyposażeniu stanowiska terapii firmy IBA dyskryminator RS to jednolita płyta z materiału Lexan (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, ρ = 1.2 g cm<sup>-3</sup>) o grubości 36.9 mm, co odpowiada 41.96 mm WET oraz 1.14 WER. W CCB IFJ PAN RS jest na stałe przytwierdzony do głowicy stanowiska do napromieniania gantry i poprzez przesunięcie może być umieszczony u wylotu wiązki lub usunięty z jej toru. RS jest oddalony od izocentrum, czyli punktu przecięcia osi obrotu ramienia z osią centralną wiązki, o 46 cm.

Drugi zastosowany dyskryminator to personalizowany, każdorazowo projektowany dla konkretnego pacjenta i jego planu leczenia, kompensator wiązki protonowej BC. Jest on umieszczany i mocowany bezpośrednio do maski pacjenta, do której przylega dzięki dokładnemu modelowaniu kształtu kompensatora na podstawie skanów CT. Takie indywidualne podejście do przygotowania BC umożliwia dopasowanie zarówno do anatomii pacjenta, jak i do wymiarów

napromienianej zmiany oraz pozwala całkowicie wyeliminować przerwę powietrzną pomiędzy dyskryminatorem a pacjentem. Dodatkowo, wewnątrz BC, umieszczone są specjalne znaczniki, zwiększające precyzję i powtarzalność pozycjonowania. Grubość BC określono na mniej więcej 4 cm, waga w zależności od pozostałych wymiarów oscylowała w okolicy 1 kg.

Zastosowane dyskryminatory zaprezentowano na Rys. 4.8.



Rys. 4.8 Konfiguracja zastosowanych dyskryminatorów zasięgu: RS na stałe przymocowany do ramienia u wylotu wiązki (po lewej) oraz BC, mocowany do maski pacjenta (po prawej).

#### 4.2.3 Weryfikacja właściwości fizycznych materiału i ocena jakości wydrukowanego kompensatora

Do produkcji personalizowanych kompensatorów wybrano materiał PLA (kwas polimlekowy) firmy Fiberlogy (Fiberlab S.A., Brzezie, Polska) (podrozdział 2.6.2). O wyborze tego materiału zdecydowały jego charakterystyczne cechy:

- wysoka gęstość, co ograniczyło wymiary fizyczne kompensatora,
- łatwość drukowania, szczególnie istotna przy drukowaniu z zastosowaniem dyszy o dużej (0.8-1.0 mm) średnicy,
- wysoka dostępność i powtarzalność parametrów fizycznych materiału.

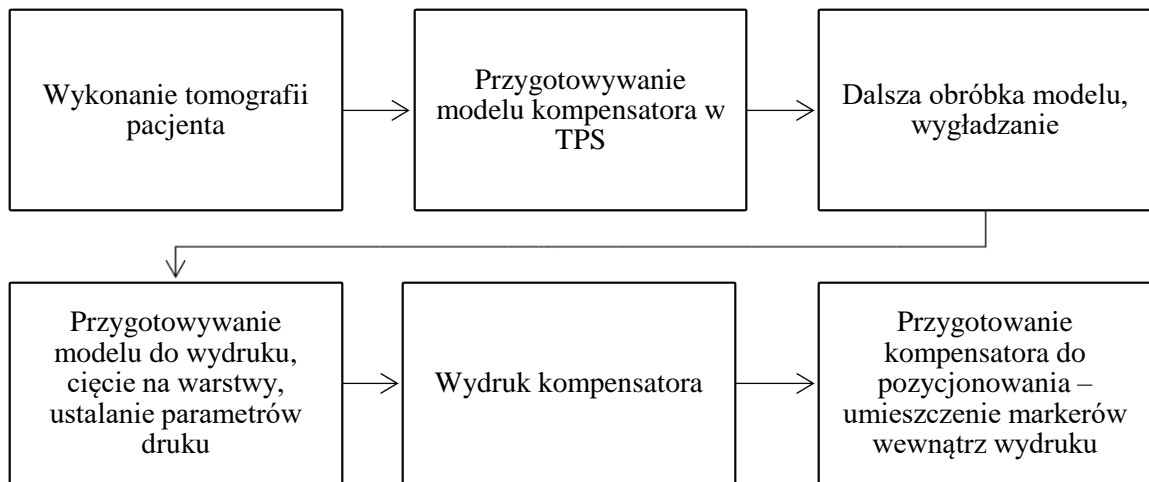
##### *Procedura produkcji kompensatora*

Proces produkcji kompensatora dla pacjenta podsumowano na Rys. 4.9. Uwzględnia on kilka etapów, niezbędnych do uzyskania wysokiej jakości wydruków.

Pierwszym etapem przygotowywania BC jest wykonanie skanów CT pacjenta z uwzględnieniem wszystkich elementów unieruchamiających, zwłaszcza maski. Obrazy CT są następnie eksportowane do TPS. Przygotowanie odpowiedniego kształtu kompensatora wymaga dokładnego konturowania powierzchni pacjenta wraz z maską, szczególnie w okolicy obszaru PTV. Początkowo kształt kompensatora określała powierzchnia maski pacjenta, poprzez dodanie ok. 4 cm marginesu - uwzględniając ilość i kąty padania potrzebnych do napromienienia nowotworu wiązek, ustalano wymiary w pozostałych płaszczyznach. Dla kolejnych pacjentów

zastosowano podejście hybrydowe, w którym uwzględniano kształt i głębokość położenia wewnątrz pacjenta leczonej zmiany i dopasowywano do nich grubość kompensatora. Na koniec przygotowywano kilka wypustek, za pomocą których kompensator mocowano na stałe do maski pacjenta. Tak przygotowaną strukturę eksportowano w formacie .stl (trójwymiarowej siatki trójkątów), dedykowanym do technologii addytywnej.

Następnym etapem jest dalsza obróbka modelu kompensatora, której celem jest wyeliminowanie niejednorodności powierzchni, wynikającej z numerycznej rekonstrukcji skanów CT. Po ustaleniu ostatecznego kształtu kompensatora eksportuje się plik w formacie .gcode, czyli kodu, zawierającego kolejne etapy procesu wydruku, który jest interpretowany przez drukarkę 3D. Zaprojektowany model jest cięty na warstwy o ustalonej grubości, przygotowywane są odpowiednie podpory (dodatkowe elementy, wspomagające proces drukowania) oraz określone są wszystkie parametry druku, takie jak temperatura stołu, dyszy, czy stopień chłodzenia). Ostatnim krokiem jest wydruk modelu i usunięcie podpór. Gotowy kompensator jest następnie przygotowywany do pozycjonowania – wewnątrz umieszczane są odpowiednie markery, widoczne podczas skanowania CT. Tak przygotowany BC może być przymocowany do maski pacjenta. Drukowanie kompensatorów o takiej wielkości trwa ok 20-30 godzin.



Rys. 4.9 Schemat procesu produkcji kompensatora wiązki protonowej BC.

Kompensatory drukowano z zastosowaniem technologii Fused Filament Fabrication (FFF), użyto drukarki 3D ATMAT Signal XL (patrz podrozdział 2.6.1). Zastosowano wysokość warstwy 0.4 mm oraz średnicę dyszy 0.8 lub 1.0 mm. Wszystkie ustawienia parametrów druku zebrano w Tab. 4.4. Podczas procesu drukowania kompensator był chłodzony powietrzem. Istotnym wymogiem było uzyskanie również jak najwyższej jednorodności wydruku, by uzyskać kompensator o właściwościach jak najbardziej zbliżonych do wody.

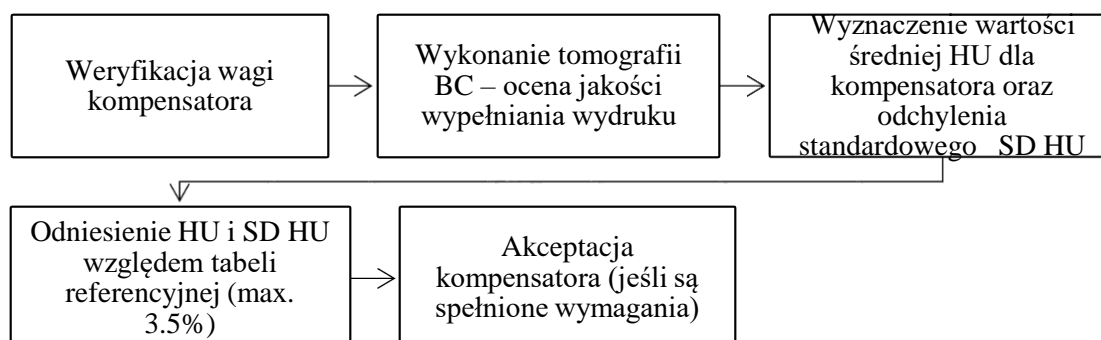
Tab. 4.4 Ustawienia parametrów drukowania dla drukarki ATMAT Signal XL, użytej do drukowania kompensatorów wiązki protonowej.

material	temperatura stołu	temperatura dyszy	średnica dyszy	wysokość warstwy	prędkość drukowania	chłodzenie wydruku	grzanie komory
PLA	35°C 45°C	230°C 240°C	0.8 mm 1.0 mm	0.40 mm	3700 mm·min <sup>-1</sup>	tak	nie

### Procedura akceptacji kompensatora

Wydrukowany BC musi spełniać określone wymagania dotyczące zarówno jego jednorodności jak i możliwie najgęstszego upakowania. Schemat procedury akceptacji kompensatora przedstawiono na Rys. 4.10.

Pierwszym etapem kontroli jakości jest pomiar wagi kompensatora, który daje wstępną informację o wypełnieniu wydruku (dzięki znajomości objętości modelu oraz gęstości materiału stosowanego do druku). Następnie wykonywany jest skan CT w celu oceny jakości wydruku i zobrazowania jego wewnętrznej struktury. BC jest oceniany pod kątem jednorodności i występowania niepożądanych przerw lub dziur wewnątrz kompensatora.



Rys. 4.10 Schemat procedury akceptacji kompensatora wiązki protonowej BC.

Na podstawie skanów CT określa się również średnią wartość HU wraz z odchyleniem standardowym SD HU dla kompensatora. Tak ustalana niepewność jest reprezentacją poziomu niejednorodności wydruku. Następnie wartość HU jest weryfikowana zgodnie w ustalonymi założeniami – odchylenie standardowe SD HU nie może się przekładać na zmianę wyznaczonej na podstawie krzywej kalibracji wartości RSP o więcej niż 3.5%. Przygotowano tabelę wartości RSP, odpowiadających poszczególnym wartościom HU, przedstawiając je również dla różnych odchylen standardowych od -100 do +100 HU. Uzyskane w ten sposób wartości RSP przeliczono na procent odchylenia od wartości spodziewanej, czyli odpowiadającej średniemu HU dla kompensatora. Uwzględniano zarówno odchylenie w kierunku dodatnim jak i ujemnym, wybierając i umieszczając w tabeli wartość wyższą. Dopuszczalne wartości graniczne przedstawiono w Tab. 4.5.

Ocena jednorodności kompensatora polega na wyznaczeniu średniej wartości HU dla całej jego objętości wraz z odchyleniem standardowym, a następnie sprawdzeniu, czy odchylenie to mieści się w przyjętym zakresie 3.5% niepewności uzyskanej w ten sposób wartości RSP. Jeśli wszystkie założenia zostaną spełnione, BC zostaje dopuszczony do zastosowania podczas leczenia pacjenta. Przykładowo, dla kompensatora o średniej wartości HU wynoszącej 170 i odchyleniu standardowym  $\pm 50$  HU na podstawie krzywej kalibracji wyznaczone będzie RSP z niepewnością  $\pm 2.16\%$ , a więc taki kompensator zostanie zaakceptowany.

Tab. 4.5 Dopuszczalne wartości graniczne odchylenia standardowego od średniej wartości HU kompensatora – ocena jednorodności wydruku. Czerwone tło oznacza, że odchylenie HU jest zbyt wysokie – uzyskane w obliczeniach na podstawie krzywej kalibracji RSP ma niepewność wyższą niż 3.5%.

		unc RSP					
		SD HU					
		$\pm 25$	$\pm 50$	$\pm 75$	$\pm 80$	$\pm 90$	$\pm 100$
średnie HU	25	2.17%	4.35%	4.97%	-5.21%	5.48%	-7.05%
	50	2.14%	-3.89%	-5.17%	-5.38%	4.19%	-6.74%
	75	2.09%	-4.17%	-5.90%	-6.16%	3.14%	-7.16%
	100	0.81%	-2.67%	-4.74%	-7.46%	3.62%	-6.46%
	125	1.04%	2.13%	-3.46%	-3.87%	3.89%	-5.51%
	150	1.08%	2.16%	3.27%	3.50%	3.94%	-4.45%
	155	1.08%	2.16%	3.27%	3.49%	3.94%	4.39%
	160	1.10%	2.15%	3.26%	3.49%	3.93%	4.39%
	165	1.09%	2.16%	3.27%	3.49%	3.93%	4.38%
	170	1.07%	2.16%	3.28%	3.49%	3.94%	4.39%
	175	1.07%	2.17%	3.27%	3.50%	3.94%	4.39%
	180	1.07%	2.17%	3.05%	3.50%	3.94%	4.38%
	185	1.06%	2.17%	3.05%	3.49%	3.94%	4.38%
	190	1.08%	2.18%	3.06%	3.50%	3.95%	4.38%
	195	1.08%	2.18%	-3.07%	3.50%	3.94%	4.38%
	200	1.08%	2.18%	3.28%	3.50%	3.94%	4.29%
225	1.08%	2.17%	3.25%	3.47%	3.91%	4.35%	
250	1.08%	2.15%	3.23%	3.44%	3.85%	4.30%	

#### 4.2.4 Weryfikacja dozymetryczna wydrukowanego kompensatora

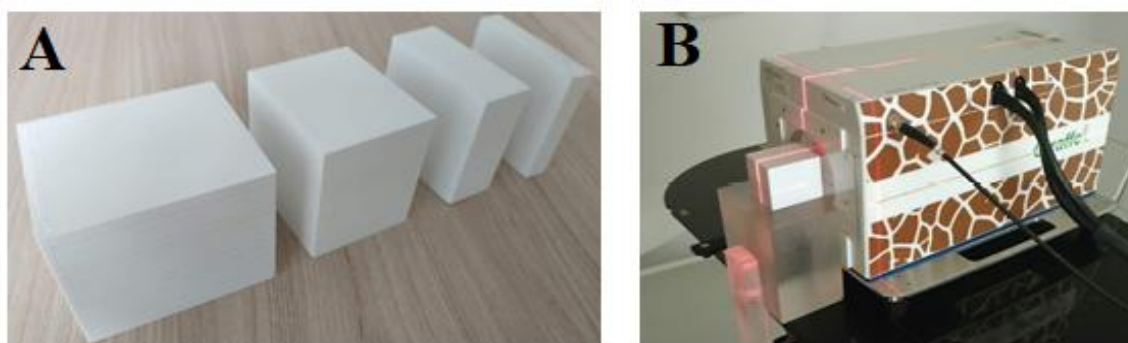
System planowania leczenia wykorzystuje krzywą kalibracji do wyznaczenia parametru SPR zarówno napromienianych tkanek pacjenta, jak i pozostałych elementów, znajdujących się na drodze wiązki protonowej. W celu zapewnienia prawidłowej konwersji i obliczenia rozkładu dawek wykonano pomiary dozymetryczne, mające na celu wyznaczenie parametru WER oraz zweryfikowanie średniego HU dla materiału.

Ponadto, dla wybranego materiału wyznaczono w TPS parametry wiązki, tj. jej wymiary w poprzecznym przekroju oraz wielkość półcieni. Uzyskane wyniki również zweryfikowano dozymetrycznie.

*Wyznaczenie parametru WER dla wybranego materiału*

W celu wyznaczenia parametru WER wydrukowano cztery kostki o grubościach 1, 2, 4 i 6 cm oraz pozostałych wymiarach 5 x 5 cm. Wydruki przedstawiono na Rys. 4.11A. Pomiary WER wykonano z zastosowaniem wielowarstwowej komory jonizacyjnej (MLIC) Giraffe (podrozdział: 2.2.4). Zmierzone zasięg pojedynczych wiązek o energiach: 130, 150, 170 i 200 MeV. Następnie wyznaczono zasięg tych samych wiązek po przejściu przez wydrukowane kostki. Kostkę o grubości 6 cm wykorzystano dwukrotnie, po obrocie o 90° uzyskując próbkę materiału o grubości 5 cm. Rzeczywistą grubość prostopadłościanów mierzono za pomocą suwmiarki. Wartość WER wyznaczano poprzez porównanie zasięgów wiązki nierozproszonej z wiązką, przechodzącą przez badaną kostkę. Następnie wyniki dla kostek o różnych grubościach uśredniano dla każdej zastosowanej energii. Niepewność pomiaru wyznaczono jako dwukrotność odchylenia standardowego.

Zastosowany układ pomiarowy przedstawiono na Rys. 4.11B.



Rys. 4.11 A) Wydrukowane kostki z PLA do pomiarów dozymetrycznych. B) Układ pomiarowy do wyznaczenia WER z zastosowaniem detektora Giraffe.

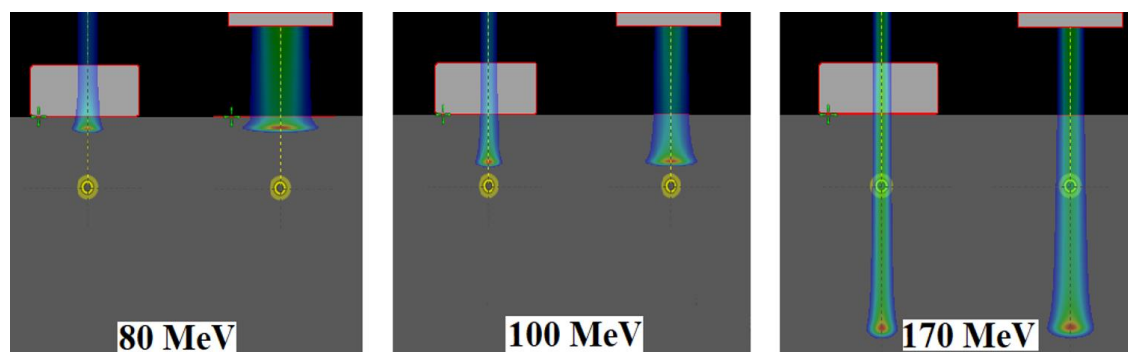
#### *Wyznaczenie parametrów wiązki po przejściu przez dyskryminatory zasięgu*

W radioterapii protonowej ołówkową wiązką skanującą jej wymiar poprzeczny mierzony w maksimum piku Bragga i półcienie boczne wynikają z optyki wiązki oraz rozprożeń w powietrzu, tkankach czy elementach dodatkowych. Obecnie dostępne systemy dostarczania wiązki nie oferują wielu możliwości modyfikowania tych parametrów. Jednym ze sposobów poprawy własności wiązki jest zminimalizowanie przerwy powietrznej pomiędzy elementem rozpraszającym, a ciałem pacjenta. W celu zweryfikowania wpływu wielkości przerwy powietrznej na wymiary poprzeczne wiązki oraz jej półcienie boczne dla analizowanych przypadków klinicznych, wykonano pomiary tych wielkości w systemie planowania leczenia.

#### *Wymiary poprzeczne ołówkowej wiązki protonowej*

W celu zmierzenia wymiarów pojedynczej wiązki protonowej w przekroju poprzecznym, przygotowano odpowiedni schemat napromieniania w systemie planowania leczenia. Wybrano fantom RW3 (patrz podrozdział 2.4.2). Na płytach ustawiono kostkę z materiału PLA. Wymiary poprzeczne wiązki mierzono dla energii protonów 80, 100, 120, 150 i 170 MeV po jej przejściu

przez dwa rodzaje dyskryminatorów RS i BC, czyli kostkę z PLA. Geometrię układu i symulację wiązki ołówkowej dla trzech wybranych energii przedstawiono na Rys. 4.12. RS o grubości 36.94 mm, WET 41.96 mm oraz WER 1.14 znajdował się w odległości 30.7 cm od powierzchni fantomu oraz 36.85 cm od izocentrum. Kostka z PLA o grubości 35.47 mm i takim samym WET jak w przypadku RS została umieszczona na powierzchni fantomu, w odległości 6.15 cm od izocentrum. Przekrój poprzeczny wiązki każdorazowo mierzono w obszarze pikę Bragga, wykresy przekroju poprzecznego wiązki na zadanej głębokości generowano bezpośrednio w TPS.



Rys. 4.12 Geometria układu pomiarowego zaimplementowana w TPS do wyznaczania wymiarów poprzecznych wiązek protonowych o energiach (od lewej): 80, 100 i 170 MeV po przejściu przez dyskryminatory zasięgu BC i RS.

### ***Półcienie boczne (penumbry)***

Do pomiaru półcieni bocznych wiązek protonowych, określanych jako odległość pomiędzy izodozami 80% a 20% dawki maksymalnej w kierunku poprzecznym, zastosowano taką samą konfigurację oraz lokalizację dyskryminatorów zasięgu jak dla pomiarów wielkości plamki (Rys. 4.12). W systemie TPS ustalono i wrysowano płytko położoną strukturę tarczową o wymiarach  $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$  i przygotowano prosty plan leczenia, zapewniający równomierne pokrycie wysoką dawką całej objętości tarczowej. Półcienie boczne mierzono poprzez przygotowanie wykresów rozkładów poprzecznych dawek na różnych głębokościach (od 0 do 5 cm) wrysowanej struktury, dane liczbowe uzyskano z TPS.

#### 4.2.5 Optymalizacja i ewaluacja planów leczenia

Po akceptacji jakości wydrukowanych kompensatorów, przygotowano odpowiednie plany leczenia z zastosowaniem dwóch rodzajów dyskryminatorów zasięgu. Kompensatory nadpisywano w TPS wartością HU odpowiadającą wartości wyznaczonej dozymetrycznie poprzez pomiar WER materiału. Uwzględniono w ten sposób niedoszacowanie wyznaczanych na podstawie krzywej kalibracji wartości SPR dla materiału termoplastycznego.

Konfiguracja planów leczenia, parametry wiązek protonowych zostały wybrane oddzielnie dla każdego planu. Geometrie porównywanych planów z BC i RS mogły się między sobą różnić, z uwzględnieniem zalecenia by plany były możliwe jak najlepsze. We wszystkich planach

zastosowano od 2 do 4 pól terapeutycznych, ponadto żadna wiązka nie powinna przechodzić bezpośrednio przez organy krytyczne.

Plany porównywano między sobą pod względem redukcji dawki w organach krytycznych. Oceniano również rozkład dawki i jednorodność pokrycia objętości tarczowej CTV. Dla każdego planu wyznaczono indeks konformalności,  $CI$ , zgodnie z wzorem 2.3 (opisanym w podrozdziale 2.1.4). Parametr  $CI$  pozwala ocenić, jak bardzo rozkład dawki jest zgodny z wielkością i kształtem objętości tarczowej (Paddick 2000). Im bliższy jest jedności, tym lepiej rozkład dawki jest dopasowany do objętości tarczowej.

### **4.3 Promieniowanie rozproszone generowane przy zastosowaniu kompensatorów protonów**

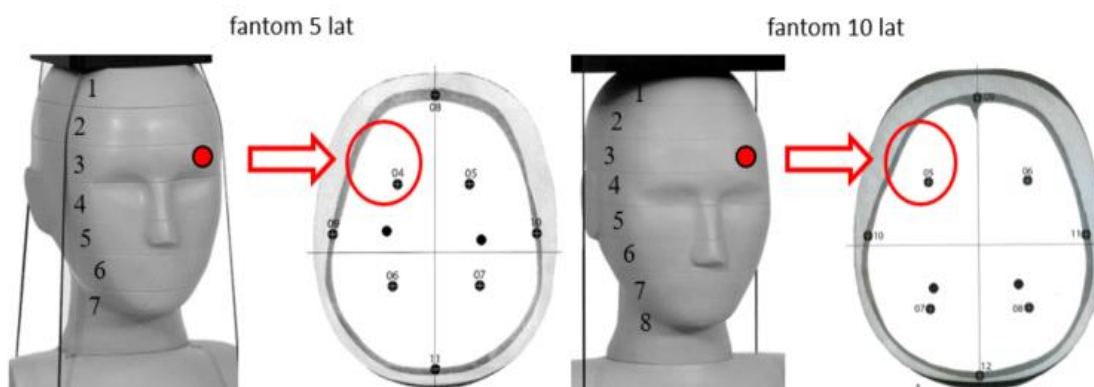
Ta część rozprawy dotyczy kompleksowych pomiarów dawek, pochodzących od promieniowania rozproszonego, wytwarzanego podczas leczenia z zastosowaniem technologii PBS. Pomiary, przeprowadzono w CCB IFJ PAN przez członków grupy roboczej WG9 Dosimetry in Radiotherapy działających w ramach European Dosimetry Group EURADOS. Miały one na celu porównanie dawek uzyskanych z zastosowaniem dwóch typów dyskryminatorów zasięgu wiązki protonowej – RS oraz BC. Zmierzono dawki promieniowania wtórnego otrzymane przez narządy krytyczne podczas napromieniania płytko położonego guza mózgu, a także dawki wokół fantomów w pomieszczeniu terapeutycznym. Wewnątrz fantomów dawki mierzono za pomocą zestawu detektorów pasywnych – luminescencyjnych, śladowych i pęcherzykowych. Promieniowanie rozproszone wewnątrz pomieszczenia terapii mierzono za pomocą aktywnych monitorów promieniowania neutronowego.

#### **4.3.1 Warunki pomiarowe eksperymentu i ustalone dawki**

Eksperyment wykonano w CCB IFJ PAN w Krakowie, wyposażonym system dostarczania wiązki PBS z cyklotronu Proteus C-235 (IBA). Eksperymenty przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch fantomów antropomorficznych (opisanych szerzej w podrozdziale 2.4.2), reprezentujących dzieci w wieku 5 i 10 lat. Dla każdego fantomu przygotowano dwa plany leczenia w systemie Varian Eclipse (TPS, wersja 13.6) dla dwóch rodzajów dyskryminatorów RS i BC. Jako strukturę tarczową PTV wybrano kulę o średnicy 6 cm, płytko położoną w lewej półkuli z izocentrum pośrodku plastra nr 3 (Rys. 4.13), podobnie jak w poprzednim eksperymencie grupy EURADOS (Majer i in. 2017), ale z przesunięciem struktury nowotworowej w kierunku powierzchni fantomu. Energie zastosowanych wiązek protonowych mieściły się w zakresie od 80 do 140 MeV dla obu fantomów. Wymiary poprzeczne wiązek wyrażone jako  $\sigma$  (parametr rozkładu Gaussa, opisującego radialną intensywność plamki)) mierzone w odległości 46 cm od wylotu wiązki wahały się między 5.3 a 4.4 mm dla energii odpowiednio 100 i 140 MeV. W celu uzyskania równomiernego rozkładu dawki w strukturze



tarczowej zastosowano dwa pola promieniowania dla ustawienia głowicy  $0^\circ$  (F1) i  $90^\circ$  (F2). Planowane dawki fizyczne dla obszaru PTV wynosiły:  $D_T = 100$  Gy dla detektorów termoluminescencyjnych,  $D_T = 40$  Gy dla detektorów śladowych oraz  $D_T = 2$  Gy dla detektorów pęcherzykowych. Dawki te dostosowano do czułości wybranych detektorów. Tym fizycznym dawkom w objętości tarczowej odpowiadały dawki ważone RBE, wynoszące odpowiednio  $D_{RBE} = 110$  Gy(RBE),  $D_{RBE} = 44$  Gy(RBE) i  $D_{RBE} = 2.2$  Gy(RBE).



Rys. 4.13 Głowy fantomów antropomorficznych z oznaczonymi plastrami i widokiem z góry warstwy nr 3 w fantomie 5-latka (o lewej) i 10-latka (po prawej). Izocentrum znajduje się po lewej stronie z przodu głowy. Wybrana struktura tarczowa oznaczona jest czerwonym okręgiem. Otwory na detektory oznaczone są numerami 04-11 (fantom 5 lat) i 05-12 (fantom 10 lat).

#### 4.3.2 Antropomorficzne fantomy dziecięce

W eksperymencie wykorzystano dwa fantomy antropomorficzne reprezentujące dzieci w wieku 5 i 10 lat (odpowiednio typ 705D i 706D, ATOM, Computerized Imaging Reference Systems (CIRS), Inc., Norfolk, VA, USA) (patrz podrozdział 2.4.2). Na podstawie skanów CT obliczono odległość między wszystkimi detektorami, a izocentrum znajdującym się w środku sfery obszaru tarczowego. Średnie dawki w narządach szacowano jako uśrednioną dawkę zmierzoną przez wszystkie detektory pasywne, umieszczone w objętości danego narządu. Jedynie objętość mózgu rozdzielono na dwa obszary, wyodrębniając obszar tarczowy ('mózg – obj. tarczowa') oraz pozostałą część narządu ('mózg'). Zmierzone dawki normalizowano względem fizycznej dawki, zleconej dla objętości leczonej  $D_T$ . W przypadku pomiarów z zastosowaniem detektorów pęcherzykowych i jeden z rodzajów detektorów śladowych, ze względu na ich większy rozmiar zastosowano siedem, specjalnie zaprojektowanych plastrów z PMMA (poli(metakrylan metylu), którymi zastąpiono istniejące warstwy w fantomie 5-latka (Rys. 4.14).



Rys. 4.14 Dodatkowe warstwy fantomu 5-latka z PMMA umożliwiające pomiary z zastosowaniem dużych detektorów pęcherzykowych, umieszczonych wewnątrz fantomu CIRS .

### 4.3.3 Konfiguracja zastosowanych dyskryminatorów zasięgu

Parametry zastosowanych w eksperymencie dyskryminatorów RS i BC opisano w rozdziałach 2.5 i 4.2.2. Umieszczenie BC bezpośrednio na fantomie umożliwiło wyeliminowanie przerwy powietrznej pomiędzy dyskryminatorem, a fantomem (Rys. 4.15B).

Na potrzeby eksperymentu wydrukowano dwa kompensatory dla fantomów 5 i 10 lat. By odwzorować podobieństwo do właściwości RS, zastosowano grubość kompensatorów równą 4 cm i wybrano materiał termoplastyczny PLA. Zastosowano wysokość warstwy 0.25 mm oraz średnicę dyszy drukującej 0.8 mm. Wydruki chłodzono podczas całego procesu produkcji.

### 4.3.4 Układ pomiarowy

Fantomy umieszczano na stole terapeutycznym dłuższą osią środkową w kierunku prostopadłym do kierunku padania wiązki. Detektory pasywne umieszczano wewnątrz fantomów w dedykowanych otworach. Detektory aktywne, mierzące składową neutronową przestrzennego równoważnika dawki  $H^*(10)$  pozycjonowano na różnych odległościach wokół fantomu. Opis pozycji przedstawiono w Tab. 4.6, a rozmieszczenie detektorów zaprezentowano na Rys. 4.15A. Bezpośrednio w linii wiązki nie umieszczono żadnego detektora aktywnego. Wszystkie aktywne monitory znajdowały się na wysokości 1.25 m nad podłogą. Wybrano taką konfigurację, by jak najlepiej odwzorować poprzednie eksperymenty grupy WG9 (Farah i in. 2015; Mojżeszek i in. 2017). Pomiary z zastosowaniem detektorów aktywnych wykonywano równoległe z ekspozycją detektorów pasywnych. Wyniki uzyskano dla różnych dawek  $D_T$ , w objętości PTV, tj. 2, 40 i 100 Gy i normalizowano względem tych dawek.



Pozycja	A	B	C	D	E
<b>Kąt względem osi wiązki dla pola F1 (przy ustawieniu głowicy 90°)</b>	45°	135°	225°	270°	315°
<b>Odległość od izocentrum</b>	1.8 m	1.8 m	2.25 m	2.25 m	2.25 m
<b>Detektor</b>	REM-2+GW2	Berthold	WENDI-II	NM2B-458	NM2B-495Pb
<b>Instytucja*</b>	NCBJ	Skandion	IFJ PAN	HMGU	HMGU
<b>Odpowiedz energetyczna</b>	termiczne – 100 MeV	termiczne – 20 MeV	termiczne – 5 GeV	termiczne – 14 MeV	termiczne – 10 GeV
<b>Niepewność względna (Farah i in. 2015)</b>	±30%	±30%	±20%	±30%	±20%

\*Narodowe Centrum Badań Jądrowych (NCBJ), Skandionkliniken (Skandion), Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN), Helmholtz Zentrum München, Institute of Radiation Medicine (HMGU).

#### 4.3.6 Dozymetria pasywna dla pomiarów wewnątrz fantomów

Pomiary rozproszonego promieniowania fotonowego przeprowadzono za pomocą detektorów RPL, ze względu na ich zaniedbywalną czułość na neutrony. Zastosowano detektory radiofotoluminescencyjne RPL typu GD-352M, (producent AGC Techno Glass) w postaci małych szklanych pręcików. Wymiary pojedynczego pręcika to 3 mm średnicy i 12 mm długości (Manninen, Koivula, i Nieminen 2012). Detektory te są dedykowane do detekcji promieniowania X i gamma, zawierają filtr kompensacji energii wykonany z cyny, znajdujący się na obu końcach dozymetru. Neutrony wtórne mierzono za pomocą detektorów śladowych PADC i detektorów pęcherzykowych BD, natomiast neutrony termiczne rejestrowano za pomocą zestawu dwóch detektorów TLD, wzbogaconych odpowiednio o izotopy Li-7 i Li-6. Różnica odpowiedzi pomiędzy detektorami z  ${}^6\text{Li}$  i  ${}^7\text{Li}$  spowodowana jest rzędu wielkości wyższym przekrojem czynnym  ${}^6\text{Li}$  w reakcji  ${}^6\text{Li}(n,\alpha)\text{T}$  i wyraża się ją w postaci gamma-ekwiwalentnej dawki neutronowej,  $D_n$  (Knežević i in. 2018) (patrz podrozdział 1.2). Wybrane do eksperymentu detektory pasywne opisano w podrozdziale 2.3. Detektory te były używane również w poprzednich eksperymentach grupy EURADOS WG9. Podstawowe informacje o detektorach wraz z ich niepewnościami względnymi zestawiono Tab. 4.7.

Detektory PADC (NPI CAS) były kalibrowane w wiązkach ciężkich jonów  $\text{C}^{6+}$ ,  $\text{Ne}^{10+}$ ,  $\text{Si}^{14+}$  i  $\text{Fe}^{26+}$  w przyspieszacz Heavy Ion Medial Accelerator w Chiba w Japonii (HIMAC) (Pachnerová Brabcová i in. 2013). Niepewność pomiarową detektorów PADC (NPI CAS) określono w ośrodku NPI CAS na ~20% Uwzględniono w niej niepewność statystyczną związaną ze liczeniem śladów i błędy systematyczne, związane z niepewnością krzywej kalibracyjnej. Niepewność ta nie uwzględnia zależności kątowej odpowiedzi detektora (Ambrožová i in. 2019; Stolarczyk i in. 2018).

Detektory PADC zespół z Universitat Autònoma Barcelona (UAB) kalibrował przy użyciu różnych źródeł promieniowania zależnie od energii neutronów: dla wysokich energii ( $E > 10$  MeV) w wiązce protonowej 100 MeV w iThemba Laboratorium, dla energii  $0.1 < E < 10$  MeV w polu źródła Am-Be w National Physical Laboratory (NPL) i w zakresie energii neutronów

termicznych i epitermicznych ( $E < 0.1$  MeV) przy zastosowaniu specjalnie przygotowanych widm neutronów termicznych w instytucie Institute de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) (Romero-Expósito i in. 2016). Głównym źródłem niepewności pomiarów detektorami PADC (UAB) jest niepewność eksperymentalna związana ze statystyką częstości zliczeń w warstwie detektorów PADC. Niepewności wyznaczenia widma fluencji neutronów pochodzą z procedury statystycznej symulacji MC. Łącząc te źródła niepewności wyznaczenia składowej neutronowej równoważnika dawki oszacowano zakres błędu od 7% (w pobliżu pola wiązki protonowej) do 60% (daleko od pola wiązki).

Kalibrację detektorów BD zespół Belgijskiego Ośrodka Badań Jądrowych SCK-CEN przeprowadził w polu  $^{252}\text{Cf}$  w laboratorium SCK-CEN. (Siebert i Schuhmacher 1995). Niepewność kalibracji i zliczania liczby pęcherzyków określono na 20%, niepewność pozycjonowania zarówno fantomu i detektora ustalono na maksymalnie 5%. Łącząc te źródła całkowitą niepewność oszacowano na 21%.

Detektory RPL kalibrowano dla jednostki kerma w powietrzu  $K_{\text{air}}$ , przy użyciu źródła  $^{60}\text{Co}$ , następnie przekonwertowano na dawkę pochłoniętą w wodzie przy użyciu eksperymentalnie wyznaczonych współczynników (Knežević i in. 2013). Detektory TL kalibrowano dla dawki pochłoniętej w wodzie w fantomie PMMA (30 cm x 30 cm x 15 cm) przy użyciu źródła  $^{60}\text{Co}$ . Niepewności dla RPL i TLD wyznaczono jako pierwiastek kwadratowy sumy kwadratów składowych niepewności względnych (Stolarczyk i in. 2018; Knežević i in. 2018; 2013).

Tab. 4.7 Zestawienie użytych w eksperymencie detektorów pasywnych i ich niepewność pomiarowa.

Detektor:	TLD: MTS-6, MTS-7	RPL: GD-352M	PADC	PADC	BD
Instytucja*:	IFJ-PAN	RBI	NPI CAS	UAB	SCK CEN
Niepewność względna:	2.9% dla dawek > 2 mGy 4.2% dla dawek < 2 mGy (Knežević i in. 2013)	2.1% dla dawek > 2 mGy 2.7% dla dawek < 2 mGy (Knežević i in. 2013)	$\pm 20\%$ (podrozdział 2.3.2, (Ambrožová i in. 2019)	$\pm 7\% - \pm 60\%$ (podrozdział 2.3.2)	$\pm 21\%$ (podrozdział 2.3.2)

\* Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN), Ruđer Bošković Institute (RBI), Nuclear Physics Institute Czech Academy of Sciences (NPI CAS), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Belgium Nuclear Research Centre (SCK CEN).

#### 4.3.7 Symulacje Monte Carlo

Celem wykonania symulacji MC było obliczenie jednostkowych widm fluencji neutronów  $\varphi_E(E)$  w pozycjach detektorów PADC (UAB) wewnątrz fantomu 5-latka, których znajomość jest niezbędna w procesie wyznaczenia składowej neutronowej równoważnika dawki na podstawie odczytów detektorów. Symulacje MC przeprowadził Miguel Caballero Pacheco, członek grupy EURADOS WG9 za pomocą kodu MCNPX (wersja 2.7.0) (Pelowitz 2011). Skład pierwiastkowy i gęstości materiałów tkankopodobnych, z których składa się fantom zaczerpnięto z raportu ICRU nr 44 (White i in. 1989). Do obliczeń zastosowano uproszczony model wiązki w postaci

równoległej wiązki protonowej emitowanej z źródła w kształcie dysku o średnicy 6 cm. Zastosowano 25 i 26 energii protonów w zakresie od 80 do 140 MeV, odpowiednio dla BC i RS. Źródło znajdowało się w odległości 46 cm od izocentrum. Oprócz dyskryminatorów zasięgu, nie uwzględniono żadnych innych elementów pomieszczenia – ich udział w generowaniu całkowitej dawki neutronowej nie jest znaczący, co potwierdzono eksperymentalnie (Mares i in. 2016). Jednostkowe widma fluencji neutronów określano w sferycznych objętościach o średnicy 0.5 cm w pozycjach, odpowiadających umiejscowieniu detektorów PADC wewnątrz fantomu. W symulacjach nie umieszczano detektorów, więc nie uwzględniono zakłócania przez nich pola neutronów. Za istotny przy określaniu jednostkowych widm fluencji wewnątrz fantomu uznano tylko transport neutronów, protonów i fotonów. W symulacjach uwzględniono reakcje fotojądrowe, a także procesy odrzutu lekkich jonów.

## 5. Wyniki badań

Uzyskane w toku realizacji założonych celów rozprawy wyniki badań przedstawiono w trzech podrozdziałach: 5.1 Analiza wybranych materiałów do druku 3D pod kątem zastosowania w radioterapii protonowej, 5.2 Modyfikacja wiązki poprzez zastosowanie drukowanych kompensatorów protonów i 5.3 Promieniowanie rozproszone generowane przy zastosowaniu kompensatorów protonów.

Przedstawione w podrozdziale 5.1 wyniki badań opublikowano w czasopiśmie:

- A. Wochnik, J. Swakoń, P. Olko, *Water equivalence of various 3D printed materials for proton therapy - Monte Carlo simulation, Treatment Planning modelling and validation by measurements*, ACTA PHY POL B, Vol. 51, 2020, DOI:10.5506/APhysPolB.51.409

Zostały również zaprezentowane przez autorkę rozprawy w formie plakatu na konferencjach:

- 3<sup>rd</sup> Jagiellonian Symposium on Fundamental and Applied Subatomic Physics, 23-28.06.2019, Kraków, Polska (*Water equivalence of various 3D printed materials for proton therapy - Monte Carlo simulation, treatment planning modelling and validation by measurements*),
- NEUDOS-14, 25-29.04.2022, Kraków, Polska (*The impact of the calibration procedure in proton therapy on the Stopping Power Ratio value for non tissue-equivalent 3D printed materials*)

oraz w formie prezentacji ustnej na seminarium wewnętrznym w CCB IFJ PAN: „*Calibration in proton radiotherapy – can DECT improve accuracy?*” 19 grudnia 2019.

Analizę materiałową zrealizowano w dwóch etapach:

- 1) wyznaczenie metodami obliczeniowymi (symulacje Monte Carlo oraz TPS) parametru WER dla wybranych materiałów termoplastycznych a następnie jego weryfikację dozymetryczną,
- 2) zbadanie wpływu procedury kalibracji na wyznaczane przez TPS parametry materiałów, istotne dla obliczeń rozkładu dawki.

Drugi etap analizy wykonano w ramach stażu zagranicznego w Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), w zakładzie Fizyki Medycznej pod kierownictwem prof. dr Katii Parodi w Monachium w terminie 7.10.2019-31-10.2019.

**Wkład pracy autorki rozprawy i współautorów:** Przedstawione w tym rozdziale wyniki obliczeń, symulacji i pomiarów autorka wykonała i opracowała samodzielnie. Pomiar dozymetryczny wykonano na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 (IFJ PAN) (opis stanowiska: podrozdział 4.1.3) przy współpracy z obsługą stanowiska i z pomocą p. Jana Swakonia oraz na stanowisku gantry z dedykowaną głowicą

skanującą w CCB IFJ PAN przy współpracy z pracownikami Pracowni Dozymetrii i Kontroli Jakości. Skany tomograficzne wykonała autorka z pomocą mgr. Karoliny Sobkowicz na tomografie Siemens Somatom Definition AS, będącego na wyposażeniu CCB IFJ PAN. Autorka wykorzystwała procedurę kalibracji z zastosowaniem SECT przygotowaną i stosowaną w CCB IFJ PAN. Procedurę kalibracji z zastosowaniem Dual Energy CT, dostosowaną do wymagań ośrodka CCB IFJ PAN autorka przygotowała samodzielnie, korzystając ze wsparcia mgr Kathariny Niepel i prof. Katii Parodi podczas stażu zagranicznego.

Przedstawione podrozdziale 5.2 wyniki zostały zaprezentowane przez autorkę rozprawy w formie plakatu lub prezentacji ustnej na konferencjach:

- ENLIGHT Annual Meeting and Training, UK-Londyn, 25-27.06.2018, '*Patient-specific 3D printed compensators for proton pencil beam scanning of shallow situated tumours*' (plakat i prezentacja ustna dla zwycięzcy konkursu na najlepszy poster),
- 3D printing Technology and Innovations, Włochy, Rzym, 25-26.03.2019, '*3d printing in proton radiotherapy - individualized, patient-specific compensators for shallow situated tumours treatment*' (plakat i krótka prezentacja ustna)
- 4th Grandmaster Early-Career Workshop in Physics, Chorwacja, Split, 01.07.09.2019, '*Proton therapy and additive technology - can they be combined?*' (prezentacja ustna)
- Neutron and Ion Dosimetry Symposium NEUDOS-14, Polska, Kraków, 25-29.04.2022, '*The impact of the calibration procedure in proton therapy on the Stopping Power Ratio value for non tissue-equivalent 3D printed materials*' (plakat)

**Wkład pracy autorki rozprawy i współautorów:** Przedstawione w tym rozdziale wyniki badań są efektem współpracy autorki z pracownikami CCB IFJ PAN oraz Uniwersyteckim Szpitalem Dziecięcym w Krakowie (USDK). Proces przygotowania modeli kompensatorów i procedurę wydruku autorka opracowała samodzielnie, wszystkie plany leczenia wykonali pracownicy Pracowni Planowania Leczenia (PPL) w CCB IFJ PAN przy współpracy z lekarzami z USDK. Procedurę akceptacji kompensatora opracowano przy współpracy autorki z PPL, niezbędną dozymetrię wykonali z czynnym udziałem autorki pracownicy Pracowni Dozymetrii i Kontroli Jakości (PDKJ) w CCB IFJ PAN. Uzyskane wyniki w formie rozkładów dawek dla pacjentów, w tym dawek dla narządów krytycznych, a także wyników pomiarów dozymetrycznych opracowała samodzielnie autorka.

Przedstawione podrozdziale 5.3 wyniki badań opublikowano w recenzowanym czasopiśmie:

A. Wochnik, L. Stolarczyk, I. Ambrožová, M. Davidková, M. De Saint-Hubert, S. Domański, C. Domingo, Ž. Knežević, R. Kopeć, M. Kuć, M. Majer, N. Mojżeszek, V. Mares, I Martínez-Rovira, M. Á. Caballero-Pacheco, E. Pyszka, J. Swakoń, S. Trinkl, M. Tisi, R. Harrison and P. Olko, *Out-of-field doses for scanning proton radiotherapy of shallowly located paediatric tumours – a comparison of range shifter and 3D printed compensator*, Phys. Med. Biol, 2020, DOI:10.1088/1361-6560/abcb1f



Zostały również zaprezentowane przez autorkę rozprawy w formie prezentacji ustnej na konferencjach i spotkaniach:

- EURADOS - Krakow meeting and measurements, Kraków, Polska, 20-22.09.2018, '*Comparison of neutron doses from 3D printed bolus and range shifter in PBS PT*',
- EURADOS Annual Meeting 2019, Łódź, Polska, 12.02.2019, '*EURADOS experiment. Secondary radiation doses in spot scanning proton radiotherapy*',
- EURADOS WG9 experimental campaign 2019, Maastricht, Holandia, 04.10.2019, '*EURADOS experiment. Secondary radiation doses in spot scanning proton radiotherapy – RS/compensator comparison*', prezentacja ustna (online);

EURADOS Annual Meeting 2020, Florencja, Włochy, 27-30.01.2020, '*RS/BC comparison paper – current status*' Za tę część badań i całość prac związanych z przeprowadzonym eksperymentem autorka rozprawy otrzymała nagrodę EURADOS YOUNG SCIENTIST AWARD 2021, w ramach której mogła zaprezentować wyniki w formie prezentacji ustnej na konferencji EURADOS Annual Meeting 2022 w Belgradzie (Serbia) dnia 22.06.2022 (online).

**Wkład pracy autorki rozprawy i współautorów:** Przedstawione w tym rozdziale wyniki badań są efektem współpracy autorki z międzynarodową grupą EURADOS Working Group 9. Wspólnie przeprowadzono kampanię pomiarową we wrześniu 2018 roku w CCB IFJ PAN. Uczestnicy eksperymentu przywieźli swoje detektory, którymi mierzone były dawki wewnątrz fantomów dziecięcych oraz w ich otoczeniu. Do zadań autorki rozprawy należało koordynowanie prac związanych zarówno z organizacją i przeprowadzeniem eksperymentu, przygotowanie kompensatorów i zebranie uzyskanych wyników od wszystkich współautorów, a następnie ich analiza i przygotowanie publikacji. Odczyty dawek zarejestrowanych przez detektory wykonywali współautorzy publikacji w swoich ośrodkach naukowych. Symulacje Monte Carlo wykonał Miguel Caballero-Pacheco.

## 5.1 Analiza wybranych materiałów do druku 3D pod kątem zastosowania w radioterapii protonowej

### 5.1.1 Parametr WER wybranych materiałów termoplastycznych

Wyznaczone poprzez symulacje MC, obliczenia w TPS oraz pomiary parametr WER dla analizowanych płytek, wykonanych z materiałów termoplastycznych oraz względne różnice pomiędzy zmierzonymi, a obliczonymi wartościami przedstawiono w Tab. 5.1.

Tab. 5.1 Zmierzone i obliczone (TPS i MC)WER dla materiałów termoplastycznych PLA, PET-G i ABS. Niepewności oszacowano jako jedno odchylenie standardowe - 0.3-0.7% dla pomiarów, 2.5% dla obliczeń w TPS i 0.5% dla symulacji MC.

material	gęstość teoretyczna, $\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	grubość płytki [mm]	gęstość zmierzona, $\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	WER (WER znormalizowany do $\rho$ )			względna różnica [%]			
				pomiar	TPS	MC	TPS/pomiar	MC/pomiar		
PLA	1.25	5	1.168(12)	1.133 (0.970)	1.132 (0.969)	1.103 (0.945)	0.11	2.61		
		10	1.2121(43)	1.166 (0.962)	1.131 (0.933)	1.143 (0.943)			3.02	1.98
		20	1.2279(38)	1.176 (0.958)	1.126 (0.917)	1.159 (0.944)				
PET-G	1.27	5	1.2080(46)	1.156 (0.957)	1.108 (0.917)	1.190 (0.986)	4.21	-2.94		
		10	1.2207(26)	1.175 (0.962)	1.113 (0.911)	1.205 (0.988)			5.28	-2.63
		20	1.2308(23)	1.181 (0.959)	1.104 (0.897)	1.216 (0.988)				
ABS	1.05	5	1.0035(68)	1.001 (0.997)	1.012 (1.009)	1.012 (1.009)	-1.12	-1.15		
		10	1.0130(47)	1.020 (1.007)	1.013 (1.000)	1.020 (1.007)			0.69	0.02
		20	1.0174(26)	1.020 (1.002)	1.011 (0.994)	1.022 (1.005)				

Wartości WER podano zarówno dla gęstości teoretycznej materiałów, czyli gęstości podanej przez producenta, jak i dla gęstości zmierzonej, tj. wyznaczonej na podstawie pomiarów geometrycznych i mas płytek. Znormalizowanie wyników do gęstości rzeczywistej płytek pozwoliło ocenić, czy WER jest wielkością stałą dla danego materiału, niezależnie od grubości próbki. Względne odchylenie standardowe zmierzonych wartości WER znormalizowanych do gęstości rzeczywistej wynosi od 0.3% do 0.7% i jest porównywalne z niepewnością pomiarową, uwzględniającą także niepewność pozycjonowania fantomu i komory Markusa. Wpływ na tę niepewność ma grubość badanej płytki – im grubsza, tym szerszy jest odcinek dystalny krzywej Bragga. Wraz ze wzrostem grubości płytek zwiększa się również średnia gęstość próbki dla wszystkich materiałów.

Uzyskane metodami obliczeniowymi wartości WER dla poszczególnych materiałów porównano z wynikami pomiarów, wyznaczając względną różnicę pomiędzy nimi. Wartości wyliczone w TPS były zgodne z wartościami zmierzonymi na poziomie  $\pm 3\%$  dla materiałów PLA i ABS (z wyjątkiem płytki PLA o grubości 2 cm – wyniki różniły się między sobą o 4.3%) oraz  $\pm 6\%$  dla materiału PET-G. Porównanie wyników otrzymanych z symulacji MC z wartościami zmierzonymi wykazało zgodność na poziomie  $\pm 3\%$  dla wszystkich badanych materiałów.

### 5.1.2 Parametr SPR wybranych materiałów termoplastycznych

W Tab. 5.2 przedstawiono parametr SPR, wyznaczony przy zastosowaniu dwóch algorytmów kalibracji - stosowanej klinicznie stechiometrycznej krzywej kalibracji, zaimplementowanej w TPS oraz algorytmie, opartym na skanach tomograficznych DECT–.

Tab. 5.2 Zmierzone i obliczone SPR dla materiałów termoplastycznych PLA, PET-G i ABS. Niepewności oszacowano na podstawie niepewności detektora Giraffe oraz jako odchylenie standardowe - 0.3-0.7% dla pomiarów, 2.5% dla kalibracji SECT i 2.5-3.0% dla kalibracji DECT.

material	średnica dyszy drukującej [mm]	grubość wkładki [mm]	SPR			względna różnica [%]	
			pomiar	kalibracja SECT	kalibracja DECT	SECT/pomiar	DECT/pomiar
PLA	0.4	50	1.1680(40)	1.101(28)	1.200(36)	5.74	-2.74
	0.8		1.1840(40)	1.111(28)	1.186(32)	6.17	-0.17
PET-G	0.4		1.1600(40)	1.084(27)	1.199(34)	6.55	-3.36
	0.8		1.2060(40)	1.101(28)	1.200(51)	8.71	0.50
ABS	0.4		0.9780(40)	0.980(25)	1.000(24)	-0.20	-2.25
	0.8		1.0160(40)	1.000(25)	1.034(22)	1.57	-1.77

Uzyskane metodami obliczeniowymi wartości WER dla poszczególnych materiałów porównano z wynikami pomiarów, wyznaczając względną różnicę pomiędzy nimi. Wartości wyliczone na podstawie kalibracji SECT były zaniżone względem pomiarów dla wszystkich wkładek z wyłączeniem ABS 0.4. Porównanie wykazało zgodność z wartościami zmierzonymi na poziomie  $\pm 5.7-8.7\%$  dla materiałów PLA i PET-G oraz  $\pm 1.6\%$  dla materiału ABS. Porównanie wyników wyliczonych na podstawie algorytmu kalibracyjnego DECT z wartościami zmierzonymi wykazało zgodność na poziomie  $\pm 3.4\%$  dla wszystkich badanych wkładów.

## 5.2 Modyfikacja wiązki poprzez zastosowanie drukowanych kompensatorów protonów

### 5.2.1 Właściwości fizyczne wydrukowanych kompensatorów

Kompensatory wydrukowano dla trzech spośród sześciu przypadków. Dla pozostałych trzech wykonano jedynie plany leczenia z zastosowaniem kompensatora wyrysowanego w TPS. Wydrukowane kompensatory oceniono zgodnie z procedurą opisaną w rozdziale 4.2.3. Rezultaty ewaluacji przedstawiono w Tab. 5.3.

Tab. 5.3 Właściwości fizyczne, średnie HU oraz SD HU wydrukowanych kompensatorów

	przypadek 1	przypadek 2	przypadek 3	przypadek 4	przypadek 5	przypadek 6
szacowana objętość [cm <sup>3</sup> ]	-	960	870	580	-	-
masa [g]	-	1150	1050	700	-	-
średnie HU	-	155.6	143.5	136.5	-	-
SD HU	-	-40.4	-82.1	-65.3	-	-
niepewność RSP [%]	-	-1.89%	-2.63%	-3.46%	-	-
	-	zaakceptowane	zaakceptowane	zaakceptowane	-	-

## 5.2.2 Właściwości dozymetryczne wydrukowanych kompensatorów

### Parametr WER wybranego materiału

Uzyskane w wyniku pomiarów dozymetrycznych z zastosowaniem detektora Giraffe (podrozdział 2.2.4) wartości WER materiału wybranego do wydruku kompensatorów oraz wyniki uśrednione po energii i grubości przedstawiono w Tab. 5.4. Wartość WER wyznaczano jako grubość ekwiwalentu wody WET według równania 1.8 (patrz podrozdział 1.2), podzieloną przez grubość mierzonej kostki.

Tab. 5.4 Wartości WER dla materiału PLA zmierzone z zastosowaniem detektora Giraffe.

grubość kostki [mm]	energia protonów [MeV]				
	200	170	150	130	średnia
60	1.183	1.186	1.184	1.193	<b>1.186</b>
50	1.182	1.186	1.18	1.192	<b>1.185</b>
40	1.188	1.188	1.176	1.191	<b>1.186</b>
20	1.194	1.184	1.174	1.184	<b>1.184</b>
10	1.188	1.168	1.178	1.168	<b>1.176</b>
średnia	<b>1.187</b>	<b>1.183</b>	<b>1.178</b>	<b>1.186</b>	<b>1.183(15)</b>

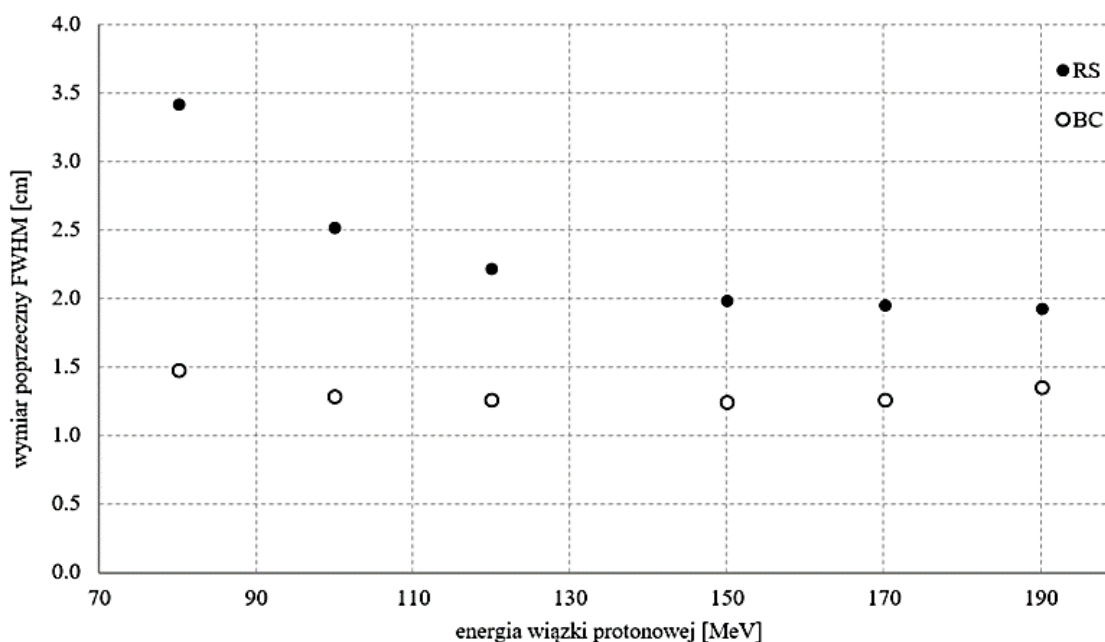
Na podstawie przeprowadzonych pomiarów wyznaczono uśrednioną wartość WER materiału PLA jako 1.183. Niepewność tej wartości ustalono jako podwójne odchylenie standardowe (poziom ufności 95%) i wynosi 0.015 (1.2%). Wyniki wykazały w badanym zakresie niezależność uzyskanej wartości WER od energii wiązki protonowej, a także od grubości materiału. Potwierdziło to założenie, że wydrukowane próbki były jednorodne i wykluczyło hipotezę, że wewnątrz próbki i jej ścianki charakteryzują się innymi właściwościami.

### Parametry wiązki po przejściu przez dyskryminatory zasięgu

#### Wymiary poprzeczne ołówkowej wiązki protonowej

Wymiary poprzeczne ołówkowej wiązki protonowej wyznaczono dla dwóch konfiguracji (z zastosowaniem RS i BC) oraz dla siedmiu energii wiązki protonowej (80, 100, 120, 150 i 170

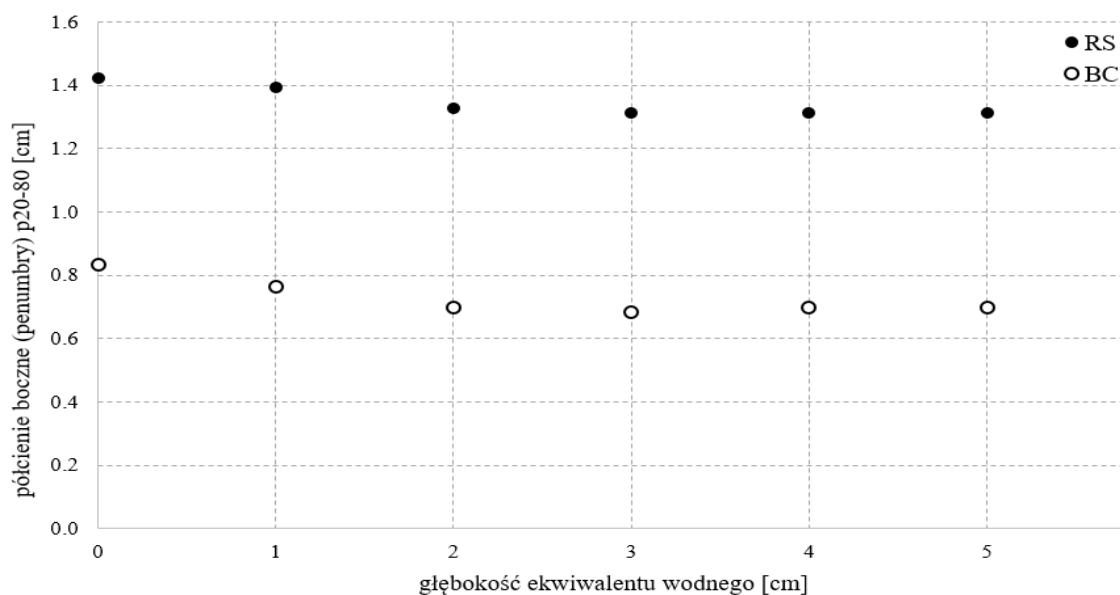
MeV) (podrozdział 4.2.4). Dla każdej energii wygenerowano profil intensywności dawki w kierunku prostopadłym do osi wiązki w pobliżu piku Bragga. Wymiar poprzeczny wyznaczano jako szerokość połówkową uzyskanego profilu (FWHM). Wyznaczenie takiego profilu w TPS obarczone jest niepewnością, związaną z niepewnością określenia dawki w punkcie w TPS i wynosi 2% dla planów homogenicznych („Eclipse Proton Algorithms Reference Guide” 2020). Wyznaczone w TPS wartości dla poszczególnych energii protonów przedstawiono na Rys. 5.1. Wymiar poprzeczny plamki protonowej (FWHM) w izocentrum rośnie wraz ze zmniejszaniem energii protonów i osiąga wartość 3.5 cm dla RS i 1.5 cm dla BC.



Rys. 5.1 Wymiar poprzeczny ołówkowej wiązki protonowej (FWHM) wyznaczony w TPS w izocentrum w fantomie RW3 (patrz podrozdział 2.4.2) dla różnych energii wiązek oraz dwóch typów dyskryminatorów zasięgu - RS i BC. Niepewność wyznaczenia FWHM wynosi 2% (dla planów homogenicznych) („Eclipse Proton Algorithms Reference Guide” 2020).

### ***Półcienie boczne (penumbry)***

Półcienie boczne wyznaczono dla dwóch rodzajów dyskryminatorów zasięgu RS i BC. W tym celu określono strukturę tarczową o wymiarach  $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$  wewnątrz fantomu RW3 i uzyskując dane z odpowiednich planów leczenia (patrz podrozdział 4.2.4) wyznaczono półcienie na kilku głębokościach wrysowanego sześcianu. Ponownie uzyskanie wartości liczbowych wymagało wyznaczenia profili intensywności dawki w kierunku prostopadłym do osi wiązki, co obarczone jest niepewnością 2% („Eclipse Proton Algorithms Reference Guide” 2020). Uzyskane wyniki przedstawiono na Rys. 5.2. Wykres przedstawia półcienie boczne – zastosowanie BC pozwoliło na zmniejszenie ich szerokości, a tym samym szybszy spadek dawki w kierunku poprzecznym do osi wiązki w porównaniu do RS.



Rys. 5.2 Pólcenie boczne wyznaczone na różnych głębokościach wewnątrz fantomu RW3 dla dwóch typów dyskryminatorów zasięgu - RS i BC. Niepewność wyznaczenia pólcei bocznych wynosi 2% („Eclipse Proton Algorithms Reference Guide” 2020)

### 5.2.3 Analiza porównawcza planów leczenia

#### *Pokrycie struktury tarczowej PTV*

Jako pierwszy parametr przygotowanych planów leczenia oceniono pokrycie dawką, przepisaną przez lekarza, objętości struktur tarczowych PTV. Dla każdego przypadku określono objętość obszaru PTV pokrytego izodozą 95% (V95) dawki przepisanej. Wyniki przedstawiono w Tab. 5.5.

Tab. 5.5 Pokrycie struktury tarczowej PTV izodozą 95% dla każdego analizowanego przypadku i dwóch typów dyskryminatorów -BC i RS.

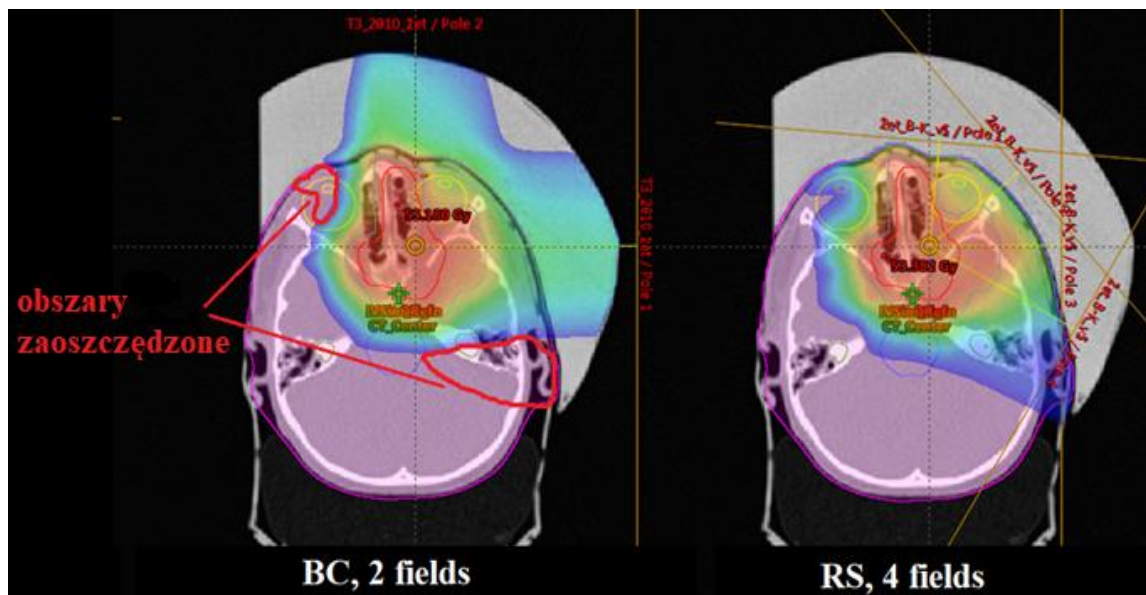
	przypadek 1		przypadek 2		przypadek 3		przypadek 4		przypadek 5		przypadek 6	
V95 [%]	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS
<b>PTV1</b>	100	99.9	100	99.6	99.9	99.6	99.3	99.9	99.1	99.5	100	99.6
<b>PTV2</b>	100	99.9	100	100			100	100	97.7	99.8	100	99.1
<b>PTV3</b>	100	99.9										

Dla każdej z wyznaczonych struktur PTV uzyskano pokrycie izodozą 95% na poziomie powyżej 99%, co jest prawidłowym i akceptowalnym wynikiem.

#### *Rozkład dawki i histogramy dawka-objętość*

Zgodnie z procedurą, uzyskane dla wszystkich planów leczenia rozkłady dawki zostały zaakceptowane przez lekarzy. Nie zaobserwowano obszarów o zbyt wysokiej dawce, uzyskano najniższe możliwe dawki dla narządów krytycznych. Zastosowanie BC spowodowało zmniejszenie objętości napromienionych niskimi dawkami i poprawiło dopasowanie kształtu

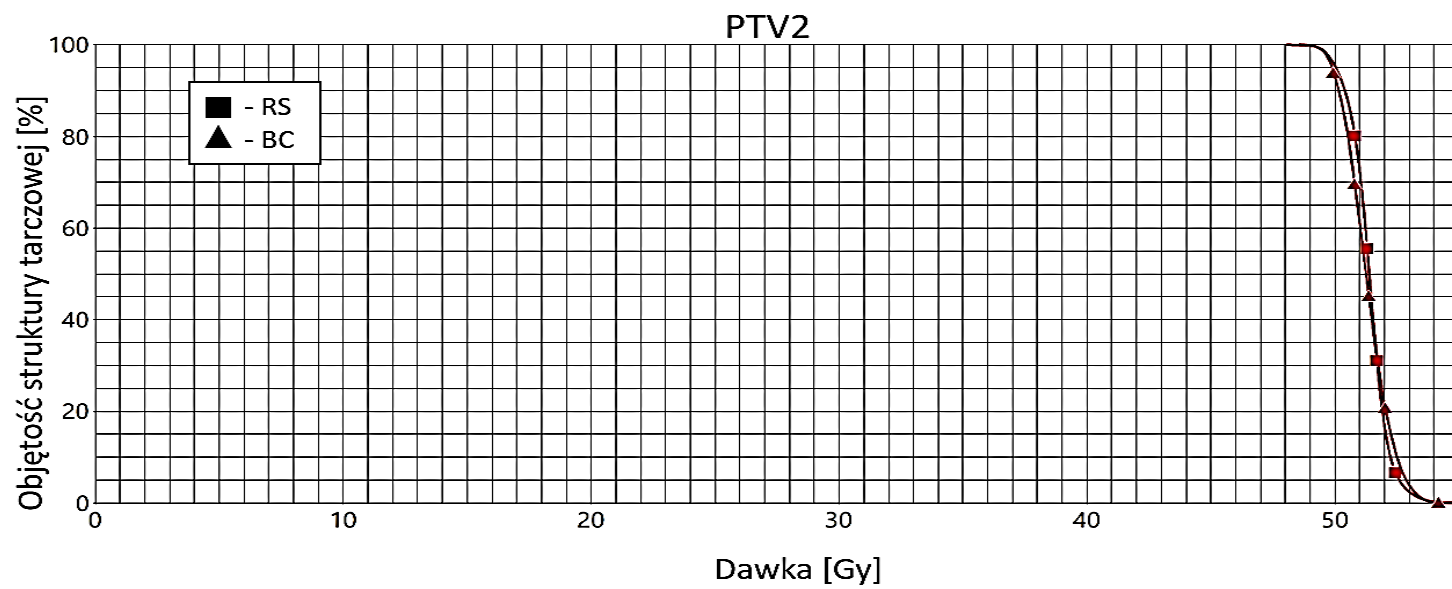
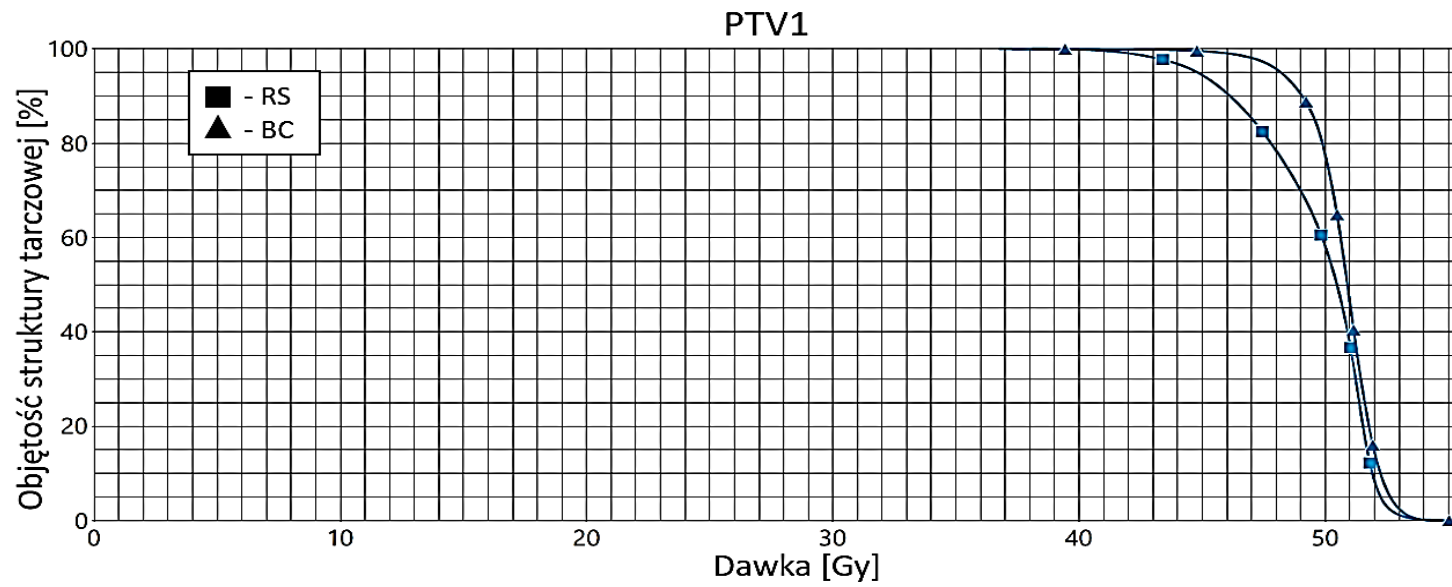
izodoz do leczonej struktury, ponadto, we wszystkich przypadkach zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji narządów krytycznych. Na Rys. 5.3 przedstawiono przykładowy rozkład dawki dla jednego z analizowanych przypadków (przypadek 2). Na Rys. 5.4 przedstawiono histogramy dawka-objętość (DVH) dla struktur tarczowych PTV1 i PTV2, a na Rys. 5.5, Rys. 5.6 i Rys. 5.7 dla wybranych narządów krytycznych.



Rys. 5.3 Przykładowe porównanie rozkładów dawek (przypadek 2). Obszary zaznaczone jako „zaoszczędzone” można było uzyskać dzięki zastosowaniu kompensatora BC, zmniejszającego półcienie.

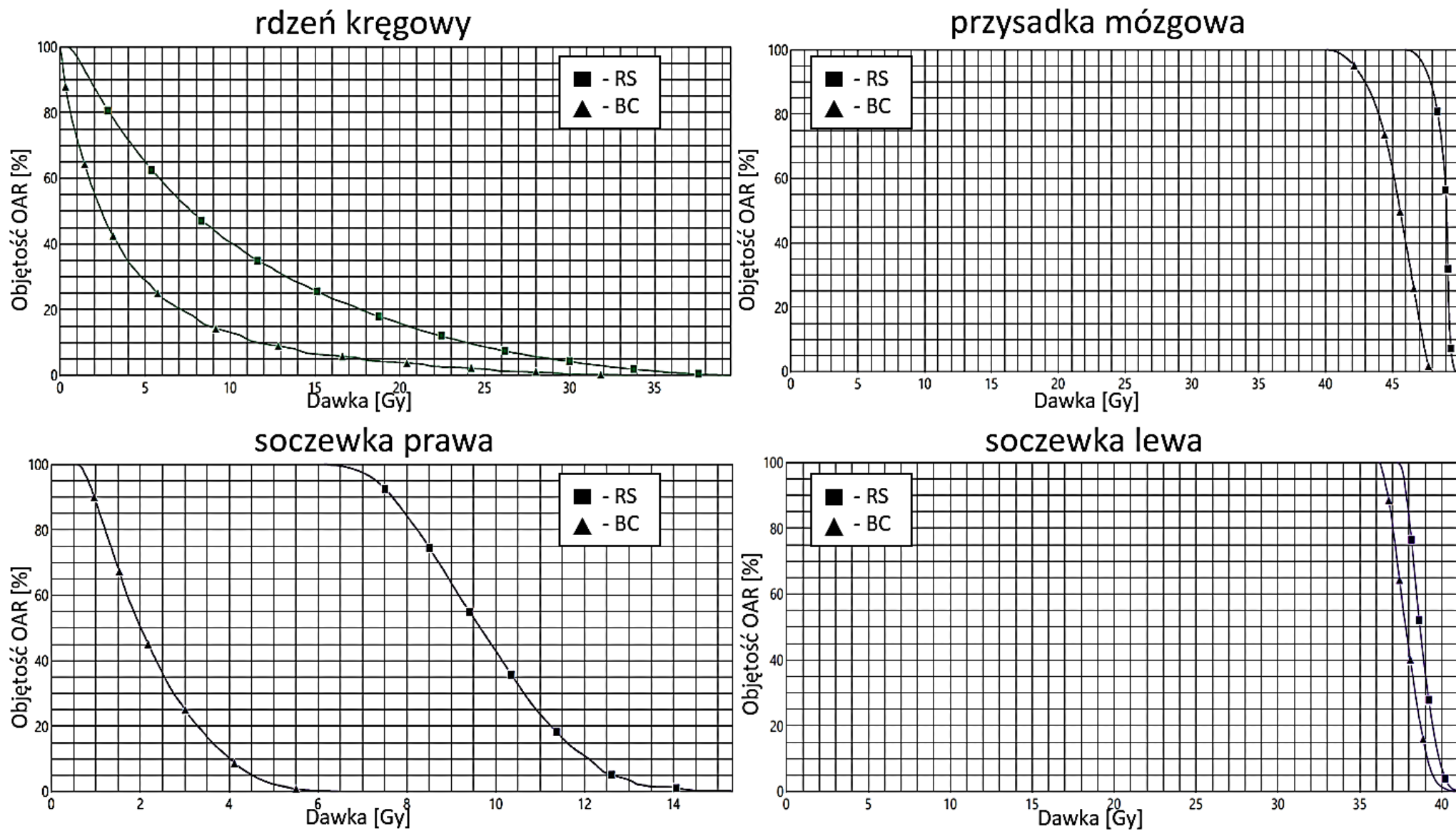
#### *Dawki dla narządów krytycznych OAR*

Dawki dla narządów krytycznych OAR, obliczone dla wszystkich przypadków i planów z wykorzystaniem RS i BC przedstawiono w Tab. 5.6.

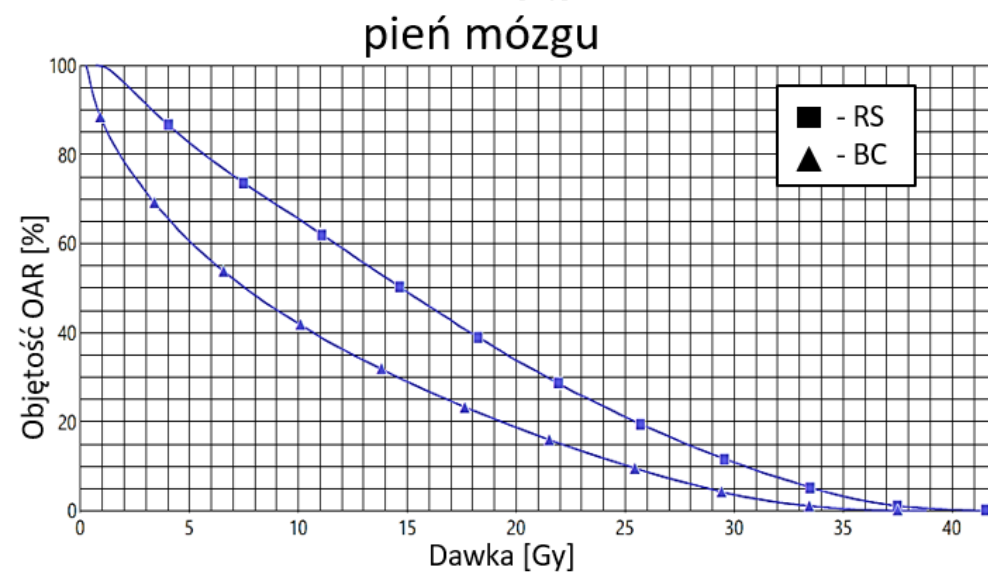
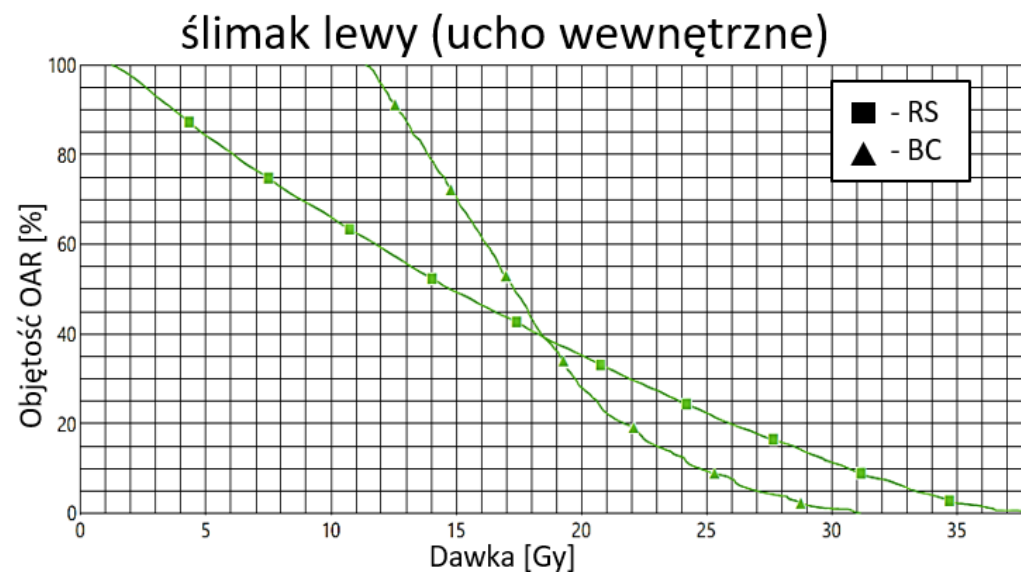
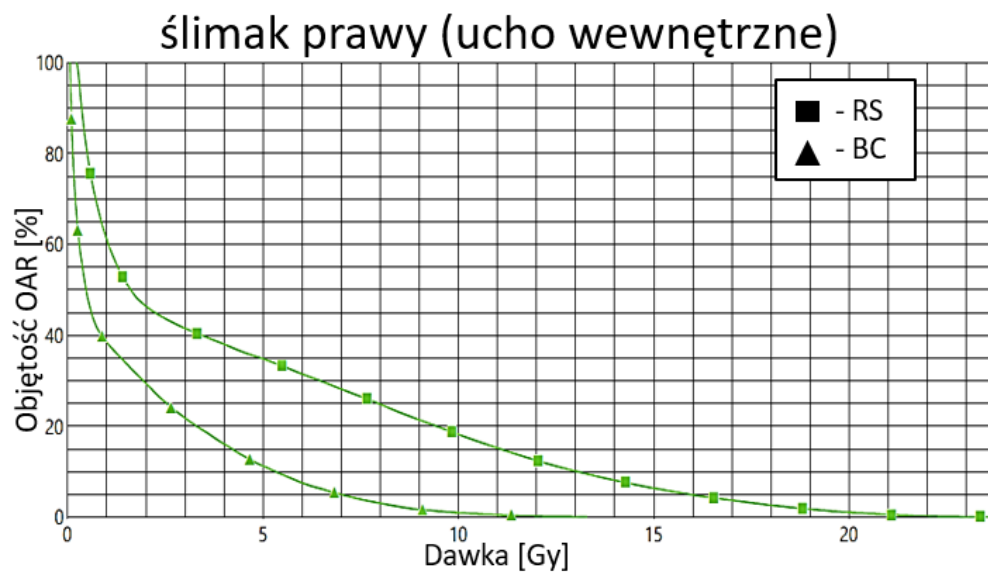


Rys. 5.4 Histogramy DVH dla struktur tarczowych PTV1 i PTV2 (przypadek 2)

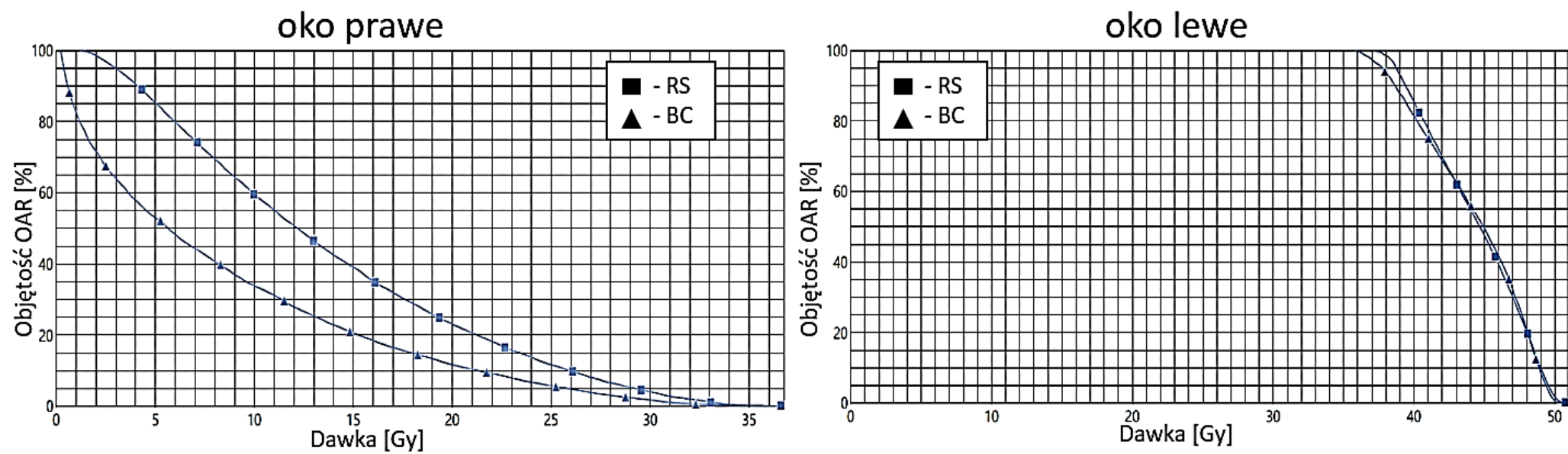




Rys. 5.5 Histogramy DVH dla narządów krytycznych: rdzeń kręgowy, przysadka mózgowa i soczewki (przypadek 2).



Rys. 5.6 Histogramy DVH dla narządów krytycznych: ślimaki (ucho wewnętrzne), pień mózgu i skrzyżowanie nerwów wzrokowych (przypadek 2).



Rys. 5.7 Histogramy DVH dla narządów krytycznych: oczy (przypadek 2).

Wyniki badań

Tab. 5.6 Dawki dla narządów krytycznych, obliczone dla wszystkich przypadków i planów leczenia z zastosowaniem dwóch rodzajów dyskryminatorów BC i RS, z uwzględnieniem dawek tolerancji przedstawionych w Tab. 4.3. Wartości przekraczające ustalone zalecenia - czerwony kolor. Pogrubiona czcionka - inna dawka graniczna; zysk z zastosowania kompensatora - przyciemnione tło. Niepewność wyznaczenia w TPS dawki wynosi 3% dla planów niehomogenicznych („Eclipse Proton Algorithms Reference Guide” 2020).

OAR	zalecenia dla OAR			przypadek 1		przypadek 2		przypadek 3		przypadek 4		przypadek 5		przypadek 6	
	D <sub>2</sub>	D <sub>MAX</sub>	D <sub>MEAN</sub>	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS
pień mózgu	55	<b>54 (przypadek 3)</b>		-	-	31.86	36.23	<b>49.10</b>	<b>51.20</b>	34.89	34.22	11.94	28.81	-	-
rdzeń kręgowy	45	<b>45 (przypadek 3)</b>		-	-	24.66	33.43	<b>12.00</b>	<b>25.20</b>	2.07	13.54	5.19	22.33	-	-
skrzyżowanie nerwów wzrokowych	54			0.10	0.10	49.50	50.87	50.21	52.83	2.54	10.50	39.37	43.72	2.534	0.66
nerw wzrokowy lewy	54			27.59	42.77	-	-	49.34	49.65	24.00	44.77	-	-	1.918	2.14
nerw wzrokowy prawy	54			0.15	7.50	-	-	49.90	51.61	2.76	18.40	-	-	49.50	48.64
przysadka mózgowa	45			-	-	<b>47.70</b>	<b>49.56</b>	<b>51.70</b>	<b>52.60</b>	3.43	9.98	30.30	39.67	1.132	1.14
oko lewe	50	<b>50 (przypadek 1)</b>		<b>49.70</b>	<b>52.00</b>	49.73	49.96	41.73	33.55	19.75	38.82	49.85	49.79	0.315	2.06
oko prawe	50	<b>50 (przypadek 1)</b>		<b>5.90</b>	<b>12.90</b>	29.64	32.05	48.85	<b>50.51</b>	0.33	5.23	0.39	9.36	49.935	<b>50.72</b>
soczewka lewa		6 (14)		-	-	<b>40.90</b>	<b>41.20</b>	5.90	<b>9.90</b>	0.70	<b>11.60</b>	13.90	<b>41.01</b>	0.2	<b>15.4</b>
soczewka prawa		6 (14)		1.70	<b>6.40</b>	6.50	<b>15.40</b>	13.80	<b>42.60</b>	0.10	0.80	0.10	2.90	49.8	<b>15.4</b>
kanalik łzowy prawy		10 (volume min)		9.90	<b>27.80</b>	<b>44.60</b>	<b>48.60</b>	-	-	-	-	-	-	<b>15.4</b>	<b>38.05</b>
ślinianka przyuszną lewą			30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.050	0.018
ślinianka przyuszną prawą			30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.050	0.167
gruczoł łzowy lewy			36	27.20	<b>39.20</b>	-	-	0.16	1.22	0.14	8.65	-	-	-	-
gruczoł łzowy prawy			36	0.05	0.78	0.57	1.29	9.82	18.14	-	-	0.004	0.26	-	-
śliniak lewy			30	0.05	0.05	16.09	18.03	1.91	2.87	-	-	15.36	29.97	-	-
śliniak prawy			30	0.05	0.05	4.63	1.72	16.21	22.29	0.10	0.45	0.10	0.45	-	-

## Indeks konformalności planów

Indeks konformalności (patrz równanie 2.3), obliczony dla każdego przygotowanego planu leczenia, przedstawiono w Tab. 5.7.

Tab. 5.7 Indeks konformalności planu, obliczony dla każdego analizowanego przypadku.

	przypadek 1		przypadek 2		przypadek 3		przypadek 4		przypadek 5		przypadek 6	
	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS	BC	RS
<b>PTV1</b>	0.73	0.66	0.9	0.83	0.864	0.75	0.85	0.83	0.84	0.78	0.75	0.7
<b>PTV2</b>	0.63	0.62	0.825	0.61			0.7	0.65	0.8	0.58	0.7	0.66
<b>PTV3</b>	0.78	0.65										

Dla wszystkich przypadków i analizowanych struktur PTV, indeks CI jest bliższy wartości 1 dla planów z zastosowaniem BC niż RS w funkcji dyskryminatora zasięgu.

### 5.3 Promieniowanie rozproszone generowane przy zastosowaniu kompensatorów protonów

Wszystkie wyniki przedstawiono w jednostkach  $\mu\text{Gy}$  lub  $\mu\text{Sv}$  i znormalizowano do dawki dostarczonej do izocentrum. W celu zachowania przejrzystości nie umieszczono na wykresach słupków niepewności.

#### 5.3.1 Składowa neutronowa przestrzennego równoważnika dawki $H^*(10)$

Pomiary składowej neutronowej przestrzennego równoważnika dawki  $H^*(10)$  w otoczeniu fantomu wykonano wewnątrz pomieszczenia terapeutycznego. W Tab. 5.8 przedstawiono wyniki jako średnie wartości przestrzennego równoważnika dawki znormalizowane do dawki w izocentrum  $H^*(10)/D_T$  [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ] zmierzone dla każdego pola i typu fantomu w każdej pozycji w pokoju, a także stosunku tych wartości w celu porównania wyników dla dyskryminatorów.

Tab. 5.8 Średnie wartości składowej neutronowej przestrzennego równoważnika dawki znormalizowane do dawki w izocentrum  $H^*(10)/D_T$  [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ] zmierzone dla każdego pola i typu fantomu w każdej pozycji w pokoju oraz stosunki tych wartości pomiędzy RS a BC. Niepewności pomiarów oblicza się jako niepewność wartości średniej przy wykorzystaniu niepewności całkowitych dla poszczególnych liczników z Tab. 4.6.

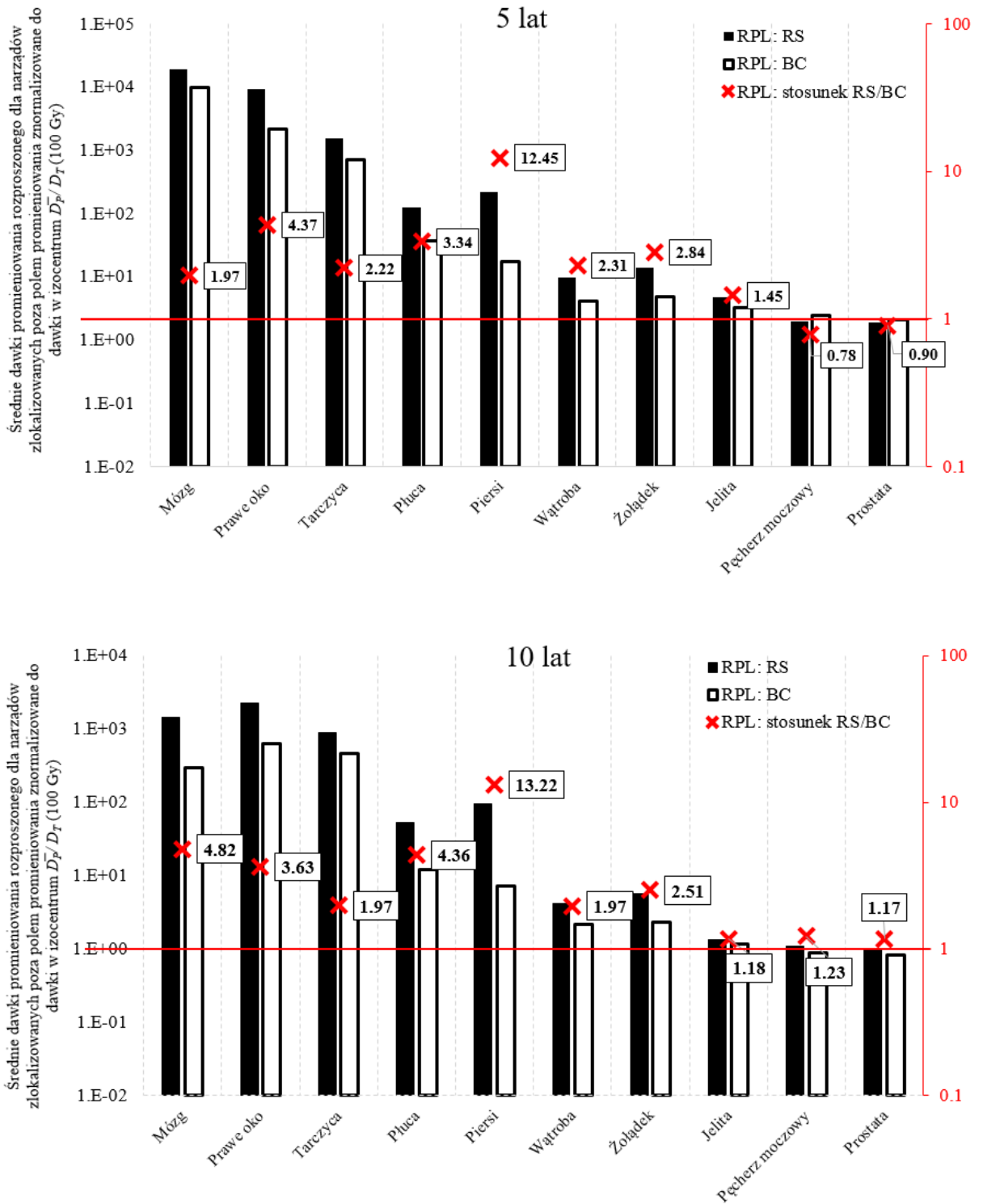
Typ fantomu	Kąt ustawienia głowicy [°]	Rodzaj dyskryminatora	Średnia wartość $H^*(10)/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ] ( $H^*(10)/D_T$ stosunek pomiędzy RS i BC)									
			A		B		C		D		E	
10y	0	RS	1.52	1.20	1.64	1.08	1.22	1.22	0.59	1.20	0.86	1.05
		BC	1.27		1.52		1.00		0.49		0.83	
10y	90	RS	1.63	1.32	1.32	1.69	1.47	1.26	0.57	1.52	1.19	1.11
		BC	1.23		0.78		1.17		0.37		1.08	
5y	0	RS	1.46	1.46	1.77	1.08	1.19	1.07	0.63	1.12	0.93	1.04
		BC	1.00		1.63		1.11		0.56		0.9	
5y	90	RS	-		1.49	1.69	1.08	1.21	0.65	1.46	1.39	1.08
		BC	1.38		0.88		0.89		0.45		1.29	

Najwyższą dawkę ( $1.77 \mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ) zarejestrowano na pozycji B dla fantomu 5-latka, z kątem ustawienia głowicy  $0^\circ$  i dyskryminatorem RS. Najniższą dawkę ( $0.37 \mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ) zarejestrowano na pozycji D dla fantomu 5-latka, z kątem ustawienia głowicy  $90^\circ$  i dyskryminatorem BC.

Podczas wszystkich pomiarów najniższe dawki rejestrowano na pozycji D, natomiast najwyższe dawki notowano na pozycjach A i B odpowiednio dla ustawienia głowicy  $90^\circ$  i  $0^\circ$ . W większości pozycji dawki uzyskane dla napromieniania z zastosowaniem RS są systematycznie wyższe niż dla BC o 20-30%. Ponadto, wyższe stosunki zaobserwowano dla napromieniania z ustawieniem głowicy pod kątem  $90^\circ$  względem kąta  $0^\circ$ , zwłaszcza w pozycjach B (1.69 vs. 1.08 dla fantomów 5-latka i 10-latka) i D (1.46 vs. 1.12 i 1.52 vs. 1.20 dla fantomów 5-latka i 10-latka).

### 5.3.2 Dawki od promieniowania rozproszonego dla narządów zlokalizowanych poza polem terapeutycznym

Dawki pochodzące od promieniowania rozproszonego  $D_P$  mierzono za pomocą detektorów RPL, ze względu na ich pomijalną czułość na neutrony. Średnie dawki dla narządów zlokalizowanych poza polem promieniowania znormalizowane do dawki przepisanej w izocentrum  $\bar{D}_P/D_T$  (100 Gy) oraz stosunki dawek RS/BC dla obu fantomów przedstawiono na Rys. 5.8. Wartości liczbowe wraz z niepewnościami przedstawiono w Tab. 5.9 i Tab. 5.10. Podane średnie dawki oznaczają średnią arytmetyczną dawek ze wszystkich detektorów umieszczonych w objętości danego narządu. W większości przypadków zaobserwowano wyższe dawki narządowe przy zastosowaniu dyskryminatora RS w porównaniu do BC, zwłaszcza w przypadku piersi i płuc. Odwrotną sytuację zaobserwowano jedynie w przypadku części narządów położonych w znacznej odległości od izocentrum, tj. dla pęcherza i prostaty (fantom 5-latka). Dla prawie wszystkich narządów stosunki RS/BC są wyższe niż 1, uzyskując największą wartość dla piersi dla obu fantomów.



Rys. 5.8 Średnie dawki promieniowania rozproszonego dla narządów krytycznych znormalizowane do dawki w izocentrum  $\bar{D}_P / D_T$  (100 Gy) oraz stosunki dawek RS/BC dla fantomu 5-latka (u góry) i 10-latka (na dole) po napromienianiu z zastosowaniem dyskryminatorów RS i BC. Wartości liczbowe średnich dawek przedstawiono w Tab. 5.9 i Tab. 5.10. Niepewności wyznacza się jako niepewność wartości średniej z wyników dla poszczególnych detektorów korzystając z niepewności pomiarowych zestawionych w Tab. 4.7.

Tab. 5.9 Średnie dawki promieniowania rozproszonego dla narządów krytycznych znormalizowane do dawki w izocentrum  $\bar{D}_p/D_T$  (100 Gy) wraz z niepewnością statystyczną (odchylenie standardowe,  $SD$ ) dla detektorów RPL dla fantomu 5-latka po napromienianiu z użyciem RS i BC.

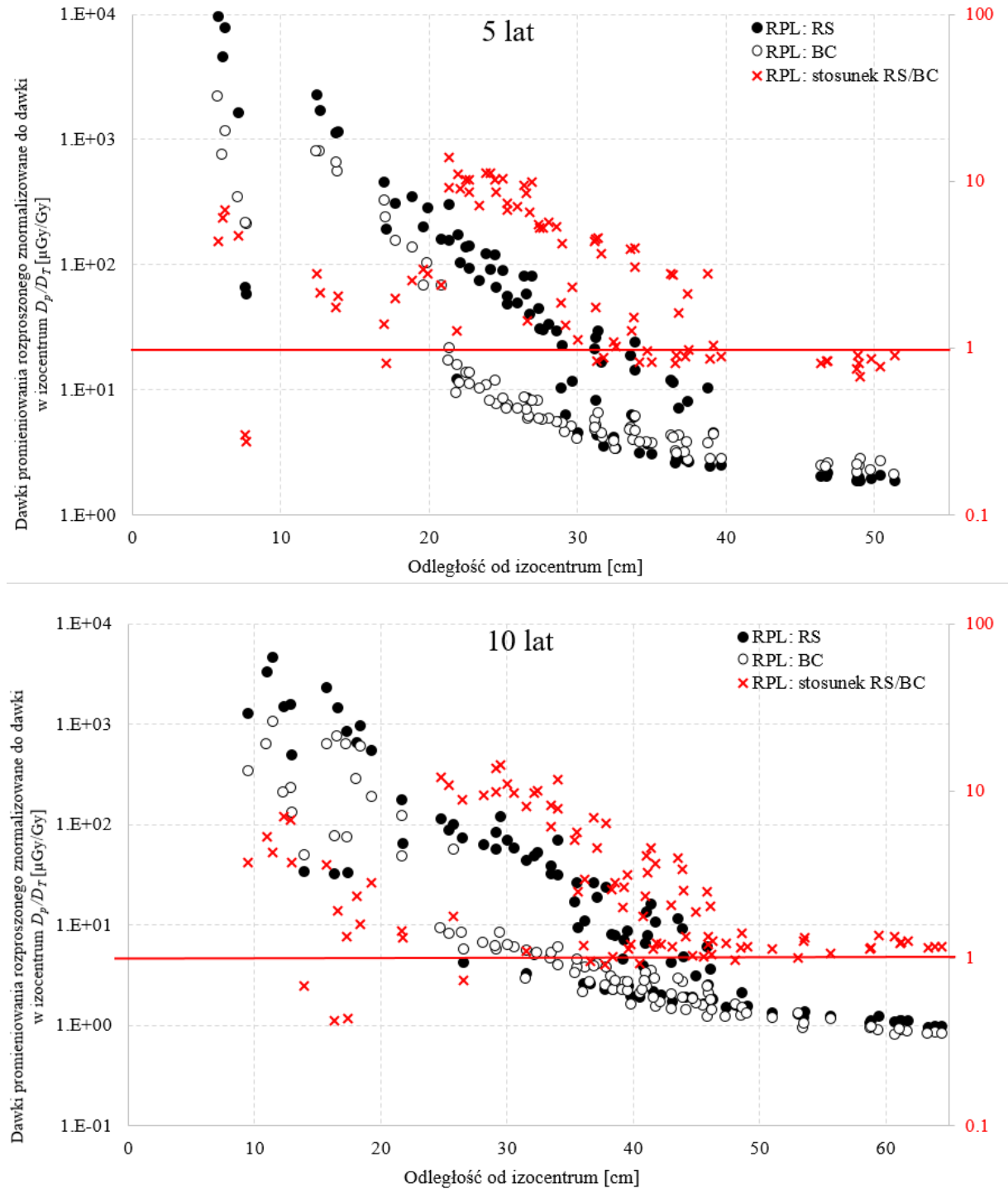
Fantom 5 lat	Narząd	RPL: RS			RPL: BC		
		$\bar{D}_p/D_T$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [%]	$\bar{D}_p/D_T$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [%]
	Mózg	19300	45000	233%	9830	25000	252%
	Prawe oko	9592			2200		
	Tarczycza	1570	538	34%	705	123	17%
	Płuca	126	106	83%	38	69	184%
	Piersi	220	113	51%	17.6	5.7	32%
	Wątroba	9.7	8.5	88%	4.19	0.79	19%
	Żołądek	14.1	9.6	68%	5.0	1.0	21%
	Jelita	4.8	3.7	78%	3.28	0.84	26%
	Pęcherz moczowy	1.97	0.08	4%	2.52	0.20	8%
	Prostata	1.9			2.1		

Tab. 5.10 Średnie dawki od promieniowania rozproszonego dla narządów krytycznych znormalizowane do dawki w izocentrum  $\bar{D}_p/D_T$  (100 Gy) wraz z niepewnością statystyczną (odchylenie standardowe,  $SD$ ) dla detektorów RPL dla fantomu 10-latka po napromienianiu z użyciem RS i BC.

Fantom 10 lat	Narząd	RPL: RS			RPL: BC		
		$\bar{D}_p/D_T$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [%]	$\bar{D}_p/D_T$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [ $\mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ]	$SD$ [%]
	Mózg	1420	1590	112%	295	319	108%
	Prawe oko	2290			630		
	Tarczycza	907	411	45%	460	269	58%
	Płuca	52	39	75%	12	25	210%
	Piersi	95	36	37%	7.2	1.8	25%
	Wątroba	4.2	3.0	72%	2.15	0.77	36%
	Żołądek	5.8	4.8	84%	2.29	0.62	27%
	Jelita	1.35	0.15	11%	1.15	0.26	22%
	Pęcherz moczowy	1.073	0.060	6%	0.874	0.053	6%
	Prostata	1.0			0.84		

Dawki od promieniowania rozproszonego znormalizowane do dawki w izocentrum  $D_p/D_T$  w funkcji odległości od izocentrum dla obu fantomów przedstawiono na Rys. 5.9. Wykresy pokazują, że niezależnie od odległości od izocentrum, zmierzone dawki są niższe dla BC niż dla RS. W przypadku obu rodzajów dyskryminatorów zaobserwowano trend, przedstawiający zmniejszenie dawek o prawie 5 rzędów wielkości, porównując od pozycji bliskich izocentrum dla ok. 6-7 cm ( $\sim 5E+05 \mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ) do dalekich dla ok. 50 cm ( $\sim 2-3 \mu\text{Gy}/\text{Gy}$ ). W fantomach 5 i 10 lat maksymalne stosunki RS/BC występowały w różnych odległościach od izocentrum ze względu na inne rozmiary fantomów.



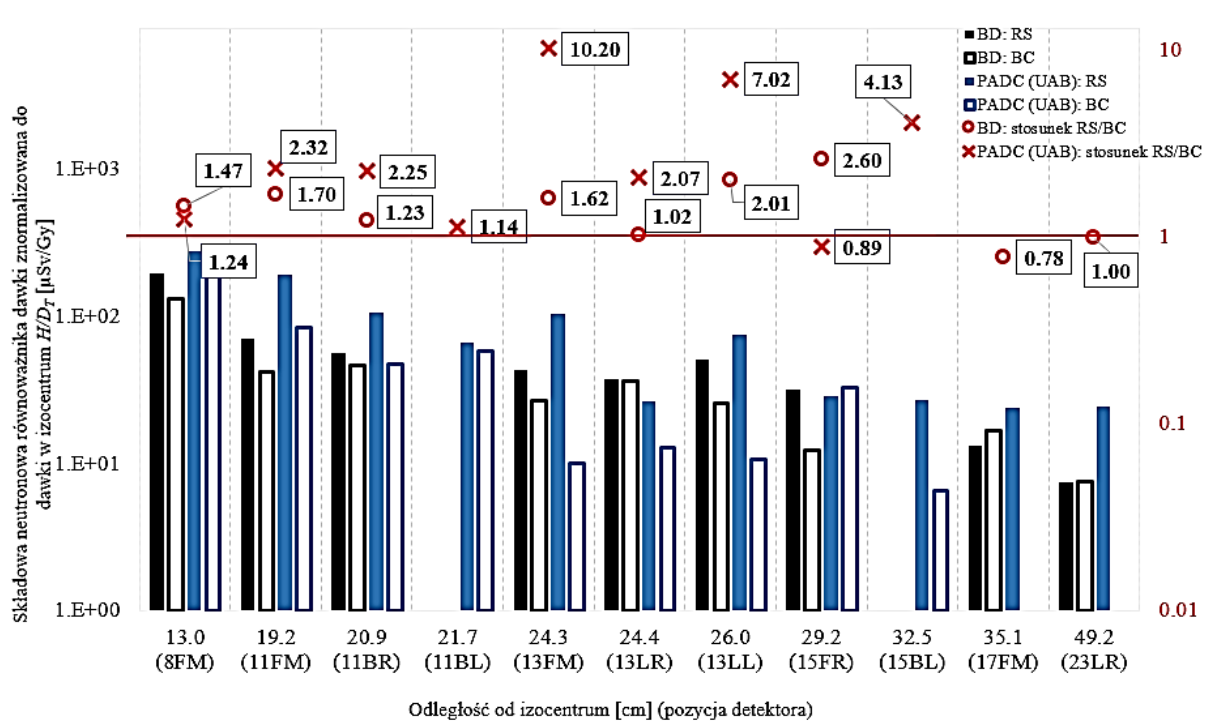


Rys. 5.9 Dawki od rozproszonego promieniowania fotonowego znormalizowane do dawki w izocentrum  $D_p/D_i$  oraz stosunki dawek RS/BC mierzone detektorami RPL w funkcji odległości od izocentrum dla fantomu 5 lat (u góry) i 10 lat (na dole). Niepewności pomiarów detektorami RPL znajdują się w Tab. 4.7.

### 5.3.3 Dawki od rozproszonego promieniowania neutronowego dla narządów zlokalizowanych poza polem promieniowania

Składową neutronową równoważnika dawki wewnątrz fantomu  $H$  mierzono za pomocą detektorów pęcherzykowych, zestawu detektorów termoluminescencyjnych MTS-6 i MTS-7 i dwóch rodzajów detektorów śladowych PADC.

Na Rys. 5.10 zaprezentowano wyniki pomiarów dla BD oraz PADC (UAB) i fantomu 5-latka, jako składową neutronową równoważnika dawki znormalizowaną do dawki w izocentrum  $H/D_T$  oraz stosunki dawek RS/BC w określonych punktach i odległościach. Liczbowe wartości dawek przedstawiono w Tab. 5.11. Do tych pomiarów użyto dodatkowych wkładek, umożliwiających umocowanie detektorów wewnątrz fantomu (Rys. 4.14). Numer pozycji na wykresie odpowiada numerowi zastąpionej warstwy w fantomie, a litery F, B, R, L i M wskazują pozycję detektora w wkładce i oznaczają odpowiednio: przód, tył, prawo, lewo i środek. Poza dwoma – 15FR dla PADC oraz 17FM dla BD – we wszystkich pozostałych pozycjach zaobserwowano wyższe dawki dla RS w porównaniu z BC. Najwyższe stosunki dawek RS/BC uzyskano w odległości od 20 do 30 cm od izocentrum dla obu typów detektorów (odpowiednio 10.2 i 2.6 dla PADC i BD). Dla trzech pozycji zlokalizowanych najdalej od izocentrum przy zastosowaniu dyskryminatora BC zaabsorbowane przez detektory PADC dawki były poniżej granicy wykrywalności.

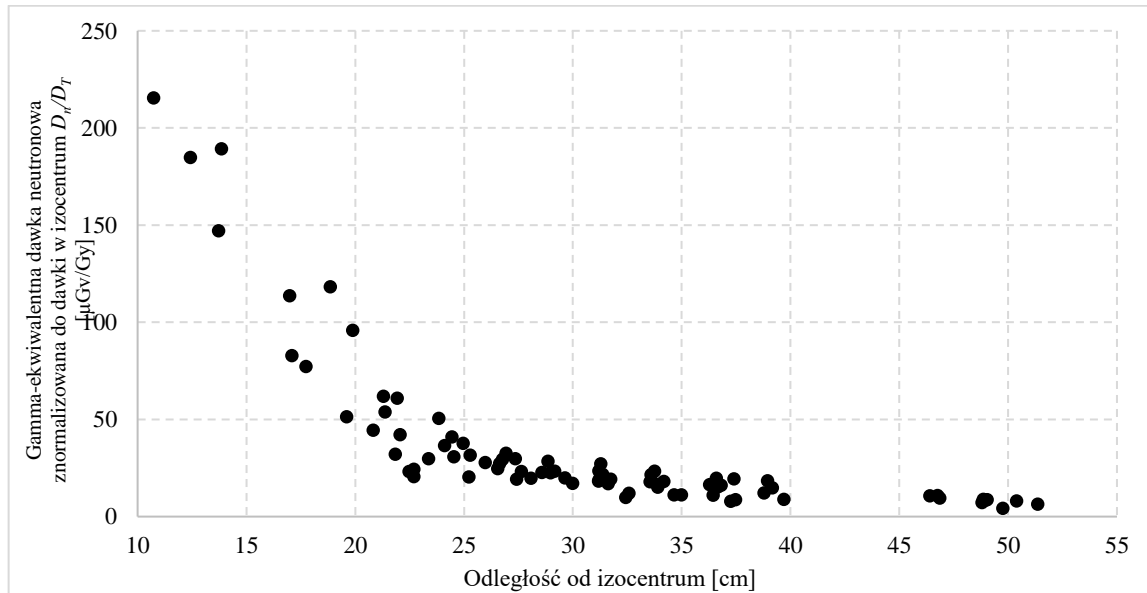


Rys. 5.10 Składowa neutronowa równoważnik dawki znormalizowana do dawki w izocentrum  $H/D_T$  (wykres słupkowy) oraz stosunki dawek RS/BC (punkty z wartościami liczbowymi) w poszczególnych pozycjach i odległościach od izocentrum mierzona za pomocą detektorów BD i PADC (UAB) z użyciem dyskryminatorów RS i BC w fantomie 5-latka. Dokładne wartości dawek przedstawiono w Tab. 5.11. Niepewności pomiarów tymi detektorami znajdują się w Tab. 4.6.

Tab. 5.11 Składowa neutronowa równoważnika dawki znormalizowana do dawki,  $H/D_T$  oraz stosunki dawek RS/BC w poszczególnych pozycjach i odległościach od izocentrum mierzona za pomocą detektorów BD i PADC (UAB) z użyciem dyskryminatorów RS i BC w fantomie 5-latka.

Fantom 5 lat Odległość od izocentrum [cm] (pozycja detektora)	BD RS		BD BC		PADC (UAB) RS			PADC (UAB) BC		
	$H/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	unc [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	$H/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	unc [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	$H/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	unc [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	unc [%]	$H/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	unc [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	unc [%]
13.0 (8FM)	195	41	133	29	280	17	6%	226	16	7%
19.2 (11FM)	71	15	42	8.8	193	14	7%	83	10	12%
20.9 (11BR)	57	12	46	9.7	107	11	10%	47.6	8.1	17%
21.7 (11BL)					65.9	9.2	14%	57.9	8.1	14%
24.3 (13FM)	43.5	9.1	26.9	5.7	103	11	11%	10.1	5.0	49%
24.4 (13LB)	37.3	7.8	36.5	7.7	26.4	6.9	26%	12.8	4.7	37%
26.0 (13LL)	51	11	25.5	5.4	75.1	6.8	9%	10.7	4.5	42%
29.2 (15FR)	31.9	6.7	12.3	2.6	28.9	7.2	25%	32.6	6.5	20%
32.5 (15BL)					26.9	7.0	26%	6.5	3.9	60%
35.1 (17FM)	13.2	2.8	16.9	3.6	23.9	6.9	29%	226	16	7%
49.2 (23LR)	7.5	1.6	7.5	1.6	24.3	7.0	29%			

Wyniki pomiarów z użyciem detektorów TLD dla fantomu 5-latka przedstawiono jako gamma-ekwiwalentną dawkę neutronową (patrz podrozdział 1.2) znormalizowaną do dawki w izocentrum,  $D_n/D_T$  (Rys. 5.11). Wartości obliczono jako różnicę netto pomiędzy odczytami dawek z detektorów MTS-6 i MTS-7. Różnica ta rośnie z fluencją neutronów termicznych na pozycjach detektorów, ze względu na dominującą w przekazie energii reakcję  $\text{Li-6}(n, \text{H-3}) \text{He-4}$  (Stolarczyk i in. 2018).

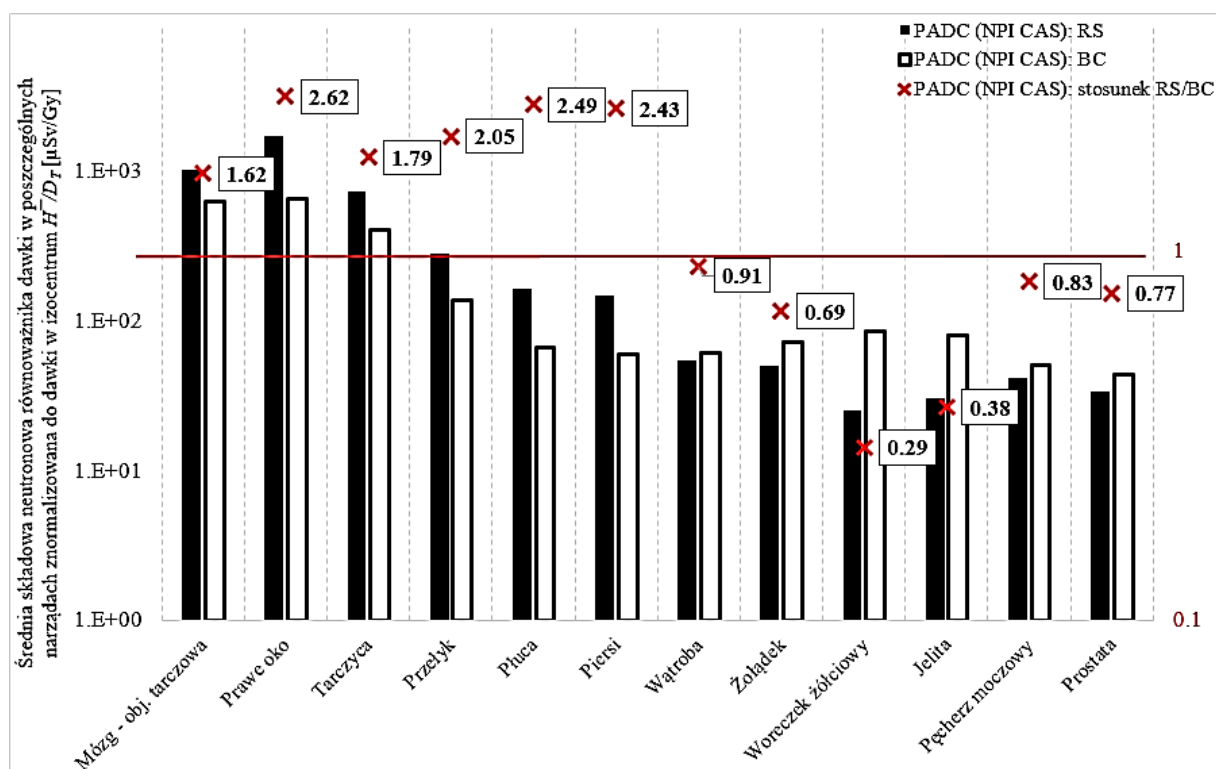


Rys. 5.11 Gamma-ekwiwalentna dawka neutronowa, rozumiana jako różnica netto pomiędzy odczytami detektorów MTS-6 i MTS-7, znormalizowana do dawki w izocentrum  $D_n/D_T$  dla detektorów TLD w fantomie 5-latka w funkcji odległości od izocentrum. Niepewności pomiarów detektorami TLD znajdują się Tab. 4.7.

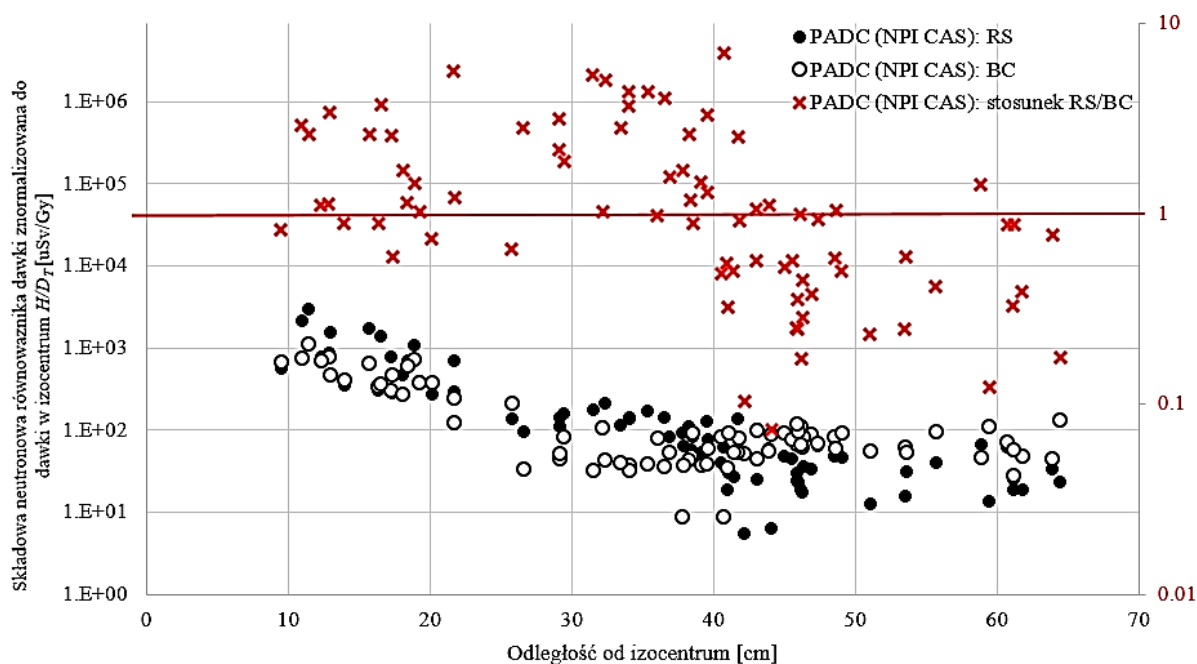
Na Rys. 5.12 przedstawiono średnią składową neutronową równoważnika dawki w poszczególnych narządach znormalizowaną do dawki w izocentrum  $\bar{H}/D_T$ , mierzony detektorami PADC (NPI CAS) w fantomie 10-latka. Te same wyniki w funkcji odległości od

izocentrum przedstawiono na Rys. 5.13. Liczbowe wartości dawek dla poszczególnych narządów przedstawiono w Tab. 5.12.

Zaobserwowano, że w przypadku narządów zlokalizowanych w pobliżu izocentrum zmierzone dawki są wyższe dla dyskryminatora RS niż BC (np. dla piersi ponad 3.7-krotnie), ale w przypadku narządów położonych w większej odległości zależność jest odwrotna. Szczególnie widoczne jest to na wykresie przedstawiającym dawki w funkcji odległości od izocentrum – dla zakresu odległości od ok. 35 do ponad 60 cm dawki dla BC są wyższe niż dla RS (dla pęcherzyka żółciowego 4.4-krotnie, dla jelit 3.8-krotnie). Najwyższy stosunek RS/BC zaobserwowano w odległości od 20 do 40 cm od izocentrum. Odległości te odpowiadają takim narządom, jak płuca, piersi, wątroba i – w fantomie 5-latka – żołądek oraz jelita. RS/BC na odległościach większych niż 40 cm, odpowiadających wątrobie, żołądkowi, pęcherzykowi żółciowemu, jelitom, pęcherzowi i prostatie,) spadają poniżej jedności, jednak mierzone dawki są stosunkowo niskie (od 34.5 do 119.2  $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ).



Rys. 5.12 Średnia składowa neutronowa równoważnika dawki w poszczególnych narządach znormalizowana do dawki w izocentrum  $\bar{H}/D_r$  oraz stosunki RS/BC dla detektorów PADC (NPI CAS) dla RS i BC w fantomie 10-latka. Liczbowe wartości średnich dawek przedstawiono w Tab. 5.12, a ich niepewności wlicza się jako niepewność wartości średniej korzystając z niepewności pomiarowych zestawionych w Tab. 4.7.



Rys. 5.13 Składowa neutronowa równowaznika dawki znormalizowana do dawki w izocentrum  $\bar{H}/D_T$  oraz stosunki RS/BC dla detektorów PADC (NPI CAS) dla RS i BC w fantomie 10-latka. Niepewności pomiarów detektorami PADC (NPI CAS) znajdują się w Tab. 4.7.

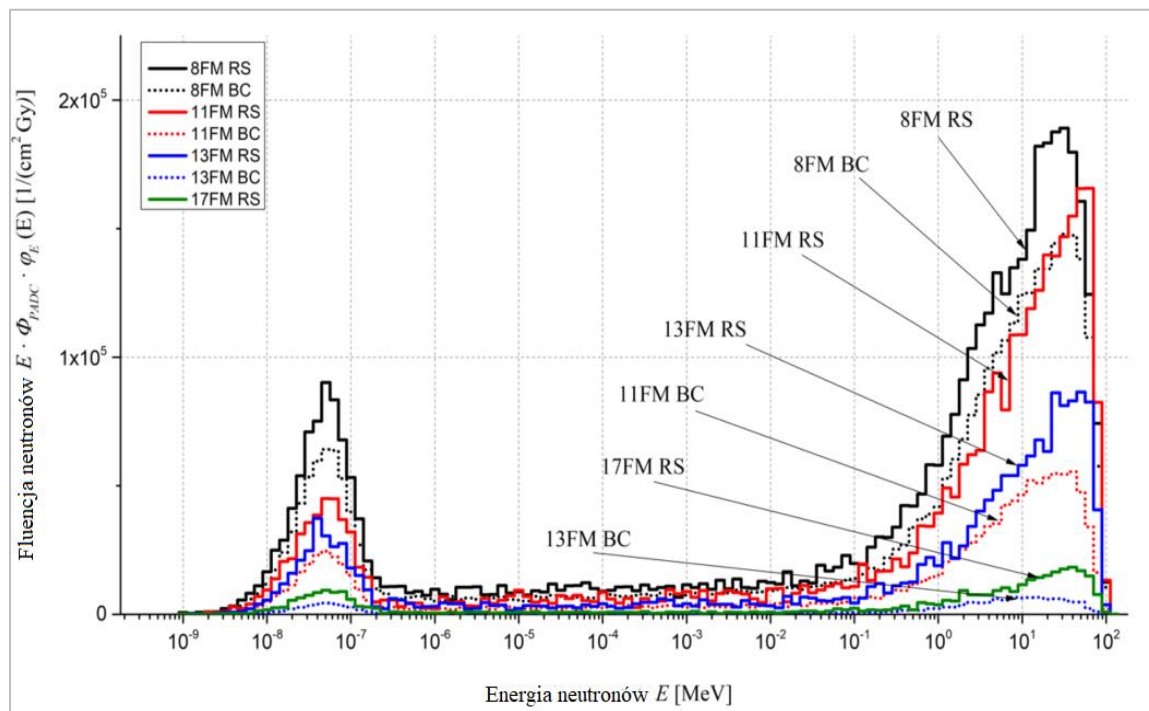
Tab. 5.12 Średnia składowa neutronowa równowaznika dawki w poszczególnych narządach znormalizowana do dawki w izocentrum  $\bar{H}/D_T$  wraz z niepewnością statystyczną (odchylenie standardowe,  $SD$ ) dla detektorów PADC (NPI CAS) dla fantomu 10-latka po napromienianiu z użyciem RS i BC.

Fantom 10 lat	PADC (NPI CAS): RS			PADC (NPI CAS): BC			
	Narząd	$\bar{H}/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	SD [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	SD [%]	$\bar{H}/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	SD [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]	SD [%]
	Mózg - obj. tarczowa	1024	900	88%	632	242	38%
	Prawe oko	1721			658		
	Tarczycza	728	445	61%	407	141	35%
	Przełyk	284	289	102%	139	126	91%
	Płuca	166	159	96%	67	50	75%
	Piersi	147	14	10%	60	33	54%
	Wątroba	55	39	70%	61	22	36%
	Żołądek	50	27	55%	72	36	49%
	Woreczek żółciowy	25	16	65%	86.2	4.2	5%
	Jelita	31	18	58%	81	29	36%
	Pęcherz moczowy	42	23	56%	50	16	31%
	Prostata	34			44		

### 5.3.4 Symulacje Monte Carlo

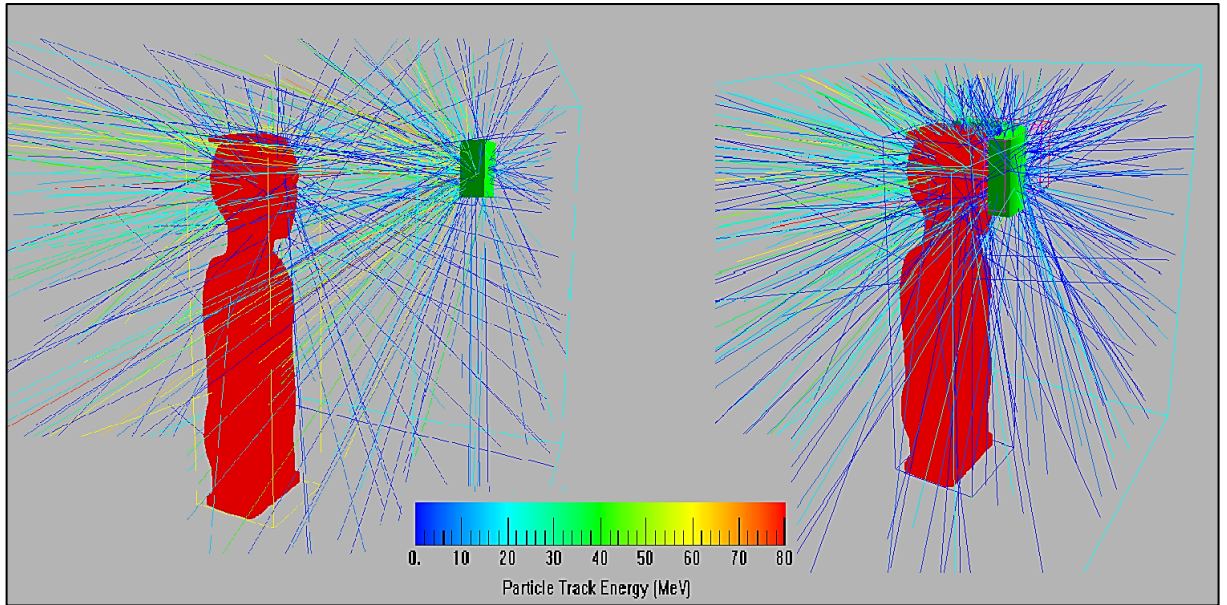
Jednostkowe widma fluencji neutronów  $\varphi_E(E)$  w pozycjach detektorów PADC (UAB) wewnątrz fantomu 5-latka obliczono za pomocą symulacji MC, wg metody przedstawionej w sekcji 4.3.7. Obliczenia te zostały wykonane przez Miguela Caballero Pacheco, członka grupy EURADOS WG9. Rys. 5.14 przedstawia różnice w widmach fluencji neutronów,  $\Phi_E(E) = \Phi_{\text{PADC}} \cdot \varphi_E(E)$ , gdzie  $\Phi_{\text{PADC}}$  to fluencja neutronów, znormalizowana do dawki w izocentrum (40 Gy). Wyniki

przedstawiają widma fluencji neutronów dla dyskryminatorów RS i BC w 4 różnych pozycjach detektorów, na odległościach: 13.0 cm (8FM), 19.2 cm (11FM), 24.3 cm (13FM) i 35.1 cm (17FM) (skrótów nazw opisano w podrozdziale: 5.3.3). Zaobserwowano, że udział neutronów termicznych w widmach z RS jest większy niż w widmach z BC na każdej odległości. Neutrony termiczne nie zwiększają istotnie składowej neutronowej równoważnika dawki w tkance, ale ich obecność jest rejestrowana podczas pomiarów detektorami MTS-6, zawierających izotop  ${}^6\text{Li}$ .



Rys. 5.14 Widma fluencji neutronów  $\Phi_E(E) = \Phi_{\text{PADC}} \cdot \varphi_E(E)$  znormalizowane do dawki w izocentrum w czterech pozycjach wewnątrz fantomu 5-latka (8FM, 11FM, 13FM i 17FM), obliczone na podstawie symulacji MC.

Aby lepiej zilustrować wpływ geometrii na generowanie neutronów wtórnych mierzonych wewnątrz fantomu, z podzbioru symulacji MC wyodrębniono wizualizację śladów neutronów, wytworzonych w materiałach dyskryminatorów, wygenerowanych dla ustawienia głowicy  $0^\circ$  (Rys. 5.15). Pozwala to rozróżnić neutrony wtórne na podstawie ich energii i pokazuje, że więcej wysokoenergetycznych neutronów dociera do fantomu i narządów podczas stosowania RS niż BC.



Rys. 5.15 Wizualizacja śladów neutronów wtórnych wytwarzanych w materiałach dyskryminatorów (po lewej RS, po prawej BC) dla ustawienia głowicy  $0^\circ$  (A. Wochnik i in. 2021).

## 6. Dyskusja wyników

### 6.1 Zgodność metod obliczeniowych z danymi eksperymentalnymi - parametr WER

W celu wyznaczenia różnymi drogami parametru WER z każdego analizowanego materiału do druku 3D wykonano zestawy trzech płytek o wymiarach 5x5 cm i grubościach 0.5, 1 i 2 cm (patrz podrozdział 4.1.1). Korelację pomiędzy grubością płytki, a jej rzeczywistą gęstością zaobserwowano dla wszystkich badanych materiałów (Tab. 5.1). Wzrost średniej gęstości płytki wraz ze wzrostem jej grubości może wynikać z charakterystyki pracy drukarki – większe elementy są wypełniane dokładniej, co widać również na skanach CT – gęstsze płytki są reprezentowane przez wyższą wartość jednostek HU.

Wartości parametru WER dla wszystkich płytek uzyskane w TPS wyliczane są poprzez zastosowanie zaimplementowanej na stałe w systemie stechiometrycznej krzywej kalibracji, dedykowanej tkankom ludzkim i materiałom tkankopodobnym. Ze względu na skład pierwiastkowy materiałów termoplastycznych zbliżony do tkanek miękkich zastosowanie TPS było uzasadnione. Uzyskane wartości WER są zgodne z wynikami eksperymentalnymi dla materiału ABS z dokładnością do 1.1%, ale dla materiału PLA i PET-G zgodność jest już mniejsza, odpowiednio 4.3% i 6.5%. Materiały te charakteryzują się wyższą gęstością, zarówno teoretyczną, jak i rzeczywistą, podczas gdy ABS ma gęstość zbliżoną do wody. Krzywą kalibracji wykonuje się na podstawie skanów CT fantomu i wkładów, wykonanych głównie z materiałów o średniej liczbie atomowej zbliżonej do tkanki miękkiej, umieszczonych wewnątrz fantomu, co eliminuje występowanie artefaktów brzegowych w obszarach o wysokiej zmienności gęstości. Testowane płytki były otoczone powietrzem podczas skanowania, co mogło powodować różnice w uzyskanych wynikach w stosunku do pomiarów. Ponadto, pomiary w TPS wykonano ręcznie przy użyciu prostych narzędzi, zaimplementowanych w systemie. Krawędzie płytek nie są wyraźnie widoczne na skanach CT, dlatego niepewność wyników należy zwiększyć o niedokładność i subiektywność decyzji osoby, wykonującej pomiary.

Zgodność na poziomie 3% wartości WER uzyskanych z symulacji MC z wynikami eksperymentalnymi jest satysfakcjonująca, uwzględniając, że w symulacjach wykorzystano teoretyczne składy pierwiastkowe materiałów. Otrzymane wyniki pokazują również, że domieszki nieznanymi pierwiastków chemicznych nieuwzględnionych w tej analizie, nie wpływają znacząco na wartości WER.

### 6.2 Wpływ wybranego algorytmu kalibracji na wyznaczanie parametru SPR

Uzyskane wyniki w postaci SPR dla materiałów termoplastycznych, wyznaczanych dwoma odmiennymi metodami obliczeniowymi oraz eksperymentalnie, pozwoliły określić poprawność i dokładność konwersji HU uzyskanych z CT na SPR dla materiałów o  $Z_{eff}$  wyższym niż  $Z_{eff}$  dla



tkanek miękkich. Drukowane wkładki umieszczano wewnątrz fantomu podczas skanowania, by uniezależnić się od artefaktów brzegowych.

Otrzymane zależności są porównywalne do tych uzyskanych podczas wyznaczania parametru WER na pierwszym etapie analizy materiałowej – dla termoplastików o wyższej średniej gęstości niż gęstość wody (PLA i PET-G) zastosowanie standardowej krzywej kalibracji zaimplementowanej w TPS skutkuje niedoszacowaniem wartości SPR. Niższe SPR wpływa na powiększenie zasięgu.

Zastosowanie algorytmu opartego na skanach DECT pozwoliło na zredukowanie niedoszacowania i uzyskanie zgodności z wynikami eksperymentalnymi na poziomie  $\pm 3.4\%$ . Ponadto, dla każdego materiału zgodność była wyższa dla wkładów wydrukowanych z zastosowaniem dyszy 0.8 mm niż 0.4 mm. Może to wynikać z specyfiki drukowania – im większa średnica dyszy, tym wyższą temperaturę grzania należy ustawić, co zwiększa upłynnienie materiału. Upakowanie termoplastiku wewnątrz wydruku jest wówczas bardziej jednorodne.

Wyniki potwierdzają doniesienia literaturowe – zastosowanie w radioterapii protonowej kalibracji opartej na DECT skutkuje poprawą dokładności wyznaczania SPR zarówno dla tkanek jak i materiałów nie-tkankowych (Landry i in. 2013; Bär i in. 2017; Hudobivnik i in. 2016).

### **6.3 Rozbieżność parametrów materiałowych**

Analiza dozymetryczna kostek wydrukowanych z PLA wykazała, że gęstość drukowanych elementów zależy od ich wielkości. Średnie HU dla drukowanych kostek było zawsze wyższe niż średnie HU drukowanych kompensatorów, ze względu na bardziej skomplikowany kształt i większy rozmiar dyskryminatorów. Stosowany standardowo proces konwersji HU na SPR, na podstawie zaimplementowanej w TPS krzywej kalibracji, w przypadku materiału PLA nie może być bezpośrednio zastosowany. W celu prawidłowego obliczenia rozproszenia wiązki protonowej po przejściu przez ten materiał, a tym samym wyznaczenia dawek w objętości leczonej i poszczególnych narządów krytycznych, należało nadpisać w TPS średnią wartość HU odpowiadającą rzeczywistej wartości parametru SPR, wyznaczonej w pomiarach dozymetrycznych. Taka metoda wprowadzania do systemu radioterapii parametrów materiałowych podkreśla wagę procedury akceptacji i oceny jakości kompensatora. Wydruk musi spełniać wymagania pod względem jednorodności i precyzji druku, bo po nadpisaniu jego objętości ustaloną wartością HU informacja o wszelkich niejednorodnościach zostaje utracona.

Uzyskane w tej części rozprawy wyniki dozymetryczne i porównanie ich z wartościami, uzyskanymi w TPS potwierdzają wnioski wyciągnięte podczas analizy materiałowej. Uzyskany wynik WER 1.183(14) i wartość SPR dla materiału PLA, obliczona na podstawie procedury kalibracyjnej z zastosowaniem DECT wynosząca 1.186(32), pokrywają się w granicach niepewności. Wyniki te dodatkowo potwierdzają wstępne przypuszczenie, że krzywa kalibracji

SPR(HU) oparta na skanach DECT daje lepsze zgodności w radioterapii protonowej szczególnie podczas napromieniania materiałów innych niż ludzkie tkanki, takich jak tworzywa termoplastyczne, stosowane w technologii addytywnej.

#### **6.4 Znaczenie jakości wydruku dla przygotowania kompensatorów w radioterapii protonowej**

Wysoka jakość druku to niezbędny warunek do spełnienia, jeśli drukowane elementy mają być wykorzystywane podczas radioterapii. Im lepsza jest jednorodność wydruku, tym bardziej jednorodną wiązkę otrzymamy. W pierwszej kolejności trzeba dobrać odpowiedni zestaw parametrów dla posiadanej drukarki 3D, który zapewni możliwie najgęstsze wypełnienie. Proces drukowania tak dużych elementów jest czasochłonny, dlatego istotna jest również stabilna praca drukarki. Analiza druku FDM wykazała, że wydruki mogą zawierać defekty geometryczne i puste przestrzenie o objętości nawet do 13% wydruku (Lindsay i in. 2015).

Jednym z możliwych sposobów poprawy jednorodności druku może być wydruk jedynie konturu, a następnie wypełnienie go inną substancją, zbliżoną parametrami do wody. Takie podejście skutkuje wyższą jednorodnością, jednak zastosowany element składa się wówczas z dwóch materiałów. Zapewnić tym wypadku kontur musi być dostatecznie gruby, aby zapewnić szczelność, ale w tym wypadku jego obecność nie może być pomijana. Zwiększa to możliwości dostosowania parametrów kompensatora do wymagań radioterapii i pozwala na zastosowanie materiałów, lepiej imitujących tkanki ludzkie niż tworzywa termoplastyczne. Takie podejście zastosowano w pracy (Canters i in. 2016) do napromieniania nowotworu niezłośliwego skóry - dla radioterapii wiązką elektronów autorzy wydrukowali obrys bolusa i wypełnili go gumą silikonową. Również (Ehler i in. 2014) na potrzeby swoich badań wydrukowali obrys fantomu, wypełniając go jednorodną mieszkanką materiału tkankopodobnego. Podobne rozwiązanie tj. wypełnienie obrysu fantomu tarczycy wodą, w celu poprawy jednorodności, rozważano już w dyskusji w pracy (Alssabbagh i in. 2017).

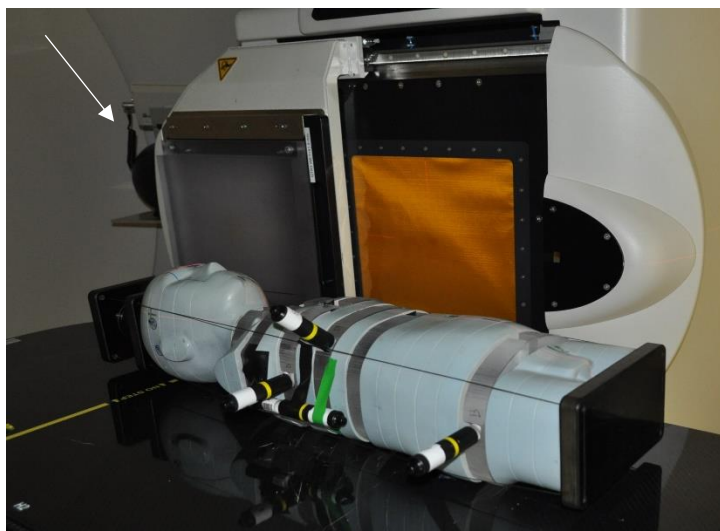
#### **6.5 Korelacja pomiędzy składową neutronową przestrzennego równoważnika dawki $H^*(10)$ , a położeniem wokół fantomu**

Istotnym elementem w ocenie jakości radioterapii, oprócz analizy rozkładu dawki wokół napromienianej zmiany, jest również wyznaczenie dawek, na które narażone są narządy oddalone od obszaru tarczowego. Dawka, którą otrzymują, generowana jest przede wszystkim przez promieniowanie rozproszone, w szczególności fotony i neutrony wtórne, powstające w wyniku reakcji protonów z atomami ośrodka. Rodzi się pytanie, czy zastosowanie drukowanego kompensatora i generowanie przez niego promieniowanie rozproszone jest wyższe niż w przypadku zastosowania RS. Uzyskane wyniki dawek dla narządów krytycznych nie wykazały wyższego narażenia, jednak brane pod uwagę w procesie planowania leczenia narządy znajdują

się blisko leczonej zmiany. Wpływ wprowadzenia dyskryminatora zasięgu BC na dawki rejestrowane w narządach oddalonych o 20-30 cm od napromienianego nowotworu nie jest oczywisty. Z tego powodu stał się on przedmiotem analizy, przeprowadzonej na ostatnim etapie rozprawy.

Wyniki pomiarów z zastosowaniem detektorów aktywnych dla obu dyskryminatorów zasięgu przedstawiono w Tab. 5.8. Dawki zarejestrowane na większości pozycji podczas napromieniania z użyciem RS są systematycznie wyższe niż dla BC o ok. 20-30%. Przyczyną jest wyeliminowanie przerwy powietrznej pomiędzy dyskryminatorem, a fantomem. Neutrony wytwarzane w kompensatorze podlegają częściowej absorpcji i moderacji w fantomie, co skutkuje niższymi dawkami dla bardziej oddalonych narządów. W RS, umieszczonym 46 cm od izocentrum, produkowane są neutrony, które docierają do większej objętości fantomu dzięki przerwie powietrznej między RS, a fantomem.

Wyższe stosunki dawek RS/BC zaobserwowano dla naświetlań z ustawieniem kąta głowicy  $90^\circ$ , zwłaszcza w pozycjach B (1.69 vs. 1.08 dla fantomów 5 lat i 10 lat) i D (1.46 vs. 1.12 i 1.52 vs. 1.20 odpowiednio dla fantomów 5 i 10 lat). Na pozycji B, gdzie różnice są największe, tj. stosunki RS/BC są wyższe dla ustawienia głowicy  $90^\circ$  niż  $0^\circ$ , dla ustawienia głowicy  $0^\circ$  detektor zarejestrował dwukrotnie wyższą dawkę dla BC, natomiast tylko o ok. 20% wyższą dla RS w porównaniu z ustawieniem  $90^\circ$ . Ta nieproporcjonalność jest spowodowana tym, że ustawienie głowicy pod kątem  $90^\circ$  powoduje częściowe ekranowanie detektora przez ramię aparatury pomiędzy kompensatorem, a detektorem ustawionym na pozycji B. Ramię gantry przecina drogę wyprodukowanym w kompensatorze neutronom wtórnym (Rys. 6.1). Wyższe dawki zaobserwowano również w pozycjach C i E w porównaniu z pozycją D, chociaż detektory na tych pozycjach znajdują się w tej samej odległości od izocentrum. W pozycjach C i E ustawiono detektory o rozszerzonej odpowiedzi energetycznej, natomiast detektor na pozycji D rejestruje neutrony o energiach w zakresie od termicznych do 14 MeV. Warto również podkreślić, że składowa neutronowa przestrzennego równoważnika dawki w pozycji D wynosi ok 25  $\mu\text{Sv}$  dla dawki 50 Gy podczas całego cyklu leczenia. Jest to bardzo niska wartość, porównywalna z narażeniem podczas pojedynczego transatlantyckiego lotu pasażerskiego. Skłoniło to do postawienia tezy, że w uzasadnionych przypadkach rodzice mogliby bezpiecznie przebywać w pomieszczeniu terapii, w którym napromieniane są ich dzieci [Mares et al, 2022]



Rys. 6.1 Konfiguracja detektora na pozycji B, w którym ramię gantry w ustawieniu pod kątem 90° częściowo zasłania monitor neutronów (wskazany strzałką).

## 6.6 Powtarzalność odpowiedzi detektorów aktywnych

Odczyty dawek z zastosowaniem detektorów aktywnych przeanalizowano również pod kątem powtarzalności ich odpowiedzi. Ze względu na stosunkowo niewielką liczbę pomiarów, dla każdej serii tj. danego typu fantomu, ustawienia głowicy i typu dyskryminatora, wyznaczono odstęp pomiędzy dawkami,  $I$ , jako różnicę pomiędzy najwyższym  $H^*(10)_H$ , a najniższym odczytem  $H^*(10)_L$  (Równanie 6.1). Ponadto, względny przedział  $I_r$  obliczono, dzieląc odstęp przez wartość maksymalną i wyrażając go w procentach (Równanie 6.2). Wyniki przedstawiono w Tab. 6.1. Parametru  $I$  nie wyznaczano dla serii, zawierających tylko jeden odczyt.

$$I = H^*(10)_H - H^*(10)_L \quad (6.1)$$

$$I_r = \frac{H^*(10)_H - H^*(10)_L}{H^*(10)_H} \cdot 100\% \quad (6.2)$$

Tab. 6.1 Analiza przedziałów odpowiedzi detektorów aktywnych.

Fantom	Kąt głowicy [°]	Rodzaj dyskryminatora	A / REM-2+GW2		B / Berthold		C / WENDI-II		D / NM2B -458		E / NM2B-495Pb	
			$I$ [μSv/Gy]	$I_r$ [%]	$I$ [μSv/Gy]	$I_r$ [%]	$I$ [μSv/Gy]	$I_r$ [%]	$I$ [μSv/Gy]	$I_r$ [%]	$I$ [μSv/Gy]	$I_r$ [%]
10 lat	0	BC	-	-	0.013	0.8	-	-	0.010	2.1	0.011	1.3
	0	RS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 lat	90	BC	-	-	0.011	1.4	0.073	6.1	0.008	2.0	0.011	1.0
	90	RS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 lat	0	BC	-	-	0.029	1.7	0.040	3.5	0.017	3.1	0.071	7.5
	0	RS	0.455	26.9	0.022	1.2	0.288	21.6	0.030	4.6	0.052	5.4
5 lat	90	BC	-	-	0.017	1.9	0.035	3.8	0.052	11.1	0.047	3.6
	90	RS	-	-	0.019	1.3	0.054	4.8	0.051	7.4	0.086	6.0
ŚREDNI przedział względny $\bar{I}_r$ [%]				26.9		1.4		8.0		5.0		4.1

Istnieje kilka czynników (głównie zależność energetyczna), mających wpływ na wartości niepewności całkowitej użytych detektorów, ale nie wpływają one na powtarzalność odpowiedzi.

Pozostałe źródła niepewności, takie jak pozycjonowanie fantomów, nie wpłynęły znacząco na obniżenie powtarzalności odpowiedzi, a średni przedział nie przekraczał 10%. Dla oceny narażenia pacjentów na ekspozycje neutronową i przy tak niskim poziomie dawek, podana powtarzalność pomiarów jest w pełni akceptowalna, co potwierdza wysoką jakość zastosowanych detektorów.

Dla zestawu detektorów REM-2 i GW2 uzyskano niewystarczającą liczbę pomiarów do przeprowadzenia analizy.

### **6.7 Porównanie uzyskanych wyników dawek dla narządów zlokalizowanych poza polem promieniowania**

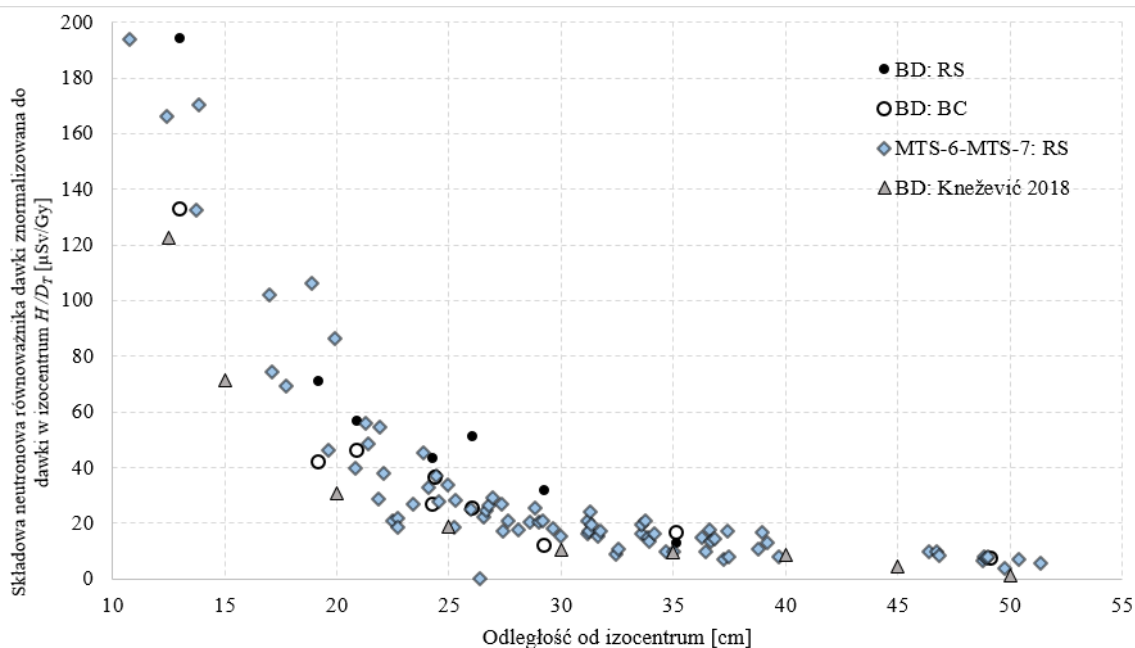
Przeprowadzono analizę porównawczą wyników uzyskanych przy zastosowaniu dyskryminatorów RS i BC, przedstawiając stosunki RS/BC zarówno dla dawek promieniowania rozproszonego fotonowego, jak i neutronowego. Znacząco wyższe dawki fotonowe dla RS w porównaniu z BC zaobserwowano dla piersi, co może wynikać z powierzchniowego usytuowania tego narządu, a za czym idzie detektorów. Strumień cząstek wtórnych, generowanych w RS dociera do powierzchni fantomu poprzez przerwę powietrzną, podczas gdy stosując BC fotony natychmiast oddziałują z kolejnymi strukturami wewnętrznymi w fantomie, ograniczając w ten sposób możliwość szerokokątnej dyspersji cząstek. Podobną zależność można zaobserwować dla wielu pozycji detektorów pasywnych położonych blisko powierzchni fantomu w odległości od 20 do 40 cm od izocentrum. Uwzględniając wspomniany wcześniej efekt przerwy powietrznej można stwierdzić, że wyższy stosunek RS/BC obserwuje się dla wyników zarejestrowanych przez detektory położone blisko powierzchni fantomu. Warto zwrócić uwagę, że obliczona odległość pozycji detektora od izocentrum nie dostarcza jednoznacznych informacji o położeniu tego punktu pomiarowego względem krawędzi fantomu – odległość 30 cm od izocentrum może odpowiadać zarówno detektorowi znajdującym się na głębokości 10, jak i 2 cm. Podobne wyniki, tj. najwyższe stosunki dawek RS/BC dla odległości od 20 do 30 cm od izocentrum obserwuje się dla neutronów wtórnych (Rys. 5.10i Rys. 5.13). Te odległości odpowiadają takim narządom jak płuca, piersi, wątroba i – tylko dla fantomu 5-latka – żołądek i jelita. Wynika to z obecności przerwy powietrznej przy zastosowaniu RS – generowane neutrony wtórne mogą swobodnie docierać do narządów bardziej oddalonych od izocentrum.

W przypadku dawek neutronowych rejestrowanych przez detektory PADC z NPI CAS zaobserwowano, że stosunki dawek RS/BC w odległościach większych niż 40 cm od izocentrum (co odpowiada narządom: wątroba, żołądek, pęcherzyk żółciowy, jelita, pęcherz i prostata) spadają poniżej jedności. Jednak na tak dużych odległościach mierzone dawki są relatywnie niskie (od 34.5 do 119.2  $\mu\text{Sv/Gy}$ ), więc ich wpływ na ekspozycję dzieci jest znacznie mniejszy.

## 6.8 Korelacja pomiędzy gamma-ekwiwalentną dawką neutronową, a składową neutronową równoważnika dawki

Pary detektorów termoluminescencyjnych  ${}^6\text{LiF}/{}^7\text{LiF}$  są używane w dawkomierzach neutronowych albedo w dozymetrii indywidualnej od kilkudziesięciu lat. W dawkomierzach tych mierzone są neutrony, sternalizowane w wyniku wielokrotnego rozpraszania w ciele człowieka. Dawkomierze albedo są używane m.in. przez personel narażony na neutrony w widmie rozszczepieniowym, np. przy reaktorach jądrowych czy źródłach izotopowych Cf-252. Zaletą tej metody pomiaru jest wysoka czułość oraz możliwość dyskryminacji dawek od neutronów i fotonów, natomiast podstawową wadą silna zależność energetyczna odpowiedzi, zmuszająca do stosowania indywidualnych współczynników kalibracji w różnych polach promieniowania.

Różnica odpowiedzi pomiędzy detektorami z  ${}^6\text{Li}$  i  ${}^7\text{Li}$  spowodowana rzędu wielkości wyższym przekrojem czynnym  ${}^6\text{Li}$  w reakcji  ${}^6\text{Li}(n,\alpha)\text{T}$  i wyrażona w postaci gamma-ekwiwalentnej dawki neutronowej,  $D_n$  (Knežević i in. 2018) nie może być bezpośrednio wykorzystana do określania składowej neutronowej równoważnika dawki, ponieważ dawka, deponowana w tkankach pochodzi głównie od neutronów wysokoenergetycznych produkowanych przez wysokoenergetyczne protony, podczas gdy  ${}^6\text{Li}$  reaguje głównie z neutronami termicznymi. Podczas wcześniejszych eksperymentów grupy EURADOS WG9 wykonano pomiary dozymetryczne rozproszonej wiązki protonowej w fantomie wodnym o wymiarach  $30\times 30\times 60\text{ cm}^3$  przy użyciu detektorów PADC (UAB) (Stolarczyk i in. 2018). Współczynnik konwersji wiążący odpowiedź detektorów PADC i par detektorów TL wahał się od 0.3 do 0.7 mSv/Gy, w zależności od pozycji w fantomie. Dla pomiarów z zastosowaniem dyskryminatorów zasięgu, dla objętości tarczowej o średnicy 6 cm w głowie uzyskano najlepszą zgodność z odpowiedzią detektorów PADC przy zastosowaniu współczynnika konwersji 0.9 mSv/Gy. Inna lokalizacja i wielkość objętości tarczowej może wpływać na wysokość współczynnika konwersji. Obecność dyskryminatorów zmienia widmo energetyczne neutronów, co ma wpływ na współczynnik konwersji. Tak przekształcone wyniki zestawiono z odpowiedzią detektorów pęcherzykowych i wynikami z poprzedniego eksperymentu grupy WG9, przeprowadzonego w tych samych warunkach, ale bez obecności dyskryminatorów (Knežević i in. 2018) na Rys. 6.2. Zgodnie z oczekiwaniem, dawki od promieniowania neutronowego są najniższe dla napromieniania bez żadnego dyskryminatora.



Rys. 6.2 Składowa neutronowa równoważnika dawki znormalizowana do dawki  $H/D_T$  mierzona za pomocą detektorów BD i TL (różnica odpowiedzi MTS-6 i MTS-7) dla fantomu 5-latka w funkcji odległości od izocentrum.

## 6.9 Interpretacja widm fluencji neutronów

Widma fluencji neutronów przedstawione na Rys. 5.14 zależą od położenia dyskryminatora względem fantomu. Neutrony wtórne są wytwarzane głównie w materiale dyskryminatora a potem przy oddziaływaniu protonów z tkanką. Umieszczenie RS w odległości 46 cm od izocentrum (podczas gdy BC znajduje się na powierzchni fantomu) powoduje, że kąt pomiędzy dyskryminatorem, jako źródłem wiązki neutronowej, a detektorami umieszczonymi wewnątrz fantomu wynosi ok 10-40° dla RS i prawie 80-90° dla BC. W takiej geometrii fluencja neutronów w fantomie dla RS jest większa niż przy stosowaniu BC (patrz Rys. 5.15) Ponadto, wizualizacja ta pozwala zobrazować wysokoenergetyczne neutrony (powyżej około 10 MeV), które wytwarzane są na ogół w kierunku zgodnym z kierunkiem padania wiązki protonowej, podczas gdy przy malejącej energii neutrony są emitowane pod większymi kątami. Dlatego podczas stosowania RS niż BC przy większej odległości od powierzchni fantomu więcej neutronów wysokoenergetycznych dociera do fantomu i narządów. Co więcej, widma dla dyskryminatora RS zawierają więcej neutronów termicznych niż dla BC, co prowadzi do wyższego sygnału tych detektorów.

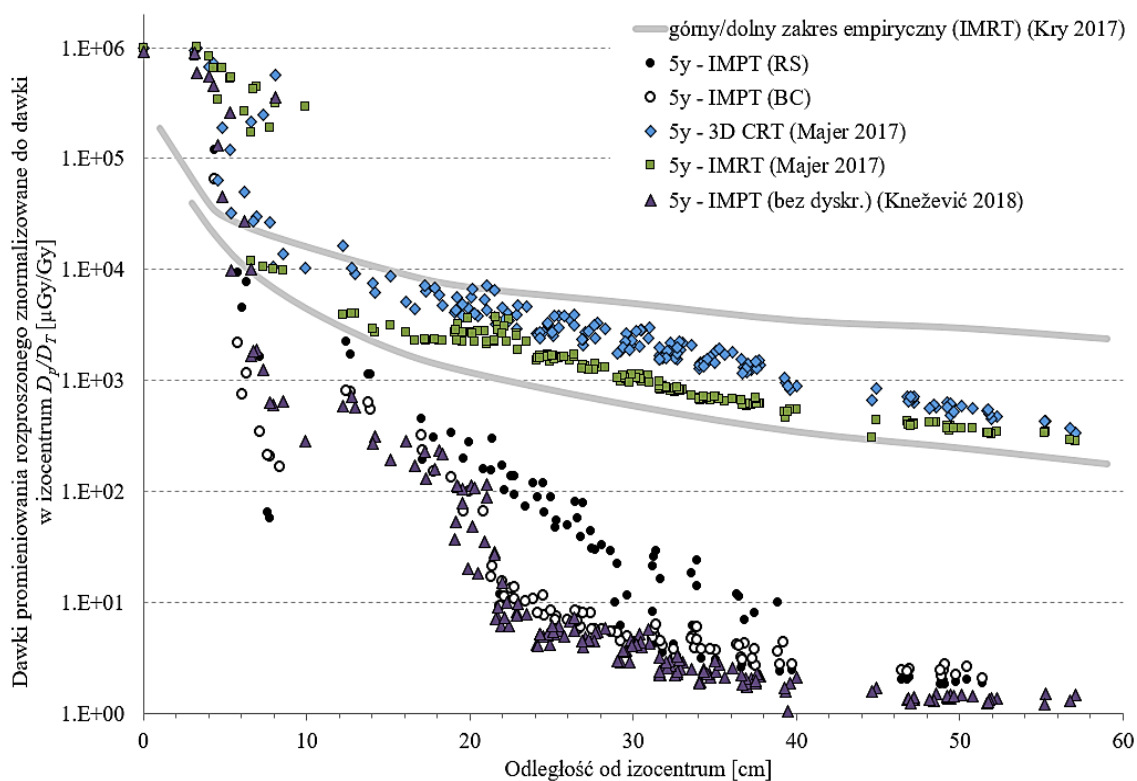
## 6.10 Porównanie uzyskanych wyników dawek od promieniowania rozproszonego z danymi literaturowymi

Uzyskane wyniki porównano z danymi literaturowymi przedstawionymi w poprzednich publikacjach członków grupy EURADOS WG9 (Majer i in. 2017; Knežević i in. 2018), w których raportowano wyniki eksperymentów z zastosowaniem tych samych fantomów, wielkości i lokalizacji objętości tarczowej. W artykule Majer i in. omówiono dwie różne techniki leczenia

oparte na radioterapii fotonowej tj. 3D CRT i IMRT, podczas gdy Knežević i in. przeprowadzili eksperyment w ośrodku radioterapii protonowej tj. CCB IFJ PAN z zastosowaniem techniki leczenia IMPT. Ponadto wyniki te przedstawiają przypadki takich nowotworów wieku dziecięcego, które są położone głębiej w ciele pacjenta i nie wymagają zastosowania dyskryminatora zasięgu do przeprowadzenia leczenia. Średnica wybranej struktury tarczowej we wszystkich eksperymentach wynosiła 6 cm. Dawki promieniowania rozproszonego mierzono detektorami RPL wewnątrz fantomu 5-latka i normalizowano wyniki do dawki w izocentrum. Porównanie wszystkich wyników przedstawiono w funkcji odległości od izocentrum na Rys. 6.3. W odległości 10-15 cm od izocentrum rejestrowano dawki na podobnym poziomie jak w radioterapii protonowej (z wyłączeniem dawek dla 3D CRT), natomiast od odległości 30 cm dawki dla IMRT i 3D CRT są o jeden i dwa rzędy wielkości wyższe niż dla IMPT z zastosowaniem odpowiednio RS i BC. Zastosowanie RS zwiększa dawki fotonowe w odległości od 20 do 40 cm od izocentrum za czym idzie narażenie narządów zlokalizowanych w tej odległości. Dawki przy zastosowaniu BC można uznać za zgodne w granicach niepewności z tymi, które zarejestrowano dla napromieniania bez dyskryminatora. Widoczne jest tu jednak niewielkie, stałe przesunięcie wyników w stronę niższych dawek.

Uzyskane wyniki porównano również na Rys. 6.3 z empirycznie wyznaczonym zakresem dawek dla wszystkich rodzajów leczenia z zastosowaniem promieniowania fotonowego z modulowaną intensywnością (IMRT) (Kry i in. 2017). Widoczna jest dysproporcja, sięgająca dwóch rzędów wielkości, pomiędzy narażeniem narządów zlokalizowanych poza objętością tarczową przy zastosowaniu radioterapii fotonowych, a radioterapią protonową, również przy zastosowaniu dyskryminatorów. Wydaje się, że wyniki z powyżej cytowanej pracy mogą nie być spójne w odległościach bliskich objętości tarczowej, gdzie są kilkadziesiąt razy za niskie.





Rys. 6.3 Dawki promieniowania rozproszonego znormalizowane do dawki wewnątrz fantomu 5-latka mierzone detektorami RPL dla wszystkich trzech eksperymentów (Majer i in. 2017; Knežević i in. 2018) w funkcji odległości od izocentrum. Granice górna i dolna (ciągłe, szare linie) przedstawiają empiryczny zakres dawek wyznaczony dla różnych technik IMRT (Kry i in. 2017).

W eksperymencie Knežević i in. mierzono również składową neutronową równoważnika dawki, stosując te same detektory, tj. BD i PADC (UAB) umieszczone wewnątrz fantomu 5-latka. Wyniki te porównano z dawkami neutronowymi otrzymanymi przy zastosowaniu RS i BC w tych samych odległościach od izocentrum (13, 20 i 30 cm) wewnątrz fantomu, co przedstawiono w . Porównanie wyników dla detektorów pęcherzykowych wykazało, że zastosowanie BC nie zwiększyło narażenia na promieniowanie neutronowe nawet na bliskiej odległości od izocentrum, tj. 13 cm ( $133 \mu\text{Sv}/\text{Gy}$  dla BC vs.  $130 \mu\text{Sv}/\text{Gy}$  bez kompensatora). W Tab. 6.2 podano też wyniki podobnych pomiarów wykonanych przez Hälgl i in. (R. A. Hälgl i in. 2014) dla radioterapii protonowej PBS wewnątrz fantomu antropomorficznego RANDO. Mimo różnic w konfiguracji eksperymentów (inny rozmiar fantomu i objętości tarczowej – napromieniano całą prostatę, inne parametry użytego pola protonowego i ustawienia wiązki), wyniki te są zgodne co do rzędów wielkości.

Tab. 6.2 Składowa neutronowa równoważnika dawki znormalizowana do dawki w izocentrum  $H/D_T$  w funkcji odległości od izocentrum dla detektorów BD i PADC (UAB) w fantomie 5-latka - porównanie z danymi literaturowymi (Knežević i in. 2018; R. A. Hälg i in. 2014). Niepewności pomiarów detektorami BD i PADC (UAB) znajdują się w Tab. 4.7, natomiast dla wyników z Hälg i in. przyjęto niepewność standardową 28%.

Składowa neutronowa równoważnika dawki znormalizowana do dawki w izocentrum $H/D_T$ [ $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$ ]							
Odległość od izocentrum [cm]	BD			PADC (UAB)			Detektory śladowe
	RS	BC	Knežević i in.	RS	BC	Knežević i in.	Hälg i in.
13	195	133	130	280	226	130	~500-600
20	57	46	30	107	48	50	-
30	32	12	-	29	33	15	~70

## Podsumowanie i wnioski

Wprowadzenie do użytku klinicznego ołówkowej wiązki skanującej przyczyniło się do upowszechnienia radioterapii protonowej i znacznie zwiększyło jej możliwości terapeutyczne. Budowa Centrum Cyklotronowego Bronowice w IFJ PAN umożliwiła wprowadzenie tej nowoczesnej technologii w Polsce i realizację leczenia, które wcześniej wykonywano jedynie za granicą. Równocześnie fizycy i lekarze z Krakowa stanęli przed zadaniem bezpiecznego wdrożenia radioterapii protonowej do rutyny klinicznej w kraju, co wiązało się z wypracowaniem szeregu procedur i kontroli jakości.

Radioterapia protonowa ze względu na wysoką precyzję przy zachowaniu minimalnego narażenia tkanek zdrowych od samego początku zalecana była szczególnie do leczenia nowotworów wieku dziecięcego, ze względu na ograniczenie późnych efektów ubocznych stosowania promieniowania jonizującego. Zastosowanie tej radioterapii wiąże się jednak z pewnymi ograniczeniami. Leczenie płytkich zmian nowotworowych, szczególnie często występujących u dzieci, wymaga zastosowania dyskriminatora zasięgu (ang. *Range Shifter*, RS) w celu obniżenia energii protonów. Konsekwencją stosowania dyskriminatora RS jest jednak rozproszenie wiązki, pogorszenie jej parametrów i rozkładu dawki. W ramach tej rozprawy zaproponowano zaprojektowanie kompensatora wiązki protonowej (ang. *proton beam compensator*, BC), dopasowanego indywidualnie dla każdego pacjenta. Podejście to wpłynęło na ukierunkowanie i określenie ogólnego celu niniejszej pracy, którym było przygotowanie i wdrożenie do praktyki klinicznej indywidualizowanych kompensatorów wiązki protonowej, wykonanych w technologii druku 3D. Ten ogólny cel pracy został w całości zrealizowany.

W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę materiałową pod kątem użyteczności i bezpieczeństwa użycia materiałów, wykorzystywanych w technologii addytywnej do zastosowania w radioterapii protonowej. Wybrano trzy materiały z tworzyw termoplastycznych dostępnych komercyjnie, stosowanych w technologii FFF/FDM. Dla wybranych filamentów wyznaczono trzema metodami parametr Stosunek Ekwiwalentu Wody (Water Equivalent Ratio, WER): (i) stosując metody obliczeniowe Monte Carlo (MC), (ii) wykorzystując procedurę przygotowywania planów leczenia, tj. wykonując skany CT i obliczając WER w systemie planowania leczenia (ang. *Treatment Planning System*, TPS), a także (iii) poprzez weryfikację dozymetryczną na stanowisku radioterapii protonowej nowotworów oka przy cyklotronie AIC-144 (IFJ PAN). Przygotowano również alternatywny sposób konwersji krzywej kalibracji HU-SPR, oparty na skanach tomograficznych wykonywanych na tomografii dwuenergetycznej (*Dual Energy Computed Tomography*, DECT). Stosując dwie odmienne metody kalibracji wyznaczono parametr Stosunek Zdolności Hamowania (ang. *Stopping Power Ratio*, SPR) dla wydrukowanych próbek i na stanowisku gantry z dedykowaną głowicą skanującą w CCB IFJ PAN zweryfikowano

dozymetrycznie poprawność obliczeń WER. Dla wydruków z ABS uzyskano zgodność eksperymentalnie wyznaczonego WER zarówno z obliczeniami w TPS jak i symulacjami MC na poziomie  $\pm 3\%$ . Zastosowanie materiałów takich jak PLA i PET-G wymagało wprowadzenia korekcji i nadpisywania obliczonych w TPS wartości HU przed włączeniem wykonanych z tych materiałów elementów do planu leczenia pacjenta. Ustalono, że obecnie stosowana krzywa kalibracji, opracowana dla tkanek ludzkich o różnych gęstościach i składzie atomowym, skutkuje niewystarczającą dokładnością przy konwersji HU na SPR dla tych termoplastików. Zastosowanie dodatkowych akcesoriów, wydrukowanych z tych materiałów, każdorazowo wymagać będzie weryfikacji poprzez pomiar rzeczywistej zdolności hamowania wydrukowanego elementu.

Potrzebę nadpisywania wartości HU w TPS będzie można w przyszłości zniwelować poprzez zastosowanie kalibracji opartej na skanach tomograficznych DECT. Wprowadzenie takiej kalibracji do rutynowego zastosowania wymaga jednak czasu i wkładu ze strony firm, które zaimplementują skany DECT do systemów do planowania leczenia. Takie rozwiązanie wymagałoby również wyposażenia ośrodka radioterapii protonowej w nowoczesne aparaty tomograficzne pracujące w systemie dwuenergetycznym i wykonywania każdorazowo dwóch serii zdjęć CT dla dwóch energii. W wielu ośrodkach takie algorytmy kalibracyjne są już testowane. Choć zysk jest najlepiej widoczny w przypadku materiałów nie-tkankowych, w literaturze można znaleźć doniesienia, że zastosowanie kalibracji opartej na DECT skutkuje zmniejszeniem niepewności wyznaczania SPR z 3.5% do nawet 1% i tym samym zmniejszeniem niepewności rozkładu dawki w pacjencie (Hudobivnik i in. 2016; Dedes i in. 2019; Niepel i in. 2020). Taka poprawa dokładności jest w radioterapii znacząca i wpływa na ograniczenie narażenia tkanek zdrowych na uszkodzenia.

Kolejny etap prac obejmował wykonanie indywidualizowanych kompensatorów wiązki protonowej i przetestowanie ich użyteczności. Opracowano procedurę wykonania w technologii druku 3D i akceptacji do użytku terapeutycznego kompensatorów. Wykonano analizę porównawczą planów leczenia, przygotowanych przez pracowników Pracowni Planowania Leczenia (PPL) w CCB, dla konkretnych przypadków nowotworów wieku dziecięcego z zastosowaniem dwóch rodzajów dyskryminatorów zasięgu – RS i BC. Przedstawiono cały proces wykorzystania kompensatora w leczeniu PBS płytko położonych nowotworów wieku dziecięcego, obejmujący weryfikację dozymetryczną materiału, ocenę jednorodności i jakości druku oraz wyznaczenie wartości HU w celu dopasowania prawidłowej wartości do nadpisanie w TPS, etap projektowania i drukowania BC oraz pozycjonowanie pacjenta. Plany leczenia oraz histogramy dawka-objętość (DVH) porównano w kontekście konformalności planu oraz maksymalnego oszczędzenia narażenia tkanek zdrowych i narządów krytycznych. Wyniki potwierdziły, że zastosowanie BC jako dyskryminatora zasięgu pozwoliło na uzyskanie poprawy

pokrycia struktur tarczowych PTV (ang. *Planning Target Volume*), rozkładów dawek i w wielu przypadkach obniżenia dawek, na które narażone były narządy krytyczne. Nie wykazano negatywnego wpływu wykorzystania elementów drukowanych podczas leczenia.

Ostatnim etapem prac było przetestowanie przygotowanych kompensatorów pod kątem generowania promieniowania rozproszonego podczas leczenia. Analizę wykonano przy współpracy z międzynarodową grupą EURADOS Working Group 9 (WG9). Przeprowadzono kampanię pomiarową w CCB z zastosowaniem fantomów dziecięcych oraz zestawu detektorów promieniowania fotonowego i neutronowego, zarówno pasywnych, jak i aktywnych. Uzyskano wyniki kompleksowych pomiarów dawek, pochodzących od promieniowania rozproszonego (fotonowego i neutronowego), wytwarzanego podczas napromieniania z zastosowaniem technologii PBS z zastosowaniem różnych dyskryminatorów zasięgu. Wyniki potwierdziły, że użycie BC jako dyskryminatora nie zwiększa, a w wielu przypadkach nieznacznie zmniejsza te dawki, zapewniając jednocześnie lepszy rozkład dawki podczas leczenia płytko położonych zmian nowotworowych. Biorąc pod uwagę uzyskane podczas realizacji niniejszej pracy wyniki należy stwierdzić, że personalizowane, drukowane kompensatory wiązki protonowej BC mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów pediatrycznych, a wprowadzenie ich do praktyki klinicznej przynosi zyski terapeutyczne.

Warty podkreślenia jest również fakt, że użycie drukowanych kompensatorów to duże osiągnięcie całego zespołu pracowników Pracowni Planowania Leczenia CCB IFJ PAN, kierowanej przez mgr. inż. Tomasza Kajdrowicza. Technika ta, wg. wiedzy autorki tej rozprawy, wprowadzona jako pierwsza w świecie do radioterapii protonowej, umożliwia prowadzenie nowoczesnego leczenia dla dzieci z trudnym położeniem zmian nowotworowych. Autorka rozprawy uważa za swoje szczególne osiągnięcie, że – przedmiot badań mógł zostać zastosowany podczas klinicznie, dzięki wzorowej współpracy z zespołem CCB IFJ PAN oraz grupą EURADOS WG9.

## Bibliografia

- Akbari, Mahmoud Reza, Hassan Yousefnia, i Ehsan Mirrezaei. 2014. „Calculation of Water Equivalent Ratio of Several Dosimetric Materials in Proton Therapy Using FLUKA Code and SRIM Program”. *Applied Radiation and Isotopes* 90: 89–93. [http://www.academia.edu/6732390/Calculation\\_of\\_water\\_equivalent\\_ratio\\_of\\_several\\_dosimetric\\_materials\\_in\\_proton\\_therapy\\_using\\_FLUKA\\_code\\_and\\_SRIM\\_program](http://www.academia.edu/6732390/Calculation_of_water_equivalent_ratio_of_several_dosimetric_materials_in_proton_therapy_using_FLUKA_code_and_SRIM_program).
- Allan, E., A. Stanton, D. Pye, C. Collins, L. Perry, M. Filby, i J. Wilkinson. 1998. „Fractionated High Dose Rate Brachytherapy Moulds--a Precise Treatment for Carcinoma of the Pinna”. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 48 (3): 277–81. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(98\)00059-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(98)00059-0).
- Alssabbagh, Moayyad, Abd Aziz Tajuddin, Mahayuddin Abdulmanap, i Rafidah Zainon. 2017. „Evaluation of 3D printing materials for fabrication of a novel multi-functional 3D thyroid phantom for medical dosimetry and image quality”. *Radiation Physics and Chemistry* 135 (Czerwiec): 106–12. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.02.009>.
- Ambrožová, Iva, Kateřina Pachnerová Brabcová, Vyacheslav A Shurshakov, Raisa V Tolocheck, i Satoshi Kodaira. 2019. „Angular dependence of track-etch detectors HARZLAS TD-1”. *Radiat. Prot. Dosim.* 186: 219–23. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncz206>.
- Arjomandy, Bijan, Narayan Sahoo, George Ciangaru, Ronald Zhu, Xiaofei Song, i Michael Gillin. 2010. „Verification of Patient-Specific Dose Distributions in Proton Therapy Using a Commercial Two-Dimensional Ion Chamber Array”. *Medical Physics* 37 (11): 5831–37. <https://doi.org/10.1118/1.3505011>.
- Arjomandy, Bijan, Narayan Sahoo, Xiaoning Ding, i Michael Gillin. 2008. „Use of a Two-Dimensional Ionization Chamber Array for Proton Therapy Beam Quality Assurance”. *Medical Physics* 35 (9): 3889–94. <https://doi.org/10.1118/1.2963990>.
- Bär, Esther, Arthur Lalonde, Gary Royle, Hsiao-Ming Lu, i Hugo Bouchard. 2017. „The Potential of Dual-Energy CT to Reduce Proton Beam Range Uncertainties”. *Medical Physics* 44 (6): 2332–44. <https://doi.org/10.1002/mp.12215>.
- Bäumer, Christian, Benjamin Koska, Jamil Lambert, Beate Timmermann, Thierry Mertens, i Patrick Takoukam Talla. 2015. „Evaluation of Detectors for Acquisition of Pristine Depth-Dose Curves in Pencil Beam Scanning”. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16 (6): 151–63. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i6.5577>.
- Bazalova, Magdalena, Jean-François Carrier, Luc Beaulieu, i Frank Verhaegen. 2008. „Dual-Energy CT-Based Material Extraction for Tissue Segmentation in Monte Carlo Dose Calculations”. *Physics in Medicine and Biology* 53 (9): 2439–56. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/9/015>.
- Bethe, H. 1930. „Zur Theorie Des Durchgangs Schneller Korpuskularstrahlen Durch Materie”. *Annalen Der Physik* 397 (3): 325–400. <https://doi.org/10.1002/andp.19303970303>.
- Bhargav, Aishwarya, Vijayavenkatraman Sanjairaj, Vinicius Rosa, Lu Wen Feng, i Jerry Fuh Yh. 2018. „Applications of Additive Manufacturing in Dentistry: A Review”. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials* 106 (5): 2058–64. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33961>.
- Bibb, Richard, Dominic Eggbeer, i Robert Williams. 2006. „Rapid manufacture of removable partial denture frameworks”. *Rapid Prototyping Journal* 12 (2): 95–99. <https://doi.org/10.1108/13552540610652438>.
- Bilski, P. 2006. „Dosimetry of densely ionising radiation with three LiF phosphors for space applications”. *Radiation Protection Dosimetry* 120 (1–4): 397–400. <https://doi.org/10.1093/rpd/nci674>.
- Bloch, F. 1933. „Zur Bremsung Rasch Bewegter Teilchen Beim Durchgang Durch Materie”. *Annalen Der Physik* 408 (3): 285–320. <https://doi.org/10.1002/andp.19334080303>.
- Boberek, M., J. Swako, L. Stolarczyk, P. Olko, i M. Waligórski. 2014. „A MONITORING SYSTEM FOR THE 60 MeV RADIOTHERAPY PROTON BEAM AT IFJ PAN USING A SCINTILLATING SCREEN AND A CCD CAMERA”. 2014. /paper/A-

- MONITORING-SYSTEM-FOR-THE-60-MeV-RADIOTHERAPY-AT-Boberek-Swako/a1d184bc399702c34445978de1c86a84e2fedbd5.
- Both, Stefan, Jiajian Shen, Maura Kirk, Liyong Lin, Shikui Tang, Michelle Alonso-Basanta, Robert Lustig, i in. 2014. „Development and Clinical Implementation of a Universal Bolus to Maintain Spot Size During Delivery of Base of Skull Pencil Beam Scanning Proton Therapy”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 90 (1): 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.005>.
- Bragg, W. H., i R. Kleeman. 1904. „On the ionization curves of radium”. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 8 (48): 726–38. <https://doi.org/10.1080/14786440409463246>.
- . 1905. „On the  $\alpha$  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): 318–40. <https://doi.org/10.1080/14786440509463378>.
- Breuer, i Smit. 2000. *Proton Therapy and Radiosurgery (New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg)*.
- Burgkhardt, B., G. Fieg, A. Klett, A. Plewnia, i B. R. L. Siebert. 1997. „The neutron fluence and H\*(10) response of the new LB 6411 rem counter”. *Radiat. Prot. Dosim.* 70.
- Burleson, Sarah, Jamie Baker, An Ting Hsia, i Zhigang Xu. 2015. „Use of 3D Printers to Create a Patient-Specific 3D Bolus for External Beam Therapy”. *J. Appl. Clin. Medical Phys.* 16 (3): 166–78. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i3.5247>.
- Butson, Martin J, Peter K. N Yu, Tsang Cheung, i Peter Metcalfe. 2003. „Radiochromic Film for Medical Radiation Dosimetry”. *Materials Science and Engineering: R: Reports* 41 (3): 61–120. [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(03\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(03)00034-2).
- Canters, Richard A., Irene M. Lips, Markus Wendling, Martijn Kusters, Marianne van Zeeland, Rianne M. Gerritsen, Philip Poortmans, i Cornelia G. Verhoef. 2016. „Clinical Implementation of 3D Printing in the Construction of Patient Specific Bolus for Electron Beam Radiotherapy for Non-Melanoma Skin Cancer”. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 121 (1): 148–53. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.011>.
- Caresana, M., A. Denker, A. Esposito, M. Ferrarini, N. Golnik, E. Hohmann, A. Leuschner, i in. 2014. „Intercomparison of Radiation Protection Instrumentation in a Pulsed Neutron Field”. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 737 (luty): 203–13. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2013.11.073>.
- Craft, Daniel F., i Rebecca M. Howell. 2017. „Preparation and Fabrication of a Full-Scale, Sagittal-Sliced, 3D-Printed, Patient-Specific Radiotherapy Phantom”. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 18 (5): 285–92. <https://doi.org/10.1002/acm2.12162>.
- Craft, Daniel F., Stephen F. Kry, Peter Balter, Mohammad Salehpour, Wendy Woodward, i Rebecca M. Howell. 2018. „Material Matters: Analysis of Density Uncertainty in 3D Printing and Its Consequences for Radiation Oncology”. *Med. Phys.* 45 (4): 1614–21. <https://doi.org/10.1002/mp.12839>.
- Cunha, J. Adam M., Katherine Mellis, Rajni Sethi, Timmy Siau, Atchar Sudhyadhom, Animesh Garg, Ken Goldberg, I.-Chow Hsu, i Jean Pouliot. 2015. „Evaluation of PC-ISO for Customized, 3D Printed, Gynecologic 192-Ir HDR Brachytherapy Applicators”. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16 (1): 5168. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i1.5168>.
- Czopyk, L., M. Klosowski, P. Olko, J. Swakon, M. P. R. Waligorski, T. Kajdrowicz, G. Cuttone, G. a. P. Cirrone, i F. Di Rosa. 2007. „Two-Dimensional Dosimetry of Radiotherapeutical Proton Beams Using Thermoluminescence Foils”. *Radiation Protection Dosimetry* 126 (1–4): 185–89. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm039>.
- Dancewicz, O. L., S. R. Sylvander, T. S. Markwell, S. B. Crowe, i J. V. Trapp. 2017. „Radiological Properties of 3D Printed Materials in Kilovoltage and Megavoltage Photon Beams”. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 38 (czerwiec): 111–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.051>.

- De Saint-Hubert, Marijke, Marija Majer, Hrvoje Hršak, Zdravko Heinrich, Željka Knežević, Saveta Miljanić, Paulina Porwoł, Liliana Stolarczyk, Filip Vanhavere, i Roger M Harrison. 2018. „Out-of-Field Doses in Children Treated for Large Arteriovenous Malformations Using Hypofractionated Gamma Knife and Intensity Modulated Radiation Therapy”. *Radiat. Prot. Dosim.* 181 (2): 100–110. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx301>.
- Dedes, George, Jannis Dickmann, Katharina Niepel, Philipp Wesp, Robert P. Johnson, Mark Pankuch, Vladimir Bashkirov, i in. 2019. „Experimental Comparison of Proton CT and Dual Energy X-Ray CT for Relative Stopping Power Estimation in Proton Therapy”. *Physics in Medicine & Biology* 64 (16): 165002. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab2b72>.
- Didkowska, Joanna, Urszula Wojciechowska, Krzysztof Czaderny, Paweł Olasek, i Agata Ciuba. 2020. „Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku | Cancer in Poland in 2017”, 96.
- Didkowska, Joanna, Urszula Wojciechowska, i Witold Zatoński. 2020. „Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku”, 116.
- Ding, Xuanfeng, Xiaoqiang Li, An Qin, Jun Zhou, Di Yan, Peter Chen, Chinnaiyan Prakash, Craig Stevens, Rohan Deraniyagala, i Peyman Kabolizadeh. 2018. „Redefine the role of range shifter in treating bilateral head and neck cancer in the era of Intensity Modulated Proton Therapy”. *J. Appl. Clin. Medical Phys.* 19 (5): 749–55. <https://doi.org/10.1002/acm2.12416>.
- Dobrzyński, Ludwik. 2013. „Wykłady pt. Energia jądrowa i jej zastosowania (NCBJ). Rodział IV. Detekcja neutronów”. W . [http://ncbj.edu.pl/zasoby/wyklady/ld\\_en\\_jadr\\_zast/04.pdf](http://ncbj.edu.pl/zasoby/wyklady/ld_en_jadr_zast/04.pdf).
- Domingo, C., M. de-San-Pedro, M. J. García-Fusté, M. T. Romero, K. Amgarou, i F. Fernández. 2013. „Estimation of the Response Function of a PADC Based Neutron Dosimeter in Terms of Fluence and Hp(10)”. *Radiat. Meas.*, 25th ICNTS, 50 (marzec): 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2012.02.016>.
- Dziadziuszko, R. 2015. „Wskazania do radioterapii protonowej w Polsce”. [https://ccb.ifj.edu.pl/upload/Wskazania%20do%20radioterapii%20protonowej%20w%20Polsce\(1\).pdf](https://ccb.ifj.edu.pl/upload/Wskazania%20do%20radioterapii%20protonowej%20w%20Polsce(1).pdf).
- „Eclipse Proton Algorithms Reference Guide”. 2020.
- Ehler, Eric D., Brett M. Barney, Patrick D. Higgins, i Kathryn E. Dusenbery. 2014. „Patient Specific 3D Printed Phantom for IMRT Quality Assurance”. *Physics in Medicine and Biology* 59 (19): 5763–73. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/19/5763>.
- Emami, B., J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin, i M. Wesson. 1991. „Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21 (1): 109–22. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90171-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-y).
- Evans, P. M., V. N. Hansen, W. P. M. Mayles, W. Swindell, M. Torr, i J. R. Yarnold. 1995. „Design of Compensators for Breast Radiotherapy Using Electronic Portal Imaging”. *Radiotherapy and Oncology* 37 (1): 43–54. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)01617-P](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)01617-P).
- Farah, J., V. Mares, M. Romero-Expósito, S. Trinkl, C. Domingo, V. Dufek, M. Klodowska, i in. 2015. „Measurement of Stray Radiation within a Scanning Proton Therapy Facility: EURADOS WG9 Intercomparison Exercise of Active Dosimetry Systems: Characterization of Stray Neutrons in Proton Therapy”. *Med. Phys.* 42 (5): 2572–84. <https://doi.org/10.1118/1.4916667>.
- Ferrari, A., P.R. Sala, A. Fasso, i J. Ranft. 2005. „FLUKA: A Multi-Particle Transport Code”. SLAC-R-773, 877507. <https://doi.org/10.2172/877507>.
- Fippel, Matthias, i Martin Soukup. 2004. „A Monte Carlo Dose Calculation Algorithm for Proton Therapy”. *Medical Physics* 31 (8): 2263–73. <https://doi.org/10.1118/1.1769631>.
- Flanz, Jacob, i Thomas Bortfeld. 2013. „Evolution of Technology to Optimize the Delivery of Proton Therapy: The Third Generation”. *Seminars in Radiation Oncology, Controversies in Proton Therapy*, 23 (2): 142–48. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.11.006>.
- Fracchiolla, F, S Lorentini, L Widesott, i M Schwarz. 2015. „Characterization and Validation of a Monte Carlo Code for Independent Dose Calculation in Proton Therapy Treatments



- with Pencil Beam Scanning". *Phys. Med. Biol.* 60 (21): 8601–19. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/21/8601>.
- Frigo, Sean P. 2014. „Radiation Therapy Dosimetry Phantoms”. W *The Phantoms of Medical and Health Physics: Devices for Research and Development*, zredagowane przez Larry A. DeWerd i Michael Kissick, 17–38. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering. New York, NY: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8304-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8304-5_2).
- Gajewski, J., M. Kłosowski, i P. Olko. 2016. „Two-Dimensional Thermoluminescence Dosimetry System for Proton Beam Quality Assurance”. *Radiation Measurements*, Proceedings of the 9th International Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing Radiation (LUMDETR 2015), 90 (lipiec): 224–27. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2015.12.019>.
- García-Fusté, M. J., A. Devienne, M. Romero-Expósito, M. A. Caballero-Pacheco, i C. Domingo. 2020. „Calibration of Neutron Dosimeters for Radiation Protection Use at the ALBA Synchrotron Experimental Hall”. *Radiation Physics and Chemistry* 171 (czerwiec): 108749. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.108749>.
- Gilllin, Michael T., Narayan Sahoo, Martin Bues, George Ciangaru, Gabriel Sawakuchi, Falk Poenisch, Bijan Arjomandy, i in. 2010. „Commissioning of the Discrete Spot Scanning Proton Beam Delivery System at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston”. *Med. Phys.* 37 (1): 154–63. <https://doi.org/10.1118/1.3259742>.
- Golnik, N., M. A. Gryziński, M. Kowalska, K. Meronka, i P. Tulik. 2014. „Characterisation of Radiation Field for Irradiation of Biological Samples at Nuclear Reactor-Comparison of Twin Detector and Recombination Methods”. *Radiation Protection Dosimetry* 161 (1–4): 196–200. <https://doi.org/10.1093/rpd/nct341>.
- Gottschalk, B. 2011. „Lectures (BGtalks.zip) available online for free”. <https://www.ptcog.ch/index.php/lectures-docs-software>.
- Grevillot, Loïc, Markus Stock, Hugo Palmans, Jhonnatan Osorio Moreno, Virgile Letellier, Ralf Dreindl, Alessio Elia, Hermann Fuchs, Antonio Carlino, i Stanislav Vatnitsky. 2018. „Implementation of Dosimetry Equipment and Phantoms at the MedAustron Light Ion Beam Therapy Facility”. *Medical Physics* 45 (1): 352–69. <https://doi.org/10.1002/mp.12653>.
- Gupta, Sumit, Scott C. Howard, Stephen P. Hunger, Federico G. Antillon, Monika L. Metzger, Trijn Israels, Mhamed Harif, i Carlos Rodriguez-Galindo. 2015. „Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries”. W *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*, zredagowane przez Hellen Gelband, Prabhat Jha, Rengaswamy Sankaranarayanan, i Susan Horton. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343626/>.
- Haberer, T., J. Debus, H. Eickhoff, O. Jaekel, D. Schulz-Ertner, i U. Weber. 2004. „The Heidelberg Ion Therapy Center.” *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(04\)80046-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(04)80046-X).
- Hälg, R. A., J. Besserer, M. Boschung, S. Mayer, A. J. Lomax, i U. Schneider. 2014. „Measurements of the Neutron Dose Equivalent for Various Radiation Qualities, Treatment Machines and Delivery Techniques in Radiation Therapy”. *Phys. Med. Biol.* 59 (10): 2457–68. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/10/2457>.
- Hälg, Roger Antoine, i Uwe Schneider. 2020. „Neutron Dose and Its Measurement in Proton Therapy—Current State of Knowledge”. *The British Journal of Radiology* 93 (1107): 20190412. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190412>.
- Hryniewicz, A. 2001. *Człowiek i promieniowanie jonizujące*. PWN.
- Hsu, Shih-Ming, Hsi-Wen Yang, Tien-Chi Yeh, Wei-Lin Hsu, Chin-Hui Wu, Chin-Chang Lu, Wei-Li Chen, i David Y. C. Huang. 2007. „Synthesis and Physical Characteristics of Radiophotoluminescent Glass Dosimeters”. *Radiation Measurements*, Proceedings of the 6th European Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing

- Radiation (LUMDETR 2006), 42 (4): 621–24.  
<https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.01.053>.
- Hsu, Shih-Ming, Shann-Hong Yeh, Meei-Shiow Lin, i Wei-Li Chen. 2006. „Comparison on Characteristics of Radiophotoluminescent Glass Dosimeters and Thermoluminescent Dosimeters”. *Radiation Protection Dosimetry* 119 (1–4): 327–31.  
<https://doi.org/10.1093/rpd/nci510>.
- Hudobivnik, N., F. Schwarz, T. Johnson, G. Dedes, T. Tessonier, F. Verhaegen, C. Thieke, i in. 2016. „MO-FG-CAMPUS-JeP1-04: Evaluating DECT Vs SECT Range Differences in Proton Therapy Using Clinical Data”. *Medical Physics* 43 (6Part31): 3717–18.  
<https://doi.org/10.1118/1.4957341>.
- IAEA. 2001. „Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water; Technical Reports Series No. 398”. *Health Physics* 81 (5): 592–93.  
[https://journals.lww.com/health-physics/Citation/2001/11000/Absorbed\\_Dose\\_Determination\\_in\\_External\\_Beam.17.aspx](https://journals.lww.com/health-physics/Citation/2001/11000/Absorbed_Dose_Determination_in_External_Beam.17.aspx).
- IBA. 2014. „Proton Therapy System. System description.”
- ICRP. 1991. „1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection”. *Annals of the ICRP* 21 (1–3): 1–201.
- ICRU. 1993. „Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (ICRU report 50)”.  
<https://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>.
- . 2007. „Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy (ICRU report 78)”.  
———. 2010. „Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) (ICRU report 83)”.  
ICRU, 85. 2011. „ICRU Report 85: Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation”.  
*Radiation Protection Dosimetry* 150 (4): 550–52. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncs077>.
- Jadrníčková, I., F. Spurny, i A. G. Molokanov. 2008. „To the spectrometry of linear energy transfer in charged particle beams by means of track-etch detectors”. *Phys. Part. Nucl. Lett.* 5: 531–37. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448708001790>.
- Jia, Xun, Xuejun Gu, Josep Sempau, Dongju Choi, Amitava Majumdar, i Steve B. Jiang. 2010. „Development of a GPU-Based Monte Carlo Dose Calculation Code for Coupled Electron–Photon Transport”. *Physics in Medicine and Biology* 55 (11): 3077–86.  
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/11/006>.
- Ju, Sang Gyu, Min Kyu Kim, Chae-Seon Hong, Jin Sung Kim, Youngyih Han, Doo Ho Choi, Dongho Shin, i Se Byeong Lee. 2014. „New Technique for Developing a Proton Range Compensator With Use of a 3-Dimensional Printer”. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 88 (2): 453–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.10.024>.
- Knežević, Ž., I Ambrozova, C Domingo, M De Saint-Hubert, M Majer, I Martínez-Rovira, S Miljanić, i in. 2018. „Comparison of Response of Passive Dosimetry in Scanning Proton Radiotherapy - a Study Using Paediatric Anthropomorphic Phantoms”. *Radiat. Prot. Dosim.* 180 (1–4): 256–60. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx254>.
- Knežević, Ž., Liliana Stolarczyk, Igor Bessieres, Jean Marc Bordy, Saveta Miljanić, i Paweł Olko. 2013. „Photon Dosimetry Methods Outside the Target Volume in Radiation Therapy: Optically Stimulated Luminescence (OSL), Thermoluminescence (TL) and Radiophotoluminescence (RPL) Dosimetry”. *Radiat. Meas.* 57 (październik): 9–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2013.03.004>.
- Kooy, Hanne M., Benjamin M. Clasić, Hsiao-Ming Lu, Thomas M. Madden, Hassan Bentefour, Nicolas Depauw, Judy A. Adams, i in. 2010. „A Case Study in Proton Pencil-Beam Scanning Delivery”. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 76 (2): 624–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.065>.
- Kry, Stephen F., Bryan Bednarz, Rebecca M. Howell, Larry Dauer, David Followill, Eric Klein, Harald Paganetti, Brian Wang, Cheng-Shie Wu, i X. George Xu. 2017. „AAPM TG 158: Measurement and Calculation of Doses Outside the Treated Volume from External-Beam

- Radiation Therapy". *Medical Physics* 44 (10): e391–429. <https://doi.org/10.1002/mp.12462>.
- Krzempek, D., G. Mianowska, N. Bassler, L. Stolarczyk, R. Kopeć, B. Sas-Korczyńska, i P. Olko. 2018. „CALIBRATION OF GAFCHROMIC EBT3 FILM FOR DOSIMETRY OF SCANNING PROTON PENCIL BEAM (PBS)". *Radiation Protection Dosimetry* 180 (1–4): 324–28. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx304>.
- Landry, Guillaume, Joao Seco, Mathieu Gaudreault, i Frank Verhaegen. 2013. „Deriving Effective Atomic Numbers from DECT Based on a Parameterization of the Ratio of High and Low Linear Attenuation Coefficients". *Physics in Medicine and Biology* 58 (19): 6851–66. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/19/6851>.
- Lin, Liyong, Christopher G. Ainsley, Timothy D. Solberg, i James E. McDonough. 2014. „Experimental Characterization of Two-Dimensional Spot Profiles for Two Proton Pencil Beam Scanning Nozzles". *Physics in Medicine and Biology* 59 (2): 493–504. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/2/493>.
- Lindsay, C., J. Kumlin, A. Jirasek, R. Lee, D. M. Martinez, P. Schaffer, i C. Hoehr. 2015. „3D Printed Plastics for Beam Modulation in Proton Therapy". *Physics in Medicine and Biology* 60 (11): N231–40. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/11/N231>.
- Liszka, Małgorzata, Liliana Stolarczyk, Magdalena Kłodowska, Anna Kozera, Dawid Krzempek, Natalia Mojżeszek, Anna Pędracka, Michael Patrick Russell Waligórski, i Paweł Olko. 2018. „Ion Recombination and Polarity Correction Factors for a Plane-Parallel Ionization Chamber in a Proton Scanning Beam". *Med. Phys.* 45 (1): 391–401. <https://doi.org/10.1002/mp.12668>.
- Lomax. 2009. „Charged Particle Therapy: The Physics of Interaction". *The Cancer Journal* 15 (4): 285–91. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181af5cc7>.
- Lomax, A. 1999. „Intensity Modulation Methods for Proton Radiotherapy". *Physics in Medicine and Biology* 44 (1): 185–205. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/1/014>.
- Łukowiak, Magdalena, Karolina Jezierska, Marek Boehlke, Marzena Więcko, Adam Łukowiak, Wojciech Podraza, Mirosław Lewocki, Bartłomiej Masojć, i Michał Falco. 2016. „Utilization of a 3D printer to fabricate boluses used for electron therapy of skin lesions of the eye canthi". *J. Appl. Clin. Medical Phys.* 18 (1): 76–81. <https://doi.org/10.1002/acm2.12013>.
- Madamesila, Joseph, Philip McGeachy, J. Eduardo Villarreal Barajas, i Rao Khan. 2016. „Characterizing 3D Printing in the Fabrication of Variable Density Phantoms for Quality Assurance of Radiotherapy". *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 32 (1): 242–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.09.013>.
- Majer, Marija, Liliana Stolarczyk, Marijke De Saint-Hubert, Damian Kabat, Željka Knežević, Saveta Miljanić, Natalia Mojżeszek, i Roger Harrison. 2017. „Out-of-Field Dose Measurements for 3D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy of a Paediatric Brain Tumour". *Radiat. Prot. Dosim.* 176 (3): 331–40. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx015>.
- Manninen, A.-L., Antero Koivula, i Miika Nieminen. 2012. „The applicability of radiophotoluminescence dosimeter (RPLD) for measuring medical radiation (MR) doses". *Radiation protection dosimetry* 151 (styczeń): 1–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncr463>.
- Mares, V., Maite Romero-Expósito, Jad Farah, Sebastian Trinkl, Carles Domingo, Martin Dommert, Liliana Stolarczyk, i in. 2016. „A Comprehensive Spectrometry Study of a Stray Neutron Radiation Field in Scanning Proton Therapy". *Physics in Medicine and Biology* 61 (11): 4127–40. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/11/4127>.
- Mares, V., A. V. Sannikov, i H. Schraube. 2002. „Response functions of the Andersson–Braun and extended range rem counters for neutron energies from thermal to 10 GeV". *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 476: 341–46.
- Marks, Lawrence B., Ellen D. Yorke, Andrew Jackson, Randall K. Ten Haken, Louis S. Constine, Avraham Eisbruch, Søren M. Bentzen, Jiho Nam, i Joseph O. Deasy. 2010. „The Use of

- Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic". *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76 (3 0): S10–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>.
- Martino, G., M. Durante, i D. Scharadt. 2010. „Microdosimetry Measurements Characterizing the Radiation Fields of 300 MeV/u 12C and 185 MeV/u 7Li Pencil Beams Stopping in Water". *Physics in Medicine and Biology* 55 (12): 3441–49. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/12/011>.
- Matysiak, Witold, Daniel Yeung, Roelf Slopsema, i Zuofeng Li. 2016. „Evaluation of the Range Shifter Model for Proton Pencil-Beam Scanning for the Eclipse v.11 Treatment Planning System". *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 17 (2): 391–404. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i2.5798>.
- Merchant, Thomas E. 2013. „Clinical controversies: Pediatric tumors". *Seminars in radiation oncology* 23 (2): 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.11.008>.
- Michiels, Steven, Ana Maria Barragán, Kevin Souris, Kenneth Poels, Wouter Crijns, John A. Lee, Edmond Sterpin, Sandra Nuyts, Karin Haustermans, i Tom Depuydt. 2018. „Patient-Specific Bolus for Range Shifter Air Gap Reduction in Intensity-Modulated Proton Therapy of Head-and-Neck Cancer Studied with Monte Carlo Based Plan Optimization". *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 128 (1): 161–66. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.006>.
- Michiels, Steven, Antoine D'Hollander, Nicolas Lammens, Mathias Kersemans, Guozhi Zhang, Jean-Marc Denis, Kenneth Poels, i in. 2016. „Towards 3D Printed Multifunctional Immobilization for Proton Therapy: Initial Materials Characterization". *Medical Physics* 43 (10): 5392. <https://doi.org/10.1118/1.4962033>.
- Miljanić, Saveta, Igor Bessieres, Jean-Marc Bordy, Francesco d'Errico, Angela Di Fulvio, Damian Kabat, Željka Knežević, i in. 2013. „Clinical Simulations of Prostate Radiotherapy Using BOMAB-like Phantoms: Results for Photons". *Radiation Measurements*, Proceedings of the Workshop: Dosimetry for Second Cancer Risk Estimation EURADOS Annual Meeting Vienna 2012, 57 (październik): 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2012.12.012>.
- Mirandola, Alfredo, S. Molinelli, G. Vilches Freixas, A. Mairani, E. Gallio, D. Panizza, S. Russo, i in. 2015. „Dosimetric Commissioning and Quality Assurance of Scanned Ion Beams at the Italian National Center for Oncological Hadrontherapy". *Medical Physics* 42 (9): 5287–5300. <https://doi.org/10.1118/1.4928397>.
- Mizumoto, Masashi, Yoshiko Oshiro, Tetsuya Yamamoto, Hidehiro Kohzuki, i Hideyuki Sakurai. 2017. „Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor". *Neurologia medico-chirurgica* 57 (7): 343–55. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0003>.
- Mojżeszek, N., J. Farah, M. Kłodowska, O. Ploc, L. Stolarczyk, M.P.R. Waligórski, i P. Olko. 2017. „Measurement of Stray Neutron Doses inside the Treatment Room from a Proton Pencil Beam Scanning System". *Phys. Med.* 34 (lut): 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.01.013>.
- Molineu, Andrea, David S. Followill, Peter A. Balter, William F. Hanson, Michael T. Gillin, M. Saiful Huq, Avraham Eisbruch, i Geoffrey S. Ibbott. 2005. „Design and Implementation of an Anthropomorphic Quality Assurance Phantom for Intensity-Modulated Radiation Therapy for the Radiation Therapy Oncology Group". *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 63 (2): 577–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.021>.
- Murawski, L., M. Maciak, M. A. Gryzinski, i S. Domanski. 2018. „Investigation on Radiation Shielding Properties of Special Concrete in Neutron Fields". *Radiat. Prot. Dosim.* 180 (1–4): 413–16. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy012>.
- Newhauser, Wayne D., i Rui Zhang. 2015. „The Physics of Proton Therapy". *Physics in Medicine and Biology* 60 (8): R155–209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>.
- Niepel, Katharina Beatrice, Michael Stanislawski, Matthias Wuerl, Fabian Doerringer, Marco Pinto, Olaf Dietrich, Birgit Ertl-Wagner, i in. 2020. „Animal Tissue-Based Quantitative Comparison of Dual-Energy CT to SPR Conversion Methods Using High-Resolution Gel Dosimetry". *Physics in Medicine & Biology*. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abbd14>.

- Nikitichev, Daniil I., Premal Patel, James Avery, Louis J. Robertson, Thore M. Bucking, Kirill Y. Aristovich, Efthymios Maneas, Adrien E. Desjardins, i Tom Vercauteren. 2018. „Patient-Specific 3D Printed Models for Education, Research and Surgical Simulation”. *3D Printing*, listopad. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79667>.
- Oh, Se An, Chang Min Lee, Min Woo Lee, Yeong Seok Lee, Gyu Hwan Lee, Seong Hoon Kim, Sung Kyu Kim, Jae Won Park, i Ji Woon Yea. 2017. „Fabrication of a Patient-Customized Helmet with a Three-Dimensional Printer for Radiation Therapy of Scalp”. *Prog. Med. Phys.* 28 (3): 100. <https://doi.org/10.14316/pmp.2017.28.3.100>.
- Olko, P., B. Marczevska, L. Czopyk, M. A. Czermak, M. Klosowski, i M. P. R. Waligórski. 2006. „New 2-D Dosimetric Technique for Radiotherapy Based on Planar Thermoluminescent Detectors”. *Radiation Protection Dosimetry* 118 (2): 213–18. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncl019>.
- Olsher, R. H., H. H. Hsu, A. Beverding, J. H. Kleck, W. H. Casson, D. G. Vasilik, i R. T. Devine. 2000. „WENDI: An Improved Neutron Rem Meter”. *Health. Phys.* 79 (2): 170–81. <https://doi.org/10.1097/00004032-200008000-00010>.
- Pachnerová Brabcová, Kateřina, Iva Ambrožová, Zlata Kolísková, i Alexandr Malušek. 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 (czerwiec): 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2013.03.012>.
- Packer, Roger J., Tianni Zhou, Emi Holmes, Gilbert Vezina, i Amar Gajjar. 2013. „Survival and Secondary Tumors in Children with Medulloblastoma Receiving Radiotherapy and Adjuvant Chemotherapy: Results of Children’s Oncology Group Trial A9961”. *Neuro. Oncol.* 15 (1): 97–103. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos267>.
- Paddick, Ian. 2000. „A Simple Scoring Ratio to Index the Conformity of Radiosurgical Treatment Plans: Technical Note”. *Journal of Neurosurgery* 93 (supplement\_3): 219–22. [https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement\\_3.0219](https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement_3.0219).
- Paganetti. 2012a. „Proton Therapy Physics, Second Edition”. Routledge & CRC Press. 2012. <https://www.routledge.com/Proton-Therapy-Physics-Second-Edition/Paganetti/p/book/9780367570781>.
- Paganetti, H., i T. Bortfeld. 2005. „Proton Beam Radiotherapy - The State of the Art”. *New Technologies in Radiation Oncology*.
- Paganetti, H., H. Jiang, S. Y. Lee, i H. M. Kooy. 2004. „Accurate Monte Carlo Simulations for Nozzle Design, Commissioning and Quality Assurance for a Proton Radiation Therapy Facility”. *Medical Physics* 31 (7): 2107–18. <https://doi.org/10.1118/1.1762792>.
- Paganetti, Harald. 2012b. „Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations”. *Physics in Medicine and Biology* 57 (11): R99–117. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/R99>.
- . 2017. *Proton Beam Therapy*. <https://doi.org/10.1088/978-0-7503-1370-4>.
- Park, So-Yeon, Chang Heon Choi, Jong Min Park, MinSoo Chun, Ji Hye Han, i Jung-in Kim. 2016. „A Patient-Specific Polylactic Acid Bolus Made by a 3D Printer for Breast Cancer Radiation Therapy”. Zredagowane przez Eric Deutsch. *PLOS ONE* 11 (12): e0168063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168063>.
- Pedroni, Reinhard Bacher, Hans Blattmann, Terence Böhringer, Adolf Coray, Antony Lomax, Shixiong Lin, i in. 1995. „The 200-MeV Proton Therapy Project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual Design and Practical Realization”. *Medical Physics* 22 (1): 37–53. <https://doi.org/10.1118/1.597522>.
- Pedroni, S. Scheib, T. Böhringer, A. Coray, M. Grossmann, S. Lin, i A. Lomax. 2005. „Experimental Characterization and Physical Modelling of the Dose Distribution of Scanned Proton Pencil Beams”. *Physics in Medicine and Biology* 50 (3): 541–61. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/3/011>.
- Pei, Xuan, Boqing Zhang, Yujiang Fan, Xiangdong Zhu, Yong Sun, Qiguang Wang, Xingdong Zhang, i Changchun Zhou. 2017. „Bionic Mechanical Design of Titanium Bone Tissue Implants and 3D Printing Manufacture”. *Materials Letters*, 35th Anniversary of Materials Letters, 208 (grudzień): 133–37. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.04.128>.

- Pelowitz, D.B. 2011. „MCNPX User’s Manual. Version 2.7.0, Los Alamos National Laboratory, LA-CP-11-00438.”
- Perry, J. A. 1987. „RPL Dosimetry, Radiophotoluminescence in Health Physics”. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Rpl-Dosimetry%2C-Radiophotoluminescence-in-Health-Perry/168c5ef885edd495a3e492d5607af6b73726bb24>.
- Piesch, E., i B. Burgkhardt. 2009. „Photoluminescence dosimetry: The alternative in personal monitoring”. *Radioprotection* 29 (styczeń): 39–67. <https://doi.org/10.1051/radiopro/1994021>.
- Piesch, E., B. Burgkhardt, M. Fischer, H.G. Röber, i S. Ugi. 1986. „Properties of Radiophotoluminescent Glass Dosimeter Systems Using Pulsed Laser UV Excitation”. *Radiation Protection Dosimetry* 17 (1–4): 293–97. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a079826>.
- Romero-Expósito, M., C. Domingo, F. Sánchez-Doblado, O. Ortega-Gelabert, i S. Gallego. 2016. „Experimental Evaluation of Neutron Dose in Radiotherapy Patients: Which Dose?” *Med. Phys.* 43 (1): 360. <https://doi.org/10.1118/1.4938578>.
- Saini, Jatinder, Ning Cao, Stephen R. Bowen, Miguel Herrera, Daniel Nicewonger, Tony Wong, i Charles D. Bloch. 2016. „Clinical Commissioning of a Pencil Beam Scanning Treatment Planning System for Proton Therapy”. *International Journal of Particle Therapy* 3 (1): 51–60. <https://doi.org/10.14338/IJPT-16-0000.1>.
- Saito, Masatoshi. 2012. „Potential of Dual-Energy Subtraction for Converting CT Numbers to Electron Density Based on a Single Linear Relationship”. *Medical Physics* 39 (4): 2021–30. <https://doi.org/10.1118/1.3694111>.
- Saito, Masatoshi, i Shota Sagara. 2017. „Simplified Derivation of Stopping Power Ratio in the Human Body from Dual-Energy CT Data”. *Medical Physics* 44 (8): 4179–87. <https://doi.org/10.1002/mp.12386>.
- Schaffner, B., i E. Pedroni. 1998. „The Precision of Proton Range Calculations in Proton Radiotherapy Treatment Planning: Experimental Verification of the Relation between CT-HU and Proton Stopping Power”. *Physics in Medicine and Biology* 43 (6): 1579–92. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/6/016>.
- Schaffner, B., E. Pedroni, i A. Lomax. 1999. „Dose Calculation Models for Proton Treatment Planning Using a Dynamic Beam Delivery System: An Attempt to Include Density Heterogeneity Effects in the Analytical Dose Calculation”. *Physics in Medicine and Biology* 44 (1): 27–41. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/1/004>.
- Schiavi, A., M. Senzacqua, S. Pioli, A. Mairani, G. Magro, S. Molinelli, M. Ciocca, G. Battistoni, i V. Patera. 2017. „Fred: A GPU-Accelerated Fast-Monte Carlo Code for Rapid Treatment Plan Recalculation in Ion Beam Therapy”. *Physics in Medicine and Biology* 62 (18): 7482–7504. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa8134>.
- Schneider, Uwe, i Roger Hälgl. 2015. „The Impact of Neutrons in Clinical Proton Therapy”. *Frontiers in Oncology* 5 (październik). <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00235>.
- Schneider, Uwe, Eros Pedroni, i Antony Lomax. 1996. „The Calibration of CT Hounsfield Units for Radiotherapy Treatment Planning”. *Physics in Medicine and Biology* 41 (1): 111–24. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/41/1/009>.
- Schwarz, Marco. 2011. „Treatment planning in proton therapy”. *The European Physical Journal Plus* 126: 1–10. <https://doi.org/10.1140/epjp/i2011-11067-y>.
- Shen, Jiajian, Bryce C. Allred, Daniel G. Robertson, Wei Liu, Terence T. Sio, Nicholas B. Remmes, Sameer R. Keole, i Martin Bues. 2017. „A Novel and Fast Method for Proton Range Verification Using a Step Wedge and 2D Scintillator”. *Medical Physics* 44 (9): 4409–14. <https://doi.org/10.1002/mp.12439>.
- Shen, Jiajian, Wei Liu, Aman Anand, Joshua B. Stoker, Xiaoning Ding, Mirek Fatyga, Michael G. Herman, i Martin Bues. 2015. „Impact of range shifter material on proton pencil beam spot characteristics”. *Medical Physics* 42 (3): 1335–40. <https://doi.org/10.1118/1.4908208>.
- Siebert, B. R. L., i H. Schuhmacher. 1995. „Quality Factors, Ambient and Personal Dose Equivalent for Neutrons, Based on the New ICRU Stopping Power Data for Protons and

- Alpha Particles". *Radiat. Prot. Dosim.* 58 (3): 177–83. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a082612>.
- Soukup, Martin, Matthias Fippel, i Markus Alber. 2005. „A Pencil Beam Algorithm for Intensity Modulated Proton Therapy Derived from Monte Carlo Simulations". *Physics in Medicine and Biology* 50 (21): 5089–5104. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/21/010>.
- Steliarova-Foucher, Eva, Murielle Colombet, Lynn A. G. Ries, Florencia Moreno, Anastasia Dolya, Freddie Bray, Peter Hesselning, i in. 2017. „International Incidence of Childhood Cancer, 2001–10: A Population-Based Registry Study". *The Lancet Oncology* 18 (6): 719–31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
- Stolarczyk, L, S Trinkl, M Romero-Expósito, N Mojżeszek, I Ambrozova, C Domingo, M Davidková, i in. 2018. „Dose Distribution of Secondary Radiation in a Water Phantom for a Proton Pencil Beam—EURADOS WG9 Intercomparison Exercise". *Phys. Med. Biol.* 63 (8). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aab469>.
- Swakon, J., P. Olko, D. Adamczyk, T. Cywicka-Jakiel, J. Dabrowska, B. Dulny, L. Grzanka, i in. 2010. „Facility for proton radiotherapy of eye cancer at IFJ PAN in Krakow". *Radiat. Meas., PROCEEDINGS OF THE 11TH SYMPOSIUM ON NEUTRON AND ION DOSIMETRY*, 45 (10): 1469–71. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.06.020>.
- Swakoń, Jan. 2019. „Zastosowanie wiązek z cyklotronów AIC-144 i Proteus C-235 do radioterapii protonowej nowotworów oka w IFJ PAN". *IFJ PAN*.
- Ślosarek, Krzysztof, Wojciech Osewski, Aleksandra Grządziel, Michał Radwan, Łukasz Dolla, Marta Szlag, i Małgorzata Stąpór-Fudzińska. 2015. „Integral Dose: Comparison between Four Techniques for Prostate Radiotherapy". *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: Journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology* 20 (2): 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.10.010>.
- Titt, Uwe, Dragan Mirkovic, Gabriel O Sawakuchi, Luis A Perles, Wayne D Newhauser, Phillip J Taddei, i Radhe Mohan. 2010. „Adjustment of the Lateral and Longitudinal Size of Scanned Proton Beam Spots Using a Pre-Absorber to Optimize Penumbrae and Delivery Efficiency". *Phys. Med. Biol.* 55 (23): 7097–7106. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/23/S10>.
- Tourovsky, A., A Lomax, U. Schneider, i E. Pedroni. 2005. „Monte Carlo Dose Calculations for Spot Scanned Proton Therapy." *Physics in Medicine and Biology* 50 (5): 971–81. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/5/019>.
- Tulik, Piotr, Monika Tulik, Maciej Maciak, Natalia Golnik, Damian Kabat, Tomasz Byrski, i Jan Lesiak. 2018. „Investigation of Secondary Mixed Radiation Field around a Medical Linear Accelerator". *Radiation Protection Dosimetry* 180 (1–4): 252–55. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx199>.
- Ulmer, W., i B. Schaffner. 2011. „Foundation of an Analytical Proton Beamlet Model for Inclusion in a General Proton Dose Calculation System". *Radiation Physics and Chemistry* 80 (3): 378–89. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2010.10.006>.
- Verhey, Lynn J. 1995. „Immobilizing and Positioning Patients for Radiotherapy". *Seminars in Radiation Oncology, Innovations in Treatment Delivery*, 5 (2): 100–114. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(95\)80004-2](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(95)80004-2).
- Wambersie, André, Paul M. DeLuca, i Stephen M. Seltzer. 2005. „PREFACE". *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 5 (1): 1–2. <https://doi.org/10.1093/jicru/ndi004>.
- Wei, Jikun, George A. Sandison, Wen-Chien Hsi, Michael Ringor, i Xiaoyi Lu. 2006. „Dosimetric Impact of a CT Metal Artefact Suppression Algorithm for Proton, Electron and Photon Therapies". *Physics in Medicine and Biology* 51 (20): 5183–97. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/20/007>.
- White, D. R., J. Booz, R. V. Griffith, J. J. Spokas, i I. J. Wilson. 1989. „Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement (Report 44)". *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* os23 (1): NP-NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os23.1.Report44>.
- Wilson, R. R. 1946. „Radiological Use of Fast Protons". *Radiology* 47 (5): 487–91. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>.

- Wochnik, A., L. Stolarczyk, I. Ambrožová, M. Davidková, M. De Saint-Hubert, S. Domański, C. Domingo, i in. 2021. „Out-of-Field Doses for Scanning Proton Radiotherapy of Shallowly Located Paediatric Tumours-a Comparison of Range Shifter and 3D Printed Compensator”. *Physics in Medicine and Biology* 66 (3): 035012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abcb1f>.
- Wochnik, Agnieszka, Jan Swakoń, i Paweł Olko. 2019. „Water Equivalence of Various 3D Printed Materials for Proton Therapy - Monte Carlo Simulation, Treatment Planning Modelling and Validation by Measurements”. <http://rifj.ifj.edu.pl/handle/item/305>.
- Woodard, H. Q., i D. R. White. 1986. „The Composition of Body Tissues”. *The British Journal of Radiology* 59 (708): 1209–18. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-59-708-1209>.
- Yang, M, X R Zhu, PC Park, Uwe Titt, R Mohan, G Virshup, J Clayton, i L Dong. 2012. „Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration”. *Physics in Medicine and Biology* 57 (13): 4095–4115. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/13/4095>.
- Y.C., David, i Shih-Ming Hsu. 2011. „Radio-Photoluminescence Glass Dosimeter (RPLGD)”. W *Advances in Cancer Therapy*, zredagowane przez Hala Gali-Muhtasib. InTech. <https://doi.org/10.5772/23710>.
- Zhang, Rui, Phillip J Taddei, Markus M Fitzek, i Wayne D Newhauser. 2010. „Water equivalent thickness values of materials used in beams of protons, helium, carbon and iron ions”. *Physics in medicine and biology* 55 (9): 2481–93. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/9/004>.
- Zheng, Yuanshui, Yixiu Kang, Omar Zeidan, i Niek Schreuder. 2016. „An End-to-End Assessment of Range Uncertainty in Proton Therapy Using Animal Tissues”. *Physics in Medicine and Biology* 61 (22): 8010–24. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/22/8010>.
- Zhu, X. R., F. Poenisch, M. Lii, G. O. Sawakuchi, U. Titt, M. Bues, X. Song, i in. 2013. „Commissioning Dose Computation Models for Spot Scanning Proton Beams in Water for a Commercially Available Treatment Planning System”. *Medical Physics* 40 (4): 041723. <https://doi.org/10.1118/1.4798229>.
- Ziegler, J. F. 1999. „Comments on ICRU Report No. 49: Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles”. *Radiation Research* 152 (2): 219–22.
- Zielczyński, M., M. Golnik, i M. A. Gryziński. 2008. „Applications of Recombination Chambers in the Dosimetry of High Energy Radiation Fields”. *Nukleonika* 53: 45–52.
- Zou, Wei, Ted Fisher, Miao Zhang, Leonard Kim, Ting Chen, Venkat Narra, Beth Swann, i in. 2015. „Potential of 3D Printing Technologies for Fabrication of Electron Bolus and Proton Compensators”. *J. Appl. Clin. Medical Phys.* 16 (3): 90–98. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i3.4959>.



## Materiały dodatkowe

Przedstawione w niniejszym aneksie algorytmy zostały napisane przez zespół badaczy z Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), zakładu Fizyki Medycznej pod kierownictwem prof. dr Katii Parodi w Monachium, gdzie Autorka rozprawy realizowała staż zagraniczny w terminie: 7.10.2019-31-10.2019. W ramach realizacji celów rozprawy Autorka zaadaptowała i dostosowała skrypty do tomografu komputerowego oraz fantomu kalibracyjnego znajdujących się w CCB IFJ PAN.

W celu wykonania kalibracji oraz wyznaczenia mapy parametrów SPR (parametru SPR dla każdego voxela skanu tomograficznego) należy przygotować pliki wejściowe:

- 1) Plik tekstowy o nazwie filename\_phantomscans\_(...) zawierający ścieżki do skanów tomograficznych fantomu dla wszystkich energii z podziałem na skany z wkładami kostnymi oraz wkładami odpowiadającymi tkankom miękkim. Ważne: obrazy tomograficzne powinny być w formacie .mha (funkcja, przekształcająca obraz w formacie .dcm na .mha – patrz 4.16);
- 2) Plik tekstowy o nazwie InsertOrder\_(...) zawierający w kolejności nazwy wkładów i ich położenie na skanach CT;
- 3) Plik tekstowy o nazwie CalibrationValuePath, zawierający ścieżkę dostępu do pliku CT\_values\_DECT\_calibration\_folder, tj. do wyliczonych podczas procedury kalibracji liczb CT dla skanu fantomu kalibracyjnego;

Te pliki powinny się znajdować w jednym folderze o nazwie DECT-calibration\_folder\_(...).

Dodatkowym plikiem wejściowym jest dokument zawierający informacje od producenta o składach pierwiastkowych wkładów do fantomu kalibracyjnego, na podstawie których następnie można wyliczyć: względną gęstość elektronową,  $\hat{\rho}_e$  (wzór 4.1 w rozprawie, tutaj funkcja 4.2 -> 4.9), średni potencjał jonizacji tkanek,  $\hat{I}$  (wzór 4.2 w rozprawie, tutaj funkcja 4.2 -> 4.10) oraz efektywną liczbę atomową,  $Z_{eff}$  (wzór 4.3 w rozprawie, tutaj funkcja 4.8) dla każdego wkładu.

## 1. Algorytm obliczeniowy dla procedury kalibracyjnej DECT dla fantomu kalibracyjnego CIRS, stosowanego w CCB IFJ PAN, przygotowany w programie MATLAB

Zadaniem tego skryptu jest wyznaczenie średnich wartości liczb CT oraz MU\_RATIO, czyli tzw. Dual energy index (DEI, w funkcji copyCalibrationHU zmieniono nazewnictwo)  $(U_L - U_H)/(U_L + U_H)$  dla fantomu kalibracyjnego z dedykowanymi wkładami z materiałów tkankopodobnych. Aby wyznaczyć te wartości, trzeba wcześniej przygotować odpowiednią maskę (algorytm nr 3), która wskaże, w którym miejscu znajduje się dany wkład o parametrach fizycznych, wskazanych przez producenta.

```
clear all
close all

scanfolder = '/../.../DECT_calibration_folder/';

%% Constants
n=3.3; % Zeff exponent (landry 2013)
[~,scanname,~] = fileparts(fileparts(scanfolder));
disp(['scan name: ' scanname]);

%% get inserts mean values and standard deviation (for 80kVp and 140kVp)
disp('loading mean values for calibration phantom...')
load([scanfolder 'CalibrationValuePath.mat']);
tic
try
    load(CalibrationValuePath)
catch
    disp('no mean CT values file found')
    disp('calculate CT values:')
    %% load merged_filenames
    disp('loading filenames...')
    filename = dir([scanfolder 'filename*.mat']);
    try
        load([scanfolder filename.name], 'merged_filenames')
    catch
        disp('no merged_filename file found')
    end
    clear filename
    %% Read CT files
    disp('loading CT files...')
    tic
    [CtGrid.CT, ~, CtGrid.DEI] = getPhantomCts(merged_filenames);
    toc
```

```

clear merged_filenames
%% Load Masks
disp('loading masks...')
maskname = dir([scanfolder 'Masks*.mat']);
tic
try
    load([scanfolder maskname.name], 'mask_phantoms')
catch
    disp('no mask file found')
end
toc
[CT_values_calibration, MU_RATIO_values_calibration] = getMeanCtNumbers(CtGrid.CT,
CtGrid.DEI, mask_phantoms);
CalibrationValuePath = [scanfolder 'CT_values_DECT_' scanname '.mat'];
save(CalibrationValuePath,'CT_values_calibration','MU_RATIO_values_calibration')
try
    save([scanfolder 'scandata.mat'],'CalibrationValuePath','-append')
catch
    save([scanfolder 'scandata.mat'],'CalibrationValuePath')
end
end
toc
clear maskname CalibrationValuePath mask_phantoms

```

## **2. Algorytm obliczeniowy dla procedury wyznaczania parametru SPR na podstawie tomografii dwuenergetycznej DECT, przygotowany w programie MATLAB**

Zadaniem tego skryptu jest wyznaczenie mapy parametrów SPR, tj. wyliczenie wartości SPR dla każdego woksela skanu CT. Do prawidłowego wykonania skryptu niezbędne są wyznaczone wcześniej w procedurze kalibracyjnej liczby CT oraz DEI każdego wkładu fantomu kalibracyjnego. Skrypt wymaga również wprowadzenia odpowiedniej maski (algorytm nr 3), której zadaniem jest wskazanie miejsca na obrazach CT, w których znajdują się konkretne wkłady.

Pierwszym etapem realizacji skryptu jest wczytanie informacji o fantomie CIRS (od producenta), następnie wczytanie wartości liczb CT i indeksu DEI dla skanów tego fantomu i wkładów kalibracyjnych, które uzyskano za pomocą algorytmu nr 1. Następnie wczytuje się skany CT fantomu z wkładami o nieznanymi właściwościami fizycznych. Następnym etapem jest wyznaczenie współczynników kalibracyjnych:  $a, b, \alpha, \gamma_L, c_1$  i  $c_2$  (odpowiednie wzory w rozprawie to 4.4, 4.5 i 4.6), po czym korzystając z tych współczynników, dla wkładów o

nieznanych parametrach wyznacza się kolejno: względną gęstość elektronową (funkcja 4.13), efektywna liczbę atomową oraz potencjał jonizacji (funkcja 4.14). Ostatnim etapem jest wyliczenie parametru SPR (funkcja 4.15).

```

%% Code initially written by G. Landry at MAASTRO clinic and LMU Munich
%% SPR calculation changed to Saito et al. 2017 formulation by F. Doerringer at LMU
Munich, 2018 reformulated by KN, adjusted for IFJ application by AW

%% SPR evaluation

close all
clear all

%%
scanfolder = '..\..\DECT_calibration_folder\';

WRITEMHA = 1;

%% Constants
BETA = 0.5562; %200MeV
Iwater = 78; % according to new (2015) ICRU report

fitParam.eanSeparation = 8.8; % separation value between soft and bone tissue, needed for
Zeff2I fit
fitParam.eanExponent = 3.3; % Zeff exponent according to Saito 2017

CIRSpath = ..\..\A_Z_composition_CIRS_IFJ.mat';

%%%%%%%%%%%%%%
%%
%% load inputs
%%%%%%%%%%%%%%

disp('loading filenames...')
tic
filename = dir([scanfolder 'filename_phantomscans.mat']);
try
    load([scanfolder filename.name], 'merged_filenames')
catch
    disp('no merged_filename file found')
end
toc
clear filename

```

```
disp('load Calibration values...')
tic
dataname = dir([scanfolder 'CalibrationValuePath.mat']);
try
    load([scanfolder dataname.name], 'CalibrationValuePath')
    load(CalibrationValuePath, 'CT_values_calibration')
    disp(['loaded CT calibration values from ' CalibrationValuePath])
catch
    disp('no CT calibration values file found')
end

try
    load([scanfolder dataname.name], 'CalibrationValuePath')
    load(CalibrationValuePath, 'MU_RATIO_values_calibration')
    disp(['loaded MU_RATIO calibration values from ' CalibrationValuePath])
catch
    disp('no MU_RATIO calibration values file found')
end
clear dataname CalibrationValuePath

%% Read CT files
disp('loading CT files...')
tic
[CtGrid.CT, ~, CtGrid.DEI] = getPhantomCts(merged_filenames);
toc
% clear merged_filenames

%% Load calibration phantom insert properties
[CIRS] = getPhantomInsertProperties(scanfolder, CIRSpath); %needs Insertorder_*.mat

[CIRS] = copyCalibrationHU(CIRS, CT_values_calibration, MU_RATIO_values_calibration);

CIRS.ean = calculate_ean_reference(fitParam.eanExponent,CIRS);

clear CT_values_calibration MU_RATIO_values_calibration

%% Calculate fit parameters from calibration

ean_water =
((11.2*1/1.008+88.8*8/15.99*8^fitParam.eanExponent)/(11.2*1/1.008+88.8*8/15.99))^(1/fitPa
ram.eanExponent);
Z_help = (CIRS.ean/ean_water).^fitParam.eanExponent -1; % Saito eq. 3, left side
x_help = (CIRS.measuredMean.CT80.HU + 1000)/(1000.*CIRS.red)-1; % Saito eq. 3, right
side. gamma to be fitted.
I_help = log(CIRS.I)-log(Iwater); % Saito eq. 6, left side. c's to be fitted.

fitParam.eanSeparationToI = (fitParam.eanSeparation/ean_water).^fitParam.eanExponent -1;
```

```

Index_Z_soft = find(Z_help <= fitParam.eanSeparationToI);
Index_Z_bone = (1:length(Z_help))';
Index_Z_bone(Index_Z_soft)=[];

% % Saito eq. 2 fitted to reference red. fit parameters obtained: a,b,alpha
funcAlpha=@(alpha)fit_red(alpha, CIRS.measuredMean.CT80.HU,
CIRS.measuredMean.CT140.HU, CIRS.red);
[fitParam.red, resnorm, residual,~, ~, ~, jacobian] = lsqnonlin(funcAlpha,[0 0 0],[-1 -1 -1],[2
2 2]);
%standard error SE:
covarmat = inv(transpose(jacobian)*jacobian);
dof = length(residual) - length(fitParam.red); clear SE
for i = 1:size(covarmat,1)
SE(1,i) = sqrt(covarmat(i,i)*resnorm/dof);
end
%confidence interall:
fitParam.red
% SE
t_95 = tinv(0.05,dof)*SE

% % Saito eq. 3 fitted to reference Zeff. fit parameter obtained: gamma
funcGamma=@(gamma)fit_EANRED2gamma(gamma, x_help, Z_help);
[fitParam.gamma, resnorm, residual,~, ~, ~, jacobian] = lsqnonlin(funcGamma,[8 0],[7 -
1],[11 1]);
%standard error SE:
clear covarmat; covarmat = inv(transpose(jacobian)*jacobian);
dof = length(residual) - length(fitParam.gamma); clear SE
for i = 1:size(covarmat,1)
SE(1,i) = sqrt(covarmat(i,i)*resnorm/dof);
end
%confidence interall:
fitParam.gamma
% SE
t_95 = tinv(0.05,dof)*SE

funcZeff2I=@(c)fit_Zeff2I(c, Z_help(Index_Z_soft), I_help(Index_Z_soft));
[fitParam.eanSoft, resnorm, residual,~, ~, ~, jacobian] = lsqnonlin(funcZeff2I,[0 0],[-1 -1],[1
1]);
%standard error SE:
clear covarmat; covarmat = inv(transpose(jacobian)*jacobian);
dof = length(residual) - length(fitParam.eanSoft); clear SE
for i = 1:size(covarmat,1)
SE(1,i) = sqrt(covarmat(i,i)*resnorm/dof);
end
%confidence interall:
fitParam.eanSoft

```

```

% SE
t_95 = tinv(0.05,dof)*SE

funcZeff2I=@(c)fit_Zeff2I(c, Z_help(Index_Z_bone), I_help(Index_Z_bone));
[fitParam.eanBone, resnorm, residual,~, ~, ~, jacobian] = lsqnonlin(funcZeff2I,[0 0],[-1 -1],[1
1]);
%standard error SE:
clear covarmat; covarmat = inv(transpose(jacobian)*jacobian);
dof = length(residual) - length(fitParam.eanBone); clear SE
for i = 1:size(covarmat,1)
SE(1,i) = sqrt(covarmat(i,i)*resnorm/dof);
end
%confidence interall:
fitParam.eanBone
% SE
t_95 = tinv(0.05,dof)*SE

clear Z_help x_help I_help Index_Z_soft Index_Z_bone funcAlpha funcGamma funcZeff2I
funcZeff2I

%% Convert CT numbers to rho_e, Zeff and I with calibration of CIRS phantom (converting for
any images)

CtGrid.RED = cell(size(CtGrid.CT,1),1);
CtGrid.EAN = cell(size(CtGrid.CT,1),1);
CtGrid.lnI = cell(size(CtGrid.CT,1),1);

for j = 1:size(CtGrid.CT,1)
[CtGrid.RED{j,1}] = HU2RED(CtGrid.CT{j,1},CtGrid.CT{j,2},fitParam.red); % Saito eq.
2
[CtGrid.EAN{j,1}, CtGrid.lnI{j,1}] =
HURED2EAN_I(CtGrid.CT{j,1},CtGrid.RED{j,1},fitParam.ean_water,Iwater); % Saito eq. 3 +
6 rearranged for Zeff and I
CtGrid.I{j,1} = exp(CtGrid.lnI{j,1});
end

%% Calculate SPR and I-values for different phantoms

CtGrid.SPR = cell(size(CtGrid.CT,1),size(CtGrid.CT,2));

for j = 1:size(CtGrid.CT,1)
CtGrid.SPR{j,1} =
calc_SPR_Saito(CtGrid.RED{j,1},CtGrid.CT{j,1},fitParam,BETA,Iwater); % Saito eq. 8 (in
first form)
end
clear j

```

```

%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%
%% Save results
%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%

```

```

if WRITEMHA == 1
    disp('Save results')
end

for j = 1:size(CtGrid.CT,1)
    filepath = fileparts(merged_filenames{1,2,j})
    [~,info_delete] = readmha(merged_filenames{1,2,j});
    %save results
    if WRITEMHA == 1
        writemha([filepath '/A8_Saito_SPR_' num2str(j)
'.mha'],CtGrid.SPR{j,1},info_delete.Offset,info_delete.ElementSpacing,'float');
    end
end

```

### 3. Algorytm, stosowany do przygotowania maski, nakładanej na obrazy CT w celu odczytu średnich wielkości HU dla wkładów, umieszczonych wewnątrz fantomu

Zadaniem tego skryptu jest przygotowanie maski, która wskaże, w którym miejscu znajduje się dany wkład o parametrach fizycznych, wskazanych przez producenta lub każdy inny wkład o nieznanymi parametrach fizycznych. Maska jest dedykowana konkretnemu fantomowi kalibracyjnemu, w tym przypadku jest to fantom CIRS EDP (Electron Density Phantom, Model 062M, CIRS Inc.), stosowany do wykonania krzywej kalibracji dla terapii protonowej w CCB IFJ PAN.

```

%% load inputs
%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%

```

```

scanfolder = '/../.../DECT_calibration_folder /';

disp('loading filenames...')
tic
filename = dir([scanfolder 'filename*.mat']);
try
    load([scanfolder filename.name], 'merged_filenames')

```



**catch**

```
disp('no merged_filename file found')
```

**end**

```
toc
```

```
clear filename
```

```
RUN_CALCULATE_MASKS = 1;
```

```
%% Read CT files
```

```
CT = cell(size(merged_filenames,1),size(merged_filenames,2));
```

```
CT_info = cell(size(merged_filenames,1),size(merged_filenames,2));
```

```
disp('reading CT files...')
```

```
for j = 1:4 %size(merged_filenames,3) so number of phantoms
```

```
  for i = 1:size(merged_filenames,1)
```

```
    [CT{j,i},CT_info{j,i}] = readmha(merged_filenames{i,2,j}); % 1mm
```

```
  end
```

```
end
```

```
clear i j
```

```
%% Create Masks (1mm CT scan)
```

```
if RUN_CALCULATE_MASKS
```

```
  mask_phantoms = cell(size(CT,1),1);
```

```
  for j = 1:4%size(CT,1)
```

```
    if j == 1 % CIRS Phantom HEAD with only bones inserts
```

```
      sample_width = 60; % Pixel spacing: Insert diameter/size of pixel in transversal direction  
(AIR BUBBLE EXCLUDED)
```

```
      CT_null_1mm = zeros(512,512,size(CT{j,1},3))~=zeros(512,512,size(CT{j,1},3)); %  
CT size
```

```
      slices_cutoff = [40 90];% upper and lower bound on z axis, 40-90 for inserts without  
water, 55-80 with water, then sample_width should be smaller
```

```
      resulty = [249];% center of column on x axis(vv)
```

```
      resultx = [412];% center of column on y axis(vv)
```

```
      mask_help = cell(14,1); %numbers of sample (used in all iteration, for that a big size  
(14)
```

```
      mask_help{1,1} = CT_null_1mm;
```

```
      figure;imagesc(CT{j,1}(:, :, 28));
```

```
      slice=slices_cutoff(1,1);
```

```
      roi = imellipse(gca,[resultx(1,1)-sample_width/2 resulty(1,1)-sample_width/2  
sample_width sample_width]./1);
```

```
      mask_help{1,1}(:, :, slice) = createMask(roi);
```

```
      clear roi;
```

```
      mask_phantoms{j,1} = mask_help(~cellfun('isempty',mask_help));
```

```
      clear mask_help
```

```

end

if j == 2 % CIRS Phantom HEAD with corresponding inserts (without bones)
    sample_width = 60; % Pixel spacing: Insert diameter/size of pixel in transversal direction
(AIR BUBBLE EXCLUDED)
    CT_null_1mm = zeros(512,512,size(CT{j,1},3))~=zeros(512,512,size(CT{j,1},3)); %
CT size

    slices_cutoff = [40 90];% upper and lower bound on z axis
    resulty = [140 96 144 254 362 406 356];% center of column on x axis(vv)
    resultx = [366 255 149 106 152 262 369];% center of column on y axis(vv)

    figure;imagesc(CT{j,1}(:,:,28));
    for s=1:7
        mask_help{s,1} = CT_null_1mm;
        slice=slices_cutoff(1,1);
        roi = imellipse(gca,[resultx(1,s)-sample_width/2    resulty(1,s)-sample_width/2
sample_width sample_width]./1);
        mask_help{s,1}(:,:,slice) = createMask(roi);
        clear roi;
    end

    mask_phantoms{j,1}= mask_help(~cellfun('isempty',mask_help));
    clear mask_help
end

if j == 3 % CIRS Phantom BODY with only bones inserts
    sample_width = 37; % Pixel spacing: Insert diameter/size of pixel in transversal direction
(AIR BUBBLE EXCLUDED)
    CT_null_1mm = zeros(512,512,size(CT{j,1},3))~=zeros(512,512,size(CT{j,1},3)); %
CT size

    slices_cutoff = [30 75];% upper and lower bound on z axis, 30-75 for inserts without
water, 45-65 with water, then sample_width should be smaller
    resulty = [255 394];% center of column on x axis(vv)
    resultx = [359 117];% center of column on y axis(vv)

    figure;imagesc(CT{j,1}(:,:,28));
    for s=1:2
        mask_help{s,1} = CT_null_1mm;
        slice=slices_cutoff(1,1);
        roi = imellipse(gca,[resultx(1,s)-sample_width/2    resulty(1,s)-sample_width/2
sample_width sample_width]./1);
        mask_help{s,1}(:,:,slice) = createMask(roi);
        clear roi;
    end

    mask_phantoms{j,1}= mask_help(~cellfun('isempty',mask_help));

```

```

clear mask_help
end

if j == 4 % CIRS Phantom BODY with corresponding inserts (without bones)
    sample_width = 37; % Pixel spacing: Insert diameter/size of pixel in transversal direction
    (AIR BUBBLE EXCLUDED)
    CT_null_1mm = zeros(512,512,size(CT{j,1},3))~=zeros(512,512,size(CT{j,1},3)); %
    CT size

    slices_cutoff = [30 75];% upper and lower bound on z axis
    resulty = [183 255 153 452 183 116 256 394 328 255 358 58 327 116];% center of column
    on x axis(vv)
    resultx = [330 59 257 256 185 396 153 395 184 445 257 257 329 117];% center of column
    on y axis(vv)

    figure;imagesc(CT{j,1}(:,:,28));
    for s=1:14
        mask_help{s,1} = CT_null_1mm;
        slice=slices_cutoff(1,1);
        roi = imellipse(gca,[resultx(1,s)-sample_width/2 resulty(1,s)-sample_width/2
        sample_width sample_width]./1);
        mask_help{s,1}(:,:,slice) = createMask(roi);
        clear roi;
    end

    mask_phantoms{j,1}= mask_help(~cellfun('isempty',mask_help));
    clear mask_help
end

end
disp('saving mask...')
save('Masks_DECT_1mm_phantomscans_sept2019.mat','mask_phantoms','-v7.3')
clear CT_null_1mm resultx resulty slices_cutoff sample_width
else
    maskname = dir([scanfolder 'Masks_*.mat'])
    load([scanfolder maskname.name],'mask_phantoms')
end
clear j RUN_CALCULATE_MASKS

```

#### 4. Stosowane w skryptach funkcje:

##### 4.1.function [CT, CT\_info, DEI] = getPhantomCts (merged\_filenames)

```

CT = cell(size(merged_filenames,3),size(merged_filenames,1));
CT_info = cell(size(merged_filenames,3),size(merged_filenames,1));
DEI = cell(size(merged_filenames,3),size(merged_filenames,1));

```

```

for j = 1:size(merged_filenames,3) %phantom
    for i = 1:size(merged_filenames,1) % energy
        [CT{j,i},CT_info{j,i}] = readmha(merged_filenames{i,2,j});
    end
    DEI{j,1} = ((CT{j,1}./1000+1)-
(CT{j,2}./1000+1))./((CT{j,1}./1000+1)+(CT{j,2}./1000+1)); % Dual energy index (U_L -
U_H)/(U_L + U_H) is referred to as MU_RATIO
end
clear i j

```

**4.2.function [CT\_values, MU\_RATIO\_values\_calibration] = getMeanCtNumbers**  
**(CT, MU\_RATIO, mask\_phantoms)**

```

CT_values = cell(2,2); % Calibration phantoms (CIRS- 2 types: HEAD and BODY)
CT_values{1,1} = zeros(8,2); % all CIRS HEAD configurations 80kVp - for 8 inserts
CT_values{1,2} = zeros(8,2); % all CIRS HEAD configurations 140kVp - for 8 inserts
CT_values{2,1} = zeros(8,2); % all CIRS BODY configurations 80kVp - for 16 inserts, but
half from inner circle is the same as half for outer circle (so we use mean value)
CT_values{2,2} = zeros(8,2); % all CIRS BODY configurations 140kVp -for 16 inserts, but
half from inner circle is the same as half for outer circle (so we use mean value)

```

```

for j = 1:size(CT,1) % phantom

    if j == 1 % CIRS HEAD phantom (Config. 1 - bones)
        for i = 1:2 % Different energies
            for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1)
                value = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h,1}));
                CT_values{1,i}(h,1) = mean( value );
                CT_values{1,i}(h,2) = std( value );
                value_MU_RATIO = MU_RATIO{j,1}(logical(mask_phantoms{j,1}{h,1}));
                MU_RATIO_values_calibration{1,1}(h,1) = mean( value_MU_RATIO );
                MU_RATIO_values_calibration{1,1}(h,2) = std( value_MU_RATIO );
            end
            clear value h
        end
    end

    if j == 2 % CIRS HEAD phantom (Config 2 - no bones)
        for i = 1:2 % Different energies
            for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1) %7
                value = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h,1}));
                CT_values{1,i}(h+size(mask_phantoms{j-1,1},1),1) = mean( value );
                CT_values{1,i}(h+size(mask_phantoms{j-1,1},1),2) = std( value );
                value_MU_RATIO = MU_RATIO{j,1}(logical(mask_phantoms{j,1}{h,1}));
                MU_RATIO_values_calibration{1,1}(h+size(mask_phantoms{j-1,1},1),1) = mean(
value_MU_RATIO );
            end
        end
    end

```

```

        MU_RATIO_values_calibration{1,1}(h+size(mask_phantoms{j-1,1},1),2) = std(
value_MU_RATIO );
        end
        clear value h
        end

end

if j == 3 % CIRS BODY phantom (Config. 1 - bones)
    for i = 1:2 % Different energies
        for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1)/2
            value1 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2-1,1})); %inner insert
            value2 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2,1})); %outer insert
            mean_value = [ mean( value1 ) mean( value2 ) ]; %inner and outer insert
            CT_values{2,i}(h,1) = mean( mean_value );
            CT_values{2,i}(h,2) = std( mean_value );
            value_MU_RATIO1 = MU_RATIO{j,1}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2-1,1}));
%inner insert
            value_MU_RATIO2 = MU_RATIO{j,1}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2,1}));
%outer insert
            mean_value_MU_RATIO = [mean( value_MU_RATIO1 ) mean(
value_MU_RATIO2 )]; %inner and outer insert
            MU_RATIO_values_calibration{2,1}(h,1) = mean( mean_value_MU_RATIO );
            MU_RATIO_values_calibration{2,1}(h,2) = std( mean_value_MU_RATIO );
        end
        clear value1 value2 mean_value h
    end

end

if j == 4 % CIRS BODY phantom (Config 2 - no bones)
    for i = 1:2 % Different energies
        for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1)/2
            value1 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2-1,1})); %inner insert
            value2 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2,1})); %outer insert
            mean_value = [ mean( value1 ) mean( value2 ) ]; %inner and outer insert
            CT_values{2,i}(h+1,1) = mean( mean_value );
            CT_values{2,i}(h+1,2) = std( mean_value );
            value_MU_RATIO1 = MU_RATIO{j,1}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2-1,1}));
%inner insert
            value_MU_RATIO2 = MU_RATIO{j,1}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2,1}));
%outer insert
            mean_value_MU_RATIO = [mean( value_MU_RATIO1 ) mean(
value_MU_RATIO2 )]; %inner and outer insert
            MU_RATIO_values_calibration{2,1}(h+1,1) = mean( mean_value_MU_RATIO );
            MU_RATIO_values_calibration{2,1}(h+1,2) = std( mean_value_MU_RATIO );
        end
        clear value1 value2 mean_value h
    end
end

```

**end**

**end**

**end**

#### **4.3.function [CIRS] = getPhantomInsertProperties(scanfolder, CIRSpath)**

*%% Prepare phantom data (CIRS)*

InsertOrderfile = dir([scanfolder 'InsertOrder\_\*.mat']);

**try**

load([scanfolder InsertOrderfile.name], 'InsertOrder')

**catch**

disp('no insert order file found')

**end**

*% CIRS*

load(CIRSpath); *% CIRS: elemental composition, mass density and other phantom properties*

reordering\_inserts = InsertOrder.CIRS;

**for** i =1:8

names\_cirs\_reordered(i,1) = cellstr(names\_cirs{reordering\_inserts(1,i)});

composition\_cirs\_reordered(i,:) = composition\_cirs(reordering\_inserts(1,i,:));

massdensity\_cirs\_reordered(i,1) = massdensity\_cirs(reordering\_inserts(1,i),1);

**end**

CIRS.names = names\_cirs\_reordered;

CIRS.comp = composition\_cirs\_reordered;

CIRS.Z = Z\_cirs;

CIRS.A = A\_cirs;

CIRS.elementI = I\_cirs;

CIRS.rho = massdensity\_cirs\_reordered;

CIRS.red = calculate\_red\_reference\_strct(CIRS);

CIRS.I = calculate\_I\_reference\_strct(CIRS);

clear names\_cirs\_reordered composition\_cirs\_reordered massdensity\_cirs\_reordered  
reordering\_inserts

clear composition\_cirs Z\_cirs A\_cirs I\_cirs names\_cirs massdensity\_cirs

clear InsertOrderfile InsertOrder

#### **4.4.function [CIRS] = copyCalibrationHU(CIRS, CT\_values\_calibration, MU\_RATIO\_values\_calibration)**

CIRS.measuredMean.CT80.HU = CT\_values\_calibration{1,1}(:,1);

CIRS.measuredMean.CT80.std = CT\_values\_calibration{1,1}(:,2);

CIRS.measuredMean.CT140.HU = CT\_values\_calibration{1,2}(:,1);

```

CIRS.measuredMean.CT140.std = CT_values_calibration{1,2}(:,2);
CIRS.measuredMean.DEI = MU_RATIO_values_calibration{1,1}(:,1);
CIRS.measuredMean.DEIstd = MU_RATIO_values_calibration{1,1}(:,2);

```

#### 4.5.function [CT\_values] = getMeanCTNumbers\_DECT (CT, mask\_phantoms)

```

CT_values = cell(4,2);    % Calibration phantoms (CIRS- 2 types: HEAD and BODY)
CT_values{1,1} = zeros(8,2); % CIRS HEAD configuration 1 80kVp - for 8 inserts
CT_values{1,2} = zeros(8,2); % CIRS HEAD configuration 1 140kVp - for 8 inserts
CT_values{2,1} = zeros(8,2); % CIRS HEAD configuration 2 80kVp - for 16 inserts, but
half from inner circle is the same as half for outer circle (so we use mean value)
CT_values{2,2} = zeros(8,2); % CIRS HEAD configuration 2 140kVp -for 16 inserts, but
half from inner circle is the same as half for outer circle (so we use mean value)
CT_values{3,1} = zeros(8,2); % CIRS BODY configuration 1 80kVp - for 8 inserts
CT_values{3,2} = zeros(8,2); % CIRS BODY configuration 1 140kVp - for 8 inserts
CT_values{4,1} = zeros(8,2); % CIRS BODY configuration 2 80kVp - for 16 inserts, but
half from inner circle is the same as half for outer circle (so we use mean value)
CT_values{4,2} = zeros(8,2); % CIRS BODY configuration 2 140kVp -for 16 inserts, but
half from inner circle is the same as half for outer circle (so we use mean value)

```

```

for j = 1:size(CT,1) % phantom

    if j == 1 % CIRS HEAD phantom (Config. 1)
        for i = 1:2 % Different energies
            for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1)
                value = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h,1}));
                CT_values{1,i}(h,1) = mean( value );
                CT_values{1,i}(h,2) = std( value );

            end
            clear value h
        end
    end

    if j == 2 % CIRS HEAD phantom (Config 2)
        for i = 1:2 % Different energies
            for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1) %7
                value = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h,1}));
                CT_values{j,i}(h,1) = mean( value );
                CT_values{j,i}(h,2) = std( value );

            end
            clear value h
        end
    end

end

```

```

if j == 3 % CIRS BODY phantom (Config. 1)
    for i = 1:2 % Different energies
        for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1)/2
            value1 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2-1,1})); %inner insert
            value2 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2,1})); %outer insert
            mean_value = [ mean( value1 ) mean( value2 ) ]; %inner and outer insert
            CT_values{j,i}(h,1) = mean( mean_value );
            CT_values{j,i}(h,2) = std( mean_value );

        end
        clear value1 value2 mean_value h
    end

end

if j == 4 % CIRS BODY phantom (Config 2)
    for i = 1:2 % Different energies
        for h = 1:size(mask_phantoms{j,1},1)/2
            value1 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2-1,1})); %inner insert
            value2 = CT{j,i}(logical(mask_phantoms{j,1}{h*2,1})); %outer insert
            mean_value = [ mean( value1 ) mean( value2 ) ]; %inner and outer insert
            CT_values{j,i}(h,1) = mean( mean_value );
            CT_values{j,i}(h,2) = std( mean_value );

        end
        clear value1 value2 mean_value h
    end

end

end

```

#### 4.6.function [CT, CT\_info] = getCT\_from\_image(merged\_filenames)

```

CT = cell(size(merged_filenames,3),size(merged_filenames,1));
CT_info = cell(size(merged_filenames,3),size(merged_filenames,1));

for j = 1:size(merged_filenames,3) %phantom
    for i = 1:size(merged_filenames,1) % energy
        [CT{j,i},CT_info{j,i}] = readmha(merged_filenames{i,2,j});
    end

end
clear i j

```

#### 4.7.function [deltaRED] = fit\_red(alpha,HU80, HU140, red\_ref)



```
%equation 1 and 2 from Saito paper (as nominator - eq1 )
deltaRED=((1+alpha(2))*HU140-alpha(2)*HU80)/1000*alpha(1)+alpha(3)-red_ref;
```

```
end
```

#### 4.8.function EAN = calculate\_ean\_reference(n,DATA)

```
%set value of exponent n in argument
EAN =
(DATA.comp*((DATA.Z.^n.*(DATA.Z./DATA.A)))/(DATA.comp*(DATA.Z./DATA.A)')
).^^(1/n);
```

#### 4.9.function RED = calculate\_red\_reference(DATA)

```
%electron density relative to water

RED = DATA.rho.*(DATA.comp*(DATA.Z./DATA.A))/(11.2*1/1.008+88.8*8/15.99);

% N_A = 6.022140857*10^23;
% red_water_ref = 3.343 * 10^23;
% N_A/red_water_ref ans = 1.8014
% 1/(0.112*1/1.008+0.888*8/15.99) ans = 1.8005
```

#### 4.10. function I = calculate\_I\_reference(DATA)

```
I = exp(DATA.comp*((DATA.Z./DATA.A). *log(DATA.elementI)))/(DATA.comp*
(DATA.Z./DATA.A'))
```

#### 4.11. function [delta] = fit\_EANRED2gamma(gamma, x\_help, Z\_help)

```
delta = x_help*gamma(1) + gamma(2) - Z_help;
end
```

#### 4.12. function [delta] = fit\_Zeff2I(c, Z, I)

```
delta = Z*c(1) - c(2) - I;
end
```

#### 4.13. function [RED] = HU2RED(HU80, HU140, fitParam)

```
%%CALCULATE RED FROM SAITO ET AL. 2012 EQUATION 4
%Parameters for conversion
a= fitParam.red (1);
alpha= fitParam.red (2);
b= fitParam.red (3);
RED=a/1000*((1+alpha).*HU140-alpha.*HU80)+b;
```

**4.14. function [Z\_saito, LnI\_saito] = HURED2EAN\_I(HU\_lowE, RED, fitParam, ean\_water, Iwater)**

%%CALCULATE EAN FROM SAITO ET AL. 2017 EQUATION 3

%Parameters for conversion

gamma = fitParam.gamma(1);

offset = fitParam.gamma(2);

intermediate = gamma\*((HU\_lowE+1000)./(1000.\*RED)-1)+offset;

Z\_saito = ((intermediate+1).^(1/fitParam.eanExponent))\*ean\_water;

%%CALCULATE I FROM SAITO ET AL. 2017 EQUATION 6

%Parameters for conversion

% 2 sets of fit parameters for soft and bone tissue

c1\_s = fitParam.eanSoft(1);

c0\_s = fitParam.eanSoft(2);

c1\_b = fitParam.eanBone(1);

c0\_b = fitParam.eanBone(2);

LnI\_saito = zeros(size(intermediate));

idx = sign(intermediate - fitParam.eanSeparationToI);

LnI\_saito(idx == -1) = c1\_s \* intermediate(idx == -1) - c0\_s + log(Iwater);

LnI\_saito(idx == 1) = c1\_b \* intermediate(idx == 1) - c0\_b + log(Iwater);

**4.15. function [SPR]=calc\_SPR\_Saito(RED,HU\_lowE,fitParam,BETA,Iwater)**

%%this calculates the proton stopping power

%fit parameters

gamma = fitParam.gamma(1);

offset = fitParam.gamma(2);

c1\_s = fitParam.eanSoft(1);

c0\_s = fitParam.eanSoft(2);

c1\_b = fitParam.eanBone(1);

c0\_b = fitParam.eanBone(2);

intermediate = gamma\*((HU\_lowE+1000)./(1000.\*RED)-1)+offset;

TOP = zeros(size(intermediate));

% calculate SPR for soft and bone tissue separately with different fit parameters from the two Zeff\_2\_I fit segments

idx = sign(intermediate - fitParam.eanSeparationToI);

TOP(idx == -1) = c1\_s \* intermediate(idx == -1) - c0\_s;

TOP(idx == 1) = c1\_b \* intermediate(idx == 1) - c0\_b;

BOTTOM = log(2\*511E3\*BETA^2/(1-BETA^2))-BETA^2-log(Iwater);

SPR = RED.\*(1-(TOP/BOTTOM));

SPR(SPR<0)=0;

#### 4.16. function filenameOUT = plastimatch(filenameCT)

```
% PLASTIMATCH Combine .ima files that you get from CT scanner to .mha file
% that can be parsed with MATLAB
%
% filenameOUT = plastimatch(filenameCT)
% filenameCT - input folder with .ima files
% filenameOUT - output .mha file

% add local version of plastimatch to path
setenv('PATH', [getenv('PATH')
':~/software/opt/trusty/x86_64/plastimatch/20140225/plastimatch']);

% generate appropriate file name/location
[~, name, ~] = fileparts(filenameCT);
filenameOUT = [filenameCT '/' name '_plastimatch.mha'];

command = ['plastimatch convert --input ' filenameCT ' --output-img ' filenameOUT ' --output-
type float'];
system(['LD_LIBRARY_PATH=/software/opt/xenial/x86_64/plastimatch/1.6.4/lib;
command]);

end
```