UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI

Facultatea de Fizică

Școala Doctorală de Fizică

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Caracterizarea Câmpului de Radiație în Terapia cu Particule folosind Detectori cu Pixeli

---

Cristina BĂLAN

Conducător științific:

Prof. dr. Vasile CHIȘ

Cluj-Napoca

2025

Cuprins

Cuprins iii

Introducere 1

1. Terapia cu particule 3

1.1. Principiul radioterapiei cu electroni 3

1.2. Principiul radioterapiei cu protoni 5

2. Detectorii Timepix: design și funcționalitate 7

2.1 Detectorii Timepix 7

2.2 Achiziția și prelucrarea datelor 8

2.3 Analiza spectrală a particulelor incidente 9

2.3.1 Recunoașterea individuală a particulelor 9

2.3.2 Inteligența artificială – rețele neuronale folosite în identificarea particulelor 11

3. Caracterizarea radiației primare și secundare produse de fascicule de electroni FLASH 12

3.1 Terapia FLASH. Limitări și provocări actuale 12

3.2 Material și metode 12

3.2.1. Detectori MiniPIX Timepix3: configurații rigide, flexibile și fără componenta semiconductoare (senzor) 12

3.2.2. Operarea detectorilor și citirea datelor 13

3.3 Rezultate 13

3.4 Discuții și concluzii 19

4. Analizarea și identificarea particulelor, măsurarea LET pentru radiația împrăștiată în terapia cu protoni cu implanturi metalice 20
4.1 Gestionarea inserțiilor metalice la pacienții cu cancer de cap și gât 20
4.2 Materiale și metode 21
4.3 Rezultate 21
4.4 Discuții și concluzii 29
5. Impactul dozimetric al implanturilor din titan (Ti) în terapia cu protoni 30
5.1 Impactul inserțiilor din titan în terapia cu protoni 30
5.2 Material și metode 30
5.3 Rezultate 31
5.4 Discuții și concluzii 37
Concluzii generale 38
Contribuții personale incluse în teză 39
Contribuții suplimentare care nu au legătură cu subiectul tezei de doctorat 43
Bibliografie 45

Cuvinte cheie: terapia cu particule; detectori Timepix3; inteligență artificială; identificare și vizualizare a particulelor; fascicul de electroni UHDR; implanturi din titan; radiație împrăștiată.

Introducere

Radioterapia modernă are la bază un plan de tratament personalizat care presupune livrarea dozei de radiații prescrisă în zona de interes, încercând să minimizeze impactul radiațiilor asupra țesutului sănătos din jurul volumului țintă [1]. Prin utilizarea diferitelor tipuri de particule (raze X, electroni, protoni, ioni) în vederea obținerii ferestrei terapeutice, sunt necesare mai multe instrumente și tehnologii pentru a asigura acuratețea acestor tratamente de lungă durată [2-5]. Descoperirile recente privind conceptele radiobiologice ale fasciculului de electroni prin exploatarea efectului FLASH sau proprietățile superioare ale protonilor legate de modul in care aceștia își depozitează doza în volumul iradiat, oferă o nouă direcție pentru cea mai recentă generație de detectori potriviți pentru caracterizarea dozei în aceste condiții [6-9]. Radiațiile împrăștiate rezultate după interacțiunea fasciculului primar cu materia în tehnicile menționate anterior ar trebui explorate pentru a extinde cunoștințele despre terapia cu particule și a observa impactul acestora asupra calității vieții pacientului [10-12]. Din acest motiv, o nouă generație de detectori cu matrice pixelată a unei componente semiconductoare, rezultată în cadrul colaborării Medipix din laboratoarele CERN, oferă un design multifuncțional pentru detectorii Timepix (TPX) potriviți pentru măsurători dozimetrice în domeniul medical și nu numai [13-15].

Obiectivele tezei

Îmbinând beneficiile acestei noi generații de detectori Timepix cu algoritmii de inteligență artificială (eng. *artificial inteligence* - AI) și învățare automată dezvoltați pentru identificarea particulelor, teza își propune să combine cunoștințele de fizică medicală aplicate în terapia cu particule cu noutatea în materie de detecție și caracterizare dozimetrică. Din acest motiv, măsurătorile debitelor de doză (eng. *dose rate* - DR) sau ale fluxurilor de particule, sau chiar

parametrii complecși precum transferul liniar de energie (eng. *linear energy transfer* - LET) în terapia cu electroni folosind debite mari de doză și în terapia cu protoni cu implanturi dentare metalice inserate într-un fantom antropomorf ce imită capul uman sunt principalele subiecte legate de subiectul tezei. Cercetarea este împărțită în două părți:

1. Detectori personalizați MiniPIX TPX3 (Timepix3) au fost utilizați în fascicule de electroni cu debit de doză ultra-ridicat (eng. *ultra-high dose rates* - UHDR) pentru a măsura radiația primară și împrăștiată în diferite poziții față de centrul fasciculului incident [16].
2. Detectori MiniPIX Timepix3 plasați în spatele unor fantoame (fantom antropomorf cu densități similare capului, fantom din plexiglas) au fost utilizați pentru caracterizarea radiației împrăștiată produsă de un fascicul de protoni atunci când inserțiile metalice au fost introduse în câmpul de iradiere [17], [18].

Explorarea parametrilor dozimetrici pentru radiația din afara câmpului prezentată în ambele părți ale acestei teze reprezintă câteva cunoștințe valoroase privind terapia cu electroni și protoni care ar putea fi transferate către fluxul clinic. Scopul nostru este de a oferi o cuantificare a depunerii de energie într-un fascicul clinic de electroni descris de un debit de doză de tip UHDR pentru a testa fezabilitatea detectorilor TPX și potențialul lor utilizat în punerea în funcțiune a noii tehnologii FLASH. Am evaluat impactul a două implanturi de titan (Ti), cum ar fi cele utilizate în înlocuirea molarilor, într-un caz de cancer din sfera capului și gâtului.

1. Terapia cu particule

Unul dintre aspectele esențiale ale radioterapiei, indiferent de tipul particulelor utilizate, este depunerea dozei. În același timp, toate incertitudinile care afectează livrarea dozei la nivelul tumoral ar putea determina rezultate imprevizibile [19]. Se știe deja că interacțiunea protonilor cu materia diferă complet de cea produsă de un fascicul de electroni care trece prin materie [20]. Expunerea țesuturilor sănătoase la radiația incidentă este inevitabilă, astfel încât toxicitățile dezvoltate în celulele normale sunt monitorizate și raportate constant. Acest tip de radiație este cunoscut sub numele de radiație din afara câmpului. Fasciculul primar interacționează cu celulele maligne și produce particule secundare care traversează materia iradiată, inducând toxicitate [21], [22]. Folosind tehnici inovative în materie de detectori, capabili să identifice particule, implicațiile biologice și fizice ale particulelor incidente ar putea îmbunătății rezultatele clinice [23], [24].

Pentru a corela rezultatele terapiei cu particule cu rezultatele bine cunoscute obținute în tratamentele convenționale cu fotoni, a fost introdus un nou concept: eficacitatea biologică relativă (eng. *relative biological effectivness* - RBE). Conceptul din spatele RBE-ului este o însumare a mai multor factori precum tipul de particule, calitatea fasciculului, geometria iradierii, răspunsul celulelor tumorale la iradiere și așa mai departe. Densitatea de ionizare a particulelor influențează, de asemenea RBE-ul, astfel încât măsurătorile de transfer direct de energie liniară ar putea prezice impactul acestui tip de densitate asupra răspunsului biologic [25]

1.1. Principiul radioterapiei cu electroni

Terapia cu electroni este considerată una dintre principalele tratamente de radioterapie și are un portofoliu versatil potrivit în tratarea leziunilor superficiale [26]. Tendințele moderne în radioterapie au arătat posibilitatea îmbunătățirii

răspunsului țesuturilor în momentul iradierii cu fascicule de electroni dacă aceeași cantitate de doză este livrată semnificativ mai repede, folosind DR mai mari de 40 Gy/s [13], [17]. Avantajele acestui tip de iradiere sunt reprezentate de relația observată în regenerarea țesuturilor normale versus nivelurile hipoxice ale celulelor tumorale. Depunerea dozei în materia iradiată de către un fascicul de electroni este descrisă printr-o curbă superficială în care particulele încărcate negativ își eliberează energia la nivelul interfeței mediu-țesut, urmată de o atenuare rapidă [28]. Cunoscută sub denumirea de randament al dozei în profunzime (eng. *percentage depth dose* - PDD), Figura 1.1 prezintă depunerea caracteristică a dozei (%) a diferitelor particule (fotoni, electroni și protoni) odată ce trec prin apă (cm). Un fascicul de fotoni de 6 MV și un fascicul de electroni de 12 MeV își eliberează dozele maxime imediat după traversarea interfeței dintre două medii. În comparație cu electronii, fotonii își continuă traseul prin mediu, depunând energie până la 30 cm. Pe de altă parte, după cum Figura 1.1 indică, motivul alegerii unui tratament pe bază de electroni pentru leziuni cutanate sau alte tumori superficiale este dat de parcursul lor scurt în apă de aproximativ 6 cm.

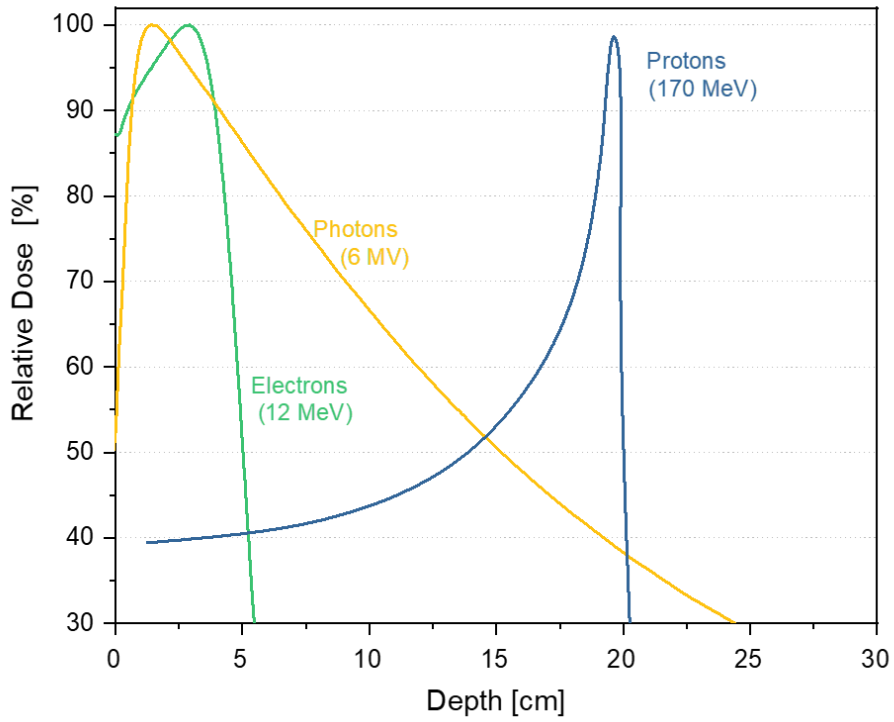

Figura 1.1 . Randamentul în profunzime comparativ pentru trei fascicule diferite (electroni – în verde; fotoni – în galben; protoni – în albastru) la trecerea lor prin apă

Acest comportament are la bază interacțiunile particulelor încărcate cu atomii din volumul iradiat. Spre deosebire de particulele neîncărcate, cum ar fi fotonii, electronii și protonii provoacă ionizare directă. Fasciculul de electroni eliberează energie în principal prin ciocnirea cu alți electroni și cu nucleul atomului. Electronii incidenți vor produce o cascadă de ionizări și excitări datorită numeroaselor împrăștieri suferite [29].

1.2. Principiul radioterapiei cu protoni

Există patologii specifice în care terapia cu protoni are beneficii superioare în gestionarea cancerului. Două exemple în această direcție sunt reprezentate de pacienții cu cancer din regiunea capului și gâtului (HNC) și pacienții oncologici pediatrici [30-32].

Protonii accelerați pătrund în volumul iradiat depozitând un minim de energie până când ating un vârf Bragg (BP), unde toți protonii își eliberează întreaga energie, stopând în acest fel orice altă doză în spatele peakului Bragg [33]. În comparație cu terapiile prezentare anterior bazate, cele bazate pe electroni și fotoni, aceste particule suferă o continuă atenuare atunci când traversează mediul, rezultând o depunere semnificativă a dozei pe întregul volum iradiat. În schimb, situația este complet diferită în terapia cu protoni, când particulele incidente sunt oprite la sfârșitul intervalului lor, raportând o valoare minimă la poarta de ieșire a fasciculului [34]. Parcursul protonilor este descris printr-un traseu liniar la început, încetinit brusc de interacțiunile cu particulele mediului. Energia maximă este eliberată ca BP prezentat în Figura 1.1 [25].

2. Detectorii Timepix: design și funcționalitate

2.1 Detectorii Timepix

O nouă generație de detectori de radiații este dezvoltată pe baza unui design nou în colaborarea Medipix, unul dintre laboratoarele CERN. Detectorii de particule care combină un cip de citire cu o componentă semiconductoare reprezintă detectori hibrizi cu matrice pixelată, capabili să înregistreze imagini, să detecteze și să numere evenimentele detectate la suprafața senzorului [13]. Combinând tehnologia utilizată în fizica ce implica particule cu energii înalte și metodologia de numărare a fotonilor, detectorul rezultat s-a dovedit a fi eficient în mai multe aplicații, cum ar fi dozimetria spațială, urmărirea particulelor, imaginile CT colorate și chiar radioterapia [9], [35-37]. Cu un nivel ridicat de granularitate datorat numărului total de pixeli, detectorul Timepix posedă o suprafață activă de 14 x 14 mm^2 [35], [38]. Principalele beneficii ale acestor detectori pixelați sunt reprezentate de [35], [38-41]

- detectare fără zgomot
- analiza spectrală a evenimentelor
- gamă largă pe pixeli capabili să numere și să măsoare energia
- sensibilitate la imagistica cuantică
- cameră de numărare a fotonilor
- stabilitate la temperatura camerei
- electronică de citire miniaturizată
- vizualizarea online a unei singure particule

Conform Figura 2.1 a, un senzor semiconductor de grosime variabilă este legat printr-o conexiune specifică de cipul de citire Timepix [35], [42].

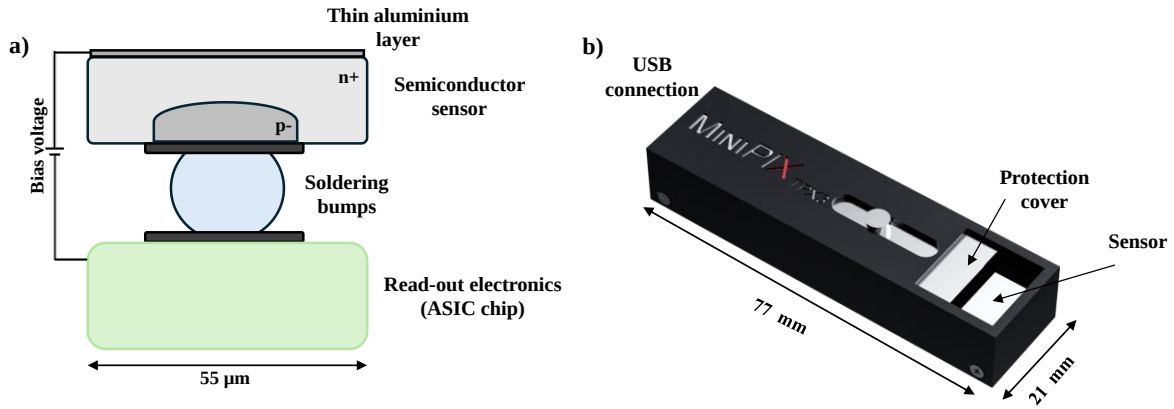

Figura 2.1 a) Reprezentarea unui pixel din structura cipului Timepix. Un strat subțire de aluminiu acoperă senzorul semiconductor de grosimi variabile, lipit specific folosind un elemente de conexiune pe suprafața componentei de citire. Fiecare pixel din matricea pătratică de 256 pixeli (număr total de pixeli: 65536) a detectorului MiniPIX Timepix3 are o dimensiune de 55 µm b) Reprezentarea detectorului MiniPIX Timepix3 cu o lungime totală de 77 mm și o lățime de 21 mm, prezintă o conexiune directă de tip USB cu calculatorului/laptopului utilizat. Adaptat din: [9], [40].

Odată ce o particulă traversează volumul sensibil al Timepix, energia depusă a particulei este distribuită pe mai mulți pixeli, formând un cluster [35]. Pentru o evaluare precisă a energiei depuse produse de particulele incidente la nivelul senzorului, efectul de partajare a sarcinii între pixeli și distanța necesară pentru colectarea sarcinii ar trebui să ia în considerare valoarea tensiunii de polarizare aplicată [43], [44]

Datele procesate în această teză au fost măsurate cu diferite generații de detectori Timepix utilizați la temperatura camerei, produși de către ADVACAM (Praga, Republica Cehă) [45]. Figura 2.1 b prezintă un detector MiniPIX Timepix3.

2.2 Achiziția și prelucrarea datelor

Detectorii Timepix sunt cunoscuți pentru designul lor hibrid, prin conectarea caracteristică a materialelor semiconductoare cu cipul de citire, colectând informații în timp real. Proiectat cu contoare digitale, amplificatoare și

discriminatori de amplitudine in structura cipului de citire ASIC dedicat detectorilor Timepix, semnalul provenit de la fiecare pixel ar putea fi operat în diferite modalități, după cum urmează [46], [47]:

- Numărarea evenimentelor
- Timp peste prag (eng. *time over threshold* - ToT) sau mod energetic
- Timpul de sosire (eng. *time of arrival* - ToA) sau modul temporal
- Mascat

Determinarea energiei depozitate în detectorii Timepix rezultă din măsurarea directă a sarcinii în fiecare pixel. În timpul interacțiunilor particulelor cu senzorul, unii dintre pixeli vor fi excitați datorită transferului de energie, iar această amprentă creată la nivelul senzorului este cunoscută sub numele de cluster [35]. Pentru a caracteriza câmpul de radiații în mod cuprinzător, este necesară continuarea procesării datelor, reconstrucția vizuală, analizarea spectrometrică și urmărirea traseului particulelor prin grosimea senzorului. Pentru a evalua o traiectorie a clusterului, din perspectiva morfologică și spectrală, este necesară analiza a câtorva parametri, precum [35]:

- suprafața clusterului
- energie depozitată (E)
- gradul de rotunzime
- lungime (L)

Cu morfologii specifice descrise prin mai multe combinații de parametri menționați mai sus, fiecare particulă a putut fi identificată și descrisă folosind această clasă de detectori.

2.3 Analiza spectrală a particulelor incidente

2.3.1 Recunoașterea individuală a particulelor

Pe baza aspectelor individuale ale fiecărui eveniment detectat la suprafața senzorului, sunt identificate grupuri de particule, iar prin analiza calitativă

combinată cu evaluarea cantitativă, se pot oferii informații cu privire la compoziția câmpului de radiații [15], [35]. Figura 2.2 prezintă diferențele între morfologiile clusterilor înregistrați de un senzor de siliciu (Si) al unui detector Timepix3 cu grosimea senzorului de 500 μm. Analiza a fost făcută într-o regiune în afara câmpului de iradiere creat de un fascicul de protoni incident. Reprezentați în două dimensiuni (2D), clusterii sunt definiți de forma specifică creată de particulă prin depozitarea energiei pe suprafața matricei pixelate, fiind identificate următoarele tipuri: electroni, ioni, protoni și fotoni. Particulele ar putea fi ușor discriminate în funcție de nivelul lor de rotunjime și de energia eliberată pe suprafața senzorului.

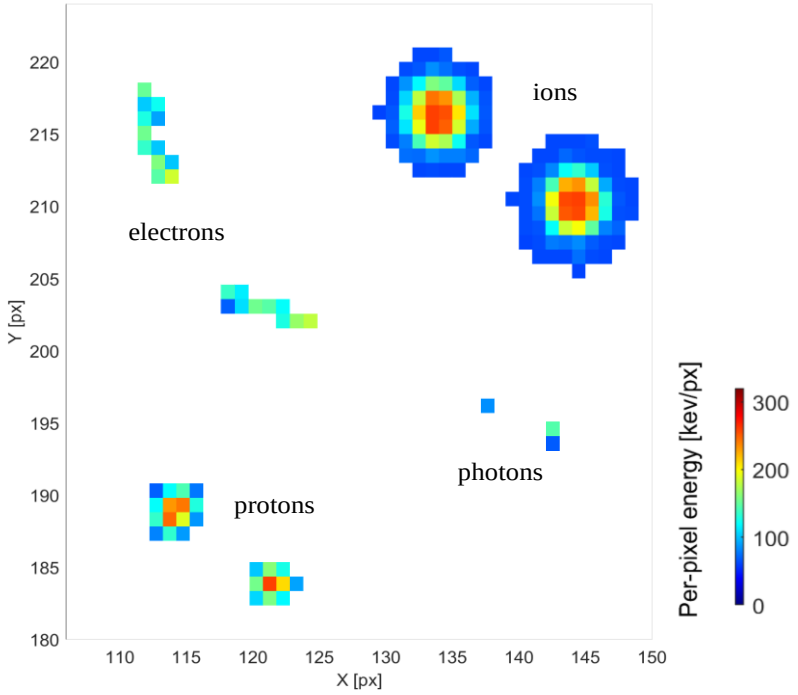

Figura 2.2 Vizualizarea particulelor într-un detector Timepix3 cu un senzor de Si cu grosimea de 500 μm – regiunea selectată a suprafeței senzorului. O reprezentare 2D a energiei depuse a patru tipuri de particule: electroni, ioni, protoni și fotoni, măsurată într-un câmp de radiații mixte produs de un fascicul de protoni incident. Diferite modele sunt create de particula incidentă în funcție de clasa lor într-o regiune selectată a detectorului (2.31 x 2.31 mm²)

2.3.2 Inteligența artificială – rețele neuronale folosite în identificarea particulelor

Combinarea aspectelor morfologice cu proprietățile spectrale ale fiecărui cluster este unul dintre conceptele principale ale programului de procesare de date DPE (Data Processing Engine) dezvoltat de ADVACAM [48]. Inteligența artificială, bazată pe algoritmi de învățare automată sunt modele antrenate în recunoașterea evenimentelor în vederea analizării câmpului de radiații prin identificarea particulelor [15], [17], [48]. Scripturile Python integrate din software-ul DPE sunt utilizate pentru a procesa complet datele prin aplicarea fișierelor de corecție și calibrare pentru fiecare pixel în parte, gruparea clusterilor, identificarea particulelor și calculele proprietăților fizice.

Clasificarea particulelor și recunoașterea câmpului de radiații sunt analize esențiale efectuate în timpul procesării datelor. Folosind o interfață AI, o infrastructură de rețea neuronală (NN) a fost special antrenată într-un câmp de radiații bine definit astfel încât să se realizeze o identificare cât mai fidelă [48]. Datele brute au fost identificate prin îmbinarea aspectelor morfologice și spectrale ale evenimentelor cu algoritmii de învățare automată impuși în rețeaua NN [15], [35].

Acuratețea statistică a algoritmilor AI NN utilizați în timpul procesării a dus la identificarea a trei clase de particule:

- protoni
- electroni și fotoni
- ioni (incluzând în aceasta categorie și protonii de înaltă energie, neutroni rapizi și termici)

3. Caracterizarea radiației primare și secundare produse de fascicule de electroni FLASH

3.1 Terapia FLASH. Limitări și provocări actuale

Unele aspecte privind dozimetria câmpurilor de radiații provenite din fascicule de tip FLASH trebuie luate în considerare atunci când se propune un detector de radiații pentru măsurători dozimetrice în astfel de fascicule [49]:

- Dependența de debitul de doză
- Rezoluție spațială
- Rezoluție temporală

Acest studiu propune mai multe prototipuri ale detectorilor MiniPIX Timepix3 pentru evaluarea debitului de doză și a fluxurilor de particule în fascicule de electroni pentru a umple golurile dintre literatura existentă și a facilita transferul tehnic către domeniul clinic. Această cercetare își propune să evalueze fezabilitatea detectorilor personalizați Timepix3 în condițiile impuse de debitele de doză ultra-ridicate ale fasciculelor de electroni. Din acest motiv, au fost utilizate mai multe configurații de senzori pentru a cuantifica parametrii fizici, cum ar fi semnalul de radiație, debitele de doză și fluxurile de particule în raport cu timpul de sosire pentru radiația primară și cea împrăștiată rezultată dintr-un fascicul de electroni accelerat de către un microtron [16].

3.2 Material și metode

3.2.1. Detectori MiniPIX Timepix3: configurații rigide, flexibile și fără componenta semiconductoare (senzor)

Mai multe versiuni personalizate ale detectorilor MiniPIX Timepix3 au fost propuse pentru acest experiment. Folosind multiplii detectori MiniPIX Timepix3 au fost efectuate măsurători în fasciculul primar de electroni, urmate de câteva

experimente ce au măsurat radiațiile împrăștiate la diferite distanțe laterale. În versiunea flexibilă a TPX3, inserțiile metalice au fost îndepărtate și înlocuite cu materiale pe bază de carbon sau plastic. Folosind un cablu de detașare de 5 cm, senzorul din structura TPX3 este deplasat față de partea electronică responsabilă de citirea datelor, pentru a minimiza orice împrăștiere internă, crescând în acest fel nivelul intern de ecranare al detectorului [16]. Detectorul TPX3 în design flexibil a încorporat în structura lui un suport de grafit extrudat, pentru a oferi stabilitate pe durata manipulării [16].

3.2.2. Operarea detectorilor și citirea datelor

Efectuând experimente cu debite de doză mari și foarte mari, operarea detectorului ar trebui adaptată în funcție de caracteristicile radiației incidente. Folosind un detector TPX3, atât energia, cât și momentul în care particula lovește senzorul pot fi măsurate simultan, de către ambele canale din construcția fiecărui pixel. Fluxurile de particule incidente sunt proporționale cu debitele de doză utilizate în timpul iradierii. Pentru aceasta, în fasciculele UHDR, numărul de particule care ajung la detectori ar putea depăși 10^5 particule·cm^{-2}·s^{-1} [16], [50]. Conform designului operațional, datele citite în aceste condiții ar trebui să fie furnizate sub forma unor cadre, numite (eng.) *frames*. [16].

3.3 Rezultate

a) **Măsurători în fascicul primar de electroni – MiniPIX Timepix3 flex fără senzor**

Versiunea flexibilă a TPX3 fără senzor a fost testată plasându-l direct într-un fascicul primar de electroni de 19,2 MeV operat în pulsuri UHDR. Detectorul fără semiconductor a fost introdus în interiorul buncărului în fața fasciculul de electroni și testat în DR până la 2000 nA (~ 80 Gy/s). Răspunsurile ambelor canale deținute de cipul ASIC pentru TPX3 în design flexibil au fost măsurate într-o gamă

largă de DR. Cu două canale separate, unul pentru măsurarea sarcinii și unul pentru numărarea evenimentelor, rezultatele evidențiază sensibilitatea superioară a canalului dedicat măsurătorilor de sarcină. Cu aceste rezultate, detectorul fără senzor operat folosind o valoare pozitivă a diferenței de potențial aplicate, ar putea fi utilizat cu succes în fasciculele de electroni UHDR pentru a cuantifica semnalele și evenimentele de radiații [50], [51].

Răspunsul detaliat al detectorului fără senzor în fasciculul primar de electroni operat în pulsuri UHDR la diferite intensități este prezentat în Figura 3.1. Două iradieri în aceeași configurație au fost planificate având în vedere tensiunea pozitivă și negativă aplicată cipului ASIC. Reprezentată în negru, configurația negativă a plăcii de bază prezintă o tendință liniară atât pentru semnalul de radiație, cât și pentru evenimentele detectate pentru DR de până la 500 nA (~ 20 Gy/s). Crescând DR-ul fasciculului de electroni la mai mult de 1250 nA pentru a atinge condițiile FLASH, în configurația negativă a cipului ASIC s-a observat apariția saturării. Utilizat în voltaj negativ, numărul de evenimente detectate utilizând DR mai mari de 10^3 nA, răspunsul detectorul începe să ajungă la nivelul de saturație, raportând constant un număr de aprox. 10^7 evenimente.

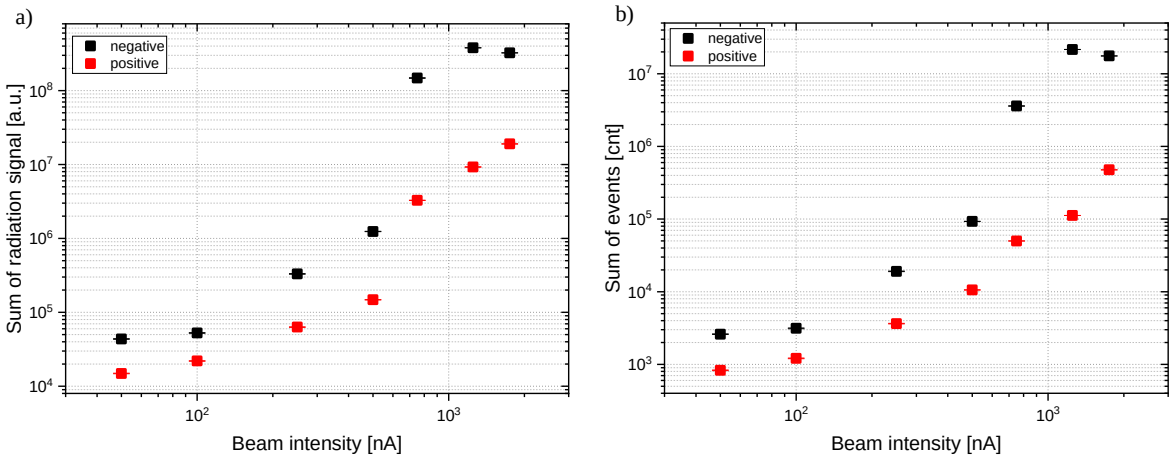

Figura 3.1. Suma a) semnalul de radiație și b) evenimentele măsurate cu TPX3 în design flex fără senzor, plasat în fascicul primar de electroni colimat, operat la intensități diferite din

regiunea UHDR colectate în 60 s din întreaga matrice de pixeli (k=1). Placa de bază a detectorului flex TPX3 a fost controlată în ambele configurații: negativ (negru) și pozitiv (roșu)

Utilizarea intensităților fasciculului de până la 1750 nA (~ 70 Gy/s) a confirmat fiabilitatea detectorului TPX3 în configurația propusă, putând fi adecvat ca dispozitiv de detectare pentru fascicule de electroni de tip FLASH.

b) Măsurători în fascicul de electroni împrăștiat – MiniPIX Timepix3 rigid

Un detector TPX3 în design rigid cu un senzor Si de 500 μm a fost utilizat pentru a monitoriza fluxurile de particule și DR înregistrate de către radiația împrăștiate generate de un fascicul de electroni cu o energie nominală de 23 MeV. O placă de polimetilmetacrilat/plexiglas (PMMA) de 1 cm a fost introdusă în buncărul de iradiere, perpendicular pe direcția fasciculului de electroni pentru a filtra particulele de energie joasă. Detectorul a fost plasat în spatele plăcii de PMMA la o distanță de 10 cm lateral de centrul fasciculului. Crescând valoarea DR-ului fasciculului de electroni incident începând de la 100 nA (4 Gy/s) și atingând valori de până la 1000 nA (40 Gy/s), multiple măsurători au fost realizate în această configurație de iradiere [16].

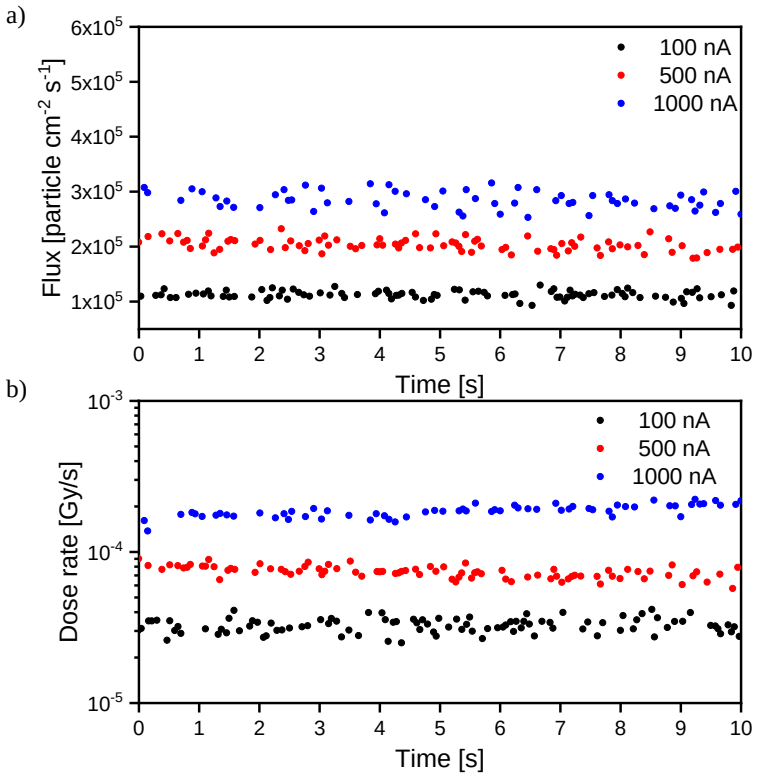

Figura 3.2 Fluxurile de particule (a) și debitele de doză (b) măsurate cu un detector rigid TPX3 cu un senzor Si de 500 μm produs de un fascicul de electroni de 23 MeV livrat în trei intensități diferite din spectrul UHDR (~ 100, 500 și 1000 nA). Detectorul a fost poziționat în spatele unei placi de PMMA de 1 cm, perpendicular pe direcția fasciculului la o distanță laterală de 10 cm [16].

După cum este prezentat în Figura 3.2, radiația laterală produsă de fasciculul de electroni la cele trei intensități au fost comparate în vederea analizării fluxurilor de particule și a debitelor de doză. Radiația din fundal a fost sustrasă din datele măsurate în timpul procesării pentru a cuantifica radiația împrăștiată produs doar de către particulele împrăștiate provenite din fasciculul incident. S-a obținut un răspuns liniar pentru fluxurile de particule pentru toate intensitățile fasciculului.

Detectorul rigid TPX3 a fost setat pentru a măsura aceleași variabile ale radiației împrăștiate, dar într-un fascicul de intensitate scăzută, aproximativ 50 nA. 8 cm de PMMA au fost introduși pentru a crește răspândirea fasciculului de

electroni incident (scădere semnificativă a nivelurilor energetice ale particulelor împrăștiate). Detectorul MiniPIX TPX3 cu senzor Si de 500 μm a fost montat la șase distanțe diferite de centrul fasciculului: 6, 7, 8, 11, 14 și 16 cm. Figura 3.3 arată fluxurile de particule (a) și DR (b) pentru radiația împrăștiată măsurate în toate cele șase distanțe. Odată ce distanța dintre detector și mijlocul fasciculului primar este crescută, fluxurile de particule și DR ale radiației împrăștiate scad [16].

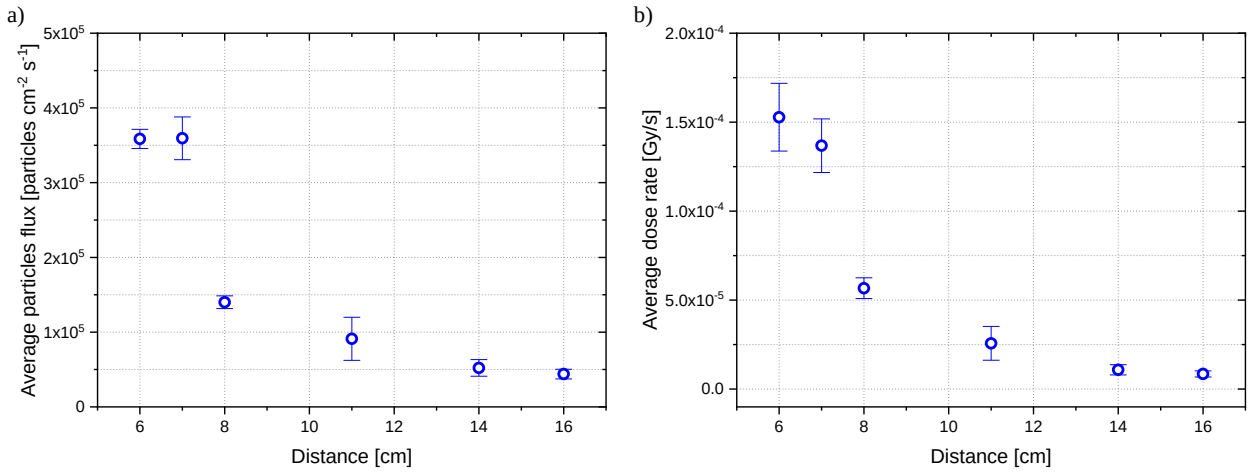

Figura 3.3 Valorile medii pentru fluxurile de particule (a) și debitele de doză (b) produse de un fascicul de electroni de 23 MeV cu o intensitate de ~ 50 nA în spatele unei plăci PMMA de 8 cm pentru a filtra componentele de înaltă energie. Detectorul a fost deplasat lateral în direcția fasciculului în șase poziții diferite: 6, 7, 8, 11, 14 și 16 cm față de centrul fasciculului. Datele medii (k=1) prezentate au fost colectate în 10 secunde. Adaptat din: [16]

c) Măsurători în fascicul de electroni împrăștiat – MiniPIX Timepix3 Flex

Versiunea flexibilă a detectorului MiniPIX Timepix3 a fost exploatată pentru a facilita măsurătorile în fascicule UHDR. Odată ce terapia FLASH folosește particule extrem de energetice livrate într-o modalitate bazată pe pulsuri, detectorii TPX3 Flex s-au dovedit a fi dispozitive de măsurare potrivite în condiții impuse de fasciculele UHDR. Prin urmare, doi detectori flexibili cu un senzor de Si de 100 și 500 μm au fost introduși la 10 cm lateral față de centrul fasciculului pentru a monitoriza radiația produsă de Microtron la diferite DR-uri în spatele a 1 cm de placă PMMA. Pentru a asigura fiabilitatea TPX3 Flex în

fasciculele UHDR livrate în pulsuri de electroni, DR-ul fasciculului incident a fost crescut constant pentru a acoperi o gamă largă de densități de particule, de la DR scăzut (2 Gy/s) până la DR din regiunea FLASH (40 Gy/s).

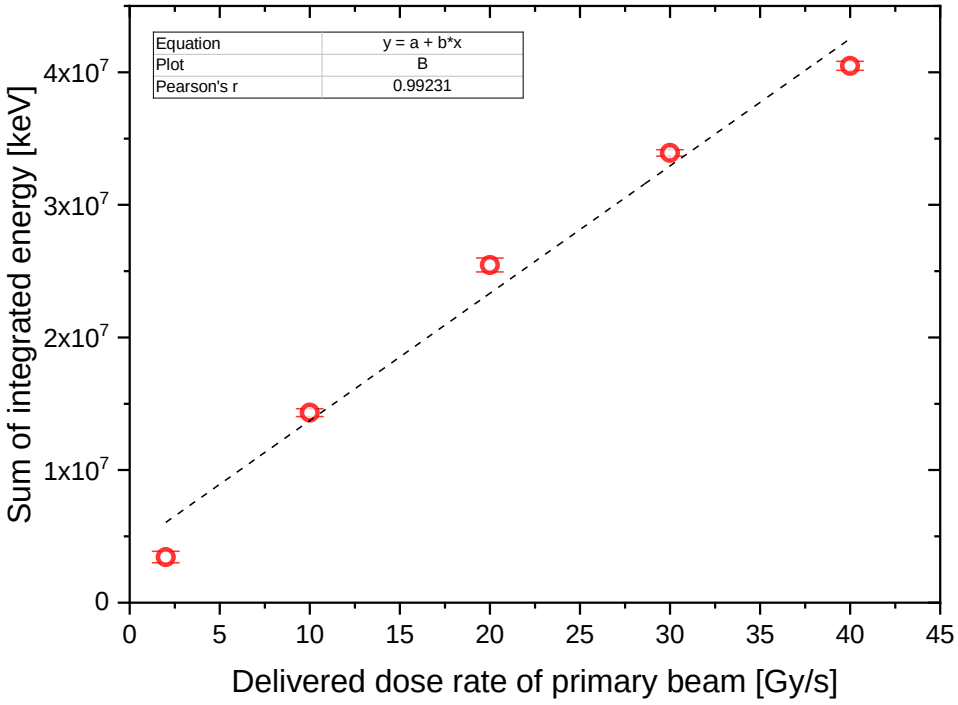

Figura 3.4 Energia integrată a radiației împrăștiate depuse de toate evenimentele în 0,5 ms la diferite debite de doză a fasciculului de electroni primar măsurată cu un senzor de 100 μm Si al unui TPX3 Flex. Detectorul a fost plasat la 10 cm lateral față de centrul fasciculului în spatele blocului din PMMA de 1 cm. Cinci DR-uri de 2, 10, 20, 30 și 40 Gy/s au livrat pulsuri de electroni în sistemul experimental.

Liniaritatea răspunsului detectorului în ceea ce privește creșterea DR este evidențiată de valoarea R a lui Pearson de 0,99231, așa cum prezintă Figura 3.4. Detectorul a rămas funcțional pe toată durata iradierii, detectând aproximativ $4 \cdot 10^7$ keV de energie depusă de toate evenimentele înregistrate de senzor la un debit de doză de 40 Gy/s al fasciculului primar.

3.4 Discuții și concluzii

Un prototip al detectorului TPX3 a fost propus ca un dispozitiv de măsurare adecvat pentru analizarea fasciculelor UHDR, cum ar fi cele utilizate în terapia FLASH. În timpul acestui studiu au fost efectuate multiple teste pentru a evalua fezabilitatea ambilor detectori, cu design flexibil și rigid, la intensități mari ale unui fascicul de electroni, atât în incidența directă, cât și în măsurarea radiației împrăștiate.

Folosind fascicule de electroni livrate în cu UHDR, detectorul TPX3 fără componenta semiconductoare, a fost testat cu succes pentru măsurători în incidență directă.

Vizualizarea depunerii energiei integrate a tuturor evenimentelor măsurate în DR până la 40 Gy/s a versiunii flexibile a TPX3 cu două grosimi diferite subliniază dependența datelor măsurate de volumul senzorului.

În plus, TPX3 a putut măsura cu succes radiația împrăștiată în UHDR începând de la 6 cm lateral față de centrul fasciculului.

Metodele propuse de caracterizare a fasciculului în UHDR pentru radioterapia bazată pe electroni folosind energii echivalente cu cele utilizate in modul clinic, sintetizează impactul statistic al DR și fezabilitatea detectorului TPX3 în terapia FLASH [16].

4. Analizarea și identificarea particulelor, măsurarea LET pentru radiația împrăștiată în terapia cu protoni cu implanturi metalice

4.1 Gestionarea inserțiilor metalice la pacienții cu cancer de cap și gât

Terapia cu protoni este considerată una dintre cele mai viabile opțiuni pentru pacienții cu cancer de cap și gât (eng. *head and neck cancer* - HNC) datorită caracteristicilor de depunere a dozei a protonilor în materie. Scăderea bruscă a dozei livrate aproape de marginea tumorii oferă o conformalitate superioară a dozei și o reducere drastică a dozei la nivelul organelor la risc [28], [31], [52], [53].

Acest capitol prezintă o caracterizare a radiației împrăștiate cu clasificarea particulelor pe baza proprietăților lor morfologice și spectrale. O dată identificate și clasificate, studiul presupune calcularea LET-ului pentru o clasă de particule, pentru un caz de HNC tratat cu fascicul de protoni în cazul când inserțiile metalice sunt prezente în câmpul de iradiere. Pentru aceasta, a fost folosit un fantom antropomorf similar cu capul uman, cu două implanturi dentare de titan (Ti) plasate în centrul volumelor țintă, la nivelul maxilarului. Folosind o scanare CT a fantomului, un plan de tratament bazat pe protoni a fost realizat într-un program de planificare al tratamentului (eng. *treatment planning system* – TPS) dezvoltat intern, pentru două iradieri dar cu metodologii diferite. O metodă presupune încorporarea inserțiilor metalice în regiunea mandibulară, iar cealaltă înlocuirea celor metalice cu inserții cu densități echivalente celor tisulare (TE) [17].

Diseminarea radiației împrăștiate s-a făcut cu un MiniPIX Timepix3 plasat dincolo de vârful Bragg împăștiat (eng. *Sread-Out Bragg Peak* - SOBP) pe suprafața volumului țintă. S-a realizat evaluarea și discriminarea particulelor, urmată de analiza contribuției lor în spectrele LET în ambele iradieri. Efectuarea analizei unei singure particule și colectarea amprentelor spectrale ale particulelor, fie ele

secundare sau de alte generații, s-a evidențiat impactul general al implanturilor metalice într-un tratament cu protoni pentru un caz de cancer în zona capului și gâtului [17].

4.2 Materiale și metode

Un fantom antropomorf cu densități echivalente capului uman a fost folosit pentru a crea un plan de tratament cu protoni atunci când două implanturi dentare au fost introduse în configurație. Metodologia propusă în acest studiu implică două iradieri folosind aceeași configurație experimentală: unul cu inserții metalice implantate în fantomă și celălalt cu inserții din plastic echivalent țesut (TE).

Un volum țintă de planificare (eng. *planning target volume* - PTV) a fost conturat pe imaginile CT ale fantomului, cu implanturile de Ti centrate în interiorul volumului țintă. Un plan 3D conformațional a fost creat prin utilizarea unui fascicul de protoni perpendicular de 170 MeV (unghi de iradiere: 90°). În timpul măsurătorilor, doza livrată obținută în timpul optimizării planului nu a fost prioritizată, ceea ce înseamnă că planul a fost utilizat doar pentru motive conformaționale pe durata ambelor expuneri.

Cu un design caracteristic, un detector TPX3 rigid pixelat cu un senzor Si a fost montat lângă fantomul antropomorf pentru a analiza impactul acestor două neomogenități într-un plan bazat pe protoni [9].

4.3Rezultate

Recunoașterea particulelor în câmp de radiații mixte folosind modelul AI NN

Câmpul de radiație complex a fost analizat folosind modelele unor rețele neuronale de inteligență artificială dezvoltate pentru a rezolva complexitatea acestui tip de radiație. Au fost identificate trei grupuri de particule: protoni, electroni cu fotoni și ioni cu neutroni rapizi [17], [48]. Rezultatele acestor modele

NN din motorul de procesare a datelor (DPE) sunt prezentate în Figura 4.1 pentru ambele cazuri, cu inserții metalice în prima coloană și inserții echivalente de țesut în a doua coloană. Așa cum se afișează în Figura 4.1 a, depunerea spectrală a 200 de particule din radiația împrăștiată a fost deconvoluționată folosind algoritmii de AI NN.

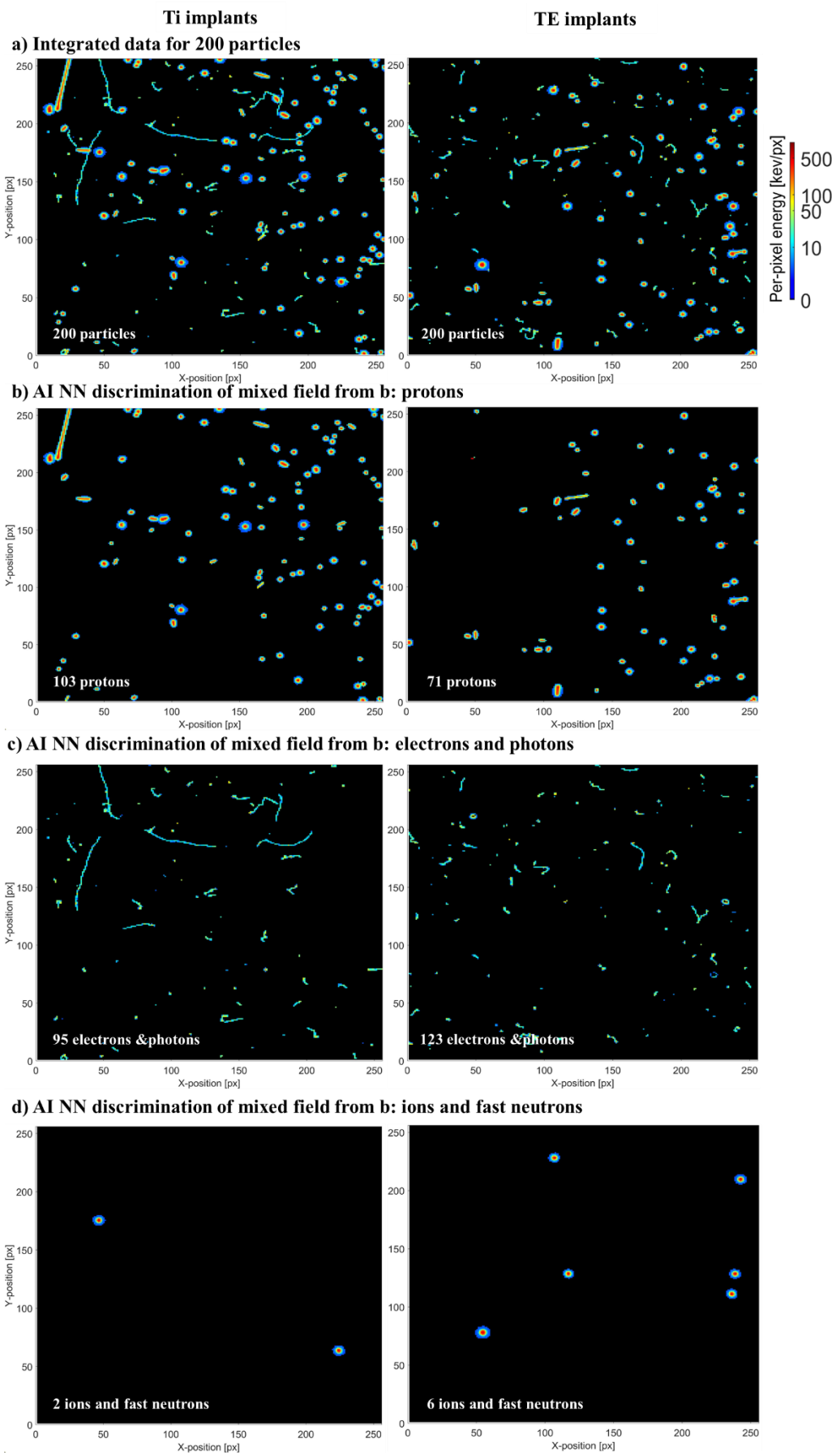
Ti implants
TE implants
a) Integrated data for 200 particles
200 particles
200 particles
Per-pixel energy [kev/px]
500
100
50
10
0
b) AI NN discrimination of mixed field from b: protons
103 protons
71 protons
c) AI NN discrimination of mixed field from b: electrons and photons
95 electrons &photons
123 electrons &photons
d) AI NN discrimination of mixed field from b: ions and fast neutrons
2 ions and fast neutrons
6 ions and fast neutrons
Y-position [px]
X-position [px]

Figura 4.1 Descompunerea particulelor pe baza proprietăților morfologice și spectrale ale fiecărui cluster. Descompunerea radiațiilor mixte pentru măsurători efectuate cu implanturi de Ti (prima coloană) și materiale echivalente tisulare (a doua coloană) produse în spatele SOBP. Întreaga matrice de pixeli este reprezentată pentru TPX3 cu senzor Si. a) 200 de particule au fost filtrate și descompuse după cum urmează: b) protoni, c) electroni cu fotoni și d) ioni [17]

Electronii și fotonii pentru ambele poziții ale senzorilor reprezintă grupul predominant în radiația împrăștiată. Plasarea inserțiilor TE în fantom creează mai multe particule de energie joasă, o diferență de peste 10% în contribuția lor la radiația totală împrăștiată, decât atunci când inserțiile de Ti erau prezente. Situația este diferită atunci când implanturile de Ti sunt inserate în fantom. Până la 45% mai mulți protoni au fost detectați în poziția perpendiculară a senzorului de Si în ceea ce privește direcția fasciculului incident, confruntându-se cu o reducere la 32% atunci când inserțiile metalice au fost îndepărtate și schimbate cu inserțiile TE. Plasarea implanturilor metalice în câmpul de iradiere este subliniată de contribuția protonilor la câmpul mixt de radiații din cauza interacțiunii protonilor primari cu acest tip de materiale cu densitate ridicată. Detectarea ionilor și a neutronilor rapizi este scăzută în configurația propusă, raportând valori peste 2% în poziția perpendiculară și sub 1% atunci când senzorul este la 60°. Există unele limitări în senzorul Si al TPX3 în ceea ce privește detectarea neutronului, iar convertoarele dedicate trebuie atașate la nivelul senzorului pentru a detecta acest tip de particule.

Spectrele LET ale radiației împrăștiate

Analizând spectrele LET ale particulelor rezultate produse în spatele SOBP, în proximitatea fantomului antropomorf cu inserții metalice și țesuturi echivalente, a putut fi evaluat impactul acestui tip de inserții și tratamentul cu protoni pentru un caz de cancer în zona capului și gâtului.

Metodologia propusă descrie spectrele LET ale radiației împrăștiate distale față de SOBP pentru câmpul de radiații descompuse folosind AI NN, așa cum au

fost prezentate în secțiunile anterioare. Măsurătorile LET (apă) au fost derivate din valorile corespunzătoare de calcul a LET (Si). Figura 4.2 prezintă spectrele LET (apă) pentru $35 \cdot 10^3$ particule din câmpul mixt de radiații detectate cu un TPX3 cu un senzor Si poziționat perpendicular, la 0° (roșu) și 60° (albastru) în raport cu fasciculul de protoni incident. Creșterea câmpului vizual al detectorului ar putea spori puterea acestuia de discriminare [35], [43]. Normalizarea a fost aplicată datelor prezentate pentru a corela numărul de evenimente pentru fiecare configurație. Numărul maxim de evenimente a fost determinat pentru ambele inserții dentare și împărțit în funcție de valoarea lor maximă. Linia îngroșată reprezintă valorile LET ale măsurătorilor efectuate cu implanturi de Ti, în timp ce linia translucidă a fost aleasă pentru a reprezenta seturile de date colectate cu inserțiile TE. Cele trei grupuri de particule au fost separate de câmpul de radiații mixte în ambele scenarii, iar spectrele lor corespunzătoare LET sunt prezentate separat: proton (Figura 4.2 b), electroni cu fotoni (Figura 4.2 c) și ioni (Figura 4.2 d) [17].

Electronii și fotonii împrăștiați au fost tipul de particule predominante cu LET sub 1 keV/µm pentru poziția perpendiculară a senzorului Si și sub 1.5 keV/µm pentru poziția angulară a detectorului, după cum arată Figura 4.2 c. Numărul raportat în ambele configurații prezintă aceeași tendință, indiferent de prezența inserțiilor de Ti sau TE în volumul țintă [17].

În urma valorilor LET, algoritmii AI NN au identificat protonii ca fiind partea câmpului mixt de radiații cu un spectru larg de LET, începând de la 0,5 keV/µm și atingând valori de până la 7,5 keV/µm. După cum este descris de o gamă largă de valori, majoritatea protonilor detectați de senzorul TPX3 și-au depus energia pe unitate de lungime în jur de 1,5 keV/µm atunci când senzorul a fost orientat la 0°. Pentru aceeași poziție a senzorului, prin plasarea inserțiilor metalice în centrul PTV, se formează mai mulți protoni cu LET scăzut radiației împrăștiate, după cum prezintă linia solidă roșie în Figura 4.2 b.

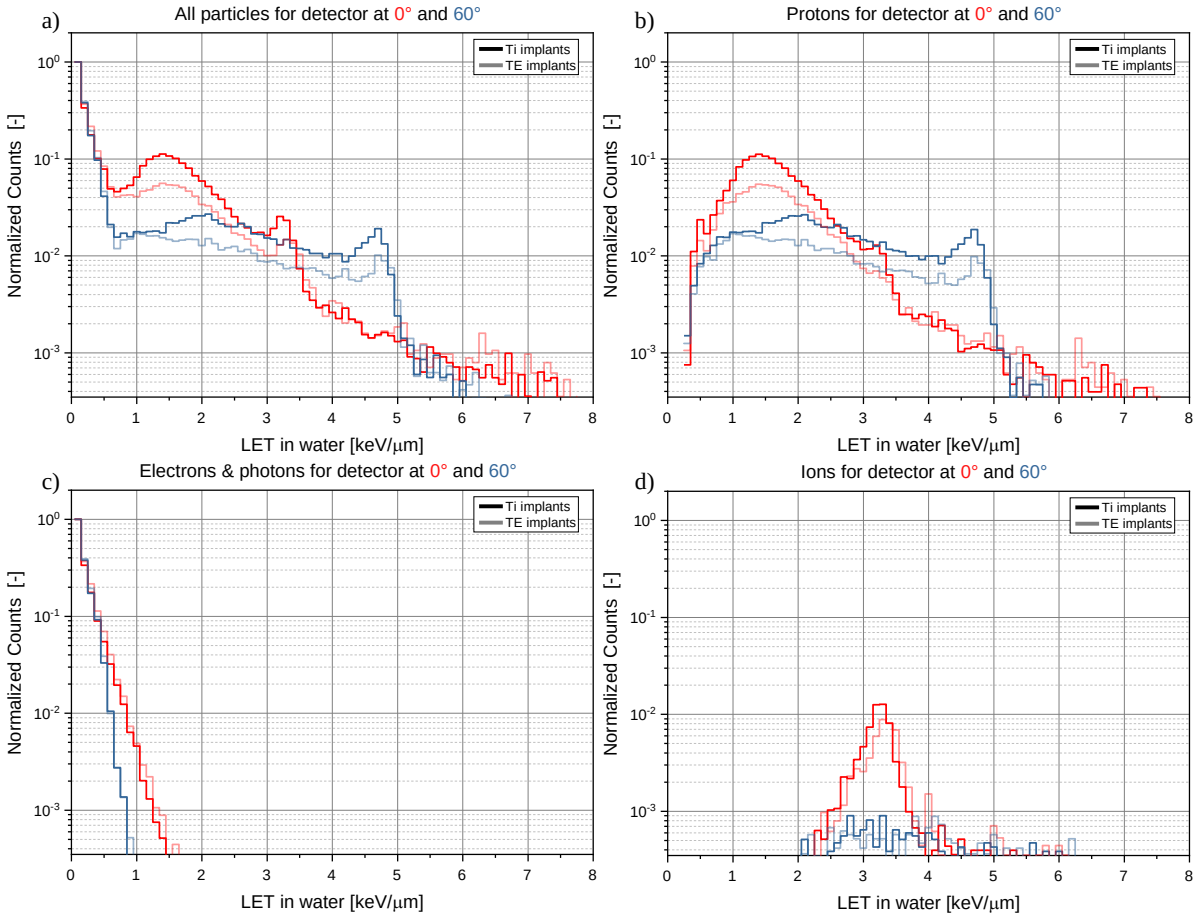

Figura 4.2 Spectrele LET in apă determinate de 35·10³ particule din radiația împrăștiată produsă de fasciculul de protoni incident la traversarea fantomului cu două tipuri de implanturi dentare: implanturi Ti (linie îngroșată) și echivalent tisular (linie translucidă) pentru două poziții unghiulare ale detectorului TPX3 cu senzor Si: 0° (în roșu) și 60° (în albastru). Spectrele LET în apă pentru descompunerea făcută de algoritmii AI NN: b) protoni, c) electroni și fotoni și d) ioni [17]

Informațiile spectrale colectate în ambele cazuri prezintă aceeași tendință și formă, indiferent de prezența titanului în volumul țintă prin măsurarea LET derivat în apă cu mai multe poziții unghiulare. Fără nicio deplasare raportată în valorile maxime ale LET în apă, nicio dovadă nu indică impactul inserțiilor metalice din această configurație asupra depunerii de energie la nivel de senzor [17].

Este necesară o atenție deosebită pentru interacțiunile cu protoni energetici în jurul vârfului Bragg. Această categorie de protoni este implicată în interacțiunea nucleară și coliziunile inelastice la nivelul zonei în care acești proton își depun energia lor maximă în parcursul lor prin materie. Interacționând cu densitățile din fantomul antropomorf atunci când nu au fost plasate metale în interiorul volumului țintă, protonii incidenți creează electroni secundari și fotoni [33], [54], [55].

Ionii reprezintă ultima categorie de particule identificate de algoritmii AI NN în radiația în afara câmpului. Aceste particule sunt produse de reacția interacțiunii nucleare dintre implanturile de Ti și protonii incidenți din vârful Bragg [33]. Cu valori LET (apă) începând de la 2 până la 6,3 keV/μm pentru ambele orientări ale senzorului de Si, nu există nicio legătură între inserțiile de Ti și îmbunătățirea indusă a acestor neomogenități ridicate în ceea ce privește influența ionilor asupra tratamentului cu protoni propus în această configurație experimentală [17].

Hărți direcționale și analiza spectrală a protonilor împrăștiați

Acest studiu se concentrează pe impactul particulelor cu valori ridicate de LET din radiațiile din afara câmpului, care ar putea afecta țesutul sănătos. Din acest motiv, o atenție deosebită este acordată protonilor împrăștiați, a căror contribuție la LET este descrisă de o gamă largă de valori, așa cum a fost detaliată anterior anterior. Clasificarea individuală ai acestor protoni s-a făcut prin combinarea aspectelor spectrale și morfologice cu informațiile direcționale în două clase: protoni de energie joasă și înaltă. Pe baza sensibilității spectrale a fiecărui pixel și a răspunsului acestuia prin grosimea lui aferentă, hărțile direcționale ale ambelor categorii de protoni au fost create pentru experimentul realizat cu inserții de Ti și respectiv cu cel ce implică inserțiile din plastic, fiind prezentate în Figura 4.3 [17], [41].

Hărțile direcționale au evidențiat modele și distincții privind măsurătorile efectuate cu implanturi dentare față de cele cu inserții TE. Diferite distribuții cu modele specifice în răspândirea laterală și randamentul relativ, atât orizontal, cât și vertical, ar putea fi corelate cu prezența implanturilor metalice [17].

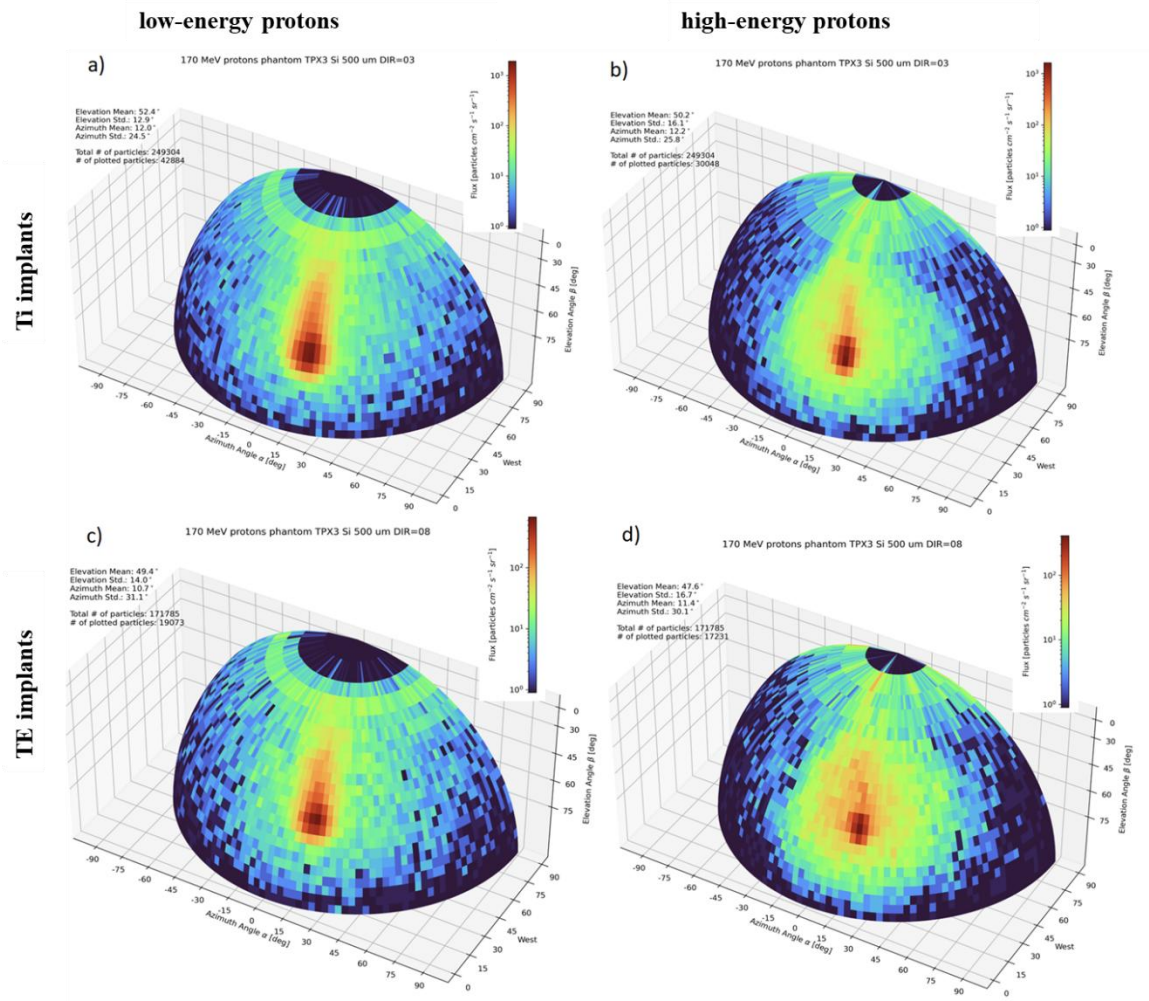

Figura 4.3 Hărți direcționale ale protonilor împrăștiați de joasă energie (stânga) și protoni de înaltă energie (dreapta) descompuși din câmpul mixt. Aceste hărți au fost create din poziția unghiulară a senzorului de Si al TPX3 la 60° față de incidentul fasciculului, plasat în spatele fantomului antropomorf cu implanturi de Ti (primul rând) și, respectiv, inserții echivalente de țesut (al doilea rând) [17]

4.4 Discuții și concluzii

Metodologia prezentată în acest experiment rezumă impactul a două implanturi de Ti în terapia cu protoni pentru un caz de cancer în zona capului și a gâtului prin utilizarea unui fantom antropomorf a capului.

Similar cu un caz clinic de tratament HNC, experimentul propus oferă o analiză detaliată a calculelor LET într-un plan de tratament cu protoni de câmp prin efectuarea clasificării radiației detectate în afara câmpului de iradiere. Discriminarea și identificarea particulelor au fost posibile folosind inteligența artificială combinată cu rețele neuronale antrenate să recunoască urmele individuale prin grosimea senzorului a fiecărui eveniment în parte. Unele contraste au fost raportate în descompunerea protonilor împrăștiați și a particulelor cu energie joasă, cum ar fi electronii și fotonii. Pentru două poziții unghiulare ale senzorului Si în raport cu direcția fasciculului incident, trei grupuri de particule au fost identificate folosind algoritmi AI NN: protoni, electroni combinați cu fotoni și ioni.

Măsurând energia depusă prin grosimea senzorului, protonii împrăștiați au ilustrat cel mai larg spectru de LET(apă) de la 0,5 până la 8 keV/µm, fiind principala clasă de particule responsabilă de depunerea dozei în spatele SOBP.

Prin această caracterizare extinsă a radiației distale în afara câmpului SOBP, TPX3 a demonstrat capacități pentru aplicații clinice în tratamentele cu protoni. Pentru a rezolva mai multe incertitudini corelate cu posibila inducere secundară a cancerului și niveluri ridicate de LET, algoritmii de inteligență artificială și învățare automată ar trebui să fie integrați în calculul precis al dozei [17].

5. Impactul dozimetric al implanturilor din titan (Ti) în terapia cu protoni

5.1 Impactul inserțiilor din titan în terapia cu protoni

Această analiză oferă o caracterizare dozimetrică a radiațiilor împrăștiate generate de protoni incidenți pe măsură ce trec prin două implanturi de titan poziționate de-a lungul curbei Bragg. Pentru a realiza acest lucru, senzori de înaltă rezoluție cu o matrice de pixeli au fost integrați în configurația de iradiere pentru a măsura spectrele LET ale radiației împrăștiate. Doi detectori MiniPIX Timepix3 cu senzori de Si au fost utilizați pentru a evalua și vizualiza particulele împrăștiate din spatele implanturilor de Ti. Algoritmi dedicați de identificare a particulelor au fost aplicați pentru a descompune câmpul de radiații mixte în trei grupuri de particule: i) protoni, ii) electroni și fotoni și iii) ioni cu neutroni drepți. Debitul dozei, fluxurile de particule și măsurătorile LET au fost examinate pentru a evalua impactul implanturilor de Ti în terapia cu protoni la trecerea acestora print-un fantom de PMMA [18].

5.2Material și metode

Două implanturi dentare de Ti au fost fixate la marginea fantomului de PMMA, cu o grosime echivalentă apă de 140 mm, în regiunea aflată imediat înaintea vârfului Bragg (sub-vârf) a unui fascicul de protoni incident cu o energie de 170 MeV.

Radiația în afara câmpului de iradiere a fost monitorizată în timpul experimentului de două camere de radiații miniaturizate, MiniPIX Timepix3 cu senzor Si cu grosime de 300 și 500 μm. Ambii detectori au fost plasați în spatele fantomului cu implanturile de Ti, la 11 cm, într-o poziție unghiulară (45°) în comparație cu direcția de deplasare a protonilor primari. Măsurătorile au fost

făcute simultan, ceea ce înseamnă că TPX3 cu senzor de Si de 500 μm a monitorizat radiația produsă în spatele implanturilor de Ti, în timp ce detectorul TPX3 cu senzor de 300 μm a măsurat contribuția radiației împrăștiate fără nicio structură metalică în calea fasciculului.

Rezultatele experimentale prezentate în acest studiu corespund doar acelor evenimente raportate din zona aleasă, 4,5 x 14,08 mm^2, fără niciun material plasat pe suprafața senzorului. Profitând de designul structural al camerei de detectare TPX3, timpul de sosire și energia unei singure particule au fost colectate simultan [50].

Detectorii TPX3 nu sunt dozimetre, ceea ce înseamnă că doza absorbită nu poate fi măsurată direct cu această cameră de radiații miniaturizată. În schimb, TPX3 înregistrează depunerea de energie a fiecărei particule incidente care lovește senzorul, permițând calcularea dozei din achiziția spectrală [18].

5.3 Rezultate

Identificarea și clasificarea particulelor

Particulele primare și secundare create de-a lungul curbei Bragg au fost descompuse în trei clase: i) protoni, ii) electroni și fotoni (ambele contribuții de la razele X și raze gamma de joasă energie) și iii) ioni (particule de transfer de înaltă energie cu alte urme decât evenimentele induse de protoni). Identificarea individuală a 3000 de evenimente înregistrate de detectorii TPX3 in interval de 8 s pentru ambele configurații, cu implanturi de Ti și fără acestea, este prezentată în Figura 5.1 a. Evidențiată ca imagini 2D ale energiei depuse la nivelul pixelilor, a fost măsurată o analiză comparativă a câmpului de radiații mixt rezultat din fasciculul de protoni incident care trece prin fantomul de PMMA cu și fără inserții metalice, efectuându-se analize cantitative pentru fiecare caz în parte. După cum se prezintă în Figura 5.1 b, protoni - reprezentând contribuția predominantă, au fost observați în radiația împrăștiată în ambele configurații, cu variații minime.

Cu o diferență de 66 de particule, au fost detectați mai mulți protoni atunci când implanturile dentare au fost inserate de-a lungul curbei Bragg, comparativ cu 1607 evenimente marcate în cealaltă situație [18]. Cu un comportament similar, electroni și fotoni (vezi Figura 5.1 c) prezintă diferențe minore între configurații: 1324 de evenimente identificate de detectorul TPX3 orientat spre implanturi de Ti și 1356 fără acestea. Ionii reprezintă ultimul grup de particule recunoscuți de algoritmii NN, Figura 5.1 d. Situația este complet diferită pentru această categorie de particule. 37 de particule au fost detectate de detectorul TPX3, al cărui senzor este orientat spre implanturile de Ti, și doar 3 particule au fost înregistrate de către celălalt TPX3 care monitorizează radiațiile împrăștiate fără inserții.

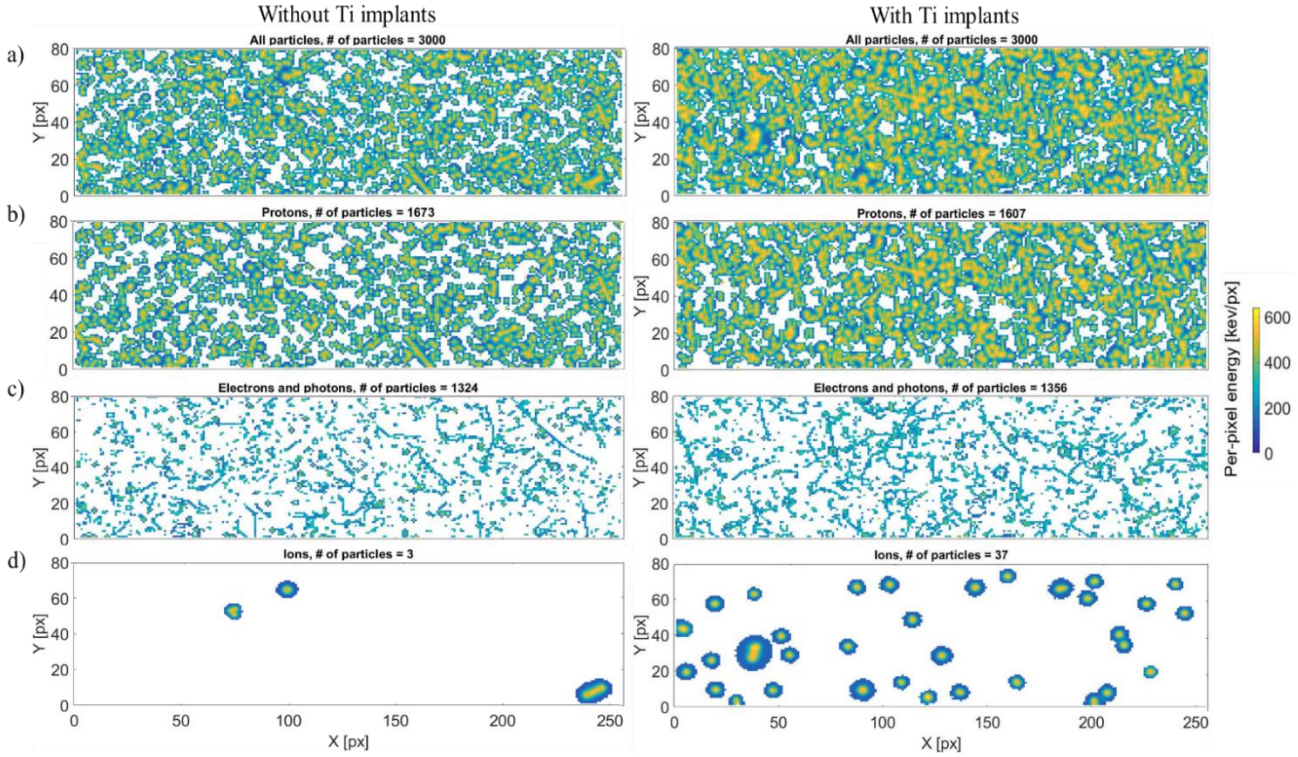

Figura 5.1 Reprezentarea energiei integrate depuse de 3000 de particule în 8 s. Descompunerea câmpului mixt produs de toate evenimentele (a) din spatele fantomei PMMA fără implanturi de Ti (stânga) și cu cele două inserții de material cu Z ridicat (dreapta). Au fost definite trei grupe de particule: b) protoni, c) electroni cu fotoni și d) ioni [18]

Analiza dozimetrică: evaluarea fluxurilor de particule și a debitelor de doză

Fluxurile de particule și DR au fost măsurate în ambele cazuri, iar rezultatele valorilor medii ale acestora sunt prezentate în Figura 5.2 a și b [18]. Implicând doi detectori cu grosimi diferite, eficiența lor de detectare a razelor X a fost luată în considerare în prelucrarea datelor. Datele colectate cu detectorul TPX3 cu senzor de Si de 300 μm au fost ajustate pentru a se potrivi cu eficiența de detectare a fotonilor TPX3 cu un senzor de Si de 500 μm [18], [35].

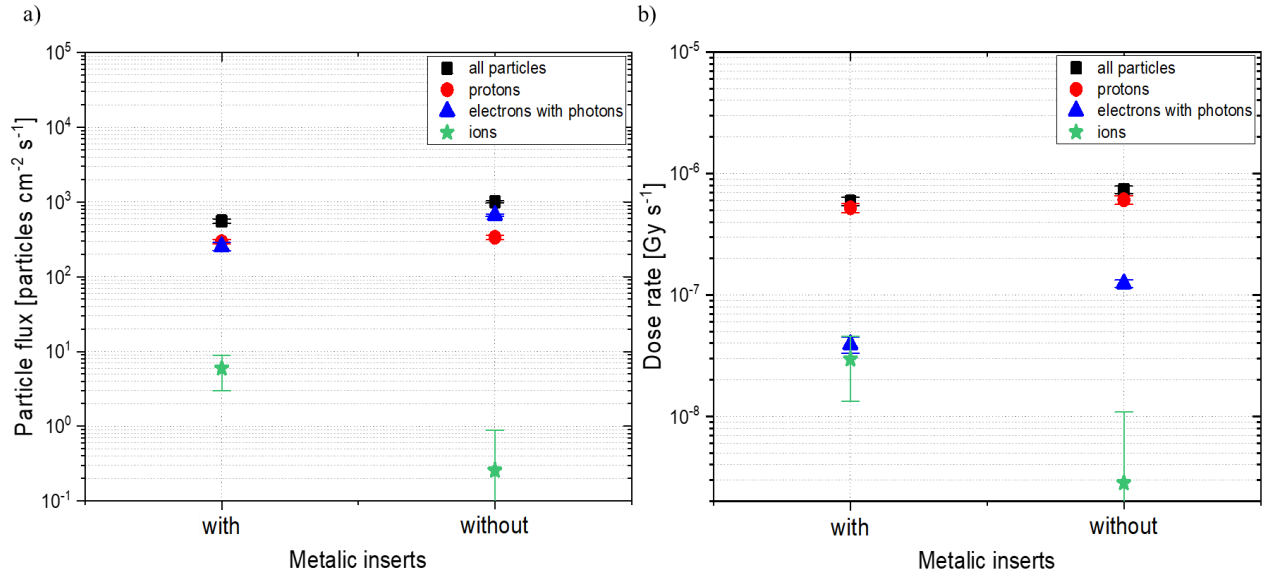

Figura 5.2 Fluxurile de particule (a) și debitul dozei (b) au fost măsurate cu un detector TPX3 și un senzor Si pentru grupurile de particule identificate în ambele configurații: cu și fără implanturi dentare. Datele au fost mediate pe 200 s de iradiere continuă, cu abateri statistice (k=1) [18]

Studiind fluxurile de particule din spatele implanturilor de Ti, detectorul TPX3 a înregistrat 550,1 ± 40 de particule · cm^{-2} · s^{-1}. În schimb, fluxurile de particule raportate atunci când nu au fost prezente inserții metalice în curba Bragg sunt aproape duble, cu 1004,4 ± 38 de particule · cm^{-2} · s^{-1}. Interacțiunile nucleare datorate interacțiunilor protonilor incidente cu atomii de Ti au indus un număr predominant de protoni în fluxul de radiații împrăștiate cu o contribuție de 337,3 ± 22 de particule · cm^{-2} · s^{-1}. Raportarea unui nivel foarte scăzut de contribuție a

ionilor la fluxul de radiații rătăcite evidențiază lipsa de dovezi în metodologia actuală pentru această clasă de particule [18].

Indiferent de prezența implanturilor de Ti, protonii sunt particulele principale responsabile pentru depunerea dozei de-a lungul curbei Bragg: 5,22 · 10^{-7} Gy/s măsurat cu structură metalică și 6,07 · 10^{-7} Gy/s fără aceasta. În contribuția electronilor și fotonilor la debitele de doză, a fost detectată o reducere de o treime a valorilor măsurate între cele două scenarii prezentate (0,39 · 10^{-7} Gy/s – cu Ti și 1,24 · 10^{-7} Gy/s – fără Ti). Pentru a treia clasă de particule, denumite în general "ioni", plasarea materialului cu număr atomic Z mare în calea fasciculului produce un DR de 0,29 · 10^{-7} Gy/s, de zece ori mai mare decât celălalt caz fără inserții metalice, atunci când doar 0,02 · 10^{-7} Gy/s au fost detectați [18].

Distribuția LET

Amprentele direcționale și spectrale ale fiecărui grup de particule au fost analizate, iar calculul LET pentru toate cele trei clase de particule este prezentat în Figura 5.3. Folosind detectori TPX3 echipați cu senzori de Si, spectrele LET măsurate de-a lungul vârfului Bragg create de fasciculul de protoni incident cu o energie nominală de 170 MeV au fost corelate cu grosimea senzorului specifică pentru fiecare caz. LET experimental măsurat în Si ($LET_{Și}$) pentru configurarea cu implanturi Ti este evidențiată cu albastru, în timp ce cealaltă este marcată cu roșu. Individual $LET_{Și}$ spectrele pentru fiecare grup descompus de particule au fost făcute [18].

Cu un spectru de la 0,5 până la 8,5 keV/µm, protonii se caracterizează printr-un LET_{Si} larg indiferent de prezența structurilor metalice în câmpul de iradiere (vezi Figura 5.3. b). Cu implanturile de Ti, o regiune distinctă ar putea fi observată la 1,5 keV/µm atunci când mai mulți protoni au fost detectați. Cu o valoare maximă de 0,75 keV/µm, protonii împrăștiați au rezultat in spatele fantomului cu implanturi de Ti, datorită împrăștierilor Coulomb și a interacțiunilor nucleare inelastice raportate în regiunea sub-vârf [18], [56]. Cel mai

mic LET_{Si} a fost înregistrat de către grupul de electroni și fotoni, rezultând valori de până la 2 keV/µm pentru ambele situații, după cum arată Figura 5.3 c. Plasând implanturile de Ti în calea fasciculului, mai mulți electroni și particule de raze X sunt atenuați, iar transferul lor de energie este redus la intervale de 1-2 keV/µm. Cunoscută sub numele de interacțiune nucleară rezultată dintre interacțiunile protonilor primari cu atomi, s-au format mai mulți ioni cu LET_{Si} cu valori începând de la 4 până la 6,5 keV/µm, prezentat în Figura 5.3. Aceste rezultate evidențiază influența considerabilă asupra distribuției LET în prezența structurilor metalice. Compoziția radiației împrăștiate este considerabil modificată, iar nivelurile crescute de transfer de energie arată o dinamică amplificată în distribuția particulelor ionizante atunci când inserțiile de Ti sunt incluse în livrarea fasciculului [18].

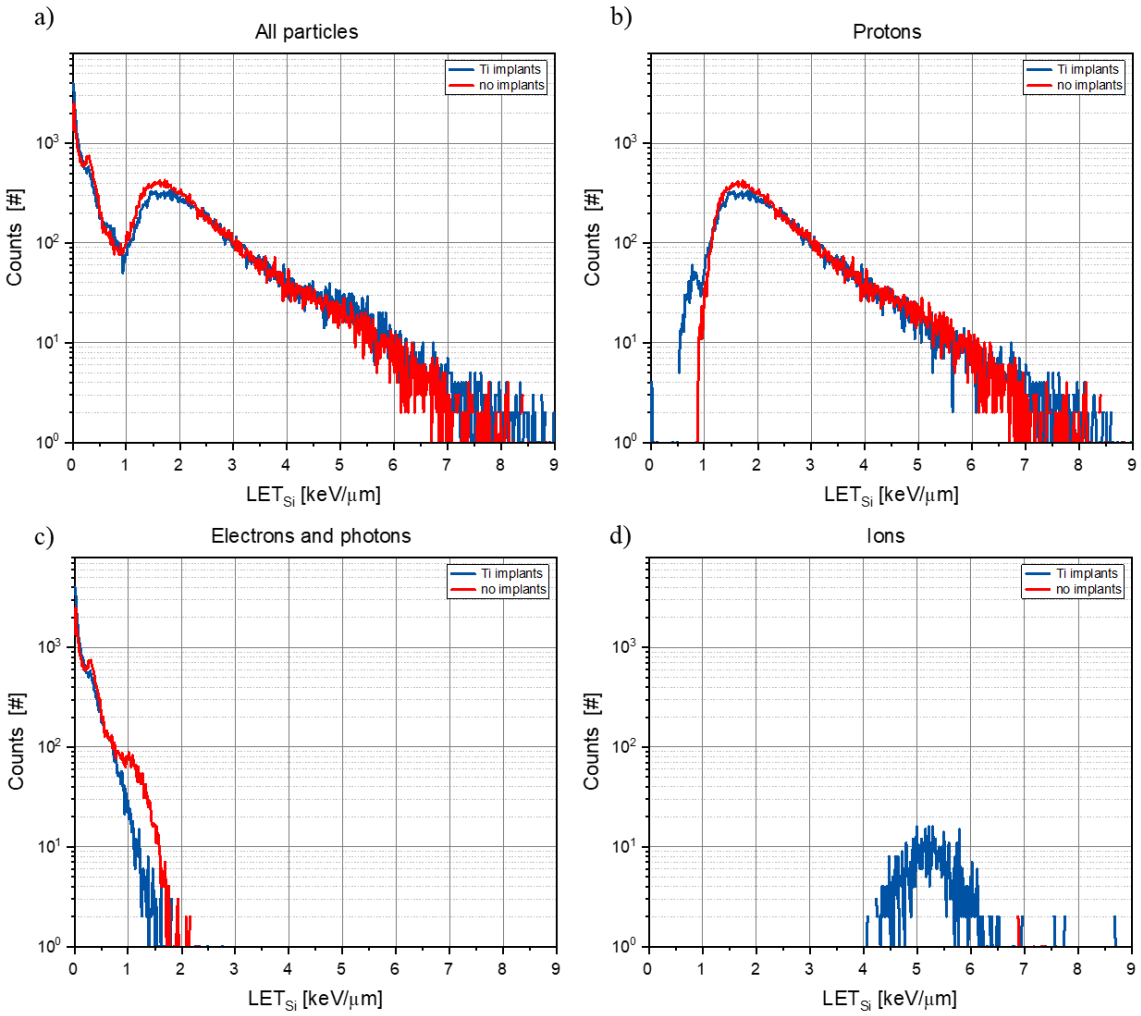

Figura 5.3 Spectrele LET în Si pentru radiația împrăștiată în ambele cazuri: cu implanturi (albastru) și fără (roșu) măsurate cu detectori TPX3 (a). Descompunerea radiației mixte a permis evaluarea individuală a spectrelor LET pentru toate cele trei grupuri de particule: b) protoni, c) electroni cu fotoni și d) ioni [18]

5.4 Discuții și concluzii

Studiul propus prezintă fluctuațiile dozimetrice înregistrate în terapia cu protoni cu implanturi de Ti prin monitorizarea radiației cu detectori Timpix3 de înaltă rezoluție. Simulând un mediu clinic în timpul măsurătorilor, descompunerea radiației din afara câmpului de iradiere s-a făcut în două cazuri, cu și fără implanturile dentare de Ti atașate de fantomul de PMMA. Separat, pentru trei grupuri de particule (protoni, electroni și fotoni, ioni), a fost generată o analiză cuprinzătoare a fluxurilor, debitul dozei și a spectrelor LET. Modele distinctive în compoziția câmpului mixt și contribuția particulelor împrăștiate în depunerea dozei de-a lungul vârfului Bragg au fost observate în ambele situații prezentate în această secțiune. Datorită interacțiunilor specifice dintre protonii incidenți și atomii mai grei din inserțiile metalice, prezența acestor structuri în calea fasciculului modifică compoziția radiației împrăștiate, influențând în special producția de ioni. Mai mulți ioni au fost generați cu implanturi de Ti, dar protonii împrăștiați au rămas particulele predominante identificate în timpul monitorizării fluxului și a debitul dozei. Corelarea acestor rezultate subliniază importanța luării în considerare a structurilor metalice în planificarea tratamentului cu particule, asigurând administrarea optimă a dozei, minimizând în același timp riscurile pentru țesutul sănătos [18].

Concluzii generale

Descoperirile prezentate în această teză evidențiază fezabilitatea detectorilor TPX3 pentru caracterizarea radiațiilor produse în terapia cu particule. Ca detectori de radiații potriviți pentru monitorizarea fasciculului în condiții UHDR, această categorie de camere de radiații miniaturizate și-a demonstrat aplicabilitatea în măsurarea radiației primare și împrăștiate până la 16 cm distanță de miezul fasciculului în condiții FLASH. Mai mult, detectorii TPX3 au înregistrat cu succes radiațiile rătăcite dincolo de vârful Bragg și din regiunea de sub-vârf Bragg, concentrându-se pe identificarea particulelor și discrepanțele spectrale cu și fără implanturi de Ti.

În metodologia actuală, forma neutronilor creată pe suprafața detectorului se suprapune cu cea create de protoni, necesitând cercetări suplimentare privind discriminarea neutron-proton în caracterizarea radiațiilor din afara câmpului. Progresele metodelor de recunoaștere bazate pe rețele neuronale, încorporând caracteristici mai complexe ale clusterului, cum ar fi energia depusă și LET, ar putea produce o identificare a particulelor superioară. În acest context, o imagine de ansamblu îmbunătățită asupra interacțiunii particulelor cu LET mare cu țesutul sănătos, dar și a impactului lor asupra depunerii dozei la acest nivel oferă informații valoroase despre potențialul risc de inducere al unui cancer secundar rezultat în urma iradierii.

Contribuții personale incluse în teză

Lista publicațiilor indexate în revistele ISI

- C. Oancea, **C. Bălan**, J. Pivec, C. Granja, J. Jakubek, D. Chvatil, V. Olsansky and V. Chiş, "Stray radiation produced in FLASH electron beams characterized by the MiniPIX Timepix3 Flex detector", *Journal of Instrumentation*, vol. 17, no. 01, p. C01003, 2022, doi: 10.1088/1748-0221/17/01/C01003.

  IF: 1.3, AIS: 0.438

- **C. Bălan**, C. Granja, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, L. Marek, V. Chiș and C. Oancea, "Particle tracking, recognition and LET evaluation of out-of-field proton therapy delivered to a phantom with implants", *Phys Med Biol*, vol. 69, no. 16, p. 165006, 2024, doi: 10.1088/1361-6560/AD61B8.

  IF: 3.3, AIS: 0.893

- **C. Bălan**, C. Granja, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, V. Chiș and C. Oancea, "Assessing the dosimetric effects of high-Z titanium implants in proton therapy using pixel detectors", *Journal of Instrumentation*, vol. 20, no. 01, p. C01002, 2025, doi: 10.1088/1748-0221/20/01/C01002

  IF: 1.3, AIS: 0.425

Participarea la conferințe internaționale

Prezentare orală

- **C. Bălan**, C. Granja, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, V. Chiș and C. Oancea, *25th International Workshop on Radiation Imaging Detectors, Lisbon, June 30 – Jully 4, 2024*; "High-resolution characterization of scattered radiation in proton therapy by Timpix3 detectors behind phantoms with and without dental implants"

Prezentare poster

- **C. Bălan,** C. Oancea, J. Pivec, C. Granja, J. Jakubek, D. Chvatil, V. Olsansky, V. Chiș, *22nd International Workshop on Radiation Imaging Detectors, Brussels (online), June 27 – July 1, 2021*; "Characterization of stray radiation produced in FLASH electron beams using customized MiniPIX Timepix3 detectors"
- **C. Bălan,** C. Oancea, J. Pivec, C. Granja, J. Jakubek, D. Chvatil, V. Olsansky, V. Chiș, *FLASH Radiotherapy and Particle Therapy Conference, online, December 1-3, 2021*; "Measurements of scattered radiation produced in electron beams using MiniPIX Timepix3 Flex"
- C. Oancea**, C. Bălan,** D. Chvatil, C. Granja, J. Jakubek, V. Olsansky, J. Pivec, *FLASH Radiotherapy and Particle Therapy Conference, online, December 1-3, 2021*; "Time-stamped measurements of single FLASH pulses of Primary Electron Beams in wide dose range and microseconds resolution with miniaturized MiniPIX Timepix3 Camera"
- **C. Bălan,** C. Granja, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, V. Chiș and C. Oancea, *American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 64th Annual Meeting, San Antonio (online), October 22-26, 2022*; "Characterization of stray radiation produced by a proton beam in an anthropomorphic phantom with dental implants using a Timepix3 detector"
- **C. Bălan**, C. Granja, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, V. Chiș, C. Oancea, *School of Hadron Radiotherapy, Trieste, April 8-12, 2024*; "Scattered radiation morphology and spectral analyses produced by a proton beam in a head and neck case with dental implants" – premiat cu premiul "Cel mai bun poster"

Participarea la conferințele naționale

Prezentare orală

- **C. Bălan**, C. Oancea, J. Pivec, C. Granja, J. Jakubek, D. Chvatil, V. Olsansky, V. Chiș, *A XIX-a Conferință Națională de Fizică Medicală (CNFMR), online, November 6-7, 2021*; "Caracterizarea radiatiei secundare produse de un fascicol de electroni FLASH cu ajutorul detectorilor Timepix3"
- **C. Bălan**, C. Oancea, C. Granja, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, V. Chiș, *A XX-a Conferință Națională de Fizică Medicală (CNFMR), Oradea, November 4-5, 2022*; "Caracterizarea radiației produsă de un fascicol de protoni într-un fantom antropomorf cu implanturi dentare folosind detectori Timepix3"
- **C. Bălan**, C. Granja, C. Oancea, G. Mytsin, S. Shvidky, A. Molokanov, V. Chiș, *Al 34-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală, Cluj-Napoca, November 2-5, 2023*; "Dosimetric characterization of scattered radiation produced by a proton beam using Timepix3 detectors in a head and neck case with dental implants"

Contribuții suplimentare care nu au legătură cu subiectul tezei de doctorat

Lista publicațiilor indexate în revistele ISI

- A. Turcas, D. Leucuta, **C. Bălan**, *et al*, "Deep-learning magnetic resonance imaging-based automatic segmentation for organs-at-risk in the brain: Accuracy and impact on dose distribution", *PhiRO*, vol. 27, 2023, doi: 10.1016/j.phro.2023.100454

  IF: 3.4, AIS: 0.767

- A. Turcas, B. Homorozeanu, C. Gheara, **C. Bălan**, *et al*, "Dynamics and predictors of hematologic toxicity during cranio-spinal irradiation", *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 29, 2024, doi: 10.5603/rpor.101094

  IF: 1.2, AIS: 0.286

Prezentare orală (conferință națională)

- **C. Bălan,** O. Diaconu, D. Martin, *Al 34-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală, Cluj-Napoca, November 2-5, 2023*; "Are Hybrid Techniques Feasible for Treating Breast Cancer Patients? An institutional study of dosimetric aspects in treatment planning"
- O. Diaconu, **C. Bălan,** D. Martin, *Al 34-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală, Cluj-Napoca, November 2-5, 2023*; "Preclinical Evaluation of *in-vivo* dosimetry for external beam radiotherapy. A breast cancer study in an anthropomorphic phanom"

Prezentare poster (conferință națională)

- E. Nedelcu, **C. Bălan**, V. Chiș, *Al 34-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală, Cluj-Napoca, November 2-5, 2023*; "Evaluation of delivered dose during the pre-treatment positioning in radiotherapy using *in-vivo* dosimetry system"

- A. Someșan, **C. Bălan**, *Al 34-lea Congres al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală, Cluj-Napoca, November 2-5, 2023*; " The impact of the effective point of measurements in relative dosimetry"

Bibliografie

[1] R. A. Chandra, F. K. Keane, F. E. M. Voncken, and C. R. Thomas, "Contemporary radiotherapy: present and future," *The Lancet*, vol. 398, no. 10295, pp. 171–184, Jul. 2021,doi: 10.1016/S0140-6736(21)00233-6

[2] P. Freislederer *et al.*, "Recent advances in Surface Guided Radiation Therapy," *Radiation Oncology*, vol. 15, no. 1, p. 187, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13014-020-01629-w

[3] M. C. Vozenin, J. Bourhis, and M. Durante, "Towards clinical translation of FLASH radiotherapy," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 19, no. 12, pp. 791–803, Oct. 2022, doi: 10.1038/s41571-022-00697-z

[4] A. Castellano *et al.*, "Advanced Imaging Techniques for Radiotherapy Planning of Gliomas," *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 5, p. 1063, Mar. 2021, doi: 10.3390/CANCERS13051063

[5] C. Oancea *et al.*, "High-count-rate particle tracking in proton and carbon radiotherapy with Timepix2 operated in ultra-short acquisition time," *Journal of Instrumentation*, vol. 19, no. 11, p. C11002, Nov. 2024, doi: 10.1088/1748-0221/19/11/C11002

[6] L. Vanderwaeren, R. Dok, K. Verstrepen, and S. Nuyts, "Clinical Progress in Proton Radiotherapy: Biological Unknowns," *Cancers 2021*, vol. 13, no. 4, p. 604, Feb. 2021, doi: 10.3390/CANCERS13040604

[7] F. Romano, C. Bailat, P. G. Jorge, M. L. F. Lerch, and A. Darafsheh, "Ultra-high dose rate dosimetry: Challenges and opportunities for FLASH radiation therapy," *Med Phys*, vol. 49, no. 7, pp. 4912–4932, Jul. 2022, doi: 10.1002/MP.15649

[8] A. Vignati *et al.*, "Beam Monitors for Tomorrow: The Challenges of Electron and Photon FLASH RT," *Front Phys*, vol. 8, p. 577984, Sep. 2020, doi: 10.3389/fphy.2020.00375

[9] C. Granja *et al.*, "MiniPIX Timepix3 — a miniaturized radiation camera with onboard data processing for online characterization of wide-intensity mixed-radiation fields," *Journal of Instrumentation*, vol. 17, no. 03, p. C03019, Mar. 2022, doi: 10.1088/1748-0221/17/03/C03019

[10] F. Kalholm, L. Grzanka, E. Traneus, and N. Bassler, "A systematic review on the usage of averaged LET in radiation biology for particle therapy,"

Radiotherapy and Oncology, vol. 161, pp. 211–221, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.RADONC.2021.04.007

[11] H. K. Byun *et al.*, "Physical and Biological Characteristics of Particle Therapy for Oncologists," *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association*, vol. 53, no. 3, p. 611, Jul. 2021, doi: 10.4143/CRT.2021.066

[12] R. Panthi, P. Maggi, S. Peterson, D. MacKin, J. Polf, and S. Beddar, "Secondary Particle Interactions in a Compton Camera Designed for in vivo Range Verification of Proton Therapy," *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*, vol. 5, no. 3, pp. 383–391, May 2021, doi: 10.1109/TRPMS.2020.3030166

[13] "Home | medipix.web.cern.ch." Accessed: Sep. 29, 2024. [Online]. Available: https://medipix.web.cern.ch/

[14] C. Oancea *et al.*, "Thermal neutron detection and track recognition method in reference and out-of-field radiotherapy FLASH electron fields using Timepix3 detectors," *Phys Med Biol*, vol. 68, no. 18, p. 185017, Sep. 2023, doi: 10.1088/1361-6560/ACF2E1

[15] C. Oancea *et al.*, "Out-of-field measurements and simulations of a proton pencil beam in a wide range of dose rates using a Timepix3 detector: Dose rate, flux and LET," *Physica Medica*, vol. 106, p. 102529, Feb. 2023, doi: 10.1016/J.EJMP.2023.102529

[16] C. Oancea *et al.*, "Stray radiation produced in FLASH electron beams characterized by the MiniPIX Timepix3 Flex detector," *Journal of Instrumentation*, vol. 17, no. 01, p. C01003, Jan. 2022, doi: 10.1088/1748-0221/17/01/C01003

[17] C. Bălan *et al.*, "Particle tracking, recognition and LET evaluation of out-of-field proton therapy delivered to a phantom with implants," *Phys Med Biol*, vol. 69, no. 16, p. 165006, Jul. 2024, doi: 10.1088/1361-6560/AD61B8

[18] C. Bălan *et al.*, "Assessing the dosimetric effects of high-Z titanium implants in proton therapy using pixel detectors," *Journal of Instrumentation*, vol. 20, no. 01, p. C01002, Jan. 2025, doi: 10.1088/1748-0221/20/01/C01002

[19] D. van der Merwe *et al.*, "Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy: a report of the International Atomic Energy Agency," *Acta Oncol (Madr)*, vol. 56, no. 1, pp. 1–6, Jan. 2017, doi: 10.1080/0284186X.2016.1246801

[20] J. P. Gibbons, *Khan's the physics of radiation therapy*. Wolters Kluwer, 2019.

[21] D. De Ruysscher, G. Niedermann, N. G. Burnet, S. Siva, A. W. M. Lee, and F. Hegi-Johnson, "Radiotherapy toxicity," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 5, no. 1, pp. 1–20, Feb. 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0064-5

[22] O. V. Gul, "Experimental evaluation of out-of-field dose for different high-energy electron beams and applicators used in external beam radiotherapy," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 215, p. 111345, Feb. 2024, doi: 10.1016/J.RADPHYSCHEM.2023.111345

[23] P. Stasica *et al.*, "Single proton LET characterization with the Timepix detector and artificial intelligence for advanced proton therapy treatment planning," *Phys Med Biol*, vol. 68, no. 10, p. 104001, May 2023, doi: 10.1088/1361-6560/ACC9F8

[24] M. Missiaggia, G. Cartechini, F. Tommasino, E. Scifoni, and C. La Tessa, "Investigation of In-Field and Out-of-Field Radiation Quality With Microdosimetry and Its Impact on Relative Biological Effectiveness in Proton Therapy," *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 115, no. 5, pp. 1269–1282, Apr. 2023, doi: 10.1016/J.IJROBP.2022.11.037

[25] D. S. Chang, F. D. Lasley, I. J. Das, M. S. Mendonca, and J. R. Dynlacht, *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-61899-5

[26] P. P. Connell and S. Hellman, "Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective," *Cancer Res*, vol. 69, no. 2, pp. 383–392, Jan. 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871

[27] C. L. Limoli and M.-C. Vozenin, "Reinventing Radiobiology in the Light of FLASH Radiotherapy," *Annu Rev Cancer Biol*, vol. 7, no. 1, pp. 1–21, Apr. 2023, doi: 10.1146/annurev-cancerbio-061421-022217

[28] C. M. . Washington and D. T. Leaver, *Principles and practice of radiation therapy*, 4th ed. Elsevier Mosby, 2016.

[29] F. H. Attix, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley, 1986, doi: 10.1002/9783527617135

[30] H. Thomas and B. Timmermann, "Paediatric proton therapy," *British Journal of Radiology*, vol. 93, no. 1107, Mar. 2020, doi: 10.1259/BJR.20190601/7449271

[31] J. E. Leeman *et al.*, "Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window," *Lancet Oncol*, vol. 18, no. 5, pp. e254–e265, May 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30179-1

[32] V. Gondi, T. I. Yock, and M. P. Mehta, "Proton therapy for paediatric CNS tumours — improving treatment-related outcomes," *Nature Reviews*

Neurology 2016 12:6, vol. 12, no. 6, pp. 334–345, May 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.70

[33] W. D. Newhauser and R. Zhang, "The physics of proton therapy," *Phys Med Biol*, vol. 60, no. 8, p. R155, Mar. 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/8/R155

[34] B. Gottschalk, "Physics of Proton Interactions in Matter," in *Proton Therapy Physics*, CRC Press, pp. 27–66, 2018, doi: 10.1201/b22053-3

[35] C. Granja *et al.*, "Resolving power of pixel detector Timepix for wide-range electron, proton and ion detection," *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 908, pp. 60–71, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.NIMA.2018.08.014

[36] R. Ballabriga, M. Campbell, and X. Llopart, "Asic developments for radiation imaging applications: The medipix and timepix family," *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 878, pp. 10–23, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.NIMA.2017.07.029

[37] R. Al Darwish, L. Marcu, and E. Bezak, "Overview of current applications of the Timepix detector in spectroscopy, radiation and medical physics," *Appl Spectrosc Rev*, vol. 55, no. 3, pp. 243–261, Mar. 2020, doi: 10.1080/05704928.2019.1580202

[38] M. Urban, O. Nentvich, L. Marek, R. Hudec, and L. Sieger, "Timepix3: Temperature Influence on Radiation Energy Measurement with Si Sensor," *Sensors*, vol. 23, no. 4, p. 2201, Feb. 2023, doi: 10.3390/S23042201

[39] C. Granja, M. Davidkova, J. Vilimovsky, and V. Vondracek, "Quantum-imaging detection of secondary neutrons in proton radiotherapy fields," *Journal of Instrumentation*, vol. 18, no. 11, p. C11011, Nov. 2023, doi: 10.1088/1748-0221/18/11/C11011

[40] C. Granja *et al.*, "Energy loss and online directional track visualization of fast electrons with the pixel detector Timepix," *Radiat Meas*, vol. 59, pp. 245–261, Dec. 2013, doi: 10.1016/J.RADMEAS.2013.07.006

[41] C. Granja *et al.*, "Directional detection of charged particles and cosmic rays with the miniaturized radiation camera MiniPIX Timepix," *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 911, pp. 142–152, Dec. 2018, 10.1016/J.NIMA.2018.09.140

[42] B. Hartmann *et al.*, "Distortion of the per-pixel signal in the Timepix detector observed in high energy carbon ion beams1," *Journal of Instrumentation*, vol. 9, no. 09, p. P09006, Sep. 2014, doi: 10.1088/1748-0221/9/09/P09006

[43] C. Granja *et al.*, "Dynamic range and resolving power of the Timepix detector to heavy charged particles," *Journal of Instrumentation*, vol. 13, no. 11, pp. C11003–C11003, Nov. 2018, doi: 10.1088/1748-0221/13/11/C11003

[44] L. S. Pinsky and S. Pospisil, "Timepix-based detectors in mixed-field charged-particle radiation dosimetry applications," Nov. 01, 2020, *Elsevier Ltd.*, doi: 10.1016/j.radmeas.2019.106229

[45] "ADVACAM Radiation Imaging Solutions – Semiconductor Photon Counting Cameras." Accessed: Dec. 28, 2024. [Online]. Available: https://advacam.com/

[46] X. Llopart, R. Ballabriga, M. Campbell, L. Tlustos, and W. Wong, "Timepix, a 65k programmable pixel readout chip for arrival time, energy and/or photon counting measurements," *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 581, no. 1–2, pp. 485–494, Oct. 2007, doi: 10.1016/J.NIMA.2007.08.079

[47] M. Sommer, C. Granja, S. Kodaira, and O. Ploc, "High-energy per-pixel calibration of timepix pixel detector with laboratory alpha source," *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 1022, p. 165957, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.NIMA.2021.165957

[48] L. Marek *et al.*, "Data Processing Engine (DPE): data analysis tool for particle tracking and mixed radiation field characterization with pixel detectors Timepix," *Journal of Instrumentation*, vol. 19, no. 04, p. C04026, Apr. 2024, doi: 10.1088/1748-0221/19/04/C04026

[49] M. R. Ashraf *et al.*, "Dosimetry for FLASH Radiotherapy: A Review of Tools and the Role of Radioluminescence and Cherenkov Emission," *Front Phys*, vol. 8, p. 570033, Aug. 2020, doi: 10.3389/fphy.2020.00328

[50] T. Poikela *et al.*, "Timepix3: a 65K channel hybrid pixel readout chip with simultaneous ToA/ToT and sparse readout," *Journal of Instrumentation*, vol. 9, no. 05, p. C05013, May 2014, doi: 10.1088/1748-0221/9/05/C05013

[51] C. Oancea *et al.*, "Radiation Measurements Using Timepix3 with Silicon Sensor and Bare Chip in Proton Beams for FLASH Radiotherapy," Oct. 2024, Accessed: Jan. 08, 2025. [Online]. Available: https://arxiv.org/abs/2410.00549

[52] P. Blanchard, G. B. Gunn, A. Lin, R. L. Foote, N. Y. Lee, and S. J. Frank, "Proton Therapy for Head and Neck Cancers," *Semin Radiat Oncol*, vol. 28, no. 1, pp. 53–63, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.SEMRADONC.2017.08.004

[53] X. Li, A. Lee, M. A. Cohen, E. J. Sherman, and N. Y. Lee, "Past, present and future of proton therapy for head and neck cancer," *Oral Oncol*, vol. 110, p. 104879, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.ORALONCOLOGY.2020.104879

[54] M. Zarifi, S. Guatelli, D. Bolst, B. Hutton, A. Rosenfeld, and Y. Qi, "Characterization of prompt gamma-ray emission with respect to the Bragg peak for proton beam range verification: A Monte Carlo study," *Physica Medica*, vol. 33, pp. 197–206, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.EJMP.2016.12.011

[55] Y. Matsuzaki, H. Date, K. L. Sutherland, and Y. Kiyanagi, "Nuclear collision processes around the Bragg peak in proton therapy," *Radiol Phys Technol*, vol. 3, no. 1, pp. 84–92, Jan. 2010, doi: 10.1007/s12194-009-0081-2

[56] J. M. Verburg and J. Seco, "Dosimetric accuracy of proton therapy for chordoma patients with titanium implants," *Med Phys*, vol. 40, no. 7, p. 071727, Jul. 2013, doi: 10.1118/1.4810942