Il progetto TPS

(Treatment Planning System)

Flavio Marchetto

INFN -Torino

Giornate di Studio sui Rivelatori
Torino, 10-13 Maggio 2011

Presentazione

- Introduzione: adroterapia, cos'è il TPS, organizzazione del progetto
- Dose Engine e ottimizzazione
- Esperimenti di frammentazione nucleare
- Monte Carlo per la simulazione dei processi fisici
- Esperimenti di radiobiologia
- Modelli radiobiologici
- Architettura generale del software
- Miscellanea di problematiche
- In-beam PET

Cos’e il Treatment Planning System?

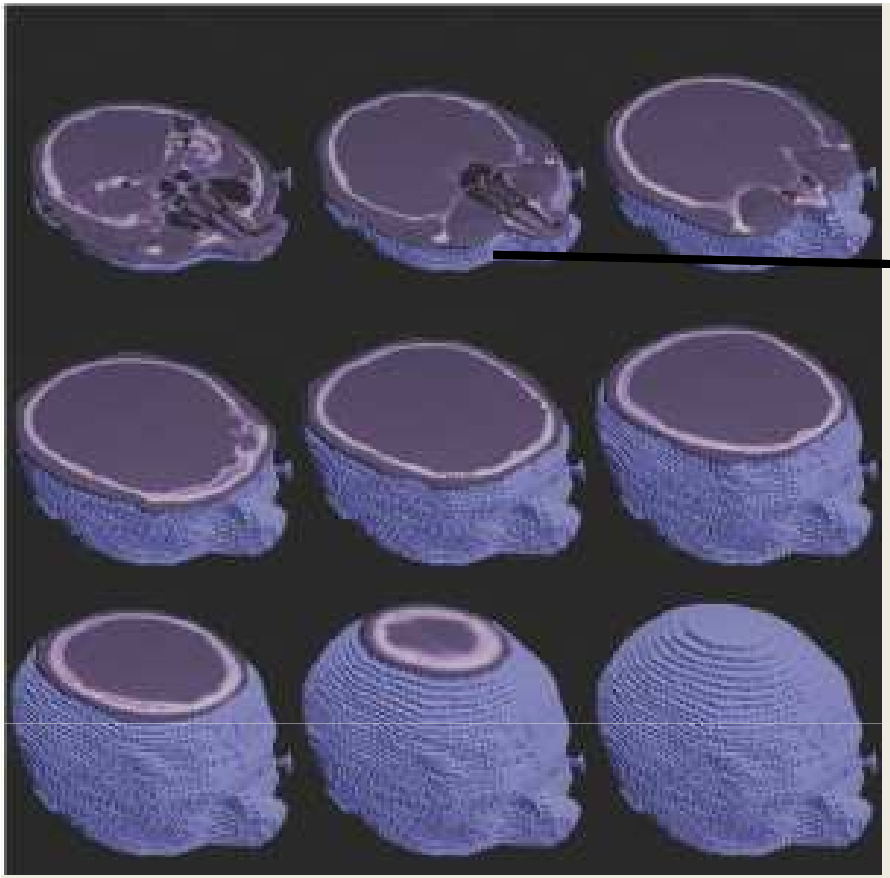
Interfaccia software fra:

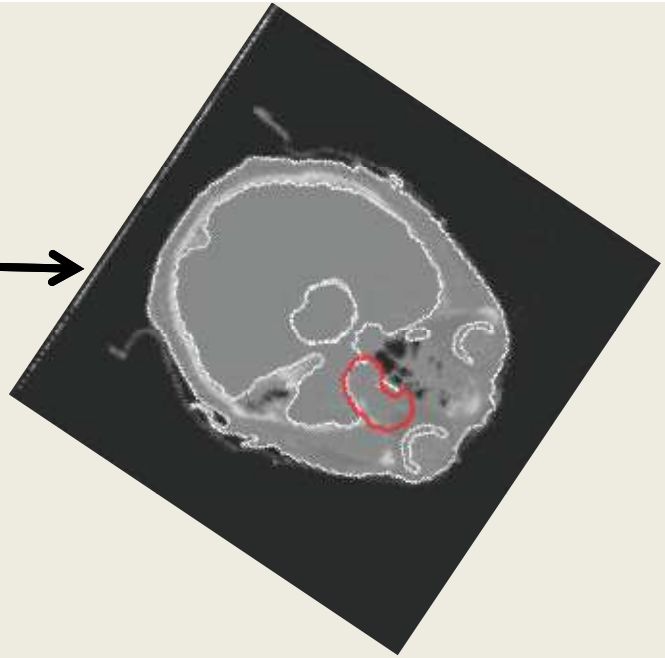
Anatomia del paziente e prescrizioni oncologiche

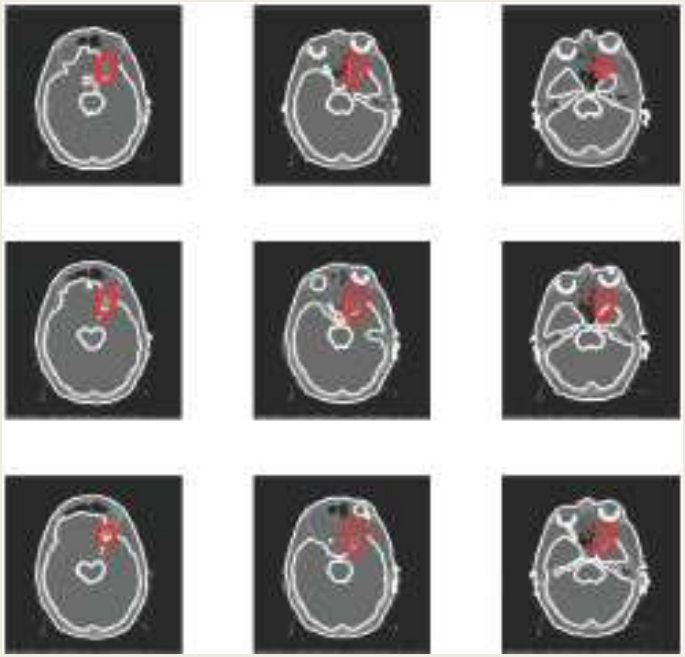
Acceleratore e sistema di dose delivery

Per quale applicazione si discute in questa presentazione?

- Trattamenti radioterapeutici con adroni, in particolare ioni *leggeri* (sono stati considerati ioni con $Z \leq 8$)
- Dose delivery con scansione attiva







Input

Informazione 3D:

- CT, MRI, PET
- PTV, OARs

Accordo di cooperazione con Ion Beam Applications (IBA), Be -> leader mondiale nella costruzione e messa in opera di acceleratori per adroterapia
Tre anni a partire dal 2009 con possibilità di estensione

Tasks previsti:

1. Frammentazione
2. Radiobiologia
3. Kernel (Dose Engine)
4. Simulazione processi fisici
5. Simulazione effetto radiobiologico
6. In-beam PET
7. Integrazione e validazione

Progetto TPS

INFN

iba

Composizione gruppi INFN

E. Iarocci, A. Mostacci, A. Paoloni , V. Patera, A. Sciubba
INFN - Laboratorio Nazionale di Frascati e Università “La Sapienza”, Dipartimento di Energetica, Roma

R. Cherubini, V. De Nadal, S. Gerardi
INFN - Laboratorio Nazionale di Legnaro

A. A. Blancato, G. R. Borzì, G. Cuttone, F. Di Rosa, P. Guarino, E. Mazzaglia Santi, V. Mongelli, F. Pansini, G. Politi, F. Romano, M.G. Sabini, D. Sardina, S. Tropea
INFN - Laboratorio Nazionale del Sud

G. Battistoni, D. Bettega, P. Calzolari, S. Muraro, P. Sala
INFN – Sez. di Milano

V. De Franciscis, G. Gialanella, G. Grossi, I. Improta, L. Manti, R. Massa, A. Pollice, P. Scampoli
INFN – Sez. di Napoli e Dipartimento di Scienze Fisiche, Napoli

M. Aiello, A. Arabpour, F. Attanasi, A. Del Guerra, N. Marino, V. Rosso
INFN – Sez. di Pisa e Dipartimento di Fisica dell’ Università di Pisa

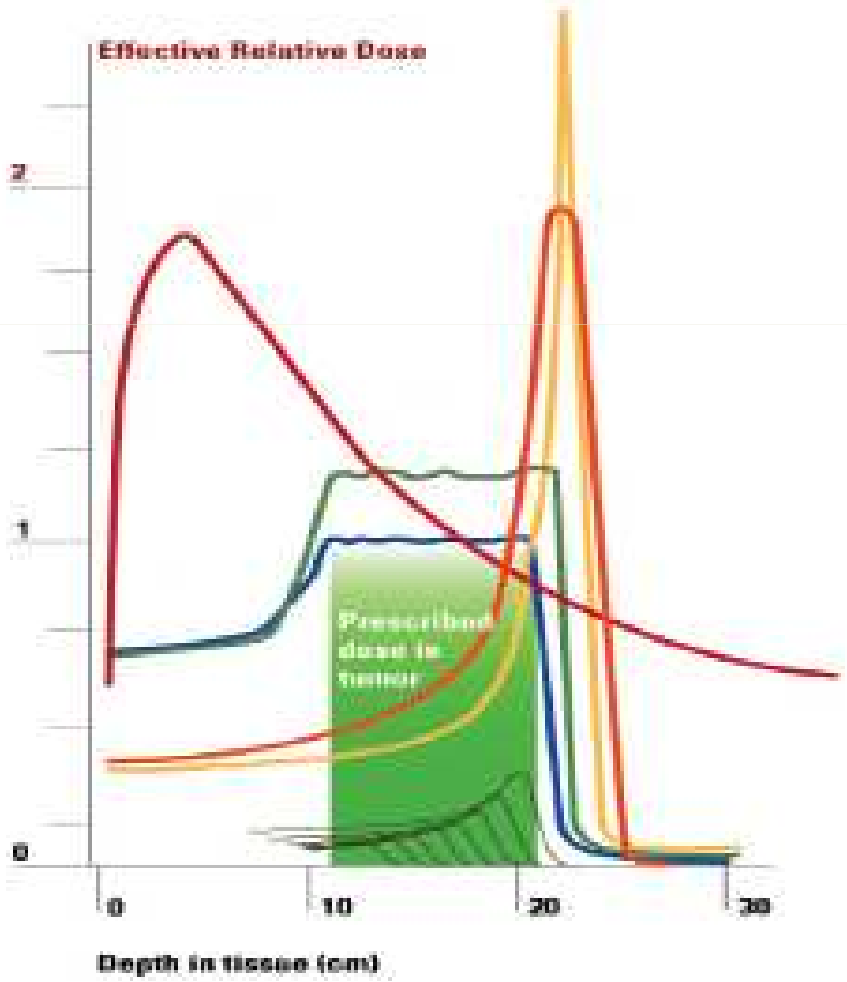
V. Di Felice, M. C. Morone
INFN – Sez. di Tor Vergata e Università Tor Vergata, Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini

A. Antoccia, A. Sgura, C. Tanzarella, F. Berardinelli, **D. Nieri, E. Spiriti**
INFN - Sez. di Roma Tre e Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tre

A. Attili. F. P. Marchetto, V. Monaco, C. Peroni, G. Russo, E. Schmitt
INFN – Sez. di Torino e Dipartimento dell’Università di Torino

Perche' l'adroterapia?

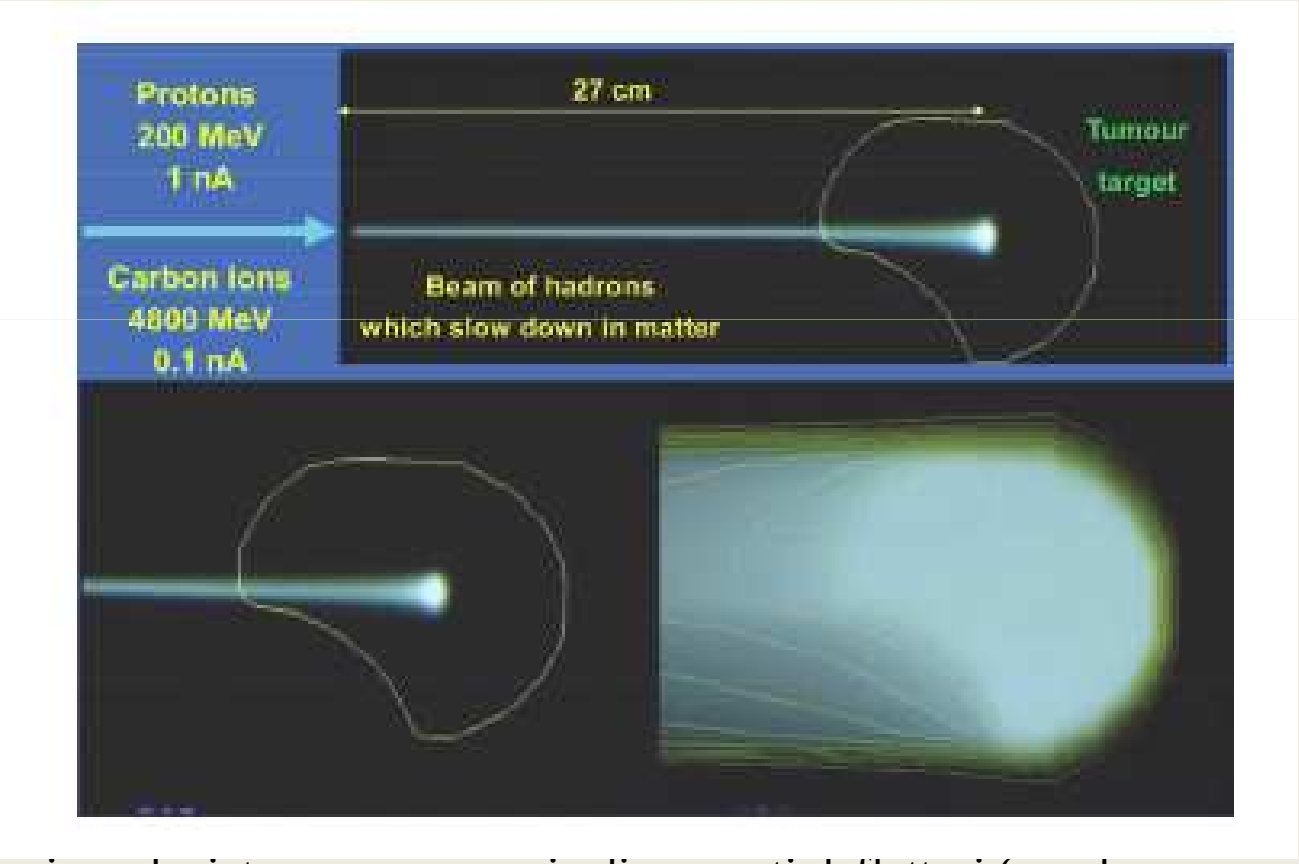
- **dose depositata nel volume tumorale con migliore conformazione**
- **maggiore efficacia radiobiologica**



Profili di dose-profondità

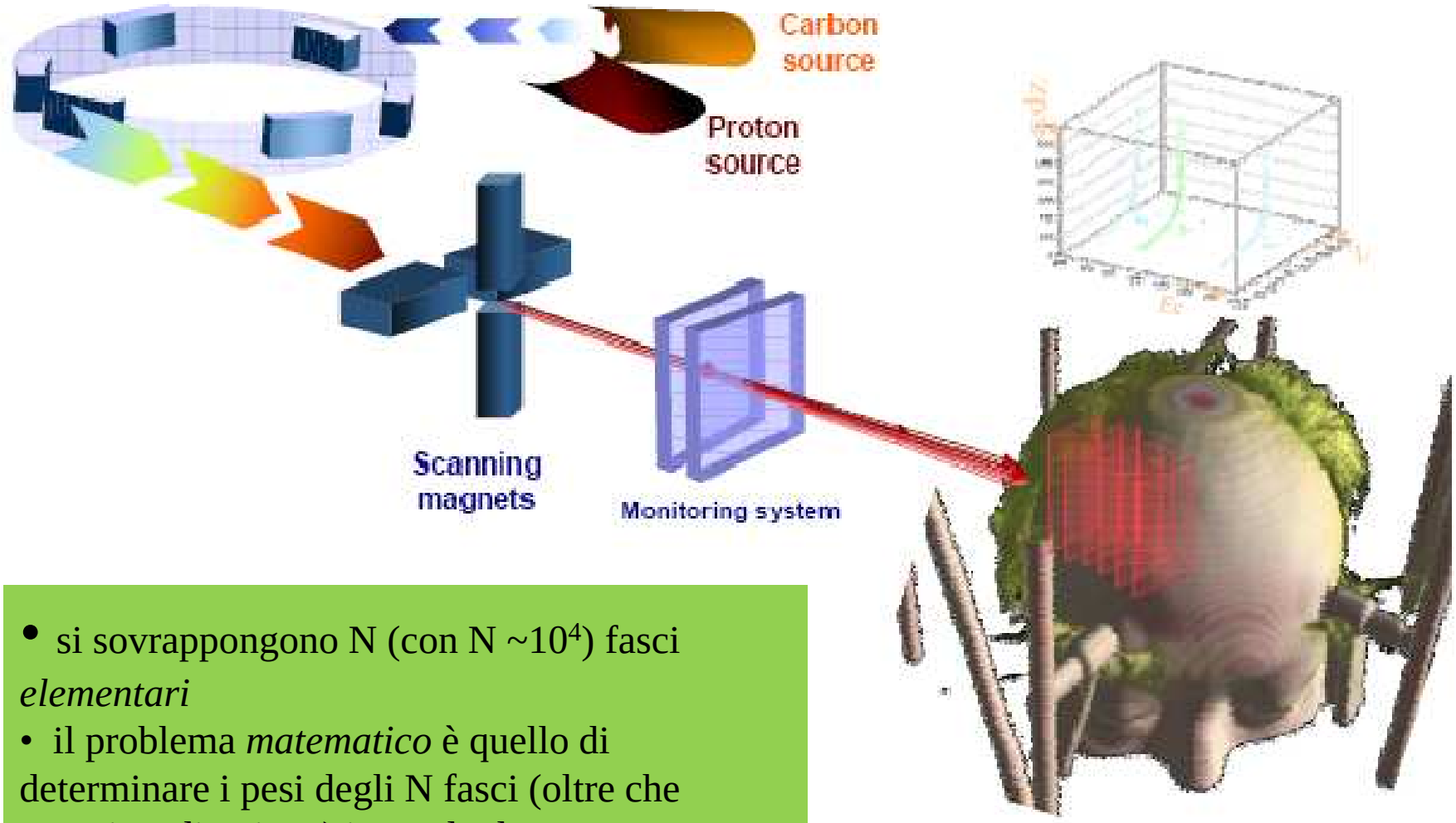
- Fotoni
- Protoni
- Ioni Carbonio
- SOBP con protoni
- SOBP con ioni carbonio

- Adroterapia -> protoni oppure ioni Carbonio…
- Deposizione della dose con scansione attiva del fascio



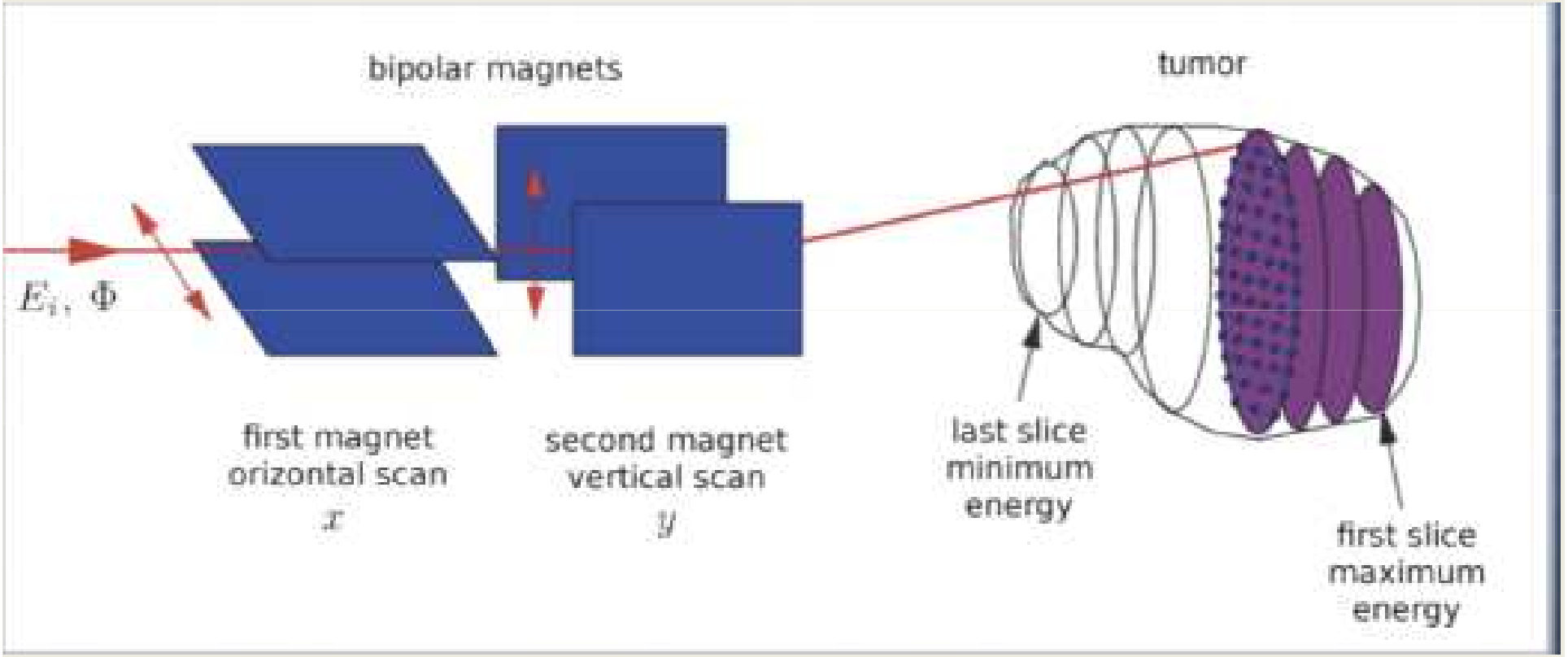
Il fascio viene deviato con una coppia di magneti deflettori (uno lungo x e uno lungo y) e puntato sul volume tumorale.

Hadron Therapy with active scanning

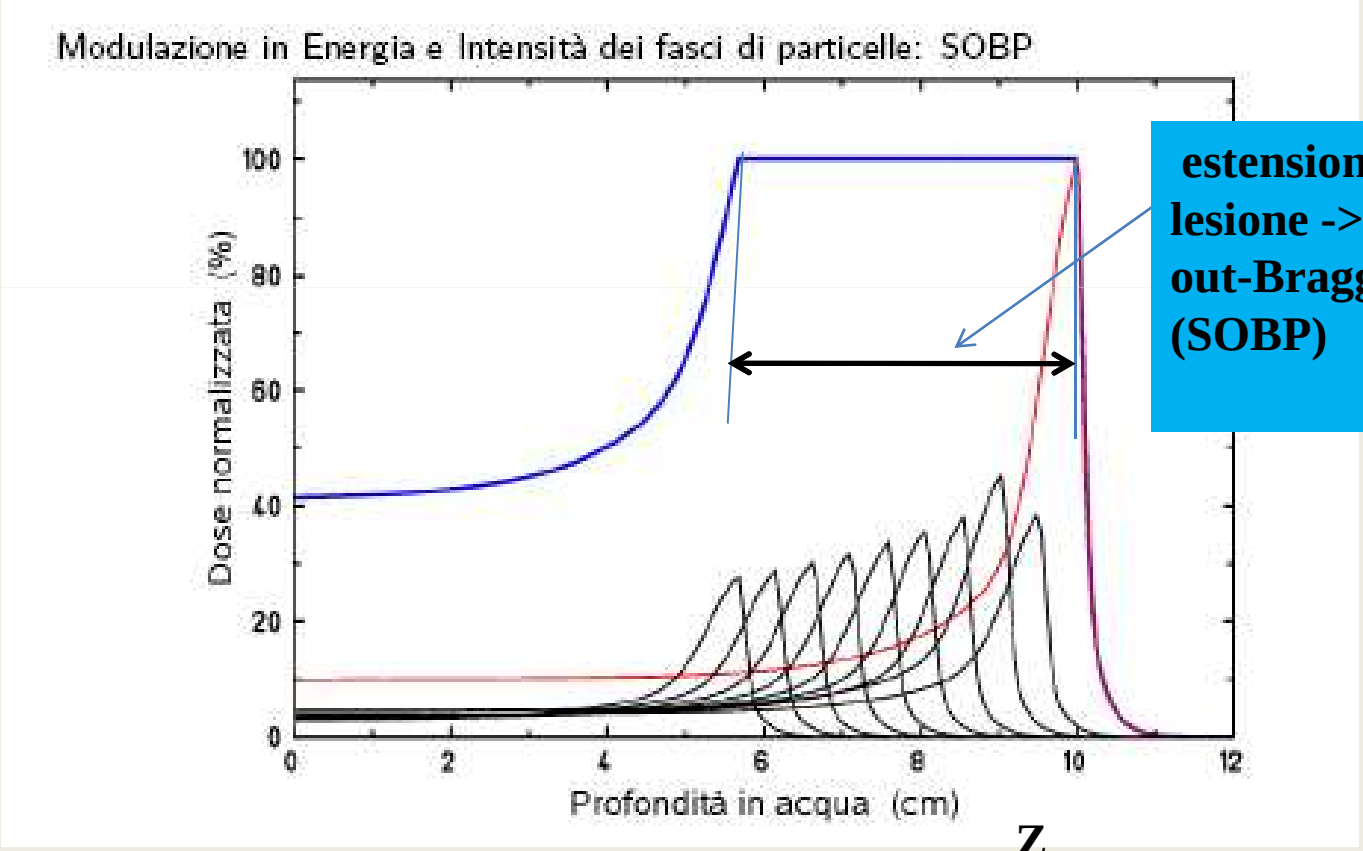


- si sovrappongono N (con N ~10^4) fasci *elementari*
- il problema *matematico* è quello di determinare i pesi degli N fasci (oltre che energia e direzione) in modo da ottenere una dose equivalente massima nel tumore e minima nelle regioni degli organi a rischio effetto biologico

Schema di distribuzione attiva



Se ci limita ad una la schematizzazione del problema per una fila di voxel lungo Z (direzione di propagazione del fascio) il problema è relativamente semplice



estensione della lesione -> Spread-out-Bragg-peak (SOBP)

Qualche approfondimento del problema…

• La tecnica è definita come *Intensity Modulated Particle Therapy (IMPT)* ed è applicata a fasci di ioni

• L'irraggiamento avviene puntando alla lesione da angoli diversi (campo o beam port), ciascuno dei quali genera nel volume (planning target volume, PTV) una distribuzione di dose non necessariamente omogenea, ma la cui somma su tutti i beam port dovrà essere omogenea

• Ogni beam port è la somma di un relativamente alto numero (10^3 – 10^4) di *picchi di Bragg*, ciascuno con diverso peso (fluenza di particelle)

• Il peso di ciascun fascio elementare è calcolato dal TPS, in modo che la somma dei contributi dei fasci elementari minimizzi la *funzione costo* stabilita sulla base delle richieste cliniche. Per esempio: dose equivalente uniforme sul volume da trattare e minima sugli organi-a-rischhio (OAR)

La funzione del TPS: interfaccia fra anatomia paziente e prescrizione dell'oncologo e la *macchina acceleratrice e i device di controllo*

Input

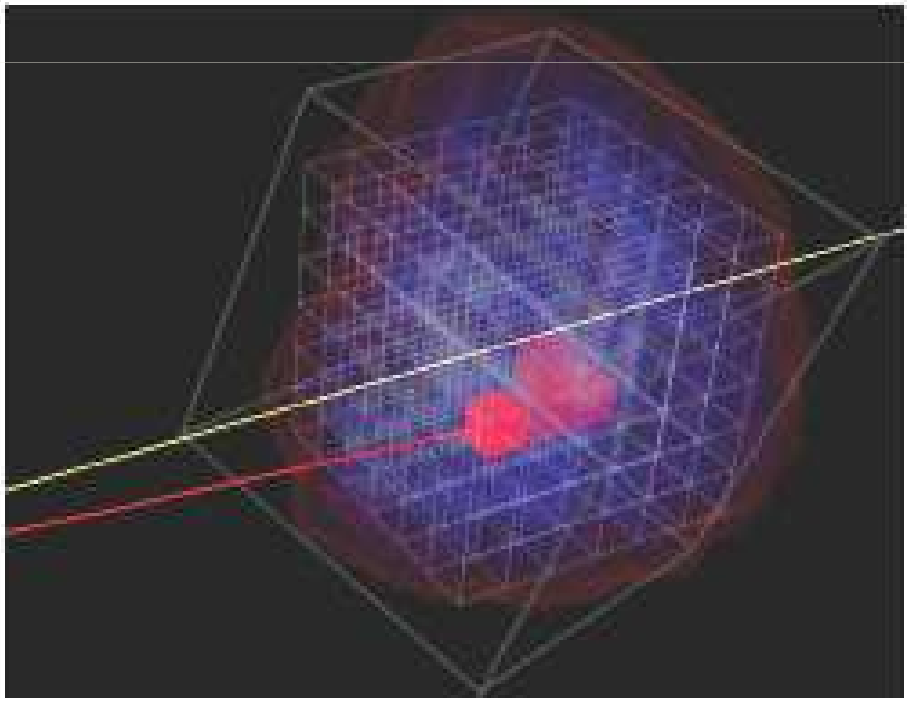
Informazione 3D:
- CT, MRI, PET
- PTV, OARs

→ TPS →

Output
- $D(x, y, z)$
- $\mathrm{RBE}(x, y, z)$
- $\{\phi_i, E_{Ki}, \theta_i\}$

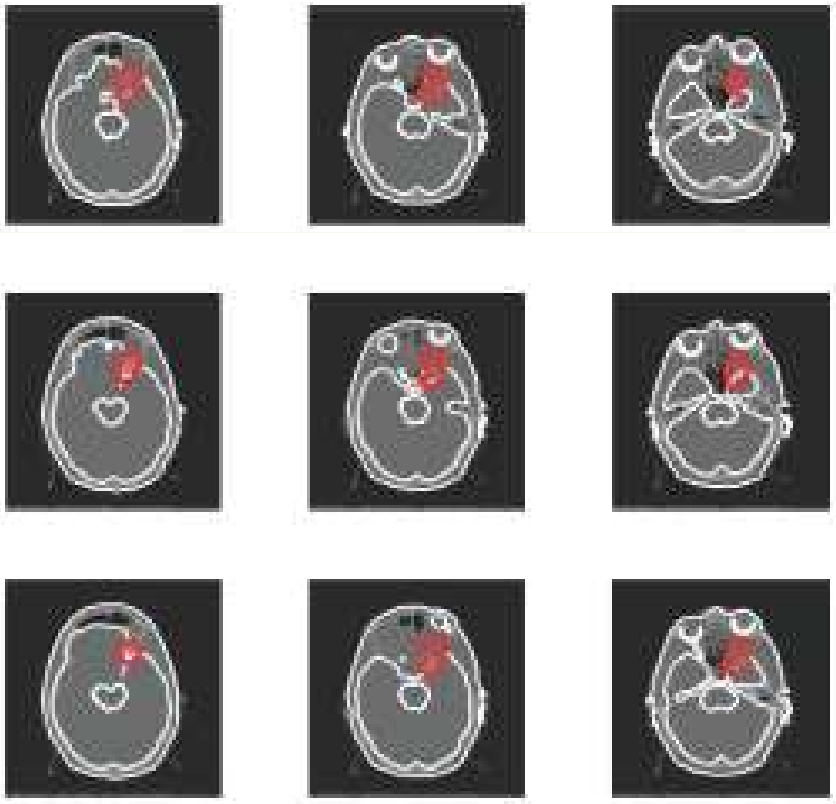
Voxel Scan:

$i \rightarrow$ i-th beam
$\phi_i \rightarrow$ fluence
$E_{Ki} \rightarrow$ kinetic energy
$\theta_i \rightarrow$ direction



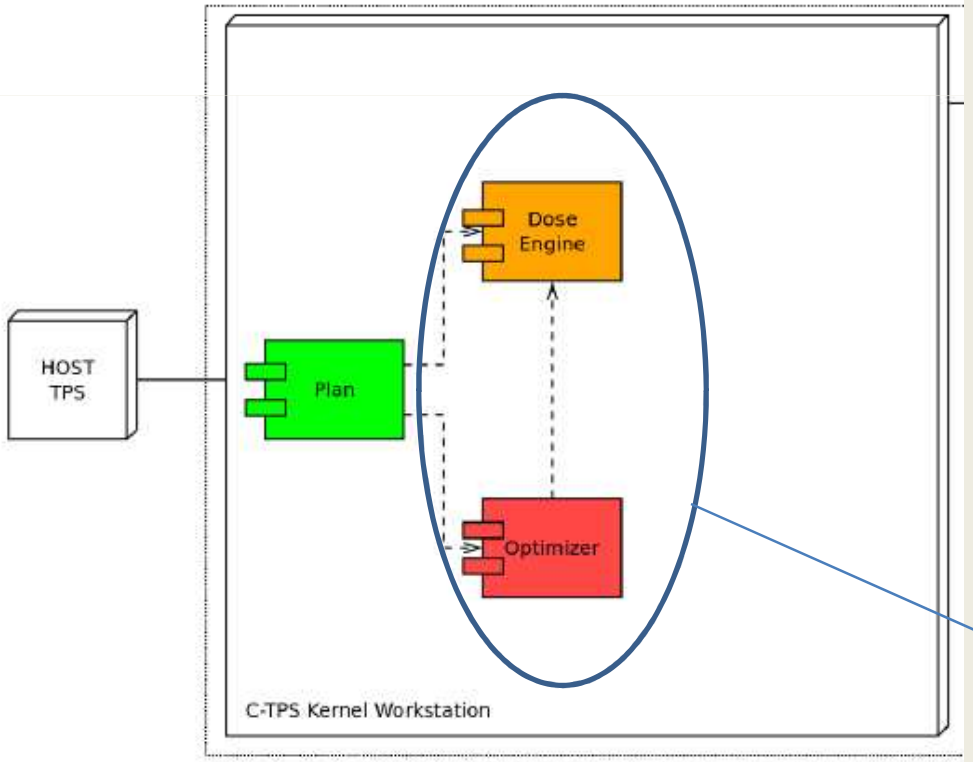
Esempio di PTV e OAR contouring

Esempio di contouring su CT del PTV



Il TPS *per ioni-distribuzione attiva* verrà innestato in un prodotto esistente

- **CT, PTV sono, in prima approssimazione, indipendenti dalla metodologia di trattamento**
- **output del calcolo (Dose Volume Histogram, DVH) è indipendente dal tipo di trattamento**



Gli elementi essenziali del TPS sono:

- **Dose Engine, kernel del TPS che esegue il *forward planning***
- **Optimizer che è il blocco essenziale per *l'inverse planning***
- **Plan che agisce come interfaccia con lo *Host TPS***

Inverse planning

Dose Engine: note introduttive

- Ingredienti per il Dose Engine:
  - definizione generale del problema esplicitato attraverso la *cost function*
  - definizione dei sistemi di riferimento: voxel, spot grid, computation grid
  - dose fisica: simulazione con Fluka
  - dose equivalente (o radiobiologica): simulazione con modello radiobiologico (Local Effect Model (LEM), MicroDosimetricModel (MKM))

Inverse planning

Il problema generale del TPS può essere esplicitato* con la seguente relazione che esprime la *cost function* :

$$\chi(\varphi_l)^2 = \sum_{i,j,k \in m_T} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_T]^2 + \sum_\lambda w_\lambda \sum_{i,j,k \in OAR_\lambda}^{D_i > D_{OAR_\lambda}} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_{OAR_\lambda}]^2$$

Calcolato dal Dose Engine

Minimizzato dallo Optimizer

(*) questo riportato è un esempio e non è necessariamente l'unica possibilità

Esaminiamo i vari componenti del χ^2

$$\chi(\varphi_l)^2 = \sum_{i,j,k \in m_T} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_T]^2 + \sum_\lambda w_\lambda \sum_{i,j,k \in OAR_\lambda}^{D_i > D_{OAR_\lambda}} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_{OAR_\lambda}]^2$$

ove D_T e D_{OAR} sono le prescrizioni di dose equivalente per il volume tumorale (PTV) e per gli organi a rischio (OAR).

w_λ = pesi per controllare l'importanza dei diversi OAR

Ricordo che:

dose *fisica* [Gray] = ΔE [Joule] / ΔM[kg] = ΔE energia rilasciata da una qualsivoglia radiazione in un volume di massa ΔM

Dose *equivalente* [Sv] = Dose fisica x RBE

RBE = Relative Biological Effectiveness
RBE = 1 per: γ ed elettroni
RBE = 1.1 per protoni
RBE = indicativamente da 1-4 per ioni Carbonio

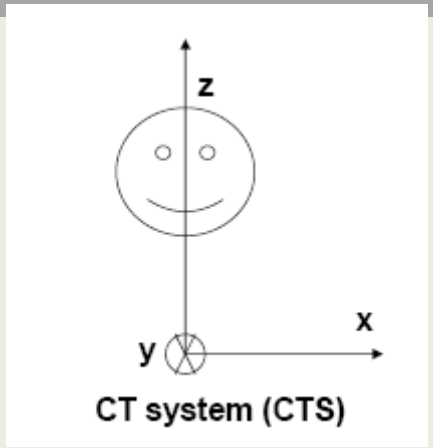
$$X(\varphi_l)^2 = \sum_{i,j,k \in m_T} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_T]^2 + \sum_\lambda w_\lambda \sum_{i,j,k \in OAR_\lambda}^{D_i > D_{OAR_\lambda}} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_{OAR_\lambda}]^2$$

La sommatoria è eseguita sui *l* fasci elementari essendo la fluenza di ciascun fascio, φ_l , la variabile da determinare

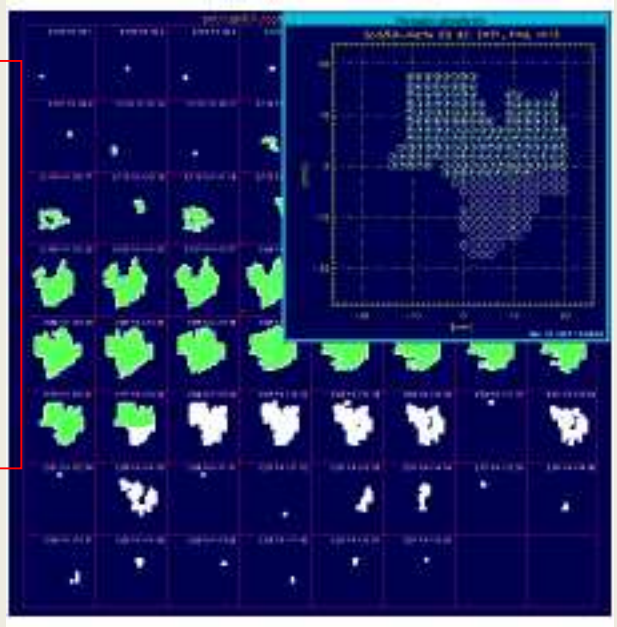
$D^l_{i,j,k}$ = dose **equivalente** unitaria (normalizzata ad una singolo ione) rilasciata nel voxel (i,j,k) e dovuta al fascio *l*

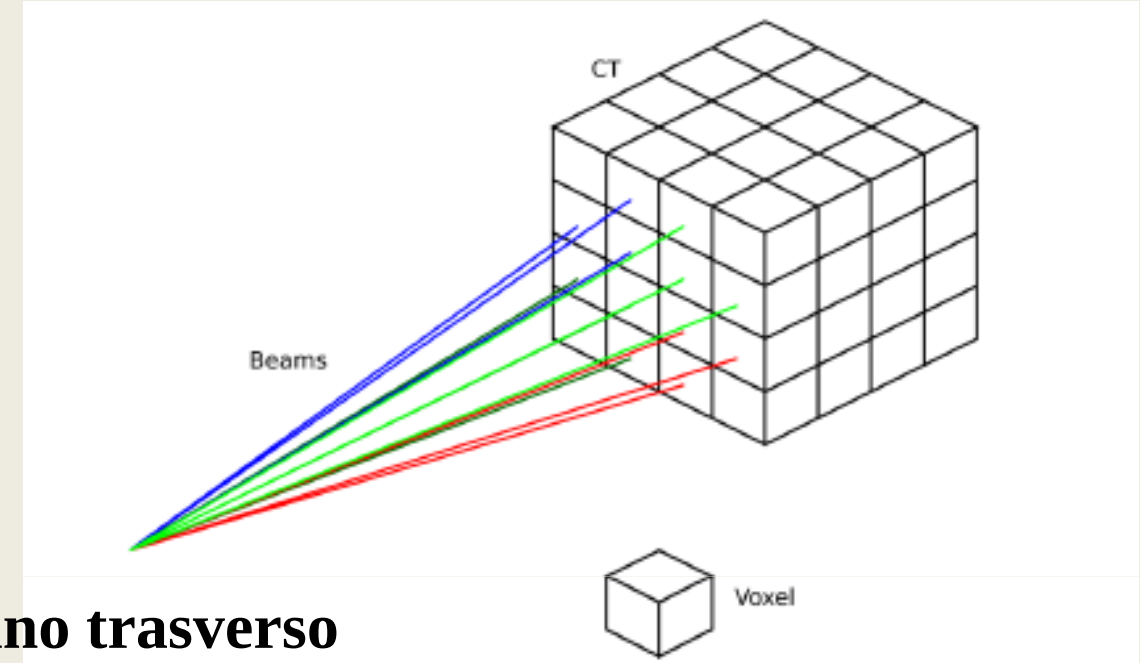
Introduciamo i diversi sistemi di riferimento che sono necessari per comprendere lo sviluppo del Dose Engine

Sistema voxel: definito dalla CT (Computed Tomography) in modo univoco. I voxels possono essere immaginati come parallelepipedi virtuali di dimensione 1x1 mm^2 nel piano (x,y) e 1.5 mm lungo z (assiale)



Spot grid: la griglia che definisce la posizione del centro del picco di Bragg dei molteplici fasci elementari. In generale è definita per un set di energie e per ciascuna energia ci si muove in modo regolare nel piano trasverso rispetto alla direzione del fascio.





Caso particolare in cui voxel e spot-grid coincidono

Piano trasverso

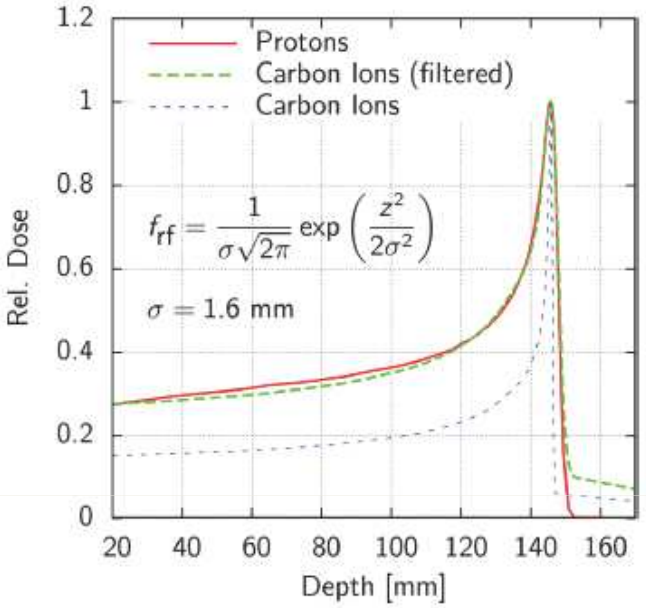
In generale il pitch della spot-grid nel piano trasverso si può assumere pari a 1/3 della FWHM del fascio (sempre nel piano trasverso).
La sovrapposizione di fasci con quelle caratteristiche fornisce una distribuzione di dose fisica ragionevolmente piatta (ripple < 2%)

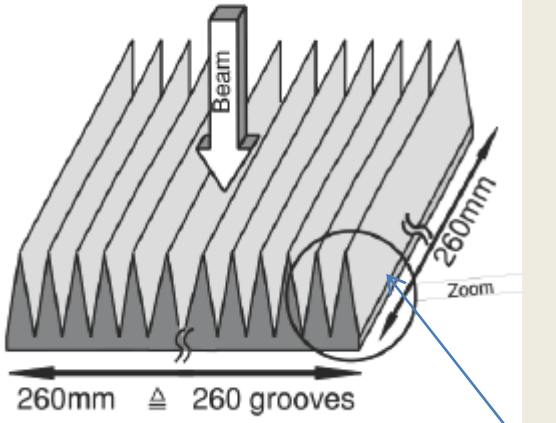
Direzione longitudinale

Il pitch in energia è funzione dell'energia medesima: il picco di Bragg è più stretto per energie minori inoltre si deve *allargare* con tecniche passive *(ripple o ridge filter)*

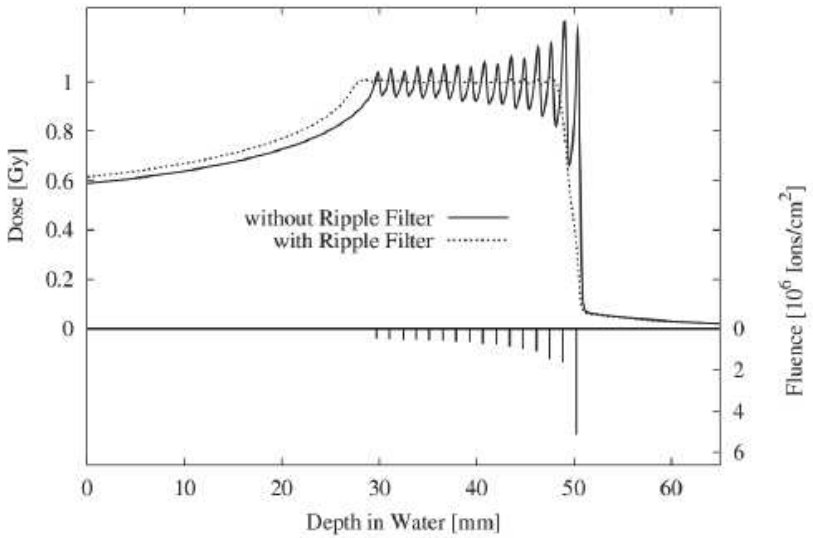
Effetto del *ripple filter*

Elemento *passivo* che si inserisce nella linea del fascio per allargarlo *longitudinalmente* (in energia)





plexiglass



U Weber and G Kraft, *Phys. Med. Biol.*, 44, 2765-2775

Infine occorre introdurre la *computational grid:* griglia dove si esegue il calcolo del χ^2

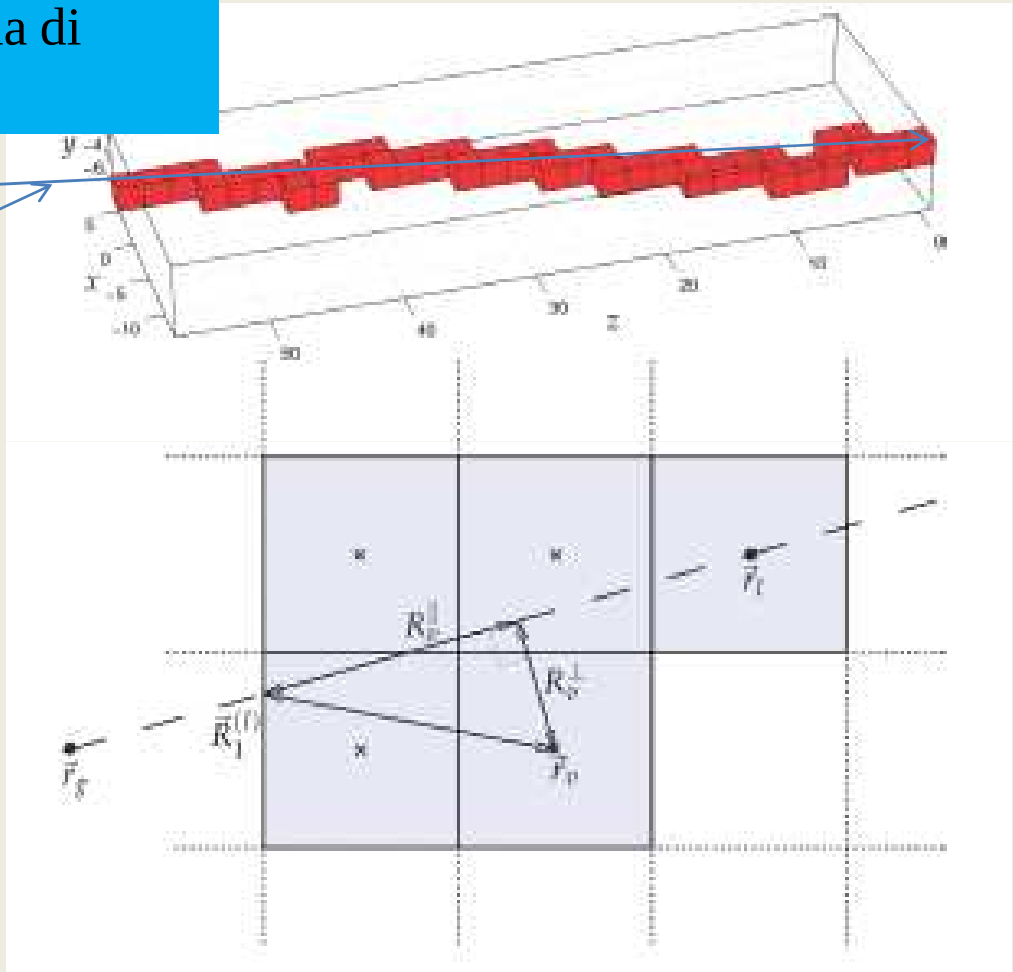
• Più è fitta e migliore è il controllo delle *performances* del software.

• D'altro canto aumentando il numero di punti di calcolo è facile convincersi che anche le risorse di calcolo debbono aumentare di conseguenza

• Una scelta ragionevole è quella di far coincidere la computational grid con i voxels nelle regione del PTV e degli OAR, ma molto meno fitta al di fuori di queste regioni di interesse.

In buona sostanza, per ciascun fascio elementare occorre calcolare la dose equivalente rilasciata in *ogni* punto della CT o meglio sulla griglia di calcolo

fascio elementare



La dose equivalente sarà quindi funzione del percorso longitudinale compiuto dall'adrone e, nel piano trasverso, dalla distanza del punto che considero dall'asse di propagazione

spot grid

$$X(\varphi_l)^2 = \sum_{i,j,k \in m_T} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_T]^2 + \sum_\lambda w_\lambda \sum_{i,j,k \in OAR_\lambda}^{D_i > D_{OAR_\lambda}} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_{OAR_\lambda}]^2$$

computational grid

Come calcolare $D^l_{i,j,k}$?

D nel caso di ioni, ma in generale di adroni, è da considerarsi la *dose equivalente* e non la *dose fisica* e quindi:

D = d x RBE

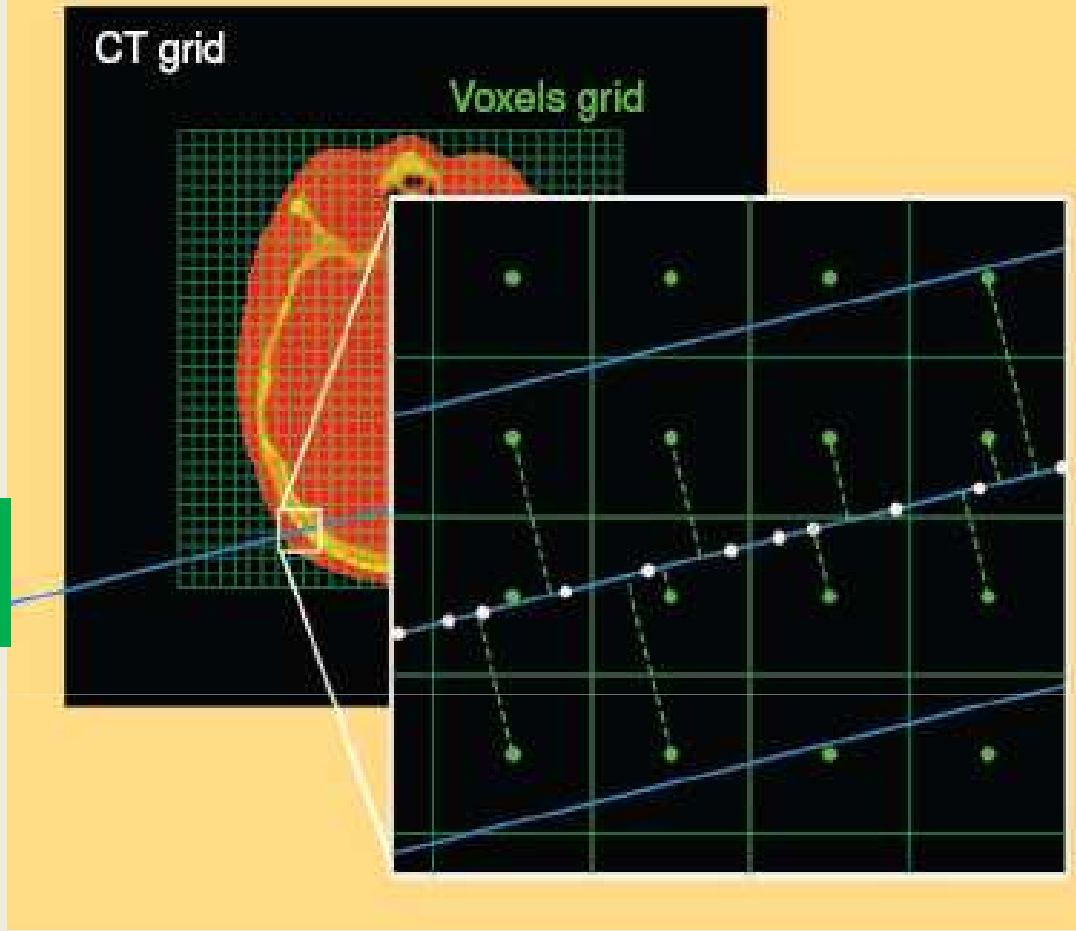
dose fisica da valutare con simulazione (Fluka)

effetto radio-biologico da valutare con modello radio-biologico

Inoltre *occorre* modellare analiticamente (o con qualche buona idea) le dimensioni del fascio nel piano trasverso e longitudinale per poter descrivere il fascio in funzione dei componenti passivi che sono installati lungo la linea.

Dose fisica:
d = d(E,x,y,z,tipo ione)

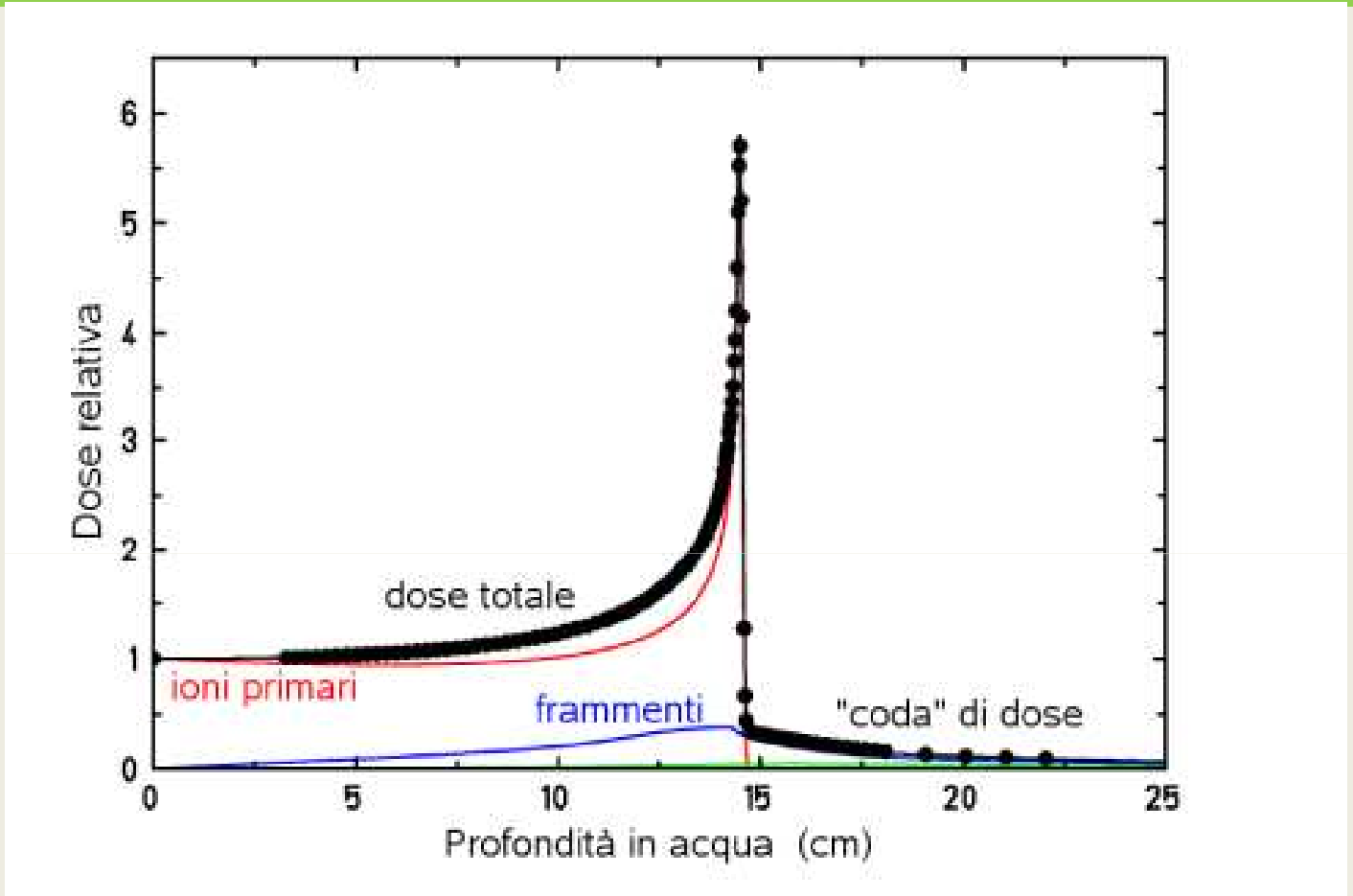
da determinare con simulazione (Fluka)



RBE = RBE(E,x,y,z,tipo ione,tipo cellula)

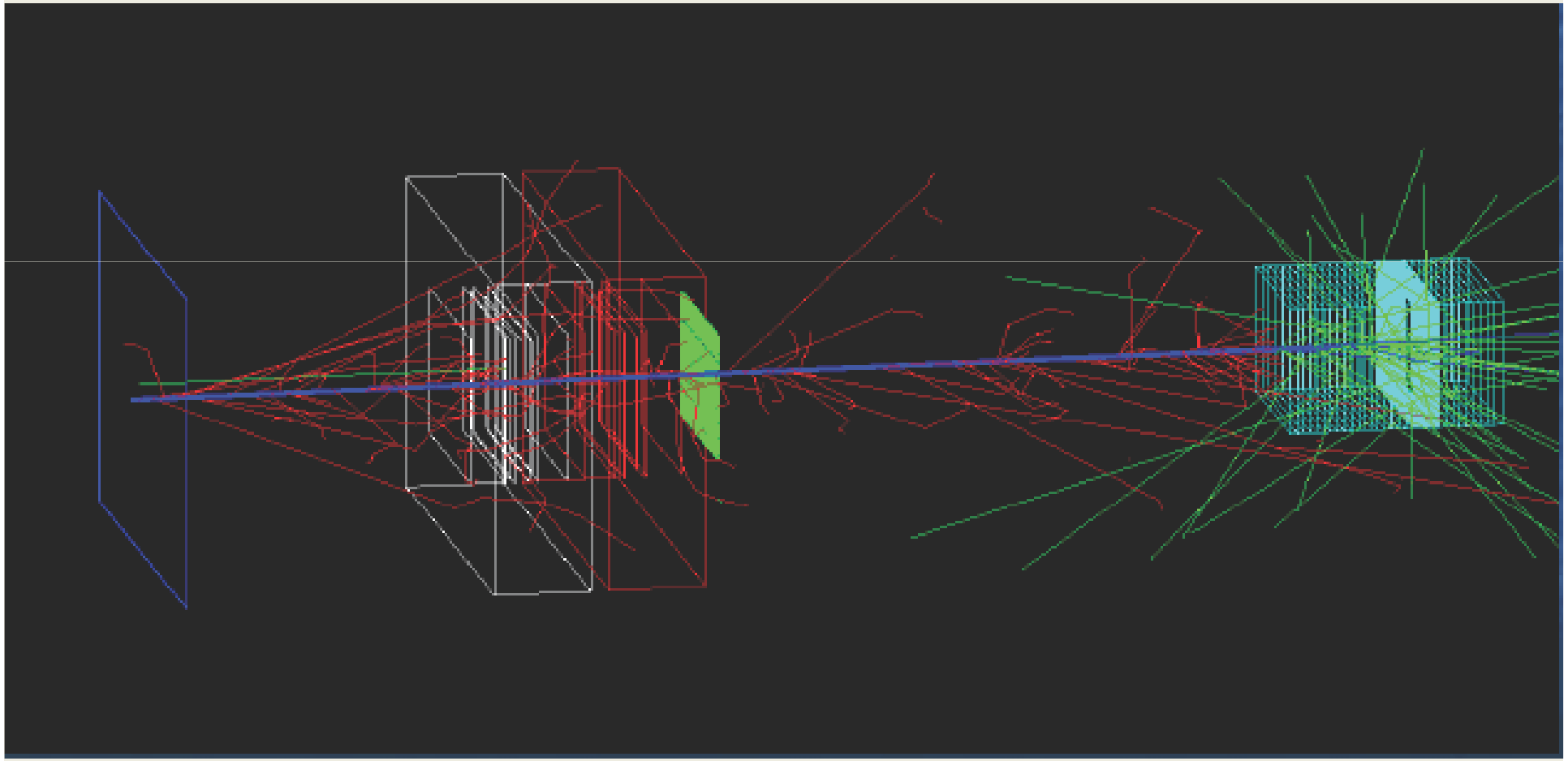
da determinare con l'uso di un modello radio-biologico (quali LEM e MKM)

Simulazione con Fluka

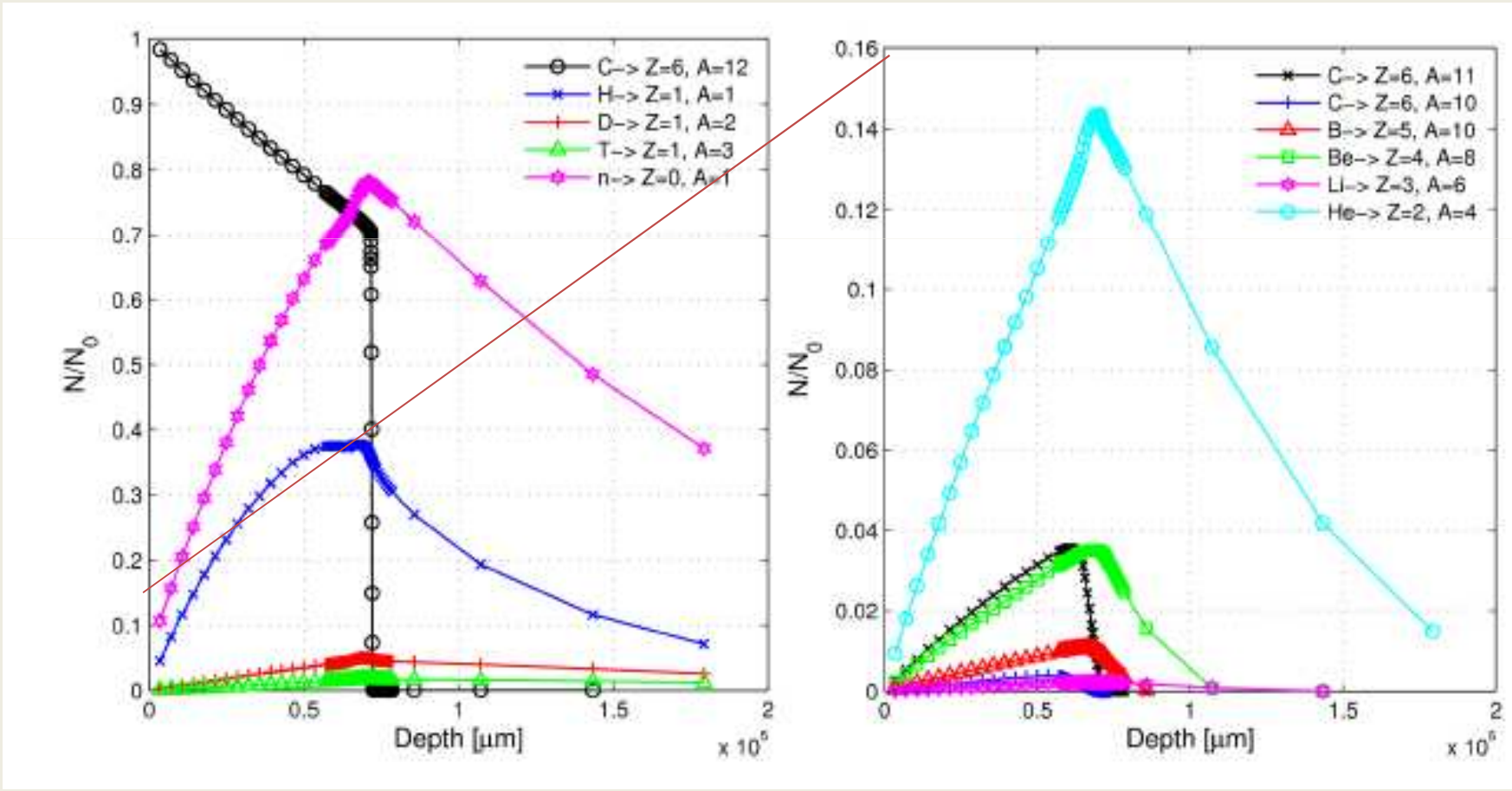


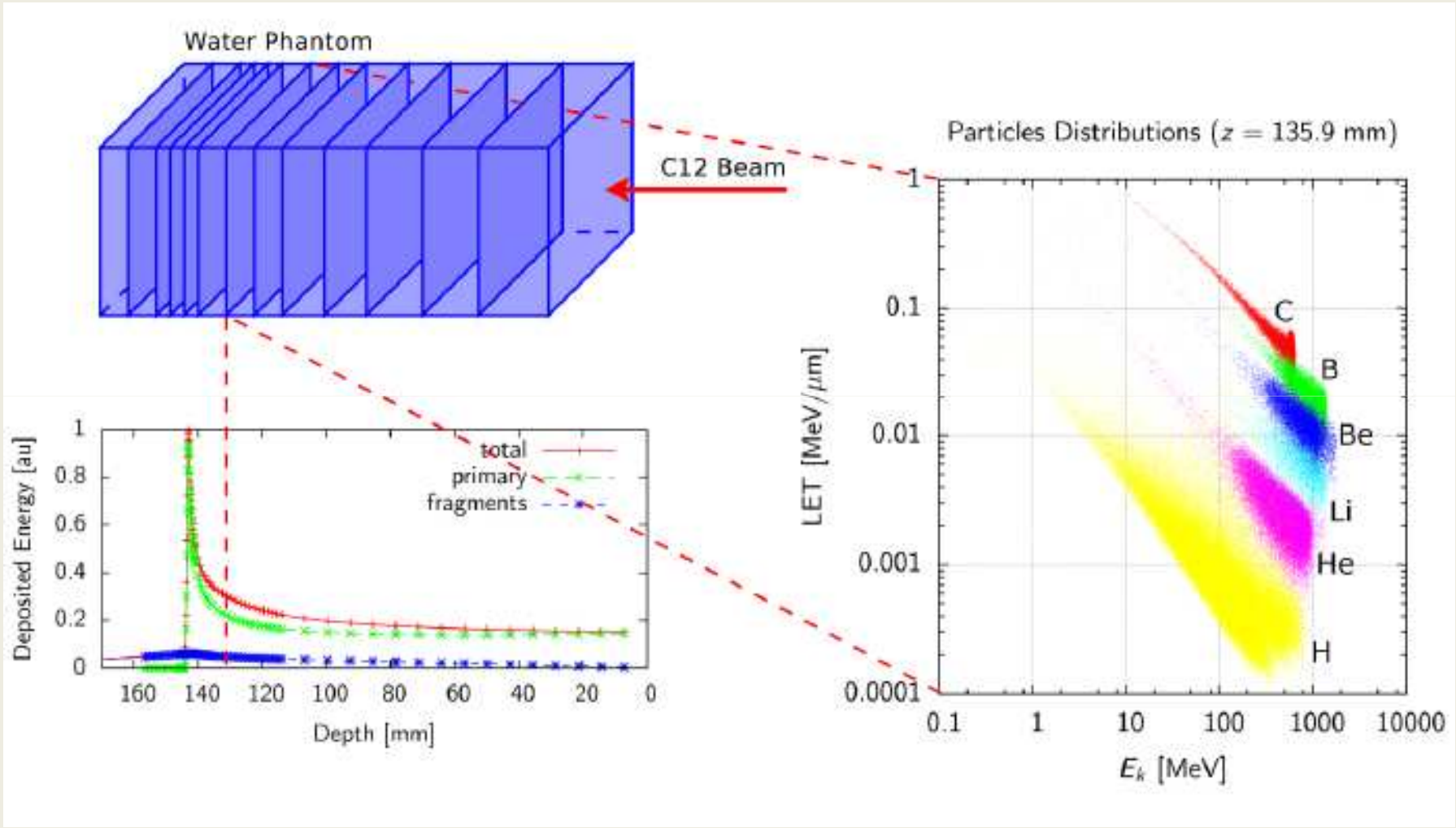
- La precisione a cui si punta è dell'ordine del 2-3%
- risulta immediatamente evidente dalla figura che la conoscenza della frammentazione è necessaria

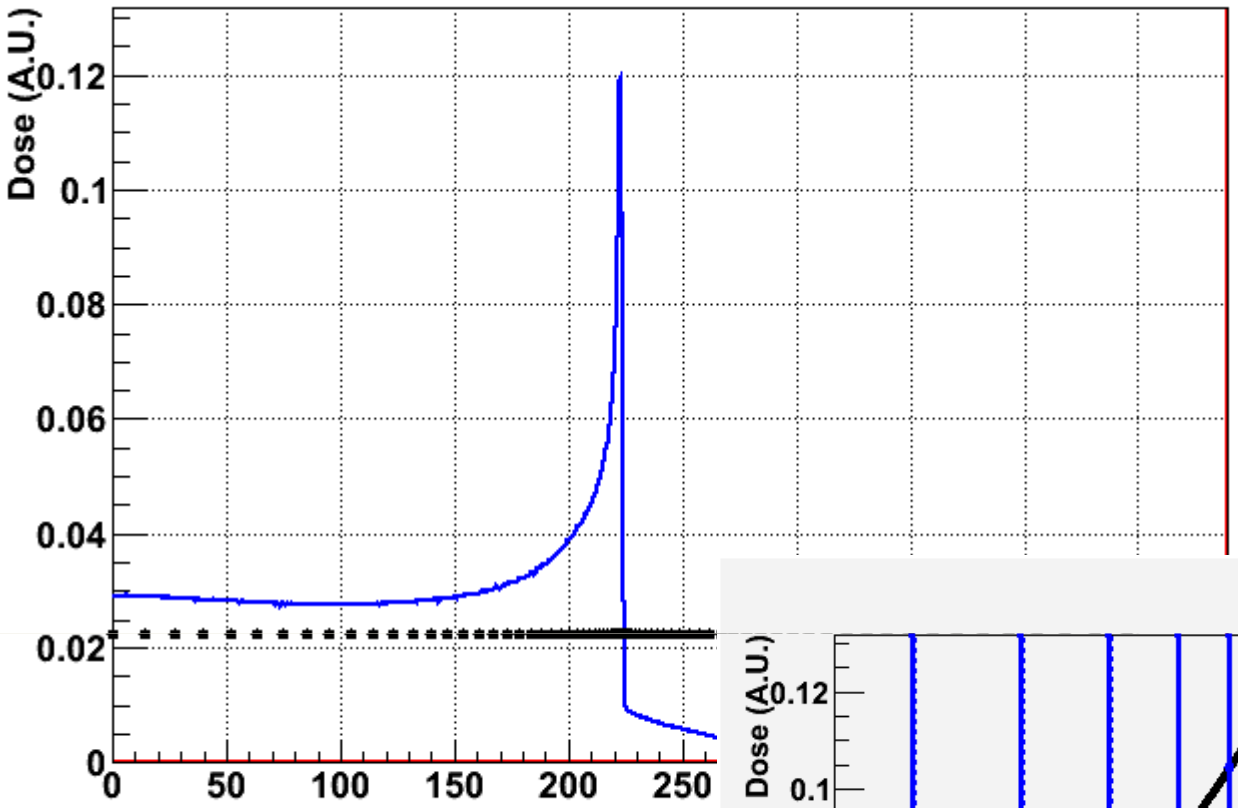
Simulazione Monte Carlo dei processi di frammentazione

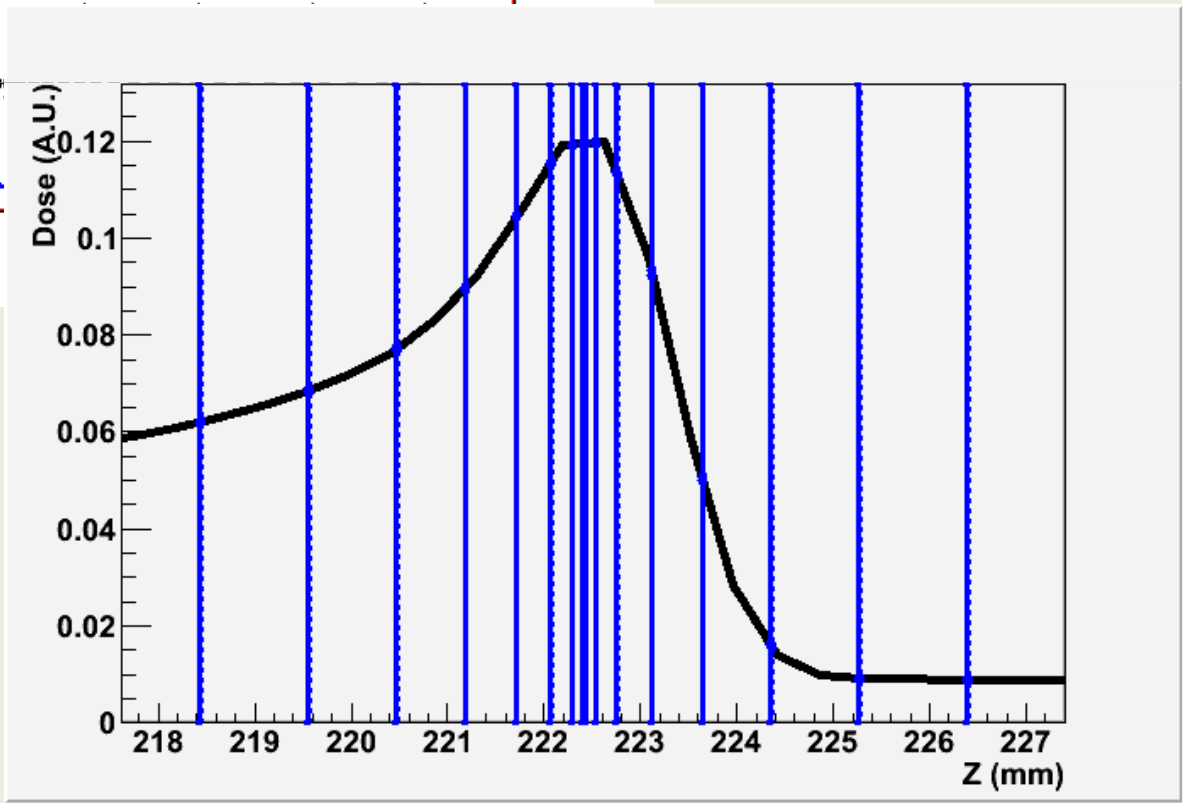


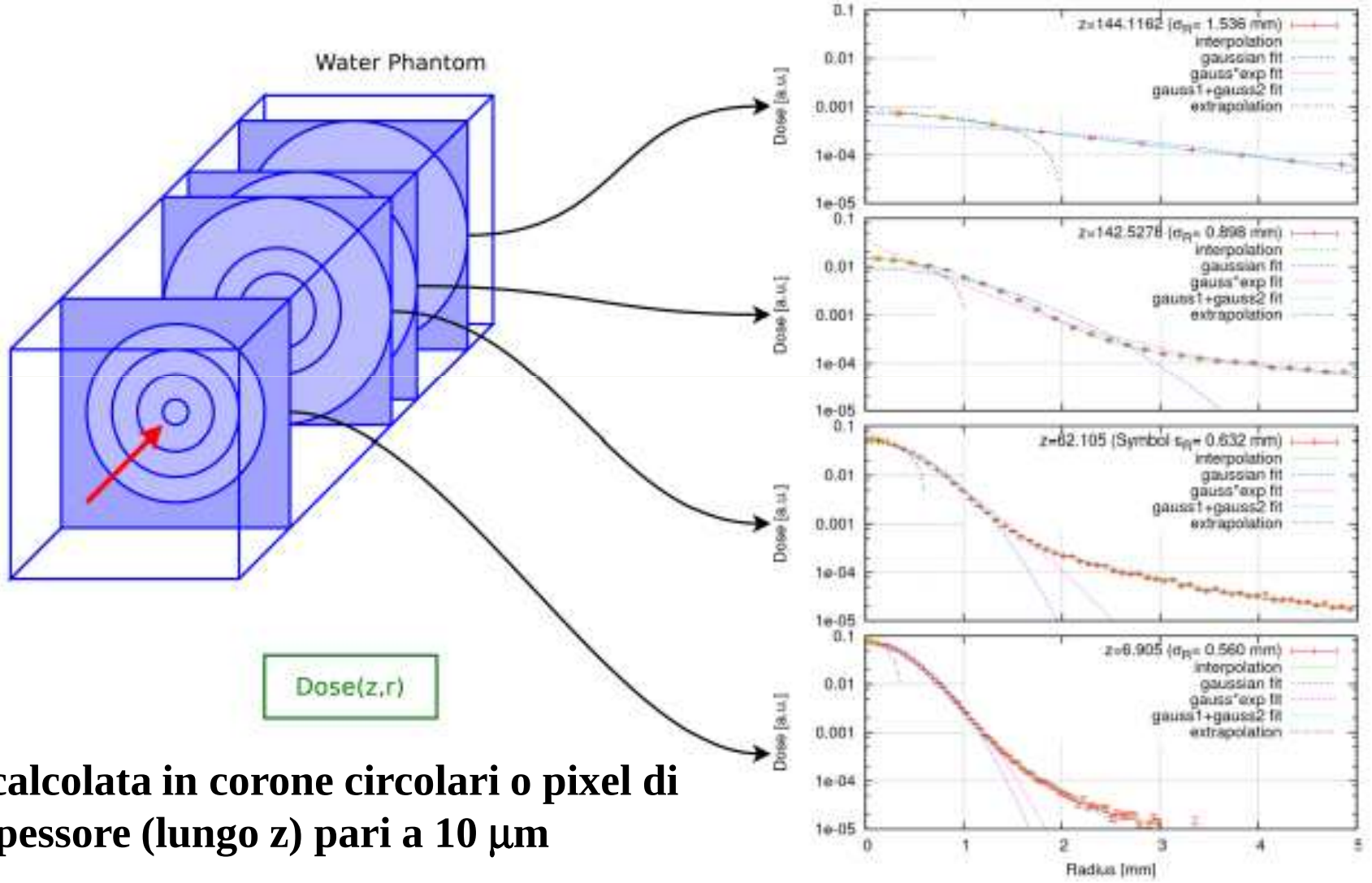
Yield di frammenti in funzione della profondità: ioni carbonio con E = 170 MeV/amu




Water Phantom
C12 Beam
Particles Distributions ($z = 135.9$ mm)
Deposited Energy [au]
Depth [mm]
total
primary
fragments
LET [MeV/μm]
E_k [MeV]
C
B
Be
Li
He
H


Dose (A.U.)
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
0
50
100
150
200
250


Dose (A.U.)
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
Z (mm)



calcolata in corone circolari o pixel di spessore (lungo z) pari a 10 μm

Considerazioni di carattere generale sulla frammentazione

• per descrivere la curva di Bragg in modo preciso occorre cambiare il *pitch* in z infittendolo all'avvicinarsi del picco stesso

• la simulazione può essere fatta per tipici intervalli di energia di 5 MeV/amu

• non necessariamente il fascio gode di simmetria azimutale, quindi occorre prevedere di usare, nel piano trasverso, pixel piuttosto che corone circolari

• le dimensioni e caratteristiche del fascio dipendono dal Centro quindi la simulazione non può avere carattere universale

• i risultati che si ottengono possono essere convenientemente immagazzinati in un DataBase e quindi pronti per l'uso dopo una semplice interpolazione

• i modelli di frammentazione per nuclei fino a $Z \leq 6$-7 sono carenti di dati proprio nell'intervallo di interesse

• Qual'e' lo stato sperimentale per quanto riguarda la misura della frammentazione?
• E' sufficiente per *costringere* i modelli che si usano nei generatori di eventi Monte Carlo?

Notazione:

• molte misure sono state fatte con targhetta *spessa*: in quel caso i frammenti che escono dalla targhetta, e le cui grandezze vengono misurate, sono perlopiù dovute alla sovrapposizione di piu' contributi e difficilmente separabili

• molte misure non sono di tipo globale: si dedicano a una categoria di frammenti e/o ad un certo angolo di produzione

What we already know: thick target measurement

Projectile	Energy[MeV/N]	Target	
^{4}He	100, 180	C, Al, Cu, Pb	
^{12}C	100, 180,400	C, Al, Cu, Pb	
^{20}Ne	100, 180,400	C, Al, Cu, Pb	
^{28}Si	800	C, Al, Cu, Pb	HIMAC by Kurosawa et al.
^{40}Ar	400	C, Al, Cu, Pb	
^{56}Fe	400	C, Al, Cu, Pb	
^{126}Xe	400	C, Al, Cu, Pb	
^{20}Ne	337	C, A, Cu and U	BEVALAC by Schimmerling et al.
^{93}Nb	272	Al, Nb	BEVALAC by Heilbronn et al.
^{93}Nb	435	Nb	
^{4}He	155	Al	NSRL by Heilbronn et al.
^{12}C	155	Nb	
^{4}He	160	Pb	SREL by Cecil
^{4}He	180	C, H_2O, steel, Pb	
^{12}C	200	H_2O	GSI by Günzert-Marx et al.
^{12}C	400	H_2O	GSI by Haettner et al.

A lot of integral measurements measurements are already around.. But very few for the correct triplet of projectile,target and energy

Tentative & incomplete list

Courtesy of M. Durante

What we already know: thin target measurement

A lot of measurements on thin target are already around.. but not wrt production angle and energy

Projectile	Energy[MeV/N]	Target	
^{4}He	135	C, Poly, Al, Cu, Pb	
^{12}C	135	C, Poly, Al, Cu, Pb	Sato et al.
^{20}Ne	135	C, Poly, Al, Cu, Pb	
^{40}Ar	95	C, Poly, Al, Cu, Pb	
^{12}C	290, 400	C, Cu, Pb	
^{20}Ne	400, 600	C, Cu, Pb	Iwata et al.
^{40}Ar	400, 560	C, Cu, Pb	
^{4}He	230	Li, C, CH_2, Al, Cu, Pb	
^{14}N	400	Li, C, CH_2, Al, Cu, Pb	
^{28}Si	60	Li, C, CH_2, Al, Cu, Pb	Heilbronn et al.
^{56}Fe	500	Li, C, CH_2, Al, Cu, Pb	
^{12}C	400	C, Poly	Toshito et al.

Tentative & incomplete list

only with detectors at ~ 0°

→ Emulsion Chamber: angle ok
E ~OK, low stat, no corr

Courtesy of M. Durante

Frammentazione: esperimenti

Nell'ambito del progetto TPS sono stati proposti due esperimenti per determinare le sezioni d'urto di produzione di nuclei in processi di frammentazione:

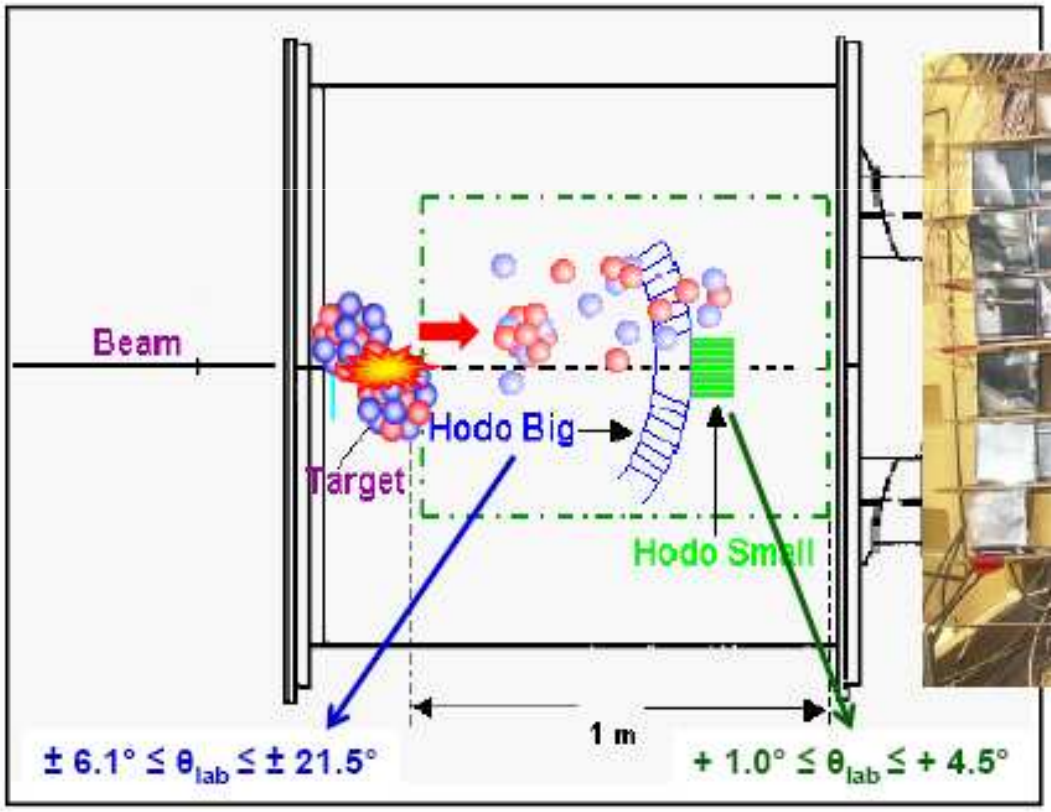
$$\left.\frac{d^2\sigma}{dEd\Omega}\right|_{Z,A}$$

- **Esperimento FRAG a LNS, Catania per energie del proiettile comprese fra 60 e 80 MeV/amu**

- **Esperimento FIRST a GSI, Darmstadt, per energie nell'intervallo 200 – 400 MeV/amu**

FRAG a LNS, Catania: set-up sperimentale

$^{12}C + ^{12}C$ @ 62 AMeV

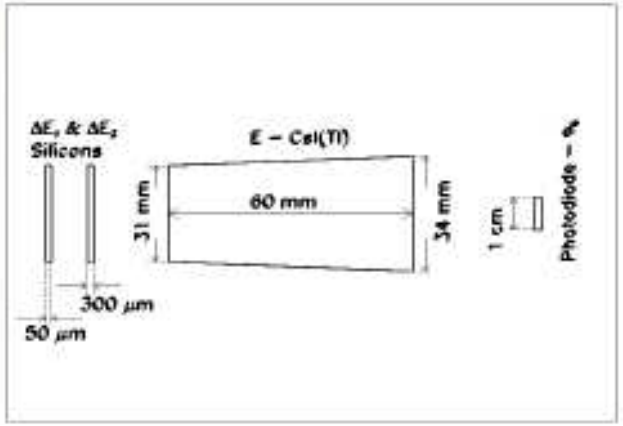


Beam view

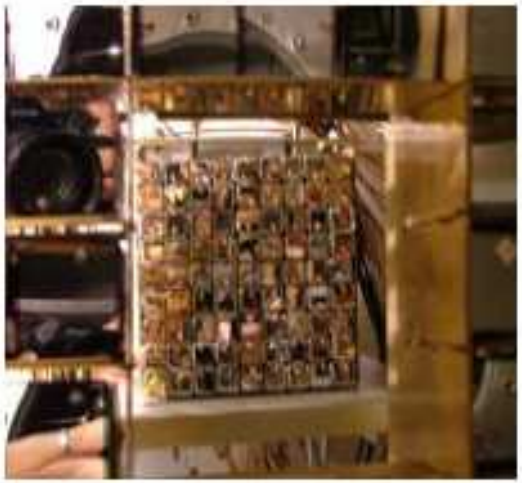
Experimental Setup II

Hodo Big

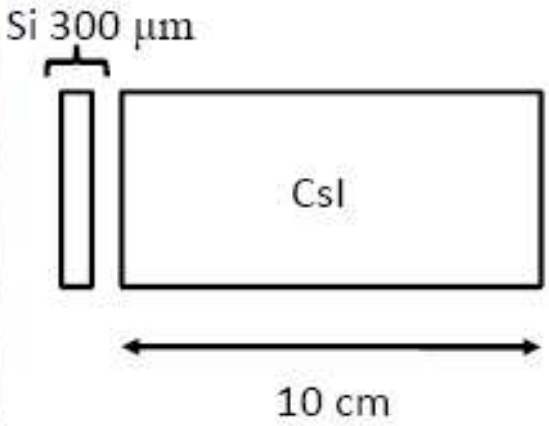
Active area: 3x3 cm^2

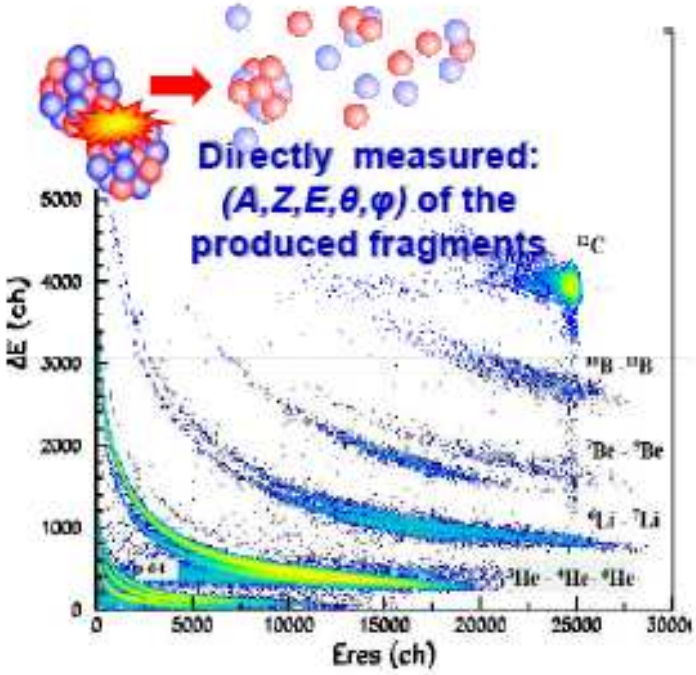


Hodo Small



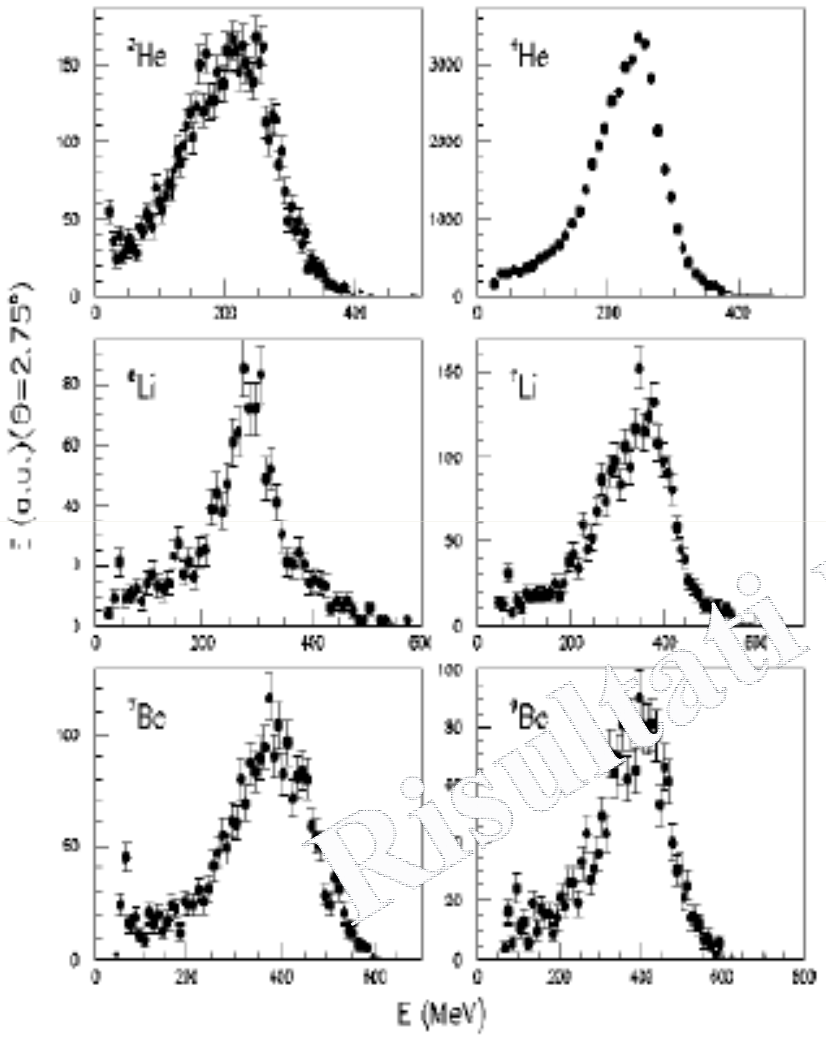
Active area: 1x1 cm^2





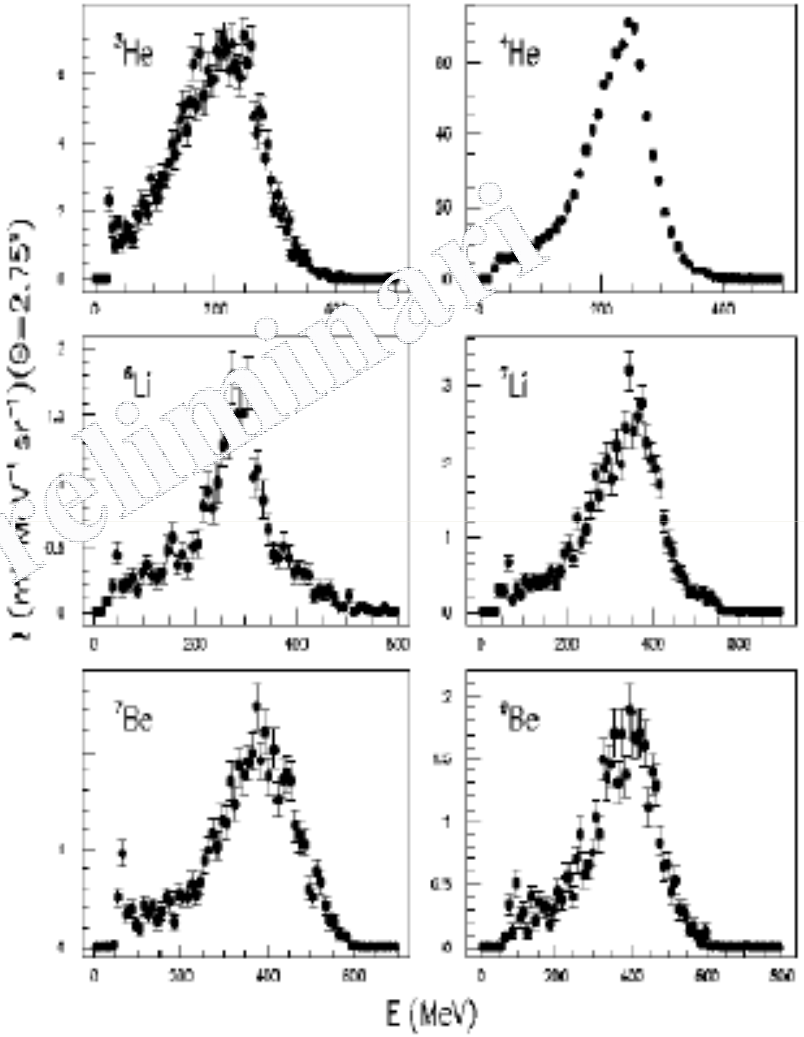
Results I

Energy spectra (θ = 2.75°)



Gaussian shape typical of fragmentation products

Cross sections (θ = 2.75°)



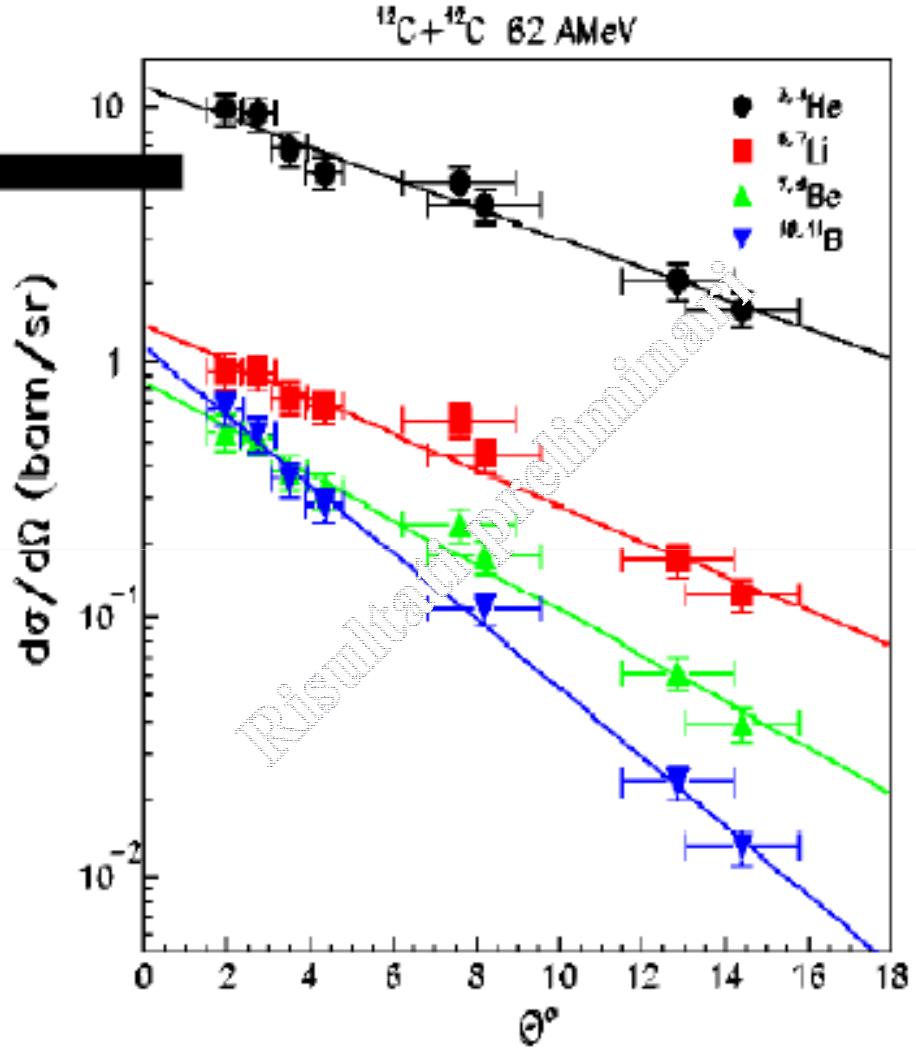
To be compared with MC results ……

Risultati Preliminari

Results II

Huge production of α particles:
α-structure of ^{12}C

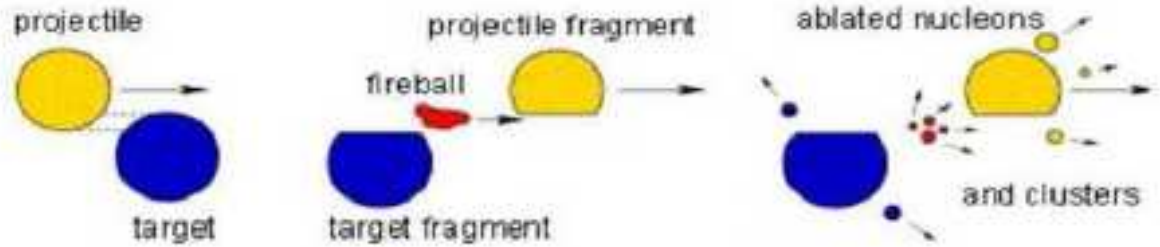
Forward emission: exponential fit



To be compared with MC results .....

• La sezione d'urto dovrà essere confrontata con le predizioni della simulazione

Abrasion – Ablation Model (R. Serber 1947)



- **velocità dei frammenti del proiettile prossima a quella del fascio**
- **distribuzioni angolari dei frammenti fortemente piccate a 0°**
- **distribuzione in impulso dei frammenti di tipo gaussiana**

Frammentazione

$$\sigma^2 = \sigma_0^2 \frac{A_f\,(A_p - A_f)}{A_p - 1}$$

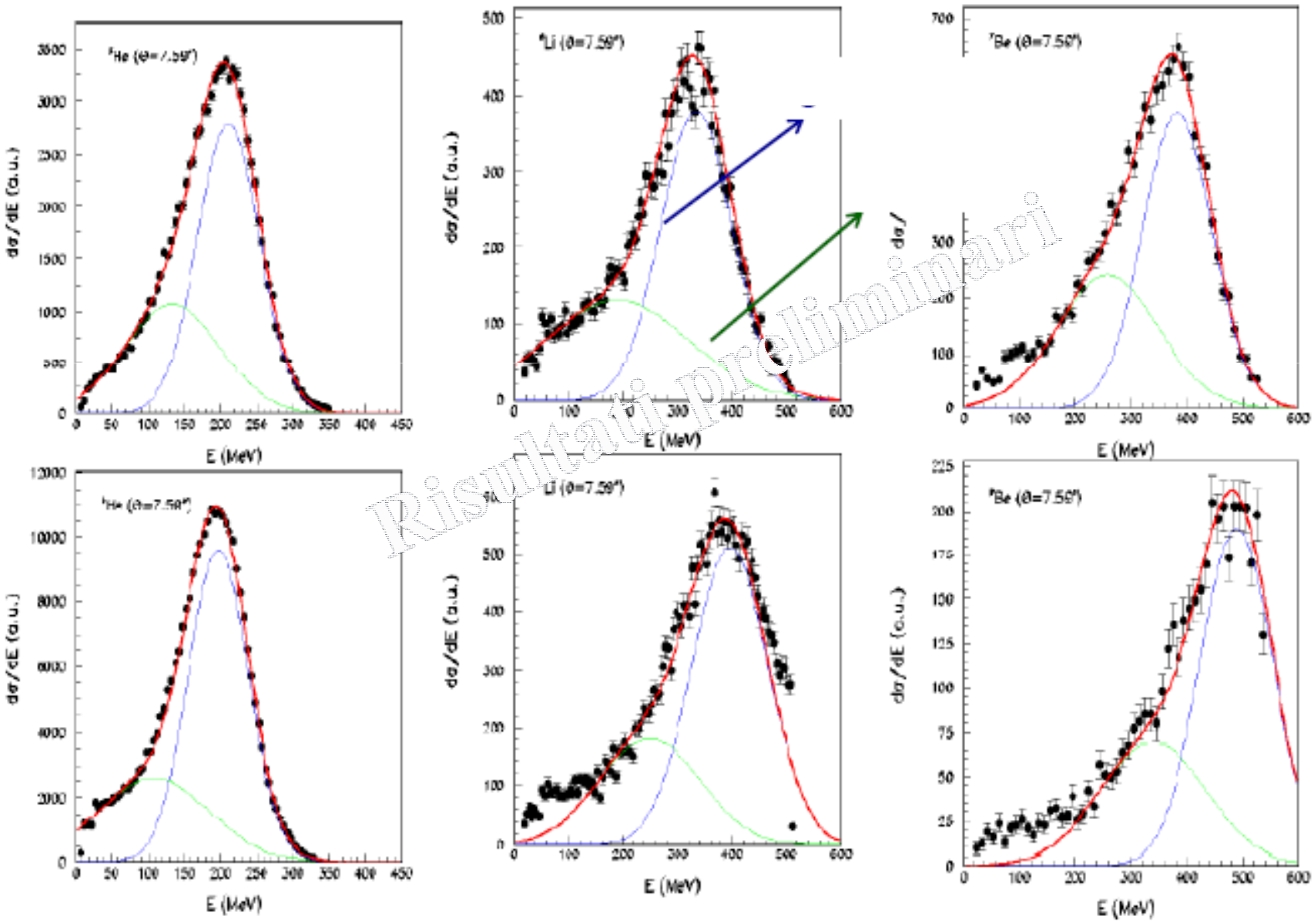
$\sigma_0 \sim 90$ MeV/c

Processi dissipativi

$$\sigma^2 = \sigma_0^2 \frac{A_f\,(A_p - A_f)}{A_p - 1} + \gamma^2 \left(\frac{A_f}{A_p}\right)^2$$

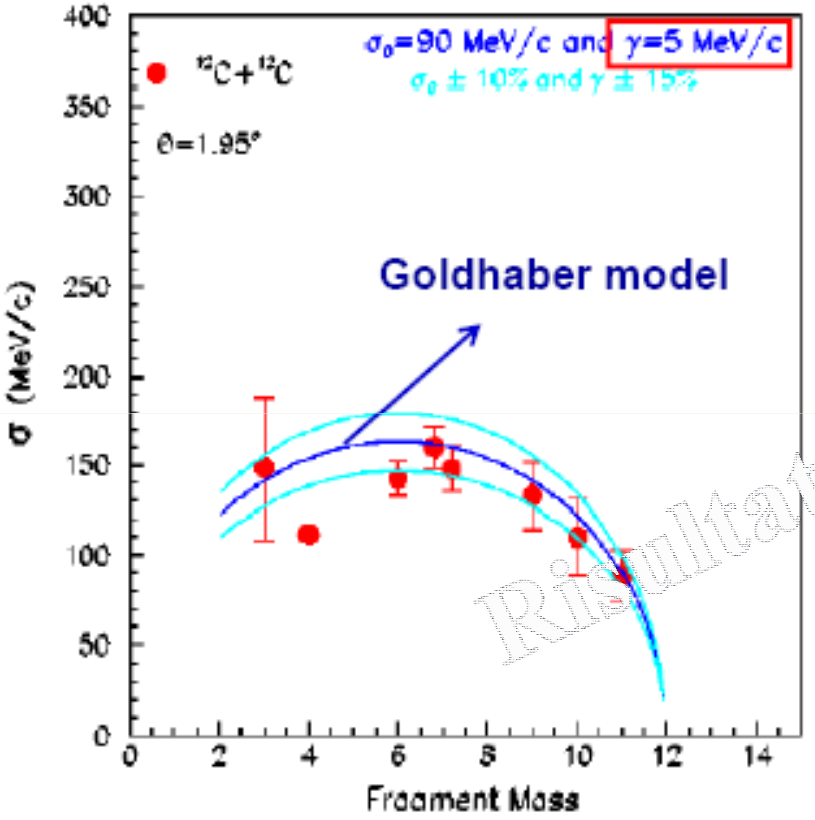
indice del grado di dissipazione del processo

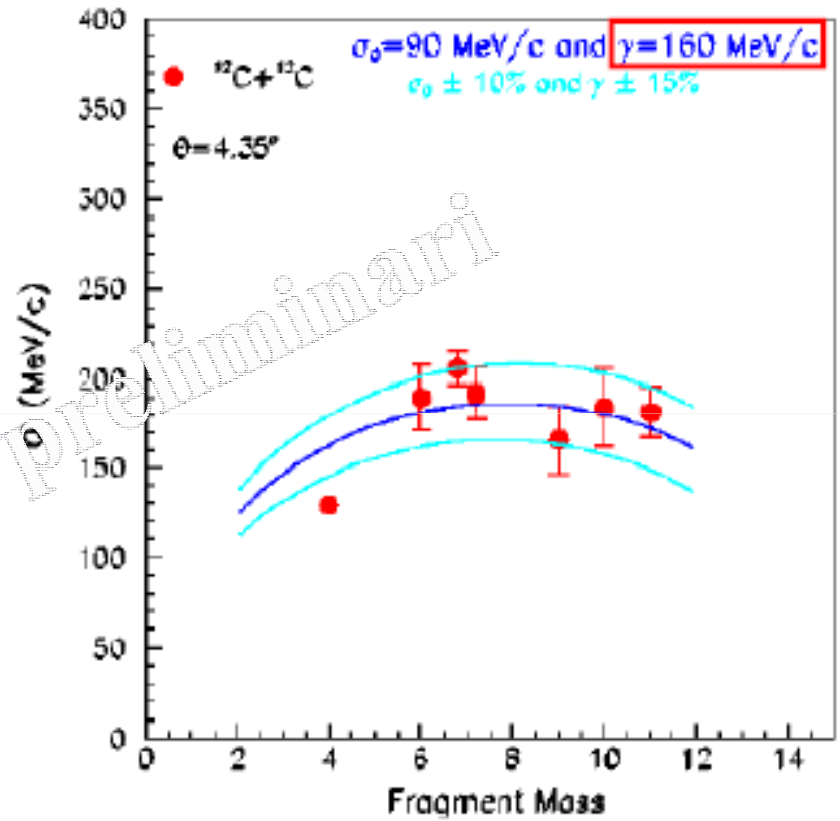
Results IV



Risultati preliminari

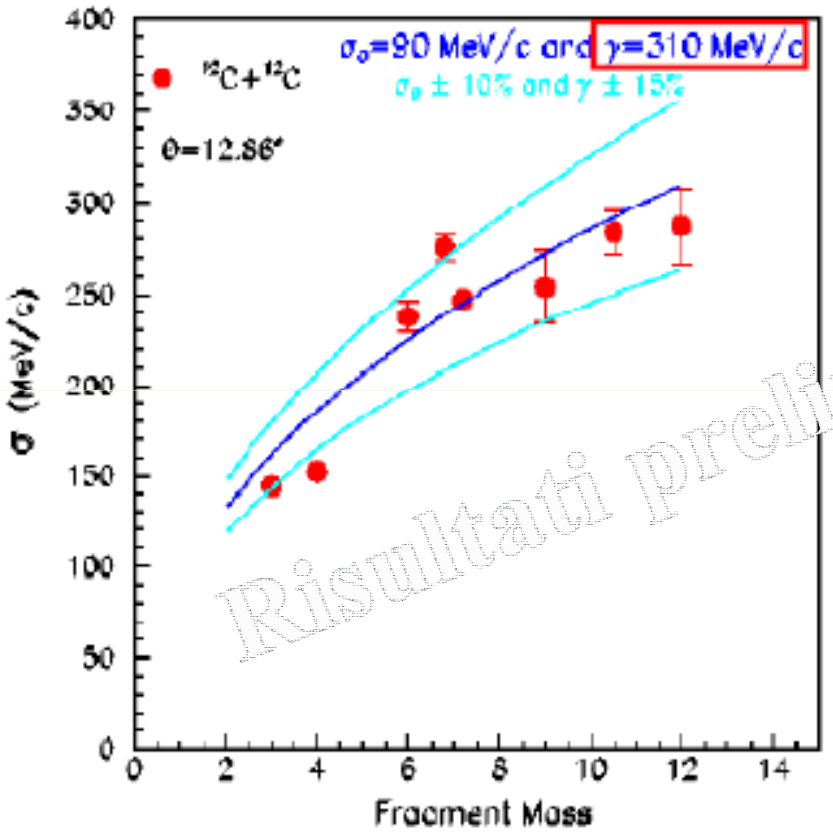
Results V

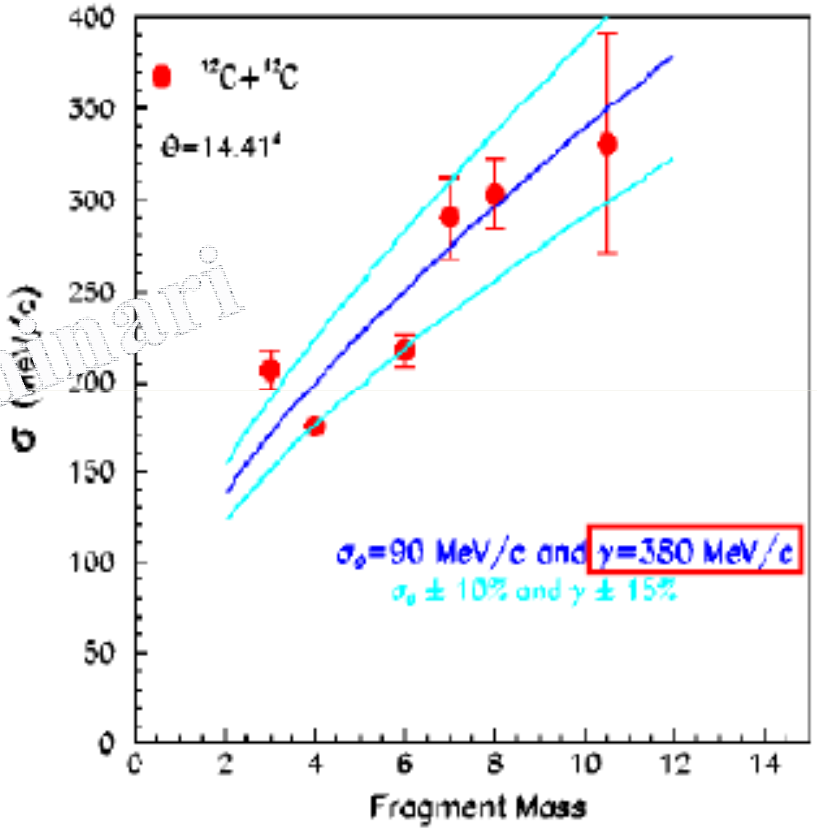




Risultati preliminari

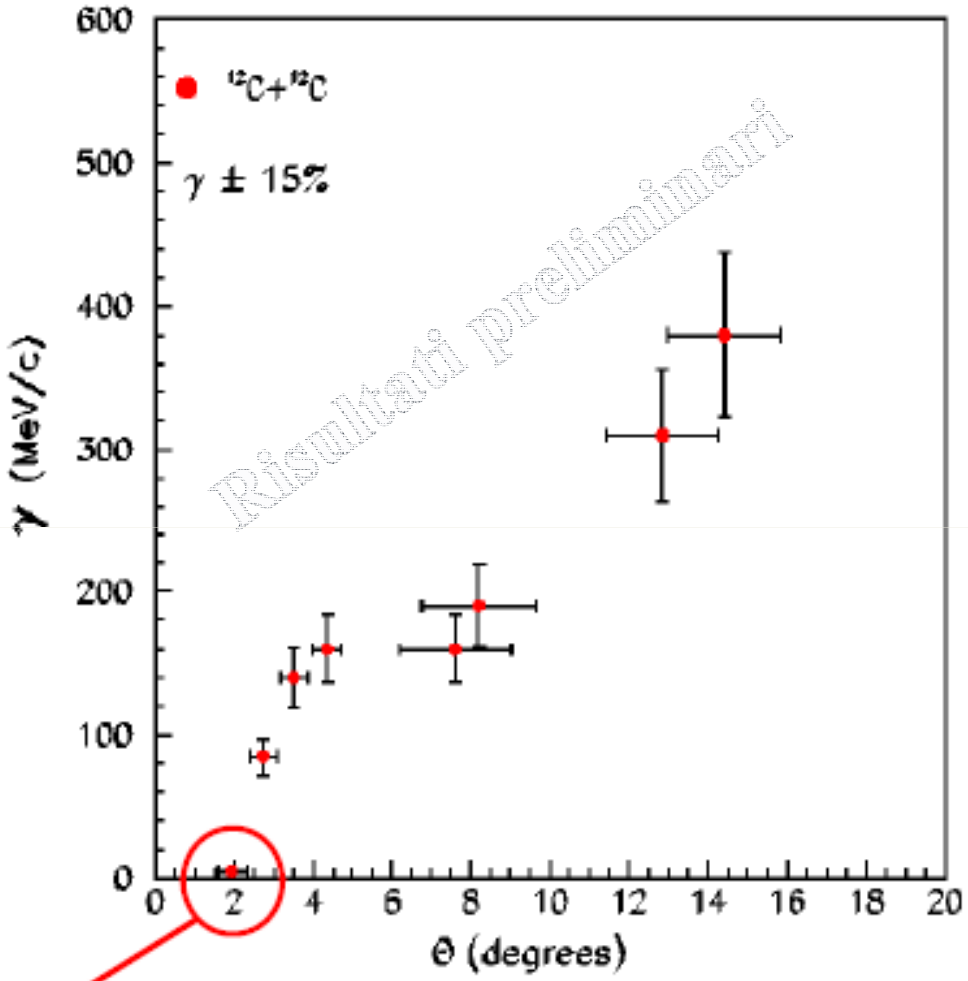
Results V





Risultati preliminari

Results V



"pure" fragmentation (at these energues): θ < 2°

To be compared with MC results ……

The collaboration

INFN: LNF,LNS,Milano,Roma2,Roma3,Torino: G.Cuttone, C.Agodi, G.Battistoni, G.A.P.Cirrone, M.De Napoli, E.Iarocci, A.Mairani, V.Monaco, M.C.Morone, A.Paoloni, V.Patera, G.Raciti, E.Rapisarda, F.Romano, R.Sacchi, P.Sala, A.Sarti, A.Sciubba, E.Spiriti, C.Sfienti,

DSM/IRFU/SPhN CEA Saclay, IN2P3 Caen, Strasbourg, Lyon: S.Leray, M.D.Salsac, A.Boudard, J.E. Ducret, M. Labalme, F. Haas, C.Ray

GSI: M.Durante, D.Schardt, R.Pleskac, T.Aumann, C.Scheidenberger, A.Kelic,M.V.Ricciardi, K.Boretzky,M.Heil,H.Simon, M.Winkler

ESA: P.Nieminem, G.Santin

CERN: T.Bohlen

FIRST stands for: **F**ragmentation of **I**ons **R**elevants for **S**pace and **T**herapy

S371 is the GSI label for us

NEW ENTRIES

anno 2010

New groups are interested in the FIRST physics program

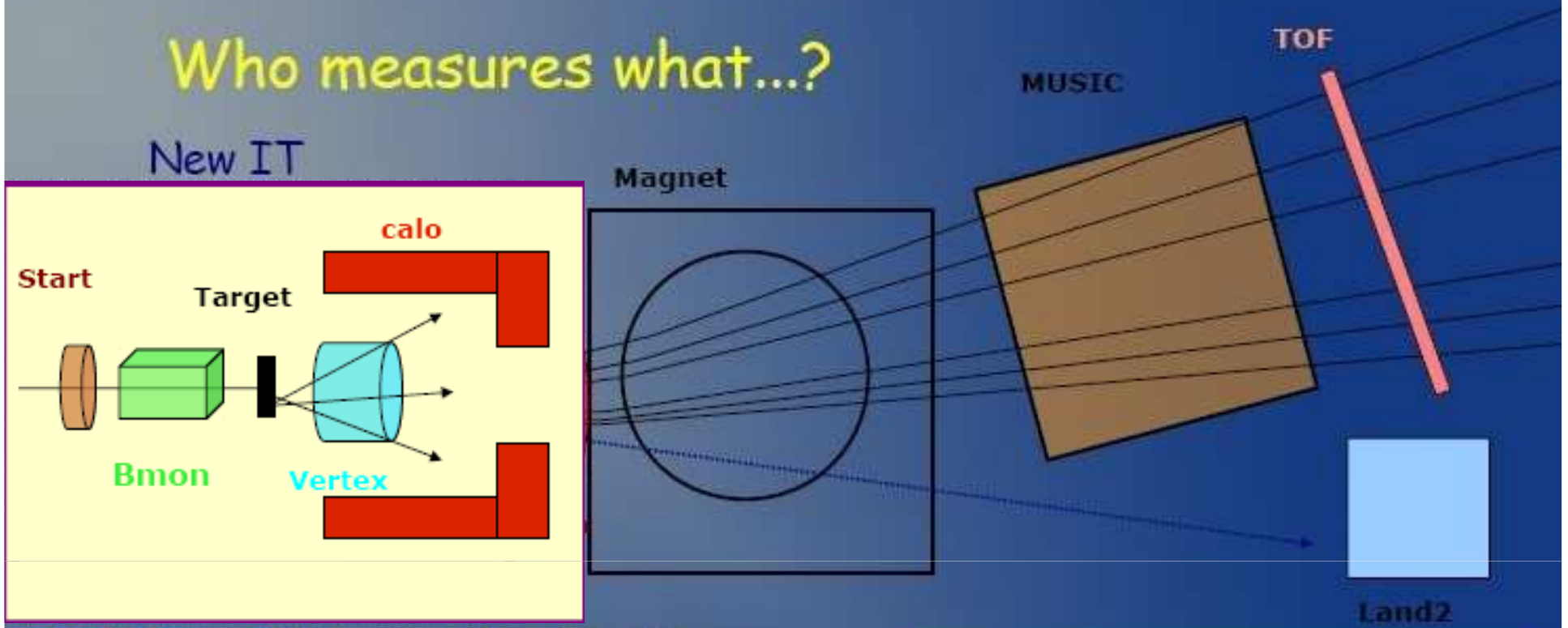
Sevilla: J.M.Quesada, A.Bocci, M.Alvarez , Z. Abou-Haidar (MUSIC+ software)

Politecnico Torino: F.Iazzi, K. Szymanska-Mertens, + PhD student (TOFWALL)

Sassari/Cagliari INFN: M.Carpinelli, B.Golosio, P.Oliva (PCAL)

Strasbourg: C. Finck, F.Haas, L. Stuttge, M. Rousseau (VERTEX)

Who measures what...?



MUSIC → Z/p , θ,φ after bending

MUSIC → Energy loss ∝ $(Z/\beta)^2$

Hodo → Large angle fragment energy, θ,φ

Vertex → Fragments emission θ,φ

Start and TOF wall → TOF= L(p,Z,θ,φ)/β

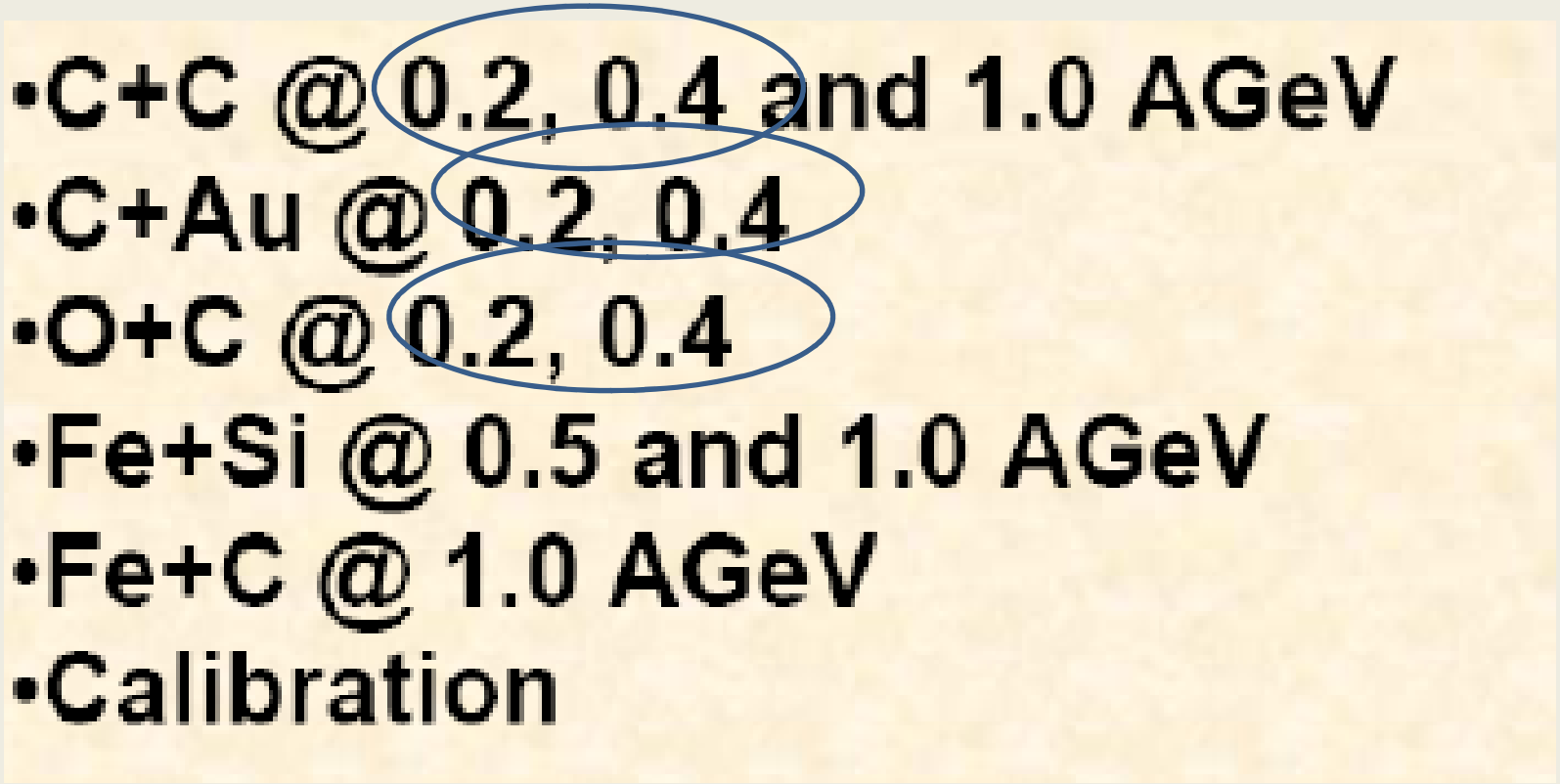
Bmon → Beam impact point

To extract Z, A, θ_{emiss}, p_{emiss} the reconstruction must exploit all the setup information

CALO → Large angle p

LAND2 → neutron flux

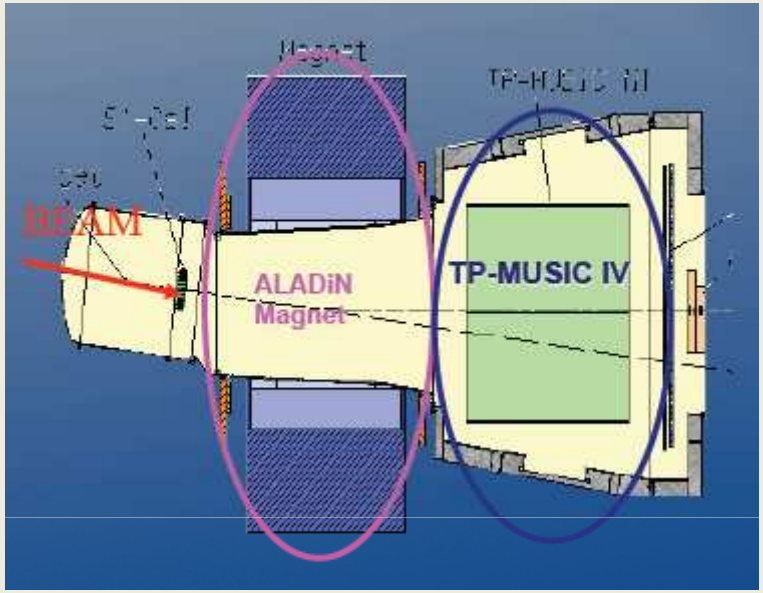
- **Presa dati: Agosto 2011**

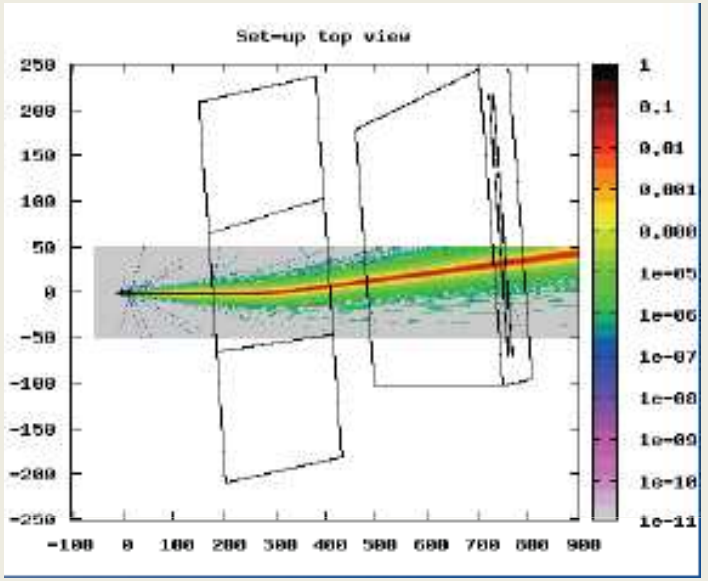


Probabilmente l'esperimento si estenderà nel tempo e includerà diversi tipi proiettili e bersagli.

Qualche informazione sul rivelatore

Music IV: Time Projection Chamber (1.8x0.9x2.1 m^3)





1. p(GeV/c) = 0.3ZB(T) R(mt)
2. $dE/dx = (Z/\beta)^2$

   Dalla misura di R e dE/dx si estrae p (o β) e Z

MUSIC:

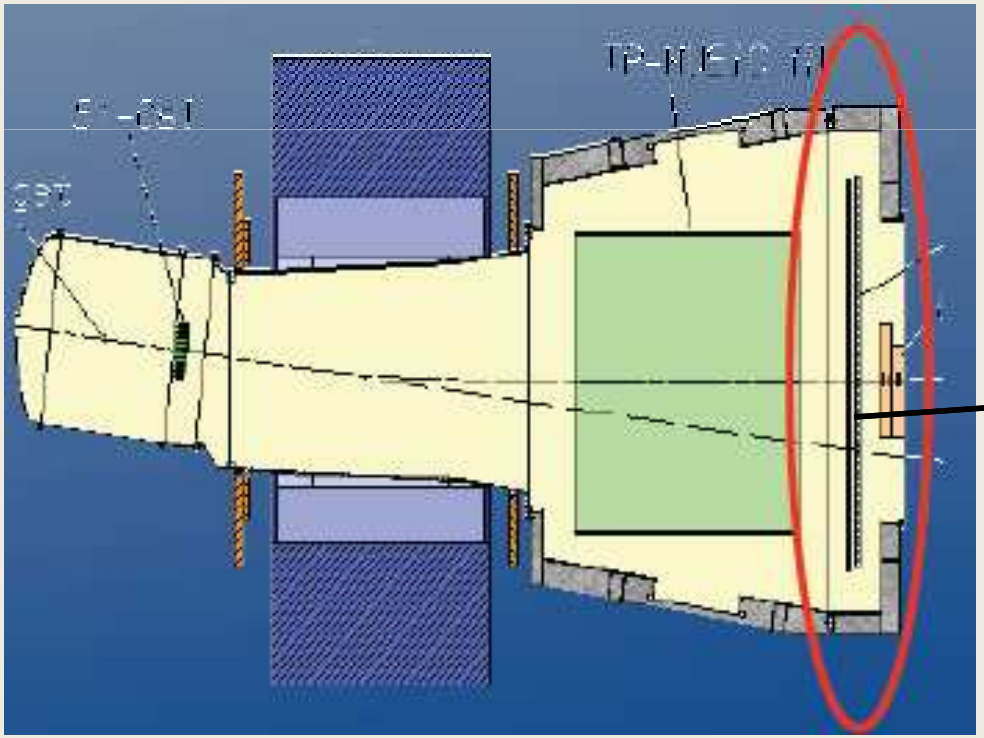
•drift time ~ 100 μsec -> max. rate O(1-2 kHz) per evitare una frazione importante di *overlap* di tracce

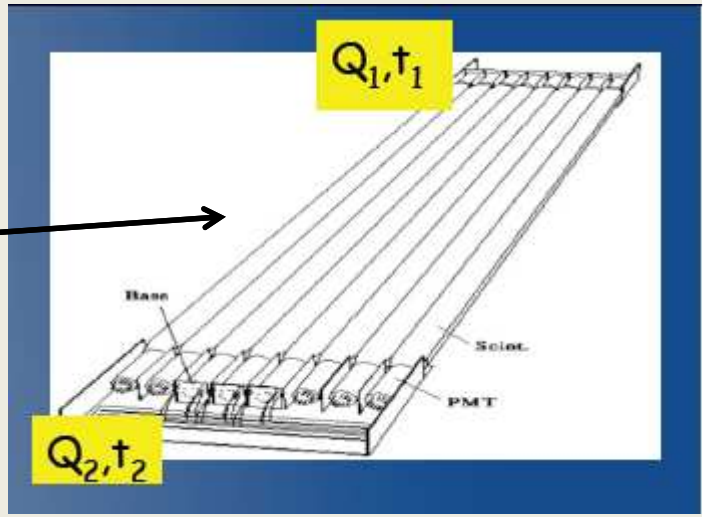
TOF wall -> Time-of-Flight

Due odoscopi in X e Y rispettivamente, ciascuno costituito da 96 barre di scintillatore di 2x1x110 cm^3

Misura il tempo di arrivo di frammenti e la posizione di impatto nella parete

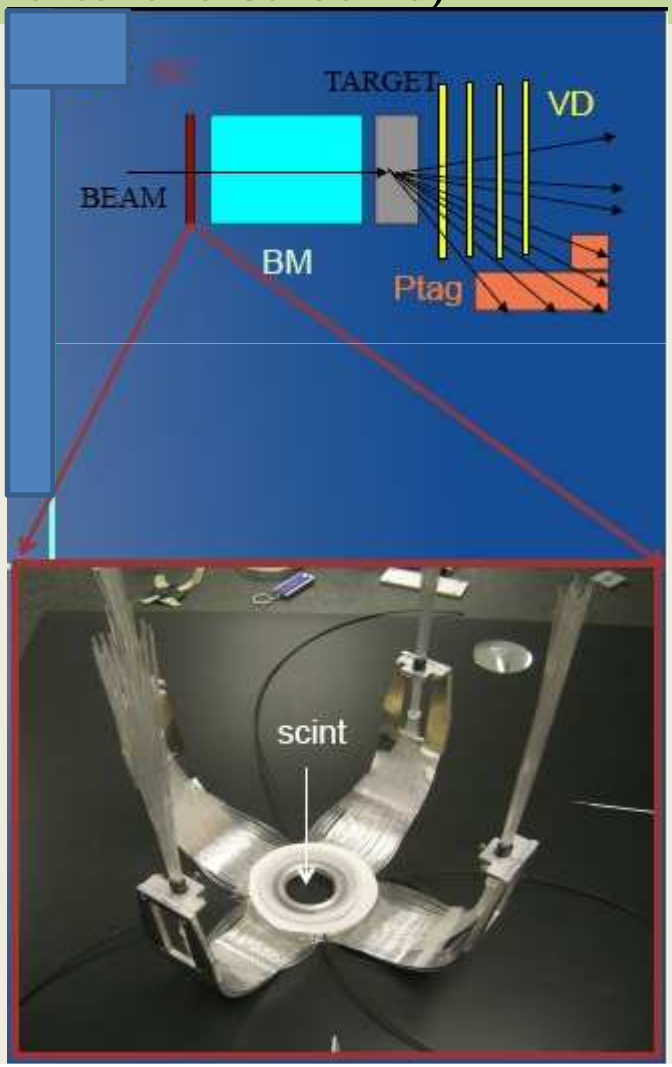
Risoluzione temporale prevista : 250 psec



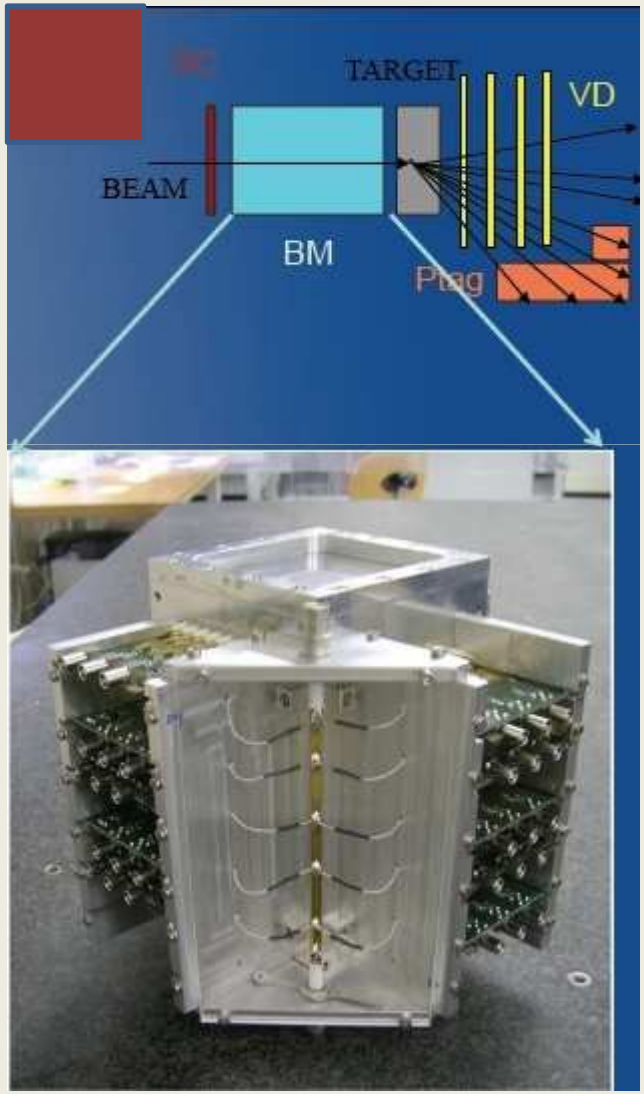


Target region: Start counter

Fornisce, con risoluzione di 200 psec, il tempo di arrivo della particella incidente (tipicamente ione Carbonio)

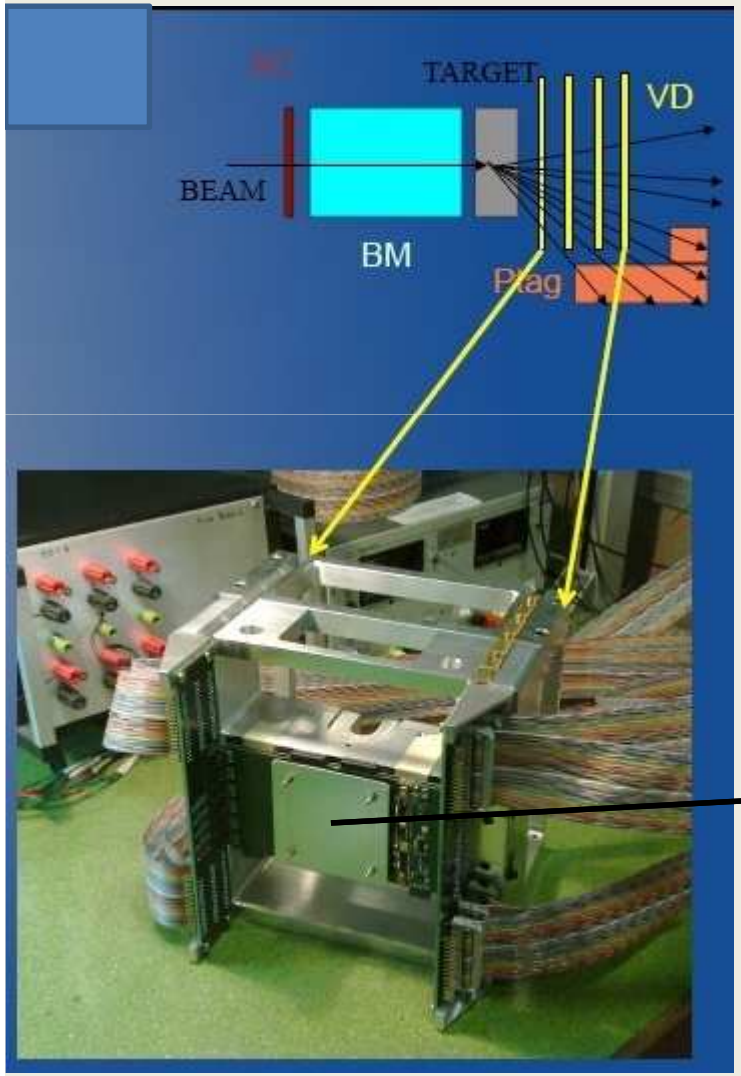


Target region: Beam monitor

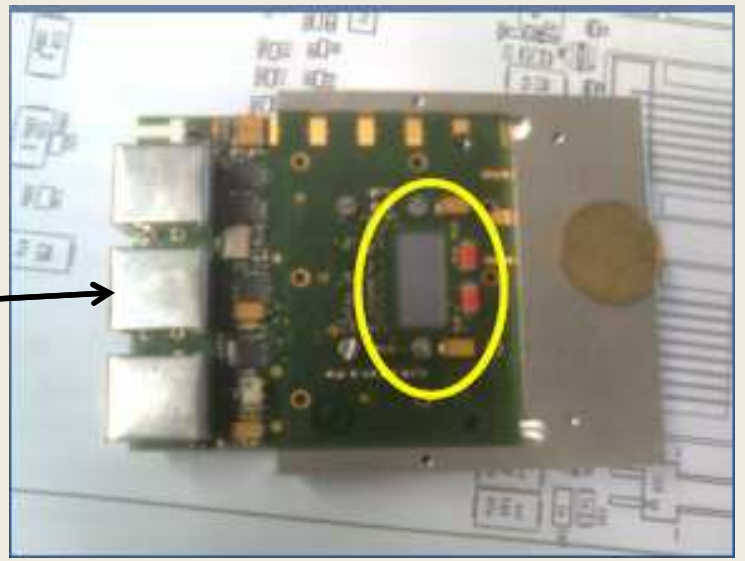


- **misura la posizione nel piano trasverso delle particelle incidenti**
- **drift chamber di dimensioni (8x5) mm^2**
- **2 viste con 6 piani ciascuna.**

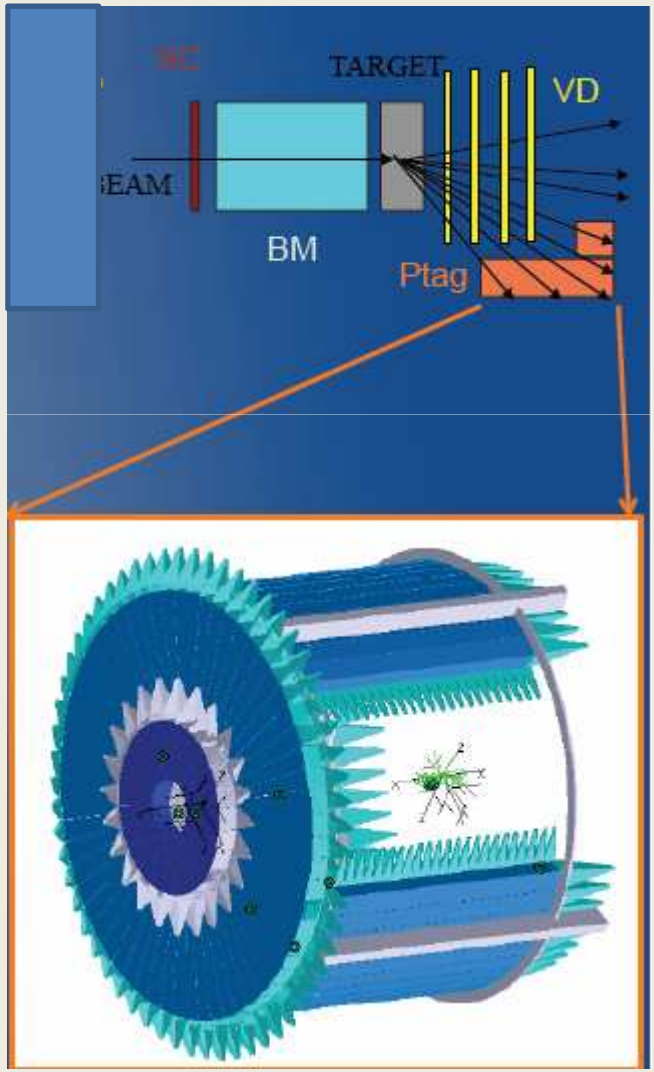
Target region: Vertex detector



- **misura la direzione dei frammenti (fino a 60^0)**
- **costituito da 4 piani di Si-pixel (Mimosa) di (2x2) cm^2**



Target region: Proton tagger



- **misura frammenti emessi a largo, principalmente protoni**
- **misura time-of-flight, ΔE e coordinate del punto del passaggio del frammento**

Sommario: frammentazione

- C'e' carenza di misure di sezioni d'urto doppio differenziale (in ΔE e $\Delta\Omega$) per i processi di frammentazione nella regione energetica di interesse

- Questa carenza (non è uno show-stopper) però limita la confidenza nel modello da usare per la simulazione

- Le misure, per poter essere paragonate direttamente ai modelli, debbono essere fatte con targhetta sottile

- Misure sono state fatte a LNS nella regione 60-80 MeV/amu e l'analisi è in corso.

- Una campagna di misure è prevista partire quest'estate con l'esperimento FIRST al GSI, Darmstadt.

- Confronti fra Fluka e Geant4 sono effettuati e l'accordo è relativamente buono soltanto per frammenti pesanti

Ritorniamo alla formulazione generale del problema…

$$X(\varphi_l)^2 = \sum_{i,j,k \in m_T} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_T]^2 + \sum_\lambda w_\lambda \sum_{i,j,k \in OAR_\lambda}^{D_i > D_{OAR_\lambda}} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_{OAR_\lambda}]^2$$

Come calcolare $D^l_{i,j,k}$?

D = d x RBE

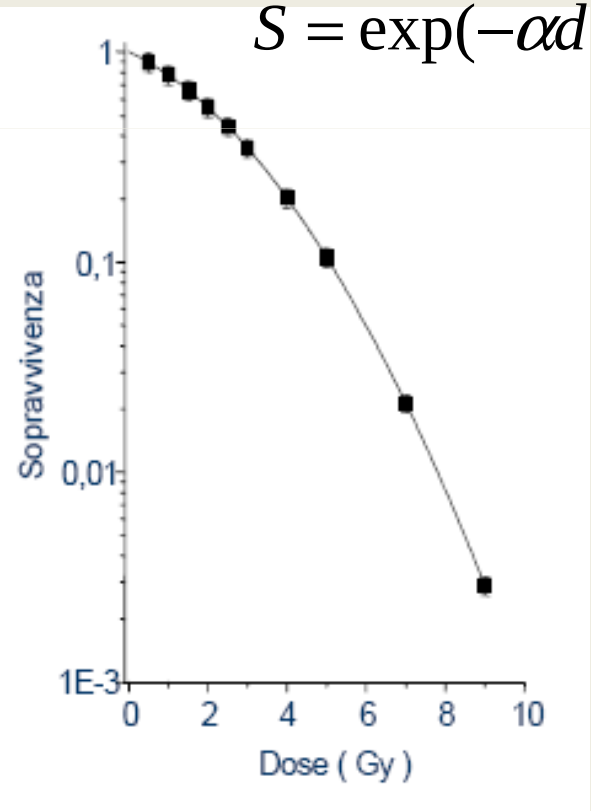
dose fisica con simulazione (Fluka)

modello radio-biologico

Apriamo quindi un capitolo intitolato: Modelli radio-biologici

Il problema si può sintetizzare con la seguente curva, cosidetta di sopravvivenza e da determinare sperimentalmente in funzione di linea cellulare e modalità di radiazione

$$S = \exp(-\alpha d - \beta d^2)$$



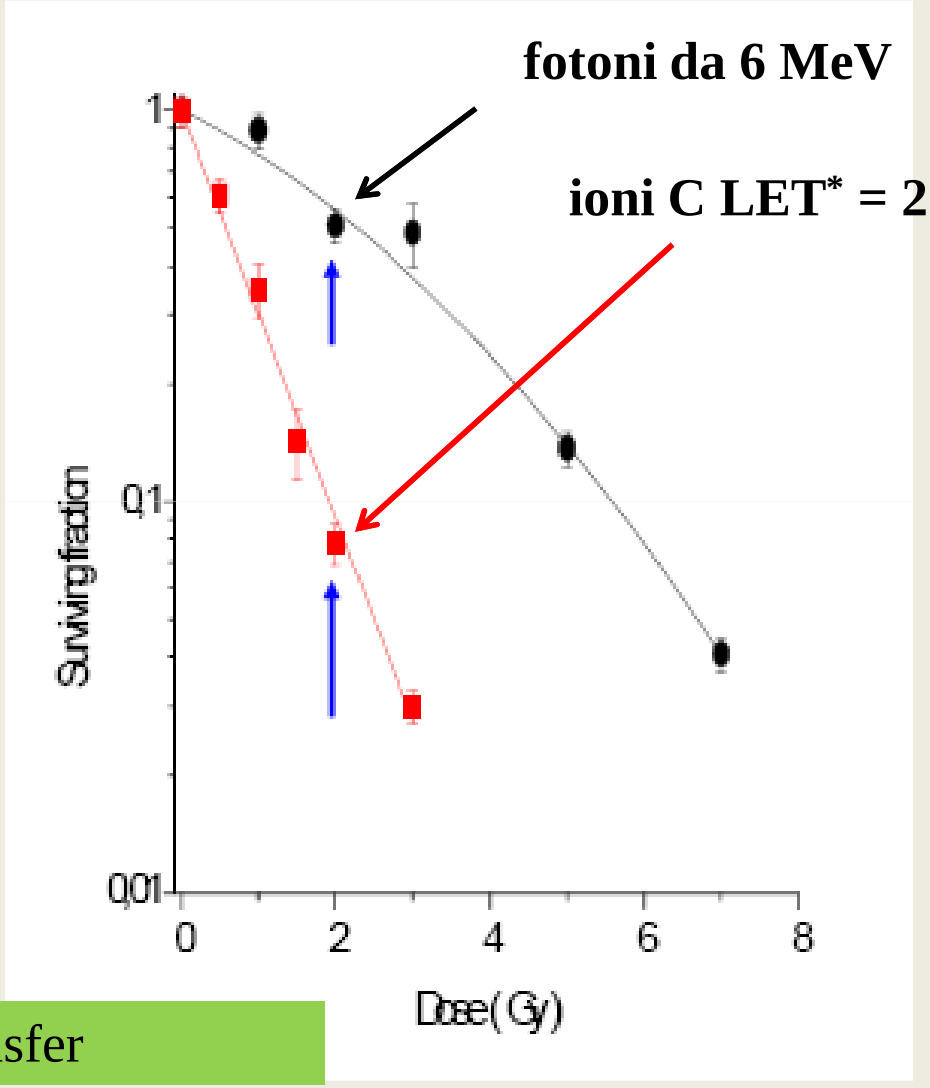
- **d** è la dose *fisica* (Gy)

- α,β sono parametri che rappresentano le seguenti caratteristiche:

α è la pendenza della curva a basse dosi e misura l'effetto sulla sopravvivenza di una singola traccia

β misura l'effetto combinato di tracce diverse

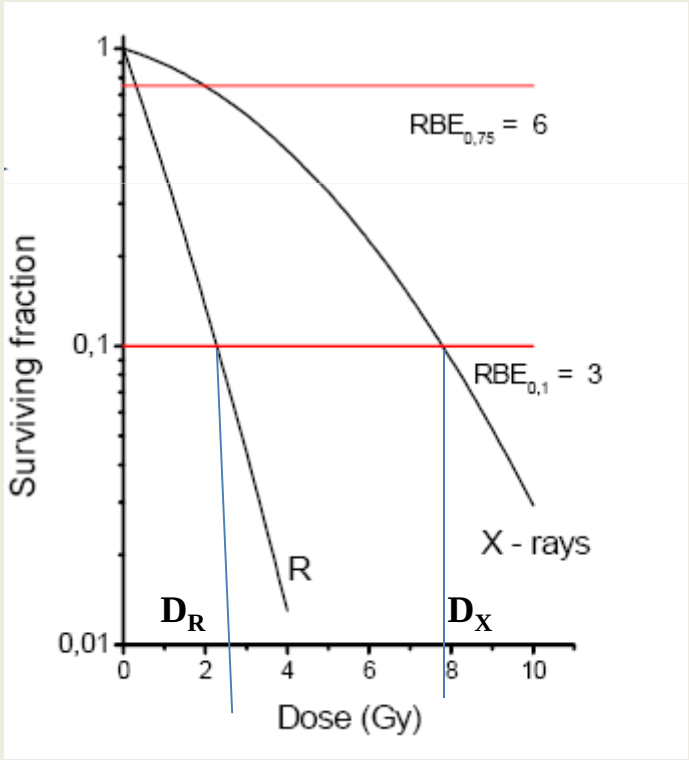
Dosi uguali possono produrre effetti molto diversi se dovute a specie di radiazioni diverse



* LET = Linear Energy Transfer

Relative Biological Effectiveness: RBE

$$RBE\big|_S = \frac{D_X}{D_R}$$



Da queste brevi notazioni risulta immediatamente chiaro come sia indispensabile appoggiarsi ad un modello radio-biologico per poter predirre le varie possibili situazioni

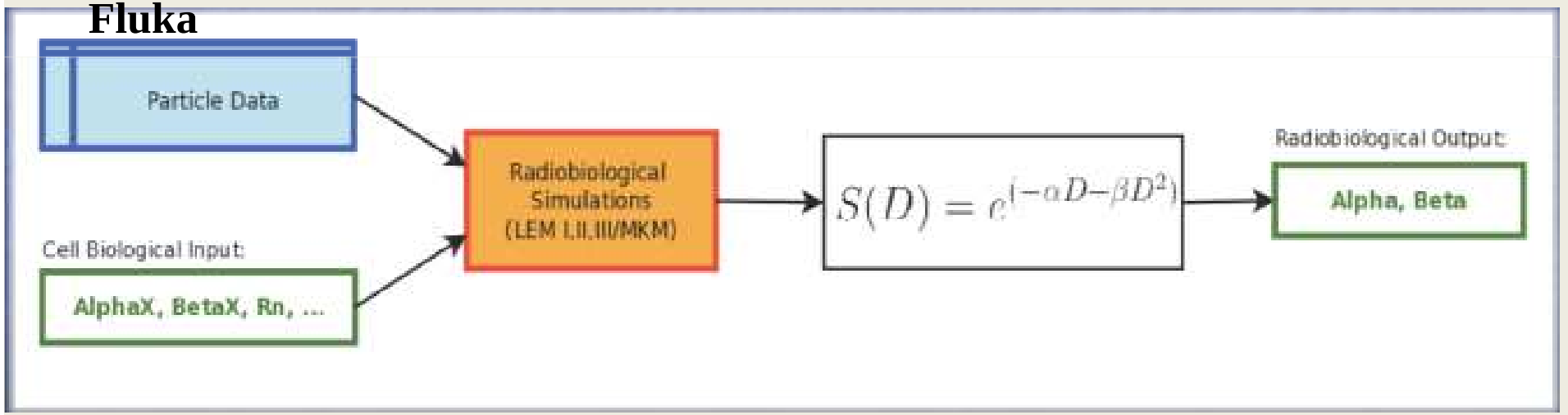
Quali sono gli argomenti?

- **un fascio di ioni (Carbonio per esempio) penetrando nella materia frammenta generando una sovrapposizione di diversi elementi che hanno diverse energie (campo di irraggiamento *misto*)**
- **è facile convincersi che se si volesse misurare sperimentalmente le curve di sopravvivenza cellulare si dovrebbe affrontare un lavoro senza fine, i parametri *liberi* sono: energia, profondità, forma del fascio, linea cellulare**

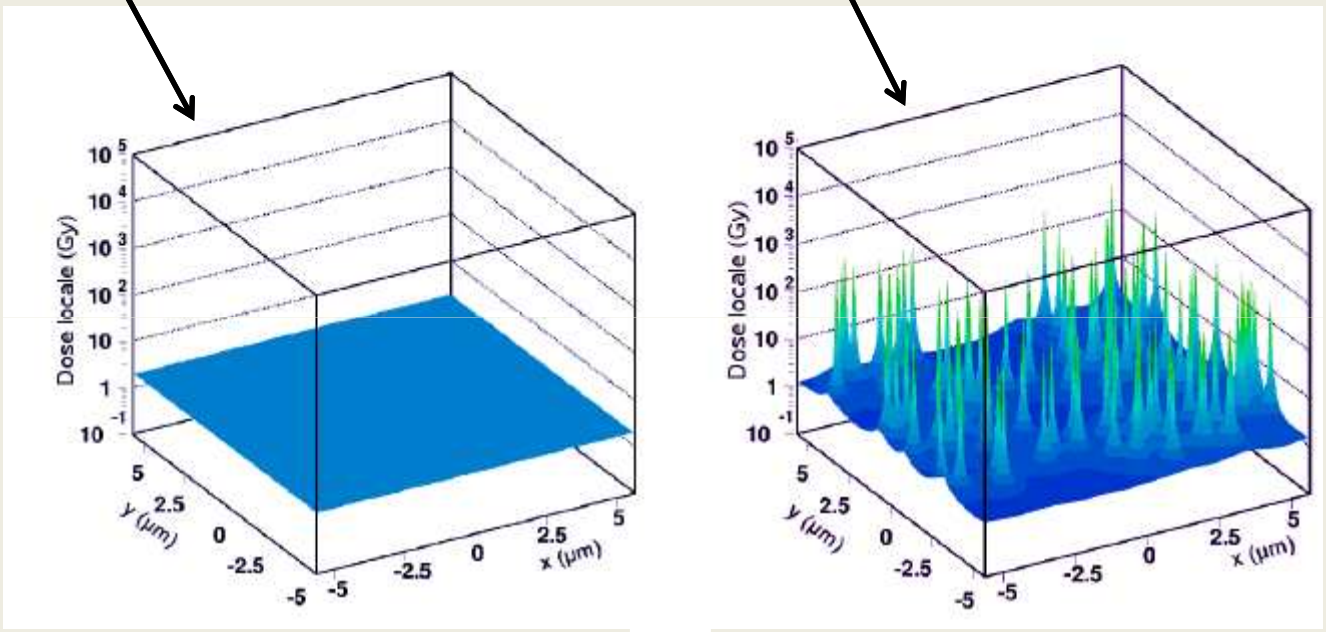
↓

modello radio-biologico

Cosa si intende per modello radio-biologico:



Confronto fra deposizione di dose dovuta a: raggi X e quella dovuta a ioni Carbonio



Nucleo cellulare assimilabile a un disco di raggio pari a 5 μm e spessore 10 μm

Introduzione al LEM (GSI, Darmstadt)

Tre ipotesi basilari del Local Effect Model (LEM):

1. L'effetto biologico e' interamente determinato dalla distribuzione locale della dose dentro il nucleo cellulare
2. Non c'e' differenza per quanto riguarda l'effetto dovuto a dose depositata localmente da raggi X e da ioni/protoni
3. Il nucleo cellulare e' omogeneo, con densita' e radiosensibilita' costante

Implementazione

- La curva di sopravvivenza, S, in funzione della dose, D, per raggi X segue il modello L-Q (Linear-Quadratic) :

$$-\ln(S_X) = \alpha_x D + \beta_x D^2$$

$$\alpha_X D_{cut} + \beta_x D_{cut}^2 + s_{max}(D - D_{cut})$$

$D<D_{cut}$

$D>D_{cut}$

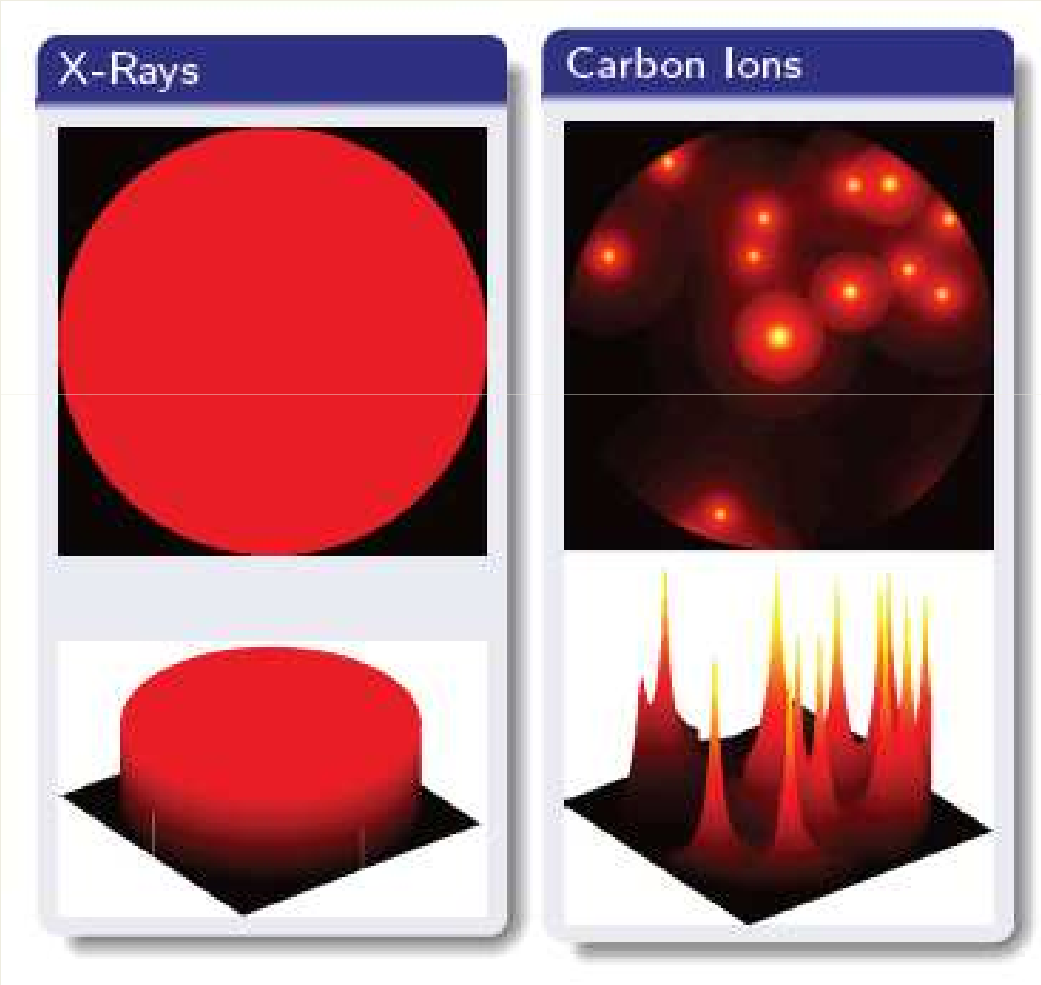
ove α_X , β_X , D_{cut} e s_{max} dipendono dalla linea cellulare

- Il target e' il nucleo cellulare che e' approssimato come un disco di raggio ~ 5 μm (dipendente dal tipo di cellula) e spessore 10 μm. Le particelle hanno traiettorie parallele all'asse del disco
- La distribuzione di dose depositata in funzione di ***r*** (distanza dalla traccia) va come ***1/r²*** da r_{min} *(10* nm) fino a $r_{max,}$ ove $r_{max,}$ e' il range massimo dei δ generati dalla traccia.

Esempio dei parametri per raggi X

Tissue	α_X (Gy^{-1})	β_X (Gy^{-2})	D_{cut} (Gy)	s_{max} (Gy^{-1})	R_{nucl} (μm)
Human brain	0.1	0.05	30	3.1	5
CHO	0.228	0.02	30	1.34	5.5
Pig lung	0.068	0.017	15	0.57	2
Pig skin	0.017	0.003	15	0.1	3
Rat CNS	0.1	0.05	30	3.1	5
Adenoid	0.016	0.022	22	0.98	3
Chordoma	0.1	0.05	30	3.1	5

Local Effect Model (LEM)
[sviluppato al GSI, Darmstadt]

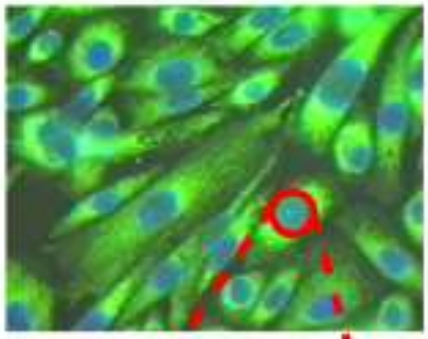


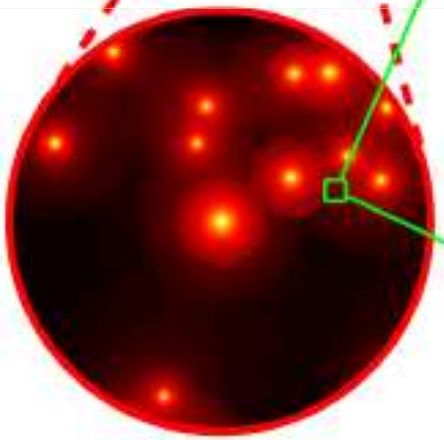
Definitions

- Local Dose: d
  $$d = d(x, y, z)$$
- Local Effect: $n^{(leth)}$
  $$n^{(leth)} = n^{(leth)}(d(x, y, z)) = \alpha_X d + \beta_X d^2$$
- Number of lethal events:
  $$N_{Ion}^{(leth)} = \frac{1}{V} \int (n^{(leth)}) dV$$

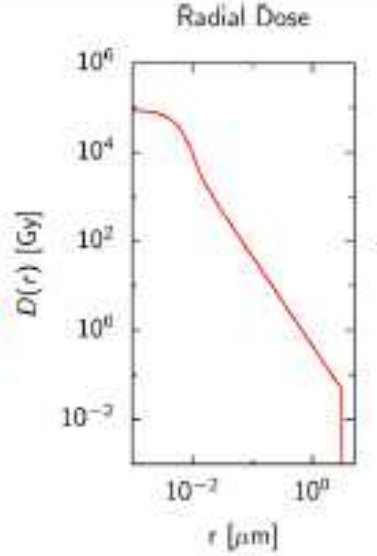
$$S = \exp(-\alpha d - \beta d^2) = \exp(-n_{leth})$$

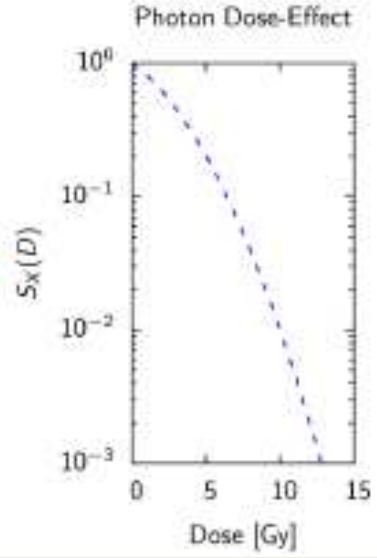
CHO Cells





Microscopic Pattern Deposition in Nucleus



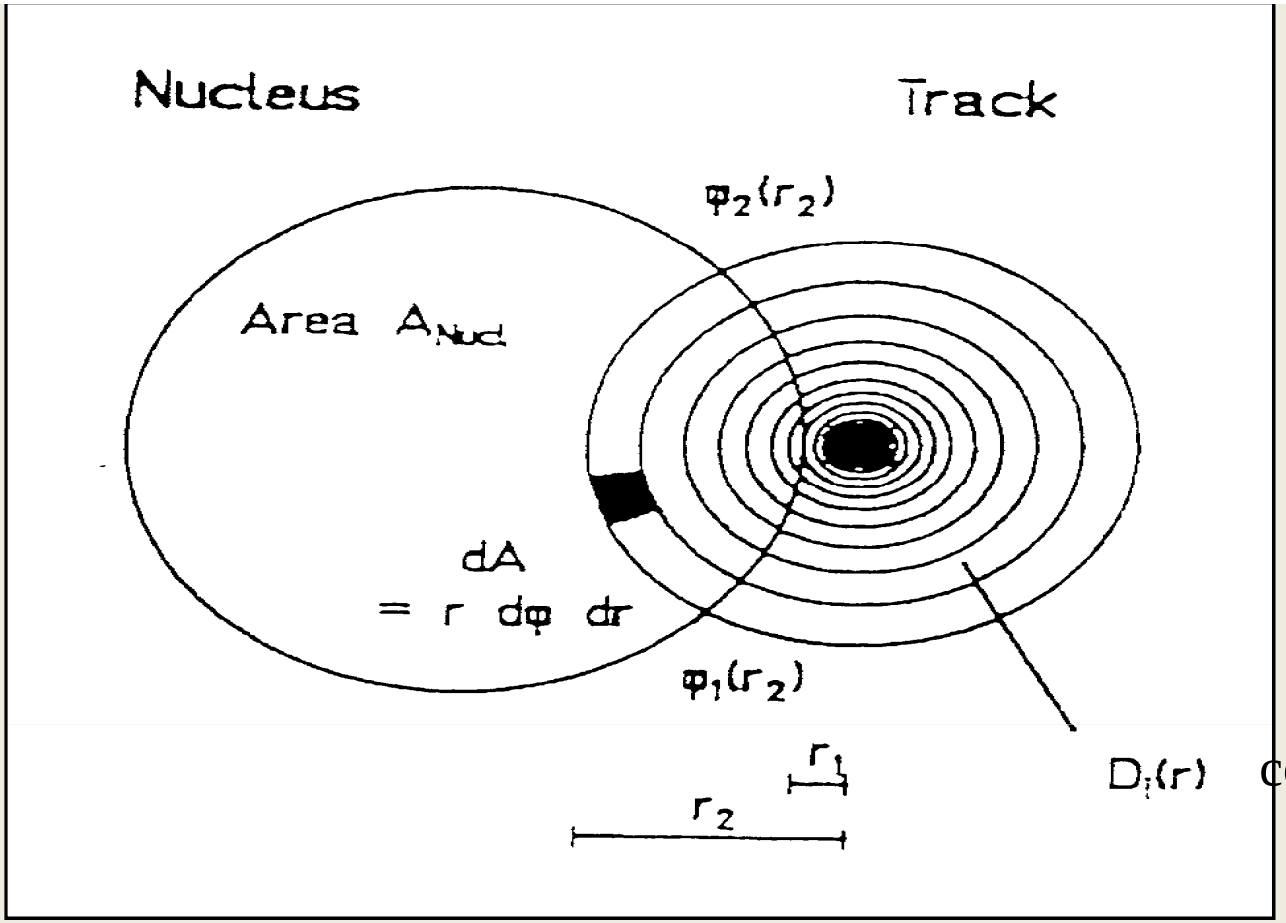


Physical parameters

- Kinetic energy E_k
- LET
- particle type (A, Z)

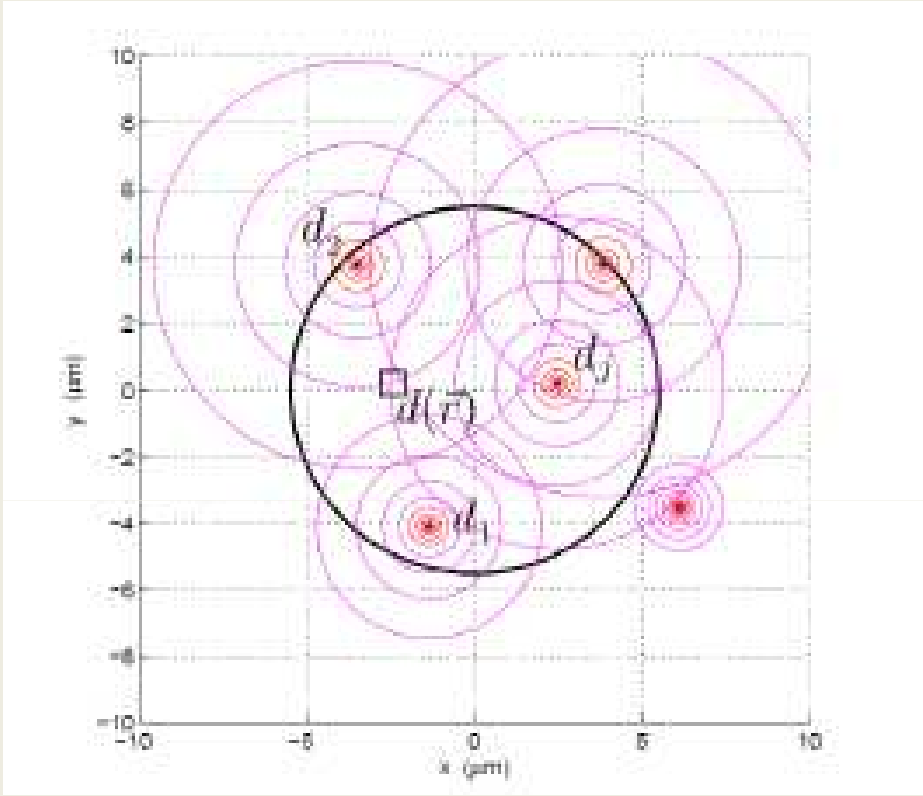
Track Model:

- Radial symmetry
- $d(r) \propto 1/r_{\text{min}}^2$; $r < r_{\text{min}}$
- $d(r) \propto 1/r^2$; $r_{\text{min}} \leq r < r_{\text{max}}$
- $r_{min} = 10$ nm
- $r_{max} = c \cdot (E_K/A)^{1.7}$



completa relazione L-Q

$$-\ln(S)=\sum_{i}\int_{r1\,\phi1}^{r2\,\phi2}\int\frac{\alpha_X d(r,\phi))+\beta_X d(r,\phi))^2}{A_{nucl}}r\,dr\,d\phi$$



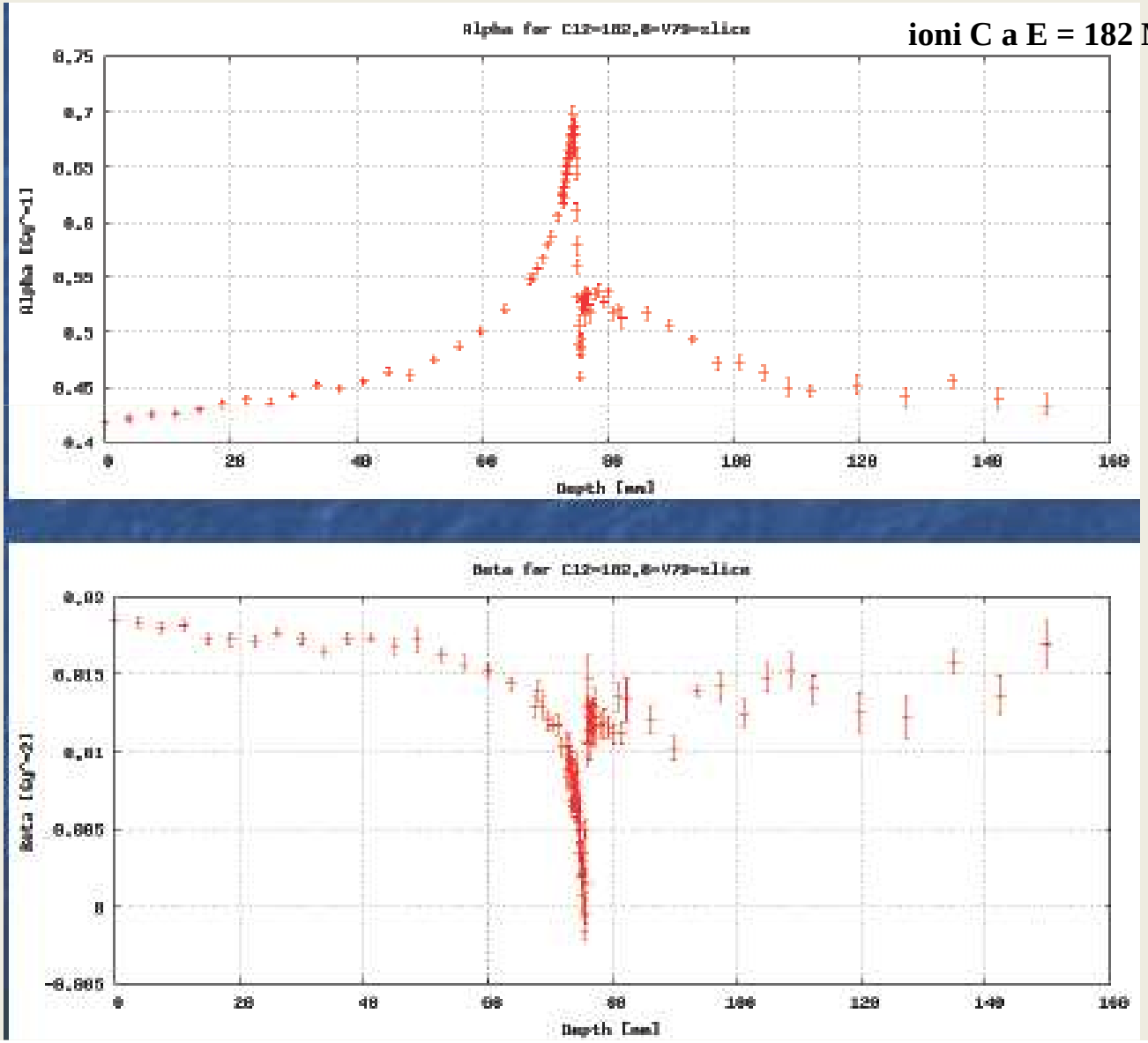
$$-\ln(S) = \sum_i \int_{r1}^{r2} \int_{\phi 1}^{\phi 2} \frac{\alpha_X d(r,\phi)) + \beta_X d(r,\phi))^2}{A_{nucl}} r\,dr\,d\phi$$

Simulazioni radio-biologiche

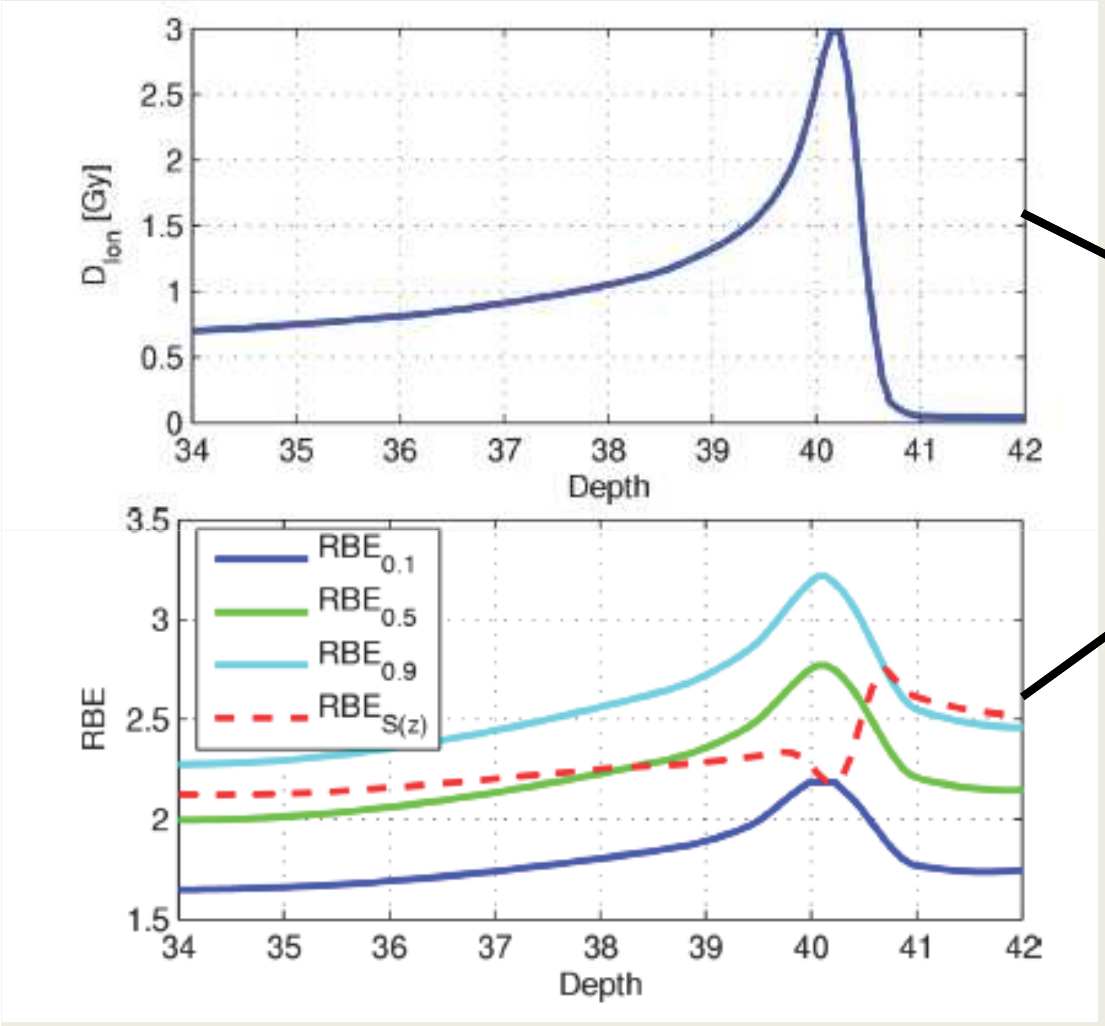
α

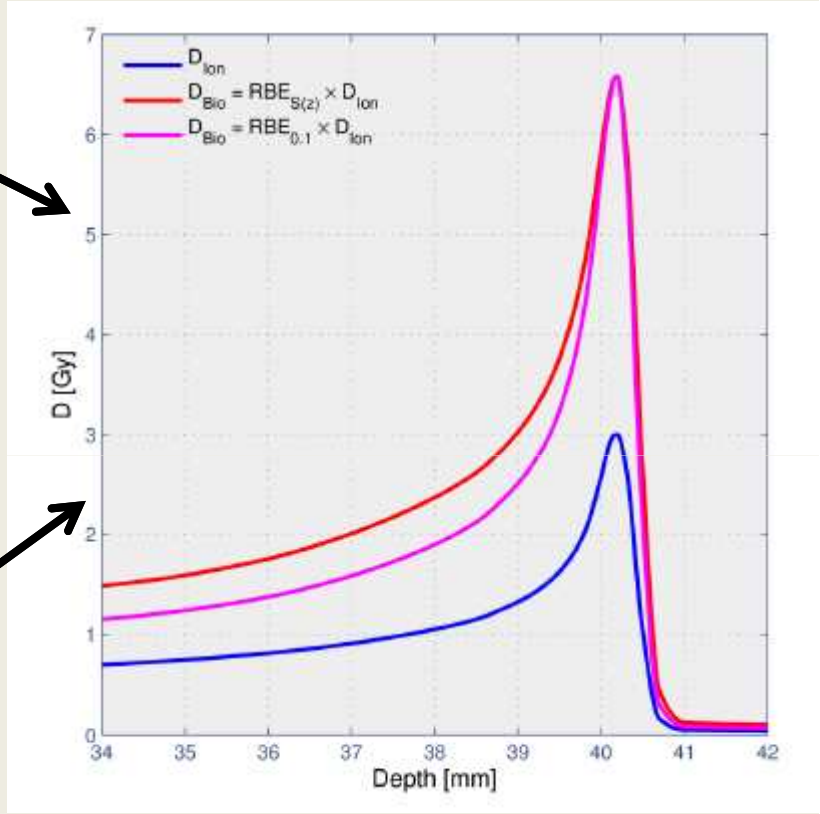
β

ioni C a E = 182 MeV su V79



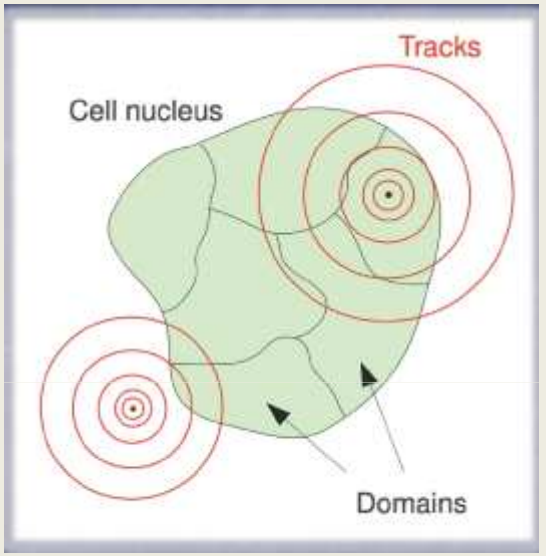
L’impatto dello RBE per ioni Carbonio è rilevabile dai seguenti plot





Per i protoni si usa un RBE pari a 1.1 indipendentemente da energia e profondità

Microdosimetric Kinetic Model (MKM)
[sviluppato da R.B. Hawkins (New Orleans)]



• divide il nucleo cellulare in *domini* (per comodità di massa e forma uguali)
• il numero medio di eventi letali in un *dominio* si può scrivere come

$$\bar{N}_d = \alpha_d z_d + \beta_d z_d^2$$

• sommando su tutti i *domini* (e ricordando il le regole del valor medio di una grandezza al quadrato) si ottiene che

$$\langle \bar{N} \rangle_c = \langle n \bar{N}_d \rangle_c = (\alpha_x + \beta_x \gamma) D + \beta_x D^2$$

• dopo un po' di fatica si ottiene che:

$$\alpha = \frac{1 - \exp\left(-(\alpha_X + \beta_X \gamma) \frac{LET}{\rho\sigma} \right)}{\frac{LET}{\rho\sigma}}$$

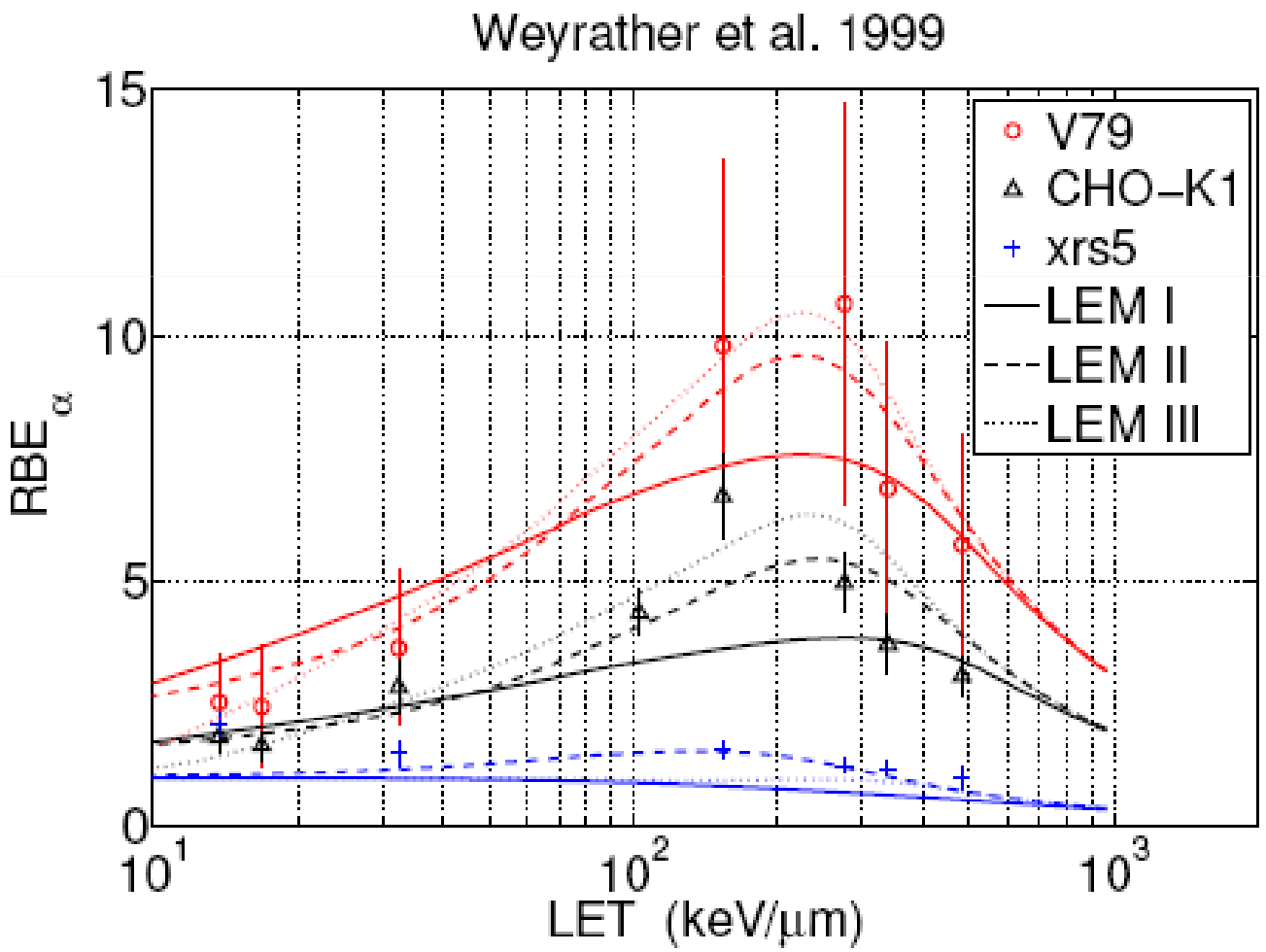
$$\beta = \beta_X$$

ove:

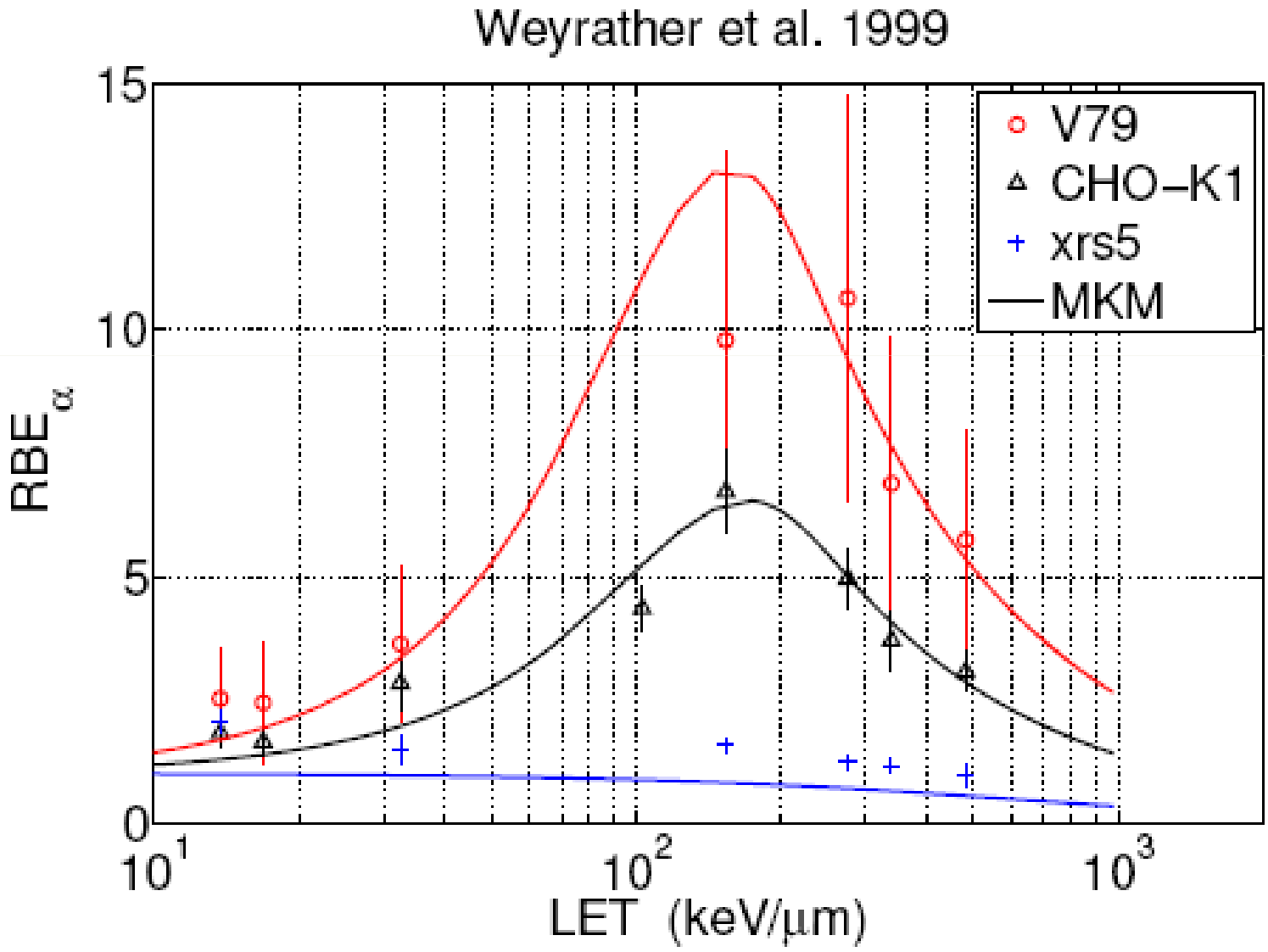
- α, β sono i parametri del modello LQ per la radiazione in questione per esempio ioni Carbonio a 270 MeV al picco di Bragg
- α_X, β_X sono i parametri del modello LQ per raggi X
- LET : solito significato
- ρ = densità
- σ = sezione efficace del nucleo cellulare
- e infine: $\gamma = \frac{\langle z_d^2 \rangle}{\langle z_d \rangle}$ con z_d = energia specifica rilasciata in un domino

Qualche confronto ….

LEM vs. dati sperimentali



MKM vs. dati sperimentali



Misure di radiobiologia (collaborazione TPS)
(LNL e Roma3)

• Caratterizzazione dei fasci terapeutici

• Esecuzione esperimenti per la validazione dei modelli radiobiologici e (possibile) sviluppo di nuovi

I sistemi cellulari studiati (o in corso di studio)

A. *Selected set of human normal and tumoral cell lines*:

- AG1522 cells: human normal foreskin fibroblasts
- CCD37Lu cells: human, normal lung fibroblasts
- HSG cells: human salivary gland adenocarcinoma cells
- T98G cells: human glioblastoma cells

B. *Reference cell line*:

V79 cells : Chinese Hamster lung fibroblasts

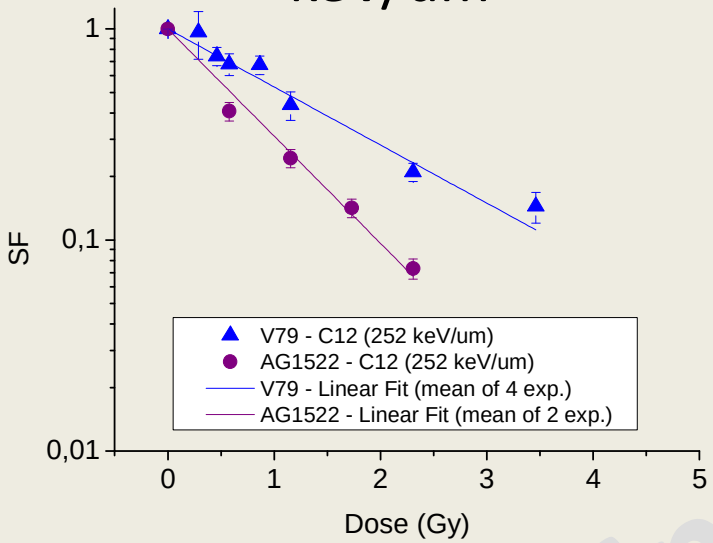
Radiazioni utilizzate:

- ***Carbon ions in the energy range: 8 to 400 MeV/n*** *at*
- INFN-LNL, Legnaro-Padova, Italy: Tandem-ALPI accelerator: 8 to 20 MeV/n
- INFN-LNS, Catania-Italy, CS accelerator: 62 to 80 MeV/n
- High Energy Heavy-Ion Facilities (GSI, Darmstadt-Germany / NIRS, Chiba-Japan / CNAO, Pavia-Italy): up to 400 MeV/n *(to be applied)*
- **Co-60/Cs-137 gamma-ray sources; X-rays (250 kVp X-tube)**, *as reference radiations*

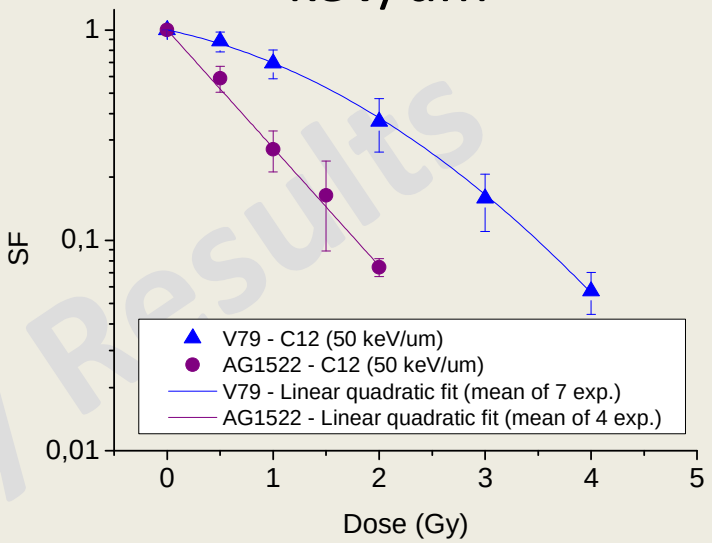
- *Biological end-points*:
  Cell survival (determination of survival curve parameters α, β and α/β ratio, RBE)

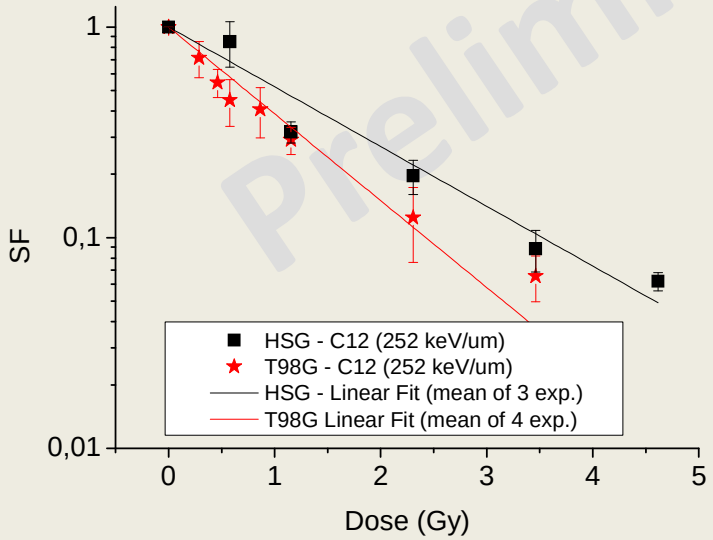
Survival curves – C12 ion irradiation

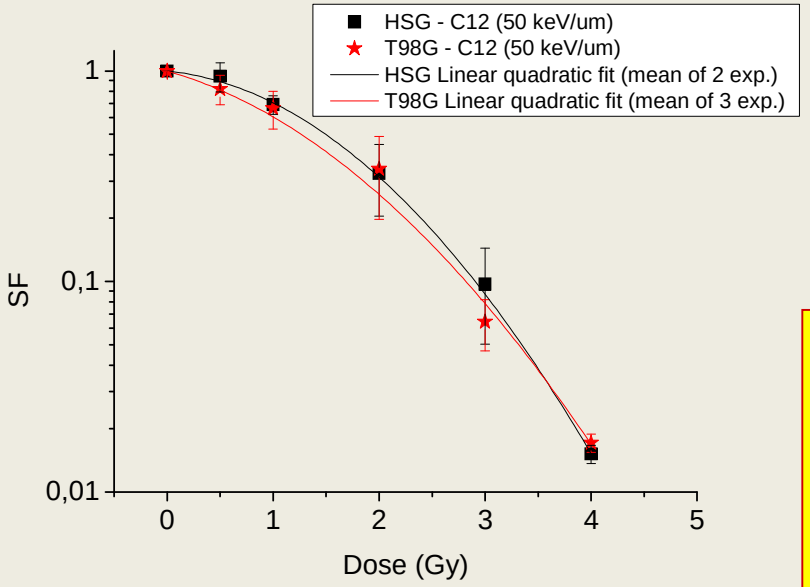
LNL – C12 E=100 MeV LET=252 keV/um



LNS – C12 E=62 MeV/n LET=50 keV/um







Preliminary Results

LNL, Roma3

Come si somma l’effetto di campi misti?

• Se in un punto (x,y,z) la dose depositata è dovuta al contributo di diverse particelle di uguale o diversa energia, si è in presenza di un cosidetto *campo misto*

• In principio la somma degli effetti radio-biologici non è banale

• Si usa la relazione Zaider-Rossi:

$$\alpha = \frac{\sum_i \alpha_i D_i}{\sum_i D_i}$$

$$\beta = \left(\frac{\sum_i \sqrt{\beta_i} D_i}{\sum_i D_i} \right)^2$$

Ritornando al problema generale…

$$X(\varphi_l)^2 = \sum_{i,j,k \in m_T} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_T]^2 + \sum_\lambda w_\lambda \sum_{i,j,k \in OAR_\lambda}^{D_i > D_{OAR_\lambda}} [\sum_l \varphi_l D^l_{i,j,k} - D_{OAR_\lambda}]^2$$

Si sono percorse le strade per calcolare $D^l_{i,j,k}$

Ricapitolando:

- ***l*** **rappresenta l'indice dei fasci che sovrapposti con fluenza φ_l debbono soddisfare le prescrizioni del radioterapista**
- **φ_l sono le incognite del processo di ottimizzazione**
- **il numero di fasci elementari dipende dalle dimensioni del PTV, tipicamente può arrivare a 10^5**
- **vincoli ulteriori, legati alla macchina o alla *logistica*, debbono essere imposti dall'esterno**

Ottimizzazione della funzione X^2

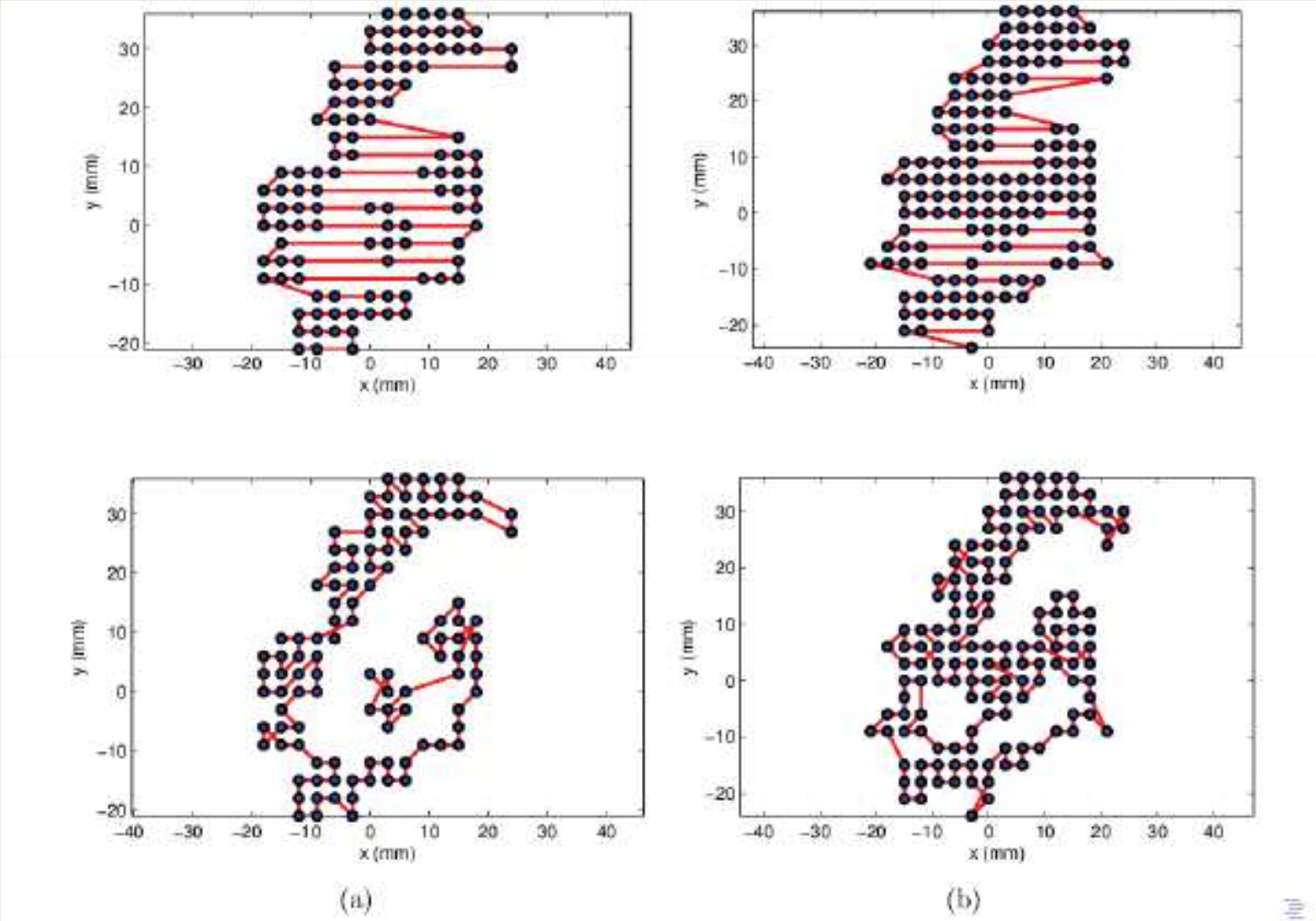
Metodi di ottimizzazione

- coniugated gradients (CG)
- steepest descent (SD)
- simulated annealing (SA)
- neural network (NN)
- …

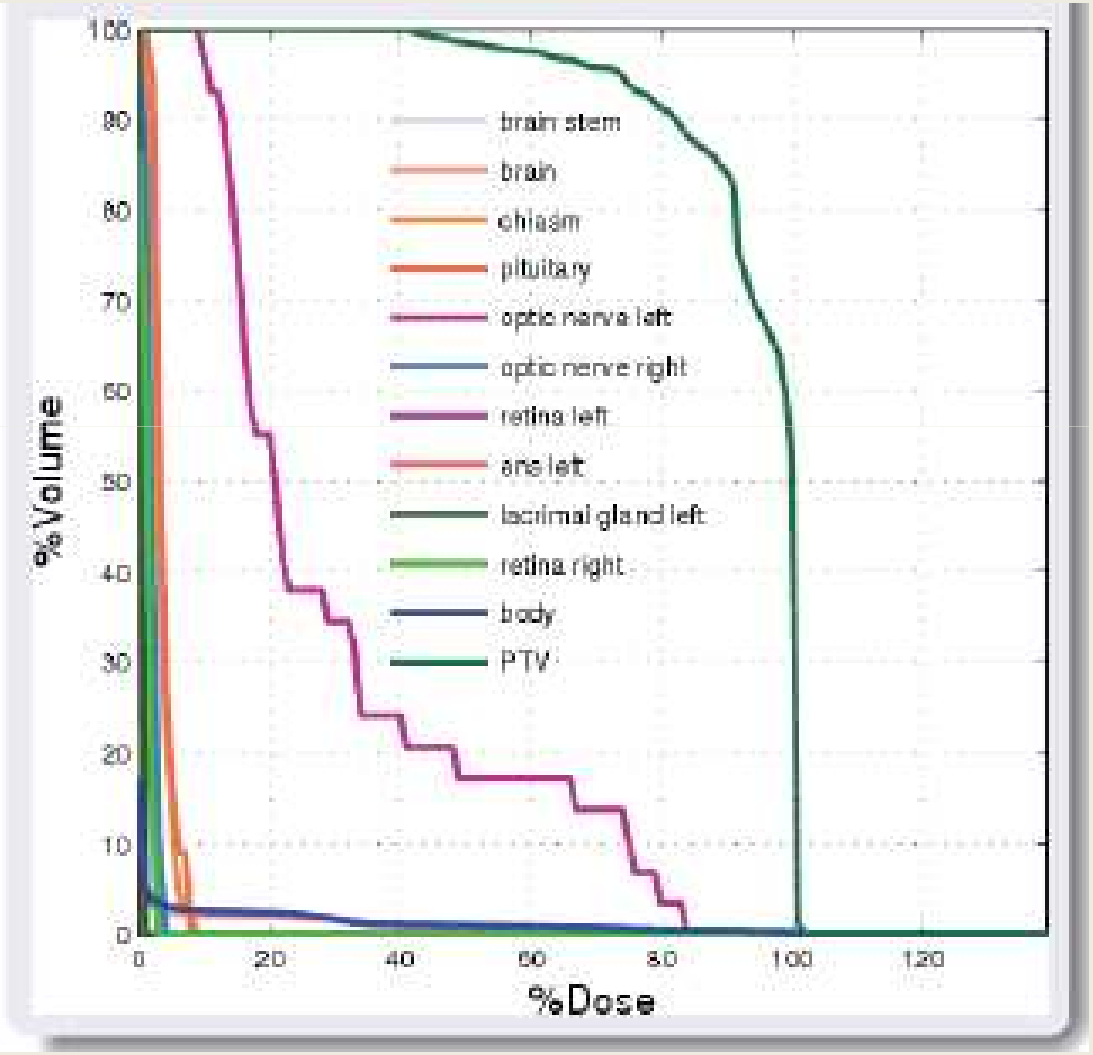
Problemi connessi:

- minimo locale
- oppure minimo assoluto
- come inserire le richieste *logistiche* (è meglio una soluzione che implica un trattamento che dura 1 minuto, oppure uno che dura 2 minuti e il minimo è più profondo?)

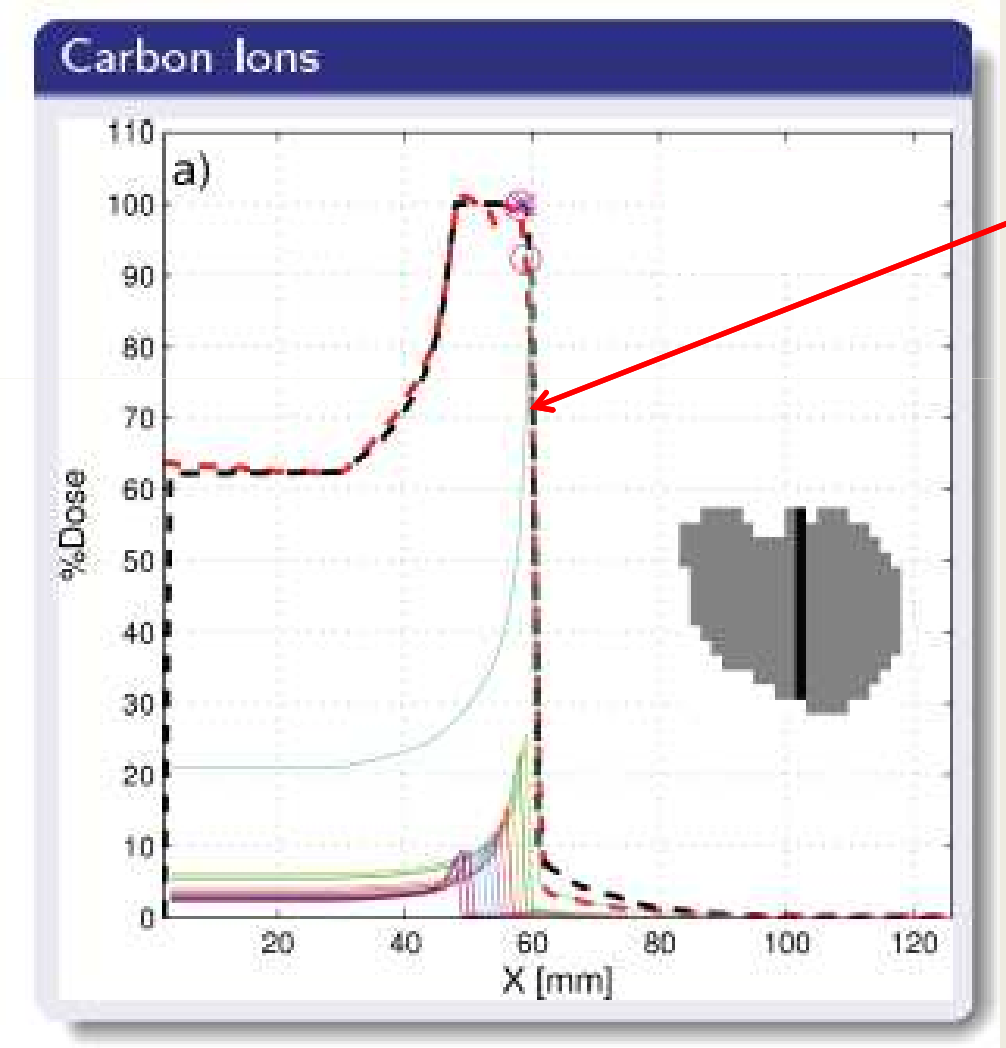
Problema di secondo ordine: *scanning path*



Output TPS: Dose-Volume-Histogram (DVH)



Output TPS: Spread-out-Bragg-Peak (SOBP)

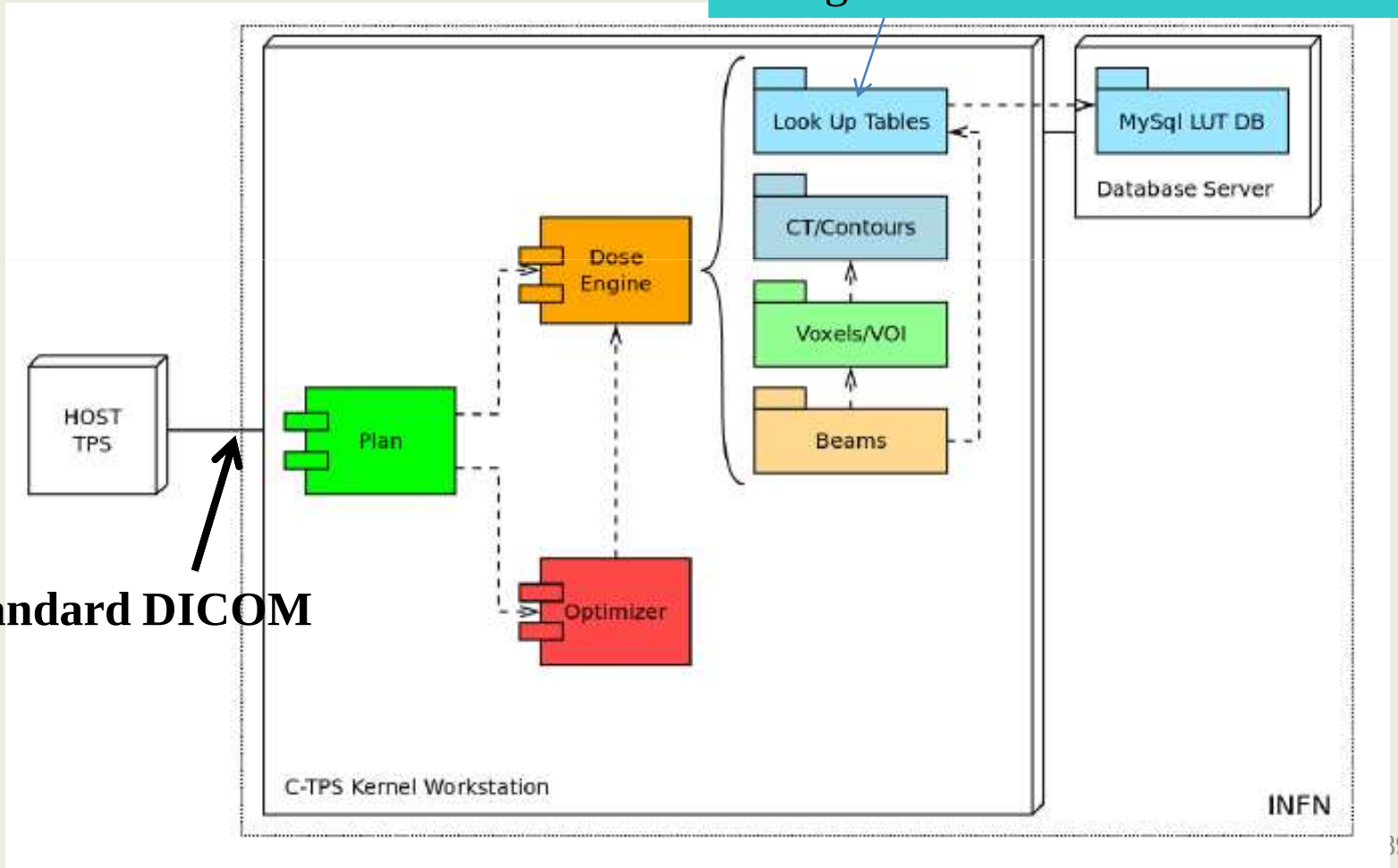


MC simulation

Architetura generale di TPS-INFN-IBA

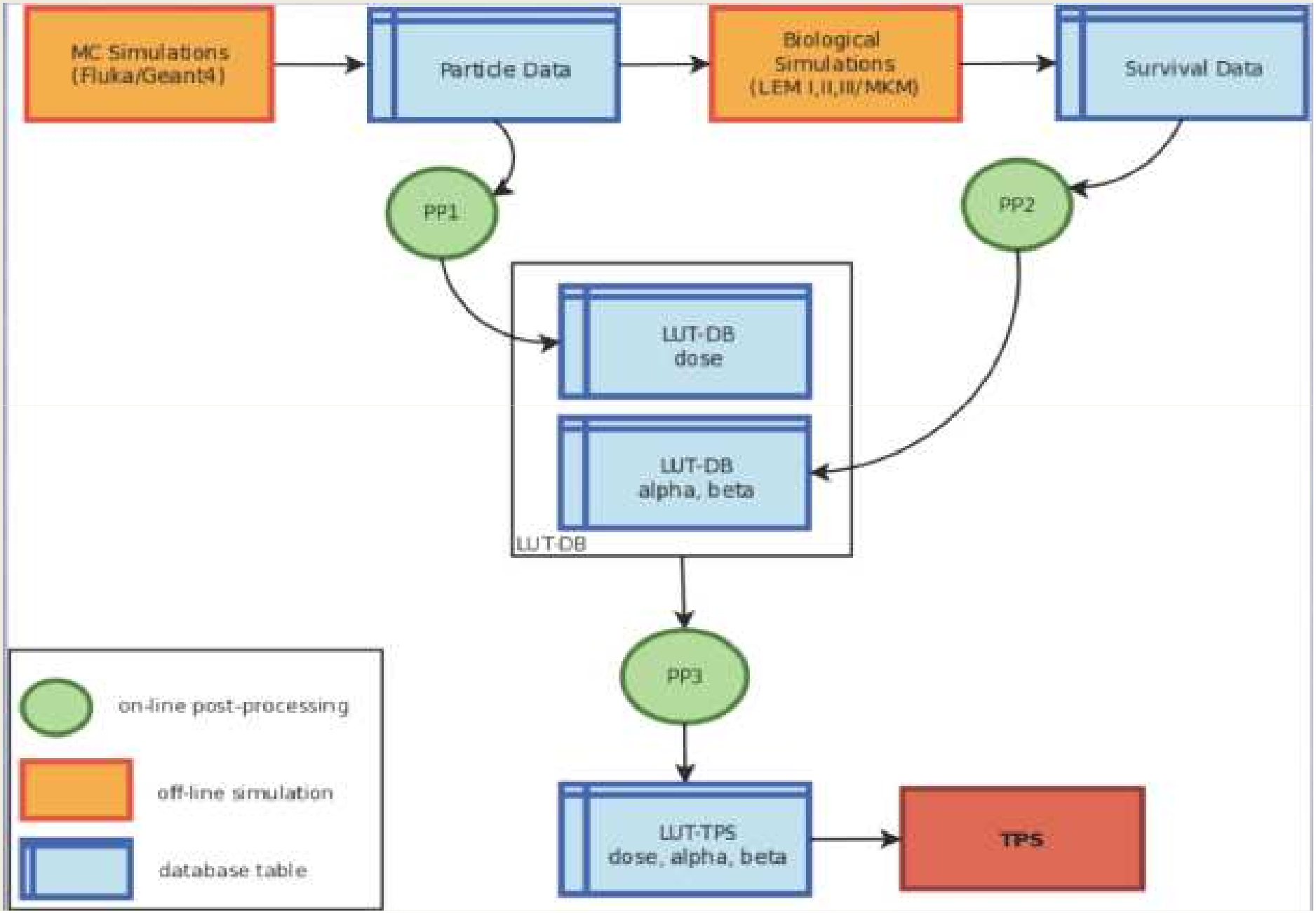
Piattaforma: Linux, Linguaggio: C++

LUT contengono sia le simulazioni dei processi fisici che la radio-biologici



Standard DICOM

Struttura Databases



LUT:

• immagazzinate le perdite di energia in acqua ovvero la dose media, ***d,*** rilasciata da uno ione in funzione di *Energia*, *Profondità*, *Posizione nel piano trasverso*

• immagazzinati i valori di α, β (parametri radio-biologici del modello LQ) in funzione di *Energia*, *Profondità*, *Posizione nel piano trasverso* per ciascuna linea cellulare

• ***d,*** α, β dipendono da:

- linea estrazione del fascio dalla macchina
- elementi passivi (per la misura dei parametri del fascio) che si trovano fra il tubo a vuoto e il paziente

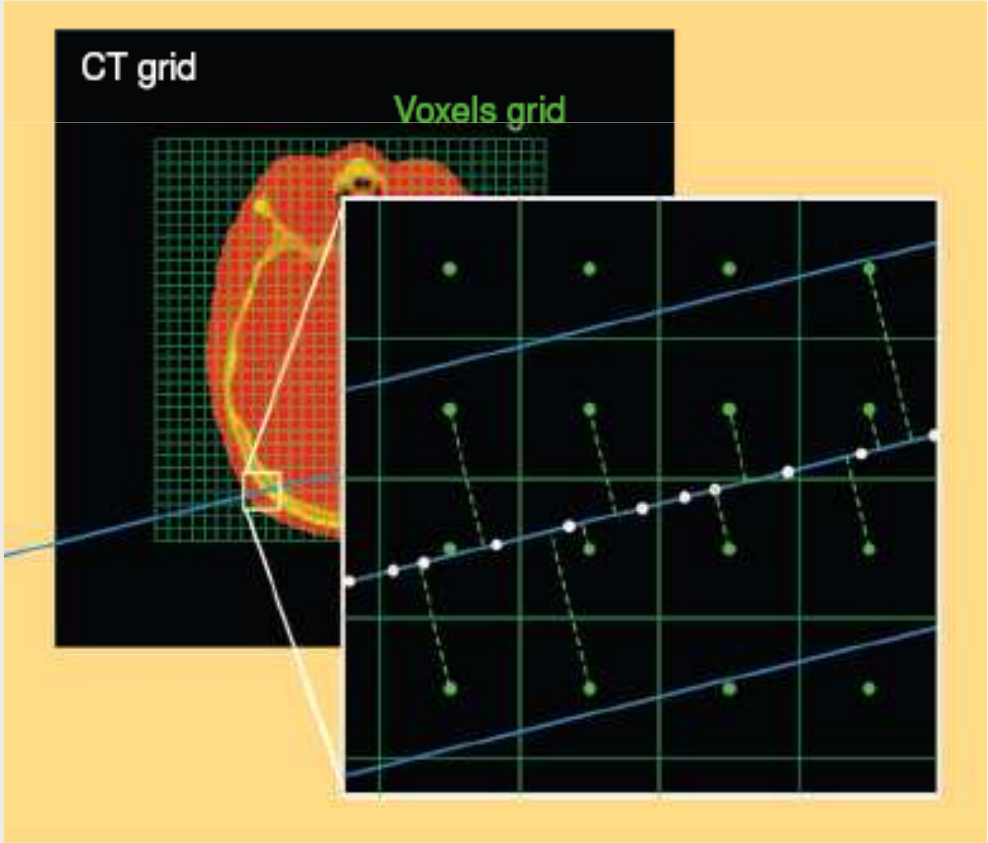
• ***d,*** α, β sono caratteristici non solo di ciascuna linea (-> sala di trattamento) ma anche di ciascun setting-up di quella medesima linea

Considerazioni miscellanee

1) WEPL

- le simulazioni di perdita di energia sono fatte in Acqua (sarebbe impossibile eseguirle con qualsiasi combinazione di diverso mezzo)
- in realtà i voxel attraversati sono di densità diversa
- si usa una approssimazione cosidetta di ***Water equivalent path length***-> le dimensioni longitudinali dei voxel sono modulate mediante l'effettiva densità, composizione e potenziale di ionizzazione del voxel stesso

$$\frac{dE}{dz} = 4\pi r_0^2 \cdot \rho \cdot \frac{z^2 mc^2 N_A}{\beta^2} \frac{Z}{A} L(\beta, I)$$



Considerazioni miscellanee

2) Beam modeling

• In principio (ma vero anche in pratica) ciascuna linea del fascio ha parametri *unici*

• Per ciascuna linea occorrerebbe simulare le condizioni e verificare i risultati paragonandoli alle misure della deposizione di energia: procedura dispendiosa

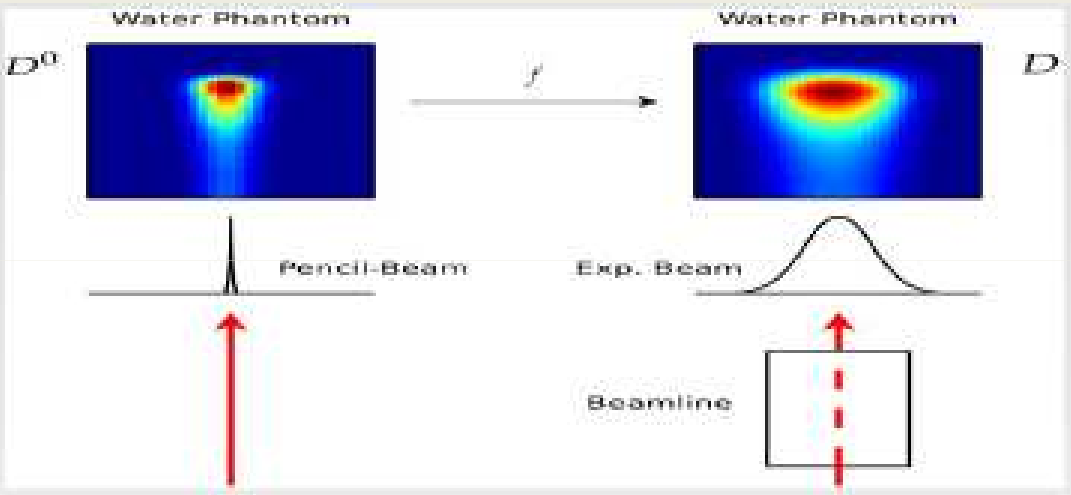
• Per quanto concerne l'adattamento dei parametri radio-biologici alla linea, è ancora più *time consuming* ed è di difficile applicazione

• E' necessario approntare una descrizione modellizzata del fascio in modo da poter derivare in modo analitico la dose depositata e i parametri radio-biologici

2) Beam modeling (continua)

Procedura TPS:

- **dal paragone delle misure di dose, D, fatte nel *water phantom* alle simulazioni ancora in *water phantom* di un fascio ideale monoenergetico e di dimensioni infinitesimamente piccole nel piano trasverso, D^0**
- **si estrae la funzione di trasferimento *f***



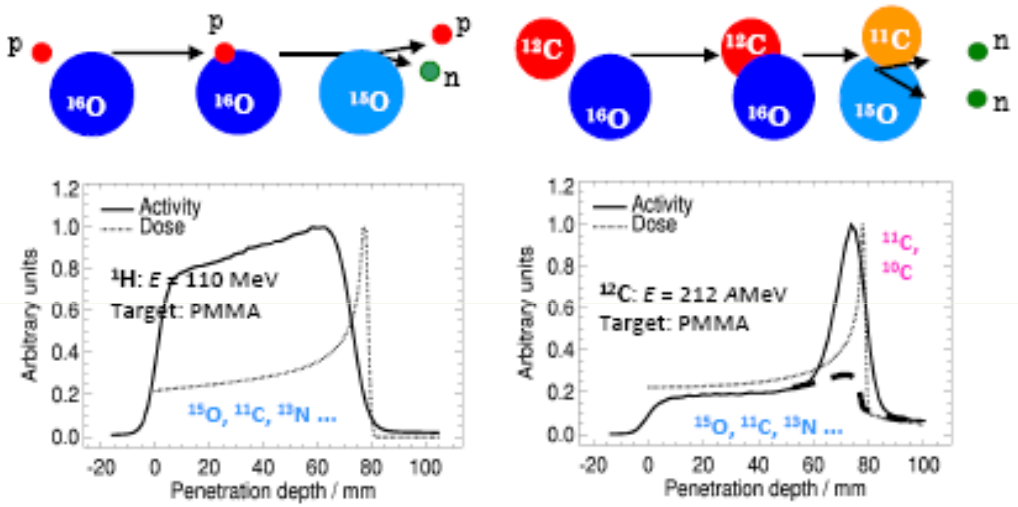
$$D = f * D^0$$

- **nota *f* , si può convolvere con i valori di α^0, β^0 per ricavare i parametri radio-biologici per la data linea.**

$$\alpha = \frac{f * (\alpha^0 \cdot D^0)}{D} \qquad \beta = \left(\frac{f * (\sqrt{\beta^0} \cdot D^0)}{D}\right)^2$$

In-beam PET monitoring

Finalmente, posto di aver deteminato le caratteristiche di un *perfetto* trattamento, possiamo misurare la dose distribuita?



Un possibile metodo per il controllo sull'accuratezza geometrica del trattamento (TPS) è l'imaging PET.

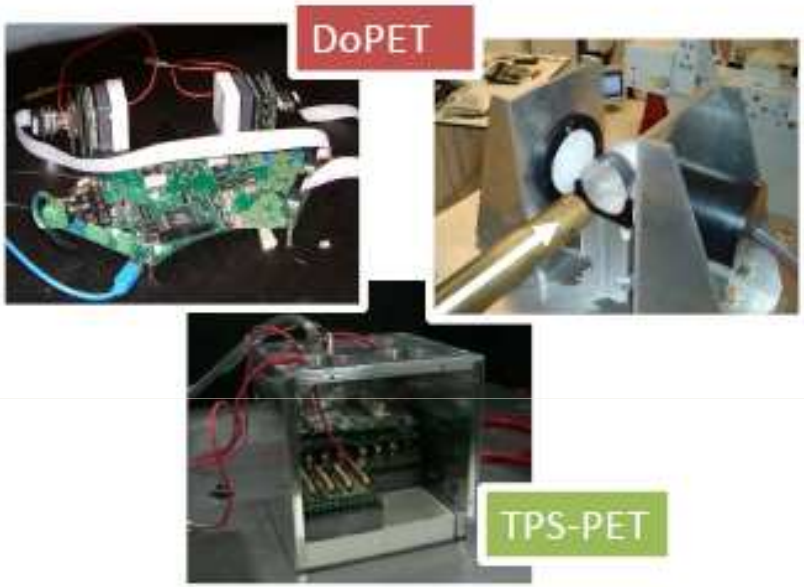
- Reazioni nucleari anelastiche tra il fascio di adroni ed i nuclei presenti nel tessuto
- Formazione di piccole quantità di isotopi emettitori β^+ a breve emivita come ^{11}C (20.3 min), ^{13}N (9.97 min), $^{15}0$ (2.03 min).

Per evitare di:

- Spostare il paziente (errori di disallineamento immagine/TPS)
- Perdere i conteggi dovuti agli isotopi di più breve emivita

Si richiedono strumenti dedicati "in-beam"

L'esperimento DoPET – TPS (INFN)



Un possibile metodo per il controllo sull'accuratezza geometrica del trattamento (TPS) è l'imaging PET.

Obiettivi:

✔ Dimostrazione della fattibilità

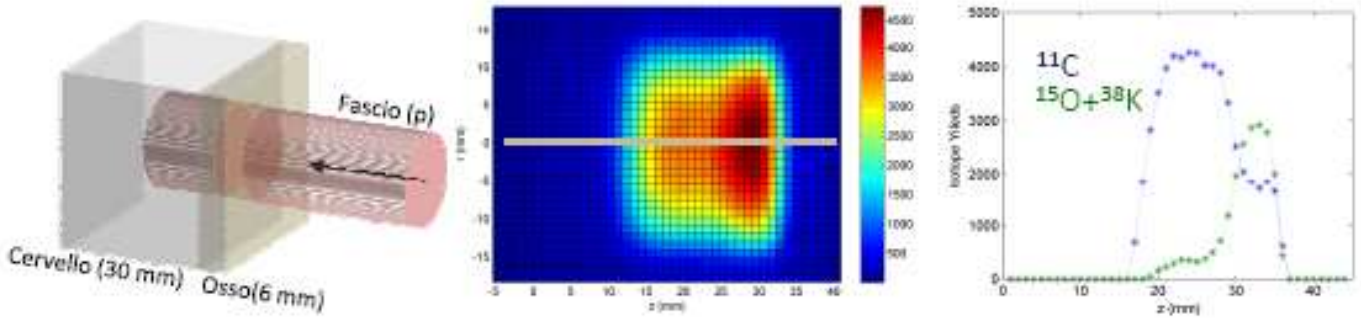
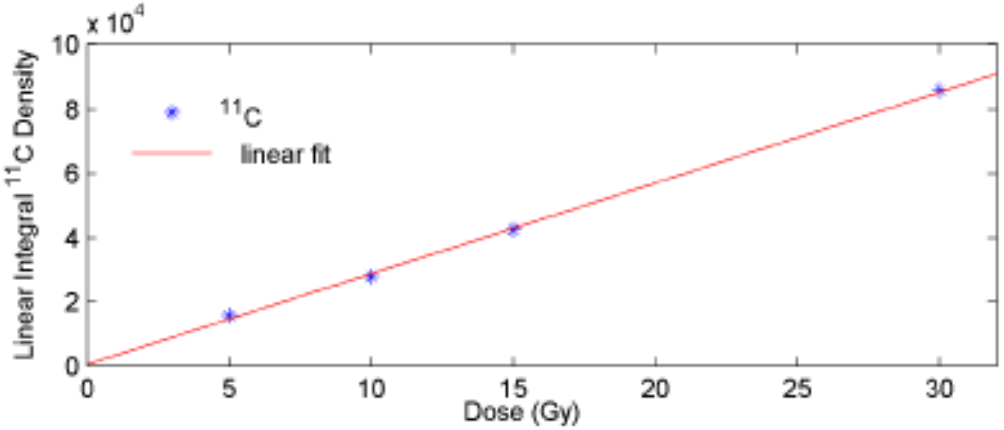


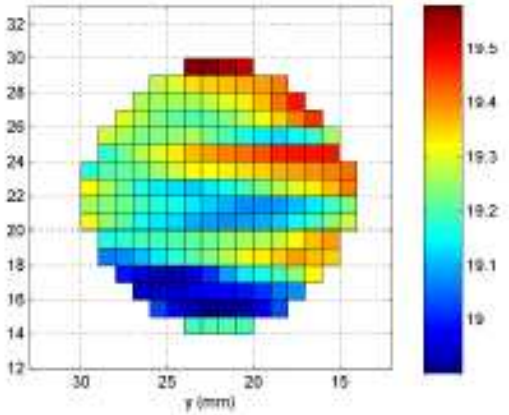
Immagine dell'attività prodotta in un fantoccio composto tessuto equivalente e separazione isotopica

Misura lineare di attività

Stima della attività prodotta per ciascun isotopo in funzione della dose integrale rilasciata (dopo correzione per decadimento)



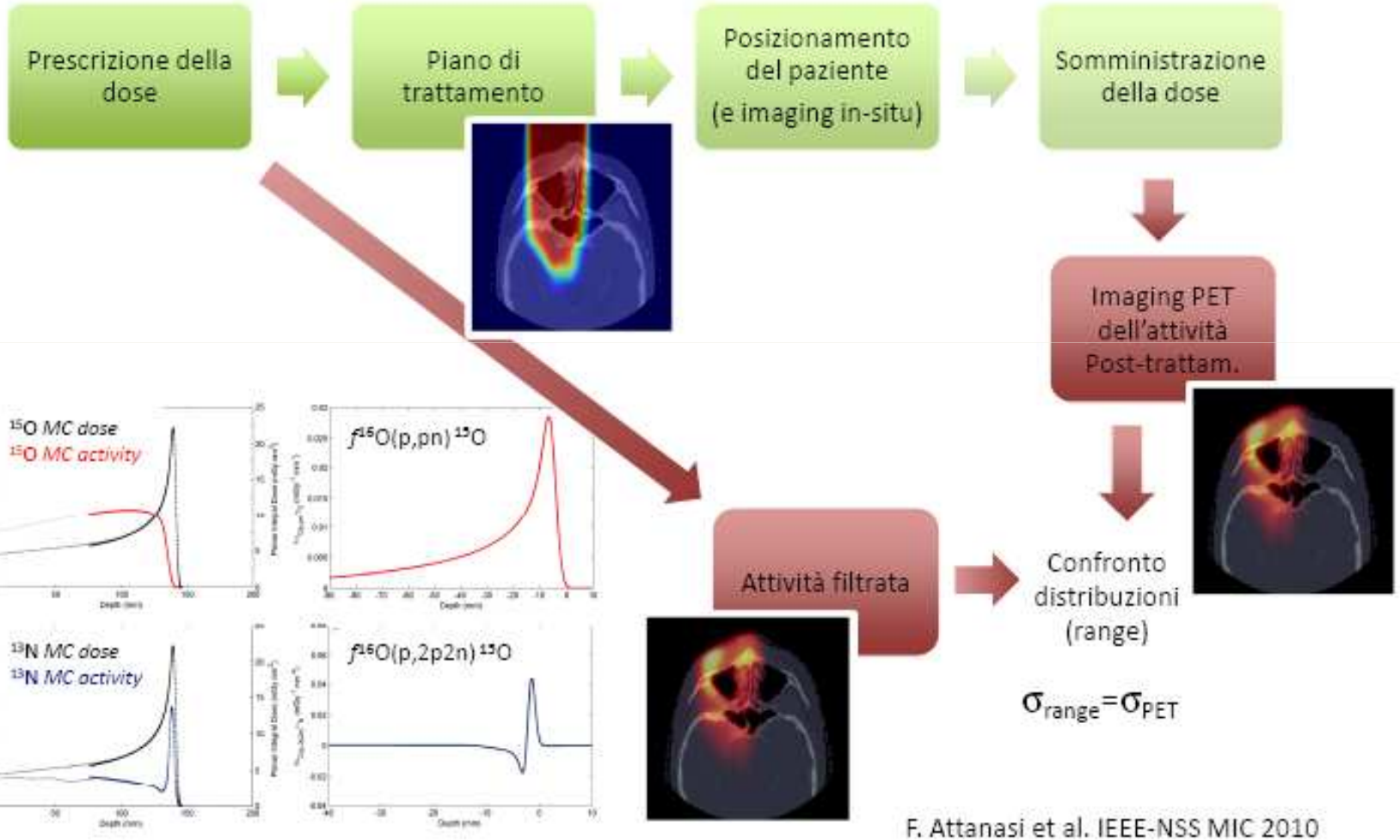
Misura del range



	30 Gy	15 Gy	10 Gy	5 Gy
50%	(31.4 ± 0.2) mm	(31.2 ± 0.3) mm	(31.2 ± 0.6) mm	(31.5 ± 0.6) mm
20%	(33.8 ± 0.3) mm	(33.8 ± 0.3) mm	(33.9 ± 0.5) mm	(34.3 ± 0.7) mm

Stima della precisione della misura di range (50% della caduta distale)

Correlazione dose-attività: il "Filtering"



Il filtro è indipendente da E!

Conclusioni

• Introdotto le problematiche del TPS per ioni Carbonio e in generale per adroterapia in ambiente di scanning attivo
• Dose fisica: simulazione e misure
• RBE: simulazione e misure
• Modelli radiobiologici
• Architettura del software
• Problematiche connesse con l'ottimizzazione
• In-beam PET