POLITECNICO DI TORINO
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria
Energetica e Nucleare

Tesi di laurea

# Effetto della modellazione della linea di fascio sull'ottimizzazione del piano di trattamento in protonterapia

**Candidata**
Claudia Pardi

**Relatori**
Prof. Gianni Coppa (DET)
Dott.ssa Faiza Bourhaleb (I-See s.r.l.)

Anno Accademico 2017-2018

**Sommario**

Il principale vantaggio nell'utilizzo di fasci di protoni in radioterapia è legato all'alta selettività con cui è possibile rilasciare la dose al bersaglio tumorale, grazie alle favorevoli proprietà fisiche dei protoni. Nella redazione del piano di trattamento, gli algoritmi di pianificazione inversa consentono di determinare i parametri ottimali del fascio sulla base delle prescrizioni mediche in termini di vincoli di dose massima e uniforme all'interno del bersaglio e minima nei tessuti sani circostanti. Il codice di pianificazione inversa, utilizzato nel presente lavoro di tesi, simula la tecnica di scansione attiva e si serve di dati di libreria precalcolati mediante simulazioni Monte Carlo a partire da due modelli differenti della linea di distribuzione del fascio. Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare i risultati in uscita dal programma al variare delle librerie inserite confrontando le distribuzioni di dose ottenute. Sulla base dell'introduzione di alcuni vincoli di natura tecnica, si è poi effettuata un'ulteriore elaborazione dei risultati in uscita dall'algoritmo di ottimizzazione evidenziandone alcune criticità.

**Abstract**

One of the main advantages in using proton beams in radiotherapy is related to the high selectivity in dose delivery to the tumor target, due to the favorable physical properties of protons. In treatment planning, inverse planning algorithms allow to determine optimal beam parameters starting from medical prescriptions in terms of maximum and uniform dose constraints within the target and minimal dose constraints in surrounding healthy tissues. The inverse planning code used in the present work of thesis simulates the active scanning technique and imports pre-calculated library data from Monte Carlo simulations of two different models of the beam line. The aim of the study was to analyze the outputs of the program by varying the input libraries and to compare the dose distributions obtained. Starting from the introduction of some technical constraints, a further elaboration of the optimization algorithm outputs was made, highlighting some critical issues.

# Indice

**Introduzione** **1**

**1 Cenni di fisica e radiobiologia delle radiazioni ionizzanti** **3**

1.1 Fisica delle radiazioni ionizzanti . . . . . 4

1.1.1 Protoni . . . . . 7

1.1.2 Elettroni . . . . . 9

1.1.3 Fotoni . . . . . 11

1.2 Radiobiologia delle radiazioni ionizzanti . . . . . 14

1.3 Considerazioni di confronto dal punto di vista clinico . . . . . 17

**2 Terapia a fasci di protoni** **20**

2.1 Schema di impianto . . . . . 21

2.1.1 Acceleratore di particelle . . . . . 21

2.1.2 Trasporto del fascio . . . . . 25

2.2 Tecniche di distribuzione del fascio . . . . . 27

2.2.1 Modulazione passiva . . . . . 27

2.2.2 Moudulazione attiva . . . . . 28

**3 Il Sistema di Pianificazione del Trattamento** **31**

3.1 Acquisizione delle immagini diagnostiche . . . . . 32

3.1.1 Lo standard DICOM . . . . . 33

3.2 Localizzazione e contornamento . . . . . 33

3.3 Simulazione del trattamento: il metodo Monte Carlo . . . . . 34

3.4 Strumenti di confronto tra più piani . . . . . 36

**4 Simulazioni effettuate: pianificazione inversa con *Planit*** **38**
4.1 Architettura del programma . . . . . 40
4.1.1 Dati di input . . . . . 40
4.1.2 Impostazioni del campo . . . . . 42
4.1.3 Calcolo dei parametri del fascio e ottimizzazione . . . . . 42
4.1.4 Elaborazione dei risultati . . . . . 45
4.2 Fantoccio ad acqua . . . . . 46
4.2.1 Fascio orizzontale, linea senza *ripple filter* . . . . . 47
4.2.2 Somma di due campi, linea senza *ripple filter* . . . . . 49
4.2.3 Confronto linea con e senza *ripple filter* . . . . . 50
4.3 Caso clinico 'Adenoma' . . . . . 52

**5 Conclusioni** **66**

**Bibliografia** **69**

# Introduzione

Nella pratica clinica attuale il trattamento delle patologie oncologiche si basa sull'applicazione di differenti strategie, in successione o in combinazione tra loro. La radioterapia, in particolare, è indicata per il controllo dei tumori localizzati e per alcuni casi dei possibili cammini di diffusione del tumore. Garantire un'alta selettività nel raggiungere il bersaglio in modo da risparmiare il più possibile i tessuti sani ed evitare l'insorgere di eventuali complicazioni è lo scopo fondamentale della 'radioterapia conformazionale' e in questo contesto si inserisce a pieno titolo la protonterapia, trattamento di recente e rapido sviluppo, basato sull'irraggiamento delle cellule tumorali con fasci di protoni. Utilizzando il termine coniato nel 1992 dal fisico italiano Ugo Amaldi, la protonterapia rientra nella più generale definizione di adroterapia, ovvero terapia a fasci di adroni quali protoni, neutroni, ioni elio, ioni neon, pioni e ioni carbonio. L'Italia, con i suoi tre centri di trattamento di Pavia, Trento e Catania, si colloca ad un livello di ricerca avanzato e nel 2017 ha inserito l'adroterapia nei livelli essenziali d'assistenza garantiti dal Sistema Sanitario Nazionale.

Le particelle utilizzate in adroterapia sono tipicamente i protoni e gli ioni carbonio che, per le loro favorevoli caratteristiche fisiche e radiobiologiche, costituiscono un'alternativa ai metodi convenzionali attualmente impiegati. Lo strumento principale mediante il quale il medico radioterapista e lo specialista in fisica medica effettuano i confronti sui risultati attesi da differenti strategie terapeutiche è il Sistema di Pianificazione del Trattamento, un insieme di *software* che consentono di localizzare il bersaglio tumorale, simulare e ottimizzare una o più modalità di trattamento e visualizzarne i risultati.

Il presente lavoro è stato svolto presso I-See s.r.l., società che si occupa dello sviluppo di *software* per il calcolo e l'analisi degli effetti delle radiazioni su materiali

e tessuti biologici in ambito medico, sia per la radioterapia che per la radioprotezione. Tra questi *Planit*, un algoritmo di pianificazione del trattamento per studi clinici e ancora in fase di *testing*, in grado di elaborare i parametri ottimali del fascio terapeutico a partire dalle prescrizioni del medico oncologo. Il programma utilizza dati di libreria precalcolati mediante codici Monte Carlo, punto di forza dell'algoritmo in termini di velocità di esecuzione e visualizzazione dei risultati. La modellazione e la struttura di tali dati sulla base dei parametri specifici della linea di distribuzione del fascio, che variano considerevolmente da un impianto a un altro, costituiscono tuttavia il passaggio fondamentale poiché da esse dipende l'affidabilità dei risultati stessi. Lo scopo della tesi è di analizzare tali risultati a seguito di variazioni della linea di fascio sulla base di considerazioni di carattere fisico, come il miglioramento della conformazione del trattamento, e di carattere tecnico, ad esempio tenendo conto dei reali vincoli di riproducibilità dei parametri del fascio ottenuti in uscita dal programma.

Nel primo capitolo vengono esposti i principi alla base delle interazioni radiazione-materia dal punto di vista fisico (scala atomica e sub-atomica) e biologico (scala cellulare). In particolare si farà riferimento alle radiazioni impiegate nella radioterapia convenzionale a fasci esterni e alla protonterapia.

Nel secondo capitolo si descrive il tipico schema di impianto dei centri dedicati alla protonterapia e le principali tecniche di modulazione dell'energia del fascio attualmente impiegate.

Il terzo capitolo riguarda l'articolazione del Sistema di Pianificazione del Trattamento in tutte le sue fasi, dall'acquisizione delle immagini e localizzazione del bersaglio alla descrizione del metodo Monte Carlo alla base degli algoritmi di simulazione.

Il quarto capitolo espone il caso studio affrontato: dopo una descrizione dell'architettura di *Planit*, si analizzano i dati della simulazione su un fantoccio ad acqua per differenti linee di fascio al fine di calibrare i parametri del programma. Si effettua poi la simulazione su un caso clinico reale e si confrontano i dati ottenuti.

# Capitolo 1

# Cenni di fisica e radiobiologia delle radiazioni ionizzanti

Con il termine *radiazione*, nella sua accezione più generale, si fa riferimento all'emissione e successiva propagazione di energia nello spazio sia in presenza che in assenza di materia. Tale energia può essere di natura elettromagnetica (radiazione elettromagnetica ovvero fotoni), o essere trasportata da particelle sub-atomiche quali elettroni, protoni, nuclei di atomi a basso numero atomico, neutroni.
Restringendo il campo di applicazione alla radioterapia, e in particolare alla radioterapia a fasci esterni, il trasferimento di energia da parte della radiazione con cui il paziente viene irraggiato ha lo scopo di distruggere i tessuti viventi che costituiscono il bersaglio tumorale. Contestualmente, il rilascio di energia deve essere quanto più possibile conforme al bersaglio in modo da risparmiare i tessuti sani che inevitabilmente risultano attraversati dalla radiazione lungo il suo percorso. Le radiazioni impiegate sono le radiazioni ionizzanti, ovvero radiazioni con energia sufficiente a provocare il distacco di un elettrone da uno o più atomi del mezzo. A seguito della ionizzazione, gli eventi di cessione di energia che causano gli effetti cellulari osservabili hanno una distribuzione spaziale che dipende dal tipo e dall'energia della radiazione (ovvero dalla sua *qualità*) e si traducono in differenti *endpoint* biologici: alcuni di essi provocano, in successione, una o più lesioni non riparabili alla struttura del DNA, l'inibizione della capacità di riproduzione e infine la morte della cellula.

In generale, i fenomeni connessi ai campi di radiazione, siano essi relativi alla emissione o alla propagazione, e dunque all'interazione con il mezzo attraversato, sono

di natura stocastica e vengono descritti in termini probabilistici attraverso variabili di tipo casuale e relativi valori medi. Il loro studio, dal punto di vista sia fisico che radiobiologico, è fondamentale per comprendere i meccanismi alla base dell'efficacia del trattamento radioterapico ed è l'oggetto del presente capitolo: vengono discussi i principali casi di applicazione nella radioterapia convenzionale a fasci esterni e nella protonterapia [15] [22] [23] [16] [3].

## 1.1 Fisica delle radiazioni ionizzanti

Nella descrizione delle interazioni radiazione-materia dal punto di vista fisico, ci si sofferma sui fenomeni che avvengono su scala atomica e subatomica. Una prima classificazione distingue le radiazioni ionizzanti in *direttamente* e *indirettamente* ionizzanti.

Alla prima categoria appartengono le particelle cariche (elettroni, protoni, nuclei di atomi a basso numero atomico) che depositano energia nel mezzo prevalentemente mediante collisioni coulombiane anelastiche con gli elettroni degli orbitali atomici: l'elettrone acquista un'energia cinetica pari alla differenza tra l'energia persa dalla radiazione incidente e la sua energia di legame e si forma una coppia ione positivo-elettrone con la tendenza a ricombinarsi ripristinando la neutralità iniziale. In alcuni casi, gli elettroni liberati possono acquistare un'energia cinetica sufficiente a ionizzare a loro volta (*elettroni secondari*); se la loro traiettoria (*traccia*) può essere distinta da quella della radiazione primaria essi vengono detti *raggi delta* e sono responsabili del trasporto e deposizione di energia nel mezzo in punti anche distanti dall'evento di ionizzazione primaria.

Alla seconda categoria appartengono le particelle neutre (fotoni e neutroni) che essendo prive di carica non sono soggette a interazioni di tipo coulombiano e per le quali il processo di trasferimento di energia può considerarsi suddiviso in due fasi: la particella interagisce con gli atomi o con i nuclei del mezzo provocando il rilascio di una particella carica secondaria che a sua volta si propaga e cede energia mediante processi di ionizzazione.

In entrambi i casi, quando la particella carica non ha energia sufficiente a ionizzare l'atomo, ciò che avviene è l'*eccitazione* degli elettroni, ovvero il passaggio ad un

livello energetico superiore negli orbitali atomici. L'atomo ritorna poi allo stato fondamentale mediante l'emissione di un fotone di energia pari alla differenza di energia tra i livelli energetici interessati o di elettroni Auger.

Al variare del tipo e dell'energia delle particelle variano dunque le modalità di interazione: si introducono alcune grandezze di riferimento utili nella caratterizzazione del fascio insieme alle unità misura con cui solitamente vengono espresse in ambito radiodiagnostico e radioterapico.

**Fluenza di particelle:**

rapporto tra il numero di particelle incidenti su una sfera di sezione massima $da$ e la sezione stessa:

$$\Phi = \frac{dN}{da} \qquad [\,\mathrm{m}^{-2}] \tag{1.1}$$

dove la sezione $da$ è perpendicolare alla direzione di propagazione della particella e $dN$ è il differenziale del valore atteso del numero di particelle.

**Fluenza di energia delle particelle:**

rapporto tra la somma delle energie delle singole particelle che attraversano una sfera di sezione massima $da$ e la sezione stessa:

$$\Psi = \frac{dE}{da} \qquad \left[\frac{\mathrm{J}}{\mathrm{m}^2}\right] \tag{1.2}$$

dove $dE$, nel caso di fascio monoenergetico, coincide con il prodotto tra il numero di particelle $dN$ e l'energia trasportata da ciascuna particella.

**Rateo (o intensità) di fluenza di energia:**

fluenza di energia delle particelle per unità di tempo:

$$I = \frac{d\Psi}{dt} \qquad \left[\frac{\mathrm{J}}{\mathrm{m}^2\mathrm{s}}\right] \tag{1.3}$$

**Potere frenante (o *stopping power*):**

perdita media di energia per unità di percorso:

$$S = -\frac{dE}{dx} \qquad \left[\frac{\mathrm{MeV}}{\mathrm{cm}}\right] \tag{1.4}$$

definito relativamente alle sole particelle cariche. Note l'espressione analitica del potere frenante e l'energia cinetica iniziale del fascio, si può determinare la lunghezza di penetrazione (*percorso* o *range*) della particella nel mezzo. Il potere frenante è in generale dipendente dalla velocità e dalla carica della particella e dalla densità elettronica del mezzo. Il rapporto tra il potere frenante e la densità del mezzo, $S/\rho$, è detto *potere frenante massico* ed è solitamente espresso in $[\mathrm{MeVcm^2/g}]$.

**Trasferimento lineare di energia (o *Linear Energy Transfer* - LET):**
rapporto tra l'energia $dE$ ceduta localmente lungo un segmento di traccia $dl$ e il segmento di traccia stesso:

$$(LET)_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dl}\right)_{\Delta} \qquad \left[\frac{\mathrm{keV}}{\mu\mathrm{m}}\right] \tag{1.5}$$

con $dE$ calcolato considerando solo gli eventi che causano una cessione di energia minore del valore $\Delta$. A differenza del potere frenante, il LET è definito anche per le particelle neutre e fornisce informazioni sull'energia effettivamente depositata in una data regione del mezzo attraversato invece che sull'energia persa dalla radiazione in quel tratto. Le due grandezze coincidono se si considerano tutti gli eventi di cessione di energia (trasferimento lineare di energia non ristretto):

$$|(LET)_{\infty}| = |S|$$

Il LET può considerarsi utile per la valutazione degli effetti biologici perché consente di distinguere in via preliminare particelle *densamente* ionizzanti, ovvero ad alto LET, da particelle *sparsamente* ionizzanti, a basso LET (il valore soglia solitamente considerato è di circa 10 $\mathrm{keV}/\mu\mathrm{m}$) pur se con alcuni limiti: esso dipende dall'energia della particella incidente che a sua volta varia lungo la traccia e non tiene conto delle fluttuazioni statistiche della distribuzione radiale di energia del fascio e delle perdite di energia.

**Dose assorbita (o dose):**
energia assorbita per unità di massa del materiale irraggiato. Secondo la più rigorosa definizione dell'*International Commission on Radiological Units* (rapporto ICRU 33), la dose assorbita è definita come il valore atteso dell'energia

impartita $d\bar{\varepsilon}$ alla materia in un volume infinitesimo di massa $dm$:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \qquad [\,\mathrm{Gy}] \tag{1.6}$$

dove l'energia impartita è una grandezza stocastica pari alla somma dell'energia delle particelle entranti diminuita dell'energia delle particelle uscenti dal volume considerato, più il contributo di eventuali conversioni massa-energia all'interno del volume stesso. L'unità di misura della dose è il gray ( Gy): un gray corrisponde a un joule di energia depositata in un chilogrammo di materia ($1\,\mathrm{Gy} = 1\,\mathrm{J/kg}$). Una definizione più pratica permette di calcolare in prima approssimazione la dose assorbita come [9]:

$$D = \Phi \frac{dE_{\mathrm{dep}}}{dx} \frac{1}{\rho} \tag{1.7}$$

ovvero come il prodotto tra la fluenza di particelle e l'energia depositata per unità di percorso, diviso la densità.

### 1.1.1 Protoni

I fasci di protoni impiegati in protonterapia hanno energie comprese tra i 60 e i 250 MeV e sono prodotti da acceleratori di particelle (ciclotroni, sincrotroni o acceleratori lineari).
Attraversando la materia, il protone interagisce principalmente con gli elettroni del mezzo e subisce piccole deflessioni essendo più pesante: gli eventi di cessione di energia sono concentrati prevalentemente nell'intorno della traccia e la perdita di energia avviene secondo un elevato numero di piccoli decrementi al punto da potersi considerare continua. La particella dunque rallenta fino a fermarsi del tutto e il suo *range* è finito. L'espressione del potere frenante è data dalla formula di Bethe-Bloch:

$$S = -\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2}{m_0 v^2} NB \tag{1.8}$$

con

$$B = Z\Big[\ln \frac{2m_0 v^2}{I} - \ln\Big(1 - \frac{v^2}{c^2}\Big) - \frac{v^2}{c^2}\Big]$$

dove:

- $ez$ e $v$ sono, rispettivamente, carica ($z = 1$ per i protoni) e velocità della particella;
- $e$ è la carica dell'elettrone e $m_0$ sua massa a riposo;
- $NZ$ è la densità elettronica del mezzo pari al prodotto tra la densità atomica ($N = \rho N_{\mathrm{A}}/A$) e il numero atomico del mezzo;
- $c$ è la velocità della luce;
- $I$ è un parametro che tiene conto della media delle energie di eccitazione e ionizzazione degli atomi del mezzo (noto sperimentalmente).

Si osserva come il potere frenante sia direttamente proporzionale al quadrato della carica e inversamente proporzionale al quadrato della velocità della particella: la ionizzazione specifica media, ovvero il numero di coppie di ioni prodotte in media per unità di percorso, aumenta considerevolmente alla fine del percorso. In altri termini, la particella spende un tempo maggiore in prossimità degli elettroni quando la sua velocità è bassa e la probabilità di trasferire la sua energia è più alta. Quando l'energia diventa inferiore al potenziale di ionizzazione degli atomi del mezzo, si ha un brusco aumento dei fenomeni di ricombinazione e la fluenza di particelle decresce in maniera repentina fino ad annullarsi. La combinazione di questi due fenomeni causa il tipico andamento della distribuzione di dose in funzione della profondità: si osserva una lenta crescita fino alla presenza di un picco alto e stretto nella regione distale del mezzo, noto come 'picco di Bragg' (figura 1.1a).

La posizione e la forma del picco di Bragg variano al variare dell'energia cinetica del fascio di protoni. Di fatto, la natura stocastica degli eventi di rilascio di energia fa sì che il fascio di particelle incidenti non sia strettamente monoenergetico e che presenti lungo il percorso un profilo di distribuzione di energia variabile. Questa dispersione statistica dell'energia attorno al suo valore medio è indicata con il nome di *energy straggling*. Poiché particelle di energie differenti hanno differenti lunghezze di penetrazione, l'*energy straggling* causa il *range straggling* ovvero un'analoga fluttuazione statistica del *range* che aumenta all'aumentare dell'energia iniziale del fascio provocando un allargamento del picco. Inoltre, particelle di più elevata energia sono più penetranti e presentano il picco a profondità maggiori. È possibile dunque modulare l'energia del fascio e sovrapporre più di un picco ottenendo il cosiddetto

'picco di Bragg allargato' (o *Spread-Out Bragg Peak* - SOBP), strategia utilizzata in radioterapia al fine di riuscire a coprire con un alto grado di conformità bersagli tumorali estesi in profondità (figura 1.1b).

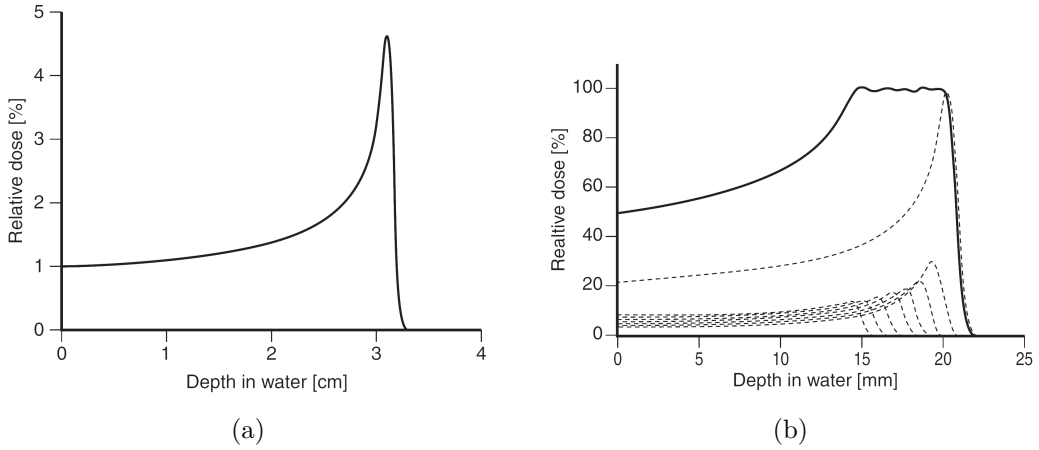



Figura 1.1: Picco di Bragg per un fascio di protoni da 60 MeV (a) e picco di Bragg allargato (b) (tratta da [27], con modifiche).

Altri processi di interazione sono quelli che coinvolgono i nuclei del mezzo: la diffusione elastica o *multiple scattering*, responsabile della somma di piccole deviazioni dalla direzione originale del fascio, determina il profilo laterale del fascio, ovvero la distribuzione di dose nel piano perpendicolare alla direzione di propagazione, assimilabile ad una gaussiana; la collisione anelastica è la responsabile della produzione di 'frammenti' nei nuclei del bersaglio e della diminuzione della fluenza di particelle anche a profondità inferiori alla posizione del picco. Infine, trattandosi di particelle relativamente pesanti, possono considerarsi trascurabili le perdite di energia per irraggiamento o *bremsstrahlung* nell'intervallo di energie considerato (si veda il paragrafo successivo).

### 1.1.2 Elettroni

Le interazioni degli elettroni con la materia sono di interesse sia per quanto riguarda la radioterapia convenzionale sia perché prodotti come particelle secondarie nel processo di ionizzazione di una qualsiasi radiazione ionizzante. In particolare, la radioterapia a fasci di elettroni è indicata per il trattamento di tumori superficiali e

utilizza fasci prodotti da acceleratori (tipicamente acceleratori lineari - LINAC) di energie comprese tra i 6 e i 20 MeV.

Gli eventi di cessione di energia avvengono prevalentemente secondo due meccanismi: perdite per collisioni coulombiane anelastiche con gli elettroni del mezzo e perdite per irraggiamento.
A differenza dei protoni, essendo la massa dei proiettili coincidente con quella dei bersagli, le collisioni coulombiane possono causare deflessioni e riduzioni di energia significative tali da fermare l'elettrone incidente in poche interazioni.
Le perdite per irraggiamento, trascurabili per i protoni, sono dovute alle forti accelerazioni che la particella, essendo leggera, subisce interagendo con il campo coulombiano dei nuclei del mezzo e risultano nell'emissione di radiazione elettromagnetica detta di *bremsstrahlung*. Il potere frenante è dato dalla somma dei due contributi:

$$S = \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{coll}} + \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{rad}} \tag{1.9}$$

con

- $\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{coll}} \propto Z \ln E$
- $\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{rad}} \propto EZ^2$

Le perdite collisionali sono predominanti in mezzi di basso numero atomico e per basse energie; viceversa le perdite radiative sono significative in mezzi di elevato numero atomico, essendo quadratica la dipendenza da $Z$, e crescono al crescere dell'energia del fascio. Inoltre, la dipendenza logaritmica dall'energia nel termine collisionale proviene dal contributo relativistico, non trascurabile per gli elettroni, conseguenza della loro elevata velocità. In figura 1.2 si riporta il profilo di dose in funzione della profondità in acqua per fasci di elettroni di differente energia iniziale. Per le basse energie, si osserva un primo tratto crescente detto anche regione di *build-up*: gli elettroni subiscono più facilmente collisioni anelastiche, fenomeno che per i fasci di energia superiore diventa via via meno marcato, e possono depositare energia in punti anche significativamente lontani dalla superficie. Tale effetto prende il nome di *skin-sparing effect*, dal momento che il valore di dose in superficie risulta minore del valore massimo di dose assorbita. Successivamente, l'energia degli elettroni incidenti decresce fino a raggiungere l'equilibrio termico con il mezzo e conseguenti fenomeni

di ricombinazione. Per gli elettroni nel range di energie considerato è rilevante anche

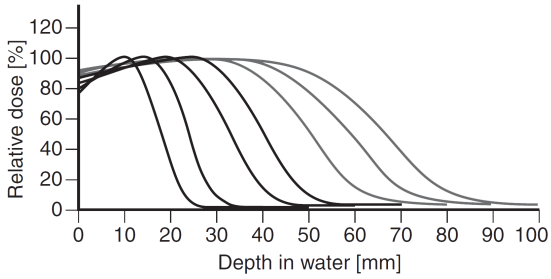



Figura 1.2: Curva dose-profondità per fasci di elettroni di energia pari a (da sinistra a destra) 4, 6, 8, 10, 12, 15 e 18 MeV (tratta da [27], con modifiche).

il meccanismo di diffusione elastica (*multiple scattering*) con i nuclei del mezzo, causa del loro cammino tortuoso, per il quale non è osservabile un picco di Bragg e il concetto di *range* perde il significato assunto per le particelle cariche pesanti: la lunghezza totale del percorso è significativamente maggiore della lunghezza di penetrazione lungo una direzione costante e pari a quella del vettore di velocità iniziale. In termini pratici, si definisce un *range estrapolato* pari all'intersezione dell'estrapolazione del tratto lineare discendente della curva dose-profondità con l'asse delle ascisse.

### 1.1.3 Fotoni

L'intervallo di energia dei fotoni impiegati nella radioterapia convenzionale va dai 35 keV (trattamenti superficiali) ai 25 MeV (trattamenti profondi). In tale regione dello spettro, le radiazioni elettromagnetiche hanno comportamento corpuscolare predominante e vengono denominate, a seconda della loro origine:

**raggi X,** se risultanti da transizioni elettroniche in livelli energetici inferiori negli orbitali atomici (raggi X caratteristici, a spettro discreto) o da elettroni accelerati/decelerati a seguito dell'interazione elettromagnetica con i nuclei degli atomi (radiazione di frenamento o *bremsstrahlung*, a spettro continuo);

**raggi $\gamma$,** (a spettro discreto) se risultanti da reazioni di tipo nucleare.

Anche in questo caso, è di interesse studiare le interazioni dei fotoni anche per altri tipi di radiazioni impiegate in ambito medico perché emessi ogniqualvolta si

verifica un processo di diseccitazione di un atomo del mezzo o di frenamento di una particella carica leggera.

Se si considera un fascio monoenergetico collimato, in condizioni di buona geometria[1], che attraversa un materiale omogeneo di spessore $x$, esso viene attenuato secondo una legge esponenziale del tipo:

$$I(x) = I(0)e^{-\mu x} \tag{1.10}$$

dove:

- $I(0)$ è l'intensità del fascio in condizioni iniziali (non attenuato);
- $\mu$ è il coefficiente di attenuazione lineare totale del mezzo, dipendente dall'energia dei fotoni incidenti ($h\nu$), dal numero atomico e dalla densità del mezzo e, nel caso di mezzo non omogeneo, funzione dello spazio.

Il coefficiente di attenuazione lineare ha il significato fisico di probabilità per unità di percorso di avere un'interazione (coincide con la grandezza sezione d'urto macroscopica) ed è espresso solitamente in $[\,\mathrm{cm}^{-1}]$. Esso tiene conto di tutte le possibili interazioni che, per l'intervallo di energie considerato, possono essere ricondotte a tre contributi:

$$\mu = \mu_{\mathrm{ph}} + \mu_{\mathrm{C}} + \mu_{\mathrm{pair}} \tag{1.11}$$

con $\mu_{\mathrm{ph}}$, $\mu_{\mathrm{C}}$ e $\mu_{\mathrm{pair}}$ coefficienti di attenuazione lineare per effetto fotoelettrico, per *scattering* Compton e per produzione di paia, rispettivamente. I tre meccanismi di interazione sono eventi mutuamente esclusivi per cui il contributo al coefficiente di attenuazione totale è dato dalla somma delle rispettive probabilità.

L'effetto fotoelettrico è quel meccanismo di interazione in cui tutta l'energia del fotone incidente viene trasferita ad un elettrone fortemente legato. Il fotone viene assorbito e l'elettrone espulso con un'energia cinetica pari alla differenza energetica tra il fotone incidente e l'energia di legame, che costituisce il valore soglia al di sopra

[1] Le condizioni di buona geometria sono quelle in cui le misurazioni a valle del materiale assorbitore avvengono mediante un rivelatore posto sull'asse del fascio collimato, ad una distanza sufficientemente grande da essere raggiunto dai soli fotoni che non hanno subito interazioni all'interno dell'assorbitore stesso.

del quale il fenomeno può verificarsi. L'atomo si riassesta successivamente mediante l'emissione di un fotone o di un elettrone Auger.

Nell'effetto Compton (o *scattering incoerente*) il fotone incidente, di energie significativamente superiori alle energie di legame, urta contro un elettrone cedendogli una parte dell'energia e deviando la propria traiettoria. L'elettrone durante l'urto può essere considerato libero e l'energia acquistata è correlata all'angolo di deflessione. Dopo l'urto l'elettrone e il fotone degradato in energia si propagano nel mezzo e possono dare luogo a ulteriori ionizzazioni.

La produzione di paia si verifica per energie superiori al valore soglia di 1.05 MeV, energia a riposo della coppia elettrone-positrone, ma diventa significativa per energie comprese tra i 5 e i 10 MeV circa. Il fotone viene assorbito dall'atomo e la sua energia viene in parte convertita nella massa di una coppia elettrone-positrone che si propaga nel mezzo. Segue poi l'annichilazione del positrone con emissione di due fotoni da 0.511 MeV.

Con riferimento alla equazione 1.10, se si tiene conto della probabilità che anche la radiazione diffusa raggiunga il rivelatore, l'andamento dell'attenuazione in funzione della profondità diventa più complesso ed è descritto rigorosamente dalla teoria del trasporto. In ogni caso, è possibile osservare come il *range* dei fotoni sia infinito: per qualsiasi punto del mezzo, esiste per la radiazione una probabilità non nulla di raggiungere quel dato punto. In figura 1.3 è riportato l'andamento della dose percentuale in profondità (*Percentage Depth Dose* o PDD) definita come il rapporto percentuale tra la dose al variare della posizione e una dose di riferimento, solitamente la dose massima per un fascio di fotoni in acqua: come per gli elettroni ma in maniera molto più marcata si osserva la regione del *build-up* e conseguente *skin-sparing effect* per poi avere una decrescita approssimativamente esponenziale. Ciò si spiega considerando che quando il fascio di fotoni attraversa il mezzo, dalla superficie e dagli strati sottostanti vengono liberati elettroni che possono depositare la loro energia significativamente lontano dal punto in cui sono emessi. La fluenza di elettroni e la dose assorbita pertanto aumentano con la profondità. Nel contempo, la fluenza di fotoni diminuisce con la profondità poiché il fascio di fotoni si attenua e l'emissione di elettroni diminuisce: l'effetto netto è una diminuzione della dose.

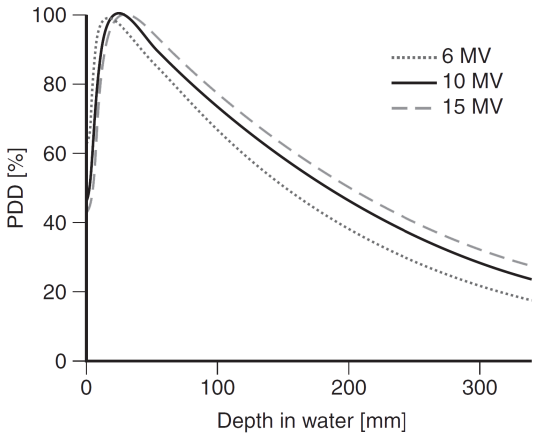



Figura 1.3: Curva PDD-profondità per fasci di fotoni di differenti energie. Il valore in [MV] si riferisce al potenziale nominale utilizzato per accelerare gli elettroni nel processo di produzione dei raggi X (tratta da [27], con modifiche).

## 1.2 Radiobiologia delle radiazioni ionizzanti

Studiare gli effetti biologici conseguenti all'interazione radiazione-materia implica il passaggio dalla descrizione dei fenomeni su scala atomica e sub-atomica all'osservazione dei fenomeni su scala cellulare.
Il meccanismo con cui si induce la morte delle cellule neoplastiche è un danno più o meno complesso, ma in ogni caso irreversibile, alla struttura a doppia elica del DNA ed è dipendente dalla qualità della radiazione. In generale, radiazioni ad alto LET, ovvero radiazioni densamente ionizzanti quali protoni e particelle cariche pesanti, causano un maggior numero di eventi letali rispetto a radiazioni a basso LET (sparsamente ionizzanti) come i fotoni. Per le radiazioni densamente ionizzanti, gli eventi di cessione di energia, di natura casuale, sono concentrati nell'intorno della traccia e la massima energia che può essere depositata in una singola interazione è proporzionale al LET. Di conseguenza l'inattivazione cellulare può essere indotta a seguito dell'interazione con una singola traccia a differenza di quanto accade con le radiazioni sparsamente ionizzanti.

Con riferimento al meccanismo chimico-biologico mediante il quale la radiazione interagisce con il DNA è possibile distinguere tra effetti *indiretti* ed effetti *diretti*.

### Danni indiretti da radiazione nelle cellule

Gli effetti indiretti sono tipici delle radiazioni sparsamente ionizzanti: il danno

al DNA avviene a seguito dell'interazione della radiazione con le molecole d'acqua, che costituiscono il 70% circa dei tessuti biologici. Come conseguenza si ha la formazione di radicali liberi, fortemente reattivi, che attaccano il DNA danneggiandolo in maniera più o meno severa.

**Danni diretti da radiazione nelle cellule**

Gli effetti diretti, tipici delle radiazioni densamente ionizzanti, sono dovuti alle interazioni delle particelle cariche direttamente sulla struttura a doppia elica del DNA. Tali interazioni possono causare principalmente:

- rotture singole della catena fosfodiesterica (*Single Strand Breaks* - SSD), facilmente riparabili dai meccanismi di auto-riparazione del DNA;
- rotture doppie della catena fosfodiesterica (*Double Strand Breaks* - DSD), considerate il danno precursore di altri effetti quali le aberrazioni cromosomiche, le mutazioni, la trasformazione oncogenica e la morte cellulare.

L'aumentata efficacia delle radiazioni densamente ionizzanti è dovuta probabilmente ad una maggiore quantità di DSB iniziali. Inoltre la presenza di lesioni del DNA raggruppate (*lesioni complesse*) è ritenuta la causa della ridotta capacità di auto-riparazione della cellula e suggerisce un differente approccio allo studio degli effetti radiobiologici mediante modellazioni a livello microscopico.

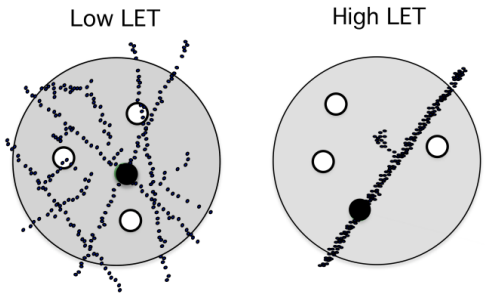



Figura 1.4: Rappresentazione schematica delle tracce delle particelle a basso LET (sinistra) e ad alto LET (destra) [24].

In generale, la risposta dei sistemi biologici può essere rappresentata mediante una curva di sopravvivenza, ottenuta sperimentalmente. Tra i modelli matematici

proposti per descrivere la curva di sopravvivenza, quello quadratico lineare esprime la frazione di popolazione sopravvivente $S$ secondo la relazione:

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2 \tag{1.12}$$

dove $D$ è la dose assorbita e $\alpha$ e $\beta$ due costanti che variano al variare della popolazione cellulare in esame.

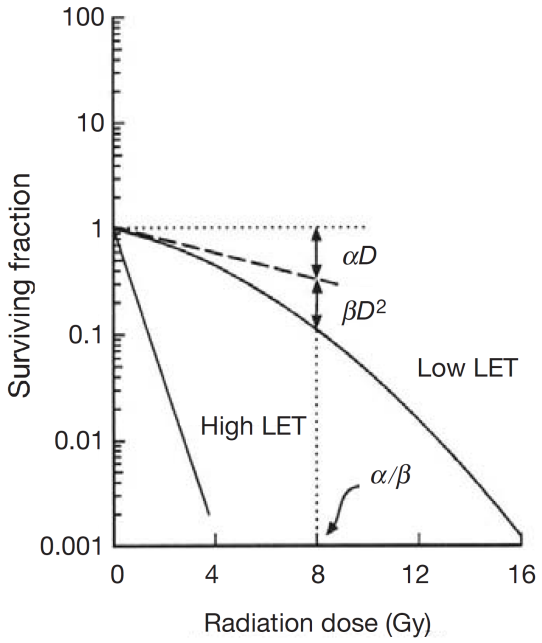



Figura 1.5: Curva di sopravvivenza secondo il modello quadratico lineare [23].

Come si osserva in figura 1.5, a parità di dose il numero di cellule inattivate è maggiore e aumenta all'aumentare del LET. Viceversa, a parità di effetto letale la dose necessaria decresce al crescere del LET. Nella zona corrispondente alle dosi più basse è presente una curvatura (*spalla*) che è indice di una minore efficacia delle interazioni radiazione-materia: in tale regione si ha l'accumulo del *danno sub-letale*, ovvero del danno riparabile in funzione della dose somministrata e del tipo di tessuto. Successivamente, la curva decresce esponenzialmente come conseguenza di una progressiva riduzione della capacità riparativa cellulare, quindi di un danno crescente, al crescere della dose. Il rapporto tra la dose rilasciata dalle particelle a basso LET e quella rilasciata dalle particelle ad alto LET, necessaria per ottenere

lo stesso effetto biologico è detto *efficacia biologica relativa* (*Relative Biological Efficiency* - RBE). L'RBE, definita per un dato livello di sopravvivenza cellulare, confronta l'efficacia biologica di un dato tipo di radiazione con quella di una radiazione di riferimento, solitamente la radiazione $\gamma$ del $^{60}$Co. L'RBE delle radiazioni ad alto LET è maggiore nella regione delle basse dosi, regione nella quale gli effetti letali prodotti dalle particelle sparsamente ionizzanti sono rari; al crescere della dose, la differenza tra i due tipi di radiazioni si attenua al crescere della dose e l'RBE decresce fino a raggiungere un valore stabile.

L'efficacia biologica relativa dipende inoltre dal sistema biologico in esame, dalla fase di vita del ciclo cellulare, dal grado di ossigenazione della cellula. Quest'ultimo aspetto, in particolare, è più marcato per le radiazioni a basso LET per le quali i meccanismi di interazione biologica, come illustrato nel seguito, riguardano principalmente reazioni chimiche con le molecole d'acqua dei tessuti. Sperimentalmente si è osservato che l'efficacia biologica aumenta con l'aumentare della concentrazione dell'ossigeno. Per quantificare questo fenomeno si definisce il *rapporto di incremento dell'ossigeno* (*Oxygen Enhancement Ratio* - OER) come la dose necessaria a determinare un dato effetto in assenza di ossigeno diviso la dose necessaria a produrre lo stesso effetto in presenza di ossigeno. L'OER è sempre maggiore dell'unità e il suo effetto viene sfruttato nella pianificazione del trattamento, attraverso il frazionamento della dose in più sedute. A seguito dell'irraggiamento, infatti, le cellule ossigenate, collocate nella regione esterna del tumore e caratterizzate da una maggiore sensibilità, si riducono di numero in misura maggiore rispetto alle cellule ipossiche. Nell'intervallo di tempo tra le sedute si verificano dei processi di riossigenazione con conseguente 'risensibilizzazione' delle cellule tumorali sopravvissute e aumentata efficacia globale del trattamento.

## 1.3 Considerazioni di confronto dal punto di vista clinico

L'utilizzo di fasci di protoni nella terapia dei tumori solidi (trattamenti loco-regionali) può essere giustificato in primo luogo dalla intrinsecamente favorevole distribuzione della dose fisica: la presenza del picco di Bragg e la possibilità di ottenere un picco di Bragg allargato consentono di ottenere una distribuzione di dose

strettamente confinata al bersaglio tumorale, con una dose ridotta nei tessuti normali attraversati. Inoltre, differentemente da elettroni e fotoni, la dose è praticamente trascurabile nelle regioni collocate oltre il *range* delle particelle.
Ciò può consentire di adottare due differenti approcci clinici nel trattamento: nel primo, si aumenta la dose ai tessuti malati, a parità di dose rilasciata nei tessuti sani (*dose escalation*) al fine di aumentare la probabilità di controllo del tumore (*Tumor Control Probability* - TCP), utile in modo particolare, per i tumori radioresistenti; nel secondo, a parità di dose al bersaglio, si diminuisce la dose ai tessuti normali circostanti, con l'obiettivo di ridurre la probabilità di insorgenza di complicazioni ed effetti collaterali (*Normal Tissue Complication Probability* - NTCP).

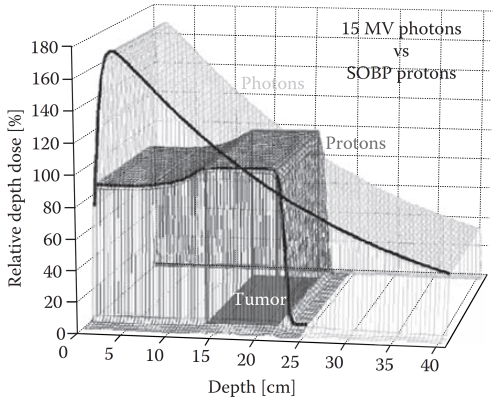



Figura 1.6: Confronto tra le curve dose-profondità ottenute con un fascio di fotoni prodotti a 15 MV e un fascio di protoni modulato in energia. Si osserva come la regione del SOBP sia altamente conforme al bersaglio [18].

Tuttavia, è necessario considerare che le attuali avanzate tecniche di irraggiamento con fotoni, come l'*Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), permettono di ottenere un'elevata conformità di dose anche con la terapia tradizionale. L'IMRT prevede l'irraggiamento del bersaglio con più campi di radiazione da differenti direzioni e un fascio attenuato differentemente (ovvero modulato in intensità) al variare della sezione del bersaglio, cui viene adattato mediante l'utilizzo di collimatori multilamellari. Il limite fondamentale di tale tecnica, oltre alla necessità di utilizzare più di un campo, è legato al fatto che l'energia totale depositata nei tessuti sani, a parità di dose al bersaglio, non diminuisce ma è di fatto solamente distribuita differentemente. In questo senso, la protonterapia diventa particolarmente vantaggiosa:

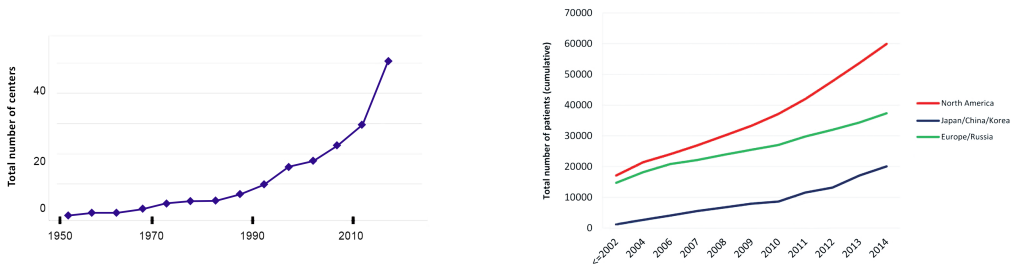
- nei casi in cui siano presenti vincoli di dose particolarmente stringenti sulle regioni circostanti il bersaglio, ad esempio per quei casi in cui il tumore è localizzato in prossimità di organi sensibili a importanti complicazioni, come i tumori della testa e del collo;
- nei casi in cui la riduzione della dose ai tessuti sani è significativa e la conseguente comparsa di effetti collaterali a breve e a lungo termine pregiudica in maniera rilevante la qualità della vita, come nei tumori pediatrici.

Un ulteriore parametro di confronto riguarda le differenti caratteristiche radiobiologiche dei protoni rispetto alle particelle sparsamente ionizzanti. La presenza di un aumento dell'efficacia biologica a fine percorso, conseguente alla variazione locale del LET e dunque aumento della ionizzazione specifica, comporta una minore dipendenza da parametri come la concentrazione di ossigeno e la fase del ciclo cellulare. Ciò può realizzare un risultato clinico vantaggioso ad esempio nei tumori radioresistenti anche se è un comportamento che diventa più marcato nel caso di terapia a ioni pesanti, come gli ioni carbonio. La determinazione della efficacia biologica relativa dei protoni alle basse velocità, dunque in prossimità della fine del picco, costituisce un dibattito ancora aperto, dal momento che non esiste una precisa caratterizzazione quantitativa dei meccanismi d'azione a livello microscopico. I modelli radiobiologici sviluppati in tal senso necessitano ancora di una validazione dal punto di vista statistico e si accetta l'approssimazione di un RBE costante lungo il SOBP e pari a un valore di riferimento (1.1) per la valutazione della dose biologica.

# Capitolo 2

# Terapia a fasci di protoni

La protonterapia nasce nel 1946 da un'idea del fisico statunitense Robert Wilson. Allo stato iniziale della ricerca, i centri dedicati al trattamento coincidevano con i laboratori di fisica delle particelle fino a quando, nel 1992, venne realizzato il primo centro ospedaliero di protonterapia a Loma Linda, in California. Il numero di centri, di pari passo con i risultati clinici favorevoli, ha subito una crescita approssimativamente esponenziale negli anni successivi (figura 2.1a).




(a) (b)

Figura 2.1: Evoluzione del numero di centri di protonterapia nel mondo al 2015 (a) ([19], con modifiche) e numero di pazienti trattati in Nord America, Asia ed Europa al 2014 (b) ([14], con modifiche).

Al giugno 2018, sono attivi 68 centri di protonterapia al mondo, 43 sono in fase di costruzione e 24 in fase di progettazione. Dal 1954, anno del primo trattamento al Lawrence Berkeley Laboratory, al 2016 il numero di pazienti sottoposti a protonterapia, a livello mondiale, è di 149 345, di cui 846 nei tre siti presenti in Italia [12]. A

partire dal 2002, infatti, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare ha iniziato a trattare i tumori oculari con fasci di protoni utilizzando il ciclotrone superconduttore dei Laboratori Nazionali del Sud di Catania. Dal 2011 è operativo il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia, centro d'avanguardia per l'irraggiamento di tumori sia superficiali che profondi con fasci di protoni e con fasci di ioni carbonio, costituito da un sincrotrone di 26 m di diametro e tre sale di trattamento. Più recententemente, nel 2014, è entrato in funzione il centro di protonterapia dell'ATreP (Agenzia Provinciale per la Protonterapia) di Trento, dotato di un ciclotrone e di un sistema di distribuzione su testata rotante per due sale di trattamento.

Un tipico centro per protonterapia è composto da numerosi moduli, ciascuno dei quali è progettato in stretta dipendenza dalle specifiche cliniche del fascio richieste dal centro. Nel presente capitolo si illustrano i componenti principali dell'impianto dall'acceleratore fino alla consegna del fascio al paziente [21] [7] [19] [1]

## 2.1 Schema di impianto

### 2.1.1 Acceleratore di particelle

Per raggiungere i valori di energie tipici delle applicazioni in radioterapia (60-250 MeV) è necessario l'utilizzo di acceleratori di protoni. Negli acceleratori le particelle prodotte da una sorgente vengono accelerate in maniera ripetitiva da campi elettrici, costanti (acceleratori elettrostatici) o variabili nel tempo (acceleratori ciclici), e la loro traiettoria è controllata mediante l'applicazione di campi magnetici, anch'essi costanti o variabili nel tempo al variare della tipologia di dispositivo. Gli acceleratori più comunemente impiegati in protonterapia sono acceleratori ciclici:

- circolari, quali ciclotroni, a temperatura ambiente o superconduttori, e sincrotroni;
- lineari, ovvero LINAC per protoni.

#### 2.1.1.1 Ciclotroni

Il ciclotrone è costituito da una camera a vuoto circolare sottoposta ad un campo magnetico generato da due elettromagneti posti alle estremità superiore e

inferiore. All'interno della camera sono presenti due elettrodi cavi a forma di 'D' (*dee*) alimentati da un potenziale oscillante ad alta frequenza, posti l'uno di fronte all'altro lungo il lato retto e separati da un *gap*. La sorgente è localizzata al centro della camera con direzione ortogonale alla direzione del campo magnetico: i protoni iniziano a percorrere una traiettoria circolare all'interno degli elettrodi per effetto del solo campo magnetico e una volta raggiunto il gap vengono accelerati dal campo elettrico presente tra le due *dee*. Ad ogni semigiro il campo elettrico viene invertito con una frequenza di oscillazione pari alla frequenza del moto di rotazione della particella (*frequenza di ciclotrone*). Per effetto dell'accelerazione subita, il raggio della traiettoria dei protoni aumenta fino al valore massimo in corrispondenza del quale è presente un elettrodo deflettore che li devia verso l'uscita.

Nel ciclotrone il fascio terapeutico è sempre presente durante l'irraggiamento ma la sua energia è fissa: per ottenere un picco di Bragg allargato è necessario ricorrere a tecniche di modulazione passiva, ovvero all'interposizione di opportuni materiali assorbitori lungo il percorso, in grado di attenuare l'energia del fascio.

Quando i protoni sono accelerati fino a velocità relativistiche, l'aumento della massa comporta una variazione della frequenza di ciclotrone e il sincronismo con la frequenza di oscillazione del campo elettrico è perso. Per energie dell'ordine dei 20 MeV l'aumento della massa è del 2% circa, mentre a 250 MeV la massa aumenta di un fattore pari a circa 1.27. Per compensare questo fenomeno sono possibili due strategie:

- si applica un campo magnetico crescente lungo il raggio e nel contempo variabile lungo la direzione azimutale per ragioni di focalizzazione verticale; a tal fine, i poli del magnete sono opportunamente sagomati in modo da creare regioni in cui il campo magnetico è più forte (*hills*) alternate a regioni in cui il campo diminuisce (*valleys*) e il numero delle *dee* aumenta da due a quattro, tipicamente; il ciclotrone in questo caso è detto *ciclotrone AVF - Azimuthaly Varying Field* e produce un fascio continuo di elevate energia e intensità;

- si diminuisce la frequenza di oscillazione del campo elettrico delle *dee* da un valore massimo per le traiettorie a raggio minimo, in sincronia con l'aumento della massa; l'accelerazione è possibile per un singolo gruppo o *pacchetto* di particelle durante un ciclo di variazione della frequenza (si veda il paragrafo successivo); dopo aver estratto il primo pacchetto, la frequenza deve essere

riportata al valore iniziale e si accelera il successivo gruppo di particelle, ottenendo in uscita un fascio pulsato, di bassa intensità ed elevata energia; il ciclotrone in questo caso è detto *sincrociclotrone*.

Mentre i ciclotroni tradizionali accelerano fino ad energie dell'ordine di decine di MeV, con i ciclotroni AVF e i sincrociclotroni si possono raggiungere energie dell'ordine dei 100 MeV - 1 GeV. Ad esclusione dei sistemi di supporto per la sorgente e per l'estrazione del fascio, i ciclotroni possono raggiungere una notevole compattezza, con un'altezza di circa 1.5 m e un diametro di 3.5 m o 5 m a seconda che i magneti siano equipaggiati con superconduttori o a temperatura ambiente, rispettivamente. I sincrociclotroni sono utilizzati di recente per lo sviluppo di sistemi integrati con la distribuzione del fascio: l'acceleratore è montato direttamente nella testata rotante (*gantry*), grande supporto meccanico di una decina di metri di diametro all'interno del quale sono posti i magneti di curvatura del fascio. Le soluzioni compatte così ottenute (*single room facility*) permettono di ridurre la taglia e i costi dell'impianto che può essere più agevolmente installato in strutture ospedaliere già esistenti.

#### 2.1.1.2 Sincrotroni

Il sincrotrone sfrutta le medesime proprietà dei campi elettromagnetici oscillanti modulati in frequenza presenti nei sincrociclotroni ma applica nel contempo un campo magnetico variabile nel tempo, tale da consentire il moto delle particelle su traiettorie circolari a raggio fisso. L'acceleratore è costituito da una sorgente che inietta le particelle (solitamente preaccelerate fino ad energie dell'ordine del MeV) in un tubo ad anello in cui viene realizzato il vuoto spinto: il tubo è costituito da una serie di elettrodi cavi alimentati da un campo elettrico oscillante ad alta frequenza (*cavità a radiofrequenza*) tale da invertire la polarità quando le particelle si trovano al loro interno e accelerarle in corrispondenza del *gap* tra due cavità successive. Lungo il tubo sono collocati i dipoli e i quadrupoli, elettromagneti dedicati alla curvatura e alla focalizzazione della traiettoria delle particelle: ad ogni passaggio attraverso il *gap* la velocità aumenta e si aumenta conseguentemente il campo magnetico generato dai dipoli e quadrupoli per il confinamento dell'orbita all'interno dell'anello. Ad alte energie, viene modulata anche la frequenza di oscillazione del campo elettromagnetico delle cavità per compensare gli effetti relativistici.

Come per il sincrociclotrone, il sincrotrone produce un fascio pulsato: ciò è dovuto al principio di stabilità di fase per il quale la particella non esattamente sincrona con il campo a radiofrequenza viene accelerata in maniera maggiore o minore dipendentemente dalla sua posizione anteriore o posteriore, rispettivamente, a quella della particella in fase. Il risultato di tale fenomeno è il raggruppamento di particelle in pacchetti che acquistano energia ad ogni giro nell'anello del sincrotrone. Affinché l'accelerazione sia stabile, il periodo di rivoluzione della particella sincrona, ovvero il tempo impiegato a descrivere un giro completo, deve essere un multiplo intero del periodo della radiofrequenza del campo elettromagnetico.

Dopo l'estrazione del fascio, l'energia del ciclo successivo può essere variata anche se ciò implica il dover reimpostare e arrestare il processo di accelerazione per almeno un secondo tra due cicli consecutivi. Oltre alla possibilità di poter variare l'energia di uscita del fascio, altri vantaggi dell'utilizzo del sincrotrone rispetto al ciclotrone riguardano la possibilità di accelerare anche ioni più pesanti (come gli ioni carbonio) e di avere un fascio di elevata intensità anche alle basse energie. Tra gli svantaggi, le aumentate dimensioni dell'impianto: un sincrotrone per protoni ha un diametro di 6 - 8 m (fino a 26 m se si accelerano anche ioni più pesanti) cui bisogna aggiungere gli ingombri del sistema di iniezione del fascio, costituito tipicamente da una sorgente, uno o due acceleratori lineari in serie e un sistema di trasporto del fascio per una lunghezza totale di 6 - 10 m circa.
In questo senso le recenti applicazioni di ricerca sono volte alla riduzione di scala della macchina insieme alla riduzione dei tempi morti che intercorrono tra successive fasi di spillamento del fascio, da cui dipende la durata del trattamento. Ciò può essere realizzato ad esempio evitando di ripetere ad ogni ciclo le procedure di arresto del sistema di radiofrequenza, decelerazione dei protoni non estratti ancora presenti nell'anello e iniezione delle nuove particelle: se i protoni dell'anello sono in quantità sufficiente, il sistema di radiofrequenza può essere impostato direttamente al valore di energia successivo e il fascio estratto in minore tempo, ripetendo l'operazione fino a quando tutte le particelle sono state utilizzate. Questo metodo comporta una più intensa iniezione iniziale oltre che un adeguato ed efficiente sistema di controllo dell'estrazione del fascio.

#### 2.1.1.3 LINAC per protoni

Rispetto ai ciclotroni e ai sincrotroni, un LINAC per protoni costituisce una soluzione di compromesso dal momento che può realizzare un fascio pulsato e di energia variabile nell'ordine dei millisecondi, consentendo dunque di ridurre i tempi di trattamento. Tuttavia, la costruzione di un LINAC per protoni richiede delle soluzioni tecniche di più difficile realizzazione rispetto agli usuali LINAC.

Il LINAC, la cui invenzione si colloca precedentemente alle macchine finora illustrate, è un dispositivo costituito da un tubo a vuoto lineare. Le particelle vengono iniettate in successive cavità acceleranti a radiofrequenza, fino alla loro estrazione. Anche in questo caso, non tutte le particelle sono in fase sincrona con il campo elettromagnetico delle cavità e, per la stabilità di fase, si raggruppano in pacchetti, costituendo un fascio ciclico. Nei LINAC per elettroni, le particelle raggiungono rapidamente velocità relativistiche e le cavità acceleranti collocate in serie hanno le stesse dimensioni. Nel caso di LINAC per protoni, di massa pari a 1836 volte circa quella degli elettroni, il basso valore del rapporto tra la velocità delle particelle e la velocità della luce determina, invece, il periodo della struttura delle cavità risonanti, la cui lunghezza aumenta all'aumentare della velocità delle particelle. Per ottimizzare l'efficienza dell'acceleratore si utilizza tipicamente una successione di acceleratori di diverso tipo in differenti *range* di energia. L'intervallo tra due impulsi consecutivi di particelle è di 5 ms circa, tempo durante il quale è possibile intervenire con un sistema di controllo elettronico sulla potenza delle cavità a radiofrequenza e sull'intensità di corrente della sorgente per modulare l'energia e la fluenza delle particelle.

### 2.1.2 Trasporto del fascio

La linea di fascio in uscita dall'acceleratore deve essere diretta alle sale di trattamento mediante opportuni sistemi di trasporto. Per ammortizzare gli elevati costi di costruzione degli acceleratori solitamente sono presenti più sale di trattamento: il fascio è utilizzabile da una singola sala alla volta, vincolo accettabile dal momento che la durata di una seduta è dello stesso ordine della durata di posizionamento e preparazione dei pazienti nelle altre sale. Durante il trattamento, l'orientazione del campo di irraggiamento può essere fissa o variabile: nel primo caso il sistema

di trasporto è costituito dal tubo a vuoto equipaggiato di una serie di magneti deflettori e focalizzanti il cui scopo è quello di preservare la qualità del fascio in uscita dall'acceleratore, in termini di caratteristiche ottiche e dimensioni laterali; nel secondo, oltre al sistema appena descritto, è necessaria una struttura meccanica di elevate dimensioni, detta testata rotante o *gantry*, con la funzione di cambiare la direzione del fascio mediante l'applicazione di elevati campi magnetici.

A causa dell'elevata rigidità magnetica dei protoni nell'intervallo di energie tipico della protonterapia, è necessario utilizzare campi magnetici dell'ordine di 1.8 T per ottenere un raggio di curvatura dell'ordine del metro: le testate rotanti sono dunque notevolmente ingombranti, pesanti e costose. Le dimensioni elevate di tali strutture sono determinate anche dalla necessità di interporre una distanza di circa 3 m tra la finestra d'uscita del fascio dal *gantry* e l'isocentro nel caso di utilizzo di tecniche di modulazione passiva del fascio, al fine di ridurre la dose superficiale rilasciata al paziente.

D'altro canto, la tecnica di distribuzione della dose con testate rotanti permette di effettuare l'irraggiamento del paziente con un maggiore grado di conformità rispetto ai sistemi a direzione fissa. Il campo, infatti, può essere suddiviso in più campi orientati secondo differenti direzioni, aumentando di conseguenza il rapporto tra la dose al bersaglio e la dose ai tessuti sani. I *gantry* possono essere di tipo isocentrico o eccentrico a seconda che il paziente sia posizionato o meno, rispettivamente, lungo la direzione dell'asse di rotazione della struttura meccanica. Una struttura eccentrica ha il vantaggio di essere meno ingombrante ma necessita di una movimentazione del lettino su cui è posizionato il paziente nella direzione opposta alla testata e aggiunge dunque un'ulteriore grado di complessità nel sistema di controllo in sede di trattamento. In generale, il lettino utilizzato è simile a quello adottato nei convenzionali centri di radioterapia, con la possibilità di effettuare una traslazione lungo i tre assi ortogonali e una rotazione intorno all'asse verticale passante per l'isocentro. Ad ogni trattamento è necessario reimpostare l'energia in uscita e i magneti del *gantry*, procedura che consente di analizzare ulteriormente le caratteristiche del fascio a vantaggio di una maggiore affidabilità del sistema.

## 2.2 Tecniche di distribuzione del fascio

A valle del canale di trasporto del fascio nel caso di orientazione fissa, o nella parte terminale del *gantry* nel caso di orientazione variabile, è presente il *nozzle* ovvero l'insieme dei sistemi di modulazione e monitoraggio della linea, progettati in funzione della tecnica di distribuzione adottata. Infatti, la possibilità di realizzare una distribuzione di dose conforme mediante la variazione dell'energia del fascio e la creazione del picco di Bragg allargato si è visto essere il principale vantaggio della protonterapia. Tipicamente il centro di trattamento richiede di operare in maniera 'continua' in un intervallo di energie fissato: il cambiamento di energia tra due valori consecutivi deve essere sufficientemente rapido in modo da ridurre la durata globale del trattamento e ottenere una sufficientemente accurata modulazione del *range*. L'intervallo di energie scelto dipende dal tipo di trattamento: per il trattamento di tumori superficiali si utilizzano solitamente fasci di energie dell'ordine dei 62 MeV mentre per il trattamento di tumori profondi (*range* di 32 cm in acqua) è necessario accelerare i protoni fino a circa 230 MeV. La modulazione in energia può essere effettuata attraverso tecniche passive, consistenti nell'interposizione di opportuni dispositivi assorbitori, o tecniche attive, consistenti nella variazione dell'energia del fascio, intervenendo direttamente sul controllo dell'acceleratore. In entrambi i casi è necessario un sistema di monitoraggio e di controllo sofisticato in grado di restituire un *feedback* in tempo reale sui parametri del fascio e garantire un alto livello di accuratezza e sicurezza del trattamento.

### 2.2.1 Modulazione passiva

Le tecniche passive di modulazione di energia del fascio sfruttano le interazioni dei protoni con alcuni materiali assorbitori di configurazione opportuna, per intervenire sulla posizione del picco di Bragg in direzione longitudinale e sulla dimensione del fascio nel piano ortogonale alla direzione di propagazione (dimensione laterale). I dispositivi che intervengono sulla dimensione laterale del fascio sono tipicamente gli scatteratori, la cui funzione è quella di allargare il profilo gaussiano del fascio creando una distribuzione ampia e omogenea, e i collimatori che restringono la sezione del fascio adattandola alla forma specifica del bersaglio. A loro volta i collimatori possono essere fissi, con apertura pari alla dimensione laterale massima

del bersaglio, o sagomare il fascio differentemente su sezioni del bersaglio collocate a differente profondità (collimatori multilamellari). L'allargamento del picco in direzione longitudinale è affidato ai modulatori del *range* (o *ridge filter*), dispositivi circolari rotanti di spessore variabile, mentre lo spostamento longitudinale del SOBP è affidato al *range shifter*. Un ulteriore grado di conformità è ottenuto attraverso l'interposizione di un compensatore (se collocato a valle del collimatore) o *bolus* (se disposto a diretto contatto con il paziente), dispositivo costruito in maniera specifica sul paziente per adattare il profilo distale di dose sul contorno del bersaglio. Nei sistemi di modulazione

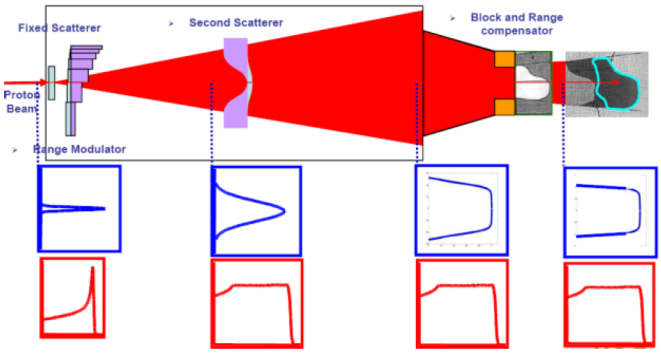



Figura 2.2: Configurazione schematica di un sistema passivo di distribuzione della dose [19].

passiva, nella scelta del valore di energia in uscita dall'acceleratore è necessario tenere conto dell'attenuazione che il fascio subisce nell'attraversare i differenti componenti nel calcolo del *range*. Tra i vantaggi relativi all'utilizzo di tali dispositivi, la possibiltà di operare ad energia costante e dunque di poter utilizzare acceleratori di dimensioni ridotte, quali i ciclotroni. D'altro canto, l'interazione dei protoni con i materiali attraversati causa la formazione di particelle secondarie che influiscono sulla qualità del fascio oltre a provocare l'attivazione dei dispositivi stessi che devono essere posizionati a sufficiente distanza dal paziente. Inoltre, è da tenere in considerazione la necessità di realizzare i dispositivi al variare del piano di trattamento, sagomandoli al bersaglio specifico.

### 2.2.2 Moudulazione attiva

I fasci di protoni, essendo le particelle elettricamente cariche, possono essere canalizzati attraverso l'applicazione di campi magnetici in modo da creare fasci molto

sottili di penetrazione variabile detti *pencil beam*. I fasci vengono successivamente traslati nelle direzioni orizzontale e verticale attraverso il movimento di due coppie indipendenti di magneti localizzati al termine della linea di estrazione del fascio. Il bersaglio viene suddiviso in *slice* collocate a differente profondità (*iso-energy layer*) ortogonali alla direzione di propagazione del fascio: a ciascuna *slice* corrisponde un valore di energia iniziale del fascio, crescente per profondità crescenti. La sezione viene quindi irraggiata 'pennellando' la sezione punto per punto, con precisione millimetrica.

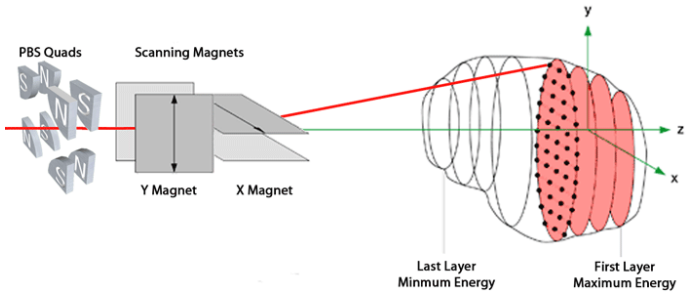



Figura 2.3: Configurazione schematica di un sistema di distribuzione della dose a scansione attiva [19].

I volumi elementari cui viene suddiviso il bersaglio vengono detti *voxel*, unità analoghe al *pixel* nello spazio tridimensionale. Nel passaggio dall'irraggiamento di un *voxel* al successivo (*spot*) è necessario variare tutti i parametri del fascio in termini di energia, fluenza di particelle, direzione. In particolare, tra uno *spot* e l'altro, l'energia deve essere cambiata in breve tempo, al fine di ridurre la durata totale della seduta, e nel contempo deve poter essere variata a *step* sufficientemente piccoli da soddisfare l'accuratezza della profondità del picco di Bragg. Ciò rende il sincrotrone il sistema di accelerazione più indicato a tale tecnica, anche se sono possibili applicazioni con ciclotroni dotati di un sistema di selezione dell'energia.

L'ottimizzazione dei parametri del fascio è effettuata in sede di pianificazione del trattamento: ciascun *pencil beam* fornisce la fluenza di particelle necessaria per ciascun *voxel* tenendo in cosiderazione l'irraggiamento che i *voxel* collocati a minore profondità subiscono dall'attraversamento dei fasci che puntano alle regioni più interne. La scansione attiva del fascio permette di raggiungere un notevole grado di conformità della terapia, minimizzando il danno ai tessuti sani circostanti il

bersaglio. Inoltre, rimuove la necessità di ricorrere a dispositivi passivi da costruire specificatamente, caso per caso, e i problemi di radioprotezione ad essi correlati.

Esistono differenti tecniche di distribuzione del *pencil beam* all'interno di ciascuna sezione a energia costante. Tra queste, la tecnica dello *step-and-shoot* nella quale il fascio viene arrestato a seguito dell'irraggiamento di un dato *voxel* o la tecnica dalla scansione *raster* nella quale il fascio rimane attivo e la velocità di scansione viene modulata al fine di rilasciare un numero differente di particelle al variare del *voxel* considerato. Per ottimizzare il profilo del picco di Bragg allargato ottenuto mediante tali tecniche, è possibile inserire un dispositivo di modulazione passiva a fissata posizione detto *ripple filter*. Il *ripple filter* è un sottile foglio di Plexiglass (PMMA) di spessore dell'ordine dei 2 mm su cui è sagomata una struttura periodica, di sezione approssimativamente triangolare, lavorata con precisione dell'ordine di 5 - 10 $\mu$m. La funzione del filtro è quella di allargare in direzione longitudinale il picco di Bragg di ciascun *pencil beam* che lo attraversa in modo da ottenere un profilo del SOPB uniforme (figura 4.9a. Con l'utilizzo del filtro è dunque possibile eliminare il disturbo di oscillazione presente a causa, ad esempio, della necessità di ridurre il numero di *iso-energy layers* e conseguentemente sovrapporre un numero minore di picchi collocati a maggiore distanza in direzione longitudinale [6] [29].

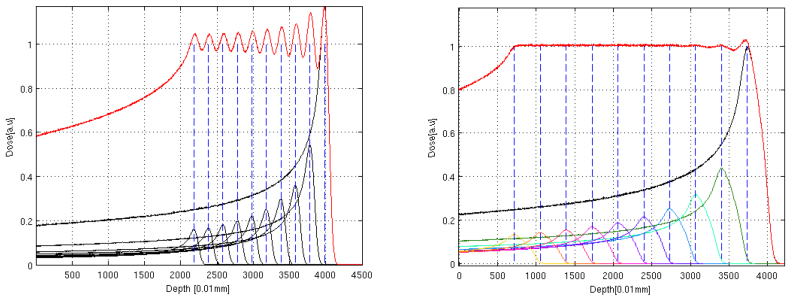



Figura 2.4: Picco di Bragg allargato per un fascio di protoni da 70 MeV senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b) [6].

# Capitolo 3

# Il Sistema di Pianificazione del Trattamento

L'utilizzo di tecniche di irraggiamento avanzate, in grado di garantire un'alta selettività nelle modalità di rilascio della dose sia fisica che biologica, comporta la necessità di servirsi di altrettanto avanzati metodi di simulazione numerica che consentano al medico radioterapista e allo specialista in fisica medica di confrontare in via preliminare i risultati attesi da differenti piani di trattamento e scegliere tra questi quello ottimale, nel minor tempo possibile tra la diagnosi e l'inizio della terapia. L'insieme di *software* impiegati a tal fine prende il nome di *Sistema di Pianificazione del Trattamento* (*Treatment Planning System* - TPS) ed è l'oggetto del presente capitolo [15] [3] [19] [26] [7].

Il TPS si articola nelle seguenti fasi:

- acquisizione delle immagini diagnostiche (*imaging*);
- localizzazione ed estrazione dei contorni (*contornamento*) del bersaglio tumorale e degli organi a rischio (*Organ At Risk* - OAR);
- simulazione del trattamento:
  - scelta dei parametri del fascio (orientazione e numero di campi, fluenza);
  - calcolo della distribuzione di dose;
- attuazione del trattamento e *follow-up*.

È possibile osservare come ci sia il coinvolgimento di diverse discipline caratterizzate da una forte interdipendenza.

## 3.1 Acquisizione delle immagini diagnostiche

Tra le tecniche di *imaging* che, grazie ai più recenti sviluppi, hanno consentito una visualizzazione molto precisa e selettiva della struttura anatomica e dei volumi di interesse, la tomografia assiale computerizzata (*Computed Tomography* o CT è la più comunemente impiegata nei TPS. Nella CT vengono effettuate una serie di scansioni planari (*proiezioni*) in più sezioni della zona di indagine interessata mediante fasci di raggi X, misurando l'intensità del fascio in uscita. Il fascio viene attenuato differentemente a seconda dei tessuti attraversati, ovvero dei differenti coefficienti di attenuazione: ad esempio, nei tessuti a più alto numero atomico, come le ossa, sarà predominante l'assorbimento fotoelettrico rispetto ai tessuti di più basso numero atomico (*tessuti molli*) e il fascio risulterà più attenuato nel primo caso. I coefficienti di attenuazione, noti per la maggior parte dei tessuti biologici e ricavati dalla risoluzione inversa dell'equazione 1.10 in due dimensioni, possono essere così 'mappati' in una matrice mediante opportuni algoritmi di ricostruzione. Si applica successivamente la conversione in *Hounsfield Units* - HU, secondo l'espressione:

$$HU = \frac{\mu - \mu_{\text{acqua}}}{\mu_{\text{acqua}} - \mu_{\text{aria}}} \cdot 1000 \tag{3.1}$$

A ciascuna unità Hounsfield è associata un'intensità di colore differente nella scala dei grigi, conversione dipendente dalla scelta del contrasto ottimale per la visualizzazione dei vari tessuti al variare del tipo di esame effettuato.

In situazioni cliniche particolari può essere necessario integrare le informazioni ottenute dalla CT con altre tecniche di *imaging*, tipicamente la risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging* - MRI) che fornisce un aumentato contrasto tra i tessuti o la tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography* - PET) che aggiunge informazioni funzionali sul metabolismo delle cellule neoplastiche.

### 3.1.1 Lo standard DICOM

Lo standard DICOM (*Digital Image COmunication in Medicine*) nasce allo scopo di archiviare le immagini diagnostiche in un formato indipendente dalla macchina specifica con cui sono state acquisite, in modo da permettere l'interscambio di dati tra più reparti di un ospedale o tra più strutture ospedaliere. Ha una struttura modulare orientata agli oggetti, dunque facilmente modificabile e ampliabile, e contiene, oltre all'immagine vera e propria una grande quantità di informazioni (dati del paziente, dell'ospedale, del produttore del macchinario, tipo di esame, eventuale piano di cura, ecc.) sintetizzate nella sua intestazione (*header*). I *files* DICOM hanno dimensioni elevate e contengono dati sensibili, motivo per cui sono spesso necessarie procedure di compressione e anonimizzazione.

## 3.2 Localizzazione e contornamento

A partire dall'immagine diagnostica, la fase di localizzazione e contornamento consiste nell'individuare mediante algoritmi di sezionamento il bersaglio tumorale e gli organi a rischio (*Organ At Risk* - OAR), ovvero gli organi sensibili circostanti il bersaglio, sulla base delle indicazioni del medico radioterapista a valle della diagnosi. Il contorno del bersaglio tumorale è definito tenendo conto delle norme nei rapporti 50 e 62 della ICRU che definisce tre tipi di volume:

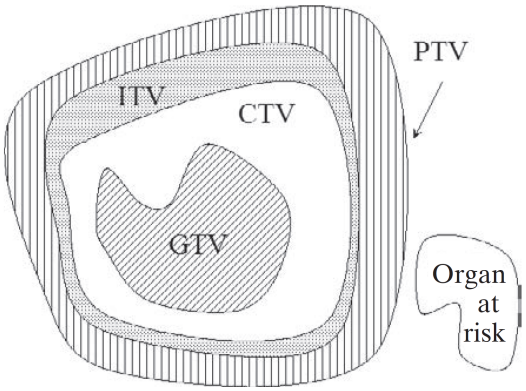



Figura 3.1: Rappresentazione dei GTV, CTV, ITV, PTV, OAR secondo i rapporti 50 e 62 della *International Commission on Radiological Units* [23].

- *Gross Tumor Volume* (GTV), corrispondente al volume del tumore visibile o dimostrabile;
- *Clinical Target Volume* (CTV), pari al GTV più un volume circostante che si ritiene poter essere sede di zone a rischio per lo sviluppo di ulteriori cellule neoplastiche; può essere definito come pari al GTV più un margine fisso (solitamente 1 cm) o in alcuni casi coincidere con esso;
- *Internal Target Volume* (ITV), procedendo verso l'esterno del CTV, aggiunge un ulteriore margine relativo ai possibili spostamenti del sistema di riferimento del paziente, vale a dire spostamenti causati dal movimento degli organi ad esempio conseguente alla respirazione;
- *Planning Target Volume* (PTV), volume per il quale vengono calibrati i parametri del fascio tenendo conto dell'effetto netto di tutte le possibili variazioni geometriche: esso contiene l'ITV e considera le incertezze legate al posizionamento del paziente e alle tolleranze tecniche dei macchinari.

A seconda dell'organizzazione funzionale degli organi a rischio è possibile distingue organi a comportamento seriale da organi a comportamento parallelo. Per i primi, il danneggiamento di una sub-unità funzionale determina un'alterazione dell'intera struttura, per i secondi ciascuna sub-unità è indipendente dalle altre. Tipicamente i vincoli di dose sono prescritti in termini di dose massima ammissibile - volume massimo che non può ricevere una dose maggiore od uguale ad un valore dato - sugli organi seriali e dose media sugli organi paralleli.

## 3.3 Simulazione del trattamento: il metodo Monte Carlo

Il metodo Monte Carlo è un metodo statistico basato sulla simulazione numerica di un fenomeno di natura stocastica o di un sistema per il quale possa essere definita una corrispondenza con un modello probabilistico. La simulazione numerica di un codice Monte Carlo, consiste nel campionamento di variabili casuali distribuite secondo leggi di probabilità specifiche del fenomeno in esame. La variabile casuale è definita opportunamente a seconda della quantità che si vuole stimare, cui tende, per

un numero elevato di esperimenti, il valore atteso della distribuzione della variabile stessa, in uscita dal codice insieme all'incertezza ad esso associata.
In altri termini, se ci si focalizza sulla simulazione di un fenomeno reale, l' 'esperimento numerico' effettuato durante l'esecuzione del programma è una riproduzione astratta del fenomeno stesso, e il risultato ottenuto in termini medi è tanto più affidabile quanto maggiore è il numero di esperimenti effettuati. Per sistemi complessi, ciò è la causa dell'elevato costo computazionale del metodo: una simulazione completa necessita di tempi elevati per concludersi, al fine di soddisfare l'incertezza minima richiesta.

Nel caso delle applicazioni ai fenomeni associati alle radiazioni, il codice simula il trasporto di milioni di particelle attraverso la materia per una fissata configurazione geometrica della sorgente e del mezzo attraversato: la 'popolazione' in esame è l'insieme di tutte le possibili 'storie' di ciascuna particella; ciascuna storia o *random walk* è il percorso della particella nel mezzo secondo tutte le possibili interazioni che possono succedersi, governate dalla loro probabilità di accadimento.
Nelle simulazioni effettuate in ambito radioterapico, la distribuzione di dose è calcolata accumulando gli eventi di ionizzazione che provocano deposizione di energia in ciascun *voxel*. Si stima che per ottenere una precisione adeguata siano necessarie dalle poche centinaia di milioni a miliardi di storie [15]. Un esempio di codice Monte Carlo utilizzato nei TPS è GEANT4, programma in linguaggio C++ sviluppato al CERN (*Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire*) e utilizzato da I-See nei *software* sviluppati dalla società.

La simulazione del trattamento in un TPS può essere *diretta* o *inversa*:

- nella pianificazione diretta (o *forward planning*), i parametri del fascio quali energia cinetica iniziale, fluenza, direzione, vengono modificati dall'utente in più simulazioni consecutive, fino all'ottenimento della distribuzione di dose che meglio si conforma al bersaglio;

- nella pianificazione inversa (o *inverse planning*) a partire dalla distribuzione di dose prescritta dal medico radioterapista, si cercano i parametri del fascio tali da riprodurla su paziente mediante un algoritmo di ottimizzazione: l'ottimizzazione necessita della definizione di determinate funzioni obiettivo da massimizzare o minimizzare e, data l'elevata dimensionalità del problema e la presenza di

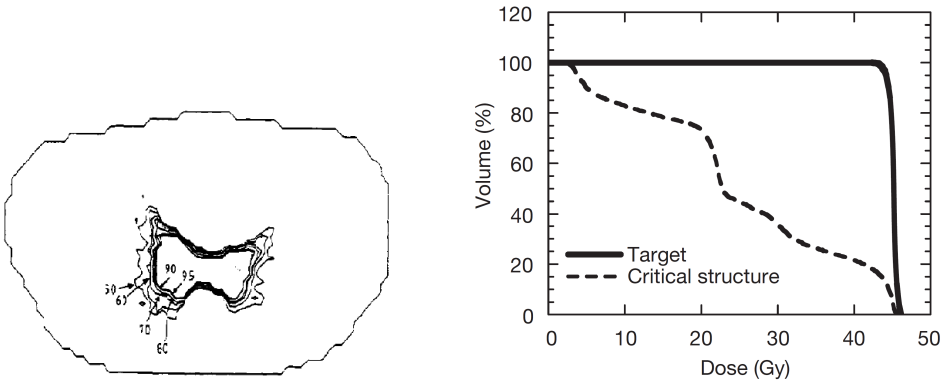
vincoli in contrapposizione fra loro (massima dose al bersaglio, minima dose ai tessuti sani), non è detto che converga.

## 3.4 Strumenti di confronto tra più piani

La comparazione tra i risultati terapeutici attesi dai differenti piani di trattamento ottenuti dal TPS è basata principalmente sull'analisi della distribuzione di dose fisica. Ciò è dovuto al fatto che ad oggi non esiste ancora una caratterizzazione quantitativa precisa dei modelli radiobiologici a partire dai dati clinici disponibili in letteratura. La visualizzazione dei risultati del TPS avviene prevalentemente tramite due strumenti: le curve isodose e gli istogrammi dose-volume (*Dose-Volume Hystogram* - DVH).

**Curve isodose**
Le curve isodose sono costruite a partire dai punti del dominio spaziale in cui viene suddiviso il bersaglio che ricevono la stessa quantità di dose. Esse permettono di valutare il piano di trattamento su più sezioni e di individuare eventuali regioni sottodosate del bersaglio o sovradosate di un volume di interesse (*hot spot*). Se i vincoli sugli organi a rischio risultano rispettati, la bontà del piano può essere misurata dal rapporto tra la dose all'isocentro e la dose in periferia, rapporto che dovrebbe essere dell'ordine del 95-100%.

**Istogrammi dose-volume** Gli istogrammi dose-volume, generalmente in forma cumulativa, contengono un'informazione aggiuntiva rispetto alle isodosi dal momento che permettono di quantificare la dose ricevuta dal PTV e dai volumi di interesse in termini volumetrici. Dall'osservazione del DVH è possibile verificare se si ha superamento di un vincolo sulla dose massima ammissibile da parte di una struttura: sulle ordinate si legge la percentuale di volume che riceve una dose maggiore o uguale alla dose indicata dalle ascisse. Sia il DVH del PTV che i DVH dei volumi di interesse partono dunque dalla ordinata corrispondente al 100% per poi avere, idealmente, un profilo rettangolare il primo e un profilo rapidamente decrescente i secondi.




(a) (b)

Figura 3.2: Esempio di curve isodose (a) [28] e DVH cumulativi del *target* e di volume di interesse (b) [23].

# Capitolo 4

# Simulazioni effettuate: pianificazione inversa con *Planit*

*Planit* è un *software* di pianificazione del trattamento sviluppato da I-See s.r.l. che simula la modulazione attiva del campo di irraggiamento del paziente sia con protoni che con ioni carbonio. Il programma è scritto in C++ sfruttando l'architettura modulare propria della programmazione orientata agli oggetti: è possibile intervenire agevolmente all'interno di ciascuna classe ed effettuare le modifiche necessarie al caso studio specifico, quali la scelta del tipo di particelle impiegate o la posizione della sorgente.

Trattandosi di un programma di pianificazione inversa, lo scopo del calcolo è l'ottimizzazione dei parametri del campo sulla base dei vincoli prescritti di dose massima e uniforme all'interno del bersaglio e dose minima nei tessuti circostanti. L'algoritmo di ottimizzazione, di tipo iterativo, importa una libreria di dati precalcolati con il codice Monte Carlo GEANT4, contenente i profili di distribuzione di energia depositata dalle particelle in acqua in funzione della profondità al variare dell'energia cinetica iniziale del fascio e restituisce i valori di fluenze ottimali per ciascun fascio del campo di irraggiamento. Nelle simulazioni oggetto del presente capitolo si analizzano i dati in uscita da *Planit* al variare delle librerie inserite in input nel programma, nell'irraggiamento di un bersaglio con fasci di protoni. In particolare, le librerie utilizzate [13] fanno riferimento al modello della linea di fascio del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia [6]. Nel CNAO, il fascio di particelle in uscita dal sincrotrone viene trasportato in tre sale di trattamento, due

a fasci orizzontali e una servita da due fasci di direzione orizzontale e verticale. Il fascio è distribuito con tecnica di modulazione attiva mediante due coppie di magneti dedicati alla traslazione nelle due direzioni orizzontale e verticale. A valle dei magneti deflettori il fascio esce dal tubo a vuoto attraverso una finestra ed entra nel *nozzle* (figura 4.1) costituito dal sistema di monitoraggio del fascio (BOX1 e BOX2), dai *range shifter* e da due o un unico *ripple filter* nel caso di irraggiamento con ioni carbonio o con protoni, rispettivamente.

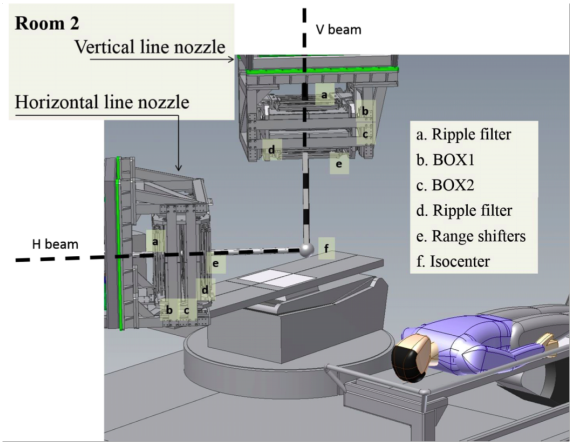



Figura 4.1: Schema del *nozzle* della sala di trattamento a due fasci del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica [11]

La prima fase del lavoro ha riguardato la pianificazione inversa dell'irraggiamento con protoni di un fantoccio ad acqua utilizzando i dati della linea di fascio senza *ripple filter*. La simulazione con fantoccio ad acqua, di densità e configurazione geometrica nota, è necessaria alla verifica e alla calibrazione dei parametri del programma: si sono inseriti *target* e volumi di interesse virtuali e si è cambiata l'orientazione del fascio al fine di calcolare la matrice di dose e visualizzare le curve isodose e gli istogrammi dose-volume.

Nella successiva simulazione si è utilizzato il modello della linea di fascio con *ripple filter* per valutarne l'impatto sulla conformità della distribuzione di dose anche in relazione alla presenza di vincoli tecnici reali sui valori di energia cinetica del fascio consentiti dalla linea utilizzata. Infine si è effettuata la simulazione di un caso clinico [17] riguardante un adenoma cerebrale, utilizzando la linea di fascio con e senza *ripple filter*, evidenziando i risultati ottenuti e le relative criticità.

## 4.1 Architettura del programma

Seguendo la lettura delle classi del programma, la struttura di *Planit* si articola nei seguenti punti:

**dati di input:**
importazione delle immagini CT e definizione del *target*;
mappatura nel sistema acqua-equivalente;
importazione dati di libreria;

**impostazioni del campo:**
scelta della posizione della sorgente e della direzione del campo di irraggiamento;

**calcolo dei parametri del fascio e ottimizzazione:**
calcolo delle energie cinetiche del campo;
calcolo dell'energia depositata e della dose;
calcolo delle fluenze ottimali mediante algoritmo di ottimizzazione;

**elaborazione dei risultati:**
costruzione matrice di dose;
costruzione DVH.

### 4.1.1 Dati di input

Dopo aver importato la CT, precedentemente convertita dal formato DICOM in binario, il programma crea il modello 3D all'interno del quale viene simulato l'irraggiamento. Si considerano due sistemi di riferimento:

- il sistema di riferimento della CT o *Target Reference System* (TRS) avente assi $x$, $y$, $z$ paralleli al piano sagittale, al piano coronale e alla direzione assiale della scansione, rispettivamente;

- il sistema di riferimento del fascio (*Beam Reference System* - BRS) avente asse $x$ coincidente con la direzione di propagazione del fascio e asse $z$ rivolto verso l'alto.

*Planit* costruisce una griglia virtuale di *voxel* nel BRS e con un algoritmo di riempimento colloca i dati della CT e del *target* nella griglia.

Per tradurre le informazioni sulle densità relative ai differenti tessuti a partire dalle unità di Hounsfield si utilizza una curva di calibrazione [25] [21] specifica per il macchinario con cui è stata eseguita la CT, che lega le HU alla lunghezza acqua-equivalente (*Water-Equivalent Path Length* - WEPL). Il concetto di densità, percorso e spessore acqua-equivalente è largamente utilizzato nella pianificazione del trattamento in protonterapia. La densità acqua-equivalente di un campione di materiale di un dato spessore sottoposto a un campo di radiazione è pari alla densità di un materiale costituito da acqua, di uguale spessore, che provoca la stessa perdita di energia del campione di materiale (Report 78 dell'ICRU). Una dettagliata mappa dei poteri frenanti relativi del mezzo rispetto all'acqua nella regione anatomica di interesse fornisce le informazioni necessarie per il calcolo del *range* dei protoni e il successivo calcolo di dose. Il programma sfrutta tale proprietà e in questa fase calcola nuovamente la posizione di tutti i tessuti della CT rimappandoli nel sistema acqua-equivalente. È da sottolineare come la conversione da HU, misura dell'attenuazione dei fotoni in acqua e dunque di differenti meccanismi di interazione radiazione-materia, a potere frenante relativo dei protoni comporti un'incertezza aggiuntiva sulla determinazione del *range* dei protoni, che può diventare significativa nel caso di tessuti con eterogeneità molto marcate. In questo senso, la definizione di un'adeguata curva di calibrazione costituisce un passaggio critico ed è di recente interesse il riferimento a misurazioni dirette con tecniche di *imaging* basate sull'utilizzo di fasci di protoni [2] [5]

Tra i dati di input, il programma importa le librerie relative ai modelli della linea di fascio del CNAO. Il vantaggio del *software* in termini di velocità di esecuzione è legato, come si è detto, all'aver precalcolato la distribuzione di energia depositata a differenti profondità in un volume d'acqua attraverso una simulazione Monte Carlo completa del trasporto del fascio di particelle a partire dalla finestra di entrata nel *nozzle* fino al bersaglio. La mappatura in WEPL dei tessuti della CT consente di utilizzare direttamente tali valori di energia nel successivo algoritmo di ottimizzazione. La simulazione Monte Carlo del modello della linea di fascio [13] determina l'energia depositata in *slice* d'acqua collocate a differenti profondità rispetto alla sorgente e ad una distanza di 10 $\mu$m l'una dall'altra per 40 cm di lunghezza, per valori di energia cinetica iniziale compresi tra 20 e 250 MeV a intervalli di 10 MeV. Nel presente lavoro si utilizzeranno due modelli relativi all'irraggiamento con protoni, uno con *ripple fiter*

e l'altro senza *ripple filter*. Per eseguire la pianificazione inversa in *Planit* a partire da tali valori, consistenti in 40 000 punti per fascio per 24 fasci per ciascun modello, è stato però necessario costruire due librerie compatte, selezionando 79 punti per fascio, distribuiti in maniera più densa in prossimità del picco, laddove il gradiente di energia depositata è più elevato per ridurre gli errori legati all'interpolazione (figura 4.2a).

### 4.1.2 Impostazioni del campo

L'irraggiamento del bersaglio, basato sulla modulazione attiva del fascio, viene modellato in *Planit* utilizzando la tecnica del *voxel scanning* basata sulle seguenti ipotesi:

- il campo di irraggiamento è suddiviso in fascetti monoergetici collimati (*pencil beam*), ciascuno con picco di Bragg localizzato nell'isocentro di ciascun *voxel*;
- l'irraggiamento da parte di ciascun *pencil beam* viene effettuato un *voxel* alla volta (*step-and-shoot mode*); il numero di *pencil beam* è dunque pari al numero di *voxel*.

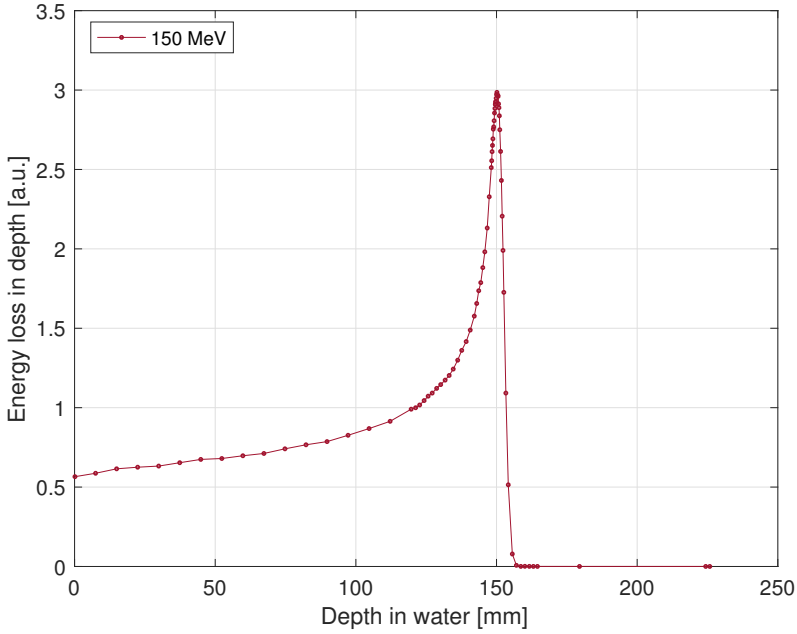
Il set di *voxel*, indicato con $\{\lambda\}$, e il set di *pencil beam*, indicato con $\{\eta\}$, possono essere ordinati in maniera arbitraria, avendo posto:

$$\eta = \lambda$$

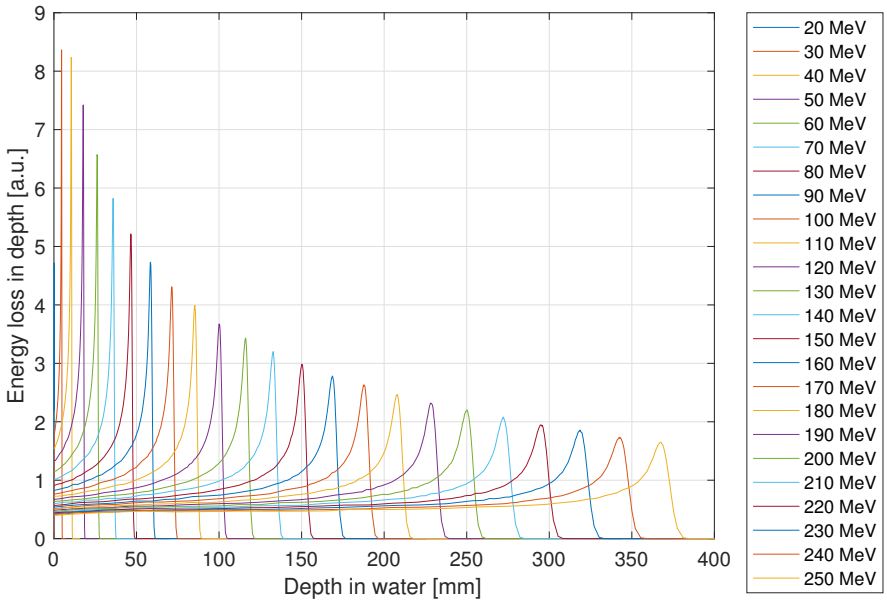
con $\eta$ fascio che punta al $\lambda$-esimo *voxel*.
In questa fase del programma è possibile impostare le coordinate della sorgente insieme alle coordinate dell'isocentro del *target*. Risultano dunque fissate le direzioni $(\theta(\eta), \phi(\eta))$ di ciascun fascio che punta a ciascun *voxel*. La sorgente deve essere collocata ad una distanza sufficiente a poter considerare i fasci paralleli all'asse x del BRS [5].

### 4.1.3 Calcolo dei parametri del fascio e ottimizzazione

A partire dai dati di libreria, *Planit* calcola, per ogni fascio $\eta$ che punta ad un dato *voxel* $\lambda$ del bersaglio, il valore di energia cinetica iniziale $E_{\mathrm{k}}(\eta = \lambda)$ tale da




(a)




(b)

Figura 4.2: Profilo energia depositata-profondità in acqua per un fascio di protoni da 150 MeV (a) e per tutti i fasci di energie comprese tra 20 e 250 MeV, ottenuti selezionando i dati del modello della linea senza *ripple filter*. I 79 punti scelti sono più densi in prossimità del picco.

localizzare il picco nell'isocentro del *voxel* considerato:

$$E_{\mathrm{k}}(\eta) = E'_{\mathrm{k}}(m) + (x_{\mathrm{w}}(\lambda) - x'_{\mathrm{peak}}(m))\frac{(E'_{\mathrm{k}}(m+1) - E'_{\mathrm{k}}(m)}{(x'_{\mathrm{peak}}(m+1) - x'_{\mathrm{peak}}(m))} \tag{4.1}$$

con

- $x_{\mathrm{w}}(\lambda)$ coordinata dell'isocentro del $\lambda$-esimo *voxel* nel sistema acqua-equivalente,
- $x'_{\mathrm{peak}}(m)$ e $x'_{\mathrm{peak}}(m+1)$ coordinate del picco di Bragg dei fasci $m$ ed $m+1$, rispettivamente, in input dalla libreria e tali che $x'_{\mathrm{peak}}(m) < x_{\mathrm{w}}(\lambda) < x'_{\mathrm{peak}}(m+1)$,
- $E'_{\mathrm{k}}(m)$ e $E'_{\mathrm{k}}(m+1)$ energie cinetiche dei fasci $m$ ed $m+1$, rispettivamente, in input dalla libreria.

Successivamente si determina l'energia depositata per unità di percorso $E_{\mathrm{d}} = E_{\mathrm{d}}(E_{\mathrm{k}}, x_{\mathrm{w}})$ utilizzando nuovamente i dati di libreria: una prima interpolazione fissa la profondità in corrispondenza della quale si vuole calcolare l'energia, una seconda interpolazione calcola l'energia depositata in quel punto. Si ottiene un set di $\eta = \lambda$ profili di energie depositate in funzione della profondità (in 79 punti) e dell'energia cinetica iniziale del fascio. Nelle seguenti simulazioni si farà riferimento alla distribuzione di dose lungo l'asse centrale di ciascun *pencil beam*: la dose $D(\eta, \lambda)$ nel sistema acqua-equivalente è calcolata come valore medio dell'energia depositata all'interno del $\lambda$-esimo *voxel*, ottenuto attraverso un'integrazione lungo l'asse x del BRS per ciascun *voxel*. Le dimensioni del *voxel* scelte, dipendenti a loro volta dalla risoluzione della CT, influiscono sulla successiva risoluzione della dose: tali dimensioni devono essere sufficientemente grandi da permettere una risoluzione del successivo algoritmo di ottimizzazione in tempi ridotti e sufficientemente piccole da consentire di ottenere un'adeguata risoluzione spaziale [5].

A questo punto del calcolo, il metodo *optimisation* definisce il sistema di fluenze ottimali $\{w(\eta)\}$ al fine di conformare la dose al bersaglio e minimizzare la dose agli organi circostanti, secondo i vincoli prescritti. La fluenza viene ottimizzata, per ogni fascio, lungo lo spessore di ciascun *voxel* visto secondo la direzione di propagazione

del fascio (*Beam's Eye View* - BEV). Il problema di ottimizzazione è risolto attraverso un algoritmo iterativo, impostando un sistema lineare del tipo:

$$D_{\text{req}}(\lambda) = \sum_{\eta=1}^{N_{\text{beams}}} w(\eta) D(\eta, \lambda) \tag{4.2}$$

con $D_{\text{req}}(\lambda)$ dose richiesta nel $\lambda$-esimo *voxel*. L'algoritmo si arresta dopo $n$ iterazioni, quando si ottiene il set di fluenze $\{w(\eta)^n\}$ e la funzione obiettivo definita come:

$$F(n) = \sqrt{\sum_{\lambda=1}^{N_{\text{voxels}}} \left( D_{\text{req}}(\lambda) - \sum_{\eta=1}^{N_{\text{beams}}} w^n(\eta) D(\eta, \lambda) \right)^2} \tag{4.3}$$

risulta minore o uguale ad una tolleranza specificata. Il set di dosi $\{D(\eta, \lambda)\}$ è collocato in una matrice quadrata, ordinando opportunamente il numero di *voxel* e il numero di fasci. La presenza del picco di Bragg, infatti, fa sì che il contributo massimo della dose sia localizzato nel $\lambda$-esimo *voxel* dal fascio che punta a quel dato *voxel* (contributo $D(\lambda, \lambda)$) e la matrice può essere costruita in modo da risultare quasi-diagonale. Inoltre, con riferimento al BEV, i picchi di Bragg dei fasci che puntano ai *voxel* situati a maggiore profondità saranno perturbati in misura minore dai fasci che puntano ai *voxel* precedenti: il calcolo di ottimizzazione inizia dalla valutazione della fluenza dei picchi distali che necessiteranno di minori correzioni nella determinazione della fluenza ottimale nelle successive iterazioni. Queste due proprietà rendono l'algoritmo di ottimizzazione estremamente veloce con tempi di risoluzione dell'ordine di qualche minuto. Tuttavia, data l'elevata dimensionalità del problema e la presenza di vincoli in contrapposizione fra loro (massima dose al bersaglio, minima dose ai tessuti sani), non è assicurata la convergenza ad ogni simulazione [5].

### 4.1.4 Elaborazione dei risultati

Il passaggio finale del programma prevede la costruzione della matrice di dose: se il *voxel* è attraversato più di una volta, si accumula in ciascun *voxel* l'energia depositata da ciascun fascio. Si ritorna infine dal sistema acqua-equivalente nel BEV al sistema di riferimento originale della CT, dividendo ciascun contributo per la densità dei tessuti reali. A partire dalla matrice di dose si costruiscono le curve

isodose e gli istogrammi dose-volume che costituiscono gli output fondamentali per la valutazione complessiva del piano di trattamento.

## 4.2 Fantoccio ad acqua

L'irraggiamento del fantoccio ad acqua rientra nelle procedure di calibrazione del fascio e verifica del TPS effettuate a cadenza giornaliera nel programma di garanzia di qualità di un qualsiasi centro di trattamento. Per lo svolgimento delle seguenti simulazioni, è stato costruito un fantoccio ad acqua considerando una CT di dimensioni simili a quelle di un esame diagnostico della regione testa-collo. Si inserisce al suo interno un bersaglio virtuale, in corrispondenza del quale calcolare gli output del programma, insieme a due volumi di interesse, VOI1 e VOI2, localizzati nelle sue vicinanze come mostrato in figura 4.3. Gli indici $i$, $j$, $k$ fanno riferimento alle posizioni dei *pixel* della CT nelle coordinate $x$, $y$, $z$ del TRS, rispettivamente. Per ottenere la posizione assoluta nel sistema $xyz$ è sufficiente moltiplicare gli indici $ijk$ per la risoluzione della CT. Il *target* inserito è di forma regolare, con 16 *voxel* lungo $i$ e 11 *voxel* lungo $j$, per 3 *slice* lungo $k$ inserite in corrispondenza delle *slice* 5, 6, 7 della CT. In totale il numero di *voxel* del *target* è pari a 528 per cui il campo di irraggiamento sarà costituito da un uguale numero di *pencil beam*. Per la visualizzazione e lo studio dei risultati, si sono scritti ed esportati dei *file* di output in punti chiave dello svolgimento dell'algoritmo, successivamente rielaborati in ambiente MATLAB.

| Fantoccio ad acqua | | |
|---|---|---|
| dimensioni CT | 200 x 200 *pixel* | 10 *slice* |
| risoluzione CT [mm] | 1 x 1 x 3 | |
| dimensioni *target* | 528 *voxel* | 3 *slice* |
| dimensioni VOI 1 | 288 *voxel* | 3 *slice* |
| dimensioni VOI 2 | 363 *voxel* | 3 *slice* |

Tabella 4.1: Dati geometrici relativi al fantoccio ad acqua

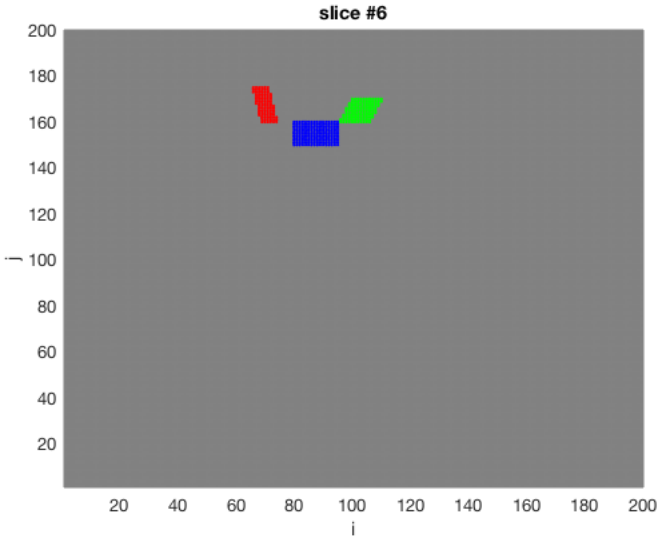



Figura 4.3: CT del fantoccio ad acqua relativa alla *slice* #6. Si osservano gli elementi virtuali inseriti: il *target*, in blu, il VOI1, in rosso, e il VOI2, in verde.

### 4.2.1 Fascio orizzontale, linea senza *ripple filter*

Nella prima simulazione si è irraggiato il fantoccio con un fascio orizzontale, avendo posto le coordinate della sorgente nel TRS pari a:

$$x = -100\,\text{cm} \qquad y = 15.5\,\text{cm} \qquad z = 1.5\,\text{cm}$$

con $y$ e $z$ coincidenti con le corrispondenti coordinate dell'isocentro del *target*.

Nella figura 4.4 è possibile osservare i profili di energia depositata per unità di percorso in funzione dei 79 punti collocati lungo la direzione di propagazione del fascio, determinati a valle del calcolo dell'energia cinetica di ciascun *pencil beam* che punta a ciascun *voxel* e della doppia interpolazione, come descritto nel paragrafo 4.1.3, per un totale di 528 fasci.

I valori di energia cinetica dei *pencil beam* sono compresi approssimativamente tra 106 e 117 MeV circa per ciascuna fila di *voxel* al variare di $j$. Ciò è coerente con la posizione del bersaglio, localizzato ad una profondità di 80 mm nel fantoccio e avente uno spessore di 15 mm. I picchi di Bragg dei fasci che puntano ai *voxel* collocati a maggiore profondità sono, a parità di numero di particelle del fascio, più bassi e larghi a causa dell'aumento del fenomeno del *range straggling* all'aumentare

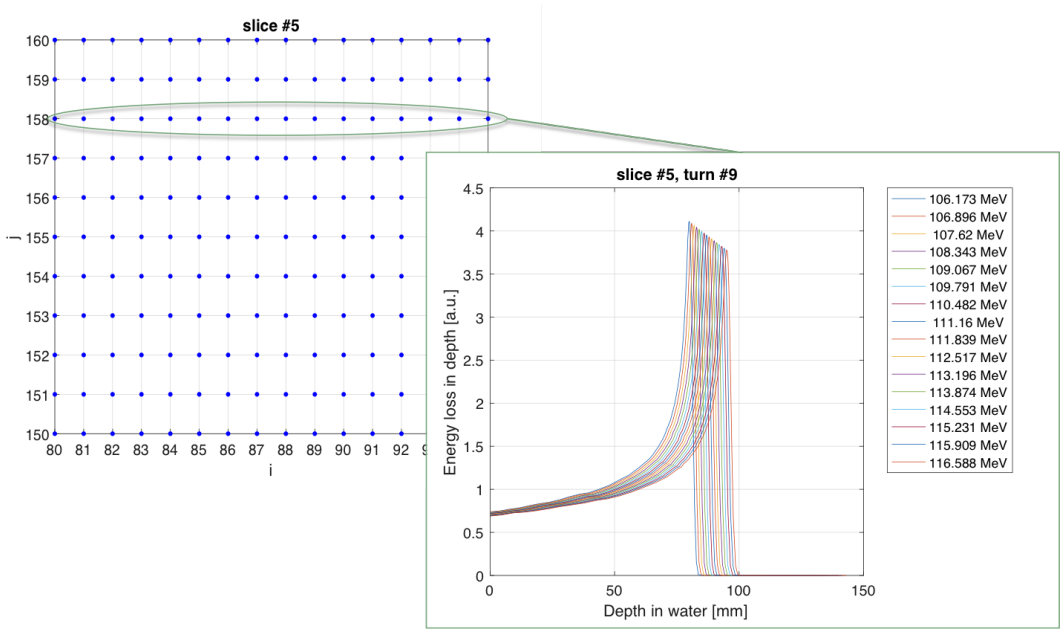



Figura 4.4: Profili di energia depositata per unità di percorso in funzione della profondità nel *target*, relativi alla fila #11 della *slice* #5 (fascio orizzontale, linea senza *ripple filter*).

dell'energia.

Nell'algoritmo di ottimizzazione sono quindi calcolate le fluenze ottimali per ciascun fascio (vettore di 528 elementi) tali da conformare la dose rilasciata al bersaglio: ai picchi distali viene attribuito un peso (ovvero una fluenza) maggiore, viceversa a quelli collocati a minore profondità. Il profilo di dose ottenuto, relativamente alla stessa *slice* e alla stessa fila, è riportato in figura 4.5: è possibile osservare la presenza del picco di Bragg allargato che ricopre in maniera altamente uniforme la dimensione longitudinale del *target*.

Infine, una volta esportata la matrice di dose, si costruiscono le curve isodose e i DVH relativi alla regione interna al *target* (PTV) e ai due volumi di interesse (figura 4.8). Tali diagrammi permettono di estrapolare un'informazione globale sulla bontà del piano di trattamento. In particolare, nella figura 4.6a si sono sovrapposti alle curve isodose i *voxel* costituenti il *target*, visualizzando un alto grado di conformità della distribuzione di dose: la distanza tra la curva corrispondente al 90% della dose e quella del 10% nella regione distale del bersaglio è dell'ordine di pochi millimetri, a conferma della ripida discesa del profilo di dose dopo il picco (*fall-off*). Il DVH della

regione interna al *target* ha un profilo quasi-rettangolare, evidenziando una copertura del PTV che si avvicina di molto al totale. Il DVH relativo al VOI1 descrive come approssimativamente il 6% del volume riceva una dose maggiore o uguale all'80%, per poi decrescere lentamente; il DVH del VOI2 è praticamente nullo nella regione delle dosi medio-alte e trascurabile nella regione delle basse dosi.

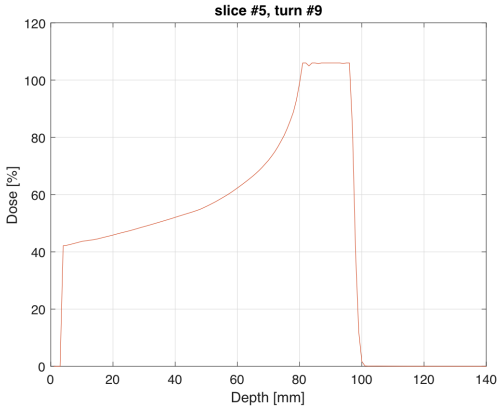



Figura 4.5: Profilo di dose in funzione della profondità nel *target*, relativo alla fila #9 della *slice* #5 (fascio orizzontale, linea senza *ripple filter*).

### 4.2.2 Somma di due campi, linea senza *ripple filter*

*Planit* consente di effettuare l'ottimizzazione del piano di trattamento un singolo campo alla volta. Per valutare l'effetto della sovrapposizione di più di un campo, si è irraggiato il *target* con un fascio obliquo, utilizzando una sorgente di coordinate:

$$x = -200\,\text{cm} \qquad y = 400\,\text{cm} \qquad z = 1.5\,\text{cm}$$

Si riportano nel seguito le curve isodose e i DVH ottenuti.

A questo punto, si combinano linearmente i due campi attribuendo a ciascuno di essi un peso pari a 0.5. Il DVH relativo al volume interno al PTV (figura 4.8b) risulta globalmente peggiorato rispetto alla situazione di irraggiamento da singolo campo orizzontale, mostrando un maggiore sottodosaggio dei volumi irraggiati. Tuttavia, si può osservare un vantaggio in termini di dose rilasciata al VOI1: infatti, sebbene aumenti la percentuale di volume irraggiata nelle regioni delle basse dosi, si ha una corrispondente diminuzione della percentuale di volume irraggiata con dosi maggiori

o uguali al 40%. Ciò può determinare la scelta di questo tipo di trattamento nel caso in cui i vincoli di dose sul volume di interesse, in termini di volume massimo che non può ricevere un valore di dose superiore ad un dato limite, siano più stringenti.

### 4.2.3 Confronto linea con e senza *ripple filter*

Il *ripple filter* è un dispositivo di modulazione passiva che consente di allargare i singoli picchi che si sovrappongono durante la costruzione di un picco di Bragg allargato lungo la direzione longitudinale al fine di rendere più omogenea la dose e minimizzare le oscillazioni che si presentano nella regione del SOBP. La configurazione geometrica del filtro del CNAO [6] è mostrata in figura 4.9a: il filtro ha profilo triangolare rivolto di fronte alla direzione del fascio e le sue prestazioni sono state validate con simulazioni Monte Carlo complete [4]. In figura 4.9b si confrontano i profili di energia depositata-profondità per un fascio di protoni da 70 MeV delle due librerie relative ai due modelli della linea di fascio utilizzati [13]: la curva in blu si riferisce alla linea di fascio senza *ripple filter*, utilizzata nelle precedenti simulazioni; quella in rosso è relativa alla linea con *ripple filter* e presenta un picco di Bragg visibilmente più largo e basso a causa delle aumentate interazioni cui sono soggette le particelle che attraversano il materiale interposto.

Dopo aver importato la nuova libreria della linea con *ripple filter*, si è effettuata una simulazione di irraggiamento con fascio orizzontale, per confrontare gli output del programma con il caso precedente. Dal confronto tra i risultati ottenuti dalle due linee di fascio, si potrebbe concludere globalmente che non ci sia un'apprezzabile differenza tra i due casi. Con riferimento al profilo dose-profondità (figura 4.10), il SOBP ottenuto dalla linea senza *ripple filter* presenta un andamento più uniforme rispetto al caso con *ripple filter*. Le curve isodose (figura 4.11) e i DVH (figura 4.12) non mostrano particolari differenze, eccetto che per la presenza di un andamento leggermente smussato nel profilo discendente del DVH relativo al PTV nel caso della linea con *ripple filter*.

Per osservare i risultati più nel dettaglio, si è ricostruito in fase di *post-processing* il picco di Bragg allargato, moltiplicando ciascun profilo di energia depositata per unità di percorso (curve in figura 4.4) per la corrispondente fluenza in uscita dall'algoritmo di ottimizzazione. I profili ottenuti sono quelli di figura 4.13. Anche in questo caso, non è osservabile una significativa differenza tra i due picchi di Bragg allargati.

Tuttavia, si può notare la presenza di alcune oscillazioni nel SOBP rispetto al profilo dose-profondità ottenuto in output dal programma (figura 4.10). Ciò è probabilmente dovuto alla più alta risoluzione con cui sono stati sommati i picchi nel codice di *post-processing*, informazione che in *Planit* è persa a causa dell'integrazione nella dimensione laterale del *voxel*. Le curve in uscita dal programma nascondono dunque delle potenziali disomogeneità, a beneficio di una più rapida risoluzione del problema, di cui è necessario tenere conto.

In particolare, questo aspetto diventa ancora più marcato nel caso in cui intervengano ulteriori vincoli tecnici in fase di impostazione dei parametri del fascio durante il trattamento vero e proprio. Infatti, sebbene l'utilizzo del sincrotrone come acceleratore di protoni permetta di modulare l'energia cinetica con cui il fascio viene estratto, ciò può essere realizzato nella pratica per un numero limitato di energie dal momento che la durata di una seduta di trattamento non può essere superiore ai 2 minuti circa ed è necessario ridurre i tempi morti presenti tra più fasi consecutive di spillamento del fascio. Per visualizzare l'effetto di questo vincolo, si sono selezionati i fasci di energia cinetica variabile a *step* di 1 MeV dal set di curve in figura 4.4. Tale valore è coerente con il vincolo della linea di fascio del CNAO, a valle della valutazione tecnica effettuata per il caso specifico [13]. I profili ottenuti sono riportati in figura 4.14, nella quale si nota come il SOBP della simulazione con la linea con *ripple filter* sia visibilmente più conforme rispetto a quello ottenuto con la linea senza *ripple filter*. Ciò è riconducibile essenzialmente a due fattori:

- da un lato, l'algoritmo di ottimizzazione, attraverso la determinazione del vettore delle fluenze, 'seleziona' già un numero minore di curve da sovrapporre nel caso di linea con *ripple filter*, presentando molti valori nulli; per visualizzare questo comportamento, è possibile osservare come i singoli picchi rappresentati nelle figure 4.13b e 4.14b relative alla linea con *ripple filter* presentino meno differenze rispetto al confronto tra i singoli picchi delle figure 4.13a e 4.14a della linea senza *ripple filter*;

- dall'altro lato l'allargamento dei picchi dovuto all'utilizzo del *ripple filter* consente di minimizzare le oscillazioni sul picco allargato che possono essere attribuite a variazioni, di qualsiasi natura, sui singoli picchi; la presenza del filtro attenua le variazioni conseguenti all'introduzione di un cambiamento dei

parametri del piano di qualsiasi natura, come la presenza di incertezze legate al posizionamento del paziente, al *range* dei protoni, all'energia del fascio.

Il risultato è l'ottenimento di un profilo più omogeneo, sicuramente più favorevole dal punto di vista dell'attuazione del trattamento: sebbene da una prima osservazione dei parametri in uscita dall'algoritmo di ottimizzazione sembrerebbe che l'introduzione del *ripple filter* non aggiunga vantaggi in termini di conformità della dose, il suo utilizzo diventa determinante in termini di robustezza e flessibilità del piano di trattamento. Gli effetti di una qualsiasi variazione dei parametri del piano risultano attenuati e il profilo di dose più omogeneo, come mostrato nel caso in cui si è costretti ad aumentare, per ragioni di natura tecnica, lo step di energia nell'irraggiamento dei *voxel* collocati a differente profondità durante la scansione attiva del bersaglio.

## 4.3 Caso clinico 'Adenoma'

Nelle simulazioni riguardanti il caso clinico 'Adenoma' [17] il bersaglio consiste in un adenoma ipofisario, irraggiato utilizzando la linea di fascio con e senza *ripple filter*. I dati geometrici della CT e del *target* sono riportati in tabella 4.2. A differenza del caso del fantoccio ad acqua, il bersaglio considerato ha una forma più complessa ed è costituito da 5 *slice* inserite in corrispondenza delle *slice* 14, 15, 16, 17, 18 della CT. Il numero di *voxel* è variabile in ciascuna *slice* ed è pari a 159, 169, 166, 146, 72 nell'ordine di $k$ crescente.

| Adenoma | | |
|---|---|---|
| dimensioni CT | 320 x 320 *pixel* | 52 *slice* |
| risoluzione CT [mm] | 1.2191 x 1.2191 x 3.0 | |
| dimensioni *target* | 712 *voxel* | 5 *slice* |

Tabella 4.2: Dati geometrici relativi al caso 'Adenoma'

La direzione di irraggiamento che è stata ritenuta più conveniente dal punto di vista della posizione del bersaglio è quella orizzontale, con sorgente di coordinate:

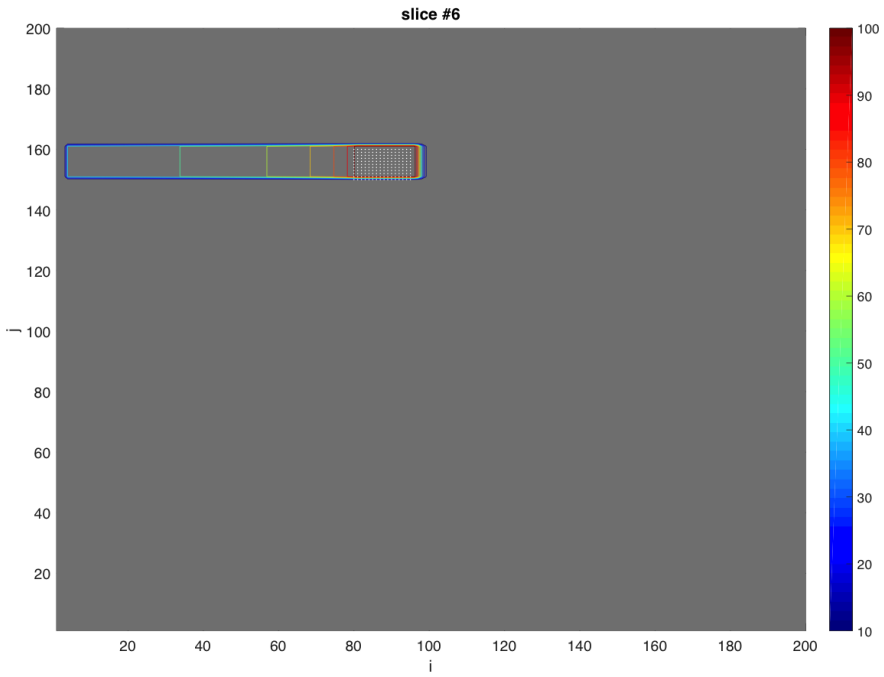
$$x = -100\,\text{cm} \qquad y = 18.9\,\text{cm} \qquad z = 4.5\,\text{cm}$$

con $y$ e $z$ coincidenti con le corrispondenti coordinate dell'isocentro del *target*.

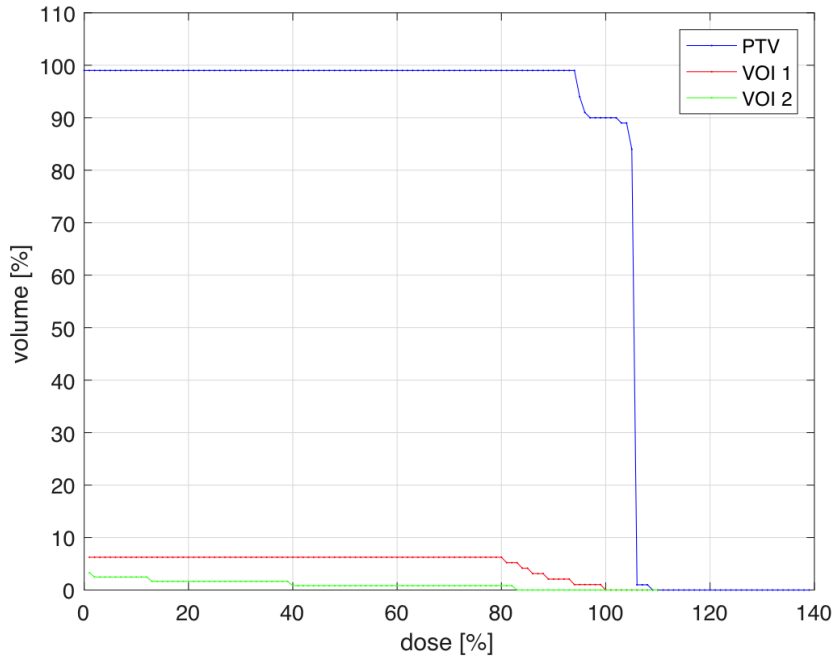
Dal confronto tra i risultati relativi ai due modelli di linea di fascio utilizzati, come per la simulazione del fantoccio ad acqua, la linea con *ripple filter* risulta, a prima vista, meno vantaggiosa. Ciò è osservabile ad esempio nella figura 4.17 che illustra il profilo di deposizione di energia per unità di percorso, relativamente alla coordinata $j = 156$ della *slice*#15 del bersaglio. La dimensione laterale del *target* in corrispondenza di tali coordinate risulta coperta con un buon grado di conformità in entrambi i casi. Tuttavia il profilo della linea con *ripple filter* è più irregolare e presenta una discesa meno ripida nella regione successiva al picco, a causa delle aumentate interazioni delle particelle all'interno del filtro e, in modo particolare, del fenomeno dello *straggling*.

La presenza di questa sorta di 'coda' finale si osserva, in maniera più marcata, anche nella rappresentazione delle curve isodosi (figura 4.18): nel caso in cui siano presenti dei volumi di interesse nella regione immediatamente posteriore al bersaglio, potrebbe essere opportuno riconsiderare la soluzione di inserimento del filtro nella linea di fascio. È da osservare, tuttavia, che le curve interessate dal fenomeno sono quelle relative a dosi dell'ordine del 30% (regione delle basse dosi) per cui l'inserimento del filtro può anche non essere considerato vincolante.

I grafici dei DVH di figura 4.19 forniscono un'informazione aggiuntiva sul livello di copertura del bersaglio nella regione delle dosi elevate, che risulta migliorativo nel caso di linea con *ripple filter*. Il profilo, infatti, è meno irregolare in quest'ultimo caso e tende in misura maggiore alla configurazione di copertura totale del bersaglio. Al variare delle specifiche cliniche richieste dal caso, quest'ultimo aspetto può avere un maggiore peso nella valutazione della bontà del piano di trattamento.

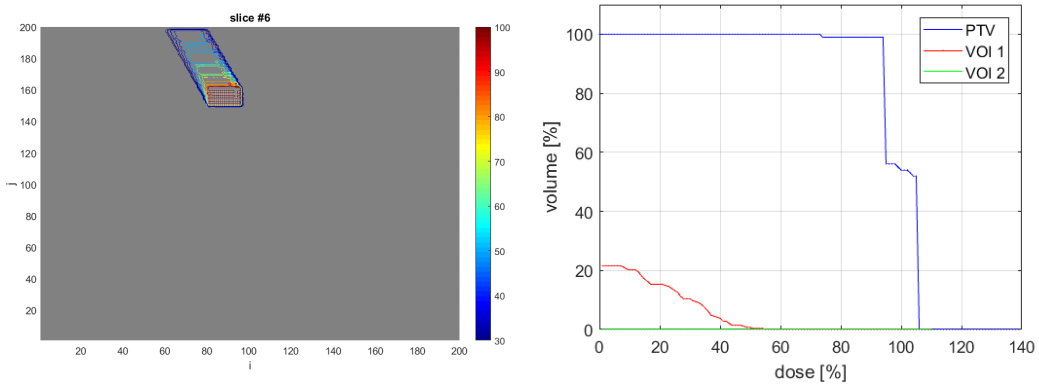



(a)



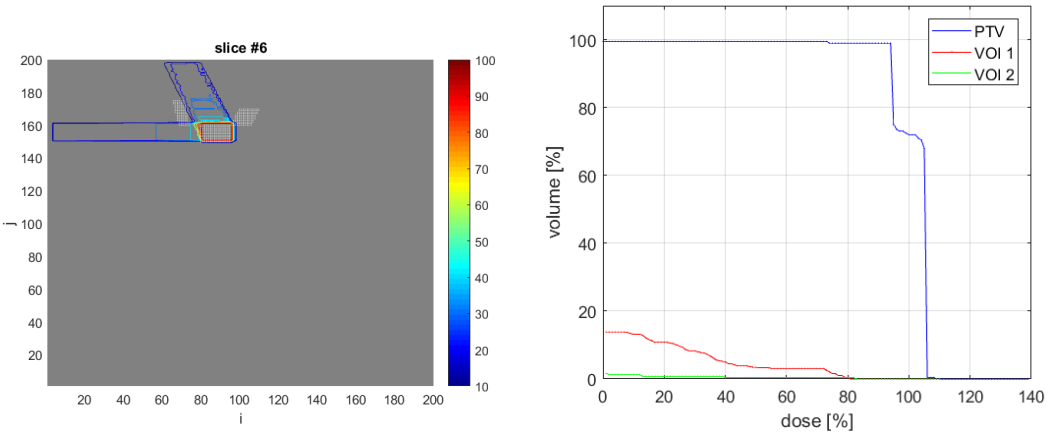

(b)

Figura 4.6: Curve isodose relative alla *slice* #5 (a) e DVH cumulativi della regione interna al *target* (PTV) e dei due VOI (b) (fascio orizzontale, linea senza *ripple filter*).



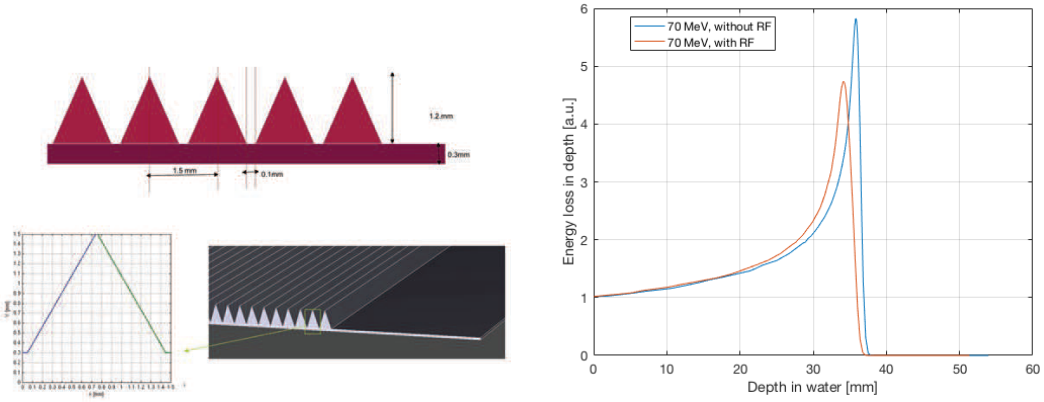

(a) (b)

Figura 4.7: Curve isodose relative alla *slice* #5 (a) e DVH cumulativi della regione interna al *target* (PTV) e dei due VOI (b) (fascio obliquo, linea senza *ripple filter*).



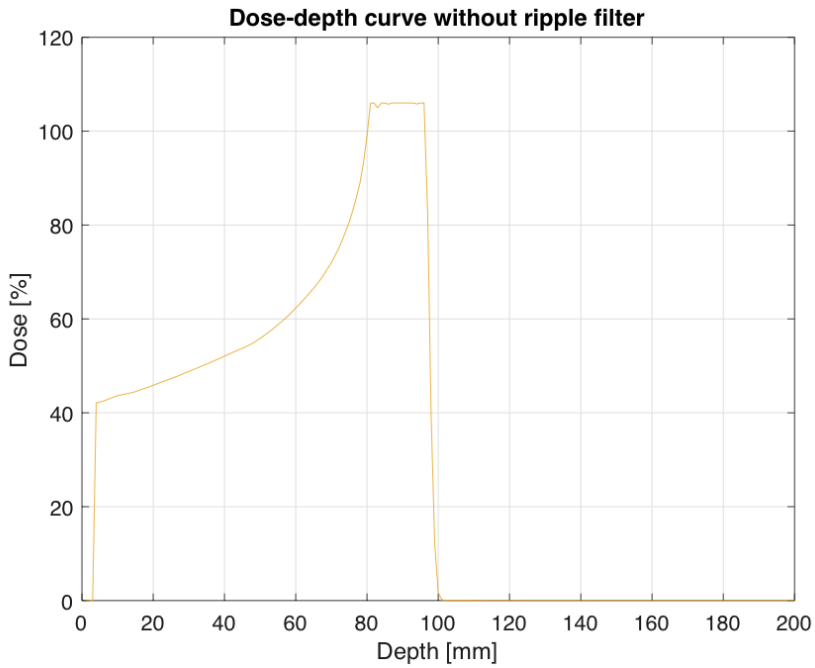

(a) (b)

Figura 4.8: Curve isodose relative alla *slice* #5 (a) e DVH cumulativi della regione interna al *target* (PTV) e dei due VOI (b) nel caso di somma dei due campi di irraggiamento, orizzontale e obliquo.

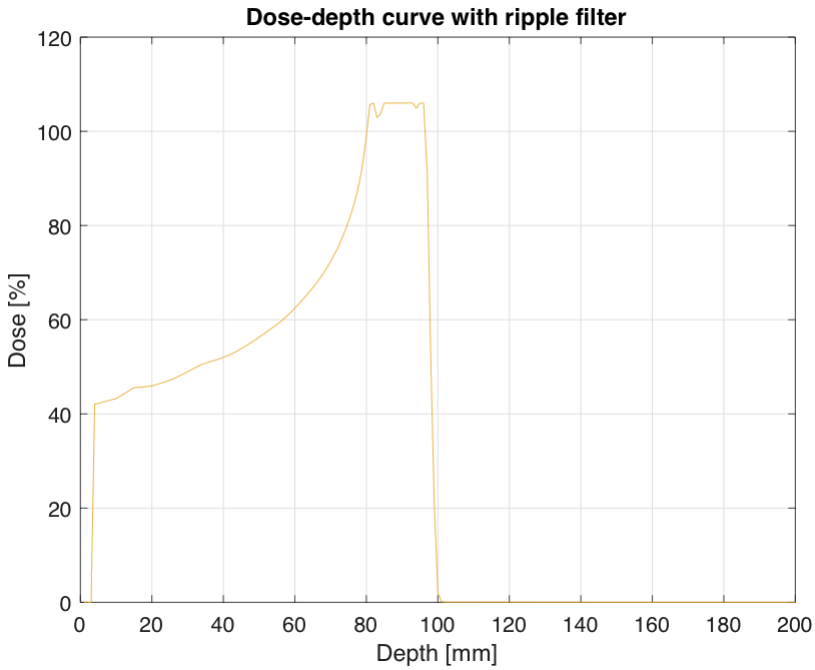



(a) (b)

Figura 4.9: Geometria del *ripple filter* del CNAO [4] (a) e effetto sul profilo di energia depositata in funzione della profondità nei dati di libreria per un fascio di protoni da 70 MeV (b).

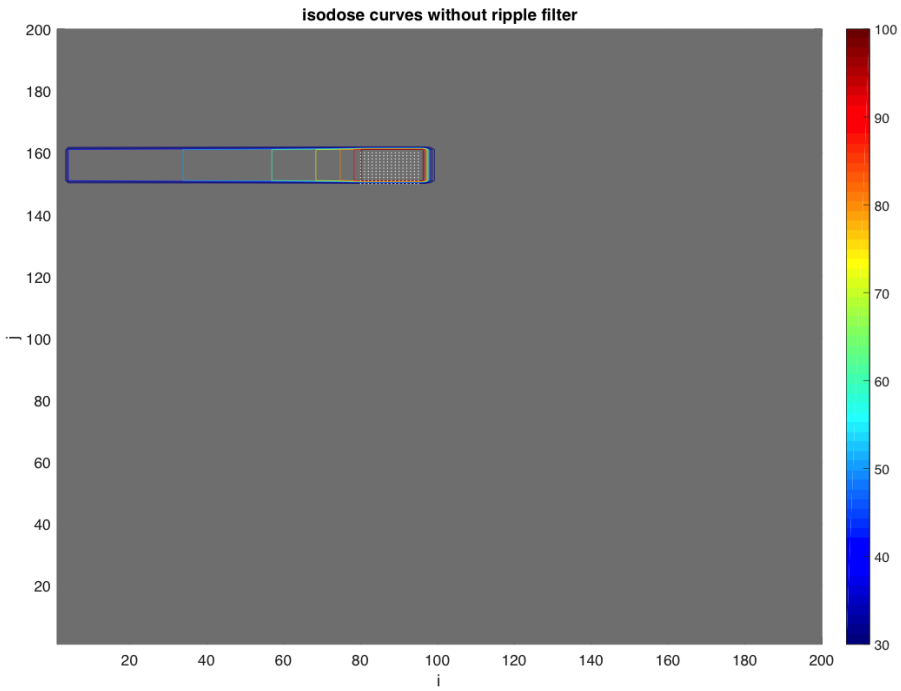



(a)

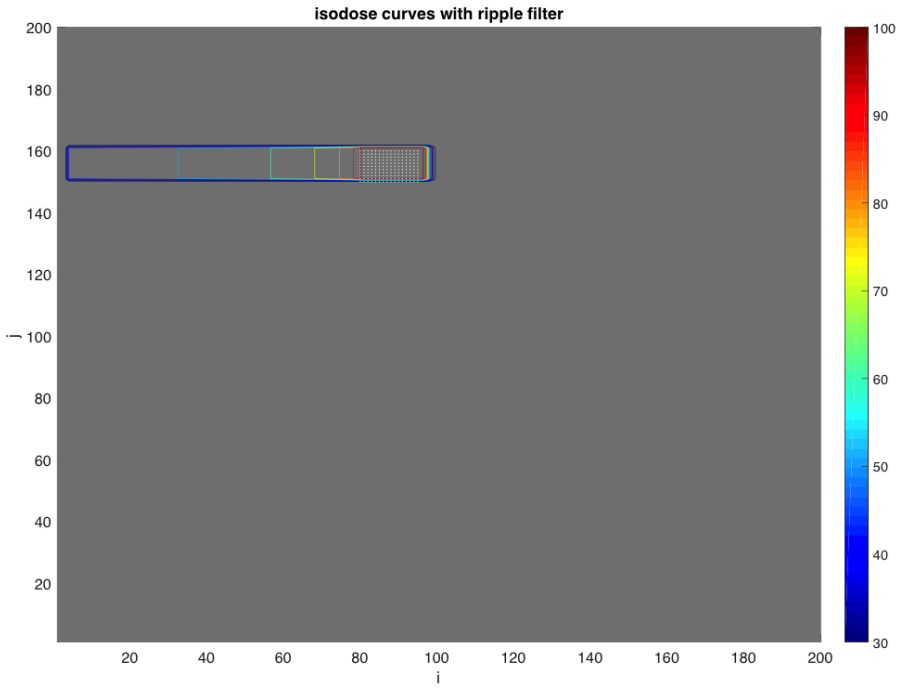



(b)

Figura 4.10: Confronto tra i profili di dose in profondità ottenuti con simulazione senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b).

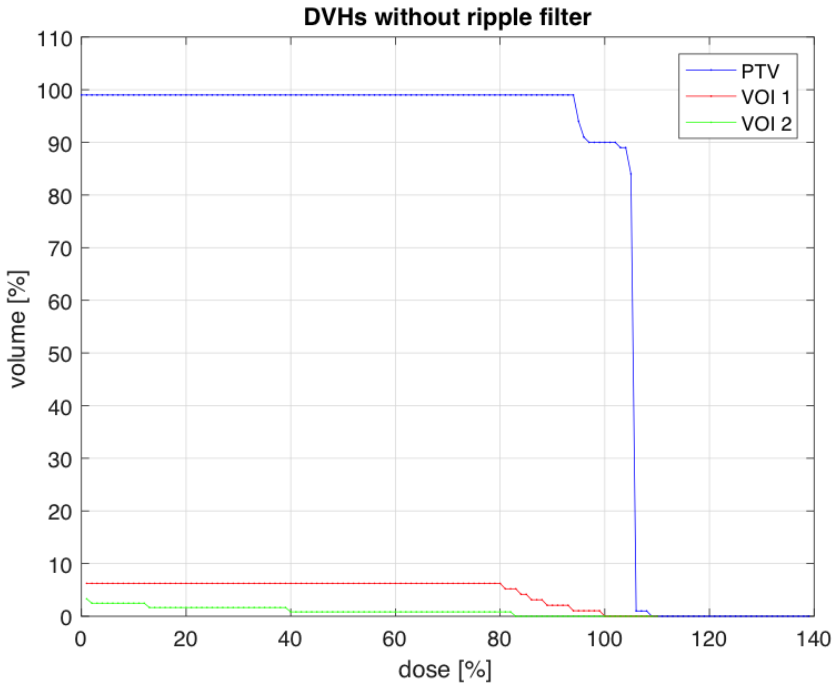



(a)

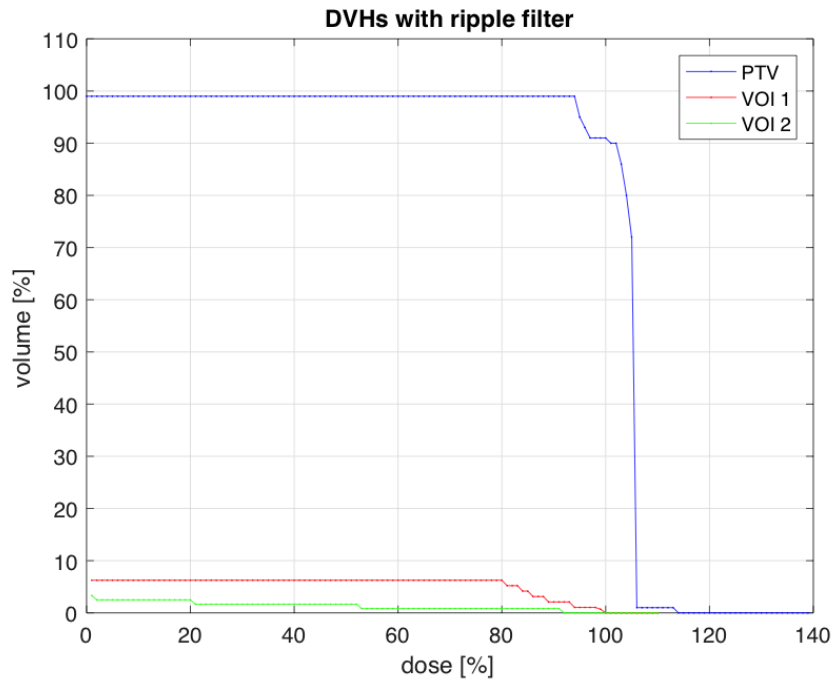



(b)

Figura 4.11: Confronto tra le curve isodose ottenute con simulazione senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b). La dose è espressa in [%].

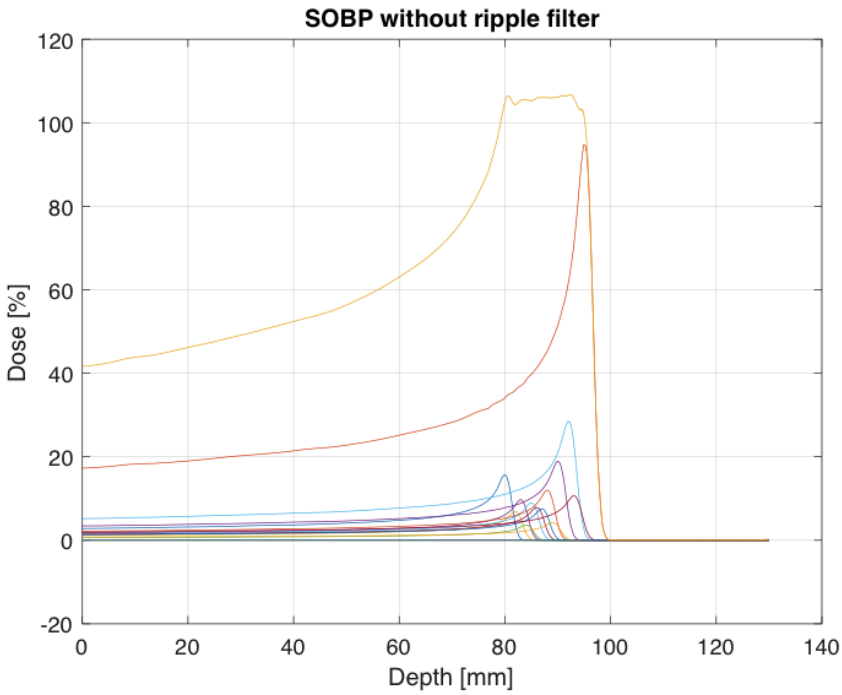



(a)

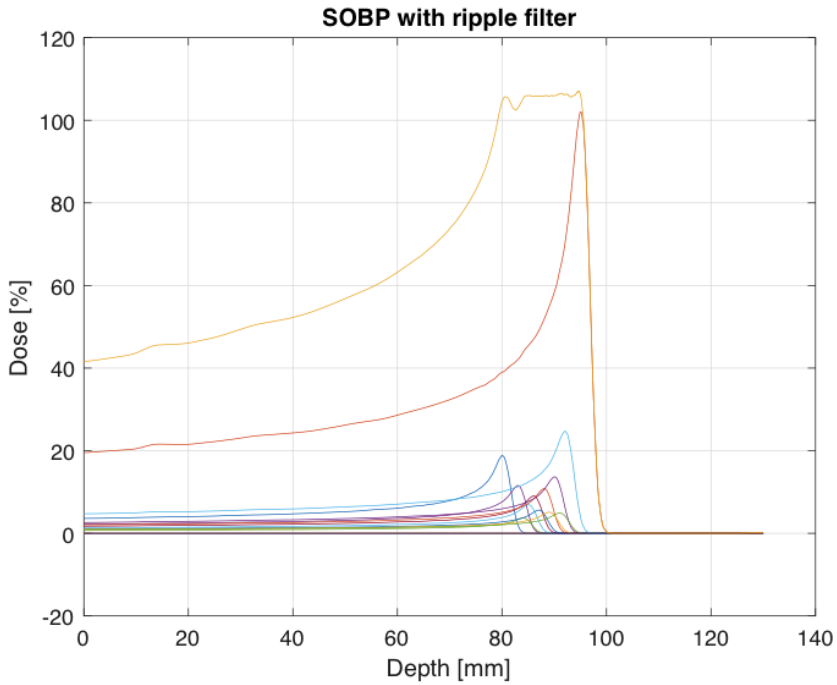



(b)

Figura 4.12: Confronto tra i DVH ottenuti con simulazione senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b).

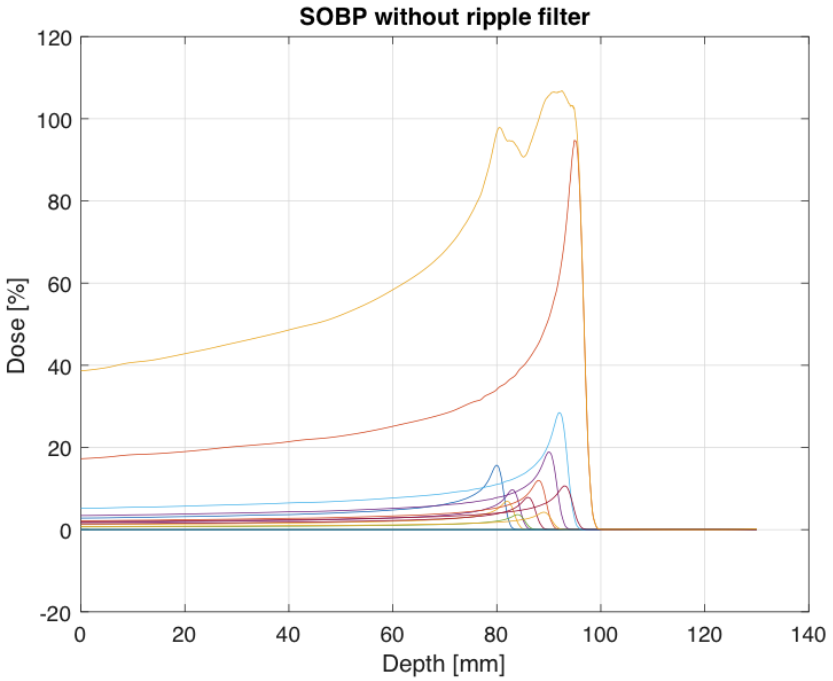



(a)

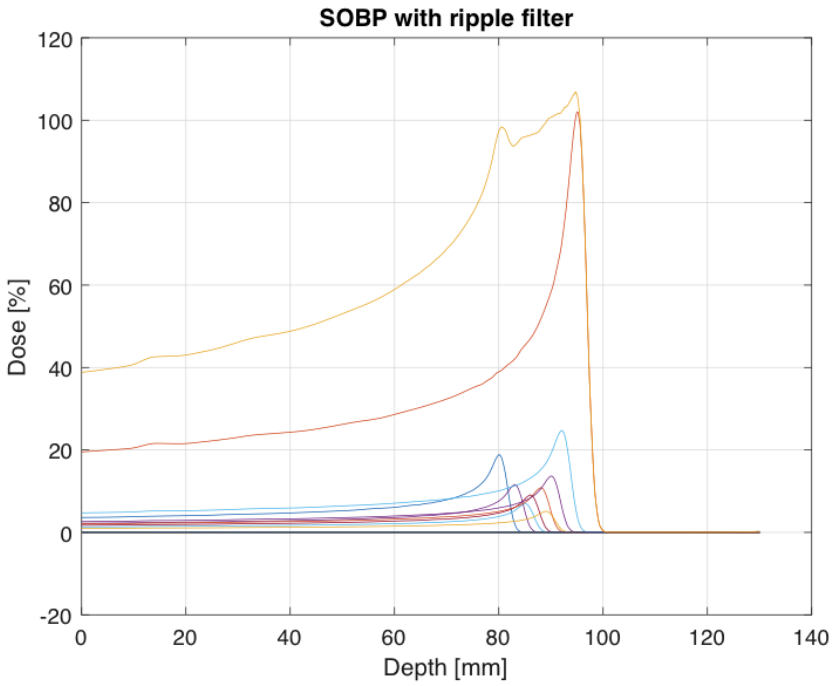



(b)

Figura 4.13: Confronto tra i picchi di Bragg allargati ricostruiti in fase di *post-processing* relativi alla linea senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b).




(a)




(b)

Figura 4.14: Esempio di SOBP ottenuto per un numero ridotto di valori di energia cinetica del fascio consentiti, relativamente alla linea senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b).

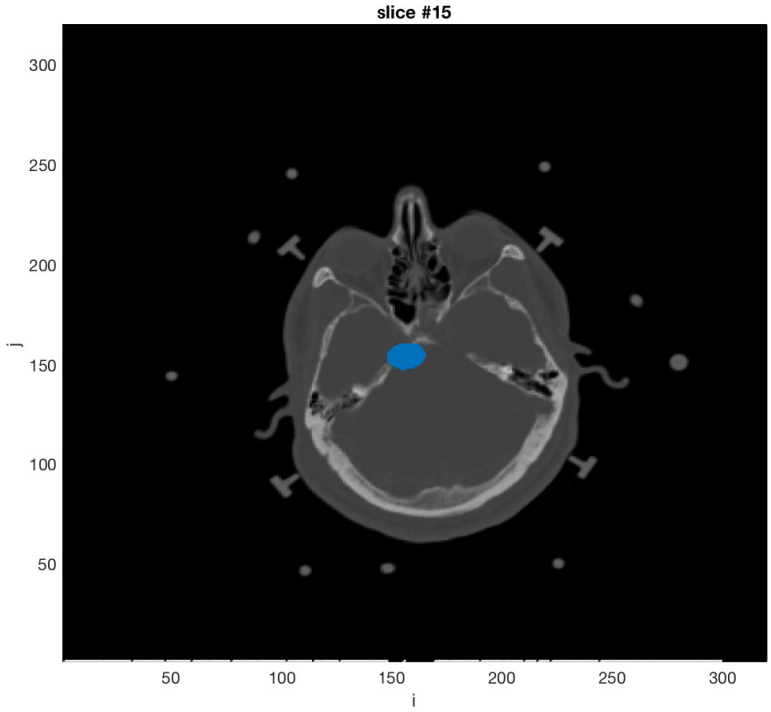
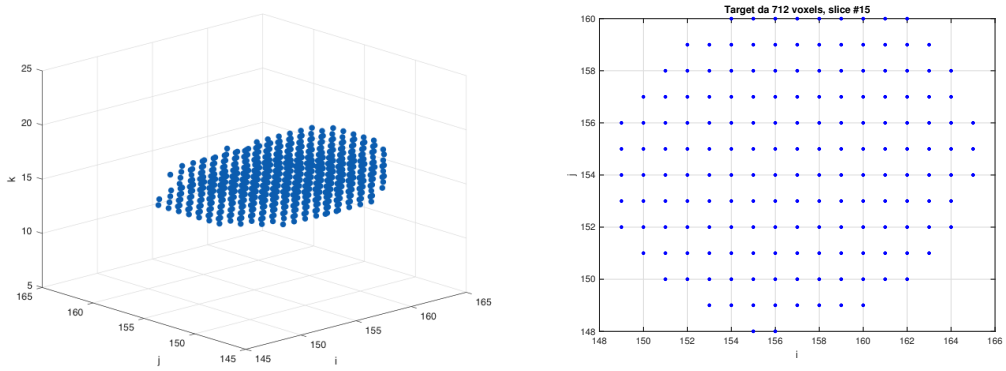
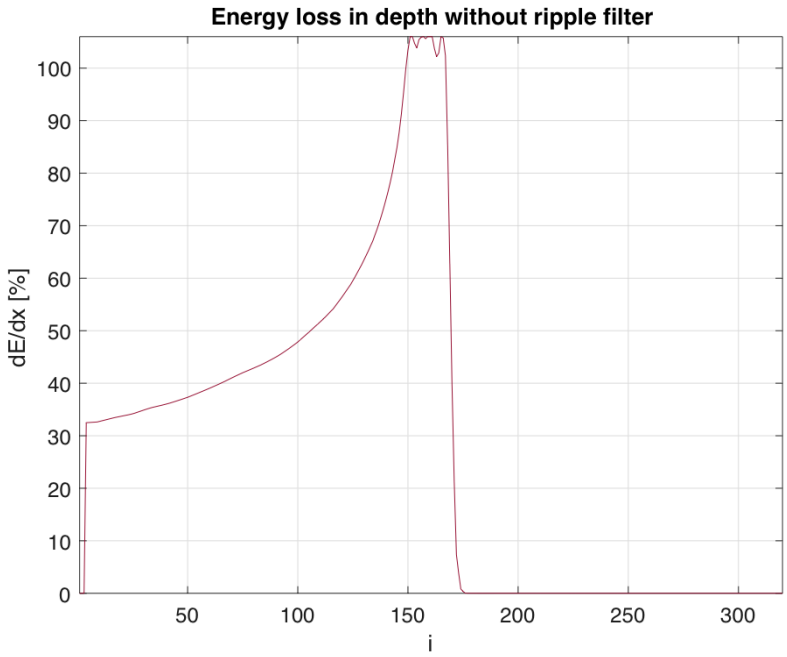



Figura 4.15: Rappresentazione del *target* nella *slice* #15 della CT del caso 'Adenoma'.

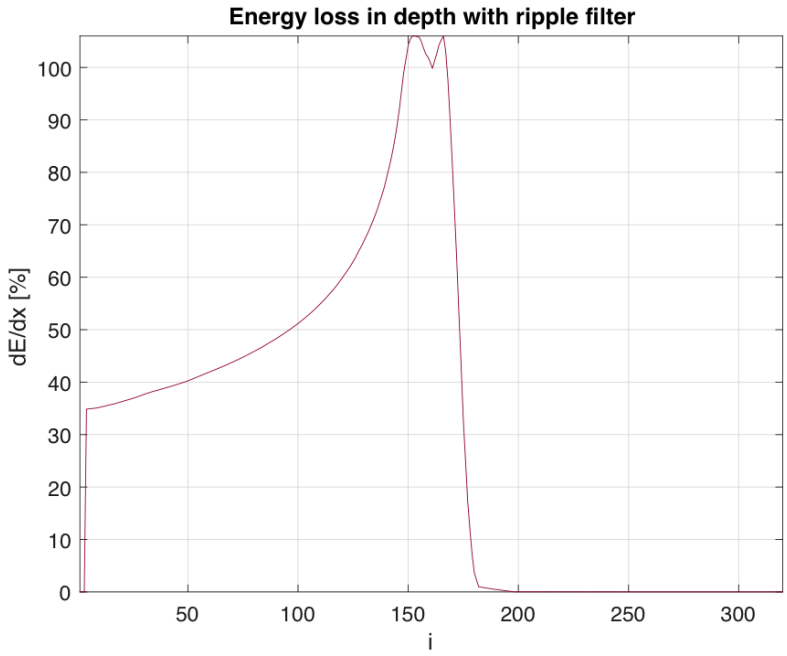



(a) (b)

Figura 4.16: Rappresentazione tridimensionale del *target* (a) e bidimensionale della *slice* #15 da 169 *voxels* (b) per il caso 'Adenoma'.

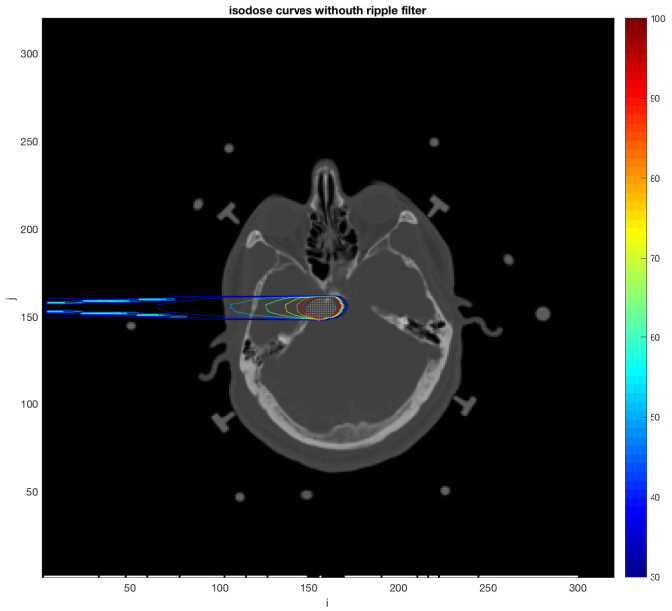



(a)

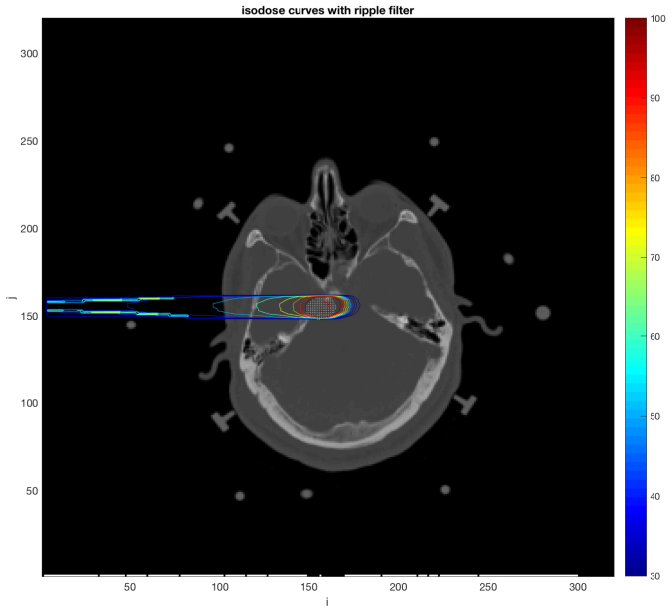



(b)

Figura 4.17: Confronto tra i profili di dose in profondità ottenuti con simulazione senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b) per il caso 'Adenoma' (*slice* #15, $j = 156$).

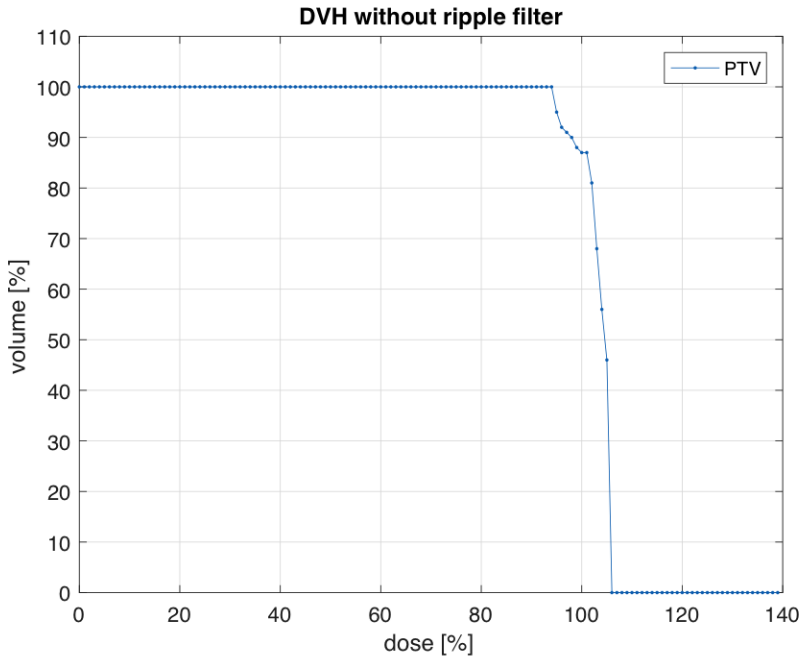



(a)

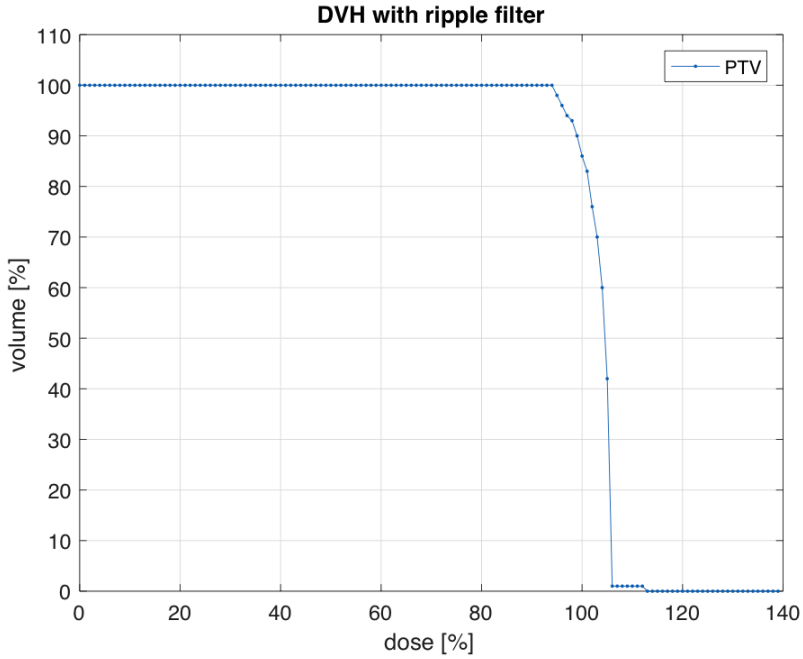



(b)

Figura 4.18: Confronto tra le curve isodose ottenute con simulazione senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b) per il caso 'Adenoma' (*slice #15*). La dose è espressa in [%].




(a)




(b)

Figura 4.19: Confronto tra i DVH ottenuti con simulazione senza *ripple filter* (a) e con *ripple filter* (b) per il caso 'Adenoma'.

# Capitolo 5

# Conclusioni

Il Sistema di Pianificazione del Trattamento e, al suo interno, gli algoritmi di pianificazione inversa consentono di ottenere in breve tempo i risultati su cui vengono impostati i parametri del fascio in sede di terapia. L'interpretazione di tali risultati è alla base di una corretta valutazione del piano da parte dello specialista in fisica medica e del medico radioterapista e nel presente lavoro ne sono state evidenziate alcune criticità.

Il modello della linea di fascio è il punto di partenza per l'ottenimento dei dati di libreria su cui vengono interpolati i valori di energia ottimali: si è visto come l'inserimento del *ripple filter*, strumento di modulazione passiva il cui scopo è di attenuare le oscillazioni presenti nel picco di Bragg allargato mediante l'allargamento dei singoli picchi, abbia comportato una variazione più o meno marcata dei risultati in uscita da *Planit*.
In particolare, nella simulazione dell'irraggiamento del fantoccio ad acqua, i risultati della linea di fascio con *ripple filter* non differiscono sensibilmente da quelli ottenuti dalla linea di fascio senza *ripple filter*. Una rappresentazione grafica a più alta risoluzione, in una ulteriore fase di rielaborazione dei risultati, ha messo in risalto delle oscillazioni maggiori nella regione del picco di Bragg allargato, informazione che risulta praticamente persa nel profilo di dose in uscita dal programma. Ciò è dovuto all'operazione di integrazione della dose all'interno di ciascun *voxel*, precedente l'algoritmo di ottimizzazione.

Nella simulazione con irraggiamento con due campi di differenti direzioni del fantoccio ad acqua, si è visto come sia possibile ridurre la dose totale rilasciata ai

volumi di interesse scegliendo opportunamente la direzione dei fasci. La scelta delle direzioni all'interno di *Planit* è effettuata a valle dell'individuazione della posizione relativa di *target* e VOI da parte dell'operatore, essendo l'ottimizzazione effettuata un singolo campo alla volta, quindi costituisce una sorta di vincolo esterno all'algoritmo che non ne viene dunque influenzato in termini di affidabilità del risultato ottenuto.

La presenza del *ripple filter* provoca un andamento meno ripido della decrescita della dose nella regione successiva al picco: ciò è la causa della presenza di una sorta di coda, visibile in maniera più marcata nel confronto tra le curve isodose. Nell'adozione della linea di fascio con *ripple filter* della successiva simulazione del caso clinico 'Adenoma', si è osservato questo comportamento in maniera più evidente. Questo aspetto può essere, dunque, discriminante nella scelta di utilizzare o meno il filtro, nel caso ad esempio della presenza di organi a rischio nelle regioni immediatamente posteriori al bersaglio.

Con riferimento alla tecnica di scansione attiva del bersaglio, come quella della linea di fascio utilizzata, nella scelta del minimo *step* di modulazione in energia tra due spillamenti consecutivi dall'acceleratore intervengono una serie di vincoli tecnici che possono portare a ridurre i valori di energia cinetica consentiti a beneficio di una corrispondente riduzione dei tempi di trattamento. Tali scelte sono effettuate dall'*équipe* di tecnici e fisici coinvolti in tutte le fasi di generazione del fascio, dall'iniezione nell'acceleratore, al trasporto, alla distribuzione finale al paziente e devono essere comunicate anche in sede di pianificazione del trattamento. Per visualizzarne l'effetto a livello teorico, si sono selezionati i fasci di energie variabili a *step* di 1 MeV circa, vincolo realistico della linea di fascio adottata e si è costruito il picco di Bragg allargato corrispondente. Il risultato ottenuto dalla linea con *ripple filter* è decisamente migliore di quello relativo alla linea senza *ripple filter* e restituisce un profilo di dose depositata più uniforme nella regione del SOBP. L'inserimento del filtro, inoltre, consente di attenuare le disuniformità presenti nei singoli picchi derivanti da altre cause a vantaggio di una minore sensibilità dell'algoritmo alla presenza di incertezze di qualsiasi altra natura (posizionamento del paziente, determinazione del *range*). Queste considerazioni non sono immediatamente osservabili dai risultati in uscita dall'algoritmo di ottimizzazione e possono avere importanti ripercussioni in termini di valutazione dei risultati clinici attesi da una data linea di fascio. In fase di elaborazione dell'algoritmo di ottimizzazione nei TPS, è dunque auspicabile che si

tenga conto della specificità delle risorse del committente, estremamente variabili da un centro di trattamento a un altro. Quest'aspetto potrebbe essere inserito all'interno di un processo di ottimizzazione multi-obiettivo che tenga conto in termini prioritari dei vincoli imposti dalle reali esigenze di un dato centro di trattamento.

# Bibliografia


[1] U. Amaldi et al. «Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs». In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* (2010).

[2] N. Arbor et al. «Monte Carlo comparison of x-ray and proton CT for range calculations of proton therapy beams». In: *Physics in Medicine & Biology* (2015).

[3] M. Belli et al. *Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica. Relazione sulle ricerche di biofisica, radiobiologia, dosimetria e sviluppo dei piani di trattamento e degli strumenti informatici.* Rapp. tecn. Istituto Superiore di Sanità, 2004.

[4] F. Bourhaleb, A. Attili e G. Russo. «Monte Carlo Simulations for Beam Delivery Line Design in Radiation Therapy with Heavy Ion Beams». In: *Applications of Monte Carlo Methods in Biology, Medicine and Other Fields of Science.* A cura di Charles J. Mode. IntechOpen, 2011.

[5] F. Bourhaleb et al. «A treatment planning code for inverse planning and 3D optimization in hadrontherapy». In: *Computers in Biology and Medicine* (2008).

[6] F. Bourhaleb et al. «Monte Carlo simulations of ripple filters designed for proton and carbon ion beams in hadrontherapy with active scanning technique». In: *Journal of Physics: Conference Series* (2008).

[7] CERN. «Proceedings of the CAS-CERN Accelerator School on Accelerators for Medical Applications». In: *CERN Yellow Reports: School Proceedings, Vol 1 (2017)* (2017).

[8] M. Ciocca et al. *Physical and dosimetric beam characterisation protocol at Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO).* 2013.

[9] D. Cussol. *Nuclear Physics and Hadrontherapy.* LPC Caen, ENSICAEN, Universite de Caen Basse-Normandie, IN2P3/CNRS. 2011.

[10] M. A. Flower, cur. *Webb's Physics of Medical Imaging.* CRC Press Taylor & Francis Group, 2012.

[11] S. Giordanengo et al. «The CNAO dose delivery system for modulated scanning ion beam radiotherapy». In: *Medical Physics* (2015).

[12] Particle Therapy Co-Operative Group. *Facilities in operation; facilities under construction; facilities in planning stage; patient statistics.* URL: `www.ptcog.ch/`.

[13] *Internal Report I-See for CNAO commissioning.* 2013.

[14] M. Jermann. «Particle Therapy Statistics in 2014». In: *International Journal of Particle Therapy* (2015).

[15] Faiz M. Khan e John P. Gibbons. *Khan's The Physics of Radiation Therapy.* Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

[16] G. F. Knoll. *Radiation Detection and Measurement - 4th ed.* John Wiley & Sons, Inc., 2010.

[17] M. Krengli et al. «Treatment Planning Comparison of Photon IMRT, Active and Passive Proton Therapy, and Carbon Ion Therapy for Treatment of Head and Neck Tumors». In: *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* (2006).

[18] C.-M. C. Ma e T. Lomax, cur. *Proton and Carbon Ion Therapy.* CRC Press Taylor & Francis Group, 2013.

[19] *Nuclear Physics for Medicine.* NuPECC - Nuclear Physics European Collaboration Committee. 2014.

[20] H. Paganetti. *Proton Beam Therapy.* IOP Publishing, 2017.

[21] H. Paganetti. *Proton Therapy Physics.* Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. Taylor & Francis, 2011.

[22] M. Pelliccioni. *Fondamenti fisici della radioprotezione.* Pitagora Editrice Bologna, 1993.

[23] E. B. Podgorsak. *Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students*. Rapp. tecn. International Atomic Energy Agency, 2005.

[24] P. Scalliet e J. Gueulette. «Radiobiological Characterization of Clinical Proton and Carbon-Ion Beams». In: *CERN Yellow Reports: School Proceedings, Vol 1 (2017): Proceedings of the CAS-CERN Accelerator School on Accelerators for Medical Applications* (2017).

[25] W. Schneider, T. Bortfeld e W. Schlegel. «Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions». In: *Physics in Medicine & Biology* (2000).

[26] J. Spanier e E. M. Gelbard. *Monte Carlo Principles and Neutron Transport Problems*. Addison-Wesley Publishing Company, 1969.

[27] P. Symonds et al. *Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy - 7th ed.* Elsevier, 2012.

[28] S. Webb. *The Physics of Conformal Radiotherapy, Advances in Technology.* Institute of Physics Publishing Bristol e Philadelphia, 1997.

[29] U. Weber e G. Kraft. «Design and construction of a ripple filter for a smoothed depth dose distribution in conformal particle therapy». In: *Physics in Medicine & Biology* (1999).